بنام هستی بخش

تهیه‌کنندگان:

پیاده‌سازی و ویرایش: سپیده سبحانی

تایپ: شهاب عدالتیان ذاکری

Semester 8
Class of 90
دانشکده داروسازی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

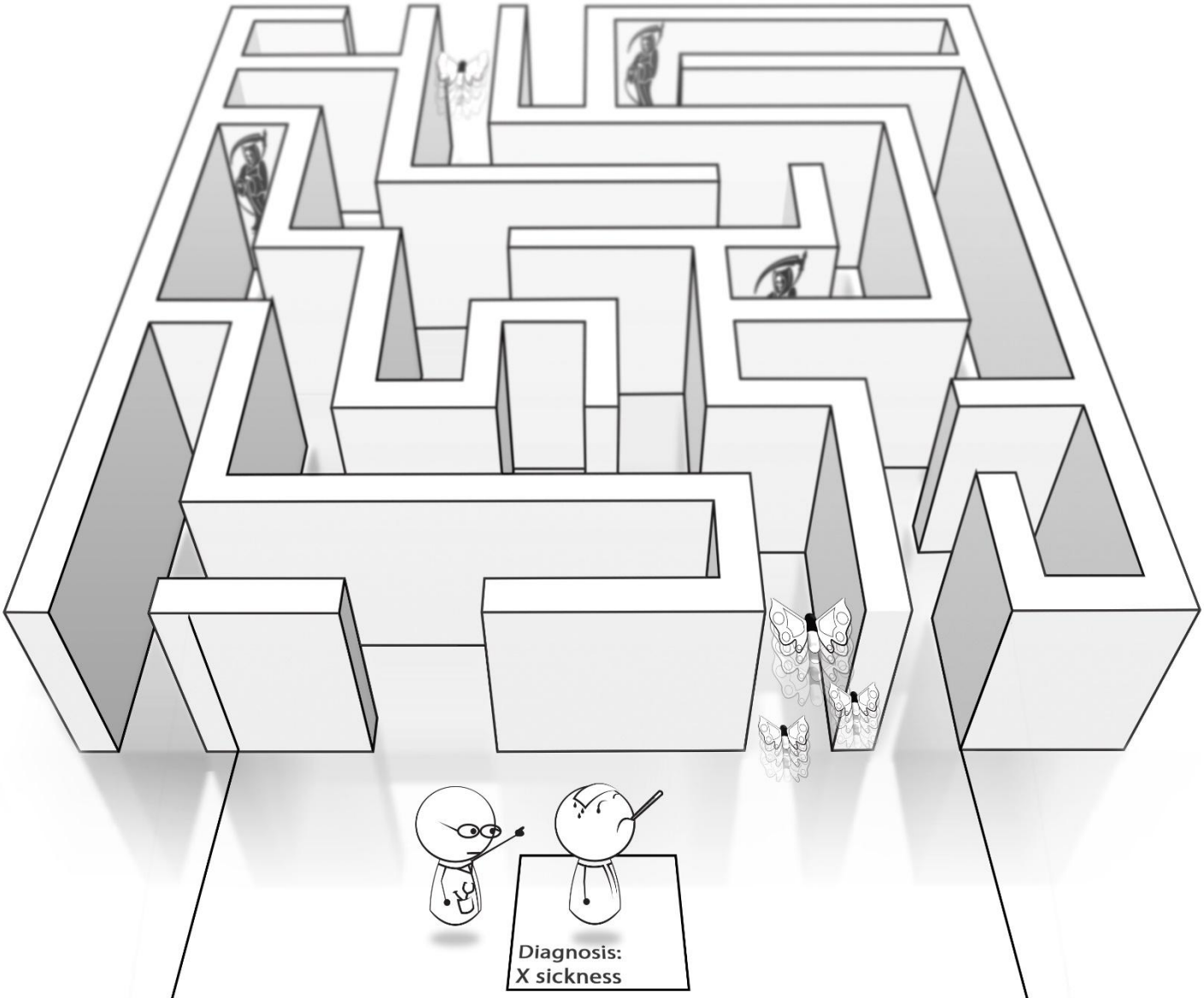
تامین جزوات دانشگاهی:

Iranpuyesh.ir

health

جزوات فارماسیوتیکس

جزوات رشته داروسازی



فارماسیوتیکس 5

(01)

کلیات سیستم های دارورسانی- دکتر اطیابی

اگر میخواهی رنگین کمان را ببینی باید یاد بگیری که باران را دوست داشته باشی.

