

راهبردهای افزایش نفوذ در دارورسانی پوستی

سیده حمیده رضوی^۱
روح‌الله قاسمی^۲
دکتر مریم ایمان^۳

۱. مرکز نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
۲. دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

دارورسانی پوستی یک روش موضعی و غیرتهاجمی برای کاربرد عوامل درمانی می‌باشد که مزایایی از جمله رهایش طولانی‌مدت دارو، رضایت بیماران و هزینه‌ی اندک را همراه دارد. با وجود این مزیت‌ها، استفاده از این نوع دارورسانی به‌وسیله‌ی عملکرد سدهای داخلی پوست محدود می‌شود چراکه فقط مولکول‌های کوچک (کوچکتر از ۵۰۰ دالتون) و لیپوفیل می‌توانند از طریق انتشار غیرفعال از پوست عبور کنند، در نتیجه عملکرد پوست در دارورسانی پوستی غیرفعال اصولاً به مولکول‌های کوچک محدود می‌شود. سد اصلی برای رساندن عوامل درمانی به پوست، لایه‌ی شاخی می‌باشد، بنابراین روش‌های مختلفی جهت نفوذ پوستی برای افزایش انتقال دارو از این لایه کشف شده است. دانشمندان استفاده از سیستم‌های دارورسانی جدید از قبیل نانوحامل‌ها، سیستم‌های دارورسانی وزیکولی و روش‌های افزایش‌دهنده‌ی نفوذ را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. هدف هر یک از سیستم‌های دارورسانی پوستی، رساندن میزان کافی دارو به درون پوست با حداکثر ثبات و حداقل سمیت می‌باشد بنابراین یک سیستم دارورسانی به‌منظور تضمین دارورسانی پوستی موفق باید خصوصیات مطلوبی از جمله حفاظت از دارو، هدفمندبودن، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری را نشان دهد.

این مقاله به معرفی سیستم‌های دارورسانی، توصیف تکنیک‌های افزایشی برای بهینه‌سازی دارو مانند میکروسوزن‌ها و مخصوصاً سیستم‌های وزیکولی که اخیراً مورد بررسی قرار گرفته‌اند، پرداخته و همچنین تفاوت‌های ترکیبی آن‌ها، خواص فیزیکیوشیمیایی و کاربردهای این سیستم‌های دارورسانی را مورد بحث قرار داده است. نوآوری‌های اخیر می‌تواند پایه و اساسی برای تحقیق و توسعه در دارورسانی پوستی باشد.

کلیدواژه‌ها: پوست، دارورسانی پوستی، نانوحامل‌ها، سیستم‌های وزیکولی

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۲۲ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۱/۱۲

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۵، دوره‌ی ۷ (۱): ۴۶-۶۲

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر مریم ایمان

تهران، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی
پست الکترونیک:

iman1359@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

مقایسه با انواع دیگر سیستم‌های دارورسانی از جمله خوراکی، موضعی، تزریقی و ریدی یا عضلانی این است که این پیچ‌ها معمولاً از طریق غشاء متخلخل پوشاننده مخزن دارو یا از طریق حرارت بدن که لایه‌های نازک محتوی دارو را ذوب می‌کنند رهایش کنترل‌شده‌ی دارو برای بیمار را فراهم می‌کند.^۲ از دیگر مزایای این روش می‌توان به بهبود فراهمی زیستی، سطح پلاسمایی یکنواخت‌تر دارو، مدت زمان عمل طولانی‌تر همراه با کاهش دوز دارو و به‌دنبال آن کاهش عوارض جانبی و همچنین بهبود فرایند درمان به‌دلیل بالا نگه‌داشتن سطح پلاسمایی عامل درمانی تا پایان دوز مصرفی در مقایسه با اشکال خوراکی معمولی اشاره کرد.

دارورسانی پوستی یا درمان با پیچ روشی ابتدایی و غیرتهاجمی بوده که بیشترین رضایت بیمار را داشته است.^۱ علاوه بر اینکه این روش یکی از غیرتهاجمی‌ترین روش‌های انتقال دارو است، می‌تواند در برابر عفونت‌های ثانویه از طریق مانع‌شدن از متابولیسم اثر عبور اول (first pass metabolism) (در متابولیسم یک دارو در گذر از کبد بخشی (کم و بیش متغیر) از دارو توسط کبد متابولیز شده و در نتیجه به جریان خون نمی‌رسد که اثر عبور اول خوانده می‌شود) و نیز حذف‌کردن عامل سمیت مقاومت کند. مزیت دیگر این روش در

سیستمیک پیشرفته می‌شود و تأثیر کمی در تحویل ماکرومولکول‌ها دارد.^۴

مزیت‌های سیستم دارورسانی پوستی

- ♦ این روش غیرتهاجمی و بدون درد بوده و عملکردی ساده دارد و خود فرد می‌تواند بدون نیاز به کمک کسی دارورسانی را انجام دهد.
- ♦ در این روش دارو با نفوذ ثابتی وارد پوست شده و برای مدت زمان زیادی سطح دارو را در خون ثابت و پایدار نگه می‌دارد.
- ♦ با جلوگیری کردن از بروز برخی مشکلات خاص همراه با دارو مانند ناراحتی معده - روده‌ای، جذب کم دارو و تجزیه شدن به علت اثر عبور اول کبدی، اثر درمانی بسیاری از داروها را افزایش می‌دهد.
- ♦ متابولیسم عبور اول ندارد و برای داروهایی که نیمه عمر کمی دارند مناسب است.
- ♦ تداخلی با عملکرد یا مشکلات معده‌ای و روده‌ای ندارد و برای بیمارانی که در دارورسانی به روش خوراکی مشکل دارند این روش می‌تواند جایگزین مناسبی باشد.
- ♦ کاهش عوارض جانبی دارو و رضایت بیماران را در پی دارد.^۵

معایب سیستم دارورسانی پوستی

- ♦ عدم سازگاری داروهای یونی با دارورسانی پوستی و همچنین عدم عبور بسیاری از داروهای آب دوست از پوست.
- ♦ امکان تجمع دارو در محل استفاده‌ی پچ‌ها بسیاری از مشکلات مانند خارش، سوزش و التهاب ممکن است در اثر استفاده از پچ‌ها دیده شود.
- ♦ عملکرد سدهای پوستی ممکن است از فردی به فرد دیگر از لحاظ سنی یا محل‌های مختلف متفاوت باشد.

سیستم‌های دارورسانی پوستی نسل اول

اولین نسل از سیستم‌های دارورسانی پوستی دربرگیرنده‌ی قسمت عمده‌ی ای از پچ‌های ترانس‌درمال می‌باشد که تا به حال مورد استفاده‌ی بالینی قرار گرفته‌اند. پیشرفت‌های قابل توجه در فناوری پچ‌ها و پذیرش عمومی باعث شده که پچ‌های ترانس‌درمال نسل اول زیادی وارد بازار شوند.^۳ این پچ‌ها در توسعه‌ی کاربردهای جدید برای درمان‌های موجود و کاهش اثرات تخریبی دارویی عبور اول first pass مفید واقع شده‌اند و همچنین می‌توانند عوارض جانبی را کاهش دهند؛ به‌عنوان مثال، از پچ‌های استرادیول برای بیش از یک میلیون بیمار استفاده شده است.

سیستم‌های دارورسانی پوستی نسل دوم

نسل دوم از سیستم‌های دارورسانی پوستی که در آن‌ها به افزایش نفوذپذیری پوست نیاز می‌باشد برای گسترش دامنه‌ی مصرف داروهای ترانس‌درمال شناخته می‌شود.^۴ افزایش‌دهنده‌ی ایده‌آل باید:

- ♦ نفوذپذیری پوست را با اختلال برگشت‌پذیر در ساختار لایه‌ی شاخی افزایش دهد.
- ♦ یک نیروی محرکه‌ی اضافی برای انتقال دارو به پوست را فراهم کند.
- ♦ از آسیب به بافت‌های زنده‌ی عمیق‌تر جلوگیری کند.

