

बेहतर दवाएं

दवाइयों को कारगर व सुरक्षित बनाने का नाम है प्रोड्रग

एच. सूर्यप्रकाश राव

कोई भी दवा लेने के बाद उसे शरीर में प्रभावित अंग तक पहुंचना होता है; बेहतर हो कि दवा सिर्फ वहीं पहुंचे अन्यथा अन्य अंगों पर भी असर करेगी; काश ऐसा हो कि दवा देर तक बनी रहे ताकि बार-बार न लेनी पड़े। कभी-कभी दवा को जहां पहुंचाना होता है, उसके पहले वह रास्ते में ही नष्ट हो जाती है। इन सब समस्याओं से निपटने के लिए प्रोड्रग का उपयोग एक उपयोगी तकनीक है।

सभी जानते हैं कि अब तक वनस्पतियों से प्राप्त दवाएं रोगियों को उनकी परेशानियों से निजात दिलाती रही हैं। लेकिन पिछली सदी की शुरुआत में पृथक्करण की क्रोमैटोग्राफी जैसी विधियों के विकास से परीक्षण और उपचार के लिए शुद्ध यौगिक उपलब्ध हुए हैं। इसी के साथ-साथ कार्बनिक संश्लेषण में हुई तरक्की की बदौलत ऐसे कई सारे शुद्ध यौगिकों का संश्लेषण सम्भव हो गया है। इनमें से कुछ का इस्तेमाल दवाओं के रूप में होने लगा है। वस्तुस्थिति यह है कि आज इस्तेमाल होने वाली आधी से भी ज़्यादा दवाइयां कृत्रिम स्रोतों से प्राप्त होती हैं।

हम दवा को यूं परिभाषित कर सकते हैं - इंसानों और जानवरों के उपचार या उन्हें रोगों से बचाने के लिए इस्तेमाल किए जाने वाले रसायन। उपचार की प्रक्रिया में दवाओं का इस्तेमाल चिकित्सीय शिनाख्त के लिए भी किया जाता है और शारीरिक क्रियाओं की बहाली, उन्हें ठीक करने या उनमें सुधार करने के लिए भी किया जाता है। रुढ़िगत दवाइयों के प्रदर्शन में कई खामियां पाई गई हैं।

दवा के प्रभाव का स्थान

अधिकांश दवाइयां शरीर के प्रभावित हिस्सों पर चुनकर धावा नहीं बोलतीं। मुंह से या शिरा से दी जाने वाली दवाइयों को प्रभावित जगह तक पहुंचने के लिए रक्त प्रवाह में से गुज़रना ही होता है। इस प्रक्रिया में विषैले साइड प्रभाव होते हैं। उदाहरण के लिए आज की स्थिति में उपलब्ध सभी कैंसररोधी दवाइयों की प्रकृति विषैली होती है। वे बढ़ती कोशिकाओं पर हमला बोलती हैं। चूंकि कैंसर की कोशिकाएं सामान्य कोशिकाओं से ज़्यादा तेज़ गति से

बढ़ती हैं इसलिए कैंसररोधी दवाइयां रासायनिक चिकित्सा एजेंट की तरह काम करती हैं। मगर वे मात्र कैंसर कोशिकाओं को चुनकर अपना निशाना नहीं बनातीं और सामान्य कोशिकाओं के लिए भी घातक होती हैं।

