



مقدمه‌ای بر آینده سامانه‌های دارورسانی

ترجمه: دکتر رضا نیازی

بخش تحقیق و توسعه شرکت داروسازی حکیم

سال ۱۹۵۲ (Spansule®)، تلاش بسیاری معطوف و متمرکز بر آهسته نمودن آزادسازی مولکول‌های دارویی کوچک، از طریق احتباس آن‌ها در فرمولاسیون‌های حاوی پلیمرهای مشتقات سلولزی و پلی کراس لینک پلیمرها (آکریلیک اسید)، پلیمرهای تزریقی زیست تخریب‌پذیر بر پایه پلی لاکتوگلیکولیک اسید، پلی لاکتیک اسید و یا ایمپلنت‌های تخریب‌ناپذیر بر پایه پلی اتیلن وینیل استات، سیلیکون‌ها، پلی اتیلن‌ها، و سایر پلیمرها شده است. دارورسانی مولکول‌های کوچک دارویی در بازه زمانی چند روزه، چند

فناوری‌های دارورسانی در بهبود برآیند اقدامات حوزه درمان به طرق مختلف، از جمله ارتقای کارایی درمانی، کاهش سمیت، افزایش تحمل و انطباق بیمار و استفاده از مولکول‌های جدید در درمان‌های جدید نقش چشمگیری ایفا نموده و سبب رشد و پیشرفت قابل توجه سیر تکامل درمان، از مولکول‌های کوچک دارویی به نسل‌های جدید درمان شامل پروتئین‌ها، لیپیدها، منوکلونال آنتی‌بادی، نوکلئیک اسید و حتی سلول‌های زنده، همگام با نیازهای موجود شده‌اند. از آغاز پیشرفت‌های فناوری رهش پیوسته دارو در

هفته و حتی ماه از طریق این پلیمرها ممکن شده و به دنبال آن کاهش دفعات مصرف دارو و بهبود پایداری و انطباق بیمار به درمان را موجب شده است. مسلماً طولانی تر کردن اثر سامانه‌های دارورسانی کمک شایانی به درمان و مدیریت جنبه‌های مختلف یک بیماری خواهد داشت. برای مثال تاییدیه اخیر FDA جهت *Apretude*[®] که شکل قابل تزریق طولانی اثر کابوتگراویر (*Cabotegravir*) به‌عنوان یک آنتی‌وایرال می‌باشد، پتانسیل‌های قابل توجه دارورسانی طولانی اثر را برای پیشگیری قبل از مواجهه در HIV و سایر بیماری‌های عفونی نشان می‌دهد. همچنین استفاده از سامانه‌های طولانی اثر با هدف دارورسانی مستقیم در موضع، بهبود روند درمان به دلیل تغییر ویژگی‌های فارماکوکینتیک دارو را در محل مورد نظر به دنبال داشته است. *Zilretta*[®] یک کورتیکو استروئید با فرمولاسیون تزریق داخل مفصلی در قالب میکروسفر برپایه پلی‌لاکتو گلیکولیک اسید می‌باشد که با شکل آزاد آن، طی چند هفته بعد از تزریق مقایسه شده است و افزایش قابل توجه سطح دارو در مفصل زانو و بهبود کارایی درمانی را به دنبال داشته است. همگام با رویکردهای فوق، نانوذرات به‌عنوان یک روش موثر نوظهور، توزیع زیستی بهتر مولکول‌های دارویی کوچک، طولانی‌تر شدن نیمه عمر دارو در گردش سیستمیک و ارتقای هدفمندی بافتی را در پی داشته است. اگر چه تمرکز اغلب نانوذرات