با این حال، روش‌های افزایش‌دهنده‌ی نفوذ دارو مانند افزایش‌دهنده‌های شیمیایی متداول، یونتوفورزیس (iontophoresis) و فراصوت در این نسل توسعه‌یافته‌اند که سبب برقراری تعادل جهت دستیابی به افزایش دارورسانی در سراسر لایه‌ی شاخی شده درحالی که بافت‌های عمیق‌تر را از آسیب حفظ می‌کنند. در نتیجه، این نسل از سیستم‌های دارورسانی بالینی در درجه‌ی اول سبب بهبود تحویل مولکول کوچک دارو برای درمان‌های موضعی، پوستی، لوازم آرایشی و بهداشتی و برخی از کاربردهای

۱. ماتریس پلیمری و مخزن دارو: پلیمرها ستون فقرات سیستم دارورسانی پوستی هستند که رهایش دارو را از سیستم کنترل می‌کنند.^۸ ماتریس پلیمری به‌وسیله‌ی پراکندگی دارو در حالت مایع یا جامد براساس پلیمر سنتزی تهیه می‌شود. پلیمر استفاده‌شده در سیستم دارورسانی پوستی باید زیست‌سازگار بوده و سازگاری شیمیایی با دارو و دیگر اجزای سیستم مانند افزایش‌دهنده‌های نفوذ را داشته باشد.^۹ علاوه بر این‌ها باید تحویل مستمر و مؤثر دارو را در سراسر عمر مفید محصول که از قبل تعیین شده است را فراهم کنند و هم‌چنین بی‌ضرر باشد. شرکت‌های درگیر در زمینه‌ی دارورسانی پوستی بر روی چند سیستم پلیمری برگزیده متمرکز شده‌اند که شامل پلیمرهای طبیعی مانند سلولز و پلیمرهای سنتزی مانند پلی‌وینیل‌الکل می‌شوند.^{۱۰}

۲. دارو: پچ‌های پوستی برای بسیاری از داروها که دستخوش متابولیسم عبور اول گسترده می‌شوند، برای داروهایی با پنجره‌ی درمانی باریک، یا داروهایی با نیمه‌عمر کوتاه که به‌دلیل نیاز به دوزهای مکرر مورد‌پذیرش واقع نمی‌گردد، حائز اهمیت هستند.^{۱۱} در درجه‌ی اول نیاز دارورسانی پوستی این است که دارو دارای ترکیب مناسبی از خواص فیزیکی‌شیمیایی و بیولوژیکی برای دارورسانی پوستی باشد. به‌طور کلی پذیرفته شده است که بهترین دارو برای پچ پوستی باید غیریونی، وزن مولکولی کم (کمتر از ۵۰۰ دالتون)، حلالیت مناسب در آب و روغن و داشتن نقطه‌ی ذوب پایین (کمتر از ۲۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) باشد.^{۱۲}

۳. افزایش‌دهنده‌های نفوذ: سه مسیر برای نفوذ دارو از طریق پوست پیشنهاد می‌شود: قطبی، غیر قطبی، و قطبی/غیرقطبی. افزایش‌دهنده‌ها با تغییر دادن یکی از این مسیرها عمل می‌کنند.^{۱۳} برای تغییر مسیر قطبی، تغییر کنفورماسیونی پروتئین یا تورم

- ♦ پچ‌ها فقط در بیماری‌های مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرند و در شرایط حاد استفاده نمی‌شود.
- ♦ ممکن است داروها هم میل ترکیبی با فازهای چربی دوست و هم آب دوست مورد استفاده را داشته باشند.
- ♦ سیستم دارورسانی پوستی نمی‌تواند سطح دارویی بالایی را در خون و پلاسما ایجاد کند.
- ♦ داروهایی که مولکول آن‌ها اندازه بزرگی دارد جذب‌شان مشکل بوده بنابراین اندازه مولکول‌های دارو باید زیر ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ دالتون باشد.
- ♦ سیستم‌های مقرون‌به‌صرفه‌ای نیستند.^{۵-۷}

مسیرهای دارورسانی پوستی

مولکول دارو می‌تواند از سه مسیر به داخل پوست نفوذ کند: مسیر درون سلولی (transcellular) که دارو به‌طور مساوی هم از کراتینوسیت‌ها و هم از لیپیدها عبور می‌کند، مسیر بین سلولی (intercellular or paracellular) که رایج‌ترین مسیر نفوذ مولکول‌های دارو بوده و در آن دارو به‌طور مساوی در لیپید و اطراف کراتین باقی می‌ماند و برای داروهای محلول در لیپید از پروتئین‌ها آسان‌تر می‌باشد و در نهایت مسیر عبور از میان ضمام پوست (transappendgeal) که راه عبور از میان ضمام پوست شامل انتقال دارو از غدد عرقی یا فولیکول‌های مو و غدد سبابه می‌باشد. به این راه‌ها مسیرهای انحرافی یا میانبر (shunt) نیز گفته می‌شود زیرا دیگر نیازی به عبور از مسیرهای معمولی پوست نیست. البته مسیرهای ضمام پوست چندان اهمیتی ندارند زیرا حدود ۱/۰٪ از کل پوست را شامل می‌شوند در نتیجه عبور اغلب ترکیبات از مسیرهای سلولی انجام می‌پذیرد.^۸

ترکیبات اصلی سیستم دارورسانی پوستی

اجزای اصلی این سیستم شامل ماتریکس پلیمری، دارو، افزایش‌دهنده‌های نفوذ، لایه‌ی محافظ، لایه‌ی آستری رهایش و مواد جانبی دیگر است.

افزایش نفوذ و جذب عوامل درمانی مختلف استفاده شوند.^{۱۳}

۴. لایه‌ی محافظ (backing membrane): در حالی که در طراحی یک لایه‌ی محافظ در نظر گرفتن مقاومت شیمیایی مواد از همه مهم‌تر است سازگاری مواد جانبی نیز باید در نظر گرفته شود چراکه تماس طولانی مدت بین لایه‌ی محافظ و مواد جانبی ممکن است باعث عبور مواد افزودنی از لایه‌ی محافظ یا انتشار مواد جانبی، داروها یا افزایش‌دهنده‌های نفوذ شود.^۹ با این حال، تأکید بیش از حد بر مقاومت شیمیایی ممکن است به سختی و انسداد منافذ بخار مرطوب و هوا منجر شود و پچ‌ها سبب تحریک پوست در هنگام جداکردن و زمان استفاده‌ی طولانی مدت شوند.^{۱۳} مناسب‌ترین لایه‌ی محافظ انعطاف‌پذیری زیاد، انتقال خوب اکسیژن و میزان رطوبت بالا را به نمایش می‌گذارد. وینیل، پلی‌اتیلن و فیلم پلی‌استر نمونه‌هایی از مواد محافظ می‌باشند.^{۱۷}

۵. لایه‌ی آستری رهایش: در طول ذخیره، پچ توسط یک آستر محافظ پوشیده می‌شود و قبل از استفاده پچ جدا می‌شود. از این‌رو به‌عنوان بخشی از بسته‌بندی اولیه محصول محسوب می‌شود.^{۱۸} با این حال، به‌عنوان آستری در تماس نزدیک با سیستم تحویل دارو است، باید با شرایط خاص در مورد بی‌اثر بودن شیمیایی و نفوذ داروها، افزایش‌دهنده‌های نفوذ و آب منطبق باشد. به‌طور معمول، آستری رهایش از یک لایه پایه که ممکن است غیرانسدادی (مانند پارچه و کاغذ) یا انسدادی (مانند پلی‌اتیلن و پی‌وی‌سی) باشد و یک لایه پوشش رهایش ساخته‌شده از سیلیکون یا تفلون ساخته می‌شود. از مواد دیگر مورد استفاده برای لایه‌ی آستری رهایش دارورسانی پوستی می‌توان فویل پلی‌استر و ورقه‌های فلزی را نام برد.^{۱۹}

۶. مواد جانبی دیگر: از حلال‌های مختلف مانند

حلال (solvent swelling) و برای تغییر مسیر غیرقطبی، تغییر سختی ساختار چربی و سیال کردن مسیر کریستالی (افزایش انتشار) لازم است. از جمله‌ی افزایش‌دهنده‌های نفوذ می‌توان به اسیدهای چرب، کیتوزان و مشتقات آن، سدیم کربوکسیلات‌ها، تریپ‌ها و اسید اولئیک اشاره کرد. افزایش‌دهنده‌های اسید چرب سیالیت بخش لیپیدی لایه‌ی شاخی را افزایش می‌دهند. برخی از افزایش‌دهنده‌ها (حامل‌های دوتایی) در مسیرهای قطبی و غیر قطبی به‌وسیله‌ی تغییر دادن مسیر چند لایه برای نفوذ عمل می‌کنند.^{۱۴} نوع افزایش‌دهنده‌ی به‌کار گرفته‌شده تأثیر قابل توجهی در طراحی و توسعه‌ی محصول دارد.^{۱۵} روش‌های به‌کار گرفته‌شده برای اصلاح خواص سد لایه‌ی شاخی جهت افزایش نفوذ دارو می‌تواند در دو دسته روش‌های شیمیایی و فیزیکی طبقه‌بندی گردد.

