

پتیدهای دارویی؛ تاریخچه، حال و آینده

پتیدها ترکیباتی با منشا طبیعی و کاربردهای دارویی؛ تاریخچه، حال و آینده

دکتر سید سهند عیسی پور^{۱*}

۱- گروه بیوتکنولوژی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۱۵

انتشار آنلاین: ۱۴۰۵/۰۶/۳۱

دسترسی سریع به مقاله الکترونیکی



اطلاعات نویسنده مسئول:

سهند عیسی پور

گروه بیوتکنولوژی، واحد تهران مرکزی،

دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

ایمیل: eisaporsahand@gmail.com

حیطه موضوعی:

علوم پایه و منابع طبیعی فرآورده‌های زیست طبیعی

زمینه و هدف: پتیدها معمولاً زنجیره‌هایی متشکل از ۵۰ اسید آمینه یا کمتر و با وزن مولکولی حدود ۵ کیلودالتون یا کمتر هستند و می‌توانند ساختارهای ثانویه ساده یا پیچیده‌ای داشته باشند. این ترکیبات در صنایع دارویی، بهداشتی، غذایی، نساجی و تولید سوخت‌های زیستی کاربرد دارند. پتیدهای دارویی به دلیل عملکرد انتخابی، اثربخشی مطلوب، عوارض جانبی نسبتاً کم و ایمنی مناسب، توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده‌اند. هدف این مقاله، بررسی تاریخچه، ویژگی‌های مولکولی، جنبه‌های اقتصادی، روش‌های تولید و چشم‌انداز آینده پتیدهای دارویی است.

روش‌ها: در این مقاله مروری، اطلاعات مرتبط با ویژگی‌ها و کاربردهای پتیدهای دارویی، منابع تولید، وضعیت توسعه و تأیید این داروها و اهمیت اقتصادی تولید صنعتی آنها بررسی و جمع‌بندی شد. همچنین، روش‌های اصلی تولید شامل استخراج از منابع طبیعی انسانی، حیوانی و میکروبی، تولید نو ترکیب و سنتز شیمیایی مورد توجه قرار گرفت.

یافته‌ها: تاکنون حدود ۸۰ داروی پتیدی به تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده رسیده‌اند و در درمان بیماری‌ها در سراسر جهان به کار می‌روند. افزون بر این، بیش از ۱۵۰ پتید دارویی دیگر در مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند. افزایش سهم پتیدها در پژوهش‌های دارویی نشان‌دهنده ظرفیت قابل توجه این ترکیبات برای توسعه درمان‌های مؤثرتر و کم‌عارضه‌تر است. تولید داخلی این محصولات می‌تواند علاوه بر پاسخ‌گویی به نیازهای درمانی، موجب کاهش وابستگی به واردات، جلوگیری از خروج ارز و افزایش سودآوری صنایع دارویی شود.

نتیجه‌گیری: پتیدهای دارویی به دلیل ویژگی‌های زیستی مطلوب و ظرفیت بالای درمانی، از مهم‌ترین حوزه‌های روبه‌رشد در توسعه داروهای نوین محسوب می‌شوند. شناخت بهتر ویژگی‌ها، روش‌های تولید و ظرفیت اقتصادی این ترکیبات می‌تواند به پژوهشگران و واحدهای تحقیق و توسعه صنایع دارویی در برنامه‌ریزی برای توسعه و تولید محصولات پتیدی کمک کند. سرمایه‌گذاری در این حوزه می‌تواند ضمن ارتقای سلامت جامعه، به کاهش عوارض درمانی و توسعه اقتصادی صنعت داروسازی منجر شود.

کلیدواژه‌ها: پتیدهای دارویی، تاریخچه، مزایای اقتصادی، خواص درمانی

Therapeutic Peptides: Past, Present, and Future Peptides: Naturally Derived Compounds with Pharmaceutical Applications—Past, Present, and Future

Dr. Sahand Eisapor ^{1*} 

1- Department of Biotechnology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Abstract

Peptides are compounds with a length of 50 amino acids or less and a molecular weight of 5000 Daltons. They have complex or simple secondary structures. Peptides and proteins are used in various industries, including pharmaceuticals, health, food, textiles, and the biofuel industry. Peptides and therapeutic proteins have attracted significant attention from researchers and, in many aspects, outperform chemical drugs. Due to their selective performance, high efficiency, low side effects, and suitable safety, peptides have gained attention in the pharmaceutical industry, and the demand for these drugs is increasing. Approximately 80 therapeutic peptides have been approved by the Food and Drug Administration (FDA), and patients worldwide use them. The contribution of peptides to pharmaceutical research has significantly increased, with over 150 other therapeutic peptides in various stages of clinical trials. Peptides are primarily extracted from natural proteins (human, animal, or other microorganisms) or produced as new compounds through chemical synthesis. In this paper, we attempt to investigate the history, molecular properties, economic characteristics, and future perspectives of therapeutic peptides. This aims to provide researchers in pharmaceutical sciences and pharmaceutical industries with a better understanding and outlook on peptides. Research and development units in pharmaceutical industries can recognize their importance and take steps towards the production of these products. Pharmaceutical industries achieve their high goals for maintaining public health by producing peptide drugs. By preventing foreign currency outflow, they increase profitability and play a crucial role in treating patients with fewer side effects.

Keywords: Therapeutic peptides, History, Economic benefits, Therapeutic properties

Article Info

Received: 22 May 2026

Accepted: 6 July 2026

Published: 22 September 2026

Scan QR code and read the article online



Corresponding author:

Sahand Eisapor

Department of Biotechnology,
Central Tehran Branch, Islamic Azad
University, Tehran, Iran.
Email: eisaporsahand@gmail.com

Scope:

Basic Sciences and Natural Resources of
Natural Products

Copyright: The International Journal of Health Law is an open-access journal. Copying, distribution, and publication for non-commercial purposes are permitted, provided that the source is properly acknowledged.

مقدمه

پپتیدها منومرهایی با طول کمتر از ۵۰ اسید آمینه هستند که وزن مولکولی آنها به ۵۰۰۰ کیلو دالتون می‌رسد.^۱ بطور طبیعی بیست اسید آمینه مختلف ساختمان پپتیدها و پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهد.^۲ بیش از ۷۰۰۰ نوع پپتید طبیعی شناسایی شده است که غالباً نقش مهمی در فیزیولوژی انسان از جمله: هورمون‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی، فاکتورهای رشد، لیگاند‌های کانال یونی یا ضد عفونی کننده‌ها دارند.^۳ پپتیدها یک کلاس منحصر به فرد دارویی هستند و از لحاظ وزن مولکولی بین مولکول‌های کوچک و پروتئین‌ها طبقه بندی می‌شوند ولی از نظر بیوشیمیایی و دارویی از هر دو متفاوت هستند. این مولکول‌ها سیگنال‌های ذاتی برای بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیکی دارند و می‌توانند به عنوان روش‌های درمانی زیست‌الهام‌مورد استفاده قرار گیرند، و در مواقعی که سطوح درون‌زای هورمونی ناکافی باشد یا تولید آنها به مشکل برخورد داشته باشد، پپتیدهای دارویی می‌توانند به عنوان مکمل‌های پپتیدی در درمان جایگزین استفاده شوند. اساساً پپتیدها در درمان‌هایی که مسیرهای طبیعی را طی می‌کنند مورد استفاده قرار می‌گیرند.^۴ پروتئین و پپتیدها باعث افزایش احتمال موفقیت تحویل دارو به محل فعالیت مطلوب و مورد نظر می‌شوند. در بیست سال گذشته بسیاری از جنبه‌های توسعه فرآیندهای زیست دارویی توسط محققان مورد مطالعه قرار گرفته است؛ و مسیر تولید بسیاری از پروتئین‌های دارویی به خوبی مشخص شده و بسیاری از مشکل‌های مرتبط با تولید از قبیل کشت سلولی، خالص سازی، بازیابی و فرمانتاسیون برطرف شده است. بر این اساس موفقیت، در توسعه و تولید پروتئین‌ها و پپتیدها به فرمولاسیون آنها در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی بستگی دارد. در روش‌های بیولوژیکی پروتئین‌ها و پپتیدها، اکثراً نقش تنظیم کننده را ایفا می‌کنند.^۵

روند توسعه و استفاده از پپتیدهای درمانی

استفاده از پپتیدها به عنوان روش درمانی طی زمان تکامل یافته است و با تغییرات در روش‌های درمانی تکامل آنها همچنان ادامه دارد. پپتیدها به روش‌های مختلفی تولید می‌شوند، در ابتدا به روش استخراج از بافتها تولید می‌شدند ولی در حال حاضر روش جدیدی برای تولید آنها ابداع شده که شامل سنتز شیمیایی، سنتز آنزیمی، تولید DNA نوترکیب به روش بیوتکنولوژی، استخراج از تک سلولی‌ها یا سلول‌های گیاهی و جانوری تراریخته می‌باشد، که روش مناسب براساس وزن مولکولی و اندازه پپتیدها

انتخاب و اجرا می‌شود. در صورت استفاده از آمینو اسیدهای غیر معمول و خاص یا تولید پپتیدهایی با طول بین ۵ تا ۵۰ آمینو اسید روش سنتز شیمیایی مناسب است. ولی برای تولید پپتیدها و پروتئین‌های پیچیده و ایجاد ساختارهای ثانویه روش‌های نو ترکیب و سلولی، روش‌های مناسبی خواهد بود. البته برای تولید پپتیدهایی با ساختارهای ثانویه از روش سنتتیک و بیوتکنولوژی به طور ترکیبی نیز استفاده می‌شود.^۶ سالیان متمادی است که پپتیدها برای درمان سرطان دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، ترکیبات جواز ساز و ضد درد، استفاده می‌شود. سایر خواص درمانی پپتیدها نیز در حال بررسی است و جنبه‌های دیگر درمانی آنها به سرعت در حال توسعه و شناسایی می‌باشد.^۷ در نیمه اول قرن بیستم برای نجات جاذبیماران پپتیدهای دارویی مانند انسولین و ACTH از منابع طبیعی استخراج می‌شدند. در سال ۱۹۵۰ با شناسایی توالی پپتیدها و عملی شدن سنتز شیمیایی پپتیدها اکسی توسین و وازوپرسین وارد تست‌های بالینی شد. در ادامه با مشخص شدن ساختار زهر بندپایان و سر پایان گنجینه‌ای از پپتیدهای زیست فعال طبیعی معرفی شد و پس از آن استخراج و جداسازی ترکیبات طبیعی از منابع خارجی (سایر جانوران) به عنوان استراتژی متداول برای شناسایی ترکیبات درمانی بالقوه جدید به سرعت پیشرفت کرد. با شروع عصر ژنتیک ساختار و عملکرد رسیپتورها برای بسیاری از هورمون‌های پپتیدی درون بدن شناسایی شد و از آن پس صنایع دارویی و موسسات علمی لیگاند‌های پپتیدی جدید را برای رسیپتورها جستجو نمودند، پس از آن استخراج و جداسازی ترکیبات طبیعی برای شناسایی ترکیبات و مولکولهایی با خواص درمانی به سرعت پیشرفت کرد.^۸ در سال ۱۹۲۲ انسولین به عنوان اولین داروی پروتئینی از پانکراس گوساله و خوک استخراج و خالص شد. این دارو برای مصرف بیماران دیابت نوع I استفاده گردید. در روش تولید داروی پروتئینی و پپتیدی به صورت استخراج از بافت، چالش‌هایی وجود دارد که اولین مشکل دسترسی به بافت جانوری مورد نظر جهت استخراج پروتئین یا پپتید مورد نظر می‌باشد (مانند دسترسی به پانکراس جهت تولید انسولین یا بند ناف جهت تولید آنزیم گلوکوزیل سرامیداز است).

