هو الشافی

Pharmacy of SBMU
iranpuyesh.ir
9th

درس: فارماسیوتیکس ۵ مبحث: Novel Drug Delivery

جلسه: اول تاریخ:

استاد: دکتر مقیمی نویسنده: جعفر نیک زاد تایپ:

استاد در ابتدای جلسه شکل زیر را برای بچه ها ارائه کردند و از اون ها خواستند تا در مورد اون تفکر کنند! (و ما نیز به قدری فکر کردیم که اعصاب مغزی مان اتصالی دادند!

محل انجام تفکر: .....
.....
.....
.....
.....
.....

Novel Drug Delivery Systems(NDDS)

۱- فارماسیوتیکس چیست؟

علم و هنر و صنعت و تکنولوژی اشکال دارویی فارماسیوتیکس گفته می شود. داروسازی صنعتی یکی از زیر مجموعه های فارماسیوتیکس محسوب می شود. در فارماسیوتیکس، داروی خام (drug) به (drug product، medicine، drug delivery system(DDS)) dosage form تبدیل می شود.

جهت ساخت یک فرم دارویی مناسب، یک متخصص فارماسیوتیکس نیاز دارد تا در زمینه شیمی و فیزیک و کاربرد آن ها در داروسازی، اینتراکشن دارو با بدن و بدن با دارو، روابط مختلف ریاضی و کاربرد آن ها در داروسازی، کنترل کیفیت میکروبی و کنترل کیفیت فیزیکوشیمیایی اطلاعات داشته باشد. بنابراین رشته فارماسیوتیکس یک رشته بسیار گسترده است که شامل علوم مختلفی می شود. دانستن این اطلاعات نه تنها جهت تولید کارخانه ای و صنعتی Industrial Pharmacy بلکه جهت تولید داروخانه ای compounding نیز لازم است.

۲- دارو رسانی Drug Delivery

یک دارو رسانی هدفمند و خوب، باید این ویژگی ها را داشته باشد:

۱- به محل مناسب برسد: Right Location

۲- به مقدار مناسب برسد: Right Amount

۳- در زمان مناسب برسد: Right Time

در صورت رعایت این موارد، بازده مناسب، سمیت کمتر، درمان بهتر و همکاری مریض و بهبودی بهتر مریض را شاهد خواهیم بود.

حالا دوباره به این شکل نگاه کنین و آن را با صنعت مسافرت هوایی مطابقت بدین! فکر میکنین اگه قرار بود برین فرودگاه سوار اولین هواپیما بشین و باراتونو روی اولین زنجیره نقاله بندازین چی می شد؟!! الان این دقیقا اتفاقی هستش که موقع مصرف فراورده های immediate release امروزی میافته! دارو آزاد میشه و به هرجا از بدن که بتونه خودشو می رسونه!

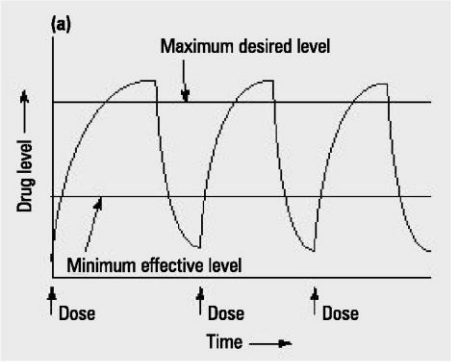
۳- سرنوشت داروها و راه بهتر کردن این سرنوشت! ☺

یک دارو، بعد از مصرف خوراکی مسیر زیر را طی میکند:

این فرایند به صورت سریالی و پشت سر هم رخ می دهد. در فرایندهایی که به صورت پشت سرهم و سریالی رخ میدهند، مرحله ای که کمترین سرعت را داشته باشد، سرعت کل فرایند را کنترل می کند. پس اگر ریلیز به سرعت رخ دهد، جذب به عنوان مرحله کنترل کننده وارد عمل شده و سرعت ورود دارو به بدن را کنترل می کند.