۳-۱: افزایش‌دهنده‌های شیمیایی: مواد شیمیایی افزایش‌دهنده‌ی نفوذ دارو به‌طور موضعی معمولاً به‌عنوان افزایش‌دهنده‌ی جذب یا افزایش‌دهنده‌ی نفوذ نامیده می‌شوند.^{۱۶} این عوامل به‌وسیله‌ی افزایش نفوذ دارو از میان پوست با استفاده از فرایندهای مختلف از جمله آسیب بازگشت‌پذیر به لایه‌ی شاخی (حل کردن لیپیدهای پوست یا دناتوره کردن پروتئین‌های پوست)، افزایش (بهینه‌سازی) فعالیت ترمودینامیکی دارو وقتی به‌عنوان کمک حلال (co solvent) عمل می‌کند، افزایش ضریب جدایی (پارتیشن) دارو برای افزایش رهایش آن از پچ به داخل پوست یا از طریق بهینه‌سازی لایه‌ی شاخی برای افزایش انتشار دارو و افزایش نفوذ و ایجاد مخزن دارویی در لایه‌ی شاخی عمل می‌کنند.^{۱۳}

۳-۲: افزایش‌دهنده‌های فیزیکی: تکنیک‌های یونتوفورزیس و فراصوت مثال‌هایی از افزایش‌دهنده‌های فیزیکی‌اند که می‌توانند برای

آلرژن‌ها به پوست در نتیجه‌ی ایجاد منافذ میکروسکوپی در پوست و عدم کارآمدی همیشگی در دستیابی به غلظت دارویی مناسب اشاره کرد.^{۲۲}

۲. میکروپورشن (microporation): پیچ‌های پوستی با برآمدگی‌های میکروسکوپی که میکروسوزن نامیده می‌شوند برای آسان کردن دارورسانی پوستی استفاده می‌شوند. سوزن‌ها در دامنه ۱۰ تا ۱۰۰ میکرومتر در آرایه‌ها آرایش یافته‌اند. میکروپورشن فرآیندی است که در پوست منافذ یا کانال‌های میکرونی ایجاد می‌کند که می‌تواند انتقال مولکول‌های دارو را از لایه‌ی شاخی تسهیل کند. روش‌های زیادی برای ایجاد این میکروکانال‌ها وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها میکروسوزن‌های مکانیکی، فرسایش با فرکانس رادیویی یا گرمایی و فرسایش لیزری است.^{۲۱}

۳. مگنتوفریز (magnetophoresis): مگنتوفریز روشی برای افزایش نفوذ دارو از سدهای زیستی با به‌کارگیری میدان مغناطیسی می‌باشد. برای این منظور ماتریس پلیمری نیاز است تا یک پلیمر زیست‌سازگار را به‌عنوان یک عامل پوشاننده برای ذرات پارامغناطیسی و سوپر مغناطیسی ترکیب کند. در گزارشات زیادی از سیستم‌های ذره‌ای ترکیب‌شده‌ی مغناطیسی در دارورسانی و تصویربرداری استفاده شده است. مطالعات درون‌تنی (in vivo) روی پوست خوک نشان داد که سیستم‌های پیچ مگنتوفریز در مقایسه با سیستم‌های پیچ مغناطیسی گرمایی به میزان بیشتری دارو را به محل هدف می‌رسانند.^{۲۳}

۴. سونوفریز با فرکانس کم (low-frequency sonophoresis): در سونوفریز با استفاده از امواج فراصوت با فرکانس ۱ تا ۳ مگا هرتز برای دارورسانی پوستی مولکول‌های کوچک دارو به داخل پوست استفاده شده است. اگرچه یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که استفاده از فرکانس

کلروفورم، متانول، استون، ایزوپروپانول و دی‌کلرومتان برای آماده‌سازی مخزن دارو استفاده می‌شود.^{۲۰} علاوه بر این از پلی‌اتیلن گلیکول و پروپیلن گلیکول نیز به‌منظور افزایش انعطاف‌پذیری پیچ‌های ترانس‌درمال استفاده می‌شود.^{۱۸}

عوامل مؤثر بر دارورسانی پوستی

عوامل اصلی که بر روی فراهمی زیستی داروها از طریق مسیر پوستی اثر می‌گذارد:

- ♦ عوامل فیزیولوژیک
- ♦ عوامل مرتبط با فرمولاسیون
- ♦ عوامل فیزیولوژیکی شامل لایه‌ی شاخی، متابولیسم پوست، تحریک و حساسیت پوستی، پوسته‌پوسته شدن سطح پوست، شرایط پوست، سن بیمار و نژاد.
- ♦ عوامل مرتبط با فرمولاسیون شامل ویژگی‌های فیزیوشیمیایی حامل‌ها و غشاهای استفاده‌شده، افزایش‌دهنده‌های نفوذی مورد استفاده، روش‌ها و وسایل مورد استفاده.^{۲۱}

تکنیک‌های مؤثر در افزایش دارورسانی پوستی:

۱. میکروسوزن‌ها (microneedles): سوزن‌های میکرومتری هستند که برای دارورسانی پوستی استفاده می‌شوند. این سوزن‌ها به‌اندازه‌ی کافی بلند هستند تا به لایه‌ی شاخی نفوذ کنند اما برای تحریک گیرنده‌های درد که در درم واقع شده‌اند خیلی کوتاه هستند. میکروسوزن‌ها مزایای زیادی داشته که می‌توان به درد نداشتن، کم‌بودن خطر سرایت عفونت از طریق آن‌ها، غیرتهاجمی بودن، دسترسی آسان و افزایش سرعت عبوری داروها اشاره کرد اما نگرانی‌هایی نیز در به‌کارگیری از میکروسوزن‌ها وجود دارد که از آن جمله می‌توان به ایجاد عفونت‌های باکتریایی، قارچی و دخول

الیگونوکلئوتیدها باعث افزایش چند برابری نفوذ شده و این امر می‌تواند افقی روشن از دارورسانی پوستی کنترل شده را برای داروهای سیستمیک نشان دهد.^{۲۶}

۳-۵: الکتروپوریشن (electroporation): الکتروپوریشن اساساً برای ترانسفکت (transfect) کردن سلول‌ها با ماکرومولکول‌هایی از جمله DNA استفاده می‌شود که در این روش یک میدان الکتریکی با ولتاژ بالا به پوست اعمال شده و منافذ آبی ناپایدار در لایه‌ی شاخی ایجاد می‌کند که از این طریق انتقال مولکول‌ها صورت می‌گیرد. بنابراین الکتروپوریشن منجر به افزایش نفوذپذیری پوستی می‌شود که عمدتاً به حرکات الکتروفورستیک و انتشار از میان مسیرهای آبی جدیداً ایجاد شده نسبت داده می‌شود. اگرچه الکتروپوریشن شامل استفاده از یک میدان الکتریکی مشابه با یونتوفورزیز می‌باشد اما انتقال افزایش یافته در این فرآیندها براساس یک اصل متفاوت پایه‌گذاری شده است. یونتوفورزیز مستقیماً روی مولکول دارو عمل می‌کند تا آنرا در داخل پوست به جلو براند اما الکتروپوریشن اساساً روی پوست تأثیر گذاشته تا نفوذپذیری آنرا افزایش دهد.^{۲۷}

پچ پوستی

پچ پوستی، پچ چسبنده‌ی دارویی است که روی پوست قرار می‌گیرد و دز خاصی از دارو را به سیستم گردش خون می‌رساند.^{۲۸} این نوع از پچ‌ها در سال ۱۹۷۰ در دارورسانی پوستی ظهور یافته و در سال ۱۹۷۹ اولین پچ پوستی scopolamine برای درمان دریازدگی توسط سازمان غذا و داروی امریکا تأییدیه گرفت و سپس پچ‌های نیتروگلیسرین برای بهبود آئزین صدری وارد بازار شد. اخیراً پچ‌های پوستی برای موارد متعددی مانند کاهش درد، ترک سیگار، پیشگیری از

کمتر امواج فراصوت ۲۰ تا ۱۰۰ کیلو هرتز منجر به افزایش بیشتر در دارورسانی پوستی می‌شود.^{۲۴}

۵: تکنیک‌های الکتریکی:

۱-۵: فراصوت (ultrasound): همان فونوفورزیز phonophoresis یا سونوفورزیز sonophoresis نامیده می‌شود. در این تکنیک افزایشی، نفوذ از طریق امواج اولتراسونیک با فرکانس ۴۲۰ کیلوهرتز انجام می‌گیرد. این مکانیزم از دو طریق صورت می‌گیرد:

۱. رساندن امواج صوتی به پوست که سیالیت مایعات و نیز نفوذ از طریق مسیر درون سلولی را افزایش می‌دهد.

۲. شکل‌گیری حباب‌هایی که منافذی ایجاد می‌کنند که حتی داروهای از قبیل پروتئین‌ها یا واکسن‌ها با وزن مولکولی زیاد از آنها می‌توانند عبور کنند.^{۲۵}

۲-۵: یونتوفورزیز (iontophoresis): در یونتوفورزیز جریان چند میلی آمپری از چند سانتی متری پوست به وسیله‌ی الکترودهایی عبور داده می‌شود و انتقال دارو را از سد پوستی آسان می‌کند. یونتوفورزیز حرکت یون‌ها را از یک غشاء تحت تأثیر یک اختلاف پتانسیل کوچک الکتریکی اعمال شده خارجی (یک میلی آمپر بر سانتی متر مربع یا کمتر) تسهیل می‌کند که این عامل افزایش نفوذپذیری پوستی و رهایش داروهای که جذب یا نفوذ ضعیفی دارند را موجب می‌شود. توان یونتوفورزیز به قطبیت، ظرفیت شیمیایی (valency) و تحرک مولکول‌های دارو به اضافه‌ی چرخه‌ی الکتریکی و فرمولاسیون حاوی دارو وابسته است. مکانیزم‌های یونتوفورزیز پوستی شامل الکتروفورزیز، الکترواسمزی و الکتروپوریشن می‌شود. نشان داده شده که استفاده از این تکنیک برای بسیاری از داروها شامل پپتیدها و

برای مثال اختلاط دو آنتی‌اکسیدان مانند آلفا توکوفرول (محلول در چربی) و گلوتاتیون (محلول در آب) در یک وزیکول امکان‌پذیر می‌باشد.

