

Polymerization
Quarterly, 2023
Volume 13, Number 1
Pages 42-52
ISSN: 2252-0449

Organogels and their Use as Drug Delivery Vehicles

Soheila Ghasemi, Milad Ghezelsoufloo*, and Abdulhamid Dehghani

Department of Chemistry, Faculty of Science, Shiraz University, P.O. Box 7194684795,
Shiraz, Iran

Abstract

Received: 17 Jan 2022, Accepted: 6 April 2022

Organogels are one of the main components of a group of gels that are noncrystalline and viscoelastic in nature and show three-dimensional and cross-linked networks in the organic liquid phase. Applications of organogels include their use in chemistry, pharmaceutical and cosmetic industries, biotechnology, and food technology. Unfortunately, in recent years, the use of organogels as drug delivery systems has faced problems due to the toxicity of selective organic solvents. But recently, the synthesis of biocompatible organogels has led to the development of several biomedical and pharmaceutical applications. Over the past two decades, organogels have made significant advances as drug delivery matrices. The favorable and impressive performance of organogels is due to their ease of preparation, cost-effectiveness and their ability to have hydrophilic and lipophilic compounds. The ability of organogels to incorporate hydrophilic and hydrophobic compounds into their structure has expanded the use of organogels in various drug delivery systems. Organogels are used as drug delivery platforms to administer the active agent through various routes such as dermal, oral and injectable. In this article, hydrogels are briefly reviewed, followed by a more in-depth review of gels that have been investigated for drug delivery.

Key Words

gel,
organogel,
drug delivery,
controlled drug release,
biocompatibility

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: milad.ghezelsoufloo.chem@gmail.com

ژل‌های آلی و به‌کارگیری آن‌ها به‌عنوان حامل‌های دارورسانی

سهیلا قاسمی، میلاد قزلسفلو*، عبدالحمید دهقانی

شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم، بخش شیمی، صندوق پستی ۷۱۹۴۶۸۵۷۹۱

دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۲۷، پذیرش: ۱۴۰۱/۱/۱۷

ژل‌های آلی یکی از اجزای اصلی دسته‌ای از ژل‌ها هستند که ماهیت غیرپلوری و گران‌روکشسان دارند و شبکه‌های سه‌بعدی و متقاطع را در فاز مایع آلی نشان می‌دهند. از کاربردهای ژل آلی می‌توان به استفاده از آن‌ها در شیمی، صنایع دارویی و آرایشی، زیست‌فناوری و فناوری مواد غذایی اشاره کرد. در سال‌های اخیر، متأسفانه استفاده از ژل‌های آلی به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی به‌دلیل سمیت حلال‌های آلی گزینشی با مشکل مواجه شده بود. اما اخیراً، سنتز ژل‌های آلی زیست‌سازگار موجب توسعه کاربردهای زیست‌پزشکی و دارویی آن‌ها شده است. در طول دو دهه گذشته، ژل‌های آلی پیشرفت‌های درخور توجهی به‌عنوان ماتریس‌های دارورسانی پیدا کرده‌اند. ژل‌های آلی به‌دلیل سهولت در آماده‌سازی، مقرون به صرفه بودن و قابلیت آن‌ها در داشتن ترکیبات آب‌دوست و چربی‌دوست از کارایی خوب و چشمگیری بهره می‌برند. قابلیت ژل‌های آلی برای جادادن ترکیبات آب‌دوست و آب‌گریز در ساختار خود، استفاده از ژل‌های آلی را در سامانه‌های مختلف دارورسانی گسترش داده است. ژل‌های آلی به‌عنوان پلتفرم‌های دارورسانی برای توزیع عوامل فعال دارویی از طریق مسیرهای مختلف مانند انتقال پوستی، دهانی و تزریقی استفاده می‌شود. در این مقاله، ژل‌های آلی به‌طور مختصر مرور شده و به‌دنبال آن بررسی عمیق‌تری از ژل‌های استفاده‌شده برای تحویل دارو، ارائه می‌شود.

بسیار ش

فصلنامه علمی

سال سیزدهم، شماره ۱،

صفحه ۵۲-۴۲، ۱۴۰۲

ISSN: 2252-0449

چکیده



سهیلا قاسمی



میلاد قزلسفلو



عبدالحمید دهقانی

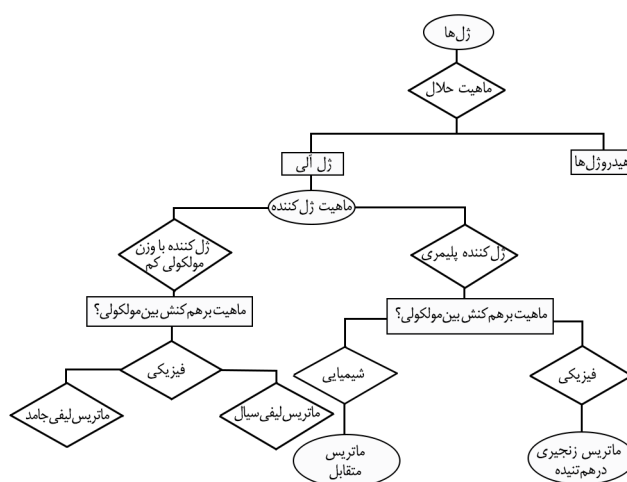
واژگان کلیدی

ژل،
ژل آلی،
دارورسانی،
رهایش کنترل‌شده دارو،
زیست‌سازگاری

مقدمه

تعریف‌های مختلفی برای ژل ارائه شده است. یکی از آن‌ها بیان می‌کند که ژل دارای ساختار پیوسته‌ای از ابعاد ماکروسکوپی در طول گذشت زمان آزمون بوده و رفتار رئولوژیکی آن شبیه یک جامد است. در واقع به‌صورت یک تعریف بنیادی، اگر ماده‌ای شبیه ژله خوراکی باشد، آن ماده حتماً یک ژل است. اکنون به‌طور کلی پذیرفته شده که ژل ماده نیمه‌جامد و از مولکول‌های ژل‌کننده با غلظت‌های کم تشکیل شده است. همچنین با وجود حلال مناسب از طریق برهم‌کنش‌های فیزیکی یا شیمیایی در شبکه گسترده‌ای جمع شده که مانع از جریان حلال به‌دلیل کشش سطحی می‌شود. پایداری کلی ترمودینامیکی و جنبشی ژل، ناشی از تأثیر متقابل نیروهای متضاد مربوط به حل‌پذیری جزئی ژل‌کننده آلی در فاز پیوسته است. فرایند خاصی که به تشکیل ماتریس ژل منجر می‌شود، به خواص فیزیکی شیمیایی اجزای ژل و برهم‌کنش‌های حاصل از آن‌ها بستگی دارد.

شکل ۱، نمودار طبقه‌بندی‌های مختلف پذیرفته‌شده ژل‌ها براساس ماهیت حلال‌ها، ژل‌کننده‌ها و برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی آن‌ها را ارائه می‌دهد. ژل‌های آلی را می‌توان از هیدروژل‌ها با فاز پیوسته آلی آن‌ها متمایز کرد و سپس آن‌ها را براساس ماهیت مولکول ژل‌کننده به نوع آلی پلیمری یا آلی با وزن مولکولی کم تقسیم‌بندی کرد. پلیمرها، حلال آلی را با تشکیل شبکه‌ای از زنجیرهای با اتصال عرضی یا درهم‌تنیده به‌ترتیب برای تشکیل ژل‌های شیمیایی و فیزیکی بی‌حرکت می‌کنند. مواد با وزن مولکولی کم، احتمالاً به‌وسیله برهم‌کنش‌های بین‌زنجیری ضعیف مانند پیوند هیدروژنی، نیروهای واندروالس و انباشتگی π تثبیت می‌شوند.



