

سیستم‌های هوشمند ژل شونده در محل:

سامانه‌ای نوین برای افزایش طول مدت اثر دارو در بدن

دکتر علیرضا همایونی

گروه داروسازی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

سیستم‌های رهش کنترل شده و اهمیت آن‌ها را بیش از پیش نشان می‌دهد. یکی از اهداف اصلی سیستم‌های دارورسانی برقراری ارتباط موثر بین غلظت پلاسمایی دارو و اثرات درمانی آن می‌باشد. در این راستا دستیابی به یک غلظت ثابت از دارو برای مدت زمانی معین در خون و حفظ آن در محدوده درمانی مطلوب به نظر می‌رسد.

طی دو دهه اخیر هیدروژل‌های زیست تخریب پذیر به‌عنوان سیستم‌های نوین دارورسانی کانون توجه بسیاری از محققان و داروسازان شده‌اند. این سیستم‌ها به‌صورت یک محلول دارویی با ساختار نانو میسلی به راحتی تهیه و تزریق شده و پس از قرار گرفتن در بدن به شکل ژل در می‌آیند.

در روش‌های سنتی دارورسانی، دارو در فواصل زمانی مشخص از راه خوردن، تزریق و روش‌های دیگر مصرف می‌گردد. با مصرف متناوب دارو نوسان‌های زیادی به‌صورت دره و پیک، از غلظت دارو، در پلازما ایجاد می‌گردد. به گونه‌ای که هر بار بعد از مصرف، غلظت به‌طور ناگهانی در جریان خون افزایش یافته و در نهایت، دارو متابولیزه و دفع می‌گردد و غلظت آن پایین می‌افتد. از سویی دیگر در برخی بیماری‌ها نیاز به مصرف روزانه و طولانی مدت و حتی دایم برخی داروها بوده و بیمار نیازمند به مصرف دارو به دفعات در طی یک روز می‌باشد. از سویی دیگر، حلالیت کم و ناپایداری داروهای جدید مانند هورمون رشد، آنتی‌بادی‌ها، واکسن‌ها و سایر داروهای پپتیدی نیاز به طراحی

جدول ۱ - انواع هیدروژل‌های هوشمند

Stimulus	Hydrogel	Mechanism
pH	Acidic or basic hydrogel	Change in pH → swelling → release of drug
Ionic Strength	Ionic hydrogel	Change in ionic strength → change in concentration of ions inside gel → change in swelling → release of drug
Chemical species	Hydrogel containing electron-accepting groups	Electron-donating compounds → formation of charge/transfer complex → change in swelling → release of drug
Enzyme-substrate	Hydrogel containing immobilized enzymes	Substrate present → enzymatic conversion → product changes → swelling of gel → release of drug
Magnetic	Magnetic particles dispersed in alginate microspheres	Applied magnetic field → change in pores in gel → change in swelling → release of drug
Thermal	Thermoresponsive hydrogel	Change in temperature → change in polymer-polymer and water polymer interactions → change in swelling → release of drug
Electrical	Polyelectrolyte hydrogel	Applied electric field → membrane charging → electrophoresis of charged drug → change in swelling → release of drug
Ultrasound irradiation	Ethylene-vinyl alcohol hydrogel	Ultrasound irradiation → temperature increase → release of drug

انتقال دارو دارا می‌باشند. از میان هیدروژل‌های پاسخگو به دما، ایزوپروپیل آکریل آمید (NIPPAM) طیف وسیعی از تحقیقات را به خود اختصاص داده است. پلی (N-N-دی اتیل آکریل آمید) PDEAAm نیز به دلیل دارا



شکل ۱ - حالات تغییر فاز هیدروژل در دمای اتاق و بدن

سیستم‌های رهایش کنترل شده زیست تخریب‌پذیر به علت عدم نیاز به خروج ماتریسی توسط جراحی از جایگاه مهمی در بین سیستم‌های دارورسانی برخوردار شده‌اند. از طرفی هیدروژل‌ها به علت محتوای آب زیاد، ساختار نرم، متخلخل و لاستیکی بیشترین شباهت را به بافت‌های زنده دارا می‌باشند و همچنین امکان آزادسازی مولکول‌های درشت پروتئینی، برخلاف سایر سیستم‌های پلیمری، از آن‌ها وجود دارند (۱، ۲).

