

## نقش اشکال و سیستمهای جدید داروئی در درمان

نویسنده: دکتر حمید اکبری جور

### خلاصه

داروهای موجود در بازار که در اختیار بیماران قرار می گیرند اکثراً به شکل قرص، کپسول، شربت، آمپول، پماد، کرم، قطره، و اسپری بوده و معمولاً ماده مؤثر داروئی در ابتدای مصرف با غلظت بسیار بالائی آزاد شده و به تدریج سرعت و مقدار داروی آزاد شده کاهش می یابد. این امر سبب لزوم تکرار مصرف دارو در فواصل بسیار کوتاه و ایجاد نوسانات غیر قابل قبول در غلظت خونی دارو و در نتیجه نوسان در اثرات درمانی دارو گردیده و به علاوه به لحاظ تکرار مصرف دارو موجبات ناراحتی بیمار را نیز فراهم می آورد. در دهه های اخیر با پیشرفت علم داروسازی روشهای نوینی در فرمولاسیون و طراحی اشکال داروئی به کار گرفته شده است تا با فائق آمدن به مشکلات موجود در اشکال داروئی معمولی و سنتی، با ارائه اشکال جدیدی از فرآورده های داروئی و با تحت کنترل در آوردن سرعت و مدت زمان آزاد شدن دارو و هم چنین محل آزاد شدن دارو در بدن از یک طرف موجبات استفاده بهینه از داروهارا به لحاظ درمانی و اقتصادی فراهم آورده و از طرف دیگر موجبات رضایت هر چه بیشتر بیماران را فراهم آورد. در این مقاله به اختصار به ارائه خصوصیات، روش ساخت و مزایای این سیستمها پرداخته و امیدوار است جامعه پزشکی کشور هر چه بیشتر با این سیستمها آشنا گردند.

کلید واژه: سیستمهای داروسازی جدید، سیستمهای داروئی تحت کنترل، طراحی اشکال داروئی

### مقدمه:

از آنجائیکه امکان مصرف ماده مؤثره داروئی بصورت خالص و به همان شکل اولیه به دلایل متعددی امکان پذیر نمی باشد، لذا انجام مراحل که بتوان ماده مؤثر را به شکل مطلوبی تهیه و در اختیار بیمار قرار داد اجتناب ناپذیر می باشد. در طی این مراحل که به اصطلاح فرمولاسیون گفته می شود ماده مؤثره داروئی به فرمها و اشکال مختلفی از قبیل شربت، قرص، کپسول، آمپول، پماد، کرم، قطره، اسپری در آمده و به بازار عرضه می گردد. به این فرم از فرآورده های داروئی سیستمهای داروسازی معمولی (Conventional) گفته شده و در حال حاضر بیشتر فرآورده های داروئی موجود در یکی از همین اشکال در اختیار بیماران قرار می گیرد. هر

چند در طی مراحل مختلف فرمولاسیون این فرآورده ها تلاش می شود تا حتی الامکان بهترین شکل ممکن از فرآورده تهیه و عوارض و اثرات نامطلوب ماده مؤثره پوشانده شود ولیکن بهر حال مسائلی از قبیل کوتاه بودن طول مدت اثر فرآورده و لزوم تکرار مصرف دارو پس از چند ساعت، وجود نوسانات در غلظت خونی دارو و در نتیجه نوسان در اثرات درمانی، عدم جذب کامل و هدر رفتن مقادیر قابل توجهی از ماده مؤثره متابولیزه شدن دارو، وجود بو و مزه نامطلوب، توزیع ماده داروئی بصورت ناخواسته در سرتاسر بدن و ... از مهمترین ایرادات اشکال داروئی سنتی محسوب می شوند.

