

بررسی اثرات شکل خوراکی انسولین تهیه شده از پلیمرهای SPH و SPHC بر روی سطوح سرمی قند و انسولین و پپتید C در داوطلبین سالم

فریبا محسنی^۱، منصوره حسام^۱، فرید عابدین درکوش^۲، محمود محمودی^۳، محمد حسن باستان حق^۱، باقر لاریجانی^۱، مرتضی رفیعی تهرانی^{۲*}

چکیده

مقدمه: روش‌های موجود برای تجویز انسولین، اساساً غیر فیزیولوژیک بوده و برای رسیدن به سطوح یوگلیسمیک نیاز به ایجاد سطوح بالای انسولین در گردش خون عمومی هستیم و عوارض ناشی از این افزایش سطوح انسولین خون بر اهمیت تولید روش جدیدی جهت حمل انسولین به روش فیزیولوژیک که آن را به طور مستقیم به دستگاه گردش خون پورت برساند تأکید دارد. بدین منظور در این مطالعه سامانه جدید دارو رسانی برپایه پلیمرهای SPHC و SPH (superporouse hydrogel and SPH composite) برای بهبود جذب گوارشی انسولین و به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی شکل دارویی در داوطلبین سالم مورد مطالعه قرار گرفت.

روش‌ها: این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی مداخله گر در داوطلبین سالم انجام گرفت بدین صورت که کپسول‌های تهیه شده از انسولین سوار بر پلیمرهای SPH و SPHC به صورت خوراکی به ۱۵ داوطلب سالم غیر دیابتی به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی شکل دارویی تجویز شد و سطوح سرمی انسولین، پپتید C و گلوکز در فواصل معین قبل و بعد از مداخله تا ۴ ساعت اندازه گیری گردید.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر میزان AUC انسولین در گروه پلیمر - انسولین از گروه دارونما بالاتر بود ($P < 0/05$). در گروه پلیمر - انسولین، سطوح گلوکز سرم در بین دقایق ۱۲۰-۶۰ به حداقل خود رسید و سطوح پپتید C در گروه پلیمر - انسولین نیز در مدتی که انسولین خارجی به حداکثر مقدار خود در خون رسیده بود، سرکوب شد. هیچ گونه عارضه دارویی در طی زمان کارآزمایی و تا ۸ هفته پس از آن مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: پلیمرهای SPH و SPHC سبب افزایش جذب انسولین خوراکی و کاهش سطوح پپتید C گردیدند. این مطالعه با بررسی اثر بخشی این فرمولاسیون در بیماران دیابتی دنبال خواهد شد.

واژگان کلیدی: SPH، SPHC، انسولین خوراکی، پپتید-C

- ۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نشانی: گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ پست الکترونیک: rafitehr@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۶

تاریخ پذیرش: ۸۴/۸/۲۰

مقدمه

علیرغم فوائد کنترل دقیق قند خون که در نهایت با مصرف انسولین در بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ بدست می‌آید، یک بی‌میلی در بین بعضی از پزشکان و بیماران برای شروع درمان با انسولین وجود دارد. عواملی نظیر افزایش وزن، مشکلات اجتماعی، محدودیت‌هایی همچون اضطراب ناشی از تزریق، احساس نقص و تفکر بدتر شدن بیماری، ممکن است رفتار بیمار را متأثر سازند و این بی‌میلی منتهی به یک کنترل بد قند خون گردد لذا هر توجه و توصیه‌ای که بتواند سبب تخفیف و کاهش این موانع گردد نقش مهمی در کنترل دیابت خواهد داشت.

در ابتدا انسولین بصورت عضلانی تزریق می‌گردید و فاصله زمانی کمی استفاده از آن بصورت زیرجلدی که اثربخشی یکسان با نوع عضلانی دارد ولی جراحی کمتری ایجاد می‌کند، مورد استقبال قرار گرفت. در طی سالیان اخیر، محققین روش‌های مختلفی نظیر تجویز ترانس درمال، قطره‌های چشمی، اشکال خوراکی، اشکال قابل جذب از طریق دهان و بینی و رکتال و واژینال و سیستم‌های رحمی حامل دارو را پیشنهاد کرده‌اند [۱، ۲]، ولی در حال حاضر روش تزریق زیرجلدی بعنوان روش انتخابی برای تجویز انسولین باقی مانده است.

تمامی روش‌های موجود برای تجویز انسولین، روش‌های غیر فیزیولوژیک برای حمل انسولین به داخل جریان گردش خون عمومی هستند و در این روش‌ها انسولین به داخل جریان گردش خون ورید باب ریخته نمی‌شود و بهمین علت بدست آمدن سطوح مناسب قند خون در افراد دیابتیک از طریق ایجاد هیپرانسولینمی بدست می‌آید. علاوه بر این شواهدی نیز وجود دارد که هیپرانسولینمی خود یک عامل آتروژن و آنژیوژنیک است [۳].

