



انکشافات اخیر در اشکال دوائی هایدروجیل مورد استفاده در تداوی موضعی

پوهنوال آقا محمد ژکفر^۱، ماریا حسینی^۲

دیپارتمنت فارمسیوتیک، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

^۲ فارم دی، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: akabirn2008@gmail.com

چکیده

در استفاده اشکال دوائی معمولی برای تداوی موضعی امراض، محدودیت‌های زیادی وجود دارد، طوری که دواها سریعاً از محل تأثیر برطرف شده و دارای میسریت بیولوژیک کم‌تر می‌باشند و به این ترتیب تحویل دهی آن‌ها به شکل غیر مؤثر انجام می‌شود. هایدروجیل‌ها منحصاً اشکال دوائی جدید، قادر هستند بر بسیاری محدودیت‌های مرتبط با اشکال دوائی معمولی غالب شوند. اشکال دوائی هایدروجیل، شبکه‌های پولیمیری هایدروفیلیک هستند که از پولیمیرهای خاص طبیعی و سنتتیک ساخته شده‌اند. این اشکال دوائی قادر اند که مقدارهای زیادی آب را جذب و دواها را به شکل کنترل‌شده منتشر بسازند. هدف از این مقاله مروری که از مآخذ معتبر علمی استفاده شده است، مروری بر انکشافات اخیر در اشکال دوائی هایدروجیل مورد استفاده در تداوی موضعی می‌باشد. به اساس یافته‌ها چنین نتیجه‌گیری می‌شود که هایدروجیل‌ها می‌توانند با جذب آب، دواها را به شکل کنترل‌شده منتشر نمایند و از این اشکال دوائی در تداوی موضعی قسمت‌های سطحی بدن (جلد، چشم‌ها، انف و جوف مهبل) استفاده می‌گردد.

اصطلاحات کلیدی: اشکال دوائی؛ هایدروجیل؛ پولیمیر؛ تداوی موضعی؛ میسریت بیولوژیکی

Recent Advances in Hydrogel Dosage Forms for Local Therapy

Associate Prof. Aqa Mohammad Zhakfar¹, Maria Hussaini²

¹Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Kabul University

²Pharm.D, Faculty of Pharmacy, Kabul University

Email: akabirn2008@gmail.com

Abstract

There are many limitations in the use of conventional dosage forms for the topical treatment of diseases, as drugs are quickly removed from the site of action and have lower bioavailability; thus, their delivery is ineffective. Hydrogels, as new dosage forms, can overcome many limitations associated with conventional dosage forms. Hydrogel dosage forms are hydrophilic polymer networks made from specific natural and synthetic polymers. These dosage forms can absorb large amounts of water and release drugs in a controlled manner. The aim of this review, which utilized reputable scientific sources, is to examine recent advances in hydrogel dosage forms used for topical therapy. Based on the findings, it is concluded that hydrogels can release drugs in a controlled manner by absorbing water, and these dosage forms are used for the topical treatment of superficial body parts (skin, eyes, nose, and vagina).

Keywords: Dosage Forms; Hydrogel; Polymer; Local Therapy; Bioavailability

مقدمه

یکی از سیستم‌های تحویل‌دهی دوا، سیستم تحویل‌دهی موضعی به شمار می‌رود. سیستم‌های تحویل‌دهی موضعی به سبب خواص مناسب و مصوون آن‌ها به شکل گسترده در تداوی موضعی امراض استفاده می‌شوند. عمده‌ترین مزیت سیستم‌های تحویل‌دهی موضعی عبارت از تهیه غلظت بلند و موضعی دوا در محل تأثیر می‌باشد که به این ترتیب باعث تحویل دوزهای بلند مؤثر شده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد (۱). سیستم‌های معمولی تحویل‌دهی دوا با چالش‌های مختلف مانند مشکلات در فارماکوکنتیک دوا و توزیع نامناسب دوا به نقاط مختلف بدن مواجه اند که همین چالش‌ها منجر به عوارض جانبی ناخواسته دوا می‌شود (۲). اکثریت سیستم‌های معمولی تحویل‌دهی دارای بعضی نواقص مثل نگهداری ضعیف دوا در محل تأثیر و میسریت بیولوژیک کم می‌باشند. سیستم‌های تحویل‌دهی به شکل کنترل شده به منظور تحویل دوا به مقدار و مدت زمان از قبل تعیین شده، طراحی می‌شوند. این سیستم‌ها غلظت مؤثر دوا را به یک مدت طولانی در محل تأثیر حفظ می‌کنند و به این ترتیب در مقایسه با سیستم‌های معمولی تحویل‌دهی، تکرار استفاده دوا را کاهش داده و باعث پیروی مریض از کورس تداوی می‌شود، برعلاوه غلظت دوا را ثابت نگهداشته و تأثیرات جانبی آن را کاهش می‌دهد (۲،۳).

