

Polymerization
Quarterly, 2019
Volume 9, Number 2
Pages 38-47
ISSN: 2252-0449

Evaluation of Polymer-based Drug Delivery Systems in Preventing AIDS

Seyed Mojtaba Taghizadeh* and Maryam Armiun

Novel Drug Delivery Systems Department, Iran Polymer and Petrochemical Institute,
P.O. Box 14975-112, Tehran, Iran

Received: 19 November 2018, Accepted: 23 February 2019

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 anti-retroviral 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. Potentialities of different systems and routes for administration of ARV drugs, such as transdermal, buccal and rectal delivery have 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 will facilitate the 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.

Key Words

AIDS,
antiretroviral drug (ARV),
novel drug delivery system,
polymer inhibitor,
sustained release

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir

بررسی سامانه‌های دارورسانی بر پایه پلیمرها در پیشگیری از بیماری ایدز

سیدمجتبی تقی‌زاده*، مریم آرمیون

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

دریافت: ۱۳۹۷/۸/۲۸، پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۴

پیشرفت‌های فناوری در زمینه سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری، فرمول‌بندی‌هایی با رهایش طولانی مدت و امکان تجویز یکبار در ماه یا زمان بیشتر را ایجاد کرده است. چنین فرمول‌بندی‌هایی ابزار بسیار خوبی برای بیماری‌های مزمن است، به‌ویژه هنگامی که عدم تن‌دهی به دارو ممکن است در پاسخ به درمان مؤثر باشد. سامانه‌های نوین دارورسانی فرصتی را برای غلبه بر بسیاری از چالش‌های مرتبط با درمان ایدز به‌کمک داروهای ضدویروس‌پسگرد (ARV) و در نتیجه بهبود بیماران مبتلا به ایدز فراهم کرده است. در این مقاله سامانه‌های پلیمری مختلف رهایش داروهای ARV برای دستیابی به سینتیک رهایش پایدار به‌طور جامع بررسی شده است. درباره قابلیت سامانه‌ها و راه‌های مختلف تجویز داروی ARV، مانند تراپوستی، رهایش دهانی و مقعدی مطالعه شده است. خواص فیزیکی شیمیایی، عملکرد درون‌تنی و برون‌تنی سامانه‌ها مانند رهایش پایدار از راه قرص‌ها، کاشتینه‌های سرامیکی، نانوذرات پلیمری، مخازن نانو، لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری، امولسیون‌ها، میکروامولسیون‌ها، نانوپودرها و غیره به‌طور خلاصه آورده شده است. شناخت بیشتر سازوکارهای پلیمری که موجب رهایش طولانی‌مدت داروهای ARV می‌شوند، توسعه این راهبرد را برای دستیابی به مزایای بالقوه آسان می‌کند. این بررسی قابلیت سامانه‌های پلیمری جدید رهایش دارو و مهارکننده‌های پلیمری استفاده‌شده برای درمان مؤثر بیماران مبتلا به ایدز به‌کمک داروهای ARV را در آینده نشان می‌دهد.

بسیار ش
فصلنامه علمی
سال نهم، شماره ۲
صفحه ۴۷-۳۸، ۱۳۹۸
ISSN: 2252-0449

چکیده



سیدمجتبی تقی‌زاده



مریم آرمیون

واژگان کلیدی

ایدز،
داروی ضدویروس‌پسگرد،
سامانه نوین دارورسانی،
مهارکننده پلیمری،
رهایش پایدار

مقدمه

ایدز مجموعه‌ای از علائم و عفونت‌های ناشی از آسیب جدی سامانه ایمنی است که با ویروس نقص ایمنی بدن انسان (HIV) ایجاد می‌شود. علت عفونت HIV در بدن انسان ترکیب ژنوم ویروسی با سلول میزبان است 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 مستعد ابتلا به بیماری‌ها می‌شوند. اولین گزارش درباره ایدز و مرگ‌ومیر آن در سال ۱۹۸۱ منتشر شد [۲].

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

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

بازار جهانی محصولات ایدز در سال ۲۰۱۰، ۱۱/۳ میلیارد دلار و در سال ۲۰۱۳ به حدود ۲۰ میلیارد دلار رسید. عوامل ضدویروس‌پسگرد (antiretroviral, ARV) درمان را بهبود بخشیده و طول عمر بیمار را طولانی‌تر کرده است. داروهای ضدویروس‌پسگرد به‌عنوان راهبرد اصلی در مبارزه با این ویروس روی کار آمده‌اند و بزرگ‌ترین بخش دارویی در بازار ایدز هستند. بیش از ۵۰٪ درآمد جهانی حاصل از محصولات ضدویروس ایدز مربوط به آمریکای شمالی است و به دنبال آن حدود ۳۰٪ آن را اروپا

در دست دارد. به دلیل عدم دسترسی به داروهای با صرفه اقتصادی، مناطق آسیا، آفریقا و جنوب آمریکا سهمی کمتر از ۲۰٪ در بازار HIV دارند [۵].

