



سامانه‌های جدید انتقال دارو

داروهای چشمی بر پایه پلیمر راهی بازار می‌شوند

مهناز خراشادی‌زاده، کارشناس ارشد شیمی و مدرس
تربیت معلم و دبیر آموزش و پرورش خراسان جنوبی
مریم خزاعی، دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی
و معلم شیمی خراسان جنوبی
مینا رضایی کهخاژاله، کارشناس شیمی
و معلم شیمی خراسان جنوبی

چکیده

مناسبتی برای چنین کاربردهایی هستند. در این مقاله، محدودیت‌های موجود در روش‌های درمانی، برتری‌ها و کاستی‌های روش انتقال دارو با روش آهسته رهاسازی، ویژگی‌های این پلیمرها برای کاربرد پزشکی و چگونگی آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفته است.

کلیدواژه‌ها

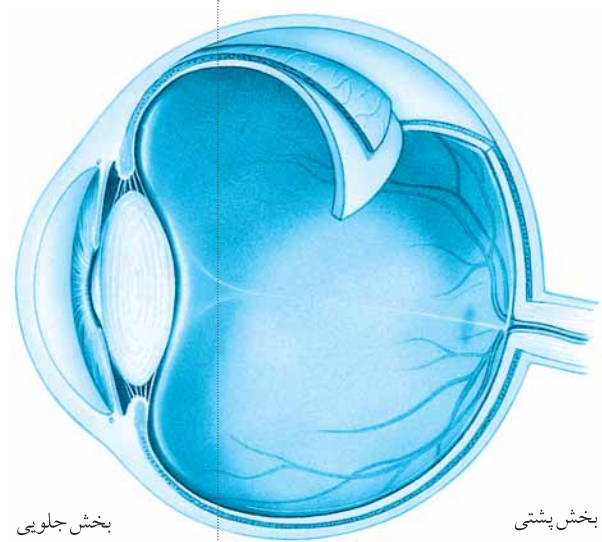
سامانه انتقال داروی چشمی، سامانه‌های آهسته رهاسازی، پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر، پلیمرهای زیست تخریب‌ناپذیر، هم‌بسپار لاکتیک گلیکولیک اسید، ایمپلنت‌های چشمی

روش‌های درمانی موجود در بعضی از بیمارهای چشمی با محدودیت‌های جدی مواجه است. با استفاده از سامانه‌های آهسته رهاسازی می‌توان بر این محدودیت‌ها غلبه کرد. پیشرفت چنین سامانه‌هایی منجر به معرفی پلیمرهایی سازگار با بافت بدن در دو نوع زیست تخریب‌پذیر و زیست تخریب‌ناپذیر شده که باعث انتقال داروهای خاص در بیماری‌های چشمی می‌شوند. سامانه‌های انتقال دارو با پلیمرهای ترکیبی زیست تخریب‌پذیر مانند هم‌بسپار از پلی لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید گزینه



مقدمه

بیماری‌های مزمن شبکیه یکی از دلایل اصلی نابینا شدن به‌شمار می‌روند. شایع‌ترین بیماری‌های شبکیه که همراه با کاهش بینایی هستند عبارت‌اند از: آب سیاه، استحالۀ لکه زرد ناشی از سن، بیماری شبکیۀ ناشی از دیابت، انسداد وریدی شبکیه، التهاب‌های داخل چشمی، التهاب عفونی شبکیه، کندگی شبکیه و بعضی از استحال‌های وراثتی مانند شب‌کوری مادرزادی. برآورد می‌شود که در سال ۲۰۲۰ تعداد نابینایان در جهان به حدود ۷۶ میلیون نفر برسد که هزینه‌ای معادل ۱۵۴۶ میلیارد دلار را به جامعه تحمیل خواهد کرد. استفاده از داروهای موضعی مانند قطره و پماد چشمی، سنگ بنای درمان اختلال‌های چشمی در بیماری‌های سطحی چشم، افزایش فشار داخل چشم و التهاب جلوی چشم است. این نوع درمان در بیماری‌های بخش‌های پشتی چشم همراه با محدودیت‌های نفوذ دارو است، شکل ۱. برای نمونه سازوکار پاک‌سازی بافت ملتحمه نه تنها مانع ورود داروها می‌شود بلکه به‌طور چشمگیر از جذب دارو جلوگیری می‌کند.



عوارض جانبی را افزایش می‌دهند.

