

دارورسانی از راه بینی

دکتر محسن تفقدی، دکتر سیدابوالقاسم سجادی، دکتر محمود رضا جعفری

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس

خصوصیات و محدودیت‌ها

مقدمه

امروزه سعی می‌شود با تجویز سیستمیک داروها از راه‌های غیر تزریقی، مشکلات، محدودیت‌ها و موانع ناشی از تزریق کاهش یابد. به این منظور تحقیقات مفصلی بر روی مسیرهای دارورسانی غیر تزریقی در حال انجام است. از جمله راه‌هایی که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند می‌توان راه خوراکی، بینی، میان پوستی، مهبلی و مقعدی را نام برد. برخی داروها به راحتی از یک یا چند راه ذکر شده جذب می‌شوند و غلظت خونی مناسبی را ایجاد می‌نمایند اما برخی دیگر به دلیل عدم جذب کافی یا تخریب در این مسیرها تاکنون تنها راه تجویزشان راه تزریقی بوده است. از جمله مهم‌ترین داروهای دسته دوم، داروهای پروتئینی و پپتیدی می‌باشند که به دلیل نیاز به جذب مولکول به صورت دست نخورده و همچنین تخریب مولکول آن‌ها در pH اسیدی معده و نیز به وسیله آنزیم‌های موجود در دستگاه گوارش و مسیرهای دیگر، تاکنون

به‌طور عمده به صورت تزریقی استفاده شده‌اند. مطلوب‌ترین راه برای تجویز سیستمیک داروها راه گوارشی است اما به دلیل عوامل سد کننده و تخریبی زیاد در دستگاه گوارش مثل لایه موکوس، pH اسیدی و آنزیم‌ها، این راه کمتر موفق بوده است. می‌توان گفت عملی‌ترین راه پس از تزریق، راه بینی است.

مزایای راه بینی

دارورسانی از راه بینی واجد مزایای چندی است که از جمله می‌توان به مواردی مانند سطح به نسبت زیاد اپیتلیوم بینی، متخلخل بودن غشای پایه اندوتلیال، وجود عروق خونی زیاد در اپیتلیوم، جریان خون زیاد در اپیتلیوم، نبودن متابولیسم گذر اول کبدی، جذب سریع به خاطر نفوذپذیری بالای بافت اپیتلیال، شروع اثر سریع، قابل استفاده بودن برای درمان‌های درازمدت و سادگی تجویز اشاره کرد (۱، ۲).

وظایف بینی

به طور کلی بویش، گرم و مرطوب نگهداشتن

و تصفیه هوای تنفسی و حذف ذرات موجود در هوا از جمله میکروارگانیسم‌ها از طریق روبش موکوسی - مژکی (کلیرانس موکوسیلیاری) سه وظیفه اصلی بینی هستند (۱).

محدودیت‌های راه بینی

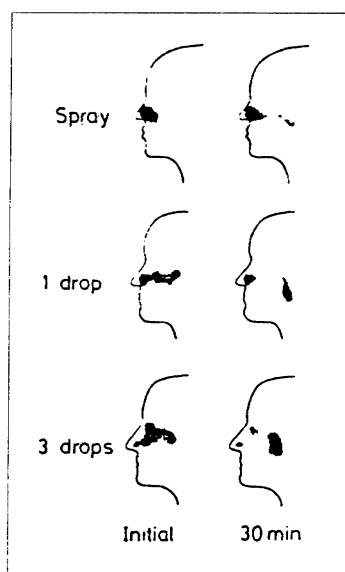
عوامل چندی تجویز داروها از راه بینی را محدود می‌کنند که از جمله می‌توان احتمال تحریک بافت بینی توسط دارو یا مواد جانبی فرمولاسیون، روبش سریع عامل درمانی از محل اثر، نفوذپذیری کم غشای بینی برای مولکول‌های بزرگ، وجود آنزیم‌های اکسیداتیو و پروتئولیتیک در حفره بینی، احتمال بروز بیماری‌هایی مانند سرماخوردگی و حساسیت که فراهمی زیستی دارو از این راه را تغییر می‌دهد، دانش ناکافی در مورد جذب داروها و اثر سمی آن‌ها در بینی انسان و متوقف کردن حرکت مژک‌ها و ایجاد آسیب بافتی توسط برخی از داروها و افزودنی‌ها را ذکر کرد (۲،۳).

آناتومی مختصر بینی

بینی به وسیله تیغه میانی به دو حفره قرینه تقسیم می‌شود که هر حفره از راه سوراخ بینی به صورت متصل می‌گردد. مجرای بینی به نازوفارنکس ختم می‌شود و حدود ۱۴-۱۲ سانتی‌متر طول و ۱۲ سانتی‌متر مربع سطح دارد. هر نیمه بینی دارای سه پره یا شاخک جلویی، میانی و عقبی است. حضور این پره‌ها تا حد زیادی باعث افزایش سطح اپیتلیوم بینی شده است. پره‌های میانی و عقبی دارای اپیتلیوم مژکدار هستند و ناحیه تنفسی را تشکیل می‌دهند. درون حفره بینی از نظر کاری به سه بخش

تقسیم می‌شود: ناحیه وستیبولار که نزدیک منفذ خروجی بینی قرار داشته، دارای غدد سباسه و مو است و ذرات را صاف می‌کند؛ بخش تنفسی که در دو سوم پشتی بینی قرار گرفته است و ناحیه بویایی که بالای پره میانی و بین سپتوم بینی و دیواره خارجی قرار دارد و دارای سلول‌های ویژه بویایی است (شکل ۱).

