

توسعه سیستم‌های جدید دارورسانی برای پیتیدها و پروتئین‌ها

دیویس (Stanley Davis) استاد بخش علوم دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه ناتینگهم انگلستان با تأکید بر اهمیت بالقوه پیتیدها و پروتئین‌ها در دارو درمانی به پیشرفت‌های بدست آمده در زمینه سیستم‌های خاص دارورسانی این فرآورده‌ها و نیز راههای موجود برای حل پاره‌ای از مشکلات فعلی پرداخته است.

مقدمه:

بدون شک روزبه روز بر نقش و اهمیت پیتیدها و پروتئین‌ها در دارو درمانی افزوده می‌شود. مشکل عمده در بکارگیری این مواد یافتن سیستم‌های دارورسانی خاص برای آنهاست که توسط بیمار نیز قابل پذیرش باشند. در این مقاله پرسفسور استانی

وزن مولکولی	کاربرد	پلی پپتید
۳۶۲	تشخیص	هورمون آزاد کننده تیروتروپین
۱/۰۰۷	زایمان	اکسی توسین
۱/۰۶۹	دیابت	دسموپرسین (dDAVP)
۱/۱۴۳	ضد اشتها	کله سیستوکینین - ۸ (CCK-8)
۱/۳۲۹	کارسینوم پروسات	گوسرلین (Goserelin) (آنالوگ LHRH)
۳/۴۰۰	پوکی استخوان	کلسیتونین
۵/۸۰۰	دیابت	انسولین
۲۲/۰۰۰	کوتولگی هیپوفیزی	هورمون رشد (hGH)
۱۸-۲۲/۰۰	ضد سرطان، مؤثر بر سیستم ایمنی	ایترفرون‌ها (IF)
۱۹/۲۰۰	خونسازی در درمان سرطان	فاکتور محرك کلونی گرانولوسیت
۳۴/۰۰۰	ساخت گویچه‌های سرخ	اریتروپوئتین

جدول ۱: تعدادی از پلی پپتیدهای مؤثر و کاربردهای بالینی آنها.

افزایش می‌باشد (جدول ۱).

از عمدۀ ترین مشکلات در زمینه بکارگیری پپتیدها و پروتئین‌ها، نحوه رساندن این مواد به محل اثر آنها در بدنه است. ملکول‌های موردنظر از نظر اندازه و وزن مولکولی بسیار متفاوتند. به عنوان مثال هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) یک مولکول بسیار کوچک است در حالیکه هورمون رشد و ایترفرون مولکول‌های بزرگ و پیچیده‌ای می‌باشند. البته بسیاری از پپتیدهای مورد استفاده در درمان از جمله کلسیتونین، انسولین، کله سیستوکینین - ۸ (CCK-8) و هورمون آزاد کننده هورمون لوثینی (LHRH) با وزن مولکولی بین ۱/۰۰۰ و ۱۰/۰۰۰ از اندازه متostسطی برخوردارند. گرچه اخیراً بعضی از داروهای پلی پپتیدی را به روش‌های غیر تزریقی (مثلًاً از طریق استنشاقی) نیز بکار می‌برند، ولی خصوصیات خاص این داروها تجویز آنها به صورت تزریقی را ضروری

وضعیت کنونی:

پپتیدها و پروتئین‌ها نقش با اهمیتی در دارودرمانی ایفا می‌کنند. نقشی که هر روز برازش و اهمیت آن افزوده می‌شود. در حال حاضر پپتیدها و پروتئین‌ها با تکنولوژی نوترکیبی DNA و یا روش‌های صناعی تهیه می‌گردند. میزان فروش این داروها بالغ بر ۲ میلیارد دلار است. با دستیابی به داروهای جدیدی مانند فاکتور محرك کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و اریتروپوئتین فروش داروهای پپتیدی و پروتئینی بسرعت روبه

- داروهای پلی پپتیدی را می‌توان بصورت محلول و یا پودر خشک یخ زده پایدار جهت تزریق تهیه نمود.