شکل ۱- طبقه‌بندی ژل‌های آلی [۱].

بدین ترتیب، خودگردایش ژل‌کننده‌های آلی با وزن مولکولی کم به برهم‌کنش‌های فیزیکی برای تشکیل مواد به‌منظور برای هم‌پوشانی و القای ژل‌شدن حلال بستگی دارد. بسته به خواص جنبشی مواد متراکم، تمایز مهمی میان ژل‌های آلی با وزن مولکولی کم تشکیل شده از شبکه‌های لیفی جامد (یا قوی) در برابر سیال (یا ضعیف) ایجاد می‌شود. با وجود روندهای متعدد در فرایندهای ژل‌سازی و نیز تنوع چشمگیر ژل‌کننده‌های شناسایی‌شده، پیش‌بینی ساختار مولکولی یک ژل‌کننده دشوار است. همچنین، نمی‌توان حلال‌های ترجیحاً ژل‌شده را به آسانی پیش‌بینی کرد.

امروزه، کشف ژل‌کننده‌ها هنوز بی‌معنی باقی مانده است و معمولاً با غربالگری پژوهش‌های سامانه‌های حلال مختلف بالقوه سازگار با ژل‌شدن دنبال می‌شود. پیش‌بینی قابلیت بالقوه ژل‌شدن یک مولکول ممکن است با بررسی تمایل آن به برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی شیمیایی یا فیزیکی امکان‌پذیر به‌نظر برسد. کنترل فرایند ژل‌شدن و نیز تصور مولکول‌های ژل‌کننده جدید، چالش‌های مهمی هستند که در جست‌وجوی ژل‌کننده‌های آلی جدید با آن روبه‌رو می‌شود. در داروسازی، ژل‌های آلی را می‌توان برای دارورسانی و واکنش به‌کمک راه‌های تجویز مختلف استفاده کرد، اگر چه تعداد نسبتاً کمی از این فرمول‌بندی‌ها بررسی شده‌اند. هدف این بررسی ابتدا ارائه دیدگاه کلی درباره ژل آلی و سپس بحث متمرکزتری درباره کاربردهای دارورسانی آن‌هاست [۱،۲].

ژل‌کننده‌های آلی

تشکیل ژل به‌دلیل برهم‌کنش ساختارهای لیفی است که با خودگردایش سه‌بعدی ژل‌کننده‌های آلی ایجاد می‌شود. لیاف ژل‌کننده آلی ممکن است به‌شکل جامد (رسوب‌دهی ژل‌کننده آلی از محلول در حلال غیرقطبی) یا پرمایع (ناشی از به‌دام‌افتادن فاز آبی در ساختار ژل‌کننده) باشند. خواص ژل‌های آلی عمدتاً به قابلیت ساختاری ژل‌کننده آلی و خواص ترکیبات ضمیمه‌شده (مانند داروها یا مواد زیست‌فعال) بستگی دارد. ساختار ژل آلی سه‌بعدی به عوامل مختلف از جمله روش تهیه ژل، ماهیت حلال، ژل‌کننده و برهم‌کنش اجزای درگیر بستگی دارد. این ساختارها شامل میسل‌های کرم‌مانند و آرون، میسل‌های کروی و آرون، میکرومولسیون‌ها، نانوله‌ها، نانوالیاف پیچ‌خورده یا مارپیچ، لیاف ناشی از شبکه پیوند هیدروژنی یک‌بعدی جفت‌یون‌ها، رشته‌های ژل به‌شکل لایه‌ای، شبکه‌های بلوری، توده‌های ناشی از پیوندهای انتقالی آلی فلزی و غیره هستند، اما به این ساختارها محدود نمی‌شوند.

ژل‌کننده‌های آلی پرمصرف شامل n-آلکان‌ها (با تعداد کربن

لوله‌ها جمع می‌شوند. آن‌ها دارای خاصیت برگشت‌پذیری گرمایی هستند، بدین دلیل، با نیروهای غیرکووالانسی نگه داشته می‌شوند. ژل‌ها در یک مایع آلی حل شده و به هنگام خنک‌سازی فاز سل داغ، ژل می‌شوند. به‌طور کلی سه روش برای تهیه ژل آلی وجود دارد:

- الیاف پرمایع؛
- الیاف جامد و
- آبدار کردن.

در ادامه به اختصار توضیح داده می‌شوند [۴].

روش الیاف پرمایع

یکی از روش‌های شناخته‌شده برای تهیه ژل آلی است و شامل حل کردن مخلوط سطح‌فعال در حلال غیرقطبی برای تشکیل میسل‌های وارون است. افزون بر این، افزودن آب به تشکیل میسل‌های وارون لوله‌ای منجر می‌شود. میسل وارون لوله‌ای کشیده‌شده از سمتی به‌سمت دیگر نیز شبکه سه‌بعدی گرفتار شده تشکیل می‌دهد [۴] (شکل ۲).

۱۲-هیدروکسی اکتادکانوئیک اسید، لسیتین، لسیتین پلورونیک، سوربیتان مونواستئارات، مشتقات سوربیتان، استروئیدها و مشتقات آن‌ها، مشتقات بیس‌اوره و ترکیبات آمینوکرپوهیدرات و مشتقات اسیدی آن‌ها هستند که هر یک به‌دلیل خواص منحصر به فرد آن‌ها، اثر متفاوتی بر تشکیل و پایداری ژل‌های آلی دارند. فهرست جامعی از ژل‌کننده‌های آلی استفاده‌شده در کاربردهای دارویی در جدول ۱ نشان داده شده است [۳].

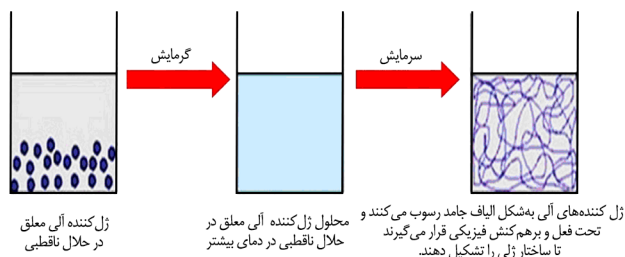
سازوکارهای تشکیل ژل آلی

ژل‌های آلی مختلف با استفاده از روش‌های متداول تهیه می‌شوند. برای تشکیل ترکیبات آلی، مواد مایع تشکیل‌یافته از یک محلول آلی و ژل‌کننده‌ها با هم مخلوط شده که به پراکندگی ژل‌های آلی منجر می‌شود. سپس برای تشکیل ساختار، ژل سرد شده و ژل‌کننده‌ها در شرایط گرمادهی حل می‌شوند. آنگاه ژل‌کننده‌ها فاز مایع را در دماهای کمتر به فاز جامد تبدیل می‌کنند. ژل‌های آلی در برهم‌کنش‌های ژل‌کننده-ژل‌کننده برای تشکیل الیاف، میله‌ها و

جدول ۱- فهرست ژل‌کننده‌های آلی استفاده‌شده در کاربردهای دارویی [۳].

