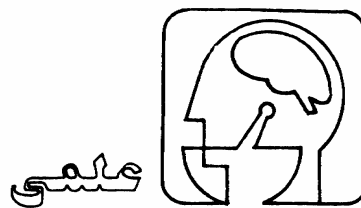


دکتر محمد حسین زرین تن*

دکتر کامران یوسفی**



نظری بر سیستم‌های جدید دارورسانی چشمی

۱- مقدمه

از تکنولوژی جدید در فرمولاسیونهای داروئی در حال حاضر نقطه‌های مشخصی را در رسیدن به این هدف پیش روی تهیه کنندگان محصولات داروئی چشمی قرار داده است.

اگر قبول داشته باشیم که اکثر فرآورده‌های داروئی چشمی بصورت محلول‌های قطره‌های چشمی بکار می‌روند، در درجه اول باید اشکال عمده این محصولات، یعنی رقیق شدن قسمت عمده داروی مصرفی در چشم توسط اشک و در نتیجه خارج شدن از محل را برطرف نمود. گرچه راه‌حل‌های منطقی زیادی در رفع این نقیصه پیشنهاد گردیده و مورد استقبال قرار می‌گیرد، کار فرمولاسیون محصولات چشمی تنها در محدوده قطره‌های چشمی نبوده و علاوه بر ساخت سیستمهای دارورسانی جدید چشمی نظیر سیستم اکوسرت (ocuser) با توجه به حامل (vehicle) فرمولاسیونهای چشمی (پلی‌مرهای محلول، پمادها، ژلهای محلول،

حس بینائی یکی از حسهای پر ارزش انسان است. چشم تنها عضو بدن است که با نگاه و حرکاتش سخن می‌گوید و در یک جمله چشم تمامی احساسات درونی، کنش‌ها و واکنش‌های بیرونی را با نگاه و حرکات خود نشان می‌دهد.

از زمانهای دور انسان به چشم اهمیت میداده و پیوسته مراقب سلامتی و زیبایی آن بوده و مصرف داروها در چشم همواره با اهمیت تلقی میشده است.

امروزه با پیشرفتهای اساسی و دگرگونی‌های کلی صورت گرفته در فرمولاسیون اشکال داروئی متداول، داروهای مصرفی در چشم نیز از این قاعده دور نبوده‌اند. در زمینه محصولات داروئی مصرفی در چشم اگرچه هنوز راه زیادی برای رسیدن به ایده آل مورد نظر لازم به پیمودن است، ولی بهره‌گیری

* و ** بخش فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی -

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

امولسیونها، سوسپانسیونهای، لیپورفرمها و ...)، و با توجه به تأثیرات PH و اکسییان، و بالاخره با استفاده از پیش داروها (prodrugs) در افزایش کارآئی درمانی فرمولاسیونهای چشمی بهره برده میشود.

حال با توجه به موارد یاد شده در فوق به بررسی اجمالی آنها پرداخته و هر کدام را در حدود امکانات این مقاله در ارتباط با بیوفارمسی و بهره‌دهی درمانی و کینتیک داروهای چشمی مورد بررسی قرار میدهم.



۲- فرمولاسیونهای مختلف چشمی
۱-۲ قطره‌های چشمی متداول:

فرآورده‌های از نوع قطره‌های چشمی برای استفاده راحت هستند، اما يك اشكال عمده دارند، بدین معنی که قسمت عمده دارو توسط چشم رقیق گشته و به مجرد اینکه به داخل کاسه چشم (cul-de-sac) چکانیده شد به سرعت توسط جریان مداوم اشک از محل تجویز خارج میگردد که این هدررفتگی در چشم ملتهب و

دارو وارد چشم گردد که جذب سیستمیک بعدی این حجم زیاد دارو یکسری از عوارض جانبی ناخواسته را بدنبال خواهد آورد.