هایدروجیل‌ها به شکل گسترده در انکشاف سیستم‌های تحویل‌دهی کنترل شده مورد استفاده قرار گرفته اند و نقش مهم را در تداوی موضعی امراض دارا می‌باشند (۳). در سال‌های اخیر با تغییرات در اهداف استفاده و نیازها، پیشرفت‌های قابل توجه در انکشاف هایدروجیل‌ها صورت گرفته است. از جمله انکشافات اخیر در اشکال دوائی هایدروجیل می‌توان به هایدروجیل‌های هوشمند یا هایدروجیل‌های حساس به محیط اشاره کرد. این نوع هایدروجیل‌ها انتشار دوا را با تغییر ساختار خود در پاسخ به تنبیه محیطی کنترل می‌کنند (۴،۵). هایدروجیل‌ها در تحویل‌دهی مولیکول‌های دوا در محل خاص و هدفمند کمک نموده و باعث کاهش عوارض جانبی ادویه می‌گردد (۶) هدف از این مقاله مروری که در آن از مآخذ معتبر علمی استفاده گردیده است، مروری بر انکشافات اخیر در اشکال دوائی هایدروجیل مورد استفاده در تداوی موضعی می‌باشد.

سیستم تحویل‌دهی دوا

سیستم تحویل دوا به عنوان فورمول یا وسیله تعریف می‌شود که دوا را برای تجویز و جذب به بدن ارائه می‌دهد. هدف از استفاده از سیستم تحویل‌دهی، ارائه مقدار مورد نیاز دوا برای تداوی مرض و اثرات تداوی با کنترل مکان، سرعت و زمان انتشار یک دوا خاص در بدن است. سیستم‌های تحویل‌دهی دوا در طول شش دهه گذشته بسیار تکامل یافته اند. در سال‌های گذشته به طور خاص، پیشرفت عظیمی

در فناوری تحویل دوا به وجود آمده است. به عنوان مثال، سیستم تحویل دوائی چسپ‌های ترانس درمال، می‌تواند دوا را به صورت انتخابی به یک محل خاص برساند که منجر به مصرف دوز کم‌تر، آسان‌تر و دقیق می‌شود (6,7).

معمولاً دوا به دو طریقه فمی (ورود از طریق دهان و جذب به سمت خون در طول طرق معایی) و غیر فمی (زرقی، قطره‌های چشمی و غیره) وارد بدن می‌شود. ورود دوا از این طرق، مشکلات و محدودیت‌های را به دنبال داشته و به همین دلیل دانشمندان در پی راه‌های بودند که بتواند مشکلات این طرق را تا حدی حل کنند و به دنبال این تلاش‌ها سیستم‌های تحویل‌دهی کنترل شده مطرح شد که دارای مزایای زیادی است. مهمترین فواید این سیستم شامل توانایی حفظ غلظت دوا در حد نسبتاً ثابت تا زمان مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دوا و وابسته به محل دوا رسانی، امکان رساندن دوا به یک عضو و یا یک حجره خاص، توانایی رساندن چندین ماده‌ی دوائی همزمان با یک فورمولیشن، امکان تحویل دوا در ابعاد نانومتر و غیره.

این سیستم، انقلابی را در زمینه تداوی بسیاری از مریضی‌ها ایجاد نموده و در حال پیشرفت است.

به صورت عموم سیستم‌های تحویل‌دهی دوائی به دو بخش اساسی تقسیم شده است:

سیستم‌های تحویل‌دهی معمولی¹⁰

این سیستم، یک روش قدیمی و کلاسیک برای تحویل‌دهی دوا به بدن است که علاوه بر مؤثریت در تحویل‌دهی دوا، دارای نواقص نیز می‌باشد.

۲. سیستم‌های تحویل‌دهی جدید¹¹

سیستم تحویل‌دهی جدید، در واقع یک روش برای تحویل دقیق و کنترل شده دوا به بدن است. این سیستم‌ها قسمی طراحی شده اند تا دوا را به صورت مستقیم به ساحه مورد نظر در بدن انتقال دهند، طوری که عملکرد دوا بهبود یابد و عوارض جانبی کاهش یابد. یکی از روش‌های متداول در سیستم‌های تحویل‌دهی دوائی جدید، استفاده از هایدرورژل است.

سیستم‌های تحویل‌دهی جدید، به طور گسترده در تداوی مریضی‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. این سیستم‌ها می‌توانند در تداوی سرطان، امراض قلبی، امراض عفونی و بسیاری دیگر از امراض مؤثر باشند. با استفاده از این سیستم‌ها، دوا به صورت مستقیم در ناحیه مورد نیاز تحریک می‌شود و احتمال مؤثر بودن تداوی افزایش می‌یابد. در نتیجه، سیستم‌های تحویل‌دهی ناول یا جدید، به عنوان

¹⁰ Conventional Drug Delivery System

¹¹ Novel Drug Delivery System

یک فناوری پیشرفته در علم فارسی مطرح هستند. این سیستم‌ها بهبود قابل توجهی در تحویل و عملکرد دوا داشته و به مریضان کمک می‌کنند تا به طور مؤثرتر و با کاهش عوارض جانبی، تداوی شوند. سیستم‌های تحویل‌دهی جدید مزایای زیر را در بر دارند:

کاهش تعداد و دفعات دوزهای مورد نیاز برای حفظ پاسخ تداوی مطلوب.

