



نظری بر تکنیک‌های نوین

فرمولاسیون داروها

مقدمه

محققین را در جهت کاهش عوارض دارویی و بهبود اثربخشی بخود معطوف داشته‌اند. در این مقاله نگرشی کلی به این تلاشها خواهیم داشت تا بتوانیم وضعیت حاکم بر اشکال دارویی آتی را بیشتر مجسم سازیم. ۱- لزوم برقراری غلظت سرمی دارو در یک حد ثابت:

بطورکلی برقراری اثرات درمانی مطلوب زمانی میسر میگردد که دارو با غلظت مشخصی در بدن وجود داشته باشد. این غلظت وابسته بنوع دارو بوده و در برخی موارد در افراد مختلف حدود متفاوتی دارد. در صورتیکه غلظت دارو از این حد فراتر رود، اثرات

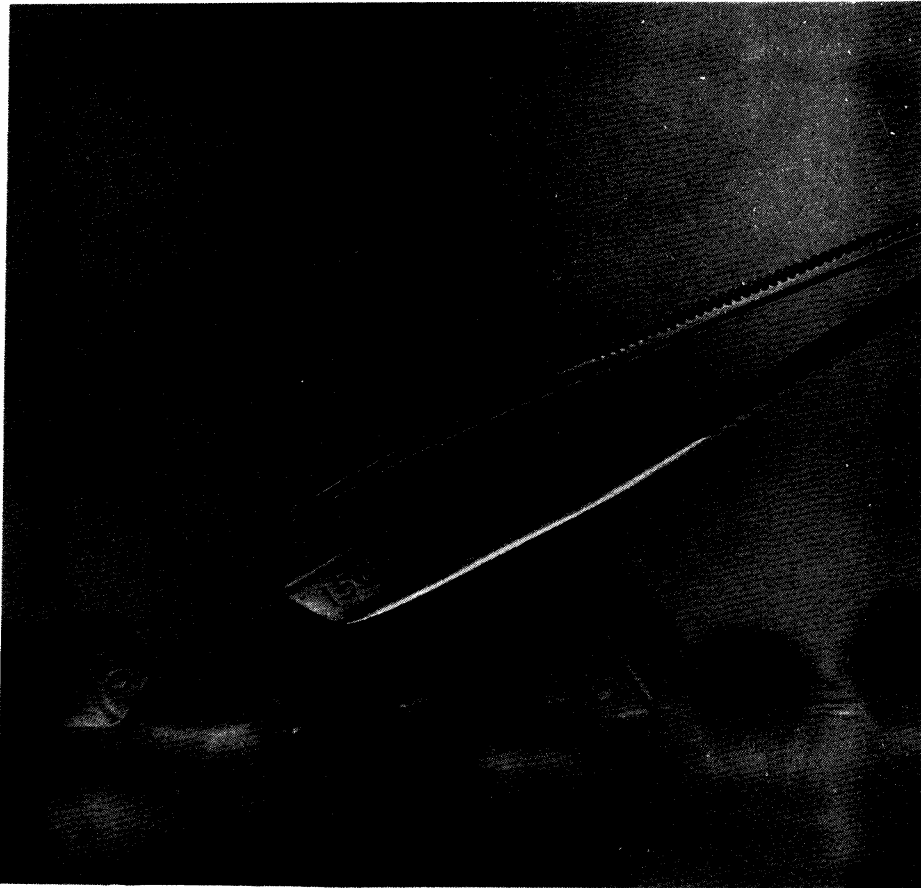
مواد دارویی بندرت به همان صورت اولیه بلکه بشکل فرآورده‌های حاوی ماده دارویی^۱ بمصرف میرسند. با توجه به این موضوع که در سالهای اخیر پیشرفتهای سریع و باورنکردنی در نحوه ساخت و ارائه این فرآورده‌ها صورت گرفته، دیگر نمیتوان تجویز دارو به بیماران را همواره توسط فرمهای ساده دارویی و نیز بدون در نظر گرفتن شرایط ویژه بیمار همچون سن، وزن، نحوه تغذیه و چگونگی کار کلیه و کبد توضیح داد. در این میان سیستمهای نوین دارورسانی آباکنترل دقیق میزان داروی تجویزی در طول مدت مشخص، و اثرات بیشتر در بافتهای هدف^۲، سهم عمده‌ای از تلاشهای

* گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی
دانشگاه علوم پزشکی تبریز
* گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی
دانشگاه علوم پزشکی تبریز

- 1 - Dosage Forms
- 2 - Novel Drug Delivery Systems
- 3 - Target Tissue

فرآورده دارویی و ورود آن به جریان خون که غالباً "کینتیک نوع درجه اول است، غلظت دارو در طول مدتی که دارو بطور مداوم مصرف میشود حالت نوسانی دارد. عبارت دیگر، در ابتدای مصرف هر دوز بدلیل جذب سریع،

ناخواسته دارو بروز می نماید و چنانچه غلظت دارو از این حد پایینتر قرار گیرد اثر درمانی حاصل نمیگردد. هدف از تنظیم دوز دارو، تثبیت غلظت آن در محدوده بین بروز اثرات سمی و محو اثر درمانی است. دستیابی به



غلظت بطور مشخص بالا میرود و سپس بدلیل کاهش سرعت جذب که ناشی از کم شدن دارو در محل جذب است، سریعاً "کاهش پیدا میکند. این امر در مورد تمام فرآورده های دارویی معمول بجز اینفیوژن وریدی مصداق دارد. در صورتیکه بتوان به هر طریق روند جذب دارو را کنترل نمود و ورود آنرا به جریان

این هدف در فرآورده های دارویی رایج^۴ تنها از طریق یک رژیم دارویی^۵ که در آن دارو با فواصل مشخص و دوز لازم تکرار میشود میسر است. با توجه به روند آزاد شدن دارو از

4- Conventional Dosage Forms

5- Dosage Regimen

خون بصورت درجه صفر درآورد، نوسانات یاد شده در غلظت سرمی به حداقل خواهد رسید. با کاهش این نوسانات اثرات ناخواسته‌ای که بدلیل افزایش در غلظت سرمی امکان وقوع داشتند، به حداقل میرسند.

● محدودیت ورود داروهای جدید به بازار داروئی از عواملی است که روند توسعه سیستمهای درمانی جدید با داروهای موجود را شدت بخشیده است.

محدودیت ورود داروهای جدید به بازار داروئی از عواملی است که روند توسعه سیستمهای درمانی جدید با داروهای موجود را شدت بخشیده است. این محدودیتها بدلیل وضع مقررات سنگین در ارائه داروهای جدید پیش آمده است و موجب افزایش هزینه‌های تحقیقاتی داروهای جدید گردیده است.

۲- طرق دستیابی به سیستمهای درمانی جدید اولین مورد قابل ذکر در مورد سیستمهای درمانی نوین کنترل آزادسازی دارو توسط این فرمهاست. تکنیکهای مختلفی بدین منظور بکار گرفته شده است. در برخی از این تکنیکها دارو را در داخل یک پلیمر غیر محلول بصورت یک پراکندگی ریز در میآورند. آزاد شدن دارو از این سیستمها منوط به نفوذ مایعات موجود در محل جذب به آنها میباشد. مقادیر آزاد شده از دارو در این موارد با ریشه دوم زمان رابطه خطی دارد. بنابراین در ابتدا، آزاد شدن با سرعت زیاد صورت

گرفته و سپس رفته رفته کمتر میشود. جهت جبران این کاهش در سرعت آزاد شدن، سطح آزادسازی دارو با تکنیکهایی در طول زمان افزایش یافته و در نتیجه رابطه خطی بین آزاد شدن دارو از سیستم و زمان برقرار میگردد. تکنیک دیگری که کمابیش شبیه روش قبلی است، استفاده از یک پروتئین یا ماکرومولکول قابل هضم است که دارو در داخل آن بطور یکنواختی پخش گردیده و با هضم شدن ماتریکس، دارو نیز بتدریج آزاد میگردد.

