

Evaluation of polymer-based drug delivery systems in the prevention of AIDS

Seyed Mojtaba Taghizadeh* and Maryam Armiun

Iran Polymer and Petrochemical Institute, Novel Drug Delivery Systems Department,

P.O. BOX: 14975-112, Tehran, Iran

Abstract

Technological advances in the field of novel polymeric drug delivery systems have been formulated with long-term releases. Such formulations are a great method for chronic diseases, especially when the lack of compliance may be effective in responding to treatment. New drug delivery systems have provided an opportunity to overcome many of the challenges associated with the treatment of AIDS through antiretroviral drugs (ARVs) and thus improving patients with AIDS. In this paper, a comprehensive review of the different polymeric systems for release of ARVs to achieve its sustained release kinetics has been addressed. Potential of different systems and routes for administration of ARV drugs, such as transdermal, buccal and rectal delivery has been studied. Physico-chemical properties, in vitro and in vivo performance such as sustained release from tablets, ceramic implants, polymer nanoparticles, nano reservoirs, liposomes, polymer mixture, emulsions, microemulsions, nanopowders and etc are summarized. Increasing awareness about polymeric systems that cause the long-term release of ARVs and development of this strategy to achieve potential benefits. This review shows the significant potential of novel polymeric drug delivery systems and polymer inhibitors used to treat AIDS patients effectively with future ARVs.

Keywords: AIDS, antiretroviral drugs (ARVs), novel drug delivery systems, polymer inhibitors, and sustained release

* s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir

بررسی سامانه‌های دارورسانی بر پایه پلیمرها در پیشگیری از بیماری ایدز

سید مجتبی تقی زاده* و مریم آرمیون

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

چکیده

پیشرفت‌های فناوری در زمینه سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری، فرمولبندی‌هایی با رهایش طولانی‌مدت با امکان تجویز یک‌بار در ماه یا مدت‌زمان طولانی‌تر را ایجاد کرده است. چنین فرمولبندی‌هایی ابزار بسیار خوبی برای بیماری‌های مزمن بوده، به‌ویژه هنگامی که عدم استفاده از دارو ممکن است در پاسخ به درمان مؤثر باشد. سامانه‌های نوین دارورسانی فرصتی را برای غلبه بر بسیاری از چالش‌های مرتبط با درمان ایدز به کمک داروهای ضد رتروویروسی (ARV) و در نتیجه بهبود بیماران مبتلابه ایدز فراهم کرده است. در این مقاله به یک بررسی جامع در مورد سامانه‌های پلیمری مختلف رهایش داروهای ARV جهت دستیابی به سینتیک رهایش پایدار پرداخته شده است. در مورد پتانسیل سامانه‌ها و راه‌های مختلف تجویز داروی ARV، مانند تراپوستی، تحویل از طریق دهان و مقعدی مطالعه شده است. خواص فیزیکی شیمیایی، عملکرد درون تنی و برون تنی سامانه‌ها مانند رهایش پایدار از طریق قرص‌ها، کاشتنی‌های سرامیکی، نانو ذرات پلیمری، مخازن نانو، لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری، امولسیون‌ها، میکروامولسیون‌ها، نانو پودرها و غیره به‌طور خلاصه آورده شده است. شناخت بیشتر مکانیسم‌های پلیمری که موجب رهایش طولانی‌مدت داروهای ARV می‌شوند، توسعه این استراتژی را برای دستیابی به مزایای بالقوه تسهیل می‌کند. این بررسی پتانسیل سامانه‌های پلیمری جدید رهایش دارو و مهارکننده‌های پلیمری مورد استفاده برای درمان مؤثر بیماران مبتلابه ایدز توسط داروهای ARV در آینده را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: ایدز، داروهای رتروویروسی، سامانه‌های دارورسانی، مهارکننده‌های پلیمری و رهایش پایدار

* s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir

مقدمه

ایدز مجموعه‌ای از علائم و عفونت‌های ناشی از آسیب جدی سیستم ایمنی است که توسط ویروس نقص ایمنی بدن انسان (HIV) ایجاد می‌شود. علت عفونت HIV درون بدن انسان ترکیب ژنوم ویروسی با سلول میزبان می‌باشد که پس از آن سلول‌ها تکثیر شده و وضعیت پیشرفته سندروم کمبود ایمنی به وجود می‌آید [۱]. در مراحل آخر این بیماری، بدن دفاع بسیار کمی در برابر انواع عفونت‌ها دارد و افراد را مستعد ابتلا به بیماری‌ها می‌کند. اولین گزارش در مورد ایدز و مرگ‌ومیر آن در سال ۱۹۸۱ منتشر شد [۲].

در حال حاضر دو گونه از HIV وجود دارد: HIV-1 و HIV-2.

در سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۴، تحقیقات نشان داد که یک ویروس موجب این بیماری می‌شود، بعده‌ها به نام HIV-1 شناخته شد. نوع غالب ایدز در جهان HIV-1 می‌باشد و هنگامی که به‌طور کلی و بدون مشخص کردن نوع آن درباره HIV بحث می‌شود، منظور HIV-1 می‌باشد. هر دو نوع HIV-1 و HIV-2 از طریق تماس جنسی خون و محصولات خونی و از مادر و کودک منتقل می‌شوند و سبب ایدز با علائم بالینی غیرقابل افتراق از یکدیگر می‌شوند. اگرچه HIV-2 مشکل‌تر از HIV-1 منتقل می‌شود و فاصله زمانی بین آلوده شدن به HIV-2 تا ایجاد بیماری طولانی‌تر است. افراد مبتلا به HIV-2 به همان میزان افراد مبتلا به HIV-1 نسبت به عفونت‌ها حساس هستند. HIV-1 ویروس بسیار متغیری می‌باشد و به راحتی جهش می‌یابد و انواع متفاوتی از HIV-1 وجود دارد [۳].

با توجه به پیشرفت‌های قابل ملاحظه در علم، درمان و پیشگیری ویروس نقص ایمنی بدن مورد توجه زیادی قرار گرفته است. سازمان سلامت جهانی اعلام کرده که از آغاز شیوع این بیماری، بیش از ۷۰ میلیون نفر مبتلا به ویروس HIV شده‌اند. در اواخر سال ۲۰۱۶، مجموعاً ۳۶/۷ میلیون نفر با ویروس HIV زندگی می‌کردند. حدود ۰/۸ درصد بزرگسالان بین ۱۵ تا ۴۹ سال در سراسر جهان با این ویروس زندگی می‌کنند و بیشترین آسیب مربوط به جنوب صحرای آفریقا می‌باشد [۴].