| ردیف | طبقه | مثال |
|------|---|---|
| | ژل‌کننده‌های آلی با وزن مولکولی کم | |
| | ژل‌کننده‌های آلی مشتقات آنتریل و آنتراکینون | ۳،۲-دی‌دسیکلوکسی تتراسن و ۳،۲-دی‌هگزادسیکلوکسی تتراسن |
| | ژل‌کننده‌های آلی استرولی | |
| | ژل‌کننده‌های آلی ALS* | کلستریل ۴-(۲-آنتریلوکسی) بوتانوات؛ کلستریل آنتراکینون-۲-کربوکسیلات |
| | ژل‌کننده آلی A(LS) ₂ | مونوآمیدهای دی‌اسید نمک‌های آمونیم کلستریل گلیسینات |
| | ژل‌کننده‌های آلی برپایه کلسترول آلی فلزی | کمپلکس پالادیم پینسر بیس (کاربن) و ژل‌کننده‌های آلی مشتق‌شده از تیاسن |
| ۱ | ژل‌کننده‌های آلی برپایه آمینواسید استرول | کلستریل L- فنیل آلانینات؛ آلکیل استرهای اسید آمینه و N-کولیل |
| | ژل‌کننده‌های آلی اسید صفراوی-استروئیدی | آمینوآلکیل آمیدهای کولیک اسید و مزدوج‌های پیرن- اسید صفراوی آویخته |
| | ژل‌کننده‌های آلی دوقلو | بیس (N-لورویل-L-لیزین اتیل استر) اکسیل آمید و مشتقات ۵،۵،۳-تری‌متیل هگزیل آگسالیل آمید |
| | ژل‌کننده‌های آلی از نوع اسید آمینه | مشتقات فنیل آلانین آمینواسیدهای فتالویل‌هیدرازید N-محافظت‌شده و N-کاربونیوکسی-L-والین هگزادکان‌هیدرازید |
| | ژل‌کننده‌های آلی اسید چرب | لسیتین یا فسفاتیدیل کولین و فیتواسترول‌ها + ترکیبات اریزانول |
| | ژل‌کننده‌های آلی برپایه قند | مشتقات متیل‌گلیکوزیدهای ۶،۴-O-بنزیلیدین و ۴'-بوتوکسی-۴-هیدروکسی-پاراترینیل-d-β-گلوکوزید |
| ۲ | ژل‌کننده‌های آلی پلیمری | مشتقات L-لیسین، پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌کربنات، پلی‌استر، پلی‌آلکالین، پلی‌اتیلن و مشتقات اوره برپایه اسید آمینه دارای گروه‌های عاملی متاکریلات |

*ALS: آروماتیک (A) متصل به گروه استرادیول (S) از طریق اتصال‌دهنده (L)



شکل ۳- سازوکار تشکیل ژل آلی با سازوکار الیاف جامد [۳].

فیزیکی ماتریس الیاف در سرعت‌های برش زیاد شروع به جریان می‌کنند.

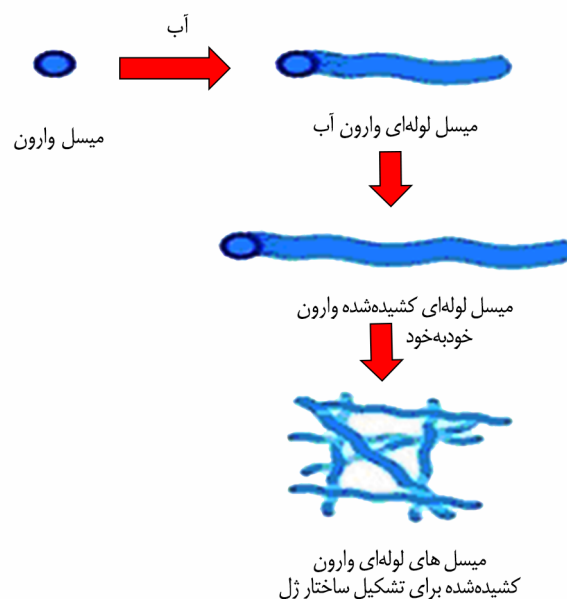
نادوشکستی: هنگامی که ژل‌های آلی در زیر نور قطبی دیده می‌شوند، به سبب نادوشکستی ماتریس به شکل تاریک ظاهر می‌شوند. این مسئله را می‌توان به ماهیت همسان‌گرد ژل‌های آلی نسبت داد. ژل‌های آلی اجازه نمی‌دهند، نور قطبیده از ماتریس آن‌ها عبور کند و این ویژگی ژل آلی به‌عنوان نادوشکستی نامیده می‌شود. برگشت‌پذیری گرمایی: ژل‌های آلی هنگامی که بیش از دمای بحرانی گرم می‌شوند، ماتریس جامد را از دست می‌دهند، شروع به جریان می‌کنند و با سرد شدن دوباره ته‌نشین می‌شوند. این مسئله به اختلال در برهم‌کنش‌های فیزیکی مولکول‌های ژل‌کننده در اثر انرژی گرمایی موجود در ژل‌های آلی نسبت داده می‌شود.

گرماپایداری: ژل‌های آلی گرماپایدارند و این پایداری را می‌توان به قابلیت ژل‌کننده‌ها در خودگردایش برای تشکیل ژل‌های آلی تحت شرایط مناسب نسبت داد. خودگردایش ژل‌کننده‌ها به کاهش انرژی آزاد کل سامانه منجر می‌شود و آن‌ها را به سامانه گرماپایدار کم‌انرژی تبدیل می‌کند.

شفافیت: ژل‌کننده‌ها بسته به ترکیب آن‌ها ممکن است ماهیت شفاف یا مات داشته باشند. به‌عنوان مثال، ژل‌کننده‌های لسیترین دارای ماهیت شفاف بوده، در حالی که ژل‌کننده‌های سوربیتان مونواستئارات ماهیت مات دارند.

اثر کایرالیته: وجود کایرالیته در ژل‌کننده‌های با وزن مولکولی کم بر رشد و پایداری شبکه‌های الیاف جامد اثر می‌گذارد. به‌طور کلی مشخص شده است، ژل‌کننده الیاف جامد دارای یک مرکز کایرال است، در حالی که کایرالیته هیچ اثری بر ژل‌کننده‌های الیاف سیال ندارد. وجود مراکز کایرال در ژل‌کننده‌ها به تشکیل نوعی تنگ‌چینی مولکولی کمک می‌کند که ثابت ترمودینامیکی و جنبشی را برای سامانه ژل‌کننده فراهم می‌کند. ژل‌کننده‌های فتالوسیانین اتر تاجی نمونه عالی از ژل‌کننده‌های کایرال هستند.

زیست‌سازگاری: در حال حاضر، پژوهش‌ها درباره ژل‌کننده‌ها



شکل ۲- سازوکار تشکیل ژل آلی با روش الیاف پرمایع [۳].

سازوکار الیاف جامد

در این روش، ژل آلی با استفاده از حلال غیرقطبی و ژل‌کننده آلی جامد، تهیه می‌شود. حلال غیرقطبی و ژل‌کننده‌های آلی جامد گرما داده شده، سپس محلول غیرقطبی ژل‌کننده‌های آلی تشکیل می‌شود. آنگاه، ژل‌کننده‌های آلی به‌عنوان ساختار شبکه سه‌بعدی تشکیل‌دهنده الیاف در دمای محیط رسوب می‌کنند. از روش سازوکار الیاف جامد می‌توان به پراکنش مناسب ذرات و ویژگی ژلاتینی آن‌ها دست یافت (شکل ۳) [۴].