از طرف دیگر فراهمی زیستی انسولین خوراکی پایین است چراکه مولکول انسولین بزرگ و آب دوست بوده و پلی‌پپتیدها بصورت آنزیماتیک و تخریب شیمیایی بویژه توسط الف-کموتریپسین سبب تخریب انسولین می‌گردند که در مورد انسولین سد آنزیمی موجود مهمتر از سد

مخاطبی می‌باشد [۴، ۵] یکی از سدهای مهم برای تجویز خوراکی انسولین این است که سلول‌های اپی‌تلیال روده بطور طبیعی نمی‌توانند ماکرومولکول‌هایی مثل انسولین را از خود عبور دهند و بهمین خاطر نیاز به تجویز دوزهای بالای انسولین خوراکی جهت جذب مقادیر قابل اندازه‌گیری انسولین در خون می‌باشد [۶].

سایر مشکلات و سدها شامل غیر قابل پیش‌بینی بودن زمان عبور در روده و تأخیر در جذب انسولین‌های پر شده در کیسول می‌باشد. تمامی این عوامل دلیلی هستند براین‌که چرا فراهمی زیستی انسولین خوراکی فقط نیم درصد می‌باشد [۷]. بدلیل این مشکلات است که بسختی می‌توان از درمان انسولین خوراکی به‌عنوان یک روش فیزیولوژیک مطمئن برای دوزهای قبل از غذا استفاده نمود. به‌رحال محققین روش‌ها و مراحل متعددی را برای بدست آوردن فراهمی زیستی بالاتر انسولین مورد آزمایش قرار داده‌اند که شامل اتصال مولکول انسولین به کاپرویک اسید و پوشش‌دار کردن توسط کیتوسان است که خود سبب تخریب آنزیم‌های گوارشی و افزایش نفوذپذیری انسولین می‌گردد. بدین طریق جذب دارو از دستگاه گوارش تسهیل می‌گردد. سایر روش‌ها شامل تغییرات شیمیایی و اتصال مولکول انسولین به اسیدهای چرب است که سبب تسهیل جذب انسولین از روده می‌شود و همچنین با استفاده از میکروسفرهای پلیمری که با استفاده از روش‌های مهندسی نشان دار شده‌اند جذب مولکول‌های انسولین افزایش یافته است [۸].

یکی دیگر از روش‌های نوین ابداع پلیمرهای جدید SPH (superporous hydrogel) و SPHC (SPH composite) می‌باشد. این پلیمرها سبب افزایش زمان احتباس سامانه حامل در محل ویژه جذب دارو می‌گردند که این کار به‌واسطه تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می‌گردد. این سامانه‌های حامل قبلاً بر روی نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و سبب افزایش فراهمی زیستی داروهای انسولین و اکروتاید گردیده‌اند و هیچ‌گونه سمیت و عارضه‌ای بر جدار روده حیوان در مطالعات برون تنی دیده نشده است و پلی‌مر

روش های گوناگون دیگری نظیر سامانه های مغناطیسی و پلی مرهای متصل به مخاط جهت افزایش زمان پایداری پلی پیتیدها در روده پیشنهاد شده است [۱۳]. هدف از مطالعه حاضر بررسی فراهمی زیستی انسولین با استفاده از این سامانه حامل جدید می باشد.

روش ها

این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی غیر تصادفی و غیر کور بر روی داوطلبین سالم انجام گرفت. مطالعه حاضر به تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید و کلیه داوطلبان فرم رضایت نامه شرکت در کارآزمایی بالینی را مطالعه و امضا نمودند. جمعیت مورد مطالعه بر اساس یک اعلان عمومی و مراجعه مستقیم آنها به مرکز تحقیقات غدد بیمارستان دکتر شریعتی و بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه گردیدند.

معیارهای ورودی شامل: ۱- جنس مرد ۲- سن ۱۸-۳۹ سال ۳- نداشتن سابقه بیماری های فراگیر از جمله دیابت و بیماری کبدی و کلیوی و ریوی ۴- عدم سابقه مصرف دارو ۵- عدم ابتلا به بیماری های تیروئید ۶- عدم وجود سابقه بیماری گوارشی ۷- نداشتن بیماری های روانی ۸- عدم سابقه اهدای خون در ۳ ماه اخیر یا سابقه خونریزی گوارشی ۹- طبیعی بودن آزمون های اوره، کراتینین، قند خون و کبدی ۱۰- نمایه توده بدنی طبیعی ۱۱- عدم استفاده از الکل و مواد مخدر و سیگار ۱۲- طبیعی بودن فشار خون و چربی خون و ۱۳- نداشتن آکانتوزیس نیگریکانس بودند. معیارهای خروج شامل ۱- وجود هرگونه علائم گوارشی شدید ۲- علائم حساسیت شدید به پلی مرها (مثل: سرگیجه، افزایش ضربان قلب، تورم صورت یا مشکلات تنفسی) ۳- اختلالات قلبی از قبیل تغییرات ضربان قلب ۴- وجود هرگونه بیماری حاد تبار و غیر تبار و ۵- اجبار بیمار به استفاده از داروهای مداخله گر در طی کارآزمایی بالینی بودند.

پس از انتخاب، داوطلبین سالم را تحت آزمون قرار داده و به آنها در ۳ دوره مجزا انسولین (انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد سوار بر پلی مر SPHC و SPH، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد و دارونما حداقل با فاصله

بدون هیچ تغییر و عارضه ای از روده دفع می گردد] [۱۰،۹.