فرمولاسیون‌های لیپوزومی از طریق مسیر ترانس سلولار به داخل پوست نفوذ می‌کنند. دارورسانی پوستی موفق براساس لیپوزوم‌ها به چندین عامل از جمله سازگاری حامل دارویی، ثبات داروهای فعال و ثبات فرمولاسیون وابسته می‌باشد. با در نظر گرفتن این عوامل روش‌های جدیدی برای دارورسانی لیپوزومی مورد بررسی قرار گرفته و بسیاری از مشکلات آن در دهه‌ی اخیر رفع شده است. با این حال رساندن میزان کافی از دارو به محل هدف (محل‌ی یا سیستمیک) یکی از موانع اصلی در کارگیری سیستم‌های لیپوزومی در انتقال دارو می‌باشد. یکی از روش‌های افزایش دارورسانی به محل هدف، پگیله کردن بوده که در آن مولکول دارو به پلی‌اتیلن گلیکول به‌طور کووالانسی پیوند یافته که در این حالت از پاکسازی زودرس کلیوی جلوگیری به‌عمل می‌آید و فراهمی زیستی سیستمیک دارو افزایش می‌یابد. این روش به دارو اجازه می‌دهد تا زمان بیشتری در گردش خون باقی بماند که این امر شانس رسیدن دارو به محل هدف را بهبود می‌بخشد. در پژوهشی Hattori و همکاران در سال ۲۰۱۳ از سیستم دارورسانی پوستی مبتنی بر لیپوزوم برای رساندن siRNA به موش مدل استفاده کردند. رساندن siRNA برهنه از طریق پوست به‌دلیل نفوذپذیری محدود آن دشوار بوده، در حالی که siRNA لیپوزومی به‌طور مؤثر می‌تواند از موانع پوست عبور کند. این یافته‌ها نشان داد که استفاده‌ی بالقوه از siRNA مبتنی بر لیپوزوم به‌عنوان ابزارهایی برای خاموش کردن ژن‌ها و درمان اختلالات ارثی در آینده حائز اهمیت است.^{۲۴}

برای آماده‌سازی لیپوزوم‌ها روش‌های متداول زیادی وجود دارد که در تمام این روش‌ها به لیپیدها نیاز می‌باشد تا از طریق برخی تجهیزات با فاز آبی

بارداری، جایگزینی هورمون، درمان بیماری قلبی و درمان دریازدگی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.^{۲۹}

نانوحامل‌ها

۱. لیپوزوم (liposome): لیپیدها مولکول‌های آمفی‌فیلی هستند که یک قسمت آن‌ها آب‌دوست و قسمت دیگر آب‌گریز است. وقتی لیپیدها در تماس با آب قرار می‌گیرند، فعل و انفعالات نامطلوب بخش آب‌گریز آن‌ها با حلال منجر به خودتجمعی لیپیدها معمولاً به شکل لیپوزوم می‌شود. لیپوزوم‌ها شامل یک هسته‌ی آبی و دو لایه‌ی لیپیدی هستند که این دو لایه، هسته‌ی آبی را مانند یک غشا از محیط بیرونی جدا می‌کنند. این مواد برای اولین بار توسط Bangham و همکاران در سال ۱۹۶۱ کشف شدند.

در دهه‌های اخیر دارورسانی موضعی از طریق لیپوزوم‌ها به‌علت بهبود اثرات درمانی مورد توجه واقع شده است. لیپوزوم‌ها ساختار حلقوی متشکل از فسفولیپیدهای میکروسکوپی با ساختار دولایه‌ای داشته که ضخامت معمول آن‌ها بین ۳ تا ۶ نانومتر و قطر بین ۵۰ نانومتر تا ۵۰ میکرومتر می‌باشد. این حامل‌ها به‌دلیل آمفی‌پاتیک بودن (دوگانه‌دوست) عناصر سازنده‌ی آن، امکان دارورسانی داروهای هیدروفیل و لیپوفیل را فراهم می‌نمایند. لیپوزوم‌ها زیست سازگار بوده و باعث افزایش اثر دارو می‌شوند و مشخص شده است که میزان نفوذ این وزیکول‌های دولایه در اپیدرم و درم بستگی به نوع فسفولیپیدها و اندازه‌ی وزیکول دارد. یکی از دلایل اصلی به‌کارگیری لیپوزوم‌ها در پژوهش‌های درمانی و زیستی تشابه ساختار دولایه‌ای آن‌ها با غشای سلول بوده و می‌توانند داروها را به محل موردنظر در بدن رسانده و مانع از رسیدن آن‌ها به قسمت‌های حساس بدن (مانند کبد و کلیه) شود که دارو برای آن‌ها سمی می‌باشد. مزیت مهم دیگر لیپوزوم‌ها این است که می‌توان دو ماده با حلالیت مختلف را به‌طور هم‌زمان ترکیب کرده و انتقال داد.

اتوزومها برای ادغام شدن با لیپید دو لایه‌ای لایه‌ی شاخی می‌باشد که باعث می‌شود دارو آزاد شود. اگرچه مکانیسم دقیق نفوذ اتوزومها در لایه‌های عمیق‌تر پوست هنوز روشن نشده است ولی تصور می‌شود اثر هم‌افزایی دو ترکیب فسفولیپید و غلظت بالای اتانول موجود در فرمولاسیون وزیکول، مسئول توزیع عمیق‌تر و نفوذ در لیپیدهای دولایه‌ای پوست باشد.

روش اندازه‌گیری کالریتری روشی افتراقی نشان داده است که دمای انتقال لیپید در سیستم‌های اتوزومی در مقایسه با سیستم‌های لیپوزومی متداول به مقادیر کمتر لیپیدها در اتوزوم مرتبط است که نشان‌دهنده‌ی این مطلب می‌باشد که اتوزومها دارای درجه بالاتری از سیالیت می‌باشند.

یک بررسی در رابطه با اثر ترکیب تشکیل‌دهنده‌ی سیستم اتوزومی روی اندازه‌ی وزیکول نشان داد که افزایش درصد لیپید در این سیستم، وزیکول‌های بزرگتری را ایجاد می‌کند درحالی که افزایش درصد اتانول در همان غلظت لیپید اندازه‌ی اتوزومها را کاهش می‌دهد. یکی دیگر از ویژگی‌های مهم این حامل‌ها آن است که توانایی به‌دام‌انداختن مؤثر مولکول‌ها با طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی از جمله لیپوفیل، هیدروفیل و مولکول‌های با وزن مولکولی بالا را دارند. این ویژگی کپسوله کردن مولکول‌های لیپوفیل و هیدروفیل در اتوزومها را می‌توان با ساختار وزیکول چند دولایه‌ای و هم‌چنین حضور یک محیط hydroethanolic بین دو لایه در وزیکول شرح داد.

اتوزومها از موادی تشکیل شده‌اند که به‌طور کلی ایمن در نظر گرفته می‌شوند. ایمنی سیستم‌های اتوزومی بر روی پوست در آزمایش‌های متعدد در شرایط برون تنی (in vitro) و درون تنی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که سیستم تا ۴۸ ساعت بعد از استعمال، قرمزی پوستی را سبب نمی‌شود. درحالی که استفاده از محلول

ترکیب شوند. روش Bangham یکی از اولین روش‌ها برای شکل‌گیری لیپوزومها بوده که به‌طور گسترده استفاده می‌شود. این فرایند شامل انحلال لیپیدها در یک فاز آلی و سپس حذف حلال آلی (معمولاً از طریق تبخیر) می‌باشد که در نهایت یک فیلم لیپیدی نازک تشکیل می‌شود. مرحله‌ی نهایی آب‌دهی فیلم لیپیدی است. در روش Bangham اغلب لیپوزومها در سایز چند میکرونی تولید می‌شوند. وزیکول‌های (multi lamellar vesicle [MLV]) تولید شده با این روش به‌علت کارایی به‌دام‌انداختن کم به‌ویژه برای عوامل فعال محلول در آب، مشکل‌بودن از بین‌بردن حلال‌های آلی و تولید در مقیاس کم، مصرف آن‌ها محدود می‌باشد.

۲. اتوزوم (ethosome): اتوزومها توسط Touitou و همکارانش در سال ۱۹۹۷ به‌عنوان یک نانوحامل به‌منظور دارورسانی پوستی با نفوذ افزایش‌یافته مورد استفاده قرار گرفت. سیستم اتوزومی شامل فسفولیپیدها، الکل و آب می‌باشد. درواقع این نانوحاملها مشابه لیپوزومها بوده اما حاوی اتانول زیادی می‌باشند (۲۰٪ تا ۴۵٪). غلظت بالای اتانول خصوصیات منحصر به فردی به اتوزوم بخشیده، از جمله اینکه باعث نفوذ وزیکول به داخل لایه‌ی شاخی (خارجی‌ترین لایه‌ی پوست که در اپی‌درم واقع شده و سد اصلی نفوذ داروها به لایه‌های زیرین محسوب می‌شود) می‌گردد و هم‌چنین باعث می‌شود غشای لیپیدی اتوزوم ثبات معادل ولی فشردگی کمتری در مقایسه با وزیکول‌های رایج داشته باشد و همین خصوصیات ساختار قابل انعطافی در وزیکول به‌وجود می‌آورد که باعث بهبود توزیع دارو در لیپیدهای لایه‌ی شاخی می‌شود. همین غلظت بالای اتانول باعث می‌شود اتوزومها در مقایسه با لیپوزومها خیلی سریع‌تر بتوانند از میان پوست نفوذ کنند و خود را به محل هدف برسانند (محلی یا سیستمیک). این عملکرد به‌علت خصوصیت نفوذی خوب اتانول و توانایی

