

# پتیدها و پروتئین‌های استنشاقی

ترجمه: دکتر سامان احمد نصرالهی

رئیس تولید اینهالرها، کارخانه افشانه‌های تنفسی، داروسازی جابرین حیان

به دلیل کاربرد درمانی وسیع نمی‌توان از پتیدها و پروتئین‌ها استفاده نمود، هر چند که این کاربرد درمانی به دلیل خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن‌ها بسیار محدود شده است. از این خصوصیات می‌توان به وزن مولکولی بالا و هیدروفیل بودن آن‌ها اشاره نمود که سبب کاهش کارایی درمانی، عبور ضعیف پروتئین‌ها از غشاهای بیولوژیک و ناپایداری آن‌ها در سیستم جریان خون می‌گردد.

با تزریق مستقیم این ترکیبات می‌توان بسیاری از مشکلات مذکور را حل نمود اما باید در نظر داشت که بسیاری از پتیدها و پروتئین‌ها نیمه عمر کوتاهی در سیستم خون بدن دارند و باید چندین نوبت تزریق شوند که این امر عدم همکاری بیمار را در پی خواهد داشت. ضمن این که هزینه تهیه

داروهای پتیدی و پروتئینی که به صورت (دو دسته) بیوداروها طبقه‌بندی می‌شوند، سهم رو به رشدی در بازار فرآورده‌های دارویی دارند. در این بین استفاده از منوکلونال آنتی‌بادی‌ها جهت درمان بسیاری از سرطان‌ها و بیماری‌های اتوایمن واکسن‌های ایمنی علیه بیماری‌های هپاتیت نوع A و B، انسولین جهت درمان دیابت، هورمون رشد جهت درمان بیماری‌های ناشی از کمبود آن و ... بسیار گسترش داشته است. اکثر داروهای مذکور به صورت تزریقی استفاده می‌شوند اما تلاش‌های بسیاری جهت یافتن روش‌های جایگزین به کار گرفته شده است خصوصاً در مورد هورمون‌های پتیدی مانند انسولین - وازوپرسین، کلسی‌تونین LHRH و ...

و تولید فرآورده‌های تزریقی به مراتب بیشتر از سایر اشکال دارویی است. از راه‌های تجویز جایگزین می‌توان به مسیره‌های ترانس درمال، استنشاقی و خوارکی اشاره نمود.

### ■ مشکلات دارورسانی پروتئین‌ها و پپتیدها

مشکلات دارورسانی پروتئین‌ها و پپتیدها کاملاً وابسته به خصوصیات فیزیکی‌شیمیایی آن‌ها است. وزن مولکولی بالا و حلالیت متغیر آن‌ها خصوصاً در وزن‌های مولکولی بیشتر از ۷۰۰ دالتون سبب تأثیر بر روی نفوذپذیری پروتئین‌ها و پپتیدها از میان لایه اپیتلیال می‌گردد. یکی دیگر از این مشکلات عبارت است از: محدودیت پایداری و نیمه عمر پایین این فرآورده‌ها در سیستم جریان خون و سلول‌ها که این مساله ناشی از فعالیت سریع آنزیم‌های پروتئیناز در دگردسیون پپتیدها و پروتئین‌ها می‌باشد. این آنزیم‌ها نه تنها در مجرای گوارش بلکه در شش‌ها پوست و سایر بافت‌ها نیز دیده می‌شوند. در آخر باید این اشاره کرد که پپتیدها و پروتئین‌ها دچار aggregation تغییر کنفورماسیون و جذب سطحی می‌شوند که کارایی آن‌ها را کاهش می‌دهد.

### ■ تهیه اشکال دارویی پایدار از پپتیدها و پروتئین‌های ناپایدار

برخی از ناپایداری‌های ترکیبات پپتیدی و پروتئینی با افزودن ترکیبات پایدارکننده بر طرف می‌گردد. ترکیبات پایدارکننده با مکانیسم‌های مختلفی عمل می‌کنند. افزودن قندها (ترهالوز، ساکروز، مالتوز و گلوکز) یا نمک‌ها (پتاسیم فسفات، سدیم سیترات