گرم و مرطوب کردن هوای استنشاقی توسط جریان خون فراوان از میان آناستوموزهای شریانی-وریدی در پره‌ها، تأمین می‌شود. ضخامت اپیتلیوم تنفسی حدود ۱۰۰ میکرون است. هر سلول مژکدار دارای حدود ۲۰۰ مژک است که با فرکانس ۱۵ هرتز ضربان دارند. مایع موجود در بینی را ترشحات غدد سروزی خلفی، سلول‌های گابلت و سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل می‌دهند (۱، ۳).



شکل ۱- نحوه پخش و روبش محلول‌ها پس از تجویز اسپری و قطره بینی

سدهای جذبی موجود در بینی

سه سد عمده بر سر راه جذب مواد از راه بینی عبارتند از: سد فیزیکی شامل اپیتلیوم و لایه موکوس روی آن؛ سد گذرا در نتیجه روبش موکوسی - مژکی و سد شیمیایی مربوط به فعالیت آنزیمی (به ویژه در مورد داروهای پپتیدی و پروتئینی).

سد مخاطی بینی

الف) مخاط تنفسی بینی

مخاط تنفسی دو سوم خلفی حفره بینی را تشکیل می‌دهد و با یک لایه موکوسی پوشانده شده و به وسیله یک غشای پایه پشتیبانی می‌شود. اپیتلیوم تنفسی از ۴ نوع سلول تشکیل شده است که عبارتند از:

سلول‌های مژکدار، سلول‌های بدون مژک، سلول‌های گابلت و سلول‌های پایه‌ای (بازال). در ناحیه پره پایینی حدود ۲۰ درصد کل سلول‌ها مژکدار هستند. این سلول‌ها دارای میکروویلی‌های متعددی در سطح بیرونی خود می‌باشند (حدود ۳۰۰ عدد). طول مژک‌ها ۵-۱۰ میکرون و عرض آن‌ها ۰/۳ - ۰/۱ میکرون است. عمل اصلی سلول‌های مژکدار راندن موکوس به سمت حنجره است که این کار با حرکات هماهنگ و موجی شکل انجام می‌گیرد (۱).

در روی پره خلفی، حدود ۷۰ درصد سلول‌های اپیتلیوم تنفسی بدون مژک هستند اما دارای میکروویلی‌های متعددی (حدود ۴۰۰ عدد) در روی سطح خارجی‌شان می‌باشند. قطر این میکروویلی‌ها حدود ۰/۱ میکرون و طول آن‌ها تا ۲ میکرون است. این سلول‌ها فعالیت متابولیک بالایی داشته، در انتقال مایع نقش مهمی دارند و

اجازه انتقال تسهیل شده مایع به خارج و داخل سلول را می‌دهند (۱).

سلول‌های گابلت ۱۰ درصد سلول‌های مخاطی در پره‌ها را تشکیل می‌دهند و حاوی گرانول‌های ترش‌حی متعددی هستند. ترشحات این سلول‌ها به همراه ترشحات غدد زیر مخاطی، لایه موکوسی را ایجاد می‌کنند.

سلول‌های پایه‌ای پیش ساز سلول‌های استوانه‌ای و گابلت هستند و خودشان هیچگاه به سطح نمی‌آیند.

سلول‌های اپی‌تلیال به وسیله اتصالات محکم (Tight junctions) در سطح بیرونی به هم متصل می‌شوند و به عنوان یک سد فیزیکی در مقابل نفوذ مواد خارجی عمل می‌کنند. غدد زیر مخاطی در بافت پیوندی نفوذ کرده‌اند و شامل سلول‌های ترشح کننده سروز و موکوس هستند (۱).

بستر عروقی بینی که در زیر اپیتلیوم قرار دارد به شدت تراوا است و برای گذر سریع مایعات و مواد محلول از عروق خونی به بافت‌ها و بالعکس طراحی شده است (۱).

ب) تراوایی سد بینی

داروهای تجویز شده از راه بینی، برای رسیدن به جریان خون ناچار هستند که از لایه اپیتلیوم بگذرند و برای این منظور یا باید از درون سلول (راه ترانس سلولار) یا از بین سلول‌ها (راه پاراسلولار) عبور کنند.

