

# İmplant Edilebilen Polimerik İlaç Salım Sistemlerine Genel Bakış

## Overview on Implantable Polymeric Drug Delivery Systems: Review

Evren ALĞIN YAPAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.11.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.01.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Evren ALĞIN YAPAR  
Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,  
Söğütözü Mah.  
2176. Sok. No:5 Kat: 6 06520  
Çankaya, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
algin@pharmacy.ankara.edu.tr

**ÖZET** Gelişen teknoloji ile tıp alanında artan beklentiler doğrultusunda uzun süreli lokal veya sistemik etki veya tedavi istenen uygulamalarda, dozaj formlarının kontrollü salım sağlayan sistemler olarak, özellikle de implant formunda tasarlanması önem kazanmıştır. İmplant olarak tasarlanma ile karaciğerden ilk geçiş etkisine uğrayan etkin maddelerin kaybının önlenmesi, yan etkilerinin azaltılması gibi avantajlar ve oral yolla verilmiş karşılaşılan gastrointestinal sistemden etkilenme ve burada sınırlı bir süre tutulabilmeden kaynaklanan dezavantajlar, klasik dozaj formlarının neden olduğu kan seviyelerindeki dalgalanmalar ve buna bağlı dezavantajlar da giderilmiş olmaktadır. Beşerî alanda olduğu kadar veteriner alanda da önem kazanan bu dozaj formlarının veteriner alandaki uygulamaları tedavi yanında hayvancılık sektörünün gelişmesine de önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Polimerik implant sistemleri modern terapötik sistemler olarak lokal ve sistemik etkili etkin maddelerin uzun süreli verilmesine olanak sunması ve özellikle de biyolojik olarak parçalanabilenler açısından geri alınma zorunluluğunun olmaması açısından tedavide teknoloji çağının dozaj formları arasında yer almakta olup fizyolojik uyum ve güvenilirliklerinde artış, maliyetlerinde azalış sağlanması ile kullanımları yaygınlaşmakta ve bu alandaki gelişmelere her gün yenileri eklenmektedir. Bu derlemede, implante edilebilen polimer içeren ilaç salım sistemleri, implantların genel özellikleri, avantaj ve dezavantajları, biyolojik olarak geçimlilikleri, ilaç salım mekanizmaları, kullanılan polimerler ve özellikleri, performanslarına etki eden faktörler, yerleştirilme teknikleri ve klinik uygulamaları yönünden genel olarak anlatılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç implantları; polimerler; ilaç dağıtım sistemleri

**ABSTRACT** In line with the growing expectations with developing technology in the medical field long-lasting local or systemic effect or treatment requested applications, designing of dosage forms as controlled released systems particularly in implant forms has gained importance. Designed as implant have provided some advantages like loss with first pass metabolism and reducing side effects of active substance, and have obviated some disadvantages like exposure to the gastrointestinal system, limited pass time via oral way and fluctuations in blood levels with drawbacks caused by classic dosage forms. These dosage forms also become important in the veterinary field, as well as the humane field and their applications in veterinary field have provided significant contributions to the development of livestock sector in addition to treatments. Polymeric implant systems providing the opportunity of local and systemic medication with modern therapeutic systems for long-term effective active substances and, in particular, biodegradable types remove the necessity of rout out of the system in terms of patient comfort make them dosage forms of technology revolution. Additionally their usages have become widespread by increase in their physiological compliance and reliableness, decrease in their costs and new ones are added day by day to the developments of this field. In this review, implantable polymer including drug delivery systems are defined in general in terms of general properties of implants, advantages and disadvantages, biocompatibilities, mechanisms of drug delivery, used polymers and thier properties, factors effective on their performance, their placing practices and clinic applications.

**Key Words:** Drug implants; polymers; drug delivery systems

**S**on yıllarda gelişen teknoloji ile artan beklentiler doğrultusunda tıp alanında uzun süreli etki veya tedavi istenen uygulamalarda, dozaj formlarının kontrollü salım sağlayan sistemler olarak, özellikle de implant formunda tasarlanması önem kazanmıştır. Kontrollü ilaç salımının temel amacı, farmakolojik olarak aktif yapıların, yeni bir sistem veya veriliş yoluna göre, yapısını veya fiziksel parametrelerini yeniden düzenleyerek fizikofarmasötik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmektir. Bu amaçla etkin maddenin etki süresinin, tasarım özelliği ve de molekülün kinetik bir özelliği haline getirilmesi istenmektedir. Genellikle dozlama aralığı, etkin madde molekülünün modifiye edilerek eliminasyon hızının azaltılması veya ilaç şeklinden salımının modifiye edilerek absorpsiyonunun uzatılması ile arttırılabilmektedir. Kontrollü salım (controlled release) yapan sistemler, salım hızları önceden planlanan ve belirlenen sürede sıfır derece kinetikle etkin madde salımını sağlayan sistemler olarak tanımlanmakla beraber kontrollü salım ve sürekli etki genişletilmiş/uzatılmış salım (extended release) altında yer almaktadır.<sup>1</sup> Kontrollü salım yapan dozaj formunun implant olarak tasarlanması ile de karaciğerden ilk geçiş etkisine uğrama gibi nedenlerle etkin madde kaybının önlenmesi, dolayısıyla dozunun düşürülmesi, yan etkilerinin azaltılması gibi avantajlar elde edilmiş olmakta ve oral yolla verilişte karşılaşılan etkin maddenin gastrointestinal sistemden etkilenmesi ve dozaj formunun burada sınırlı bir süre tutulabilmesinden kaynaklanan dezavantajlar da giderilmiş olmaktadır.<sup>2,3</sup>

## İMLANT SİSTEMLER

İmplant sistemler gelişim sürecinde, özellikle oral yoldan verilemeyen ve terapötik aralığı çok geniş olan etkin maddeler için bir veriliş yolu olarak denenmeye başlanmıştır. Etkin madde molekülünün yapısına ve biyolojik faktörlere bağlı olarak etkin maddenin, etki bölgesine ulaşmaması veya %100 oranında kayba uğradığı durumlar saptanmış ve bunu önlemenin bir yolu olarak etki bölgesine doğrudan veya çevresine ilaç uygulamasına gidilmiştir. Klasik dozaj formları (suppozituar, göz damlası, inhalasyon aerosolleri vb.) ile daha önceleri bu tedavi