روش آبدار کردن

روش آبدار کردن یکی از روش‌های کارآمد برای سنتز مواد آلی مختلف است که به تهیه ژل آلی منجر می‌شود. از مواد مختلفی برای تشکیل ژل استفاده می‌شود، از جمله هیدروکسیل پروپیل سلولوز، پروپیل گالات و پروپیلن گلیکول که به افزایش تشکیل ژل منجر می‌شود [۴، ۵].

خواص ژل‌های آلی

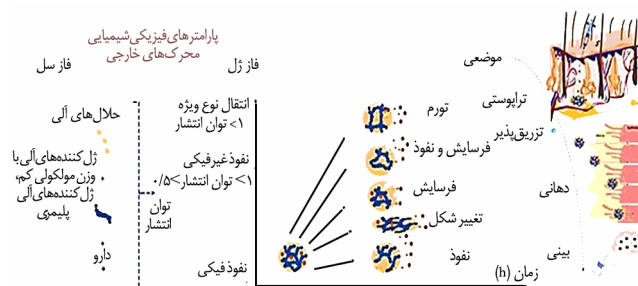
ژل‌های آلی دارای خواص منحصر به فرد از جمله گران‌روکشسانی، نادوشکستی (non-birefringence)، برگشت‌پذیری و گرماپایداری، شفافیت، اثر کایرالیته و زیست‌سازگاری هستند.

گران‌روکشسانی: به نظر می‌رسد، گران‌روکشسانی ژل‌های آلی از مدل Maxwell پیروی کرده و آن‌ها در سرعت‌های برشی کم مانند یک جامد رفتار می‌کنند. این ژل‌ها به دلیل تضعیف نقطه برهم‌کنش

دارورسانی پوستی

داروها را می‌توان با دارورسانی پوستی به لایه‌های پوست وارد کرد. این روش‌های تجویز دارای اثرهای سامانمند بوده و از متابولیسم عبور اول جلوگیری می‌کنند. زیست‌فراهمی مولکولی که از طریق پوست تزریق می‌شود به حل‌پذیری آن در چربی بستگی دارد و می‌تواند بسته به ماهیت حامل انتقال‌دهنده متفاوت باشد. لایه شاخی سلول، به دلیل ترکیب چربی‌دوست و ضخامت آن مانع اصلی است. بنابراین ژل‌های آلی در اثر ماهیت ذاتی آن‌ها دسته امیدبخشی از حامل‌های با ویژگی‌های عالی برای تجویز پوستی هستند. آن‌ها چربی‌دوست، غیرمحرک، با استفاده آسان و جذب سریع هستند. در نتیجه، این ژل‌ها تا حد زیادی برای تجویز موضعی مولکول‌های دارویی در درمان بیماری‌های مختلف، مانند نوروپاتی، سرطان وابسته به هورمون و دیابت پیشرفته مطالعه شده‌اند (جدول ۲).

لستین تحریک موضعی حاد کمی نشان می‌دهد و باعث به هم ریختگی لیپیدهای پوست می‌شود که نفوذ دارو را افزایش می‌دهد، بنابراین، به‌طور عمده به‌عنوان تقویت‌کننده نفوذ زیست‌سازگار به جای تقویت‌کننده‌های معمولی استفاده شده است [۸]. ژل‌های پلیمری به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی برای حل کردن طیف گسترده و مقادیر زیادی از مولکول‌ها و نیز جلوگیری از تشکیل بلور دارو در ساختارهای میسلی استفاده شده‌اند. بسته به ترکیب سامانه، ژل‌های پلیمری می‌توانند به‌طور موضعی یا از طریق پوست، به ترتیب برای عملکرد موضعی یا سامانمند استفاده شوند [۹].



شکل ۴- نمای کلی از سنتز و سازوکار ژل‌های آلی در دارورسانی [۷].

با استفاده از ترکیبات زیست‌سازگار مختلف، ابعاد جدیدی را برای استفاده از آن‌ها در کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی گشوده است [۶].

کاربرد ژل‌های آلی در دارورسانی

ژل‌های آلی به دلیل نانو-میکروساختارهای الیافی بسیار درهم‌تنیده آن‌ها، به‌دام‌انداختن طیف گسترده‌ای از ترکیبات درمانی را امکان‌پذیر ساخته که آن‌ها را به‌عنوان پلتفرم‌های تحویل دارو مفید می‌سازد. برای اینکه ژل‌های آلی برای کاربردهای دارویی در نظر گرفته شوند، باید زیست‌سازگار باشند. اخیراً به‌دنبال گزارش‌های بسیار درباره کاربردهای ژل‌های آلی به‌طور درون‌شیشه‌ای و درون‌تنی در مراحل مختلف، توسعه آن‌ها مورد توجه قرار گرفته است. شکل ۴، نمای کلی از سنتز و سازوکار ژل‌های آلی در دارورسانی را نشان می‌دهد [۷].

جدول ۲- نمونه‌هایی از فرمول‌های ژل آلی پوستی آزمایش شده در پژوهش‌های برون‌تنی برای کاربردهای موضعی یا سامانمند [۷].

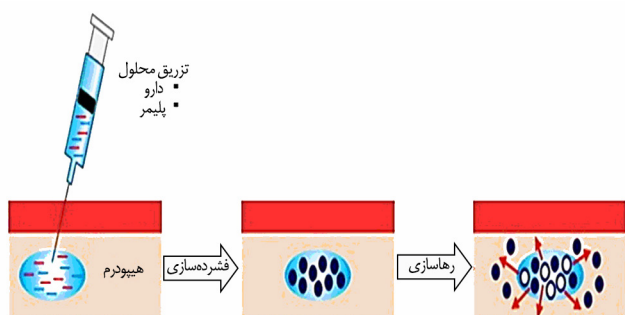
| نوع ژل، فعال کپسول شده | نوع مطالعه | نشانه‌های مدنظر |
|--|--|--------------------------------------|
| ژل‌های آلی لستین بارگذاری شده با سوکسینات سوماتریتان | در موش‌های آلبینو | میگرن با استاز معده |
| ژل‌های آلی لستین بارگذاری شده با فنرینید | در سامانه نایلون سنتزی | پیشگیری شیمیایی و درمان سرطان‌ها |
| ژل‌های آلی لستین بارگذاری شده با کروسین | داوطلبان سالم | آسیب‌شناسی‌های مرتبط با اکسایش |
| نانوامولسیون برپایه ژل آلی لستین بارگذاری شده با متوپرولول | روی پوست بی‌موی موش‌های صحرایی ویستار نر | گلودرد و فشار خون زیاد |
| ژل‌های آلی پلیمری بارگذاری شده با فلورسین | روی پوست خوک | تصویربرداری پزشکی |
| ژل‌های آلی پلیمری بارگذاری شده با مگنمیک اسید | در موش‌های صحرایی آلبینو | درد و التهاب |
| ژل‌های آلی پلیمری + سوربیتان و بی‌ژل‌های بارگذاری شده با دیلتیازم هیدروکلرید | در موش‌های صحرایی نر آلبینو | فشار خون زیاد و گلودرد |
| ژل‌های آلی با وزن مولکولی کم بارگذاری شده با انروفلوکساسین | روی پوست گوش خوک | درمان عفونت در احشام و حیوانات خانگی |

لائولین و پولوکسامر بر ویژگی‌های ساختاری ژل آلی و عملکرد دارویی آن‌ها بود. لیدوکائین یکی از رایج‌ترین داروهای مصرفی برای بی‌حسی موضعی بوده و تا به امروز به‌صورت ژل، کرم و پماد موجود است. آن‌ها فرمول‌بندی‌های مختلف ژل‌کننده‌های آلی مخلوط چربی‌دوست اولئیک اسید-لائولین را که به‌دلیل آثار تعدیل‌کننده آن‌ها بر نفوذپذیری پوست و هیدروژل‌های گرم‌حساس پولوکسامر انتخاب شده به‌عنوان ماتریس فاز آبی، سنتز و ارزیابی کردند. هر دو ترکیب فاز آلی و آبی بر ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی، رخ‌نماهای نفوذ پوستی پولوکسامر و خواص دارویی اثرگذار بودند. در مجموع، از کاربرد درمانی این سامانه دارورسانی جدید برای طولانی‌کردن و افزایش بی‌خطر آثار بی‌حسی موضعی بر پوست پشتیبانی می‌کنند [۱۶].