पारगम्यता

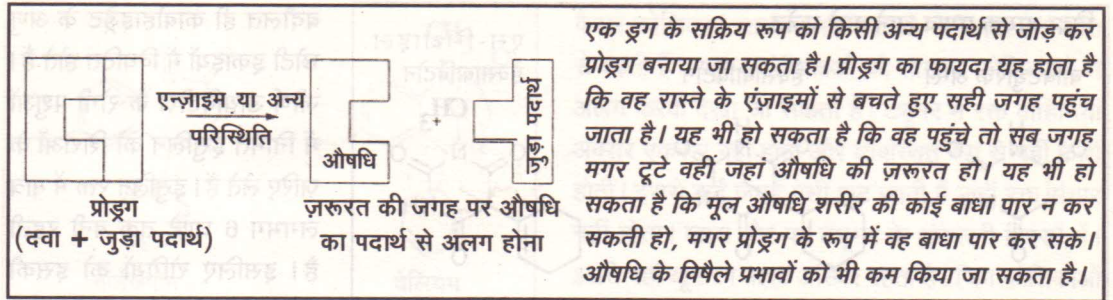
मुंह से ली जाने वाली दवाओं को कोशिका झिल्ली के अवरोध को दो बार पार करना होता है। पहली बार तब जब वह कोशिका झिल्ली को पार कर रक्त में जा मिलती है। और दूसरी बार शरीर के प्रभावित हिस्से तक पहुंचकर उसे एक बार फिर कोशिका झिल्ली पार करनी पड़ती है; इस बार झिल्ली प्रभावित कोशिका की होती है। ज़ाहिर है यदि किसी दवाई में किसी विशिष्ट कोशिका के भीतर जाने या बाहर निकलने की पर्याप्त क्षमता (पारगम्यता) नहीं है तो वह कारगर नहीं हो सकती।

प्रतिरोधकता

दवा में यह गुण भी होना चाहिए कि वह शरीर के विभिन्न अंगों और द्रवों की वजह से विघटित न हो। यानी उसमें विघटन के खिलाफ प्रतिरोधक क्षमता होनी चाहिए। यह भी वांछनीय है कि शरीर के विशिष्ट हिस्सों में दवा के अणु ज़्यादा समय तक बने रहें ताकि उसकी क्रिया का पूरा उपयोग हो सके।

प्रोड्रग की अवधारणा

दवाइयों की कारगरता बढ़ाने के लिए प्रोड्रग (पूर्ववर्ती दवा) की अवधारणा को सबसे पहले अल्बर्ट और उनके



सहयोगियों ने 1950 में सामने रखा था। उन्होंने प्रोड्रग्स को कुछ यूं परिभाषित किया था - किसी दवा का औषधीय तौर पर अक्रिय रासायनिक रूप। इसकी मदद से दवा के भौतिक-रासायनिक गुणों को अस्थायी रूप से बदला जा सकता है। फायदा यह होता है कि दवा की उपयोगिता बढ़ाई जा सकती है और/या उससे जुड़ी विषाक्तता घटाई जा सकती है। दवाइयों के ऐसे परिवर्तित रूपों को कई नाम दिए गए लेकिन इसके लिए सबसे स्वीकार्य शब्द है प्रोड्रग। अतः प्रोड्रग दवा का एक ऐसा रूप है जिसमें शरीर के अंदर पहुंचने के बाद ऐसे परिवर्तन होते हैं कि दवा का प्रभावी रूप पैदा हो जाता है। ये परिवर्तन एन्जाइम के कारण या एन्जाइम के बगैर भी हो सकते हैं। आदर्श रूप में तो प्रोड्रग नियत स्थान पर पहुंचते ही मूल औषधि में बदल जाता है। इसके बाद प्रोड्रग के साथ जुड़े अन्य रसायन तत्काल खत्म हो जाते हैं - किसी भी तरह का साइड प्रभाव लाए बगैर। प्रोड्रग की परिभाषा से लगता है कि औषधि को प्रोड्रग में बदलने वाला समूह औषधि के अणु से सहबंध (कोवैलेन्ट बंधन) के द्वारा जुड़ा होता है। मगर प्रोड्रग शब्द का इस्तेमाल औषधि से बने लवणों के लिए भी इस्तेमाल किया गया है।

प्रोड्रग की विशेषताएं

दवाइयों के इस्तेमाल से उभरने वाली समस्याओं के समाधान के लिए पिछले कुछ सालों में अनगिनत प्रोड्रग्स बनाए व विकसित किए गए हैं। दवाइयों के इस्तेमाल से कई समस्याएं होती हैं। जैसे, मुंह से लेने पर दवा का पर्याप्त अवशोषण नहीं हो पाता, दवा किसी स्थान विशेष पर ही प्रभाव नहीं डालती, रासायनिक रूप से अस्थिर होती

है, विषैली हो सकती है, खराब स्वाद व गंध वाली हो सकती है, इस्तेमाल की जगह पर दर्द उत्पन्न कर सकती है वगैरह।