جمله پمپ‌های تزریق برای مصرف طولانی مدت تولید می‌گردد. فرآورده‌های تزریقی با ویژگی آزادسازی کنترل شده برای مواد با وزن مولکولی کم از قبیل آنالوگ‌های LHRH مانند goserelin بکار می‌روند. **Implants** و **Microspheres** از جمله این اشکال دارویی هستند. اما تلاش برای تهیه سیستم‌هایی که توانایی دارورسانی طولانی مدت را داشته باشند، با مشکلاتی همراه بوده است. این مشکلات ناشی از مقدار ماده مؤثره‌ای است که باید با یک پلیمر ناپایدار ترکیب گردد. بسیاری از پلی‌پتیدها در محیط های اسیدی ناپایدارند و لذا قبل از آزاد شدن از کمپلکس خود، تجزیه می‌شوند. این امر مشکل دیگری در راه ساخت چنین سیستم‌هایی است.

● گروه‌های تحقیقاتی متعددی در حال بررسی و مطالعه امکان رساندن پلی‌پتیدها به بدن از طریق پوست می‌باشند.

روش‌های غیرتزریقی

از روش‌های متعددی برای تجویز داروها در انسان استفاده می‌شود. اغلب این روش‌ها برای سیستم‌های خاص دارورسانی پتیدها و پروتئین‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. شناخت خصوصیات فیزیولوژیک محل تجویز، در انتخاب مناسب‌ترین روش تجویز دارو بسیار با اهمیت می‌باشد. دراین مورد می‌توان به نفوذ‌پذیری غشاء و وجود آنزیم‌های تجزیه کننده اشاره نمود. تجویز فرمولاسیون‌های ساده این ماده از طریق مجاری تنفسی می‌تواند غلظت خونی سیستمیک مناسبی را ایجاد نماید. احتمالاً در آینده می‌توان این داروها را از طریق واژینال در موارد خاصی چون پوکی

● بعضی از پلی‌پتیدها مانند سیکلوسپورین (ترکیب سرکوبگر سیستم ایمنی) به میزان زیادی از مجرای گوارش جذب می‌شوند.

می‌سازد. از آنجاییکه پلی‌پتیدهای معمدتاً در آب محلول هستند، لذا نمی‌توانند به سهولت از غشاها زنده عبور نمایند. علاوه براین پلی‌پتیدها در هر دو محیط **in vitro** و **in vivo** ناپایدارند. در داخل بدن آنزیم‌های خاصی نظیر آنزیم‌های موجود در دستگاه گوارش سریعاً پلی‌پتیدها را تجزیه می‌کنند. حتی بدون تغییر در ساختار شیمیائی، تغییرات جزئی در وضعیت فضایی یک پروتئین می‌تواند به غیرفعال شدن آن از نظر بیولوژیکی منجر گردد. لازم به ذکر است که بعضی مولکول‌ها نیز با وجود تغییرات شیمیائی قابل توجه، فعالیت بیولوژیکی خود را بطور رضایت بخشی حفظ می‌کنند. در حالات شدید بیماری استفاده از فرآورده‌های تزریقی پتیدها پذیرفته شده و مورد قبول می‌باشد. البته در اغلب موارد جهت راحتی بیمار می‌توان از فرآورده‌های غیرتزریقی استفاده نمود. امروزه طرح‌های گوناگونی برای تهیه اشکال دارورسانی ویژه پتیدها و پروتئین‌ها وجود دارد. بسیاری از اصول حاکم بر این سیستم‌ها را می‌توان برای داروهای پلی‌ساقاریدی نظریه‌پارین و حتی برای الیگونوکلئوتیدها نیز بکار برد.

تجویز به روش تزریقی

داروهای پلی‌پتیدی را می‌توان بصورت محلول و یا پودر خشک - بخ زده پایدار جهت تزریق تهیه نمود. از قدیمی‌ترین داروهایی قابل ذکر دراین مورد می‌توان به انسولین اشاره نمود که به اشکال مختلف از

استخوان ناشی از یائسگی بکار بود.

برای حصول به مقادیر خونی مناسب می‌توان نفوذپذیری غشاء مخاطی واژن و در نتیجه جذب دارو را با استفاده از یک ترکیب غیرسمی افزایش داد. بهمین ترتیب می‌توان میزان جذب ترکیبات با وزن مولکولی بالا از حفره رکتال نیز، افزایش داد. گروه‌های تحقیقاتی متعددی در حال بررسی و مطالعه امکان رساندن پلی‌پپتیدها به بدن از طریق پوست می‌باشد. برای چنین امری از ترکیبات افزاینده نفوذپذیری و یا روش‌های فنی بسیار خاص مانند ایسترفورز استفاده می‌شود. امکانات دراین زمینه محدود بوده و احتمال دستیابی به روش مناسب برای پلی‌پپتیدهای با وزن مولکولی کم خیلی بیشتر از پروتئین‌ها می‌باشد.

