

مقایسه فارماکوکینتیک شکل خوراکی انسولین تهیه شده از پلیمرهای SPH و SPHC با انسولین رگولار در داوطلبین سالم

فریبا محسنی^۱، منصوره حسام^۱، فرید عابدین درکوش^۲، محمود محمودی^۳، محمد رضا روئینی^۴، محمد حسن باستان حق^۱، باقر لاریجانی^۱، مرتضی رفیعی تهرانی^{۲*}

چکیده

مقدمه: تمامی روش‌های رایج تجویز انسولین غیر فیزیولوژیک بوده و انسولین بعلت داشتن ساختمان پپتیدی به‌راحتی قابل جذب از دستگاه گوارش نمی‌باشد. در مطالعه حاضر یکی از شیوه‌های نوین دارورسانی خوراکی برای انتقال انسولین در انسان مورد مطالعه قرار گرفته است. در این روش با استفاده از دو نوع پلیمر جدید پرسوراخ به نام‌های SPH و SPHC توانایی این سامانه در انتقال انسولین از طریق دستگاه گوارش بررسی شده است. در این سامانه نوین از ویژگی‌های مکانیکی و شیمیایی برای انتقال داروهای پپتیدی نظیر انسولین استفاده شده است.

روش‌ها: کپسول‌های تهیه شده از انسولین سوار بر پلیمرهای SPH و SPHC به صورت خوراکی به ۱۵ داوطلب سالم غیر دیابتی به منظور بررسی اثربخشی دارو داده شد و سطوح پلاسمایی انسولین، پپتید C و گلوکز در فواصل معین تا ۴ ساعت اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر میزان سطح زیر منحنی (AUC) انسولین آگزوزن در طی ۴ ساعت در گروه دریافت‌کننده پلیمر - انسولین از گروهی که انسولین رگولار دریافت کرده بودند بالاتر بود که نشانگر تأثیر پلیمر SPHC در افزایش جذب انسولین می‌باشد. Tmax انسولین در گروه پلیمری طولانی‌تر از گروه زیر جلدی بود.

سطح زیر منحنی میزان افت قند خون در گروه زیر جلدی بیش از گروه پلیمری بود.

سطوح پپتید C در گروه پلیمر - انسولین نسبت به گروه دیگر کاهش بیشتری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: پلیمرهای SPH و SPHC با سازوکار جدیدی سبب افزایش جذب انسولین خوراکی و سرکوب سطوح پپتید C گردیدند.

واژگان کلیدی: انسولین خوراکی، پلیمرهای SPH و SPHC

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

مقدمه

تحقیق و توسعه در مورد سامانه‌های حامل داروهای پیتیدی بصورت خوراکی در جهت درمان بیماری‌های مزمن از ۲ دهه گذشته مورد توجه قرار گرفته است؛ چرا که مصرف داروهای پیتیدی به علت نیمه عمر بیولوژیک کوتاه آنها و نیاز به تزریقات مکرر، محدود گردیده است [۱]؛ از طرفی برای درمان اکثر بیماری‌های مزمن بهترین روش تجویز دارویی روش خوراکی می‌باشد. اشکال خوراکی پیتیدها و پروتیین‌ها درد و ناراحتی تزریقات مکرر را به همراه ندارند و ترکیبات خوراکی بسیار ارزانتر از اشکال تزریقی می‌باشند زیرا جهت تهیه آنها نیاز به شرایط استریل وجود ندارد. مطالعات و تحقیقات اخیر در سرتاسر جهان بر اساس افزایش فراهمی زیستی و جذب بیشتر پیتیدهای خوراکی استوار شده است. اولین تحقیقات بر روی سامانه‌های خوراکی پیتیدی بر روی انسولین صورت گرفته است زیرا تجویز خوراکی انسولین روشی سازگارتر از لحاظ فیزیولوژیک است و مستقیماً از روده به کبد منتقل می‌گردد و همچنین اثرات افزایش انسولین محیطی را هم ندارد. از طرفی چون دیابت شیرین مهمترین بیماری متابولیکی در انسان است که بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در جهان و نزدیک به ۳ میلیون نفر در ایران به آن مبتلا هستند و از پر هزینه‌ترین بیماری‌هاست و با توجه به اهمیت و آثار زیان‌آور مزمن دیابت بر سلامت انسان و جامعه و مصرف بودجه‌های کلان در کنترل آن بخش، عمده‌ای از تحقیقات کشورهای پیشرفته جهان به تشخیص زودرس، درمان و پیشگیری مؤثر و ارتقای سلامت این بیماران اختصاص دارد. امروزه هدف از درمان دیابت کاهش علایم، افزایش کمیت و کیفیت زندگی و پیشگیری از عوارض میکرو و ماکرو واسکولر استوار است. در این جهت همکاری و پذیرش بیمار در جهت کنترل بهتر قند خون و کاهش عوارض دیابت از عوامل بسیار مهم است. در این راستا استفاده از انسولین خوراکی یکی از روش‌های بهبود کیفیت زندگی و همکاری بیشتر بیماران دیابتی در جهت کاهش بار روحی بیمار و رفع مشکلات تزریق به‌ویژه در بچه‌ها و

