

دارورسانی تزریقی پیوسته رهش

ترجمه: دکتر مهرداد شکیب آذر – دکتر الهام خدارودی

مقاله حاضر مروری ست بر وضعیت فعلی (تا سال ۲۰۱۰) فرآورده‌های تزریقی طولانی اثر از جمله محصولاتتی که در بازار وجود دارند.

رساندن داروها به صورت پیوسته و تکرارپذیر به جایگاه هدف یکی از زمینه‌های اصلی در سامانه‌های دارورسانی کنترل شده است. معمول‌ترین سامانه‌های دارورسانی مورد استفاده که می‌تواند دارو را در مدتی بیش از یک هفته رها سازد عبارتست از فرآورده‌های تزریقی و ایمپلنت‌ها. برخی از سامانه‌های ایمپلنت قادرند دارورسانی را برای بیش از یک سال فراهم سازند و طولانی‌ترین دارورسانی با استفاده از سامانه‌های ایمپلنت زیست تخریب پذیر یا غیر زیست تخریب پذیر قابل حصول است. برخی مثال‌ها از محصولات طولانی اثر مورد تائید سازمان غذا و داروی آمریکا در جدول یک فهرست شده است.

Drug	Brand name	Dosage form	Administration	Dosing frequency	Therapeutic area	Company
Fluoxetine hydrochloride (90 mg)	Prozac weekly	Capsule	Oral	once a week	Major depressive disorder	Eli Lilly
Alendronate sodium (70 mg)	Fosamax	Tablet/solution	Oral	once a week	Osteoporosis	Merck & Co.
Risedronate sodium (150 mg)	Actonel	Tablet	Oral	once a month	Osteoporosis	P&G
Ibandronate sodium (150 mg)	Boniva	Tablet	Oral	once a month	Osteoporosis	Roche
Ibandronate sodium (3 mg/3 mL)	Boniva	Injection	IV bolus	every 3 months	Osteoporosis	Roche
Zoledronic acid (5 mg/100 mL)	Reclast	Injection	IV infusion	once a year	Osteoporosis	Novartis
Goserelin acetate (3.6 mg, 10.8 mg)	Zoladex	Implant	SC	every 1–3-months	Advanced prostate cancer	AstraZeneca
Buserelin acetate (9.9 mg)	Suprefact depot	Implant	SC	every 3 months	Advanced prostate cancer	sanofi-aventis
Leuprolide acetate (72 mg)	Viadur	Implant	SC	once a year	Advanced prostate cancer	ALZA
Etonogestrel (68 mg)	Implanon	Implant	Subdermal	every 3 years	Hormone therapy	Merck & Co.
Dexamethasone (0.7 mg)	Ozurdex	Implant	Intravitreal	every 2–3 months	Macular edema	Allergan
Ganciclovir (4.5 mg)	Vitraser	Implant	Intravitreal	every 5–8 months	Cytomegalovirus retinitis	Bausch & Lomb
Fluocinolone acetonide (0.59 mg)	Retisert	Implant	Intravitreal	every 30 months	Uveitis	Bausch & Lomb

* Does not include injectable sustained-release drug-delivery systems. IV is intravenous. SC is subcutaneous.

فرمولاسیون‌های تزریقی طولانی اثر در مقایسه با فرمولاسیون‌ها متداول از همان ترکیب، مزایای بسیاری از خود نشان می‌دهند از جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- پروفایل قابل پیش بینی رهش دارو در دوره زمانی تعریف شده به دنبال هر تزریق
- سازگاری بهتر بیمار با درمان
- سهولت به‌کارگیری
- بهبود فراهمی سیستمیک از طریق اجتناب از اثر عبور اول کبدی
- کاهش تناوب نوبت‌های مصرف (یعنی تزریق‌های کمتر) بدون به خطر انداختن اثربخشی درمان
- کاهش میزان بروز عوارض جانبی
- کاهش مجموع هزینه مراقبت‌های پزشکی

مقاله حاضر بر وضعیت فعلی این داروها متمرکز است، و به بررسی فرآورده‌های تزریقی طولانی اثر با توجه خاص به محصولات موجود در بازار می‌پردازد. راه‌های تزریقی، انواع فرآورده‌های تزریقی طولانی اثر (یعنی تزریقی‌های روغن-پایه، سوسپانسیون‌های دارویی تزریقی، میکروسفرهای تزریقی و سامانه‌های تزریقی در محل *(in-situ)*)، داروهای پلیمری برای تزریق‌های دیپو (Depot)، فرآورده‌های تزریقی دیپو که به صورت تجاری در دسترسند، و سامانه‌های دارورسانی پیوسته رهش تزریقی آینده، مورد بحث قرار خواهد گرفت.

انواع راه‌های تجویز فرآورده‌های تزریقی

این نکته به خوبی آشکار است که مزایای فرآورده‌های تزریقی عبارتند از فراهمی سیستمیک فوری دارو و شروع اثر سریع. یکی دیگر از مزایای قابل توجه و منحصر به فرد فرآورده‌های تزریقی عبارتست از دارورسانی طولانی مدت از طریق تشکیل دیپو یا مخزن در جایگاه تزریق به دنبال تجویز دارو. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، از تزریق داخل وریدی (IV) می‌توان برای برخی داروهای طولانی اثر به واسطه نیمه عمرهای طولانی این داروها در بدن به دنبال تجویز داخل وریدی استفاده کرد. رهش پیوسته دارو از این فرآورده‌ها نتیجه ویژگی طولانی اثر بودن دارو و باقی ماندن آن در جریان خون یا استخوان است.