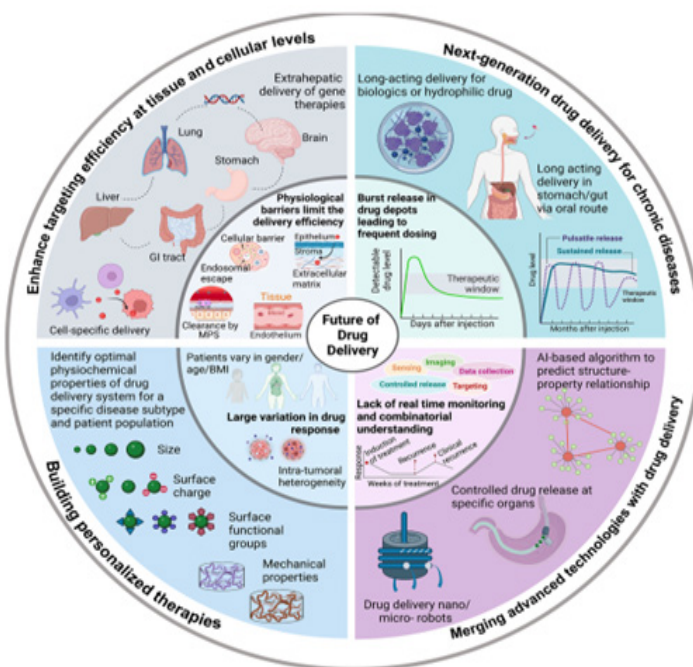
بر دستیابی به دارورسانی هدفمند در تومورها می‌باشد، فرآورده‌های تایید شده مانند *Doxil*[®] و *Abraxane*[®] در ابتدا به جای اثر بخشی بهتر بر کاهش عوارض جانبی و طولانی کردن زمان گردش سیستمیک تمرکز داشتند. همگام با سایر پیشرفت‌ها در چند دهه گذشته، تلاش‌های ارزشمندی با هدف دارورسانی ماکرومولکول‌ها و بیولوژیک‌ها صورت گرفته است. پلی‌اتیلن گلیکول کونژگه شده به پروتئین سبب افزایش زمان گردش سیستمیک آن شده و همین موضوع تاکنون توسعه ۲۰ فرمول دارای پروتئین‌های پگیله شده را به دنبال داشته است. سال ۲۰۱۸ در مطالعه دیگری *SiRNA* به شکل موفقیت‌آمیز با استفاده از نانو ذرات لیپیدی، به کبد دارورسانی گردید (*Onpatro*[®]) و به دنبال آن فناوری دارورسانی به شکل نانو ذرات در فرمولاسیون اغلب واکسن‌های mRNA، که در پاندمی کووید-۱۹ مطرح بود، مورد استفاده قرار گرفت. تلاش‌های ارزشمند صورت گرفته در هفت دهه گذشته، فناوری‌های دارورسانی بسیار مهمی را به منظور عبور از انواع سدهایی که جهت داروهای جدید در بافت‌ها و سلول‌های هدف آن‌ها مطرح بود، خلق کرده است. به همین دلیل چشم‌انداز و آینده فناوری‌های دارورسانی روشن و امیدوارکننده به نظر می‌رسد و پیش‌بینی می‌شود طبق بررسی‌های به عمل آمده بازار جهانی دارورسانی فارماسیوتیکال با نرخ رشد مرکب سالانه ۵/۹ درصد تا سال

۳. توسعه فناوری‌های دارورسانی براساس درمان شخصی‌سازی شده^۳

۴. دارورسانی از طریق فناوری‌های پیش رفته نوظهور شامل: Machine learning، هوش مصنوعی (AI)، فناوری‌های بی سیم و نرم‌افزارهای الکترونیک پرداخته خواهد شد. مسلماً توفیق در این مسیرها منوط به تلاش متمرکز مجموعه‌ای از دانشمندان و محققان بین رشته‌ای، با حمایت قوی آژانس‌های تامین مالی، سرمایه‌گذاران، گروه‌های کارآزمایی بالینی و سایر ذینفعان کلیدی خواهد بود.

۲۰۲۶ به عدد ۲۲۰۶/۵ میلیارد دلار خواهد رسید. علاوه بر توجه فناوری‌های دارورسانی به انتقال دارو و نگهداری غلظت درمانی آن در محل بیولوژیک مورد هدف، در آینده به موضوعات کلان و مهم دیگری نیز شامل:

۱. هدفمندی بیشتر در سطح بافت و سلول و افزایش دارورسانی مولکول‌های دارویی با عبور از سد‌های مغزی، روده‌ای، پوست، ریه‌ها و واژن
۲. توسعه نسل بعد فناوری‌های دارورسانی طولانی اثر به منظور بهبود شاخص‌های فارماکوکینتیک و دستیابی به رهش ضربانی^۲ برنامه‌ریزی شده در بستر زمان



شکل ۱- آینده دارورسانی و چالش‌ها مرتبط با آن

۱: هدفمندی بیشتر در سطح بافت، سلول و افزایش دارورسانی مولکول‌های دارویی با عبور از سدهای آناتومیک و فیزیولوژیک