نامناسب و نامنی برای اغلب پپتیدها و پروتئین‌ها بوده و تحت شرایط طبیعی، جذب این مواد بسیار اندرک می‌باشد و یا اصولاً جذبی صورت نمی‌گیرد. پس تعجبی ندارد که در حال حاضر در مطالعات مربوط به سیستم‌های داروسازی، مسئله جذب مناسب و قابل قبول پپتیدها و پروتئین‌ها از طریق روده جای مهمی را به خود اختصاص داده است.

تعدادی از محققین این هدف را فعالانه دنبال کرده و موقوفیت‌هایی را نیز گزارش کرده‌اند جذب پپتیدها از مجرای گوارش به دو حالت ممکن می‌باشد: تجویز مقادیر زیاد آنها و یا تجویز ترکیبات افزاینده جذب و مهارکننده‌های آنزیمی همراه مولکول داروئی موردنظر. این که بتوان دارو را برای مدتی طولانی و به صورت فعال در اختیار بدن قرار داد، خود مسئله‌ای

● تجویز خوراکی پپتیدها و پروتئین‌ها با مشکلات عدیده‌ای مواجه می‌باشد، ولی اعتقاد براین است که این مشکلات حداقل در مورد بعضی پپتیدها و شاید تعداد کمی از پروتئین‌ها قابل حل خواهد بود.

جداگانه و مورد بحث می‌باشد.

موانع جذب:

قبل از وارد شدن به جزئیات بیشتر در تجویز خوراکی و یا از طریق بینی پپتیدها و پروتئین‌ها، بهتر است ماهیت موانع احتمالی موجود بر سرراه دارو در بدن را بشناسیم. این موانع در جدول (۲) شرح داده شده‌اند و در هر مورد نیز روش‌هایی برای غلبه براین موانع و بهبود کیفیت جذب ارائه شده است. ماهیت این موانع از یک روش مصرف به روش مصرف دیگر و از یک مولکول دارویی تا مولکول دارویی دیگر قدری تفاوت دارند.

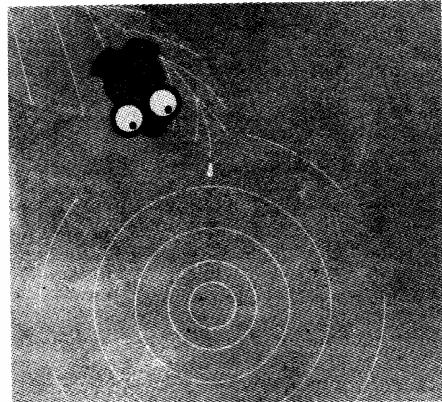
تخربی پپتیدها و پروتئین‌ها توسط آنزیمهای در مجرای

از پاره‌ای جهات بین حفره دهانی (دهان) و پوست شباهت‌هایی وجود دارد. از جمله اینکه هر دو این اندام‌ها منشاء جینی یکسان و در عین حال نفوذپذیری کمی دارند. تنها مقادیر بسیار اندرکی از مواد با وزن مولکولی کم قادرند از مخاط دهان عبور کنند. افزایش جذب از طریق مخاط دهان امکان‌پذیر است اما مسائل ناشی از تغییر حس چشائی و نیز عدم پذیرش یماران، حصول به چنین امری را مشکل می‌سازد. تجویز داروها از طریق خوراکی روش پذیرفته شده می‌باشد. لذا دستیابی به سیستم‌هایی که بتوان داروها را به طور برنامه‌ریزی شده و از طریق خوراکی در اختیار بدن قرار داد، موقوفیت و پیشرفت قابل توجهی به حساب خواهد آمد. متأسفانه مجرای گوارش محیط بسیار

مانع	خط مشی
جذب اندک	استفاده از ترکیبات افزاینده جذب و یا استفاده از مکانیسم هایی که توسط گیرنده ها وساطت می شوند.
کلیرانس سریع	بکارگیری سیستم های دارورسانی bioadhesive استفاده از ترکیبات موکولیتیک فراهم کردن شرایطی برای مقاومت در برابر تخریب و یا استفاده از ترکیبات مهار کننده آنزیم ها
عبور کم از مخاط گوارش	استفاده از اشکالی که مناسب محل جذب باشند (مثلًا کولون) و یا بهبود سیستم دارورسانی (مثلًا آتروسیل)
تخرب توسط آنزیم های درون زا	محل نامناسب یا کم برای ذخیره شدن

جدول ۲: موانع موجود بر سر راه جذب پیتیدها و خط مشی هایی برای غلبه بر این موانع.