نقطه نظری که اکثر دانشمندان و محققین چشم پزشکی با آن موافق هستند این است که کارآئی درمانی يك داروی چشمی با زمان تماس دارو با قرنیه نسبت مستقیم دارد. یعنی هرچه این زمان بیشتر باشد میزان کارآئی نیز بالا میرود که البته با افزودن بعضی از عوامل بالابرنده ویسکوزیته مثل متیل سلولوز به پمادهای چشمی این ایده عملی میگردد. متأسفانه این فرآورده‌های دارویی فقط زمان تماس قسمتهای کناری چشم را با دارو طولانی‌تر از زمان تماس محلول‌های قطره چشمی میکنند و بدین ترتیب کارآئی درمانی مورد نظر برآورده

● نقطه نظری که اکثر دانشمندان و محققین چشم پزشکی با آن موافق هستند این است که کارآئی درمانی يك داروی چشمی با زمان تماس دارو با قرنیه نسبت مستقیم دارد.

بیمار بیشتر از چشم سالم و طبیعی است (۱). بنابراین فقط يك قسمت كوچك از داروهای چکانده شده به چشم در بافت هدف جذب میگردد و برای نگهداری و تداوم سطح درمانی

نشده و یا نمیتواند کار آئی مورد نظر را ایجاد نماید و مثل سابق در این مورد نیز نیاز به تجویز مکرر روزانه دارو لازم است.

۲-۲- سیستمهای دارورسانی جدید چشمی:

این یک باور عمومی است که داروهائی که بصورت موضعی در چشم بکار میروند برای رسیدن به محل نهائی اثر باید از قرنیه عبور کنند، مقدار داروئی که از قرنیه عبور میکند وابسته به فاکتورها و عوامل متعددی است که مهمتر از همه غلظت دارو در حوضچه اشکی (Tear Pool) است.

اغلب سیستمهای دارورسانی که در سالهای اخیر فرموله شدهاند آنهائی هستند که بطور هموزن در یک ماتریکس پلی مری توزیع شدهاند. بطور کلی چگونگی فرمولاسیون یک داروی خاص تأثیر بسزائی در فارماکوکینتیک و کار آئی درمانی آن دارد. با توجه به این



عوامل میتوان در واقع فرمولاسیونهای خاصی را طراحی کرد. البته حاملها از جمله عوامل مؤثری هستند که در فرمولاسیون محصولات چشمی باید در نظر گرفت و مورد مطالعه قرار

داد.

نقش حاملها در رساندن ماده مؤثره داروهای چشمی به بافت هدف تأثیر زیادی در کار آئی درمانی از جمله دخالت در چگونگی

● زلها حاملهای جدیدی هستند که نقش طولانی اثر کردن دارو را از خود نشان دادهاند. این مواد می توانند باعث بالا رفتن غلظت دارو تا محل زل شوند.

نفوذ (عبور) دارو از قرنیه، تأثیر در از بین رفتن و تلف شدن دارو نیز مقدار اشک جلو قرنیه ای و همچنین مؤثر بودن در مدت زمان تماس دارو با قرنیه، دارد. (۲)

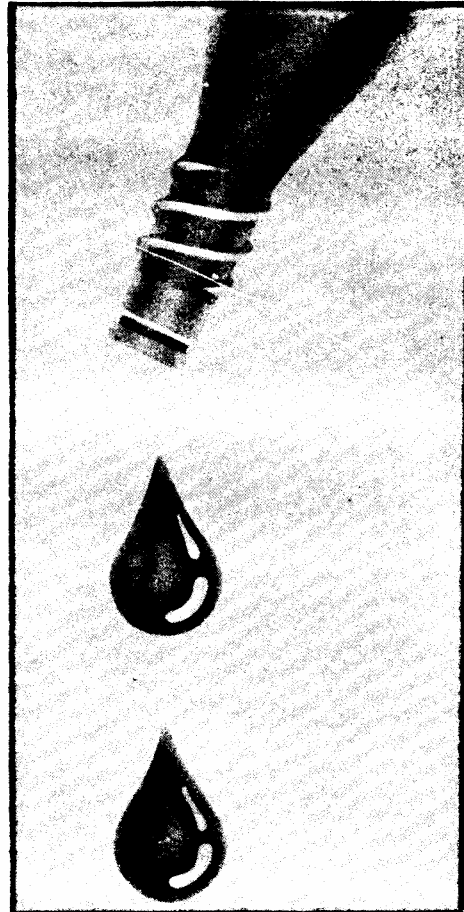
۲-۲-۱- پلی مرهای محلول:

