



اشکال دارویی

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

فرمولاسیون فرآورده های خوراکی آهسته رهش (۳)

های غیر اختصاصی به صورت نامناسب، تجمع یافته و در نتیجه، عوارض جانبی نامطلوب ایجاد می نمایند. جهت کاهش این عوارض جانبی و افزایش مزایای درمانی آنها، باید مواد موثره درمانی را به محل عمل مربوط رسانده و بنابراین، طراحی یک سیستم حامل مناسب، به یک نیاز اجباری تبدیل خواهد شد. حامل های دارورسانی نوین، جهت این منظور طراحی و تولید شده اند. در میان این حامل های کلوئیدی، لیپوزوم ها، نانوذرات و سیستم های فوق مولکولی، یعنی همان میسل ها توجه بیشتری را در زمینه دارورسانی کنترل شده و هدفمند به خود جلب کرده اند. اخیراً حامل های جدیدی، مانند ذرات معدنی یا غیرآلی، کریستال های مایع (liquid crystals)، تنه های مایی

حامل های جدید جهت دارورسانی کنترل شده و هدفمند

NOVEL CARRIERS FOR CONTROLLED)
(AND TARGETED DRUG DELIVERY

همان طور که دانش زیست شناسی مولکولی و علت شناسی بیماری ها گسترش یافته است، داروهای دقیق تری از نظر درمانی و با هدف خاص، در حال طراحی و تولید می باشند. این داروهای جدید تولید شده، دارای قدرت بالایی بوده (پنجره درمانی پائین) و نیاز به رساندن آن به محل خاصی، جهت اثر درمانی دارند. اکثر داروها با شکل های دارویی رایج، بارهش سریع (immediate-release) تجویز می شوند. در این سیستم ها، ماده دارویی به صورت آزادانه، در سراسر بدن پخش شده و در اندام

(simulated-biomembrane) در شرایط آزمایشگاهی استفاده می‌شد، اما پس از آن، این حامل‌ها به عنوان ابزارهای درمانی قوی به ویژه در دارورسانی هدفمند به کار گرفته شدند. از نظر ساختاری، لیپوزوم‌ها ساختارهای کیسه‌ای (vesicular) کولوئیدی با پایه فسفولیپید بوده که هسته آب دوست آن، به طور کامل توسط دو لایه لیپیدی غشایی، محصور شده است. این حامل‌های دارورسانی، ممکن است بر اساس روش تهیه، شاخص‌های ساختاری یا عملکردهای ویژه‌ای که به آنها اختصاص داده شده، طبقه‌بندی گردند (جدول ۱).
جدول ۱- طبقه‌بندی لیپوزومی بر اساس جنبه‌های دارویی و درمانی.

(aquasomes)، نانولوله‌های کربنی، دندیرم‌ها (شاخه‌سان‌ها) و غیره نیز جهت اهداف تخصصی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در ادامه، این حامل‌ها و سایر حامل‌های رایج دارورسانی برای همین منظور، به طور خلاصه مورد بحث قرار می‌گیرند.

حامل‌های کولوئیدی (Colloidal Carriers)
لیپوزوم‌ها (Liposomes)

تنه‌های لیپیدی یا همان لیپوزوم‌ها، در اوایل دهه ۱۹۶۰ توسط بینگهام و همکارانش کشف شده و متعاقباً به گسترده‌ترین حامل دارورسانی تبدیل گردیده‌اند. در ابتدا، اگرچه از این سیستم‌ها جهت مطالعه رفتار زیست غشاء شبیه‌سازی شده

Type	Specifications
Based on structural parameters	
MLV	Multilamellar large vesicles, $>0.5 \mu\text{m}$
OLV	Oligolamellar vesicles, $0.1-1 \mu\text{m}$
UV	Unilamellar vesicles, (all size range)
SUV	Small unilamellar vesicles, $20-100 \text{ nm}$
MUV	Medium-sized unilamellar vesicles
LUV	Large unilamellar vesicles, $> 100 \text{ nm}$
GUV	Giant unilamellar vesicles, $> 1 \mu\text{m}$
MV	Multivesicular vesicles, $>1 \mu\text{m}$