بازار جهانی محصولات ایدز در سال ۲۰۱۰، ۱۱/۳ میلیارد دلار و در سال ۲۰۱۳ به حدود ۲۰ میلیارد دلار رسید. عوامل ضد-رتروویروسی (ARV) درمان را بهبود بخشیده و طول عمر بیماری را طولانی تر کرده است. داروهای ضد رتروویروسی به عنوان استراتژی اصلی در مبارزه با این ویروس روی کار آمده‌اند و بزرگ‌ترین بخش دارویی در بازار ایدز می‌باشند. بیش از ۵۰ درصد درآمد جهانی حاصل از محصولات ضد ویروس ایدز مربوط به آمریکای شمالی می‌باشد؛ به دنبال آن حدود ۳۰ درصد بازار جهانی را اروپا در دست دارد. به دلیل عدم دسترسی به داروها با صرفه اقتصادی؛ مناطق آسیا، آفریقا و جنوب آمریکا سهم کمتر از ۲۰ درصد در بازار HIV دارند [۵].

با این حال، به منظور بهبود درمان HIV تعداد زیادی از سامانه‌های پلیمری شامل نانو ذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها، نانوامولسیون‌ها، حلقه‌های واژنی و غیره توسعه یافته است. شرکت‌های داروسازی بر روی تحقیق و توسعه سامانه‌های دارورسانی با رهایش طولانی مدت جهت درمان ویروس HIV متمرکز شده‌اند تا برای همیشه ویروس را در طول زندگی فرد سرکوب کنند و توسط سامانه‌های دارورسانی پلیمری می‌توان به این مهم دست یافت که در واقع استفاده از پلیمرها، امکان رهایش پایدار و کنترل شده داروها را فراهم می‌کنند [۶].

دارورسانی با کمک داروهای ضد رتروویروسی:

یافتن راه‌حلی پایدار برای این مشکل جهانی و درمان مؤثر سندروم نقص ایمنی اکتسابی مهم باقی مانده است. با این وجود، با استفاده از طیف وسیعی از ۲۷ نوع دارو می‌توان ابتلا به ایدز در افراد آلوده را کاهش داد [۷]. درمان ضد رتروویروسی، مرگ‌ومیر و عوارض عفونت HIV را کاهش می‌دهد [۲]. قبل از کشف داروهای ARV، مرگ‌ومیر بیماران بیشتر بود. این داروها به عنوان یک استراتژی مهم برای پیشگیری از عفونت HIV روی کار آمده‌اند. میر چندانی و همکارانش برای اولین بار نیاز به توسعه دارورسانی ARV جهت کاهش فرکانس تجویز، بهبود انطباق‌پذیری و درمان را بیان کردند. در ابتدا تنها سه داروی ARV در بازار وجود داشت اما امروزه گزینه‌های درمانی بیشتری در دسترس هستند [۸]. درمان به کمک داروهای ضد رتروویروسی را پیشگیری پیش از ابتلا می‌گویند. گروه‌های اصلی داروهای ضد رتروویروسی عبارت‌اند از [۹]:

۱) مهارکننده‌های ترانس کپیتاز معکوس نوکلئوزید

(۲) مهارکننده‌های ترانس کپیتاز معکوس نوکلئوتید

(۳) مهارکننده‌های پروتئاز

(۴) مهارکننده‌های ترانس کپیتاز غیرنوکلئوزید

(۵) مهارکننده‌های اینتگرز

(۶) مهارکننده‌های نفوذی

(۷) مهارکننده‌های بالغ

علی‌رغم اثربخشی بالای بسیاری از این داروها، خواص نامطلوبی مانند نیمه‌عمر کوتاه و عوارض جانبی ناخوشایند، اغلب مشکلات اضافی در بیمار ایجاد می‌شود. سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری نیمه‌عمر داروها را افزایش داده و عوارض جانبی داروهای ضد رتروویروسی را کاهش می‌دهند، در واقع پلیمرها امکان رهایش کنترل‌شده و پایدار را برای داروهای با وزن مولکولی پایین فراهم می‌کنند [۱۰]. انتشار داروهای ضد رتروویروسی از نانو ژل‌ها، هیدروژل‌ها و یا ترکیبات پلیمری موجب افزایش نیمه‌عمر آن‌ها و کاهش عوارض جانبی از جمله سمیت سلول‌ها شده است [۱۱]. بنابراین پلیمرهایی مانند مهارکننده‌های پلیمری عملکرد عوامل ضد رتروویروسی را بهبود می‌بخشند. مهارکننده‌های پلیمری از جمله پلیمرهای مورد استفاده در سامانه‌های دارورسانی حاوی داروهای ضد رتروویروسی می‌باشند که در مهار HIV بسیار موثر هستند. زنجیرهای جانبی پلی‌آنیونی مانند آکریلیک اسید یا متاکریلیک اسید و سولفونه شده نیز اثرات ضد HIV بالایی نشان می‌دهند [۷].

مهارکننده‌های پلیمری:

مهارکننده‌های پلیمری مورد استفاده برای درمان این بیماری شامل مهارکننده‌های پلی ساکارید، مهارکننده‌های مبتنی بر پلیمرهای سنتزی و پلیمرهای درختواره، ورود و نفوذ مهارکننده‌های پلیمری ادغام‌شده و ترانس کپیتاز معکوس است. در زیر به توصیف این مهارکننده‌های پلیمری و انواع پلیمرهای آن‌ها پرداخته شده است [۱۰].

مهارکننده‌های پلی ساکاریدی: اکثر پلیمرهای مورد استفاده علیه HIV، یک تاریخ مشترکی را با شروع بیماری واگیردار ایدز در سال ۱۹۸۰ داشتند. در اواخر دهه ۱۹۸۰ مطالعات نشان داد که دگراسران سولفات و هپارین، اثر مهارکننده‌ای بر روی HIV-

1 داشتند، اما مکانیسمی که موجب مهار HIV توسط این پلی ساکاریدهای آنیونی می شود، شناخته نشد. در سال ۱۹۸۸ مشاهده شد که دگزران سولفات و هپارین جذب HIV-1 را کاهش می دهند [۱۰].