به طور کلی دو راه وجود دارد که فرآورده‌های تزریقی طولانی اثر بیشتر از طریق آن‌ها تجویز می‌شوند: داخل عضله (IM) و زیر جلد (SC). به منظور تعیین راه تجویز فرآورده‌های تزریقی برای فرمولاسیون‌های دارورسانی طولانی اثر باید بسیاری از عوامل را در نظر گرفت از جمله پروفایل ایمنی، سهولت تجویز، محدودیت حرکتی بیمار، ناحیه جایگاه‌های هدف تزریق، کیفیت زندگی و هزینه درمان. در بسیاری موارد تزریق زیر جلدی به دلیل ناحیه وسیع‌تر برای جایگاه هدف تزریق، استفاده از سوزن‌های کوتاه‌تر، سهولت *Self-administration*، ناراحتی و ناخوشایندی کمتر برای بیماران و پروفایل ایمنی بهتر، راه ارجح برای تجویز یک داروی تزریقی است. محصولات مختلفی از انسولین به صورت زیر جلدی مصرف می‌شود و به نظر می‌رسد این راه تجویز همچنان به عنوان راه اصلی دارورسانی فرآورده‌های دارویی پروتئین-پایه باشد. با این حال حجم تزریق زیر جلدی معمولاً محدود به مقادیری کمتر از یک تا دو میلی لیتر است، و تنها مواد غیر تحریک کننده را می‌توان از راه زیر جلدی تزریق کرد چرا که مواد تحریک کننده می‌تواند سبب درد، نکروز و پوست اندازی در جایگاه تزریق شود. از سوی دیگر حجم‌های بیشتر تزریق (دو تا پنج میلی لیتر) را می‌توان از راه عضلانی تجویز کرد. مواد تحریک کننده ملایم، روغنی، و سوسپانسیون‌ها را می‌توان از راه عضلانی در عضلات اسکلتی بزرگ (یعنی دلتوئید، سه سر، گلوئئوس ماگزیموس و *Rectus femoris*) تجویز کرد زیرا این عضلات از نظر اعصاب حسی کمتر غنی هستند و عروق خونی بیشتری از آن‌ها عبور می‌کند. بنابراین، تعداد کمی فرآورده‌های تزریقی زیر جلدی برای رهش طولانی اثر را می‌توان در بازار دارویی پیدا کرد (از جمله *Depo-SubQ Provera 104*، *Nutropin Depot* و *Eligard*)، و بسیاری فرآورده‌های تزریقی عضلانی طولانی اثر در بازار وجود دارد (تزریقی‌های روغن-پایه، سوسپانسیون‌های دارویی تزریقی و میکروسفرهای تزریقی).

خصوصیات پیوسته رهش فرآورده‌های تزریقی

فرآورده‌های تزریقی پیوسته رهش را می‌توان به چند نوع تقسیم کرد: محلول‌های تزریقی روغن-پایه، سوسپانسیون‌های دارویی تزریقی، میکروسفرهای پلیمر-پایه و سامانه‌های تزریقی در محل. محلول‌های تزریقی روغن-پایه و سوسپانسیون‌های دارویی

تزریقی رهش دارو را برای هفته‌ها کنترل می‌کند در حالی که ادعا می‌شود میکروسفرهای پلیمر-پایه و ژل‌های تزریقی در محل برای ماه‌ها دوام دارد.

محلول‌های تزریقی روغن-پایه و سوسپانسیون‌های دارویی تزریقی

فرآورده‌های تزریقی طولانی اثر رایج یا شامل داروهای لیپوفیل در حلال‌های مائی به صورت سوسپانسیون یا شامل داروهای لیپوفیل محلول در روغن‌های گیاهی هستند. لزوم تجویز این فرمولاسیون‌های طولانی اثر تنها هر چند هفته یک بار یا بیشتر لازم است. در فرمولاسیون‌های سوسپانسیون، مرحله محدود کننده سرعت جذب دارو عبارتست از انحلال ذرات دارویی در فرمولاسیون یا در مایع بافتی در برگیرنده فرمولاسیون دارویی. از اشکال نمکی کم محلول در آب می‌توان برای کنترل سرعت انحلال ذرات دارویی به منظور طولانی کردن جذب استفاده کرد، و الانزایین پاموات مثالی از نمک کم محلول در آب از الانزایین است. برخی داروها برای فرمولاسیون طولانی اثر از طریق استریفیکه کردن داروی اصلی با اسید چرب طولانی زنجیر سنتز شده است. استر اسید چرب دارو بر اساس حلالیت بسیار اندک خود در آب، بعد از تزریق داخل عضلانی به آهستگی در محل تزریق حل می‌شود و به داروی اصلی هیدرولیز می‌شود. به محض هیدرولیز شدن این استر در داخل عضله، داروی اصلی در جریان خون عمومی در دسترس قرار می‌گیرد. سرعت رهش پالیپرایدون پالمیتات از سوسپانسیون تزریقی طولانی اثر از طریق این مکانیسم هدایت می‌شود. در بسیاری فرمولاسیون‌ها، از استر اسید چرب ماده دارویی برای تهیه محلول تزریقی روغن-پایه استفاده می‌شود، و سرعت رهش دارو از محلول با تجزای دارو بین پایه روغنی و مایع بافتی و توسط سرعت واگردانی زیستی دارو از استرهای دارو به داروی اصلی کنترل می‌شود. با این حال، چندین عامل دیگر از قبیل جایگاه تزریق، حجم تزریق، وسعت گسترش دپو در جایگاه تزریق، و جذب و توزیع پایه روغنی به خودی خود ممکن است بر پروفایل فارماکوکینتیک تام دارو تأثیر بگذارد. استرهای دکانوتیک اسید داروهای ضد روان‌پریشی به فراوانی برای این قبیل فرآورده‌های تزریقی عضلانی روغن - پایه بکار می‌رود.