از پلی مرهای محلول که بعنوان حامل استفاده میشوند میتوان از متیل سلولز، پلی وینیل الکل نام برد که باعث جلوگیری از تخلیه سریع دارو از جلو قرنیه و همچنین بالا بردن زمان تماس دارو با قرنیه میگردد، احتمالاً بواسطه افزایش ویسکوزیته اشک و تأمین هموزنیسته محلول (یکنواخت کردن سوسپانسیون ذرات در داخل محلول) و نیز از طریق کاهش کشش سطحی میتواند مؤثر باشد. بهر حال این مورد تأثیر بسیار کمی در بالا بردن کار آئی درمانی در چشم انسان داشتهاند. (۳)

۲-۲-۲- پمادها:

این پایه ها بطور کاملاً مشخصی باعث بالا

رفتن کار آئی درمانی بواسطه جلوگیری از تلف شدن دارو بوسیله اشك، مهار رقیق شدن توسط اشك، ایجاد غلظت مؤثر دارو و افزایش زمان تماس دارو میگردند. از معایب پمادها یکی این



است که مانع دید خوب میشوند و دیگر اینکه در زیبایی چشم تأثیر دارند.

۲-۲-۳ ژل‌های محلول Soluble Gels:
ژل‌ها حامل‌های جدیدی هستند که نقش

طولانی‌اثر کردن دارو را از خود نشان داده‌اند. این مواد میتوانند باعث بالا رفتن غلظت دارو تا حل‌ژل شوند. مولکولهای چلیپاوار یا با اتصالات متقاطع (cross-linked) اکسید اتیلن، پلی‌اتیلن گلیکول مثالهای چندی هستند که بطور گسترده بعنوان هیدروژل بکار گرفته میشوند. برخی از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نظیر مونوفن بوتازون (Monophenbutazone) و فلوفاک سدیم بوسیله هیدروژل جهت فرآورده‌های چشمی فرموله شده‌اند. (۴)

۲-۲-۴ امولسیونها و سوسپانسیونها:

فرمولاسیونهای دیگری که جهت افزایش طول درمان مؤثر داروهای چشمی بکار میرود بصورت امولسیون و سوسپانسیون می‌باشند. در این زمینه امولسیون پیلوکارپین با استفاده از پلی‌مری بنام (piloplex) ساخته شده است. در اینجا طولانی‌اثر بودن بواسطه ورود جهشی (Pulse Entry) و نیز افزایش زمان آزاد شدن دارو از حامل صورت میگیرد. (۵)

داروهائی که بصورت سوسپانسیون فرموله می‌شوند، دارای قدرت عجز زیادی از قرنیه هستند، زیرا سوسپانسیونهای چشمی به آرامی با اشك مخلوط گشته و در نتیجه مدت زمان بیشتری نسبت به محلولهای چشمی در جلو قرنیه باقی میمانند. برای مثال يك نمونه دارویی بصورت سوسپانسیون فرموله شده، بدین ترتیب که لاتکس فتالات هیدروژن سلولز استات

در لایه چربی (لیپید) و یا در آب حل شود که این مسئله باعث افزایش نفوذ دارو در سطح قرنیه گشته و با عبور مستقیم دارو از حامل (پایه) لیپوزومی به سلولهای غشاء اپی تلیال برسد. (۲)

● داروهائی که بصورت سوسپانسیون فرموله میشوند، دارای قدرت عبور چشمگیری از قرنیه هستند.