چالش دوم هزینه تمام شده مراحل خالص سازی می‌باشد و سومین چالش واکنش‌های ایمنی زایی است که برخی بیماران به داروی پروتئینی یا منشأ حیوانی نشان می‌دهند. همچنین از استخراج از بافت مقدار بسیار کمی محصول به دست می‌آید. به علاوه، خطرات عفونت ویروسی و پریونی نیز در این مرحله وجود

خواهد داشت.^{۱۱۸} در موردی دیگر، از گیاه‌ها برای استخراج پروتئین‌ها استفاده شده است، به عنوان مثال پروتئاز پاپایین از شیر گیاهی به نام *Carica Papaya* استخراج می‌شود که بازدهی این محصولات بسیار پایین است.^{۱۱۹} چالش‌های ذکر شده در این نوع روش‌های تولید باعث شد که روش‌های نو ترکیب و استفاده از جانداران تراریخته توجه محققان را به خود جلب کند.^{۱۰}

بیش از ۲۵ سال از معرفی اولین پروتئین نو ترکیب دارویی (انسولین) توسط سازمان غذا و داروی آمریکا می‌گذرد و از آن زمان تعداد و دفعات استفاده از پروتئین نو ترکیب بطور چشمگیری افزایش یافته است، پروتئین و پپتیدهای دارویی تقریباً در هر زمینه‌ی درمانی نقش مهمی دارند، در حال حاضر، بیش از ۲۳۹ پروتئین یا پپتید مختلف برای مصارف بالینی توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تأیید شده است، که از این تعداد بیش از ۷۰ نوع آن داروی پپتیدی می‌باشد. از دیگر پروتئین‌های نو ترکیب انسانی که بعد از انسولین به حوزه درمان وارد شد، هورمون رشد، اینترفرون آلفا، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی و اریتروپوئیتین بود.^{۱۱} پس از شناسایی توانایی پپتیدها و سنتز شیمیایی پپتیدها در دهه ۵۰ تحولی شگرف در صنعت تولید محصولات پپتیدی به روش شیمیایی بوجود آمد که طی آن دیگر تولید نو ترکیب پپتیدهای با طول کمتر از ۵۰ اسید آمینه مرتفع شد به عنوان مثال داروی پپتیدی زیکنونوتید در سال ۲۰۰۴ مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفت که به روش سنتز شیمیایی تولید شده بود (۳۹)

اهمیت پپتیدهای دارویی

با گذشت سالها، پپتیدها به عنوان روش درمانی امیدوارکننده در معالجه بیماری‌های مختلف مانند سرطان دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی مورد استفاده قرار گرفته است. کاربرد درمانی پپتیدها برای درمان سایر بیماری‌ها به سرعت در حال رشد است. پپتیدهای درمانی همچنین به عنوان هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، انتقال دهنده‌های عصبی، لیگاند‌های کانال یونی و ... به گیرنده‌های سطح سلولی متصل می‌شوند و باعث ایجاد اثرات درون سلولی می‌گردند. (۴۰-۴۱)

خواص منحصر به فرد فیزیوشیمیایی داروهای پپتیدی از جمله اندازه بزرگتر آنها نسبت به مولکول‌های شیمیایی و زنجیره اصلی منعطف آنها موجب می‌شود که به عنوان مهار کننده‌های قوی برهمکنش‌های پروتئین-پروتئین عمل کنند (۴۲).

مزایای درمانی پپتیدها

پپتیدها به دلیل اندازه کوچک راحت‌تر به بافت‌ها نفوذ می‌کنند، ایمنی‌زایی کمتری نسبت به آنتی‌بادی‌های نو ترکیب و پروتئین‌ها دارند. همچنین هزینه تولید پپتیدها نسبت به داروهای نو ترکیب و پروتئین‌ها، کمتر است زیرا روش تولید پپتیدها به صورت سنتز شیمیایی است در حالی که پروتئین‌ها به روش نو ترکیبی تولید می‌شوند. پپتیدها در مقدار بسیار پائین اثرات درمانی خود را ایفا می‌کنند و تجمع کمی در بافت‌ها از خود به جای می‌گذارند (۴۳). از دیگر ویژگی‌های داروهای پپتیدی سمیت کمتر، اتصال به طیف وسیعی از اهداف و قابلیت‌گزینش پذیری بالا نسبت به داروهای شیمیایی اشاره کرد. با این حال باید گفت که داروهای پپتیدی لزوماً به صورت خوراکی در دسترس نیستند و اکثراً بصورت زیرجلدی (تزریقی) مورد استفاده قرار می‌گیرند مانند انسولین، امیلین، سوماتواستاتین و هورمون رشد انسانی. که در حال حاضر به صورت بسته بندی آماده برای تزریق تهیه می‌شوند که قابلیت تزریق زیر جلدی توسط خود بیمار را دارند (۴۴)

محدودیت‌های پپتیدهای دارویی

دسترسی خوراکی پپتیدها و پروتئین‌های دارویی بسیار پائین است و عموماً بصورت تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد، به دلیل تخریب توسط آنزیم‌های پروپولیولیتیک سیستم گوارش و پلازما خون نیمه عمر کوتاهی دارند و به سرعت از گردش خود توسط کبد (پاکسازی کبدی) و کلیه‌ها (تصفیه کلیوی) حذف می‌شوند، پپتیدها به دلیل آب دوست بودن در عبور از موانع فیزیولوژیکی ضعیف عمل می‌کنند، در برخی موارد به دلیل داشتن سازگاری بالا به صورت غیر انتخابی عمل کرده و با سایر گیرنده‌ها واکنش می‌دهند و سبب فعال شدن چندین هدف شده و منجر به ایجاد عوارض جانبی و ایجاد ایمنی‌زایی می‌شوند. بنابراین برای غلبه بر این محدودیت‌ها، استراتژی‌های مختلف شیمیایی جهت تولید آنها طراحی شده است به عنوان مثال داروی سماگلوتاید (Semaglutide) به صورت خوراکی نیز در دسترس بیمارانی می‌باشد (۴۵).

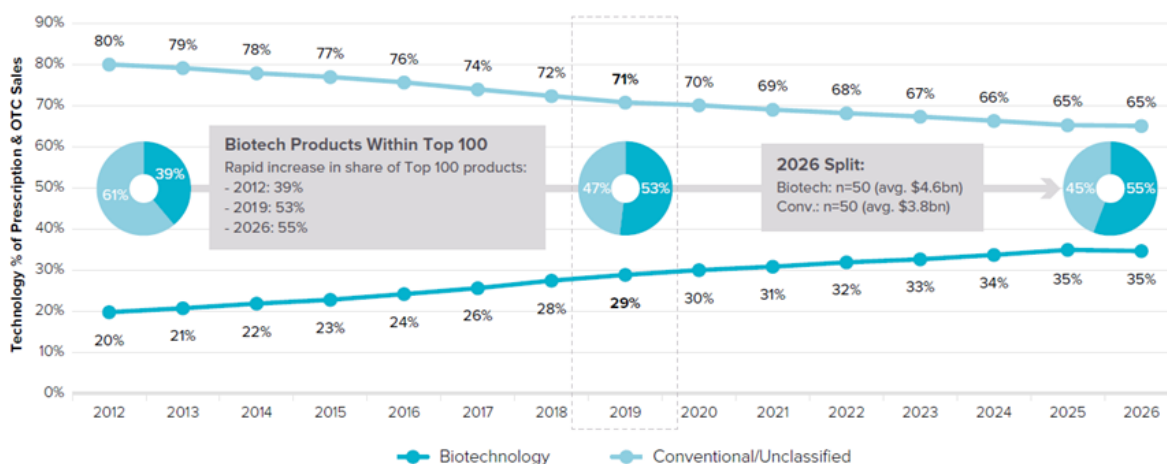
اهمیت اقتصادی و درمانی

با توجه افزایش رو به رشد مصرف پپتیدها و پروتئین‌ها به عنوان جایگزین داروهای شیمیایی بر اساس گزارش سایت Evaluate pharma به عنوان مرجع ارائه دهنده اطلاعات دارویی (میزان فروش، رشد و بازار دارویی در جهان)، طی ده سال آینده، داروهای بیوتک (پپتیدها و پروتئین‌های دارویی) نسبت به داروهای شیمیایی رشد فزاینده‌ای خواهند داشت، بر اساس

از ۳۹ درصد در سال ۲۰۱۲ به ۵۵ درصد از کل داروهای موجود در سال ۲۰۲۶ افزایش خواهد یافت (۴۶-۴۷) نمودار شماره ۱.

پیش بینی این سایت تا سال ۲۰۲۶ میزان تولید داروهای بیوتکنولوژی با داروهای شیمیایی برابر خواهد شد. مطالعات و بر آورد نشانه می دهد که درصد فروش داروهای بیوتکنولوژی در جهان

نمودار شماره ۱ - روند رشد داروهای پپتیدی و بیوتکنولوژی تا سال ۲۰۲۶ (۴۷)



اسیدهای آمینه توسط پیوندهای پپتیدی به یکدیگر متصل می شوند تا پلیمرهایی که به آنها پپتید یا پروتئین گفته می شوند تشکیل گردد. بنابراین، گروه های کربوکسیلی و آمین هر اسید آمینه در پیوند پپتیدی شرکت می کنند، تمایزی بین پپتید ها و پروتئین ها وجود دارد که معمولاً بر اساس تعداد اسید های آمینه موجود در ساختار بیان می شود، اگر تعداد اسید های آمینه کمتر از ۲۰ اسید آمینه ها باشد به آن پپتید گفته می شود، در حالی که پروتئین ها شامل ۵۰ و یا دارای تعداد بیشتری اسید آمینه هستند در بین پپتید ها و پروتئین ها ترکیبات با طول ۲۰ الی ۵۰ اسید آمینه وجود دارد که به آنها پلی پپتید گفته می شود. در کل پپتید ها وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰۰ دالتون دارند در حالی که وزن مولکولی پروتئین بیشتر از این مقدار است. (۱۳) پروتئین های دارویی معمولاً به عنوان پروتئین های کروی شناخته می شوند، زیرا از نظر شکل تقریباً در محلول کروی هستند. در حالی که پپتیدهای دارویی ممکن است ساختار خطی یا کروی داشته باشند (۱۳). از سال ۲۰۱۵ تا سال ۲۰۱۹، ۱۵ داروی پپتیدی به بازار ارائه شده است که اکثر آنها حاصل تلاش گروه های دانشگاهی می باشد. که ناشی از اهمیت توسعه سنتز فاز جامد پپتید ها و همکاری جامع و موثر صنعت و دانشگاه با هدف حفظ سلامت و رفاه جامعه می باشد. علاوه بر استفاده پپتیدها به عنوان دارو یا تشخیص بیماری،

ساختار اسید های آمینه

بیست اسید آمینه طبیعی در ایجاد ساختار پپتیدها و پروتئین ها دخیل هستند. برای تعیین ساختار پپتیدها در روش کلاسیک، از هیدرولیز و شناسایی ترکیبات اسید آمینه هیدرولیز شده و تخریب مرحله به مرحله قطعات استفاده می شود (۱۲) چهار جز مختلف در ساختار اسیدهای آمینه وجود دارد که شامل گروه جانبی (R)، هیدروژن (H)، گروه کربوکسیل (COOH) و گروه آمین (NH₂) است، بنابراین هر اسید آمینه (به جز گلیسین) دارای دو آنایومر D و L خواهد بود. پروتئین ها و پپتید های موجود در بدن فقط از نوع اسیدهای آمینه L می باشند. پیوند های دی سولفید (S-S) در بین پپتید ها و پروتئین ها جز پیوند های اصلی است و به عنوان پل دی سولفیدی برای نگه داشتن پروتئین در ترکیب، ایجاد ساختار عملکردی و حفظ پایداری آنها ایجاد می شود. باند های دی سولفید نسبت به گروههای تیول بسیار آبریز هستند. (۱۳/۱۲)