şekli sağlanmaya çalışılmış ancak kan seviyelerindeki dalgalanmalar ve yan etkiler gibi problemler ile karşılaşılması nedeniyle ilaç salımını kontrol eden dozaj formlarının geliştirilmesine gidilmiştir.<sup>4,5</sup> Bölgesel etkili implante edilebilen kontrollü ilaç salımı yapan sistemlerin başlangıcı 1800`lü yıllara dayanmakta olup, ilk basit implantlar etkin maddenin sıkıştırılması ile deri altına yerleştirilen pelletler halinde hazırlanmıştır. 1964`te ilaç salımını uzatmak amacıyla silikonlar kullanılmaya başlanmış, 1990`larda ise insanlar için kullanılmak üzere biri silikon diğeri laktid/glikolit kopolimer yapıları iki farklı implant sistemi piyasaya sunulmuştur.<sup>4,6,7</sup>

## İMLANT SİSTEMLERİN AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

### AVANTAJLARI

- Etkin madde salımını sabit hızla sağlayarak düzgün kan seviyesi oluşturur, buna bağlı olarak kan seviyesinde meydana gelebilen dalgalanmaların neden olduğu yan etkilerin azaltılması veya yok edilmesi sağlanır.
- Terapötik etki için daha az miktarda total etkin madde kullanılması sağlanır.
- Etkin maddeler etki bölgesine en yakın yerde salınarak, vücudun diğer bölgelerinde meydana gelebilecek yan etkiler minimuma indirilmiş olur.
- Hızla metabolize olan, fizyolojik ortama dayanıksız veya *in vivo* yarı ömrü kısa olan etkin maddeler bu veriliş yolu ile korunabilir.
- Diğer ilaç veriliş yolları ile verilemeyen veya uyumu zor olan etkin maddeler için bu sistemler kullanılabilir.
- Vücuda verilmiş olan ilacın neden olduğu şiddetli allerji veya yan etki durumunda ilacın vücuttan uzaklaştırılması ve etki veya yan etkinin durdurulması parenteral, oral vb. veriliş yollarından daha kolay sağlanabilir.
- Etkin maddenin aktif formu sadece intravenöz yolla verilebiliyorsa, tekrarlanması gereken dozlamalar düşünüldüğünde, bir kez uygulanması açısından implant sistemler tercih edilebilir.<sup>4</sup>

## DEZAVANTAJLARI

- İmplantlar için kullanılan materyaller toksik veya biyolojik olarak geçimsiz olabilmektedir.
- İmplantların özellikle biyolojik olarak aşınanları (biyodegradabl) zararlı yan ürünler meydana getirebilmektedir.
- Biyolojik olarak aşınmayan (non-biyodegradabl) implantların yerleştirilmesi ve geri alınması küçük de olsa cerrahi bir işlem gerektirmektedir.
- İmplantlar, ağrı veya rahatsızlık verebilmektedir.
- implantlarda etkin madde sızması veya kontrolsüz etkin madde salımı olabilmektedir.
- İmplantların maliyeti malzeme ve üretim yöntemleri nedeniyle yüksek olmaktadır.<sup>4</sup>

## İMLANTLARIN BİYOLOJİK OLARAK GEÇİMLİLİĞİ

Genellikle polimerik bir implant sistemin biyolojik olarak geçimliliğini etkileyen faktörler üç grupta değerlendirilmektedir, bunlar;

- i. polimerin fiziksel ve kimyasal özellikleri,
- ii. implantın hacim, şekil ve yüzey özellikleri,
- iii. implantın uygulandığı doku, organ ve canlı türüne bağlı özellikler.<sup>8</sup>

Son ürün olarak implantların polimeri de ihtiva edecek şekilde biyogeçimliliğine etki eden özellikleri detaylandırıldığında; implantın üretildiği materyal(ler), ilave edilen katkıları, üretim işlemi bulaşanları ve kalıntıları, implantın sızdırabileceği maddeler, parçalanma ürünleri, diğer bileşenler ve bunların son ürün implantla etkileşimleri, implantın fiziksel ve şekilsel özellikleri göz önüne alınması gereken faktörlerdir.<sup>9</sup> İmplantlar fiziksel özelliklerine bağlı olarak epitelyal enkapsülasyon, kalınlaşan bağ dokusunun fibröz kapsül oluşturması ve dev hücrelerin (giant cells) varlığı ile karakterize cevaplar oluştururken, kimyasal özelliklerine bağlı olarak da epitelyal büyümede inhibisyon, bağ dokuda enflamasyon ve epitelyal hipertrofi, histamin deşarjına bağlı allerji, doku granülasyonu ve ödem oluşumuna, ayrıca im-

plant materyallerinin üretiminde yer alan bazı katkı maddeleri (polimerizasyon vb. işlemlerde kullanılan) de antijenik özellik göstererek epitelin lökositlerce istilası, epitelyal büyümenin inhibisyonu ve de yaygın doku enflamasyonu ile karakterize enfeksiyona neden olabilmektedir.<sup>4,10,11</sup>

İmplant materyali olarak kullanılacak biyomateryallerde aranan özellikler aşağıda yer almaktadır;

- Biyomateryal kimyasal olarak inert olmalı, hiçbir şekilde biyolojik etkisi olmamalı ve formülasyonda yer alan maddelerle reaksiyona girmemelidir.

- Biyomateryal fiziksel veya kimyasal olarak uygulandığı doku tarafından değişikliğe uğratılmamalıdır.

- Vücutta enflamasyon, yabancı cisim reaksiyonları, allerji ve aşırı hassasiyet reaksiyonlarına, kanda pıhtılaşmaya, kan sisteminde (kan proteinleri ve hücreleri vb.) geri dönüşümsüz deformasyonlara neden olmamalıdır.

- Biyomateryal karsinojenik, mutajenik, teratojenik ve toksik olmamalı ayrıca biyolojik olarak aşınan polimerlerin yıkılma ürünleri de bu özellikleri taşımamalıdır.

- İmplant yerleştirileceği bölgede şeklini ve yerini salım süresince korumalı (özellikle pompa sistemler) ve de mekanik özellikler açısından dayanıklı olmalıdır.