با این حال، به‌منظور بهبود درمان HIV تعداد زیادی از سامانه‌های پلیمری شامل نانوذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها، نانوامولسیون‌ها، حلقه‌های واژنی و غیره توسعه یافته است. شرکت‌های داروسازی روی پژوهش و توسعه سامانه‌های دارورسانی با رهایش طولانی مدت در درمان ویروس HIV متمرکز شده‌اند تا برای همیشه ویروس را در طول زندگی فرد سرکوب کنند. با سامانه‌های دارورسانی پلیمری می‌توان به این مهم دست یافت. در واقع استفاده از پلیمرها، امکان رهایش پایدار و کنترل‌شده داروها را فراهم می‌کند [۶].

دارورسانی با کمک داروهای ضدویروس‌پسگرد

یافتن راه‌حل پایداری برای این مشکل جهانی و درمان مؤثر سندروم نقص ایمنی اکتسابی هنوز در ابهام است. با وجود این، با استفاده از طیف گسترده‌ای از ۲۷ نوع دارو می‌توان ابتلا به ایدز در افراد آلوده را کاهش داد [۷]. درمان ضدویروس‌پسگرد، مرگ‌ومیر و عوارض عفونت HIV را کاهش می‌دهد [۲]. پیش از کشف داروهای ARV، مرگ‌ومیر بیماران بیشتر بود. این داروها به‌عنوان راهبرد مهمی برای پیشگیری از عفونت HIV روی کار آمده‌اند. میرچندانی و همکاران برای اولین بار نیاز به توسعه دارورسانی ARV را در کاهش بسامد تجویز، بهبود انطباق‌پذیری و درمان بیان کردند. در ابتدا تنها سه داروی ARV در بازار وجود داشت، اما امروزه گزینه‌های درمانی بیشتری در دسترس هستند [۸]. درمان به‌کمک داروهای ضدویروس‌پسگرد را پیشگیری پیش از ابتلا می‌گویند. گروه‌های اصلی داروهای ضدویروس‌پسگرد 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 و
- ۷- مهارکننده‌های بالغ.

با وجود اثربخشی زیاد بسیاری از این داروها، خواص نامطلوبی مانند نیمه‌عمر کوتاه و عوارض جانبی ناخوشایند، اغلب مشکلات اضافی در بیمار ایجاد می‌کنند. سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری نیمه‌عمر داروها را افزایش داده و عوارض جانبی داروهای ضدویروس‌پسگرد را کاهش می‌دهند. در واقع، پلیمرها امکان

در ایجاد اتصال با گیرنده CD4 است. افزون بر این، PSS، PVS، PAMPS و PAS برای مهارکننده ترانس کپیتاز معکوس استفاده می‌شوند. پلی‌وینیل الکل سولفون‌دار شده و پلی‌وینیل الکل-کو-آکریلات در مهار HIV-1 و HIV-2 مؤثر هستند [۱۰].

مهارکننده‌های بر پایه پلیمر درختی

این نوع مهارکننده داربست مناسبی از لحاظ شکل، اندازه و تعداد لیگاندهای عاملی اطراف است. پلیمرهای درختی به‌طور گسترده برای هدف‌گیری و جلوگیری از ورود و نفوذ HIV به سلول میزبان استفاده می‌شوند. پلی‌آمیدوآمین (PAMAM) در برابر HIV-1 و HIV-2 بسیار مؤثر است [۱۰].

مهارکننده‌های ورود و نفوذ پلیمری مزدوج

اتصال پلیمر به لیگاندها یا داروهایی که فعالیت‌های درمانی در برابر ورود HIV دارند، موجب افزایش حل‌پذیری دارو، کاهش حذف دارو از راه کلیه، افزایش ایمنی بدن، کاهش تخریب به‌وسیله پروتئازها و جذب غیراختصاصی به پروتئین‌های پلاسما و افزایش برهم‌کنش‌های چندگانه می‌شوند. از پلیمرهای رایج استفاده‌شده در کاربردهای درمانی پلی‌اتیلن گلیکول است. ایجاد اتصال با PEG، از راه‌های مؤثر برای طول عمر داروهاست [۱۰].

مهارکننده پلیمری ترانس کپیتاز معکوس

پژوهش‌های گسترده‌ای در توسعه پلیمرها به‌عنوان مهارکننده‌های ورودی و نفوذی یا به‌عنوان حامل‌های آن، انجام شده است. استفاده از پلیمری چون PEG به بهبود حل‌پذیری، کاهش تخریب در کلیه و مسمومیت دارویی منجر می‌شود. با وجود این مزایا، ترکیب پلیمر با دارو اثر خود را از دست می‌دهد. از دیگر پلیمرهای به‌کاررفته می‌توان به پلی‌اسپارت آمید و دکسترین اشاره کرد [۱۰]. در این مقاله، مدل‌های مختلف دارورسانی معمول و نوین به‌طور کلی مرور شده است که به‌عنوان راه‌هایی برای استفاده از داروهای ARV جدید شناخته شده است [۱].