ساختار پروتئین ها و پپتیدها

۲- سنتز پپتید به روش فاز جامد (SPPS) (Solid phase peptide synthesis)

بیشتر محققان روش سنتز فاز جامد پپتید (SPPS) را ترجیح می‌دهند. دو استراتژی **Fmoc** (۹-*fluorenyl*-) و **t-Boc** (methyloxycarbonyl) در سنتز فاز جامد به طور گسترده استفاده می‌شوند. اصول کلی سنتز فاز جامد به این صورت است که اسیدهای آمینه طی مراحل در ماتریکس پلیمر به یکدیگر متصل می‌شوند در نتیجه توالی مورد نظر را ایجاد می‌کند. در پایان فرایند SPPS یک اسید قوی، پیوند بین پلیمر و انتهای C پپتید سنتز شده را می‌شکند و در نتیجه با حذف گروه‌های محافظ زنجیره جانبی، پپتید جدا شده و در نهایت عملیات خالص‌سازی انجام می‌گیرد. روش **Fmoc** نسبت به استراتژی **Boc**، به علت وجود شرایط متعادل‌تر مورد توجه است اما برای سنتز پپتیدهایی با طول بیشتر و پیچیده روش **Boc** کارایی بهتری دارد. (۴۸-۴۹)

با استفاده از روش سنتز فاز جامد، امکان تولید پپتیدها به صورت کاملاً خودکار و یا دستی میسر است. مزایای استفاده از روش سنتز فاز جامد نسبت به سنتز فاز مایع به شرح زیر است:

- (۱) همه واکنش‌ها در یک بستر واحد انجام می‌شوند.
- (۲) نیاز به خالص‌سازی ترکیبات واسطه بعد از هر مرحله سنتز وجود ندارد. مازاد اسید آمینه و مواد شیمیایی مورد استفاده در واکنش می‌توانند از سیستم خارج و فیلتر شوند.
- (۳) به دلیل تکرار شدن مراحل سنتز در روش فاز جامد، امکان مکانیزه کردن فرایند وجود دارد. تنها اشکال این روش غیرممکن بودن حذف محصولات جانبی در حین سنتز می‌باشد. (۱۲)

۳- روش سنتز به کمک ماکروویو

از امواج ماکروویو در سال ۱۹۹۲ جهت تولید پپتیدها استفاده گردید. (۵۲) این فناوری بر اساس یک منبع گرمایش طراحی شده و از طریق اختلاط مولکول‌ها یا یون‌های قطبی تحت تأثیر میدان الکتریکی یا مغناطیسی نوسانی فرایند سنتز را کنترل می‌کند. (۵۰-۵۱) استفاده از فناوری مایکروویو برای سنتز پپتید در فاز جامد

نقش مهمی در سیستم‌های تحویل دارو (به عنوان حامل دارو) با کاربردهای گسترده در پزشکی دارند (۴۶).

روش‌های سنتز پپتیدها

روشهای متعددی برای تولید پپتیدها وجود دارد که بسته به تعداد اسیدهای آمینه می‌توان از تکنیک‌های مختلفی مانند سنتز پپتید در فاز مایع، سنتز پپتید به روش فاز جامد، فناوری تولید به کمک ماکروویو و نو ترکیبی استفاده کرد. پپتیدها سنتز شده به عنوان دارو در تحقیقات با اهداف تشخیص و درمان سرطان، تولید داروهای آنتی بیوتیکی، اپیتوپ مپینگ، تولید آنتی بادی‌ها و طراحی و تولید واکسن مهم هستند و مورد توجه قرار دارند. در حال حاضر روش متداول برای تولید این ترکیبات، سنتز پپتید در فاز جامد است. سنتز شیمیایی یک روش موثر برای تولید اکثر پپتیدهایی است که حاوی ۵ تا ۵۰ زیر واحد متغیر می‌باشند، این فرایند ابتدا در فاز محلول انجام می‌شد اما روش سنتز موازی در سال ۱۹۶۳ توسط Merrifield ارایه شد و در حال حاضر متداول‌ترین سبک سنتز پپتیدها در بستر پلیمر می‌باشد. پپتیدهای بزرگ و پروتئین‌های کوچک با بیش از ۵۰ زیر واحد با روش‌های نو ترکیب تولید می‌شوند (۴۸).

۱- سنتز پپتید در فاز مایع (LPPS) (liquid phase peptide synthesis)

این روش برای اولین بار در سال ۱۹۵۳ جهت سنتز پپتیدهای کوچک با توالی اسید آمینه محدود مورد استفاده قرار گرفته است. مزیت اصلی این روش امکان جداسازی و خالص‌سازی محصولات میانی، پس از هر مرحله سنتز می‌باشد. این روش نسبت به اتصال و ترکیب قطعات شیمیایی به پپتید بسیار انعطاف پذیر است. روش‌های جدید سنتز پپتید در فاز مایع بر اساس گروه‌های واکنش پذیر برای زنجیره‌های جانبی، تغلیظ قطعات برای سنتز مولکول‌های بزرگ و استفاده از اتصال‌دهنده‌های جدید، توسعه یافته است. استفاده از این روش می‌تواند برای سنتز پپتیدهای طولانی‌تر و پیچیده‌تر مشکل ساز باشد اما برای پپتیدهای با توالی کوتاه موثر و قابل استفاده است (۴۸).

روش‌های رایج سنتز را برطرف می‌کند، بلکه سایر ویژگی‌های فرآیند سنتز و بازده پتید سنتز شده را بهبود می‌بخشد (۵۳-۵۱)

۴- روش نو ترکیب

در سالهای اخیر، مهندسی ژنتیک و فناوری‌های پروتئین نو ترکیب راه خود را در سنتز پتید پیدا کرده‌اند. از مزایای این روش نسبت به دیگر روش‌های سنتز پتید می‌توان به سنتز پتیدهایی با پیچیدگی یا طول بیشتر، ساختار فعال بیولوژیکی یا ایمنی زایی بالاتر اشاره کرد. علاوه بر این، دستکاری بیامیزباز و استفاده از کدونهای اضافی و ۴ جفت بازی برای وارد کردن اسیدهای آمینه غیرطبیعی به زنجیره پتیدی، انعطاف‌پذیری بیشتری در طراحی پتید برای روش نو ترکیب ایجاد می‌کند (۵۴). در عین حال در فرآیندهای نو ترکیب طراحی دقیق پروسه و تضمین کیفیت محصول مهم می‌باشد و باید دقت ویژه‌ای در طول مرحله خالص سازی برای اطمینان از فولدینگ صحیح مولکول جهت تولید پتید فعال و بازده مناسب محصول صورت گیرد (۵۵)

یکی از مهم ترین پیشرفت های دهه گذشته در زمینه شیمی پتید است. استفاده از مایکروویو برای سنتز پتید دو مزیت نسبت به شرایط سنتز معمولی دارد. ۱- زمان واکنش به طور قابل توجهی سریعتر و در بسیاری موارد محصول پتیدی با خلوص بالاتر تهیه می شود. در روش مایکروویو افزایش دما می تواند به شکستن زنجیره ها به دلیل ارتباط درون زنجیره ای و بین زنجیره ای کمک کند و امکان دسترسی آسان تر به انتهای در حال رشد زنجیره را فراهم کند.

اگرچه روش سنتز پتید در فاز جامد، در سنتز بسیاری از توالی‌های پتیدی مؤثر است، اما با چالش‌هایی نیز همراه است. در مورد پتیدهایی با ساختار پیچیده، افزایش احتمال تشکیل ساختار ثانویه و ایجاد ممانعت فضایی توسط گروه‌های محافظ از جمله مشکلاتی است که می‌تواند منجر به خاتمه زود هنگام توالی و عدم موفقیت سنتز گردد. برای غلبه بر این چالش‌ها، از روش جایگزین مایکروویو برای سنتز پتید استفاده می‌شود. این فناوری که عموماً با روش سنتز جامد ترکیب می‌شود، نه تنها محدودیت‌های

جدول شماره 1 - مقایسه روش های مختلف سنتز پتید

روش سنتز	مزایا	معایب
فاز مایع	بهترین روش برای تولید پتیدهایی با طول کمتر از ۸ اسید آمینه در مقادیر زیاد تنها یک محصول تولید می شود تولید زیاد به صورت آسان و ارزان قیمت تشکیل واکنش های جانبی به راحتی قابل تشخیص است	خالص سازی دشوار پروسه خیلی قابل کنترل نیست چرخه تولید طولانی به یک مرحله اضافی برای محافظت از انتهای C و اولین اسید آمینه نیاز دارد
فاز جامد	بهترین روش برای پتیدهایی با طول زیاد با مقادیر کم خالص سازی آسان مراحل کاملاً اتوماتیک است چرخه تولید کوتاه	ترکیبی از محصولات تولید می شود هزینه بالای تولید در حجم زیاد به دو مرحله اضافی پیوند و برش نیاز دارد
تکنولوژی مایکروویو	زمان واکنش سریعتر عملکرد و خلوص پتید بهتر برای پتیدهایی که سنتز آنها دشوار می باشد موثرتر است تکرارپذیری بهتر	افزایش احتمال دهیدراتاسیون یا همجوشی با برخی از اسیدهای آمینه تجهیزات گران
روش نو ترکیب	بهترین روش برای سنتز پتیدهای فعال از لحاظ بیولوژیکی و عدم ایمنی زایی امکان سنتز پتیدها در حجم زیاد روشی منعطف در استفاده از اسیدهای آمینه غیر طبیعی	مراحل خالص سازی و جداسازی محصول از میزباز و محیط کشت پیچیده می باشد

طبقه بندی پپتیدها و پروتئین های درمانی

پپتیدهای تولید شده نتایج امیدوارکننده ای را در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده اند و به عنوان مواد دارویی در بازار عرضه شده اند، با این حال مانند هر داروی دیگر یک مرحله چالش برانگیز برای پپتید های دارویی وجود دارد، که باید قبل از اخذ مجوز ورود به بازار، در آزمایشات بالینی، ایمنی و اثر بخشی آنها تأیید شود.