سالندان می‌باشد؛ اما اندازه بزرگ و هیدروفیلیک بودن ملکول انسولین و احتمال تخریب آن توسط آنزیم‌های دستگاه گوارش، سبب محدودیت فراهمی زیستی آن در حدود ۰/۵٪ شده است. چندین راهبرد جهت رفع چنین مشکلی از سر راه انسولین ابداع شده است؛ یکی از این روشها ابداع پلیمرهای جدید (SPH (superporous hydrogel و SPHC (SPH composite) می‌باشد. این سامانه‌های حامل قبلاً بر روی نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته اند و سبب افزایش فراهمی زیستی انسولین و اکتروتایید گردیده و هیچ‌گونه سمیت و عارضه‌ای بر جدار روده حیوان در مطالعات برون تنی نداشته‌اند و پلی‌مر، بدون هیچ تغییر و عارضه‌ای از روده دفع می‌گردد [۲ و ۳].

SPHC و SPH پلی‌مرهایی هستند که سریعاً متورم شده و دارای قدرت جذب بالایی در آب می‌باشند. SPH سریعتر از SPHC متورم شده ولی از نظر مکانیکی دوام کمتری دارد. این پلی‌مرها قادر به افزایش زمان احتباس سامانه حامل در محل ویژه جذب دارو یعنی در روده می‌باشند که این کار را بوسیله تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می‌دهند. پلی‌مرهای فوق‌الذکر قادرند به سرعت متورم شده، مقادیر زیادی از مایع را به همراه آنزیم‌های روده در داخل 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 می‌باشند. درکوش و همکارانش در طی مطالعه‌ای به بررسی اثرات احتمالی این پلی‌مرها بر روی اپی‌تلیوم روده پرداختند. در این مطالعه مشاهده گردید که هیچ‌گونه ضایعه مورفولوژیکی توسط این پلی‌مرها به جدار داخلی روده وارد نمی‌گردد [۴].

در مطالعه درکوش و همکارانش که بر روی جذب روده‌ای انسولین تهیه شده از پلیمرهای SPHC, SPH که بر روی خوک‌های سالم انجام گرفته بود، به ترتیب یک فراهمی زیستی $4 \pm 1/3$ درصد و $7 \pm 0/9$ درصد برای سامانه‌های مختلف دارویی بدست آمد. در مقابل فراهمی زیستی حدود

¹ Tight junction

مخدر و سیگار ۱۲- طبیعی بودن فشار خون و لیپیدهای سرم
۱۳- نداشتن آکانتوزیس نیگریکانس

معیارهای خروج

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 تب‌دار و غیر تب‌دار ۵- اجبار بیمار به استفاده از داروهای مداخله‌گر در طی کارآزمایی بالینی.