مهارکننده های مبتنی بر پلیمر مصنوعی: پلیمرهای آنیونی خطی که شامل زنجیر اصلی هیدروکربن و شاخه های جانبی گروه های آنیونی است، در مهار HIV-1 و HIV-2 مؤثرند. پلی نفتالین سولفات در مهار HIV-1 فعال بوده و اثر سمی نشان نمی دهد، هم چنین از مهارکننده پلی ساکارید بهتر است چون به سلول CD4 متصل می شود. سلول CD4 در واقع گلیکوپروتئینی است که بر روی سطح سلول های ایمنی یافت می شود و با ویروس ایدز مقابله می کند. از دیگر پلیمرهای موثر در سرکوب و عامل فعال HIV-1 و HIV-2 می توان به پلی (استایرن-۴-سولفونات)، پلی (وینیل سولفونات) (PSS)، پلی (اکریل آمید-۲-متیل-۱-پروپان سولفونیک اسید) (PVS) و پلی (انتول سولفونات) (PAMPS) اشاره کرد؛ اما تفاوت اصلی پلیمرهای سولفونات با نفتالین در ایجاد اتصال با گیرنده CD4 می باشد. علاوه بر این، PSS، PVS، PAMPS و PAS برای مهارکننده ترانس کپیتاز معکوس استفاده می شوند. پلی وینیل الکل سولفون شده و پلی وینیل الکل-کو-اکریلات در مهار HIV-1 و HIV-2 مؤثر می باشند [۱۰].

مهارکننده های مبتنی بر پلیمر درختواره (دندریتیک): داربست مناسبی از لحاظ شکل، اندازه و تعداد لیگاندهای عاملی اطراف می باشند. پلیمرهای درختواره به طور گسترده برای هدف قرار دادن و جلوگیری از ورود و نفوذ HIV به سلول میزبان استفاده می شوند. پلی آمیدوآمین (PAMAM) در برابر HIV-1 و HIV-2 بسیار مؤثر هستند [۱۰].

ورود و نفوذ مهارکننده های پلیمری ادغام شده: اتصال پلیمر به لیگاندها یا داروهایی که فعالیت های درمانی در برابر ورود HIV دارند، موجب افزایش حلالیت دارو، کاهش در حذف دارو از طریق کلیه، افزایش ایمنی بدن، کاهش در تخریب توسط پروتازها، کاهش در جذب غیراختصاصی به پروتئین های پلاسما و افزایش در برهمکنش های چندگانه می شوند. یکی از پلیمرهای رایج مورد استفاده در کاربردهای درمانی پلی اتیلن گلیکول می باشد. ایجاد اتصال با PEG، یکی از راه های مؤثر برای طول عمر داروهاست [۱۰].

مهارکننده پلیمری ترانس کیتاز معکوس: تحقیقات گسترده‌ای در توسعه پلیمرها به‌عنوان مهارکننده‌های ورودی و نفوذی یا به‌عنوان حامل‌های آن، انجام شده است. استفاده از پلیمری مانند PEG منجر به بهبود حلالیت، کاهش تخریب در کلیه و مسمومیت دارویی می‌شود. علی‌رغم این مزایا، ترکیب پلیمر با دارو اثر خود را از دست می‌دهد. از دیگر پلیمرهای مورد استفاده می‌توان به پلی اسپارت آمید و دکسترین اشاره کرد [۱۰].

هدف این مقاله، ارائه مروری کلی بر مدل‌های مختلف دارورسانی معمول و نوین می‌باشد که به‌عنوان راه‌هایی برای استفاده از داروهای ARV جدید شناخته شده است [۱].

روش‌های معمول دارورسانی:

کرم‌ها و ژل‌های واژنی: اگرچه تعداد زیادی از فرمولندی‌های نیمه جامد (پماد، کرم و ژل) به‌طور تجاری برای دارورسانی میکروب کش‌ها در دسترس هستند، اما معایب اجتناب‌ناپذیری مانند ماهیت چرب آن‌ها، نشتی، تجویز میزان نادرست و توزیع نامناسب دارند. تحقیقات اخیر بر روی بهبود دارورسانی کنترل‌شده از طریق سامانه‌های هیدروژل جدید متمرکز شده است [۱۲]. به‌طور مثال، ژل آلژینات نانوکسینول-ج برای فعالیت درون واژن تا ۹۳ درصد سودمند یافت شده است. اصلاح در pH و اسمولاریتی محصول، تفاوت قابل توجهی در نفوذ و فعالیت دارو ایجاد می‌کند. ترکیب ژل مبتنی بر میکروامولسیون حاوی فنیل فسفات زیدوودین با اثرات برتر و پایدار ضد HIV تولید شده است [۱].

قرص‌ها و شیاف‌های واژنی: اکثر سامانه‌های تحویل داخل واژنی به‌صورت قرص‌ها، اسانس‌ها و شیاف‌ها موجود است. شیاف‌ها با مکانیسم آزادسازی طبق زمان برنامه‌ریزی شده به‌عنوان یک جایگزین برای قرص‌های واژنی تجاری مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱، ۱۲]. برخی از نمونه‌های شیاف واژنی؛ میکونازول، سولفات آندروسترون برای دهانه رحم و پروژسترون جهت درمان جایگزینی هورمون هستند. داروهای تجویز شده به‌صورت قرص مانند ایتراکونازول، کلوتریمازول، پروستاگلاندین و استروژن می‌باشد [۱۳].

تحویل از طریق دهان: تحویل داروها از طریق حفره دهانی (buccal) موجب اختلال در گردش خون و تخریب دستگاه گوارش می‌شود، در نتیجه محققین را مجبور به انتخاب راه‌های نوین، برای فراهم کردن قابلیت زیستی بالای دارو می‌کند. اما،

این روش نفوذ بهتری در مقایسه با تزریق دارو از طریق پوست و هم چنین مزایای متعددی نسبت به دیگر روش های مخاطی مانند مخاط بینی، مقعدی و واژن ارائه می دهد که شامل سطح مقطع بزرگ تر، دسترسی آسان و جلوگیری از متابولیسم درجه اول کبدی است [۱۴]. داروهای ARV از طریق دارورسانی مخاطی دهانی بسیار مفید هستند و ترجیح داده می شوند. شجاعی و همکارانش از زالسیتابین (ddC) به عنوان داروی مدل در روش دهانی استفاده کردند. در این مطالعه ۱-منتول موجب افزایش نفوذ ddC با افزایش فاکتور نیمه عمر شد [۱].