کاهش کل مقدار دواي تجویز شده در طول دوره تداوی دواي،

کاهش بروز و شدت عوارض موضعی و سیستمیک مربوط به غلظت بالای دوا در پلاسما،

محافظت در برابر متابولیسم اولین پاسخ و تخریب دستگاه هضمی،

به حداکثر رساندن، در دسترس بودن با حداقل دوز، هدف قرار دادن مولکول دوا به سمت حجره،

کاهش سمیت برای حجره‌های نرمال،

کاهش سمیت/عوارض جانبی،

افزایش راحتی،

بستری کوتاه‌مدت،

سازگاری بهتر با مریض (7).

اشکال دواي هایدروجيل

سیستم تحویل‌دهی دوا عبارت از فورمولیشن یا وسیله است که انتشار ماده دواي را در بدن سهولت می‌بخشد. فکتورهای کلیدی در سیستم‌های تحویل‌دهی دوا شامل مصنونیت، سرعت تحویل‌دهی، مؤثریت و محل انتشار دواها می‌باشد. اخیراً هایدروجيل‌ها منحنی یک سیستم تحویل‌دهی مورد توجه خاص قرار گرفته‌اند (8).

هایدروجيل‌ها شبکه‌های پولیمیری هایدروفیلیک با ساختار سه‌بعدی هستند که از پولیمیرهای خاص طبیعی و سنتتیک ساخته شده‌اند. هایدروجيل‌ها مقدار قابل توجه آب و مایعات بیولوژیک را در ساختار خود جذب نموده و در محیط آبی متورم می‌شوند؛ اما به دلیل ساختار ویژه که دارند در آب غیر منحل هستند. ظرفیت نگهداری آب هایدروجيل‌ها عمدتاً ناشی از موجودیت گروپ‌های هایدروفیلیک مثل کاربوکسیل (COOH -)، هایدروکسیل (OH -) و سلفونیک (SO_3H -) در زنجیرهای پولیمیری آنها می‌باشد. خواص نگهداری آب هایدروجيل‌ها، آنها را برای سیستم‌های تحویل‌دهی کنترل شده مطلوب ساخته است (10). مشخصات یک هایدروجيل عالی شامل قابلیت نفوذیه خوب، سازگاری با بدن، انعطاف‌پذیری و چسپندگی می‌باشد. در سال ۱۹۶۰ برای اولین بار ویجتزل و لیم^{۱۱} هایدروجيل

¹² Wichterle and Lim

مصنوعی ساخته شده از پولی‌هایدروکسی ایتایل میتاکریلات را سنتیز کردند. بعد از آن یاناس^{۱۳} و همکاران هایدروژیل را با استفاده از پولیمیرهای طبیعی مثل کولاجن و غضروف ماهی تهیه کردند که این نوع هایدروژیل‌ها به حیث پانسمان زخم در سوختگی‌ها مورد استفاده قرار گرفت. با تغییرات در اهداف استفاده و نیازها، هایدروژیل‌ها از حالت معمولی به هایدروژیل‌های هوشمند انکشاف داده شدند (8,9).

کاربرد هایدروژیل‌ها در تداوی موضعی امراض

سیستم‌های تحویل‌دهی موضعی دوا به شکل اولیه به منظور تداوی امراض موضعی قسمت‌های سطحی بدن مثل جلد، چشم‌ها، بینی و خالیکه‌های مهبلی طراحی شده‌اند. اکثریت سیستم‌های معمولی تحویل‌دهی دارای بعضی نواقص مثل نگهداری ضعیف دوا در محل تأثیر و میسریت بیولوژیک کم می‌باشند. هایدروژیل‌ها به حیث یک سیستم تحویل‌دهی موضعی جدید بالای بعضی چالش‌های مرتبط با سیستم‌های معمولی تحویل‌دهی می‌توانند غالب شوند. هایدروژیل‌ها با داشتن خواص عالی بیوشیمیکی و میکانیکی، کاربرد وسیع در تداوی زخم‌ها دارند (9).

هایدروژیل در تحویل‌دهی دوا به جلد

تطبیق اشکال‌دوایی جلدی ساده بوده و دوا مستقیماً بالای ناحیه مرضی تطبیق می‌گردد. از طریق جلد به منظور تأثیر موضعی و یا به خاطر جذب عمومی دوا و وارد شدن آن به جریان خون استفاده صورت می‌گیرد. دوا جذب شده تحت تأثیر عبور اول کبیدی قرار نمی‌گیرد. اما اشکال‌دوایی جلدی دارای برخی نقایص چون انجذاب بطلی یا قسمی دوا و یا این‌که بعضی اوقات جذب هیچ صورت نمی‌پذیرد، می‌باشد. سیستم‌های تحویل‌دهی جدید دارای توانایی عالی تحویل‌دهی دواها به شکل جلدی هستند در میان آن‌ها جیل‌های پولیمیری مثل هایدروژیل‌ها به منظور غالب شدن بر مشکلات مرتبط با سیستم‌های تحویل‌دهی معمولی مورد توجه بیشتر قرار گرفته‌اند. هایدروژیل‌ها از مدت طولانی به این طرف در بخش امراض جلدی به دلیل سازگاری و مدت حفظ طولانی آن‌ها در محل تأثیر که باعث تسهیل نفوذپذیری مواد فعال در جلد می‌شود، استفاده می‌شوند. هایدروژیل‌ها به دلیل خواص هایدرروفیلیک و مشابهت که با انساج نرم دارند، منحیث انتخاب اول برای انکشاف پانسمان‌های زخم به منظور تداوی سوختگی‌ها و دیگر زخم‌های جلدی پدید آمده است. اگرچه زخم‌های سطحی اغلباً نزد اشخاص صحت‌مند به سهولت تداوی می‌شوند؛ اما بعضی انواع شدید زخم‌ها مثل سوختگی‌ها، قرحات و زخم‌های دیابتی چالش عمده برای طبیبان می‌باشد (10,9).

