

ترجمه:

دکتر جمشید کریمی زاده

فرمولاسیون داروهای چشم، گوش و بینی

جذب سیستمیک بعضی داروها باعث ایجاد عوارض ناخواسته‌ای می‌شود که در این مورد می‌توان به مسدود شدن گیرنده‌های بتا ناشی از قطره تیمولول اشاره نمود. ریخته شدن ترشحات اشک به حفره بینی ممکن است باعث جذب سیستمیک بعضی داروها از عروق ملتحمه‌ای یا مخاط بینی گردد. همچنین ممکن است داروی وارد شده به حفره بینی، به دهان بریزد و در نهایت بلعیده شود که در این صورت بیمار چند دقیقه پس از مصرف فرآورده چشمی متوجه طعم نامطلوبی در دهان می‌شود.

قطره‌های چشمی حاوی محلولهای مائی ساده‌ای هستند و از رایج‌ترین فرآورده‌های چشمی می‌باشند، اما با این فرمولاسیونها زمان تماس بین دارو و سطح چشم بسیار کوتاه است. چشم قادر به نگهداری حجم کوچکی از مایع سطحی است (حدود ۷ میکرولیتر) و

تمامی فرآورده‌های چشمی از جمله قطره، لوسیون و پماد باید استریل باشند. بعضی از فرآورده‌های یکبار مصرف (مانند محلولهای شستشودهنده چشم در موارد اورژانس) نیازی به ماده محافظ ندارند، با این وجود اغلب محصولات که طی چند روز مورد مصرف قرار می‌گیرند باید حاوی یک ماده محافظ مانند بنزالکونیم کلراید (۰/۰۱ درصد) یا فنیل مرکوریک نیترات (۰/۰۰۲ درصد) باشند.

جذب چشمی

بعضی از قطره‌های چشمی با حداقل نفوذ به قرنیه به صورت موضعی عمل می‌کنند، اما بسیاری از این داروها تا حدی از قرنیه به زلالیه نفوذ پیدا می‌کنند (مثل کلرامفنیکول و پردنیزولون). هیچکدام از فرآورده‌های چشمی برای ایجاد اثر سیستمیک نیستند، اگر چه

هر حجم اضافی که به داخل کیسه اشکی وارد شود در نهایت به حفره بینی می‌ریزد، به علاوه مایع از لبه پایینی پلک نیز خارج می‌شود. حجم یک قطره در این مایعات معمولاً ۷۵-۸۰ میکرولیتر است و در نتیجه بیشتر حجم مایع به سرعت از چشم خارج می‌گردد. با کاهش حجم قطره چشمی سرعت کلیرانس کمتر می‌شود. در هر صورت برای دستیابی به این مسئله مشکلاتی وجود دارد از جمله طراحی قطره‌چکان، فرمولاسیون و عدم احساس قطره چکانده شده توسط بیمار وقتی قطره‌هایی با حجم بسیار کم (۵ میکرولیتر)

□ قطره‌های گوش می‌توانند محلول یا سوسپانسیون آبی یا روغنی باشند که توسط یک قطره چکان داخل گوش ریخته می‌شوند.

به کار رود. افزایش ویسکوزیته فراورده (مثلاً با استفاده از متیل سلولوز) سرعت کلیرانس را کاهش می‌دهد. اما فراورده هنوز باید به حد کافی روان باشد تا با حداقل تحریک به راحتی استفاده شود.

سوسپانسیونها نیز برای تجویز داروهای کم محلول در چشم به کار می‌روند. باقی ماندن ذرات در کیسه ملتحمه‌ای ممکن است زمان تماس بین دارو و سطح چشم را بهبود بخشد. اندازه ذرات با توجه به توانایی تحریک چشم محدود است. تحریک باعث ترشح بیشتر اشک و در نتیجه تخلیه سریع می‌گردد. حداکثر اندازه قابل قبول برای ذرات ۱۰ میکرولیتر است. سوسپانسیونهای غیرمایه نسبتاً کم مصرف می‌شوند، اما تتراسایکلین به صورت سوسپانسیون روغنی وجود

دارد. پمادهای چشمی محصولات نیمه جامدی هستند که در حاشیه پلک یا کیسه ملتحمه‌ای به کار رفته و نسبت به قطره‌های چشمی زمان تماس طولانی‌تری با سطح چشم دارند. در نتیجه دوز معمول آنها کمتر است.