SPHC و SPH پلی مرهایی هستند که به سرعت متورم شده و دارای قدرت جذب بالایی نیز می باشند. SPH سریعتر از SPHC متورم شده ولی از نظر مکانیکی دوام کمتری دارد. این پلیمرها قادر به افزایش زمان احتباس سیستم حامل در محل ویژه جذب دارو یعنی در روده می باشند که این کار را بوسیله تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می دهند [۱۰]. پلیمرهای پروس قادرند به سرعت متورم شده، مقادیر زیادی از مایع را به همراه آنزیم های روده بداخل خود بدام اندازند. علاوه بر این پلیمرهای SPH قادر به باز کردن اتصالات محکم بین سلولی^۱ با اعمال فشار مکانیکی بر روی این اتصالات می باشند [۱۱]. درکوش و همکارانش در طی مطالعه ای به بررسی اثرات احتمالی این پلی مرها بر روی اپی تلایوم روده پرداختند. در این مطالعه مشاهده گردید که هیچ گونه ضایعه مورفولوژیکی توسط این پلی مرها به جدار داخلی روده وارد نمی گردد [۱۲].

در مطالعه درکوش و همکارانش که بر روی جذب روده ای انسولین تهیه شده از پلیمرهای SPHC, SPH که بر روی خوک های سالم انجام گرفته بود، یک فراهمی زیستی $4 \pm 1/3$ درصد و $7/0 \pm 1/9$ درصد به ترتیب برای دو سامانه گوناگون خوراکی بدست آمد. در مقابل، یک فراهمی زیستی حدود $2/0 \pm 0/5$ درصد برای روش داخل روده ای بدست آمد و این مطالعات نشانگر این بود که پلیمرهای SPHC و SPH سبب افزایش فراهمی زیستی انسولین می گردند [۹].

در مطالعه دیگر درکوش و همکارانش نشان داده شده است که این پلی مرها قادر به باز کردن اتصالات محکم بین سلول های اپی تلیال روده ای هستند و تغییرات ایجاد شده قابل برگشت می باشند و مطالعات سیتوتوکسیتی آنها نشان داد که افزایش انتقال توسط SPHC & SPH سبب ضایعه ای به سلولهای Caco.2* نمی گردد [۱۰].

¹ Tight junction

در طی مطالعه و تا ۸ هفته بعد از مطالعه داوطلبین از نظر وجود هر گونه عارضه احتمالی تحت کنترل بودند. روش تجزیه و تحلیل داده ها: اطلاعات بدست آمده توسط روش آنالیز واریانس ANOVA در هر گروه و بین گروه‌ها با استفاده از برنامه آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل گردید و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر پس از ساخت و تهیه پلیمرها و کپسول‌ها شکل دارویی در داوطلبین مورد مصرف قرار گرفت. داوطلبان متشکل از ۱۵ مرد با میانگین سنی ۲۸/۸ سال و میانگین نمایه توده بدنی ۲۴/۵ بودند. در طول انجام سه دوره کارآزمایی هیچ یک از داوطلبان دچار عارضه نگردیدند. تمامی افراد در طول اجرای طرح حضور داشتند.

نتایج حاصل از اندازه گیری قند خون در گروه‌های دارونما و مورد مطالعه نشانگر آن بود که بین میانگین قند خون در زمان‌های مختلف در یک فرد و نیز در مقایسه بین افراد گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ولی در گروه شاهد مقایسه میانگین قند های خون در زمان ۵ دقیقه قبل از مصرف دارو با ۶۰ و ۹۰ و ۱۲۰ الی ۳۰۰ تفاوت معنی دار داشت (به ترتیب $P < 0/001$ و $P < 0/04$) و در زمان ۶۰ دقیقه قند خون در حداقل خود قرار داشت (شکل ۲).

زمانی دوهفته داده شد. اشکال دارویی مورد استفاده در گروه‌ها در روزهای مختلف آزمایش عبارت بودند از: دوره اول (گروه دارونما): دارونما شامل کپسول ژلاتینی سایز ۰۰ خالی هم شکل و هم اندازه مشابه با سایر کپسول‌های مورد استفاده.