بر اساس کاربرد های پزشکی، پپتیدها و پروتئین ها در ۵ دسته طبقه بندی می شوند:

۱. پروتئین های دارویی با خاصیت آنزیمی یا تنظیم فرآیند سلولی
 - الف) پروتئین هایی که با پروتئین های معیوب تعویض می شوند.
 - ب) پروتئین هایی که باعث افزایش سرعت یک مسیر بیوشیمیایی می شوند.
 - ج) پروتئین هایی که نقش و یا عملکرد جدید دارند.
۲. پروتئین های دارویی با هدف های خاص
 - الف) باعث تداخل با یک مولکول دیگر می شود.
 - ب) باعث انتقال پروتئین و یا ترکیبی دیگر به ناحیه ای خاص از بدن می شود (به عنوان حامل)
۳. واکسن های پروتئینی
 - الف) محافظت کننده از عوامل خارجی خطرناک
 - ب) جهت درمان بیمار یهای خود ایمنی
 - ج) جهت درمان بیماری سرطان
۴. پروتئین هایی با کاربرد تشخیص بیماری

۵. کاربرد به عنوان محصولات بهداشتی

از پروتئین ها و پپتیدها در صنعت دارویی جهت جایگزینی با داروهای شیمیایی، به عنوان آنتی بادی در تهیه واکسن ها، جهت تشخیص بیماری هایی نظیر سل و یا سرطان و حتی در مواد آرایشی و بهداشتی استفاده می شود، از جمله بیماری هایی که داروهای پروتئینی و پپتیدی برای آنها تجویز می شوند می توان به سرطان نقص های متابولیکی مثل دیابت، چاقی و دیگر نقایص بالینی نظیر آلرژی، بیماری های قلبی عروقی، بیماری های عفونی مثل HIV، هپاتیت، بیماری های دستگاه گوارش، بیماری های پوستی و بیماری های دستگاه ادراری اشاره کرد، استفاده از پپتیدها به عنوان درمان با گذشت زمان تکامل یافته و همچنان با تغییر در الگوهای توسعه دارو و روش های درمان، تکامل می یابد (۱۴)

توسعه پپتیدها با توجه به کوچک بودن این مولکولها نسبت به آنتی بادی ها و پروتئین های دیگر به عنوان یک بستر درمانی دیگر مطرح شده؛ بنابراین، تحقیقات همچنین بر روی روش های رهایش جدید متمرکز شده اند تا بتوانند پپتیدهای جدید را تکمیل کنند. بحث گسترده ای در مورد مزایا و مضرات هر یک از این تکنیک ها متناسب با انواع این پپتیدها بررسی شده است، اما جزئیات برخی از مطالعات که از این روش های امیدوارکننده استفاده کرده اند آورده شده است، (۱۵) در جدول (۱) اسامی داروهای پپتیدی نام برده شده براساس تاییده FDA سازمان غذا و داروی امریکا و همچنین جزییاتی از طریقه ی مصرف و رهایش داروها و نوع درمان بیمای بیاز شده است. (۴۸)

جدول (۲): برخی از داروهای تجاری پپتیدی مورد تایید سازمان غذا و داروی امریکا (FDA Drug bank)

پپتید	تایید FDA	مسیر درمان
Abarelix	2003	سرطان پروستات
Anidulafungin	2006	ضد قارچی
Atosiban	1948	زایمان زودرس
hCG	1976	القای بارداری در زنان
Bacitracin	1948	عفونت چشم (باکتری های گرم منفی)
Bentiromide	1983	کمبود برون ریز پانکراس
Bivalirudin	2000	ضد انعقاد خون
Bleomycin	1973	سرطان
Bortezomib	2003	اختلال میلوم

Capreomycin	1971	انتی بیوتیک
Carbetocin	1997	خونریزی پس از زایمان
Carfilzomib	2012	اختلال میلوم چندگانه
Caspofungin	2001	ضد قارچی
Cetorelix	2000	القای تخمک گذاری
Cobicistat	2012	HIV عفونت
Colistin	1962	انتی بیوتیک
Goserelin	1997	سرطان پستان و سرطان پروستات
Corticotropin	1996	تشخیصی
Corticotropin	1952	تشخیصی
Dactinomycin	1964	انتی بیوتیک
Degarelix	2008	سرطان پروستات
Depreotide	1999	تشخیصی
Insulin	1920	قند خون بالا
Corticotropin (ACTH)	1950	تشخیصی عملکرد غده فوق کلیوی و درمان اسپاسم میوکلونیک
calcitonin	1983	درمان کمکی پوکی استخوان
Oxytocin	1955	القای انقباضات رحمی و زایمان
Vasopressin	1962	فشار خون
Octreotide	1998	اکرومگالی
Leuprorelin	1995	سرطان پروستات
Atosiban	2000	تاخیر انداختن زایمان زودرس
Insulin glargine	2000	انسولین طولانی اثر جهت کنترل قند خون
Aviptadil	2000	اختلال نعوظ
Carbetocin	2001	کنترل خونریزی پس از زایمان
Teriparatide	2002	درمان پوکی استخوان
Enfuvirtide	2003	HIV 1- درمان ترکیبی برای درمان
Mifamurtide	2009	استئو سارکوما
Romiplostim	2008	ترومبوسیتوپنی
Liraglutide	2010	دیابت نوع 2
Tesamorelin	2010	کاهش لیپویدستروفي مرتبط با ایدز
Icatibant	2011	حملات حاد انژیوادم ارثی
Peginesatide	2012	کم خونی مرتبط با بیماری مزمن کلیوی
Pasireotide	2012	کوشینگ

Linaclotide	2012	سندرم روده تحریک پذیر
Lucinactant	2012	سندرم دیسترس حاد تنفسی
Teduglutide	2012	سندرم روده کوتاه و سوء جذب مواد مغذی
Daptomycin	1997	انتی بیوتیک
Ziconotide	2014	تسکین درد
Albiglutide	2014	دیابت نوع 2
Dulaglutide	2014	دیابت نوع 2
Glatiramer	2015	مولتیپل اسکلروز
Nesiritide	2001	بیماری قلبی و عروقی
Leuprolide	1985	سرطان پروستات
Enfuvirtide	2003	ایدز
Exenatide	2005	دیابت نوع 2
Pramlintide	2004	دیابت نوع 1 و 2
Ixazomib	2015	درمان مولتیپل میلوما
Insulin degludec	2015	انسولین طولانی اثر برای دیابت نوع 1 و 2
Lixisenatide	2016	دیابت نوع 2
Macimorelin	2017	کمبود هورمون رشد
Plecanatide	2017	ملین و یبوست مزمن ایدیوپاتیک
Etelcalcetide	2017	هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه
Abaloparatide	2017	پوکی استخوان
Semaglutide	2017	دیابت نوع دو و چاقی
Angiotensin II	2017	افزایش فشار خون
Lutetium Lu 177 dotatate	2018	تومورهای عصبی غدد درون ریز گوارشی گیرنده مثبت سوماتوستاتین
Afamelanotide	2019	فتودرماتیت گاهش سمیت نوری به پروتوپورفیری اریتروپوئیتیک
Polatuzumab vedotin	2019	انتشار لنفوم سلول B
Edotreotide gallium Ga-68	2019	تشخیص تومورهای نورواندوکراین مثبت گیرنده سوماتوستاتین
Bremelanotide	2019	بیش فعالی جنسی زنان
Enfortumab vedotin	2019	سرطان پیشرفته یا متاستاتیک اوروتلیا
Bremelanotide	2019	اختلال میل جنسی کم فعال
Setmelanotide	2020	کنترل وزن در چاقی مزمن
Vosoritide	2021	تقویت رشد استخوان در کودکان مبتلا به اکندروپلازی
Melphalan flufenamide	2021	مولتیپل میلوما
Voclosporin	2021	نفزیت لوپوسی

Pegcetacoplan	2021	هموگلوبینوری
Dasiglucagon	2021	هیپوگلیسمی
Flutemetamol (18F)	2021	تشخیصی رادیو دارو
Difelikefalin	2021	خارش مرتبط با بیماری مزمن کلیوی
Odevixibat	2021	خارش در بیماران مبتلا به کلستاز داخل کبدی
Tisotumab vedotin	2021	سرطان متاستاتیک دهانه رحم
Loncastuximab tesirine	2021	لنفوم های عود کننده و مقاوم به سلول B

کاربردهای درمانی پپتید

سرطان، واکسن و دارو

با وجود پیشرفت بسیار زیاد در تشخیص و درمان سرطان بیماری های توموری یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. بیشتر دارو های ضد سرطان در حال حاضر فاقد ویژگی اختصاصی هستند و باعث عوارض جانبی قابل توجهی می شوند و استفاده بالقوه از پپتیدها در معالجه سرطان مهیج است، از پپتیدها برای تولید داروهای تقویت سلول هدف قرار داده سلول سرطان و واکسیناسیون استفاده می شود.

واکسیناسیون یک مکانیسم برای درمان های پپتیدی است زیرا برای بیماران باید ایمنی فعال در برابر سرطان ایجاد کنند و از این طریق از عود بیشتر جلوگیری می کند. واکسنهای مصنوعی پپتیدی براساس این ایده طراحی و تولید شده اند که سلولهای سرطانی اپی توپهایی روی سطح خود را نشان می دهند که در سلولهای عادی وجود ندارد. آزمایشات بالینی قبلاً با استفاده از واکسنهای پپتید مصنوعی به آنتی ژنهای مختلف تومور انجام شده است که هیچ سمیتی مشاهده نشده است (۲۳/۲۲) علاوه بر این، روشهای جدیدی، از جمله استفاده از پروتئین های انتقال خون و پپتیدها برای تحویل داروهای داخل سلولی، توسعه یافته است. این پیشرفت ها باعث تحویل نسل جدید داروهای ضد سرطان می شوند (۲۴) از این رو، جستجوی مواد و داروهای ضد سرطان جدید بسیار مهم است. در میان آنها، پروتئین های باکتریایی و پپتیدها یک گروه امیدوارکننده از ترکیبات فعال زیستی و داروهای ضد سرطان احتمالی هستند. برخی از آنها، از جمله آنتی بیوتیک های ضد سرطان (اکتینومایسین D، بئومایسین، دوکسوروبیسین،

میتومایسین C) و سم دیفتری، در حال حاضر در معالجه سرطان استفاده می شوند. (۲۵)

توسعه درمان های هدفمند و ایمونوتراپی به طور قابل توجهی میزان بقا را در بیماران سرطانی بهبود بخشیده است. درمان هدفمند سلول های سرطانی با بهره مندی از مولکول های ویژه یا مسیرهای سیگنالی خاص در روی سلول های تومور انجام می پذیرد (۵۶).

داروهای ایمونوتراپی مستقیماً به سلولهای تومور حمله نمی کنند، اما سیستم ایمنی بدن بیمار را تنظیم می کنند و با هدف قرار دادن مولکولهای کنترل ایمنی به سلولهای تومور حمله می کنند (۵۷). پپتیدها در زمینه تشخیص و درمان تومور به دلیل اندازه کوچک، میل ترکیبی بالا، اصلاح آسان و ایمنی زایی کم مورد توجه قرار گرفته اند. برخی از پپتیدهای اصلاح شده نیز پایداری خوبی از خود نشان داده اند. به عنوان مثال Carvajal و همکاران استفاده از پپتیدهای پایدار مارپیچ الفا را به عنوان مهارکننده MDM۲ و MDMX برای درمان سرطان وابسته به p۵۳ توسعه دادند (۵۸-۵۹)

پپتیدها را می توان در درمان تومور به چهار روش اصلی به کار برد: (۱) پپتیدها به عنوان پروب برای تشخیص و تصویربرداری تومور با نشاندار کردن آنها توسط ایزوتوپ های رادیویی، رنگ ها یا دیگر برچسب های مولکولی (۲) استفاده از نانومواد همراه با پپتید برای درمان تومور؛ (۳) استفاده از واکسن های پپتیدی برای فعال کردن سیستم ایمنی برای پیشگیری؛ و (۴) استفاده از پپتیدها به تنهایی به عنوان داروهای هدفمند (۶۰-۶۲) اگرچه بسیاری از پپتیدها اثرات ضد توموری امیدوارکننده ای را در مطالعات پیش بالینی و بالینی نشان داده اند. در حال حاضر تنها دو پپتید برای درمان تومورها

داروهای پپتیدی ضد درد (مسکن‌ها)