روش‌های معمول دارورسانی

کرم‌ها و ژل‌های واژنی

اگرچه تعداد زیادی از فرمول‌بندی‌های نیمه‌جامد (پماد، کرم و ژل) به‌طور تجاری در دارورسانی میکروکپسول‌ها در دسترس هستند، اما معایب اجتناب‌ناپذیری مانند ماهیت چرب آن‌ها، نشتی، تجویز دوز نادرست و توزیع نامناسب دارند. پژوهش‌های اخیر بر بهبود

رهایش کنترل‌شده و پایدار را برای داروهای با وزن مولکولی کم فراهم می‌کنند [۱۰]. انتشار داروهای ضدویروس پس‌گرد از نانوژل‌ها، هیدروژل‌ها 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 ضدویروس پس‌گرد را بهبود می‌بخشند. مهارکننده‌های پلیمری از جمله پلیمرهای استفاده‌شده در سامانه‌های دارورسانی حاوی داروهای ضدویروس پس‌گرد، در مهار HIV بسیار مؤثرند. زنجیرهای جانبی پلی‌آنیونی مانند آکرلیک اسید یا متاکریلیک اسید و سولفون‌دار شده نیز آثار ضدایدز زیادی نشان می‌دهند [۷].

مهارکننده‌های پلیمری

مهارکننده‌های پلیمری استفاده‌شده در درمان بیماری ایدز شامل مهارکننده‌های پلی‌ساکاریدی و بر پایه پلیمرهای سنتزی و درختی و مهارکننده‌های ورود و نفوذ پلیمری مزدوج و ترانس کپیتاز معکوس است. در ادامه مهارکننده‌های پلیمری و انواع پلیمرهای آن‌ها مرور شده‌اند [۱۰].

مهارکننده‌های پلی‌ساکاریدی

اکثر پلیمرهای استفاده‌شده در سامانه‌های ضدایدز، تاریخ مشترکی با آغاز بیماری واگیردار ایدز در سال ۱۹۸۰ داشتند. در اواخر دهه ۱۹۸۰ مطالعات نشان داد، دگزران سولفات و هپارین، اثر مهارکننده‌ای روی HIV-1 دارند، اما سازوکار مهار آن به‌کمک این پلی‌ساکاریدهای آنیونی، شناخته نشد. در سال ۱۹۸۸ مشاهده شد، دگزران سولفات و هپارین، جذب HIV-1 را کاهش می‌دهند [۱۰].

مهارکننده‌های بر پایه پلیمر سنتزی

پلیمرهای آنیونی خطی که شامل زنجیر اصلی هیدروکربن و شاخه‌های جانبی گروه‌های آنیونی است، در مهار HIV-1 و HIV-2 مؤثرند. پلی‌نفتالین سولفات در مهار HIV-1 فعال است و اثر سمی نشان نمی‌دهد. همچنین، از مهارکننده پلی‌ساکارید بهتر است، چون به سلول CD4 متصل می‌شود. سلول CD4 در واقع گلیکوپروتئینی است که بر سطح سلول‌های ایمنی یافت می‌شود و با ویروس ایدز مقابله می‌کند. از دیگر پلیمرهای مؤثر در سرکوب و عامل‌های فعال HIV-1 و HIV-2 می‌توان به پلی‌(استیرن-۴-سولفونات) (PSS)، پلی‌(وینیل سولفونات) (PVS)، پلی‌(آکریل آمید-۲-متیل-۱-پروپان سولفونیک اسید) (PAMPS) و پلی‌(آنتول سولفونات) (PAS) اشاره کرد. اما تفاوت اصلی پلیمرهای سولفونات با نفتالین

دارورسانی کنترل شده از راه سامانه‌های هیدروژل جدید متمرکز شده است [۱۲]. به طور مثال، درباره ژل ۹۳٪ آلژینات نانوکسینول-G برای فعالیت به عنوان اسپرم کش پژوهش مفیدی انجام شده است. اصلاح pH و اسمولاریته محصول، تفاوت درخور توجهی در نفوذ و فعالیت دارو ایجاد می‌کند. فرمول‌بندی نوینی از ژل برپایه میکروامولسیون حاوی فنیل فسفات مشتق از زیدوودین با آثار برتر و پایدار ضد HIV تهیه شده است [۱].

قرص‌ها و شیاف‌های واژنی

اکثر سامانه‌های دارورسانی درون‌واژنی به شکل قرص، اسانس و شیاف موجوداند. شیاف‌ها با سازوکار آزادسازی طبق زمان برنامه‌ریزی شده به عنوان جایگزین قرص‌های واژنی تجاری استفاده می‌شوند [۱۲، ۱۱]. برخی از نمونه‌های شیاف واژنی مانند میکونازول و آندروسترون سولفات برای دهانه رحم و پروژسترون برای درمان جایگزینی هورمون به کار می‌روند. داروهای تجویز شده به شکل قرص مانند ایتراکونازول، کلوتریمازول، پروستاگلاندین و استروژن هستند [۱۳].