به فرم دارویی که ماده دارویی خود را به سرعت آزاد کرده و اختیار دست شکل دارویی نبوده و بدن آن را کنترل می کند، immediate release نام دارد. جزئی که سریعا آزاد می شود اثر می کند. گاهی دیده شده دارو به صورت کمپلکس آزاد شده که این کمپلکس بعدها داروی خود را آزاد می کند.

درصورتی که دارو به سرعت آزاد شود، غلظت آن از پروفایل مقابل پیروی می کند.



در این پروفایل:

۱- غلظت از حد درمانی بالاتر رفته وارد محدوده سمی می شود، بنابراین عوارض می بینیم. (Peak)

۲- غلظت به زیر غلظت درمانی کاهش می یابد. بنابراین اثر درمانی در این غلظت ها نخواهیم داشت.(Valley)

پس fluctuation در غلظت در فرم های immediate release وجود دارد.

۳- هدفمندی در درمان هم که وجود ندارد.

چه راه حل هایی برای حل این مشکل وجود دارد؟

۱- Multiple Dose Therapy : استفاده از یک دوز مشخص و تنظیم کردن فواصل زمانی بین آنها. یکی از مهمترین مشکلات این روش فراموشی دوز است که باعث شکست درمان تا حدود ۶۰ درصد در فرد بیمار می شود. کرونوفارماسیوتیکس یا علم دارورسانی وابسته به زمان، علمی است تلاش دارد تا با در نظر گرفتن ریتم های شبانه روزی و ... بهترین میزان دارورسانی به بدن انجام شود.

۲- انفوزیون وریدی مداوم: این روش مشکلات زیادی در پی دارد. از جمله نیاز به بستری بودن، ...

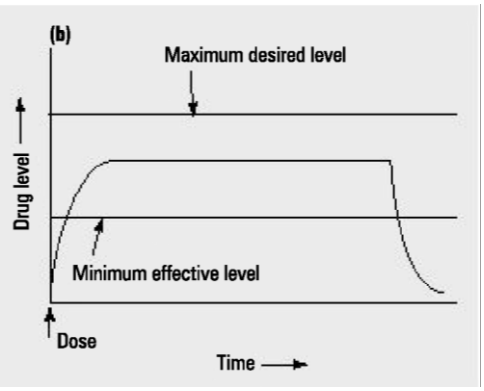
۳- مصرف داروی اصلی همراه با مهارکننده های متابولیسم آن.

۴- استفاده از راه هایی که خود به خود ریلیز را کنترل میکنند!(نویسنده: استاد توضیح دیگری ندادند! ولی)

۵- ساخت پرودراگ

۶- ساخت فرمولاسیون های non-immediate release

در شکل روبه رو یک پروفایل سیستم کنترل ریلیز قرار داده شده است:



آیا داشتن پروفایل مانند پروفایل شکل مقابل همواره مطلوب است؟

خیر. چون:

۱- ممکن است باعث ایجاد تالرانس در فرد شود.

۲- برای بعضی از داروها، در صورتی که طولانی مدت به این صورت مصرف شوند، ممکن است اثر آگونیستی به اثر آنتاگونیستی تبدیل شود.

پس این سیستم هم نمی تواند مشکل ما را حل کند!

۴– سیستم های Non Immediate Release

انواع این سیستم ها شامل:

Sustained Release / Sustained Action
Prolonged Release / Prolonged Action
Extended Release / Extended Action
Long Acting
Time Release و ...

در این جلسه تاریخچه و مقدمات برای این سیستم ها توضیح داده خواهد شد:

این فراورده ها را چه بنامیم؟

به سیستم های immediate release، اصطلاح traditional یا conventional هم اطلاق می شود. اما اطلاق عنوان Novel در این میان برای سیستم های دارورسانی non immediate release که معرفی خواهند شد، کمی مناقشه برانگیز است. چون برخی از این فرم های دارویی، از روشهایی استفاده میکنند که سال ها قبل ابداع شده اند و درحال استفاده هستند. بنابراین خیلی هم novel نیستند.