در راه درون سلولی دارو باید از غشای خارجی سلول، فضای درون سلولی و غشای بازولترال از طریق انتقال غیر فعال (انتشار، فرضیه تفکیک pH) یا انتقال فعال (انتشار تسهیل شده یا با واسطه حامل، مکانیسم انتقال ویژه درون سلولی، اندوسیتوز) بگذرد. این راه برای

ترشحات پلاسمایی می‌توانند از فضاهاى بین سلول عبور کرده، به درون لومن جریان پیدا کنند.

اتصالات میان سلول‌هاى مژکی و سلول‌هاى گابلت، یا اتصال میان دو سلول گابلت به نسبت شل است، در حالی که اتصال میان دو سلول مژکی محکم است.

مهم‌ترین راه برای نفوذ مواد یونی، راه خارج سلولی است. این راه به وسیله داروهای هیدروفیل مانند الیگوساکاریدها و پپتیدهای کوچک نیز استفاده می‌شود. برخی سلول‌ها پروتئین‌های ریباب را به وسیله پینوسیتوز جذب کرده و در سمت دیگر بیرون می‌دهند.

اتصالات محکم در حالات التهابی و حساسیتی نشأت‌پذیر می‌شوند و اجازه می‌دهند که مواد از فضای بین سلولی عبور کنند.

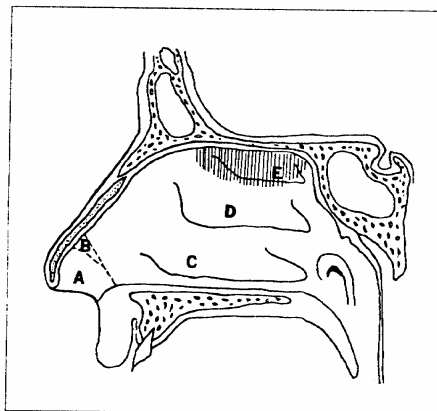
Hayashi اندازه منافذ در غشای بینى را ۲/۹ - ۸/۴ آنگستروم تعیین کرده و Mac Martin مشاهده کرده که مولکول‌های بزرگتر از ۱۰۰۰ دالتون قادر به عبور از مخاط بینى نیستند.

در جذب از راه بینى، غیر از اثر سدی اپیتلیوم، مانع دیگر رویش موکوسی - مژکی است (۱).

سیستم موکوسی - مژکی

ضربان مژک‌ها

رویش موکوسی - مژکی یک سیستم محافظتی است که برای برداشت ذرات استنشاق شده و رسوب کرده‌ای مانند آلرژن‌ها، عوامل سمی، باکتری‌ها و ویروس‌ها مؤثر است. کارایی رویش موکوسی - مژکی نتیجه تداخل مژک‌های اپیتلیال با موکوس رویی است که به چندین عامل



شکل ۲ - طرحی از دیواره خارجی حفره بینى. (A) وستیبول بینى؛ (B) دهانه داخلی؛ (C) پره پایینی؛ (D) پره میانی؛ (E) پره بالایی؛ (F) سینوس پیشانی؛ (G) سینوس اسفنوئید

مواد لیپوفیل یا موادی که قادر به شناخت جایگاه ویژه‌ای در روی غشا هستند (انتقال فعال) اهمیت دارد اما داروهای پپتیدی و پروتئینی طی گذر از سیتوپلاسم ممکن است دچار تجزیه پروتئولیتیک شوند.

عبور دارو از راه خارج سلولی از میان سلول‌های اپیتلیال و به صورت غیر فعال صورت می‌گیرد. برای این منظور مولکول باید از اتصالات محکم عبور کند. اتصالات محکم ساختمان‌های دینامیکی هستند که از غشاهای پلاسمایی تشکیل شده‌اند و به شدت به هم نزدیک هستند اما به هم جوش نخورده‌اند و فضای بین سلولی کاملاً مسدود نیست. در پاسخ به محرک‌های فیزیولوژیک مختلف، این‌ها به هم نزدیک، یا از هم دور می‌شوند. به عنوان مثال، پایین آوردن غلظت کلسیم خارجی سلولی و سیتوکالازین باعث باز شدن این‌ها می‌شود.

از جمله تعداد و ساختمان مژک‌ها، هماهنگی و درجه فعالیت مژکی و خصوصیات موکوس (حجم و خواص بیوشیمیایی، فیزیکی و رئولوژیک آن) بستگی دارد.

سلول‌های مژکی، موکوس و ذرات به دام افتاده را با سرعت جریان تقریبی ۵-۶ میلی متر در دقیقه به سمت حنجره می‌رانند. حفره بینی عمقی حدود ۱۵-۱۲ سانتی متر دارد، بنابراین کل زمان تماس برای هر ذره ۲۰-۳۰ دقیقه و بر اساس برخی منابع دیگر ۱۵-۱۰ دقیقه است.