گوارش و نیز نفوذپذیری کم مخاط این مجرأ از عوامل تأثیرگذار و مهم در جذب از این طریق می باشند. در طراحی یک سیستم دارورسانی خاص از محل روده کوچک باید عبور سریع داروی مصرف شده از این ناحیه را نیز مورد توجه قرار داد. در روش تجویز از راه بینی، کلیرانس دارو توسط مکانیسم های مژک های مخاطی می تواند یک عامل تعیین کننده باشد. در این حالت تخریب مولکول های دارو در مجرى بینی و یا نفوذپذیری پائین نقش کم اهمیت تری دارند. این امر بخصوص برای ترکیبات با قرار نخواهند گرفت. منحنی غلظت پلاسمایی نسبت به زمان در این روش تجویز نیز معمولاً همانند تجویز وریدی می باشد. فراهمی زیستی پلی پیتیدهای با وزن مولکولی بیشتر از $10/000$ اندک می باشد. با این وجود در مواردی این فراهمی زیستی برای ایجاد اثرات بالینی کفایت می کند. بطور مثال شکل استنشاقی کلسی تونین در بعضی کشورها موجود می باشد که فراهمی زیستی آن حدود ۱٪ است، گرچه با کمک ترکیبات مجاز افزاینده جذب می توان جذب آن را



افزایش داد. اشکال استنشاقی آنالوگ های LHRH زیستی اندک اما کافی دارا می باشدند. شناخت ماهیت مواعنی که سبب کاهش جذب می شوند، اولین قدم در راه بهبود جذب استنشاقی بسیاری از پلی پپتیدهاست. همانطوری که قبل از اشاره شد، بنظر می رسد که در بسیاری از موارد کلیرانس دارو بیشتر از جذب کم آن در پایین بودن فراهمی زیستی دارو دخالت داشته باشد. مواد افزاینده جذب چون املاح صفرایی و مشتقات آتها و نیز پاره ای مواد غیر یونی فعال موجب افزایش جذب مولکول های مانند انسولین می شوند. مسئله مهم این است که با استفاده از چنین ترکیباتی احتمال بروز آسیب در غشاء ای مخاطی وجود دارد. با وجودی که چنین صدماتی ماهیتاً گذرا و کوتاه مدت هستند، ولی ممکن است موجب تحریک مخاط و در نتیجه ناراحتی بیمار گردد. این امر کاربرد این ترکیبات را محدود کرده و تنها در موارد خاصی مانند درمان سرطان از پلی پپتیدها بهمراه ترکیبات افزاینده جذب استفاده می شود. امروزه تلاش می شود تا برای افزایش میزان جذب داروهای پلی پپتیدی مانند انسولین، کله سیستوکینین، کلسی تونین و واژوپرسین از ترکیبات دیگری چون مواد **bioadhesive** استفاده کنند. کاربرد این مواد فراهمی زیستی دارو را تا حد قابل توجهی افزایش می دهد در حالی که موجب بروز آسیب در مخاط بینی نیز نمی گردد. از این روش برای بهبود فراهمی زیستی در تجویز استنشاقی پروتئین هایی مانند هورمون رشد نیز می توان بهره جست. در مورد اخیر با وجودی که جذب دارو تا ۲۰ برابر افزایش می یابد، اما غلظت های پلاسمایی حاصل هنوز در حدی نیستند که اثرات درمانی ایجاد نمایند. در نتیجه امروزه نظرات به کاربرد همزمان یک ترکیب **bioadhesive** و یک ترکیب غیررسمی افزاینده جذب معطوف شده است. بدین

منظور فسفولپیدها ترکیبات مناسبی می باشند زیرا این مواد بسرعت در تمام سلول های بدن متابولیزه شده و برای بدن نیز عاملی خارجی و بیگانه محسوب نمی شوند. علاقه و توجه پژوهشگران به توسعه سیستم های دارورسانی خوراکی برای پیشیدها و پروتئین ها با توجه به سهولت تجویز داروها با این روش قابل درک است. دستیابی به این گونه سیستم ها برای بعضی داروها دور از تصور نمی باشد ولی جهت انجام این امر مکانیسم های برداشت دارو توسط سلول های مخاطی باید کاملاً شناخته شده و نتایج آن به نحوی بکار گرفته شوند تا مصرف مزمن دارو بصورت خوراکی منجر به بروز صدمات بعدی این سلول ها نگردد. ضروری است که بیشتر به جوانب کیفی سیستم های دارورسانی توجه شود تا جوانب کمی آن این امر بدان معناست که رساندن مقادیر کم یک پلی پپتید به طریقی بی خطر و قابل اطمینان بهتر از آنست که مقادیر زیادی از دارو را با روشنی ناشناخته و یا مضر برای مخاط مجري گوارش در اختیار بدن قرار دهیم. این مسئله در تحقیقات مربوط به سیستم های دارورسانی شدیداً مورد بحث و گفتگوست. بعضی از مکانیسم های پیشنهاد شده در زمینه نحوه انتقال پلی پپتیدها از مجرای گوارش اساس علمی شناخته شده ای ندارند، با این وجود در حال حاضر کاملاً مشخص شده است که مقادیر کمی از پپتیدها و پروتئین ها از مجرای گوارش عبور می کنند. در واقع در اروپا یک سیستم دارورسانی خوراکی برای **D AVP** موجود است. با وجودی که فراهمی زیستی این فراورده ظاهرآکمتر از یک درصد است ولی دارای اثر بخشی بالینی می باشد. در مورد اکثر این داروها دستیابی به فراهمی زیستی بالاتر چه از نظر ایمنی و چه از نقطه نظر اقتصادی (مصرف مقدار کمتر دارو) امری ضروری است.

● در حال حاضر روش‌های مختلفی برای طراحی سیستم‌های خاص دارو رسانی در روده بزرگ وجود دارد. قرص‌های پوشش داری که در روده باز می‌شوند، شکل ساده این سیستم‌ها هستند.

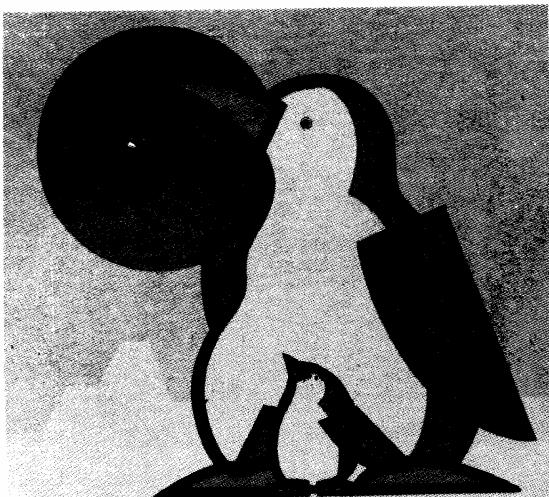
انگیزی بسرعت ترمیم می‌شوند. برای افزایش انتقال بین سلولی می‌توان از ترکیباتی استفاده نمود که پیوند و اتصال بین سلولها را تغییر دهند. ترکیبات شلات کننده و بعضی ترکیبات دیگر قادر به ایجاد چنین تغییری می‌باشند. تعدادی از این ترکیبات برای استفاده در انسان مورد تایید قرار گرفته‌اند. بطور نظری از مکانیسم‌های انتقال فعال نیز باید بتوان برای بهبود جذب پیتیدها و پروتئین‌ها استفاده نمود. اسیدهای آمینه، دی‌پیتیدها، تری‌پیتیدها و بعضی از داروهای واپسته به پیتیدها به روش انتقال فعال جذب می‌شوند. متاسفانه روش جذب دی‌پیتیدها و تری‌پیتیدها برای جذب پلی‌پیتیدهای بزرگتر کارایی نداشته و تلاش‌های انجام شده به منظور استفاده از این روش جهت انتقال مولکول‌های بزرگتر موفقیتی بدنبال نداشته است.