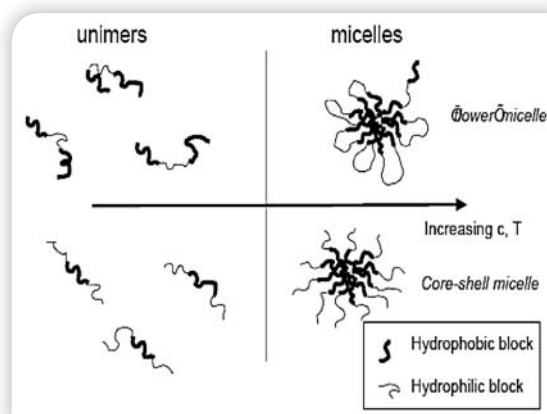
دسته‌ای از هیدروژل‌ها قادر به پاسخ نسبت به تغییر شرایط محیطی از جمله pH، دما و ... می‌باشند. این قبیل سیستم‌ها هیدروژل‌های هوشمند نام دارند (جدول ۱). به دلیل وجود متغیر محیطی دما در بدن هیدروژل‌های حساس به دما مزیت بیشتری را جهت طراحی سیستم‌های کنترلی

مکانیسم تشکیل این ژل‌ها بدین شکل می‌باشد که این پلیمرها دارای بخش‌های هیدروفیل و هیدروفوب توامان می‌باشند. در دماهای پایین پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های هیدروفیل غالب‌تر بوده و میسل‌های پلیمری در وضعیت محلول و نسبتاً جدا از هم قرار دارند، در دماهای بالاتر تداخل‌های هیدروفوب غالب شده و باعث توده شدن و ژل شدن پلیمر می‌شود (شکل ۲).

یکی از سیستم‌های موفق این گروه پلاکسومرها با نام تجاری پلورونیک می‌باشند ولی پلاکسومرها علی‌رغم داشتن خواص بسیار خوب و منحصر به فرد و تاییدیه FDA، زیست تخریب‌پذیر نبوده و ژل آن‌ها پایداری اندکی در بدن دارد.

PLGA از جمله متداولترین پلیمرهای مورد استفاده در سامانه‌های ره‌ایش کنترل شده دارو

بودن دمای محلول بحرانی حد پایین (LCST) در Lower critical solution temperatures در حدود دمای بدن ($32-35^{\circ}\text{C}$) مورد توجه بسیاری از محققان می‌باشد. اگر زنجیره‌های پلیمری هیدروژل با باندهای شیمیایی کراس لینک نشده باشند، به جای خاصیت تورم و چروک‌شدگی از خود خاصیت تغییر فاز Sol (محلول) به gel (ژل)، با تغییر دما، نشان می‌دهند. پلیمرهای سه قطعه‌ای از پلی‌اتیلن اکساید/ پلی‌پروپیلن اکساید PEO-PPO-PEO (Poloxamers) و پلیمرهای قطعه‌ای از پلی‌استرها و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) از متداول‌ترین این سیستم‌ها می‌باشند. این پلیمرها در دمای پایین به صورت محلول‌های نانو میسلی روان و قابل تزریق هستند و با افزایش دما تا 37°C به صورت توده ژل مانند رسوب می‌کنند (شکل ۱).



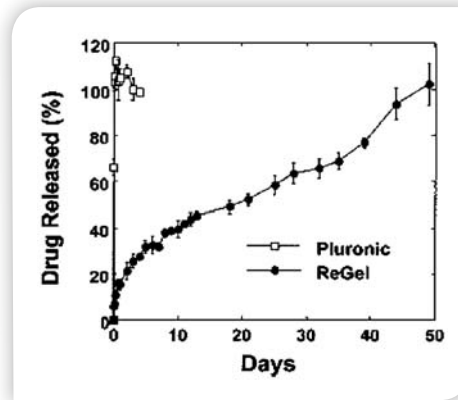
شکل ۲ - مکانیسم شکل‌گیری هیدروژل حساس به دما در دمای بدن

خوبی برای یک سیستم دارورسانی ایده‌آل آهسته رهش هستند. تا به حال سیستم‌های آهسته رهش غیرخوراکی، غالباً سیستم‌های ذره‌ای میکروسفیری بوده‌اند. تهیه این سیستم‌های ذره‌ای و بارگیری دارو در آن‌ها مستلزم هزینه بالایی می‌باشد، در حالی که در این سیستم‌ها فقط با حل کردن دارو در یک محلول نانو میسلی پلیمری (با خاصیت تبدیل سل به ژل)، تهیه می‌شود و سپس با یک تزریق ساده زیرپوستی محلول به بدن وارد می‌شود و در آن‌جا ژل شده و گاهی تا یک ماه، غلظت پلاسما می‌قابل قبولی از دارو را در بدن ایجاد می‌کند. تزریق محلول‌ها کم درد و بی‌عارضه بوده، در حالی که تزریق سیستم‌های ذره‌ای اغلب با ایجاد درد و ندول و تحریک در محل تزریق همراه است. این مورد برای افرادی که می‌خواهند دارو را طولانی مدت و گاهی تا پایان عمر مصرف کنند مانند هورمون رشد و انسولین اهمیت زیادی دارد. مزایای کوپلیمر عبارتند از:

■ محلول در آب می‌باشد، زیست تخریب‌پذیر بوده دارای دمای تغییر فاز به صورت LCST می‌باشد یعنی در دمای پایین (دمای اتاق) محلول و در دمای بدن به شکل ژل در می‌آید. به عبارتی، با افزایش دما از فرم محلول به ژل تبدیل می‌شود.