دارورسانی دهانی

رهایش دارو از راه حفره دهانی (buccal) موجب اختلال در گردش خون و تخریب دستگاه گوارش می‌شود. بر این اساس، پژوهشگران به انتخاب راه‌های نوین برای فراهم کردن دارویی با قابلیت زیستی زیاد وادار شده‌اند. اما این روش، در مقایسه با تزریق دارو از طریق پوست نفوذ بهتری داشته و مزایای متعددی نسبت به سایر روش‌های مخاطی مانند مخاط بینی، مقعدی و واژن دارد که شامل سطح مقطع بزرگ‌تر، دسترسی آسان و جلوگیری از متابولیسم درجه اول کبدی است [۱۴]. داروهای ARV از راه دارورسانی مخاطی دهانی بسیار مفید هستند و ترجیح داده می‌شوند. شجاعی و همکاران از زالسیتابین (ddC) به عنوان داروی مدل در روش دهانی استفاده کردند. در این مطالعه ۱-منتول موجب نفوذ بیشتر ddC با افزایش نیمه‌عمر شد [۱].

دارورسانی مقعدی

تجویز مقعدی به عنوان روش موفقی برای رهایش داروها، واکنش متابولیک زیاد و قابلیت تجزیه در دستگاه گوارش شناخته شده است. مطالعات نشان می‌دهد، داده‌های جذب و پارامترهای سینتیک دارویی سامانه رهایش پایدار می‌تواند با تجویز مقعدی زیدوودین (AZT) به دست آید. شیاف‌های AZT در محدوده مقدار ۱۰ mg/kg

باعث حفظ غلظت پلاسما بیش از ۶ h ساعت می‌شود [۶، ۱].

نانوپودرها

نانوپودرها از راه مسیر خوراکی به منظور افزایش مقدار حل‌پذیری و سرعت رهایش در بسیاری از داروهای آب‌گریز استفاده می‌شوند [۱].

مشکلات موجود در روش معمول دارورسانی داروهای ضد ویروس پس‌گرد

در حال حاضر داروهای ARV مشکلات و ناراحتی‌هایی برای بیماران HIV به همراه دارند. در دارورسانی خوراکی، داروها به کمک کبد متابولیز می‌شوند و از اثر درجه اول کبدی به خوبی عبور می‌کنند. اما تغییرات در جذب و تخریب دستگاه گوارش به علت آنزیم‌ها و شرایط شدید pH، به کاهش و ناپایداری زیست‌پذیری منجر می‌شود. همچنین، مدت فعالیت دارو نیز محدود است. متابولیسم و موانع انتقال باعث کاهش قابل ملاحظه مقدار اثر داروهای ضد HIV در رسیدن به محل مدنظر می‌شوند. نیمه‌عمر چند داروی ARV کوتاه است و پس از تجویز مکرر به ضعف بیمار منجر می‌شود [۱۵]. معایب روش معمول (خوراکی، کرم‌ها، شیاف و ژل‌های واژنی) شامل نیمه‌عمر کوتاه، زیست‌پذیری کم، نفوذ و حفظ ضعیف سامانه عصبی مرکزی، متابولیسم درجه اول کبدی، عوارض جانبی نامطلوب و پرهیز از تجویز مکرر هستند. بنابراین، نقص‌های مزبور فرصت‌های فوق‌العاده‌ای در طراحی و توسعه سامانه‌های نوین دارورسانی برای 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 طور ماهانه به وجود آمده و مشکلات مربوط به تجویز مکرر و مقدار بیشتر در فرمول‌بندی‌های معمولی نیز حل شده است. همچنین، سامانه‌های یادشده موجب کاهش سمیت و بهبود زیست‌پذیری می‌شوند [۱۶]. بنابراین، برای جلوگیری از آسیب دیدن بافت کبدی و تخریب روده، امکان رهایش پایدار و کنترل شده از راه تراپوستی، تزریق زیرپوستی و درون‌عضله‌ای و سایر روش‌ها بررسی شده است [۱۱].

روش‌های نوین دارورسانی

هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها بسترهای پلیمری متورم در آب بوده 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

دارند و برای دارورسانی تراپوستی نیز مناسب‌اند. در مطالعه‌ای، زیدوودین (AZT) محصور در اتوزوم با لیپوزوم آن مقایسه شد. نتایج نشان داد، اتوزوم‌ها جریان ترشحات بیشتری از میان پوست دارند و می‌توانند برای دارورسانی تراپوستی عوامل ضدایدز نیز مفید باشند [۱۷].

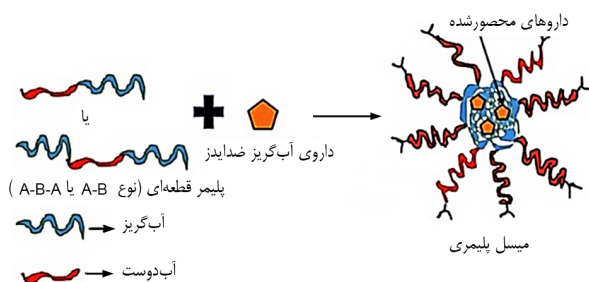
میسلهای پلیمری

نانوساختارهای با قطر کمتر از ۱۰۰ nm هستند که برای بهبود حل‌پذیری در آب، نفوذپذیری در روده و هدف قرار دادن دارو در موضع استفاده می‌شوند. میسل‌ها از پلیمرهای دسته‌ای تشکیل شده‌اند و به شکل هسته-پوسته مشابه میسل‌های برپایه عامل فعال سطحی هستند. در شکل ۲ مراحل تشکیل میسل‌های پلیمری آورده شده است. مزایای متعددی شامل حل‌شدن داروهای کم‌محلول در آب، محافظت در برابر تخریب شیمیایی و رهایش کنترل‌شده دارو دارند. افزون بر این، خواص سطح میسل‌ها را می‌توان با اتصال‌دهی قسمت‌های آب‌دوست بهبود بخشید [۹].

