

## تأثیر خوردگی منیزیم بر سینتیک رهایش داروی اورولیموس در استنت کرونری قابل جذب نانوهیبریدی

دکتر اصغر صادق آبادی\*، دکتر سید خطیب الاسلام صدر نژاد\*\*، دکتر آزاده آصف نژاد\*\*\*  
دکتر ناهید حسن زاده نعمتی\*\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** استنت قلبی زیست تخریب پذیر بر پایه آلیاژ منیزیم، چشم انداز گسترده‌ای برای جایگزینی داربست‌های رایج فعلی نشان داده است، ولی برای استفاده و جایگزینی کامل نیاز به مشخص شدن بر هم کنش بین زیر لایه آلیاژ منیزیم و سیستم بارگذاری دارو می‌باشد. هدف از انجام این پژوهش درک اساسی اثر خوردگی استنت ساخته شده از آلیاژ منیزیم بر سرعت و مقدار رهایش دارو از آن می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق داروی اورولیموس در پلی - ال - لاکتیک اسید بارگذاری و به عنوان پوشش نانو هیبریدی روی نمونه آلیاژ منیزیم و آلیاژ کبالت - کروم برای بررسی رهایش در سیستم سیال شبیه‌سازی شده بدن پوشش داده شد. همچنین اثر pH و هیدروژن آزاد شده بر رهایش دارو، خوردگی و کاهش جرم نمونه با پایه آلیاژ منیزیم اندازه‌گیری و کارایی پوشش پلیمری حامل دارو در کاهش سرعت خوردگی نمونه آلیاژ منیزیم ارزیابی گردید. برای این منظور از اسپکتروفتومتر UV/VIS، سیستم اندازه‌گیری هیدروژن و میکروسکوپ الکترونی روشی استفاده شد.

**یافته‌ها:** ضریب نفوذ دارو برای نمونه پایه منیزیم برابر  $\frac{cm^2}{s} \times 10^{-10} \times 6/06$  و برای نمونه با پایه کبالت - کروم برابر  $\frac{cm^2}{s} \times 10^{-11} \times 3/64$  در طی دوره 50-100 روز از شروع رهایش محاسبه گردید که به دلیل تولید هیدروژن و محصولات خوردگی در استنت منیزیمی است. همچنین مشخص شد که پوشش پلی لاکتیک اسید علاوه بر حامل خوب دارو، سرعت خوردگی استنت منیزیمی را کاهش می‌دهد. در ضمن تغییرات pH اثر زیادی بر رهایش دارو ندارد.

**نتیجه‌گیری:** استنت منیزیمی رهایش داروی بیشتری نسبت به استنت‌های معمولی دارد و توانایی بیشتری در جلوگیری از ری - استنوسیز خواهد داشت.

### واژه‌های کلیدی: منیزیم، استنت، قابل جذب زیستی، نفوذ، سینتیک، اورولیموس

نویسنده پاسخگو: دکتر سید خطیب الاسلام صدر نژاد

تلفن: 02166165215

E-mail: Sadrnezh@sharif.edu

\* دکتری مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی

\*\* استاد گروه مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی شریف

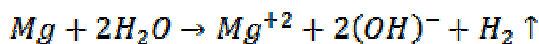
\*\*\* استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی

تاریخ وصول: 1400/07/28

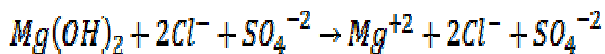
تاریخ پذیرش: 1400/10/30

## زمینه و هدف

دارد لذا خواص ضد ترمبوژنیک در درون بدن از خود نشان می‌دهد.<sup>8</sup> تصویر 1 پلتفرم استنت رها کننده دارو و استنت زیست تخریب پذیر را نشان می‌دهد. در مقایسه با مواد غیر فعال، استنت با زیر لایه منیزی می‌باشد در راحتی در مدیای آبی خورده شده و طبق معادله زیر تجزیه می‌شود.



هیدروکسید منیزیم غیرقابل حل حاصل از واکنش فلز در اثر تماس مستقیم با آب تشکیل می‌شود. اما این رسوب در حضور آنیون‌هایی مثل کلرید، سولفات یا در موقعیت‌های اسیدی پایدار نیست. بنابراین تجزیه زیر لایه منیزی به ناچار به تغییر در محیط (غلظت  $Mg^{+2}$ ، pH، تولید هیدروژن و سایر وضعیت‌های فیزیکوشیمیایی) منجر می‌شود.<sup>10</sup>

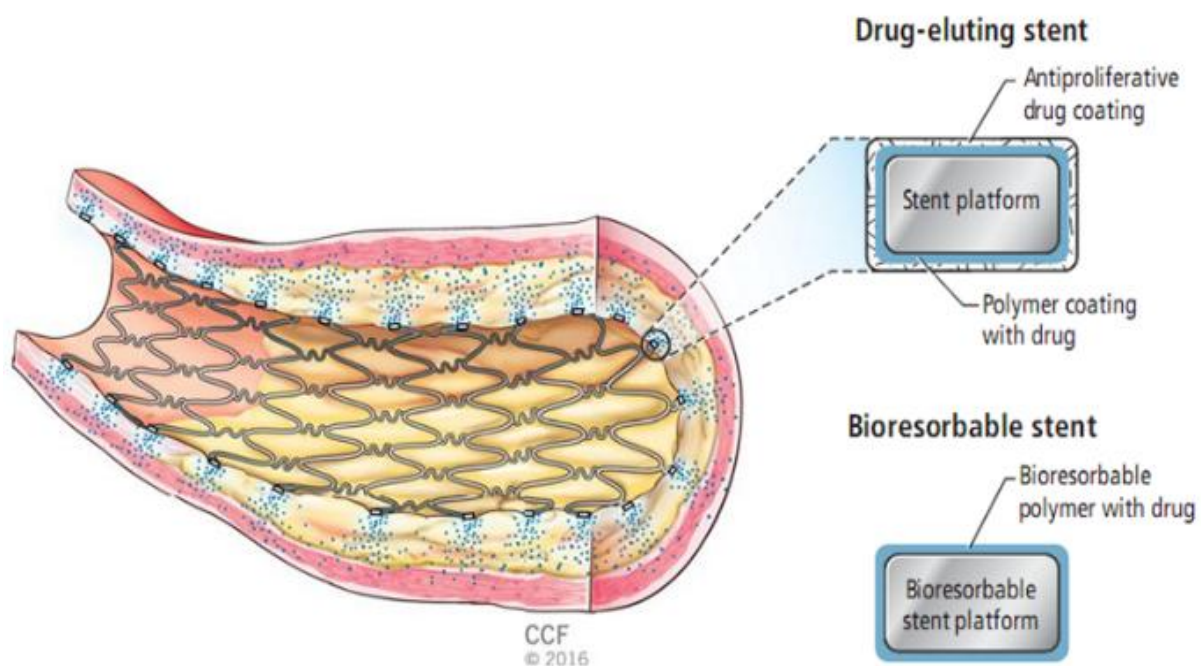


تصویر 2 نحوه جذب استنت ساخته شده از آلیاژ منیزیم با پوشش پلیمری قابل جذب در بدن را نشان می‌دهد. اثراتی مثل تولید شدن تدریجی هیدروژن و افزایش pH (محیط قلیایی) که احتمالاً روی آزاد سازی داروی بار شده و روی سلول‌ها اثر گذار هستند، همچنان غیر واضح باقی مانده است. با توجه به جدید بودن استنت‌های مذکور تا میزان تأثیر هر کدام از مواردی که در اثر تخریب منیزیم رخ می‌دهند، روی رهایش دارو بررسی و اثبات نشود نمی‌توان از ایمنی بلند مدت استنت‌های منیزی اطمینان حاصل کرد. آلیاژ منیزیم سری WE یک نوع آلیاژ منیزیم بدون آلومینیم و شامل بعضی از عناصر کمیاب خاکی و با سمیت قابل قبول می‌باشند و از خواص مکانیکی و خوردگی خوبی برخوردار هستند. خواصی مثل تخریب آهسته در محلول‌های آبی و خواص الکتروشیمیایی خوب به اضافه خواص مکانیکی عالی، آلیاژ منیزیم WE43 را به عنوان یک انتخاب مناسب برای استفاده در ایمپلنت‌ها مطرح نموده است.<sup>12</sup>

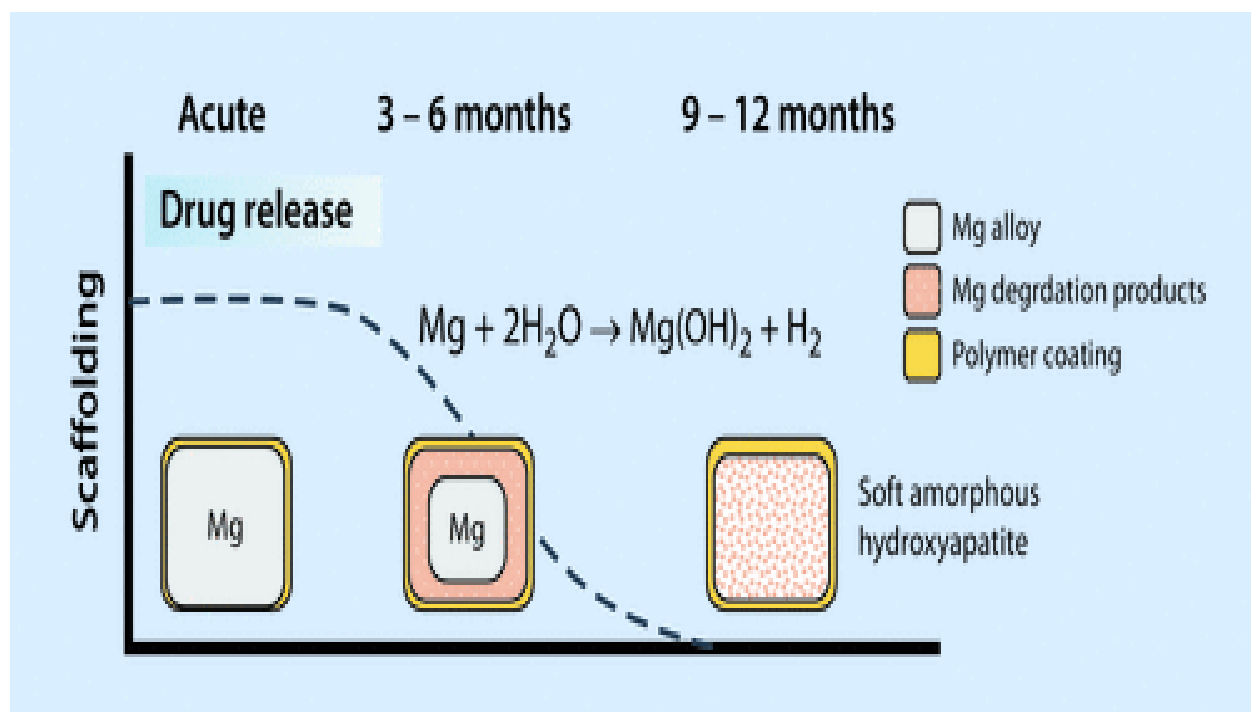
عروق کرونر رگ‌های خونی هستند که خون دارای اکسیژن زیاد را به عضله قلب حمل می‌کنند. یک سوم همه مرگ‌ها در کشورهای صنعتی و کشورهای با استرس بالا از آترواسکلروز شریان کرونر ناشی شده و تقریباً همه انسان‌های مسن حداقل به بعضی از اختلالات گردش خون شریان کرونر مبتلا هستند.<sup>1</sup>