احساس درد مسئله اصلی بسیاری از بیماری‌هاست و از جهت سلامت اجتماعی، روانی و جسمی اثرات مخرب بر افراد دارد. اثر کم و عوارض جانبی داروهای ضد درد، نیاز به بررسی ترکیبات جدید تسکین دهنده را ایجاد کرده است. کانال‌های یونی، رسپتورها و ملکول‌هایی همچون نیتریک اسید در مسیرهای درد درگیر هستند. مطالعات زیادی برسموم حیوانات و حشرات نشان داده است که بسیاری از این سموم حاوی مولکول‌های کوچک با خواص درمانی و اثرات ضد درد هستند. پپتیدهای مسکن کارآمدی از زهر عقرب، مار، عنکبوت، حلزون دریایی و سایر موجودات جدا شده‌اند که اثر مهارکننده برای کانال‌ها و مولکول‌های درگیر درد نشان داده‌اند. از این قبیل داروها می‌توان به زیکونوتید (Ziconotide) اشاره کرد که یک فرم سنتزی از پپتیدهای امگا کونوتوکسین می‌باشد که از حلزون دریایی (*Conus magus*) به دست آمده است. این توکسین مانع آزاد شدن موادی شبیه گلوتامات، پپتیدهای وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP) و سوبسترای P در مغز و طناب نخاعی شده و باعث تسکین درد می‌شوند. (۲۹) اثرات ضد دردی این دارو در تسکین بیمارانه سرطانی و ایدزی می‌باشد و در تسکین درد بیماری‌های متاستاتیک و موضعی موثر است. درجه تأثیر این توکسین تحت تأثیر سن، جنس و وضعیت بیماراست و برای بیمارانی که به مورفین مقاوم هستند موثر است (۳۰-۳۹-۲۹) از پپتیدهای ضد درد دیگر می‌توان به نروتوکسین‌ها اشاره کرد که گروهی از پپتیدهای نوروتوکسیک جداسازی شده از عنکبوت چینی (*Haploelma schmidtii*) هستند و با تأثیر بر روی کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و کلسیمی باعث کاهش درد می‌شوند. (۳۱-۳۹-۲۹)

داروهای پپتیدی قلبی عروقی

شایع‌ترین دلیل بستری در بیمارانه مبتلا به نارسایی قلبی - عروقی به دلیل اختلال عملکرد سیستم‌تولیک بطن چپ است. در چنین بیمارانی غالباً علائم به صورت خستگی با افتادگی کاردیاک ورید و فشار کم قلبی همراه است. معمولاً درمان این بیمارانه با استفاده از داروهای تزریقی داخل وریدی، به عنوان تسکین سریع علائم، کاهش فشارهای قلبی - عروقی و افزایش بازده قلبی صورت می‌گیرد. پپتیدهای ناتیپورتیک (NPs) هورمون‌های تولید شده توسط قلب هستند. آنها به بدن کمک می‌کنند تا مایعات را حذف کنند،

تأیید شده است، میفامورتاید (Mifamurtide) برای تومور بدخیم استخوانی (استئو سارکوما) و کارفیلزومیب (Carfilzomib) از نظر ساختاری تتراپپتیدیل اپوکساید تغییر یافته و آنالوگ اپوکسومیسین است برای میلوما چندگانه استفاده می‌شوند. تحقیق در مورد استراتژی‌های درمانی شامل پپتیدهای درمانی برای تومورهای شایع تر، مانند سرطان ریه و سرطان معده، هنوز ادامه دارد. (۶۳-۶۴)

داروهای پپتیدی ضد میکروبی

امروزه مقاومت دارویی میکروبی به یک مشکل جدی تبدیل شده است. مصرف مکرر و استفاده غیر ضروری از آنتی بیوتیک‌ها و همچنین ژن‌های مقاومت از مهمترین عواملی هستند که میکروارگانیسم‌ها را در برابر آنتی بیوتیک‌های معمولی مقاوم می‌کنند. تعداد زیادی از داروهای ضد میکروبی که با موفقیت در پیشگیری و اهداف درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اکنون بی‌اثر هستند. بنابراین، مولکول‌های جدیدی برای معالجه بیماری‌های مختلف مورد مطالعه قرار می‌گیرند. برخی از این مولکول‌ها ترکیبات ساختاری مبتنی بر پپتیدها هستند، به عنوان مثال آنتی بیوتیک‌های پپتید درون‌زا و به طور طبیعی آنالوگ‌های مصنوعی یا مولکول‌های طراحی شده آنها با استفاده از روابط کمی با ساختار خاص طراحی شده‌اند. صنعت داروسازی با تلاش برای بهره‌برداری از مزایای بیشمار پپتیدهای ضد میکروبی از قبیل، سمیت کم و تجمع کم در بافت‌ها، در حال توسعه آنها به عنوان داروهای تجاری در دسترس هستند و به این منظور آزمایش‌های بالینی در حال انجام است. (۲۶) پپتیدهای ضد میکروبی، رد زمره آنتی بیوتیک‌های قدرتمند، خاص و گسترده‌ای هستند که نشان دهنده نسل جدید داروهای ضد میکروبی است و نشان داده شده است که باکتری گرم منفی و گرم مثبت، ویروس‌ها و قارچ‌ها را از بین می‌برد. (۲۷) از جمله داروهای ضد میکروبی تجاری شده داپتومایسین (Daptomycin) (یک پلی پپتید جدا شده از *Streptomyces roseosporus*) است این دارو طبقه‌ای از داروهای ضد میکروبی موسوم به پپتولیدها می‌باشد (آنتی بیوتیک لیپوپپتید اسید) و فعالیت ضد باکتری داپتوماسین تحت تأثیر pH و غلظت کلسیم یونیزه شده است. این دارو در برابر طیف گسترده‌ای از باکتری‌های گرم مثبت هوازی و بی‌هوازی، مثل استافیلوکوکوس اورئوس مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۸)

از مزایای مهم پپتیدهای آرایشی می‌توان به عملکرد اختصاصی و سازگاری زیستی آنها اشاره کرد. ولیکن گرانی قیمت محصولات، دشواری انتقال از پوست (transdermal) و پیچیدگی آزاد سازی (release) پپتید از محصول بدلیل تداخل با سایر اجزای فرمولاسیون از چالش‌های اصلی آنها می‌باشد. (۷۳) امروزه بیش از ۳۰ نوع پپتید بهداشتی به عنوان عامل ضد پیری پوست معرفی شده که بعضاً در فرآورده‌های آرایشی و بهداشتی استفاده می‌شود. پپتیدهای آرایشی موضعی اساساً به سه دسته اصلی شامل مهارکننده‌های میانجی گره‌های عصبی (neurotransmitter inhibitor peptides)، پپتیدهای حامل (carrier peptides) و پپتیدهای سیگنالی (signal peptides) تقسیم می‌شوند. به علاوه دو دسته فرعی نیز برای پپتیدها وجود دارد که شامل پپتیدهای مهارکننده آنزیمی (enzyme inhibitor peptides) و پپتیدهای مشتق از هضم پروتئین می‌باشند (۷۴-۷۵). رشد فوق‌العاده بازار محصولات مراقبت از پوست در سالهای اخیر، نقش محصولات آرایشی در داشتن پوستی سالم و جوانتر را در میاز سایر جنبه‌های کمک‌کننده در سلامت هر فرد به وضوح نشان داده است. برای نیل به این هدف محصولات آرایشی-بهداشتی حاوی مواد فعال مانند پپتیدها بسیار امیدوارکننده به نظر می‌رسند.

صنعت پپتیدهای دارویی

در حال حاضر داروی پپتیدی تأیید شده در ایالات متحده، اروپا و ژاپن وجود دارد و مورد استفاده قرار می‌گیرد، بیش از ۱۵۰ مورد از این داروها در مرحله توسعه بالینی و ۲۶۰ مورد آنها در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارند (۳۴). طی یک دهه گذشته، از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۹ (آخرین بروزرسانی ۱۲-۱۲-۲۰۱۹)، از کل ۳۷۲ مولکول جدید (New Molecular Entity) (NME) ۱۸ داروی پپتیدی مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) داروی پپتیدی بوده است. همچنین در بررسی‌ها مشخص شده که از مجموع ۲۳۵ داروی تأیید شده طی سالهای ۲۰۰۰-۲۰۰۹ نیز ۱۸ پپتید دارویی وجود داشته است جدول ۳ (۳۵). تعداد مجوزهای پپتیدهای دارویی اتحادیه اروپا، مشابه ایالات متحده است و داروهای پپتیدی تأیید شده، در ایالات متحده و اروپا همپوشانی دارند.

عروق خونی را شل کنند، و سدیم را وارد ادرار نمایند. هنگامی که قلب آسیب‌دیده است، بدن ناتریورتیک‌های بیشتری را به منظور تلاش برای کاهش فشار روی قلب آزاد می‌کند پپتید ناتریورتیک مغز (نوع B) در میوکارد بطنی تولید می‌شود، سطح آن در بیماران با نارسایی قلب افزایش می‌یابد که برای درمان این بیماری می‌تواند به تزریق سیستمیک نسیریتید (Nesiritide) استفاده کرد، نسیریتید یک پپتید نوترکیب با ۳۲ اسید آمینه مشتق شده از پپتید ناتریورتیک مغز انسان است و در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی منجر به اقدامات همودینامیک از جمله گشادی شریانی و ورید، افزایش دفع سدیم، سرکوب رنین آنژیوتانسین-آلدوسترون و سیستم‌های عصبی سمپاتیک می‌شود. (۳۲)

پپتیدهای آرایشی

پیشرفت‌های تحقیقاتی در فرآورده‌های مولکولی و بیوشیمیایی شامل بهبود زخم و پیری پوست منجر به توسعه مواد آرایشی نوآورانه‌ای شده است که به پپتیدها، پروتئین‌ها برای افزایش سلامت پوست متکی هستند (۶۶). ورود پپتیدها به حوزه آرایشی در سال ۱۹۷۳ توسط Pickart و معرفی پپتید مصنوعی GHK به عنوان یک سیگنال پپتید افزایش دهنده تولید کلاژن و یک پپتید حامل کمپلکس با مس صورت پذیرفت (۶۷). امروزه صنایع بهداشتی جهت تولید محصولات کارآمدتر ضد پیری پوست نیازمند استفاده از عوامل زیست فعال مختلف از جمله پپتیدها، فاکتورهای رشد و آنتی اکسیدانها (antioxidants) می‌باشد. به این فرآورده‌ها cosmeceutical اطلاق می‌شود. در این میان پپتیدها به دلیل دارا بودن اثرات شگرفی در زمینه جواز سازی پوست، ضد پیری و بهبود چین و چروک پوست از اهمیت بسزایی برخوردارند.