پائولو کوئیلو

در این جلسه به بررسی کلیات سیستم‌های دارورسانی، معایب و مزایای هرکدام می‌پردازیم.

* تعریف کلی سیستم دارو رسانی نوین، از داروی *Controlled Release* چیست؟

به طور کلی می‌توان گفت، هدف سیستم دارو رسانی نوین، "ایجاد دارویی است که در **زمان** مناسب، به **مقدار** مناسب، در **محل** مناسب و با ***duration*** مناسب آزاد شده و اثر کند."

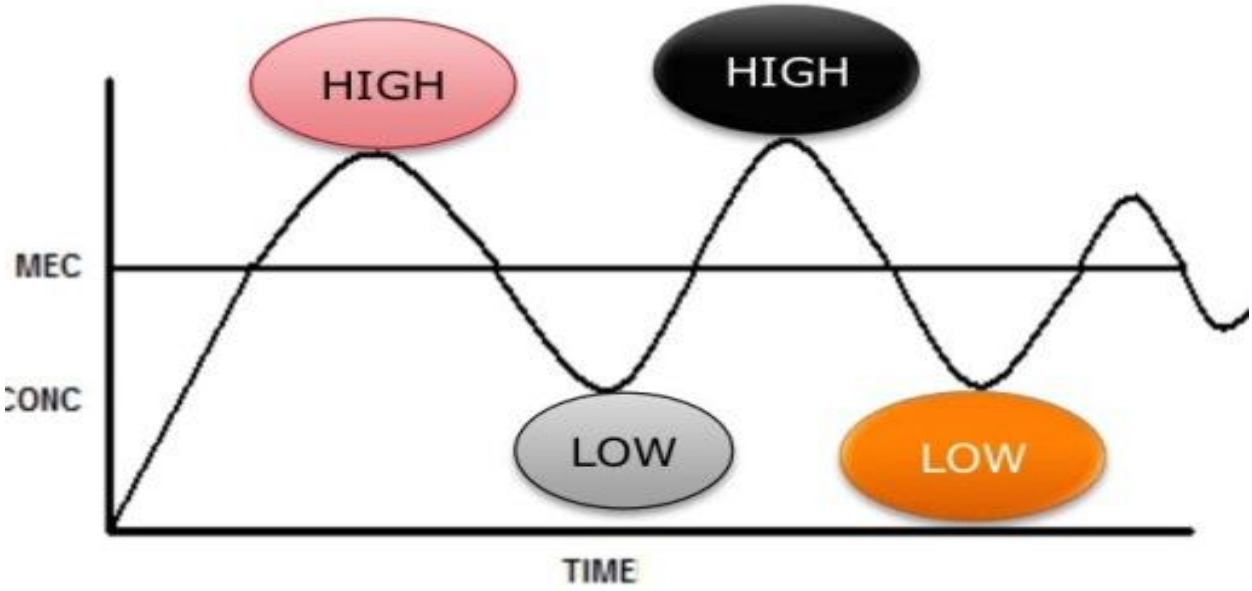
یکی از معایبی که خیلی از داروهای موجود در بازار دارویی دارند این است که دارو پس از مصرف علاوه بر محل مورد نظر، در کل بدن منتشر شده و این انتشار همه‌جانبه، باعث ایجاد عوارض دارویی ناخواسته می‌شود؛ این مشکل برای داروهایی که برای مشکل ساده‌ای مثل سردرد تجویز می‌شوند تا داروهایی که برای بیماری‌های مزمنی مثل دیابت و یا آرتریت روماتوئید مصرف می‌شوند، وجود دارد حتی گاهاً از میان عوارض جانبی فراوان داروها، اندیکاسیون جدیدی برای دارو استخراج می‌شود. ☺

به طور کلی در سیستم دارو رسانی نوین، سه هدف وجود دارد :

۱) *rate control* ۲) *local control* ۳) *both of them*

در واقع باید بتوانیم دارو را به میزان مناسب و در مکان مناسب آزاد کنیم که حالت سوم حالت ایده‌ال است.