Li و همکاران لامیوودین استئارات (LAS) را سنتز کرده و فعالیت ضد ویروس پس‌گرد آن را با استفاده از میسل‌های پلیمری استئاریک اسید-g-کیتوسان اولیگوساکارید (CSO-SA) مطالعه کردند. CSO/LAS سمیت کم و درصد جذب سلولی زیادی از LAS نشان داد. Chiappetta و همکاران نیز سیستیک دارویی داروی خوراکی ضدایدز افایورنیز (EFV) محصورشده درون میسل‌های پلیمری را مطالعه کردند. سیستیک دارویی غیرخطی برای تمام فرمول‌بندی‌ها حاصل شد. صرف‌نظر از غلظت و مقدار داروی بارگذاری شده، میسل‌ها جذب بیشتری نشان دادند و پارامترهای سیستیک دارویی نیز تا سه‌برابر افزایش یافت [۹].

نانوتعلیق‌ها

نانوتعلیق‌های دارویی، ذرات خشک جامد ریزی هستند که در محیط آبی پراکنده شده و به شکل خوراکی، وریدی و ریوی استفاده می‌شوند. این سامانه‌ها از پلیمر سترون یا غیرسمی و



شکل ۲- هدف قرار دادن داروی ضدایدز با میسل پلیمری [۹].

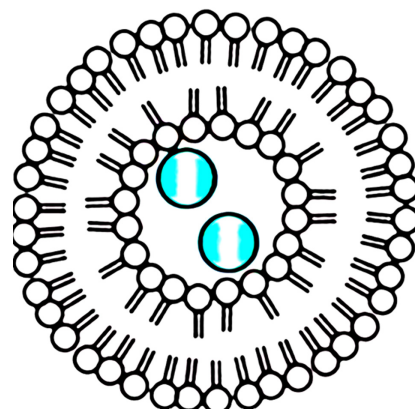
کوتاه چندساعتی مفیداند. برای مثال، هیدروژل پلی‌ساکارید سولفون‌دارشده حاوی ۳٪ کارازیان تهیه شده و از لحاظ ایمنی و کارایی بررسی شد. نتایج نشان داد، این محصول برای سلامتی زنانی که در خطر ابتلا به HIV هستند، ضرر و زبانی به همراه ندارد. فرمول‌بندی سدیم سلولوز سولفات حاوی ۶٪ دارو بررسی و مشاهده شد، این محصول برای جلوگیری از انتقال HIV در انسان اثربخش است [۱۲].

لیپوزوم‌ها

سامانه‌هایی هستند که از فسفولیپیدها و کلسترول تشکیل شده‌اند و برای دارورسانی داروهای محلول در آب و روغن استفاده می‌شوند. لیپوزوم‌ها دارای اندازه‌ای بین ۲۵ nm تا چند میکرون هستند [۹]. این اندازه بستگی به نوع فرایند و لیپید تشکیل‌دهنده لیپوزوم دارد. در شکل ۱ تصویری از لیپوزوم نشان داده شده است [۱۷]. برای مثال، این روش برای تحویل زیدوودین (AZT) استفاده شد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد، AZT بارگذاری‌شده در لیپوزوم‌ها در مغز استخوان، نسبت به داروی تنها، سمیت ایجاد نمی‌کنند. بارگذاری دیدونوزین در لیپوزوم موجب افزایش نیمه‌عمر آن می‌شود. لیپوزوم‌ها جذب سلولی و فعالیت بهتری در درشت‌خوارهای (macrophage) مونوسیت و آلوده به ویروس HIV-دیدونازین نسبت به داروی تنها دارند [۶،۱۸]. رهایش دارو از لیپوزوم‌ها به ترکیب لیپوزوم، pH، گرادیان اسمزی و محیط اطراف بستگی دارد [۱۸].

اتوزوم‌ها

نوعی سامانه حاوی ترکیبات زیادی از فسفولیپیدها و الکل‌هاست و برای رهایش داروهای ضد HIV استفاده می‌شوند. این سامانه‌ها به دلیل نفوذ بیشتر و مؤثرتر، اثر بهتری نسبت به لیپوزوم‌ها دارند [۱،۹]. اتوزوم‌ها اندازه‌ای در حدود چند نانومتر تا چند میکرون



شکل ۱- تصویری از سامانه دارویی لیپوزوم [۱۹].

زیادی قرار گرفته‌اند و برای رهایش داروهای ضدایدز بسیار مفیداند [۱۷].