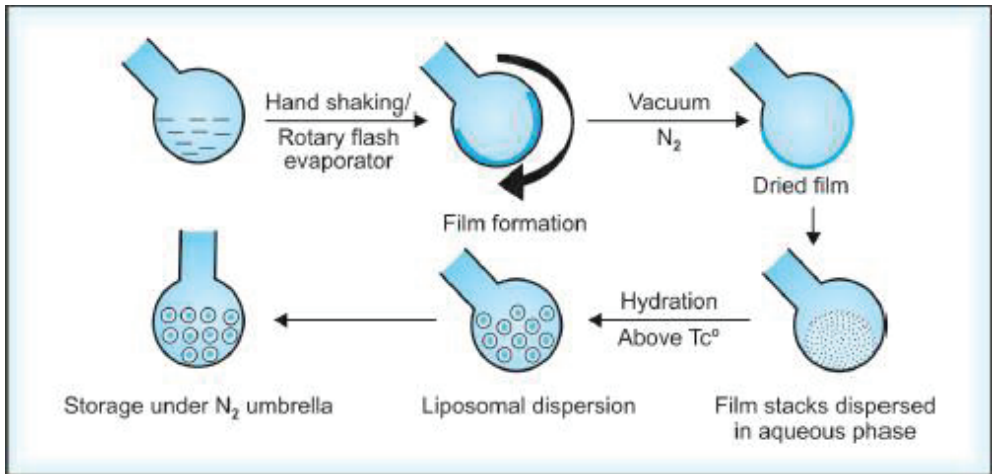
Based on method of liposome preparation

REV	Single or oligolamellar vesicles made by reverse-phase evaporation method
MLV-REV	Multilamellar vesicles made by reverse-phase evaporation method
SPLV	Stable plurilamellar vesicles
FATMLV	Frozen and thawed MLV
VET	Vesicles prepared by extrusion technique
DRM	Dehydration-rehydration method

Based upon composition and applications

Conventional liposomes (CL)	Neutral or negatively charged phospholipids and Cholesterol
Fusogenic liposomes	Reconstituted Sendai virus envelopes (RSVE)
pH-sensitive liposomes	Phospholipids such as PE or DOPE with either CHEMS or OA
Cationic liposomes	Cationic lipids with DOPE
Long-circulatory (stealth) liposomes (LCL)	Neutral high Tc°, Cholesterol and 5–10% of PEG-DSPE or GM1
Immuno-liposomes	CL or LCL with attached monoclonal antibodies or recognition sequences

لیپوزوم ها با استفاده از روش های مختلفی تولید شده که در آن، مواد محلول در آب (آب دوست) با استفاده از محلول آبی این مواد به عنوان مایع آب رسان یا با افزودن محلول دارو در مرحله ای از ساخت، به دام می افتند. مواد محلول در چربی (لیپوفیل)، در محلول آلی لیپید(های) سازنده حل شده و سپس حلال آلی طی فرآیندی در یک لایه لیپیدی خشک حاوی دارو تبخیر شده و در نهایت آب پوشی روی آن انجام می شود (شکل ۱).



شکل ۱- نمایش مراحل مختلف جهت تهیه لیپوزوم ها با روش آب پوشی لایه نازک (film-hydration method) را نشان می دهد.

بین بخش های لیپیدی و آبی قرار گرفته و مستعد نشست قابل توجهی در هنگام نگهداری می باشد. با این وجود، داروهایی با محلولیت ضعیف دو فازی، از قبیل داروهای ضد سرطان مانند 6-mercaptopurine، آزوتیوپرین و آلپورینول، به دلیل عدم اختلاط پذیری آنها با هر دو بخش آبی و چربی، مشکل ساز می باشند. در فرمولاسیون های لیپوزومی، نسبت دارو به فسفولیپید، درحداکثر مقدار نگه داشته شده که به نفع محصورشدن یا میزان انباشتگی دارو خواهد بود. با این وجود، این موضوع همیشه امکان پذیر نبوده زیرا میزان اختلاط یک دارو در وزیکول لیپیدی به شدت به محلولیت آن در محیط آبی و یا لایه دوگانه لیپیدی بستگی خواهد داشت. بر اساس اینکه آیا دارو آب دوست، چربی دوست، دوگانه