دارورسانی تزریقی؛ کاشتینه‌های تشکیل‌شونده درجا

ژل‌های آلی برای تهیه سامانه‌های تشکیل‌دهنده درجا استفاده شده‌اند. آن‌ها هنگامی که به بدن تزریق می‌شوند، تحت یک انتقال سل-ژل ناشی از کاهش دما یا تجزیه جزئی قرار می‌گیرند (شکل ۵) [۱۷]. مواد فعال که ابتدا به‌شکل محلول در سل آلی وجود دارند، به‌سرعت در ساختار ژل آلی جدید به دام می‌افتند. سپس، سیستیک انتشار دارو با چند سازوکار فیزیکی شیمیایی و زیست‌شیمیایی مانند انتشار، انحلال و تجزیه به‌وسیله لیپازهای درونی کنترل می‌شود. تشکیل ژل درجا ممکن است به‌دلیل یک یا چند محرک مانند تغییر pH، مدوله‌کردن دما، تنش مکانیکی، آنیون‌های فلزی و تبادل حلال باشد [۱۹]. کاشتینه‌های وارون‌کننده فاز نیاز به وجود حلال‌های بسیار امتزاج‌پذیر با آب، مانند متیل پیرولیدون یا دی‌متیل سولفوکسید دارند [۲۰].

با توجه به بسیاری از مزایای مربوط به تجویز تزریقی (زیست‌فراهمی زیاد، عدم متابولیسم گذر اول و عمل سریع)، ژل‌های آلی تشکیل‌شونده درجا برای تجویز در موضع مولکول‌های دارویی در درمان تزریقی بیماری‌های مختلف مانند تومورها یا



شکل ۵- دارورسانی به‌شکل تزریقی [۱۸].

Flo و همکاران با استفاده از دو ژل، یکی برپایه سدیم کربوکسی متیل سلولوز (NaCMC) و دیگری پلیمر، کارایی نفوذ ملاتونین را از طریق نمونه‌های مخاط دهان خوک مقایسه کردند. آن‌ها دریافتند، به‌دلیل برهم‌کنش‌های پیوندهای هیدروژنی قوی با موسین، ژل‌های NaCMC موجب دارورسانی سامانمند داروسینتیکی مؤثر ملاتونین می‌شوند. درمقابل، ژل‌های پلیمری برای عملکرد موضعی کارا تر بوده و در عین حال از اثر محافظتی در برابر نور برخوردارند [۱۰]. وجود فاز آبی خارجی در ژل‌های پلیمری و همچنین در بی‌ژل، به افزایش انتقال داروهای آب‌دوست مانند دیلتیازم هیدروکلرید از طریق پوست کمک می‌کند [۱۱]. افزون بر این، ژل‌های پلیمری پاسخ‌های مفیدی به تجویز موضعی مانند آبدار کردن، گرما و اثر مرطوب‌کننده نشان دادند. آن‌ها علائم آسیب‌شناختی را در حدود ۶۰٪ از بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بهبود بخشیدند [۱۲]. پژوهشگران نشان دادند، گرانروی ژل‌های آلی پلیمری به‌دست‌آمده با آزادسازی سیلیمارین کپسول‌شده نسبت معکوس دارد. این یک رخ‌نمای انتشار طولانی‌مدت ایجاد کرد [۱۲].

Esposito و همکاران در مطالعه‌ای تطبیقی به‌طور جالبی گزارش کردند، ژل‌های آلی میسلی متشکل از لسیتین سویا، ایزوپروپیل پالمیتات و آب برای کنترل تخریب ضداکسنده کروسین و همچنین رهایش دارو به‌وسیله برهم‌کنش‌های قوی لسیتین سویا و لیپیدهای لایه شاخی مناسب‌تر از سامانه اتوزومی هستند. در واقع، در طولانی‌مدت کروسین با غلظت زیادی در سامانه عروقی برای فعالیت ضدالتهابی بهینه یافت شد [۱۳]. به‌طور مشابه، ژل‌های آلی لسیتین حاوی فرتینید، یک مشتق رتینوئید بسیار تجزیه‌پذیر، از نظر پایداری و ماندگاری ارزیابی شده‌اند. ۹۰٪ فرتینید در ساختار ژل آلی برپایه لسیتین تا ۴ ماه حفظ شد [۱۴]. با وجود گزارش‌های متعدد درباره مزایای فراوان فرمول‌بندی ژل‌های آلی پلیمری، آن‌ها همیشه قابلیت بهبود نفوذ را به‌طور مؤثرتر از سایر فرمول‌بندی‌های پوستی ندارند. به‌عنوان مثال، تعلیق ساده‌ای از نانوذرات حاوی روکسی ترومایسین (ROX) برپایه پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، هدف‌گیری فولیکولی بهتری را نسبت به ژل‌های پلیمری دارای ROX نشان داد. ساختار میسلی چربی‌دوست نیمه‌جامد ممکن است مزیتی برای ترویج نفوذ روکسی ترومایسین از طریق فولیکول‌های مو باشد. با این حال، گرانروی زیاد ممکن است بر انتقال ROX در رسیدن به پیاز مو از طریق پایلای پوستی اثرگذار باشد [۱۵].

Vigato و همکاران از ژل‌کننده‌های آلی حاوی مخلوطی از اولئیک اسید-لائولین، پولوکسامر و بی‌حس‌کننده موضعی لیدوکائین استفاده کردند. تمرکز اصلی بررسی بر اثر غلظت‌های اولئیک اسید-

اسکیزوفرنی مطالعه شده‌اند [۲۱]. از مزایای اضافی این سامانه‌ها نسبت به سایر سامانه‌های موجود این است که می‌توان آن‌ها را به راحتی حذف کرد که ممکن است به کاهش انتشار انفجاری رایج در میکروسامانه‌ها کمک کند [۲۲]. انتشار حلال امتزاج‌پذیر با آب را می‌توان با یک روش مبتنی بر رسانش الکتریکی ردیابی کرد [۲۳]. بنابراین، تنظیم غلظت ژل‌کننده آلی N-استتارویل-L-آلانین متیل استر (SAM) و مقدار حلال امتزاج‌پذیر با آب (متیل‌پیرولیدون) به تقویت شبکه با میزان بیشتر پیوندهای هیدروژنی و در عین حال کاهش سرعت رهایش انفجاری دارو منجر شد. کاشتینه‌های ژل آلی SAM به دلیل تخریب آنزیمی کمتر و فرسایش آهسته قابلیت آزادسازی لکوپراید را تا ۴ هفته در داخل بدن دارند. ژل‌کننده‌های آلی SAM نشانگر یک سامانه پایدار بهبودیافته در مقایسه با کاشتینه تجاری تزریقی بر پایه پلی (لاکتیک-co-گلیکولیک اسید) (PLGA) بود [۲۴].