از سامانه نانوامولسیون برای بهبود زیست‌پذیری خوراکی و سازوکار مغز برای هدف قراردادن موضع مدنظر داروی ساکونایر استفاده شد. نتایج نشان داد، نانوامولسیون‌های خوراکی در مقایسه با تعلیق‌های خوراکی و تزریقی، به ایجاد بیشترین غلظت در پلاسما و مغز منجر می‌شوند [۱۷].

میکروکره‌ها و نانوکره‌ها

میکروکره‌ها ذرات کروی با قطر $1-1000 \mu\text{m}$ هستند. بارگذاری داروها در بسترهای پلیمری در مقیاس میکرون، نیم‌رخ رهایش دارو را بهتر کنترل می‌کنند. ذرات پلیمری به روش‌های مختلفی مانند با افشانش خشک، تبخیر حلال، جدایی فاز و غیره تهیه می‌شوند [۲۴]. فرسایش بستر میکروکره در محل تزریق ممکن است با پارامترهای شیمیایی نظیر برهم‌کنش پلیمر-دارو و خواص فیزیکی کنترل شود. رهایش پایدار و کنترل‌شده دارو از میکروکره‌ها و نانوکره‌ها به‌سختی به‌دست می‌آید. افزون بر این، عملکرد و تکرارپذیری رفتار رهایش نیز کم است. Kawamura و همکاران سامانه‌های نانوکره‌ای حاوی موکوزال آی جی آ (IgA) را مطالعه کردند. نتایج نشان داد، این سامانه دارای توان بالقوه‌ای به‌عنوان واکسن پیشگیری از HIV-1 است. سایر واکسن‌های مختلف برای کاربرد داخل وریدی بر پایه میکروکره‌ها و نانوکره‌ها در حال توسعه هستند [۱۲].

حلقه‌های واژنی

این حلقه‌ها، سامانه داروسازی پلیمری هستند که از نوع دایره‌شکل به‌طور دولایه برای قراردادن درون حفره واژنی توسعه یافته‌اند دارو با سرعت کنترل‌شده رها می‌شود. سامانه‌های ساخته‌شده با لایه سوم (غشای الاستومری بدون دارو و کنترل‌کننده سرعت) نقش مهمی در به‌حداقل 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 می‌کند. همچنین، رهایش داروها به‌طور مداوم انجام می‌شود [۱۲، ۱۳]. حلقه‌های درون‌واژنی معمولاً به‌روش قالب‌گیری تزریقی یا اکستروژن مذاب داغ ساخته می‌شوند. نوع تجاری آن‌ها برپایه لاستیک سیلیکون (پلی‌دی‌متیل سیلوکسان) یا پلی‌اتیلن وینیل استات است. پلی‌پورتان‌های گرمانرم نیز برای ساخت حلقه بررسی شده‌اند [۲۵]. حلقه‌های درون‌واژنی به دو شکل ماتریسی و مخزنی تهیه می‌شوند [۲۶].

زیست‌تخریب‌پذیری یا زیست‌تخریب‌ناپذیر تشکیل‌شده‌اند که دارو در این محفظه پلیمری بارگذاری می‌شود. فرمول‌بندی تهیه‌شده از ترکیبات لیپیدی با تجویز زیرپوستی در بافت لنفاوی قرار می‌گیرند. سلول‌های T و CD-4 مربوط به دستگاه ایمنی بدن هستند که با ویروس ایدز مقابله کرده و موجب مرگ آن‌ها می‌شوند. در واقع این ترکیب لیپید دارو، بارگذاری ویروس را با افزایش مقدار CD-4 سلول T کاهش می‌دهد [۲۰، ۱].

امولسیون‌ها

امولسیون‌ها نوع نوینی از سامانه لیپویدی است. آن‌ها شامل یک هسته چربی داخلی هستند که با دولایه فسفولیپید احاطه و برای تحویل هدفمند داروهای ضدویروس‌پسگرد شناسایی شده‌اند. بررسی‌ها در مدل‌های موش نشان می‌دهند، جذب این فرمول‌بندی‌ها توسط سلول‌های کبدی بسیار زیاد است. سلول‌های درونی کبد به‌دلیل بار مثبتی که دارند به‌سرعت سامانه‌های امولسیونی را جذب می‌کنند [۲۱].

میکروامولسیون‌ها

مولکول‌های ضدویروس‌پسگرد با روش فرمول‌بندی میکروامولسیون به‌طور موفقیت‌آمیزی از سیاهرگ به چرخه لنفاوی روده عبور می‌کنند که غنی از HIV است و در نهایت قابلیت زیستی آن‌ها افزایش می‌یابد. میکروامولسیون‌ها به افزایش سطح لنفاوی نسبت به فرمول‌بندی‌های میسلی منجر می‌شوند [۲۲، ۱]. مقایسه میکروامولسیون‌ها با امولسیون‌ها نشان می‌دهد، میکروامولسیون‌ها نسبت به امولسیون‌ها پایداری سینتیکی بهتری دارند. در حالی که میکروامولسیون‌ها به لحاظ ترمودینامیکی ناپایدار هستند و جدایی فاز در آن‌ها رخ می‌دهد. همچنین، امولسیون‌ها ابری‌شکل و میکروامولسیون‌ها شفاف هستند. افزون بر این، روش آماده‌سازی این دو نیز با هم متفاوت است [۲۳].