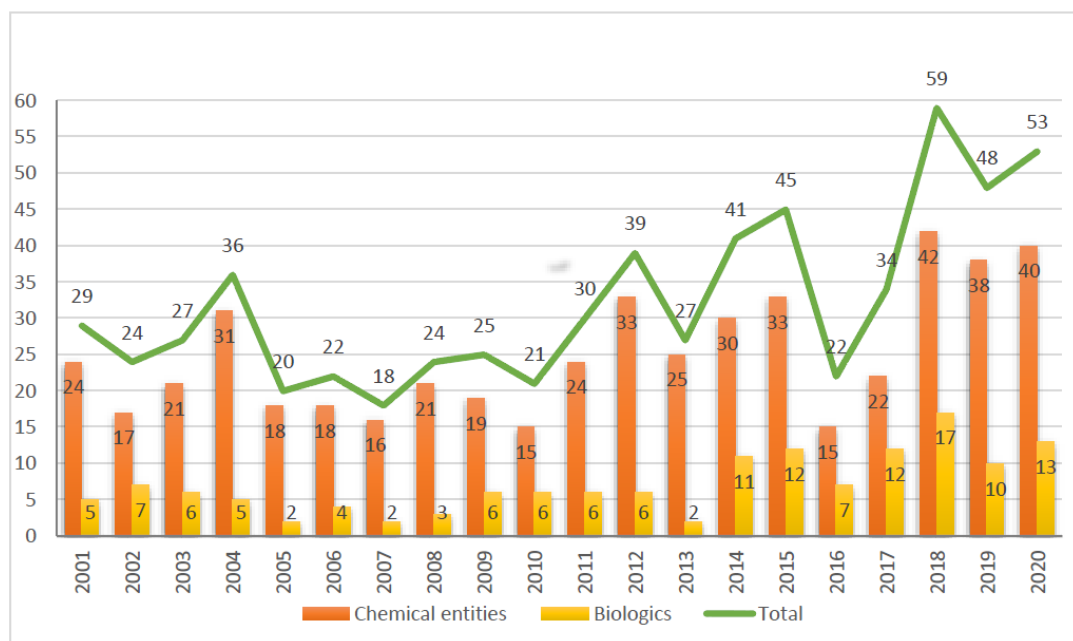
این پپتیدها کوتاه و پایدار انتقال مواد، تعدیل پوست و فعالیت‌های بیولوژیکی را به آسانی در پوست سنتز می‌کند (۶۸-۶۹) در دو دهه گذشته طیف وسیعی از پپتیدهای مصنوعی با توالی کوتاه که نقش مهمی در سنتز ماتریکس خارج سلولی، رنگدانه‌ها، مهار رادیکال‌های آزاد، تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها توسعه یافته‌اند. امروزه این پپتیدها برای تحریک کلاژن بهبود زخم، صاف کردن چین و چروک‌های پوست و همچنین اثرات آنتی اکسیدانته، ضدباکتریایی و سفیدکنندگی پوست استفاده می‌شوند (۷۰-۷۱-۷۲).

پیتیدی فعال در این ۱۰ سال اخیر توسط EMA تأیید شده است. تعداد مجوزهای اصلی محصولات دارویی برای استفاده انسانی برای سال‌های ۲۰۱۰ الی ۲۰۱۹، ۷۵۸ و برای دهه قبل یعنی سال‌های ۲۰۰۰ الی ۲۰۰۹، ۴۷۶ دارو است (۷۶)

آژانس داروهای اروپایی (European Medicines Agency) (EMA) طی سال‌های ۲۰۱۰ الی ۲۰۱۹، هجده داروی پیتیدی را تاییده کرده، دو مورد از آن‌رد شده و ۱۶ داروی

جدول (3) روند رشد دارو ها و پیتید های دارویی مورد تائید سازمان غذا و دارو امریکا و اروپا طی 20 سال گذشته

Decade	Peptide drug approvals		All drug approvals	
	US	EU	US(NMEs)	EU
2010-2019	18	18	372	758
2000-2009	18	16	235	476



نمودار شماره ۲ - مجوز FDA برای داروهای شیمیایی و پیتیدی و پروتئینی برای دو دهه اخیر (۷۶)

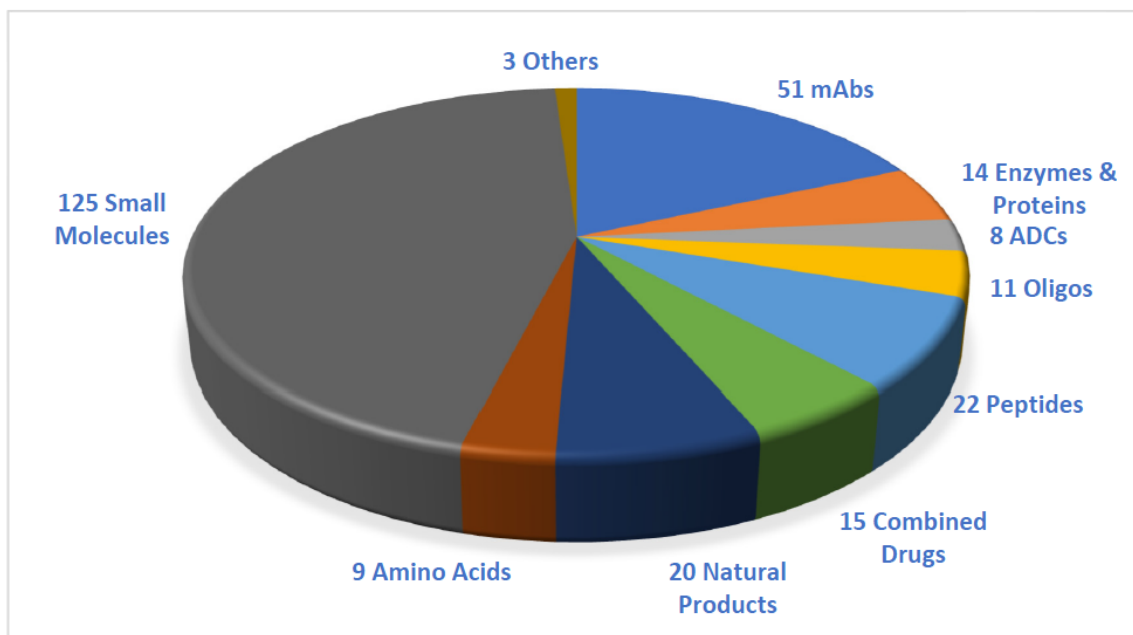
ترتیب ۴۰، ۳۸ و ۴۲ در سال‌های ۲۰۲۰، ۲۰۱۹ و ۲۰۱۸ و ۱۳، ۱۰ و ۱۷ داروی بیولوژیک در سال‌های ۲۰۲۰، ۲۰۱۹، ۲۰۱۸ را تشکیل می‌دهند. (نمودار ۲) داروهای بیولوژیک همچنان کمی بیش از ۲۵ درصد از کل داروهای پذیرفته شده توسط FDA را تشکیل می‌دهند. سال ۲۰۱۴ به علت دو رقمی شدن تعداد داروهای بیولوژیک، سال متفاوتی قلمداد می‌شود. از آن زمان از مجموع ۳۵۲

در سال ۲۰۲۱، مرکز ارزیابی و تحقیقات داروی سازمان غذا و دارو (CDER) ۵۰ داروی جدید را تأیید کرده است که در ادامه حفظ روند رو به رشد را دارد که در سال ۲۰۱۸ با ۵۹ دارو شروع و در سال‌های ۲۰۱۹ و ۲۰۲۰ به ترتیب با ۴۸ و ۵۳ داروی جدید (۲۱۰) داروی جدید در طی ۴ سال) ادامه یافت. از ۵۰ داروی تایید شده در سال ۲۰۲۱، ۳۶ داروی شیمیایی جدید (NCEs) و همچنین به

در مجموع ۲۷۸ داروی جدید توسط سازمان غذا و دارو (FDA) از سال ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۱ تایید شده است. که از این تعداد ۲۲ داروی پپتیدی و ۹ داروی آمینو اسیدی می باشد (۷۷) نمودار شماره ۳

دارو، ۹۶ داروی بیولوژیک تایید شده است، بنابراین نرخ رشد داروهای بیولوژیک نزدیک به ۲۷ درصد است. نکته حایز اهمیت تنوع زیاد داروهای پپتیدی در سال ۲۰۲۱ است تقریباً ۲۰ درصد از داروهای تایید شده در این سال پپتیدها هستند. بر اساس داده ها

نمودار شماره ۳- طیف داروهای تایید شده از سال ۲۰۱۶ الی ۲۰۲۱



Abbott توسعه یافته، برای معالجه سرطان پروستات تجویز می شود، فروش جهانی آن بیش از ۲/۳ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۱ بود. علاوه بر این، Insulin glargine با برند Lantus که توسط شرکت سانوفی معرفی شده در سال ۲۰۱۳ فروش ۷/۹ میلیارد دلار داشته است. (۳۶)

توسعه داروهای پپتیدی با ظهور قرن ۲۱ وارد عصر جدیدی شده است به طوریکه از سال ۲۰۰۰ الی ۲۰۲۱ چهل و چهار داروی پپتیدی غیرانسولینی در سراسر جهان تایید شده است (جدول ۲ و ۳) داروهای پپتیدی با فروش جهانی بیش از ۷۰ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۹، بخش قابل توجهی از بازار دارویی را به خود اختصاص داده است که نسبت به سال ۲۰۱۳ بیش از دو برابر افزایش یافته است (۷۸-۷۹)

مزایای اقتصادی و آینده ی داروهای پپتیدی

پیشرفت علوم همواره به عنوان ابزاری قدرتمندی در جهت ایجاد آسایش و آرامش روز افزون بشریت و با رویکرد ایجاد ارزش افزوده در حوزه های مختلف صنعت و اقتصاد بوده است. علی رغم دغدغه شرکت های داروسازی در جهت بالا بردن سلامت جامعه، تمایل به مشارکت در این امر از طریق توجیح اقتصادی و درآمدزایی فراهم می گردد. در دهه های اخیر با توسعه فناوری های هابی مانند نوترکیبی و سنتز پپتیدها در زمینه داروهای زیست فناوری مانند پپتیدها و پروتئین ها این امر محقق گردیده است. طی یک دهه گذشته، پپتیدهای دارویی طیف گسترده ای از کاربردهای پزشکی و بیوتکنولوژی را به خود اختصاص داده اند و حیطه تحقیقات پپتیدهای دارویی در حال گسترش سریع می باشد برای مثال داروی پپتیدی Leuprolide با برند Lupron که توسط شرکت

طی یک دهه گذشته، پپتیدها طیف گسترده‌ای از کاربردها در زمینه پزشکی و بیوتکنولوژی را بدست آورده‌اند و در حال حاضر به دلایل تجاری حیطه تحقیقات پپتیدهای دارویی به سرعت در حال گسترش هستند. حدود ۷۵ درصد از داروهای پپتیدی موجود در بازار، فروش جهانی بیش از ۱ میلیارد دلار را بدست آورده است (۸۱) ارزش این بازار در سال ۲۰۰۳ معادل ۵/۳ میلیارد دلار بوده که در سال ۲۰۰۵ به ۸ میلیارد دلار و در سال ۲۰۱۱ به ۱۴/۱ میلیارد دلار رسیده است. بنابراین انتظار می‌رود بازار پپتیدهای دارویی در پلایان سال‌های ۲۰۱۸ و ۲۰۲۴ به ترتیب ۲۵/۴ میلیارد دلار و ۴۶/۶ میلیارد دلار باشد (۸۲)

اقتصاد پپتیدهای دارویی در صنعت دارویی ایران

با توجه به بازار بزرگ پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی در جهان و با در نظر گرفتن تعداد قابل توجه نیروی انسانی متخصص کشور در حال حاضر این حوزه مهم ظرفیت بالقوه‌ای در ایجاد اشتغال و کمک به تولید ملی را دارا است. تعداد ۱۹ پپتید دارویی با ۳۳ دز مختلف در لیست دارویی ایران وجود دارد که ارزش ریالی فروش آنها هر ساله رو به افزایش است. فروش پپتیدهای دارویی در ایران در سال ۱۳۹۸ مبلغی بیش از هفت هزار میلیارد ریال و در سال ۱۳۹۹ مبلغی بیش از ۹ هزار میلیارد ریال بوده است (جدول شماره ۳). بنابراین بررسی محصولات پپتیدها، انتخاب و ورود به عرصه تولید آنها امری مهم و ضروری خواهد بود. همچنانکه در سایر کشورها صنایع داروسازی به توسعه و تولید این محصولات توجه ویژه‌ای دارند. (۸۳)