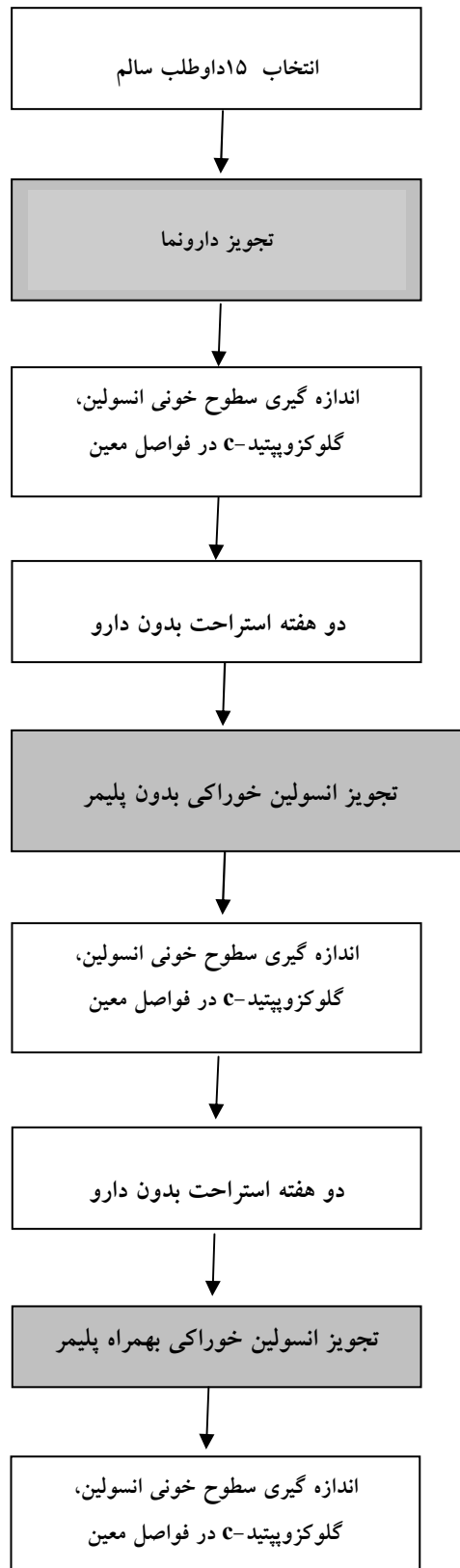
دوره دوم (گروه شاهد): دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد در ترکیب با پلی اتیلن گلیکول در کپسول‌های پوشش دار.

دوره سوم (گروه مورد مطالعه): دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد در ترکیب با پلی اتیلن گلیکول به همراه پلیمر در کپسول‌های پوشش دار (شکل ۱). پس از مصرف دارو در طی ۴ ساعت ناشتایی داوطلبان نمونه خون در ۵ و ۱۰ قبل از مصرف دارو و در فواصل ۱۵-۳۰-۹۰-۱۲۰-۱۵۰-۱۸۰-۲۴۰ دقیقه پس از مصرف دارو در لوله‌های خشک جمع‌آوری گردید و سرم آنها توسط سانتریفوژ جداسازی و در دمای 18°C تا هنگام اندازه‌گیری عوامل مورد نظر نگهداری گردید. سطوح سرمی انسولین به روش رادیو ایمنونواسی با حساسیت حداقل $0/5\text{MIU/ml}$ و سطوح سرمی پپتید C به روش رادیو ایمنونواسی با حساسیت حداقل $0/015\text{ng/ml}$ با استفاده از کیت‌های ساخت کارخانه IMMUNOTECH اندازه گیری گردید. داده های بدست آمده جهت محاسبه سطح زیر منحنی و همچنین شروع و طول مدت اثر دارو و حداکثر اثر دارو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار انسولین خارجی در هر نقطه از فرمول ذیل محاسبه گردید. انسولین خارجی = انسولین توتال در زمان (t) - (پپتید C در زمان (t) × انسولین در زمان صفر / پپتید C در زمان صفر)

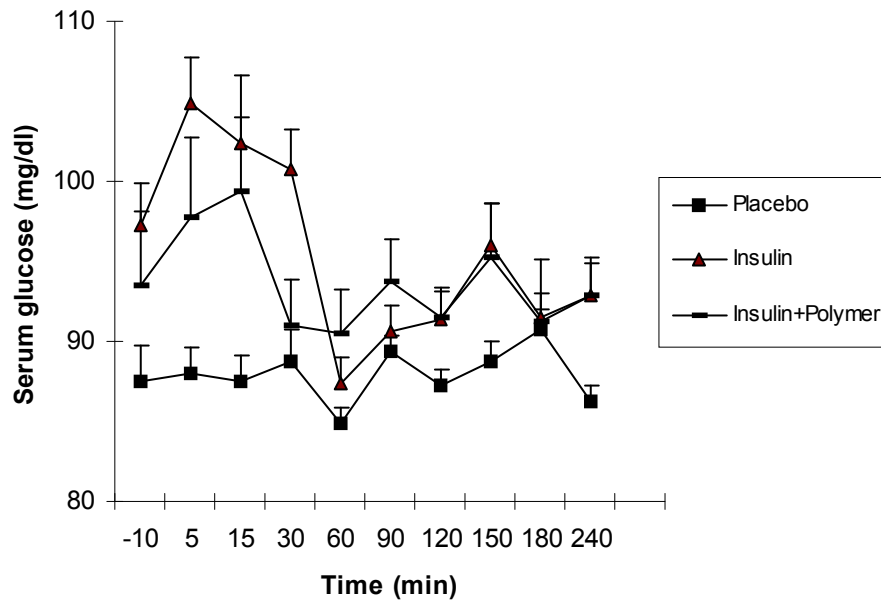
جدول ۱- مقایسه نتایج سطح زیر منحنی (AUC) قند خون و انسولین اکزوژن و پپتید-C در بین گروه‌ها