قطره‌های کوچک پایه روغنی در حاشیه پلک باقی مانده و باعث طولانی شدن آزادی دارو می‌شوند. یکی از عیوب پمادهای چشمی تاری دید به علت پوشیده شدن سطح چشم توسط یک لایه چربی می‌باشد.

فراورده‌های جامد مورد استفاده در چشم نیز تولید شده‌اند. در حال حاضر مهمترین آنها سیستمهای اکوسرت می‌باشد که شکل آهسته رهش پیلوکارپین هستند و در کیسه ملتحمه قرار داده می‌شوند تا به مدت ۷ روز در چشم باقی مانده و به تدریج دارو را آزاد کند. به هر حال گاهی ممکن است اکوسرت از چشم خارج شود و یا پذیرش بیمار برای مصرف آن خوب نباشد، مصرف آن به شدت محدود شده است.

نکات عملی

استفاده از لنزهای تماسی در بیمارانی که به‌طور همزمان از قطره‌های چشمی استفاده می‌کنند ممکن است ایجاد مشکل کند. بایستی به بیمار توصیه شود تا قطع کامل درمان چشم از لنز استفاده نکند مگر اینکه مجبور به استفاده از لنز باشد. قطره‌های چشمی حاوی ماده محافظ بنزالکونیم کلراید در بیمارانی که از لنزهای نرم (هیدروفیلیک) استفاده می‌کنند نباید به کار رود، زیرا جذب بنزالکونیم کلراید ممکن است منجر به کدورت لنز شود و برای قرنیه تحریک پذیر باشد. به علت اینکه چشم عضو حساسی است باید با

احتیاط لازم از ورود میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا جلوگیری کنیم. برای کنترل آلودگی باید به بیماران توصیه کرد تا اجازه ندهند ظرف قطره یا تیوپ پماد با سطح چشم تماس پیدا کند و ۴ هفته پس از باز کردن درب آنها دور ریخته شوند. در مورد فرآورده‌های چشمی که در بیمارستان استفاده می‌شوند باید دقت بیشتری مبذول داشت. در بخش‌های بیمارستانی ظروف قطره مورد مصرف برای هر چشم باید جدا شود و برای هر قطره زمان مصرف حداکثر یک هفته در نظر گرفته شود. نحوه مصرف قطره‌های چشمی

سطح چشم متصل می‌شوند. داروها می‌توانند با مواد پلی‌مری به صورت همراه درآمده و ذرات کوچک دارو - پلی‌مر به صورت قطره‌های چشمی فرموله شوند. طبیعت چسبنده پلی‌مر به دارو اجازه می‌دهد که دارو در چشم به مدت طولانی‌تری باقی بماند. لنزهای تماسی حاوی دارو نیز برای ایجاد غلظت مداوم دارو در چشم نیز تحت مطالعه هستند. به هر صورت این فرم نیز ممکن است همانند سیستم‌های اکوسرت به علت مشکل پذیرش توسط بیمار محدود شود.

بینی:

مصرف داروها از طریق بینی غیرمعمول است اما برای اثر موضعی و سیستمیک دارو می‌توان از آن استفاده کرد. قطره‌های بینی و اسپری‌های بینی معمولاً محلولهای مائی هستند. کرمهای بینی مانند (ICI) Nasetin فقط برای قسمتی از بینی که در دسترس است به کار می‌رود.

□ مصرف داروها از طریق بینی غیرمعمول است، اما می‌تواند برای اثر موضعی و سیستمیک داروها استفاده شود.

بدین صورت است که پلک را پایین کشیده، سر را به عقب خم کرده و یک قطره مایع در داخل پلک پایین قرار می‌دهیم. (شکل شماره ۱) برای جلوگیری از رقیق شدن قطره اول حداقل تا ۵ دقیقه بعد نباید از فرآورده‌های چشمی دیگر استفاده کرد.