لیپوزوم ها، به دلیل محیط دو فازی خود می توانند به عنوان حامل جهت داروهای چربی دوست و آب دوست عمل نمایند. داروهای بسیار آب دوست ($\log P > 0.3$) منحصراً در بخش های آبی حامل قرار گرفته، در حالی که داروهای بسیار چربی دوست ($\log P < 5$) در دو لایه لیپید لیپوزوم ها به دام افتاده اند. جالب است بدانید که از هدررفت یا اتلاف ماده موثره (نشست دارو) طی نگهداری و انبارش طولانی مدت در خصوص مورد اول، حداکثر و در رابطه با مورد دوم، حداقل یا هیچ محسوب می شود. داروهایی با ضرایب توزیع (partition coefficients) حدواسط، یعنی ۱،۷ ($\log P > 4$) مشکلی را برای بارگذاری و میزان انباشتگی ماده موثره ایجاد کرده، زیرا ماده درمانی

sarcoma مرتبط با ایدز به کار گرفته می شود. جنبه دارورسانی لیپوزوم ها، همچنین می تواند جهت داروهایی مورد استفاده قرار گرفته که باید توانایی نفوذپذیری به غشای پلاسمایی را داشته تا از نظر درمانی مفید واقع شوند. استفاده از سیستم حامل لیپوزومی، به غلبه بر موانع غشایی کمک نموده (زیرا از نظر ساختاری، شبیه غشای طبیعی می باشد) و ورود غیر اختصاصی داروها به داخل سلول را تسهیل می نماید. زمینه دیگری که از سیستم دارورسانی لیپوزومی استفاده می شود، طراحی فرمولاسیون های پیش بالینی و بالینی بوده، جایی که این حامل ها به عنوان ماده کمکی یا جانی در فرمولاسیون عمل می نمایند. داروهای آب گریز مانند سیکلوسپورین A و پاکلی تاکسل (Taxol)، معمولاً در سورفکتانت ها و حلال های آلی، جهت تجویز سیستمیک در انسان فرموله می شوند. با این وجود، انکپسوله شدن یا محصور گردیدن لیپوزومی این مواد موثره، حداکثر مزایای درمانی را به دنبال خواهد داشت. لیپوزوم ها نسبتاً غیر سمی، غیر ایمنی زا، زیست سازگار و زیست تخریب پذیر بوده و می توانند دارو را به صورت سیستمیک، با افزایش پنجره درمانی و به حداقل رساندن عامل سمیت، در اختیار بافت هدف قرار دهند.

دوست (amphiphilic) یا دو فازی می باشد، درجه محصورشدن، ممکن است از صفر تا ۱۰۰ درصد باشد.

تاکنون، مطالعات زیادی جهت بررسی استفاده از این حامل ها در دارورسانی هدفمند و کنترل شده دسته های مختلف دارویی، از قبیل آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد قارچ، ضد ویروس و ضد سرطان انجام شده است. داروی تجاری AmBisome (فرمولاسیون لیپوزومی آمفوتریسین B)، نمونه بارز در زمینه تحقیقات لیپوزومی بوده، زیرا این محصول اکنون برای مصارف بالینی در بازار موجود می باشد. چند محصول دیگر برپایه آمفوتریسین B نیز در بریتانیا و ایالات متحده، موجود می باشد. لیپوزوم ها همچنین با موفقیت چشمگیری، جهت چند روش دیگر در دارورسانی مانند حل شدن داروهای نامحلول در آب، محافظت از مولکول های حساس دارویی، تغییر فارماکوکینتیک و توزیع زیستی و افزایش جذب درون سلولی مورد استفاده قرار گرفته شده اند. برای افزایش قدرت هدفمندی لیپوزوم ها و کاهش جذب یا برداشت سیستم رتیکولوآندوتلیال یا همان RES، لیپوزوم های پنهان شده (stealth liposomes) با استفاده از فناوری پگیله شدن (PEGylated)، اخیراً در زمینه دارورسانی، مطالعات و طراحی هایی انجام شده است. داروی تجاری Doxil موجود در بازار، حاوی ماده موثره دوکسوروبیسین در پایه لیپوزوم می باشد. این فرآورده، جهت دارورسانی هدفمند ماده ضد سرطان دوکسوروبیسین، در درمان Kaposi's

آیا می دانستید؟

■ سیستم‌های دارورسانی از نوع غشاء کنترل‌شده، با طراحی فرمول‌های ماتریکسی، متفاوت بوده، زیرا بخش کنترل‌کننده سرعت سیستم، غشایی می باشد که ماده موثره باید از طریق آن و نه از کل ماتریکس انتشار داشته باشد. به طور کلی، دارو در هسته سیستم متمرکز شده و باید از یک غشاء یا فیلم پلیمری عبور کرده که سرعت رهش را کاهش می دهد.