فشار بالا و روش پراکندگی مافوق صوت. روش پراکندگی فیلم یکی از روش‌های رایج آماده‌سازی ترنسفرزوم‌های حاوی داروی چربی دوست است.^{۳۱} طبیعت انعطاف‌پذیر ترنسفرزوم‌ها به‌علت حضور فسفاتیدیل کولین موجب شده که از فضاهای بین سلولی عبور کنند درحالی که لیپوزوم‌ها بیشتر از مسیر ترانس سلولار عبور می‌کنند. توانایی این حامل‌ها در رساندن مولکول‌های دارویی بزرگ از قبیل انسولین مورد تأیید قرار گرفته است که در مقایسه با روش خوراکی و تزریقی کارآمدتر بوده و این ترنسفرزوم‌های محتوی انسولین یک اثر هیپوگلیسمی طولانی مدت را نشان می‌دهند. هم‌چنین ایمن‌سازی پوستی از طریق ترنسفرزوم‌های محتوی واکسن DNA برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی قوی مؤثرتر است و نیز پتانسیل بیشتری در درمان بیماری‌های ایمنی از قبیل آسم، آلرژی و ایدز دارند. در بررسی دیگری Song و همکاران در سال ۲۰۱۲ ترنسفرزوم‌ها را با اتوزوم‌ها ترکیب کرده و یک سیستم حاملی جدید ایجاد کردند که ترنس اتوزوم نامیده شد و مزیت‌های هر دو حامل را دارا بود. تهیه‌ی یک ترنس اتوزومال حاوی داروی ضد قارچ وریکونازول (voriconazole) نشان داد که نفوذ پوستی در مقایسه با ترنسفرزوم‌های افزایش یافته است.^{۲۶}

۴. وزوزوم (vesosome): وزوزوم‌ها یک سیستم دارورسانی چند قسمتی را ارائه می‌دهند. این حامل‌ها از نوع لیپوزومی می‌باشند که یک یا چند لیپوزوم کوچک تر را در هسته‌ی آبی بارگذاری می‌کنند. آماده‌سازی وزوزوم‌ها از لیپوزوم‌ها خیلی ساده‌تر می‌باشد درحالی که مزیت‌های متمایزی دارند. وزوزوم‌ها به‌دلیل طبیعت چند قسمتی، یک لایه‌ی اضافی محافظی را در اطراف لیپوزوم‌ها فراهم می‌کنند. این حامل‌ها از ثبات بیشتری بهره‌مند بوده و عوامل درمانی را با روش مؤثر و ایمن منتقل می‌کنند. بارگذاری کردن لیپوزوم‌های کوچک‌تر با لیپوزوم‌های

hydroethanolic با یک نسبت برابر آب – اتانول موجود در اتوزوم‌ها قرمزی قابل توجهی را در پوست ایجاد می‌کند.

مکانیزم نفوذ اتوزوم‌ها توسط Jain و همکاران در ارزیابی لامیویدین (lamivudine) در دارورسانی پوستی مورد تأیید قرار گرفت. در این بررسی آن‌ها نشان دادند که جریان پوستی زیاد اتوزوم‌ها به‌علت توانایی قطع کردن سدهای لیپیدی در پوست می‌باشد. علاوه بر این جریان پوستی افزایش یافته‌ی لامیویدین با افزایش غلظت اتانول مشاهده شد. برای دارورسانی کارآمد با استفاده از اتوزوم‌ها، باید غلظت اتانول در مقدار مناسبی نگه داشته شود. غلظت‌های بسیار زیاد و بسیار کم می‌تواند روی ترکیب اتوزوم اثر بگذارد. در مطالعه‌ی دیگر فرمولاسیون اتوزومی تستوسترون جریان پوستی و ثبات بیشتر و بازده محصور کردن بالاتری را در مقایسه با لیپوزوم‌های حاوی تستوسترون از خود نشان دادند. محصور کردن بیشتر اتوزوم‌ها به درصد بیشتر اتانول نسبت داده می‌شود. این مطالعات پتانسیل اتوزوم‌ها را برای دارورسانی پوستی نشان می‌دهد.^{۳۰}

۳. ترنسفرزوم‌ها (transfersomes): ترنسفرزوم‌ها فناوری دیگری در دارورسانی پوستی می‌باشند که در سال ۱۹۹۲ توسط Cevc معرفی شدند. ترنسفرزوم‌ها با نام مستعار نانولیپوزوم‌های ultradeformable هستند. با اضافه کردن سورفکتانت‌هایی (مانند سدیم cholate) در دو لایه‌ی فسفولیپیدی از لیپوزوم‌های معمولی به‌دست آمده‌اند. علاوه بر تمایل خوبی که با پوست دارند، بی‌ضرر و ایمنی هستند، اولویت‌های مرتبط با ترنسفرزوم‌ها تغییر شکل زیاد آن‌ها و نفوذ پوستی بالای آن‌هاست. داروها را در سراسر پوست از اپی‌درم به درم و در نهایت به عروق لنفاوی و رگ‌های خونی انتقال می‌دهند و دارای اثر درمانی‌اند. روش‌های آماده‌سازی ترنسفرزوم‌ها چهار نوع است: روش پراکندگی فیلم، روش تبخیر معکوس، روش همگن

رساندن مولکول‌ها (مانند پپتیدها) را مستقل از سایز دارو دارا می‌باشند.

نیوزوم‌ها از لحاظ عملکردی مشابه لیپوزوم‌ها هستند اما دارای ثبات و هزینه‌ی تولید بیشتری می‌باشند. آن‌ها از طریق روش‌های مختلفی تولید می‌شوند که از جمله‌ی آن‌ها تزریق اتر، میکروفلوئیدیزیشن (microfluidization) و روش سونیکیت می‌باشد. از آنجایی که فسفولیپیدها مستعد آسیب‌های اکسیداتیو هستند یک اتمسفر خنثی نیاز است تا به‌درستی لیپوزوم‌ها را نگه دارند. نیوزوم‌ها بر این چالش با استفاده از سورفکتانت‌های غیریونی غلبه می‌کنند. حضور سورفکتانت‌های غیریونی از قبیل پلی‌سوربات (polysorbate) حساسیت آن‌ها را به اکسیدشدن کمتر می‌کند بنابراین در مقایسه با لیپوزوم‌ها آن‌ها را پایدارتر می‌کند. هم‌چنین این سورفکتانت‌ها به‌عنوان ابزاری جدید برای افزایش رساندن داروهای هیدروفیل و لیپوفیل به محل هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند. ساختار دو لایه‌ای نیوزوم‌ها دارو را برای مدت زمان طولانی‌تری نگه داشته و در نتیجه رهایش آهسته را موجب می‌شود. غلظت سورفکتانت در نیوزوم‌ها مستقیماً به میزان رهایش دارو وابسته است درحالی که میزان کلسترول با غلظت سورفکتانت رابطه‌ی غیرمستقیم دارد. پتانسیل استفاده از نیوزوم‌ها در سیستم ژن‌رسانی پوستی توسط Manosroi و همکاران پیشنهاد شد، پپتید Tat در دارورسانی پوستی با استفاده از نیوزوم‌ها به داخل پوست موش مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه جذب پوستی افزایش یافته و پایداری پلاسمید تیروزیناز مشاهده شد. در مطالعه‌ی دیگر داروی ضد پارکینسون پرگولید (pergolide)، برای نفوذ به داخل پوست انسان مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که نفوذ به pH حامل وابسته بود. این مطالعه نشان داد که pH نیوزوم‌ها می‌تواند یک عامل تعیین‌کننده برای دارورسانی پوستی باشد.^{۲۶}

بزرگ‌تر یک سیستم چند قسمتی را ایجاد می‌کند (لیپوزوم‌های کوچک داخل و دولایه‌ی لیپیدی خارجی وزوزوم). این بهینه‌سازی به طور مستقل به قسمت‌های داخلی اجازه می‌دهد تا بقای دارو را افزایش دهند. ساختار منحصربه‌فرد وزوزوم‌ها به آن‌ها اجازه می‌دهد تا چندین دارو را به‌طور هم‌زمان برسانند زیرا داروهای مختلف می‌توانند در لیپوزوم‌های مختلف تقسیم شوند. این روش می‌تواند برای درمان بیماری‌هایی از جمله سرطان به‌طور ویژه سودمند باشد. به‌کارگیری این نوع از حامل‌ها در دارورسانی پوستی در مقایسه با دیگر سیستم‌های دارورسانی گسترش زیادی پیدا نکرده است، اما به‌دلیل ساختار منحصربه‌فرد این حامل‌ها دارورسانی خاص خود را به انجام می‌رسانند.^{۲۶} در سال ۲۰۰۵ محققین با کمک وزوزوم‌ها تحویل موضعی واکسن‌ها را با استفاده از توکسوئید کزاز (TTx) به‌عنوان یک مدل آنتی‌ژن ارزیابی کردند و این بررسی نشان می‌دهد که وزوزوم‌ها در مقایسه با لیپوزوم‌ها انتقال فعال زیستی بهتری را نشان می‌دهند.^{۳۳}