آمونیم سولفات) و نیز هپارین سبب پایداری پپتیدها و پروتئین‌ها در دمای بالا می‌شوند. ترکیبات شلاته‌کننده مانند EDTA با تشکیل کمپلکس با پروتئین‌ها و پپتیدها وابسته به املاح فلزی سبب کاهش سرعت دگراده شدن پپتیدها و پروتئین‌ها می‌شوند. از دیگر ترکیبات پایدارکننده می‌توان به سیکلودکسترین‌ها، سورفاکتانت‌های غیر یونی (پلورونیک‌ها)، سورفاکتانت‌های کاتیونی (ستریماید) و سورفاکتانت‌های آنیونی (SDS) اشاره داشت. با افزودن پلیمرهای اینرت مانند PEG و PVP و آلبومین می‌توان پایداری داروهای پپتیدی و پروتئین را در جریان خون افزایش داد (Polymer conjugated drugs). مکانیسم این افزایش پایداری ۱ - افزایش مقاومت ترکیبات بیولوژیک در برابر پروتئولیزها و ۲ - کاهش واکنش‌های ایمونولوژیک و در نتیجه افزایش نیمه عمر دارو می‌باشد.

یکی دیگر از راه‌های کاربردی افزایش پایداری ترکیبات بیولوژیک محبوس نمودن آن‌ها در داخل میکرو و نانوپارتیکل‌ها می‌باشد و بدین ترتیب پپتیدها و پروتئین‌ها را از عوامل مخرب محیطی دور می‌نمایند. در محل اثر دارو ترکیبات پپتیدی و پروتئینی به وسیله مکانیسم‌های انتشار (Diffusion) تورم (Swelling)، فرسایش (Erosion) و تخریب (Degradation) از داخل این پارتیکل‌ها آزاد می‌شوند. علاوه بر این، می‌توان با اصلاح خصوصیات این ذرات دارورسانی به بافت هدف (Target Drug Delivery) را ایجاد نمود. در داروسازی امروز از طیف وسیعی از پلیمرهای طبیعی، نیمه سنتتیک، سنتتیک، دندریمرها، نانو

بسیاری مانند اپیتلیوم آلوئول‌ها، حضور ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی و آنزیم‌های پروتئیناز وجود دارد. در نتیجه، در این مسیر تجویز نیز باید از پایدارکننده‌های پروتئین‌ها و پیتیدها و مهارکننده‌های پروتئیناز در کنار مواد تسهیل‌کننده عبور (Enhancer) استفاده کرد. اندازه ذره‌ای نقش تعیین‌کننده‌ای در دارورسانی ریوی دارد. ذرات بزرگ‌تر از ۱۰ میکرون توانایی ورود به ریه‌ها را ندارند چرا که در مجاری فوقانی تنفسی به دام می‌افتند و ذرات کوچک‌تر از ۱ میکرون نیز بدون جانشینی در آلوئول‌ها با هوای بازدم از ریه‌ها خارج می‌شوند. ذرات با اندازه ۲-۴ میکرون بهترین اثر درمانی را از خود نشان می‌دهند. تمامی فرآورده‌های دارویی که از این روش دارورسانی استفاده می‌کنند در ۳ دسته نبولایزرها (جت یا اولتراسونیک)، MDIs و پودرهای خشک استنشاقی جای می‌گیرند. امروزه با گسترش دانش دارورسانی استنشاقی و تکنولوژی ساخت فرآورده‌های استنشاقی امکان رهایش مقدار بیشتری از ماده‌های دارویی (در گستره میلی‌گرم در مقایسه با میکروگرم) و به دست آوردن کارایی جایگزینی بیشتر از ۵۰ درصد در ریه‌ها در مقایسه با سیستم‌های قدیمی‌تر است. دو دلیل اصلی جهت دارورسانی ریوی پیتیدها و پروتئین‌ها عبارتند از:

- ۱ - تجویز داروهایی که در سایر روش‌های دارورسانی کارایی بالایی ندارند.
- ۲ - جذب سریع فرآورده دارویی برای درمان مورد نظر باشد. از جمله داروهای بیولوژیک استنشاقی می‌توان به انسولین و مشتقات آن، هورمون رشد پیتیدهای رهاکننده هورمون رشد، اریتروپوئیتین و

لوله‌های کربنی و ... به منظور دارورسانی به بافت هدف استفاده می‌شود.