عایا! خوب است این فراورده ها را Controlled Drug Delivery System بنامیم؟ به نظر میرسد، این نام بهترین عنوان برای این سیستم ها باشد. البته گاهی این عنوان برای فراورده های zero order استفاده می شود که اشتباه نیست.

عنوان Advanced چه طور؟ البته در ادامه خواهیم دید که این فراورده از تکنیک های واقعاً پیشرفته ای استفاده می کنند، با این وجود هنوز هم برخی از فراورده ها تکنیک هایی دارند که ساده هستند.

اصطلاح Therapeutics Delivery Systems هم ممکن است به کار رود. البته اصطلاح خیلی جالبی نیست.

Modified Release هم عنوان بدی نیست، چون طبق تعریف فارماکوپه به سیستم هایی که ریلیز آن ها از لحاظ زمان، مکان و مقدار فوایدی برای ما ایجاد کند که اشکال دارویی immediate release این امکان را به ما ندهد گفته می شوند. بنابراین با ماهیت فراورده بسیار سازگار است.

ارائه تعاریف دقیق تر!

۱– Delayed Release

سیستم های دارو رسانی به کولون، یک نمونه از این فراورده ها هستند. انواع این نوع سیستم ها در دو دسته قرار می گیرند:

۱– Time based: کاری می کنیم تا دارو در زمانی دیرتر آزاد شود.

۲– Condition based: کاری می کنیم تا دارو زمانی که شرایط عوض شد، آزاد شود.

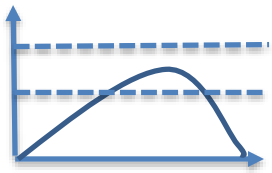
در دارورسانی به کولون، مثلا می توان تنظیم کرد تا فراورده بعد از ۵ ساعت آزاد شود، و یا به نحوی تنظیم کرد که در ساعت های مشخصی دارو آزاد شود و...

۲– Repeat Action

شکل دارویی که خودش در فواصل مشخصی شروع به آزاد کردن دارو میکند. عملا مشابه مصرف Multiple Dose Therapy است. با این تفاوت که به جای اینکه بیمار هر بار دارو را خود مصرف کند، دارو خود با مکانیسم های خاصی در ساعت مشخصی آزاد می شود. این مکانیسم می تواند به حالت لایه ای، گرانول با ویژگی های خاص، پمپ های اسمزی خاص و... باشد.

۳– Prolonged Release

روی معادل اصطلاحات Prolonged Release، Sustained Release و Control Release در زبان فارسی بحث های زیادی وجود دارد. پیوسته رهش، آهسته رهش از جمله این معادل ها هستند. سیستم Prolonged Release سیستمی است که دوز اولیه ندارد و ریلیز آن آهسته است. غلظت دارو به آهستگی بالا



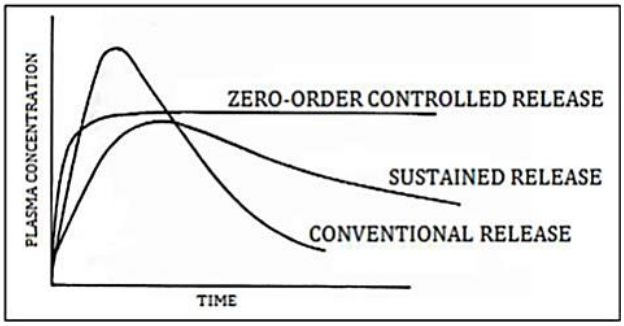
رفته، چندی در آن سطح مانده و به آهستگی کاهش می یابد و مانند این است که فرد از ابتدا دوز بالایی از دارو را مصرف کرده است.

۴– Sustained Release

در این سیستم دوز اولیه وجود دارد که آن را به صورت immediate آزاد می کند. البته غلظت درمانی که در بافت هدف ایجاد میکند، بسته به فاصله آن از بافت دارد. مثلا اگر دارو خوراکی مصرف شود، به دلیل مرحله جذب، افزایش غلظت آهسته است، ولی اگر این میزان را به طور مستقیم در رگ آزاد کند، افزایش غلظت به صورت Sharp دیده می شود. این دوز برای رسیدن به سطح درمانی مطلوب تعبیه شده است. سپس دارو به آهستگی آزاد می شود. (مثل ورود و خروج بچه ها به کلاس!)