آنژیوپلاستی و کاشت استنت در عروق کرونری یک روش درمانی با تهاجم کمتر نسبت به عمل بای- پس است. ولی استنت‌های فلزی برهنه و استنت‌های رها کننده داروی رایج، مستعد ترمبوز و ری-استنوسیز هستند که در صورت وقوع منجر به عوارض شدید و مرگ خواهند شد.<sup>2</sup> در کاربرد استنت‌های رها کننده دارو، سینتیک آزادسازی موضعی دارو و مکانیزم آزادسازی در جلوگیری از تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف بسیار مهم و سخت‌گیرانه است، زیرا تکثیر بیش از حد نئواینیما و باریک شدگی مجدد لومن کرونری خطر بالقوه‌ای ایجاد کرده و باعث انسداد مجدد مجرای عبور خون می‌شود.<sup>3</sup> برای رفع مشکلات استنت‌های دائمی، استنت‌های قابل جذب زیستی ابداع شدند. نوع پلیمری آن از پلی-ال-لاکتیک اسید ساخته شد ولی به دلیل برخی مشکلات، موفقیت زیادی کسب نکرد. لذا پس از تحقیقات فراوان انجام شده، آلیاژهای منیزیم برای ساخت استنت پیشنهاد شدند.<sup>4</sup>

استنت‌های منیزی در گروه استنت‌های نسل سوم رها کننده دارو قرار می‌گیرند که در صورت موفقیت نهایی، سبب جهش در درمان بیماری عروق کرونری قلب خواهند شد.<sup>5</sup> منیزیم یک ماده معدنی مورد نیاز برای عملکردهای گوناگون فیزیولوژیکی در بدن انسان است.<sup>6</sup> خوردگی منیزیم بسیار سریع است و در طی تجزیه، گاز هیدروژن آزاد می‌شود، لذا برای کنترل سرعت تجزیه، این عنصر را با مواد دیگر آلیاژ می‌کنند. این موارد منیزیم را به یک ماده قابل جذب زیستی و ایمپلنت زیست سازگار ارتقاء می‌دهد.<sup>7</sup> یک داربست منیزی استحکام شعاعی مناسب برای اتساع و از بین بردن باریک شدگی آترواسکروتیکی را دارا بوده و قادر به باز نگه داشتن لومن کرونری است. منیزیم الکترون‌گاتیویته بیشتری نسبت به سایر فلزاتی که برای ایمپلنت‌ها استفاده می‌شوند،



تصویر 1- طرح شماتیک استنت رها کننده دارو با پلتفرم دائمی و زیست جذب پذیر<sup>9</sup>



تصویر 2- نحوه جذب استنت ساخته شده از آلیاژ منیزیم با پوشش پلیمری قابل جذب در بدن<sup>11</sup>

شده است. همچنین ترمبوز درون داربستی در استفاده از آن مشاهده نشده است.<sup>20</sup> اگر چه استنت رها کننده دارو بر پایه منیزیم زیست تخریب پذیر چشم انداز بزرگی برای کاربرد کلینیکی گسترده و جایگزینی داربست‌های غیر فعال رایج نشان داده است، ولی هنوز به درک اساسی بر هم کنش بین زیر لایه منیزیم و سیستم بارگذاری دارو نیازمند است. آلیاژ کبالت - کروم (L605) یکی از آلیاژهای سازنده استنت-های غیرفعال رایج فعلی است. این آلیاژ در برابر خوردگی مقاوم است و استحکام مکانیکی خوبی نیز دارد. استنت‌های مشهوری مثل اورسیرو و زاینس نمونه‌هایی از استنت ساخته شده از این آلیاژ است. شهرت این استنت به دلیل سطح مقطع بسیار کم پایه‌های آن است که کمترین آسیب را به دیواره داخلی رگ وارد می‌کند.<sup>21</sup> هدف از انجام این پژوهش درک اساسی اثر خوردگی استنت ساخته شده از آلیاژ منیزیم بر سرعت رهایش دارو می‌باشد. در این تحقیق، رهایش داروی اورولیموس از دو نمونه که نماینده استنت‌های پیشرفته ماگماریس (قابل جذب با پایه آلیاژ منیزیم) و اورسیرو

(غیر قابل جذب با پایه آلیاژ کبالت - کروم) بودند در سیستم سیال شبیه‌سازی شده بدن اندازه‌گیری و نتایج تحلیل شد. لازم به ذکر است نوع پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید (PLLA)، ضخامت پوشش حامل دارو، نوع دارو و دوز دارو در هر دو نمونه استنت مشابه انتخاب شد.

در این پژوهش از آلیاژ منیزیم WE43 ساخت بریتانیا UNS NO:M18430 با ترکیب شیمیایی مطابق جدول 1، آلیاژ کبالت- کروم L605 ساخت آلمان UNS R30605 با ترکیب مطابق جدول 2 و پلی-ال-لاکتیک اسید (گرید آزمایشگاهی - وزن مولکولی متوسط 100,000 g/mol سیگما-الدریج آمریکا خریداری شد. همچنین از کلروفورم، سیال شبیه‌سازی شده بدن، اتانول، استن و آب مقطر همگی گرید آزمایشگاهی ساخت ایران استفاده گردید. داروی اورولیموس (> 98%) از شرکت کیمین کیمیکال آمریکا و هیدروفلوئوریک اسید نیز از شرکت مرک آلمان تهیه شد.

همچنین پلی-ال-لاکتیک اسید یک نوع پلیمر قوی از لحاظ فیزیکی، زیست سازگار و زیست تخریب پذیر است. به همین دلیل استفاده گسترده‌ای به عنوان حامل دارو در رهایش دارو و داربست‌ها برای مهندسی بافت و پوشش‌های بارگذاری شده با دارو برای استنت و سایر ایمپلنت‌های مشابه دارد.<sup>13</sup> تخریب پلی لاکتید و ورود آن به چرخه اسید کربوکسیلیک، باعث تجزیه آن به آب و دی اکسید کربن شده و در نهایت توسط بدن دفع می‌شود.<sup>14</sup>

از طرفی داروی اورولیموس از دسته داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی و جلوگیری کننده از تکثیر سلول‌ها می‌باشد. این دارو توسط CYP3A4 و گلیکوپروتئین P متابولیزه می‌شود.<sup>15</sup> از نوع خالص آن (هیدروکسی اتیل اتر راپامایسین) به دلیل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بهتر نسبت به سیرولیموس (راپامایسین) در استنت‌های کرونری جدید استفاده می‌شود.<sup>16</sup>

در مورد پلتفرم استنت یکی از مسائلی که بیشترین چالش را برای استفاده از آلیاژهای منیزیم ایجاد می‌کند، نرخ بالای تجزیه همچنین خوردگی موضعی است که می‌تواند منجر به شکست‌های زودرس و عدم کارایی استنت‌ها در طی از دست رفتن استحکام حمایت کننده کافی شود. درمان سطحی با اسید فلئوریدریک یک لایه تبدیلی فلورید منیزیم برای افزایش دوام و زیست سازگاری روی سطح آلیاژ منیزیم ایجاد می‌کند و دارای خاصیت محافظت کننده از خوردگی در آلیاژهای منیزیم است و کاهش نرخ خوردگی را در این آلیاژها نشان داده است، ولی اثر حفاظتی پوشش به علت انحلال، موقتی است.<sup>17</sup>

استنت کرونری بر پایه آلیاژ منیزیم رها کننده دارو به نام ماگماریس به تازگی توسعه یافته است.<sup>18</sup> این استنت داروی ضد تکثیر سیرولیموس را رها می‌کند و با موفقیت آزمایش‌های BIOSOLVE-II و BIOSOLVE-III را پشت سر گذاشته است.<sup>19</sup> استنت مذکور ایمنی زیستی مطلوبی نشان داده است و استفاده از آن بدون مرگ و میر گزارش

جدول 1- ترکیب شیمیایی آلیاژ منیزیم استفاده شده در تحقیق

Yttrium	Rare Earths	Zirconium	Magnesium
3.7-4.3%	2.4-4.4%	0.4% min	Balance

جدول 2- ترکیب شیمیایی آلیاژ کبالت- کروم استفاده شده در تحقیق

Co	Cr	W	Ni	Fe	Mn	Si	C	S	P
Balance	20	15	10	Max 3	1.5	Max 0.4	0.1	Max 0.03	Max 0.04

یا دمای محیط خارج شده و نانو ذراتی که شامل داروی پخش شده در ماتریکس پلیمری هستند، رسوب کردند. برای پوشش دادن نمونه‌ها، مقدار 0/3 میلی لیتر از این محلول را برداشته و سطوح دیسک‌های F-WE43 و L605 با آن پوشش داده شد. دوز دارو در هر نمونه برابر  $1/46 \mu\text{g}$  (معادل استنت استاندارد) و مقدار داروی موجود در هر قرص 225 میکروگرم شد. سپس به مدت 36 ساعت در هود شیمیایی جهت دستیابی به ضخامت پوشش مشابه خشک شد. کلیه نمونه‌های دیسکی پوشش داده شده سپس به یک محفظه خلاء برای خشک شدن بیشتر به مدت 50 ساعت انتقال داده شدند. در اینجا برای عدم اثرگذاری حرارت و فشار بر ماهیت دارو و پلیمر، حلال توسط دمای محیط خارج و پوشش پلیمری حامل دارو روی سطح نمونه‌ها تشکیل گردید. برای ساده سازی، کلمات اختصاری برای نمونه‌ها با پوشش‌های متفاوت در جدول 3 لیست شده‌اند.