مکانیسم دیگری که مورد مطالعه و آزمایش قرار گرفته است، روش جذب ویتامین B12 می‌باشد. مولکول ویتامین B12 طی یک رشته وقایع پیچیده جذب می‌شود. جذب این ماده که مستلزم وجود فاکتور داخلی است، طبق فرایندی واپسته به گیرنده در روده

بعضی از پلی‌پیتیدها مانند سیکلوسپورین (ترکیب سرکوبگر سیستم ایمنی) به میزان زیادی از مجرای گوارش جذب می‌شوند. ساختمان حلقوی سیکلوسپورین سبب تمایل شدید این دارو برای نفوذ به محیط‌های لیپیدی می‌گردد. اما متاسفانه سایر پلی‌پیتیدها فاقد این ویژگی می‌باشند. برای افزایش جذب گوارشی پیتیدها و پروتئین‌ها خط مشی‌ها و روش‌های مختلفی پیشنهاد شده است. بطور مثال در بعضی ترکیبات، ایجاد تغییرات مولکولی به افزایش جذب کمک می‌کند. اما غالباً حفظ فعالیت بیولوژیکی مولکول ضمن ایجاد تغییرات ساختمانی در آن امری مشکل می‌باشد.

مکانیسم‌های جذب:

پلی‌پیتیدها به چهار روش از مخاط مجري ای گوارش عبور می‌کنند. اکثر داروهای رایج از طریق فرایند انتقال غیرفعال از سد سلول‌های مخاطی عبور نموده و جذب می‌گردد. احتمال انتقال مقادیر زیاد پیتیدها و پروتئین‌ها از این طریق بسیار کم می‌باشد. حالیت زیاد پیتیدها و پروتئین‌ها در آب احتمالاً سبب می‌شود که آنها از بین سلول‌ها و با روش انتقال بین سلولی از جدار مجرای گوارشی عبور نمایند. با استفاده از ترکیبات افزاینده جذب می‌توان انتقال داخل سلولی پیتیدها و پروتئین‌ها را افزایش داد اما بسیاری از این ترکیبات آسیب‌های عمده‌ای در غشاها سلولی بر جای می‌گذارند و این سد حیاتی سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های جدار گوارش در طول روز به علل مختلف آسیب دیده ولی این صدمات بطور حیرت





شکل (۱): نحوه دارورسانی در کولون
با روش Gamma Scintigraph

سیستم لنفاوی می‌رسند. در صحت و مبنای علمی این مسئله باید تردید نمود، زیرا شیلومیکرون‌ها در دیواره روده تولید می‌شوند و قبل از انتقال باید تحت روند متابولیسم و ساخت مجدد قرار گیرند.

جذب در ناحیه کولون:

درنگاه اول بمنظیر می‌رسد که روده کوچک مناسب‌ترین محل برای تحويل پیتیدها و پروتئین‌ها به گردش عمومی خون است. البته این ناحیه به علت سطح وسیع آن از ویژگی‌های بسیار خوبی برای جذب برخوردار است. در عین حال نباید فراموش کرد که

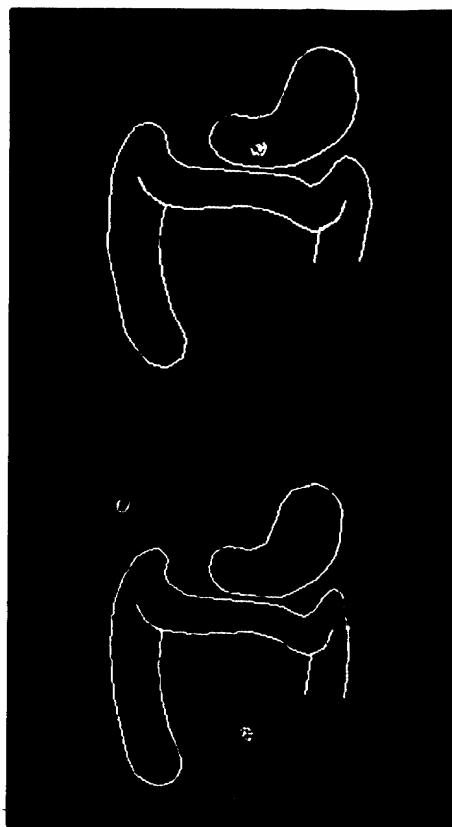
- از عده‌های ترین مشکلات در زمینه بکارگیری پیتیدها و پروتئین‌ها، نحوه رساندن این مواد به محل اثر آنها در بدن است.