۵– Controlled Release

این اصطلاح برای سیستم های Zero Order که ریلیز در آنها با سرعت صفر انجام می شود هم به کار می رود. این سیستم ها دوز اولیه دارند و غلظت دارو را در سطح ثابتی حفظ می کنند.



۶– Variable Release (Programmed, Responsive)

ریلیز بسته به شرایط برنامه ریزی شده در بدن رخ می دهد. مثلا اگر دمای بدن بالا رود، تب ایجاد می شود، و داروی ضد تب خود به خود آزاد می شود، یا مثلا در اثر افزایش قند خون، انسولین فرموله شده به صورت دارو خود به خود آزاد شود.

۷– Targeted Systems

مبحث دکتر مرتضوی! ☺

۸– Extended Release

این اصطلاح، خیلی کلی و جنرال است و بسیاری از داروهای تولیدی اکنون به این صورت نامیده می شوند. به نا به یک تعریف که ارائه شده باید بین ۸ تا ۱۲ ساعت دوام اثر داشته باشند.

تعاریف مختلفی برای آن ارائه شده است که این تعریف از همه جامع تر است: حالتی که فرکانس مصرف در روز را نصف کند. مثلا اگر در روز چهار بار فراورده را مصرف می کرد، اکنون آن را دوبار در روز مصرف کند.

۵– مزایا و معایب این سیستم ها:

مزایای این سیستم ها:

۱ – **کاهش عوارض:** به علت کاهش نوسانات غلظت، سمیت کم شده و targeting عوارض کم می شود.

۲ – **افزایش همکاری و پذیرش بیماران:** تعداد مصرف کم می شود و... در صورتی که دارودرمانی موجب مشکل بیمار شود، جلب همکاری مریض دشوار خواهد بود.

۳– **کنترل بهتر بیماری:** عدم فراموشی دوز، درمان هدفمند است و ...

٤ – **کاهش مقدار مصرف در یک دوره درمانی:** همیشه این گونه نیست.

۵– **کاهش تحریکات ناشی از رها شدن یک باره دارو**

معایب این سیستم ها:

۱ـ **مشکل قطع دارو رسانی در صورت بروز مسمومیت:** این نوع فراورده ها گاهی تا چند برابر دوز داروهای immediate release درون خود دارو ذخیره دارند. درصورتی که این سیستم ها آسیب ببینند و این مقدار از دارو به یکباره آزاد شود، فرد در برابر مسمومیت قرار می گیرد و نمی توان به راحتی دارو را حذف کرد. برای داروهایی که ایندکس درمانی باریکی دارند، می توان از این سیستم ها جهت دارو رسانی استفاده کرد، که پروفایل بسیار ایده آلی را هم خواهد داشت، ولی به دلیل بحث هایی که در رابطه با نحوه مصرف توسط مریض درباره ی این فراورده ها وجود دارد، جرات این کار را نداریم.(اگر مریض قرص را جویده، چه گلس سرموس بگذریم ؟!)

۲ـ **قدرت مانور کمتر پزشک:** گاهی اوقات مطلوب است. به خصوص مواردی که اخلاق در تحقیقات خیلی در نظر گرفته نمی شود. مثلا تست کردن داروهایی که هنوز اثرات آن ها ناشناخته است به صورت مخفیانه! پژوهش نباید حتی به خود پژوهشگر هم آسیب بزند.