پس از انتخاب ۱۵ داوطلب سالم و بعد از یک دوره ناشتایی حداقل ۸ ساعته، به آنها انسولین خوراکی به صورت ۴۰۰ واحد سواربریلی مر SPHC و SPH ویا انسولین زیر جلدی ۰/۱ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در دو دوره با wash out یک هفته‌ای داده شد و سپس نمونه خون افراد در دقایق ۵ و ۱۰ قبل از مصرف دارو و در فواصل ۵، ۱۵، ۳۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه پس از مصرف دارو جمع‌آوری گردید و نمونه‌های خون جهت اندازه‌گیری سطوح انسولین و قند خون و پپتید C فرستاده شد. سپس متغیرهای فارماکوکینتیک T_{max} و $\text{Total area under the curve of plasma concentration}$ بدست آمد. همچنین $\text{Time action profil}$ (شروع و طول مدت اثر و $\text{maximal metabolic Response}$) محاسبه گردید. مقدار انسولین خارجی از فرمول ذیل محاسبه شد.

$$I_{ex}(t) = I_{tot}(t) - (C(t)I(t \leq 0) + C(t \leq 0))$$

$I_{ex}(t)$ = exogenous insulin concentration at time t post injection

$I_{tot}(t)$ = total insulin concentration at time t post injection

$C(t)$ = C-peptide concentration at time t post injection

$I(t \leq 0)$ = initial endogenous insulin concentration

$C(t \leq 0)$ = initial C-peptide concentration

اطلاعات بدست آمده توسط آنالیز واریانس ANOVA در هر گروه و بین گروه‌ها آنالیز گردید و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد. ارتباط خطی بین متغیرها از مدل همبستگی پیرسون دو دامنه با یک سطح معنی داری

۰/۲ ± ۰/۵ درصد برای روش داخل روده‌ای بدست آمد و این مطالعات نشانگر آن بود که پلیمرهای SPH و SPHC سبب افزایش فراهمی زیستی انسولین می‌گردند [۵].

در مطالعه دیگر درکوش و همکارانش نشان داده شده است که این پلی مرها قادر به باز کردن اتصالات محکم بین سلول‌های اپی تلیال روده‌ای بوده و تغییرات ایجاد شده قابل برگشت هستند ضمناً مطالعات سیتوتوکسیتی آنها نشان داد که افزایش انتقال توسط SPHC و SPH سبب ضایعه‌ای به سلول‌های $Caco.2^*$ نمی‌گردد [۶]. هدف از مطالعه حاضر بررسی فراهمی زیستی انسولین با استفاده از این سیستم حامل جدید می باشد.

روش‌ها

این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی غیر تصادفی و غیر کور بر روی داوطلبین سالم انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه بر اساس یک آگهی عمومی و مراجعه مستقیم آنها به مرکز تحقیقات غدد بیمارستان دکتر شریعتی و بر اساس معیارهای ورود، وارد مطالعه گردیدند. در مورد تمامی داوطلبان پس از توضیح کامل روش کار رضایت نامه کتبی اخذ گردید. داوطلبان در هر مرحله از طرح می توانستند از ادامه همکاری خودداری نمایند، ضمناً این طرح به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است.