کوچک صورت می‌گیرد. یک گروه تحقیقاتی در استرالیا آنالوگ‌های پلی پیتیدی با وزن مولکولی کم مانند LHRH را به ویتامین B12 متصل کرده و از این طریق به مقادیر درمانی قابل قبولی از پلی پیتید در خون دست یافته است. متأسفانه ظرفیت حمل چنین سیستمی بسیار کم می‌باشد. لذا در چنین سیستم‌هایی باید تنها از مولکول‌های دارویی بسیار فعال استفاده نمود، بعضی از محققین معتقدند که ذرات ریز می‌توانند در جذب خوراکی پلی پیتیدها نقش داشته باشند. روش‌های خاصی برای جذب ذرات در نواحی Peyer مجرای گوارش وجود دارد، جذب در این نواحی به کمک سلول‌های خاصی از سیستم ایمنی بنام ماستوپیت‌ها صورت می‌گیرد. مولکول‌های پلی پیتیدها و ذرات مذکور تاحد قابل سنجشی در نواحی Peyer جذب می‌شوند. هرچند در واقع فقط مقدار بسیار اندکی از کل مواد ذره‌دار تجویز شده از طریق خوراکی با این روش جذب می‌شوند. یافته‌های موجود نشان می‌دهند که یک ده هزار ذرات توسط ماستوپیت‌ها برداشت شده و به بافت لنفاوی ناحیه منتقل می‌شوند. جذب اندک این ذرات و سوالات موجود در زمینه چگونگی رسیدن آنها به گردش عمومی خون و آزادسازی محتویاتشان نشان می‌دهد که شاید این ذرات آنقدر هم که تصور می‌شد مؤثر و کارا نباشند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که احتمالاً این ذرات به شکل امولسیون و یا شیلومیکرون (chylomicron) از مجرای گوارش عبور کرده و به

دوره‌ای داروی نشاندار شده با تکنیک gamma scintigraphy (شکل شماره ۲) و اندازه گیری غلظت‌های خونی دارو تحت مطالعه قرار گرفته و اثبات شده است که دارو اختصاصاً در روده بزرگ آزاد شده و از این محل به گردش خون وارد می‌شود. اطلاعات کمی در مورد روش‌های افزایش پایداری پلی‌پتیدها در روده بزرگ و تکنیک‌های بهبود میزان

جذب این مواد در دست می‌باشد.

روش‌های ابداعی که در کشت سلولی و مدل‌های حیوانی مورد تأیید و تصدیق قرار گرفته‌اند، تا حصول به موفقیت در فاز یک مطالعات بالینی راه درازی درپیش دارند. شاید تعجب آور باشد که بگوییم که در این ۱۹۲۵ برای اولین بار یک سیستم دارورسانی حاوی



روده کوچک نقش مهمی در هضم پروتئین‌های رژیم غذایی داشته و در انسان مدت زمانی که یک دارو از معده به کولون می‌رسد بسیار سریع (حدود ۳ ساعت) است. در نتیجه سیستم دارورسانی خوراکی حاوی پپتید، زمان کافی برای تماس با سطح جذب در روده کوچک و رهاسازی محتويات خود را نخواهد داشت. این مسئله بخصوص در موقعی که سیستم حاوی مواد دیگری برای افزایش جذب و بهبود پایداری می‌باشد، قابل توجه‌تر است. در عوض، روده بزرگ (کولون) می‌تواند بهترین محل برای رساندن پپتیدها به بدن باشد. با وجودی که سطح جذب در روده بزرگ کمتر باشد. از روده کوچک است، اما زمان باقیماندن دارو در این ناحیه طولانی‌تر می‌باشد. این زمان در حالت عادی ۱۰-۲۴ ساعت است. مزیت دیگر روده بزرگ فعالیت بسیار کم آنزیم‌های هضم کننده در این ناحیه می‌باشد. این امر سبب می‌شود که محیطی مناسب برای جذب پپتیدها با حداقل میزان تخریب بوجود آید. اثرات زیانبار فلورمیکروبی مجرای گوارش را نباید از یادبرد گرچه شاید بتوان از این میکروب‌ها نیز برای بهبود کیفیت دارورسانی سود جست.