مژک‌ها به وسیله دو لایه مشخص موکوس احاطه شده‌اند: ۱- مایع پایینی (لایه سل) که لایه پری‌سیلیاری نامیده می‌شود، ۲- لایه موکوس بالایی (لایه ژل) با ویسکوزیته بالاتر از لایه سل. ضربان مژک به صورت یک ضربه مؤثر سریع (که طی آن مژک به عمق ژل فرو می‌رود و موکوس را به سمت نازوفارنکس می‌راند) و یک ضربه برگشتی آهسته (که مژک‌ها از میان لایه سل به عقب برمی‌گردند) می‌باشد (شکل ۳). فرکانس مژک‌هایی که موکوس را می‌رانند معمولاً بین ۲۰-۱۰ هرتز است.

رویش موکوسی - مژکی مانع نفوذ ذرات به مخاط بینی شده و به ماده تجویز شده حدود ۲۰ دقیقه زمان برای جذب می‌دهد. طبیعت ویسکوالاستیک موکوس و پیوستگی صفحات موکوس باعث می‌شود - علی‌رغم بی‌نظمی در ضربان مژک‌ها - جریان مداوم موکوس حفظ شود (۱، ۴).

ترشحات و موکوس بینی

ترشحات بینی از منابع مختلفی مانند سلول‌های گابلت، غدد بینی، غدد اشکی و

ترشحات پلاسمایی تأمین می‌شود. در تأمین لایه موکوس که مژک‌ها را احاطه کرده است. غدد زیر مخاطی از نظر کمی سهم بیشتری از سلول‌های اپی‌تلیال سطحی دارند. تقریباً هر روز ۲۰۰۰-۱۵۰۰ میلی‌لیتر موکوس تولید می‌شود و هر ۱۵-۱۰ دقیقه موکوس بینی تجدید می‌شود.

در مخاط بینی، ضخامت لایه موکوس کم است (حدود ۴ میکرون) حال آن که ضخامت لایه لایه در دستگاه گوارش تا صد برابر بیشتر است و به این خاطر موکوس بینی به عنوان یک سد کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است اما به هر حال دارو باید از میان لایه موکوس انتشار یابد تا به سلول‌های مخاطی برسد و این مسأله می‌تواند باعث تداخل احتمالی دارو - موکوس شود. تغییر در ویسکوزیته لایه موکوسی باعث تغییر در رویش موکوسی - مژکی می‌شود (۱).

عوامل مؤثر بر رویش موکوسی - مژکی

تعادل سیستم موکوسی - مژکی مسأله‌ای بسیار ظریف و شکننده است. رویش موکوسی - مژکی در بینی به عنوان یک سد گذرا عمل می‌کند و به وسیله مژک‌ها و موکوس کنترل می‌شود. حرکت پس زدن مواد خارجی به سمت نازوفارنکس می‌تواند به وسیله عوامل متعددی تغییر کند و در نتیجه زمان توقف مواد خارجی در روی مخاط بینی می‌تواند در حد قابل توجهی تغییر نماید. به این خاطر خیلی مشکل است که ظرفیت رویش موکوسی - مژکی را به عنوان سدی در مقابل نفوذ، پیشگویی کرد (۱).

از بین عواملی که بر رویش موکوسی - مژکی تأثیر می‌گذارند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- عوامل مربوط به موکوس

افزایش عمق مایع پری سیلیاری (که در نتیجه ضربه مؤثر به موکوس نمی رسد)، افزایش عمق یا ویسکوزیته موکوس و متصل ماندن موکوس به غدد موکوسی. این عوامل از طریق کاهش انتقال موکوس باعث کاهش سرعت روبش موکوسی-مژکی می شوند (۱).

۲- حالت های پاتولوژیک

بیماری های بینی میزان ترشح موکوس، pH، ویسکوزیته و تحرک مژک ها را تغییر می دهند. این عوامل به نوبه خود باعث تغییر در سرعت روبش موکوسی-مژکی می شوند. از جمله حالات پاتولوژیک مؤثر می توان حساسیت، پولیپ بینی و عفونت های موضعی در سرماخوردگی ها را نام برد (۱). به عنوان مثال، در سرماخوردگی حالات متفاوتی پیش می آید. در حالات احتقانی روبش موکوسی-مژکی کند می شود و در حالات آبریزش بینی به دلیل رقیق

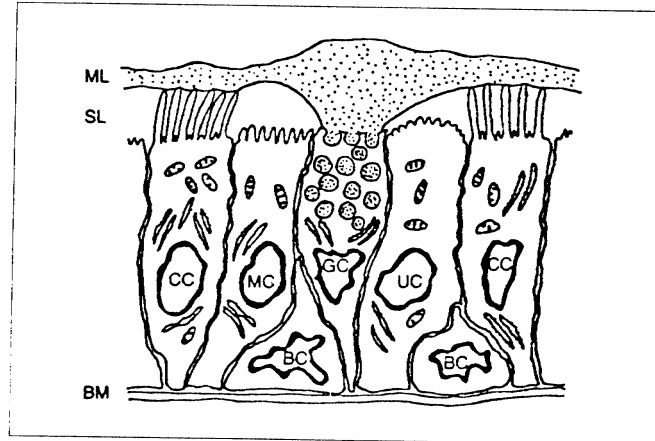
شدن ترشحات، روبش موکوسی-مژکی تسریع می شود (۵).