گروه*	سطح زیر منحنی BS	سطح زیر منحنی پپتید C	سطح زیر منحنی انسولین برونزاد
۱	$134/883 \pm 294/39$	$6885/87 \pm 2421/07$	-
۲	$1980/893 \pm 451/58$	$1953/03 \pm 7303/22$	$3631/37 \pm 1469/83$
۳	$113/9286 \pm 1166/22$	$33895/4 \pm 12709/64$	$6522/121 \pm 3274/27$

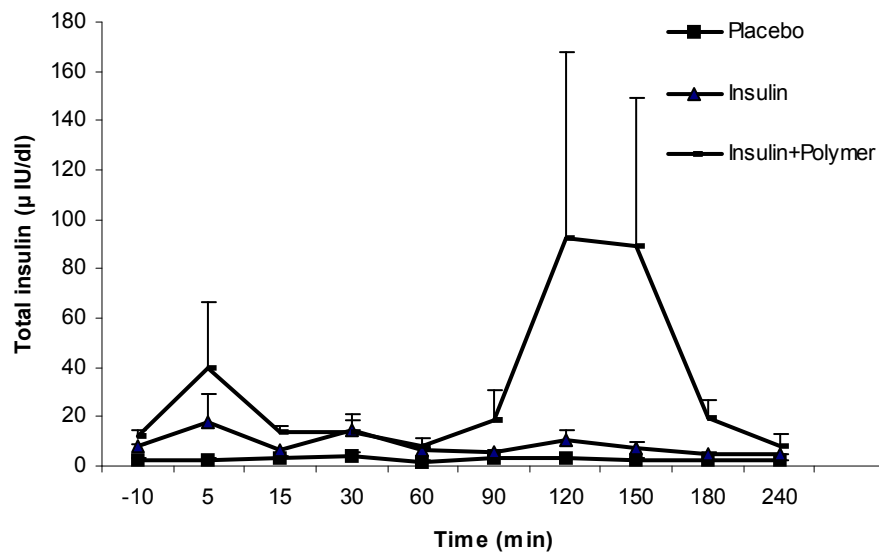
* گروه ۱: دارونما شامل کپسول ژلاتینی؛ گروه ۲: دریافت انسولین خوراکی در ترکیب با پلی اتیلن گلیکول؛ گروه ۳: دریافت انسولین خوراکی در ترکیب با پلی اتیلن گلیکول به همراه پلیمر



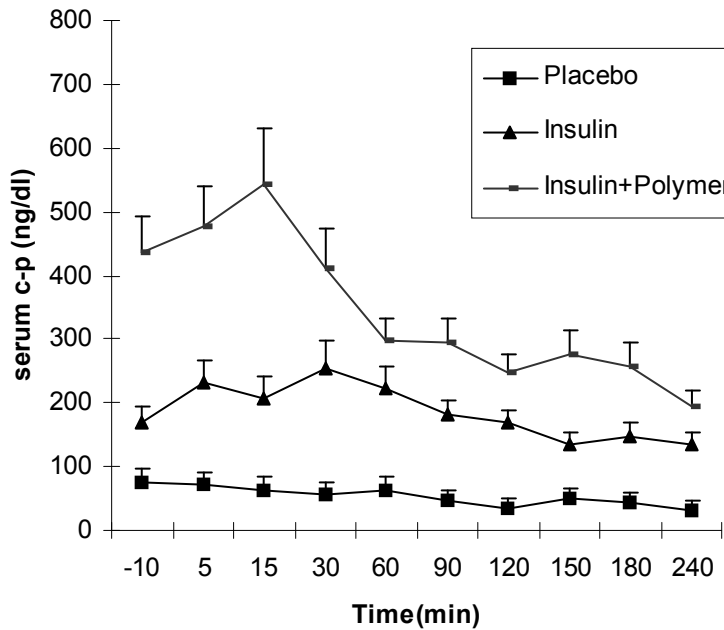
شکل ۱- نمای شماتیک تجویز دارونما و فراورده های خوراکی حاوی انسولین در داوطلبین سالم در فواصل دو هفته در میان؛ تعداد داوطلبین در هر گروه ۱۵ نفر بوده است.



شکل ۲- تغییرات میانگین سطوح سرمی قند خون در گروه‌های مختلف داوطلبین مرد سالم پس از دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد سواربرپلی‌مر SPHC و SPH، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد و دارونما* نمودار بر حسب Mean ± SE بیان شده است و تعداد داوطلبین ۱۵ نفر در هر گروه بوده است و P < ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شده است.



شکل ۳- تغییرات میانگین سطوح انسولین تام سرم در گروه‌های مختلف داوطلبین مرد سالم پس از دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد سوار بر پلی‌مر SPHC و SPH، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد و دارونما* نمودار بر حسب Mean ± SE بیان شده است و تعداد داوطلبین ۱۵ نفر در هر گروه بوده است و P < ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شده است.



شکل ۴- تغییرات میانگین سطوح پپتید C در گروه‌های مختلف داوطلبین مرد سالم پس از دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد سواربریلی مر SPHC و SPH، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد و دارونما. * نمودار بر حسب Mean ± SE بیان شده است و تعداد داوطلبین ۱۵ نفر در هر گروه بوده است و $P < 0.05$ بعنوان سطح معنی دار بودن اختلافها در نظر گرفته شده است.

مقادیر برحسب میانگین ± انحراف معیار بیان شده و $n=15$ می‌باشد.

سطح زیر منحنی انسولین آگزوژن در گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری را در مقایسه با سایر افراد گروه شاهد نشان نداد (جدول ۱). ولی در گروه مورد مطالعه از گروه دارونما بالاتر بود ($P < 0.05$).

سطح روی منحنی پپتید-C: در گروه مورد مطالعه نسبت به تمامی گروه‌ها بالاتر بوده، ولی تفاوت معنی داری بین این گروه با سایر گروه‌ها وجود نداشت (جدول ۱).

بحث

مطالعات و تحقیقات اخیر در سرتاسر جهان بر اساس افزایش فراهمی زیستی و جذب بیشتر پپتیدهای خوراکی استوار شده است. اولین پژوهش‌ها بر روی سامانه‌های خوراکی پپتیدی بر روی انسولین صورت گرفته است زیرا تجویز خوراکی انسولین روش فیزیولوژیک‌تری است چون انسولین به‌طور مستقیم از طریق روده به کبد منتقل

همچنین میانگین انسولین تام در داوطلبان در تمامی گروه‌ها تفاوت معنی داری را در زمان‌های مختلف در بین یک فرد و یا افراد دیگر گروه نشان نداد (شکل ۳).

تفاوت معنی داری در میانگین پپتید C در زمان‌های مختلف در بین یک فرد و یا افراد دیگر گروه‌های دارونما و شاهد وجود نداشت (شکل ۴).

سطوح پپتید-C در گروه مورد مطالعه در طی زمان کاهش یافت و سطوح آن در زمان ۲۴۰ دقیقه بطور معنی داری کمتر از زمان ۱۰ دقیقه قبل از مصرف دارو می‌باشد ($P < 0.03$). سطوح آن بین زمان‌های ۵ و ۲۴۰ دقیقه نیز اختلاف معنی دار داشت ($P < 0.01$) و از زمان ۶۰ دقیقه این تفاوت‌ها بارزتر بود و به‌طور مشخصی با ۱۵ دقیقه کاهش معنی دار داشت (شکل ۴).

در مقایسه سطح روی منحنی که حاکی از کاهش قند خون می‌باشد، تفاوت معنی داری در مقایسه بین گروه دارونما و دو گروه دیگر مشاهده نشد (جدول ۱). ولی در گروه انسولین روکش دار، بیش از سایر گروه‌ها بود.

می‌گردد و همچنین اثرات افزایش انسولین محیطی را هم ندارد [۱۳]. یکی از این روش‌ها ابداع پلیمرهای جدید SPH و SPHC می‌باشد. این پلیمرها سبب افزایش زمان احتباس سامانه حامل در محل ویژه جذب دارو می‌گردند که این کار به واسطه تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می‌گردد. این سامانه‌های حامل قبلاً بر روی نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته است و سبب افزایش فراهمی زیستی داروهای انسولین و اکتیوتاید گردیده است و هیچ‌گونه سمیت و عارضه‌ای بر جدار روده حیوان در مطالعات ex-vivo دیده نشده است و پلی‌مر بدون هیچ تغییر و عارضه‌ای از روده دفع می‌گردد.

نتایج سطوح متوسط انسولین در گروه دارونما نشان داد که تفاوت معنی‌داری در زمان‌های مختلف بین سطوح متوسط انسولین وجود ندارد و این نشانگر آنست که مهمترین عامل تنظیم سطوح انسولین در بدن قند خون می‌باشد و چون قند خون تغییر خاصی در این گروه نداشته است، سطوح انسولین نیز تغییر معنی‌داری پیدا نکرده است و تغییرات مختصری نیز که در سطوح انسولین دیده می‌شود ناشی از خاصیت ترشحی انسولین است که بصورت ضربانی ترشح می‌گردد که این ضربانات به صورت سریع هر ۸-۱۵ دقیقه و یا به صورت آهسته یا ۸۰-۱۵۰ دقیقه می‌باشد. ضربانات آهسته در شرایط پایه‌ای وجود دارند و اغلب توسط روش‌های رادیو ایمیوناسی قابل اندازه‌گیری می‌باشند و این ضربانات پس از غذا تشدید می‌گردند و این نوسانات وابسته به سطوح کورتیزول و گلوکاکون نمی‌باشند [۱۴].

در مطالعه حاضر میزان انسولین اگزوزن در گروه ۳ بالاتر از سایر گروه‌ها بود که نشانگر تأثیر پلیمر در افزایش جذب انسولین می‌باشد. همین‌طور گروه پلیمری دارای AUC بالاتری از انسولین خوراکی تنها بود که باز هم نشانگر تأثیر بیشتر این پلیمرها بر جذب انسولین می‌باشد. در گروه پلیمری، T_{max} طولانی‌تر از گروه انسولین روکش‌دار شده بود ($7 \pm 12/32$ و $118/2 \pm 60/9$ دقیقه) که بعلاوه زمان تأخیری است که تا مرحله انفجاری آزاد شدن دارو از هسته پلیمری وجود دارد و همچنین

بدلیل زمان لازم برای جذب دارو می‌باشد. در واقع پلیمرها قادرند که شکل دارویی مورد نظر را با یک زمان تأخیری ۲۰ تا ۳۰ دقیقه که جهت غیر فعال کردن آنزیم‌های پروتئولیتیک لازم است، فراهم نمایند و در عین حال آزاد سازی انفجاری و باز کردن اتصالات محکم جهت آزاد سازی کل پپتید در یک دوره زمانی کوتاه را فراهم کنند. سطوح انسولین تام در دقایق ۱۵۰-۹۰ افزایش قابل ملاحظه‌ای را در گروه ۳ نشان می‌دهد (شکل ۳). نتایج نشان داد کپسول‌های ژلاتینی روده‌ای روکش‌دار شده بعد از تجویز خوراکی به داوطلبین ناشتا به مدت ۱۵۰-۷۵ دقیقه در معده باقی می‌مانند بنابراین پلی‌مرهای SPHC به قسمت بالاتر لوله گوارش (دئودنوم) برای حداقل ۶۰-۴۵ دقیقه بسته به ویژگی‌های مکانیکی آنها متصل می‌شوند. مشکل خاصی در هر یک از داوطلبان بعد از تجویز خوراکی پلی‌مرها مشاهده نشد که نشان می‌دهد این پلی‌مرها برای کاربرد در سامانه‌های دارورسانی خوراکی در انسان ایمن هستند.

مقایسه قند خون در گروه‌های مختلف: نتایج قند خون در گروه اول که دارونما دریافت کرده بودند تفاوت معنی‌داری را بین قندهای خون در زمان‌های متفاوت نشان نداد. در افراد بالغ غلظت خونی گلوکز ناشتای فیزیولوژیک در حدود ۱۰۸-۷۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر می‌باشد که در گروه دارونما هم متوسط قند خون ناشتا ۹۰-۸۷ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود. نتایج سطوح انسولین در این گروه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطوح متوسط انسولین در زمان‌های مختلف وجود ندارد و این نشانگر کنترل دقیق و یک پس‌نورد قوی بین انسولین و گلوکز می‌باشد به طوری که افت قند خون سبب یک اثر مهارتی فوری بر روی ترشح انسولین شده و مانع از افت بیشتر قند خون می‌گردد، بدین ترتیب که با کاهش ترشح انسولین و در نتیجه افزایش تولید گلوکز کبدی و کاهش مصرف گلوکز توسط بافت‌های حساس به انسولین مثل عضله می‌گردند و بنابراین موجب افزایش غلظت پلاسمایی گلوکز می‌شوند [۱۴].

در گروهی که انسولین تنها را در کپسول‌های روکش‌دار شده روده‌ای مصرف کرده بودند (گروه ۲)، تفاوت

بیشتر محتمل باشد، چرا که در افراد دیابتی تولید گلوکز کبدی افزایش یافته و با تجویز انسولین خوراکی کاهش می‌یابد. اگر چه به نظر می‌رسد در حال حاضر نتوان با انسولین خوراکی به تنهایی به اهداف کنترل کامل قند خون دست یافت ولی با کاهش دوز انسولین تزریقی و کاهش سطوح هیپرانسولینمی محیطی ممکن است سبب کاهش عوارض ماکرو و میکرو واسکولر دیابت ناشی از اثرات آتروژنیک و آنژیوژنیک انسولین گردید [۱۵].

مقایسه پپتید C در بین گروه‌ها: در گروه دارونما سطوح پپتید C نیز تفاوت معنی داری بین زمان‌های متفاوت نداشت و همان‌طور که می‌دانیم انسولین به میزان مساوی با پپتید C در جریان خون آزاد می‌گردد. پپتید-C اثر شناخته شده‌ای بر روی متابولیسم کربوهیدرات‌ها ندارد و بر خلاف انسولین، پپتید-C توسط کبد برداشته نمی‌شود و اغلب توسط کلیه‌ها به داخل ادرار ترشح می‌گردد و نیمه عمر پلاسمایی حدود ۳۰ دقیقه در برابر نیمه عمر پلاسمایی انسولین که ۴ دقیقه می‌باشد دارد و بر همین اساس بسیاری از محققین از پپتید C به‌عنوان نشانگر عملکرد سلول‌های بتا استفاده می‌کنند و از طرفی میزان کلیانس پپتید C در شرایط طبیعی و فیزیولوژیک ثابت می‌باشد و بنابر این بر اساس سطوح پپتید C می‌توان در شرایط پایدار میزان ترشح انسولین را تخمین زد [۱۴].

در گروه ۳ بین میزان پپتید C در دقایق ۱۰- و ۲۴۰ تفاوت معنی داری وجود داشت که نشانگر جذب انسولین خوراکی در این دقایق و سرکوب نمودن پپتید C می‌باشد به‌نظر می‌رسد این سامانه حامل سبب افزایش جذب انسولین با سازوکار جدیدی در مقایسه با سایر سامانه‌های حامل جدید مثل لیپوزوم ها یا نانوکپسول‌ها که انسولین را از تخریب توسط آنزیم های روده‌ای محافظت می‌کنند، می‌گردد [۱۶].

معنی داری بین متوسط قند خون در زمان‌های مختلف وجود داشت که نشانگر اثر انسولین آگوزون بر روی کاهش قند خون در زمان‌های ۶۰ و ۹۰ دقیقه بوده است و در همین زمان است که انسولین نیز کاهش می‌یابد که این نیز مطابق با این نکته است که کاهش قند خون به میزان ۱۵-۱۰ mg/dl برای کاهش ترشح انسولین داخلی کافی می‌باشد. و این کاهش ترشح انسولین داخلی را می‌توان با کاهش پپتید-C به‌طور مشخص در این زمان‌ها نشان داد ($P < 0.01$) (شکل ۴). در نقطه شروع با آن‌که مقادیر قند خون در گروه‌های ۲ و ۳ بالاتر از گروه ۱ است، ولی با توجه به استفاده از AUC و تفاوت‌های محاسبه شده نسبت به زمان صفر این تفاوت‌های اولیه از نظر آماری قابل اهمیت نمی‌باشد.

با توجه به AUC قند خون که نشانگر سطح زیر منحنی افت قند خون از مقدار اولیه آن می‌باشد؛ در گروه ۲ نسبت به گروه دارونما افزایش نشان می‌دهد که نمایانگر این است که پوشش دار کردن کپسول‌های انسولین خود سبب جذب بهتر آن خواهد شد. AUC قند خون گروه ۳ نسبت به گروه دارو نما بیشتر بود. در مطالعه حاضر با آن‌که پلیمر توانسته است سبب افزایش جذب انسولین و مهار پپتید C گردد ولی نتوانسته است قند خون را به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد که این نتایج مشابه مطالعه‌ای بود که توسط Gwin up و همکارانش با استفاده از دوز ۱۴۴ واحدی انسولین کریستال خوکی بصورت خوراکی در کپسول‌های روکش شده با متا آکرلیک اسید که مانع از شکسته شدن انسولین توسط پپتیدازهای پانکراس یا روده‌ای می‌گردد، انجام شده بود. البته این پدیده دور از انتظار نمی‌باشد که سطوح قند خون بعد از خوردن انسولین خوراکی کاهش نیابد چرا که انسولین خوراکی عمدتاً در کبد سبب مهار تولید گلوکز می‌شود و اثرات اندکی بر روی مصرف گلوکز محیطی در بافت چربی و عضله دارد و به نظر می‌رسد افت گلوکز در بیماران دیابتی

مآخذ

1. Fix JA. Oral controlled release technology for peptides: status and future prospects. *Pharm. Res* 1996; 13: 1760-1764.
2. Fasno A. Innovative strategies for the oral delivery of drugs and peptides. *Trends Biotechnol* 1998; 16: 152-157.

3. Feskens EJ, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors and coronary heart disease. The Zutphen elderly study. *Arterioscler. Thromb* 1994 ; 14 : 1647-1694.
4. Davis SS. Overcoming barriers to the oral administration of peptide drugs. *Trends Pharmacological Sci* 1990 ; 11 : 353-365.
5. Schilling RJ, Mitra AK. Degradation of insulin by trypsin and alpha-chemotrypsin. *Pharm Res* 1991 ; 8 : 721-727.
6. Heinmann L, Pfuzner A., Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1337-1351.
7. Crane CW, Path MC, Luntz GR. Absorption of insulin from the human small intestine. *Diabetes* 1968 ; 17 : 625-627.
8. William T Cefalu. Concept, strategies and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care* 2004 ; 27: 239-249.
9. Dorkoosh FA, Verhoef jC, Borchard G, et. al. Intestinal absorption of human Insulin in pigs using delivery system based on superporoushydrogely polymers. *Int. J. Pharma* 2002; 247: 47-55.
10. Dorkoosh FA, Setyaningsih D, Borchard G, et.al. Effects of superporous hydrogely on paracellular drug permeability and cytotoxicity studies in caco-2 cell monolayers. *Int J Pharma* 2002 ; 247: 35-45.
11. Dorkoosh FA, verhoef J, Bochar d G, et.al. Development and characterization of anovel peroral peptide drug delivery system. *J control Rel* 2001; 71: 307-318.
12. Dorkoosh FA., Borchard G, Rafiee-Tehrani M. Evaluation of superporoushydrogely (SPH) and SPH composites; in porcine intestin ex-vivo: assessment of drug transport morphology effect, and mechanical fixation to intestinal wall. *Eur J Pharma* 2002; 53: 161-166.
13. Still JG. Development of oral insulin : progress and current states. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; 18 : 529-537.
14. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams text book of endocrinology*, Saunders; 2003: 1443, 1447, 1587.
15. Gwinup G, Elias AN, Domurat ES, Insulin and C-peptide levels following oral administration of insulinin intestinal-enzyme protected capsules. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 243-246.
16. Chetty D J, Ywo C. Novel methods of Insulin Delivery: an update. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys* 1998; 15: 629-70.