تحویل مقعدی: تجویز مقعدی داروها به عنوان راهی موفق برای این داروها، واکنش متابولیک بالا و قابلیت تجزیه در دستگاه گوارش شناخته شده است. مطالعات نشان داد که داده جذب و پارامترهای فارماکو کینتیک سامانه رهایش پایدار می تواند توسط تجویز مقعدی زیدوودین (AZT) به دست آید. شیاف های AZT در محدوده میزان ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث حفظ غلظت پلاسما بیش از ۶ ساعت می شود [۱۶].

نانو پودرها: نانو پودرها از طریق مسیر خوراکی به منظور افزایش میزان حلالیت و نرخ رهایش در بسیاری از داروهای آب گریز مورد استفاده قرار می گیرد [۱].

مشکلات موجود در روش معمول دارورسانی داروهای ضد رتروویروسی:

در حال حاضر داروهای ARV مشکلات و ناراحتی هایی برای بیماران HIV به همراه دارند. تحویل داروها با روش خوراکی از توسط کبد متابولیزه شده و از اثر درجه اول کبدی به خوبی عبور می کند، اما تغییرات در جذب و تخریب دستگاه گوارش به علت آنزیم ها و شرایط شدید pH، منجر به کاهش و ناپایداری زیست پذیری می شود و هم چنین مدت فعالیت دارو نیز محدود می باشد. متابولیسم و موانع انتقال به طور قابل ملاحظه ای باعث کاهش میزان اثر داروهای ضد HIV در رسیدن به محل مورد نظر می شوند. نیمه عمر چندین داروی ARV کوتاه است و پس از تجویز مکرر منجر به ضعف بیمار می شود [۱۵].

معایب روش معمول (خوراکی، کرم ها، شیاف و ژل های واژنی) شامل نیمه عمر کوتاه، زیست پذیری پایین، نفوذ و حفظ ضعیف سیستم عصبی مرکزی، متابولیسم درجه اول کبدی، عوارض جانبی نامطلوب و پرهیز از تجویز مکرر می باشند. بنابراین، این نقایص فرصت های فوق العاده ای برای طراحی و توسعه سامانه های نوین دارورسانی جهت غلبه بر موانع انتقال، مشکلات

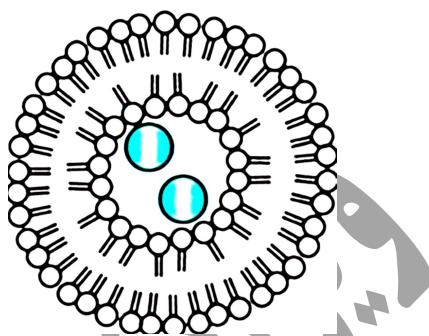
ذاتی و متابولیسم مربوط به داروهای ضد HIV فراهم کرده است [۱۵]. با استفاده از سامانه‌های نوین امکان تجویز داروهای ARV به صورت ماهانه به وجود آمده و مشکلات مربوط به تجویز مکرر و میزان بیشتر در فرمولبندی‌های معمولی نیز حل شده است. هم‌چنین این سامانه‌ها منجر به کاهش سمیت و بهبود زیست‌پذیری می‌شوند [۱۶]. بنابراین برای جلوگیری از آسیب به بافت کبدی و تخریب روده، امکان رهایش پایدار و کنترل‌شده از طریق تراپوستی، تزریق زیرپوستی و درون عضلانی و... مورد بررسی قرار گرفت [۱۱].

روش‌های نوین دارورسانی:

هیدروژل‌ها: هیدروژل‌ها بسترهای پلیمری متورم در آب می‌باشند که به راحتی تولید می‌شوند و ارزان هستند. مشکل بزرگ آن‌ها رهایش سریع دارو از آن‌هاست، بنابراین دارو در موضع برای مدت کوتاهی باقی می‌ماند. به عبارت دیگر، این فرمولبندی‌ها برای دوره رهایش کوتاه چند ساعته مفید هستند. برای مثال، هیدروژل پلی ساکارید سولفون شده حاوی ۳٪ کاراژیان تهیه شده و از لحاظ ایمنی و کارایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که این محصول برای سلامتی زنانی که در خطر ابتلا به HIV هستند؛ ضرر و زیانی به همراه ندارد. فرمولبندی سدیم سلولز سولفات حاوی ۶٪ دارو بررسی و مشاهده شده که این محصول برای جلوگیری از انتقال HIV در انسان اثربخش می‌باشد [۱۲].

لیپوزوم‌ها: سامانه‌هایی هستند که از فسفولیپیدها و کلسترول تشکیل شده است و برای دارورسانی داروهای محلول در آب و محلول در روغن استفاده می‌شوند. لیپوزوم‌ها دارای اندازه‌ای بین ۲۵ نانومتر تا چند میکرون هستند [۹]. این اندازه بستگی به نوع فرآیند و لیپید تشکیل دهنده لیپوزوم دارد و در شکل ۱ تصویری از لیپوزوم آورده شده است [۱۷]. برای مثال، این روش برای تحویل زیدوودین (AZT) مورد استفاده قرار گرفت و نتایج به دست آمده نشان داد که AZT بارگذاری شده در لیپوزوم‌ها سمیت مغز استخوان را نسبت به داروی تنها ایجاد نمی‌کنند. بارگذاری دیدونوزین در لیپوزوم موجب افزایش نیمه عمر آن می‌شود. لیپوزوم‌ها جذب سلولی و فعالیت بهتری در ماکروفاژهای مونوسیت و آلوده به ویروس HIV-دیدونازین نسبت به داروی تنها دارند [۶, ۱۸]. رهایش دارو از لیپوزوم‌ها بستگی به ترکیب لیپوزوم، pH، گرادیان اسمزی و محیط اطراف دارد [۱۸].