هایدروجيل‌ها دارای بعضی ویژه‌گی‌های اند که آن‌ها را برای تداوی زخم‌های عمیق مطلوب ساخته است. این ویژه‌گی‌ها شامل حفظ یا نگهداری رطوبت، قابلیت نفوذیه گاز و جذب ترشحات می‌باشد که به این ترتیب باعث کوتاه ساختن مدت التیام زخم می‌شوند (10).

پانسمان‌های هایدروجيل از پولیمیرهای هایدروفیلیک با محتوای بلند آب، یعنی ۹۰ درصد تشکیل شده اند که یک محیط مرطوب را برای مهاجرت حجرات تهیه می‌کنند و امروزه اکثریت دانشمندان باور دارند که محیط مرطوب، التیام زخم‌ها و رشد انساج را سهولت می‌بخشد. برعلاوه، هایدروجيل‌ها تأثیرات قابل ملاحظه سردکننده و تسکین‌دهنده بالایی جلد دارند که در سوختگی‌ها و زخم‌های دردناک با ارزش می‌باشد. شفاف بودن هایدروجيل‌ها یک مزیت اضافی دیگر است که از طریق آن می‌توان التیام زخم را بدون برطرف کردن پانسمان، به شکل مداوم نظارت کرد (11).

امراض جلدی می‌توانند باعث بی‌ثباتی یا عدم تعادل پارامترهای فزیولوژیک جلد مثل pH و درجه حرارت شوند. بناءً، هایدروجيل‌های هوشمند و آن‌هایی که به شکل *In situ* تشکیل می‌شوند، برای انکشاف پانسمان‌های جدید زخم مورد توجه خاص قرار گرفته اند. این سیستم‌های تحویل‌دهی حساس به محیط یا هایدروجيل‌های هوشمند برای سهولت تحویل‌دهی دوا از طریق موضعی و کنترل انتشار مالیکول‌های فعال به محل تأثیر طراحی می‌شوند (12).

هایدروجيل در تحویل‌دهی دوا به چشم

دوا به منظور ایجاد تأثیرات موضعی در سطح چشم و یا در بین کره عین استعمال می‌شوند. دواهای که در چشم استعمال می‌شوند، اکثراً به شکل محلول آبی بوده؛ اما از محلولات غیر آبی، سوسپنشن‌ها، مرهم‌ها و انزرت‌های چشمی^{۱۴} نیز در تداوی چشم استفاده می‌گردد. انزرت‌های چشم از جمله ادویه جدید با آزاد شدن بطی و دوامدار می‌باشد. این انزرت‌ها در تطبیق دواهای که استعمال مکرر دارند، مفید ثابت می‌شود. تحویل‌دهی دوا به چشم ناشی از آناتومی و فزیولوژی منحصر به فرد چشم، منحیث یک چالش عمده برای دانشمندان فارمسیتیک بوده که در طی ۱۰ الی ۲۰ سال گذشته به شکل قابل توجه بهبود یافته است. طوری که در این اواخر مطالعات گسترده برای انکشاف فورمولیشن‌های جدید، مصون و قابل قبول به مریض با خواص انتشار دوا به شکل کنترل شده و قابلیت نفوذیه بهبود یافته از موانع چشم، صورت گرفته است. ملاحظات عمومی مثل نوع مالیکول دوا، درجه آیونایزیشن دوا، اندازه مالیکولی، pH فورمولیشن، لزوجیت و مؤثریت دوا در انکشاف فورمولیشن‌های چشم باید در نظر گرفته شوند (13). در حال حاضر، معمول‌ترین شکل دوا برای تداوی امراض چشم، قطره‌های چشم

^{۱۴} Ophthalmic insert

می‌باشد؛ اما در استفاده آن‌ها محدودیت‌های زیادی وجود دارد. محلول‌های مذکور بنا بر غلظت پایین، بعد از استفاده به سرعت چشم را ترک می‌کنند و به این ترتیب جذب مواد دوائی تکمیل نمی‌گردد و میسریت بیولوژیک کاهش میابد، برعلاوه مدت حفظ کوتاه آن‌ها در چشم، اغلباً باعث تکرر دوز دوا می‌شود. مواد فعال موجود در قطره‌های چشم قادر نیستند به قسمت خلفی چشم نفوذ کنند. بنابراین، قطره‌های چشم عمدتاً به منظور تداوی امراض قسمت قدامی چشم استفاده می‌شوند. مرهم‌ها عبارت از اشکال دوائی نیمه جامد معقم اند که جهت ایجاد تأثیرات دوامدار در منضمه چشم تطبیق می‌گردند. مرهم‌ها دارای غلظت بلندتر هستند و مانند فورمولیشن‌های مایع سریعاً از چشم برطرف نمی‌شوند؛ اما باعث مکدریت در دید چشم می‌شوند. بنابراین، برای مریضان کم‌تر قابل قبول می‌باشند (14).

هایدروجیل‌ها به حیث یک سیستم تحویل‌دهی بالای بعضی از این چالش‌ها می‌توانند غالب شوند. طوری که اولین بارهایدروجیل ساخته شده از پولی‌هایدروکسی ایتایل میتاکریلات در سال ۱۹۶۰م منحیث لنزهای چشم مورد استفاده قرار گرفت. لنزهای هایدروجیل وسایل پولیمیری نرم هستند که مستقیماً در چشم قرار داده می‌شوند و محصول دوائی در تماس با قرنیه قرار می‌گیرد. هایدروجیل‌ها برای استفاده منحیث لنزهای تماسی مناسب هستند؛ زیرا با بدن سازگار بوده و ثبات میخانیکی عالی دارند و هم قابل نفوذ به آب هستند. معمول‌ترین نوع هایدروجیل که در تولید لنزهای تماسی استفاده می‌شوند، هایدروجیل‌های ساخته شده از سیلیکان است؛ زیرا قابلیت نفوذیه بالای آکسیجن را دارند. هایدروجیل‌های که به شکل *In situ* تشکیل می‌شوند، به سبب سهولت استفاده آن‌ها به شکل مایع و مدت حفظ طولانی در چشم به شکل جیل، مورد توجه خاص قرار گرفته اند. هایدروجیل‌های که به شکل *In situ* تشکیل می‌شوند، نوعی از هایدروجیل‌های حساس به محیط هستند که به شکل مایع در چشم تطبیق می‌شوند و بعد از استفاده در تحت شرایط فزیولوژیک چشم سریعاً به جیل تبدیل می‌شوند. این نوع هایدروجیل‌ها پیشرفت جالب و دل‌چسپ را در انتشار دوا به شکل مداوم نشان داده و به‌طور خاص در تحویل دواها به چشم مفید هستند. زیرا باعث افزایش مدت زمان حفظ دوا در چشم شده و از حذف سریع آن‌ها جلوگیری می‌کند (15).

هایدروجیل‌های حساس به درجه حرارت که به شکل *In situ* تشکیل می‌شوند، نه تنها مثل قطره‌های چشم به سهولت تطبیق می‌شوند، بلکه زمان حفظ دوا را نیز طولانی ساخته و دوا را به شکل مداوم انتشار می‌دهند و در نتیجه باعث افزایش میسریت بیولوژیک می‌شوند.

هایدروجیل‌ها می‌توانند یک رول مهم را در انکشاف نانو تکنالوژی در تحویل‌دهی دواها به چشم داشته باشند (بطورمثال: فورمولیشن نانوذرات هایدروجیل). این سیستم تحویل‌دهی هایدروجیل‌ها را با سایز

کوچک نانوذرات ترکیب می‌کند. این نانوذرات قادر هستند مزایای زیادی مثل تحویل‌دهی بیشتر هدفمند، انتشار کنترل شده و طولانی مدت دوا را از خود نشان بدهند (16).

امراض قسمت خلفی چشم معمولاً توسط استفاده دواها به شکل سیستمیک و یا زرق دوا به داخل مایع زجاجیه تداوی می‌شود. زرق به داخل مایع زجاجیه یکی از مؤثرترین طرق برای تداوی امراض قسمت خلفی چشم می‌باشد. امروزه Age related macular degeneration (AMD) یکی از علت‌های عمده کوری در سطح جهان است که قسمت Macular شبکیه چشم را متأثر می‌سازد و باعث از دست دادن دید مرکزی می‌شود. هایدروجیل‌ها توانایی تداوی AMD را دارند. طوری که یک هایدروجیل حساس به حرارت ساخته شده از Polyurethane و مملو شده با Anti-VEGF مورد استفاده قرار گرفته است، نتایج نشان داد که انتشار دوا از هایدروجیل طی یک مدت طولانی صورت گرفته و باعث کاهش تکرر دوز دوا می‌شود (17).

هایدروجیل در تحویل‌دهی دوا به بینی

طی چندین دهه، حفره بینی یکی از طرق مهم جهت تجویز دوا شمرده می‌شود. این طریقه اغلب برای تداوی موضعی مثل ضد احتقان‌ها استفاده قرار می‌گرفت. دوا برای چندین سال هم برای تأثیر موضعی و هم برای تأثیر سیستمیک از طریق بینی تجویز شده است. تمرکز در سال‌های اخیر بر روی استفاده از مسیر بینی برای تحویل سیستمیک دوا بوده است. مخاط بینی یکی از طرق متعدد تجویز دواها به جریان سیستمیک است که توجه زیادی را به خود معطوف نموده است. تحویل‌دهی دوا از طریق بینی، می‌تواند برای تحویل‌دهی موضعی و سیستمیک ترکیبات متعدد تداوی استفاده شوند؛ اما اساساً یک انتخاب اولیه برای تداوی امراض موضعی بینی مثل حساسیت، احتقان و عفونت‌های بینی می‌باشد. در استفاده دوا از طریق بینی مزایای مثل سادگی تطبیق و سطح مساعد برای جذب دواها وجود دارد؛ اما مثل بسیاری طرق دیگر عواملی علیه جذب مناسب دوا از طریق بینی می‌تواند عمل کند. ترکیب عملکرد لایه مخاطی و سیلیاهای موجود در بینی بنام کلیرانس یاد می‌شود که یک مانع طبیعی بوده و مدت زمان تماس دوا را بعد از استفاده یا تطبیق دوا به بینی کاهش می‌دهد (18).

سیستم‌های تحویل‌دهی معمولی دوا به بینی شامل قطره‌ها و سپری‌های بینی است که جذب آن‌ها به سبب کلیرانس سریع^{۱۵} بینی محدود می‌شود. تولید هایدروجیل‌ها با استفاده از پولیمرهای چسپنده به مخاط، برای تحویل‌دهی دواها به مخاط بینی می‌تواند مؤثر باشد و به مقابل کلیرانس سریع بینی مقاومت کند.

^{۱۵} Mucociliary

پولیمیرهای چسبنده به مخاط^{۱۶}، میکرومالیکول‌های طبیعی و یا سنتتیک هستند که برای انکشاف اشکال دوائی مخاطی می‌توانند استفاده شوند. از این‌که توسط تعاملات مالیکولی می‌توانند به لایه مخاطی وصل شوند و می‌توانند باعث افزایش مدت حفظ دوا در محل تطبیق شده، جذب و میسریت بیولوژیک آن را افزایش می‌دهند. در میان پولیمیرهای هایدروژیل که به شکل مکرر برای تهیه سیستم‌های تحویل‌دهی دوا به بینی استفاده می‌شوند، کیتوزان^{۱۷} یک پولیمیر مؤثر است که به سبب سازگاری با بدن، تجزیه‌پذیری و غیر سمی بودن آن به شکل وسیع استفاده می‌شود (19).

سیستم‌های تشکیل جیل به شکل *In situ* در درجه حرارت اطاق به حالت مایع بوده و با افزایش درجه حرارت در خالیگاه بینی (۳۳-۳۵ درجه سانتی‌گرید) به حالت جیل تبدیل می‌شوند. طوریکه *Chu* و همکاران یک هایدروژیل حساس به حرارت و مملو شده با دوا *Paeonol* را برای تداوی التهاب غشای مخاطی بینی^{۱۸} انکشاف دادند. نتایج نشان داد که این هایدروژیل‌ها بر علاوه این که به شکل *In situ* تشکیل می‌شوند و به سهولت می‌توانند استفاده شوند، باعث انتشار مداوم دوا نیز می‌شوند. راه داخل بینی برای دواهایی در نظر گرفته می‌شود که از نظر فمی بی‌اثر هستند. به‌طور مزمین استفاده می‌شوند، به دوزهای کمی نیاز دارند و در جایی که نیاز به ورود سریع به گردش خون است. سرعت انتشار ترکیبات از طریق غشاهای مخاطی بینی، مانند غشاهای دیگر، تحت تأثیر خواص فیزیکی و کیمیای ترکیب است. با این حال، جذب از طریق بینی ترکیباتی با وزن مولکولی کم‌تر از ۳۰۰ به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر خواص فیزیکی و کیمیای دوا نیست. جذب دواها از مخاط بینی به احتمال زیاد از طریق کانال‌های آبی غشاء انجام می‌شود. بنابراین، تا زمانی که دوا در محلول است و اندازه مولکولی آن کوچک است، دوا به سرعت از طریق مسیر آبی غشاء جذب می‌شود. با افزایش اندازه مولکولی، جذب از حفره بینی کاهش می‌یابد (20).

هایدروژیل در تحویل‌دهی دوا به خالیگاه مهلی

راه مهلی اساساً برای دست‌یابی به اثرات موضعی مانند تداوی انتانات تریکوموناز^{۱۹} و کاندیدا^{۲۰} مورد استفاده قرار می‌گیرد. ولی با آن‌هم بعضی دواهای تجویز شده از راه مهلی می‌توانند برای ایجاد تأثیرات سیستمیک استفاده شوند. در بعضی موارد دواهای تجویز شده از راه مهلی، میسریت بیولوژیک بیشتری

¹⁶ Mucoadhesive

¹⁷ Chitosan

¹⁸ Allergic rhinitis

¹⁹ Trichomonas

²⁰ Candida

نسبت به راه فمی دارند؛ زیرا دوا سریعاً و بدون عبور از کبد (مثل آن چه که با دواهای جذب شده از بخش بالایی رکتوم مشاهده می شود) وارد جریان عمومی خون می شود.

جدار مهبل از آن جایی که دارای شبکه وسیعی از عروق خونی می باشد. در حال حاضر تعداد کمی از دواها برای جذب سیستمیک توسط این روش تجویز می شوند. در بین این گروه دواها استروجن ها و انالوگ های پروستاگلاندین که معمولاً به شکل کریم ها یا هیدروژیل های مهبل تجویز می شوند، می باشد. پروجسترون ها به شکل شیاف های مهبل^{۲۱} برای چندین سال تجویز شده اند و نتایج بهتری از این دواها به شکل شیاف در مقایسه با مصرف فمی آن ها مشاهده شده است. عفونت های مهبل به دلیل میزان عود بلند، ظهور نژادهای مقاوم میکروب و مقاومت دوائی، یک مشکل صحتی واضح در نزد خانم ها است. عفونت های مهبل که اکثراً خانم ها را متأثر می سازد، عبارت از Bacterial vaginosis، Candidiasis و Trichomoniasis است که به ترتیب توسط باکتریها، فنگس ها و پروتوزواها به وجود می آیند (21).

بسیاری از انواع مختلف فورمولیشن ها به صورت مهبل استفاده شده اند. مثل تابلت ها کپسول ها، کریم ها، اسپری ها، محلول ها و شیاف های مهبل برای تداوی موضعی این عفونت های مهبل استفاده می شوند. اما این اشکال دوائی به دلایل مثل مدت زمان حفظ کوتاه و انتشار ضعیف دوا در خالیگاه مهبل، محدود شده اند. برعلاوه موجودیت مایعات مهبل در برطرفی فورمولیشن کمک می کند و به این ترتیب نیاز به چندین بار استفاده می باشد که باعث کاهش پابندی مریض به تداوی می شود. هایدروژیل ها به دلیل ویژه گی های جالب مثل افزایش مدت حفظ دوا در محل تأثیر و کنترل سرعت انتشار دوا، به شکل گسترده به هدف تحویل دوا مستقیماً به مخاط مهبل برای تداوی موضعی بهره برداری شده اند. هایدروژیل ها در مقایسه با اشکال دوائی معمولی در نگهداری فورمولیشن در مخاط مهبل کمک می کند و به این ترتیب باعث تأثیرات بلند تداوی می شوند. در میان پولیمیرهای متعدد، پولیمیرهای با خواص چسپنده به مخاط و حساس به درجه حرارت، برای تحویل دهی دوا به مهبل مورد توجه زیاد قرار گرفته اند (22).

معمول ترین پولیمیر حساس به درجه حرارت که استفاده می شود، عبارت از Pluronic می باشد. خاصیت چسپنده به مخاط هایدروژیل، در تعامل با مخاط که خالیگاه مهبل را پوشانیده کمک می کند و به این ترتیب باعث افزایش مدت زمان حفظ دوا در محل تأثیر می شود. خاصیت حساس به حرارت هایدروژیل ها باعث تغییر از حالت محلول به جیل می شود و به این ترتیب باعث سهولت در استفاده و

²¹ pessaries

انتشار آن در مخاط مهبل می‌گردد. در سال‌های اخیر، محققین مزایای هایدروژیل‌ها را در ترکیب با نانوتکنالوژی برای تداوی Bacterial vaginosis کشف کردند. Vanic و همکاران لیپوزوم‌های ساخته شده از Propylene glycol، مملو شده با میترونیدازول و گنجانیده شده در هایدروژیل Carbopol را برای طولانی ساختن نگهداری لیپوزوم‌ها در مخاط مهبل طراحی کردند. نتایج نشان داد که هایدروژیل‌های حاوی لیپوزوم در مقایسه با هایدروژیل‌های که حاوی دواها به شکل آزاد هستند، انتشار طولانی مدت دوا را نشان می‌دهند. در یک مطالعه دیگر انواع مختلف فورمولیشن‌های ساخته شده از Chitosan، Hydroxyethyl cellulose و Pluronic بدون استفاده از دوا مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که استفاده این هایدروژیل‌ها بدون اضافه کردن دوا، در جلوگیری از Trichomoniasis می‌تواند مؤثر باشد، چون در حرکت T.vaginalis مداخله می‌کنند و به این ترتیب از عفونت توسط آن‌ها جلوگیری می‌شود (23).

هایدروژیل‌ها موفقانه در تحویل‌دهی دوا به خالیگاه مهبل جهت وقایه مرض ایدس، استفاده می‌گردد (24). ساحات کاربرد هایدروژیل‌ها را علاوه در التیام زخم‌ها، سیستم چشم و انف، جیل‌های مهبل نیز تشکیل می‌دهد (25). مزیت عمده تحویل‌دهی دوا به خالیگاه مهبل را جلوگیری از تخریب دوا در محیط اسیدی جهاز هضمی تشکیل می‌دهد (26). سیستم‌های هایدروژیل از طریق تحویل‌دهی داخل مهبل، به طور گسترده در تداوی اثنانات نسایی ولادی استفاده می‌گردد (27). راه مهبل برای دستیابی به اثرات موضعی مثل اثنانات تریکوموناز و کاندیدا مورد استفاده قرار می‌گیرد. ولی با آنهم بعضی ادویه تجویز شده از راه مهبل می‌توانند برای ایجاد اثرات سیستمیک استفاده شوند زیرا دوا سریعاً و بدون عبور از کبد وارد جریان عمومی خون می‌شود (28).

نتیجه‌گیری

سیستم‌های تحویل‌دهی موضعی به شکل اولیه به منظور تداوی امراض موضعی قسمت‌های سطحی بدن طراحی می‌شوند. با وجودی که سیستم‌های معمولی تحویل‌دهی موضعی باعث تهیه غلظت بلند و موضعی دوا در محل تأثیر می‌شوند؛ اما دارای بعضی نواقص مثل نگهداری ضعیف دوا در محل تأثیر و میسریت بیولوژیک کم می‌باشند که به این ترتیب باعث کاهش مؤثریت دوا و تکرار استفاده آن می‌شود. هایدروژیل‌ها از جمله سیستم‌های تحویل‌دهی دوا به شکل کنترل شده هستند که به سبب افزایش نفوذیه دوا موضعی، کنترل انتشار دوا و میسریت بیولوژیک بهبود یافته، به شکل گسترده در تحویل‌دهی موضعی دواها استفاده می‌شوند. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجه در انکشاف این اشکال دوايي صورت گرفته است، از جمله می‌توان به هایدروژیل‌های هوشمند یا حساس به محیط اشاره کرد.

هایدروجیل‌های هوشمند می‌توانند تکرار استفاده دوا را کاهش بدهند، غلظت مطلوب دوا را در محل تأثیر حفظ کنند و عوارض جانبی را با جلوگیری از تراکم دواها در انساج غیر هدف کاهش بدهند. برعلاوه هایدروجیل‌های هوشمند که به شکل *In situ* تشکیل می‌شوند، باعث سهولت در استفاده و تحویل دوز دقیق دواها می‌شوند.

- بابک، گک. فارمیوتیکس (اشکال دوايي جلدی، مخاطی و محصولات آرایشی)، کابل، انتشارات عازم، ص ص: ۳۲۷-۳۳۷
- Chen Y. Properties and Development of Hydrogels. 2020:
- Moghassemi, S., & Hadjizadeh, A. Nano Niosomes as Nanoscale Drug Delivery System. Journal of controlled release, 2014
- Stan D, Tanas C, Avram M, Apetrei R. Wound Healing Applications of Creams and "smart" Hydrogels. Journal of experimental dermatology. 2021.
- Singh D et al. Recent Advances in the local Drug Delivery Systems for Improvement of Anticancer Therapy. 202, PMDI
- Liang Y. He J.Guo B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wounding Healing.2021, PMDI
6. Vangheluwe L, Chourpa I, Gaigne C, Munnier E. Polymer-Based Smart Drug Delivery Systems for Skin Application and Demonstration of Stimuli-Responsiveness. Journal of polymers. 2021. PMDI
7. Jain. K.K. Drug Delivery System. Humana Press, 2008:1-50
8. Tiwari et al. Drug Delivery System: A update review. Journal of Pharmaceutical investigation. 2012. 2(1): 2-11
9. Qi L,Zhang C,Wang B,Yin J,Yan S. Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair.2022 PMDI
10. Gao W, Zhang Y, Zhang Q, Zhang L. Nanoparticle Hydrogel: A Hybrid Biomaterial System for Localized Drug Delivery. 2016, PMDI
11. Zhang A et al. Research Status of Self- healing Hydrogel for Wound Management: A review. 2020, PMDI
12. Chen Y et al. Research Advances in Smart Responsive- hydrogel Dressings with Potential Clinical Diabetic Wound Healing Properties.2023, PMDI
13. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery.2008, PMDI
14. Tvakoli S, Klar AS. Advanced Hydrogels as Wound Dressings. 2020, PMDI
15. Sharma M, Deohra A, Sadhu V. Biocompatible In-Situ Gelling Polymer Hydrogels for Treating Ocular Infection. 2019, PMDI
16. Lin D, lei L, Shi S, LiX. Stimulus: Responsive Hydrogel for Ophthalmic Drug Delivery.2019, PMDI
17. Peppas N, Bures P, Leo Bandung W, Ichikawa H. Hydrogels use in Pharmaceutical Formulations. European journal of pharmaceutics and bio pharmaceutics. 2000, PMDI
18. Yu Y, Tian M, Zhang L, Cheng Y. Recent Advances in Thermo sensitive Hydrogels for Drug Delivery. Journal of materials chemistry B. 2021, PMDI
19. Alsarra I, Hamed A, Maghraby M. Mucoadhesive Polymeric Hydrogels for Nasal Delivery. 2009, PMDI
20. Wang Q, Zuo Z, Chucky C, Yee leung S. Updates on Thermo sensitive Hydrogel for Nasal, Ocular and Cutaneous Delivery. International Journal of pharmaceutics. 2019, PMDI

21. Taurin S, Almomen A, Pollak T, and Maxwell J. Thermo sensitive Hydrogels a Versatile Concept Adapted to Vaginal Drug Delivery. Journal of drug targeting. 2017, PMDI
22. Martins A, Sousa V, Palmira M, Chorilli M, Carvalho S, Carvalho G. Recent Advances in Hydrogels As Strategy for Drug Delivery Intended to Vaginal Infections. International journal of pharmaceutics. 2020, PMDI
23. Dos Santos AM et al. Recent Advances in Hydrogel as Strategy for Drug Delivery Intended to Vaginal Infections, 2020, PMDI
24. Rohan LC, Sassi AB. Vaginal Drug Delivery Systems for HIV Prevention, 2009, PMDI
25. Chopra H, Singh I, Kumar S, Bhattacharya T, Rahman MH, Akter R, Kabir MT. A Comprehensive Review on Hydrogels, 2022, PMDI
26. AL Ansari R. Hydrogel- and Nano Composite- based Drug Delivery Strategies. 2024, PMDI
27. Monika G, Mateusz G. Antimicrobial Polymer- based Hydrogels for the Intravaginal Therapies. 2021, PMDI.