■ معیارهای مهم، جهت سیستم‌های دارورسانی از نوع غشاء کنترل‌شده این بوده که دارو، نباید در حالت جامد انتشار داشته باشد. در مواجه با محیط مایه، آب باید قدرت نفوذ به داخل سیستم را داشته باشد و فاز پیوسته ای را تشکیل دهد که از طریق آن، انتشار و رهایش دارو صورت پذیرد. رهش دارو از طریق غشاء، با ضخامت و تخلخل غشا و همچنین محلولیت دارو در مایعات گوارشی، کنترل می شود.

نیوزوم ها (Niosomes)

کیسه ها یا همان وزیکول های سورفکتانتی غیر یونی (نیوزوم ها یا NSVs)، اکنون به طور گسترده ای به عنوان جایگزینی جهت لیپوزوم ها مورد مطالعه قرار گرفته اند. بخش های سورفکتانت غیر یونی، از خودآرایی منومرهای سورفکتانت آب پوشی شده، حاصل می گردند. سورفکتانت های غیر یونی، از نظر ساختاری، جایگزین مناسبی جهت فسفولیپیدها محسوب می شود. اگرچه، این ساختارها نشان می دهند که تمایزاتی بین نیوزوم ها و لیپوزوم هایی وجود داشته که تفاوت های شیمیایی مشخصی در واحدهای منومری می باشند، با این وجود نیوزوم ها دارای خواص فیزیکی مشابه لیپوزوم هایی بوده که از فسفولیپیدها تشکیل شده اند. همان طور که از نام این

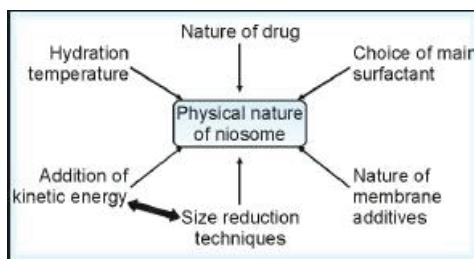
حامل های دارورسانی مشخص می باشد، به طور کلی، وزیکول های سورفکتانت غیر یونی با ترکیب اجزای حاوی سورفکتانت های غیر یونی، تهیه می شوند. با این وجود، این حامل ها همچنین ممکن است با بخش های دوگانه دوست مختلف یونی مانند دی استیل فسفات، استاریل آمین و غیره به منظور دستیابی به یک سوسپانسیون وزیکولی پایدار، تهیه شوند. شناسایی و شناخت واحدهای ساختاری اساسی NSVs، مهم محسوب می شود. در حالی که ماهیت دوگانه دوست، یک پیش نیاز غیرقابل توضیح برای مولکول ها جهت تشکیل بخش های کیسه مانند یا وزیکولی می باشد، تغییرات در ماهیت گروه های قسمت آب دوست، فراوان اتفاق می افتد. ترکیبات غیر یونی تشکیل دهنده وزیکول، عمدتاً لیپیدهای آلیکل

مطالعات، مشخص گردیده که نیوزوم ها در انتقال مواد ضد عفونی کننده، ضد سرطان، داروهای ضد التهاب و اخیراً به عنوان کمک کننده واکسن، مفید واقع شده اند. ثابت گردیده که این سیستم ها، مناطق خاصی از آناتومی پستانداران را مورد هدف قرار داده و ممکن است به عنوان مواد تصویربرداری تشخیصی (diagnostic imaging agents) مورد استفاده قرار گیرند. بررسی مقالات نشان می دهد که در تجویز تزریق وریدی نیوزوم ها، بالاترین سطح دارو در کبد یافت خواهد شد. با این وجود، استثنائاتی نیز در این زمینه وجود دارند. هنگامی که نیوزوم های C16G3 حاوی DOX ۸۵۰ نانومتری تجویز شد، سطح کبدی ماده DOX تفاوت معنی داری با محلول DOX نداشت. سطوح سرمی این ماده در صورت تجویز محلول، اگر چه پایین می باشد (تقریباً ۰/۵ درصد از دوز تجویز شده، ۱۰ دقیقه پس از دادن دوز)، برای فرمول نیوزوم بالاتر گزارش شده است. علت این جذب غیر کبدی مشخص نبوده، اگرچه نیوزوم های کوچکتر حاوی DOX پس از تجویز تزریقی، در کبد تجمع می یابند.