ژل‌های آلی بارگذاری شده با نانوذرات آهن اکسید ابرپارامغناطیس (SPIONs) برای فرمول‌بندی کاشتینه‌های درجا استفاده شده‌اند. این کاشتینه‌ها به درمان کم‌تهاجمی ضایعات سرطانی با القای هایپرترمی موضعی در سطوح سمیت سلولی برای سلول‌های سرطانی اختصاص داده شده‌اند [۲۵]. این فرمول‌بندی گرمایی ناشی از القای مغناطیسی بر پایه پلیمر تجاری موجود Onyx® بود و ثابت کرد که مناسب‌ترین کاشتینه از نظر هدف‌گیری تومور و انتقال گرماست. در واقع، شکل‌گیری کاشتینه از طریق تبادل حلال آلی با مولکول‌های آب بافت‌های اطراف انجام شده که به درهم‌تندگی زنجیرهای ژل‌کننده آلی در حال فروپاشی منجر شد. استفاده از حلال‌ها باعث افزایش بارگذاری ذرات مغناطیسی و کاهش تخلخل، سمیت و کاشت متمرکز در تومور در داخل بدن می‌شود. افزون بر این، استفاده از حلال‌های آب‌دوست (پلی‌اتیلن گلیکول، پروپیلن گلیکول یا هیدروکسی اتیل‌لاکتامید) باعث محدود شدن القای پروتئین‌های شوک گرمایی می‌شود و در نتیجه سمیت سامانمند را کاهش می‌دهد. با این حال، چنین فرمول‌بندی‌هایی به دلیل گران‌روی زیاد در مقایسه با فرمول‌بندی‌های تک‌حلالی، قابلیت تزریق محدودتری دارند. این ژل‌های آلی را می‌توان برای رگ‌بندی ساختارهای بزرگ عروقی غیرطبیعی در شیمی‌درمانی استفاده کرد [۲۶].

Borgheti و همکاران از سامانه بلورماید به عنوان سامانه حفاظتی برای رهایش موضعی siRNA در مدل زنوگرافت تومور موش استفاده کردند. در واقع، این فرمول بندی مایع پیش‌ساز به کمک "اثر اسفنج پروتون"

توانست جذب سلولی siRNA را تقویت و با حفظ ساختار برای حداقل ۱۴ روز، تخریب آن را محدود کند [۲۱]. مثال جالب دیگری از کاربرد ژل‌سازی درجا، استفاده از ژل‌های آلی بارگذاری شده با پالیپیریدون است [۱۷]. این داروی ضدروان‌پریشی نامزد ایده‌آلی برای دارورسانی پایدار و کنترل شده است. در نتیجه، ژل‌کننده‌ها از روغن سویا و ژل‌کننده‌های آلی مختلف مشتق از اسیدهای چرب تهیه شدند. فرمول ژل آلی بهینه به عنوان یک مخزن داروی در موضع با ایجاد رخ‌نمای هفت روزه آهسته رهایش دارو بر اساس رهایش دارو و چهارچوب فرسایش (frame erosion) عمل کرد. افزون بر این، تصویربرداری فلورسانس درون‌تنی، تحلیل کامل کاشتینه را در ۹ روز نشان داد. ثابت شد، این سامانه ژل آلی تشکیل‌شونده در جای گرم‌حساس، جایگزینی کم‌هزینه، مؤثر و غیرمحرک برای رهایش پایدار ترکیبات فعال دارویی است [۱۷].

Esposito و همکاران، توسعه ژل‌های آلی هیدروکسی استتاریک اسید-۱۲ (HAS-12) تزریقی را برای دارورسانی چربی‌دوست و آب‌دوست گزارش کردند. ژل‌های آلی بر پایه HSA-12 به عنوان کاشتینه‌های درجا برای دارورسانی کنترل‌شده آسیکلوویر آب‌دوست و کلوتریمازول چربی‌دوست استفاده شدند. نتایج این فرضیه را تقویت کرد که ژل‌های آلی بر پایه HSA-12، سامانه‌های امیدبخشی برای دارورسانی کنترل‌شده دارو مانند کاشتینه‌های درجا هستند [۲۷].

دارورسانی دهانی

راه دهانی ایمن‌ترین، رایج‌ترین، مقرون به صرفه‌ترین و راحت‌ترین راه تجویز داروست. با وجود این، دارای مشکلاتی مانند متابولیسم عبور اول و تخریب دارو به وسیله آنزیم‌های گوارشی است. برخی از ژل‌های آلی برای رساندن مواد فعال آب‌دوست و همچنین چربی‌دوست از طریق دهان، با کاربردهای گسترده از درمان ویروسی تا آرتريت روماتوئید طراحی شده‌اند. به طور کلی، دو مزیت اصلی افزایش زیست‌فراهمی داروهای کم‌محلول و محافظت از دارو در برابر تخریب در نظر گرفته می‌شود. Yu و همکاران در پژوهشی نمونه درخور توجهی از افزایش زیست‌فراهمی ارائه کردند. آن‌ها نانوامولسیون بر پایه ژل آلی جدید برای دارورسانی خوراکی کورکومین، نوعی ترکیب زیست‌فعال طبیعی با زیست‌فراهمی خوراکی کم، تهیه کردند [۲۸]. آزمایش‌های نفوذ روی تک‌لایه‌های سلولی CaCo-2 نشان داد، سازوکار اصلی جذب نانوامولسیون‌های بارگذاری شده با کورکومین، ترکیبی از هضم لیپاز و انتشار داروست که به جای ژل‌های آلی در شکل نانوامولسیون سریع‌تر رخ می‌دهد.

مختلف ژل‌کننده‌های آلی طبق سازوکارهای مختلف انجام می‌شود. مشاهده شد، انتشار آهسته دارو پس از 4 h در pH روده به 80٪ می‌رسد که برای دانه‌های ژل آلی مزیت خوبی نسبت به اشکال دوز جامد معمولی به‌شمار می‌رود. با وجود این، برای اطمینان از زیست‌فراهمی بهبود یافته، این اثبات مفهومی در شرایط آزمایشگاهی باید با داده‌های درون‌تنی پشتیبانی شود [32].

دارورسانی چشمی

دارورسانی چشمی به‌وسیله بسیاری از عوامل تشریحی، از جمله ماهیت اپیتلیوم قرنیه، سدهای خونی-آبی و خونی-شبکیه مختل می‌شود. تا به امروز، طیف گسترده‌ای از هیدروژل‌ها با موفقیت‌ها و کارایی‌های مختلف تجاری شده است. ژل‌های آلی هنوز به‌عنوان مواد امیدبخش برای بهبود رهایش طولانی مدت داروهای آب‌دوست و آب‌دوست-آب‌گریز زیست‌سازگار و نفوذپذیر دارو هستند. به‌عنوان مثال، ژل‌های آلی برپایه استرول مطالعه شدند که به‌عنوان کاشتینه‌های شفاف، سفت و سخت برای تحویل دگزامتازون درون زجاجیه استفاده می‌شوند [33]. بسته به روغن با درجه دارویی استفاده‌شده، دگزامتازون می‌تواند از 2 ماه تا 5/5 ماه در شرایط آزمایشگاهی آزاد شود. این نتایج اولیه به‌خوبی با کاشتینه تجاری بارگذاری شده با دگزامتازون Ozurdex® مقایسه شد که با انتشار داروی 2 ماهه مشخص می‌شود. ژل‌های آلی به‌دلیل رخ‌نماهای آزادسازی پایدار، به‌عنوان سامانه‌های انتقال جدید ظاهر می‌شوند که ممکن است به‌طور گسترده انتقال داروی آب‌گریز را به چشم بهبود بخشند.

دارورسانی از طریق بینی

تا به امروز، مسیر بینی از اهمیت درخور توجهی و رو به رشدی برخوردار است، زیرا دارای مسیر تجویزی مناسب‌تر، عروق غنی، نفوذپذیری بسیار و دسترس‌پذیری آسان است. با این حال، هنوز به ندرت برای تحویل دارو برپایه ژل آلی بررسی شده است [34]. Pisal و همکاران ژل‌های آلی برپایه مونواسترات سوربیتان حاوی پروپرانولول هیدروکلرید را به‌منظور انتقال پایدار از طریق بینی بررسی کردند. ژل‌های آلی ماتریس ژلی کارآمدی برای انتشار پروپرانولول بوده و موجب انتشار دارو به مدت 8 h شدند [35].

نتیجه‌گیری

از سال 1988 افزایش تصاعدی کاوش درباره امکان استفاده از

در موش‌ها، زیست‌فراهمی خوراکی کورکومین در نانوامولسیون‌ها در مقایسه با داروی بلوری آزاد، نه برابر بهبود نشان داد. با این حال، نویسندگان هیچ داده مقایسه‌ای با ژل آلی بارگذاری‌شده با کورکومین ارائه نکرده‌اند. Fan و همکاران از راهبرد مشابهی برای افزایش موفق زیست‌فراهمی بتاکاروتن به‌طور بسیار نزدیکی (دوزده بار بهبود) استفاده کردند [29].

Iwanaga و همکاران از رویکرد مشابهی برای بهبود زیست‌فراهمی خوراکی چند داروی آب‌دوست (تئوفیلین و افلوکساسین) یا چربی‌دوست (ایوپورفن و آنتی‌پیرین) استفاده کردند [30]. آن‌ها ژل‌های آلی تهیه‌شده از HSA-12 را بررسی و سرعت رهایش دارو را در شرایط آزمایشگاهی در مایع روده شبیه‌سازی‌شده تعدیل کردند. در واقع آن‌ها دریافتند، سرعت انتشار داروهای آب‌دوست (در حدود 91-21٪ در 6 h) در مقایسه با داروهای چربی‌دوست (77-72٪) به‌دلیل حالت‌های مختلف پراکنش دارو در ماتریس ژل آلی، به‌طور درخور توجهی کندتر است. مولکول‌های داروی چربی‌دوست که به‌طور کامل در ژل‌های آلی حل شده‌اند، طبق فرایند انتشار در ژل‌های آلی آزاد شدند. در مقابل، مولکول‌های داروی آب‌دوست باید پیش از انتشار در ژل آلی و سپس انتشار بعدی آن‌ها، حل شوند. ژل‌های آلی بارگذاری‌شده با دارو درون دوازدهه موش‌ها در مقایسه با تعلیق‌های آبی دارو، رهایش پایدار (10 h) و افزایش درخور توجه غلظت پلاسما را نشان دادند. کپسول‌های بی‌ژل تهیه‌شده با فناوری حبه‌سازی برای محصورکردن ماده فعال چربی‌دوست افایرنز، استفاده شد که نوعی داروی ضدویروس پسگرد برای درمان HIV/AIDS است [31]. این کپسول‌های کروی (3000-2500 μm) از هسته ژل آلی ترکیبی از روغن آفتابگردان و HAS-12 تشکیل شده که با تاجی از هیدروژل آلژینات کلسیم محافظ احاطه شده است. مشخصات آزادسازی افایرنز از کپسول‌های بی‌ژل اساساً به مقدار ژل‌کننده‌های آلی در هسته کپسول، وجود و وضعیت فیزیکی دیواره آلژینات (آبدار شده یا خشک شده) مربوط می‌شود.

سازوکارهای فرسایش یا انتشار (مدل‌سازی‌شده با معادلات Korsmeyer-Peppas) بسته به pH روده، آزادسازی دارو را با توجه به غلظت ژل‌کننده آلی تنظیم می‌کنند. در مطالعه دیگری Camelo و همکاران، جزئیات دو سامانه شبه‌جامد (دانه‌های ژل آلی تهیه‌شده به کمک روش حبه‌سازی و دیگری ژل‌های آلی معمولی استوانه‌ای) برپایه ژل آلی HAS-12 را ارائه دادند. سینتیک تخریب ژل‌کننده‌ها در اثر تغییرات pH را می‌توان با دمای فراوری بیشتر و غلظت ژل‌کننده‌های آلی تعدیل کرد. آزادسازی داروی افایرنز از اشکال

فرایند آماده‌سازی ممکن است برای تولیدکنندگان کاملاً مقرون به صرفه باشد. همچنین، کاهش خطر سمیت و تجویز بهبودیافته ممکن است برای مصرف‌کننده مفید باشد. ژل‌های آلی با وجود پیشرفت‌های اخیر، به‌ویژه از نظر زیست‌سازگاری هنوز در مقایسه با سایر سامانه‌های ژل مطالعه نشده‌اند. سامانه‌های دارورسانی برپایه ژل‌های آلی ممکن است در آینده نه‌چندان دور به‌طور گسترده در بازار در دسترس قرار گیرند.

ژل‌های آلی به‌عنوان وسیله‌ای برای انتقال دارو وجود داشته است. این مسئله به‌دلیل ماندگاری طولانی‌تر، سهولت آماده‌سازی و ماهیت برگشت‌پذیر گرمایی فرمول‌بندی‌های برپایه ژل آلی انگیزه زیادی دارد. افزون بر این، قابلیت ژل‌های آلی برای قرارگیری ترکیبات آب‌دوست و آب‌گریز در ساختار آن، دامنه استفاده از ژل‌های آلی را در سامانه‌های دارورسانی مختلف گسترش داده است. پرواضح است که ژل‌های آلی به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی به‌دلیل ماندگاری طولانی مستلزم مطالعه بیشتر هستند و حداقل

مراجع

- Vintiloiu A. and Leroux J.C., Organogels and their Use in Drug Delivery—A Review, *J. Control. Release*, **125**, 179-192, 2008.
- Ghasemi S. and Ghezelsoufloo M., Application of Polyurethane in Drug Delivery System, *Polymerization (Persian)*, **11**, 31-38, 2021.
- Sagiri S.S., Behera B., Rafanan R.R., Bhattacharya C., Pal K., Banerjee I., and Rousseau D., Organogels as Matrices for Controlled Drug Delivery: A Review on the Current State, *Soft Mater.*, **12**, 47-72, 2014.
- Roopan S.M. and Devipriya D., Emerging Trends of Organogels in Drug Chemistry, *Polymer Gels*, 285-310, 2018.
- Fages F. and Araki K., *Low Molecular Mass Gelators*, Springer, Verlag, Berlin, 1-37, 2005.
- Shubhendra J. and Datta M.S., Organogels as a Potential Topical Drug Delivery System, *Int. J. Drug Regul. Aff.*, **1**, 49-58, 2013.
- Esposito C.L., Kirilov P., and Roullin V.G., Organogels, Promising Drug Delivery Systems: An Update of State-of-the-Art and Recent Applications, *J. Control. Release*, **271**, 1-20, 2018.
- Jhawar V., Gupta S., and Saini V., Formulation and Evaluation of Novel Controlled Release of Topical Pluronic Lecithin Organogel of Mefenamic Acid, *J. Drug Deliv.*, **23**, 3573-3581, 2016.
- Kumar R. and Katare O.P., Lecithin Organogels as a Potential Phospholipid-Structured System for Topical Drug Delivery: A Review, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **6**, 298-310, 2005.
- Flo A., Calpena A.C., Halbaut L., Araya E.I., Fernández F., and Clares B., Melatonin Delivery: Transdermal and Transbuccal Evaluation in Different Vehicles, *J. Pharm. Res.*, **33**, 615-1627, 2016.
- Ibrahim M.M., Hafez S.A., and Mahdy M.M., Organogels, Hydrogels and Bigels as Transdermal Delivery Systems for Diltiazem Hydrochloride, *Asian J. Pharm. Sci.*, **8**, 48-57, 2013.
- Mady F.M., Essa H., El-Ammawi T., Abdelkader H., and Hussein A.K., Formulation and Clinical Evaluation of Silymarin Pluronic-Lecithin Organogels for Treatment of Atopic Dermatitis, *Drug Des. Devel. Ther.*, **10**, 1101, 2016.
- Esposito E., Drechsler M., Huang N., Pavoni G., Cortesi R., Santonocito D., and Puglia C., Ethosomes and Organogels for Cutaneous Administration of Crocin, *Biomed. Microdevices*, **18**, 1-12, 2016.
- Esposito E., Menegatti E., and Cortesi R., Design and Characterization of Fenretinide Containing Organogels, *Mater. Sci. Eng. C*, **33**, 83-389, 2013.
- Głównka E., Wosicka-Frąckowiak H., Hyla K., Stefanowska J., Jastrzębska K., Kłapiszewski Ł., Jesionowski T. et al., Polymeric Nanoparticles-Embedded Organogel for Roxithromycin Delivery to Hair Follicles, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **88**, 75-84, 2014.
- Zeng L., Lin X., Li P., Liu F.Q., Guo H., and Li W.H., Recent Advances of Organogels: From Fabrications and Functions to Applications, *Prog. Org. Coat.*, **159**, 106-417, 2021.
- Wang D., Zhao J., Liu X., Sun F., Zhou Y., Teng L., and Li Y., Parenteral Thermo-Sensitive Organogel for Schizophrenia Therapy, In Vitro and In Vivo Evaluation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **60**, 40-48, 2014.
- Eylon B.H., Shagan A., Shabtay-Orbach A., Gross A., and Mizrahi B., Injectable Drug Delivery System based on In Situ Self-Assembly of Liquid Star Polyethylene Glycol-Poly(lactic-co-glycolic acid), *Adv. NanoBiomed Res.*, **1**, 2000069, 2021.
- Madan M., Bajaj A., Lewis S., Udupa N., and Baig J.A., In Situ Forming Polymeric Drug Delivery Systems, *Indian J. Pharm. Sci.*, **71**, 242, 2009.
- Li Z., Cao J., Li H., Liu H., Han F., Liu Z., Tong C., and Li S., Self-Assembled Drug Delivery System Based on Low-Molecular-Weight Bis-Amide Organogelator: Synthesis, Properties and In Vivo Evaluation, *Drug. Deliv.*, **23**, 3168-3178, 2016.

21. Borgheti-Cardoso L.N., Kooijmans S.A., Fens M.H., Van der Meel R., Vicentini F.T., Fantini M.C., Bentley M.V.L. et al., In Situ Gelling Liquid Crystalline System as Local Sirna Delivery System, *Mol. Pharm.*, **14**, 681-1690, 2017.
22. Motulsky A., Lafleur M., Couffin-Hoarau A.C., Hoarau D., Boury F., Benoit J.P., and Leroux J.C., Characterization and Biocompatibility of Organogels Based on L-Alanine for Parenteral Drug Delivery Implants, *Biomaterials*, **26**, 6242-6253, 2005.
23. Wang K., Jia Q., Han F., Liu H., and Li S., Self-Assembled L-Alanine Derivative Organogel as In Situ Drug Delivery Implant: Characterization, Biodegradability, and Biocompatibility, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **36**, 1511-1521, 2010.
24. Plourde F., Motulsky A., Couffin-Hoarau A.C., Hoarau D., Ong H., and Leroux J.C., First Report on the Efficacy of L-Alanine-Based In Situ-Forming Implants for the Long-Term Parenteral Delivery of Drugs, *J. Control. Release*, **108**, 433-441, 2005.
25. Le Renard P.E., Jordan O., Faes A., Petri-Fink A., Hofmann H., Ruefenacht D., Bosman F. et al., The In Vivo Performance of Magnetic Particle-Loaded Injectable, In Situ Gelling, Carriers for the Delivery of Local Hyperthermia, *Biomaterials*, **31**, 691-705, 2010.
26. Le Renard P.-E., Injectable Formulations Forming an Implant In Situ as Vehicle of Silica Microparticles Embedding Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for the Local, Magnetically Mediated Hyperthermia Treatment of Solid Tumors, University of Geneva, France, 21-604, 2011.
27. Esposito C.L., Tardif V., Sarrazin M., Kirilov P., and Roulin V.G., Preparation and Characterization of 12-HSA-Based Organogels as Injectable Implants for the Controlled Delivery of Hydrophilic and Lipophilic Therapeutic Agents, *Mater. Sci. Eng. C*, **114**, 110-999, 2020.
28. Yu H. and Huang Q., Improving the Oral Bioavailability of Curcumin Using Novel Organogel-Based Nanoemulsions, *J. Agric. Food Chem.*, **60**, 5373-5379, 2012.
29. Fan Y., Gao L., Yi J., Zhang Y., and Yokoyama W., Development of β -Carotene-Loaded Organogel-Based Nanoemulsion with Improved In Vitro and In Vivo Bioaccessibility, *J. Agric. Food Chem.*, **65**, 6188-619, 2017.
30. Iwanaga K., Sumizawa T., Miyazaki M., and Kakemi M., Characterization of Organogel as a Novel Oral Controlled Release Formulation for Lipophilic Compounds, *Int. J. Pharm.*, **388**, 123-128, 2010.
31. Camelo S.R.P., *Encapsulation De Molécules Hydrophobes Par Des Structures Bi-Gels Générées Par Prilling: Relation Structure-Propriétés*, PhD Dissertation, Ecole Nationale des Mines d'Albi-Carmaux, 2015.
32. Camelo S.R.P., Franceschi S., Perez E., Girod Fullana S., and Ré M.I., Factors Influencing the Erosion Rate and the Drug Release Kinetics from Organogels Designed as Matrices for Oral Controlled Release of a Hydrophobic, *Drug. Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **42**, 985-997, 2016.
33. Chung O., *Sterol-Based Organogel Drug Delivery Systems*, MSc Thesis, Department of Chemical Engineering and Applied Chemistry University of Toronto, 2012.
34. Mujawar N., Ghatage S., Navale S., Sankpal B., Patil S., and Patil S., Nasal Drug Delivery: Problem Solution and Its Application, *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, **4**, 1231, 2014.
35. Pisal S., Shelke V., Mahadik K., and Kadam S., Effect of Organogel Components on In Vitro Nasal Delivery of Propranolol Hydrochloride, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **5**, 92-100, 2004.