- Biyolojik olarak aşınan polimerler kontrollü bir şekilde porsiyonlar halinde aşınmalı, salım işlemi tamamlanmadan tamamen parçalanarak etkin maddenin doz boşalmasına neden olmamalıdır.

- Biyomateryal farklı şekil ve kıvamda üretilebilme özelliğine sahip olmalıdır.

- Biyomateryal kimyasal, fiziksel ve mekaniksel özellikleri etkilenmeden sterilize edilebilmelidir.

- Biyomateryal tedavi bittiğinde vücuttan tamamen uzaklaştırılabilir ve uygulama bölgesi yeniden yapılanabilmelidir.

- Çok sayıda etkin madde ile geçimli olmalıdır.<sup>4,12,13</sup>

Biyomateryallerin biyolojik olarak geçimliliğini araştıran yöntemler arasında kan ve doku geçimlilik, biyolojik parçalanma gibi testler yer almaktadır.<sup>4,11</sup>

## İMLANTE KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

### DİFÜZYON KONTROLLÜ SİSTEMLER

1. Membrandan geçiş kontrollü sistemler.
2. Matrinden difüzyon kontrollü sistemler.
3. Mikrozervuar çözünme kontrollü sistemler.

### AKTİVASYON KONTROLLÜ SİSTEMLER

1. Ozmotik basınç aktivasyonlu sistemler.
2. Buhar basıncı aktivasyonlu sistemler.
3. Manyetik aktivasyonlu sistemler.
4. Ultrasonik dalga aktivasyonlu sistemler.
5. Hidroliz aktivasyonlu sistemler.

### DİFÜZYON KONTROLLÜ SİSTEMLER

#### 1. Membrandan Geçiş Kontrollü Sistemler

Etkin madde deposunun bir polimer membran ile çevrelendiği sistemlerdir. İlaç salım hızı membrandan difüzyon ile kontrol edilmektedir. Etkin madde deposu, etkin maddenin katı partikülleri, dispersiyonu veya çözeltisi halinde olabilmektedir. Polimerik membran olarak homojen veya heterojen pöroz, yarı geçirgen veya poröz olmayan membranlar kullanılabilir. Bu tür implantlar eriterek kalıpla şekillendirme, kapsülasyon veya enkapsülasyon yöntemleri ile hazırlanabilmektedir.<sup>14</sup> Bu tip sistemlerde ilaç genellikle sabit bir hızla serbestleşmektedir. Bu sistemler ilk başlarda biyolojik olarak parçalanmayan polimer membranlar kullanılarak hazırlanmış ancak bunların yırtılması durumunda etkin maddenin tü-rüne bağlı olarak toksik etki yaratması söz konusu olması nedeniyle 1987'de Eeninck ve ark. hormonların kontrollü salımında kullanılmak üzere biyolojik olarak parçalanmayan içi boş, dış çapı yaklaşık 700-800 mikron, iç çapı 445-600 mikron olan PLA polimer lifleri hazırlamışlardır.<sup>15</sup> Bu sistemde de ilaç salımı membrandan difüzyonla

kontrol edilmekte ancak etkin maddenin büyük bir bölümü salındıktan sonra polimer biyolojik olarak parçalanmakta ve dışarıya alınmasına gerek kalmamaktadır. Ayrıca etkin madde yüklü bu küçük polimer lifleri deri altına enjeksiyon yöntemi ile yerleştirilebilmekte ve gerektiğinde küçük bir işlemle geri alınabilmektedirler. Bu sistem için en önemli parametre polimerin aşınmaya başlama zamanı ve hızı dolayısıyla etkin maddenin büyük bir bölümü salınana kadar sistemin bütünlüğünü korumasıdır. Biyolojik olarak parçalanmayan polimerlere polilaktikglikolik asit kopolimeri, kitozan ve kollajen örnek olarak verilebilmektedir.<sup>6</sup>

#### 2. Matrinden Difüzyon Kontrollü Sistemler

Etkin madde partiküllerinin lipofilik veya hidrofilik polimer matris içerisinde dağıtılmış olduğu sistemlerdir. Etkin maddenin polimer matrinden difüzyonu hız sınırlayıcı bariyerdir. Bu tür implantlar etkin madde partiküllerinin oda sıcaklığında viskoz veya yarı katı haldeki polimer içinde dağıtılmasıyla ve çapraz bağ oluşturulması ile hazırlanabilmekte ve bu şekilde hazırlanan karışımlara ekstrüzyonla şekil verilebilmektedir. Ayrıca bu sistemler, çözücü buharlaştırma yöntemi ile de hazırlanabilmektedir. Etkin madde polimer matriste az çözünüyorsa salım çözeltinin difüzyonu mekanizmasıyla gerçekleşmekte, etkin madde polimerde çözünmüyorsa salımı matris porlarından difüzyonla gerçekleşmektedir. Bu sistemin dezavantajı polimerin aşınmaması nedeniyle zamanla difüzyon yolunun uzayarak etkin maddenin Higuchi kinetik modeliyle zamanın kareköküne bağlı salımına neden olması olup bunu engellemek amacıyla da matrislerin yarım küre şeklinde hazırlanması ve implantın artan yüzey alanı sayesinde yaklaşık olarak sıfır derece kinetikle ilaç salımına ulaşılması sağlanmıştır.<sup>16,17</sup> Şişme kontrollü sistemlerde ise etkin madde, polimer matris içinde çözülme/disperse edilmekte, sistem çevresindeki biyolojik sıvıyı kontrollü bir hızla emerek şişmekte ve etkin maddenin salınmasına neden olmaktadır. Böylece, etkin madde salım hızı biyolojik sıvının sisteme difüzyon hızı ile kontrol edilmiş olmaktadır.<sup>6,18</sup>

### 3. Mikrozervuar Çözünme Kontrollü Sistemler

Bu sistemler suda çözünen veya miselleşebilen polimer matris içinde etkin madde kristallerinin süspansiyon edilerek homojen dağılmış mikro depolarının meydana getirildiği sistemlerdir. Mikro dispersiyon yüksek enerji teknikleriyle, implantın şekillendirilmesi ise eritme veya ekstrüzyon teknikleriyle yapılmaktadır. Gerekliğinde sistemin üzeri polimer ile kaplanarak etkin madde salımı modifiye edilebilmektedir.<sup>6,18</sup>