معیارهای ورودی

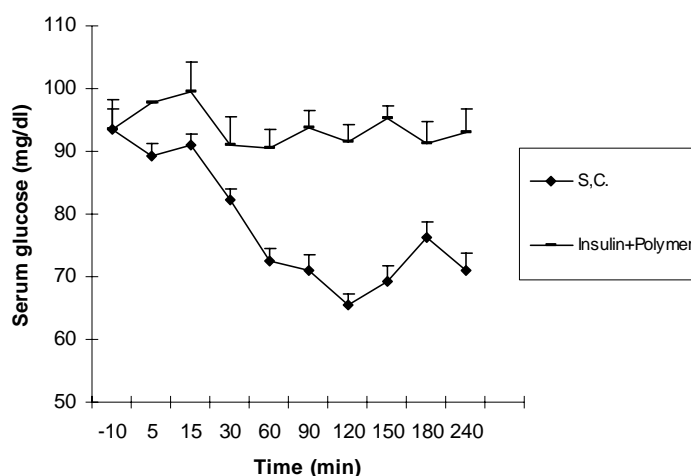
۱- جنس مرد ۲- سن ۳۹ - ۱۷ سال ۳- نداشتن سابقه بیماری‌های فراگیر از جمله دیابت، بیماری کبدی، کلیوی و ریوی ۴- عدم سابقه مصرف دارو ۵- عدم ابتلا به بیماری‌های تیروئید ۶- عدم وجود سابقه بیماری گوارشی ۷- نداشتن بیماری روانی ۸- عدم سابقه اهدای خون در ۳ ماه اخیر یا سابقه خونریزی دستگاه گوارش ۹- طبیعی بودن آزمون‌های اوره، کراتی نین، قند خون، آزمون‌های کبدی ۱۰- نمایه توده بدنی طبیعی ۱۱- عدم استفاده از الکل و مواد

میانگین سنی ۸ / ۲۸ سال بودند. هیچ یک از داوطلبان سابقه بیماری دیابت در خود یا خانواده درجه اول نداشتند و سابقه مصرف دارو و سیگار را ذکر نمی کردند و در طی طرح نیز از داروی خاصی استفاده نمی کردند. در معاینه فیزیکی نیز علائمی دال بر وجود مقاومت به انسولین مثل آکانتوزیس نیگریکانس و چاقی و آکنه نداشتند. متوسط قند خون ناشتا در داوطلبان ۸۲ / ۲۶mg/dl و متوسط کلسترول تام ۱۰۷ / ۲ mg/dl و متوسط تری گلیسرید تام ۱۱۹ / ۸۶mg/dl

$P < 0.01$ محاسبه گردید وبا استفاده از مدل رگرسیون خطی چند گانه اثر متغیرهای زمان و انسولین و قند خون بر سطوح پپتید C مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر پس از ساخت و تهیه پلی مرها و کپسول‌ها در آزمایشگاه داروسازی صنعتی، شکل دارویی در داوطلبان مورد مصرف قرار گرفت. داوطلبان متشکل از ۱۵ مرد با



شکل ۱- نمودار میانگین مقادیر قند خون در گروه‌های دریافت کننده انسولین رگولار زیر جلدی و پلی مر حاوی انسولین (n=۱۵)

جدول ۱- ویژگی‌های فارماکوکینتیک انسولین اگزون و قند خون و پپتید C در گروه‌های دریافت کننده پلیمر حاوی انسولین و گروه دریافت کننده انسولین رگولار زیر جلدی