۳ـ **بسیاری از داروها برای این روش مناسب نیستند.**

٤ـ **هزینه های این سیستم ها** جای بحث دارد. هزینه های تولید دارو و هزینه هایی که مریض برای آن قرار است بپردازد اگر نسبت به دارودرمانی اولیه بسیار بالا ببرد، ارزش ندارد. البته در این میان تعریفی که از هزینه خواهیم داشت هم تعیین کننده است. به هزینه های پیدا و پنهان مستقیم و جانبی هم باید توجه کرد. وجود بیمار در جامعه هم برای خود فرد هم برای خانواده و هم برای جامعه هزینه زاست. بسیار پیش آمده که فرم های دارویی وارد بازار شده که به شدت گران بوده و موجب پذیرش قرار نگرفته و فرم های دیگری هم بوده که نسبت به فرم های دیگر بازار به شدت گرانتر بوده و موجب پذیرش قرار گرفته است. در واقع این فراورده ها به ازای دوز واحد گرانتر هستند. در نهایت نیز فراورده تولیدی هم باید قابلیت فروش را داشته باشد تا کارخانه را نیز به ورشکستگی نرساند!

۶ـ Dose Dumping

چون قرار است فرم های non-immediate release در طول زمان طولانی تری دارو را آزاد کنند بنابراین در هر بار مصرف مقادیر بسیار بیشتری از دارو مصرف می شود. این مقدار ممکن است معادل نیاز روزانه، ماهیانه و یا حتی سالیانه فرد باشد که با یک بار مصرف وارد بدنش شده و قرار است تا در طی یک مدت زمان مشخص در بدن آزاد شود .اما ممکن است به هر دلیلی این میزان دارو، به یک باره در بدن آزاد شود و به فرد آسیب بزند. به آزاد شدن ناگهانی مقدار زیادی دارو از سامانه های non-immediate release ، dose dumping گفته می شود. بنابراین لازم است تا اشکال دارویی non-immediate release از نظر اثر گذاری شرایط مختلف بر پروفایل رهایش دارو تحت مطالعات متعدد قرار گیرند.

۷ـ علت علاقه مندی شرکت های دارویی به این اشکال دارویی

این اشکال از دیدگاه اقتصادی مورد توجه هستند. بیمار اگر متوجه شود که با مصرف یک فراورده خاص دارویی، آسایش و رفاه بهتری پیدا خواهد کرد، شروع به خرید و مصرف این نوع فراورده ها خواهد کرد. این تقاضا برای یک محصول خاص برای آن added value یا ارزش افزوده ایجاد میکند. بنابراین سهام آن شرکت گران تر می شود. بنابراین برای شرکت توجیه اقتصادی برای سرمایه گذاری در این زمینه وجود دارد. پزشک هم در صورتی که همکاری بیمار و بهتر شدن روند درمان را مشاهده کند، تعداد بیشتری از آن را نسخه کرده و به علاوه درمیان سایر دوستان پزشک خود هم تبلیغ آن را خواهد کرد. این موارد در مجموع باعث افزایش فروش و added value محصول و افزایش سود دهی کارخانه و در نتیجه توجیه مناسب برای سرمایه گذاری در این زمینه می شود.

Efficient بودن دارو :

باعث رضایت بیشتر بیمار و added value و کمک به مسائل اقتصادی شرکت های تولید کننده می شود.

مثالی که در این باره عنوان شد مثال دارویی است که XR بوده و هرشب قبل خواب مصرف می شود تا هر روز صبح اثر خود را برجای بگذارد.

فراورده های ژنریک و استراتژی شرکت های تولید کننده برند:

شرکت های تولید کننده داروهای برند، برای حفظ برتری و سهم بازار خود، پس از پایان دوره پتنت داروهایشان، فرمولاسیون های جدیدی را از داروهایشان ساخته و وارد بازار می کنند تا بازار آن فرمولاسیون را مجددا در دست بگیرند. .Reformulation

هزینه های reformulation بسیار کمتر از هزینه های سنتز و معرفی داروهای جدید است و نیاز به سرمایه گذاری سنگین ندارد. در نام گذاری ها هم صرفا یک پسوند مانند XR و... اضافه می کنند و برند را از دست نمی دهند.