۲- سیستمهای از نوع قابل کشت در چشم:
(Ocular Insert Devices)

ارزیابی قدرت آزادسازی دارو بصورت آهسته رهش (sustained Release) در چشم بدینگونه مورد مطالعه قرار میگیرد که رها شدن دارو از حامل به چه شکلی است و در ثانی با مقادیر کم ماده مؤثره همان اثرات درمانی را که داروهای سنتی و مرسوم (قطره‌های چشمی و ...) در چشم ایجاد میکنند، پدید آورند. از جمله سیستمهای قابل کشت که در چشم قرار میگیرند موارد زیر میباشد :

۱-۳- سیستمهای از نوع آزاد شدن جهشی
(Pulse-Release):

در يك سری از اینسرت‌ها (Inserts) الگوی آزاد شدن با سرعت اولیه بالا میباشد که به سرعت کاهش مییابد زیرا دارو توسط اشک چشم شسته میشود (۲). این شکل از دارورسانی از نظر مشخصات مانند قطره‌های چشمی است و کینتیک آن واکنش از درجه يك است. از این گروه میتوان سیستمهای دارورسانی (DDS)

Acetate Cellulose Hydrogen Phthalate latex با قطر تقریبی 0.3μ در سطح ملح پیلو کارپین هایدرو کلراید جذب (Adsorbed) گردیده است. ویسکوزیته سوسپانسیون تهیه شده پائین بوده (۱۸۰ cps) و به آسانی بصورت قطره چشمی قابل مصرف میباشد. ذرات لاتکس بلافاصله بعد از چکانیدن در چشم بعلت PH بصورت کواگوله در می آیند و بدین ترتیب در مقابل عمل تخلیه از چشم مقاومت میکند.

۵-۲-۲- لیپوزوم‌ها:

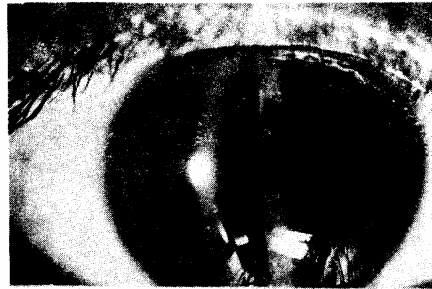
در شرایط خاصی فسفولیپیدها با آب وارد واکنش شده و در نتیجه لیپید دو لایه متحدالمرکز بوجود می آید که توسط لایه‌های آبکی از هم جدا شده‌اند. این حامل یا پایه چند لایه بنام لیپوزوم (Liposome) معروف است، که می‌تواند بصورت ساختمانی يك لایه



(Uni lamellar) هموزن در آید. که برای فرمولاسیون فرآورده‌های موضعی بسیار مناسب است. (۲)
دارو میتواند بنا بر خاصیت انحلال خود یا

پلی‌مرهای محلول در آب مواد غیر محلول،
لنزهای تماسی هیدروفیلی از نوع دارودار
(Presoaked hydrogel contact
lenses) را نام برد.

خواص اسموتیک را با مولکولهای پلی‌مری
غیر هیدروفیلی ممزوج کرده و بدین ترتیب
داروی وارد شده با ماتریکس پلی‌مری با سرعت
کنترل شده و ثابت از سیستم آزاد میشود.



۳-۲-۳- سیستمهای فرسایشی
(Bioevodible systems): این
سیستمها با استفاده از ماتریکس‌های هیدروفوب
قابل سایش ساخته میشود که از شسته شدن دارو
توسط اشک جلوگیری میکنند. (۲)

۲- عوامل مورد توجه در فرمولاسیون فرآورده‌های
چشمی

۴-۱- تأثیر PH: در نفوذ يك دارو از قرنیه نسبت
قابلیت انحلال لیپید - آب (ضریب توزیع
Partition Coefficient) تأثیر
دارد. عبور از قرنیه زمانی بسیار سریع است که
ماده دارویی غیر یونیزه و به عبارت دیگر
محلول در چربی باشد. عامل PH در این نسبت
تأثیر بسزائی دارد و در مورد بازهای ضعیف
(که اغلب داروهای آنتی‌گلوکوم از

۲-۲- سیستمهای از نوع آزاد شدن با سرعت کنترل شده
(Rate Controlled Release):

این دسته از فرآورده‌های داخل چشمی
(Inserts) دارو را با سرعت کنترل شده
آزاد میکنند و دارای کینتیک واکنش از درجه
صفر هستند و بعلاوه اینکه مقدار داروی آزاد شده
بر اساس واحد زمان صورت میگیرد و دیگر
وابسته به مقدار داروی باقی مانده در سیستم
نیست، از این سری ۳ نوع سیستم دارورسانی
ابداع شده است.