تزریق‌های دارو به داخل زجاجیه نیز برای رسیدن به غلظت‌های بالای درمانی در برخی از بیماری‌های چشمی مورد بررسی قرار گرفته است اما بسیاری از این داروها جرم مولکولی پایین، و نیمه عمر کوتاهی بین ۲ تا ۶ ساعت خواهند داشت. در نتیجه، اثر آن‌ها موقتی و نیازمند تزریقات مکرر خواهند بود. حتی داروهایی که نیمه عمر طولانی‌تری دارند نیازمند تزریق ماهیانه هستند. تزریقات داخل چشمی خطر عوارض جدی نظیر کندگی شبکیه، عفونت داخل چشمی و خونریزی زجاجیه، آب مروارید، افزایش فشار داخل چشمی را خواهند داشت که بینایی را مورد تهدید جدی قرار می‌دهند. با توجه به این محدودیت‌ها سامانه‌های انتقال آهسته در دهه‌های اخیر توسعه یافته‌اند و اکنون نقش مهمی در درمان اختلال‌های چشمی ایفا می‌کنند.

سامانه‌های پلیمری انتقال دارو

سامانه‌های کاشت آهسته رهاسازی دارو داخل صلبیه و زجاجیه برای درمان اختلال‌های چشمی به‌کار می‌روند. این سامانه‌ها برای رسیدن به غلظت طولانی دارو در بافت‌های هدف چشم طراحی شده‌اند. این روش عوارض جانبی کمتری دارد بی‌آنکه به تزریقات مکرر نیاز داشته باشد. از نظر اقتصادی نیز این روش هزینه کمتری به بیمار تحمیل می‌کند. انواع مختلفی از سامانه‌های پلیمری انتقال دارو را می‌توان در چشم استفاده کرد که عبارت‌اند از:

- سامانه‌هایی که در بافت تخریب نمی‌شوند و نیاز به خروج از بدن دارند. (زیست تخریب‌ناپذیر)
- سامانه‌هایی که در بافت تخریب می‌شوند و نیازی برای خروج آن‌ها از بدن نیست. (زیست تخریب‌پذیر)

سامانه‌های زیست تخریب‌ناپذیر

دو نوع سامانه انتقال داروی چشمی زیست تخریب‌ناپذیر به این شرح معمول‌اند:

- نوع مخزنی که در آن، یک هسته دارویی به کمک یک پلیمر نیمه نافذ در بافت آزاد می‌شود.
- نوع ایمپلنت که یک کپسول آزاد تزریق، یا به صلبیه متصل می‌شود.

برای برخی از بیماری‌های چشمی استفاده از داروهای خوراکی یا تزریقی وریدی نیز کاربرد دارد اما نفوذ دارو در بافت‌های چشم به‌وسیله سدهای خونی زلالیه و شبکیه محدود می‌شوند در نتیجه باید دارو با دوز بالا مصرف شود که در این حال هم منجر به تماس بافت‌های غیرچشمی با دارو شده، خطر



بیشتر ایمپلنت‌های چشمی قابل دسترس از نوع مخزنی هستند و از ترکیب پلی وینیل الکل، PVA، و اتیلن وینیل استات، EVA، تشکیل شده‌اند، شکل ۳. پلی وینیل الکل یک پلیمر زیست تخریب‌ناپذیر است که عنصر اصلی تشکیل دهنده به‌شمار می‌رود. اتیلن و وینیل استات نیتریک پلیمر زیست تخریب‌ناپذیر است که خاصیت آب‌گریزی دارد و به‌عنوان غشا، اطراف دارو استفاده می‌شود. دارو به‌صورت آهسته در آب مخزن حل می‌شود و به بافت‌های اطراف انتشار می‌یابد. در سامانه‌های نوع مخزنی، آزادسازی دارو از نظر سستیکی از مرتبه صفر برخوردار است یعنی تا زمانی که داروی جامد درون هسته قرار دارد با سرعت ثابتی آزاد می‌شود. طول مدت آزادسازی دارو به‌طور عمده با سرعت انحلال دارو از مخزن تعیین می‌شود اما می‌توان با افزایش ضخامت پلیمر آن را به تعویق انداخت در حالی که با افزایش سطح در دسترس برای انتشار دارو یا استفاده از یک غشای نفوذپذیرتر می‌توان به آن شتاب داد.