در صورتی که روده بزرگ بعنوان جایگاه تحويل دارو در نظر گرفته شود، باید دو مسئله اساسی رامدنظر داشت: طراحی سیستم خاصی که دارو را در کولون تحويل بدن دهد، پایداری و بهبود کیفیت جذب مولکول دارو، درحال حاضر روش‌های مختلفی برای طراحی سیستم‌های خاص دارورسانی در روده بزرگ وجود دارد. قرص‌های پوشش داری که در روده باز می‌شوند، شکل ساده این سیستم‌ها هستند. انواع اختصاصی قر این سیستم بر مبنای آزادسازی دوره‌ای (Pulsatile) ماده مؤثره و با بهره گیری از محیط‌های منحصر بفرد موجود در کولون از نظر فلورمیکروبی و سایر حالات مشابه طراحی می‌شوند. آزادسازی

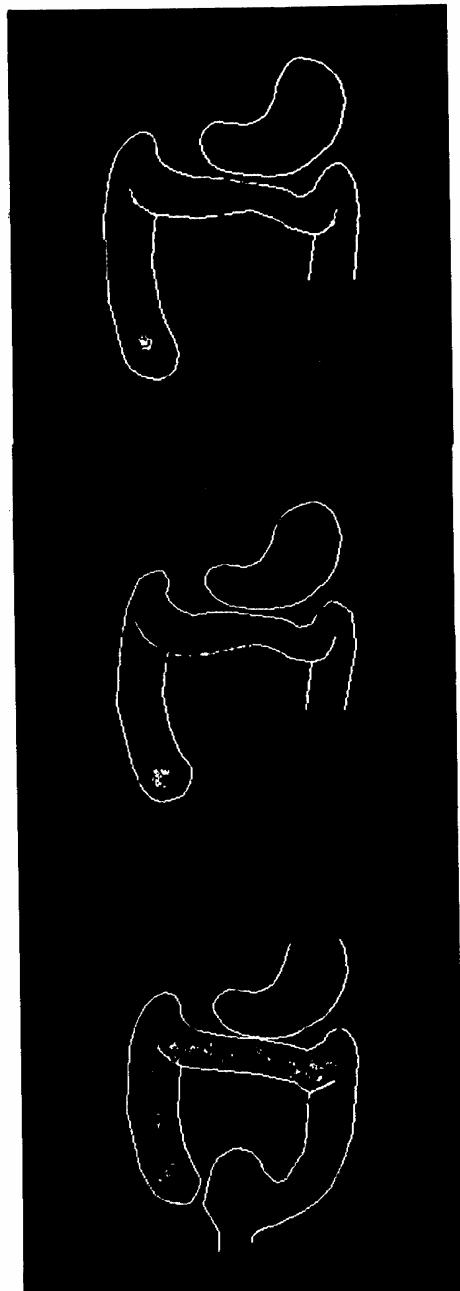
یک ترکیب افزاینده جذب برای مصرف خوراکی انسولین طراحی و مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعات موفق کمی در زمینه دستیابی به سیستم‌های دارورسانی موفق و کارا جهت پپتیدها و پروتئین‌ها در منابع علمی منتشر شده است. بر عکس مقالات بسیاری در نشریات عمومی به چاپ رسیده‌اند که مدعی کسب موقفیت‌های دراین زمینه بوده‌اند. حتی دراین مقالات ادعا شده است که بیش از ۳۰ درصد از پپتید یا پروتئین تجویز شده بطور موقفیت آزمیزی از مجرای گوارش انسان جذب می‌شود. بررسی و موشکافی اطلاعات و یافته‌های محدود موجود نشان می‌دهد که نتایج فوق غالباً در مطالعات کنترل نشده بدست آمده و یا براساس ارزیابی غیرمعتبر فراهمی زیستی استنتاج شده‌اند.

چشم انداز آتی:

در حال حاضر روش‌های مختلفی برای کاربرد غیرتزریقی فرآورده‌های بیولوژیکی حاوی پپتیدها و پروتئین‌ها وجود دارد. روش استنشاقی برای مصرف تعدادی از پپتیدها با موقفیت بکار می‌رود و انتظار می‌رود که چنین سیستم‌های دارورسانی در سالیان آینده برای انسولین و سایر فرآورده‌های بیولوژیکی نیز بکار گرفته شوند. از سوی دیگر تجویز خوراکی پپتیدها و پروتئین‌ها با مشکلات عدیدهای مواجه می‌باشد ولی اعتقاد براین است که این مشکلات حداقل در مورد بعضی پپتیدها و شاید تعداد کمی از پروتئین‌ها قابل حل خواهد بود.

مأخذ:

Davis S. Developing delivery systems for peptides and proteins; scrip magazine;4; 34-38; May 1992



شکل (۲): عملکرد یک سیستم دارورسانی خاص کولون طی یک دوره ۲۴ ساعته با روش Gamma Scintigraphy