## AKTİVASYON KONTROLLÜ SİSTEMLER

### 1. Ozmotik Basınç Aktivasyonlu Sistemler

Bu sistemler ozmotik basınç farkından yararlanılarak depodaki etkin maddenin kontrollü bir hızla salımının sağlandığı sistemlerdir. Etkin madde deposu esneyebilen, geçirgen olmayan zardan yapılmış ve artan hidrostatik basınçla uyumlu olarak açılıp kapanabilen bir yapıya sahiptir. Bu depo yarı geçirgen zardan yapılmış ve genellikle NaCl veya başka bir ozmotik ajanla doldurulmuş bir başka depo içerisinde yer almaktadır. Yarı geçirgen zar, sulu biyolojik sıvıyı içeri geçirerek yeterli ozmotik basınç oluşturup içerde yer alan etkin madde deposunun hareket etmesini ve etkin maddenin çap boyutu ile salım hızının kontrol edildiği deliğe itilmesini sağlamaktadır.<sup>6,19-21</sup>

### 2. Buhar Basıncı Aktivasyonlu Sistemler

Bu sistemlerde çözelti formundaki etkin maddeyi içeren odacık fiziksel olarak hareket edebilen körüklerle, vücut sıcaklığında buharlaşarak buhar basıncı meydana getirebilen florokarbon vb. bir sıvı ile dolu buhar odacığından ayrılmaktadır. Vücut sıcaklığında meydana gelen bu basınç körükleri iterek etkin madde odacığındaki infüzyon akış düzenleyici kısma itilmesini sağlamakta böylece de etkin madde sabit hızla salınmış olmaktadır.<sup>6</sup>

### 3. Manyetik Aktivasyonlu Sistemler

Peptidler gibi makromoleküler yapıları etkin maddelerin, polimerik sistemlerden salımları oldukça yavaş olmaktadır. Etkin madde salım hızını manyetik titreşim yoluyla arttırmak amacıyla manyetik boncukların kullanıldığı implantlar hazırlanmıştır. Bu sistemlerde etkin madde ve küçük manyetik boncuklar (demir tozları) uniform ola-

rak polimer içinde dağıtmakta sıvı ortama maruziyette etkin madde tipik difüzyon kontrollü matris sistemden salım tarzında açığa çıkmakta ve sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında etkin madde salım hızı artmaktadır. Sıfır derece kinetikle salım sağlamak amacıyla da implantlar yarım küre şeklinde, tek parça manyetik halka kullanılarak hazırlanmakta ve implantın sadece kavisli yüzeyi dıştan polimer (etilenvinil asetat copolimeri, silikon elastomer vb.) ile kaplanarak, dışarıdan manyetik alan uygulandığında etkin madde salım hızı arttırılmaktadır.<sup>6</sup>

### 4. Ultrasonik Dalga Aktivasyonlu Sistemler

Bu sistemler, biyolojik olarak aşınan polimerik matris sistemlerden örneğin; poli [bis(p-karboksi fenoksi) alkan anhidrid] matristen etkin madde salım hızının arttırılması amacıyla ultrasonik dalgaların kullanıldığı sistemlerdir.<sup>6</sup>

### 5. Hidroliz Aktivasyonlu Sistemler

Bu sistemler etkin maddenin biyolojik olarak aşınan polimer içinde dağıtılması ile hazırlanmakta etkin madde salım hızını polimerin biyolojik aşınma hızı belirlemektedir. Ancak bir miktar etkin madde sistemden difüzyonla da salınabilmektedir. Bu sistemin en önemli avantajı polimerin zamanla vücut tarafından absorbe edilmesi, dezavantajı ise çubuk, küre ve silindirik şekilli implantların zamanla erozyona uğrayarak sistemin yüzey alanının değişmesiyle etkin madde salım hızının sabitlenememesidir. Bunu önlemek amacıyla geometrik şeklin zamanla en az değişeceği düz yüzeyli tabaka şeklindeki implantlar hazırlanmış ve yaklaşık olarak sıfır derece kinetikle ilaç salımı elde edilmiştir. Polimerlerin aşınma hızını kontrol etmek amacıyla bu implant sistemlere çeşitli katkıları ilave edilebilmekte örneğin; kalsiyum laktat gibi tampon ajanları ilavesiyle sulu ortam ile temasta yüzeyde meydana gelen pH'ye bağlı olarak sadece yüzeydeki polimerin aşınarak hızı kontrol edilebilmektedir.<sup>4,6,22</sup>

## İMLANT SİSTEMLERDE KULLANILAN POLİMERLER

Polimerler, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla düzenli veya düzensiz bir bi-

çimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli bileşikler olup, genel özellikleri; molekül ağırlığı ( $M_w$ ) ve çözünürlük gibi fizikokimyasal özellikleri, camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) ve erime sıcaklığı ( $T_m$ ) gibi termal özellikleri incelenerek belirlenmektedir.<sup>3</sup> Polimerler amorf, yarı kristal veya kristal halde bulunabilmekte, amorf polimerlerden etkin madde difüzyonu kolaylıkla gerçekleşirken, kristal yapıları olanlardan zor veya hiç gerçekleşmemektedir.<sup>23,24</sup>

Medikal ve farmasötik alanda yaygın kullanıma sahip polimerler temel olarak biyoparçalanabilir ve biyoparçalanmayan polimerler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Biyoparçalanmayan polimerler hidrofil veya hidrofob, sentetik veya doğal yapıda olabilmektedir. Bu polimerler suda çözünmemekle beraber hidrofil olanları sulu ortamda şişebilme özelliğine sahiptir. En yaygın kullanılanlardan poli(hidroksi etil metakrilat) ve metakrilatlar; sentetik, amorf ve hidrofil olanlara, poli etilen-vinil asetat kopolimeri ve diğer poliolefinler; sentetik, yarı kristal ve hidrofob olanlara örnek verilebilmektedir.<sup>23</sup> Biyoparçalanabilir polimerler de doğal veya sentetik kaynaklı olabilmekte, bu polimerler suda çözünmeyip ancak biyolojik sıvılarla temas ettiklerinde hidroliz olma veya enzimlerle parçalanma özelliğine sahip bileşikler olarak tanımlanmaktadır.<sup>23,25</sup> İmplant sistemlerin hazırlanmasında biyoparçalanabilir polimerler, sistemlerin geri alınma zorunluluğunu ortadan kaldırmaları nedeniyle daha çok tercih edilmektedirler.