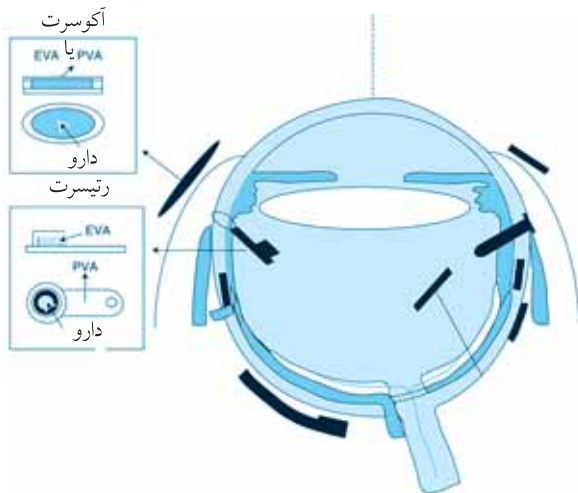


رتیسرت

شکل ۲

سامانه‌های انتقال دارو از نوع مخزنی زیست ایمپلنت تخریب‌ناپذیر، عموماً برای درمان بیماری‌های مزمن که نیاز به درمان طولانی‌مدت دارند طراحی شده است. اگرچه ایمپلنت‌های دارویی زیست تخریب‌ناپذیر در برخی شرایط سودمندند اما اشکال‌هایی در استفاده از آن‌ها نیز وجود دارد.

برای نمونه گذاشتن، برداشتن یا تعویض ایمپلنت ممکن است عوارض جدی مانند جداشدگی شبکیه یا خونریزی زجاجیه را ایجاد کند. نمونه‌هایی از این سامانه انتقال داروی پلیمری که توسط بافت تخریب نمی‌شوند عبارت‌اند از:



شکل ۳

رتیسرت

رتیسرت^۱ یک ایمپلنت با ابعاد $2 \times 3 \times 5$ mm است که داخل زجاجیه گذاشته می‌شود و شامل بستری از جنس فلوسینولون است که با سیلیکون و پلی وینیل الکل پوشیده شده است. این دارو به‌وسیله جراحی با یک شکاف ۳ تا ۴ میلی‌متری به‌وسیله بخیه در چشم ثابت می‌شود و آزاد می‌کند.

اکوسرت

اکوسرت^۲ یک پلیمر زیست تخریب‌ناپذیر است که به ملتحمه تزریق می‌شود و پیلوکارپین هیدروکلراید با غلظت ثابت برای درمان آب سیاه فراهم

بعد از تثبیت غلظت دارو، به مدت ۳۰ ماه دارو را در چشم

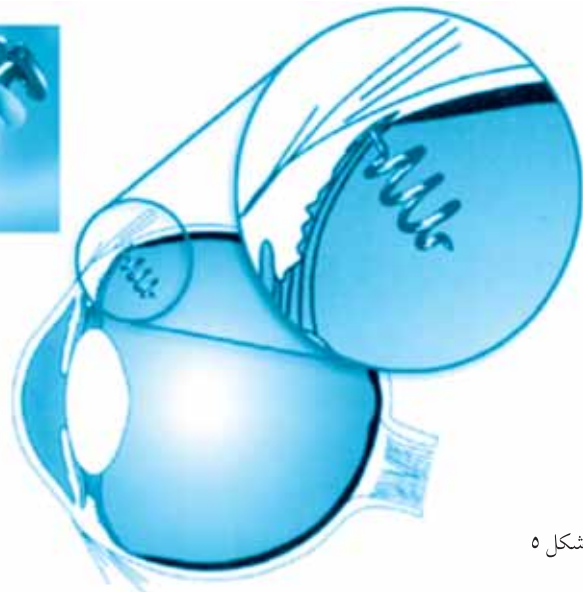


شکل ۴

می‌کند. این دستگاه شامل پیلوکارپین و آلکینیک اسید است که در یک مخزن با دو غشاء ساخته شده از هم‌بسپار اتیلن وینیل استات دربرگرفته شده است و به وسیله یک حلقه مکان‌یابی می‌شود، شکل ۴.

آی- ویشن

آی- ویشن ۳، یک ایمپلنت داخل زجاجیه زیست تخریب‌ناپذیر شامل یک ماریچج آلیاژ فلزی غیر آهنی با روکش پلیمری حاوی تریامسینولون استانوئید است، شکل ۵.



شکل ۵

هم‌اکنون، پژوهش روی انواع دیگر این دستگاه‌ها همچنان ادامه دارد.