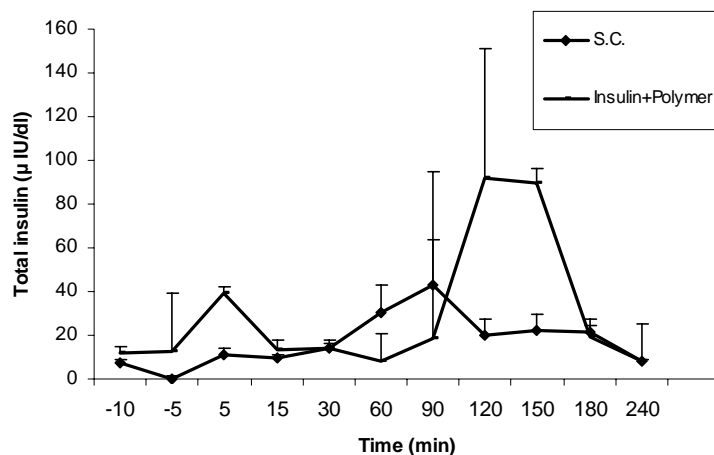
گروه پلیمر-انسولین	گروه انسولین زیر جلدی		
۶۵۲۲/۱۲±۳۲۷۴/۲۷	۶۵۷/۷۷±۹۰	AUC	
۱۷۱/۸۵±۸۸/۶۲	۶/۱۴±۱/۲	C-max(μiu/dl)	انسولین اگزوزن
۱۱۸/۲۱±۱۶/۲۸	۲۹/۰۹±۹/۶	T-max(min)	
۱۱۳/۹۲±۱۱۶۶/۲۲	۷۴۳۱/۵۸±۴۷۴/۹	AUC	
۱۱/۴۲±۵/۶	۳۰/۱۸±۲	C-max(mg/dl)	قندخون
۱۲۴/۲۸±۵/۶	۱۲۸±۲	T-max(min)	
۳۳۸۹۵/۴±۱۲۷۰۹/۶۴	۲۰۶۱۶/۷±۷۳۴۴/۳	AUC	
۳۷۵/۴۶±۵۸/۴۱	۱۸۹±۴۱	C-max(ng/dl)	پپتید-C
۱۲۱±۲۹	۱۲۱/۶۶±۲۷/۵	T-max(min)	

پیتید C ارتباط خطی معنی دار وجود داشت ($r=-0/341$)، در مدل رگرسیون خطی چند گانه مشاهده شد ($P=0/001$). تمامی متغیرها بر روی پیتید C بطور معنی داری اثر گذر هستند و در این میان اثر انسولین خارجی از همه بیشتر است. **سطح زیر منحنی (AUC) کاهش قند خون نسبت به زمان صفر** - تفاوت معنی داری در مقایسه بین گروه انسولین رگولار زیرجلدی و گروه پلی-مر حاوی انسولین مشاهده شد (جدول ۱). **حداکثر میزان کاهش قند خون (C max)** - مقایسه حداکثر کاهش قند خون بین گروه پلی-مر حاوی انسولین با گروه انسولین رگولار زیرجلدی، تفاوت معنی دار نشان نداد (جدول ۱).

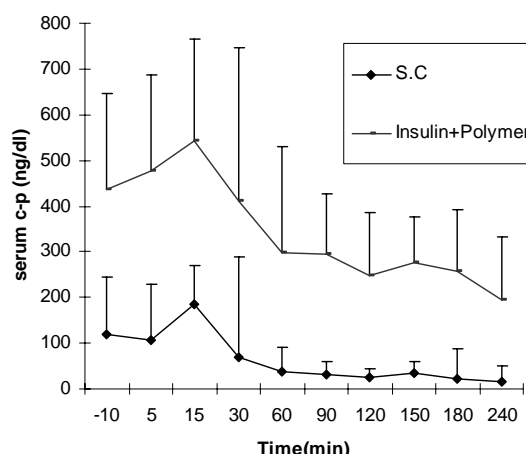
زمان حداکثر کاهش قند خون (T max) - زمان حداکثر افت قند خون در گروه پلی-مر حاوی انسولین تفاوت معنی داری با گروه انسولین رگولار زیرجلدی نداشت (جدول ۱). **سطح زیر منحنی انسولین (AUC)** - سطح زیر منحنی انسولین خارجی در بین دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد (جدول ۱). همچنین مقایسه شاخص های Cmax و Tmax انسولین برون زاد در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد (جدول ۱). **پیتید C** - مقایسه آماری C max و Tmax و AUC پیتید C بین دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد (جدول ۱).