اتوزوم‌ها: نوعی سامانه حاوی ترکیبات بالای از فسفولیپیدها و الکل‌ها هستند و برای تحویل داروهای ضد HIV استفاده می‌شوند. به دلیل نفوذ بیشتر و مؤثرتر این سامانه‌ها، تأثیر بهتری نسبت به لیپوزوم‌ها دارند [۱۹]. اندازه‌ای در حدود چند نانومتر تا چند میکرون دارند و هم‌چنین برای دارورسانی تراپوستی مناسب می‌باشند. در مطالعه‌ای زی‌وودین (AZT) محصور در اتوزوم با لیپوزوم آن مقایسه شد، نتایج نشان داد که اتوزوم‌ها جریان ترشحی بیشتری از میان پوست دارند و هم‌چنین می‌توانند برای دارورسانی تراپوستی عوامل ضد ایدز مفید باشند [۱۷].

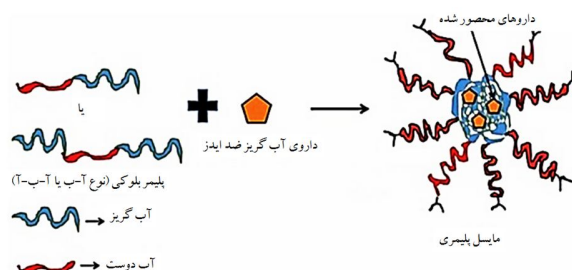


شکل ۱. تصویری از سامانه دارویی لیپوزوم [۱۹]

میسل‌های پلیمری: نانو ساختارهایی با قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر هستند که برای بهبود حلالیت در آب، نفوذپذیری در روده و هدف قرار دادن دارو در موضع استفاده می‌شوند. میسل‌ها از پلیمرهای بلوکی تشکیل شده‌اند و به صورت هسته-پوسته مشابه میسل‌های مبتنی بر عامل فعال سطح هستند که در شکل ۲ مراحل تشکیل میسل‌های پلیمری آورده شده است. مزایای متعددی شامل انحلال داروهای کم محلول در آب، محافظت در برابر تخریب شیمیایی و رهایش کنترل شده دارو دارند. علاوه بر این، خواص سطح میسل‌ها را می‌توان توسط اتصال قسمت‌های آب‌دوست بهبود بخشید [۹].

لی و همکارانش لامیوودین استئارات (LAS) را سنتز کرده و فعالیت ضد رتروویروسی آن با استفاده از میسل‌های پلیمری اسید گیت کازئین (CSO-SA) مورد مطالعه قرار گرفت. CSO/LAS سمیت پایین و درصد جذب سلولی بالایی از LAS نشان داد. چیاپتا و همکارانش نیز فارماکو کینتیک خوراکی ضد ایدز داروی افویرنز (EFV) محصور شده درون میسل‌های پلیمری

را مطالعه کردند. فارماکو کینتیک غیر خطی برای تمام فرمولبندی‌ها حاصل شد. صرف نظر از غلظت و میزان داروی بارگذاری شده، مایسل‌ها جذب بیشتری نشان دادند و پارامترهای فارماکو کینتیک نیز تا سه برابر افزایش یافت [۹].



شکل ۲. هدف قرار دادن داروی ضد ایدز توسط مایسل پلیمری [۹]

نانو تعلیق‌ها: نانو تعلیق‌های دارویی، ذرات خشک جامد ریز هستند که در یک محیط آبی پراکنده شده و به صورت خوراکی، تجویز وریدی و ریوی استفاده می‌شوند. این سامانه‌ها از پلیمر استریل یا غیر سمی و زیست تخریب پذیر یا غیر زیست تخریب پذیر تشکیل شده است که دارو در این محفظه پلیمری بارگذاری می‌شود. فرمولبندی تهیه شده از ترکیبات لیپیدی به صورت تجویز زیرپوستی در بافت لنفاوی قرار می‌گیرند. سلول‌های T و CD-4 مربوط به دستگاه ایمنی بدن هستند و با ویروس ایدز مقابله کرده و موجب مرگ آن‌ها می‌شوند که در واقع این ترکیب لیپید دارو، بارگذاری ویروس را با افزایش مقدار CD-4 سلول T کاهش می‌دهد [۱,۲۰].

امولسیون‌ها: یک نوع نوینی از سیستم لیپوئیدی است. امولسیون‌ها شامل یک هسته چربی داخلی می‌باشند که توسط دولایه فسفولیپید احاطه و برای تحویل هدفمند داروهای ضد تروویروسی شناسایی شده است. بررسی‌ها بر روی مدل‌های موش نشان می‌دهد که جذب این فرمولبندی‌ها توسط سلول‌های کبدی بسیار زیاد است. سلول‌های درونی کبد به دلیل بار مثبتی که دارند به سرعت سامانه‌های امولسیونی را جذب می‌کنند [۲۱].

میکروامولسیون‌ها: مولکول‌های ضد تروویروسی با روش فرمولبندی میکروامولسیون به طور موفقیت آمیزی از سیاهرگ به چرخه لنفاوی روده که غنی از HIV است، عبور کرده و در نهایت قابلیت زیستی آن‌ها افزایش می‌یابد. میکروامولسیون‌ها منجر به افزایش سطح لنفاوی نسبت به فرمولبندی‌های میسلی می‌شوند [۱,۲۲].

مقایسه میکروامولسیون‌ها با امولسیون‌ها نشان می‌دهد که میکروامولسیون‌ها نسبت به امولسیون‌ها پایداری سینتیکی بهتری دارند، در حالی که به لحاظ ترمودینامیکی ناپایدار هستند و جدایی فازی در آن‌ها رخ می‌دهد. هم‌چنین امولسیون‌ها ابری شکل و میکروامولسیون‌ها شفاف هستند. علاوه بر این، در روش آماده‌سازی نیز این دو باهم متمایزند [۲۳].

نانو امولسیون‌ها: قطراتی شفاف یا نیمه شفاف روغن در آب یا آب در روغن با اندازه‌ای در حدود ۱۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر می‌باشند. نانو امولسیون‌ها دارای ابعادی کمتر از میکرون، به لحاظ ترمودینامیکی پایدارتر از میکروامولسیون‌ها و از نظر سینتیکی پایدارتر از تعلیق‌ها هستند. مزایای استفاده از نانو امولسیون‌ها در مقایسه با امولسیون‌ها و میکروامولسیون‌ها، سطح مقطع بزرگ‌تر و انرژی آزاد بالاتر می‌باشند. در حال حاضر این سامانه‌ها در زمینه بیماری‌های ایدز مورد توجه زیادی قرار گرفته است و برای تحویل داروهای ضد ایدز بسیار مفید می‌باشد [۱۷].