با توجه به گزارش گروه Njardarson دانشگاه آریزونا از ۲۰۰ داروی برتر پر فروش در سال ۲۰۱۹، تعداد ۱۰ داروی پپتیدی غیرانسولینی بوده است. نکته حائز اهمیت اینکه سه داروهای پپتیدی پر فروش این لیست همگی آنالوگ‌های GLP-۱ برای درمان دیابت نوع ۲ بودند. Dulaglutide با برند Trulicity با فروش ۴.۳۹ میلیارد دلار در رتبه ۱۹، Liraglutide با برند Victoza با فروش ۳.۲۹ میلیارد دلار در رتبه ۳۲ و Semaglutide با برند Rybelsus با فروش ۱.۶۸ میلیارد دلار در رتبه ۸۳ قرار گرفتند (۸۰). در حالی که پپتیدها تنها کسری از فروش جهانی دارو را تشکیل می‌دهند، با افزایش ابتلا به بیماری‌های متابولیک و سرطان در جهان و با پیشرفت فناوری، تقاضا برای داروهای پپتیدی همچنان به رشد خود ادامه خواهد داد. سرعت رشد دو برابری بازار پپتیدهای درمانی نسبت به داروهای شیمیایی، بیانگر اهمیت و آینده روشن آن در جهت درمان و ارزش اقتصادی است. بازار داروهای پپتید نیز دو برابر سریعتر از بازار داروهای شیمیایی در حال رشد است. در حال حاضر، بیش از ۷۰ داروی پپتید تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در بازار وجود دارد و انتظار می‌رود این مقدار به میزان قابل توجهی رشد کند، حدوداً ۱۵۰ داروی پپتیدی در کارآزمایی‌های بالینی و بیش از ۵۰۰ پپتید درمانی، در مرحله مطالعات پیش بالینی قرار دارند. (۳۶) داروهای پپتیدی به دلیل موفقیت در معالجه برخی بیماری‌های انسانی به کار گرفته شده‌اند با رفع محدودیت‌های مربوط به فرمولاسیون و بهینه‌سازی دارورسانی برای استفاده از پپتیدها (رفع مشکل دریافت به روش خوراکی)، فصل جدیدی برای داروهای پپتیدی در آینده ایجاد خواهد شد. (۳۷)

جدول شماره ۳- فروش داروهای پپتیدی موجود در بازار ایران

ردیف	نام دارو	فروش ریالی سال ۹۹	فروش ریالی ۱۴۰۰	فروش ریالی ۱۴۰۱
1	hCG	398,608,541,748	724,081,380,130	6.738.449.922.825
2	Cetorelix	194.750.002.515	351,684,843,912	378.077.479.996
3	Somatostatin	---	20,026,000	----
4	Caspofungin	287,469,601,768	579,406,591,000	706.467.009.784
5	Dactinomycin	50,271,404,000	30,208,643,160	71.401.660.808
6	Eptifibatide	5,713,371,766	45,408,320,942	127.142.212.220
7	Ganirelix	9,667,269,302	70,055,220,879	175.914.114.000
8	Octreotide	358,595,751,840	374,809,649,823	557.078.660.937

9	Oxytocin	296,148,913,500	338,233,181,400	485.870.191.208
10	Calcitonin	117,728,065,178	123,798,195,881	125.678.340.549
11	Teriparatide	292,626,781,728	745,787,501,360	1.448.507.726.400
12	Urofollitropin	18,407,909,500	49,564,386,038	137.573.584.700
13	Somatropin	3,607,810,672,895	5,639,659,923,453	8.032.137.834.735
14	Triptorelin	1,810,476,642,750	3,220,894,429,299	5.807.982.641.948
15	Bleomycin	2,969,897,013	27,194,184,227	30.686.932.900
16	Bortezomib	670,211,006,332	735,705,578,719	1.249.365.626.550
17	Goserelin	251,906,954,800	539,940,503,635	2.069.010.026.000
18	Liraglutide	1.007.099.051.032	935,761,660,959	2.381.166.240.000
19	Exenatide	-----	-----	-----
20	Insulin glargine	2,414,939,775,462	3,378,104,300,882	10.392.690.762.308
21	Insulin	6,646,726,274,553	10,433,569,300,376	22.859.189.678.457
22	Glatiramer	1,219,063,710,687	1,382,295,101,044	1.833.675.412.952
23	Vasopressin	----	4,313,803,000	7631929210
24	Romiplostim	307,936,663,026	537,823,557,495	1.397.560.175.900
25	مجموع فروش	18,767,279,207,848	30,268,320,283,614	67.013.258.164.387

بررسی برنامه های درمانی و زیست پزشکی هستند (۸۴) باتوجه به رشد داروهای پپتیدی در سال های اخیر در جهان و داشتن مزیت های فراوان آنها در درمان انواع بیماری ها و حتی در زمینه های پوست و با توجه به عملکرد بالا و به صرفه بودن در تولید و سودآوری بسیار برای شرکت های دارو سازی، کشور ما نیز توانسته گام های بزرگی در تولید و رشد این محصولات بردارد و پیش بینی می شود در صورت حمایت های مستمر از استعداد ها و نخبگان کشور در این زمینه و همچنین حمایت های شرکت های دارو سازی بتوانیم در سال های پیش رو به موفقیت های بزرگی در عرصه تولید محصولات پپتیدی دست پیدا کنیم و همچنین مانع از خروج ارز از کشور شده و به پشتوانه ی علمی داخل کشور بصورت گسترده به صادرات دارو نیز بپردازیم. پپتیدها در سالهای اخیر به دلیل ویژگی های بیوشیمیایی متمایز و پتانسیل درمانی خود، به دسته ای از عوامل درمانی منحصر به فرد تبدیل شده اند. اگرچه پپتیدها در برخی جنبه ها از مولکولهای کوچک و بیولوژیک های بزرگ بهتر عمل می کنند، اما به دلیل محدودیت های ذاتی اسیدهای آمینه، مانند نفوذناپذیری در غشاء و پایداری ضعیف در داخل بدن نیاز به مطالعات مناسب جهت فرمولاسیون دارند. تحقیقات گسترده ای در زمینه کشف، تولید و بهینه سازی داروهای پپتیدی به منظور غلبه بر این معایب انجام

از لحاظ تاریخ تایید سازمان غذا و داروی امریکا تنها Liraglutide با ۲۰۱۰ و Romiplostim با تاییدیه ۲۰۰۸ جدیدترین داروی پپتیدی است که وارد لسیت دارویی ایران شده است

بحث و نتیجه گیری

از پپتیدها بعنوان داروهای استراتژیک قرن آینده نام برده می شود. این خانواده از ترکیبات دارای خواص دارویی گسترده و متنوعی می باشند. در حال حاضر تعداد زیادی از این ترکیبات در داخل کشور جهت درمان بیماری های مختلف مورد استفاده قرار می گیرند. این نوع داروها از جنبه های زیادی نسبت به داروهای شیمیایی برتری دارند، به طوری که هر ساله به شمار داروهایی با ساختار پروتئینی و یا پپتیدی افزوده می شود. با توجه به عملکرد بالا و اثرات جانبی کم، میزاد تقاضا برای این داروها هر ساله افزایش داشته است. این ترکیبات به دلیل عملکرد انتخابی و کارایی بسیار بالا و در عین حال به دلیل اینکه ترکیبات نسبتاً ایمنی هستند، بسیار مورد توجه صنایع دارویی قرار گرفته اند و بزودی حجم وسیعی از بازار دارویی را به خود اختصاص خواهند داد. جای تردید نیست که جامعه عملی جهانی توجه و منابع زیادی را به پپتیدها اختصاص داده است و در تمام دنیا در حال

چشم‌اندازهای بازار و ارزش‌های اقتصادی، آنها همانگونه که در این مقاله به آن اشاره گردید و توجه به افزایش ارزش اقتصادی و بازار سرمایه‌گذاری در حوزه محصولات پپتیدی و بیولوژیک تلاش گردید تا اطلاعات مناسب در مورد پپتیدهای دارویی در اختیار محققین قرار داده شود تا شرکت‌های دارویی و صنایع تولیدی مرتبط با محصولات دارویی و بهداشتی هرچه بیشتر به موضوع پپتیدها ترغیب گردند. با توجه به موارد فوق‌الذکر و افزایش نیاز کشور به این نوع محصولات، تأمین نیاز سالانه کشور و همچنین ورود به بازار دنیا با تولید این نوع داروهای جدید بر اساس تکنولوژی روز، می‌تواند مبنای التزام ورود به چنین عرصه‌ای باشد. همچنین امکان تولید محصولات دانش‌بنیان در این حوزه فراهم است. بنابراین توجه به این موضوع حائز اهمیت و در عین حال قدمی مؤثر در عرصه تولید و حمایت از متخصصین جامعه می‌باشد.

شده است. ادغام روش‌های سنتی سنتز پپتید با فناوری‌های جدید، مانند طراحی منطقی پپتیدها به یک رویکرد قابل اعتماد برای توسعه پپتیدها در مدت زمان کوتاه، منجر شده است. استفاده منفرد یا ترکیبی از رویکردهای نو ترکیب شیمیایی و بیولوژیکی، امکان تولید کارآمد و قابل اعتماد پپتیدهای مصنوعی در مقیاس‌های بزرگ را فراهم می‌کند. این پپتیدها را می‌توان به روشی خاص از طریق سنتز شیمیایی یا گسترش کد ژنتیکی به منظور افزایش پایداری و فعالیت فیزیولوژیکی آنها به روشی خاص تغییر داد.

پیشرفت‌های بزرگ در زیست‌شناسی مولکولی، شیمی پپتید و فناوری‌های تحویل پپتید به جایگاه مورد نظر باعث جهش چشمگیری در زمینه‌های کشف داروی پپتیدی، تولید پپتیدها و کاربردهای درمانی آنها شده است. با توجه به پتانسیل‌های درمانی،

References

1. Watt PM. Screening for peptide drugs from the natural repertoire of biodiverse protein folds. *Nat Biotechnol.* 2006;24(2):177–183.
2. Banga AK. Therapeutic peptides and proteins: formulation, processing, and delivery systems. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2015.
3. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today.* 2015;20(1):122–128. doi:10.1016/j.drudis.2014.10.003.
4. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. doi:10.1016/j.bmc.2017.06.052.
5. Protein and peptide in drug targeting and its therapeutic approach. [Bibliographic details not supplied].
6. Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatisky M. Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug Discov Today.* 2010;15(1–2):40–56. doi:10.1016/j.drudis.2009.10.009.
7. Thayer AM. Improving peptides. *Chem Eng News.* 2011;89(22):13–20.
8. Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(1):21–39. doi:10.1038/nrd2399.
9. Monti R, Basilio CA, Trevisan HC, Contiero J. Purification of papain from fresh latex of *Carica papaya*. *Braz Arch Biol Technol.* 2000;43(5):501–507.
10. Dingermann T. Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges. *Biotechnol J.* 2008;3(1):90–97.
11. داروهای پروتئینی و پپتیدی، چشم‌انداز حال و آینده در [ایران و جهان] اطلاعات کتاب‌شناختی ارائه نشده است.
12. Wieland T, Bodanszky M. The world of peptides: a brief history of peptide chemistry. Berlin: Springer-Verlag; 1991.
13. Banga AK. Therapeutic peptides and proteins: formulation, processing, and delivery systems. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2015.

14. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. doi:10.1016/j.bmc.2017.06.052.
15. Lien S, Lowman HB. Therapeutic peptides. *Trends Biotechnol.* 2003;21(12):556–562. doi:10.1016/j.tibtech.2003.10.005.
16. Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci.* 1998;87(8):922–925.
17. Suzuki Y, Nagase Y, Iga K, Kawase M, Oka M, Yanai S, et al. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by pulsatile transdermal iontophoretic administration of human PTH(1–34). *J Pharm Sci.* 2002;91(2):350–361.
18. Boucaud A, Montharu J, Machet L, Arbeille B, Machet MC, Patat F, et al. Effect of sonication parameters on transdermal delivery of insulin to hairless rats. *J Control Release.* 2002;81(1–2):113–119.
19. Mitragotri S, Blankshtein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science.* 1995;269(5225):850–853.
20. Duddu SP, Sisk SA, Walter YH, Tarara TE, Trimble KR, Clark AR, et al. Improved lung delivery from a passive dry powder inhaler using an engineered PulmoSphere powder. *Pharm Res.* 2002;19(5):689–695.
21. Hirst PH, Pitcairn GR, Weers JG, Tarara TE, Clark AR, Dellamary LA, et al. In vivo lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler. *Pharm Res.* 2002;19(3):258–264.
22. Sahin U, Türeci O, Pfreundschuh M. Serological identification of human tumor antigens. *Curr Opin Immunol.* 1997;9(5):709–716.
23. Tsuji M, Zavala F. Progress toward a malaria vaccine: efficient induction of protective antimalaria immunity. *Biol Chem.* 2001;382(4):553–570.
24. Torchilin VP, Lukyanov AN. Peptide and protein drug delivery to and into tumors: challenges and solutions. *Drug Discov Today.* 2003;8(6):259–266.
25. Karpiński TM, Adamczak A. Anticancer activity of bacterial proteins and peptides. *Pharmaceutics.* 2018;10(2):54. doi:10.3390/pharmaceutics10020054.
26. Greber KE, Dawgul M. Antimicrobial peptides under clinical trials. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(5):620–628.
27. Luo X, Liu Y, Qin Z, Jin Z, Xu L, Liu Y, et al. Studies on the antibacterial activity and mechanism of antimicrobial peptides against drug-resistant bacteria. *J Biomed Nanotechnol.* 2018;14(3):601–608. doi:10.1166/jbn.2018.2528.
28. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(4):1062–1066. doi:10.1128/AAC.44.4.1062-1066.2000.
29. Dehghan Z, Ayat H. Animal toxins and their analgesic properties. [Bibliographic details not supplied].
30. Cancer Network. [Internet]. [Publication and access details not supplied].
31. Wang M, Rong M, Xiao Y, Liang S. The effects of huwentoxin-I on the voltage-gated sodium channels of rat hippocampal and cockroach dorsal unpaired median neurons. *Peptides.* 2012;34(1):19–25.
32. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2000;343(4):246–253.
33. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol.* 2009;27(5):485–494.
34. Al Musaimi O, Al Shaer D, de la Torre BG, Albericio F. 2017 FDA peptide

- harvest. *Pharmaceuticals* (Basel). 2018;11(2):42.
doi:10.3390/ph11020042.
35. Tzotzos SJ. Peptide drugs of the decade. [Bibliographic details not supplied].
36. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015;20(1):122–128.
doi:10.1016/j.drudis.2014.10.003.
37. Sun L. Peptide-based drug development. [Bibliographic details not supplied].
38. Usmani SS, Bedi G, Samuel JS, Singh S, Kalra S, Kumar P, et al. THPdb: database of FDA-approved peptide and protein therapeutics. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181748.
doi:10.1371/journal.pone.0181748.
39. Eisapoor S, Jamili S, Shahbazzadeh D, Bagheri KP. A new, high-yield, rapid, and cost-effective protocol for deprotection of the cysteine-rich conopeptide ω -conotoxin MVIIA. *Chem Biol Drug Des*. 2016;87.
doi:10.1111/cbdd.12702.
40. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):714–727.
doi:10.1038/nrc1913.
41. Smith AJ. New horizons in therapeutic antibody discovery: opportunities and challenges versus small-molecule therapeutics. *J Biomol Screen*. 2015;20(4):437–453.
doi:10.1177/1087057114562544.
42. Petta I, Lievens S, Libert C, Tavernier J, De Bosscher K. Modulation of protein-protein interactions for the development of novel therapeutics. *Mol Ther*. 2016;24(4):707–718.
doi:10.1038/mt.2015.214.
43. Haggag YA, Donia AA, Osman MA, El-Gizawy SA. Peptides as drug candidates: limitations and recent development perspectives. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;8.
doi:10.26717/BJSTR.2018.08.001694.
44. Otvos L Jr, Wade JD. Current challenges in peptide-based drug discovery. *Front Chem*. 2014;2:62.
doi:10.3389/fchem.2014.00062.
45. Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatisky M. Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug Discov Today*. 2010;15(1–2):40–56.
doi:10.1016/j.drudis.2009.10.009.
46. De la Torre BG, Albericio F. Peptide therapeutics 2.0. *Molecules*. 2020;25(10):2293.
doi:10.3390/molecules25102293.
47. EvaluatePharma. World preview 2020, outlook to 2026. London: EvaluatePharma; 2020.
48. D'Hondt M, Bracke N, Taevernier L, Gevaert B, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Related impurities in peptide medicines. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;101:2–30.
doi:10.1016/j.jpba.2014.06.012.
49. Palomo JM. Solid-phase peptide synthesis: an overview focused on the preparation of biologically relevant peptides. *RSC Adv*. 2014;4(62):32658–32672.
50. Mahindra A, Sharma KK, Jain R. Rapid microwave-assisted solution-phase peptide synthesis. *Tetrahedron Lett*. 2012;53(51):6931–6935.
51. Rizzolo F, Sabatino G, Chelli M, Rovero P, Papini AM. Convenient microwave-enhanced solid-phase synthesis of difficult peptide sequences: case study of gramicidin A and CSF114(Glc). *Int J Pept Res Ther*. 2007;13(1–2):203–208.
52. Yu HM, Chen ST, Wang KT. Enhanced coupling efficiency in solid-phase peptide synthesis by microwave irradiation. *J Org Chem*. 1992;57:4781–4784.
53. Rizzolo F, Testa C, Lambardi D, Chorev M, Chelli M, Rovero P, et al. Conventional and microwave-assisted SPPS approach: a comparative synthesis of PTHrP(1–34)NH₂. *J Pept Sci*. 2011;17(10):708–714.
doi:10.1002/psc.1395.
54. Luo X, Zambaldo C, Liu T, Zhang Y, Xuan W, Wang C, et al. Recombinant

- thiopeptides containing noncanonical amino acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(13):3615–3620. doi:10.1073/pnas.1602733113.
55. Held K, Kichko T, De Clercq K, Klaassen H, Van Bree R, Vanherck JC, et al. Activation of TRPM3 by a potent synthetic ligand reveals a role in peptide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(11):E1363–E1372. doi:10.1073/pnas.1419845112.
 56. Wang SH, Yu J. Structure-based design for binding peptides in anticancer therapy. *Biomaterials*. 2018;156:1–15. doi:10.1016/j.biomaterials.2017.11.024.
 57. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3335–3337. doi:10.1172/JCI83871.
 58. Carvajal LA, Neria DB, Senecal A, Benard L, Thiruthuvanathan V, Yatsenko T, et al. Dual inhibition of MDMX and MDM2 as a therapeutic strategy in leukemia. *Sci Transl Med*. 2018;10(436):eaao3003. doi:10.1126/scitranslmed.aao3003.
 59. Chang YS, Graves B, Guerlavais V, Tovar C, Packman K, To KH, et al. Stapled α -helical peptide drug development: a potent dual inhibitor of MDM2 and MDMX for p53-dependent cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):E3445–E3454.
 60. Zhao N, Qin Y, Liu H, Cheng Z. Tumor-targeting peptides: ligands for molecular imaging and therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2018;18(1):74–86.
 61. Xiao YF, Jie MM, Li BS, Hu CJ, Xie R, Tang B, et al. Peptide-based treatment: a promising cancer therapy. *J Immunol Res*. 2015;2015:761820.
 62. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev*. 2003;24(4):389–427.
 63. Meyers PA. Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(8):1035–1049.
 64. Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Hutson TE, McKay RR. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib-based regimens for treatment of multiple myeloma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125:1–11.
 65. Alvarado D, Cardoso-Arenas S, Corrales-García LL, Clement H, Arenas I, Montero-Dominguez PA, et al. A novel insecticidal spider peptide that affects the mammalian voltage-gated ion channel hKv1.5. [Journal, year, volume, and page details not supplied].
 66. Husein-ElAhmed H, Castillo RF. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):514–519. doi:10.1111/jocd.12229.
 67. Errante F, Ledwoń P, Latajka R, Rovero P, Papini AM. Cosmeceutical peptides in the framework of sustainable wellness economy. *Front Chem*. 2020;8:572923. doi:10.3389/fchem.2020.572923.
 68. Uhlig T, Kyprianou T, Martinelli FG, Oppici CA, Heiligers D, Hills D, et al. The emergence of peptides in the pharmaceutical business: from exploration to exploitation. *EuPA Open Proteom*. 2014;4:58–69.
 69. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):485–494.
 70. Fischer E. Über einige Derivate des Glykocolls. *Ber Dtsch Chem Ges*. [Year, volume, and page details not supplied].
 71. Rahnamaeian M, Vilcinskas A. Short antimicrobial peptides as cosmetic ingredients to deter dermatological pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015. [Volume, issue, and page details not supplied].
 72. Wieland T, Bodanszky M. The world of peptides: a brief history of peptide chemistry. Berlin: Springer-Verlag; 1991.
 73. Kligman AM. Cosmetics: a dermatologist looks to the future—promises and problems. *Dermatol Clin*. 2000. [Volume, issue, and page details not supplied].

74. Reddy B, Jow T, Hantash BM. Bioactive oligopeptides in dermatology: part I. *Exp Dermatol*. 2012;21(8):563–568.
75. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):485–494.
76. De la Torre BG, Albericio F. The pharmaceutical industry in 2020: an analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. *Molecules*. 2021;26(3):627.
77. De la Torre BG, Albericio F. The pharmaceutical industry in 2021: an analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. *Molecules*. 2022;27(3):1075.
doi:10.3390/molecules27031075.
78. Transparency Market Research. Peptide therapeutics market: global industry analysis, size, share, growth, trends and forecast, 2016–2024. Albany (NY): Transparency Market Research; 2016.
79. Transparency Market Research. Peptide therapeutics market: global industry analysis, size, share, growth, trends and forecast, 2012–2018. Albany (NY): Transparency Market Research; 2012.
80. Njardarson Group. Top 200 pharmaceuticals by retail sales in 2019. Tucson (AZ): University of Arizona; 2020.
81. Haggag YA, Donia AA, Osman MA, El-Gizawy SA. Peptides as drug candidates: limitations and recent development perspectives. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;8.
doi:10.26717/BJSTR.2018.08.001694.
82. Al Musaimi O, Al Shaer D, de la Torre BG, Albericio F. 2017 FDA peptide harvest. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(2):42.
doi:10.3390/ph11020042.
83. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. آمارنامه دارویی. تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛ [اسالانتشار ارائه نشده است].
84. Galdiero S, Gomes PAC. Peptide-based drugs and drug delivery systems. *Molecules*. 2017;22(12):2185.
doi:10.3390/molecules22122185.