Biyolojik olarak aşınan polimerlerin aşınma mekanizmaları üç şekilde meydana gelmektedir;

i. Suda çözünür polimerin, parçalanabilir çapraz bağlarla çözünmez hale getirilmesi, örneğin; poliortoesterler.

ii. Suda çözünmeyen polimerlerin, moleküler yan gruplarının hidrolizi, iyonizasyonu veya protonasyonu ile çözünür hale getirilmesi, örneğin; N,N-dietilaminoasetat.

iii. Suda çözünmeyen polimerlerin, ana zincirlerinin küçük ve suda çözünür moleküllere ayrılarak polimerin çözünür hale getirilmesi, örneğin; polilaktik ve glikolik asitler.

Genellikle biyolojik olarak aşınma, bu üç mekanizmanın birlikteliği şeklinde işlemektedir.<sup>4,6,22</sup>

Doğal biyoparçalanabilir polimerlerin; biyolojik olarak parçalanabilme ve metabolize edilebilme özelliklerinin daha iyi olması, antijenik olmamaları, stabilitesi ve büyüklük dağılımının kolay kontrol edilebilir olması, suda çözünen etkin maddeler için yükleme kapasitesinin yüksek olması avantajları arasında yer alırken, büyük ölçekte üretim için kullanımlarının sınırlı olması ve saflaştırmada karşılaşılan zorluklar ise dezavantajları arasında yer almaktadır. Bu gruba polipeptid ve proteinlerden; albümin (sığır ve insan serum albüminleri), kollajen ve jelatin, polisakkaritlerden; dekstran, kitozan, hiyaluronik asit, selüloz ve nişasta türevleri örnek olarak verilebilmektedir.<sup>24,26-29</sup>

Sentetik biyoparçalanabilir polimerlerin; önceden belirlenen özelliklere (molekül büyüklüğü, yük, hidrofobluk ve ilaç yükleme kapasitesi) göre sentezlenebilmeleri, hazırlama ve saklama sürecinde dayanıklılığının fazla olması, düşük immünojeniteye sahip olmaları, yüksek miktarda ve saflıkta üretilebilmelerinin daha kolay ve ucuz olması avantajları arasında yer alırken, bazıları için söz konusu olan polimer veya üretiminden kaynaklanan toksisite ve uzun süren biyoparçalanma süreci de dezavantajları olarak sayılabilmektedir. Bu grupta yer alan polimerlere; poliesterler [poli(D,L-laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA), poli(D,L-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polikaprolakton] ve bunların polietilen glikol kopolimerleri, poli(hidroksibütirat), polihidroksivaleerat, poli(alkil-siyanoakrilat), psödohidroksibütirat, poli(dioksanon), poli(ε-kaprolakton), poli(ortoesterler), poliamid, poliakrilamid, polianhidritler (ve sebasik asit kopolimerleri), poliaminoasitler, psödo-poliaminoasitler, polistiren, vinil türevleri, polikarbonat ve polifosfazenler (ve risinoleik kopolimerleri) örnek olarak verilmektedir.<sup>24,26,29-31</sup>

İmplant kontrollü salım sistemlerinde sistemin performansı polimer, dozaj formunun yapısı ve etkin maddeye bağlı olarak şekillenmektedir. Polimerlerin seçiminde, üretiminde ve performansının belirlenmesinde dikkate alınan özelliklere aşağıda yer verilmektedir;<sup>24</sup>

- Toksikite durumu,
- Monomer veya kopolimer kompozisyonu,
- Molekül ağırlığı ve sayısı ( $M_w$ ,  $M_n$ ),
- Molekül ağırlığı dağılımı [polidispersite indeksi (PDI)],
- Moleküler mimarisi (doğrusal, dallanmış veya çapraz bağlı polimer),
- Taktisite (tacticity) (isotactic, syndiotactic, atactic) (ana zincirde tekrarlanan ünitelerin yerleşim düzensizliği ve düzeni),
- İkincil yapısal özellikler (helicity, beta structure),
- Morfoloji (amorf, yarı kristal, kristal),
- Termal geçiş sıcaklıkları ( $T_m$ ,  $T_g$ ),
- İyonizasyon (yan zincirler, ana zincir son grupları).<sup>24</sup>

## İMLANTE KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNİN PERFORMANSINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dozaj formuna ait özellikler arasında yer alan ve bunların performansını etkileyen faktörler;

1. İlaç salım sisteminin tasarımı;
  - şekil/geometrisi,
  - silindir veya çubuk,
  - mikropartikül; mikroküre, mikrokapsül, nanopartikül,
  - film veya düzlemsel,
  - viskoz jel veya sıvı.
2. Etkin madde dağılımı;
  - homojen (matris/monolitik sistem),
  - heterojen (rezervuar sistem).
3. Formülasyon; etkin madde türü ve yükleme miktarı, yardımcı maddeler, porozite.
4. Degredasyon; ilaç salım sisteminde yer alan polimerin degredasyon hızı ve mekanizması (bulk-homojen veya yüzey aşınması-heterojen degredasyon).<sup>24,32,33</sup>