از سامانه نانو امولسیون برای بهبود زیست‌پذیری خوراکی و مکانیسم مغز برای هدف قرار دادن موضع مورد نظر داروی ساکویناویر استفاده شد. نتایج نشان داد که نانو امولسیون‌های خوراکی در مقایسه با تعلیق‌های خوراکی و تزریقی، منجر به ایجاد بالاترین غلظت در پلاسما و مغز می‌شوند [۱۷].

میکروسفرها و نانوسفرها: میکروسفرها ذراتی کروی با قطر ۱-۱۰۰۰ میکرومتر هستند. بارگذاری داروها در بسترهای پلیمری در مقیاس میکرون، پروفایل رهایش دارو را بهتر کنترل می‌کنند. ذرات پلیمری به روش‌های مختلفی مانند با اسپری خشک کردن، تبخیر حلال، جدایی فازی و غیره تهیه می‌شوند [۲۴]. فرسایش بستر میکروسفر در محل تزریق ممکن است با پارامترهای شیمیایی نظیر برهمکنش پلیمر-دارو و خواص فیزیکی کنترل شود. رهایش پایدار و کنترل‌شده دارو از میکروسفرها و نانوسفرها به سختی به دست می‌آید. علاوه بر این، عملکرد و تکرارپذیری رفتار رهایش نیز پایین است. کاوامورا و همکارانش بر روی سامانه‌های نانوسفر حاوی موکوزال ای جی مطالعه کردند. نتایج نشان داد که این سامانه دارای توان بالقوه‌ای به عنوان یک واکسن پیشگیری از HIV-1 می‌باشد. دیگر واکسن‌های مختلف برای کاربرد داخل وریدی بر پایه میکروسفرها و نانوسفرها در حال توسعه هستند [۱۲].

حلقه‌های واژنی: سامانه دارورسانی پلیمری هستند که از نوع حلقه دایره‌ای شکل به صورت دولایه برای قرار دادن درون حفره واژنی توسعه یافته است که دارو با سرعت کنترل شده رها می‌شود. سامانه‌های ساخته شده با یک لایه سوم (غشای الاستومری بدون دارو و کنترل کننده نرخ) نقش مهمی در به حداقل رساندن بارگذاری دارو و رهایش دارد. ساخت چنین سامانه‌ای با امکان تعیین موقعیت و کنترل توسط بیمار به شیوه‌ای مناسب از تداخل با مقاربت جلوگیری کرده و هم چنین داروها را به طور مداوم تحویل می‌دهد [۱۲، ۱]. حلقه‌های درون واژنی معمولاً به روش قالب گیری تزریقی یا اکستروژن مذاب داغ ساخته می‌شوند. نوع تجاری آن‌ها بر پایه لاستیک سیلیکون (پلی دی متیل سیلوکسان) یا پلی اتیلن وینیل استات است. پلی یورتان‌های ترموپلاستیکی نیز برای ساخت حلقه مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۲۵]. حلقه‌های درون واژنی به دو صورت ماتریسی و مخزنی تهیه می‌شوند [۲۶].

حلقه‌های ضد بارداری سال هاست برای تحویل پروژسترون به تنهایی و یا در ترکیب با استروژن مورد استفاده قرار گرفته است. بهترین حلقه مورد مطالعه لونورژسترون می‌باشد که توسط سازمان بهداشت جهانی تایید شده است. برای مثال، استرینگ؛ یک حلقه سیلیکونی حاوی ۲ میلی گرم استرادیول می‌باشد که روزانه ۷/۵ میلی گرم دارو را آزاد می‌کند و تا سه ماه قابل استفاده است [۱۳].

سامانه‌های زیست چسبنده درون واژنی (bioadhesive intra-vaginal): برای غلبه بر ناکارآمدی سامانه‌های معمولی درون واژنی از قبیل نگه‌داری ضعیف، تجویز مقدار نادرست و نشت فرمولبندی‌ها، سامانه‌های دارورسانی زیست چسبنده جدید و نوظهور روی کار آمدند [۱۲، ۱]. این سامانه‌ها جهت تسهیل جذب دارو در مخاط برای یک دوره طولانی طراحی شده‌اند [۶]. پلیمرهای زیست چسبنده مانند پلی کربوفیل، هیدروکسی پروپیل سلولز و پلی آکرلیک اسید برای فرمولبندی‌های درون واژنی استفاده می‌شوند [۱۲، ۱].

سامانه‌های رهایش پایدار و کاشتی‌های سرامیکی: سامانه‌های تحویل پایدار به منظور دستیابی به رهایش ثابت دارو در سینتیک قابل پیش بینی و تکرارپذیر توسعه یافته‌اند. دیدانوزین از جمله داروهایی است که به صورت فرمولبندی رهایش پایدار تهیه شده

است. هم چنین در مورد تحویل دارو با استفاده از کاشتنی های سرمایی برای تغییر الگوی رهایش داروهای ضد تر ویروسی مانند دگزینو کلئوزید به طور گسترده بررسی شده است [۱,۶].

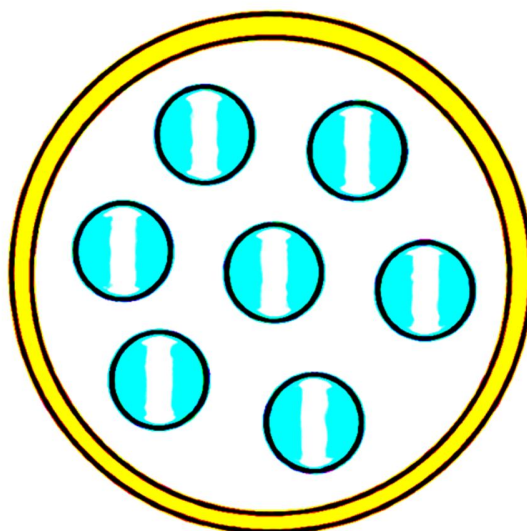
تراپوستی: این سامانه مزایای قابل توجهی شامل روش غیر تزریقی برای تجویز دارو به بدن، اجتناب از متابولیسم عبور اول (روده و کبد)، تخریب دستگاه گوارش، کاهش عوارض جانبی با کاهش نوسان در پلاسما و هدف قرار دادن بسیار عالی دارو برای بهبود رضایت بیمار دارد [۲۷,۲۸]. چالش برانگیزترین مسئله و نقص در جذب با روش تراپوستی انتقال غیرمستقیم و کم پوست برای جذب مولکول هاست [۲۹]. اکثر مطالعات در گیر در افزایش نفوذ داروها با کمک تشکیل نمک، افزودن حلال و کمک حلال، اعمال ایونتوفورز یا آنودال با استفاده از لیتوگرافی ساده یا ترکیبی هستند [۲۷,۳۰].

داروی زیدوودین (AZT) نیمه عمر کوتاه، قابلیت زیست پذیری نسبتاً پایین، متابولیسم درجه اول کبدی و زیست پذیری خوراکی کمی دارد و اگر میزان مصرفی داروی AZT از حدی بیشتر شود، سمیت ایجاد می کند. در نتیجه تحویل تراپوستی داروی ضد HIV مانند AZT بسیار مورد توجه است [۳۱].

مخازن نانو: مخازن نانو پلیمری معمولاً ترکیبی از پلیمرها مانند ژلاتین، کیتوسان، پلی (L,D-لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید) و پلی کاپرولاکتون می باشند [۱۷]. این سامانه ها اندازه ای در حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر دارند و با بهینه سازی خواص فیزیکی شیمیایی و بیولوژیکی، راحت تر توسط سلول ها جذب می شوند. بنابراین از آن ها به عنوان سامانه های دارورسانی رایج استفاده می شود. لیپوزوم ها، نانوذرات لیپیدی جامد و دندریمرها نمونه هایی از مخازن نانو هستند که به عنوان سامانه های دارورسانی مورد بررسی قرار گرفته اند. از سامانه های مبتنی بر دندریمرها جهت بارگذاری داروهای ARV استفاده می شود. دندریمرها ماکرو مولکول های ساختمانی هستند که به صورت کروی و بسیار شاخه ای طراحی شده اند. به دلیل وضوح ساختاری آن ها، این ماکرو مولکول ها به عنوان ابزاری پیشرفته در میان دیگر حمل کننده های دارویی موجود برای تحویل هدفمند، به نظر می آیند. این مولکول ها به عنوان مخازن نانو شناخته شده اند، زیرا آن ها مانند یک مخزن حاوی دارو، در مقیاس نانو رفتار می کنند [۱۸]. دندریمر پلی پروپیلن ایمین به عنوان یک سیستم ارزشمند برای تحویل در موضع مورد نظر داروی افویرنز (EFV) شناسایی شده است [۱,۱۱].

نانوذرات پلیمری: به صورت یک ذره کلونیدی جامد یا تعلیق شده در محیط مایع هستند که اندازه‌ای در حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر دارند [۱,۹]. بارگذاری ARVها در نانو ذرات موجب آزاد سازی دارو و درمان در یک دوره طولانی [۲]، بهبود کارایی و رضایت بیمار، کاهش مقاومت در برابر دارو، کاهش میزان دارو، کاهش سمیت سامانه‌ای و عوارض جانبی می‌شود [۶]. هنگامی که این نانو ذرات بر روی ماکروفاژهای جدا شده از افراد مبتلا به ویروس HIV مورد بررسی قرار گرفتند، مشاهده شد که جذب آن‌ها بیشتر از داروی خالص می‌باشد. برای مثال، نانو ذرات حاوی ساکونویر و زالسیتابین (ddC) که با استفاده از پلی هگزاسینواکریلات به روش پلیمریزاسیون امولسیون تهیه شدند، کارآیی بیشتری نسبت به تعلیق داروی خالص نشان دادند. در مطالعه دیگری مقایسه‌ای بین نانو ذرات هگزاسینواکریلات و نانو ذرات ساخته شده از پلی اتیلن گلیکول و پلی لاکتیک اسید حاوی زیدوودین (AZT) صورت گرفت، مشاهده شد که جذب نانو ذرات AZT توسط لکوسیت‌های پرونوکرآتیک انجام می‌شود و اثر نانو ذرات به نسبت PEG وابسته است. بنابراین، نانو ذرات ARV برای افزایش بارگذاری دارو، هدف قرار دادن موضع مورد نظر [۶] و هم‌چنین افزایش میزان نرخ جذب به همان اندازه رهایش داروی حساس به pH بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱,۹].

نانو کپسول‌ها: نانو کپسول پلیمری به منظور انتقال مستقیم مهارکننده ترانس کپیتاز معکوس نوکلئوزید به سیتوپلاسم استفاده می‌شود [۱۱]. نانو کپسول‌ها اساساً از نانو امولسیون‌ها به دست آمده‌اند. ساختار آن‌ها به صورت هسته-پوسته می‌باشد که هسته از روغن مایع و پوسته از عامل فعال سطح آمورف تشکیل شده است [۱۷]. در واقع یک پوسته اطراف فضای درونی حاوی دارو را فرا گرفته است. در شکل ۳ تصویری از نانو کپسول نشان داده شده است [۱۱].



شکل ۳. تصویری از سامانه دارویی نانو کپسول [۱۹]

نتیجه گیری

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجهی که در درک مکانیسم عفونت HIV و شناسایی رویکردهای مؤثر در درمان آن صورت گرفته است، جستجوی راهکارهای بهینه برای درمان ایدز همچنان یک چالش عمده است. نتایج ارائه شده در این بررسی نشان می‌دهند که سامانه‌های دارورسانی جدید به‌طور واضح فرصتی را برای دانشمندان جهت غلبه بر بسیاری از چالش‌های مرتبط با داروهای ضد رتروویروسی فراهم می‌کنند. استفاده از چنین سامانه‌هایی در اوایل دهه ۱۹۹۰ آغاز شد، اما به نظر می‌رسد تنها در طی پنج سال گذشته پیشرفت‌هایی در استفاده از سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری داروهای ARV صورت گرفته است. از آنجا که درمان ایدز ترکیبی و استفاده روزانه داروها دشوار می‌باشد، بنابراین پتانسیل سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری برای بارگیری هم‌زمان داروهای مختلف و تجویز ماهانه توسعه یافته است. در نهایت به دلیل پیچیدگی بیماری ایدز و با توجه به مطالعات بهینه‌سازی و ارزیابی فرمولبندی‌ها، تحقیقات بیشتری در رابطه با نهایی سازی سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری حاوی داروهای ARV باید صورت گیرد.

1. Hari V., Devendharan K., and Narayanan N., Approaches of Novel Drug Delivery Systems for Anti-HIV Agents, *Int. J. Drug Dev. Res.*, **5**, 16-24, 2013.
2. Kim P.S. and Read S.W., Nanotechnology and HIV: Potential Applications for Treatment and Prevention, *Focus Artic.*, **2**, 693–702, 2010.
3. Ecco L.G., Fedel M., Ahniyaz A., and Deflorian F., Influence of Polyaniline and Cerium Oxide Nanoparticles on the Corrosion Protection Properties of Alkyd Coating, *Prog. Org. Coat.*, **77**, 2031–2038, 2014.
4. <http://www.who.int/gho/hiv/en/>, *Univ. Sumatera Utara*, 2016.
5. <https://www.transparencymarketresearch.com/hiv-market.html>.
6. Ojewole E., Mackraj I., Naidoo P., and Govender T., Exploring the Use of Novel Drug Delivery Systems for Antiretroviral Drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70**, 697–710, 2008.
7. Danial M., Andersen A.H.F., Zuwala K., Cosson S., Riber C.F., and Smith A. A. A., Triple Activity of Lamivudine Releasing Sulfonated Polymers Against HIV-1, *Mol. Pharmaceutics.*, **13**, 2397–2410, 2016.
8. Sosnik A., Chiappetta D.A., and Carcaboso Á.M., Drug Delivery Systems in HIV Pharmacotherapy: What Has Been Done and the Challenges Standing Ahead, *J. Control. Release*, **138**, 2–15, 2009.
9. Kumar L., Verma S., Prasad D.N., and Bhardwaj A., Nanotechnology : A Magic Bullet for HIV AIDS Treatment, *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*, **43**, 71–86, 2015.
10. Danial M. and Klok HA., Polymeric Anti-HIV Therapeutics , *Macromol. Biosci.*, **15**, 9-35, 2015.
11. Parboosing R., Maguire G. E.M., Govender P., and Kruger H.G., Nanotechnology and the Treatment of HIV Infection, *Viruses*, **4**, 488–520, 2012.
12. Bernkop-Schnurch A. and Margit H., Intravaginal Drug Delivery Systems , *Am. J. Drug Delivery*, **1**, 241–254, 2003.
13. Srikrishna S. and Cardozo L., The Vagina as a Route for Drug Delivery: A Review, *Int. Urogynecol. J.*, **24**, 537–543, 2013.
14. Rossi S., Sandri G., and Caramella C.M., Buccal Drug Delivery: A Challenge Already

- Won? , *Drug Discovery Today: Technol.*, **2**, 59–65, 2005.
15. N S. and R S., An Introduction to the Approaches of Novel Drug Delivery Systems for Acquired Immune Deficiency Syndrome Aids, *J. AIDS HIV Infect.*, **2**, 1-14, 2016.
 16. Curley P., Liptrott N.J., and Owen A., Advances in Nanomedicine Drug Delivery Applications for HIV Therapy, *Futur Sci. OA*, **4**, 10.4155/fsoa-2017-0069, 2018.
 17. Gupta U. and Jain N. K., Non-polymeric Nano-carriers in HIV/AIDS Drug Delivery and Targeting, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62**, 478–490, 2010.
 18. Wilczewska A., Niemirowicz K., Markiewicz K. and Car H., Nanoparticles as Drug Delivery Systems, *Pharmacol. Rep.*, **64**, 1864–1882., 2012.
 19. Janssen M., Mihov G., Welting T., Thies J. and Emans P., Drugs and Polymers for Delivery Systems in OA Joints: Clinical Needs and Opportunities, *Polymers*, **6**, 799–819, 2014.
 20. Taghizadeh S.M. and Bajgholi S., A New Liposomal Drug in Adhesive Patch for Transdermal Delivery of Sodium Diclofenac, *J. Biomater. Nanobiotechnol.*, **2**, 576–581, 2011.
 21. Taghizadeh S.M., Yamini Y., Naeeni M.H., Mohamadnia F., and Moghadam R.S., Determination of Residual Monomers in Latex by Headspace Hollow Fiber Protected Liquid-Phase Microextraction Combined with High-Performance Liquid Chromatography, *Polym. Test.*, **31**, 297–303, 2012.
 22. Soroushnia A., Ganji F., and Taghizadeh S. M., Transdermal Delivery of Desmopressin Acetate from Water-in-Oil Nano/Submicron Emulsion Systems, *Iran. J. Chem. Eng.*, **13**, 3–13, 2016.
 23. Lawrence M. J. and Rees G. D., Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivery Systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 175–193, 2012.
 24. Malik D. K., Baboota S., Ahuja A., Hasan S. and Ali J., Recent Advances in Protein and Peptide Drug Delivery Systems, *Curr. Drug Deliv.*, **4**, 141–151, 2007.
 25. Externbrink A., Investigating the Feasibility of Accelerated Drug Release Testing for Intravaginal Rings, PhD Thesis, University of Greifswald, 2014.
 26. Fooladi M. and Taghizadeh S.M., The New Methods for Controlled Drug Release by Polymeric Materials , *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian Ed.)*, **6**, 118-124, 1372.

27. Taghizadeh S.M., Soroushnia A., and Mohamadnia F., Preparation and In Vitro Evaluation of a New Fentanyl Patch Based on Functional and Non-functional Pressure Sensitive Adhesives, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **11**, 278–284, 2010.
28. Lahootifard F. and Taghizadeh S. M., Transdermal Excipients Effect on Adhesion Strength of a Pressure Sensitive Adhesive, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Engl. Ed.)*, **12**, 243–248, 2003.
29. Taghizadeh S.M., Mirzataheri M., and Moghadam H.A., Properties and Applications of Acrylic Pressure Sensitive Adhesives in Transdermal Drug Delivery Systems (persian), *Polymerization*, **6**, 3–14, 2016.
30. Taghizadeh S.M. and Joorabloo A., Influence of Chemical Enhancer and Loading Dose on Caffeine and Vitamin B5 Skin Permeation and Adhesion Properties of Transdermal Patches, *World J. Pharm. Sci.*, **3**, 1507–1515, 2015.
31. Ham A.S. and Buckheit R.W., Current and Emerging Formulation Strategies for the Effective Transdermal Delivery of HIV Inhibitors, *Curr. Drug Delivery*, **6**, 217–229, 2015.