## نقش اشکال و سیستمهای جدید ...

**چگونگی دست یابی به سیستمهای داروئی تحت کنترل**  
هر چند موضوع آزاد شدن آهسته و تدریجی دارو در بدن از شکل داروئی که مصرف شده است از زمانهای بسیار قدیم مطرح و مورد بحث طیبیان، حکیمان و داروسازان بوده است و در همین راستا بوعلی سینا و رازی با دادن پوشش ژلاتینی روی قرصها تلاش در جهت ریلیز آهسته تر داروها را داشته اند اما علم جدید داروسازی طی سه دهه اخیر در این زمینه رشد چشمگیری داشته و با ارائه روشهای گوناگونی در این زمینه کمکهای شایانی به علم پزشکی و درمان بیماریها از این طریق صورت گرفته است.

مهمترین روشهایی که در این راستا ابداع و بکار گرفته شده است عبارتند از: روکش دادن قرصها (Coating)، ساخت انواع فرآورده های کاشتنی (Implant) از قبیل نورپلانت، استرادیول، کارماستین، ساخت قرصهای چند لایه با استفاده از تکنیک ساخت پلت (Plet)، ساخت انواع فرآورده های زیست چسب (Transdermal) از قبیل نیتروگلیسرین، نیکوتین، استرادیول، کلونیدین، ساخت IUD (Intra uterine Device)، ساخت انواع میکروسفر (Microspheres) و نانوپار تیکلها (Nanoparticles)، همچنین استفاده از سیستمهای دیفوزیونی، غشائی، میکرومخزنی، سیستمهایی که آزاد شدن دارو با استفاده از انرژی حاصل از واکنش شیمیایی و بیوشیمیایی، عوامل فیزیکی، فشار بخار، فشار اسمزی، فشار هیدرو دینامیکی، نیروی مکانیکی، نیروی مغناطیسی و ... صورت می گیرد. از آنجائیکه آشنائی جامعه پزشکی با این فرآورده ها ضرورتی اجتناب ناپذیر است سعی شده است این فرآورده ها بر اساس مکانیسم ریلیز دارو تقسیم بندی و معرفی گردند. از آنجائی که در این مقاله امکان معرفی یکایک این سیستمها وجود ندارد لذا تا حد امکان نکات مهم در این رابطه ذکر می گردد.

### ۱- سیستمهایی که آزاد شدن دارو از طریق تغییرات فیزیکی کنترل می شود:

در این فرآورده ها آزاد شدن و اصلاح و بهبود فراهم زیستی دارو از طریق تغییر خصوصیات فیزیکی دارو یا حامل دارو مورد نظر می باشد:

الف- انتخاب شکل داروئی از قبیل محلول، سوسپانسیون، کپسول، قرص، ...

از طرف دیگر جلب رضایت بیماران و همچنین مسائل اقتصادی باعث توجه جدی محققین و شرکتهای داروسازی دنیا به ارائه فرمهای جدیدی از سیستمهای داروئی شده است، به نحوی که دهه های اخیر بیش از آنکه داروهای جدید به بازار عرضه شود اشکال جدیدی از داروهای موجود به بازار عرضه شده است.

### دلایل عرضه اشکال جدید داروئی

بطور خلاصه دلایل عمده ارائه سیستمهای جدید داروئی به بازار عبارتند از:

۱- مشکلات اشکال داروئی معمولی موجود از قبیل کوتاه بودن مدت اثر دارو، لزوم تکرار دوز داروئی، توزیع دارو در سراسر بدن، وجود نوسان دارو در غلظت خونی و متابولیزه شدن دارو، عدم جذب کامل دارو، بو و مزه نامطبوع و ...

۲- مسائل اقتصادی: با توجه به اینکه روز بروز هزینه های کشف و ارائه داروهای جدید بطور سرسام آوری افزایش می یابد در نتیجه کمپانی های داروئی ترجیح می دهند به جای صرف هزینه برای عرضه داروئی جدید به بازار به ارائه فرمهای جدیدی از داروهای موجود اقدام نمایند. بطور مثال در دهه ۱۹۵۰ در آمریکا با صرف حدود ۱۰۰ میلیون دلار حدود ۴۰ داروئی جدید به بازار عرضه گردید، ولیکن در دهه ۱۹۷۰ با صرف حدود یک بیلیون دلار فقط ۷ داروئی جدید به بازار عرضه شده است. در حالیکه تغییر شکل و فرمهای داروهای موجود، در سالهای اخیر سود سرشاری را نصیب صاحبان شرکتهای داروسازی نموده است.