نانو امولسیون‌ها

قطره‌های شفاف یا نیمه‌شفاف روغن در آب یا آب در روغن با اندازه‌ای در حدود 100 nm تا 500 nm هستند. نانوامولسیون‌ها دارای ابعادی کمتر از میکرون، به لحاظ ترمودینامیکی پایدارتر از میکروامولسیون‌ها و از نظر سینتیکی پایدارتر از تعلیق‌ها هستند. مزایای استفاده از نانوامولسیون‌ها در مقایسه با امولسیون‌ها و میکروامولسیون‌ها، سطح مقطع بزرگ‌تر و انرژی آزاد بیشتر هستند. در حال حاضر این سامانه‌ها، در زمینه بیماری ایدز مورد توجه

دارد. اگر مقدار مصرفی داروی AZT از حدی بیشتر شود، سمیت ایجاد می‌کند. در نتیجه رهایش تراپوستی داروی ضد HIV مانند AZT بسیار مورد توجه است [۳۱].

مخازن نانوپلیمری

مخازن نانوپلیمری معمولاً ترکیبی از پلیمرها مانند ژلاتین، کیتوسان، پلی (L,D-لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) و پلی کاپرولاکتون هستند [۱۷]. این سامانه‌ها اندازه‌ای در حدود ۱ nm تا ۱۰۰ nm دارند و با بهینه‌سازی خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی، راحت‌تر جذب سلول‌ها می‌شوند. بنابراین، از آن‌ها به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی رایج استفاده می‌شود. لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد و پلیمرهای درختی نمونه‌هایی از مخازن نانو هستند که به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی بررسی شده‌اند. از سامانه‌های برپایه پلیمرهای درختی در بارگذاری داروهای ARV استفاده می‌شود. پلیمرهای درختی درشت‌مولکول‌های ساختاری هستند که به‌شکل کروی و بسیار شاخه‌ای طراحی شده‌اند. از میان سایر حامل‌های دارویی موجود این درشت‌مولکول‌ها، به‌دلیل مشخص‌بودن ساختار آن‌ها، در رهایش هدفمند ابزار پیشرفته‌ای به‌نظر می‌رسند. این مولکول‌ها به‌عنوان مخازن نانو شناخته شده‌اند، زیرا آن‌ها مانند مخازن حاوی دارو، در مقیاس نانو رفتار می‌کنند [۱۸]. پلی‌پروپیلن ایمین درختی به‌عنوان سامانه ارزشمندی در رهایش در موضع مدنظر داروی افایرنز (EFV) شناسایی شده است [۱۱].

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری به‌شکل ذرات کلئیدی جامد یا تعلیقی در محیط مایع هستند که اندازه‌ای در حدود ۱ nm تا ۱۰۰ nm دارند [۱۹]. بارگذاری ARVها در نانوذرات موجب آزادسازی دارو و درمان در یک دوره طولانی [۲]، بهبود کارایی و رضایت بیمار، کاهش مقاومت در برابر دارو، کاهش مقدار دارو، کاهش سمیت سامانه‌ای و عوارض جانبی می‌شود [۶]. با بررسی اثر این نانوذرات بر درشت‌خوارهای جداشده از افراد مبتلا به ویروس HIV مشاهده شد، جذب آن‌ها بیشتر از داروی خالص است. برای مثال، نانوذرات حاوی ساکوناویر و زالسیتابین (ddC) که با استفاده از پلی‌هگزاسینوآکریلات به‌روش پلیمر شدن امولسیون تهیه شدند، کارایی بیشتری نسبت به تعلیق داروی خالص نشان دادند. در مطالعه دیگری مقایسه‌ای بین نانوذرات هگزاسینوآکریلات و نانوذرات ساخته‌شده از پلی‌اتیلن گلیکول و پلی‌لاکتیک اسید حاوی زیدوودین (AZT) انجام گرفت. مشاهده شد که جذب نانوذرات

حلقه‌های ضدبارداری سال‌هاست که برای تحویل پروژسترون به‌تنهایی یا در ترکیب با استروژن استفاده می‌شوند. بهترین حلقه مطالعه شده لونورژسترون است که توسط سازمان بهداشت جهانی تایید شده است. برای مثال، استرینگ نوعی حلقه سیلیکونی حاوی ۲ استرادیول بوده که روزانه ۷/۵ mg دارو را آزاد می‌کند و تا سه ماه قابل استفاده است [۱۳].

سامانه‌های درون‌واژنی زیست‌چسب

برای غلبه بر ناکارآمدی سامانه‌های معمولی درون‌واژنی از قبیل نگه‌داری ضعیف، تجویز مقدار نادرست و نشت فرمول‌بندی‌ها، سامانه‌های دارورسانی جدید و نوظهور زیست‌چسب (bioadhesive intra-vaginal) روی کار آمدند. این سامانه‌ها برای آسان‌کردن جذب دارو در مخاط برای یک دوره طولانی طراحی شده‌اند [۶]. پلیمرهای زیست‌چسب مانند پلی‌کربوفیل، هیدروکسی پروپیل سلولوز و پلی‌آکریلیک اسید برای فرمول‌بندی‌های درون‌واژنی استفاده می‌شوند [۱۲].