بود. در طول انجام هفت دوره کارآزمایی، هیچ یک از داوطلبان دچار عارضه نگردیدند. در گروهی که انسولین بصورت زیرجلدی مصرف کرده بودند، تفاوت معنی داری بین میانگین قند خون در زمان های ۵ و ۱۰ قبل از مصرف دارو با دقایق ۳۰ تا ۲۴۰ وجود داشت (شکل ۱، $P<0/0001$). همچنین در این گروه تفاوت معنی داری بین میانگین سطوح انسولین خارجی در زمان های ۱۵ و ۳۰ دقیقه دیده شد (شکل ۲- $P<0/01$). مقایسه نتایج میانگین پیتید C در زمان های ۵ و ۲۴۰ دقیقه اختلاف معنی داری را نشان داد و بین قند خون و پیتید C ارتباط خطی دیده شد ($r=-0/48$ ، $P=0/001$). همچنین یک ارتباط خطی بین قند خون و انسولین خارجی ($r=-0/289$ ، $P=0/001$) و بین انسولین خارجی و پیتید C ($r=-0/41$ ، $P=0/001$) وجود داشت. در مدل رگرسیون خطی چند گانه مشاهده شد که تمامی متغیرها بر روی پیتید C بطور معنی داری اثر گذار هستند و در این بین اثر انسولین خارجی از همه بیشتر است.

در گروهی که پلی-مر حاوی انسولین تجویز شده بود؛ تفاوت معنی داری بین میانگین قند خون در زمان های مختلف وجود نداشت و تفاوت معنی داری بین میانگین انسولین تام در زمان های مختلف وجود نداشت ولی سطوح میانگین پیتید C در بین زمان های ۱۰ دقیقه با ۲۴۰ دقیقه تفاوت معنی دار نشان دادند ($P<0/03$ ، شکل ۳). همچنین بین قند خون و



شکل ۲- نمودار میانگین مقادیر انسولین تام در گروه های دریافت کننده انسولین رگولار زیرجلدی و پلیمر حاوی انسولین (n= ۱۵)



شکل ۳- نمودار میانگین مقادیر پپتید C در گروه‌های دریافت کننده انسولین رگولار زیر جلدی و پلیمر حاوی انسولین (n= ۱۵).

زیر جلدی می باشد که نشانگر تأثیر پلی مر در افزایش جذب انسولین است.

زمان T max در گروه انسولین رگولار زیر جلدی معادل $47/7 \pm 97$ دقیقه و در گروه پلی مر حاوی انسولین $118/2 \pm 60/9$ دقیقه بود که به دلیل روش تزریق زیر جلدی و رسیدن سریعتر انسولین به جریان گردش خون عمومی، زمان T max کوتاه تر است. در گروه پلیمر حاوی انسولین، T max طولانی تر بود که نخست بعلت زمان تأخیری است که تا مرحله انفجاری آزاد شدن دارو از هسته پلی مری وجود دارد و دیگری بدلیل زمان لازم برای جذب دارو از طریق روده می باشد در واقع پلیمرها قادرند که شکل دارویی مورد نظر را با یک زمان تاخیری ۲۰ تا ۳۰ دقیقه که جهت غیر فعال کردن آنزیم‌های پروتئولیتیک لازم است؛ آزاد نمایند و در عین حال با یک آزاد سازی انفجاری و باز کردن اتصالات محکم کل پپتید در یک دوره زمانی کوتاه، رها سازند.

با توجه به AUC قند خون که نشانگر سطح زیر منحنی افت قند خون از مقدار اولیه آن می باشد؛ این میزان در گروه دریافت کننده انسولین رگولار، بطور معنی داری بیش از گروه دریافت کننده پلیمر حاوی انسولین بود که نشانگر اثر مشخص انسولین زیر جلدی بر قند خون است. در مطالعه