यह सुझाया गया है कि स्थान विशेष (यानी शरीर के किसी अंग विशेष) तक ड्रग डिलिवरी के लिए प्रोड्रग के निम्नलिखित गुणों में सुधार की ज़रूरत होगी:

1. प्रोड्रग को फौरन ज़रूरत की जगह पर (यानी प्रभावित अंग तक) पहुंच जाना चाहिए।
2. प्रोड्रग को उस अंग में उपस्थित एंजाइमों के असर से टूट जाना चाहिए ताकि सक्रिय औषधि मूल रूप में उभर आए।
3. नियत स्थान पर एक बार औषधि उत्पन्न हो जाने के बाद मूल सक्रिय दवा वहां बनी रहना चाहिए, उसमें और विघटन नहीं होना चाहिए।

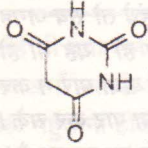
प्रोड्रग का विकास

दवा सेवन के विशिष्ट तरीकों के गुणों को ध्यान में रखते हुए कई प्रोड्रग्स बनाए गए हैं।

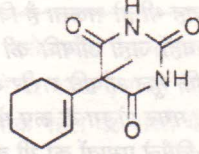
1. **झिल्ली से परिवहन में सुधार** - बार्बिट्युरेट्स उन रसायनों का समूह है जो निद्रा दायक प्रभाव के लिए ज़िम्मेदार हैं। ये कमज़ोर अम्लीय प्रकृति के पदार्थ हैं और सोडियम हाइड्रॉक्साइड के घोल में सोडियम लवण में बदल जाते हैं। रक्त शिरा से एनेस्थीशिया देने के लिए इन सोडियम लवणों का काफी इस्तेमाल होता है। इन यौगिकों के समूह का मूल सदस्य है बार्बिट्युरिक अम्ल। विभिन्न बार्बिट्युरेट के प्रभाव की अवधि और नींद लाने में लगने वाले समय में विविधता पाई गई है। हेक्सेबार्बिटोन को एक प्रभावी दवा माना गया लेकिन कोशिका झिल्ली को पार करने की

निद्रा दायक प्रभाव लाने वाले एजेंट

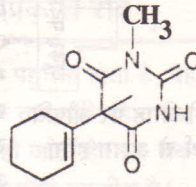
बार्बिट्युरिक अम्ल



हेक्सोबार्बिटोन



एन-मिथाइल
हेक्साबार्बिटोन



उसकी क्षमता काफी कम थी। दूसरी ओर एन-मिथाइल हेक्साबार्बिटोन (मूल दवा का एक परिवर्तित रूप) की पारगम्यता काफी अच्छी पाई गई। शरीर में प्रवेश के बाद एन-मिथाइल समूह यकृत में जाकर अलग हो जाता है और सक्रिय दवा मुक्त हो जाती है।

इसी तरह पार्किन्सन रोग के उपचार में इस्तेमाल किए जाने वाले न्यूरोट्रॉन्समीटर डोपामाइन की झिल्ली पार करने की क्षमता में सुधार के लिए प्रोड्रग लीवोडोपा (एल-3,4-डाइहाइड्रॉक्सी फिनाइलएलेनीन) विकसित की गई है। लीवोडोपा रक्त-मस्तिष्क अवरोध भलीभांति पार कर लेता है क्योंकि यह परिवहन के लिए अमीनो एसिड चैनलों का इस्तेमाल करता है। एक बार कोशिका में आने के बाद डिकार्बोक्सिलेज एन्जाइम प्रोड्रग में से अम्ल समूह को हटाकर डोपामाइन को मुक्त कर देता है।

2. देर तक सक्रियता - नॉर्डेज़ेपाम का इस्तेमाल तनाव शामक के बतौर किया जाता है खास तौर पर चिंता से मुक्ति दिलाने वाले रसायन के रूप में। मांसपेशियों को शिथिल करने के लिए भी इसका इस्तेमाल किया जाता है। हालांकि चयापचय और मल त्याग से इसका असर तुरन्त ही खत्म हो जाता है। शरीर में रुकने की इसकी अवधि को बढ़ाने के लिए वेलियम नामक प्रोड्रग का इस्तेमाल किया गया है। एन-मिथाइल समूह की उपस्थिति के कारण प्रोड्रग तत्काल विघटित नहीं होता। यकृत में डीमिथाइलेशन के ज़रिए नॉर्डेज़ेपाम शरीर में धीमे-धीमे मुक्त होता रहता है और देर तक बना रहता है।