منحنی زیر شمایی کلی از نمودار *Dose-Response* بوده که نشان‌دهنده ی غلظت دارو در زمان‌های مختلف است. ترسیم این نمودار به این شکل است که در ابتدا، دارو را برای فرد تجویز می‌کنیم (غلظت=۰) و پس از مصرف، در زمان‌های مختلف از فرد خون می‌گیریم و به کمک میزان غلظت دارو، این منحنی را رسم می‌کنیم.



در این منحنی، دو حد وجود دارد:

۱) حدی که اگر غلظت دارو از آن بیشتر شود، به حالت *toxic* می‌رسد.

۲) حدی که اگر غلظت دارو از آن کمتر باشد، اثر درمانی مشاهده نمی‌کنیم.

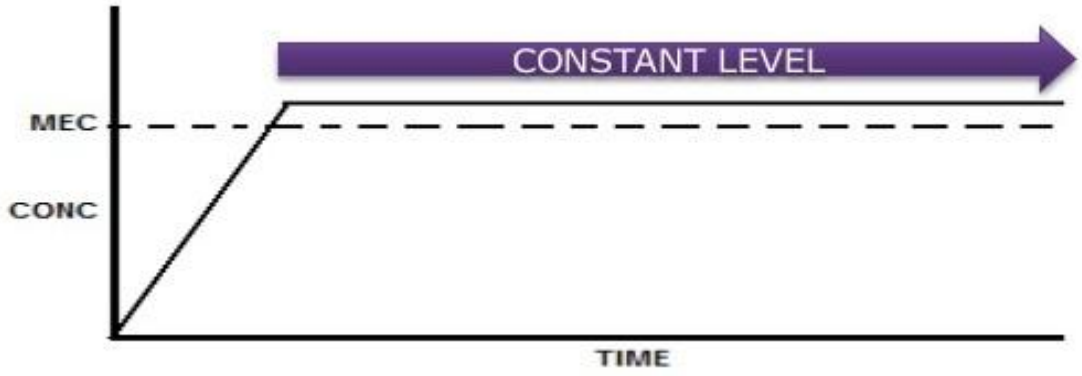
پنجره‌ی درمانی داروی مورد نظر میان این دو حد قرار دارد. در ابتدای مصرف دارو، مکانیسم‌های جذبی بدن از مکانیسم‌های دفعی بیشتر است و غلظت دارو به مرور زمان افزایش می‌یابد، اما پس از مدت مشخصی از مصرف، غلظت دیگر بالا نرفته و به

یک *plateau* می‌رسد. این روند تا 4.5 برابر نیمه‌عمر دارو امکان پذیر می‌باشد و پس از آن، دیگر غلظت دارو افزایش پیدا نمی‌کند. مشکل این سیستم دارورسانی، وجود *fluctuation* های مختلف در حین مصرف دارو است؛ به طوری که با دوز اول، غلظت بالا رفته و پس از پایان نیمه‌عمر، کاهش می‌یابد (ولی به صفر نمی‌رسد) در این زمان دوز بعدی تجویز می‌شود و با مصرف دارو، دوباره افزایش دوز را مشاهده می‌کنیم که این حالت تا 4.5 نیمه‌عمر دارو امکان پذیر است. همانطور که مشخص است، دارو در زمان‌های مختلف، غلظت ثابتی ندارد و *fluctuation* دارد. میانگین غلظت دارو در طول مدت درمان، باید در بازه‌ی پنجره‌ی درمانی قرار گیرد.

هدف سیستم دارورسانی نوین این است که بتواند غلظت دارو را در یک میزان ثابتی نگه داشته و از *fluctuation* غلظت دارو جلوگیری کند.

