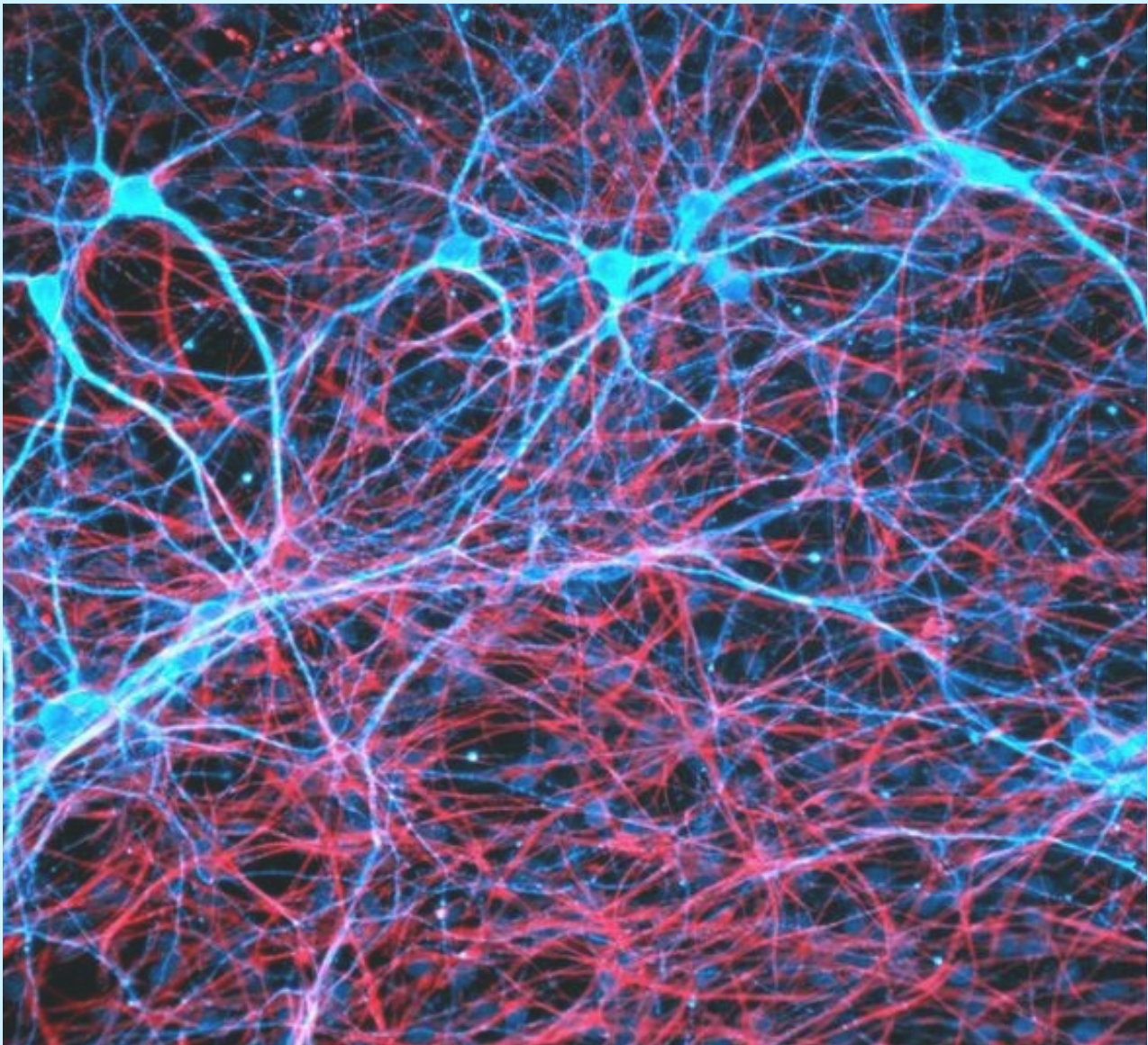


دارونامه

شماره پنجم، پاییز ۱۴۰۲

فصلنامه علمی-فرهنگی کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی
دانشکده داروسازی علوم پزشکی اردبیل



آنچه در این شماره می‌خوانید

سیر تا پیاز سرطان؛

دومین عامل مرگ‌ومیر جهانی

از عوامل موثر در شکل‌گیری تا پیشگیری و درمان

مروری بر شاخه‌های مختلف رشته داروسازی

از بررسی گیاهان-درمانگران طبیعی- تا

بررسی عوامل سازنده در تولید و مصرف دارو

سخن سردبیر

به نام آن که تن را نور جان داد خرد را سوی دانایی عنان داد بسیار مفتخرم که به عنوان مدیر مسئول و سردبیر جدید نشریه علمی-فرهنگی دارونامه توانستیم پنجمین شماره از این فصلنامه را تقدیم علاقمندان به حوزه علم و کیمیاگری نمائیم.

ارائه نشریه ای که بتواند علاوه بر بسط مقالات علمی، بستری را برای آشنایی بیش از پیش دانشجویان علوم طب با پیشرفت های اخیر کشور های توسعه یافته در این حوزه فراهم کند، کاری بس دشوار بود که با همت تیم تحریریه متشکل از دانشگاه های مختلف سراسر کشور، این امکان میسر گشت.

فرصت را غنیمت می‌شمارم و از سرپرست محترم کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشکده داروسازی اردبیل سرکار خانم دکتر ساقی سپهری و همچنین دبیر محترم کمیته آقای حامد کروبیان که در همه امور انتشار این شماره از نشریه حامی ما بودند کمال تشکر را دارم.

از همه عوامل دست اندرکار که این انتشار را ممکن ساختند اعم از تیم تحریریه، ویراستاران علمی و ادبی و همچنین طراحان عزیز نهایت سپاس و قدردانی را دارم. در انتها، این نشریه بدون نظر شما مخاطبان و خوانندگان محترم نمیتواند راه استمرار و کمال را طی کند؛ فلذا منتظر همکاری و نظرات شما عزیزان هستیم.

به امید موفقیت های روز افزون کشور عزیزمان
نیما پژوهی

معرفی اعضای دارونامه



نیما پژوهی
سر دبیر و مدیر مسئول



دکتر سیدمحمدرضا علوی
دبیر بخش شبی دارویی و عضو هیئت تحریریه



شیرین ورمزیار
دبیر بخش فارماسیوتیکس و عضو هیئت تحریریه



حامد کروبیان
دبیر بخش فارماکولوژی و سم شناسی



سینا اسکری
دبیر بخش فارماکونگوزی



سیده فاطمه میر محسنی
دبیر بخش بیوتکنولوژی دارویی



غزاله فرهادی
ویراستار علمی و ادبی



دکتر حامد عباسی
ویراستار علمی و ادبی



دکتر صالح خضری
ویراستار علمی و ادبی



سحر حجری
ویراستار علمی و ادبی و عضو هیئت تحریریه



سروش رجبی مقدم
عضو هیئت تحریریه



آیلین اسدزاده
عضو هیئت تحریریه



رضا عیسی زاده
عضو هیئت تحریریه



آیدا ناصریان
عضو هیئت تحریریه



پویا حسین پور
عضو هیئت تحریریه



امیر حسین ترابی
عضو هیئت تحریریه



زهرا قهرمانی
عضو هیئت تحریریه



مبینا سادات محمودی
عضو هیئت تحریریه



سلوا زکی
عضو هیئت تحریریه



فاطمه اسلامی
طراح دیجیتال و گرافیک



آرمینا دارائی
گرافیک و صفحه آرا

فهرست

۱ به روایت تصویر...

بخش فارماکوگنوزی

۳ سیر هدیه ای طبیعی برای مقابله با لیشمانیا

۶ گیاهی از جنس زیبایی و آرامش

بخش شیمی دارویی

۱۳ نمک های دارویی راهکاری برای افزایش محلولیت داروها

۲۰ فنوتیازین یا حلقه های درمانگر؟

بخش بیوتکنولوژی دارویی

۲۴ نانوتکنولوژی؛ حلال مشکلات واکسیناسیون؟

۲۶ mRNA: کورسوی امیدی برای نجات و پیشرفت

بخش فارماکولوژی و سم شناسی

۳۰ سرطان و درمان های جدید آن

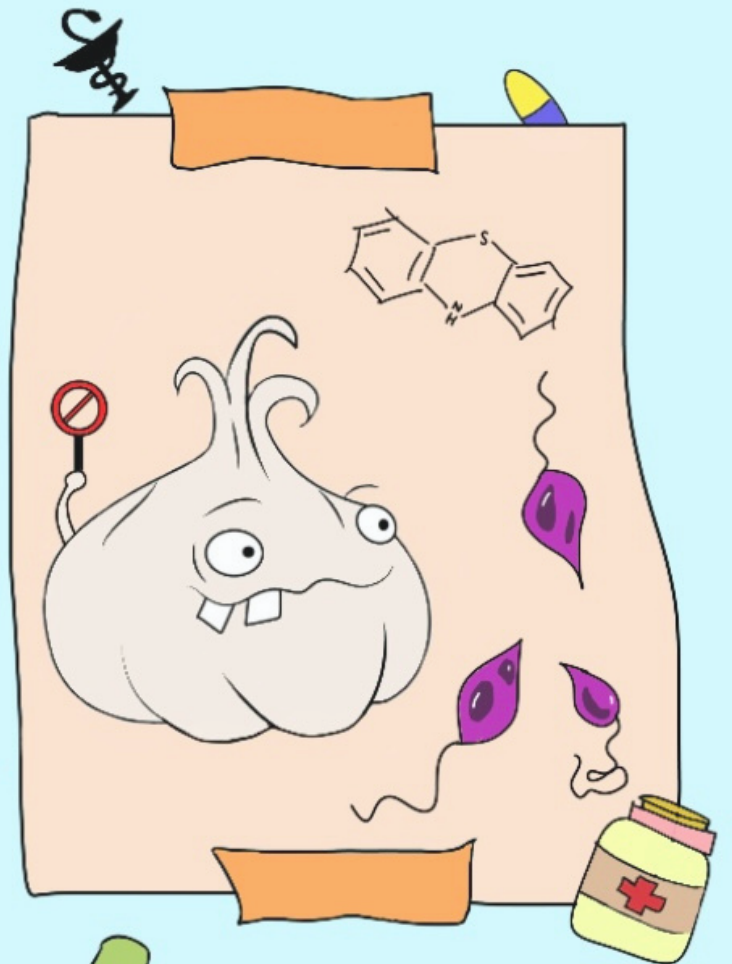
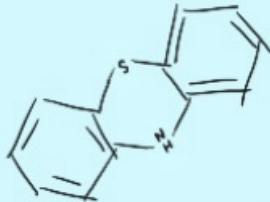
۳۳ فاجعه ای به نام عارضه‌ی جانبی

بخش فارماسیوتیکس

۳۸ پیشرفت در سیستم های دارورسانی از طریق بینی

۴۰ کاربرد ژل پلی اتیلن گلیکول از بکارگیری در فرآورده‌های ژنی تا دارورسانی در درمان سرطان

۴۳ سمینار سالیانه دانشجویان داروسازی اردبیل





فارماکوگنوزی



سیر هدیه ای طبیعی برای مقابله با لیشمانیا

معرفی

بیماری زئونوز(مشترک بین انسان و دام) لیشمانیازیس (Leishmaniasis) یکی از شش بیماری عفونی عمده جهان است که توسط تک سلولی لیشمانیا که یک انگل درون سلولی اجباری است بوجود می آید. بیش از ۲۰ گونه لیشمانیا وجود دارد که میتواند باعث بیماری زایی در انسان شود که دارای ۳ فرم اصلی اند: پوستی / احشایی / پوستی-مخاطی. این بیماری در مناطق زیادی از ایران از جمله استان اردبیل اندمیک میباشد و بیشتر در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری شیوع پیدا میکند. هنوز واکسن کارآمدی بر علیه لیشمانیاز وجود ندارد و داروهای شیمیایی در دسترس برای درمان این بیماری نیز مشکلات متعددی از جمله عوارض زیاد، مدت درمان طولانی و هزینه بالا و ... دارند. مانند آمفوتریسین، B پنتامیدین و پاروموایسین که از جمله داروهای شیمیایی مورد استفاده در حال حاضر هستند. بنابراین محققان به دنبال داروهای جدید ایمن تر و موثرتری اند. لذا یک داروی گیاهی میتواند جایگزین خوبی باشد.

سیر (garlic) با نام علمی Allium sativum گیاهی چندساله، علفی و پایا از خانواده Amaryllidaceae است. دارای ساقه هایی به ارتفاع ۲۰-۴۰ سانتی متر میباشد و قسمت زیرزمینی خوراکی و متورم آن (bulb) مرکب از ۶-۱۱ قطعه ی پوشیده با غشاهای ظریف است. برگ های سبز شمشیری و گلهایی به رنگ بنفش-صورتی یا سفید-سبز دارد. بیش از ۴۰۰۰ سال است که از سیر به منظور غذایی و دارویی استفاده میشود و در بین گیاهان دارویی، بیشترین مطالعه بر روی سیر انجام گرفته است. منشا دقیق سیر همچنان مشخص نیست اما شواهد حاکی از آن است که محل پیدایش آن آسیای مرکزی (غرب چین، هند و قزاقستان) بوده است.

سیر دارای خواص درمانی بسیار زیادی همچون ضد دیابت ضد انعقاد ضد فشار خون آنتی اکسیدانتهی هایپولیپیدمیک و... می باشد؛ اما خاصیت تازه کشف شده ای از سیر اخیرا به شدت در حال مطالعه است. تحقیقات نشان داده اند که عصاره سیر میتواند نقش آنتی لیشمانیایی موثری داشته باشد.

سیر تکاملی انگل در بدن و مکانیسم اثرگذاری بر بیماری:



فرم پروماستیگوت لیشمانیا در بدن جذب نوتروفیل ها و ماکروفاژها شده، سپس به سرعت داخل فاگولیزوزوم ها به فرم آماستیگوت تبدیل میشود که باعث انفجار سلول و انتشار عفونت میشود. ماکروفاژها نقش اصلی را در مقاومت علیه لیشمانیازیس برعهده دارند که توسط دو مسیر آلترناتیو و کلاسیک سایتوکایینی صورت میگیرد. سایتوکاین های مرتبط با TH1 مانند اینترلوکین ۲ (IL-2) و IFN-g (تو لپ تایم نتونستم کپی پیست کنم منظور آی ان اف گاما هست) به شدت پاسخ ایمنی سلول را تحریک میکنند و سایتوکاین های مرتبط با IL-2, TH2 در ایمنی همورال نقش دارند. البته سایتوکاین های TH2 ممکن است باعث سرکوب اثر سایتوکاین های مرتبط با TH1 شوند. بنابراین وجود اثر تغییر الگوی سایتوکایینی از TH2 به TH1 در داروهای مورد استفاده در درمان، میتواند بسیار کمک کننده باشد.

ماده اصلی دارای خواص درمانی در عصاره سیر



آلیسین ماده ی اصلی عصاره سیر است که طی له شدن و یا پوره شدن حبه های سیر، توسط واکنش آلین با آنزیم آلیناز بوجود می آید.

بعدها آلیسین به خاطر ناپایداری به بعضی OSCها (ترکیبات ارگانوسولفور) مانند آجوئن، دی آلیل دی سولفید و تری سولفید (DADs & DATs) تجزیه و تبدیل می شود که نقش اصلی را در فعالیت های بیولوژیکی فراورده های سیر دارند و میتوانند با به تاخیر انداختن و جلوگیری از رشد لیشمانیا، از گسترش عفونت جلوگیری کنند. مشتقات و عصاره سیر پاسخ ایمنی سلول را تقویت کرده و به طورهمزمان عفونت لیشمانیا و بار انگل در بدن را کاهش میدهند. این ماده توسط غیرفعال سازی تقسیم سلولی گونه های *L infantum* و *L donovani*، مختل کردن میکروتوبول ها و تداخل در پروتئین های تیول-ردوکس مثل گلوکاتایون، باعث کنترل عفونت و آسیب زدن به این انگل میشود.

آجوئن یکی دیگر از ترکیبات اصلی سیر است که مانند آلیسین نقش مهمی در جلوگیری از تحریک رشد گونه های مختلف لیشمانیا دارد. خاصیت ضدلیشمانیایی آن به دلیل تاثیر مهاری این ماده بر بیوسنتز فسفاتیدیل کولین و آنزیم *trypanothione reductase* است که در نهایت باعث مهار چندبرابر شدن لیشمانیا میشود. آجوئن علاوه بر خاصیت ضدلیشمانیایی دارای خواص ضد سرطان و آنتی باکتریال نیز میباشد. عصاره سیر باعث افزایش سطح آنتی بادی IgG میشود.

همچنین میتواند به طور مستقیم و یا غیرمستقیم تولید IFN-g (تو لپ تاپم نتونستم کپی پیست کنم منظور آی ان اف گاما هست) را توسط سلولهای TH1 و تولید NO در ماکروفاژها تحریک کند. NO یک جز کلیدی در کشتن لیشمانیا های داخل ماکروفاژها است.

نتیجه‌گیری

سیر به دلیل داشتن خاصیت ضد میکروبی قوی و القای آپوپتوز در سلولها و عوامل بیماری زا (که به خاطر وجود OSCها مانند آلیسین، آجوئن، DADs و DATs می باشد)، و همچنین داشتن اثرات تعدیل کننده ایمنی همچون افزایش تکثیر لنفوسیت، ترشح آنتی بادی، تقویت فاگوسیتوز و تغییر الگوی سایتوکایینی (TH2 به TH1)، می تواند یکی از گزینه های خوب در درمان لیشمانیازیس باشد. البته استفاده از سایر عصاره ها و ویتامین ها در کنار داروی مکمل تهیه شده از سیر، توسط اثرات سینرژیستی، باعث بهبود کارایی میشود.

آیلین اسدزاده

ورودی ۱۴۰۰ داروسازی اردبیل



References:

1. Kuete V. Chapter 15 – Allium sativum. In: Kuete V, editor. Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Academic Press; 2017. p. 363–77.
2. Alam K, Hoq O, Uddin S. Medicinal plant Allium sativum. A review. Journal of Medicinal Plant Studies. 2016;4(6):72–9.
3. Foroutan-Rad M, Tappeh KH, Khademvatan S. Antileishmanial and Immunomodulatory Activity of Allium sativum (Garlic) A Review. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. 2017;22(1):141–55.
4. Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, et al. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. Curr Trop Med Rep. 2021;8(2):121–32.

گیاهی از جنس زیبایی و آرامش



عطر درمانی، محصولات آرایشی بهداشتی، درمان و پیشگیری از امراض گوناگون، دافع حشرات، تزئینات و آشپزی (به عنوان چاشنی و ادویه، معطر و در تهیه ی چای) استفاده های بسیاری در تمامی اشکالش داشته و دارد. از جمله اشکال مورد استفاده توسط مردم شامل (essential oil)، روغن موضعی (topical oil)، کپسول، گل های خشک شده، چای و دم کرده، کرم ها و لوسیون ها، پماد ها و محصولات زیبایی می باشد.

داشتن پوستی صاف و بی نقص امروزه دغدغه ی اکثر مردم است و طی بررسی های بالینی و فارماکولوژیکی که روی گیاه اسطوخودوس انجام شده، متوجه اثرات سودمند این گیاه به ویژه روغن آن بر پوست شده اند به گونه ای که در پیشگیری و کاهش آکنه های پوستی، ترمیم زخم، بهبود سوختگی و برخی بیماری های پوستی دیگر مؤثر است.

آکنه

در مقایسه با درمان های تهاجمی تر، روغن اسطوخودوس می تواند یک راه ملایم برای درمان آکنه به دلیل داشتن توانایی باکتریواستاتیک باشد.

در ابتدای سخن بهتر است یک آشنایی کلی با اسطوخودوس (lavender) داشته باشیم. اسطوخودوس گیاهی علفی، چند ساله و خودرو از خانواده ی Lamiaceae می باشد ولی از گذشته تا کنون در مزارع و باغ ها نیز کشت داده می شود. دارای گل های سنبله ای به رنگ بنفش یا آبی و برگ های متقابل و با تریکوم های اسانس دار فراوان، همراه با رایحه ای لطیف و شیرین می باشد. بهترین زمان کاشت این گیاه در فصل بهار بوده و کشت بیشتر با روش قلمه زنی صورت میگیرد. اسطوخودوس به نور زیادی نیاز داشته و مقاوم به خشکسالی می باشد ولیکن در برابر سرما و رطوبت زیاد کم طاقت است.

رایج ترین گونه های آن *L. xintermedia*, *L. latifolia*, *L. st* *oechas*, *L. angustifolia* بوده که بیشتر بومی کشور های مرزی مدیترانه، خاورمیانه و هند می باشند و تفاوت ها در مقدار ترکیبات شیمیایی هر گونه به منطقه جغرافیایی مبدا باز میگردد.

اسطوخودوس از گذشته های دور گیاهی حائز اهمیت بوده و در عطرسازی (در صنعت عطر سازی جایگاه ویژه ای داشته و چون طبع سردی دارد بیشتر مناسب فصول گرم سال است و در هر دو گروه عطر های زنانه و مردانه استفاده می شود)،

ترمیم زخم

طی مطالعه و بررسی مولکولی روند بهبود و ترمیم زخم (آزمایش های حیوانی)، محققان به این نتیجه رسیدند که استفاده موضعی از روغن اسطوخودوس در منطقه ی جراحی دیده از طریق افزایش سنتز کلاژن و تمایز فیرو بلاست ها (فراوان ترین سلول های بافت همبند که کلاژن را سنتز میکنند) و مهم تر از همه از طریق افزایش قابل توجه بیان TGF-B باعث شتاب گرفتن بهبود زخم می شود. TGF-B فاکتور رشدی است که در تعدادی از فرایندهای بهبود زخم همچون تنظیم التهاب، تحریک رگ زایی، تکثیر فیرو بلاست، سنتز کلاژن و رسوب و بازسازی ماتریکس خارج سلولی جدید درگیر است. همچنین طی تحقیقی در سال ۲۰۱۲ تحت عنوان روغن اسطوخودوس برای درمان RAU (Recurrent Aphthous Ulceration) مشاهده شد که حیوانات تحت درمان با روغن اسطوخودوس کاهش قابل توجهی در اندازه ی زخم و افزایش سرعت ترمیم مخاط دهان از خود نشان دادند.

بهبود سوختگی

روغن اسطوخودوس از روزگاران قدیم به صورت موضعی برای سوختگی استفاده می شد،

طی یک مطالعه ی گسترده، ترکیبی از روغن اسطوخودوس و عصاره ی آلوئه ورا به طور مؤثر رشد باکتری های ایجاد کننده آکنه را مهار کرد که این توانایی را مدیون مونوترپن های گیاه همچون linalool، linalyl acetate، geraniol و eucalyptol می باشد. محتوای بالا و تقریباً برابر linalool و linalyl acetate برای ایجاد اثر ضد میکروبی کافی و مناسب روغن اسطوخودوس نیاز است. غلظت بالای linalool و استات آن نیز مطلوب است و همچنین به روغن رایحه گل رز و تیز می بخشد. طی بررسی مکانیسم های ضد میکروبی linalool، دریافتند این مونوترپن از طریق دیپولاریزه کردن غشای باکتری و قارچ، کاهش فعالیت ATPase و نتیجتاً عدم تامین انرژی مورد نیاز سلول، کاهش فعالیت پیرووات کیناز (کاهش تبدیل ADP به ATP و پیرووات) و نهایتاً با آسیب زدن به زنجیره تنفسی توسط دهیدروژناز زنجیره تنفسی اجازه ی بیماری زایی و فعالیت را به این عوامل نمی دهد. محصولات دارویی متنوعی با خواص ضد آکنه در قالب پماد، ژل، پاک کننده صورت و صابون در بازار موجود است که روغن اسطوخودوس نیز به صورت ترکیبی در آن ها استفاده شده است، به عنوان مثال پماد ملاگل، لوسیون موضعی گالیکس، ژل ضد آکنه هرب که ساخت کشور ایران بوده و جهت درمان آکنه در داروخانه ها به فروش میرسند.

تعدادی از دانشمندان طی تحقیقات فارماکولوژیکی در سال ۱۹۹۹ به بی خطر بودن روغن اسطوخودوس تأکید کرده اند و گفته اند فقط در بعضی موارد ممکن است حساسیت های پوستی خفیف ایجاد کند. با این حال، این نویسندگان شواهدی را برای حمایت از این ادعاها ذکر نکردند. در حالی که تحقیقات دیگری در سال ۲۰۰۰ اسطوخودوس را عامل افزایش یافته ی درماتیت پوستی گزارش دادند. به علاوه یک مطالعه در ژاپن در طی یک دوره ی ۹ ساله نشان داد که تا ۱۳٫۹٪ از افراد در معرض روغن اسطوخودوس، درماتیت تماسی داشتند. بنابراین اینکه این گیاه برای درماتیت سودمند است یا احتمال وقوعش را افزایش می دهد هنوز جای سوال داشته و نیازمند بررسی های بیشتری می باشد.

چندی است بشر متوجه اثرات مثبت اسطوخودوس در سلامت و زیبایی مو نیز شده است و امروزه به طور گسترده در محصولات دارویی و مراقبت از پوست، از روغن این گیاه استفاده می شود.

افزایش رشد مو

طی چند سال اخیر روغن اسطوخودوس توجهات را در تحریک رشد مو به خود جذب کرده است. نتیجه تحقیقات حیوانی حاکی از آن است که استفاده مداوم از روغن اسطوخودوس باعث رشد سریع تر و نیز افزایش ضخامت تارهای مو می شود.

امروزه برخی منابع قدیمی داده های علمی جهت تأیید این موضوع پیشنهاد داده اند (هرچند این داده ها کاملاً قطعی نبوده و نیاز به بررسی و آزمایشات بالینی بیشتری دارند). از طرفی فعالیت ضد میکروبی اسطوخودوس که مورد تأیید قرار گرفته، میتواند از ایجاد عفونت های ثانویه در محل سوختگی ممانعت کند.

آگزما و پسوریازیس: آگزما یک بیماری شایع پوستی است که باعث خارش، قرمزی خشکی و تحریک پوست می شود. ترکیبات ضد التهابی لینالول (linalool) و لینالیل استات (linalyl acetate) که از اصلی ترین ترکیبات شیمیایی روغن اسطوخودوس هستند در کاهش علائم آگزما چه با ماساژ روغن به پوست چه با اضافه کردن چند قطره روغن به آب حمام و تداوم این امر به مدت حداقل دو ماه نقش بسزایی دارند. همچنین مطالعات حیوانی در سال های اخیر نشان دادند که این دو ماده ی مؤثره نقش مفیدی در بهبود علائم پسوریازیس نیز ایفا میکنند. پسوریازیس یک بیماری مزمن خود ایمنی درگیر کننده ی پوست می باشد.

درماتیت

همانند استفاده از هر روغن گیاهی دیگر، نگرانی هایی در مورد احتمال واکنش های آلرژیک یا تحریک پوست با استفاده از اسطوخودوس وجود دارد.

آرام بخش و ضد اضطراب

مردم از گذشته تا کنون در داخل بالشت های خود گل اسطوخودوس میگذارند و معتقدند با این کار خواب راحت تر و بدون کابوسی خواهند داشت و همچنین از اسانس یا روغن آن هنگام حمام یا بخور این گیاه جهت تسکین اضطراب استفاده می کنند. امروزه گفته می شود علت این اثرات ممکن است به دلیل وجود *linalool* و *linalyl acetate* موجود در گیاه می باشد. *linalyl acetate* دارای اثرات مخدر و *linalool* به عنوان یک آرام بخش نیز عمل می کند. همچنین هر دوی این مواد با استفاده ی موضعی به سرعت جذب پوست شده و تصور می شود که می توانند باعث دپرسیون سیستم عصبی مرکزی شوند. مطالعات دقیق تر در مورد این گیاه به ویژه گونه ی *L. angustifolia* مشخص کرده که ممکن است اسطوخودوس عملکرد مشابهی با بنزودیازپین ها و افزایش اثر گاما آمینوبوتیریک اسید در آمیگدال داشته باشد. برخی دیگر نیز دریافته اند که *linalool* موجود در آن آزاد شدن استیل کولین را مهار میکند و عملکرد کانال یونی در محل اتصال عصبی عضلانی را تغییر می دهد. همچنین طی آزمایشی دیگر در سال ۲۰۱۲ مشاهده شد که اسطوخودوس سیستم ایمنی را تعدیل می کند و باعث کاهش قابل توجه فشارخون، ضربان قلب و کاهش برانگیختگی و دمای پوست و از طرف دیگر فعالیت مغز را بهبود می بخشد.

بررسی های مولکولی نشان داد *linalool*, *linalyl acetate* و *geraniol* موجود در روغن در بهبود *alopecia areata* یا کچلی سکه ای مؤثر می باشد.

عفونت، خارش و شوره ی کف سر: خاصیت ضد میکروبی روغن اسطوخودوس به این معنی است که از رشد باکتری ها و قارچ هایی که رشد را مختل میکنند، جلوگیری میکند (ترکیبات ضد میکروب گیاه پیش تر توضیح داده شده اند).

جلوگیری و درمان شپش سر: در تحقیقی که در سال ۲۰۱۱ انجام شد نشان داد که استفاده از روغن اسطوخودوس ریسک ابتلا به شپش سر را کاهش میدهد و حتی استفاده از این روغن در کنار روغن درخت چای مؤثرتر واقع می شود. اثر شپش کشی روغن اسطوخودوس بیشتر مربوط به *geraniol* موجود در آن است. قدرت این ماده در کشتن تخم شپش خیلی بیشتر از *linalool* بوده به طوری که اگر قدرت ۱۰۰٪ *geraniol* در نظر گرفته شود، قدرت ۳۶٫۷٪ *linalool* است.

به منظور مشاهده اثرات مثبت اسطوخودوس بر مو میتوان روغن آن را به تنهایی روی کف سر ماساژ داد یا آن را پس از اضافه کردن به محصولات مو استفاده نمود. سرم موی اسطوخودوس و شامپوهای حاوی روغن آن نیز در بازار موجود می باشند.

جدا از تاثیرات اسطوخودوس بر پوست و مو و جنبه ی زیبایی آن، این گیاه به علت اثرات آرام بخشی، ضد اضطرابی و حتی ضد افسردگی شهرت دیرینه ای دارد.

در ادامه مطالعات بیشتری روی تاثیر درمانی اسانس اسطوخودوس در بیماران مبتلا به میگرن، سندروم کرونر حاد، بیماران تحت همودیالیز، افراد مسن ساکن در جامعه و افسردگی پس از زایمان انجام شده که برخی از آن ها تاثیر مثبت رایحه درمانی با اسانس اسطوخودوس را بر افسردگی نشان دادند در حالی که برخی دیگر تاثیر معنی داری را گزارش نکردند.

نکات قابل توصیه

روغن اسطوخودوس به دلیل ایجاد تغییر در میزان آنزیم سیتوکروم p-450 و الكل دهیدروژناز ممکن است با داروهایی که متابولیسم آن ها در کبد اتفاق میفتد تداخل ایجاد کند. همچنین در مطالعات انسانی انجام شده نتیجه گیری شده عطر درمانی با اسطوخودوس تاثیر داروهای خواب آور مانند بنزودیازپین ها و باربیتورات ها را افزایش میدهد لذا عطر درمانی همزمان با مصرف این داروها توصیه نمی شود. روغن اسطوخودوس مسیر داروهای ضدصرع را نیز بلاک میکند و منع مصرف همزمان با داروهای ضدصرع را دارد. آلرژی به گیاه نیز در بعضی افراد دیده شده است. مهم تر از همه این که روغن اسطوخودوس ماهیچه های صاف را تحت تاثیر قرار می دهد و نباید در دوران بارداری مصرف بی رویه داشته باشد.



در بازار دارویی از روغن اسطوخودوس در قالب قرص ژلاتین ۸۰ میلی گرمی به نام Silexan با نام تجاری Lasea عرضه می شود که خاصیت ضد اضطرابی و آرام بخشی دارد و علائم بیماران GAD را در مدت دو هفته کاهش می دهد Silexan باعث مهار قوی کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ در سیناپتوزوم ها و نورون های هیپوکامپ اولیه شدت و منجر به تضعیف استرس بیش از حد می شود. آزمایش های دیگری هم بعدا انجام شد که در آن ها نتایج متفاوتی به دست آمد.

اسطوخودوس جایگاه ویژه ای در عطر درمانی (aromatherapy) دارد. در عطر درمانی نیز اعتقاد بر این است که اثرات فیزیوژنیک برخی ترکیبات فرار استنشاقی oil essential این گیاه بر سیستم لیمبیک به ویژه آمیگدال و هیپوکامپ، اثرات آرام بخشی خود را اعمال می کند (مکانیسم دقیق سلولی نامشخص است). تحقیقاتی در همین موضوع انجام شد که در آن ها نتایج متفاوتی به دست آمد. در سال ۲۰۱۳ به منظور بررسی اثر ضد استرس و بهبود علائم حیاتی در بیماران که تحت عمل جراحی عروق کرونر (CABG) قرار گرفته بودند تلاش هایی صورت گرفت و مشاهده شد رایحه ی استنشاقی اسطوخودوس هیچ تاثیر قابل توجهی بر استرس روانی این بیماران نداشت اگرچه تاثیر حائز اهمیتی در فشار سیستولیک داشت. به علاوه گفته شد که ممکن است گونه ی L. Stoechas به دلیل داشتن کافور در مقادیر بالا تشنج را موجب می شود.

اسطوخودوس و به ویژه روغن آن علاوه بر استفاده های فراوانی که در زمینه پوست و مو، به عنوان ضد میکروب و نیز در کاهش اضطراب و بهبود آرامش روان دارد، جایگاه ویژه ای در صنعت عطر سازی و آشپزی نیز دارا می باشد. به علاوه این گیاه با ارزش تاثیرات مثبتی بر سایر قسمت های بدن نیز دارد همچون اثرات ضد اسپاسمی آن بر عضلات صاف روده و اثرات کاهشی آن برای فشار خون و ضربان قلب و بهبود سردرد های مداوم. محصولات دارویی و نیز آرایشی بهداشتی زیادی هم وجود دارند که روغن و یا اسانس اسطوخودوس در آنها استفاده شده است و استقبال خوبی هم از آنها می شود. با دانستن همه ی اینها متوجه می شویم اسطوخودوس، گیاهی با پتانسیل بالا و حائز اهمیت به ویژه در زمینه ی زیبایی و درمانی بوده و سزاوار است تحقیقات و پژوهش های گسترده تری در زمینه ی آن صورت بگیرد.

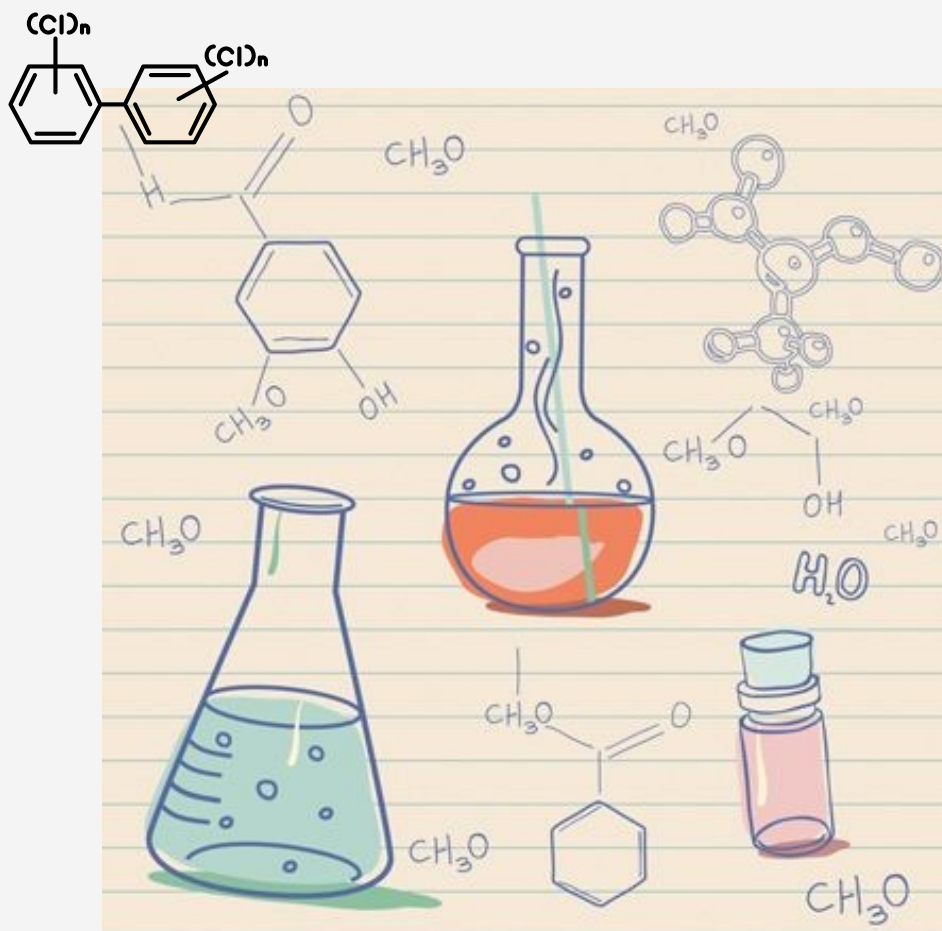
زهرا قهرمانی، سلوا زکی

ورودی ۱۴۰۰ داروسازی اردبیل

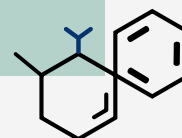


References:

1. Cavanagh HM, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res*. 2002 Jun;16(4):301-8. Doi: 10.1002/ptr.1103. PMID: 12112282.
2. Guo F, Liang Q, Zhang M, Chen W, Chen H, Yun Y, Zhong Q, Chen W. Antibacterial Activity and Mechanism of Linalool against *Shewanella putrefaciens*. *Molecules*. 2021 Jan 5;26(1):245. Doi: 10.3390/molecules26010245. PMID: 33466475; PMCID: PMC7796449.
3. Mori HM, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2016 May 26;16:144. Doi: 10.1186/s12906-016-1128-7. PMID: 27229681; PMCID: PMC4880962.
4. Chu CJ, Kemper KJ. Lavender (*Lavandula* spp.). *Longwood Herbal Task Force*. 2001 Jul;32(3-4):1-32.
5. Rai VK, Sinha P, Yadav KS, Shukla A, Saxena A, Bawankule DU, Tandon S, Khan F, Chanotiya CS, Yadav NP. Anti-psoriatic effect of *Lavandula angustifolia* essential oil and its major components linalool and linalyl acetate. *J Ethnopharmacol*. 2020 Oct 28;261:113127. Doi: 10.1016/j.jep.2020.113127. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32623016.
6. Białoń M, Krzyśko-Łupicka T, Nowakowska-Bogdan E, Wiczorek PP. Chemical Composition of Two Different Lavender Essential Oils and Their Effect on Facial Skin Microbiota. *Molecules*. 2019 Sep 8;24(18):3270. Doi: 10.3390/molecules24183270. PMID: 31500359; PMCID: PMC6767019.
7. Seifritz E, Möller HJ, Volz HP, Müller WE, Hopyan T, Wacker A, Schläfke S, Kasper S. No Abuse Potential of Silexan in Healthy Recreational Drug Users: A Randomized Controlled Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Mar 17;24(3):171-180. doi: 10.1093/ijnp/pyaa064. PMID: 33300578; PMCID: PMC7968617.
8. Lee BH, Lee JS, Kim YC. Hair Growth-Promoting Effects of Lavender Oil in C57BL/6 Mice. *Toxicol Res*. 2016 Apr;32(2):103-8. doi: 10.5487/TR.2016.32.2.103. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27123160; PMCID: PMC4843973.
9. Altaei DT. Topical lavender oil for the treatment of recurrent aphthous ulceration. *American Journal of Dentistry*. 2012 Feb;25(1):39-43. PMID: 22558691.
10. Bikmoradi A, Seifi Z, Poorolajal J, Araghchian M, Safiaryan R, Oshvandi K. Effect of inhalation aromatherapy with lavender essential oil on stress and vital signs in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A single-blinded randomized clinical trial. *Complementary therapies in medicine*. 2015 Jun 1;23(3):331-8.
11. Sayorwan W, Siripornpanich V, Piriyaunyanporn T, Hongratanaworakit T, Kotchabhakdi N, Ruangrunsi N. The effects of lavender oil inhalation on emotional states, autonomic nervous system, and brain electrical activity. *J Med Assoc Thai*. 2012 Apr;95(4):598-606. PMID: 22612017.
12. Sharma L, Chandra M, Puneeta A. Health benefits of lavender (*Lavandula angustifolia*). *International Journal of Physiology, Nutrition and Physical Education*. 2020;4(1):1274-7.
13. Barker, S.C., Altman, P.M. An ex vivo, assessor blind, randomised, parallel group, comparative efficacy trial of the ovicidal activity of three pediculicides after a single application – melaleuca oil and lavender oil, eucalyptus oil and lemon tea tree oil, and a “suffocation” pediculicide. *BMC Dermatol* 11, 14 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-5945-11-14>



شیمی دارویی





نمک‌های دارویی راهکاری برای افزایش محلولیت داروها

نمک‌های دارویی

تشکیل نمک شامل شیمی اسید- باز و انتقال پروتون بین دارو و یون‌های مخالف (تشکیل دهنده نمک) است. یون‌های مخالف از نظر شیمیایی متنوع هستند و دارای طیف وسیعی از مقادیر pKa و خواص دیگر مانند وزن مولکولی، حلالیت و خواص سم شناسی هستند. تشکیل نمک یک روش شناخته شده برای بهینه سازی خواص داروهای قابل یونیزه شدن و داروهای پیش بالینی است.

چرا بیشتر داروها را به فرم نمک تولید می‌کنند؟

انتخاب نمک‌های دارویی وسیله‌ای برای بهبود حلالیت، فوق اشباعی، قابلیت جذب در بدن و سرعت انحلال داروها در مقایسه با شکل اصلی مولکول دارو بدون تغییر در بخش فعال فارماکولوژیکی است. علاوه بر بهینه سازی خواص مربوط به جذب دارو، می‌توان با انتخاب نمک، خواص فیزیکوشیمیایی مواد فعال دارویی^۱ را بهبود بخشید. چنین پارامترهایی عبارتند از: رطوبت پذیری، نقطه ذوب، بلورینگی، پایداری فیزیکی و شیمیایی، مشخصات ناخالصی. با توجه به آنالیز داروهای امروزی (در کتاب نارنجی سازمان غذا و داروی آمریکا)، بدیهی است که ۴۳٪ از داروهای موجود به شکل نمک هستند.

نمک‌های دارویی مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا

۶۱ فرم نمک دارویی از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۹ که به تایید سازمان غذا و داروی آمریکا^۲ رسیده گزارش شده و وجود دارد.

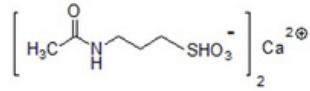
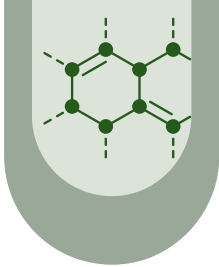
با توجه به اسیدی و بازی بودن ماده موثره می‌توان نمک‌های دارویی را به دو دسته نمک سازها برای ماده موثره اسیدی و نمک سازها برای ماده موثره بازی تقسیم کرد.

نمک سازها برای ماده موثره اسیدی

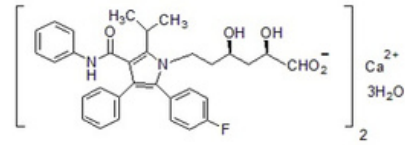
کلسیم

نمک‌های کلسیم با مجموع ۱۷ ماده موثره دارویی دومین نمک متداول مورد استفاده برای داروهای اسیدی است. از میان آن‌ها، ۱۱ نمک کلسیم برای تجویز خوراکی تایید شده‌اند. به عنوان مثال آکامپروسات- همی کلسیم، اتورواستاتین- همی کلسیم، دوکسی سایکلین- دی کلسیم، فنوپروفن- همی کلسیم جزو این گروه از ترکیبات هستند (شکل ۱).

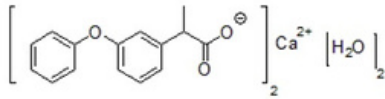
۱. Active pharmaceutical ingredient
۲. U.S. food and drug administration



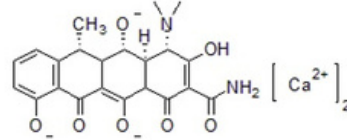
آتورواستاتین-همی کلسیم



آکامپروسات-همی کلسیم



فنوپروفن-همی کلسیم

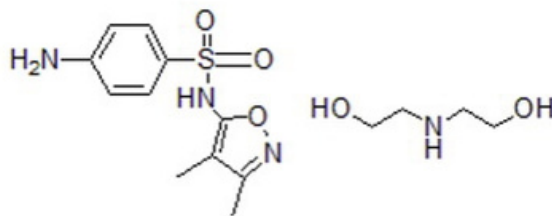


دوکسی سایکلین-دی کلسیم

شکل ۱. ساختار نمک‌های دارویی کلسیم

دیول آمین

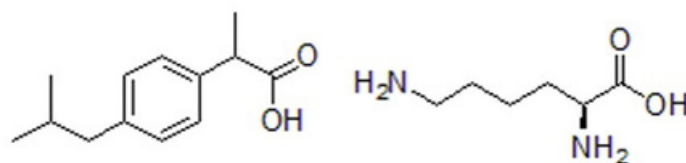
استفاده از نمک‌های دیول آمین به دلیل پتانسیل آمین‌های نوع دوم برای ایجاد N-نیتروز آمین‌های جهش‌زا هنگام واکنش با N-اکسیدها با چالش جدی روبرو است. سولفیسوکسازول-دیول آمین (شکل ۲) تنها نمک دیول آمین است که در کتاب نارنجی برای تجویز داخل وریدی ذکر شده است. هیچ نمک دیول آمین خوراکی در این کتاب معرفی نشده است.



شکل ۲. ساختار سولفیسوکسازول-دیول آمین

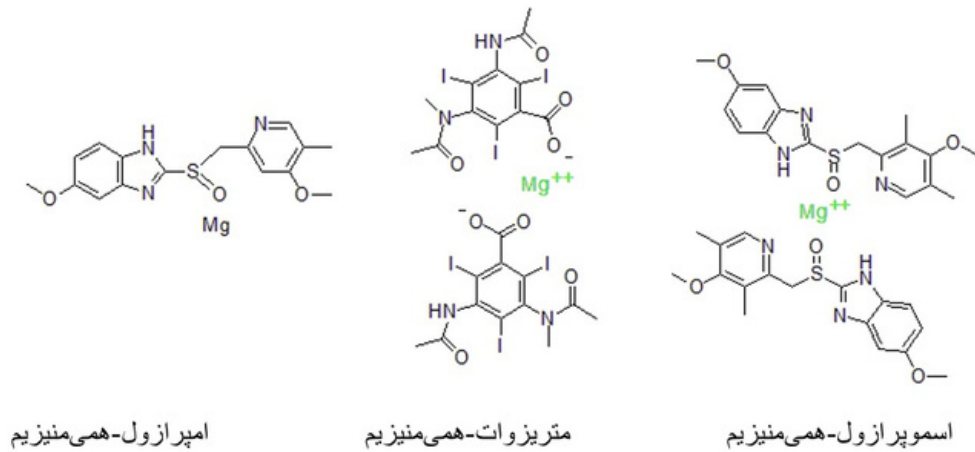
لیزین

ایبوپروفن-لیزین تنها نمک لیزین است که در کتاب نارنجی ذکر شده است (شکل ۳). قرص‌هایی برای تجویز خوراکی با حداکثر دوز روزانه ۲۰۵۰ میلی‌گرم گزارش شده است که منجر به حداکثر مصرف ۸۶۰ میلی‌گرم لیزین می‌شود. ایبوپروفن-لیزین برای استفاده داخل وریدی نیز ذکر شده است.



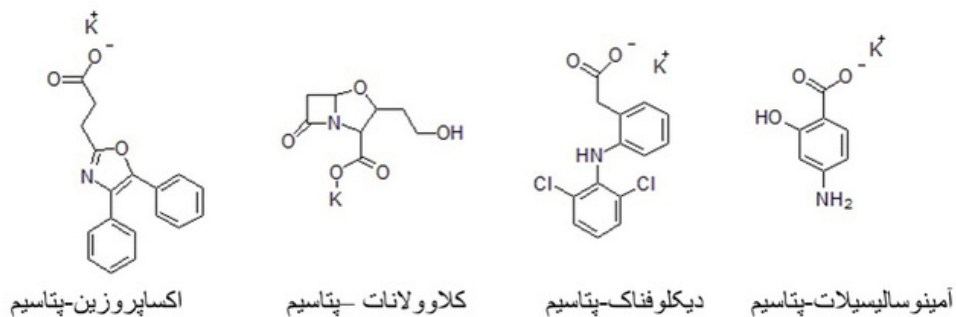
شکل ۳. ساختار ایبوپروفن-لیزین

تنها سه ماده موثره دارویی دارای نمک منیزیم در منابع معتبر علمی ذکر شده است که شامل اسمپرازول-همی منیزیم، امپرازول-همی منیزیم، و متریزوات-همی منیزیم هستند (شکل ۴).

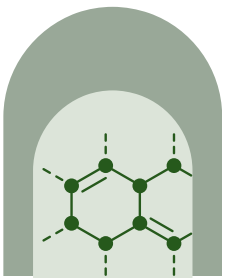


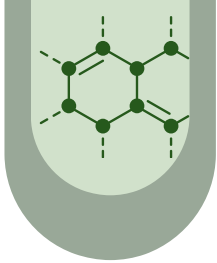
شکل ۴. ساختار نمک‌های دارویی منیزیم

در مجموع ۱۱ دارو به عنوان نمک پتاسیم به تایید رسیده‌اند که ۱۰ مورد از آن‌ها جهت تجویز خوراکی برای مثال آمینوسالیسیلات-پتاسیم، دیکلوفناک-پتاسیم و اکسپروزین-پتاسیم استفاده می‌شوند. تنها یک مورد از مجموع ۱۱ دارو به فرم نمک پتاسیم برای تجویز داخل وریدی مانند کلاوولانات-پتاسیم مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۵).



شکل ۵. ساختار نمک‌های دارویی پتاسیم



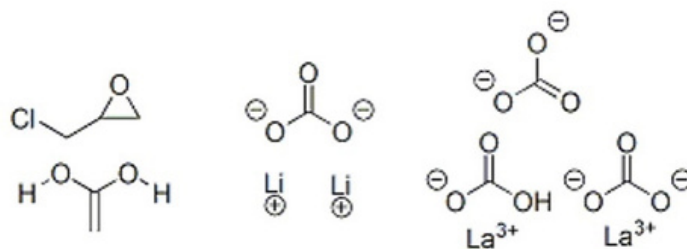


● نمک سازها برای ماده موثره بازی

کربنات

تعداد کمی از نمک‌های کربنات، عمدتاً نمک‌های آلی، به عنوان عوامل متصل کننده فسفات برای تجویز خوراکی مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا رسیده‌اند. این نمک‌تعداد کمی از نمک-های کربنات، عمدتاً نمک‌های آلی، به عنوان عوامل متصل کننده فسفات برای تجویز خوراکی مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا رسیده‌اند. این نمکها شامل لانتانوم- کربنات، لیتیم- کربنات، و سولامر- کربنات میباشند (شکل ۶).

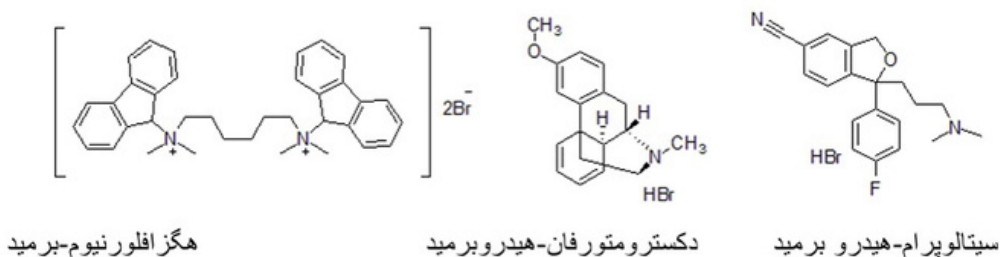
ها شامل لانتانوم- کربنات، لیتیم- کربنات، و سولامر- کربنات می‌باشند (شکل ۶).



شکل ۶. ساختار نمک‌های دارویی کربنات

برمید

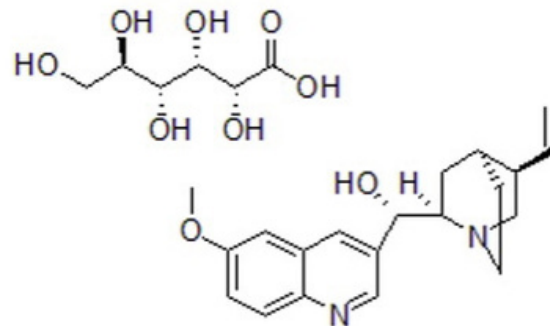
تعداد محدودی از نمک‌های برمید در کتاب نارنجی ذکر شده‌اند که از میان آنها می‌توان برای تجویز خوراکی به داروهای سیتالوپرام- هیدروبرمید، دکسترومتورفان- هیدروبرمید و برای تجویز داخل وریدی به هگزافلورنیوم- برمید، پیکورنیوم- برمید، و پنکورنیوم- برمید اشاره کرد (شکل ۷).



شکل ۷. ساختار نمک‌های دارویی برمید

گلوکونات

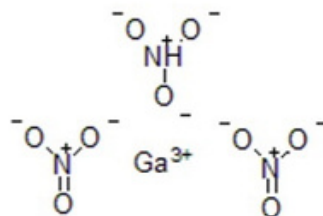
برای تجویز خوراکی و داخل وریدی تنها یک نمک گلوکونات در کتاب نارنجی ذکر شده است. این نمک کوینیدین-گلوکونات است که برای تجویز خوراکی و داخل وریدی مورد تایید قرار گرفته است (شکل ۸).



شکل ۸. کوینیدین-گلوکونات

نیترات

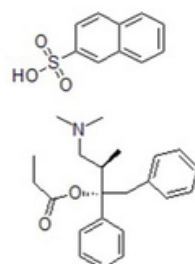
اغلب نمک‌های نیترات برای تجویز موضعی و واژینال مورد تایید مراکز دارویی قرار گرفته‌اند. گالیوم-نیترات (شکل ۱-۱۰) تنها مثال نمک نیترات برای تجویز داخل وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد.



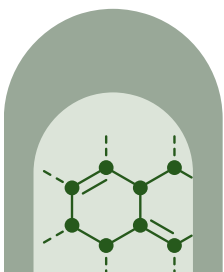
شکل ۸. کوینیدین-گلوکونات

نپسیلات

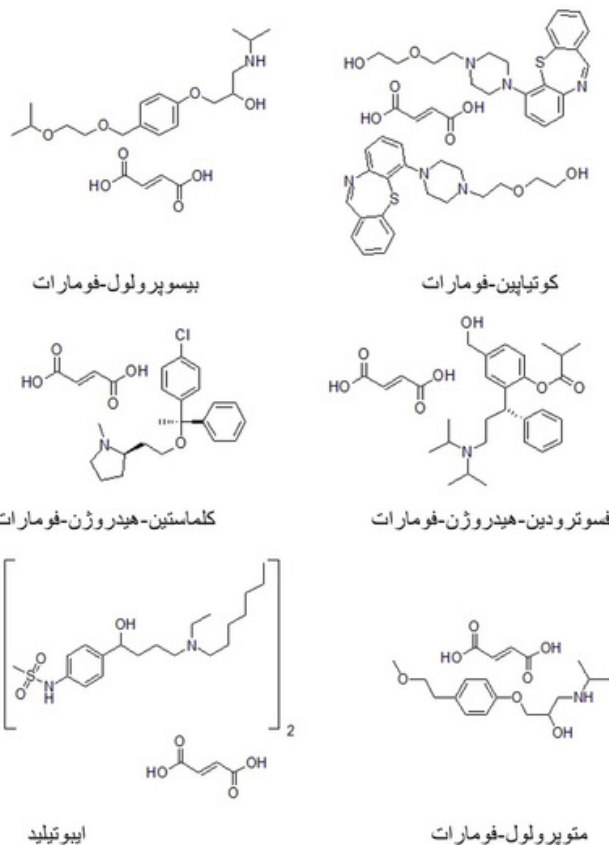
با در نظر گرفتن نمک-های نپسیلات در حال حاضر هیچ ماده موثره دارویی مبتنی بر این نمک در بازار دارویی آمریکا وجود ندارد. پروپوکسیفن و لوپروپوکسیفن قبلاً به عنوان نمک‌های نپسیلات با حداکثر دوز روزانه خوراکی ۱۷۰ میلی‌گرم نپسیلات برای پروپوکسیفن-نپسیلات (شکل ۱۰) مورد استفاده بوده است.



شکل ۱۰. پروپوکسیفن-نپسیلات

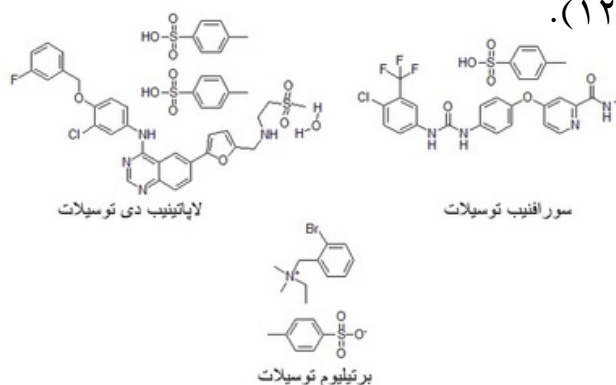


بدلیل دو هیدروژن اسیدی فوماریک اسید، نمک فومارات می‌تواند با توجه به ماده موثره دارویی تشکیل شود. شش ماده موثره دارویی حاوی نمک فومارات برای استفاده خوراکی به تایید رسیده‌اند که شامل فسوترویدین-هیدروژن-فومارات، کوتیاپین-فومارات، بیسوپرولول-فومارات، کلماستین-هیدروژن-فومارات، متوپرولول-فومارات هستند (شکل ۱۱). تنها یک نمک فومارات برای تزریق داخل وریدی مورد تایید قرار گرفته است که عبارت است از ایبوتیلید فومارات (شکل ۱۱).



شکل ۱۱. ساختار نمک‌های دارویی فومارات

استفاده از توسیلات به عنوان نمک‌های دارویی بسیار گسترده نیست. در حال حاضر، تنها دو ماده موثره دارویی فرموله شده با نمک توسیلات برای تجویز خوراکی با نام سورافنیب توسیلات و لاپاتینیب دی-توسیلات و یک ماده موثره دارویی برای تجویز داخل وریدی با نام برتیلیوم توسیلات وجود دارند (شکل ۱۲).



شکل ۱۲. ساختار نمک‌های دارویی توسیلات

بیش از ۴۳ درصد از کل مولکول‌های دارویی به فرم نمک هستند. وجود نمک باعث جذب بهتر دارو در بدن، افزایش حلالیت دارو و افزایش پایداری دارو می‌گردد. به عبارت دیگر، یکی از راه‌های افزایش محلولیت داروها استفاده از نمک‌های دارویی است. بیشتر داروها ساختار مولکولی نمکی دارند که این امر حکایت از اهمیت ویژه نمک‌های دارویی جهت بهبود فراهمی زیستی داروها دارد.

سیدمحمد رضا علوی



رژدنت شیمی دارویی داروسازی تبریز

References

1. Serajuddin, A. T. (2007). Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 603.
2. Bharate, S. S. (2020). Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019. *Drug Discovery Today*.
3. Saal, C., & Becker, A. (2013). Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), 614.
4. Thackaberry, E. A. (2012). Non-clinical toxicological considerations for pharmaceutical salt selection. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8(11), 1419.
5. Hutchison, A. J. (1999). Calcitriol, lanthanum carbonate, and other new phosphate binders in the management of renal osteodystrophy. *Peritoneal Dialysis International*, 19(2_suppl), 408.
6. LASAGNA, L. (1976). Drugs five years later: Propoxyphene napsylate. *Annals of Internal Medicine*, 85(5), 619.

فنوتازین یا حلقه‌های درمان‌گر؟

مکانیسم عمل فنوتیازین‌ها

عملکرد اصلی فنوتیازین‌ها به واسطه مهار انتخابی گیرنده‌های دوپامینی به ویژه D1 و D2 می‌باشد. این مهار به شکل آنتاگونیست کردن فعالیت بیش از حد دوپامین در سیناپس‌ها بوده و باعث کاهش مثبت علائمی مثل توهم و هذیان وابسته به اسکیزوفرنی می‌شود. علاوه بر گیرنده‌های دوپامینی، فنوتیازین‌ها بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی، هیستامینی به ویژه H1، گیرنده سروتونینی مثل HT2-5 و گیرنده α -آدرنرژیک عمل کرده و دارای اثرات قلبی شبه کینیدین می‌باشند.

دسته بندی فنوتیازین‌ها بر اساس ساختار شیمیایی

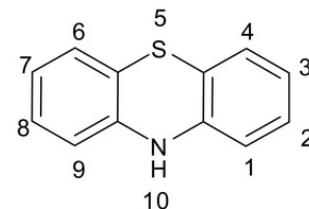
فنوتیازین‌ها بر اساس ماهیت زنجیره جانبی متصل به آن‌ها به سه دسته تقسیم بندی می‌شوند:

۱. فنوتیازین با زنجیره جانبی آلکیل
۲. فنوتیازین با زنجیره جانبی پیریدین
۳. فنوتیازین با زنجیره جانبی پیرازین

فنوتیازین با زنجیره جانبی آلکیل

این دسته از فنوتیازین‌ها حاوی زنجیره جانبی آلکیل (R) متصل به نیتروژن موقعیت ۱۰ است. از داروهای این دسته می‌توان به کلرپرومازین و تری‌فلوپرومازین اشاره کرد (شکل ۲).

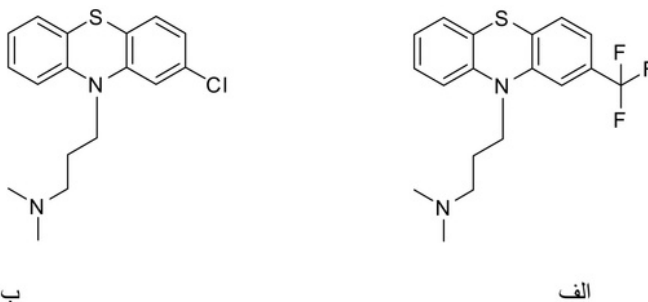
فنوتیازین‌ها دسته‌ای از داروهای هتروسیکل نسل اول ضد سایکوز می‌باشند که علیه گیرنده‌های دوپامینی نقش آنتاگونیست را داشته و اخیراً نشان داده شده است که ویژگی‌های ضدسرطانی را هم دارا هستند. فنوتیازین‌ها ساختار سه حلقه‌ای داشته و دارای فرمول مولکولی $S(C_6H_4)_2NH$ بوده که اتم گوگرد در موقعیت ۵ و اتم نیتروژن در موقعیت ۱۰ قرار گرفته است (شکل ۱). این ترکیبات در سال ۱۸۸۳ سنتز شدند و بعنوان اولین درمان تجاری ضدسایکوز در ایالات متحده در طول دهه ۱۹۵۰ مورد استفاده قرار گرفتند.



شکل ۱. ساختار فنوتیازین

فنوتیازین بعنوان یک ساختار پایه برای سنتز مواد دارویی استفاده می‌شود. این ترکیب در درمان و کنترل اختلالات ذهنی مانند اسکیزوفرنی، سایکوز، اختلالات دوقطبی و توهم، همچنین بدخیمی‌ها و کنترل تهوع و استفراغ حین بیهوشی و پس از شیمی درمانی استفاده می‌شود. علاوه بر این، فنوتیازین‌ها در ساختار داروهای مختلف مثل حشره کش‌ها، قارچ کش‌ها، ضدباکتری‌ها و ضد انگل‌ها به کار گرفته شده است.

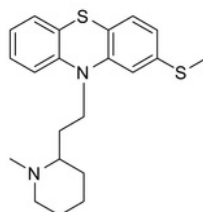
داروهای این دسته حاوی پسوند پرومازین هستند که "پرو" نشان دهنده زنجیره جانبی پروپیل است.



شکل ۲. ساختار شیمیایی داروهای الف) تری فلوپرومازین (ب) کلرپرومازین

فنوتیازین با زنجیره جانبی آلکیل

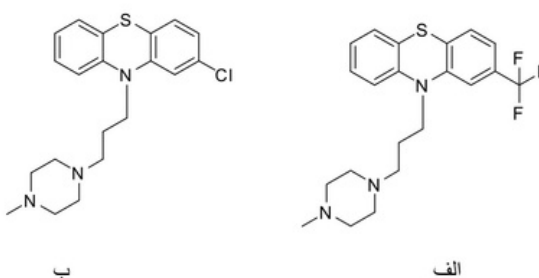
در حال حاضر تنها یک دارو تحت عنوان تیوریدازین در این گروه موجود است (شکل ۳). در بین دسته داروهای فنوتیازینی، تیوریدازین دارویی است که خطر عوارض جانبی خارج هرمی کمتری دارد.



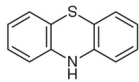
شکل ۳. ساختار شیمیایی داروی تیوریدازین

فنوتیازین با زنجیره جانبی پیرازین

این مشتقات قوی‌ترین گروه در این دسته است. داروهای اولیه در این گروه عبارتند از پروکلروپرازین و تری فلوپرازین (شکل ۴). این دو دارو به ترتیب دارای گروه‌های عاملی Cl و CF₃ در موقعیت دوم هستند.



شکل ۴. ساختار شیمیایی داروهای الف) تری فلوپرازین (ب) پروکلروپرازین



افزایش وزن، افت فشار وضعیتی، سندرم QT طولانی، تشنج، بدخیمی، دلیریوم (آشفستگی روانی)، رتینیت، کاتاراکت، آگرانولوسیتوز، احتباس ادراری و خشکی دهان و چشم، آرامبخشی، حساسیت به نور و ... می‌باشد. از این رو، قابل توجه است که باید از مصرف داروهایی که با مکانیسم عمل فنوتیازین‌ها تداخل می‌کند (مانند لوودوپا و کابرگولین) اجتناب کرد.

نتیجه‌گیری

فنوتیازین‌ها جزو ترکیبات هتروسیکل ضد روان‌پریشی هستند که می‌توانند در درمان سرطان نیز مورد استفاده قرار بگیرند. مشتقات مختلفی از دسته ترکیبات فنوتیازینی وجود دارند که علاوه بر اثرات درمانی، دارای عوارض جانبی مختلفی نیز هستند. از این جهت، برهمکنش فنوتیازین‌ها و تداخلاتی که ممکن است با سایر داروها صورت گیرد باید مورد بررسی قرار گیرد زیرا احتمال دارد اثرات ناخوشایند و گاهی اوقات واکنش‌های خطرناکی برای فرد تحت درمان ایجاد کند.

خواص ضد سرطانی فنوتیازین‌ها

ترکیبات هتروسیکل در درمان اکثر بیماری‌ها به ویژه اختلالات سرطانی نقش اساسی دارند. اثرات ضدتوموری فنوتیازین‌ها نیز در طی سالیان گذشته مورد بررسی قرار گرفته است. خاصیت ضدسرطانی فنوتیازین‌ها عمدتاً در گلیوبلاستوم^۱ دیده شده است و نحوه اثر آن توقف مرحله G1 در سلول سرطانی است و با کاهش چرخه‌های تحریک‌کننده همانندسازی DNA همراه با افزایش مهارکننده‌های چرخه، این اثر خود را القا می‌کند. اثر ضدسرطانی فنوتیازین‌ها می‌تواند از طریق تقویت اثر سمیت سلولی تاموکسیفن در سرطان پستان و همینطور سیس‌پلاتین اعمال شود. یک-سری از مشتقات فنوتیازین‌ها مثل تیوریدازین دارای اثرات درمانی بیماری سل مقاوم به درمان می‌باشند و همچنین به صورت بی‌خطر برای درمان سرطان ریه استفاده می‌شوند. مشتقات فنوتیازین به صورت غیرمستقیم اثرات اشعه‌ها و کارسینوژن‌های شیمیایی را کاهش می‌دهند و یک محافظت مناسبی علیه سرطان‌هایی که منشا آن‌ها مواد سرطان‌زایی مثل بنزانتراسن می‌باشد ایجاد می‌کنند.

عوارض جانبی فنوتیازین‌ها

شایع‌ترین عوارض فنوتیازین‌ها شامل دیستونی (انقباض غیرارادی)، پارکینسون و شبه پارکینسون، آکاتیسیا (بی‌قراری حرکتی)، دیس‌کینزی تاخیری،

References

1. Rani A, Aslam M, Pandey G, Pant BN. A review on synthesis of FDA-approved antipsychotic drugs. *Tetrahedron*. 2023;133430.
2. Ohlow MJ, Moosmann B. Phenthiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug discovery today*. 2011;16(3-4):119-31.
3. Edinoff AN, Armistead G, Rosa CA, Anderson A, Patil R, Cornett EM, et al. Phenthiazines and their Evolving Roles in Clinical Practice: A Narrative Review. *Health Psychology Research*. 2022;10(4).
4. Mahmoodi NO, Alavi SM, Yahyazadeh A. Formulation and therapeutic efficacy of PEG-liposomes of sorafenib for the production of NL-PEG-SOR-FUM and NL-PEG-SOR-TOS. *Research on Chemical Intermediates*. 2022;48(9):3915-35.
5. Kumar A, Vigato C, Boschi D, Lolli ML, Kumar D. Phenthiazines as anti-cancer agents: SAR overview and synthetic strategies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;254:115337.
6. Jeleń M, Morak-Młodawska B, Korlacki R. Anticancer activities of tetra-, penta-, and hexacyclic phenthiazines modified with quinoline moiety. *Journal of Molecular Structure*. 2023;135700.

سروش رجبی‌مقدم
ورودی ۱۴۰۰ داروسازی اردبیل





بیوتکنولوژی دارویی

نانوتکنولوژی؛ حلال مشکلات واکسیناسیون؟



علیرغم پیشرفت های بزرگ در زمینه واکسیناسیون، همچنان نیاز به واکسن های جدید و موثر وجود دارد، زیرا واکسن موثری برای برخی بیماری ها مانند مالاریا، سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) و سل تولید نشده است. در حال حاضر، واکسن های موجود در دسترس، عموماً از میکروب های ضعیف شده و یا غیرفعال شده تشکیل شده اند که اغلب عوارض جانبی ناخواسته زیادی ایجاد می کند. بسیاری از واکسن های موجود دارای معایبی مانند عدم تحریک کامل سیستم ایمنی، بی ثباتی *in vivo*، سمیت بالا، نیاز به زنجیره سرد و تجویزهای متعدد هستند. نانوتکنولوژی به عنوان ابزاری قدرتمند برای حل این مشکلات در این زمینه مطرح شده است. حامل های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات (NP)^۱ مانند میکروامولسیون ها، لیپوزوم ها، ویروزامولسیون ها، نانوزل ها، میسل ها و دندریمرها، استراتژی های امیدوارکننده ای را برای غلبه بر محدودیت های واکسن سنتی ارائه می کنند.

واکسن های نانو مزایایی مانند بهبود پایداری آنتی ژن، افزایش ایمنی زایی، رهش پایدار و حداقل سمیت ایمنی را ارائه می دهند. آنها پتانسیل برانگیختن پاسخ های ایمنی سلولی و هومورال را دارند و ایمنی محکم و طولانی مدت را ایجاد می کنند و ابزارهای قدرتمندی برای مبارزه با بیماری های عفونی و سرطان و همچنین تولید فرمولاسیون های موثر علیه سرطان هستند. ایمونوتراپی مبتنی بر نانواکسن (NBI)^۲ اخیراً به دلیل پتانسیل آن در ایجاد ایمنی خاص تومور و ایجاد یک حافظه ایمنی طولانی مدت که از عود تومور جلوگیری می کند، توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. با وجود نتایج دلگرم کننده در مطالعات اخیر، هنوز چالش های متعددی برای ایجاد ایمنی ضد توموری قوی با استفاده از استراتژی های NBI وجود دارد، مانند: بارگیری آنتی ژن های خاص تومور توسط سیستم های دارورسانی در مقیاس نانو، تخلیه آنتی ژن های تومور به غدد لنفاوی، درونی سازی توسط سلول های دندریتیک، بلوغ سلول های دندرتیک توسط سیگنالینگ و ارائه کمپلکس های سازگاری بافت تومور-پپتید به سلول های T. یکی دیگر از نگرانی ها سمیت بالقوه نانومواد مورد استفاده در این واکسن ها است.

۱. Nanoparticle

۲. Nanovaccine-based immunotherapy (NBI)

مثال دیگر، استفاده از ذرات پلیمری، به ویژه آنهایی که از پلیمرهای زیست تخریب پذیر ساخته شده اند، برای ساخت واکسن است. این ذرات مزایایی مانند فرمولاسیون تک دوز، برانگیختن پاسخ سلول های T، تعدیل پاسخ ایمنی و ایمنی مخاطی را ارائه می دهند. همچنین از فناوری نانو برای تحویل واکسن های سرطان استفاده شده است که امکان پاسخ های ایمنی طولانی مدت و مؤثر را فراهم می کند. با بهینه سازی خواص فیزیکوشیمیایی حامل های نانومواد و همپوشانی با محرک های ایمنی، می توان به پروفایل های ایمنی مطلوب دست یافت. علاوه بر این، یک سیستم تحویل واکسن پپتیدی با استفاده از فعل و انفعالات یونی بین تری متیل کیتوزان کاتیونی و α -پلی- (I-گلوتامیک اسید) آنیونی ایجاد شده است. این سیستم نتایج امیدوارکننده ای را در القای ایمنی سیستمیک و مخاطی و همچنین محافظت در برابر عفونت نشان داده است.

نمونه هایی از واکسن های موفق نانو شامل Inflexal® V، Epaxal®، Gardasil و Cervarix™ هستند که به طور گسترده در کاربردهای بالینی مورد استفاده قرار گرفته اند. این واکسن ها در قالب ویروزمها یا ذرات ویروس مانند با استفاده از فناوری نانو برای غلبه بر محدودیت های واکسن های سنتی تحویل داده می شوند. استفاده از نانومواد، مانند نانوذرات طلا (AuNPs)، همچنین در تولید واکسن امیدوارکننده بوده و به عنوان سیستم های تحویل و کمکی برای تنظیم پاسخ های ایمنی عمل می کند. با این حال، تحقیقات بیشتر و ملاحظات نظارتی برای استفاده کامل از پتانسیل واکسن های نانو مورد نیاز است.



References



1. Selvaraj J, Rajendran V, Ramalingam B. Nanovaccine: A Modern Approach to Vaccinology. In: Arivarasan VK, Loganathan K, Janarthanan P, editors. Nanotechnology in Medicine [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 57–74. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-61021-0_4
2. Gheibi Hayat SM, Darroudi M. Nanovaccine: A novel approach in immunization. Vol. 234, Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 12530–6.
3. Das A, Ali N. Nanovaccine: an emerging strategy. Expert Rev Vaccines [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 23];20(10):1273–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34550859/>
4. Celis-Giraldo CT, López-Abán J, Muro A, Patarroyo MA, Manzano-Román R. Nanovaccines against animal pathogens: The latest findings. Vol. 9, Vaccines. MDPI; 2021.
5. Qin L, Zhang H, Zhou Y, Umeshappa CS, Gao H. Nanovaccine-Based Strategies to Overcome Challenges in the Whole Vaccination Cascade for Tumor Immunotherapy. Vol. 17, Small. John Wiley and Sons Inc; 2021.
6. Pati R, Shevtsov M, Sonawane A. Nanoparticle vaccines against infectious diseases. Vol. 9, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2018.
7. Gilavand F, Marzban A, Ebrahimipour G, Soleimani N, Goudarzi M. Designation of chitosan nano-vaccine based on MxiH antigen of Shigella flexneri with increased immunization capacity. Carbohydr Polym. 2020 Mar 15;232.
8. Panda AK. Nanotechnology in Vaccine Development. Vol. 82, Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B – Biological Sciences. Springer; 2012. p. 13–27.
9. Liu J, Miao L, Sui J, Hao Y, Huang G. Nanoparticle cancer vaccines: Design considerations and recent advances. Vol. 15, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. Shenyang Pharmaceutical University; 2020. p. 576–90.
10. Trabbic KR, Kleski KA, Barchi JJ. A Stable Nano-Vaccine for the Targeted Delivery of Tumor-Associated Glycopeptide Antigens. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.438445>

mRNA: کورسوی امیدی برای نجات و پیشرفت

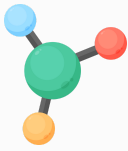
بیماران بدون علامت را در مراحل اولیه بیماری غربالگری کند. علاوه بر این، مبتلایان به سرطان پانکراس معمولاً در مراحل اولیه بیماری هیچ گونه علامت بارز و اختصاصی را نشان نمی دهند. به این دلایل، بیماری اکثراً در مراحل نهایی کشف می شود که در این حالت، توده سرطانی با جراحی قابل برداشت نیست و یا به نواحی دیگر بدن انتشار یافته است. این در حالی است که اگر تشخیص در مراحل ابتدایی صورت گیرد، نرخ بقای ۵ ساله ۴۲ درصد خواهد بود. خوشبختانه، بیماری حدود ۱۳ درصد افراد در این مرحله تشخیص داده می شود. ایمونوتراپی درمان بسیاری از انواع تومور را متحول کرده است. اما تا به امروز، کارآمدی آنها در PDAC ثابت نشده است. مشخص نیست که آیا سلول های سرطانی پانکراس، نئوانتی ژن (پروتئین هایی در سلول های سرطانی و در اثر ایجاد جهش در سلول های عادی ایجاد میشوند و می توانند به طور موثر توسط سیستم ایمنی هدف قرار گیرند) میتوانند تولید کنند یا خیر.



سرطان پانکراس تقریباً سه درصد کل سرطان ها را شامل می شود. شیوع سرطان پانکراس در نواحی جنوبی ایران از دهه هفتاد شمسی رشد فزاینده داشته است؛ با این حال هم اکنون شیوع این بیماری در ایران کمتر از آمار جهانی گزارش می شود. آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDAC)، شایع ترین نوع سرطان پانکراس، یکی از کشنده ترین انواع سرطان است. این بیماری را هشتمین سرطان شایع در بانوان و و دهمین در مردان معرفی می کنند. از سال ۲۰۰۰ نرخ شیوع سرطان پانکراس، یک درصد در سال رشد داشته است به طوری که در سال ۲۰۲۰، حدود ۴۹۶ هزار مورد ابتلا به این بیماری در سرتاسر دنیا به ثبت رسیده است.



با وجود درمان های مدرن، تنها حدود ۱۲ درصد از افرادی که به این سرطان تشخیص داده می شوند، پنج سال پس از درمان زنده می مانند. معمولاً تشخیص سرطان پانکراس مشکل است؛ دلیل این امر این است که هیچ تست تأیید شده و اختصاصی وجود ندارد که بتواند به شیوه آسان و قابل استناد،



برای ایجاد واکسن mRNA شخصی برای هر بیمار استفاده کردند. هر واکسن حداکثر ۲۰ نئوانتی ژن را هدف قرار می دهد. واکسن های سفارشی شده با موفقیت برای ۱۸ نفر از ۱۹ شرکت کننده در مطالعه ایجاد شد. این فرآیند، از جراحی تا تحویل اولین دوز واکسن، به طور متوسط حدود ۹ هفته طول کشید. همه بیماران قبل از واکسیناسیون دارویی به نام atezolizumab دریافت کردند. این دارو که مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی نامیده می شود، از سرکوب سلول های سرطانی سیستم ایمنی جلوگیری می کند. سپس واکسن در ۹ دوز طی چند ماه تزریق شد. پس از هشت دوز اول، شرکت کنندگان در مطالعه داروهای شیمی درمانی استاندارد را برای PDAC و به دنبال آن نهمین دوز تقویت کننده را شروع کردند. شانزده داوطلب به اندازه کافی سالم ماندند تا حداقل برخی از دوزهای واکسن را دریافت کنند. در میان سلول‌هایی که احتمالاً mRNA را از واکسن می‌گیرند، سلول‌های دندریتیک هستند که از مهمترین سلول‌های سیستم ایمنی هستند. پس از جذب و ترجمه mRNA، سلول‌های دندریتیک پروتئین‌ها یا آنتی‌ژن‌های حاصل را به سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های T ارائه می‌کنند و پاسخ ایمنی را آغاز می‌کنند. در نیمی از این بیماران، واکسن‌ها سلول‌های T را فعال کردند که می‌توانستند سرطان پانکراس خاص بیمار را تشخیص دهند.

همه گیری کروناویروس، mRNA واکسن‌ها را مورد توجه قرار داده است. همانطور که واکسن‌های mRNA COVID-19 موفقیت خیره‌کننده‌ای داشتند، محققان مدت‌ها امیدوار بودند که از واکسن‌های mRNA برای اهداف متفاوتی استفاده کنند. واکسن‌های درمان سرطان مبتنی بر mRNA در آزمایش‌های کوچکی برای نزدیک به یک دهه آزمایش شده‌اند که نتایج اولیه امیدوارکننده‌ای دارد. اما هیچ واکسن سرطان mRNA توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای استفاده به تنهایی یا همراه با سایر درمان‌های سرطان تایید نشده است. یک تیم تحقیقاتی به رهبری دکتر Vinod Balachandran از مرکز سرطان Memorial Sloan Kettering (MSKCC) در حال توسعه یک روش شخصی سازی شده برای واکسن mRNA برای درمان سرطان هستند. این واکسن برای کمک به سلول‌های ایمنی در تشخیص نئوانتی‌ژن‌های خاص روی سلول‌های سرطان پانکراس بیماران طراحی شده است. پس از جراحی برای برداشتن PDAC، تیم نمونه‌های تومور ۱۹ نفر را برای شرکت BioNTech، شرکتی که یکی از واکسن‌های COVID-19 mRNA را تولید کرد، ارسال کرد.

BioNTech توالی یابی ژن را روی تومورها انجام داد تا پروتئین‌هایی را پیدا کند که ممکن است پاسخ ایمنی را تحریک کند. آنها سپس از این اطلاعات



تجزیه و تحلیل آنها نشان داد که سلول های T که نتوانتی ژن ها را شناسایی می کنند، قبل از واکنش سیون در خون یافت نمی شدند. در میان هشت بیمار با پاسخ های ایمنی قوی، نیمی از آنها سلول های T، بیش از یک نوع نتوانتی ژن واکنس را هدف قرار دادند. تا یک سال و نیم پس از درمان، سرطان در هیچ یک از افرادی که پاسخ سلول T قوی به واکنس داشتند، عود نکرده بود. در مقابل، در میان افرادی که سیستم ایمنی آنها به واکنس پاسخ نمی دهد، سرطان به طور متوسط در مدت کمی بیش از یک سال عود می کند. در یک بیمار با پاسخ قوی، سلول های T تولید شده توسط واکنس حتی به نظر می رسید که تومور کوچکی را که به کبد گسترش یافته بود از بین می برد. این نتایج نشان می دهد که سلول های T فعال شده توسط واکنس ها سرطان پانکراس را کنترل می کنند. به هر حال هنوز برای نتیجه گیری بسیار زود است. با اینکه همه این تحقیقات و نتایج آن ها برای تمامی بیماران و محققان خبر از آینده ای روشن دارد که نوید ریشه کنی بیماری های لاعلاج و یا صعب العلاج می دهد ولی هنوز برای مطمئن شدن از کارایی، عوارض جانبی و ده ها پارامتر دیگر باید آزمایشات و تحقیقات بیشتر و گسترده تری صورت پذیرد.

رضا عیسی زاده

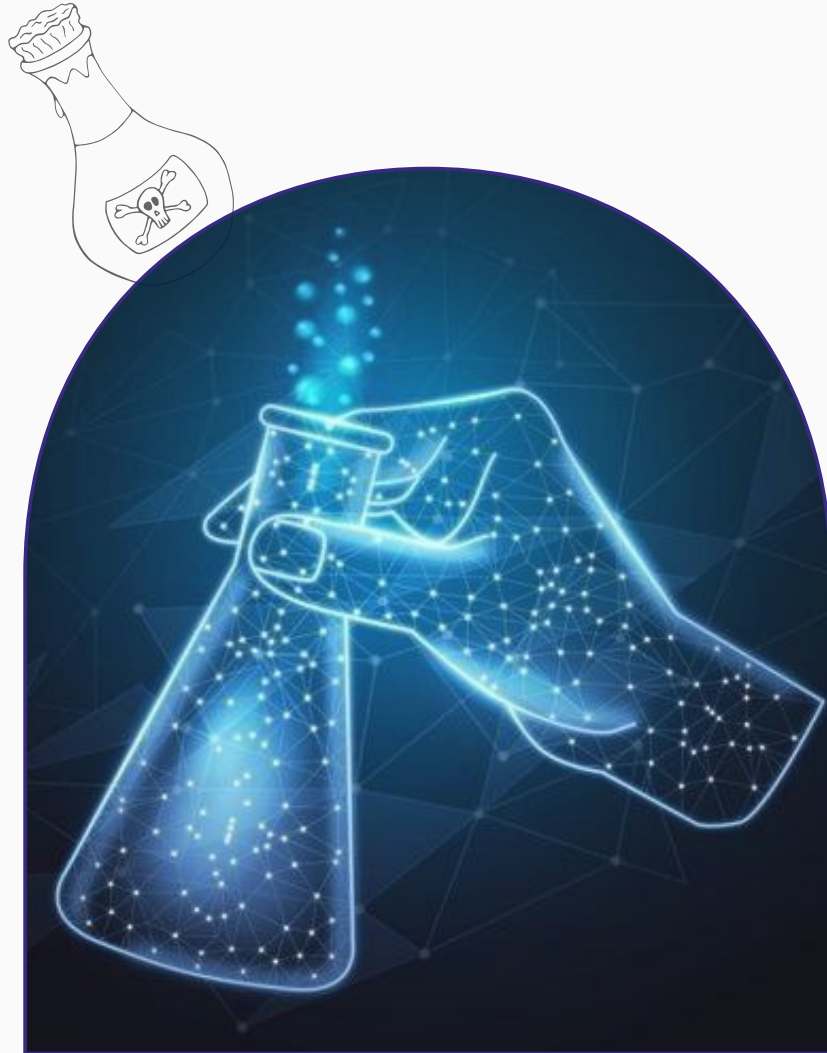


ورودی ۱۴۰۰ داروسازی اردبیل

References



1. Rojas, L.A., Sethna, Z., Soares, K.C. et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 618, 144–150 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>
2. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/mrna-vaccines-to-treat-cancer#top>



فارماکولوژی و سم‌شناسی



سرطان و درمان‌های جدید آن

وقتی به درمان‌های سرطان فکر می‌کنید، احتمالاً اولین چیزی که به ذهنتان خطور می‌کند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی یا جراحی است. اما ممکن است روش‌های درمانی جدیدی هم وجود داشته باشد. در سال‌های اخیر تحقیقات زیادی در زمینه روش‌های جدید درمان سرطان انجام شده و تعدادی از آنها نتایج موفقیت‌آمیزی داشته‌اند بنابراین پزشکان و بیماران گزینه‌های بیشتری برای درمان سرطان پیش رو خواهند داشت

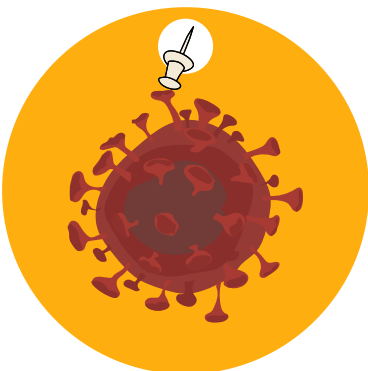
استراتژی‌های درمانی جدید برای سرطان نیازمند درک دقیق‌تر از بیولوژی تومور است که بر اساس آخرین فن‌آوری جدید است و انتظار می‌رود که نتیجه درمان فعلی را برای بیماران مبتلا به سرطان بهبود بخشد.

ثانیاً، هدف‌گیری مجدد ایمونوتراپی سلول T با استفاده از پروتئین‌های همجوش با آنتی‌بادی ضد TAA برای موفقیت ایمونوتراپی سرطان مفید است، چرا که مکانیسم اصلی فرار تومور تنظیم پایین مولکول‌های HLA کلاس I می‌باشد. ثالثاً، در ویروس‌درمانی انکولیتیک، هدف قرار دادن ناقل‌های ویروسی حامل فعالیت سیتولیتیک در برابر بافت‌های تومور با اصلاح مناطق با آنتی‌بادی‌های ضد TAA نیز از نقطه نظر عملی بسیار امیدوارکننده است

بسیاری از TAA‌ها شناسایی شده‌اند و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Mabs) که این TAA‌ها را هدف قرار می‌دهند به طور گسترده برای درمان سرطان ارزیابی شده‌اند.

با این حال، بسیاری از این استراتژی‌ها هنوز یک مشکل رایج و حیاتی دارند و آن لزوم محدود بودن برای سلول‌های تومور است بنا براین یک رویکرد برای جلوگیری از عوارض جانبی و هدفمندتر شدن درمان این است که فقط سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهیم و نه سلول‌های سالم. در این زمینه، آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (TAAs) به روش‌های مختلفی برای افزایش میزان مشخص بودن تومور برای این استراتژی‌های جدید استفاده می‌شوند.

در این راستا، photodynamic therapy و sonodynamic therapy با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد TAA کونژوگه شده با حساس‌کننده‌های جدید، رویکردهای درمانی بیشتری را ارائه می‌دهد.



در راستای متد های جدید درمان سرطان **نانو ذرات** نیز می توانند یک مورد قابل بررسی باشند.

این ذرات را می توان طوری مهندسی کرد که برای یک هدف دقیق بسیار انتخابی باشند.

محققان تلاش زیادی را برای یافتن راهی برای هدف قرار دادن سایت مورد نظر (و نه سلول های سالم فرد تحت درمان) انجام می دهند. **نانوذرات** به دلیل افزایش نفوذپذیری و اثر ماندگاری (EPR) تمایل زیادی به تجمع بیشتر در بافت های تومور ایجاد کرده اند این فرآیند هدف گیری غیرفعال نامیده می شود.

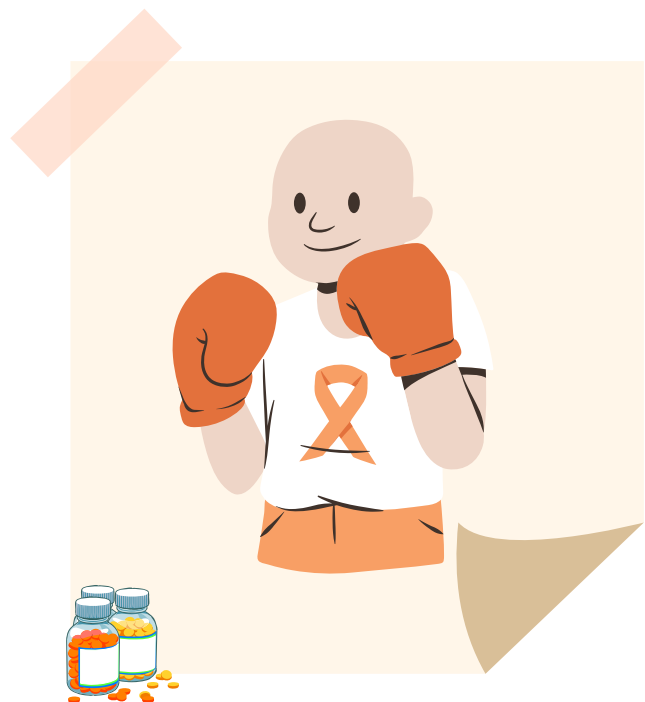
با این حال، هدف گیری غیرفعال به سختی قابل کنترل است و می تواند مقاومت چند دارویی (MDR) را القا کند.

در زمینه ی بررسی روش های جدید موجود در درمان سرطان تحقیقات بیش تر نشان می دهد **ژن درمانی** را می توان در بسیاری از اختلالات نادر و مزمن انسانی و مهمتر از همه در درمان سرطان به کار برد مثال آن به کار گیری ناقل های مختلف حامل ژن سرکوب کننده تومور p53 است که برای کاربردهای بالینی در دهه های اخیر مورد ارزیابی قرار گرفته اند.

بیان ژن هایی که قادر به درخواست پاسخ های ایمنی ضد توموری خاص هستند و خاموش کردن هدفمند از انکوژن ها نیز از اهداف ژن درمانی در درمان سرطان است.

از موارد دیگری که در آن توجه به ژن می تواند در روند درمان کمک کننده باشد وجود ژن هایی است که به طور خاص در سلول های سرطانی بیان می شوند، مانند PEG-3 که می تواند تصویربرداری سرطان را بهبود بخشد و در نتیجه شانس تشخیص زودهنگام را افزایش دهند.

در بیان روش های جدید درمان سرطان نمی توان از اهمیت **لیپوزوم** ها غافل شد لیپوزوم ها وزیکول های دارورسانی هستند که دارای دولایه لیپیدی هستند که محلول آبی را در بر می گیرند. آنها با دولایه لیپیدی سلول ترکیب می شوند و محموله دارو را مستقیماً به سلول ها می رسانند .



لیپوزوم ها و سایر درشت مولکول ها ترجیحاً در بافت تومور جمع می شوند که ما را به هدف اختصاصی بودن دارو علیه تومور نزدیک می کند. شاید وقتی به لزوم منحصر بودن دارو به بافت تومور تاکید می شود مورد دیگری هم به ذهنتان خطور کند!



در کلام آخر با استناد به جمله ی معروف ((پیشگیری بهتر از درمان)) در راستای جلوگیری از ابتلا به سرطان می توان تغییر سبک زندگی مثل مصرف غذا های سالم و حاوی آنتی اکسیدان، ورزش و دوری از استرس را پیشنهاد داد.

پیش داروهایی که در بافت هدف فعال شوند!

بهره گیری از این روش مستلزم آگاهی به تفاوت بافت تومور با بافت های سالم است از آنجایی که سلول های سرطانی به سرعت تقسیم می شوند، آنزیم هایی مانند توپوایزومراز II را بیش از حد بیان می کنند که می تواند برای فعال کردن پیش داروهای مولکولی کوچک مانند CAP7.1، یک پیش داروی اتوپوزید، استفاده شود.

تومورها اغلب هیپوکسیک هستند یا سطوح pH پایین تری نسبت به بافت سالم دارند لذا می توان سیستم های آزاد سازی دارو را به این ویژگی ها حساس کرد.

آیدا ناصریان
ورودی ۹۸ داروسازی اردبیل



References

1. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges
Carlotta Pucci, Chiara Martinelli, and Gianni Ciofani
2. Novel Treatment Strategies for Cancer and Their Tumor-targeting Approaches Using Antibodies Against Tumor-associated Antigens
MASAHIDE KUROKI and NAOTO SHIRASU
Anticancer Research August 2014
3. New Approaches to Treat Cancer – What They Can and Cannot Do
NALÁN UTKU, MD, Managing Director
Biotechnol Healthc. 2011 Winter;



- دارو به طور بالقوه آلوده باشد. ممکن است دارو در طول فرایند تولید یا پخش، با مواد مضر یا غیر مضر آلوده شود.
- اشتباه در بسته بندی دارو رخ داده باشد. برای مثال ممکن است داخل جعبه یک داروی ضد درد به اشتباه دارو دیگری باشد.
- دارو به طور نامناسب تولید شده است. نقص هایتولید مرتبط با کیفیت، خلوص و قدرت یک محصول ممکن است سبب فراخوان دارو شود.

Thalidomide

(α -Phthalimidoglutarimide)

تالیدومید که با نام‌های کنتراگان، تالیدکس و تالومید نیز شناخته می‌شود، دارویی است که امروزه برای درمان تعدادی از سرطان‌ها مانند مولتیپل میلوما و تعدادی از بیماری‌های پوستی از جمله عوارض جذام استفاده می‌شود. تالیدومید در اواخر دهه 1950 به عنوان یک مسکن غیراعتیادآور و غیر باربیتورات توسط یک شرکت داروسازی آلمانی به نام Chemie-Grünenthal منتشر شد. تالیدومید بسیار موثر بود و به سرعت کشف شد که یک ضد استفراغ موثر هم است و آنجا بود که برای درمان تهوع صبحگاهی در زنان باردار استفاده شد. آنچه در پی آن رخ داد، بزرگترین فاجعه پزشکی ساخته دست بشر بود.

دارو های تولیدی باید دارای دو ویژگی کارایی و ایمنی باشند تا بتوانند تاییدیه های لازم برای عرضه در بازار را بگیرند. ایمنی دارو باید توسط کارآزمایی های متعدد بررسی شود. در این بین داروهای وجود دارند که برخی عواض آنها بعد از عرضه در جهان شناخته شده و از سطح بازار به اصطلاح جمع آوری (recall) شده‌اند و باعث وارد شدن خسارت های میلیاردها دلار به شرکت های داروسازی شدند.

اگر دارویی شرایط زیر را داشته باشد فراخوان داده می‌شود:

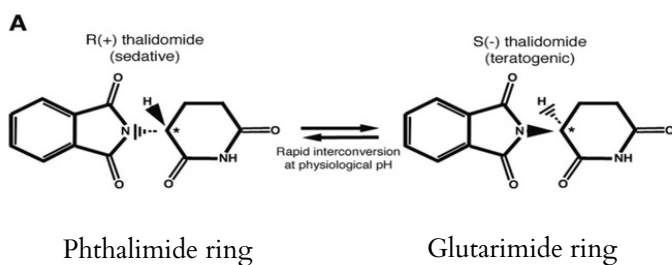
- زمانی که تهدید کننده حیات باشد. متأسفانه، برخی از عوارض داروها تا زمانی که به طور گسترده مورد استفاده قرار نگیرند، مشخص نمی‌شوند. به عنوان مثال در سال ۲۰۱۹، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، متوجه نوعی ناخالصی در محصولات رانیتیدین شد که مقادیر کم آن معمولاً در رژیم غذایی روزانه (آب و غذا) نیز وجود دارد. این سطوح پایین‌خطری برای انسان ندارد، ولی مطالعات این سازمان نشان داد که این ناخالصی در برخی از محصولات رانیتیدین در طول زمان افزایش یافته و ممکن است منجر به افزایش ریسک ابتلا به سرطان در مصرف کننده شود.
- زمانی که برچسب اطلاعات اشتباه یا بسته بندی نامناسبی دارد. گاهی اوقات دارو به دلیل اشتباه در اطلاعات برگه راهنمای داخل جعبه (میزان دوز دارو، روش مصرف، ...)، فراخوان می‌شود.



نگاهی اجمالی به ساختار مولکولی:

تالیدومید یک ایزومر فضایی است و می تواند بسته به وضعیت کربن کایرال در دو حالت انانتیومر وجود داشته باشد، هر دو انانتیومر R و S، می توانند به سرعت در مایعات و بافت های بدن به یکدیگر تبدیل شوند (راسمیزه شوند) و غلظت های مساوی از هر شکل را تشکیل دهند. همانطور که در تصویر مربوطه قابل مشاهده است، نوع S آن برخلاف انانتیومر R خاصیت تراژونی و مضر برای جنین دارد.

تالیدومید به عنوان یک ترکیب راسمیک از هر دو انانتیومر به نام "Distaval" در بریتانیا فروخته و توزیع شد. اینتصاویر از یک بسته واقعی "Distaval" بوده که در آن زمان تجویز می شده است.



Modified from Vargesson, 2009

بین سال های ۱۹۵۷ و ۱۹۶۲ بیش از ۱۰۰۰۰ کودک به نقص شدید مادرزادی مبتلا شدند. یک گزارش دولت بریتانیا در سال ۱۹۶۴ تأیید کرد که تالیدومید می تواند تقریباً تمام بافت ها و اندام ها را تحت تأثیر قرار دهد. پزشکان آلمانی، بریتانیایی و استرالیایی ویژگی های ثابتی از نقایص مادرزادی مرتبط با تالیدومید را شناسایی کردند. اندام ها، صورت، چشم ها، گوش ها و اندام های تناسلی و اندام های داخلی مانند قلب، کلیه و دستگاه گوارش معمولاً تحت تأثیر قرار گرفتند.

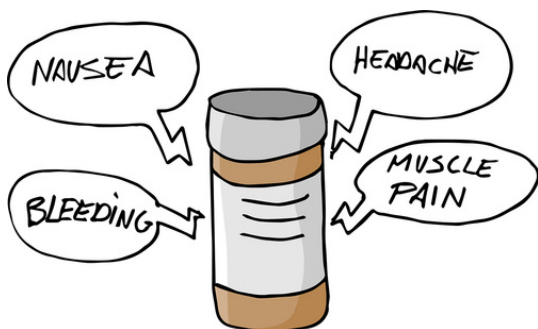
برخی از بازماندگان نیز آسیب به ستون مهره ها و فلج صورت را تجربه کردند. دامنه آسیب ها و شرایط ناشی از قرار گرفتن در معرض تالیدومید در مجموع به عنوان جنین تالیدومید یا سندرم تالیدومید شناخته می شود. میزان مرگ و میر در نوزادانی که با سندروم تالیدومید متولد می شوند می تواند تا ۴۰ درصد باشد که احتمالاً به دلیل آسیب اندام های داخلی است. علاوه بر این، بسیاری از نوزادان مبتلا به این ناهنجاری ها احتمالاً در رحم مرده و سقط شده یا مرده به دنیا آمده اند. تعداد واقعی نوزادان مبتلا به تالیدومید ممکن است هرگز به طور دقیق مشخص نشود.



(Rofecoxib) Vioxx:

این دارو یک مهارکننده انتخابی آنزیم COX2 (که از طریق تولید پروستاگلندین ها از طریق مسیر سیکلواکسیژنازی باعث ایجاد التهاب میشود) میباشد و این انتخاب کنندگی و تمایل بیشتر آن به این آنزیم و عدم ایجاد اثر بر COX1 باعث استفاده گسترده از آن در دنیا شد. همچنین از دیگر مزایای این دارو میتوان به عدم ایجاد مشکلات گوارشی برخلاف آسپرین و سایر NSAID ها اشاره کرد.

اما بعد از گرفتن تاییدیه FDA، در تحقیقاتی تحت عنوان VIGOR اطلاعاتی درباره ارتباط این دارو با ایجاد مشکلات قلبی عروقی و افزایش چهار برابر احتمال سکته قلبی در بیماران مصرف کننده آن، یافت شد. در این تحقیقات مشخص شد که Rofecoxib برخلاف Naproxen فاقد اثر محافظتی بر قلب بوده و باعث افزایش چهار برابر خطر قلبی عروقی و سکته قلبی نسبت به Naproxen میشود. بعد ها طی تست های تکمیلی متفاوت نتایج این تحقیقات تایید شد.



نگاهی اجمالی به مکانیسم تراژن تالیومید:

طبق بررسی های انجام شده این دارو بر مسیرهای زیر در طول رشد جنین تأثیر می گذارد:

تحریک فاکتور رشد شبه انسولین I (IGF-I) و فاکتور رشد فیرو بلاست 2 (FGF-2) و رونویسی ژن های زیر واحد اینتگرین αv و $\beta 3$. دایمر اینتگرین $\alpha v \beta 3$ حاصل، رگزایی را در جوانه اندام در حال رشد تحریک می کند، که باعث رشد اندام می شود. پروموتورهای ژن های IGF-I و FGF-2، ژن های پروتئین ها و گیرنده های اتصال آنها، و همچنین ژن های αv و $\beta 3$ ، فاقد بخش های معمولی TATA هستند، اما در عوض حاوی چندین بخش GC هستند. (GGGCGG)

تالیومید، یا محصول تجزیه تالیومید، به طور خاص به این مکان های پروموتور GC متصل می شود و کارایی رونویسی ژن های مرتبط را کاهش می دهد. این کاهش با رگزایی طبیعی داخل دارد و منجر به کوتاه شدن اندام می شود. مداخله در نواحی پروموتور غنی از DNA G ممکن است توضیح دهد که چرا برخی از آنالوگ های تالیومید تراژن نیستند و در عین حال فعالیت ضد تومور نکروز فاکتور ($TNF-\alpha$) خود را حفظ میکنند.



از دیگر تحقیقات انجام شده میتوان به تحقیقاتی تحت عنوان (APPROVe) اشاره کرد که در آن مشخص شد که این دارو به دلیل مهار COX2 و عدم اعمال بازدارندگی بر COX1 باعث مهار شدن بیوسنتز PGI2 شده و اثری بر TxA2 ندارد که همین امر موجب بر هم خوردن تعادل آن ها میشود (اگرچه هنوز اثر سایر مهارکننده های انتخابی COX2 بر این تعادل به اثبات نرسیده) و بر هم خوردن این تعادل موجب افزایش احتمال ایجاد ترومبوز شده و خطر ایجاد نارسایی قلبی، ادمریوی، و احتمال ایجاد سکتة قلبی و ایسکمی مغزی را در افراد دارای سابقه سرطان روده بزرگ در بلند مدت، افزایش می دهد.

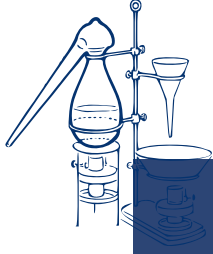
در نتیجه ی این تحقیقات این دارو در نوامبر ۲۰۰۴ بعد از پنج سال حضور در بازار از سراسر جهان جمع آوری شده و موجب وارد شدن خسارت ۴,۸۵ میلیارد دلاری به شرکت داروسازی Merck شد.

پویا حسین پور، امیرحسین ترابی
ورودی ۱۴۰۰ داروسازی اردبیل

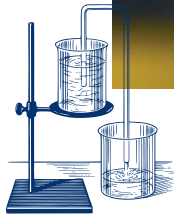


References

1. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects .1 Research Part C: Embryo Today: Reviews. 2015;105(2):140-56
2. Stephens TD, Bunde CJ, Fillmore BJ. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis .2 Biochemical pharmacology. 2000;59(12):1489-9
3. Beller GA. Lessons to be learned from the Vioxx debacle. J Nucl Cardiol. 2005;12(1):1-23
4. Burnier M. The safety of rofecoxib. Expert OpinDrug Saf. 2005;4(3):491-94



فارماسیوتیکس



پیشرفت در سیستم های دارورسانی از طریق بینی



اکثر داروهای مورد استفاده معمولاً به صورت خوراکی یا تزریقی تجویز میشوند ولی این روش ها با مشکلاتی همراه هستند که به طور مثال فرد ممکن است در مشکلی در بلع داشته باشد یا درمورد داروهای تزریقی، تزریق باید توسط فرد آموزش دیده صورت گیرد و همچنین روشی دردناک است که بعضی مواقع پذیرش بیمار دشوار است. سیستم های دارورسانی از بینی برای استفاده موضعی و سیستمیک مناسب هستند.

خواص فیزیکی و شیمیایی دارو نقش عمده ای در جذب دارو از طریق بینی دارد. اگر دارو اندازه ای بزرگتر از ۱ کیلودالتون داشته باشد یا بیش از حد چربی دوست باشد یا درجه یونیزاسیون بالایی داشته باشد، نمیتواند به مخاط نفوذ کند و بخش زیادی از آن تخریب و از بین می رود.

سیستم های مختلف دارورسانی جدید مانند نانوذرات لیپوزوم ها و میسل های پلیمری به عنوان ابزارهای مفیدی برای هدف قرار دادن مغز بدون سمیت درمخاط بینی و سیستم عصبی مرکزی به دست آورده اند.

با وجود پیشرفت های فوق العاده درسیستم های دارورسانی (DDSs) برای درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی مانند اسکیزوفرنی، میگرن، پارکینسون، بیماری آلزایمر و تومورهای مغزی، هنوز نیاز به سیستم های دارورسانی جدید هدفمند مغز وجود دارد.

دارورسانی از طریق بینی سنت دیرینه ای دارد، امروزه استفاده از دارو از طریق بینی برای درمان التهاب موضعی، رینیت آلرژیک، رینیت معمولی یا برای کاهش احتقان بینی استفاده میشود. توسعه و پیشرفت سیستم های دارورسانی از طریق بینی به دلیل مزایای متعدد آنها اهمیت پیدا کرده است.

بزرگترین مزیت تجویز دارو از طریق بینی، جذب سریع دارو به دلیل شرایط فیزیکی غالب بینی، مانند گردش خون خوب که باعث تسریع در جذب میشود، است؛ همچنین به دلیل جذب سریع موضعی، از توزیع سیستمیک ناخواسته دارو جلوگیری میشود و از عوارض جانبی مرتبط با دارو اجتناب میشود و در ادامه میتوان گفت از متابولیسم عبور اول جلوگیری میشود، خطر اسیت یا عفونت از طریق خون مانند هیپاتیت بی یا HIV کم است و غیرتهاجمی و بدون درد است.

سیستم های دارورسانی جدید با بهبود نفوذپذیری بینی، افزایش چسبندگی مخاطی، ایجاد رهایش ثابت یا کنترل شده دارو یا افزایش رسوب دراپیتلیوم بویایی منجر به تحویل موفقیت آمیز دارو از بینی مستقیم به مغز میشود.

استراتژی دیگر، برای انتقال مستقیم دارو از بینی به مغز، رسوب دارو بر روی اپیتلیوم بویایی یا ناحیه ای از بینی است که توسط اعصاب سه قلو عصب دهی شده است تا داروی بیشتری از طریق مسیربویایی به مغز منتقل شود. برای این منظور دستگاه های جدید و کارآمد دارو رسانی بینی توسط محققان مورد مطالعه قرار گرفت و برخی از آنها به ثبت رسید. از جمله این دستگاه ها، دستگاه های انتقال بویایی تحت فشار، نبولایزر، اتوماایزر و... است.

مانع اصلی برای هدف قرار دادن دارو به مغز، وجود سد خونی مغزی است. سد خونی مغزی شبکه ای ظریف از رگهای خونی است که دارای سلول های اندوتلیال فشرده است که مغز را از سیستم گردش خون جدا میکند؛ از مغز در برابر ورود مواد مضر مانند سموم و باکتری ها محافظت می کند. مواد آبدوست، مولکول های باردار، پروتئین ها و پپتید ها قادر به عبور از این سد نیستند، در حالی که داروهای چربی دوست مانند داروهای ضد افسردگی، ضد اضطراب و بسیاری از هورمون ها میتوانند به راحتی از سلول های اندوتلیال عبور کنند.

انتقال دارو از مخاط از طریق مسیربویایی یا سه قلو به مغز با عبور از سد خونی مغزی به عنوان انتقال مستقیم دارو به مغز در داخل بدن گفته میشود، این تنها مسیری است که مغز از طریق آن با محیط بیرون در ارتباط است. این ارتباط عصبی با جلوگیری از تخریب آنزیمی و افزایش اثرات دارویی بدون جذب سیستمیک و سمیت به مغز، توجه زیادی را برای تحویل طیف گسترده ای از مولکول های دارو توسط فرمولاسیون های مختلف از مولکول های کوچک گرفته تا مولکول های بزرگ مانند نوکلئوتیدها، پپتیدها و پروتئین ها به مغز جلب کرده است.

شکل مقابل ساختار و عملکرد بینی و پلیمر های طبیعی و سنتزی که در سیستم های دارورسانی از طریق بینی کاربرد دارند را نشان میدهد:



References



1. Laffleur, F., & Bauer, B. (2021). Progress in nasal drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*, 607, 120994. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120994>
2. Khan, A. R., Liu, M., Khan, M. W., & Zhai, G. (2017). Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 268, 364-389. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.001>

کاربرد ژل پلی اتیلن گلیکول از بکارگیری در فراورده‌های ژنی تا دارورسانی در درمان سرطان

به عنوان مثال، آماده سازی واکسن mRNA که به طور گسترده در اپیدمی COVID-19 استفاده شد، میزان مرگ و میر را تا حد زیادی کاهش داد و همچنین وحشت مردم را کم کرد.

در حال حاضر، فراورده مبنی بر اسید های نوکلئیک به دلیل کار منحصر به فرد و ارزش کاربردی آنها توجه زیادی را به خود جلب کرده است. با این حال، به عنوان داروهای ماکرومولکولی، فراورده های اسید نوکلئیک ساختار پیچیده و پایداری ضعیفی دارد. روش های فعلی برای ارتقای پایداری فراورده های نوکلئیک اسید با مشکلاتی مانند هزینه بالا مواجه اند و شامل عملیاتی پرزحمت می باشند.

PEG GELS به میزان قابل توجهی پایداری فراورده های اسید نوکلئیک را بهبود می بخشد:

در سال ۲۰۲۲ مطالعه ای در زمینه بررسی پایداری فراورده های نوکلئیک اسید با استفاده از PEG Gels در دانشگاه Changzhou چین انجام شد. در این مطالعه، از اکسپینت هیدروفیل PEG برای ژله ای کردن فراورده های اسید نوکلئیک برای جلوگیری از حرکات تصادفی ذرات مایع استفاده شد.

معرفی PEG (Polyethylene glycol)

پلی اتیلن گلیکول یک ترکیب پلی اتری است که از نفت به دست می آید و کاربردهای فراوانی دارد، از تولید در صنعت گرفته تا پزشکی. PEG به عنوان یک ماده کمکی در بسیاری از محصولات دارویی، در اشکال خوراکی، موضعی و تزریقی استفاده می شود. هیدروژل های پلی اتیلن گلیکول (PEG) به طور گسترده ای به عنوان ماتریس های دارورسانی در چند دهه اخیر استفاده شده اند. به دلیل ویژگی تطبیق پذیری و سازگاری زیستی عالی پلی اتیلن گلیکول (PEG)، سیستم های هیدروژل هوشمند متعددی ارتقا یافته است.

به طور کلی کاربرد ژل پلی اتیلن گلیکول (PEG GELS) در داروسازی بسیار گسترده است. از آن به عنوان حلال، نرم کننده، سورفاکتانت و پایه شیاف و روان کننده قرص و کپسول و ... استفاده می شود. با این حال در ادامه به 2 کاربرد افزایش پایداری فراورده های ژنی و نقش آن در درمان سرطان میپردازیم:

اهمیت فراورده های نوکلئیک اسید:

امروزه فراورده های اسید نوکلئیک، نقش مهمی را در صنعت بیوفارماسی بازی می کنند.

شامل عملکرد سیستم‌ها مبتنی بر پاسخ به محرک‌های بیرونی مانند حساسیت مغناطیسی و یا مبتنی بر پاسخ به محرک‌های درونی مانند آنزیم و PH و حساسیت دمایی مورد بحث قرار گرفتند.

بررسی میدانی نشان می‌دهد که سیستم‌های انتقال دارو هیدروژل‌های پلی اتیلن گلیکول (PEG-hydrogel) پاسخ‌دهنده و غیر پاسخ‌دهنده به محرک، نه تنها فقط به عنوان سیستم‌های انتقال دهنده دارو (DDS)، بلکه به عنوان طیف گسترده‌ای از کاربردهای بیومدیkal (زیست‌پزشکی) دیگر مانند مهندسی بافت، ژن‌درمانی، ترمیم زخم و... نویدبخش هستند.

با پیشرفت مداوم در نانو تکنولوژی، پردازش و نقش‌پذیری مواد پلیمری در چند دهه گذشته، نانومواد هیدروژل مبتنی بر PEG پاسخگو و غیر پاسخگو به طور قابل توجهی پیشرفت کرده‌اند.

نتایج نشان داد که ژل‌سازی PEG به طور قابل توجهی پایداری فراورده‌های اسید نوکلئیک مبتنی بر PEI25K^۱ و مبتنی بر لیپوزوم^۲ را در مقایسه با فراورده‌های اسید نوکلئیک بدون ژل‌سازی PEG بهبود می‌بخشد. پس از نگهداری در دمای ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳ روز، فراورده‌های اسید نوکلئیک non-PEG gelled تقریباً فعالیت ترانسفکشن^۳ را از دست دادند، در حالی که فراورده‌های PEGylated همچنان بازده انتقال بالا را حفظ کردند.

آزمایشات فلورسانس نشان داد که این اثر ناشی از مهار تجمع ذرات است. روش توصیف شده در این مطالعه ساده و موثر بود و مواد مورد استفاده از سازگاری زیستی خوبی برخوردار بودند.

امید است که مطالعه‌هایی با این اهداف به توسعه بهتر داروهای ژن‌درمانی کمک کند.

و اما کاربرد PEG GELS در دارورسانی برای سرطان‌ها:

نحوه تأثیر PEG GEL در درمان سرطان

تحقیق ذکر شده و بسیاری از مطالعات *in vivo* نشان داده‌اند که داروهای ضد سرطان حاوی هیدروژل PEG می‌توانند با تجمع سریع PEG در بافت تومور به غلظت مورد نظر دست یابند و در نتیجه در مدت زمان کوتاهی به اثر درمانی مناسبی دست می‌یابند. بنابراین هیدروژل‌های مبتنی بر PEG دارای چشم‌انداز بالینی درخشان در زمینه درمان سرطان هستند. همچنین هیدروژل‌های PEG مورد استفاده در انتقال داروهای ضد تومور در کاربردهای بالینی در سال‌های اخیر توسعه یافته‌اند.

هیدروژل‌های پلی اتیلن گلیکول (PEG) به دلیل سمیت سلولی کم، سازگاری زیستی، و قابلیت چشمگیر در کپسوله کردن دارو، همراه با پایداری جریان و قابلیت تنظیم خواص مکانیکی، کاندیدای ایده آل برای توسعه سیستم‌های انتقال دارو (Drug Delivery systems) برای درمان سرطان هستند.

در مطالعه‌ای منتشر شده توسط Wiley-VCH در سال ۲۰۲۳ روند ساخت هیدروژل‌های پلی اتیلن گلیکول (PEG) و کاربرد آن‌ها به عنوان سیستم‌های انتقال دارو برای درمان سرطان بررسی شده است. در این تحقیق هر دو ژل‌های پلی اتیلن گلیکول (PEG GEL) پاسخ‌دهنده و غیر پاسخ‌دهنده

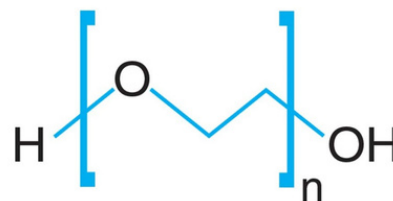
۱. یک ناقل غیر ویروسی که معمولاً با هدف پیچیده کردن پلازمید DNA برای تشکیل فراورده‌های DNA مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲. یک وزیکول میکروسکوپی - ویژگی‌هایی از قبیل سمیت ذاتی پایین، زیست تجزیه پذیری و فقدان ایمونوژنیسیته، سبب شده است که لیپوزوم‌ها به عنوان یک سیستم دارورسانی مورد توجه واقع شوند.

۳. فرآیند وارد کردن مصنوعی اسیدهای نوکلئیک DNA یا RNA به سلول‌ها، با استفاده از ابزاری غیر از ویروس‌ها

هدف های آینده در استفاده از PEG در دارورسانی برای درمان سرطان

نتایج این تحقیق نشان داد که هیدروژل های PEG پاسخگو به محرک ها اغلب با سرعت، حساسیت و دقت ضعیف در پاسخدهی همراه بوده اند. علاوه بر این، هیدروژل های PEG غیر پاسخ دهنده دارای اشکالاتی برای انتشار داروهای ضد سرطان کنترل شده هستند. بنابراین، افزایش عملکرد دارورسانی چنین هیدروژل هایی از طریق تعدیل ساختارهای فیزیکی و شیمیایی آنها در مقیاس نانو و میکرو، به نظر می رسد هدف اصلی آینده در این زمینه باشد. دانش عمیق تر شیمی مولکولی همراه با پیشرفت در زمینه های اتصال بیوتکنولوژی و نانوپزشکی، فرصتی برای نوآوری از طریق طراحی و ایجاد هیدروژل های مبتنی بر PEG برای تولید سیستم های دارورسانی قوی تر برای درمان سرطان و فراتر از آن فراهم می کند.



مبینا سادات محمودی
ورودی ۱۴۰۰ داروسازی اردبیل



References

1. Bailey FE, Koleske JV (2000). "Polyoxyalkylenes". Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. doi:10.1002/14356007.a21_579
2. Polyethylene Glycol as Pharmaceutical Excipient". pharmaceutical.basf.com. Retrieved 27 April 2021.
3. Shah, N.; Hussain, M.; Rehan, T.; Khan, A.; Khan, Z.U. Overview of Polyethylene Glycol-based Materials with a Special Focus on Core-Shell Particles for Drug Delivery Application. *Curr. Pharm. Des.* 2022, 28, 352–367.
4. Fu, Y.; Ding, Y.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Liu, J.; Yu, P. Poly ethylene glycol (PEG)-Related controllable and sustainable antidiabetic drug delivery systems. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 217, 113372.
5. Phelps, E.A.; Enemchukwu, N.O.; Fiore, V.F.; Sy, J.C.; Murthy, N.; Sulchek, T.A.; Barker, T.H.; Garcia, A.J. Maleimide Cross-Linked Bioactive PEG Hydrogel Exhibits Improved Reaction Kinetics and Cross-Linking for Cell Encapsulation and In Situ Delivery. *Adv. Mater.* 2012, 24, 64–70.
6. Hanna, E.; Remuzat, C.; Auquier, P.; Toumi, M. Gene therapies development: Slow progress and promising prospect. *J. Mark. Access Health Policy* 2017, 5, 1265293.
7. Cui, P.; Ma, L.; Jiang, P.; Wang, C.; Wang, J. PEG Gels Significantly Improve the Storage Stability of Nucleic Acid Preparations. *Gels* 2022, 8, 819
8. Zihan Wang, Qinzhou Ye, Sheng Yu, and Behnam Akhavan. Poly Ethylene Glycol (PEG)-Based Hydrogels for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Advanced Healthcare Materials* published by Wiley-VCH GmbH 2023

ششمین سمینار سالیانه دانشجویان داروسازی اردبیل

ششمین سمینار سالیانه ی دانشجویان داروسازی اردبیل (apss 6) در ۱۰ آبان ۱۴۰۲ به صورت حضوری در دانشکده داروسازی برگزار گردید .
این سمینار در سه حوزه : ارائه پوستر برای پایان نامه دانشجویان ورودی ۹۷ ، سخنرانی ، e پوستر و گزارش کار برای دانشجویان ورودی ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ فعالیت به عمل آورد.

ششمین سمینار سالیانه
دانشجویان داروسازی اردبیل
6th Ardabil Pharmacy Students' Seminar
فراخوان ارسال
گزارش کار نویسی و E-poster
محرور های سمینار
Competition reveals the Competent
شیمی آلی
شیمی عمومی
شیمی تجزیه
فیزیولوژی
بیوشیمی
میکروب شناسی
بافت شناسی
انگل شناسی
ایمنی شناسی
مهلت ارسال: ۲۹ مهر ۱۴۰۲
زمان برگزاری: ۱۰ آبان ۱۴۰۲
@apss_arums
@apss6-Arums
www.pharmacy.arums.ac.ir
۰۵۱-۳۳۳۰۳۳۳۳
۰۵۱-۳۳۳۰۳۳۳۳

ششمین سمینار سالیانه
دانشجویان داروسازی اردبیل
6th Ardabil Pharmacy Students' Seminar
فراخوان ارسال مقالات
محرور های سمینار
Competition reveals the Competent
سم شناسی
فارماکولوژی
فارماکوکینوزی
شیمی دارویی
فارماسیوتیکس
داروسازی سنتی
داروسازی بالینی
بیوتکنولوژی دارویی
اقتصاد و مدیریت دارو
علوم پایه
مهلت ارسال: ۲۹ مهر ۱۴۰۲
زمان برگزاری: ۱۰ آبان ۱۴۰۲
@apss_arums
@apss6-Arums
www.pharmacy.arums.ac.ir
Arumsapss6@gmail.com
گروه هدف: دانشجویان داروسازی
دارای مقالات علمی و پایان نامه

امید بر آن است چنین فعالیت‌هایی منجر به پیشبرد اهداف آموزشی و کاری دانشجویان و جامعه شود.



We have a pharmacy inside us that is absolutely exquisite. It makes the right medicine, for the precise time, for the right target organ—with no side effects.

Contact us

 [daroonameh](#)

 [@Darooname_magazine](#)