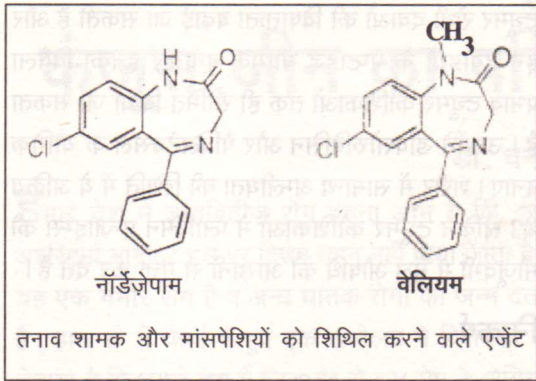
इंसुलिन एन्जाइम का अग्न्याशय (पैंक्रियाज़) में स्राव कम होने या बन्द होने से डाइबिटीज़ होती है। इंसुलिन की

बदौलत ही कार्बोहाइड्रेट के अणु छोटी इकाइयों में विघटित होते हैं। जीर्ण डायबिटीज़ के रोगी पशुओं में निर्मित इंसुलिन को शिराओं के ज़रिए लेते हैं। इंसुलिन रक्त में मात्र लगभग 6 घण्टे तक बनी रहती है। इसलिए रोगियों को इसकी वांछित मात्रा बार-बार लेनी पड़ती

है। शरीर में इंसुलिन की रुकने की अवधि बढ़ाना ज़रूरी है ताकि वह लम्बे समय तक कारगर बनी रहे। पाया गया है कि इसे कुछ रसायनों के साथ जोड़ दिया जाए तो यह अक्रिय हो जाती है और रक्त में देर तक बनी रहती है। इन रसायनों से जुड़कर इंसुलिन अक्रिय तो हो ही जाती है, साथ-साथ शरीर उसका विघटन भी कम होता है। रक्त सीरम के क्षारीय माध्यम में इंसुलिन का यह अक्रिय रूप धीरे-धीरे विघटित होता है और वे फिर से इंसुलिन मुक्त हो जाती है। विघटन की प्रक्रिया काफी धीमी और स्थिर गति से चलती है। लिहाज़ा इंसुलिन धीरे-धीरे व स्थिर गति से मुक्त होती है। इंसुलिन से जोड़ने के लिए सही रसायनों का चुनाव करके विघटन की दर में मनचाहे बदलाव लाए जा सकते हैं।

3. अन्य एंजाइमों से सुरक्षा - कभी-कभी दवा को सीधे शरीर में डालना बहुत घातक होता है। दवा के अणु को एक अक्रिय पदार्थ में तब्दील कर देने से उसकी विषाक्तता कम हो जाती है। उदाहरण के लिए प्रोपिओएल्लिहाइड का इस्तेमाल नशेड़ियों के उपचार के लिए होता है। मगर यह बेहद उत्तेजक रसायन है और एलर्जी पैदा करता है। विकल्प के तौर पर इससे सम्बंधित यौगिक पर्जीलीन का इस्तेमाल शराब के नशे से मुक्ति के लिए किया जाता है। पर्जीलीन प्रोपिअल्लिहाइड में तभी तब्दील होता है जब लीवर में उपस्थित एन्जाइम इस पर क्रिया करते हैं।

4. ऊतक-विशिष्ट प्रोड्रग - प्रोड्रग बनाने की इस विधि में दवा को विशिष्ट स्थान पर पहुंचाने के लिए ऊतकों को सक्रिय किया जाता है। ऊतकों को सक्रिय करना ऊतक में उपस्थित किसी खास एन्जाइम या अपेक्षाकृत उच्च मात्रा में