۵. نیوزوم (niosome): نیوزوم‌ها مفهوم نسبتاً جدیدی هستند و اخیراً بیشتر به‌دلیل نقشی که در دارورسانی پوستی دارند مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نیوزوم‌ها وزیکول‌های تشکیل‌شده از سورفکتانت‌های غیریونی هیدراته به‌اضافه‌ی کلسترول یا مشتقات آن می‌باشند. ساختار منحصربه‌فرد نیوزوم‌ها آن‌ها را قادر می‌سازد مواد آب‌گریز و آب‌دوست را کپسوله کنند. برای این منظور نیوزوم‌ها مواد آب‌گریز را در قسمت لیپیدی خود و مواد آب‌دوست را در داخل هسته‌ی آبی کپسوله می‌کنند. براساس اندازه، نیوزوم‌ها را می‌توان در سه گروه طبقه‌بندی کرد: وزیکول‌های (small unilamellar vesicle [SLV]) با اندازه‌ی ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتری و وزیکول‌های (large unilamellar vesicle [LUV]) با اندازه‌ی ۱۰۰ تا ۳۰۰۰ نانومتری و وزیکول‌های (multi lamellar vesicle [MLV]) با اندازه‌ی بیشتر از ۱۰۰۰ نانومتر. مشخص شده است که نیوزوم‌ها توانایی

پاسخ ایمنی طولانی را ایجاد کردند. این نشان می‌دهد که واکنش‌های پوستی می‌تواند به واسطه‌ی آرکئوزوم‌ها توسعه داده شوند.^{۲۶}

۷. کوبوزوم (cubosome): کوبوزوم‌ها به صورت ذرات مجزا با سایز زیر میکرون، نانوساختار فاز کریستال مایع مکعبی هستند. این ذرات دارای میکروساختارهایی مشابه فاز مکعبی اصلی بوده اما مساحت سطحی زیاد و پراکندگی آن‌ها ویسکوزیته‌ی کمی در مقایسه با فاز مکعب bulk دارند. لیپیدها، سورفکتانت و مولکول‌های پلیمری هر دو بخش قطبی و اجزای غیرقطبی را داشته و به‌عنوان دوگانه‌دوست نامیده می‌شوند.

۷-۱: مزایای کوبوزوم‌ها:

- ظرفیت حمل دارویی زیاد به دلیل مساحت سطح داخلی زیاد و ساختارهای کریستالی مکعب است.
- روش آماده‌سازی آن‌ها نسبتاً ساده است.
- لیپیدها زیست‌تخریب‌پذیر هستند.
- قابلیت اینکپسوله (encapsulation) کردن مواد آب‌دوست، آب‌گریز و مواد دوگانه‌دوست را دارند.
- انتشار هدفمند و رهایش کنترل‌شده‌ی عوامل فعال زیستی را دارند.^{۳۳}

۸. نانوذرات لیپیدی جامد (solid lipid nanoparticles [SLN]): نانوذرات لیپیدی جامد در سال ۱۹۹۱ معرفی شدند که نشان داده شده که یک سیستم حامل جایگزین برای حامل‌های کلئیدی مرسوم مانند لیپوزوم و نانوذرات می‌باشند. مزایای SLN شامل فرایند تولید سریع و مؤثر از جمله امکان تولید در مقیاس زیاد، عدم استفاده از حلال آلی و توانایی زیاد این حامل‌ها در بارگذاری داروها می‌باشد. در مطالعات مختلف از حامل‌های SLN برای دارورسانی موضعی چندین دارو از جمله کلوتریمازول،^{۱۷} بتامتازون والرات، prednicarbate، پودوفیلوتوکسین و ایزوترتینوئین استفاده شده است.^{۳۴}

۶. آرکئوزوم‌ها (archaeosomes): آرکئوزوم‌ها با یک یا چند لیپید اتری موجود در آرکائا (archaea) تهیه شده و یک خانواده‌ی جدید از لیپوزوم‌ها را تشکیل می‌دهند. غشای archaeal از لیپیدهای اتری قطبی تشکیل شده است که متشکل از زنجیره ایزوپرانوئید (isoprenoid) شاخه‌ای (کاملاً اشباع) که منحصراً از طریق پیوند اتری به گلیسرول در موقعیت SN 2,3 متصل شده است. لیپیدهای قطبی archaeal توسط یک هسته‌ی لیپیدی و گروه‌های سر قطبی تشکیل شده‌اند.

آن‌ها قادرند مولکول‌های آب‌دوست و آب‌گریز را به دام انداخته که عمدتاً برای بارگذاری و کاربردهای دارورسانی جذاب می‌باشند. آرکئوزوم‌ها می‌توانند با استفاده از روش‌های استاندارد (فیلم هیدراته به روش فراصوت، اکستروژن و دیالیز با مواد شوینده) تولید شوند. در هر درجه حرارت در محدوده‌ی فیزیولوژیکی یا پایین‌تر، در نتیجه امکان بارگذاری کردن ترکیبات حرارتی پایدار را فراهم می‌کند. آن‌ها می‌توانند بدون هیچ‌گونه آسیبی در حضور هوا / اکسیژن آماده و ذخیره شوند. مطالعات برون تنی و درون تنی نشان می‌دهند که آرکئوزوم‌ها بی‌ضرر هستند و سمیتی در موش ایجاد نمی‌کنند.

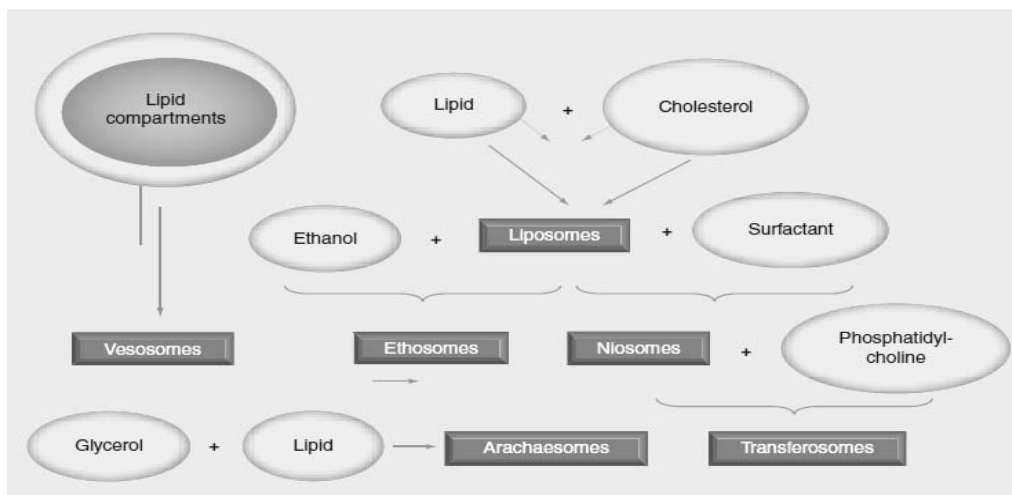
آرکئوزوم‌ها از لیپوزوم‌ها مشتق نمی‌شوند بلکه از لیپیدهای استری ساخته شده‌اند که از میکروارگانیزم‌های متعلق به دومین آرکائا استخراج شده‌اند. این ساختارها در شرایط فیزیولوژیکی و محیطی مختلف ثابت هستند. پایداری آرکئوزوم‌ها به دلیل ساختار هسته‌ی منحصربه‌فردشان بهبود یافته که شامل زنجیره‌های ایزوپرانوئیدی می‌باشند که با یک پیوند اتری به گلیسرول متصل شده است. خصوصیات نفوذی بهبودیافته آرکئوزوم‌ها به دلیل حضور لیپیدهایی است که مشابه لیپیدهای موجود در لایه‌ی شاخی بوده که ترکیب حامل با لیپیدهای درونی را تسهیل می‌کند. در یک مطالعه Sprott و همکاران با ایمن‌سازی موش‌ها توسط آنتی‌ژن‌های به‌دام‌افتاده در این حامل‌ها،

اختراع و معرفی به بازار طی مدت ۱۲ سال بیش از سی محصول تجاری در دسترس از آن‌ها حاصل آمده است. NLCs نسل دوم نانوحامل‌های لیپیدی متشکل از ماتریس لیپیدی جامد هستند که با لیپیدهای مایع ترکیب شده‌اند. NLCs توانایی جمع کردن داروها را داشته و از ترکیب شدن ذرات با یکدیگر در ماتریس جامد در مقایسه با امولسیون جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، حرکت مولکول‌های دارویی گنجانده شده به شدت در فاز جامد کاهش می‌یابد. هم‌چنین قطرات لیپید مایع در ماتریس جامد ظرفیت بارگذاری دارو را در مقایسه با نانوذرات لیپیدی جامد افزایش می‌دهد. NLCs هم‌چنین مزایای بیشتری در مقایسه با نانوذرات پلیمری دارند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان سمیت پایین، زیست‌تخریب‌پذیری، حفاظت از دارو، انتشار کنترل‌شده و اجتناب از استفاده‌ی حلال‌های آلی در طول تولید را نام برد. این حامل‌ها به دلیل خصوصیات بارگذاری و پایداری دارو در طول دوره‌ی ذخیره‌سازی به‌عنوان کوچک‌ترین نسل از نانوذرات در نظر گرفته می‌شوند و با توجه به ماتریس چربی‌دوست، NLCs برای تجویز داروهای چربی‌دوست مفید می‌باشند. علاوه بر موارد بالا از دیگر خصوصیات NLCs می‌توان به زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، غیرتحریک‌کنندگی اشاره کرد. این حامل‌ها می‌توانند با توجه به خواص فیزیکی و شیمیایی مواد فعال دارویی و هم‌چنین با توجه به مسیر تجویز و سایت‌های هدف طراحی شوند.^{۳۵}