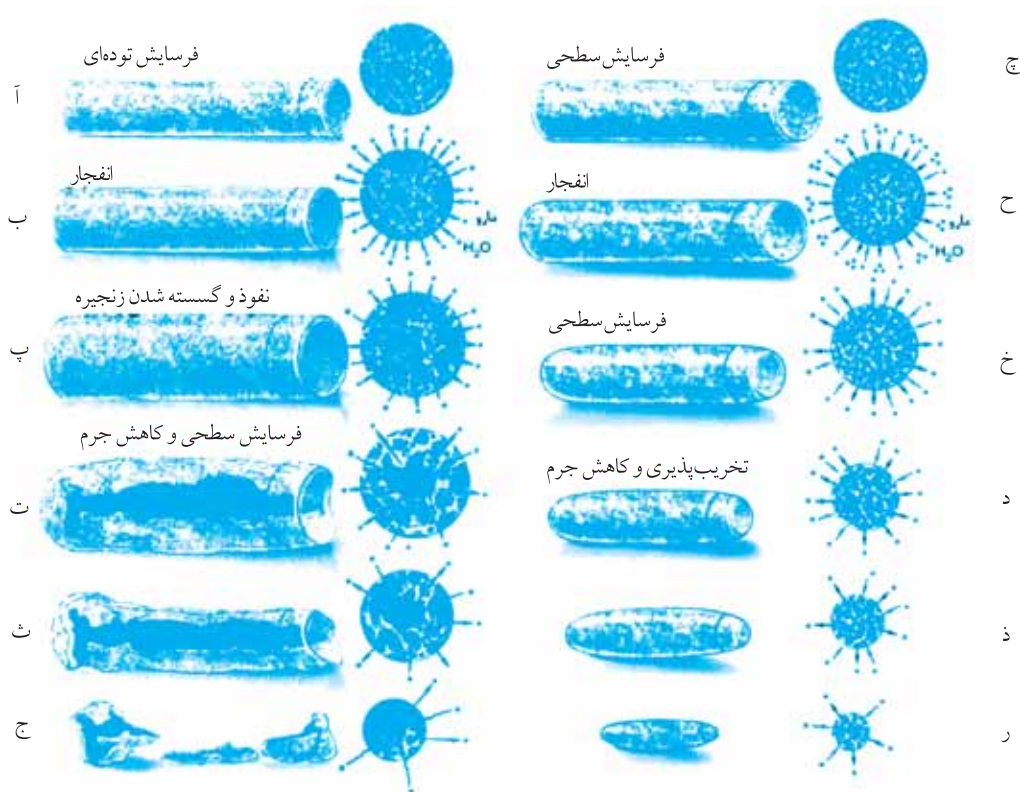
سامانه‌های زیست تخریب‌پذیر

پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر به صورت جدی در جراحی و دستگاه‌های انتقال دارو استفاده می‌شوند. این مواد شامل همچون آلبوم سرم گاوی، سرم آلبومین انسانی، کولازن ژلاتین، چیتوزان و هموگلوبین هستند. چندین دهه است که مواد سنتزی به عنوان بخیه‌های قابل جذب، وسایل ثابت کردن برای جراحی‌های ارتوپدی مانند پیچ و پین استخوانی، استنت‌ها یعنی لوله‌هایی که جهت رفع انسداد رگ‌ها در رگ کار گذاشته می‌شوند مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما به تازگی به عنوان سامانه‌های انتقال دارو نیز کاربرد پیدا کرده‌اند. سامانه‌های انتقال داروی زیست تخریب‌پذیر پلیمری، به صورت گلوله‌های قابل کاشت یا تزریقی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این سامانه‌ها بارقه امید فراوانی را در درمان بیماری‌های چشمی که با روش‌های دیگر قابل درمان نبوده‌اند- به ویژه بیماری‌های تهدیدکننده شبکیه- ایجاد کرده‌است.