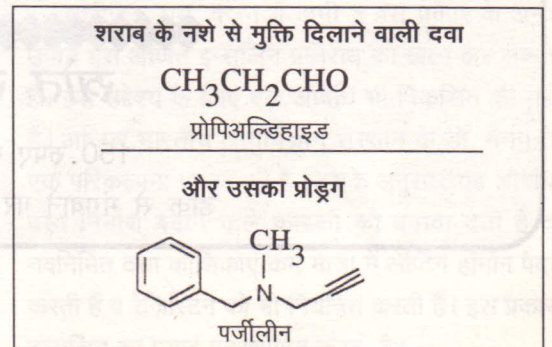
मौजूद एन्ज़ाइम का परिणाम है। मसलन आंतों में पाए जाने वाले बैक्टीरिया में ग्लाइकोसाइडेज़ एन्ज़ाइम भारी मात्रा में मौजूद होते हैं। आंत के लिए विशिष्ट दवा पहुंचाने में इस बात का उपयोग किया जा सकता है। ग्लाइकोसाइडेज़ यौगिक जल-स्नेही प्रकृति के होते हैं और छोटी आंत में इनका अवशोषण पूरी तरह नहीं होता। एक बार बड़ी आंत में पहुंचने के बाद बैक्टीरिया में मौजूद ग्लाइकोसाइडेज़ एन्ज़ाइम दवा के ग्लाइकोसाइड रूप को तोड़ देते हैं और दवा मुक्त हो जाती है।

उदाहरण के लिए, डेक्सामिथेसोन और प्रेडनिसोलोन सूजन नाशक गुण वाले स्टीरॉयड हैं। स्टीरॉयड जलद्वेषी प्रकृति के होते हैं। छोटी आंत में इनका कारगर रूप से अवशोषण होता है और ये बड़ी आंत तक नहीं पहुंच पाते हैं। लेकिन यदि इन्हें ग्लुकोसाइड में तब्दील कर दिया जाए तो ये बड़ी आंत तक पहुंच जाते हैं क्योंकि ग्लुकोसाइड रूपी प्रोड्रग जल-स्नेही प्रकृति के होते हैं इसलिए छोटी आंत में इनका अवशोषण काफी कम होता है। ग्लुकोसाइडेज़ एन्ज़ाइम कोलन के बैक्टीरिया में होते हैं। ये मूल दवा को मुक्त कर देते हैं।

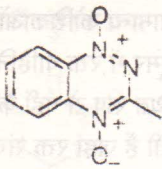
5. परिस्थितियों पर आधारित प्रोड्रग - प्रोड्रग बनाने के लिए अम्लीयता-क्षारीयता, ऑक्सीजन की मात्रा जैसी विभिन्न स्थितियां जो स्थान विशिष्ट होती हैं और शरीर के अलग-अलग हिस्सों में अलग-अलग होती हैं, का कारगर ढंग से उपयोग किया जा सकता है। यह पहलू कैंसर कोशिकाओं पर लक्षित प्रोड्रग पर हो रहे शोध का एक अहम घटक है।

कैंसर कोशिकाएं सामान्य कोशिकाओं से ज्यादा तेज़ गति से बढ़ती हैं। ट्यूमर कोशिकाओं को सामान्य कोशिकाओं से अलग करके देखा जा सकता है। ट्यूमर में रक्त वाहिनियां अक्सर एकरूप नहीं होतीं और व्यवस्थित रूप से नहीं फैली होतीं। इससे कई जगहें ऐसी छूट जाती हैं जहां रक्त संचार नहीं होता। खास तौर पर ट्यूमर के अंदरूनी हिस्सों में। इससे वहां खून का बहाव अस्थिर रहता है। जिन कोशिकाओं में रक्त की सप्लाय नहीं होती वे ऑक्सीजन की कमी के कारण मर जाती हैं। काफी बड़े हिस्से में ऑक्सीजन की सप्लाय कम होती है। यह क्षेत्र हाइपोक्सिया कहलाता है।