اتوزوم ها (Ethosomes)

اخیراً دو محقق به نام های Dayan و Touitou یک حامل وزیکولی نوین به نام اتوزوم ها را توصیف نموده اند. اتوزوم ها، وزیکول یا کیسه های لیپیدی، با محتوای اتانول بالا می باشند. این حامل ها، می توانند به پوست نفوذ کرده و انتقال ماده موثره را هم به لایه های عمقی پوست و هم به صورت سیستمی افزایش دهند، زیرا اتانول هم لایه دوگانه چربی لایه شاخی و

اتر می باشند. این مواد را می توان به طور کلی بر اساس ماهیت گروه سر آب دوست آنها، به دو دسته تقسیم نمود که می توان به آکیل اترها که در آنها گروه سر آب دوست از زیر واحدهای تکراری گلیسرول، ایزومرهای مرتبط یا مولکول های قندی بزرگتر تشکیل شده و به گروه هایی که گروه سر آب دوست آنها زیر واحدهای تکراری اکسید اتیلن می باشد، اشاره کرد. علاوه بر این، آکیل استرها، آمیدها و اسیدهای چرب و ترکیبات اسید آمینه نیز می توانند ساختار وزیکولی تشکیل دهند. ماهیت نهایی هر سیستم نیوزومی و به دنبال آن، خواص آن توسط عوامل ذکر شده در شکل (۲) تعیین خواهد شد. در نتیجه، بدیهی است که همه این متغیرها باید در طراحی یک سیستم دارورسانی نیوزومی، به دقت کنترل شوند.



شکل ۲- عوامل موثر بر پایداری فیزیکی نیوزوم.

اگرچه فرمولاسیون های نیوزومی حاوی ماده دارویی، هنوز به صورت تجاری مورد بهره برداری قرار گرفته نشده، با این وجود تعدادی از مطالعات، قدرت نیوزوم ها را در دارورسانی موثر نشان داده است. در

شاخی آسیب دیده نفوذ کند. رهش مولکول محبوس شده اتوزوم در لایه های عمیق تر پوست و جذب پوستی متعاقب آن، ممکن است نتیجه ادغام اتوزوم با لیپیدهای پوست و آزادسازی دارو در نقاط مختلف مسیرهای نفوذ باشد. نفوذپذیری اتوزومی ممکن است شامل مسیرهای مجرای فولیکولی نیز باشد، زیرا ممکن است در فولیکول ها به دام افتاده باشند. سیستم اتوزومی در به کارگیری ردیاب فلورسنتی در پوست (از نظر کمیت و عمق)، در مقایسه با لیپوزوم ها یا محلول های هیدروآلکلی، بسیار کارآمدتر می باشد. توانایی سیستم های اتوزومی برای رساندن مولکول ها به پوست و از طریق پوست با استفاده از محفظه های انتشاری کنار به کنار فرانتس (Franz and side-by-side diffusion cells)، بررسی شده است. نتایج به دست آمده نشان می دهند که ردیاب فلورسنتی 289-D تا عمق بسیار بیشتری در اتوزوم ها نسبت به لیپوزوم های رایج به پوست نفوذ کرده و لیپوزوم ها همان طور که انتظار می رفت، در لایه های بالایی پوست باقی مانده اند.

چربی بین سلولی را به صورت سیال در خواهد آورد. سیستم های اتوزومی به راحتی تهیه شده، تحریک کننده نبوده و عمدتاً از فسفولیپیدها و اتانول تشکیل شده که ترکیباتی می باشند که معمولاً در فرآورده های دارویی یافت می گردند. بر خلاف لیپوزوم ها، اتوزوم ها راندمان انکپسولاسیون یا انباشتگی بالایی را برای طیف وسیعی از مولکول ها، از جمله داروهای چربی دوست، نشان داده و در دارورسانی مولکول ها به پوست و از طریق پوست، مؤثر می باشند. در مقایسه با لیپوزوم هایی که در غیاب اتانول تهیه می شوند، فسفولیپیدهای اتوزومی ساختار سست و غیرفشرده ای داشته و غشاء آن تمایل بیشتری جهت نفوذپذیری کاتیون ها نشان می دهد. افزایش نفوذپذیری در مورد اتوزوم ها، بیشتر از اتانول به تنهایی بوده و این امر نشان می دهد که ممکن است نوعی مکانیسم هم افزایی (synergistic) بین اتانول، وزیکول ها و لیپیدهای پوست وجود داشته باشد.