Marketing Expansiom: توسعه بازار و همچنین ایجاد یک بازار جدید. مثلا ژن رسانی، پروتئین رسانی زمینه هایی هستند که جای کار و فعالیت دارند. بسیاری از داروها که در گذشته به دلیل عدم قابلیت دلیوری مناسب و سمیت زیاد کنار گذاشته شده اند را میتوان با روش های جدید دلیوری با کمترین عوارض به محل هدف رساند.

پس: این سیستم برای همه برد-برد است و گردش مالی این صنعت سالیانه بالغ بر میلیارد ها دلار برآورد می شود.

۸- تاریخچه اشکال دارویی

ما هنوز سیستم هایی داریم که به نوعی یک سیستم دارو رسانی محسوب می شوند، ولی حتی به ذهن هم نمی رسند! مانند:

۱- جویدن برگ های گیاهان دارویی

۲- دود کردن و استنشاق گیاهان دارویی ۳-...

قرص ها، پماد ها و شربت ها اشکال دارویی اولیه هستند که از گذشته های دور کاربرد داشته اند. حتی در پاپیروس های مصری و نوشته های ابوعلی سینا به استفاده از نوعی پچ پوستی اشاره شده است. حتی برای این فراورده ها تاریخ انقضاء هم تعیین می کرده اند.

تمام نیمه جامدات که در USP طبقه شده اند به همراه روش های تولید شان در کتاب های طبی و دارویی قدیمی ذکر شده اند.

از دهه ۵۰ میلادی به بعد نسل دوم فراورده های دارویی با روش های صنعتی وارد داروسازی شد. همچنین علومی مانند بیوفارماسی و فیزیکال فارماسی متولد شدند. در نتیجه کنترل و حساسیت روی فراورده های تولیدی افزایش پیدا کرد. این کنترل ها مربوط به غلظت خونی نیستند و بیشتر مراحل قبل از جذب مانند روکش روده ای را شامل می شوند.

نسل سوم فراورده ها، نسل zero order ها بودند. این فراورده ها در دهه ۶۰ و ۷۰ شمسی رایج بودند و خیلی شاخ بودند!

نسل چهارم، دارورسانی بر اساس شرایط و variable release و responsive هستند که به اتفاقات درون بدن پاسخ می دهد و نسل پنجم هم شامل ژن دلیوری است. سعی می کنیم تا از بیخ و بن بیماری را درمان کنیم! چون علت بیشتر بیماری ها مشکلات در پروتئین ها است. و خیلی امیدواریم که روزگاری جهت درمان سرطان ها کاربرد داشته باشد.

۹- طبقه بندی

سیستم های مورد استفاده ما در دو دسته قرار می گیرند:

۱- Diffusion Controlled DDS : سیستم هایی که در آن ها دارو از یک غشا یا ماتریکس آزاد می شود. به نام Rate Programmed هم خوانده می شوند.

۲- Activation Modulated DDS: یعنی این سیستم ها در اثر یک محرک خارجی، شروع به آزاد کردن دارو می کنند. مثل pH . برای این سیستم ها یک سری تغییرات بیو شیمیایی وجود دارند که تامین کننده انرژی رهاسازی دارو در این سیستم ها هستند.

روشهای فیزیکی: پمپ های اسمزی، فشار هیدرودینامیک، بخار، میدان های مغناطیسی، جریان های الکتریکی، نور،...

روشهای شیمیایی: حساس به pH، بسته به هیدرولیز، تغییرات غلظت یون ها، واکنش های اکسیداسیون احیاء برای انسولین و...

نکته: این سیستم ها به شدت با هم overlap دارند.

۳- Feed backed DDS : این سیستم ها در پاسخ به یک سری تغییرات دارو آزاد می کنند. برای این کار مجهز به یک سری سنسور شده اند. مثل آزاد شدن انسولین دارویی در اثر تغییرات سطح قند خون در افراد دیابتی.

۴- Targeted DDS : بر اساس گروه های اختصاصی که در سطح شان قرار گرفته اختصاصی عمل می کنند.

۵- روشهای بیوشیمیایی: در اثر یک آنزیم

پایان