۳- عوامل محیطی

از جمله عوامل محیطی می توان وجود گرد و غبار که باعث کاهش سرعت موکوسی-مژکی می شود و همچنین عواملی مثل رطوبت و درجه حرارت محیط را نام برد. گزارش شده است که در رطوبت کم، سرعت روبش موکوسی-مژکی کاهش می یابد (۵، ۱).

سد آنزیمی در بینی

علاوه بر سد نفوذی، یک سد آنزیمی نیز در مقابل داروهای تجویزی از راه بینی وجود دارد که با آنزیم های متابولیک حفره بینی ایجاد می شود. قبلاً تصور می شد که حفره بینی ظرفیت متابولیزه کنندگی کمی دارد اما شواهد جدید نشان دهنده وجود چندین آنزیم پروتئولیتیک و ترشحاتی است. Chang و همکارانش نشان داده اند



شکل ۳- سلول های اپیتلیوم بینی؛ ML = لایه موکوسی؛ SL = لایه سل؛ CC = سلول های مژک دار؛

MC = سلول های دارای میکروویلی؛ BC = سلول های پایه؛ GC = سلول های گابلت؛

UC = سلول های تمایز نیافته؛ BM = غشای پایه

خصوصیات فیزیکی شیمیایی دارو

الف) اندازه مولکول دارو

جذب از راه بینی با افزایش وزن مولکولی به صورت توانی کاهش می‌یابد. وزن مولکولی محدودکننده سرعت در بینی ۱۰۰۰ دالتون است که این عدد برای راه خوراکی ۳۰۰ دالتون می‌باشد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که میان لگاریتم درصد جذب شده و لگاریتم وزن مولکول ارتباط خطی برقرار است. این نشان می‌دهد در جذب مولکول‌های محلول در آب از راه بینی، کانال‌های آبی مشارکت دارند (۲).

ب) لیپوفیلیسیته

غشای بینی به داروهای لیپوفیل نفوذپذیرتر است. به عنوان مثال، تجویز از راه بینی در مورد داروهای لیپوفیل همانند پروپرانولول در موش بزرگ، سگ و انسان غلظت‌های خونی مشابه تجویز وریدی ایجاد می‌کند. این جذب کامل و سریع پس از تجویز پروژسترون و 17β -استرادیول نیز مشاهده شده است، در حالی که میزان جذب پروپرانولول از راه خوراکی ۲۵ درصد و پروژسترون کمتر از ۱ درصد است (به دلیل متابولیسم در دستگاه گوارش). مثال‌های دیگر جذب مناسب نالوکسان و تستوسترون از راه بینی است.

برای بررسی اثر ضریب تفکیک روغن / آب بر جذب از راه بینی، از یک سری باریتورات استفاده شد. با ثابت نگهداشتن pH در ۶ تقریباً تمامی باریتورات‌های مورد آزمایش در این pH به صورت مولکولی (غیر یونیزه) هستند با افزایش ضریب تفکیک (کلروفرم / آب)، میزان جذب افزایش می‌یابد که تقریباً مشابه جذب گوارشی است اما اختلاف ۵۰ برابری ضریب

که علاوه بر فعالیت متابولیک درون بافت‌های مخاطی، آنزیم‌های موجود در ترشحات بینی نیز به شدت علیه ترکیبات پپتیدی فعال هستند. در واقع سد آنزیمی مخاطی بینی یک اثر گذر اول کاذب را ایجاد می‌کند.

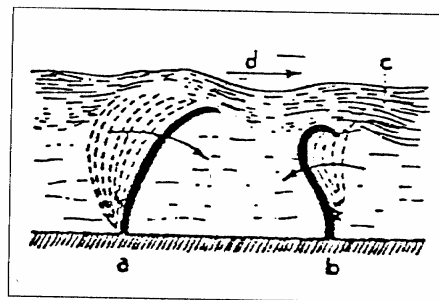
می‌توان به عنوان نفوذافزا، از مهارکننده‌های آنزیمی مانند بستاتین و پوروماپسین و همچنین باسیتراکسین و آپروتینین استفاده کرد. می‌توان به جای مهارکننده، با استفاده از تجویز هم‌زمان سوپسترای غیر فعال برای پپتیدازها مانند آنالوگ دی‌پپتید فسفینیک اسید، آنزیم‌ها را به طور موقت مهار کرد.

علاوه بر آنزیم‌های پروتئولیتیک، بخش تنفسی بینی انسان دارای مقدار زیادی آنزیم اکسیداتیو (مانند سیتوکروم P-۴۵۰ و آلدید دهیدروژناز) و غیر اکسیداتیو (مانند آنزیم‌های کونژوگاتیو) نیز می‌باشد که نقش مهمی در فعال‌سازی زیستی و سم‌زدایی زینوبیوتیک‌های استنشاقی دارند. مخاط بینی و به ویژه ناحیه بویایی سرشار از آنزیم‌های سیتوکروم P-۴۵۰ است که آلاینده‌های استنشاقی را به متابولیت‌های واکنش‌گری که می‌توانند تومور بینی ایجاد کنند، تبدیل می‌کنند. میزان آنزیم‌های سیتوکروم P-۴۵۰ معادل ۵ درصد کبد است و علیرغم غلظت کم بافتی آن در مقایسه با کبد، در متابولیسم سوپسترهای مورد مطالعه فعال‌تر بوده است.

بنابراین تجزیه آنزیمی در بینی نقش مهمی در جذب داروهای پروتئینی و پپتیدی بازی می‌کند و واقعاً به عنوان یک سد شیمیایی غیر قابل صرف نظر در مقابل نفوذ عمل می‌کند (۱، ۳، ۶، ۷).

تفکیک بین باربیتال و سکوباربیتال تنها منجر به ۴ برابر اختلاف جذب شده است. این مشاهده و همچنین مقایسه سرعت جذب پروپرانولول و ۱- تیروزین که علیرغم ضریب تفکیک بسیار متفاوت، اختلاف اندکی دارد و همچنین توجه به این که ترکیبات آمونیوم چهارتایی قطبی به خوبی از حفره بینی جذب می‌شوند، این حقیقت را می‌رساند که جذب از راه بینی به ضریب تفکیک زیاد حساس نیست و مکانیسم جذب از غشای بینی ممکن است با سایر غشاهای بیولوژیک متفاوت باشد. این داده‌ها همچنین نشان می‌دهند که عوامل دیگری غیر از قطبیت ممکن است مسؤول فراهمی زیستی اندک برخی داروها مانند پیتیدها باشد.

عبور دارو از غشای بینی ارتباط مستقیم با لیوفیلیسیته مولکول و همچنین به کنفورماسیون استرئوشیمیایی آن نیز بستگی دارد. از دیگر عوامل مؤثر بر جذب داروها از راه بینی می‌توان به بار مولکول دارو، حالیت و انتشارپذیری در غشای بیولوژیک نیز اشاره کرد. در مجموع مکانیسم ساده جذب به شرح زیر است:



شکل ۴ - نحوه ضربان مژک‌ها و جهت جریان لایه موکوس در بینی

۱- مسیرهای آبی بینی (که به تغییر در وزن مولکولی حساس هستند) نقش محدود کننده سرعت دارند و برای انتقال ترکیبات محلول در آب راهی آهسته اما مهم می‌باشند. سرعت عبور از این راه به وزن مولکولی ترکیبات قطبی بستگی دارد.

۲- مسیر لیپیدی که مسؤول انتقال داروهای لیوفیل است و سرعت عبور از این راه به ضریب تفکیک روغن / آب مولکول بستگی دارد (۸، ۳، ۲).

pH

pH فرمولاسیون روی حالیت، ضریب تفکیک و یا پایداری بسیاری از داروها به ویژه پپتیدها و پروتئین‌ها تأثیر می‌گذارد. اثر pH در فرمولاسیون‌های محلول اهمیت دارد ولی در فرمولاسیون‌های پودری قابل توجه نیست. برخی مولکول‌های خیلی کوچک هیدروفیل مثل اسیدبنزویک، اسید سالیسیلیک و... در pHهای نزدیک به pKa و در حالت غیر یونیزه بیشترین جذب را نشان می‌دهند که به طور عمده از غشای سلولی انجام می‌گیرد (راه درون سلولی) اما در حالت کاملاً یونیزه نیز جذب کمی دارند که این را به جذب از راه بین سلولی نسبت می‌دهند. به عنوان مثال، با افزایش pH از ۲/۵ تا ۷/۱۹، جذب اسید بنزویک رو به کاهش می‌گذارد. این اثر تا حدی مربوط به جذب بهتر گونه غیر یونیزه است. سرعت جذب گونه غیر یونیزه چهار برابر بیشتر از یونیزه است اما جذب این اسید در pH = ۷/۱۹ که تمامی آن به صورت یونیزه است، صفر نیست، بلکه جذب کمی که آن را به عبور مولکول از فضاهای بین سلولی نسبت می‌دهند، نیز مشاهده می‌شود (۸، ۳، ۲).

اسمولاریته

بوده است (۲).

محلول‌های هیپوتونیک و هیپرتونیک هر دو باعث افزایش جذب دارو می‌شوند (در مقایسه با ایزوتونیک) ولی محلول‌های ایزوتونیک باعث حفظ بهتر دست نخوردگی سلول‌های اپی‌تلیال و فرکانس ضربانی مژک‌ها می‌شوند.

افزایش جذب توسط محلول‌های هیپرتونیک به خاطر جمع‌شدگی سلول‌ها و افزایش فاصله بین سلولی است و افزایش جذب توسط محلول‌های هیپوتونیک به خاطر متلاشی شدن سلول‌های اپی‌تلیال و ایجاد منافذ عبوری است که این حالت باعث آسیب به غشا می‌گردد (۲).

نوع و غلظت بافر

از میان بافرها، بافر استات بیشترین تحریک‌کنندگی را در مقایسه با آدیپات، سیترات و فسفات دارد که این امر احتمالاً به خاطر ضریب تفکیک روغن / آب بالای اسید استیک غیر یونیزه در $pH = 4/75$ است. این اثر سمی بافر با افزایش غلظت آن افزایش می‌یابد. بنابراین، در انتخاب بافر باید ضمن در نظر داشتن پایداری و حلالیت دارو، حفظ سلامت مخاط بینی را هم در نظر گرفت (۲).

ویسکوزیته

با افزایش ویسکوزیته زمان باقیماندن دارو در حفره بینی افزایش می‌یابد اما آیا این مسأله باعث افزایش جذب دارو می‌شود یا خیر، نامشخص است. بر اساس برخی تحقیقات مشخص شده که فراهمی زیستی محلول‌های با ویسکوزیته کم و زیاد علیرغم زمان حضور بیشتر فرمولاسیون ویسکوزتر، تقریباً برابر

دوز و حجم مصرفی

برای بررسی این عامل، در تجویز اسپری بینی دسموپرسین سه حالت مقایسه شد: یک دوز ۵۰ میکرولیتر، دو دوز ۵۰ میکرولیتر و یک دوز ۱۰۰ میکرولیتر. بهترین نتایج با دو دوز ۵۰ میکرولیتر و بعد یک دوز ۵۰ میکرولیتر و در نهایت، یک دوز ۱۰۰ میکرولیتری به دست آمد. فراهمی زیستی 2×50 میکرولیتر حدود ۲ برابر 1×50 و 1×100 میکرولیتر بود.

از آنجایی که زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی نسبت عکس با حجم نشان می‌دهد، این مسأله مشخص می‌کند که روبش سیستمیک پپتیدهای تجویز شده از راه بینی می‌تواند مرحله محدود کننده سرعت در جذب از مخاط بینی باشد (۲، ۹).

گونه‌های مختلف حیوان

میزان جذب داروها در گونه‌های مختلف حیوان متفاوت می‌باشد. به عنوان مثال، جذب بینی انسولین به تنهایی در سگ بیش‌تر از موش بزرگ است. این تفاوت پس از افزودن افزاینده به فرمولاسیون کمتر می‌شود.

با توجه به تفاوت‌های زیاد در جذب داروها از راه بینی، تعمیم نتایج جذب داروها از یک حیوان خاص به انسان مشکل است. بنابراین، بهتر است پس از ارزیابی اثربخشی اولیه، در همان مراحل اولیه، اثربخشی فرمولاسیون در انسان را نیز بررسی کرد. پس از این که اثربخشی فرمولاسیون در انسان به اثبات رسید، می‌توان با استفاده از حیوان، بهینه‌سازی

سرعت آهسته تری به سمت حلق حرکت می کند تا وقتی که محلول به بخش عقبی که مژک دار است تجویز شود (۱۰).

شکل دارویی و ابزار دارورسانی

در تجویز از راه بینی، داروها را می توان به شکل محلول، سوسپانسیون، پودر، میکروسفر، ژل یا کاشتنی برای گرفتن اثر سیستمیک یا موضعی به کاربرد.

در استفاده از قطره یا پی پت برای چکاندن دارو در بینی، این احتمال وجود دارد که بیمارانی که خوب آموزش ندیده اند سر را به عقب خم کنند و محلول را از کف بینی مستقیماً درون رینوفارنکس بریزند که به این ترتیب عملاً فرمولاسیون از جایگاه جذب خواهد گذشت (۱۱).

اسپری ذرات را بیش تر در قسمت جلوی بینی می نشانند، حال آن که قطره های بینی در تمام حفره بینی به صورت وسیع تری پخش می شوند. محلول تجویز شده به صورت قطره بینی نسبت به اسپری بینی با سرعت بیش تری از محل پاک می شود (۱). در بررسی فراهمی زیستی و پاسخ بیولوژیک به دسموپرسین نازال، اسپری دسموپرسین نتایج بهتری در مقایسه با قطره داشته است که این امر به خاطر پخش بهتر و سطح در دسترس بیش تر به دلیل کوچک تر بودن قطرات اسپری است (شکل ۱) (۹، ۵، ۲).

رویش محلول های ویسکوز از حفره بینی از یک الگوی دو فازی تبعیت می کند. یک رویش سریع اولیه با نیمه عمر کمتر از ۳۰ دقیقه و بعد یک رویش خیلی آهسته با نیمه عمر بیش از ۲ ساعت (۱۲).

سیستم اسپری برای تجویز از راه بینی سیستم مطلوبی است، زیرا دارو روی تمام سطح مخاط پخش می شود و به خاطر جذب و اثربخشی سریع آن، ناراحتی ناشی از حضور دارو زود خاتمه می یابد ولی یک محدودیت این راه ویسکوزیته می باشد. از طریق اسپری، ویسکوزیته بیش از ۵۰۰ m pa.s ایجاد محدودیت می کند و به همین خاطر به ندرت می توان انتظار مخاط چسبی پردوامی را داشت. فرآورده ای که به صورت محلول یا ژل است و ویسکوزیته بالاتری دارد، مخاط چسبی بیش تری خواهد داشت. اما استعمال آن در حفره بینی مشکل است (۱۰).