## İMLANT YERLEŞTİRME TEKNİKLERİ

İmplantların istenilen bölgeye yerleştirilme şekillerini belirleyen, öncelikle fiziksel yapıları dolayısıyla sıvı/katı olmaları, sıvı olmaları durumunda viskozlukları, katı olmaları durumunda ise boyut ve şekilsel özellikleridir. Sıvı implantlar viskozluklarına bağlı olarak genellikle 16-23G iğne ile yerleştirilecekleri bölgeye enjekte edilebilmekte ve bu tür implantların (in situ oluşan implantlar) enjeksiyon sonrasında çeşitli mekanizmalarla viskozlukları artarak yarı katı veya katı forma dönüşmektedirler.<sup>34,35</sup> Enjeksiyon hacminin subkütan uygulamada 2,5 mL'den fazla olmaması, intramusküler uygulamada ise 5 mL'yi (uygulama yeri de göz önüne alınarak) aşmaması gerekmektedir.<sup>1</sup> Yaklaşık 600 mikron partikül büyüklüğünde olan mikroküre şekilli katı implantlar, inert taşıyıcı bir sıvı içinde süspansiyon edilerek hedeflenen bölgeye yakın bir yere subkütan olarak 16G veya daha geniş iğne kullanarak enjekte edilebilmekte ve genellikle bu tür bir işlem lokal anestezi dahi gerektirmemektedir. Pellet veya kapsül formundaki implantlar deriye küçük (1,5 cm'den büyük olmayan) bir kesi işlemi uygulanarak yerleştirilebilmekte, geri alınmaları da yine bu kesi yerinden yapılmaktadır. Mekanik veya pompa tipi implantlar ise boyut ve yerleştirileceği bölgeye göre lokal veya genel anestezi altında cerrahi müdahale ile yerleştirilmektedirler.<sup>10</sup>

## İMLANTLARIN KLİNİK UYGULAMALARI

Klinikte başarılı sonuçlar veren implant sistemlere kontraseptif, analjezik, antimalaryal, antikoagülan, antidiyabetik, antiinflamatuvar, antibiyotik, antikanserijen, hormon replasman ve immünizasyon sistemleri örnek olarak verilebilmektedir. Bu implant sistemlerden özellikle kontraseptif ve antibiyotik amaçlı olanların Türkiye'de beşerî ve veteriner alanda klinik uygulamaları mevcut olmakla beraber henüz bu uygulamalar yaygınlaşmamıştır.<sup>36-38</sup>

İlk uygulamalardan olan kontraseptif amaçlı hazırlanan biyolojik olarak parçalanmayan silikon kauçuk implantların yerini, sonrasında biyolojik olarak aşınan kopolimer implantlar almıştır. Gü-

nümüzde klinik uygulamalarda silikon elastomer veya poli(etilen-vinil asetat) kopolimer yapılı vajinal halka formunda etonogestrel (progesterin veya progestojen) ve/veya etinil östradiol (östrojen) salımı yapan aynı zamanda vajinal atrofi ve sıcak basması tedavilerinde aylık kullanılan implantlar yer almakla beraber daha uzun süre kontraseptif etkili etilen-vinil asetat kopolimer yapılı sıvı silikon içinde progesteron süspansiyonu içeren veya polipropilen yapılı üzerine sarılı bakır telden salınan bakır ile etki gösteren sistemler de mevcuttur.<sup>39-41</sup> Kontraseptif ilaveten dismenore tedavisinde kullanılan etilenvinilasetat polimer yapılı etonogestrel içeren veya silikon elastomer yapılı levonorgestrel salımı sağlayan silindirik kapsül şeklinde subdermal implant sistemler mevcut olup bunlar sıfır derece kinetikle ilaç salımı sağlamaktadırlar.<sup>42,43</sup> Yine kontrasepsiyon amaçlı progesteron içeren bir başka subdermal implant poli-ε-kaprolakton kullanılarak kapsül formunda hazırlanmıştır.<sup>41</sup> Bu tür implantların veteriner amaçlı olanları da mevcut olup örneğin evcil dişi hayvanların “estrus” dönemlerinde kullanılmak üzere norgestomet içeren polietilen glikometakrilat polimer yapılı silindir şeklinde veya erkek büyük baş hayvanlarda büyümeyi destekleme amaçlı estradiol kristallerinin silikon elastomer içersinde dağıtılması ile hazırlanmış silindir şekilli subdermal implantlar mevcuttur.<sup>38</sup> İmplant uygulamalarında silikon materyaline alternatif olarak araştırılan saflaştırılmış balmumu ile de biyolojik uyumluluk açısından umut vadeden çalışmalar yapılmaktadır.<sup>44</sup>

Narkotik analjezik implant sistemleri örneğin; naltrekson çinko tannat kompleksleri biyolojik olarak parçalanarak poli-alfa amino asitler kullanılarak hazırlanmıştır. Antikanser amaçla biyolojik olarak aşınmayan testosteron silikon pelletler ve biyolojik olarak aşınan PLA polimerlerin siklofosfamid, doksorubisin ve sis-dikloro diamin platin etkin maddeleri ile implantları hazırlanmıştır. En önemli gelişmelerden biri, prostat kanseri tedavisi için biyolojik olarak aşınan PLGA ile hazırlanan goserelelin asetat içeren subkütan implant sistemin geliştirilmesidir. Yine antikanser amaçlı karmustin içeren poli[bis(p-karboksifenoksi) propan: sebasik

asit] kopolimer yapılı bir subkütan implant formu mevcut olmakla beraber bu grup implantlarla verilen diğer etkin maddeler GHRP-1, TNF-R ve kalsiyum fosfattır.<sup>45,46</sup> Prostat kanseri tedavisi için geliştirilen bir diğer önemli implant formu löprolid asetat ve PLGA içeren sıvı in situ katılaştırılan enjekte edilebilen implant sistemlerdir.<sup>35,47,48</sup> Bu grup enjekte edilebilen sıvı, in situ oluşan implant sistemler arasında periodental tedavide subgingival olarak uygulanan etkin maddesiz veya doksisisiklin içeren sistemler de yer almaktadır.<sup>35,49-51</sup> Yine sıvı in situ implant grubunda PLGA-PEG-PLGA triblok kopolimeri ve paklitaksel içeren intratümöral enjeksiyon yolu ile uygulanan bir implant sistem de hazırlanmıştır.<sup>35,52,53</sup>

Radyo izotopların kullanılarak olumsuz fonksiyonlu hücrelerin tahrip edilmesi veya zayıflatılması amacıyla çeşitli radyofarmasötik formlar araştırılmış ve bu alana ilgi giderek artmıştır. Tedavide en yaygın kullanımı olan iki radyo izotoptan iyot-131 tiroid kanseri ve hipertiroid tedavisinde, fosfor-32 ise polisitemi (kemik iliğinde kırmızı kan hücre yapımındaki artış) tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>54</sup> Radyofarmasötiklerin çeşitli tümörlerin tedavisinde, özellikle tümör içi implant olarak uygulamaları yer almakta ve çoğunlukla radyoaktif ajan içeren mikropartiküler sistemler, film insörtlükler ve osmotik pompalar gibi dozaj formları üzerinde çalışılmaktadır.<sup>55-57</sup> İyot-125 radyo izotopu içeren timidin analogu radyoiyododeoksiüridin ([<sup>125</sup>I]IUdR) ile biyoparçalanabilen PLGA kopolimeri kullanılarak hazırlanan filmler ve osmotik basınç aktivasyonlu sistemlerin beyin tümörlerinde tümör içine implantasyonu ile başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.<sup>57</sup>