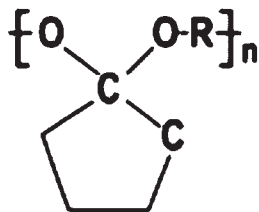
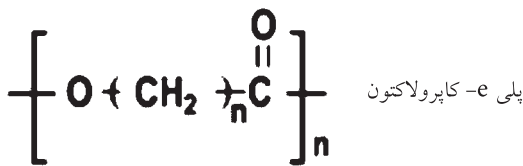
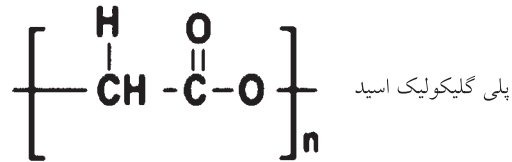
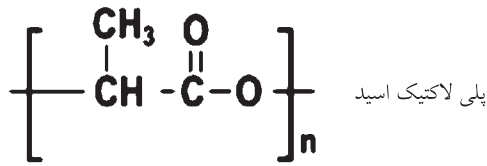
در این سامانه‌ها دارو به نحو کنترل‌شده‌ای آزاد می‌شود و غلظت دارو به طور مداوم در حد درمانی باقی می‌ماند در حالی که در روش‌های دیگر، غلظت دارو در نوسان است. در نتیجه، عوارض جانبی به حداقل می‌رسد. این سامانه‌ها به گونه‌ای ساخته می‌شوند که در برابر کشش و فشار استحکام دارند و در طول درمان، ساختار خود را حفظ می‌کنند. آزادسازی دارو از سامانه‌های بافت تخریب‌پذیر می‌تواند با انتخاب پلیمر و تغییر شکل سامانه به طور دلخواه تنظیم شود. فرایند فرسایش و آزادسازی دارو در پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر می‌تواند به دو صورت فرسایش توده‌ای و فرسایش سطحی انجام شود که هر یک برای نوع خاصی از بیماری‌ها مناسب‌اند، شکل ۶.

برخی پلیمرهای مورد استفاده پلی‌ای- کاپرولاکتون، PCL

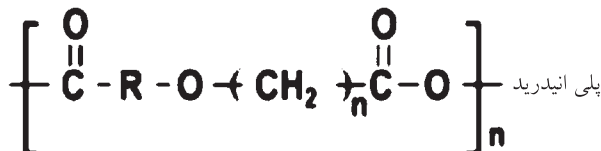
پلی‌ای- کاپرولاکتون PCL یک پلیمر زیست تخریب‌پذیر نیمه بلوری و آب‌گریز با نقطه ذوب بین ۵۹ تا ۶۴ درجه سلسیوس است که تخریب آن آهسته روی می‌دهد. این ایمپلنت‌ها برای سامانه‌های انتقال داروی تریامسینولواستوناید و دگزامتازون مورد بررسی قرار گرفته‌اند و نتایج قابل قبولی را نشان می‌دهند. PCL نیز همراه با پلیمرهای دیگر به صورت هم‌بسپار با ویژگی‌های تخریب‌پذیری متفاوت تهیه شده است.



شکل ۶ سازوکارهای آزادسازی دارو و تخریب بستر ایمپلنت. (آ تا ج) فرایند فرسایش توده‌ای را نشان می‌دهد: (آ) ایمپلنت خشک را قبل از جاگذاری، با ساختار متخلخل از PLGA نشان می‌دهد. نمای بزرگ شده سمت راست مولکول‌های دارو در میان خلل و فرج و اسکلت پلیمر PLGA را نشان می‌دهد. (ب) فاز انفجاری آزادسازی دارو در دوره‌ای کوتاه بی‌درنگ پس از جاگذاری ایمپلنت روی می‌دهد. نمای بزرگ شده سمت راست نفوذ آب از سطح به درون خلل و فرج PLGA (پیکان‌های منحنی و مربع‌های سیاه) و خروج مولکول‌های دارو از ایمپلنت (پیکان‌ها و گلوله‌ها) را نشان می‌دهد. (پ) مرحله نفوذ و گسستگی تصادفی زنجیره و آزادسازی دارو. ایمپلنت به آهستگی با نفوذ مولکول‌های آب به مرکز هسته متورم می‌شود و پلیمر متحمل پارگی زنجیره شده، زنجیره‌های PLGA بلند به صورت تصادفی تقسیم می‌شوند. نمای بزرگ سمت راست مولکول‌های آب (پیکان‌های منحنی و مربع‌های سیاه) و مولکول‌های دارو (پیکان‌ها و گلوله‌ها) که در حال ورود و یا خروج هستند را نشان می‌دهد. (ت) دوره تخریب‌پذیری و کاهش جرم، زمانی است که پلیمر به طور ساختاری از حفره‌های داخل می‌شکند. نمای بزرگ سمت راست نشان می‌دهد که بیشتر مولکول‌های دارو از حفره‌های داخل به بیرون نفوذ کرده‌اند. (ث) ادامه تخریب‌پذیری باعث تغییراتی در ساختار می‌شود که شکل ایمپلنت را تغییر می‌دهد. نمای بزرگ سمت راست نشان می‌دهد که آب هنوز وارد ایمپلنت می‌شود و داروی کمتری برای آزادسازی موجود است. (ج) قطعات ایمپلنت، دوره نهایی تخریب‌پذیری را می‌گذرانند. نمای بزرگ سمت راست نشان می‌دهد که آب هنوز از اسکلت کوچک‌تر پلیمر عبور می‌کند و هنوز داروی کمی برای آزادسازی موجود است. (چ تا خ) فرایند فرسایش سطحی را نشان می‌دهد. (چ) ایمپلنت خشک قبل از جاگذاری را نشان می‌دهد. نمای بزرگ سمت راست مولکول‌های دارو (گلوله‌ها) را در میان خلل و فرج اسکلت پلیمر نشان می‌دهد. (ح) مرحله انفجاری آزادسازی دارو در زمانی کوتاه پس از جاگذاری رخ می‌دهد. نمای بزرگ سمت راست نشان می‌دهد آب به داخل خلل و فرج پلیمر از سطح نفوذ کرده (پیکان‌های منحنی و مربع‌ها) و مولکول‌های دارو (پیکان‌ها و گلوله‌ها) به خارج از ایمپلنت منتشر می‌شوند. (خ) فرسایش سطحی بعد از مدت کوتاهی از دوره انفجاری رخ می‌دهد. دارو و پلیمر فقط در سطح ایمپلنت حل می‌شوند. (خ و د) ادامه فرسایش سطح منجر به کاهش جرم از سطح ایمپلنت می‌شود. دارو و پلیمر آزاد شده از سطح ایمپلنت، حل می‌شوند و حجم ایمپلنت به تدریج با گذشت زمان کاهش می‌یابد.