حامل‌های لیپیدی نانوساختار در سایز ۱۰۰ تا ۵۰۰ نانومتری، یک مخزن دارویی را در هسته بارگذاری و پوشش داده است. این حامل‌ها دارای یک هسته‌ی لیپیدی حاوی اسیدهای چرب احاطه‌شده به‌وسیله‌ی سورفکتانت پگیله‌شده می‌باشد. دارو از مخزن داخلی با یک روش کنترل‌شده با تجزیه‌ی پوشش‌های احاطه‌کننده رها می‌شود. از روش‌های سنتز این نانوحامل‌ها می‌توان به روش انتشار امولسیون و روش

نانوذرات لیپیدی جامد حاصل تغییر امولسیون‌های آب در روغن می‌باشند که لایه‌ی روغنی لیپیدی به‌وسیله‌ی ذرات کروی لیپیدی جامد جایگزین شده (اندازه‌ای معادل ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر دارند) امولسیون لیپیدی جامد را تشکیل می‌دهند. نانوذرات لیپیدی جامد شامل زنجیره‌های اسید چرب تری‌گلیسرید با غلظت بسیار کم سورفکتانت برای پایداری فیزیکی ترکیب شده است. تری‌گلیسریدها که زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر می‌باشند باعث می‌شوند که مسأله‌ی سمیت رفع شود و این نانوذرات لیپیدی جامد برای پوست ملتهب و تحریک‌شده مناسب باشند. در این نانوذرات مولکول‌های دارو در ساختار شبکه‌ی کریستالی پوشانده شده و نانوذرات لیپیدی جامد حفاظت از آن‌ها را در برابر تخریب فیزیکی و شیمیایی فراهم می‌کنند. در واقع نانوذرات لیپیدی جامد فراهمی زیستی بهبود یافته، رهایش کنترل‌شده و پایداری دارو را از خود نشان می‌دهند. استفاده از میکروسوزن‌ها در ترکیب با نانوذرات لیپیدی جامد، رساندن زیرپوستی دارو - آنتی‌بادی کاربرد مناسب و خوب دیگری را پیشنهاد می‌کند که استفاده از واکسن زیرپوستی با درمان هدفمند با بهره‌گیری از مولکول‌ها با وزن مولکولی زیاد است. این مطالعات پیشنهاد می‌کند که نانوذرات لیپیدی جامد یک کاندید مناسب برای رساندن مولکول‌های درمانی می‌باشند. بنابراین پیشرفت نانوذرات لیپیدی جامد ساختارهای لیپیدی نانویی که به‌عنوان ابزار نسل دوم در نظر گرفته می‌شوند حاوی مخلوطی از لیپیدهای جامد و مایع است. لیپیدهای نانویی پایداری بیشتری از نانوذرات لیپیدی جامد ارائه می‌دهند و ظرفیت افزایش یافته‌ای را برای دارورسانی دارا هستند.^{۳۶}

۹. حامل لیپیدی نانوساختار (nanostructured lipid carrier [NLC]): حامل‌های NLC در سال ۲۰۰۰ کشف شدند و از جمله‌ی نانوحامل‌هایی هستند که با کوتاه‌ترین زمان بین



شکل ۱: ترکیبات تشکیل دهنده سیستم‌های وزیکولی مختلف.

اشاره شد به‌عنوان نسل جدید سیستم‌های دارورسانی مورد مطالعه و پژوهش بسیاری قرار گرفته است. در واقع با توجه به مطالب بالا برای بهینه‌سازی این نوع از سیستم‌های دارورسانی درک بهتر از مکانیسم‌های مختلف فعل و انفعالات زیست‌شناختی و پلیمری و ثبات فیزیکی و شیمیایی سیستم‌های دارورسانی مورد نیاز می‌باشد^{۳۶-۳۹}. از طرف دیگر فناوری افزایش نفوذ پوستی به‌سرعت در حال رشد می‌باشد که می‌تواند موجب افزایش تعداد داروهای مناسب سیستم دارورسانی پوستی شود. در حال حاضر بسیاری از افزایش‌دهنده‌های نفوذ پوستی ایده‌آل کشف شده‌اند اما در بسیاری از موارد، اثرات آن‌ها با سمیت همراه است در نتیجه درک صحیح از ماهیت سد لایه‌ی شاخی و میان‌کنش افزایش‌دهنده‌های نفوذ پوستی با لایه‌ی شاخی به ویژگی‌های مطلوب رسانش دارو و به حداقل رسیدن سمیت افزایش‌دهنده‌ها کمک خواهد کرد و در آینده، افزایش‌دهنده‌های نفوذ نقشی مؤثر در توسعه‌ی محصولات ترانس‌درمال خواهند داشت. امید است که پیشرفت‌های فناوری در دارورسانی پوستی به پیشگیری از بیماری‌ها، بهبود تشخیص و کنترل آنها منجر شود و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت بیماران را در سراسر جهان بهبود بخشد.

لایه‌به‌لایه اشاره کرد. در پژوهشی از این حامل‌ها برای انتقال اندومتاسین (یک داروی ضدالتهاب) استفاده شد و عوارض جانبی سیستمیک کمتری را نشان داد (برای مثال سمیت معده‌ای - روده‌ای) و وقتی از این حامل برای پوست استفاده شد تأثیر بهتری را در مقایسه با یک محلول اندومتاسین تنها نشان داد. در مطالعه‌ی دیگری حامل لیپیدی نانوساختار حاوی کتورولاک که یک داروی ضد التهاب می‌باشد مورد استفاده قرار گرفت و مشخص شد که خصوصیت نفوذی کتورولاک در مقایسه با حامل لیپیدی نانوساختار جامد افزایش یافته است که این افزایش نفوذ به سورفکتانت هیدروفیل نسبت داده شد که در آماده‌سازی حامل لیپیدی نانوساختار استفاده می‌شود^{۲۶}. در جدول ۱ جذب دارو در نانوحامل‌های مختلف و در شکل ۱ ترکیبات تشکیل دهنده سیستم‌های وزیکولی مختلف آورده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله سعی شده تا معرفی مناسبی از سیستم‌های دارورسانی پوستی و خصوصیات آن در مقابل سیستم‌های دیگر مانند سیستم‌های خوراکی ارائه شود. سیستم‌های دارورسانی پوستی به‌دلیل داشتن مزایا و ویژگی‌های بارزی که در مقاله به آن‌ها

جدول ۱: جذب دارو در نانوحامل‌های مختلف^{۲۸-۴۰}

هدف اصلی	دارو	نانوحامل
مهار رشد تومور	Curcumin, doxorubicin	Liposomes
بهبود پوست آسیب‌دیده و جلوگیری از تشکیل ضایعات پوستی	Quercetin, curcumin	Liposomes
گردش خون پلاسما طولانی می‌شود و مهار رشد تومور، مؤثر در زئوگرافت تومور پستان	Quercetin, vincristine	Liposomes
محافظت از ثبات اتوزوم در شرایط اسیدی و تنظیم رهایش دارو، بهبود فراهمی زیستی	Curcumin	Silica-coated ethosome
جهت ایمن‌سازی جلدی	Tetanus toxoid antigen	Vesosomes
جهت بهبود بیماری‌های پوستی مانند آلرژی	Cyclosporin A	Solid lipid nanoparticles (SLN)
ایجاد شکل پیچیده اختلاط دارو به حامل لیپیدی نانوساختار جامد، بهبود دارورسانی به مغز	Vincristine	Solid lipid nanoparticles (SLN)
اثر افزایش‌دهنده‌ی نفوذ و هم‌جوشی مستقیم وزیکول با لایه‌ی شاخی، قابلیت تنظیم‌کردن دارورسانی بدون سمیت و باعث می‌شود دو وزیکول برای درمان موضعی قابل استفاده باشند.	Enoxacin	Liposomes and niosomes
گالیدرمین لودشده در نیوزوم‌های آنیونی و ترکیب‌شده در ژل یک فرمولاسیون ضدباکتری موضعی عالی است به‌دلیل تجمع بالا در پوست، بدون خطر اثر سیستمیک	Gallidermin	Niosomes
اختلال لیپید و افزایش فضای بین سلولی تیغه‌های لیپیدی لایه‌ی شاخی، اختلال لیپید همراه با قابلیت ارتجاعی اتوزوم، وزیکول به‌نظر می‌رسد کمک اصلی برای بهبود نفوذ پوست است	Lamivudine	Ethosomes
به‌وسیله‌ی نیروی هیدراتاسیون پوستی، این لیپوزوم‌ها دارورسانی پوستی را در شرایط آزمایشگاهی بهبود می‌بخشند در مقایسه با محلول آبی یا لیپوزوم‌های طبیعی	Methotrexate	Deformable Liposomes
لیپوزوم حاوی کورکومین خالص با بازده بالا برای هدف قراردادن مخاط واژن محصور شده است.	Curcumin	liposomes
در موش آنتی‌اولیگونوکلئوتید طراحی و با لیپوزوم الاستیک کاتیونی فرموله شده بود کاهش نفوذ سلول‌های التهابی را در مناطق اپیدرمی و درمی همراه با کاهش پیوسته ضخامت پوست نشان داد.	Interleukin (IL)-13	Elastic liposome
میکرومولسیون شامل organogel سیکلوسپورین در پوست موش استفاده شد. رسوب این دارو در پوست و چربی زیر پوستی بود، به‌ترتیب، در مقایسه با تجویز خوراکی تقریباً ۵۵ و ۳ برابر بیشتر از غلظت	Cyclosporin A	Microemulsion
عصاره‌ی سه رقم زغال‌اخته (به‌نام هزاران سال، اونیل و آبی کریسپ) در لیپوزوم ultradeformable لود شد. این نانوذرات شناخته‌شده قادر به نفوذ به لایه‌ی شاخی هستند. لیپوزوم ultradeformable عصاره لودشده اتانولیک. ۸۵٪ از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عصاره آزاد را نگه داشته‌اند و سمیت سلولی کمی بر روی سلول‌های HaCaT نشان داد.	Polyphenols from blueberries (<i>Vaccinium Myrtillu0000s</i>)	Ultradeformable Liposomes