در یک روش دیگر، دارو را در یک غشاء که عبور دارو از آن به سهولت امکان پذیر نیست محبوس میکنند. در اینجا فیلمی که اطراف دارو را فرا میگیرد همانند یک کیسول بوده و بسته به جنس آن، یا خود غشاء دارو را کم کم آزاد نموده، و یا حاوی کانالهای ریزی از مواد قابل حل است که بعد از حل آنها، دارو از خلال کانال به محل اثر میرسد. فرمهای داروئی مزبور بسیار معمولتر بوده و اشکال داروئی جلوگیری کننده از بارداری، کیسولها

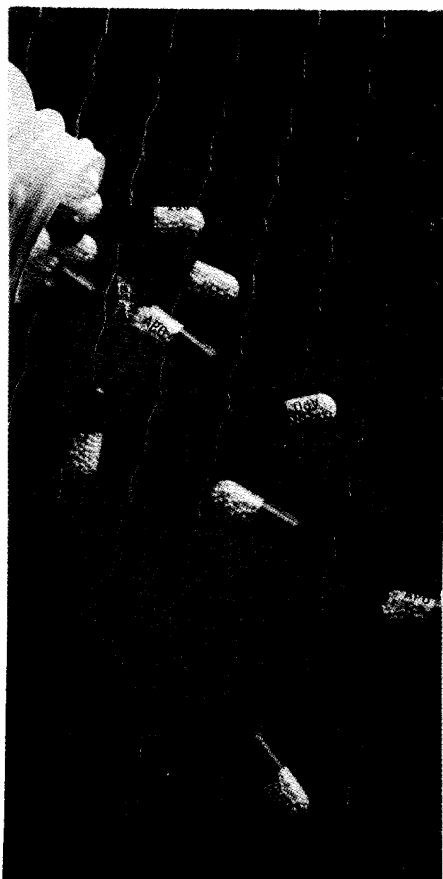
● بطور کلی برقراری اثرات درمانی مطلوب زمانی میسر میگردد که دارو با غلظت مشخصی در بدن وجود داشته باشد.

(کیسه‌های) داخل چشمی حاوی مواد پائین-آورنده فشار داخل چشمی، مواد ضد ویروسی و ضد میکربی که از این طریق عمل میکنند، با موفقیت بکار رفته‌اند. استفاده از فرآورده‌های چشمی که با تحریک

سیستم ایمنی بطور مداوم سبب ترشح اینترفرون میشوند، بطور بارزی در بهبود چشم آلوده به هرپس ویروس در خرگوشها آزمایش شده است. سیستم های درمانی جدید را میتوان با میکرو-

مناسی کریستالهای با اندازه های مختلف را با یکدیگر مخلوط نمایند، قادر خواهند بود تعداد دفعات تزریق را کم کرده و حتی با یک تزریق، دارو را برای ۲۵ روز در بدن بیمار در حد درمانی نگهدارند. از اینها گذشته، پمپ های اسموتیک از جالبترین ابداعات در

● سیستم های درمانی جدید را می توان با میکروکپسول نمودن داروها نیز عملی نمود. این میکروکپسول ها قادرند دارو را حداقل دو هفته، با سرعت ثابتی در محل تزریق آزاد سازند.



کپسول نمودن داروها نیز عملی نمود. چنین فرمهایی از آمبی سیلین تهیه گردیده است. این میکروکپسولها قادرند دارو را حداقل دو هفته، با سرعت ثابتی در محل تزریق آزاد سازند. باین ترتیب میتوان علاوه بر برقراری آزاد شدن کنترل شده ای از دارو، به هدف درمانی نیز نایل شد.