پلی اورتواستر



هم‌بسیار پلی‌ای- کاپرولاکتون همراه با پلی‌اتیلن گلیکول، نسبت به PCL آب دوست‌تر است و بنابراین در زمان کوتاه‌تری تخریب می‌شود.

پلی اورتواسترها، POE

پلی اورتواسترها نیز از پلیمرهای آب‌گریز و زیست‌تخریب‌پذیر هستند. اتصال اورتواسترها در شرایط اسیدی پایداری کمتری نسبت به شرایط بازی دارد و بنابراین سرعت تخریب پلی‌استرها با مواد جانبی اسیدی یا بازی در بستر کنترل می‌شود. این پلیمرها از راه فرسایش سطحی تخریب می‌شوند.

پلی‌انیدریدها، PAH

پلی‌انیدریدها نیز پلیمرهای آب‌گریز شامل پیوندهای انیدرید هستند. رایج‌ترین پلی‌انیدریدی که برای انتقال دارو استفاده می‌شوند بیس (پارا کربوکسی فنوکسی) پروپان و سباسیک اسید است. فرآورده‌های جانبی تخریب در این پلیمر، کربوکسی فنوکسی پروپان است که از کلیه دفع می‌شود. سباسیک اسید نیز یک اسید چرب است که در بدن ساخته شده، سوخت‌وساز آن در کبد انجام می‌شود به کربن دی‌اکسید تبدیل می‌شود. این پلیمر با داروهای شامل گروه‌های آمینوی آزاد واکنش می‌دهند. همچنین از نظر استحکام مکانیکی و گرمایی به اندازه PCL مناسب نیستند.

شکل ۷ ساختار شیمیایی پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر رایج در پزشکی

1. retisert
2. ocusert
3. I- vation

1. Uday B. Kompella, Henry F. Edelhauser; Drug Product Development for the Back of the eye, First edition, USA, Springer, 2011.
2. Sandeep C. Atram, Nishan N. Bobade, Vikrant P. Wankhade, Sherikant D. Pande, Kiran K. Tapar, Current Trends Towards an Ocular Drug Delivery System, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research, 2013;3(1):28-34.
3. Ritturaj S. Ashish P. Nikhil S. Chandraveer S. Gourav T. Rajkumar G. An Update Review on Novel Advanced Ocular Drug Delivery System, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1(2)2012, 545-568.
4. Park JH, Ye M, Park; Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs. Molecules 10(1) 2005, 146-161.
5. Yasukawa T, Ogura Y, Kimura H, Sakurai E, Tabata Y. Drug delivery from ocular implants. Expert Opin Drug Deliv 3(2)2006, 261-273.