۳- امکان استفاده مطلوب و بهینه از داروهای موجود مجموعه عوامل فوق الذکر موجب گردیده است تا علم داروسازی در جهت ارائه سیستمها و اشکال جدیدی از فرآورده های داروئی گام بردارد به نحوی که آزاد شدن دارو از این سیستمها برای مدت طولانی تری صورت گرفته و به علاوه سرعت و مدت زمان آزاد شدن دارو نیز تحت کنترل باشد و بر اساس ایده های مطرح شده تلاش دارد تا محل آزاد شدن دارو در بدن نیز به نحوی تحت کنترل در آید تا دارو دقیقاً در محل مورد نظر در بدن انسان آزاد گردد. بنابر این استفاده از عنوان سیستمهای جدید داروسازی تحت کنترل امری عادی تلقی خواهد شد.



## دکتر حمید اکبری جور

ب- سیستمهای داخلی رحمی (Intra-uterine) که به سیستمهای IUD معروف هستند، یک نمونه از این سیستمها Progestasert است که پروژسترون رابه میزان ۵ میلی گرم در روز برای مدت یکساعت آزاد می کند.

ج- سیستمهای زیست چسب یا ترانسدرمال (Transdermal) که روی پوست قرار گرفته و دارو از طریق پوست وارد بدن می شود داروهایی در این سیستمها قابل استفاده می باشند که:  
۱- از ایدرم پوست عبور کند و به داخل نفوذ نمایند، یعنی دارای پاریتش کوفیشننت بالایی باشند.

۲- در مقدار کم اثر دارویی و درمانی خود را اعمال نمایند.

۳- روی پوست اثرات التهابی نداشته باشند.

**انواع داروهایی که به شکل زیست چسب در بازار موجود است:**

● اسکوپولامین (Scopolamine) یا هیوسین (Hyoscine) که برای جلوگیری از بیماری مسافرت هیوسین برای ۷۲ ساعت بصورت یکنواخت آزاد می شود و مانع افزایش ناگهانی هیوسین در پلاسما و در نتیجه بروز اثرات CNS و آنتی کولینرژیک آن می شود.

● نیتروگلسیرین (Nitroglycerine) که تحت عنوان تجاری نیترو دیسک (Transdem - nitro)، (Nitradisc) بوده و جهت جلوگیری از آنژین قلبی مصرف و برای مدت ۲۴ ساعت دارو را آزاد می کند، در حالیکه در استفاده از قرص یا پماد بایستی مرتباً مصرف دارو تکرار شود.

● کلونیدین (Clonidine) که با نام تجاری کاتاپرس (Catapres) وجود داشته و شکل دارویی ترانسدرمال این دارو در هفته یک مرتبه و برای کاهش فشار خون مصرف می شود دارو به میزان ۸/۸ میلی گرم در ساعت آزاد می شود. این فرم دارویی باعث کاهش عوارض جانبی کلونیدین از قبیل خشکی دهان، سرگیجه، خواب آلودگی و... شده و همچنین در استفاده از این فرم احتمال افزایش فشار خون ناشی از فراموشی مصرف فرم خوراکی نیز وجود ندارد.

● استرادیول (Estradiol) با نام تجاری استرادرم (ESTRADERM) که برای کاهش عوارض دوران یائسگی و هفته ای دو مرتبه مصرف می شود و دارو به میزان ۰/۰۵ میلی گرم تا ۰/۱ میلی گرم در روز آزاد می شود. در این سیستم اثر تخریب کبدی دارو کاهش

ب. تغییر اندازه ذرات دارو یا حاملهای دارو در گریز فولوین و نیترو فورانتوئین

ج. تغییر ویسکوزیتی پایه دارو بخصوص در موارد تزریقی مثل فلوفنازین دکانوات

**۲- سیستمهای که آزاد شدن دارو از طریق تغییرات شیمیایی کنترل شود:**

عمده ترین روشهایی که به این منظور مورد استفاده واقع می شوند عبارتند از:

الف. تهیه پیش داروها (Pro-drug) مثل سولینداک Sulindac

ب- استفاده از فرمهای شیمیایی جایگزین از قبیل:

◆ استفاده از فرم نمک مثل سدیم فنوباریتال

◆ استفاده از فرم استرم مثل اریترومايسين اتیل سوکسینات

و فلوفنازین دکانوات

**۳- سیستمهایی که آزاد شدن دارو از طریق فشار اسمزی کنترل می شود:**

اسمز بعنوان منبع انرژی در آزاد شدن دارو از سیستم عمل می کند. مثل پمپ آلزا (Alza) دارو از این سیستم دارویی بصورت یکنواخت و بطور مستقل از حرکات معده، PH، نوع غذای مصرف شده و... آزاد می شود. عامل کنترل کننده آزاد شدن دارو در معده حلالیت دارو در محیط معده و فشار اسمزی که در فرمول دارویی وجود دارد و ابعاد غشاء و نفوذپذیری غشای استفاده شده در اطراف سیستم دارویی می باشد. بعنوان مثال سیستم اسمزی ایندومتاسین که حاوی ۸۵ میلی گرم ایندومتاسین است و استازولامید (Acetazolamide)، هیدرالازین (Hydralazine) و متوپرولول (Metoprolol) نمونه های دیگری از این سیستم هستند.

**۴- سیستمهایی که آزاد شدن دارو از طریق دیفوزیون کنترل می شود:**

در این سیستمها دارو با یک سرعت ثابت و یکنواخت از یک غشاء و با مکانیسم دیفوزیون آزاد می شود. سرعت آزاد شدن دارو با تغییر غشاء و یا تغییر غلظت محلول موجود در سیستم (غلظت دارو) قابل کنترل و تغییر می باشد.

الف - فرآورده های چشمی مثل اوکوسرت (Ocuser) که ریلیزیو کارین (Pilocarpine) را انجام می دهد. پیلوکارین در غشاء پلیمری که از اتیلن و نیل استات است قرار گرفته و دارو با سرعت ۲۰ میلی گرم در ساعت و یا ۴۰ میلی گرم در ساعت آزاد می شود.

است. از جمله استفاده از لیپوزوم، اتصال دارو به DNA استفاده از مواد مغناطیسی در رساندن دارو به بافت مورد نظر، استفاده از آنتی بادی مونوکلونال و ...

#### مزایای اشکال و سیستمهای جدید دارویی:

✓ افزایش رضایت بیماران به لحاظ راحتی مصرف و رعایت دقیق تر میزان مصرف  
 ✓ افزایش درجه سلامتی دارو به لحاظ عدم ورود مقادیر زیاد دارو به سیستم عمومی بدن در یک زمان و کاهش توزیع دارو در سرتاسر بدن

✓ کاهش تغییرات غلظت دارو در بدن بیمار

✓ جذب ثابت و یکنواخت دارو

✓ کاهش متابولیت‌های سمی دارو در پلاسما

✓ از میان برداشته شدن مشکلات ناشی از سیستم گوارشی

✓ آزاد شدن دارو در بافت مورد نظر در بدن

✓ ثابت ماندن غلظت پلاسمائی دارو در طول دوره درمان

✓ کاهش دفعات مصرف دارو

#### جمع بندی و نتیجه گیری در مورد سیستمهای دارویی جدید:

۱- در این تکنولوژی روز بروز بهبود حاصل می شود

۲- این سیستمها با سرعت زیادی در حال توسعه می باشند

۳- مقادیر کم داروها به راحتی به بافت مورد نظر هدایت می شوند.

۴- آموزش و مشاوره بیماران جهت استفاده از این سیستمها امری اجتناب ناپذیر و ضروری می باشد.

۵- آشنائی جامعه پزشکی با مزایا و کاربرد این سیستمها موجب ارتقاء وضعیت درمانی جامعه خواهد شد.

یافته و عوارض جانبی سیستمیک دارو از قبیل افزایش فشارخون و ترومبوآمبولی کاهش می یابد.