میکروسفرهای پلیمر-پایه و سامانه‌های تزریقی در محل (in-situ)

پدیدآوری فرآورده‌های تزریقی طولانی اثر پلیمر - پایه یکی از مناسب‌ترین استراتژی‌ها برای درشت مولکول‌هایی از قبیل داروهای پپتیدی و پروتئینی است. مزایای فرمولاسیون‌های پلیمر-پایه برای درشت مولکول‌ها عبارتست از: تثبیت سازی درون تنی و برون تنی درشت مولکول‌ها، بهبود فراهمی سیستمیک، افزایش نیمه عمر بیولوژیک، افزایش رضایت و سازگاری بیماران، و کاهش تناوب نوبت‌های مصرف.

در میان رهیافت‌های مختلف به دارورسانی تزریقی درشت مولکول‌ها، سامانه‌های میکروسفری زیست تخریب پذیر به لحاظ تجاری موفق‌ترین بوده است. عامل بسیار تعیین کننده در طراحی میکروسفرهای تزریقی عبارت از انتخاب پلیمر زیست تخریب پذیر مناسب است. رهش مولکول دارویی از میکروسفرهای زیست تخریب پذیر توسط انتشار از خلال ماتریکس پلیمر و تخریب پلیمر کنترل می‌شود. ماهیت پلیمر، از قبیل ترکیب نسبت‌های کوپلیمر، بلورینگی پلیمر، دمای انتقال به شیشه، و میزان آبدوستی نقش اساسی در فرآیند رهش دارو به عهده دارد. اگر چه ساختار میکروسفرها، خصوصیات ذاتی پلیمر، حلالیت مرکزی، میزان آبدوستی، و وزن مولکولی پلیمر بر کینتیک رهش دارو موثر است، مکانیسم احتمالی رهش دارو از میکروسفرها به قرار زیر است: رهش

ابتدایی از سطح، رهش از خلال منافذ، انتشار از خلال سد پلیمری دست نخورده، انتشار از خلال سد آب - متورم، فرسایش پلیمر، و تخریب توده پلیمر. تمام این مکانیسم ها با هم نقشی را در فرآیند رهش دارو ایفا می کنند.

یکی دیگر از سامانه های دپوی تزریقی پلیمری که بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است سامانه ایمپلنت تشکیل شونده در محل است. سامانه ایمپلنت تشکیل شونده در محل از محصولات زیست تخریب پذیر ساخته شده است که می توان آن را از طریق سرنگ به داخل بدن تزریق کرد، و به محض تزریق شدن، منعقد می شود تا ایمپلنت زیست تخریب پذیر جامدی را تشکیل دهد. این مقاله اختصاراً به انواع سامانه ایمپلنت تشکیل شونده در محل می پردازد چرا که این فرآورده ها در مقالات دیگر به تفصیل شرح داده شده است. ایمپلنت های تزریقی تخریب پذیر تشکیل شونده در محل بسته به مکانیسم تشکیل دپو به پنج گروه دسته بندی می شوند: خمیرهای ترموپلاستیک، سیستم های پلیمری کراس لینک شده در محل، رسوب پلیمری در محل، سیستم های ژل شونده القایی با حرارت، و ارگانوژل های جامد شونده در محل. مکانیسم تشکیل دپوی خمیرهای ترموپلاستیک عبارتست از تشکیل توده ای نیمه جامد به محض سرد شدن تا درجه حرارت بدن به دنبال تزریق به داخل بدن به شکل ذوب شده. به طرق مختلف می توان شبکه های پلیمری کراس لینک شده را در محل تشکیل داد: با تشکیل سامانه های پلیمری جامد یا ژل ها. روش های موجود برای سیستم های پلیمری کراس لینک شده در محل عبارتست از واکنش های رادیکال آزاد، معمولاً توسط حرارت یا جذب فوتون ها آغاز می شود، یا برهم کنش های یونی بین کاتیون های کوچک و آنیون های پلیمر. توده های تشکیل شونده در محل را می توان از طریق رسوب دادن پلیمر از محلول هم ایجاد کرد. پلیمری نامحلول در آب و زیست تخریب پذیر در حلال آلی زیست سازگار به شکل محلول در آورده می شود که دارو به آن افزوده و به دنبال مخلوط کردن محلول یا سوسپانسیون تشکیل می دهد. وقتی چنین فرمولاسیونی به داخل بدن تزریق می شود، حلال آلی قابل اختلاط با آب پراکنده می شود و آب به داخل فاز آلی نفوذ می کند. این امر سبب جدا شدن فازها و رسوب پلیمر و تشکیل دپو در جایگاه تزریق می شود. این روش به صورت فن آوری Atrigel طراحی شده است که به عنوان سامانه ناقل دارو برای فرآورده Eligard بکار رفته است. سیستم های ژل شونده القایی با حرارت گذارهای سل/ژل حرارت- برگشت پذیر نشان می دهند و با دمای محلول بحرانی پایین تر مشخص می شود. این ترکیبات در دمای اتاق محلول هستند و در حرارت محلول بحرانی حداقل یا بالاتر از آن تشکیل ژل می دهند. ارگانوژل های جامد شونده در محل از لیپیدهای آمفی فیلیک نامحلول در آب تشکیل شده اند که در آب متورم می شود و انواع مختلفی از بلورهای مایع لیوتروپیک را تشکیل می دهد.

داروهایی که از طریق فرآورده های تزریقی پیوسته رهش منتقل می شوند

داروهای مختلفی برای سامانه های دارورسانی تزریقی پیوسته رهش برای دارورسانی کنترل شده، آن گونه که توسط محققین این مقاله توصیف شده است، مورد بررسی قرار گرفته اند. این سامانه ها شامل داروهای کوچک مولکول و داروهای پروتئینی/پپتیدی هستند. مثالی از داروها برای سامانه های دارورسانی تزریقی پیوسته رهش شامل هورمون درمانی (برای مثال سوماتروپین انسانی)؛ فرآورده های درمانی پروتئینی از قبیل آنالوگ شبه گلوکاگون پپتید-۱، پروتئین -۲ مورفوژنتیک نوترکیب استخوان انسان؛ سوپراکسید دسموتاز؛ کلسیتونین سالمون؛ انسولین؛ ژن رسانی از قبیل DNA پلاسمیدی؛ عوامل درمانی ضد سرطان مانند بلئومایسین، پاکلیتاکسل، سیس پلاتین، ترکیب ضد نئوپلاستیک شبه پپتیدی؛ عوامل درمانی درد بعد از جراحی از قبیل

کتورولاک ترومتامین؛ داروهای شیزوفرنی مانند آپیزازول، الانزاپین؛ واکسن پیتیدی ضد بارداری؛ داروهای برای درمان وابستگی به الکل مانند نالتروکسون؛ و داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مانند راپامایسین است.

علیرغم تعداد مطالعات در مورد داروهای تزریقی دیو با استفاده از انواع مختلفی از داروها تنها داروهای در زمینه‌های درمانی محدود در بازار در دسترس هستند. داروهای ضد روان‌پریشی و هورمون‌ها برای بیش از پنج دهه در عرصه شیزوفرنی و درمان جایگزین هورمونی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از زمان عرضه نخستین فرمولاسیون میکروسفر، یعنی فرآورده لوپرولاید استات با نام تجاری Lupron Depot برای درمان تسکینی سرطان پیشرفته سرطان پروستات در سال ۱۹۸۹، تعداد دیگری از فرمولاسیون‌های میکروسفر و ایمپلنت‌های تشکیل شونده در محل به بازار آمریکا راه یافته‌اند. کاربرد درمانی و داروهای که به صورت تجاری به بازار راه یافته‌اند عبارتند از: درمان تسکینی سرطان پیشرفته سرطان پروستات (لوپرولاید استات و تریپتورلین پاموات)؛ درمان آکرومگالی (اکترئوتاید استات و لنرئوتاید استات)؛ درمان طولانی مدت نقصان رشد (سوماتروپین با منشأ rDNA)؛ درمان شیزوفرنی (ریسپریدون)؛ و درمان وابستگی به الکل (نالتروکسون).

پلیمرها در فرآورده‌های تزریقی پیوسته رهش

همان‌طور که پیش‌تر توسط این مؤلفین شرح داده شد، طی چند دهه گذشته مطالعات گسترده‌ای در مورد مجموعه‌ای از پلیمرهای زیست تخریب پذیر برای دارورسانی کنترل شده انجام گرفته است از جمله پلی لاکتیدها (PLA)، پلی گلیکولیدها (PGA)، پلی (لاکتید-کو-گلیکولید) (PLGA)، پلی (ε - کاپرولاکتون) (PCL)، پلی گلیکونات، پلی انیدریدها، پلی اورتواسترها، پلی (دی اکسانون) و پلی آکریل سیانو آکریلات‌ها. از میان رهیافت‌های مختلف برای دارورسانی درشت مولکول‌ها از راه تزریقی، میکروسفرهای زیست تخریب پذیر تزریقی از موفق‌ترین سامانه‌ها بوده‌اند. گزارش‌های تحقیقاتی متعدد در مورد میکروسفرها سودمندی پلیمرهای زیست تخریب پذیر از قبیل میکروسفرهای PLGA، میکروسفرهای PCL، میکروسفرهای پلی انیدرید، میکروسفرهای پلی اورتواسترها، و میکروسفرهای پلی آکریل سیانو آکریلات‌ها را نشان داده است.

فن آوری آتروژل که در الیگارد حاوی لوپرولاید استات و PLGA بکار می‌رود ایمپلنت تشکیل شونده در محل یک بار در ماه برای درمان تسکینی سرطان پروستات پیشرفته است. گزارش‌های متعددی در مورد پلیمرهای تشکیل شونده در محل زیست تخریب پذیر نوین از قبیل پلی (اتر استر اورتان) های مالتی بلاک حاوی پلیمر پلی - [(R)-۳-هیدروکسی بوتیرات] (PHB)، پلی (اتیلن گلیکول) (PEG)، و پلی (پروپیلن گلیکول) (PPG)، پلیمر چیتوزان پیوند داده با PEG (چیتوزان-PEG)، کوپلیمر تری بلاک متوکسی پلی (اتیلن گلیکول)- پلی (سباسیک اسید-D,L- لاکتیک اسید)- متوکسی پلی (اتیلن گلیکول) (mPEG-poly(SA-LA)-mPEG)، کوپلیمر تری بلاک PCL-PEG-PCL، و کوپلیمر تری بلاک PLGA-PEG-PLGA منتشر شده است.

سامانه‌های دیپوی تزریقی پلیمر پایه تجاری از پلیمرها یا کوپلیمرهای تشکیل شده از مونومرهای اسیدلاکتیک و گلیکولیک بهره گرفته‌اند. این پلیمرها دارای این مزیت هستند که نیمه تراوا بوده، زیست سازگار و زیست تخریب پذیرند و این سبب شده به طور فراگیر به عنوان مواد قابل تزریق برای سامانه‌های دیپو مورد پذیرش قرار گیرند.

داروهای پیوسته رهش تزریقی موجود در بازار دارویی

فهرست سامانه‌های دارورسانی پیوسته رهش تزریقی موجود به صورت محصولات دارویی در بازار در جدول ۲ نشان داده شده است. فرمولاسیون‌های طولانی اثر تزریقی (محلول‌های روغن-پایه و سوسپانسیون‌های دارویی) برای چندین دهه در حوزه درمان جایگزین هورمونی کاربرد بالینی داشته‌اند. فرآورده تزریقی با پایه روغن کنگد حاوی تستوسترون انانتات و فرآورده تزریقی با پایه روغن کرچک شامل استرادیول والرات در دهه ۱۹۵۰، و سوسپانسیون تزریقی حاوی مدروکسی پروژسترون استات در سپتامبر ۱۹۶۰ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شدند. راه تجویز این فرآورده‌ها به صورت تزریق عضلانی است، و تمام این محصولات هنوز در بازار دارویی موجودند. در سال ۲۰۰۴، فرآورده تزریقی زیر جلدی طولانی اثر از مدروکسی پروژسترون، که علی‌رغم ۳۰ درصد کاهش در مقدار دارو به همان اندازه موثر است، توسط FDA مورد تأیید قرار گرفت. نخستین فرآورده تزریقی طولانی اثر میکروسفر از هورمون رشد نوترکیب (GHD) در دسامبر ۱۹۹۹ توسط FDA تأیید شد. این فرآورده با نام تجاری Nutropin Depot برای تجویز به صورت تزریق زیر جلدی یک یا دو بار در ماه طراحی شده است.

Table II. Commercially available injectable sustained-release drug-delivery systems.						
Drug	Brand name	Administration	Dosing frequency	Indications	Company	Country/region
Oil-based injections						
Haloperidol decanoate	Haldol Decanoate	IM	once a month	Schizophrenia	Ortho-McNeil Pharm	US
Flupenthixol decanoate	Flianxol Depot	IM	every 2–4 weeks	Schizophrenia	Lundbeck	Europe
Fluphenazine decanoate	Fluphenazine Decanoate	IM	every 2–4 weeks	Schizophrenia	APP Pharm	US
Fluphenazine decanoate	Modecate	IM	every 2–5 weeks	Schizophrenia	sandoz-aventis	Europe
Zuclopenthixol decanoate	Clopixol Depot	IM	every 2–4 weeks	Schizophrenia	Lundbeck	Europe
Pipothiazine palmitate	Piporil Depot	IM	every 4 weeks	Schizophrenia	sandoz-aventis	Europe
Testosterone enanthate	Delatestryl	IM	every 2–4 weeks	Hormone therapy	Endo Pharma	US
Estradiol valerate	Delestrogen	IM	every 4 weeks	Hormone therapy	Monarch Pharm	US
Testosterone cypionate	Dopo-Testosterone	IM	every 2–4 weeks	Hormone therapy	Pfizer	US
Estradiol cypionate	Dopo-Estradiol	IM	every 3–4 weeks	Hormone therapy	Pfizer	US
Injectable drug suspensions						
Paliperidone palmitate	Invega Sustenna	IM	once a month	Schizophrenia	Janssen	US
Olanzapine	Zyprexa Relprovv	IM	every 2–4 weeks	Schizophrenia	Eli Lilly	US
Medroxyprogesterone acetate	Dopo-Provera	IM	every 3 months	Hormone therapy	Pfizer	US
Medroxyprogesterone acetate	Dopo-Subq Provera 104	SC	every 3 months	Hormone therapy	Pfizer	US
Supersaturated drug solution						
Lanreotide acetate	Somatuline Depot	deep SC	once a month	Acromegaly	Tercica	US
Microspheres						
Risperidone	Risperdal Consta	IM	every 2 weeks	Schizophrenia	Janssen	US
Naltrexone	Vivitrol	IM	once a month	Alcohol dependence	Alkermes	US
Somatropin (rDNA origin)	Nutropin Depot	SC	every 2–4 weeks	Hormone therapy	Genentech	US
Leuprolide acetate	Lupron Depot	IM	every 1–3 months	Advanced prostate cancer	Abbott	US
Triptorelin pamoate	Trelstar	IM	every 1–6 months	Advanced prostate cancer	Watson Pharma	US
Octreotide acetate	Sandostatin LAR Depot	IM	every 4 weeks	Acromegaly	Novartis	US
Lanreotide acetate	Somatuline LA	IM	every 2 weeks	Acromegaly	Ipsen	Europe
In situ forming implants						
Leuprolide acetate	Eligard	SC	every 1–6 months	Advanced prostate cancer	sandoz-aventis	US

IM is intramuscular, SC is subcutaneous. Genentech was acquired by Roche in 2009.

در دهه ۱۹۶۰ فرمولاسیون‌های دپوی تزریقی از داروهای نوعی ضد روان‌پریشی برای مصرف بالینی در اروپا معرفی شد. اگرچه فرمولاسیون‌های طولانی اثر نوعی ضد روان‌پریشی به طور گسترده در اروپا مصرف می‌شود، اما پزشکان در ایالات متحده تا به حال در مورد مصرف این ترکیبات علیرغم مزایا بالقوه آن‌ها بی میلی نشان داده‌اند. این موضوع به چند دلیل می‌تواند باشد از جمله نگرانی از افزایش عوارض جانبی در مقایسه با درمان خوراکی و این باور که بیماران فرمولاسیون‌های دپو را به اندازه داروهای خوراکی پذیرا نیستند یا نمی‌توانند تحمل کنند. بنابراین، بسیاری فرمولاسیون‌های دپوی روغن - پایه حاوی داروهای نوعی ضد روان‌پریشی (هالوپریدول دکانات، فلوپنتیگزول دکانات، فلوپنازین دکانات، زوکلوپنتیگزول دکانات و پپیوتیازین پالمیتات) در بازار دارویی اروپا، کانادا و استرالیا موجودند، اما فقط فرمولاسیون‌های تزریقی هالوپریدول دکانات و فلوپنازین دکانات در ایالات متحده در دسترسند. در سال ۲۰۰۳، فرمولاسیون طولانی اثر ریسپریدون به عنوان نخستین داروی غیر نوعی ضد روان‌پریشی دپو برای ورود به بازار دارویی آمریکا معرفی شد. این فرآورده به صورت سوسپانسیون مائی از میکروسفرهای زیست تخریب پذیر فرموله می‌شود. آب (حامل) به ویال حاوی میکروسفرها افزوده می‌شود و سوسپانسیون مائی حاصل هر دو هفته یک بار به صورت داخل عضلانی تزریق می‌شود. سوسپانسیون تزریقی طولانی اثر پالیپریدون پالمیتات برای درمان حاد و نگه‌دارنده شیزوفرنی در جولای ۲۰۰۹ مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفت. این فرآورده ترکیب غیر نوعی ضد روان‌پریشی، استر پالمیتات از پالیپریدون است و متابولیت فعال اصلی ریسپریدون (۹- هیدروکسی - ریسپریدون) محسوب می‌شود. پالیپریدون پالمیتات به صورت سوسپانسیون دارویی مائی با توزیع اندازه ذره‌ای ویژه فرموله شد که دارای خصوصیات پیوسته رهش است و به این ترتیب مصرف ماهانه دارو را تسهیل می‌سازد. در سال ۲۰۰۹، فرمولاسیون دپوی طولانی اثر از الانزاپین پاموات توسط FDA برای مصرف در بازار دارویی آمریکا مورد تأیید قرار گرفت. الانزاپین پاموات سوسپانسیون دارویی مائی حاوی ملح اسید پاموئیک و الانزاپین (الانزاپین پاموات مونوهیدرات) برای تزریق عمیق داخل عضله گلوتهال است.

لوپرولاید استات نخستین شکل تزریقی از میکروسفرهای PLGA در ایالات متحده است. (در سال ۱۹۸۹ تأیید شد). لوپرولاید استات رهش مداوم نسبتاً خوب این پپتید را در انسان در طی یک ماه یا سه ماه بعد از تزریق عضلانی حفظ می‌کند و اثربخشی قابل اعتماد کافی برای درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های وابسته به هورمون از قبیل سرطان پروستات پیوسته نشان می‌دهد. به دنبال موفقیت لوپرولاید استات، فرمولاسیون‌های میکروسفر PLGA چندی مورد مطالعه قرار گرفته است، و داروی تریپتورلین پاموات برای درمان تسکینی سرطان پروستات پیشرفته در ژوئن سال ۲۰۰۱ مورد تأیید FDA قرار گرفت. داروی تریپتورلین پاموات برای یک تزریق داخل عضلانی در عضله سرین هر دو طرف طراحی شده است و زمان بندی نوبت‌های مصرف (هر یک، سه یا ۶ ماه) به قدرت داروی انتخاب شده بستگی دارد. در ژانویه ۲۰۰۲، نخستین فرمولاسیون تزریقی تشکیل شونده در محل، با نام تجاری Eligard توسط FDA برای ورود به بازار دارویی مورد تأیید قرار گرفت. این فرآورده از فن آوری Atrigel استفاده می‌کند. فن آوری آتری ژل سامانه دارورسانی پلیمری (فاقد ژلاتین) است که از فرمولاسیون پلیمر PLGA زیست تخریب پذیر حل شده در حلال زیست سازگار ، N - متیل - ۲- پیرولیدون (NMP) تشکیل می‌شود. داروی الیگارد به صورت زیر جلدی تزریق می‌شود، که در آنجا دپوی دارورسانی جامدی را تشکیل می‌دهد و برای دارورسانی لوپرولاید استات با سرعت کنترل شده در طول دوره درمانی یک، سه، چهار، یا شش ماه طراحی شده است.

در آوریل سال ۲۰۰۶، سازمان غذا و داروی آمریکا سوسپانسیون تزریقی با رهش تمدید شده (Extended-release) نالتروکسون را برای در مان وابستگی به الکل مورد تأیید قرار داد. این فرآورده به صورت فرمولاسیون میکروسفیری نالتروکسون برای سوسپانسیون به بازار دارویی عرضه شده است تا از طریق تزریق داخل عضلانی هر چهار هفته یک بار استفاده شود.

فرآورده تجاری Sandostatin LAR Depot در ماه نوامبر ۱۹۹۸ تأییدیه FDA را برای درمان آکرومگالی، ناهنجاری هورمونی مزمن بدشکل و ناتوان کننده، به دست آورد. این فرآورده فرمولاسیون میکروسفیری PLGA سترون از اکتروتاید استات برای تزریق عضلانی هر چهار هفته است. اگرچه فرمولاسیون میکروسفیری PLGA طولانی رهش از سوسپانسیون تزریقی لانترئوتاید استات با نام تجاری Somatuline LA در آمریکا موجود نیست، اما به صورت محصول دارویی تجاری در بازار اروپا در دسترس است. مورد مصرف Somatuline LA همانند Sandostatin LAR Depo است و ترکیب Somatuline LA برای تجویز به صورت تزریق عضلانی هر دو هفته طراحی شده است.

FDA ترکیب Somatuline Depot را برای درمان طولانی مدت آکرومگالی در اوت سال ۲۰۰۷ مورد تأیید قرار داد. فرمولاسیون Somatuline Depot حاوی غلظت فوق اشباع منحصر به فرد از لانترئوتاید استات (غلظت ۲۴/۶ درصد از لانترئوتاید بازی)، و تنها حاوی آب برای تزریق به عنوان ماده جانبی است. تصور می‌شود که این ترکیب به واسطه برهم کنش فرمولاسیون با مایع فیزیولوژیک رسوبی از دیوی دارویی در محل تزریق تشکیل می‌دهد، چرا که Somatuline Depot می‌تواند به هنگام مخلوط شدن با آب در دما و فشار ویژه ژل پایداری ایجاد کند. مکانیسم بسیار محتمل رهش دارو عبارتست از انتشار غیرفعال رسوب دارویی از دیو به سمت بافت های اطراف و به دنبال آن جذب به جریان خون برای مدت یک ماه. Somatuline Depot از راه تزریق عمیق زیرجلدی تجویز می‌شود.

سامانه‌های دارورسانی پیوسته رهش در کارآزمایی های بالینی

در حال حاضر چندین کارآزمایی بالینی برای سامانه‌های دارورسانی پیوسته رهش در آمریکا در حال اجراست. برخی مثال ها از سامانه‌های دارورسانی پیوسته رهش تزریقی که هم اکنون در کارآزمایی های بالینی هستند، در جدول ۳ فهرست شده است.

Table III. Examples of injectable sustained-release drug delivery systems in clinical trials.						
Drug	Phase	Dosage form	Administration	Dosing frequency	Therapeutic area	Company
Progesterone	Phase I	Microspheres	IM	once a week	Hormone therapy	Productos Cientificos
Octreotide pam oate	Phase I	Microspheres	IM	once a month	Acromegaly	Novartis
Paclitaxel	Phase II	Oncogel (<i>in situ</i> -forming implant, ReGel)	injection directly into the tumor	every 4–6 weeks	Anticancer therapy	BTG
Aripiprazole	Phase III	IM depot	IM	once a month	Schizophrenia	Otsuka Pharm
Pasireotide	Phase III	Long-acting release formulation	IM	once a month	Acromegaly	Novartis
Bupivacaine	Phase III	SABER (<i>in situ</i> -forming implant)	at the surgical site prior to the wound closure	lasting 3 days	Postoperative pain	Durect

مطالعات فارماکوکینتیک – فارماکودینامیک فاز یک برای فرمولاسیون میکروسفیری پروژسترون در حال اجراست تا حداقل مقدار مصرف موثر سوسپانسیون میکروسفرهای پروژسترون برای تزریق داخل عضلانی هفتگی مشخص شود. مطالعات بالینی فاز سه برای تزریق داخل عضلانی یک بار در ماه فرآورده دیو در حال انجام است تا اثربخشی، ایمنی و تحمل پذیری دارو مورد ارزیابی قرار

گیرد. کارآزمایی‌های فاز یک برای تزریق داخل عضلانی یک بار در ماه اکثرئوتاید پاموات یک بار در ماه به پیش می‌رود تا ایمنی و تحمل پذیری یک فرمولاسیون طولانی اثر تمدید شده از اکثرئوتاید بعد از یک نوبت تزریق در انسان مورد بررسی قرار گیرد. مطالعات فاز ۳ فرمولاسیون با رهش طولانی اثر ترکیب پاسیرئوتاید در حال اجراست تا اثربخشی و ایمنی Pasireotide LAR مورد ارزیابی قرار گیرد.

SABER سامانه تشکیل شونده در محل تزریقی بالقوه است، و این سامانه شامل سوکروز استات ایزوبوتیرات (SAIB)، حلال دارویی پذیرفته شده، و یک یا بیشتر ماده افزودنی دیگر می‌باشد. یکی از ویژگی‌های این سامانه این است که مخلوطی از SAIB/حلال ویسکوزیته کمی دارد اما به محض تزریق، با انتشار حلال و دور شدن آن از SAIB ویسکوزیته به میزان زیادی افزایش پیدا می‌کند. پس از حل کردن یا پراکنده کردن دارو در محلول SAIB/حلال، این محلول به صورت زیر جلدی یا داخل عضلانی تزریق می‌شود. به محض تزریق، حلال از SAIB پراکنده می‌شود، و افزایش ویسکوزیته رهش دارو را از ژل کنترل می‌کند. SABER- بوپیواکائین به نحوی طراحی شده است که بوپیواکائین، بی‌حس کننده موضعی معمول، را تا ۷۲ ساعت برای درمان در پس از جراحی رها سازد. این سامانه پیش از بستن زخم در محل جراحی تزریق می‌شود و در حال حاضر فاز سه مطالعات بالینی را در ایالات متحده سپری می‌کند.

ReGel سامانه ژل شونده برگشت پذیر حرارتی است و بر اساس کوپلیمر تری بلاک زیست تخریب پذیر متشکل از PLGA-PEG-PLGA بنا شده است. بلافاصله بعد از تزریق و در پاسخ به دمای بدن، دپوی ژل مانند نامحلولی تشکیل می‌شود. داروی OncoGel به صورت فرمولاسیون منجمدی از پاکلیتاکسل در ReGel تهیه می‌شود و به کارآزمایی‌های فاز دو راه یافته است. OncoGel به طور مستقیم در داخل تومور در تومورهای ازوفازی تزریق می‌شود، و ژل در طی ۴ تا ۶ هفته ضمن رهسازی پاکلیتاکسل، ناپدید می‌شود.

نتیجه گیری

آن گونه که از افزایش تعداد محصولات دارویی تزریقی پیوسته رهش در بازار مشخص است، سامانه‌های دپوی تزریقی به یکی از مؤثرترین سامانه‌ها برای دارورسانی طولانی مدت مبدل می‌شوند. با وامداری از افزایش کیفیت زندگی و هزینه درمان، و با پشتوانه پیشرفت‌های اخیر در فرمولاسیون دارویی و علوم پلیمر، در آینده نزدیک سامانه‌های دپوی تزریقی پیچیده‌تری طراحی و به بازار دارویی عرض خواهد شد. علاوه بر این، معرفی داروهای قوی‌تر و داروهای پروتئینی/پپتیدی آن‌ها را به عنوان نامزدهای به ویژه خوبی برای فرمولاسیون به صورت سامانه‌های دپوی طولانی اثر تزریقی مطرح کرده است. سامانه‌های دپوی تزریقی پلیمر - پایه برای داروهای پروتئینی/پپتیدی دارای مزایای بسیاری است از جمله حفاظت پروتئین‌های حساس از تخریب شدن، رهش طولانی یا اصلاح شده، الگوهای رهش ضربانی و افزایش سازگاری بیمار با درمان. این مزایای مهم و منحصر به فرد موفقیت تجاری بالقوه‌ای را برای محصولات دارویی تزریقی آهسته رهش آتی شامل ماده مؤثره دارویی جدید از جمله پروتئین‌ها و پپتیدهای درمانی فراهم می‌کند.

مرجع:

Rhee, Yun-Seok, et al. "Sustained-Release Injectable Drug Delivery." PharmTech. 1 Nov. 2010: 1-11.