بحث و نتیجه گیری

مطالعات و تحقیقات اخیر در سرتاسر جهان بر اساس افزایش فراهمی زیستی و جذب بیشتر پپتیدهای خوراکی استوار شده است. اولین تحقیقات بر روی سامانه‌های خوراکی پپتیدی بر روی انسولین صورت گرفته است زیرا تجویز خوراکی انسولین، روشی سازگارتر از لحاظ فیزیولوژیک است چرا که انسولین مستقیماً از طریق روده به کبد منتقل می گردد و همچنین اثرات افزایش انسولین محیطی را هم ندارد. یکی از این روش‌ها ابداع پلی مرهای جدید SPH و SPHC است. این پلی مرها سبب افزایش زمان احتباس سامانه حامل در محل ویژه جذب دارو می گردند که این کار به واسطه تورم سریع پلی مرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می شود. این سامانه‌های حامل قبلاً "بر روی نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته و سبب افزایش فراهمی زیستی داروهای انسولین و اکتیوتاید شده است و هیچ گونه سمیت و عارضه‌ای بر جدار روده حیوان در مطالعات ex-vivo مشاهده نشده ضمناً پلی مر بدون هیچ تغییر و عارضه‌ای از روده دفع نشده است.

در مطالعه حاضر نشان داده شد که در گروه پلی مر حاوی انسولین میزان AUC انسولین بالاتر از گروه انسولین رگولار

انسولین نسبت به گروه دریافت کننده انسولین زیر جلدی رگولار بیشتر بود که بعلت جذب بیشتر انسولین از طریق پلیمرها و سرکوب بیشتر پپتید C می باشد.

در گروه دریافت کننده انسولین رگولار زیر جلدی، سطح سرمی پپتید C دقیقه ۵ در مقایسه با دقیقه ۲۴۰ بطور معنی داری بالاتر بود که نشانگر اثر انسولین در طی این دقایق می باشد. در گروه دریافت کننده پلی مر حاوی انسولین نیز این تفاوت بین دقایق ۱۰ و ۲۴۰ وجود داشت که نشانگر اثر مشابه انسولین خوراکی با انسولین زیر جلدی در سرکوب پپتید C می باشد. T max پپتید C نیز که به معنی زمانی است که پپتید C به حد اکثر افت خود می رسد نشان داد که در گروه دریافت کننده انسولین زیر جلدی رگولار نسبت به گروه دریافت کننده پلی مر حاوی انسولین طولانی تر است که نشانگر اثر سریعتر انسولین خوراکی در سرکوب پپتید C است. توجه این مسأله در قسمت بالا ذکر گردید.

بنظر می رسد این سامانه پلی مری حامل انسولین سبب افزایش جذب انسولین با سازوکار جدیدی در مقایسه با سایر سامانه های حامل مثل لیپوزوم ها یا نانوکپسول ها که انسولین را از تخریب توسط آنزیم های روده ای محافظت می کنند شده است [۸] و مطالعات بیشتر در این مورد در آینده می تواند نوید بخش روش نوینی در تجویز انسولین برای بیماران دیابتی شده و این بیماران را از رنج تحمل تزریقات مکرر و هزینه های گزاف آن که در حال حاضر اجتناب ناپذیر می باشد، رهایی بخشد.

سپاسگزاری

گروه تحقیق از همکاری مؤثر و صمیمانه آقای دکتر محمود آل بویه به دلیل ارائه مشاوره های فارماکولوژی و همچنین کارکنان آزمایشگاه بیمارستان شریعتی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند قدردانی و تشکر می نماید.