#### مزایای سیستمهای ترانسدرمال (زیست چسپ)

- ◆ جلوگیری از بروز اثرات شیمیایی دارو در سیستم گوارشی
- ◆ جلوگیری از اثرات جانبی در سیستم گوارشی
- ◆ جلوگیری از تخریب دارو در اثر عبور از کبد
- ◆ افزایش رضایت بیمار
- ◆ استفاده بهینه از داروهای دارای نیمه عمر کوتاه از قبیل

نیتروگلسیرین

◆ فراهم آمدن امکان کنترل سطح پلاسمایی دارو

◆ امکان قطع فوری دارو در صورت بروز سمیت

#### ۵- سیستمهای دارو سازی هدفدار:

همه اشکال، فرمها و همه سیستمهایی دارویی که تاکنون به بازار ارائه شده است علیرغم همه مزایا با یک محدودیت جدی مواجه هستند و آن این است که در هیچکدام از آنها توزیع دارو در بدن تحت کنترل نمی باشد و هر چند که سرعت دارو، غلظت و زمان آزاد شدن دارو را می توان کنترل کرد اما نمی توان مانع توزیع دارو در سرتاسر بدن شوند.

منظور از دارو رسائی هدفدار (Drug Targeting) این است که دارو صرفاً به بافت و محل مورد نظر در بدن رسیده و اثر خود را بروز دهد بدون اینکه در سایر بافتهای بدن اثرات جانبی خود را بروز دهد.

آنچه در طراحی اینگونه اشکال دارویی دنبال می شود این است که در فرمولاسیون دارویی از حاملها و گیرنده های استفاده شود که این حاملها و گیرنده ها ماده دارویی را مستقیماً به بافت مورد نظر در بدن هدایت کرده و در آن بافت دارو آزاد و اثر درمانی خود را بروز دهد. تاکنون از مواد و روشهای مختلفی در این راستا استفاده شده

#### References:

1- H. Akbari, A. D'Emmanele, D. Attwood, *Effect of geometry on the erosion characteristics of polyanhydride matrices*. *Pharmaceutical Development and technology*, 251-254, (1948).  
 2- E. Tomlinson, S. S. Davis, *site specific Drug Delivery*, wiley Int., chichester, 1986.  
 3- G. Gregoriadis, J. Senior, G. poste, *Targeting of*

*Drugs with synthetic systems*, NATO-ASI series (No. 113), Plenum Press, NY, 1986.  
 4- G. Gregoriadis, *Targeting of Drugs*, *Nature*, 256(3) 407-411, 1997.  
 5- R. Duncan, J. Kopacek, *soluble synthetic polymers as potential Drug Carriers Adv. polym, Sci*, 57, 51-101, 1984.

## Abstract

### Role of control Drug Delivery Systemes in Health Services

**Author: Hamid Akbar, Javar, Pharm.D., Ph.D. <sup>1</sup>**

Conventional dosage forms deliver their active ingredients at rates that are highest initially and decline steadily thereafter. Repetitive dosing with such dosage forms causes a sawtooth pattern of peaks and troughs in the concentrations of the agents in blood and tissues.

Hence, the development of systems designed to control the rate of drug release into the body. Such systems would be expected to be most useful for:

- a) Drugs used in a chronic or a symptomatic disease where compliance may be poor.
- b) Drugs with a narrow therapeutic margin.
- c) Drugs with short half-lives necessitating frequent dosing with conventional dosage forms.

Drug delivery systems can be divided into six groups:

- 1) Physically - Controlled, 2) Chemically - modified, 3) Osmotically - Controlled, 4) Diffusion - Controlled, 5) Mechanically - Controlled, 6) Targeted drug delivery.

In this article after introducing most important novel control drug delivery systems, advantages, and disadvantages of these systems has been described briefly.

*Key words: Novel drug delivery systems, Controlled release systems, Drug formulation.*



1- Assistant Professor, Dept. of Pharmaceutical, Faculty of Pharmacy, Tehran university of Medical Sciences.