همگام با افزایش آگاهی از بیولوژی و پاتوفیزیولوژی بیماری، هدف‌های جدید جهت دارورسانی موثرتر کشف خواهند شد، اما غالباً در مراحل انتهایی توسعه دارو به دلیل ناکارآمدی در هدفمندی، فرمولاسیون مورد نظر با شکست مواجه می‌شود. غلبه بر سدهای آناتومیک و فیزیولوژیک و دستیابی به دارورسانی هدفمند در سطح بافت و سلول، مستلزم آگاهی و فهم عمیق‌تر از چگونگی تداخلات ترکیبات مورد استفاده در دارورسانی با ماتریکس بیرون سلولی، چگونگی مسیر رسیدن به سلول هدف و آرایش مختلف انواع سلول‌ها در بافت هدف مانند سلول‌های MPS⁴ و سدهای اندوتلیال، خواهد بود. در بحث دارورسانی از طریق تجویز مستقیم موضعی، اگر چه محدود به اعضا و به عنوان یکی از آسان‌ترین مسیرها جهت دارورسانی به بافت آسیب دیده است، همچنان در غلبه بر سدهای آناتومیک و فیزیولوژیک موجود در بافت مورد نظر توفیق کامل حاصل نشده است. برای مثال، مخاط موجود در ریه‌ها و روده‌ها یک سد بزرگ می‌باشد که بر دارورسانی تنفسی و گوارشی تأثیر بسیار زیادی دارد. ماتریکس بیرون سلولی و استروما^۵ در ریز محیط تومور^۶ نفوذ سامانه‌های دارویی و کارآیی پیش‌بینی شده ایمونوتراپی را محدود می‌کند. به همین دلیل است که موفقیت

رویکردهای نوآورانه در گرو غلبه بر چنین سدهایی می‌باشد. برای مثال، دارورسانی رباتیک از طریق کپسول‌های خوراکی^۷ که اخیراً توسعه یافته با پاک‌سازی لایه مخاطی روده، بهبود تماس، اختلاط و قرارگیری دارو در موضع سبب افزایش سطح جذب آن شده است، اما هدفمندی سیستمیک با استفاده از نانوذره به دلیل حذف آن توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و تجمع آن در کبد همچنان چالش برانگیز می‌باشد. در رویکردی دیگر، بحث کونژگه شدن لیگاندهای هدفمند به مولکول‌های کوچک به دلیل دستیابی به هدفمندی سیستمیک، اگرچه اثبات شده و نتیجه آن را در کارکرد بالینی موفق کونژوگه شدن آنتی‌بادی - دارو مانند تراستوزومب مشاهده می‌کنیم، این الگو در نانوذرات به دلیل حذف آن‌ها از طریق پروتئین کرونا^۸ غیر موثر بوده است، که این موضوع می‌تواند مانع بزرگی در دستیابی به Gene delivery موثر در بافت‌های خارج کبدی باشد. کونژگه شدن مشتقات آب‌گریز شامل کلسترول، آلفا-توکوفرول، DNA/RNA Hetero duplex Oligonucleotide نشان داده است، نفوذ از طریق سد خونی مغزی پس از تزریق زیر جلدی و داخل وریدی در مایس و رت را ارتقاء خواهد داد. کپسول‌های خوراکی حاوی میلی اینجک‌تورهای دوزبندی شده توانسته‌اند نوکلئیک اسید را به بافت معده در خوک برسانند. با این حال، تلاش‌های بیشتری به منظور توسعه رویکردهای نوین دارورسانی

است، چالش محسوب می شود. اگر چه فرمولاسیون های تزریقی زیست تخریب پذیر ایده آل هستند، در اغلب اوقات چالش رهش ناگهانی دارو را به همراه خود دارند. این موضوع برای داروهای با پنجره درمانی باریک به دلیل آزادسازی دارو از فرمولاسیون در زمان کوتاه تر یک مشکل جدی محسوب می شود. به همین علت تحقیقات آتی باید بر توسعه فرمولاسیون های تزریقی طولانی اثر جدید مناسب داروهای هیدروفیل و بیولوژیک، که آزادسازی ناگهانی دارو را کاهش می دهند، متمرکز باشد. دارورسانی طولانی اثر از راه خوراکی نیز پیشرفت هایی را آغاز نموده است. کپسول های یک بار در هفته خوراکی، قرص ستاره ای^۹ مماتین و فرم آهسته رهش ریسپریدون از نمونه های موفق دارورسانی طولانی اثر از راه خوراکی هستند. نسل بعدی سامانه های دارورسانی طولانی اثر قابلیت کنترل دقیق تر کینیتیک رهش را نسبت به رهش پیوسته با سرعت ثابت خواهد داشت. این سامانه ها مزایای منحصر به فردی برای بیماری های مانند آسم، دیابت، هیپرکلسترومی، که الگوی قابل پیش بینی دارند، خواهد داشت و با زمان بندی دارورسانی می تواند سبب دستیابی به برون ده درمانی بهتر شود. فناوری های موجود در بازار مانند Pulsin cap، Diffucaps، CODAS، OROS و Pulsystem دارای رهش ضربانی هستند، اما محدود به مولکول های دارویی کوچک می باشند. در کارهای تحقیقاتی اخیر