پیشرفت‌های به عمل آمده در دارورسانی چشم

تحقیقات به افزایش زمان ابقای دارو در چشم نظر دارد. روش امیدوارکننده، استفاده از عوامل Muco adhesive می‌باشد. پلی‌مرهایی ساخته شده‌اند که به‌طور غیر کووالانسی به لایه موسینی - اپی‌تلیال در

تجمع و کلیرانس
مخاط بینی به وسیله لایه‌ای از موکوس در مقابل مواد تنفس شده محافظت می‌گردد. موکوس به‌طور مستمر توسط سیستم مخاطی - مژه‌ای (Mucociliary) از بینی پاک می‌شود. مواد ابتدا به سوی حلق حرکت کرده و سپس بلعیده می‌شوند. مصرف داروها مثل قطره و اسپری، محل تجمع را تحت تأثیر قرار داده و این محل تجمع نیز به نوبه خود روی سرعت کلیرانس اثر می‌گذارد. نشست اسپری در سطح بینی بستگی به اندازه ذرات اسپری دارد. ذرات بزرگتر از ۱۰ میکرومتر در بینی تجمع یافته ولی ذرات کوچکتر ممکن است به داخل راههای هوایی نفوذ پیدا کنند.

مصنف اسپری باعث نشست دارو در منطقه کوچکی از جلوی بینی می‌شود در حالی که قطره‌ها به آسانی روی سطح گسترش یافته و در سرتاسر محوطه بینی منتشر می‌شوند. برای قطرات اسپری به اندازه ۸۰-۶۰ میکرومتر احتباس خوبی گزارش شده است.

کلیرانس اولیه قطره و اسپری سریع است به طوری که حدود ۵۰-۳۰ درصد دوز در طی ۱۰ دقیقه اول

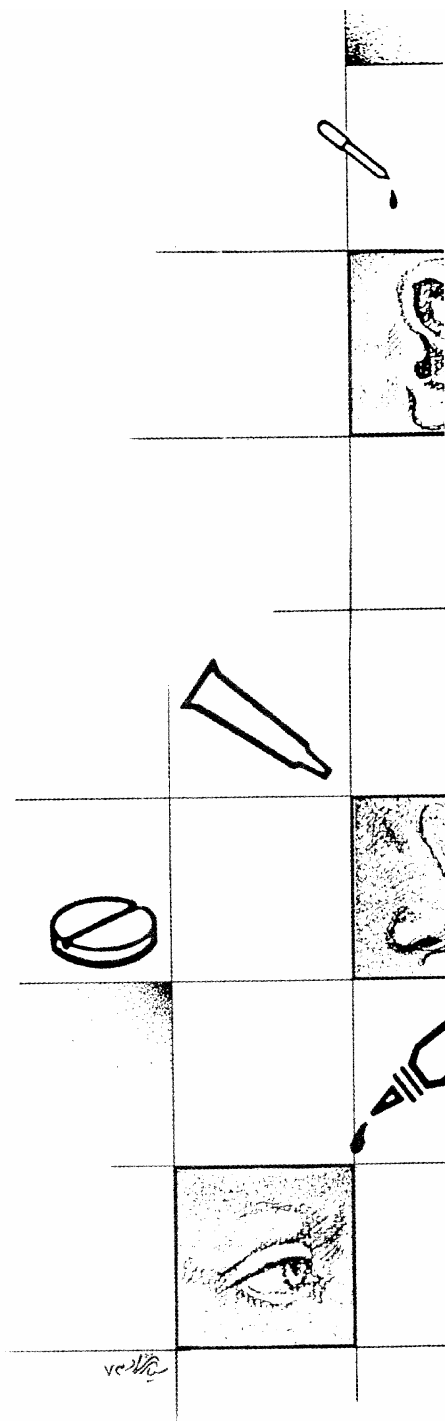
□ بعضی از داروهایی که در چشم چکانده می‌شوند با حداقل نفوذ به قرنیه به صورت موضعی عمل می‌کنند، اما بسیاری از این داروها تاحدی از قرنیه به زلالیه نفوذ پیدا می‌کنند.

حذف می‌شود. به نظر می‌رسد که کلیرانس ثانویه آهسته‌تر باشد، سرعت کلیرانس در فاز دوم در مورد اسپری نسبت به قطره کمتر است که احتمالاً به علت ذخیره اسپری در ناحیه بدون مژه است در حالیکه قطره سریعاً در منطقه مژه‌دار پخش می‌شود. بنابراین اسپری نتیجه بهتری نسبت به قطره دارد.