حاضر نیز با آن که پلی مر توانسته است سبب افزایش جذب انسولین و مهار پپتید C گردد، ولی قند خون را بطور قابل ملاحظه ای کاهش نداده است که این نتایج مشابه مطالعه ای بود که توسط Gwin up و همکارانش با استفاده از دوز ۱۴۴ واحدی انسولین کریستال خوکی بصورت خوراکی در کپسول های پوشش دار با Methacrylic acid (که مانع از شکسته شدن انسولین توسط پپتیدازهای پانکراس یا روده ای می گردد) انجام شده بود. البته این پدیده دور از انتظار نیست که سطوح قند خون بعد از خوردن انسولین خوراکی کاهش نیابد چرا که انسولین خوراکی عمدتاً در کبد سبب مهار تولید گلوکز می شود و اثرات اندکی بر روی مصرف گلوکز محیطی در بافت چربی و عضله دارد. احتمالاً افت گلوکز در بیماران دیابتیک بیشتر محتمل است چرا که در افراد دیابتیک تولید گلوکز کبدی افزایش یافته و با تجویز انسولین خوراکی کاهش می یابد. اگر چه به نظر می رسد که در حال حاضر با انسولین خوراکی به تنهایی نتوان به اهداف کنترل کامل قند خون دست یافت ولی با کاهش دوز انسولین تزریقی و کاهش سطوح هیپرانسولینمی محیطی ممکن است بتوان سبب کاهش عوارض ماکرو میکرو واسکولر دیابت ناشی از اثرات آتروژنیک و آتروژنیک انسولین گردید [۷].

در مورد T max قند خون که نشانگر زمان رسیدن به حداکثر اثر شکل دارویی در زمان مورد نظر است؛ در گروه دریافت کننده انسولین زیر جلدی رگولار در زمان $128 \pm 51/3$ دقیقه در مقابل گروه دریافت کننده پلی مر حاوی انسولین که $124/28 \pm 5/6$ دقیقه می باشد، نشانگر آنست که انسولین خوراکی کمی زودتر از نوع زیر جلدی به حداکثر اثر خود می رسد، احتمالاً بدین دلیل که انسولین خوراکی جذب شده از طریق دستگاه گوارش مستقیماً وارد ورید پورت شده و یک هیپرانسولینمی کبدی سبب مهار تولید گلوکز از کبد شده و سبب کاهش سریعتر قند خون می گردد.

AUC پپتید C که نشانگر سطح زیر منحنی کاهش پپتید C از مقدار اولیه می باشد در گروه دریافت کننده پلی مر حاوی

مآخذ

1. Dorkoosh FA, Verhoef JC, Borchard G, Rafiee- Tehrani M, Junginger HE. Development and characterization of a novel peroral peptide drug delivery system. *Journal of Control Release* 2001; 71: 307-318.
2. Dorkoosh FA, Verhoef JC, Ambagts MH, Rafiee- Tehrani M, Borchard G, Junginger HE. Peroral delivery system based on superporoushydrogely polymers: release characteristics for the Peptide drug busserelin, octreotide and Insulin; *European Journal of Pharmacological Sciences* 2002; 15: 433-439.
3. Dorkoosh FA, Brussee J, Verhoef JC, Borchard G, Rafiee-Tehrani M, Hans E, Junginger HE. Preparation and NMR characterization of superporoushydrogely (SPH) and SPH composites. *Polymer* 2000; 41: 8213-8220.
4. Dorkoosh FA, Borchard G, Rafiee- Tehrani M, Verhoef JC, Junginger HE. Evaluation of superporous hydrogel (SPH) and SPH composite in porcine intestine ex-vivo: assessment of drug transport, morphology effect, and mechanical fixation to intestinal wall. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002; 53: 161-166.
5. Dorkoosh FA, Verhoef JC, Borchard G, Rafiee- Tehrani M, Verheigden JH, Junginger HE. Intestinal absorption of human Insulin in pigs using delivery system based on superporoushydrogely polymers; *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 247: 47-55.
6. Dorkoosh FA, Setyaningsih D, Borchard G, Rafiee- Tehrani M, Verhoef JC, Junginger HE. Effects of superporous hydrogels on paracellular drug permeability and cytotoxicity studies in Caco-2 cell monolayers. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 247: 35-45.
7. Gwingup G, Elias AN, Domurat ES. Insulin and C-peptide levels following oral administration of insulin in intestinal-enzyme protected capsules. *General Pharmacology* 1991; 22: 243-6.
8. chetty DJ, Chien YW. Novel methods of insulin delivery:an update. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*.1998; 15: 629-70.