از روشهای معروف و مرسوم کنترل آزاد شدن دارو، استفاده از املاح نامحلول دارو و ویسکوز نمودن محلول تزریقی بوده است که در اینجا با تشکیل ژل، آزاد سازی دارو بدلیل انحلال کند آن طولانی میگردد. پنیسیلین رتارد و انسولین ساخته شده با ملح روی از این قبیل هستند.

تغییر اندازه کریستالها، روش دیگری برای طولانی کردن اثر داروها است که در مورد محصولی بنام داپسون که علیه مایکوپلازما (مسیب جذام) بکار میرود معمول بوده است. در اینجا در صورتیکه بتوانند بطور

زمینه کنترل آزاد شدن دارو بوده اند. در اینجا نفوذ یکطرفه مایعات محل جذب بدلیل فشار اسموتیک، همانند پمپاژی دارو را با سرعت ثابتی به بیرون میراند که سرعت آزاد سازی تا آخر و یا خاتمه عمل پمپاژ ثابت است. البته هر روز تکنیکهای جدید دیگری برای

کنترل آزاد شدن داروها از سیستم‌ها ارائه می‌گردد که موفقیت‌نهایی در این زمینه را نوید میدهد. رزین‌های تعویض‌کننده یون، مواد جاذب سطحی و غیره، از موادی هستند که در این زمینه مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۳- سیستم‌های دارویی نوین تحت عنوان سیستم‌های "هدف درمانی" ۶

بهبود اثربخشی داروها و کاهش اثرات جانبی آنها را از طریق "هدف درمانی" نیز میتوان انجام داد. در اینجا نیز روش‌های زیادی قابل استفاده است، با این تفاوت که برای رسیدن به محصولات ایده‌آلی از این قبیل، اطلاعات و آگاهی‌های بسیار وسیعی لازم خواهد بود. از جمله تکنیک‌های مورد استفاده برای هدف درمانی، استفاده از میکروسفرهای مغناطیسی* میباشد که در مورد داروهای ضد تومور و یا ضد عوامل عفونی، پدیده شناخته شده‌ای بوده و برای هدف درمانی مطرح میباشد. در این ارتباط، آدریامایسین و دانو-روبیسیسین با اثر مستقیم آنها روی تومور، و مترونیدازول با اثر حساس‌کننده تومور به اشعه ایکس بصورت میکروسفر ساخته شده و با استفاده از یک میدان مغناطیسی، اثر آن فقط به منطقه دلخواه محدود شده است.

برای اختصاصی نمودن اثر داروها میتوان از پیش داروها یا Prodrugs نیز بهره برد. باین ترتیب که تبدیل پیش دارو به داروی اصلی فقط در محل مورد نظر صورت گرفته و

یا در آن محل با درصد و سرعت بالاتری انجام میشود. این عمل با توجه به اختصاصی بودن آنزیم‌های بدن در برخی نقاط، و یا حضور بیشتر آن‌ها در ارگان‌های بخصوص عملی میباشد.

- برای اختصاصی نمودن اثر داروها می‌توان از «پیش داروها» نیز بهره برد. باین ترتیب که تبدیل «پیش دارو» به داروی اصلی فقط در محل مورد نظر صورت گرفته و یا در آن محل با درصد و سرعت بالاتری انجام میشود.

روش‌های چندی در ارتباط با "هدف درمانی" و استفاده از نقش پیش داروها مطرح است. مثلاً در مواردی میتوان از طریق زیادتر نمودن آنزیم خاص در محل هدف، به "هدف درمانی" با پیش داروها رسیده و در موارد دیگر مثلاً از اثر انتخابی آنزیم در محل بهره برد. روش دیگری از تهیه سیستم‌های دارویی برای "هدف درمانی" مربوط به تهیه حامل‌های ریز دارو با خواص جذب و اتصال اختصاصی است. بخش اصلی فعالیتها در این زمینه بر روی لیپوزومها و ماکرومولکول‌های حاوی دارو متمرکز میباشد.

۶ Target Therapy

* میکروسفرهای مغناطیسی، سیستم‌های دارورسانی مخصوصی هستند که در آنها داروی مورد نظر یا پلیمر یا پروتئین ذرات آهن زنگ‌نزن بصورت میکروسفر درمی‌آید. این سیستم‌ها دارو را به محل مورد نظر که توسط یک میدان مغناطیسی احاطه گردیده است هدایت می‌نمایند.

آنتی‌بادی به یک ارگان ویژه، میتوان دارو را به آن محل هدایت نمود. در خاتمه لازم است گفته شود که در حال حاضر علی‌رغم قابل استفاده بودن این سیستمها در مورد تمامی داروها، نمیتوان از آنها استفاده همه‌جانبه نمود هرچند در حالات خاص بکار برده میشوند. اما مطمئناً "با پیشرفت تکنولوژی هزینه ساخت آنها کاهش یافته و اجازه استفاده گسترده‌تر از آنها را بدست خواهد داد.

مآخذ:

- 1 - Yie W. chien, Novel Delivery Systems, Marcel Dekker Inc., New York 1982.
- 2 - J. R. Robinson and V. H. L. Lee, Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Application, 2nd ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1987.
- 3 - E. Tomlinson and S. S. Davis., Site-Specific Drug Delivery, John Wiley and Sons, New York, 1986.
- 4 - R. T. Borchardt, A. J. Repta and V. J. Stell; Directed Drug Delivery; A Multidisciplinary Approach; Humana Press, Olifton, 1985.
- 5 - J. M. Anderson & S. W. Kim; Recent Advances in Drug Delivery Systems, Plenum Press, New York, 1984.
- 6 - Klaus Heilman; Therapeutic Systems, George Theime Perlag Inc; 1984.

لیپوزومها فسفولیپیدهای پراکنده شده در آب هستند که در طرف داخلی خود یک محیط آبی متصل به غشاء دوگانه فسفولیپیدی دارند. مواد آمفی‌فیل زیادی همراه گلیسر و فسفولیپیدها برای ساخت لیپوزوم بکار میرود. از آن جمله استرولها (کلسترول)، اسفنگولیپیدها و گلیکو-لیپیدها هستند که بدین منظور مصرف می‌رسند. خواص بدست آمده از لیپوزوم بستگی به ماده بکار رفته در آن نیز دارد.

میکروسفرها از نظر ساختمانی نظیر لیپوزومها هستند، با این تفاوت که آنها غالباً از پروتئینها یا پلیمر ساخته میشوند و اندازه آنها بزرگتر است. باید گفته شود که هضم انتخابی لیپوزومها توسط برخی سلولها امکان عمل اختصاصی آنها را برای ما فراهم می‌آورد. عبور از مانع آندوتلیال برای لیپوزومها باعث آزاد شدن دارو در داخل بافت مورد نظر پس از تزریق وریدی آن میشود، در حالی که در جریان سیستمیک هیچ عارضه‌ای دیده نمیشود. نظیر این مورد در فاگوسیتوز سیستم رتیکو-لواندوتلیال نیز دیده میشود.

استفاده از ماکرومولکولها نیز حالتی نظیر مورد قبل دارد، ولی در این حالت عوامل مختلفی روی ماکرومولکول بجز دارو وصل میشود که هر کدام نقش بخصوصی از قبیل تعیین خواص فیزیکوشیمیائی و تعیین محل اثر را بعهده دارد. در اینجا حامل با توجه به اثر انتخابی به سلول هدف حمله کرده و دارو را در داخل آن آزاد می‌سازد.

بالاخره آخرین سیستم در "هدف درمانی" استفاده از آنتی‌بادیهای مونوکلونال^۷ است که با وصل دارو به آنتی‌بادی اختصاصی بودن

۷ Monoclonal antibody