برای Gene delivery هدفمند به بافت های خارج کبدی شامل: مغز، روده، ریه ها و واژن لازم می باشد. به همین دلیل توجه سامانه دارورسانی در آینده باید بر توزیع در سطح سلولی بافت هدف که یکی از نتایج مهم آن کارایی چشمگیر ژن درمانی خواهد بود، متمرکز باشد.

۲: نسل بعدی دارورسانی بیماری های مزمن

پایبندی ضعیف بیمار به دارودرمانی چالش دیرینه ای است که امروزه به عنوان یک بحران در حوزه سلامت عمومی سبب مرگ و میر قریب به ۱۲۵۰۰۰ مورد در سال و تحمیل هزینه سالانه بالغ بر ۱۰۰ میلیارد دلار می شود. فرمولاسیون های دارورسانی طولانی اثر که رهش پیوسته دارو را ممکن می سازند، جهت بیماری های مزمن که درمان آن ها گاهی اوقات سال ها به طول می انجامد و یا بیمارانی که دسترسی محدود به خدمات مراقبتی درمانی دارند، حیاتی تلقی می گردد. در حال حاضر، FDA جهت ۶۳ فرآورده دارویی طولانی اثر بازار تاییدیه صادر کرده که ۲۲ مورد آن بر پایه فرمولاسیون های زیست تخریب پذیر می باشند. ایمپلنت های تخریب ناپذیر اگرچه رهش کنترل شده دارو را در مدت زمان طولانی تری نسبت به ایمپلنت های فرم تزریقی زیست تخریب پذیر فراهم می آورند، که جهت خروج ایمپلنت نیاز به جراحی می باشد و در مواقعی که دسترسی به خدمات مراقبتی، بهداشتی و درمانی پایین

خواهد بود. توسعه سامانه‌های دارورسانی آینده با این محوریت باید به متغیرهای بیمار-بیمار هم از جمله شاخص‌های مهم سن بیمار (کودک، بزرگسال و یا سالمند)، نیازمندی به فرمولاسیون‌های با رهش پیوسته و یا رهش ضربانی دارو، شیوه زندگی بیمار، تفاوت‌های موجود در سدهای بیولوژیک بین بیماران مختلف، توجه داشته باشد. اخیراً از فناوری‌های *Machin learning* و پروتئوگرافی^{۱۱} به منظور تشریح چگونگی برهمکنش نانوذرات مهندسی شده با ترکیب پروتئین کرونا استفاده شده، که به شناسایی انواع پروتئین‌ها در بیماران کمک نموده است. سامانه‌های دارورسانی در آینده نیاز دارند با ارزیابی کامل، درک بهتری از ویژگی‌های فیزیکیوشیمیایی موثر در عبور از سدهای آناتومیک و فیزیولوژیک در ساب تیپ‌های یک بیماری خاص و جمعیت بیماران، برای توسعه برنامه دارورسانی شخصی‌سازی شده داشته باشند. برای مثال، فیزیولوژی عروقی بین بیماران متفاوت می‌باشد که بر توزیع و دارورسانی سیستمیک نانوذرات تجویز شده اثرات بسیار زیادی خواهد گذاشت. تزریق مستقیم در مفصل‌های زانو می‌تواند در سامانه‌های دارورسانی داخل مفصلی اثرگذار باشد، اما بسته به این که بیمار در کدام مرحله از بیماری پوکی استخوان باشد، اثرگذاری به دلیل سطح فعالیت فیزیکی بیمار متفاوت خواهد بود. بنابراین، توجه به موضوعاتی همچون ناهمگونی در شاخص‌های طراحی سامانه‌های دارورسانی ضروری می‌باشد.