تقسیم‌بندی مصرف دارو در طول روز، به دلیل نیمه‌عمر دارو می‌باشد. برای مثال دارویی که باید *1g* در روز مصرف شود، به شکل ۴ دوز *250mg* تجویز می‌گردد؛ این مسئله به این علت است که نیمه‌عمر دارو ۴ الی ۵ ساعت می‌باشد و در صورت تجویز *1g* در روز، پس از ۴ ساعت، عملاً اثر دارویی مشاهده نمی‌شود. مصرف مکرر و متعدد داروها، باعث کاهش *compliance* بیمار می گردند؛ علاوه بر آن، داروهایی وجود دارند که نیمه‌عمر آن‌ها حتی کمتر از ۲ ساعت می‌باشد و در واقع باید دفعات بسیار بیشتری در روز مصرف شوند که عملاً امکان پذیر نیست. در نتیجه تولید داروهایی که نیاز به دفعات مصرف کمتری دارند و قله و کفه‌ای در غلظت آن‌ها مشاهده نمی‌شود، بیشتر حائز اهمیت قرار می‌گیرند.

منحنی بعدی، نشان‌دهنده‌ی داروهای *sustained release* است که بر خلاف داروهای قبلی، غلظت درمانی آن‌ها ثابت است و با "میانگین" غلظت داروهای دارای *fluctuation* مشابه می باشد. این فرم از داروها نیز در بازار دارویی موجود هستند.



حال اگر داشتن یک فرم با غلظت ثابت موردنظر باشد و این حالت در بازار وجود دارد، پس مشکل چیست؟

چنین فرمی که "در تمام زمان‌ها، غلظت دارو ثابت باشد" نیز همواره ایده‌آل نیست. به طور مثال، یک بیمار دیابتی که مشکل قند خون دارد، نیازمند این است که انسولین تنها زمانی افزایش یابد که قند خون او بالا رود؛ اگر انسولین مانند داروهای *sustained release* همواره حالت ثابتی داشته باشد، اصلاً برای این بیمار مناسب نیست. بنابراین می‌توان گفت، هدف ایده‌آل این است که داروی مورد نظر در مواقع لزوم در اختیار بدن قرار گیرد، این زمان در برخی بیماری‌ها مثل دیابت، فقط هنگامی است که قند وارد بدن می‌شود و در بیماری دیگری ممکن است همواره نیاز به غلظتی ثابت باشد.

مهم‌ترین مشکلات سیستم‌های قدیمی دارورسانی

iranpuyesh.ir

۱) *toxic* شدن غلظت دارو ۲) *fluctuation* ۳) *side effects*

۴) تعدد دفعات مصرف: گاه ممکن است به دلیل زیاد بودن دفعات مصرف، یک یا چند دوز فراموش شود و در نتیجه زمان بیشتری طول بکشد تا دارو به *steady state* برسد.

۵) عدم مشاهده اثر درمانی لازم

۶) تفاوت دوز درمانی نسبت به دوز مصرفی

همانطور که ذکر شد، یکی دیگر از معایب سیستم دارورسانی غیرنوین، استفاده از دوزهای بالای دارو است، به طوری که شاید فقط نصف دوز و یا کمتر از دوز مصرفی در بدن جذب شود. این مسئله علاوه بر کاهش *compliance* بیمار و افزایش عوارض جانبی دارو، از نظر اقتصادی نیز به صرفه نیست. بسیاری از داروها به میزان زیادی تجویز می‌شوند، اما میزانی از آن که در بدن اثر می‌کند، در حد میکروگرم است. در سیستم دارورسانی نوین به دنبال این هستیم که دارو را طوری طراحی کنیم که از همان ابتدا، دوز درمانی و موثر دارو وارد بدن شود.

بنابراین هدف این است که قرص یا شکل دارویی، آن‌قدر هوشمندانه باشد که پس از مصرف بداند چه زمان باید آزاد شود؛ برای مثال، انسولین بداند زمانی که فرد غذایی را مصرف می‌کند باید آزاد شود. این مسئله شاید درظاهر دور از ذهن باشد، اما کار دشواری نیست. برای مثال می‌توانیم دارو را طوری طراحی کنیم که به قند حساس باشد و در صورت *interaction* با آن، به سرعت آزاد شود، مثل حالتی که در دستگاه‌های گلوکومتر رخ می‌دهد و کیت‌هایی طراحی شده اند که با برخورد با قند حساس‌شده و عددی را نشان می‌دهند.

