

توسعه تقویت کننده‌های نفوذ شیمیایی در تحویل انسولین از طریق پوست

چکیده

استفاده از سیستم تحویل پوستی^۱ اخیراً به دلیل توانایی انتقال مولکول‌های دارو در سراسر غشای پوست^۲ شناخته شده است و به عنوان جایگزینی برای راه‌های خوراکی یا تزریقی معمولی عمل می‌نماید. تزریق زیر جلدی انسولین درمان اصلی دیابت است که اغلب منجر به عدم انطباق در بیماران به خصوص در بیماران جوانتر می‌گردد. جدای از تهاجمی بودن، عواقب طولانی مدت تزریق انسولین باعث ایجاد ترومای فیزیکی می‌گردد که شامل لیپوهیپرتروفی^۳ در محل تزریق، زخم^۴، عفونت^۵ و گاهی اوقات آسیب عصبی می‌گردد. از این‌رو، تلاش برای جایگزینی بهتر برای دارورسانی غیرتهاجمی و با سازگاری بالا وجود دارد. یکی از راه‌حل‌های بالقوه، روش تحویل از طریق پوست است. با این حال، لایه شاخی پوست (لایه بالایی پوست) بزرگترین مانع در انتقال مولکول‌های بزرگ مانند انسولین است. بنابراین، تقویت کننده‌های شیمیایی مختلفی برای ارتقای نفوذپذیری لایه شاخی پیشنهاد شده‌اند، یا برای افزایش نفوذپذیری اپیدرم طراحی شده‌اند، مانند استفاده از مایع یونی، پپتیدها، پیش تصفیه‌های شیمیایی^۶ و همچنین بسته‌بندی انسولین با حامل‌ها یا نانوذرات. در این بررسی، پیشرفت‌های اخیر در توسعه تقویت کننده‌های شیمیایی برای تحویل انسولین از طریق پوست همراه با مکانیسم عمل احتمالی و چشم‌انداز بالقوه در مورد رویکردهای نفوذ پیشنهادی در مقایسه با سایر داروهای درمانی مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: دیابت، انسولین، تراپوستی، تقویت کننده‌های شیمیایی، حلال‌های یوتکتیک عمیق، مایع یونی، نانو ذرات، امولسیون‌ها، پپتیدها.

Keywords: diabetes, insulin, transdermal, chemical enhancers, deep eutectic solvents, ionic liquid, nanoparticles, emulsions, peptides.

¹ Transdermal delivery system

² Skin membrane

³ Lipohypertrophy

⁴ Scarring

⁵ Infection

⁶ Chemical pre-treatment

نتیجه گیری

به طور کلی، روش‌های دارورسانی از طریق پوست مزایای قابل توجهی نسبت به داروهای خوراکی که به طور سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارند. این به معنای پرداختن به مسائل مهمی مانند فراهمی زیستی کم، عوارض جانبی بالا و متابولیسم پیش‌سیستمی^۷ است. با این حال، لایه شاخی یک سد سفت و سخت تشکیل می‌دهد که از هجوم داروها به بدن جلوگیری می‌نماید. بنابراین تلاش‌های تحقیقاتی گسترده‌ای برای شناخت پتانسیل تقویت‌کننده‌ها (شیمیایی و فیزیکی) برای تحویل دارو انجام شده است. در بیشتر مطالعات، تقویت‌کننده‌های شیمیایی منتخب قادر به حمایت از انتشار انسولین و سایر عوامل درمانی در پوست بودند و حتی برخی از آنها عملکردهای بیولوژیکی داشتند. مکانیسم‌های احتمالی نفوذ دارو شامل اختلال برگشت‌پذیر لایه شاخی و در نتیجه افزایش نفوذپذیری دارو است. تقویت‌کننده‌ها همچنین ممکن است با تغییر خواص لایه شاخی از طریق تعامل با حوزه‌های پروتئین بین سلولی، تقسیم‌بندی دارو را تسهیل نمایند. علاوه بر این، اسیدهای چرب غیراشباع را می‌توان برای افزایش سیالیت دامنه چربی برای داروها استفاده نمود. این امر تا حد زیادی به دلیل زنجیر پیچ‌خورده آن‌ها می‌باشد که منجر به اختلال بیشتر چربی می‌گردد.

استفاده از تقویت‌کننده‌های شیمیایی علی‌رغم اینکه در هر دو مدل *in vivo* و *ex vivo* موثر است، هنوز در مراحل اولیه خود قرار دارد. در واقع، هیچ یک از این تقویت‌کننده‌ها به محیط بالینی راه پیدا ننموده‌اند. هنوز محدودیت‌های رشد زیادی وجود دارد که باید قبل از استفاده برای انتقال دارو از طریق پوست بهینه گردند. اولاً، بیشتر مطالعات نفوذ در جوندگان انجام شده است، اما این نتایج ممکن است برای انسان قابل اجرا نباشد، زیرا ترکیب پوست بین گونه‌ها بسیار متفاوت است. تفاوت اصلی پوست انسان با پوست جوندگان در ترکیب لایه‌های پوست و عملکرد آنهاست. اساساً انسان و موش دارای سه لایه تخصصی (لایه اپیدرمی، پوستی و زیر جلدی) هستند. از آنجایی که جوندگان دارای اپیدرم و درم نسبتاً نازک، پوست شل^۸ و کمبود غدد عرق هستند، به استثنای پنجه‌ها، داروها در جوندگان راحت‌تر از انسان‌ها از طریق پوست نفوذ می‌نمایند. ثانیاً، ایمنی کوتاه‌مدت و بلندمدت استفاده از این تقویت‌کننده‌ها محدود است و احتمالات مختلفی از عوارض جانبی نامطلوب را در پی دارد. از این نظر، احتمال خطر مرتبط با تحریک پوست^۹، تورم^{۱۰}، ادم^{۱۱} و آسیب نیز باید ارزیابی گردد. علاوه بر آن، غلظت بالاتر تقویت‌کننده‌های شیمیایی با افزایش نفوذپذیری داروها همراه بود، اما این امر می‌تواند باعث تحریک احتمالی پوست گردد.