विशिष्ट प्रोड्रग के विकास में हाइपोक्सिया कोशिकाओं में ऑक्सीजन का अभाव या इसमें मौजूद अवकारक हालात का उपयोग किया जाता है। इसके तहत ऐसी प्रोड्रग बनाई जाती हैं जो अवकारक हालात में मूल औषधि को मुक्त करे। कोशिका में मौजूद अवकारक एन्ज़ाइम अपना काम दिखाते हैं। सामान्य कोशिकाओं में तो ऑक्सीजन इस प्रक्रिया को पलट देती है। मगर हाइपोक्सिया कोशिका में ऑक्सीजन के लगभग नदारद होने से अवकरण की प्रक्रिया आगे भी चलती रहती है और दवा मुक्त होती रहती है। उदाहरण के लिए टैरापैज़ामिन को एक कोशिका विष के रूप में विकसित किया गया है। यदि इसमें दो बार अवकरण हो तो यह डाइरेडिकल बनाता है जो डी.एन.ए. को विघटित कर देते हैं। सामान्य कोशिकाओं में ऐसे डाइरेडिकल ऑक्सीजन की मौजूदगी की वजह से पुनः मूल पदार्थ में तब्दील हो जाते हैं। जबकि हाइपोक्सिया कोशिकाओं में डाइरेडिकल्स कोशिकाओं के डी.एन.ए. को नष्ट कर देते हैं।



टैरापैज़ामिन



हाइपोक्सिया कोशिकाओं पर प्रभावी प्रोड्रग

6. एन्ज़ाइम विशिष्ट प्रोड्रग

- जैसा कि ऊपर बताया जा चुका है, कुछ एन्ज़ाइम प्रभावित हिस्सों में बहुत ज़्यादा मात्रा में होते हैं। प्रोड्रग के विकास में इस बात का उपयोग किया जा सकता है।

प्रोड्रग इस तरह बनाई जाती है कि शरीर के प्रभावित हिस्सों के एन्ज़ाइम की क्रिया से ही औषधि मुक्त हो। कैंसर कोशिकाओं को लक्षित करने के लिए ये स्थितियां खास महत्व की हैं। शारीरिक स्थितियों में भिन्नता के चलते कुछ एन्ज़ाइम समूह और ग्राहक कैंसर कोशिकाओं में सामान्य कोशिकाओं की बनिस्बत ज़्यादा सक्रिय रहते हैं। ट्यूमर कोशिकाओं में उपरोक्त एन्ज़ाइम्स की अति-सक्रियता का फायदा उठाते हुए कई प्रोड्रग बनाए गए हैं।

शीरेन और उसके समूह ने सिद्ध किया है कि प्रमुख

ट्यूमर रोधी दवाओं की विषाक्तता बढ़ाई जा सकती है और इन दवाइयों के पेप्टाइड यौगिक बनाकर इनका विषैला प्रभाव ट्यूमर कोशिकाओं तक ही सीमित किया जा सकता है। उन्होंने डॉक्सोरोबिसिन और पैक्लिटेक्सल के यौगिक बनाए। शरीर में सामान्य अम्लीयता की स्थिति में ये अक्रिय थे। लेकिन ट्यूमर कोशिकाओं में प्लाज़्मिन एन्ज़ाइम्स की मौजूदगी में मूल औषधि को आसानी से मुक्त कर देते हैं।

निष्कर्ष

स्पष्ट ही प्रोड्रग्स का विकास भविष्य में रोगों के उपचार के कारगर तरीकों की संभावना जगाता है। दवा देने के परम्परागत तरीकों की तुलना में इसमें कई फायदे हैं। प्रोड्रग विकास में स्थान-विशिष्टता केन्द्रीय है। हालांकि अभी तक उपचार में प्रोड्रग का व्यापक इस्तेमाल नहीं हो रहा है लेकिन भविष्य में उपचार को कारगर बनाने के लिए प्रत्येक ज्ञात ड्रग के लिए प्रोड्रग होगा। (स्रोत विशेष फ्रीचर्स)

स्रोत के ग्राहक बनें, बनाएं

सदस्यता शुल्क कृपया एकलव्य, भोपाल के नाम बने ड्राफ्ट या मनीऑर्डर से एकलव्य, ई-7/ एच.आई.जी. 453, अरेरा कॉलोनी,

भोपाल (म.प्र.) 462 016

के पते पर भेजें।

स्रोत सजिल्द

150 रुपए में उपलब्ध हैं।

डाक से मंगवाने पर 25 रुपए अतिरिक्त।