معایب سیستم دارورسانی نوین

۱) علی‌رغم کاهش مقدار ماده‌ی موثره در شکل دارویی، به دلیل تکنولوژی خاص و گران‌قیمت، ساخت این نوع از اشکال دارویی ممکن است از نظر اقتصادی خیلی هم به صرفه نباشد.

۲) این سیستم را نمی‌توان در تمام داروها پیاده کرد. برای انجام این فرایند باید نوع بیماری و نوع دارو مورد بررسی قرار گیرد (این سیستم برای تمام بیماری‌ها و تمام داروها قابل استفاده نیست).

نوع دارو:

در رابطه با خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروها، پارامترهایی وجود دارند که استفاده از این سیستم را محدود می‌کند:

۱) داروهایی که دوز مصرفی خیلی بالایی دارند (نمی‌دونم چرا در قسمت فیزیکوشیمیایی گفتن! چون خصوصیت ذاتی محسوب نمی‌شه!)

در داروهایی که دوز مصرفی آن‌ها بالاست، قسمت فراوانی از این دوز را اکسیپیانت دارو تشکیل می‌دهد. پس اگر بخواهیم سیستمی کنترل‌شده را تعبیه کنیم که چند دوز را در خود جای داده است، بالطبع میزان اکسیپیانت افزایش می‌یابد، زیرا عوامل اصلی تعیین‌کننده آزادسازی دارو اکسیپیانت‌ها هستند. با توجه به این‌که نمی‌توان بیش از یک حد معینی از اکسیپیانت استفاده کرد، در این نوع داروها استفاده از این سیستم مشکل است. حتی اگر فرآورده مورد نظر *implant* باشد، نمی‌توان آن را خیلی حجیم ساخت (نمی‌تونیم زیر پوست پرتغال بکاریم ☺).

۲) *solubility* (حلالیت)

حداقل حلالیت مورد نیاز برای به کار بردن مواد در این سیستم، *0.1mg/ml* می‌باشد. داروهایی که حلالیت آن‌ها از این مقدار کمتر است و یا حلالیت آن‌ها به عامل دیگری مثل *PH* بستگی دارد، برای انجام این فرآیند مشکل‌ساز هستند.

* یک قانون کلی این است که عامل محدودکننده در هر پروسه‌ی در حال بررسی باید واحد باشد؛ اگر عوامل محدود کننده بیش از یکی باشد، در کار مشکل ایجاد می‌شود. در سیستم‌های دارورسانی نوین مسئله اصلی، آزادسازی دارو است. این آزادسازی باید توسط **یک** عامل محدود شود. برای مثال اگر آزادسازی انسولین در اثر پاسخ با افزایش قند خون صورت می‌گیرد، نباید عامل محدودکننده‌ی دیگری مثل حلالیت مشکل‌ساز شود؛ چون هرچه دارو آزاد شود، باز هم حل نمی‌شود تا جذب شود.

۳) جذب

۴) *partition coefficient*

۵) *stability*

۶) *dissolution*

تمام موارد ذکرشده، جزء عوامل فیزیکوشیمیایی هستند که اگر خیلی بالا یا خیلی پایین باشند، باعث ایجاد اخلال در سیستم می‌شوند. همانطور که گفتیم، اگر همه‌ی دارو هم آزاد شود ولی جذب خیلی پایینی داشته باشد، وارد خون نمی‌شود و یا اگر جذب خیلی بالا باشد، باز هم مناسب نیست. حتی اگر حلالیت جسم هم خیلی بالا باشد، باز هم مناسب نیست چون دیگر نمی‌توان به هیچ وجه دارو را محدود و زندانی کرد! پس به طور کلی اگر عوامل بالا خیلی زیاد و خیلی کم باشند، به عامل تعیین کننده تبدیل می‌شوند و برای سیستم دارورسانی نوین مطلوب نیست. این مسئله در مورد خصوصیات بیولوژیکی دارو نیز صدق می‌کند:

۱) نیمه عمر دارو

۲) متابولیسم

۳) *potency*

۴) پنجره ی درمانی

iranpuyesh.ir