■ تشکیل ژل در محل تزریق می‌دهد، کلیه واکنش‌ها فیزیکی و از نوع اتصالات هیدروفوب می‌باشد و نیازی به کراس‌لینک‌کننده ندارد (کراس‌لینکرها عمدتاً سمی هستند).

■ داروهای حساس را پایدار کرده و به دلیل ساختار نانو میسلی با هسته هیدروفوب و تاج هیدروفیل حلالیت داروهای کم محلول را ۴۰۰ تا ۲۰۰۰ مرتبه



شکل ۳ - مقایسه رهش داروی پکلیتاکسل از ReGel و Pluronic

بوده و دارای سطح مطلوبی از خواص زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری می‌باشد اما این پلیمر پاسخگو به دما نمی‌باشد و از طرفی آزادسازی پروتئین‌ها از این سیستم به خوبی صورت نپذیرفته و حتی مولکول‌های پروتئینی تخریب و یا مجتمع می‌شوند. بنابراین، پلیمر به صورت کوپلیمر سه قطعه‌ای با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) توسط زنتز در سال ۲۰۰۱ با نام (ReGel) تهیه شد و خاصیت حساسیت به دمایی آن به اثبات رسید. PLGA-PEG-PLGA برخلاف پلاکسومر دارای پایداری مطلوب بوده و نیز زیست تخریب‌پذیر می‌باشد و تا ۶-۴ هفته قادر به کنترل آزادسازی دارو می‌باشد (۳). این ساختارها پس از قرار گرفتن در آب تشکیل نانو میسلی‌های پلیمری می‌دهند که بستر خوبی برای بارگیری انواع داروها می‌باشد. از آنجایی که این سیستم‌ها نسبت به سایر پلیمرها سالم‌تر و ایمن‌تر می‌باشند، کاندیداهای بسیار

فرمولاسیون با دوزی معادل با ۱/۱۰ ماکزیمم دوز قابل تحمل دارو می‌توان به اثر درمانی، معادل با اثر ماکزیمم دوز داروی مصرف شده به صورت آزاد دست یافت.

با تغییر نسبت واحدهای لاکتاید به گلیکولید می‌توان دمای تغییر فاز، مدت زمان رهش دارو و پایداری سیستم نانو میسل را تغییر داد. تاکنون تحقیقات انجام شده در رابطه با این کوپلیمر بررسی آزادسازی داروهای پروتئینی مانند هورمون رشد، داروهای کم محلول مانند ایندومتاسین ۵ - فلوروآوراسیل، تستوسترون و انسولین بوده است (۳).

منابع

1. Ruel-Gariepy ER. In situ-forming hydrogels-review of temperature-sensitive systems. Eur J Pharmaceut Biopharmaceut 2004; 58: 409-426.
2. Chung HJ. Park TG. Thermo-sensitive and biodegradable hydrogels based on stereocomplexed pluronic multi-block copolymers for controlled protein delivery. Controlled Release 2008; 127: 22-30
3. Zenter GM. Ramesh R. S biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water insoluble drugs. Controlled Release 2001; 72: 203-215.

افزایش می‌دهد. ■ به مدت ۶-۱ هفته قادر به آزادسازی کنترل شده دارو می‌باشد و ژل پایداری ایجاد می‌کند.

■ مولکول‌های پروتئینی در این میسل‌های متشکل از کوپلیمر سه قطعه‌ای به خوبی محافظت می‌شوند و برخلاف PLGA به مولکول‌های پروتئینی آسیبی نمی‌رسد.

■ از جمله مزیت‌های قابل توجه هیدروژل‌های PLGA-PEG-PLGA پاسخگو به pH بودن آن علاوه بر پاسخگویی به دما می‌باشد.

به طور کلی، میزان تورم هیدروژل‌هایی که دارای گروه‌های اسیدی و یا بازی می‌باشند، به مقدار زیادی به pH بستگی دارد. از این سیستم‌ها می‌توان برای کنترل آزادسازی داروها در pH خاص و یا محافظت داروهای حساس به pH خاص، استفاده نمود. همچنین آن‌ها را می‌توان در سیستم‌های خود تنظیم آزادسازی انسولین به کار برد. گلوکز توسط آنزیم گلوکورونیداز به اسید گلوکورونیک تبدیل می‌شود، در نتیجه pH محیط اطراف سیستم کاهش می‌یابد. کاهش pH می‌تواند سبب افزایش آزادسازی انسولین از سیستم دارورسانی شده و با افزایش pH، میزان آزادسازی کاهش می‌یابد.

فرمولاسیون Regel / Paclitaxel که توسط زنتر تهیه و بررسی شده بود اکنون با نام تجاری Onco Gel در بازار دارویی وجود دارد و تا پنجاه روز به بهترین وجه شرایط آزادسازی کنترل شده‌ای را فراهم می‌سازد (شکل ۳). کلیرانس آهسته دارو از محل تزریق با کمترین توزیع در سایر اعضای بدن نیز جزو محاسن این سیستم می‌باشد. بنابراین عارضه سیستمیک دارو حداقل می‌باشد. در این