در بسیاری از بررسی ها، به جای استفاده از فرمولاسیون های سیال، از سیستم های پودری مانند میکروسفر استفاده شده است. از جمله مزایای پودر نسبت به محلول می توان افزایش پایداری شیمیایی دارو، عدم نیاز به افزودن محافظ به فرمول و امکان تجویز مقادیر بیش تری از دارو و اکسیپیان را نام برد (۳). در بسیاری از مطالعات گزارش شده که انسولین هنگامی که به صورت پودر تجویز می شود، نسبت به حالت محلول جذب بهتری دارد (۲).

هنگامی که محلول آبی به بخش جلویی حفره بینی که بدون مژک است تجویز شود، محلول با

فرآورده های پودری، به ویژه انواع پلیمری، تا زمانی که جذب مخاط بینی نشوند، هیچ گونه چسبندگی از خود نشان نمی دهند. این ویژگی کاربرد آسان آن ها را در حفره بینی ممکن می کند حتی اگر آن ها به شدت مخاط چسب باشند امکان کنترل زمان مخاط چسبی به این وسیله ممکن می شود. فرمولاسیون پودر برای داروهایی که در محلول آبی ناپایدار هستند هم مناسب است

منابع

1. Cornaz AL. Nasal mucosa as absorption barrier. Eur J Pharm Biopharm. 1994; 40: 261 - 270.
2. Dondeti P. Bioadhesive and formulation parameters affecting nasal absorption. Int J Pharm. 1996; 127: 115 - 133.
3. Mercus FY. Nasal drug delivery: trends and perspectives.
4. Vidgren P. Double labelling in the evaluation of nasal mucoadhesion of disodium cromoglycate microspheres. Int J Pharm. 1991; 73: 131 - 136.
5. Hardy JG. Intranasal drug delivery by spray and drops. J Pharm Pharmacol. 1985; 37: 294 - 297.
6. Deurloo MJM. Absorption enhancement of intranasally administered insulin by sodium traurodihydrofusidate (STDHF) in rabbits and rats. Pharm Res. 1989; 10: 853 - 856.
7. Sarkar MA. Drug metabolism in the nasal mucosa. Pharm Res. 1992; 9: 1 - 9.
8. Huang CH. Mechanism of nasal absorption of drugs: I. Physicochemical parameters influencing the rate of in situ nasal absorption of drugs in rats. J Pharm Sci. 1985; 74: 608 - 611.
9. Harris AS. Effects of concentration and volume on nasal bioavailability and biological response to desmopressine. J Pharm Sci. 1988; 77: 337 - 339.
10. Nalamura F. In vitro and in vivo nasal mucoadhesion of some water - soluble polymers. Int J Pharm. 1996; 134: 173 - 181.
11. Schipper NGM. The nasal mucociliary clearance, Relevance to nasal drug delivery. Pharm Res. 1991; 8: 807 - 814.
12. Zhou M. Intranasal mucociliary clearance of putative bioadhesive polymer gels. Int J Pharm. 1996; 135: 115 - 125.



(۱۰). در تجویز پودرها درون حفره بینی، ذرات کوچکتر از یک میکرون همراه هوای دمی از حفره بینی خارج می‌شود و ذرات بزرگتر از ۱۰ میکرون در بخش‌های جلویی بینی نشست می‌کنند و به نواحی جذب مژکدار نمی‌رسند (۴).
در تجویز از راه بینی عمق و زاویه دستگاه دارورسانی و همچنین حجم دم می‌تواند بر روی الگوی پخش نشست ذرات اثر بگذارد و باعث سرعت حذف‌های متفاوت برای دارو شود. در میان تمام ابزارهای دارورسانی به بینی، نبولایزرها و آئروسول‌های متر دوز از نظر صحت، تکرار پذیری و جذابیت برای بیمار ارجح‌ترین وسیله هستند. نبولایزرهایی که با فشار دست کار می‌کنند بر انواعی که با پروپلانت کار می‌کنند از نظر اقتصادی و مسایل زیست محیطی ارجح هستند (۲).

راه‌های افزایش جذب داروها از راه بینی

در دهه اخیر کارهای زیادی برای افزایش جذب داروهای پپتیدی و پروتئینی صورت گرفته است. از جمله

۱- ساخت آنالوگ‌های پایدارتر و لیپوفیل‌تر

۲- استفاده از مهارکننده‌های پپتیداز و پروتئیناز

۳- افزودن نفوذافزاها

۴- تغییرات فرمولاسیونی

الف) استفاده از اسپری به جای قطره

ب) استفاده از عوامل ویسکوزکننده (MC, HPMC)

ج) استفاده از پودر به جای محلول

د) استفاده از سیستم‌های زیست چسب (میکروسفر نشاسته، کیتوزان، ...) (۳).