گزارش شده است که بعضی ترکیبات فراورده‌های بینی مانند مواد نگهدارنده، روی فعالیت مژه‌ها مؤثرند ولی اهمیت کلینیکی این موضوع نامعلوم است.

نفوذپذیری بینی

تحقیقات قابل توجهی در مورد عبور داروها از بینی به داخل جریان سیستمیک در سالهای اخیر انجام شده است. به نظر می‌رسد که مخاط بینی نسبت به



ملکولهای قطبی با وزن ملکولی بالا خیلی نفوذپذیرتر از سایر مکان‌ها باشد. این مسئله اجازه به دارورسانی از طریق بینی را برای پپتیدها (مثل اکسی توسین، دسموپرسین) را می‌دهد که غیر از تزریق به راحتی قابل مصرف نیستند.

مصرف داخل بینی دسموپرسین ممکن است توسط اسپری یا "rihnyle" باشد. "rihnyle" یک لوله پلاستیکی قابل ارتجاع درجه بندی شده است که بیماران توسط آن دوز تجویز شده محلول داخل بینی را اندازه گیری می‌کنند. (شکل ۲) یک انتهای لوله در سوراخ بینی قرار داده شده و انتهای دیگر در دهان گذاشته می‌شود. دوز تجویز شده توسط دمیدن به داخل بینی وارد می‌شود. (شکل ۳)

اگرچه استفاده "rihnyle" مشکلتر از اسپری است ولی حساسیت اندازه گیری دوز مورد نیاز با آن بیشتر می‌باشد.

چشم انداز آینده

نفوذپذیری زیاد غشاء بینی نشانگر این است که این مکان برای تجویز پپتیدهای درمانی مناسب می‌باشد. افزایش بیشتر نفوذپذیری توسط افزایش دهنده‌های نفوذ (مانند مشتقات سدیم فوزیدیت) امکان نفوذ ملکولهای بزرگتر مثل انسولین را فراهم می‌کند ولی عوارض جانبی افزایش دهنده نفوذپذیری ممکن است مانع از استفاده روزمره آنها شود. گلوکاکگون داخل بینی (در فرمولاسیونی شامل سورفکتانت دیاوکسی کولیک) به عنوان یک آلترناتیو روشهای دیگر درمان کوتاه مدت حملات هیپوگلیسمی در بیماران وابسته به انسولین گزارش شده است.

گوش:

قطره‌های گوش می‌توانند محلول یا سوسپانسیون مایی یا روغنی باشند که توسط قطره چکانی داخل گوش ریخته می‌شوند. قطره‌های چشم عموماً برای استفاده در گوش مناسب هستند و بیشتر فرآورده‌ها هم مصرف داخل چشم و هم داخل گوش دارند.

نکات عملی

اساساً قطره‌های گوش فقط به سه منظور به کار می‌روند: درمان عفونت موضعی، التهاب موضعی و نرم کردن ترشحات گوش خارجی (سرومن یا ear wax). مواد فعال سطحی (مانند دکوستیت سدیم) در بعضی فرآورده‌های نرم‌کننده گوش وجود دارند ولی حلالهای آلی به علت ایجاد تحریک در گوش مطلوب نیستند. قطره‌های گوش معمولاً در حجم بیشتری نسبت به قطره‌های چشم به کار می‌روند. (۳ تا ۴ قطره در گوش در مقایسه با ۱ تا ۲ قطره در چشم). برای احساس راحتی بیشتر در موقع مصرف، بهتر است، قبل از مصرف، قطره‌های گوش به دمای بدن برسند. قطره‌های گوش حاوی آنتی‌بیوتیک باید با احتیاط کامل به کار روند چون با درمان دراز مدت ممکن است حساسیت به دارو یا ماده حاصل ایجاد شود. ممکن است مصرف محصولات آمینوگلیکوزیدی (مانند جنتامایسین و غیره) در بیماران با پرده گوش سوراخ باعث کری شود.

منبع:

Livingstone, C.; Livingstone, D.; Formulation for the eye, nose and ear. The pharmaceutical Journal; 242 (6537) : 688 - 689, 1989.