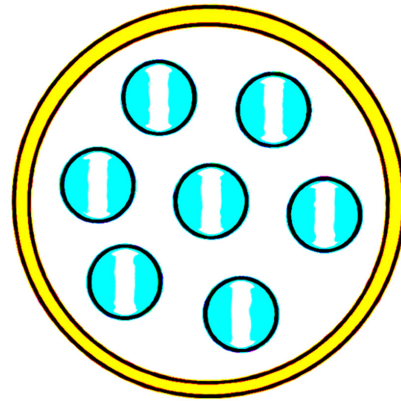
سامانه‌های رهایش پایدار و کاشتنی‌های سرامیکی

سامانه‌های رهایش پایدار به‌منظور دستیابی به رهایش ثابت دارو در سیتیک دارویی قابل پیش‌بینی و تکرارپذیر توسعه یافته‌اند. دیدانوزین از جمله داروهایی است که به‌شکل فرمول‌بندی رهایش پایدار تهیه شده است. همچنین، رهایش دارو با استفاده از کاشتنی‌های سرامیکی برای تغییر الگوی رهایش داروهای ضدویروس‌پسگرد مانند دگزینوکلئوزید به‌طور گسترده بررسی شده است [۱۶].

سامانه‌های تراپوستی

این سامانه مزایای درخور توجهی شامل روش غیرتزیقی برای تجویز دارو به بدن، اجتناب از متابولیسم گذر اول (روده و کبد)، تخریب دستگاه گوارش، کاهش عوارض جانبی با کاهش نوسان در پلاسما و رهایش هدفمند بسیار عالی دارو برای بهبود رضایت بیمار دارد [۲۷، ۲۸]. چالش‌برانگیزترین مسئله و نقص در جذب با روش تراپوستی انتقال غیرمستقیم و کم از پوست برای جذب مولکول‌هاست [۲۹]. اکثر مطالعات درگیر در افزایش نفوذ داروها با کمک تشکیل نمک، افزودن حلال و کمک‌حلال، اعمال ایونتوفورز یا آنودال با استفاده از لیتوگرافی ساده یا ترکیبی هستند [۲۷، ۳۰]. داروی زیدوودین (AZT) نیمه‌عمر کوتاه، قابلیت زیست‌پذیری نسبتاً کم، متابولیسم درجه اول کبدی و زیست‌پذیری خوراکی کمی

پوسته‌ای اطراف فضای درونی حاوی دارو را فراگرفته است. شکل ۳ تصویری از نانوکپسول نشان داده شده است [۱۱].



شکل ۳- تصویری از سامانه دارویی نانوکپسول [۱۹].

نتیجه گیری

با وجود پیشرفت‌های درخور توجه در درک سازوکار عفونت HIV و شناسایی رویکردهای مؤثر در درمان آن، جست‌وجوی راهکارهای بهینه برای درمان ایدز همچنان چالش عمده‌ای به‌شمار می‌رود. نتایج ارائه‌شده در این بررسی نشان می‌دهند، سامانه‌های دارورسانی جدید به‌روشنی فرصتی را برای دانشمندان برای غلبه بر بسیاری از چالش‌های مرتبط با داروهای ضدویروس پس‌گرد فراهم می‌کنند. استفاده از چنین سامانه‌هایی در اوایل دهه ۱۹۹۰ آغاز شد، اما به‌نظر می‌رسد، تنها طی پنج سال گذشته پیشرفت‌هایی در استفاده از سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری داروهای ARV انجام گرفته است. از آنجا که درمان ایدز ترکیبی و استفاده روزانه از داروها دشوار است، بنابراین قابلیت سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری در بارگیری هم‌زمان داروهای مختلف و تجویز ماهانه توسعه‌یافته است. در نهایت، به‌دلیل پیچیدگی بیماری ایدز و با توجه به مطالعات بهینه‌سازی و ارزیابی فرمول‌بندی‌ها، پژوهش‌های بیشتری باید در زمینه نهایی‌سازی سامانه‌های نوین دارورسانی پلیمری حاوی داروهای ARV انجام شود.

مراجع

- 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.
- Kim P.S. and Read S.W., Nanotechnology and HIV: Potential Applications for Treatment and Prevention, *Focus Artic.*, **2**, 693-702, 2010.
- 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.
- <http://www.who.int/gho/hiv/en/>, Univ. Sumatera Utara, 2016.
- <https://www.transparencymarketresearch.com/hiv-market.html>.
- 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.
- 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.
- 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. Controlled Release*, **138**, 2-15, 2009.
- 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 H.A., 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 Discov. Today: Technol.*, **2**, 59-65, 2005.
 15. Singh N. and Singh R., 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, *Future Sci. OA*, **4**, 2018, doi: 10.4155/fsoa-2017-0069
 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)*, **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. Taghizadeh S.M. and Lahootifard F., Transdermal Excipients Effect on Adhesion Strength of a Pressure Sensitive Adhesive, *Iran. Polym. J.*, **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, *Polymerization (Persian)*, **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.