## ■ راه‌های تجویز غیرتزریقی فرآورده‌های پیتیدی و پروتئینی

امروز مرسوم‌ترین روش تجویز فرآورده‌های پیتیدی و پروتئینی تزریق عضلانی یا وریدی آن‌ها می‌باشد. براساس مطالب ذکر شده نیمه عمر فعالیت این ترکیبات در خون بسیار پایین است. بنابراین تجویز متناوب و با دوز بالا جهت اهداف درمانی ضروری به نظر می‌رسد. از طرف دیگر، روش تزریقی همکاری کمتر بیماران را به همراه دارد و پروسه تولید فرآورده‌های تزریقی گران می‌باشد. بنابراین، شرکت‌های بزرگ تولیدکننده فرآورده‌های بیولوژیک با همکاری مراکز تحقیقاتی - دانشگاهی به دنبال راه‌های دیگر تجویز می‌باشند که علاوه بر کارایی درمانی، همکاری بیماران را نیز در پی داشته باشد. از بین سایر روش‌های تجویز در ادامه مقاله به راه‌های دارورسانی استنشاقی پرداخته می‌شود.

## ■ دارورسانی استنشاقی پیتیدها و پروتئین‌ها

□ دارورسانی از مسیر شش‌ها (دارورسانی ریوی)  
دارورسانی از طریق ریه‌ها به دلیل سطح جذب بزرگ (۱۲۰-۸۰ مترمربع)، جریان خون بالا و مداوم، ضخامت کم دیواره آلوئول‌ها و همکاری بیماران بسیار رو به گسترش است. زمان شروع اثر دارو در این روش دارورسانی سریع‌تر از سایر روش‌های غیرتهاجمی تجویز دارو است. خصوصاً در این روش مشکل عبور اول کبدی وجود نخواهد داشت. در ریه نیز سدهای جذب

اینترفرون‌ها اشاره نمود.

مطالعات اولیه در زمینه انسولین استنشاقی مربوط به سال‌های ۱۹۲۴ و ۱۹۲۵ می‌باشد. درست چند سال بعد از کشف خاصیت درمانی انسولین، هر چند مشکل عمده در آن زمان دوز بالای انسولین استنشاقی در مقایسه با انسولین تزریقی بود (۳۰ برابر بیشتر از انسولین تزریقی) اما از سپتامبر ۲۰۰۶ پودر استنشاقی انسولین با نام تجاری Exubera® (تهیه شده توسط کمپانی فایزر با همکاری کمپانی نکتار) وارد بازار شده است که به دلیل فروش پایین در اکتبر ۲۰۰۷ از بازار جمع‌آوری شد. ضمن این که درمان با Exubera سبب ایجاد خطر سرطان ریه در بیماران سابقاً سیگاری می‌نمود. در کنار افول بازار Exubera سایر کمپانی‌ها به دنبال انسولین استنشاقی بودند که می‌توان به همکاری Eli Lilly با Alkermos (AIR® Insulin) و Technosphereinsulin) mankind با Novo Nordisk بر روی AERx Insulin اشاره نمود و تاکنون Technosphere Insulin کمپانی Mannkind وارد فاز III مطالعات بالینی شده است.