همچنین در این تحقیق از دستگاه گرتینگ [Jean wirtz] ساخت آلمان، ترازوی الکترونیکی دیجیتال (AND GR-200) آلمان، pH meter (DENVER ) (USA) ساخت ایالات متحده، اسپکتروفوتومتر UV/VIS ساخت آلمان، میکروسکوپ نوری (OLYMPUS BX51) ساخت ژاپن، هود خلاء آزمایشگاهی (استاندارد آزمایشگاهی)، SEM

## مواد و روش‌ها

نمونه‌ها از آلیاژ L605 و WE43 به ابعاد  $(\Theta 14 \times 4 \text{mm})$  تراشیده شدند. نمونه‌های دیسکی شکل L605 و WE43 توسط کاغذهای کاربرد سیلیسیم در سه مرحله و سپس پودر اکسید آلومینیم به میزان نهایی 2000 گریت صیقلی و به ترتیب در آب مقطر، استن و اتانول تمیز شدند سپس با هوای گرم خشک گردیدند. مقاومت خوردگی آلیاژ منیزیم برهنه برای کاربردهای کلینیکی ضعیف است. لذا کلیه نمونه‌های WE43 با اسید هیدروفلوئوریک به مدت 10 ساعت پیش درمان شدند تا لایه فلورید منیزیم محافظ با ضخامت تقریبی یک میکرون جهت کند کردن سرعت خوردگی آلیاژ منیزیم برهنه تشکیل شود. بخش زیرین و پیرامونی نمونه‌ها با دقت توسط لاک ضد آب پوشانیده شد. برای آماده سازی محلول پلیمر - دارو به عنوان پوشش، ابتدا محلول 5 درصد داروی اورولیموس در اتانول و محلول 5 درصد پلی-ال-لاکتیک اسید در کلروفرم تهیه شد. سپس برای تهیه محلول 1/5% دارو در پلیمر، 0/15 میلی لیتر از محلول دارو برداشته و به محلول پلیمر اضافه کرده، همزده و بطور کامل مخلوط و هموژن گردید. سپس پوشش نانو هیبریدی پلی-ال-لاکتیک اسید / اورولیموس توسط روش تبخیر حلال ایجاد شد. این روش برای ساخت ذرات کوچکتر از یک میکرومتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. حلال با کمک حرارت یا کاهش فشار و

این سه متغیر (تولید هیدروژن، تغییر pH و محصولات خوردگی) تأثیر بیذیرد. در این خصوص به منظور تعیین چگونگی تأثیر این سه فاکتور بر رهایش دارو، مجموعه‌ای از آزمایش‌ها طراحی، انجام و نتایج بدست آمده تحلیل گردید.

### پروفایل رها سازی دارو در شرایط برون تن (In vitro)

در این آزمایش از دو نمونه و در دو ظرف جداگانه استفاده شد و پس از هر برداشت برای برقرار ماندن شرایط غوطه‌وری، محلول با همان مقدار برداشت شده جایگزین گردید. با توجه به پوشانیده شدن سطح زیرین و پیرامونی نمونه‌ها با لاک ضدآب، فقط سطح بالایی نمونه‌ها در معرض سیال شبیه سازی شده بدن قرار گرفت. در مرحله اول نمونه‌ها در دو ظرف جداگانه محتوی 10 میلی لیتر محلول شبیه‌سازی شده بدن تازه تهیه شده غوطه‌ور شدند. هدف اندازه‌گیری غلظت داروی آزاد شده و محاسبه درصد تجمعی دارو از نمونه آلیاژ منیزیم و نمونه کنترل در مدت 100 روز در دمای محیط آزمایشگاه بود. در این آزمایش از دستگاه طیف سنج UV-Vis) Analytik Jena SPECORD S600 (SOFTWARE: WinASPECT@) ساخت آلمان، به منظور بررسی رهایش داروی اورولیموس از پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید نمونه‌ها استفاده شد.

برای محاسبه درصد داروی آزاد شده مقدار خوانده شده توسط اسپکتروفتومتر که بر حسب mol/l بود با استفاده از جرم مولی دارو (958/244 g/mol) به میکروگرم / میلی لیتر ( $\mu\text{g/ml}$ ) تبدیل و بر مقدار کل داروی موجود در نمونه (225 میکروگرم) تقسیم و در 100 ضرب شد و بر این اساس نمودار رهایش دارو از نمونه‌ها مطابق تصویر 3 رسم شد.

در حین آزمایش رهایش در هر مرحله نمونه‌برداری در آزمایش قبل، تا روز 100، pH نمونه‌ها نیز اندازه‌گیری و ثبت گردید. همچنین از یک نمونه آلیاژ منیزیم بدون پوشش پلیمری (F-WE43) به صورت جداگانه به عنوان نمونه کنترل استفاده شد و نمودار تغییرات pH مطابق تصویر 4 رسم گردید.

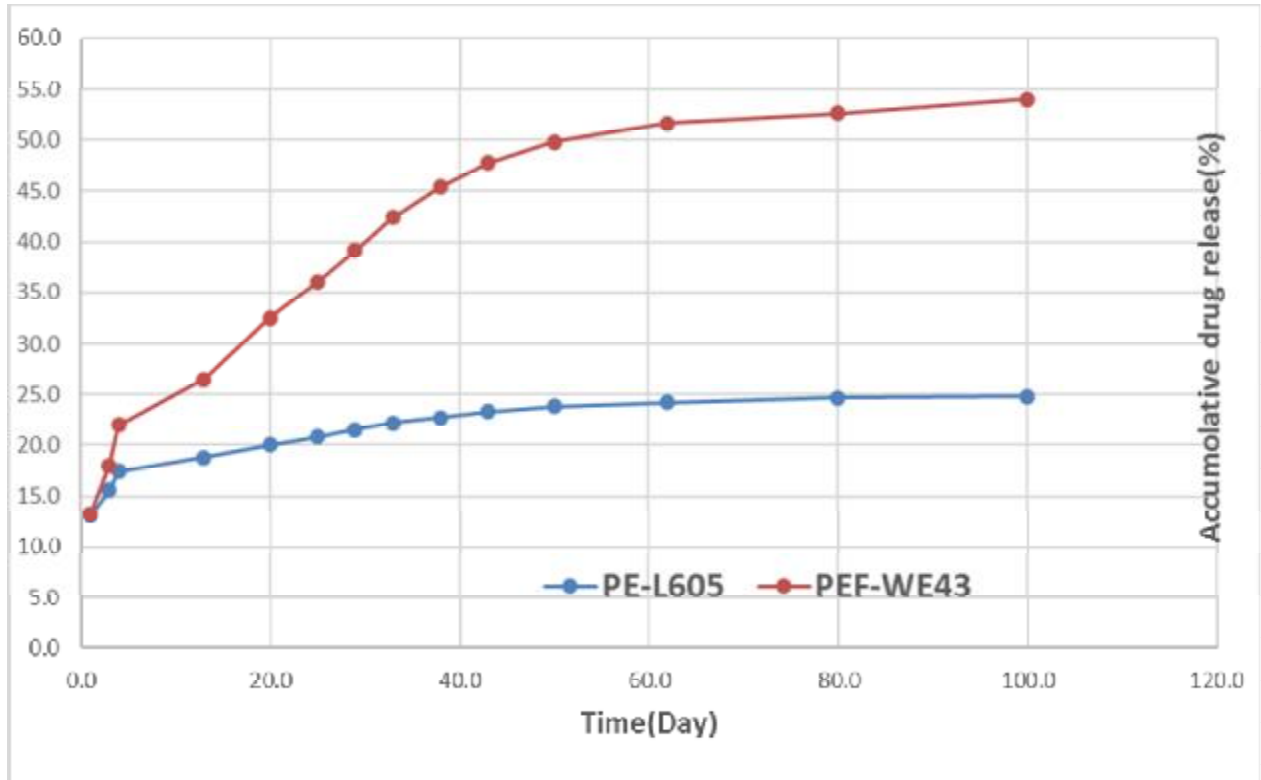
LEO, Model:1455VP, ساخت آلمان و زمان سنج کاسیو استفاده شد.

### جدول 3 - کلمات اختصاری استفاده شده

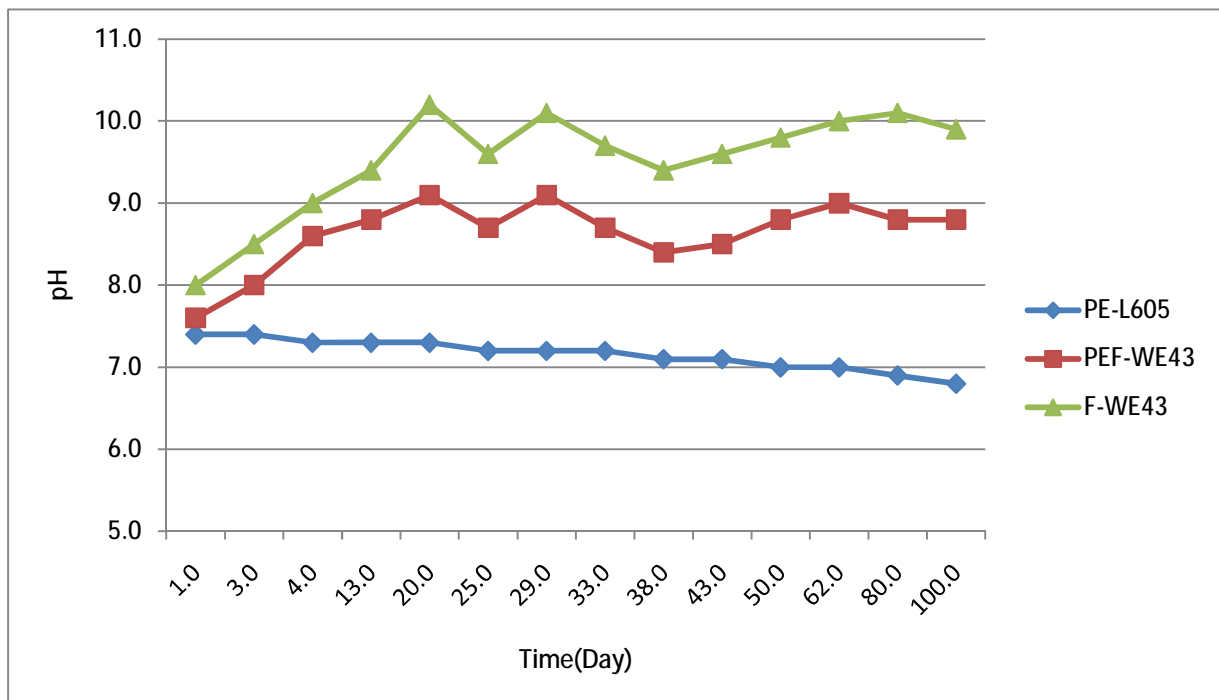
مخفف	شرح
WE43	آلیاژ منیزیم
F-WE43	آلیاژ منیزیم درمان شده با HF
PEF-WE43	آلیاژ منیزیم درمان شده با HF و پوشش داده شده با PLLA حاوی داروی Everolimus
L605	آلیاژ کبالت - کروم
PE-L605	آلیاژ کبالت - کروم پوشش داده شده با PLLA حاوی داروی Everolimus
DES	استنت رها کننده دارو
PLLA	پلی-ال-لاکتیک اسید
E(EVRO)	داروی Everolimus
BP	پلیمر زیست جذب پذیر
SBF	سیال شبیه‌سازی شده بدن
SMCs	سلول‌های ماهیچه‌ای صاف رنگ
BMS	استنت برهنه فلزی

### یافته‌ها

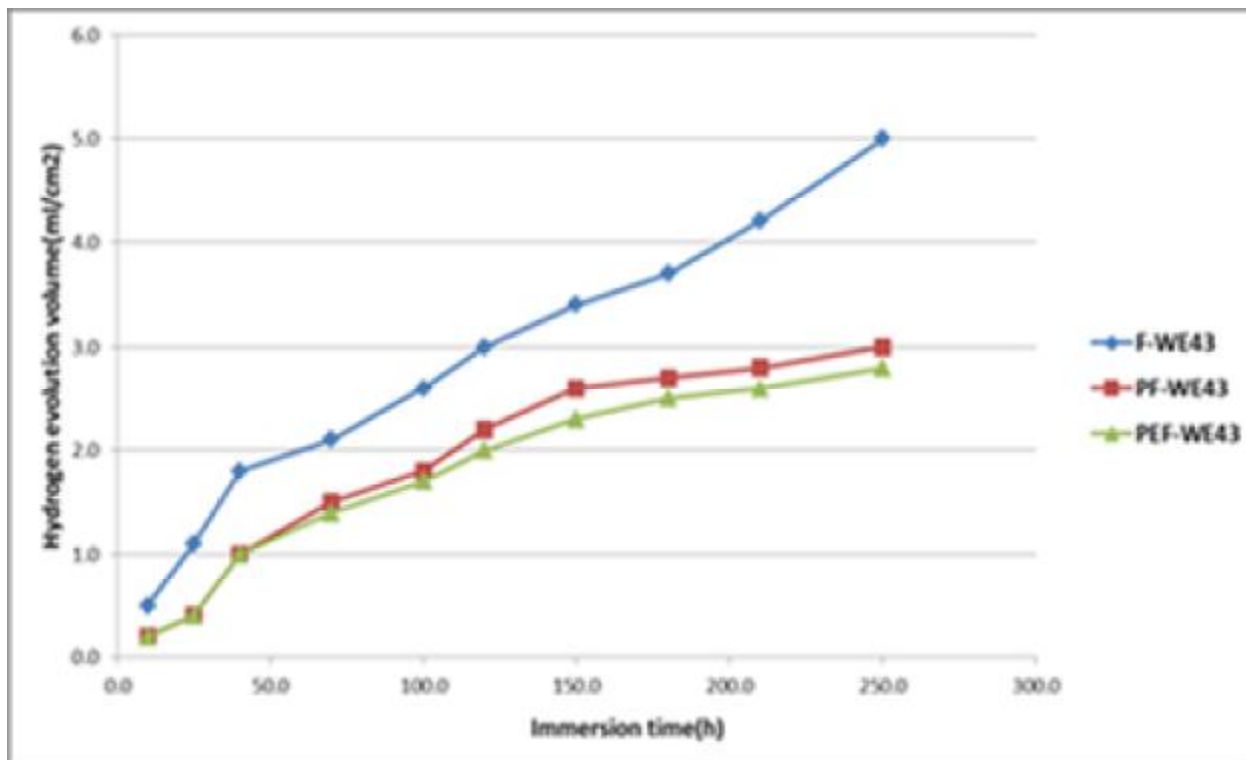
تجزیه آلیاژ منیزیم در محلول‌های آبی باعث ایجاد محیط قلیایی در محلول، رهایش موضعی گاز هیدروژن و تولید محصولات خوردگی می‌شود. بنابراین پیش بینی می‌شود که رهایش دارو از پوشش PLLA/EVRO در زیر لایه‌های پایه منیزیمی در مقایسه با زیر لایه غیرفعال کبالت - کروم متفاوت باشد و فرض بر این است که توسط



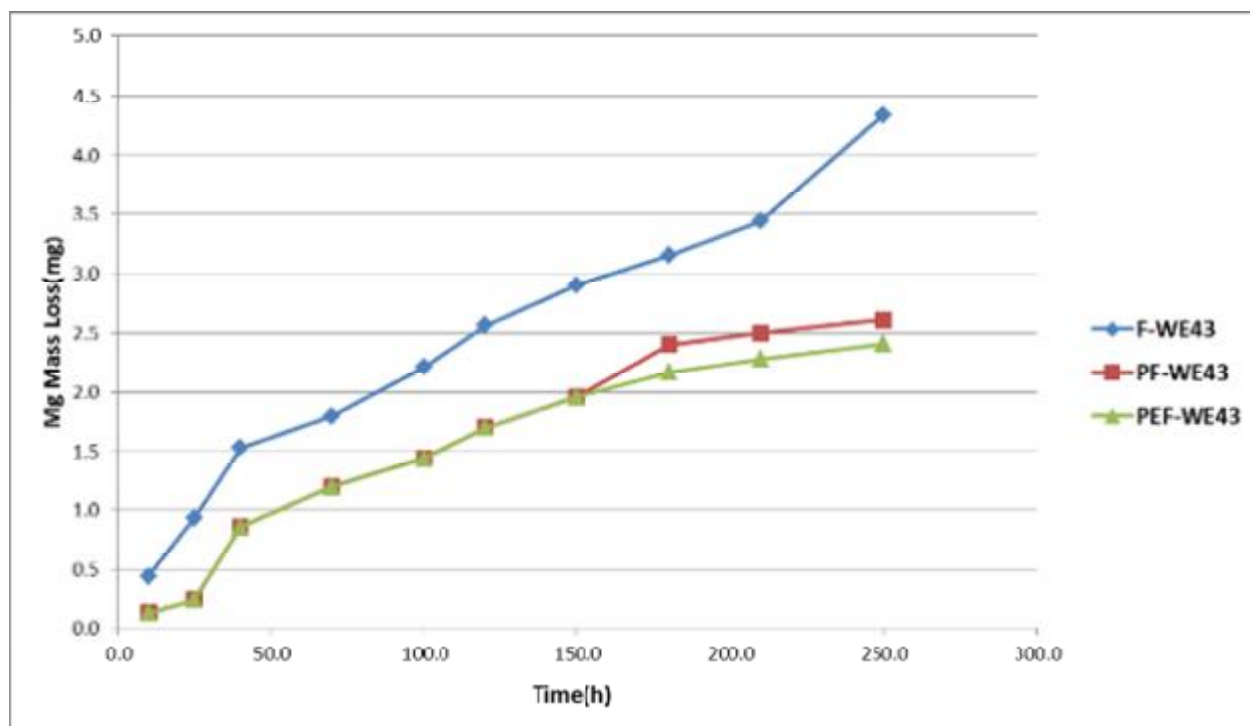
تصویر 3- پروفایل‌های رها سازی اورولیموس برای 100 روز از پوشش PLLA/EVOR نمونه‌های F-WE43 و L605



تصویر 4- تغییر pH محیط توسط نمونه‌های PEF-WE43 و PE-L605 و F-WE43 در مدت 100 روز غوطه‌وری در SBF

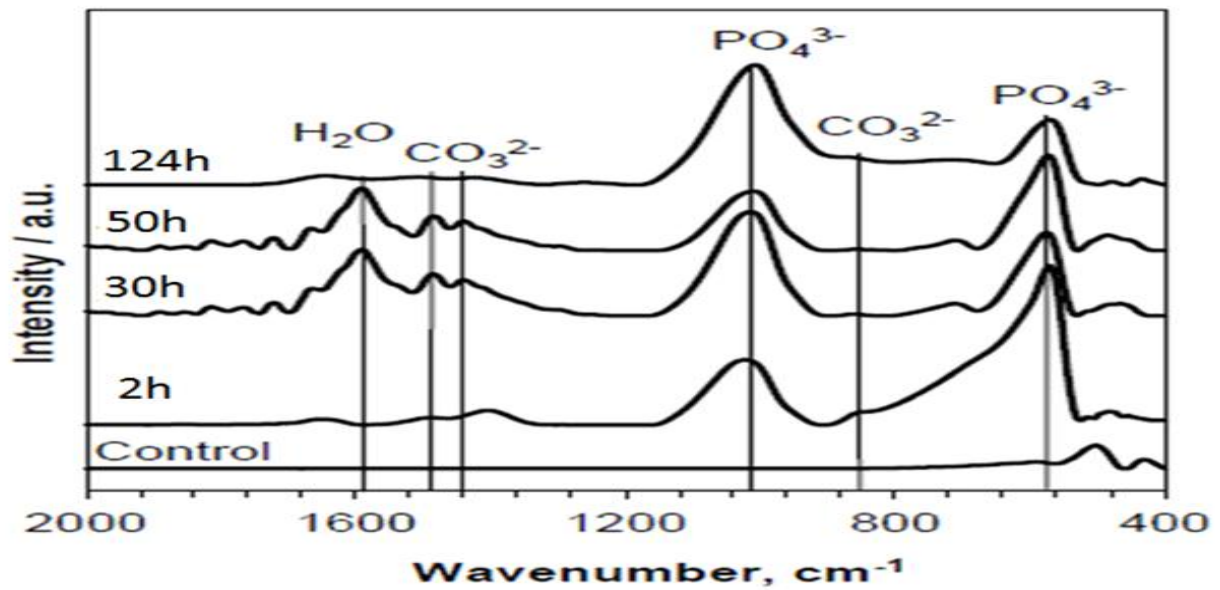


تصویر 5 - A) نمودار کاهش وزن نمونه‌های آلیاژ منیزیم

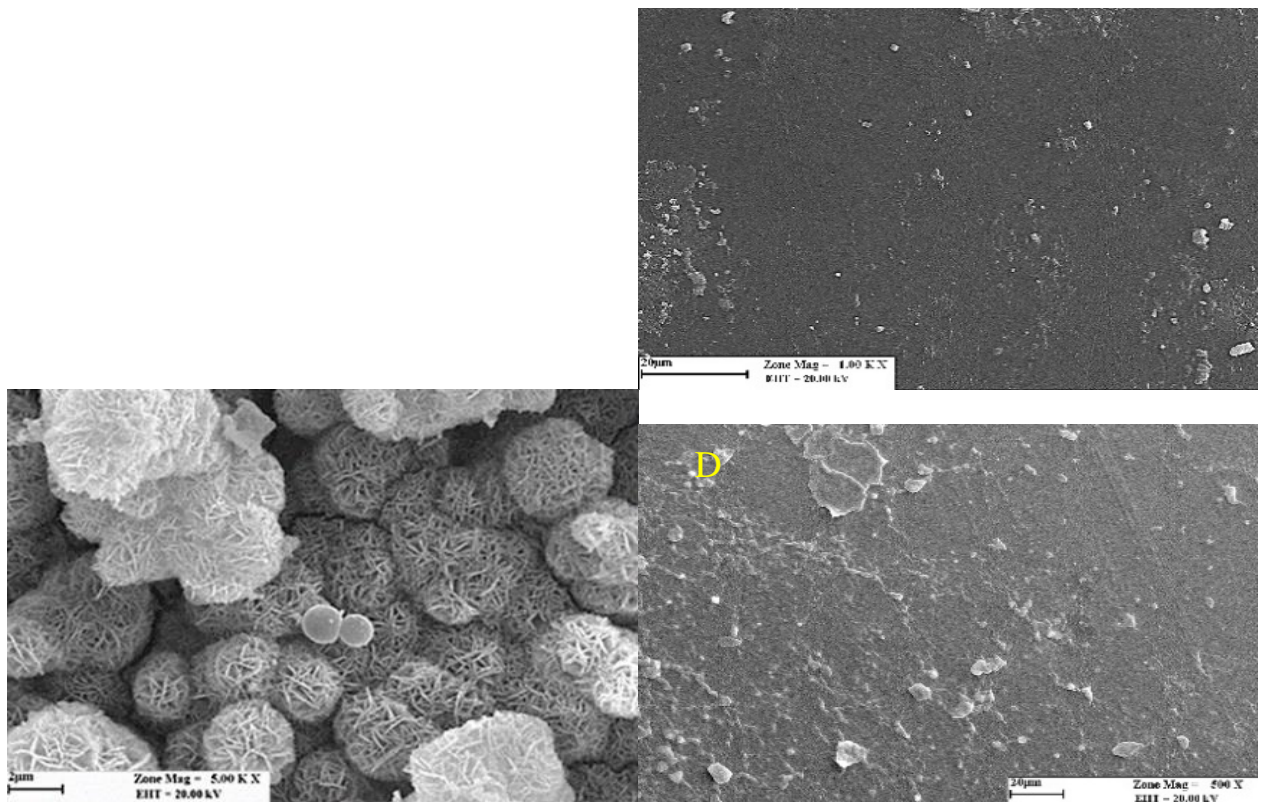


تصویر 5 - B) تولید گاز هیدروژن از F-WE43، PF-WE43 و PEF-WE43 در محلول شبیه‌سازی شده بدن





تصویر 6- طیف ATR-FTIR آلیاژ منیزیم WE43 در سیال شبیه سازی شده بدن بعد از زمان های مختلف غوطه وری که گروه های عامل، حضور کربنات و فسفات را نشان می دهد



تصویر 7- میکروگراف SEM سطح پوشش در طی آزمایش غوطه وری در سیال شبیه سازی شده بدن (A) PEF-WE43 (1 روز) (B) PEF-WE43 (30 روز) (C) PE-L605 (40 روز) (D) تصویر SEM از محصولات حاصل از خوردگی آلیاژ منیزیم WE43 در سیال شبیه سازی شده بدن بعد از برداشت پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید (بعد از 20 روز). شکل هندسی و حجم محصولات خوردگی باعث آسیب فیزیکی به پوشش پلیمری PLLA شده لذا بر رهایش دارو از پوشش موثر هستند

نمونه PE-L605 یک پروفایل سینتیک رهایش 3 مرحله‌ای نشان داد:

- 1- رهایش در 24 ساعت اول که تا روز سوم ادامه داشت.
- 2- رهایش آهسته دارو از روز سوم تا روز 43
- 3- رهایش تقریباً خطی از روز 43 تا روز 100

در ابتدا هر دو نمونه رهایش تقریباً یکسان نشان دادند (13-14%). به دنبال آن یک پروفایل رهایش آرام‌تر تا روز 79-80 رخ داد که یک مرحله کنترل شده توسط نفوذ می‌باشد. در طی تمام دوره رهایش، نمونه PEF-WE43 تقریباً 54% کل مقدار دارو را رها ساخت در حالی که این مقدار برای نمونه PE-L605 در حدود 24/8% بود. این تفاوت نشان می‌دهد که تخریب زیر لایه منیزیمی اثر چشمگیری بر رهایش دارو داشته است. نوسانات pH برای نمونه PEF-WE43 به شرح زیر مشاهده شد:

- افزایش از 7/4 تا 9/1 در 20 روز اول
- کاهش تا 8/7 تا روز 25
- افزایش تا 9/1 تا روز 20
- کاهش به 8/8 تا روز 50
- افزایش مجدد به 9 تا روز 62
- در نهایت کاهش به 8/8 در پایان 100 روز

محصولات تخریب منیزیم باعث افزایش pH شدند و سپس به دلیل هیدرولیز موضعی PLLA و تولید محصولات اسیدی، pH مقداری کمی کاهش یافت. در خصوص نمونه کنترل PE-L605، به دلیل مقاومت خوردگی زیر لایه، فقط مقداری بسیار کمی کاهش pH تا 6/8 مشاهده شد که به دلیل هیدرولیز موضعی پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید بود. در خصوص نمونه کنترل F-WE43، pH به دلیل تولید هیدرواکسید منیزیم افزایش یافت و به 10/2 رسید. سپس در پایان روز 38 به 9/4 کاهش یافت. دوباره به 10/1 تا روز 80 رسید و در نهایت به 9/9 در پایان 100 روز رسید. این تغییرات به علت طبیعت خوردگی منیزیم و تشکیل و انحلال فیلم پوششی محافظ است. به علت نبود پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید در نمونه کنترل، محصولات اسیدی تشکیل نشد، لذا کاهش محسوسی در pH مشاهده نگردید.

محاسبه هیدروژن تولیدی و جرم از دست رفته ناشی از خوردگی زیر لایه آلیاژ منیزیم

در این آزمایش از سه نمونه F-WE43 (بدون پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید)، PF-WE43 (با پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید) و PEF-WE43 (با پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید حاوی دارو) استفاده شد. ابتدا نمونه‌های دیسکی در یک بشر حاوی سیال شبیه‌سازی شده بدن به صورت جداگانه غوطه‌ور شدند. یک قیف شیشه‌ای در بالای هر نمونه به منظور جمع‌آوری هیدروژنی که به تدریج از نمونه‌ها تولید می‌شود، قرار داده شد. یک بورت مدرج روی قیف قرار گرفته و از محلول پر شد. زمان در نظر گرفته شده بر حسب ساعت و قطر دیسک 14 میلی متر (مساحت دیسک 1/54) بود. به این روش حجم هیدروژن تولید شده اندازه‌گیری و ثبت شد. که نتایج در نمودارهای تصویر 5 آورده شده است. همچنین اثر تجزیه منیزیم بر پلی-ال-لاکتیک اسید توسط غوطه‌وری نمونه‌های PEF-WE43 و PE-L605 به صورت جداگانه در ظرف‌های محتوی 10 میلی لیتر از SBF (pH=7.4) برای مدت 40 روز بررسی شد. محلول تست‌ها، به طور متوسط در هر ظرف به طور منظم تعویض گردید. پس از غوطه‌وری در SBF برای زمان از پیش تعیین شده، نمونه‌ها بیرون آورده شدند و به طور کامل با آب دی یونیزه شسته و در یک محفظه خلا خشک شدند. سپس مورفولوژی سطح پوشش PLLA روی هر دو زیر لایه L605 و WE43 و سطح آلیاژ منیزیم WE43 با استفاده از SEM مطابق تصویر 7 تصویر برداری شد.

## بحث

رهایش داروی اورولیموس در شرایط برون تن از دو نمونه در 100 روز اندازه‌گیری، محاسبه و پروفایل آنها مطابق تصویر 3 رسم شد. پروفایل 100 روزه برای PEF-WE43 سه فاز مشخص را نشان داد.

- 1- رهایش در 24 ساعت که تا روز چهارم ادامه داشت
- 2- رهایش تقریباً یکنواخت دارو از 4 تا 43 روز و
- 3- به دنبال آن یک رهایش تقریباً خطی از 50 تا روز 100

پس از آن به دلیل کاهش رهایش داروی لود شده نمودار به سمت خطی شدن ادامه یافت ولی هنوز رهایش با شیب بسیار کم ادامه داشت.

همانگونه که مشاهده می‌شود آلیاژ منیزیم WE43 برهنه در محیط برون تن میزان خوردگی زیادی (4/43 میلی گرم) نسبت به نمونه‌های پوشش‌دار در شرایط مشابه نشان داد.

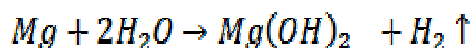
از میزان هیدروژن تولید شده از سه نمونه (تصویر 5) مشخص است که تولید هیدروژن در نمونه بدون پوشش نسبت به دو نمونه پوشش‌دار به میزان قابل توجهی بالاتر بوده است. این موضوع نشان می‌دهد که مقدار بیشتری از منیزیم وارد واکنش با سیال شبیه‌ساز بدن شده است که نشان دهنده در معرض قرارگیری بیشتر با محلول است و نمونه بدون پوشش مقدار جرم بالاتری را نسبت به دو نمونه پوشش‌دار از دست داده است. ولی میزان جرم از دست رفته در دو نمونه با پوشش نزدیک به هم می‌باشد. لذا مشخص می‌شود استفاده از پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید می‌تواند میزان خوردگی زیر لایه و تولید گاز هیدروژن را کنترل کند. این کار باعث طولانی شدن جذب ایمپلنت در بدن خواهد شد. البته در استفاده از این فن آوری نیاز به در نظر گرفتن پارامترهایی مثل ضخامت پوشش، نوع تکنیک پوشش دهی، غلظت پلیمر، خلوص پلیمر و همگنی پلیمر - دارو در طراحی می‌باشد.

همچنین این آزمایش نشان داد که داروی بار شده تأثیر زیادی در میزان خوردگی زیر لایه و تولید هیدروژن ندارد. لذا پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان یک پوشش محافظ موقتی قابل جذب همچنین یک حامل داروی مناسب برای استنت زیست جذب پذیر عملکرد مناسبی دارد.

رسوب تدریجی نمک‌های محلول در شبیه‌سازی شده بدن روی سطح دیده شد، ولی پوشش کماکان سالم بود. در روز سی ام غوطه‌وری (تصویر 7 B) تاول‌های زیاد با سایزهای مختلف روی پوشش به اضافه رسوبات دیده شد. این تاول‌ها به دلیل نفوذ و عبور سیال شبیه‌سازی شده بدن از پوشش پلیمری و رسیدن به زیر لایه آلیاژ منیزیم و واکنش با آن ایجاد شدند، زیرا واکنش منیزیم با آب تولید گاز هیدروژن و هیدرواکسید منیزیم می‌نماید. حباب هیدروژن تمایل به خارج شدن از محیط دارند و مقدار زیادی از آن به دلیل کوچک بودن مولکول و نفوذ بالای هیدروژن از پوشش عبور می‌کند ولی مقداری از آن زیر پوشش پلیمری به دام افتاده و ایجاد تاول می‌کند. بعضی از تاول‌های هیدروژنی ترکیده و به وضوح پوشش را دچار ترک و شکست می‌کنند. تخریب موضعی پوشش می‌تواند سبب رهایش

در آزمایش خوردگی، نتایج، میزان تولید هیدروژن را به صورت مستقیم در مراحل مختلف خوردگی منیزیم نشان می‌دهد. در مرحله اولیه خوردگی، مقدار بسیار کمی گاز هیدروژن منتشر می‌شود که این مسئله جمع‌آوری و دقت اندازه‌گیری را مشکل می‌سازد. به ویژه حلالیت گاز هیدروژن بسته به دما و حجم متوسط ناحیه سطحی نمونه در محلول آبی متفاوت است. این آزمایش برای آلیاژهای منیزیم دقت قابل قبولی دارد.

فرمول کلی خوردگی منیزیم نشان می‌دهد که تجزیه یک اتم منیزیم در مدیای آبی یک مولکول هیدروژن تولید می‌کند. بنابراین نتایج واکنش کاتدی باعث تولید تدریجی هیدروژن می‌شود. حجم اندازه‌گیری شده گاز هیدروژن معادل با از دست رفتن جرم منیزیم است. آزمون غوطه‌وری طبق معادله زیر انجام می‌شود.



بنابراین یک مول منیزیم خورده شده (24/31 گرم) معادل یک مول گاز (22/4 لیتر) تولید می‌کند. نرخ تولید هیدروژن  $V_H$  (ml /cm<sup>2</sup>/day) با نرخ از دست دادن وزن منیزیم در ارتباط است (mg/cm<sup>2</sup>/day):

$$\Delta w = 1.085 V_H$$

لذا از روی نتایج ثبت شده و فرمول بالا میزان جرم از دست رفته در نمونه‌ها محاسبه و در جدول 4 آورده شد.

جدول 4- میزان از دست رفتن جرم منیزیم در سه نمونه انتخابی تحت آزمون

نمونه	وزن منیزیم تجزیه شده (میلی گرم)
F-WE43	4/43
PF-WE43	2/61
PEF-WE43	2/41

عمده توسط نفوذ و به مقدار کمی انحلال دارو کنترل می شود. پروفایل رها سازی کنترل شده توسط نفوذ با استفاده از روش ابداعی در رفرنس<sup>22</sup> آنالیز شد. همانطور که در جدول 5 مشاهده می شود ضریب نفوذ (D) نمونه آلیاژ منیزیم بیشتر از نمونه کبالت - کروم است. بر پایه نتایج بدست آمده بهبود رهایش دارو به دلیل سه فاکتور محیط قلیایی، آزاد سازی گاز هیدروژن در نتیجه تجزیه منیزیم و محصولات خوردگی تشدید شد که تولید هیدروژن اثر بسیار بیشتری نسبت به دو عامل دیگر داشت.

در فاز II، آزاد شدن هیدروژن به میزان زیادی روی افزایش ضریب نفوذ دارو اثر گذاشته است. نفوذ هیدروژن تولید شده به درون پوشش می توانست نفوذ اورولیموس را افزایش دهد. همچنین تشکیل پاکت های هیدروژن باعث تاول های میکرو در پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید می شود. به عبارت دیگر تشکیل پاکت های هیدروژن و محصولات حاصل از خوردگی باعث تشکیل تورم های میکرو مقیاس در پوشش با زیر لایه منیزیم می شود. همچنین ناحیه سطحی افزایش یافته پوشش پلیمری، می تواند نفوذ را مطابق قانون نفوذ فیک تسهیل کند.

هیدرواکسید منیزیم تولید شده سبب قلیایی نمودن موضعی محل می شود. اثر pH بر رها سازی دارو ضعیف ظاهر شد و اثر تقریباً یکنواختی روی رها سازی دارو داشت. در نمونه غیر فعال (L605)، گاز هیدروژن و محیط قلیایی تشکیل نشد. تحلیل می شود که محصولات حاصل از خوردگی منیزیم، pH را بالا برده و سپس با هیدرولیز موضعی پلی-ال-لاکتیک اسید که منجر به آزاد سازی محصولات اسیدی می شود pH تعدیل و کاهش می یابد. بر عکس در نمونه استنت PE-L605، pH کمی کاهش داشت که به طور عمده به هیدرولیز آهسته پلی-ال-لاکتیک اسید نسبت داده می شود. هیدرولیز پلی-ال-لاکتیک اسید باعث تولید محصولات واسطه ناشی از تجزیه با برخی گروه های عاملی پایه اسیدی مانند گروه های کربوکسیلیک می شود، لذا pH اندکی کاهش می یابد.

در نمونه F-WE43 (نمونه کنترل) به دلیل تولید هیدرواکسید منیزیم pH افزایش می یابد و به دلیل عدم وجود پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید تولید محصولات اسیدی نداریم لذا کاهش pH نیز مشاهده نگردید.

بیشتر دارو در منطقه تخریب شود. در ضمن محصولات خوردگی و دارو نیز همراه با هیدروژن خارج شده و در محلول پخش می شوند. همچنین به دلیل آسیب ایجاد شده در پوشش دسترسی سیال شبیه سازی شده بدن به زیر لایه منیزیم و واکنش با آن تسهیل می شود. از این مرحله به بعد علاوه بر حلالیت و نفوذ، آسیب فیزیکی و فرسایش نیز در رهایش دارو از پوشش اثر گذار باشد. در مقایسه با نمونه با زیر لایه آلیاژ منیزیم، نمونه با زیر لایه آلیاژ کبالت-کروم (L605) در روز 40 آزمایش (تصویر C-6) تغییر و تخریب خاصی نکرده بود. فقط رسوبات زیادی ناشی از نمک های محلول SBF و تعدادی آسیب های کم عمق جزئی که به دلیل شروع هیدرولیز پلیمر بود، مشاهده گردید. با مقایسه این نتایج مشخص می شود که تولید هیدروژن ناشی از واکنش سیال شبیه سازی شده بدن با زیر لایه منیزیمی تأثیر زیادی روی تخریب پوشش پلیمری و در نتیجه رهایش بیشتر دارو نسبت به نمونه با زیر لایه بی اثر دارد. فرسایش در این بازه زمانی مکانیزم غالب نبوده و نقش اساسی در تخریب پوشش و رهایش دارو نداشته است بلکه حلالیت و نفوذ مکانیزم غالب بوده است. تصویر D-6 تصویر هندسی محصولات خوردگی آلیاژ منیزیم را نشان می دهد. این محصولات می توانند باعث آسیب فیزیکی پوشش پلیمری و در نتیجه افزایش رهایش شوند.

موفقیت آزمون های BIOSOLVE-II و BIOSOLVE III استنت Magmaris آینده روشن استنت رها کننده دارو پایه منیزیمی را به عنوان جایگزین فوق العاده ایمپلنت های دائمی رایج (کبالت-کروم و فولاد زنگ نزن) نشان داد.<sup>19</sup> در مقابل زیر لایه های فلزی غیر فعال، تجزیه منیزیم ممکن است نقشی اساسی در تأثیر روی سینتیک رهایش دارو و مکانیزم آن داشته باشد.

### عوامل مؤثر در افزایش رهایش دارو

از نمودار رهایش دارو در تصویر 3 مشخص می شود که رهایش اولیه (فاز I) برای دو نمونه PEF-WE43 و PE-L605 در اولین روز دیده می شود که به دلیل وجود مقدار کافی داروی اورولیموس جمع شده روی بالاترین سطح و یا مولکول های داروی متصل به پوشش پلیمری است که برای انحلال و هیدراتاسیون به آسانی در دسترس هستند. در ادامه رهایش دارو از پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید به طور

جدول 5- نتایج محاسبه شده سینتیک رهایش دارو

نمونه	دوره (روز)	$R^2$	$T$ (روز)	$D$ ( $cm^2/s$ ) ضریب نفوذ
PEF-WE43	50-100	0/9773	1000	$6/06 \times 10^{-10}$
PE-L605	50-100	0/8537	16667	$3/64 \times 10^{-11}$

میکروگالوانیک به علت حضور ناخالصی‌های فلزی مثل نیکل (Ni)، آهن (Fe)، مس (Cu) و فازهای دومی که به عنوان محل‌های کاتد عمل می‌کنند، اتفاق می‌افتد. رفتار خوردگی آلیاژهای منیزیم به چندین پارامتر شامل خواص متریال ایمپلنت (برای مثال حضور ناخالصی‌ها، عناصر آلیاژی و ترکیب، ترکیب فاز و میکروساختار و فاکتورهای محیطی (مانند ترکیب واسطه خورنده، pH، دما، اجزای فیزیولوژیکی و حضور یک جریان) وابسته است. لذا درک کامل مکانیزم‌های خوردگی را در محیط درون تن (In vivo) مشکل می‌سازد.

معمولاً خوردگی منیزیم در محیط بیولوژیکی به دلایل زیر پیشرفت می‌کند.

1- حضور یون‌های کلر مهاجم باعث پیشرفت انحلال لایه محافظ خوردگی شده همچنین باعث خوردگی حفره‌ای می‌شوند.

2- تولید سریع گاز هیدروژن در محل‌های خوردگی موضعی که انتقال جرم را افزایش داده و از تشکیل لایه خوردگی محافظ جلوگیری می‌کند.<sup>24,12</sup>

تصویر 6-D که با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) تهیه شده است، رسوبات مدور روی آلیاژ منیزیم WE43 که محتوی عناصر کمیاب خاکی نیز می‌باشند را نشان می‌دهد. این رسوبات با مقداری محصولات خوردگی شناسایی شده به عنوان هیدرواکسید منیزیم مطابقت دارد که به علت حملات گالوانیک موضعی رخ داده در نواحی مجاور به فازهای کاتدی غنی از زیرکونیوم (Zr-rich) تشکیل شده و بزرگترین اختلاف پتانسیل را نسبت به ماتریس  $\alpha$ -Mg دارند. همچنین سایر فازهای میکرو جزء اصلی مانند Mg (RE-Y), Y-rich و Phase  $\beta$ - اثر مشخصی روی خوردگی گالوانیکی آلیاژ منیزیم WE43 ندارند. شروع خوردگی موضعی با گسترش حفرات

در نمونه‌های پوشش‌دار پلی-ال-لاکتیک اسید به صورت مستقیم با محلول آبی در تماس است. این وضعیت آن را تحت هیدرولیز قرار می‌دهد که می‌تواند توسط اسید یا باز کاتالیزه شود. بعد از مدتی، هیدرولیز پلی-ال-لاکتیک اسید منجر به ایجاد منافذ و ترک‌ها در پوشش پلیمری و همچنین تولید بیشتر محصولات واسطه تجزیه می‌شود که به طور عمده الیگومرها و منومرها بوده که دارای گروه‌های کربوکسیلیک هستند.<sup>23</sup> در کل تجزیه پلیمر توسط گروه‌های انتهایی کربوکسیلیک اسید جمع شده درون حفرات اتوکاتالیزه می‌شود. pH بالاتر محلول، هیدرولیز پلی-ال-لاکتیک اسید را در اولین مرحله شتاب داد. در نتیجه به علت تولید محصولات حاصل از تجزیه، کاهش pH درون پوشش پلیمری مشاهده شد. در ضمن محلول با محدوده pH 7/4-10 نفوذ کرده می‌توانست محصولات اسیدی حاصل از تجزیه را در محیط خنثی کند و بنابراین ممکن است مانع اتوکاتالیز گروه‌های پایانی اسید کربوکسیلیک روی شکاف (باز کردن) زنجیر پلیمر شود.<sup>24,13</sup> مکانیزم خوردگی آلیاژ منیزیم WE43 در سیال شبیه ساز بدن شامل مراحل زیر است:

1- تشکیل لایه متخلخل هیدرواکسید منیزیم با ضخامت رو به رشد، 2- کاهش تولید هیدروژن و افزایش مقاومت لایه خوردگی به علت تشکیل لایه داخلی غیر فعال اکسید منیزیم (MgO) 3- پوشیده شدن زیر لایه توسط لایه درونی MgO و شروع خوردگی موضعی و تشکیل حفره. با رشد حفره نرخ خوردگی و تولید هیدروژن دوباره افزایش می‌یابد. خوردگی منیزیم یک فرایند پیچیده است و شامل چندین مکانیزم خوردگی می‌شود.

در محلول‌های خنثی یا قلیایی، خوردگی آلیاژهای منیزیم معمولاً به صورت خوردگی حفره‌ای است. خوردگی

1- سینتیک رهایش دارو در محیط برون تن می‌تواند در اثر خوردگی زیر لایه منیزیمی و تولید تدریجی هیدروژن و محصولات خوردگی تولید شده افزایش یابد. گاز هیدروژن دارای ضریب نفوذ بالایی است، لذا به رهایش دارو از پوشش کمک می‌کند. همچنین اکثر محصولات حاصل از خوردگی منیزیم دارای شکل فیزیکی خاص و لبه‌های تیز بوده که باعث آسیب فیزیکی پوشش پلیمری پلی-ال-لاکتیک اسید شده و باعث رهایش بیشتر اورولیموس از نمونه F-WE43 می‌شوند. در حالیکه pH قلیایی ضعیف اثر چشمگیری روی رهایش اورولیموس (EVRO) نداشت.

2- با توجه به آزاد سازی بیشتر دارو در نمونه آلیاژ منیزیم بار شده با داروی اورولیموس، پیش بینی می‌شود استنت پایه منیزیم توانایی جلوگیری طولانی مدت بیشتری از تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف (SMCs) و ری-استنوسیز در مقایسه با زیر لایه‌های غیرفعال لود شده با دارو (L605) داشته باشد.

3- در 24 ساعت اول، مکانیزم غالب رهایش، انحلال است که برای نمونه PEF-WE43 انرژی فعال سازی 5/409 KJ/mol و برای نمونه PE-L605 برابر 4/936 KJ/mol محاسبه شد. با افزایش زمان، مکانیزم رهایش به تدریج تبدیل به نفوذ داخلی شد که این پدیده به علت کم شدن دارو در ترکیب لایه PLLA بود. ضریب نفوذ اورولیموس برای نمونه پایه منیزیم برابر  $6/06 \times 10^{-10} \frac{cm^2}{s}$  و برای نمونه با پایه آلیاژ کروم - کبالت برابر  $3/64 \times 10^{-11} \frac{cm^2}{s}$  در طی دوره 100-50 روز از شروع رهایش می‌باشد.

4- در نمونه‌های پایه منیزیم مکانیزم رهایش غالب تا پایان روز چهارم انحلال است. از روز چهارم تا روز 43 ترکیبی از انحلال + نفوذ و سپس تا پایان دوره 100 روزه مکانیزم رهایش، نفوذ محض است. برای نمونه پایه کبالت - کروم مکانیزم در طی اولین روز انحلال و سپس تا پایان 100 روز تنها نفوذ با یک ضریب کمتر است.

5- بیماری آترواسکلروز عروق کرونری قلب باعث کم شدن جریان خون به ماهیچه‌های قلب می‌شود. از طرفی بیماری COVID-19 باعث آسیب به سیستم تنفسی شده، لذا محتوای اکسیژن خون این بیماران کاهش پیدا می‌کند. عروق کرونری از ابتدای آئورت انشعاب می‌گیرند تا خون با حداکثر محتوای اکسیژن را به ماهیچه‌های قلب برسانند. وقتی که بیمار قلبی با مشکل

پایدار می‌تواند به ترتیب با انحلال لایه خوردگی ترویج شده توسط جذب سطحی یون کلرید مهاجم و تشکیل سریع گاز هیدروژن در نواحی خوردگی موضعی، افزایش انتقال جرم و ممانعت از تشکیل یک لایه خوردگی محافظ در ارتباط باشد. با تعویض الکترولیت، کنترل فیزیولوژیکی محصولات خوردگی و غلظت ترکیبات الکترولیت مانند کلسیم، فسفات و کربنات شبیه‌سازی می‌تواند بهتر باشد. اثرات تعویض الکترولیت بر مکانیزم خوردگی شامل ترویج انحلال جزئی لایه خوردگی و افزایش انتقال جرم از طریق لایه خوردگی می‌باشد. بنابراین کم کردن اثر فیلم پوششی اکسید منیزیم (MgO) (ممانعت کننده از خوردگی) و وقوع خوردگی موضعی می‌باشد. در نظر گرفتن ارتباط بین تغییرات خواص لایه محافظ با گذشت زمان، اثر pH الکترولیت و اجزای در ارتباط با الکترولیت مانند کلسیم، کربنات و فسفات در فرایند خوردگی مهم هستند.<sup>22 و 24</sup>

پلی-ال-لاکتیک اسید علاوه بر نقش کند کننده سرعت خوردگی و حامل دارو نقش نگهدارنده محصولات خوردگی زیر لایه را نیز بر عهده دارد. این پلیمر در 24 ماه هیدرولیز می‌شود ولی آلیاژ منیزیم در 12 ماه تجزیه می‌شود.<sup>25</sup> لذا تکنیک پوشش‌دهی استنت منیزیمی با پلی-ال-لاکتیک اسید باعث می‌شود تا قطعات فلزی ناشی از خوردگی در بدن رها نشده و وارد گردش خون نشوند. مایعات خون از پوشش پلیمری نفوذ کرده و به منیزیم پایه می‌رسند و با آن واکنش داده و آن را تجزیه می‌کنند. هیدروژن، محصولات خوردگی و دارو از پوشش نفوذ کرده و خارج می‌شوند. پس آنکه زیر لایه منیزیم فلزی به طور کامل تجزیه و به محصولات خوردگی تبدیل شد، هیدرولیز پلی-ال-لاکتیک اسید کامل شده و بعد از بخش فلزی، پوشش پلیمری شروع به تخریب می‌کند. لذا با توجه به اینکه پوشش پلیمری یک سال بعد از بخش فلزی جذب می‌شود می‌تواند به صورت پاکت زیستی نگهدارنده محصولات خوردگی عمل کند.

## نتیجه‌گیری

سینتیک‌های رهایش دارو از نمونه‌های پایه منیزیم WE43 بارگذاری شده با داروی اورولیموس به طور جامع در سیستم سیال شبیه سازی شده بدن مطالعه شد و با نمونه‌های کنترل آلیاژ کبالت - کروم (L605) مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج زیر از بررسی انجام شده بدست آمد.

مزایای ذکر شده استفاده از این استنت در افرادی که همزمان به آترواسکلروز عروق کرونری و COVID-19 مبتلا می‌شوند، مفیدتر است.

به این نکته اشاره می‌شود که این مطالعه در سیال شبیه‌سازی شده بدن انجام شد که ترکیب و شرایط آن با یک سیستم سیال زیستی واقعی دینامیک متفاوت است و یافته‌هایی که به طور مستقیم در موقعیت‌های درون بدست می‌آیند، اعتبار بیشتری دارند.

عروق کرونری به COVID-19 هم مبتلا شود، خطر مضاعف شده و بیمار در معرض سکته قلبی و مرگ قرار می‌گیرد. دلیل این است که علاوه بر اینکه بیمار جریان خون کافی دریافت نمی‌کند، همان خون ناکافی نیز دارای محتوای اکسیژن کمی است.<sup>26</sup> استنت منیزیمی قابل جذب در بدن است، از طرفی در این پروژه اثبات کردیم که رهایش داروی بیشتری نسبت به استنت‌های معمولی دارد و توانایی بیشتری در جلوگیری از ری - استنوسیز خواهد داشت. لذا با توجه به

**Abstract:**

## **Effect of Magnesium Corrosion on Everolimus Release Kinetics for Bioabsorbable Nano Hybrid Coronary Stent**

*Sadeghabadi A. PhD<sup>\*</sup>, Sadrnezhad S. K. PhD<sup>\*\*</sup>, Asefnejhad A. PhD<sup>\*\*\*</sup>*  
*Hassanzadeh Nemati N. PhD<sup>\*\*\*</sup>*

(Received: 20 Oct 2021      Accepted: 20 Jan 2022)

**Introduction & Objective:** Magnesium alloy-based bioabsorbable cardiac stents have shown broad prospectives for the replacement of current scaffolds, but for complete use and replacement, it is necessary to determine the interaction between the magnesium alloy substrate and the drug loading system. The purpose of this study was to understand the effect of stents made of magnesium alloy on the speed and amount of drug release from it.

**Materials & Methods:** In this study, Everolimus was loaded on poly-L-lactic acid and coated as a nano-hybrid coating on a sample of magnesium alloy and cobalt-chromium alloy to investigate release in the simulated body fluid system. Also, the effect of pH and released hydrogen on drug release, corrosion and mass reduction of the sample with magnesium alloy base was measured and the efficiency of the drug-carrying polymer coating in reducing the corrosion rate of magnesium alloy sample was evaluated. For this purpose, UV / VIS spectrophotometer, hydrogen measurement system and scanning electron microscope were used.

**Results:** The drug diffusion coefficient for magnesium base sample was calculated  $6.06 \times 10^{-10}$  and for sample with cobalt-chromium base was calculated  $3.64 \times 10^{-11}$  during the period of 50-100 days from the beginning of release, which was due to the production of hydrogen and corrosion products in magnesium stents. It was also found that the polylactic acid coating, is a good drug carrier and also it reduces the corrosion rate of magnesium stents. In addition, pH changes do not have much effect on drug release.

**Conclusions:** Magnesium stents have more drug release than conventional stents and are more capable to preventing re-stenosis.

***Key Words: Magnesium, Stent, Bioabsorbable, Diffusion, Kinetics, Everolimus***

<sup>\*</sup> *PhD of Medical Engineering, Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

<sup>\*\*</sup> *Professor of Engineering and Materials Science, Sanati Sharif University, Tehran, Iran*

<sup>\*\*\*</sup> *Assistant Professor of Medical Science and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*



## References:

1. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, "Harrisons' Principles of Internal Medicine", 19<sup>th</sup>.ed, McGraw-Hill Education, 2015.
2. Alexandra le Bras, Drug-Eluting Stents versus bare-metal stents for vien-graft PCI, *Interventional cardiology*, 15, 442, 04 June 2018.
3. Michail I. papafaklis, Yiannis S Chatzizisis, Katerina K Naka" Drug-eluting stent restenosis: Effect of drug type, release kinetics, hemodynamics and coating strategy" *pharmacology and therapeutics*, 134(1): 43-53, Apr 2012.
4. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms and predictors. *J Am Coll Cardiol* 67: 921-931 2016.
5. Lin mao et al,"A Promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application", *scientific reports*, 11 April 2017.
6. L Mao, L. Shen et al., Nanophasic biodegradation enhances the durability and biocompatibility of magnesium alloys for the next-generation vascular stents, *Nanoscale* 5(9517-9522), 2013.
7. Lorenza petrini, Wei Wu, Dario Gastaldi, Lina Altomare, "Development of biodegradable magnesium alloy stents with coating", *civil and environmental engineering department, politecnico di Milano*, Vol 8 No.29, July 2014.
8. Yuichi Ozaki, Ron Waskman" Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold: Review of the Clinical Evidence" *Cardiovascular Revascularization Medicine*, volume 21, Issue 1, January 2020.
9. Stephen G.Ellis, MD, Haris Riaz, MD, Bioresorbable stents: The future of interventional cardiology, *Cleveland clinic Journal of Medicine*, volume 83, supplement 2, November 2016.
10. Jorge Gonzalez et al" Magnesium degradation under physiological condition-Best practice" *Bioactive material*, Volume 3, Issue 2, Pages 174-185, June 2018.
11. Carlos M. Campos, Takashi Muramatsu, Javaid Iqbal, " Bioresorbable Drug-Eluting Magnesium-Alloy scaffold for treatment of coronary artery disease", *International journal of molecular science*, Volume 14, Issue 12, Pages: 24492-24500, 16 December 2013.
12. ElenaLukyanova, Yuri Estrin "Features of in vitro and in vivo behavior of magnesium alloy WE43", *Material*, Volume 215, Pages 308-311, March 2018.
13. Raasti Naseem, Ligu Zhao" Experimental computational studies of poly-L-lactic acid for cardiovascular applications: recent progress" *Mechanics of Advanced Materials and modern processes*, July 2017.
14. Pegueroles Neyra, Marta, "Fabrication and surface modification of PLLA films for cardiovascular Applications", *Project Pages 1-88, ETSEIB*, 2014.
15. Kereiakes DJ, et al, Efficacy and safety of a Novel bioabsorbable polymer coated everolimus eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial, *Cardiovasc Interv.* 2015.
16. D.de Wit et al "Everolimus pharmacokinetics and its exposure-toxicity relationship in patients with thyroid cancer" *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2016.
17. Muddin et al, "Surface treatments for controlling corrosion rate of biodegradable Mg and Mg-based alloy implants", *school of engineering South Australia*, September 2015.
18. John Bennett. Quentin De Hemptinne, Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: Overview of its safety and efficacy, *Expert Review of Medical Devices*, Volume 16, Issue 9, Pages 757-769, Jun 2019.
19. Alexander Hideo-Kajita, Micheal Haude" Comparison of clinical outcomes between Magmaris and Orsiro drug eluting stent at 12months: Pooled patient level analysis from BIOSOLVE II-III and BIOFLOW II trials" *International Journal of Cardiology*, volume 300, 1 February 2020.
20. Enrico cerrato, Umberto Barbero, Jorge A Gil Romero, Giorgio Quadri, Hernan Mejia-Renteria, Francesco Tomassini, Fabio Ferrari, Ferdinando Varbella, Nieves Gonzalo, Javier Escaned "Magmaris Resorbable Magnesium Scaffold: State-of-art review" *Future Cardiology*, 15(4), Pages 267-279, March 2019.
21. Costantino R.costantini, M.D., ph.D., "Ultrathin strut bioabsorbable polymer DES construction: Orsiro concept" *Curitiba-Brasil*, June 2016.
22. S. K. Sadrnezhaad, A. Gharavi and A. Namazi," Software for kinetic process simulation", *IJE Transactions A*, Vol 16, No.1, 2003, 59-70.
23. Yongjuan Shi, Jia Pei, Lei Zhang, Byung Kook Lee, Yeonhee Yun, Jian Zhang, Zhonghua Li, Song Gu, Kinam Park, Guangyin Yuan" Understanding the effect of magnesium degradation on drug release and anti-proliferation on smooth muscle cells for magnesium-based drug eluting stents" *Corrosion Science*, Volume 123. 15, Pages 297-309, July 2017.
24. Mario Alberto Ascencio Pinedo" Investigation of the corrosion behavior of bare and polypyrrole-coated WE43 magnesium alloy for the development of biodegradable implants, *Department of chemical engineering, Mcgill University, Montreal Canada*, Feb 2016.

25. Xia Li, Xiangmei Liu, Shuilin Wu, Kelvin Yeung  
"Design of magnesium alloys with controllable  
degradation for biomedical implants: from bulk to  
surface". *Acta biomaterialia* 45, September 2016.

26. Martin Hiterseer, Martin Zens, Roland Jean  
Wimmer, Simon Delladio," Acute myocardial  
infraction due to coronary stent thrombosis in a  
symptomatic COVID-19 patient', *Clinical Research  
in Cardiology*, 2021, 110: 302-306.