● پیش‌داروها برای اصلاح کار آئی درمانی
داروهای چشمی می‌توانند مورد استفاده
قرار گیرند.

این دسته‌اند) با PH بالا از قرنیه عبور میکنند در
حالی‌که اسیدهای ضعیف در PH پائین بهتر عبور
میکند. برای مثال، پیلوکارپین با $PH = 6/5$
تا $PH = 7/5$ بهتر از $PH = 4$ از قرنیه عبور

۳-۲-۱- سیستمهای دیفوزیونه (Diffusion
systems): در این سیستمها ماده دارویی در
میان ۲ غشاء پلی‌مری قرار دارد که نمونه آنها
سیستم اکوسرت Ocusert است.

۳-۲-۲- سیستمهای اسموزی (Osmotic
systems): در این دسته سیستمها داروهای با

میکنند، اگرچه هیچ اختلاف مهمی در فرمولاسیون در $PH = 4/1$ با $PH = 5/8$ گزارش نشده است. (۳)

پیش دارو با نفوذ بهتر و سریع تر از قرنیه باعث شده است که دوزایی تقریباً به مقدار زیادی تقلیل یافته و در نتیجه عوارض جانبی آن نیز کاهش یابد. (۶)

در پایان باید متذکر شد که داروهای چشمی که امروزه مصرف میشوند راه زیادی را باید به پیمایند تا به درجه ایده آل برسند. تحقیقات آینده باید بر اساس دارورسانی کنترل شده از سطوح جذبی یا Controlled Delivery to the Absorbed Surface) با کمترین مقدار از بین رفتن دارو باشد. و از طرف دیگر چون قطره های چشمی، با حداقل ویسکوزیته بوده ولی در عین حال مدت زمان بیشتری در مجاورت سطوح جذبی بمانند و آزاد شدن دارو نیز باید بصورت کنترل شده انجام گیرد.

مآخذ:

1. CHI En. Y.W, Novel Drug Delivery Systems 1982.
2. Shell J.W. Ophthalmic Drug Delivery Systems 29/2 117 1984.
3. Shields. M.B, Textbook of Glaucoma 2th Edition 1987.
4. Sfwat. S.M., et al; Invitro and Invivo Evaluation of certain nonstrodial antiinflamatory drugs in ophthalmic hydrogel forms; Drug Development and Industrial Pharmacy; 14(15-17): 2624-2905, 1980.
5. Mazor, Ticho, Renhang Piloplex A new Longacting Polymer salt; (Br.J. of ophthalmology 63:48 1979.
6. Robinson. J.R, Vincent H.L. Lee Controlled drug Delivery Fundamentals and Applications 2th Edition 1987.

۲-۲- تأثیر اکسیپانها: بعضی از مواد افزودنی و اکسیپان که به فرآورده های چشمی افزوده میگردند نظیر بنز آلکانیوم کلراید نه تنها به عنوان نگهدارنده در فرآورده های دارویی عمل میکنند بلکه در عبور از قرنیه داروها نیز تأثیر میگذارند. بدین ترتیب که با کاهش کشش سطحی داروهای غیر قطبی (Non Polar) باعث میشود که اینگونه داروها هرچه بیشتر با لایه اشکی (Tear Film) جلو قرنیه مخلوط گشته و در نتیجه منجر به افزایش جذب قرنیه ای آنها گردد. این خاصیت مخصوصاً در مورد داروهائی که عبور قرنیه ای کمتری دارند بسیار مهم است. که یکی از این داروها کارباکول (Carbacol) است. چنین عواملی بهر حال احتمال دارد که لایه اپی تلیال قرنیه را تخریب کنند. (۳)

۲-۲- استفاده از پیش داروها:

پیش داروها برای اصلاح کار آئی درمانی داروهای چشمی میتوانند مورد استفاده قرار گیرند، پیش داروها بر اساس افزایش نفوذ از قرنیه، حفظ ترکیب مادراز متابولیسم و یا کاهش حذف (Elimination) شدن آن میتوانند عمل کنند. اخیراً پیش دارویی بنام (Dipiraly1 Epinephrin) تحت نام تجاری (Propine) وارد بازار شده است. این