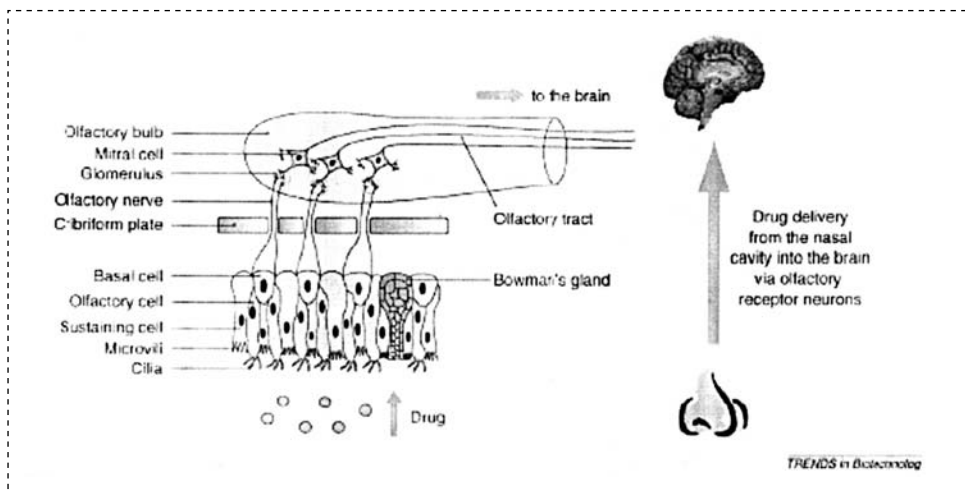
#### □ دارورسانی از مسیر بینی

حفره بینی جهت دارورسانی پپتیدها و پروتئین‌ها دارای مزایای زیادی می‌باشد از جمله نفوذپذیری بالای اپیتلیوم نازال که توانایی جذب ترکیباتی با وزن مولکولی حدوداً ۱۰۰۰ دالتون را دارد و نیز سرعت جذب بالای اپیتلیوم نازال که تا حدودی شبیه اثر تزریق داخل وریدی می‌باشد. هم‌چنین دارورسانی از مسیر بینی به عنوان یک مسیر جایگزین جهت دارورسانی به مغز از طریق

نورون‌های بویایی می‌باشد. دارورسانی به مغز یک مشکل عمده در تحقیقات فارماسیوتیکال می‌باشد چرا که سد خونی مغزی (BBB) نسبت به طیف وسیعی از داروها (شامل آنتی‌بیوتیک‌ها آنتی‌نئوپلاستیک‌ها و داروهای پپتیدی اعصاب مرکزی، نوروپپتیدها) نفوذناپذیر است.

زمانی که دارو در حفره نازال رها می‌شود به سطح موکوس بویایی متصل می‌شود و انتقال دارو به مغز یا مایع مغزی نخاعی (CSF) اتفاق می‌افتد (شکل ۱).

برای مثال vasoactive intestinal peptide (VIP) را می‌توان به سرعت از طریق مسیر حفره بینی به مغز منتقل نمود در صورتی که تزریق داخل وریدی آن بی‌تاثیر است. جذب داروهای پپتیدی و پروتئینی از طریق موکوس بینی را می‌توان به کمک enhancer افزایش داده مانند سیکلورکسترین‌ها / فسفولیپیدها / کیتوزان. هم‌چنین از فرمولاسیون‌های میکروسفر، لیپوزوم و ژل نیز می‌توان جهت target Drug Delivery (دارورسانی هدفمند) و افزایش نفوذپذیری استفاده نمود. با وجود پتانسیل بالا این روش دارورسانی محدودیت‌هایی نیز دارد. به عنوان مثال، با وجود عدم گذار اول کبدی در خصوص پپتیدها و پروتئین‌های دارویی به دلیل حضور طیف (رنج) وسیعی از آنزیم‌های پروتئولیتیک در موکوس حفره بینی و سلول‌های اپیتلیال کارایی این ترکیبات کاهش می‌یابد. هم‌چنین تجویز طولانی مدت دارو از این راه سبب ایجاد واکنش‌های حساسیتی و کاهش جذب فرآورده‌های پروتئینی می‌شود. نکته آخر این که با توجه به شرایط حفره نازال انتخاب



شکل ۱

Suprecur® (آگونیست LHRH) با نام تجاری Suprefact® و Sonafi-aventis اشاره داشت. تهیه شده توسط کمپانی

دوز دارویی از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد و هر دوزی را نمی‌توان استفاده نمود. این شرایط عبارتند از: سطح جذب کوچک‌تر (۱۵۰cm) در برابر سطح جذب شش‌ها (۱۰۰m) و ضخامت بیشتر موکوس در حفره نازال نسبت به سطح آلوئول‌ها. با تمام مشکلات مذکور داروهای پپتیدی در بازار دارویی وجود دارند که از راه نازال تجویز می‌شوند. از این دسته می‌توان به Kryptocur® ساخت کمپانی Sonafi-aventis، Miacalcin® ساخت کمپانی Novartis و Fortical® ساخت لابراتورهای Unigene اشاره نمود که اولی LHRH و دوتای دیگر آخر کلسی‌تونین استنشاقی می‌باشند. از دیگر ترکیبات مورد استفاده می‌توان به دسموپرسین با نام تجاری Desmospray® تهیه شده توسط کمپانی Ferring pharmaceutical و بوسرلین

منبع

Antosova z. Mackova M. Therapeutic application of peptides and proteins: Parenteral forever? Trend Biotechnol 2009; 27(11): 628-635.