⁷ Pre-systemic metabolism

⁸ Loosely

⁹ Skin irritation

¹⁰ Swelling

¹¹ Edema

از سوی دیگر، گزارش‌هایی نیز وجود دارد که میزان انسولین در صورت تجویز با تقویت‌کننده‌ها در مقایسه با تزریق زیر جلدی بیشتر است. شاید منطقی باشد که غلظت‌های بالاتر ممکن است انتشار غیرفعال در سد پوستی را تسهیل نماید، اما نکته منفی این است که انسولین از نظر ایمنی حاشیه کمی دارد و مصرف بیش از حد انسولین ممکن است منجر به علائم شدید، از جمله کمای هیپوگلیسمی^{۱۲}، اختلال عصبی^{۱۳} و حتی مرگ گردد. از این رو، این امر مستلزم مطالعه عمیق بیشتر در زمینه فراهمی‌زیستی انسولین قبل از کاربرد بالینی می‌باشد. علاوه بر این موضوع، چندین مرحله ممکن است برای انتخاب دقیق تقویت‌کننده‌هایی که می‌توانند انسولین را در دوز درمانی تعیین‌شده ارائه نمایند، انجام گردد. در این مورد، غربالگری تقویت‌کننده‌های بالقوه و مخلوط هم‌افزایی آن‌ها از تقویت‌کننده‌های شیمیایی را می‌توان با استفاده از مکانیزم کامپیوتری برای توسعه سریع و کاهش هزینه با استفاده از مدل‌سازی درون سیلیکونی مانند مدل QSPR^{۱۴} انجام داد. با این وجود، فرمولاسیون‌های مختلف تقویت‌کننده‌های شیمیایی اثرات هم‌افزایی متفاوتی تحت شرایط فرمولاسیون مختلف دارند، به همین دلیل است که نمی‌توان همه تقویت‌کننده‌ها را با آن‌هایی که برای تحویل انسولین استفاده می‌گردد مقایسه نمود. علاوه بر این مورد، بسیاری از تقویت‌کننده‌های مورد استفاده ممکن است به دلیل خواص دگرگون‌کننده^{۱۵} برای تحویل انسولین مناسب نباشند و باید قبل از استفاده از انسولین مورد ارزیابی قرار گیرند. همچنین شایان ذکر است که علی‌رغم پیشرفت‌های مختلف در استفاده از DESs به عنوان حامل ترانس‌درمال، آن‌ها در انتقال از طریق پوست انسولین نقشی ندارند. با این حال، مطالعه‌ای در مسیر جایگزین (بینی) برای تحویل انسولین با استفاده از DESs انجام شده است. این موضوع حاکی از آن است که DESها به طور بالقوه می‌توانند نقشی در تحویل پوستی انسولین داشته باشند که باید بسیار مورد توجه قرار گیرد.

اکثر این مطالعات با تحویل انسولین از طریق پوست موفقیت زیادی داشته‌اند، اما مکانیسم دقیق نفوذ انسولین از طریق پوست هنوز به خوبی شناخته نشده است. در عین حال، روش‌های مورد استفاده برای تعیین کارایی تقویت‌کننده‌های شیمیایی در تحویل انسولین از مطالعه‌ای به مطالعه دیگر (از غربالگری مجازی گرفته تا خطوط سلولی یا مدل‌های حیوانی) متفاوت است که منجر به شکاف‌هایی در مسائل ایمنی و سازگاری می‌گردد. در حالت ایده‌آل، تقویت‌کننده‌های انتخاب‌شده باید از نظر دارویی بی‌اثر باشند، یا حداقل به دلیل عملکردشان در برابر لایه شاخی شناخته شوند تا اطمینان حاصل شود که اصلاح پوست در استفاده طولانی‌مدت برگشت‌پذیر است. آن‌ها همچنین باید ایمن، غیر تحریک‌کننده، غیر سمی و قادر به ایجاد اثری پایدار برای مدت طولانی باشند. نکته مهم این است که این تقویت‌کننده‌ها نباید از نظر شیمیایی یا فیزیکی عملکرد یا ساختار انسولین را تغییر دهند که

¹² Hypoglycemic coma

¹³ Neurological impairment

¹⁴ Quantitative structure property relationships

¹⁵ Denaturing

می‌تواند کارایی آن را مختل نماید. بنابراین، ارزیابی کامل از این تقویت‌کننده‌های شیمیایی گزارش شده باید در چارچوب روش‌های مختلف دیگر تحویل انسولین انجام گردد. اعتقاد بر این است که اگر این مسائل حل گردد، استفاده از تقویت‌کننده‌های نفوذ شیمیایی برای تحویل انسولین از طریق پوست در انسان گسترش می‌یابد تا امکان انجام مطالعات دقیق سنتیک دارویی و دینامیک دارویی از طریق آزمایش‌های بالینی فراهم گردد.

Reference

Sugumar V, Hayyan M, Madhavan P, Wong WF, Looi CY. Current development of chemical penetration enhancers for transdermal insulin delivery. *Biomedicines*. 2023 Feb 22;11(3):664.

DOI : <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030664>

مترجم: مبینا بسکابادی

ویراستار: هانیه سادات میران موسوی