Medikal alet tabanlı ilaç verilmesinde, ortopedik girişimlerde kemik çimentosu uygulamalarında, enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla antibiyotik olarak eritromisin, kolitsin, tobramisin veya gentamisin ilave edilmiş biyoparçalanmayan polimetilmetakrilat polimerik kemik çimentosu implantlar ve bunların boncuk formları osteomyeliti önlemek veya tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadırlar.<sup>58</sup>

Osmotik basınç aktivasyonlu implant sistemlerinde çeşitli polimer (sentetik hidrokarbon elasto-



mer, poliüretan, selüloz ester karışımları vb.) ve diğer biyoyumlu malzemeler (çelik, titanyum vb.) kullanılarak kapsül şeklinde hazırlanan subkütan implantlar insan büyüme hormonu (hGH), insülin, enkefalin, melanosit-stimüle edici hormon, bombesin, paratiroid hormon, gama-interferon, glukagon (GLP-1), salmon kalsitonin, faktör IX ve löprolid aseatat verilisinde kullanılabilir. <sup>19-21</sup> Buhar basıncı ile aktive edilen sistemler arasında da heparin, insülin ve morfin salımı sağlayan implant sistemler yer almaktadır. <sup>6,59</sup>

## SONUÇ

Polimerik implant sistemleri modern terapötik sistemler olarak lokal ve sistemik etkili etkin maddelerin uzun süreli verilmesine olanak sunması, klasik dozaj formlarının yarattığı dezavantajları gidermesi ve hasta konforu açısından tedavide teknoloji çağının dozaj formları arasında yer almakta olup fizyolojik uyum ve güvenilirliklerinde artış, maliyetlerinde azalış sağlanması ile kullanımları yaygınlaşmakta ve bu alandaki gelişmelere her gün yenileri eklenmektedir.

## KAYNAKLAR

- Perrie Y, Rades T. Pharmaceutics-drug delivery and targeting. In: Perrie Y, Rades T, eds. *Controlling Drug Delivery*. 1<sup>st</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p.5-13.
- Venkatraman S, Davar N, Chester A, Kleiner L. An overview of controlled release systems. In: Wise DL, ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 1<sup>st</sup> ed. New York, Basel: Marcel Dekker Inc; 2000. p.452-3.
- Gürsoy AZ. [Controlled Release Systems] (Bölüm 1). Gürsoy AZ, editör. *Kontrollü İlaç Salım Sistemleri*. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği; 2002. p.5-6.
- Dancwerts M, Fassih A. Implantable controlled release drug delivery systems: A review. *Drug Dev Ind Pharm* 1991;17(11): 1465-502.
- Kumar MN, Kumar N. Polymeric controlled drug-delivery systems: perspective issues and opportunities. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(1):1-30.
- Chien YW. The physical approach: implants. In: Robinson JR, Lee VHL, eds. *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*. 2<sup>nd</sup> ed. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 1987. p.321-37.
- Okumu FW, Cleland L. Implants and injectables. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, eds. *Modified-Release Drug Delivery Technology*. 1<sup>st</sup> ed. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2003. p.633-7.
- Avgoustakis K. Polylactic-co-glycolic acid (PLGA). *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering* 2005;1(1):1-11. doi:10.1081/E-EBBE-120013950
- Morais JM, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *AAPS J* 2010;12(2):188-96.
- Anderson JM. In vivo biocompatibility of implantable delivery systems and biomaterials. *Eur J Pharm Biopharm* 1994;40(1):1-8.
- Anderson JM. Biological responses to materials. *Annual Review of Materials Research* 2001;31:81-110. doi:10.1146/annurev.matsci.31.1.81
- Pişkin E. Biodegradable polymers as biomaterials. *J Biomater Sci Polym Ed* 1995;6(9): 775-95.
- Lyman D. Characterization of biomaterials. In: Barbucci R, ed. *Integrated Biomaterials Science*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers; 2002. p.325-37.
- Chien YW. Polymeric implantable systems. *Novel Drug Delivery System*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 1992. p.443-58.
- Eenink MJD, Feijen J, Olijslager J, Albers JHM, Rieke JC, Greidanus PJ. Biodegradable hollow fibres for the controlled release of hormones. *J Control Release* 1987;6(1):225-47.
- Desai SJ, Simonelli AP, Higuchi WI. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. *J Pharm Sci* 1965;54(10):1459-64.
- Hsieh DS, Rhine WD, Langer R. Zero-order controlled-release polymer matrices for micro- and macromolecules. *J Pharm Sci* 1983;72(1): 17-22.
- Remington JP. Diffusion controlled systems. *University of the Sciences in Philadelphia, Remington: The science and practice of pharmacy*. USA: Lippincott Williams &Wilkins; 2005. p.947-8.
- Stevenson CL, Theeuwes F, Wright JC. Osmotic implantable delivery systems. In: Wise DL, ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 1<sup>st</sup> ed. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2000. p.228-49.
- Wright JC, Chester AE, Skowronski RJ. Long-term controlled delivery of therapeutic agents via an implantable osmotically driven system: The DUROS implant. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, eds. *Modified Release Drug Delivery Technology*. 1<sup>st</sup> ed. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2003. p.657-69.
- Fara JW, Ray N. Osmotic pumps. In: Tyle P, ed. *Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications*. 1<sup>st</sup> ed. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 1988. p.137-76.
- Chien YW, Lin S. Drug delivery: controlled release. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2006;1(1):1082-103.
- Gürsoy AZ. [Pharmaceutical technology-main subjects and dosage forms]. *Kontrollü Salım Sistemleri*. 1. Baskı. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği; 2004.p.409-10.
- Markland P, Yang VC. Biodegradable polymers as drug carriers. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: John Wiley; 2006. p.21-50.
- Lee DS. Functional Biodegradable Polymers for Drug Delivery Proceedings. 8th Workshop on Advanced and Functional Polymer Materials. Ghent: Academia Press; 2000. p.109-37.
- Lloyd JP. Soluble polymers as targettable drug carriers. In: Lloyd JP, Johnes JG, eds. *Drug Delivery Systems*. 1<sup>st</sup> ed. Verlag Chemie: Ellis Horwood; 1987. p.95-105.
- Jalil R. Biodegradabl poly (lactic acid) and poly (lactide-co-glycolide) polymers in sustained drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16(16):2353-67.
- Bogdansky S. Natural polymers as drug delivery systems. In: Chasin M, Langer R, eds. *Biodegradabl Polymers as Drug Delivery Systems*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. p.231-59.