از میکروپارتیکل‌هایی که می‌توانند دوزهای چندگانه یک واکسن را در یک بازه زمانی طولانی و پیوسته از طریق یک تزریق فراهم آورند، استفاده شده است. چنین رویکردهایی در اغلب واکسن‌های با تزریق چندگانه مانند سرخک، کووید-۱۹ و مسلما در مواردی که دسترسی منظم به مراقبت‌های درمانی وجود ندارد، مفید و حائز اهمیت خواهند بود. تصور می‌شود که در آینده سامانه‌های دارورسانی با رهش ضربانی که می‌توانند آزادسازی طولانی مدت را با ریتم بیماری‌های مزمن مختلف تطبیق دهند، توسعه خواهند یافت.

۳: طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده (Personalized therapy)

رژیم‌های درمانی یک بیماری جهت بیماران مختلف پاسخ و کارایی یکسانی ندارند. ناهمگونی بیماری در بین بیماران مختلف که با شرایط مختلف فیزیولوژیک در بیمار ترکیب شده، نیاز هرچه بیشتر به درمان‌های شخصی‌سازی شده را روشن می‌نماید. برای مثال، پاسخ بیولوژیک تمامی بیماران التهابات آسمی تیپ ۲ و بیماری التهابی گوارشی (BOWI) به درمان یکسان نخواهد بود. در مطالعات دیگری مشخص شده، ناهمگونی^{۱۲} تومور بین بیماران مختلف سبب درمان غیرمؤثر در زیر مجموعه‌ای از جمعیت بیماران می‌شوند. بنابراین، توجه درمان‌های آتی معطوف به توسعه و ایجاد برنامه درمان شخصی‌سازی شده براساس نیاز فردی بیمار

دارو و یک ریزپردازنده جهت کنترل پمپ و سنسورهای pH و دما می باشد. در مطالعه دیگری قرص ربائیک حاوی اتواینجکتورهای مایع سبب ارتقای فراهم زیستی لیپیدها و پروتئین ها تا ۸۰ درصد از مسیر خوراکی شده اند. توسعه فناوری Chip-to-cloud همراه با میکروچیپ های ایمن مقرون به صرفه از نظر انرژی در دسترهای دارورسانی طولانی اثر سبب دسترسی یکنواخت و پیوسته اطلاعات مورد نیاز پزشک و بیمار، به منظور پایش الگوی رهش دارو و تنظیم آن خواهند شد. به عنوان مثال، برنامه ریزی براساس کامپیوتر و به شکل بی سیم به منظور تایید عملکرد صحیح دارورسانی میکروچیپ ها، برای مقادیر بسیار کم (میکرو گرم) یک داروی ضدپوکی استخوان که یک بار در روز مصرف می شود تا ۳ هفته قابل انجام است. انتظار می رود در آینده استفاده از تجهیزات موبایل و apps به منظور به دست آوردن داده ها، بتواند کمک شایانی به شناسایی روندهای مهم و حیاتی از جمله میزان پایداری بیمار به رژیم های درمانی داشته باشد که سبب افزایش بهره وری اقدامات درمانی خواهد شد. اگر چه ترکیب این فناوری های پیشرفته با دارورسانی مفید و جالب توجه می باشد، پیشرفت و استفاده از آن در حوزه بالین منوط به فهم و درک عمیق تر فرآیندهای بیولوژیک از جمله: تداخلات ربات ها با اعضا و سلول ها و مکانیسم حرکتی آن ها و الگوریتم ها مورد نیاز جهت کنترل متغیرهای محیطی می باشد.

۴: فناوری های پیش رفته و نوظهور در دارورسانی:

همان طور که هوش مصنوعی و Machine learning^{۱۲} در تحقیقات زیست پزشکی تأثیر شگرفی نهاده است، می تواند در توسعه دارورسانی مستحکم پتانسیل های جدیدی را ارائه نماید. هوش مصنوعی می تواند یک ابزار قوی در ایجاد رابطه بین ساختار- عملکرد، شاخص های فرمولاسیونی و کینتیک آزادسازی دارو باشد و در دستایی به عملکرد بهینه سامانه دارورسانی کمک کننده باشد. برای مثال، مدل های کامپیوتری آبشاری (Cascade) به منظور پیش بینی انتشار دارو از فرمولاسیون های مختلف مخاط چسب می تواند کاربرد داشته باشد. علیرغم پتانسیل بالای انتقال و استفاده در دارورسانی، هوش مصنوعی هنوز مسیری طولانی جهت کاربرد در دنیای واقعی دارد. تلاش های صورت گرفته در آینده به منظور بهبود تفسیرپذیری و فراهم نمودن رهنمون جهت مدل های انتخاب Machine learning و بهبود کیفیت داده های جمع آوری شده، با هدف فهم کامل پتانسیل هوش مصنوعی در دارورسانی حیاتی خواهد بود. رویکرد مفید و جالب توجه دیگر این عرصه ترکیب دارورسانی با نرم افزارهای الکترونیک، سنسورها، چیپ ها، منابع تغذیه داخلی و خارجی، میکرو و نانوبات ها می باشد. برای مثال Intelli cap (AAPS) یک دستگاه انتقال خوراکی بی سیم است که شامل یک موتور با قابلیت آزادسازی

نتیجه گیری

عرصه دارورسانی، آینده جالب توجه و روشنی خواهد داشت و همگام با روند تغییر رویکردهای درمانی جاری از مولکول‌های کوچک به ماکرو مولکول‌ها و بیولوژیک، سامانه‌های دارورسانی به رشد خود ادامه خواهند داد. پیشرفت‌های مذکور در حوزه فناوری سبب ارتقای پایداری ترکیبات بیولوژیک و رهش پیوسته آن‌ها در بستر زمان و بهبود کارایی دارورسانی با عبور از سدهای پیچیده بیولوژیک را به دنبال خواهد داشت. در آینده سامانه‌های دارورسانی با افزایش کارایی و هدفمندی، قابلیت برنامه‌ریزی و پاسخ به علایم بیولوژیک را خواهند داشت و به‌صورت یکپارچه سبب ساده‌سازی تفاسیر بالینی مورد نیاز پزشک و سایر ذینفعان خواهند شد. فناوری‌های حوزه مراقبت و درمان علاوه بر افزایش دقت و کارایی درمان، بر استفاده آسان

و مقرون به‌صرفه بودن آن نیز تأثیر خواهند داشت. در حال حاضر، اغلب درمان‌های نوین علیرغم خاصیت درمانی مناسب، تنها جهت افرادی که توانایی مالی استفاده از آن‌ها را داشته باشند، کارکرد دارند. کاهش هزینه مراقبت سلامت برای درمان‌های جدید فارماسیوتیکال، به جای انتظار چند ساله جهت تولید فرم‌های ژنریک آن، تأثیر شگرفی بر دسترسی عموم جامعه مخصوصاً افرادی که دسترسی آسان به اقدامات مراقبتی و درمانی ندارند، خواهد داشت. سیر نوآوری‌ها، بسترها و تلاش‌های مرکب در حوزه فناوری‌های دارورسانی با هزینه ساخت بسیار کمتر، حرکتی مطلوب در جهت ایجاد عدالت و دسترسی یکسان به خدمات مراقبتی و درمانی می‌باشند، که در حال حاضر به‌عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های مطرح شده در این حوزه است.

زیر نویس

1. Compound Annual Growth Rate
2. Pulsatile release
3. Personalized therapy
4. Mononuclear Phagocyte System

۵. استرومای یک کارسینوما، بافت همبند زیر تیغه پایه است. که شامل فیبروبلاست‌ها، ECM، سلول‌های ایمنی و سایر سلول‌ها و مولکول‌ها است..

۶. Tumor microenvironment محیط اطراف تومور می باشد که شامل رگ های خونی اطراف آن، سلول های ایمنی، فیبروبلاست ها، و ماتریکس خارج سلول (ECM) است.

7. Robocap

۸. هنگامی که نانوذرات با پروتئین ها در محیط های بیولوژیکی برهم کنش می کند، توسط لایه ای غنی از پروتئین که در اطراف نانوذرات تشکیل گردیده و "protein corona" نامیده می شود، احاطه خواهند شد.

9. Stellate pill

10. Heterogeneity

۱۱. شناسایی سیستماتیک و کمی سازی کامل پروتئین های (پروتئوم) یک سیستم بیولوژیکی می باشد.

12. Artificial intelligence

منبع

Gao J. Karp JM. Langer R. Joshi N. The Future of Drug Delivery, Chem Mater 2023; 35(2): 359–363.