References

1. Giri A, Bhunia T, Pal A, Goswami L, Bandyopadhyay A. In-situ synthesis of polyacrylate grafted carboxymethyl guar gum-carbon nanotube membranes for potential application in controlled drug delivery. *Eur Polym J* 2016;74:13-25.
2. Kumar R, Philip A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the skin. *Trop J Pharm Res* 2007;6:633-44.
3. Hafeez A, Jain U, Singh J, Maurya A, Rana L. Recent advances in transdermal drug delivery system (TDDS): an overview. *J Sci Innov Res* 2013;2:695-709.
4. Mali AD, Bathe R, Patil M. An updated review on transdermal drug delivery systems. *Int J Adv Sci Res* 2015;1:244-54.
5. Gunjkar V, Firke S, Sarje S, Roge A. Transdermal drug delivery system: a review. *Int J Pharm Chem Sci* 2015;4:148-53.
6. Dass S, Dey SK. A novel approach towards transdermal drug delivery system: a precise review. *Indo Am J Pharm Res* 2013;3:4680-96.
7. Saroha K, Singh S, Aggarwal A, Nanda S. Transdermal gels-an alternative vehicle for drug delivery. *Int J Pharm Chem Biol Sci* 2013;3:495-503.
8. Sharma N, Parashar B, Sharma S, Mahajan U. Blooming pharma industry with transdermal drug delivery system. *Indo Glob J Pharmaceutical Sci* 2012;2:262-78.
9. Ahmed A, Karki N, Charde R, et al. Transdermal drug delivery systems: An overview. *Int J Biomed Adv Res* 2010;2:38-56.
10. Olejnik A, Goscianska J, Nowak I. Active compounds release from semisolid dosage forms. *J Pharm Sci* 2012;101:4032-45.
11. Dhiman S, Singh TG, Rehni AK. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Int J Pharm Sci* 2011;3:26-34.
12. Sharma A. Transdermal approach of antidiabetic drug glibenclamide: a review. *Int J Pharm Res Dev* 2012;3:25-32.
13. Sahoo CK, Nayak PK, Sahoo TK, et al. A Review of transdermal drug delivery system. *Journal der Pharmazie Forschung* 2013;2:32-51.
14. Singla V, Saini S, Joshi B, Rana A. Emulgel: a new platform for topical drug delivery. *Int J Pharma Bio Sci* 2012;3:485-98.
15. Thakre S, Shinde M. www.ajprd.com. *Asian J Pharm Res Dev* 2014;2:1-12.
16. Rastogi V, Yadav P. Transdermal drug delivery system: An overview. *Asian J Pharm* 2012;6:161.
17. Waghulde S. Development, recent inventions and evaluation techniques of transdermal drug delivery system-a review. *Int J Pharm Phytopharmacol Res* 2014;3.
18. Hanumanaik M, Patil U, Kumar G, et al. Design, evaluation and recent trends in transdermal drug delivery system: a review. *Int J Pharm Sci Res* 2012;8:2393-406.
19. Patel AA, Trivedi DG, Bhatt JK, Shah DA. Transdermal patches: a technical note. *Int J Pharm Innov* 2012;2:23-33.
20. Reddy DBV, Reddy DM, Kumar MA. Transdermal drug delivery system: a review. *Int J Pharm Chem Sci* 2014;2:870-7.

21. Kesarwani A, Yadav AK, Singh S, et al. Theoretical aspects of transdermal drug delivery system. *Bulletin Pharm Res* 2013;3:78-89.
22. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—potential and challenges. *Pharmaceutics* 2015;7:90-105.
23. Aslam M. Transdermal drug delivery systems: latest developments. *Health* 2015;8-9.
24. Herwadkar A, Banga AK. Peptide and protein transdermal drug delivery. *Drug Discovery Today: Technologies* 2012;9:e147-e54.
25. Marwah H, Garg T, Goyal AK, Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Deliv* 2016;23:564-78.
26. Singla SK, Sachdeva V. Current and emerging lipid-based systems for transdermal drug delivery. *Ther Deliv* 2015;6:1063-70.
27. Alexander A, Dwivedi S, Giri TK, et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J Control Release* 2012;164:26-40.
28. Sharma A, Saini S, Rana A. Transdermal drug delivery system: a review. *Skin* 2012;4:18-9.
29. Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, et al. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhes Adhes* 2014;50:70-84.
30. Ainbinder D, Paolino D, Fresta M, Touitou E. Drug delivery applications with ethosomes. *J Biomed Nanotechnol* 2010;6:558-68.
31. Zheng WS, Fang XQ, Wang LL, Zhang YJ. Preparation and quality assessment of itraconazole transfersomes. *Int J Pharmaceutics* 2012;436:291-8.
32. Mishra V, Mahor S, Rawat A, et al. Development of novel fusogenic vesosomes for transcutaneous immunization. *Vaccine* 2006;24:5559-70.
33. Bhosale RR, Osmani RA, Harkare BR, Ghodake PP. Cubosomes: the inimitable nanoparticulate drug carriers. *Sch Acad J Pharm* 2013;2:481-6.
34. Chaudhari YS. Nanoparticles-A paradigm for topical drug delivery. *Chronicles of Young Scientists*. 2012;3:82.
35. Iqbal MA, Md S, Sahni JK, Baboota S, et al. Nanostructured lipid carriers system: recent advances in drug delivery. *J Drug Target* 2012;20:813-30.
36. Harsoliya M. Development and evaluation of transdermal drug delivery system of naproxen drug with chitosan for treatment of arthritis. *Int J Pharm Biol Arch* 2012;3.
37. Liu Y, Feng N. Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional Chinese medicine (TCM). *Adv Colloid Interface Sci* 2015;221:60-76..
38. Caracciolo G. Liposome–protein corona in a physiological environment: challenges and opportunities for targeted delivery of nanomedicines. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* 2015;11:543-57.
39. Marwah H, Garg T, Goyal AK, Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Deliv* 2016;23:564-78.

Permeation enhancement strategies in transdermal drug delivery

Seyede Hamide Razavi, MSc¹
 Roholah Ghasemi, MSc²
 Maryam Iman, PharmD, PhD³

1. Nanotechnobiology Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
3. Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Transdermal drug delivery (TDD) is a non-invasive, topical administration method for therapeutic agents. Transdermal delivery also has advantages including providing release for long periods of time, improving patient compliance, and generally being inexpensive. Despite these advantages, the use of TDD has been limited by innate barrier functions of the skin. Only small (<500 Da), lipophilic molecules can passively diffuse through the skin. As a result of the barrier function of the skin, passive transdermal delivery has primarily been limited to small molecules. The skin, which consists of several layers including the stratum corneum, other epidermal layers, and dermis, is the primary defense system of the body. The main barrier to therapeutic delivery is the outermost layer of the skin, the stratum corneum. As a result, various methods of skin permeabilization have been explored for their ability to enhance the transport of drugs across the stratum corneum. Scientists evaluated new drug delivery systems such as nano-carriers and drug delivery systems and enhancer methods such as penetration enhancers. The purpose of drug delivery systems are to deliver sufficient drug molecules into the skin with maximum stability and minimal toxicity. To guarantee successful transdermal drug delivery, a drug delivery system must exhibit several essential properties including drug protection, targeted drug delivery, biocompatibility and biodegradability.

This paper reviews transdermal drug delivery systems, recent enhancement techniques to optimize drug delivery such as microneedles and especially vesicular systems. Herein, we focus on the differences in their composition, physico-chemical properties and applications of those drug delivery systems. We hope recent innovations can work as a foundation for further research and development in transdermal drug delivery system.

Keywords: skin, transdermal drug delivery, nano-carriers, vesicular systems

Received: Feb 1, 2016 Accepted: Mar 31, 2016

Dermatology and Cosmetic 2016; 7 (1): 46-62

Corresponding Author:

Maryam Iman, PharmD, PhD

Chemical Injuries Research Center,
 Baqiyatallah University of Medical
 Sciences, Molasadra Ave., Tehran, Iran
 Email: iman1359@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare