

## فهرست مطالب

---

۱۰.....	نانو ذرات پلیمری
۲۳.....	نانوحامل های لیپیدی
۴۰.....	نانوذرات معدنی برای کاربردهای زیست پزشکی
۵۴.....	سیستم های پراکنده کلوئیدی:
۵۴.....	میکرومولسیون ها و نانومولسیون ها.....
۶۱.....	ویژگی های فیزیکوشیمیایی نانوحامل های دارویی.....
۷۹.....	هدف قرار دادن نانوحامل های دارویی.....
۹۰.....	نانوحامل برای دارورسانی خوراکی.....
۱۰۳.....	نانوحامل های دارو برای دارورسانی موضعی.....
۱۱۹.....	پیشرفت های اخیر در نانوحامل های مورد استفاده برای درمان انتخابی خاموش کردن ژن.....
۱۴۰.....	نانوحامل برای تشخیص و درمان سرطان.....
۱۵۴.....	سم شناسی نانوذرات.....

## نانوحامل های دارو برای دارورسانی موضعی

### چکیده

این فصل استفاده از نانوحامل ها را برای تحویل موضعی داروها برای درمان اختلالات پوستی، با تمرکز بر سیستم های تاولی، ذرات لیپیدی جامد، حامل های لیپیدی نانو ساختار، پراکندگی فازهای کریستالی مایع، میکرو و نانوامولسیون ها و دندریمرها بررسی می کند. جنبه های مربوط به پوست، مسیرهای نفوذ و نانوحامل ها و همچنین مکانیسم های احتمالی درگیر در افزایش نفوذ پوستی داروها ارائه شده است. علاوه بر این، رویکردی به کاربرد درمانی این سیستم ها در درمان بیماری های پوستی به اختصار مورد بحث قرار خواهد گرفت.

[www.abadisteb.pub](http://www.abadisteb.pub)

## ۱. مقدمه

تجویز موضعی داروها برای درمان اختلالات پوستی به دلیل امکان انتشار مستقیم دارو در محل مورد نظر و به حداقل رساندن مواجهه سیستمیک و کاهش عوارض جانبی، مزایای متعددی را نشان داده است. با این حال، بزرگ‌ترین چالش در توسعه سیستم‌های تحویل موضعی، غلبه بر عملکرد مانع پوست است که دارو را قادر می‌سازد تا با غلظت‌های درمانی مناسب به محل مورد نظر برسد. روش‌های مختلف برای تعدیل نفوذ پوستی داروها در مقالات ارائه شده است. هدف کلی آنها مختل کردن و/یا حذف فیزیکی (یونتوفورز، سونوفورز، میکروسوزن) یا شیمیایی (افزایش دهنده‌های شیمیایی) لایه شاخی پوست (خارجی‌ترین لایه پوست و مانع اصلی برای نفوذ داروها) برای تسهیل انتشار داروها به محل مورد نظر (اپیدرم زنده، درم) است.

نانوحامل‌ها به عنوان یک روش جایگزین برای دستیابی به نفوذ مؤثر داروها به پوست استفاده شده‌اند. علاوه بر اثرات افزایش نفوذ، این سیستم‌ها همچنین می‌توانند (۱) از دارو در برابر تخریب محافظت کنند. (۲) ترویج انتشار طولانی مدت دارو و (۳) با اجتناب از تماس مستقیم با سطح پوست، پتانسیل تحریک‌کننده دارو را به حداقل می‌رساند. مقالات انواع مختلفی از نانوحامل‌ها را توصیف می‌کند که در ترکیب ساختار و خواص متفاوت هستند. هدف از این فصل، شناسایی پوست، راه‌های نفوذ و ویژگی‌های مرتبط با تحویل پوستی داروها از سیستم‌های نانوساختار مورد مطالعه برای درمان اختلالات پوستی است. این نانوحامل‌ها شامل سیستم‌های تاولی، ذرات لیپیدی جامد، نانوحامل‌های لیپیدی، پراکندگی کریستال‌های مایع، میکوسوم و نانوامولسیون‌ها و دندریمرها هستند.

### ۱-۱ ساختار و عملکرد پوست

پوست عضوی گسترده و پیچیده است که نقش مهمی در محافظت از بدن دارد. ترکیب و سازماندهی آن مانعی در برابر عوامل فیزیکی، شیمیایی و میکروبیولوژیک و جلوگیری از دست رفتن آب و مواد مغذی بدن است. پوست همچنین با تنظیم دما و فشار خون عمل تنظیم‌کننده و هموستازی دارد.

با توجه به سازماندهی ساختاری آن، پوست به دو لایه مجزا که به یکدیگر وابسته هستند، به نام‌های اپیدرم و درم تقسیم می‌شود (پرو و همکاران (۲۰۱۱) اپیدرم، بیرونی‌ترین لایه پوست، بدون عروق و طبقه بندی شده است. هر لایه نشان دهنده مراحل مختلف تکامل قرنیه است. قرنیه‌ها در طول مهاجرت لایه جوانه‌زنی (که به لایه بازال، رابط با درم متصل است) به لایه نام‌بندی (استراتوم خار و لایه گرانولوزوم) دچار تغییرات مورفولوژیکی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی می‌شوند که با تسهیل لایه شاخی<sup>۱</sup>، خارجی‌ترین و اصلی‌ترین مانع برای نفوذ ترکیبات برون‌زا، از جمله داروهای مورد علاقه درمانی سطحی‌ترین لایه خود می‌رسد.

لایه شاخی توسط سلول‌های دارای هسته، مسطح، از نظر عملکردی مرده و کراتینه شده تشکیل می‌شود و آنها توسط یک ماتریکس لیپیدی بسیار سازمان‌یافته، متشکل از چند لایه لیپیدی، بر اساس: سرامیدها، کلسترول، اسیدهای چرب آزاد و استرهای کلسترول احاطه شده‌اند (باری (۲۰۰۱)). ترکیب و سازماندهی قرنیه و ماتریکس لیپیدی لایه شاخی برای عملکرد مانع پوست ضروری است. فرآیند دینامیکی تمایز قرنیه‌ها در اپیدرم مسئول نوسازی فیزیولوژیکی ثابت بافت پوست است.

1. stratum corneum

اپیدرم زنده (Stratum germinativum، Stratum spinosum و stratum granulosum) دارای سلول های دیگری است که مسئول حسی (سلول های مرکل)، تولید ملانین (ملانوسیت ها) و پاسخ ایمنی (سلول های لانگرهانس) هستند. درم، درونی ترین لایه پوست، از فیبروبلاست هایی تشکیل شده است که کلاژن، الاستین و یک ماده اساسی را سنتز می کنند و باعث ایجاد بافت همبند می شوند که حمایت و قابلیت ارتجاعی بافت پوست را فراهم می کند. درم دارای شبکه گسترده ای از عروق خونی و لنفاوی است و حاوی ضمام پوستی: فولیکول های مو، عرق و غدد چربی است. در زیر درم، بافت زیر جلدی یا هیپودرم قرار دارد که توسط برخی از نویسندگان به عنوان بخشی از پوست در نظر گرفته شده است. این شامل بافت همبند سست و چرب است که به عنوان عایق حرارتی عمل می کند و ضربه را جذب می کند.

## ۱-۲ راه های نفوذ به پوست

بر اساس ساختار پوست، انتشار داروهای موضعی می تواند از طریق اپیدرم و زائده های پوست رخ دهد. انتشار داروها از طریق لایه شاخی شامل مسیرهای بین سلولی و بین سلولی است. مسیر بین سلولی شامل انتشار دارو از طریق قرینه (کراتین و آب) و ماتریکس لیپیدی است. مسیر بین سلولی، به نوبت، یک مسیر پیوسته است که شامل انتشار و تقسیم دارو از طریق حوزه های آب دوست و چربی دوست ماتریکس لیپیدی است و به عنوان مسیر اصلی انتشار برای اکثر داروها در نظر گرفته می شود.

زائده های پوستی که توسط فولیکول های مو، غدد چربی و عرق نشان داده می شوند، راه های جایگزین نفوذ هستند، اگرچه وجود آنها درصد کمی (۱-۱۰٪) را در ارتباط با کل سطح پوست نشان می دهد. این مسیرها با مقاومت کم در برابر نفوذ دارو در نظر گرفته می شوند، زیرا لایه شاخی در داخل این فرورفتگی های پوستی ضخیم تر می شود و به انتشار سریع دارو قبل از رسیدن به انتشار حالت پایدار کمک می کنند. علاوه بر این، زائده های پوستی مسیری مناسب برای نفوذ به سیستم های نانوساختاری در نظر گرفته می شوند و خود یک هدف بالقوه برای تحویل داروهایی هستند که هدفشان درمان اختلالات مرتبط با این ساختارها، مانند آلوپسی و آکنه است.

با توجه به سازماندهی ساختاری و ترکیب لایه شاخی، توانایی نفوذ داروها با خواص فیزیکوشیمیایی آنها از جمله اندازه، شکل، ضریب تقسیم و حالت ارتباط نزدیکی دارد. با توجه به تنوع سیستم های نانوساختار، هنوز در مورد مکانیسم افزایش و اینکه آیا این سیستم ها می توانند به لایه شاخی بدن نفوذ کرده و دارو را به مناطق عمیق تر پوست منتقل کنند، اتفاق نظر وجود ندارد. با این حال، مطالعات نشان می دهد که ویژگی های فیزیکوشیمیایی، از جمله ترکیب، اندازه، شکل، بار و فرمولاسیون، بر میزان نفوذ داروها به پوست تأثیر می گذارد. این نکات در بخش های بعدی بهتر مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

## ۱-۳ سنجش برای مشخص کردن نفوذ جلدی داروها

در طراحی سیستم های نانوساختار برای تحویل پوستی داروها، مطالعه نفوذ آزمایشگاهی یک ابزار ضروری است و توسط OECD (۴۲۸) (سازمان همکاری و توسعه اقتصادی) برای توصیف سیستم های دارورسانی موضعی/ترانس پوستی توصیه شده است.

این تکنیک از سلول های انتشار عمودی استفاده می کند که دارای دو بخش به نام های اهداکننده و گیرنده هستند.