29. Tuncay M, Çalıř S. Biodegradable synthetic and natural polymers used in drug carrier systems. *FABAD J Pharm Sci* 1999;24(2):109-23.
30. Chitkara D, Shikanov A, Kumar N, Domb AJ. Biodegradable injectable in situ depot-forming drug delivery systems. *Macromol Biosci* 2006;6(12):977-90.
31. Langer R, Peppas NA. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. *Bioeng Food Nat Prod* 2003;49(12):2990-3006.
32. Ertan G, Karasulu E, Demirtař D, Arici M, Güneri T. Release characteristics of implantable cylindrical polyethylene matrices. *J Pharm Pharmacol* 1997;49(3):229-35.
33. Mathiowitz E. Carrier based drug delivery. *Encyclopedia of controlled drug delivery*. New York: John Wiley and Sons; 1999. p.753-55,909-10.
34. Ravivarapu HB, Moyer KL, Dunn RL. Sustained suppression of pituitary-gonadal axis with an injectable, in situ forming implant of leuprolide acetate. *J Pharm Sci* 2000;89(6):732-41.
35. Alđın E, Baykara T. [In situ forming injectable biodegradable implant systems]. *J Fac Pharm Ankara* 2005;34(4):287-313.
36. Aybar F, Tırař MB. [Implantable contraceptives]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(22):24-9.
37. Atilla B. [Local antibiotic containing systems for infections of muscle skeleton system: recent applications, new materials and application fields]. *TÜFTAD Haberler* 2006;13(4):11-3.
38. Alđın E, Baykara T. [Applications of sustained release implant systems in veterinary field]. *J Fac Pharm Ankara* 2006;35(4):269-95.
39. Feisullin K, Westhoff C. Contraception. In: Legato MJ, ed. *Principles of Gender-Specific Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Elsevier Academic Press; 2010. p.357-65.
40. Yoo JW, Lee CH. Drug delivery systems for hormone therapy. *J Control Release* 2006;112(1):1-14.
41. Edlin G, Golanty E. Choosing a fertility control method. *Health & Wellness*. 10th ed. Missis-sauga: Jones and Bartlett's Publishers IIC; 2010. p. 225-46.
42. Roy S, Azen C. A reanalysis of the Cu-7 intrauterine contraceptive device clinical trial and the incidence of pelvic inflammatory disease: a paradigm for assessing intrauterine contraceptive device safety. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(6):1606-13.
43. Lähteenmäki P, Jukarainen H. Novel delivery systems in contraception. *Br Med Bull* 2000;56(3):739-48.
44. Mısırlıoğlu A, Gök S, Gül AE, Kılıç G, Aköz T. [The biologic effects of purified beeswax as an implant material (Experimental study)]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(3):245-51.
45. Wilkes G, Barton-Burke M. Procarbazine hydrochloride. *Oncology Nursing Drug Handbook*. 1<sup>st</sup> ed. Missisagua: Jones and Bartlett's Publishers IIC; 2011. p.288-89.
46. Ranade VV, Cannon JB. Implants in drug delivery. *Drug Delivery Systems* 3rd ed. New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2011. p.137-62.
47. Dunn RL, Garrett JS, Ravivarapu H, Chandrashekar BL. Polymeric delivery formulations of leuprolide with improved efficacy. *US Patent* 6,565,874, 2003.
48. Dunn RL. The atrigel drug delivery system. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, eds. *Modified-Release Drug Delivery Technology*. 1st ed. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2003. p.647-55.
49. Polson AM, Dunn RL, Fulfs JC, Godowski KC, Polson AP, Southard GL, et al. Periodontal pocket treatment with subgingival doxycycline from a biodegradable system. *J Dent Res* 1993;72(Suppl 1):360-71.
50. Garrett JS, Holland KM, Coonts BA, Moore LA, Cady KE, Yarborough C, et al. An in situ forming guided tissue regeneration barrier with doxycycline. *Trans Soc Biomater* 1999;22(3):251-5.
51. Polson AM, Southard GL, Dunn RL, Polson AP, Billen JR, Laster LL. Initial study of guided tissue regeneration in Class II furcation defects after use of a biodegradable barrier. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15(1):42-55.
52. Zentner GM, Rathi R, Shih C, McRea JC, Seo MH, Oh H, et al. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs. *J Control Release* 2001;72(1-3):203-15.
53. Bari H. A prolonged release parenteral drug delivery system-An overview. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010;3(1):1-11.
54. Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chem Rev* 1999;99(9):2269-92.
55. Reza MS, Whateley TL. Iodo-2'-deoxyuridine (IUdR) and 125IUdR loaded biodegradable microspheres for controlled delivery to the brain. *J Microencapsul* 1998;15(6):789-801.
56. Reza S, Whateley TL. Biodegradable thin films for sustained delivery to the brain. *Drug Delivery* 1999;1(1):74-80.
57. Mairs RJ, Wideman CL, Angerson WJ, Whateley TL, Reza MS, Reeves JR, et al. Comparison of different methods of intracerebral administration of radioiododeoxyuridine for glioma therapy using a rat model. *Br J Cancer* 2000;82(1):74-80.
58. Wu P, Grainger DW. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis. *Biomaterials* 2006;27(11):2450-67.
59. Duncan R, Seymour LW. Biodegradable Polymers for Controlled Drug Release. In: *Controlled Release Technologies: A Survey of Research and Commercial Applications*. 1<sup>st</sup> ed. UK: Elsevier Science & Technology; 1989. p.68-71.