مکانیسم دقیق دارورسانی توسط اتوزوم ها به احتمال زیاد، ترکیبی از فرآیندهایی بوده که به اثر افزایش نفوذپذیری، کمک می نماید. هنگامی که حامل های اتوزومی روی پوست به کار گرفته می شوند، ممکن است فرآیندهایی همزمان روی لایه شاخی و مجرای فولیکولی مو رخ دهد. به نظر می رسد اتانول موجود در اتوزوم، سازمان دهی لایه دوگانه لیپیدی لایه شاخی را مختل نموده و در نتیجه، سیالیت لیپیدی آن را افزایش می دهد. سپس اتوزوم وزیکولی انعطاف پذیر، می تواند به لایه

نکات

- ملاحظات زیست-دارویی در انتقال و سیالیت، تقریباً مشابه قرص های ماتریکسی یک پارچه می باشد. با این وجود، سیستم های دارورسانی از نوع غشاء کنترل شده، ممکن است بیشتر به شکل پلت تا قرص های یک پارچه عرضه شوند، زیرا پلت ها و قرص ها، ملاحظات زیست-دارویی متفاوتی دارند.
- به عنوان مثال، اگر قرص ها همراه با غذا (به ویژه با یک وعده غذایی پر کالری) مصرف شوند، احتمال بیشتری وجود داشته که در معده به دام افتاده و به راحتی تخلیه نشوند. پلت ها نیز می توانند در این ناحیه گیر نموده، اما احتمال تخلیه تصادفی از طریق دریچه پیلور، برای آنها بیشتر می باشد. همچنین، پلت ها تمایل داشته از طریق روده کوچک پراکندگی و توزیع بیشتری نسبت به قرص یک پارچه داشته باشند.
- پلت ها نسبت به قرص ها، خطر کمتری جهت تخلیه یک باره دوز دارویی (dose dumping)، را دارند. اگر روکش قرص به هر نحوی از بین برود، تمامی ماده موثره به یک باره آزاد شده و ممکن است مخاطراتی را به دنبال داشته باشد. با فرمولاسیون پلت، اختلال در یک روکش پلت ممکن است، تنها بخش کوچکی از کل دوز دارویی را آزاد کند.

ترانسفرزوم (Transfersomes)

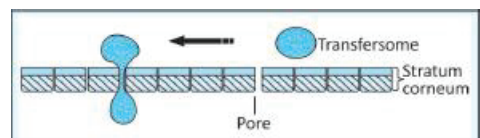
بنابراین، یک ترانسفرزوم پوستی، رفتار یک انگل را در طول تهاجم به بدن میزبان، تقلید می کند. این حامل ها، از ترکیب دوگانه دوست طبیعی تشکیل شده که در یک محلول پایه مایه، پراکنده گردیده و گاهی اوقات حاوی سورفکتانت زیست سازگار می باشد. مشابه لیپوزوم ها، ترانسفرزوم ها دارای یک لایه دوگانه لیپیدی بوده که یک هسته آبی را احاطه نموده است، اما بر خلاف لیپوزوم، این حامل ها حاوی حداقل یک ماده ای بوده که غشاء را نرم و آن را انعطاف پذیرتر می کند تا امکان تغییر شکل آسان و سریع را جهت

ترانسفرزوم ها، کمپلکس های پیچیده و اغلب وزیکولی بوده که جهت رسیدن به غشای بسیار انعطاف پذیر و خودتنظیمی (self-regulating)، طراحی و بهینه سازی شده اند که می توانند باعث تغییر شکل فوق العاده ای در وزیکول شوند. بنابراین، وزیکول های انتقال دهنده یا همان ترانسفرزوم ها، می توانند به طور موثری از سدهای کوچک متخلخل عبور نموده، حتی زمانی که مسیرهای موجود نسبتاً کوچک تر از اندازه متوسط این سیستم ها باشند.

وزیکول های لیپیدی به این اختلاف پاسخ داده و سعی می کنند با حرکت در امتداد این اختلاف غلظت از خشک شدن کامل، جدا و فرار نمایند. این حامل ها، فقط به شرطی می توانند به این هدف برسند که به اندازه کافی قابلیت تغییر شکل را داشته تا از منافذ باریک پوست عبور کنند. وزیکول های با تغییر شکل پذیری کمتر مانند لیپوزوم های استاندارد، به سطح پوست محدود شده و در آنجا کاملاً خشک، بدون آب و ادغام می شوند.

آب دوستی لیپید، تمایل به اجتناب از خشکی محیطی شده و باعث می گردد حاملی که در نزدیکی یا در سطح پوست قرار گرفته است، در برابر کم آبی مقاومت نموده و در حداکثر متورم شدن خود باقی بماند. ترانسفرزوم ها در نزدیکی سطح پوست، سعی کرده از اختلاف غلظت آب پوشی موضعی پیروی نموده و در نتیجه، وارد لایه های عمیق تر و آبدارتر پوستی شوند. این موضوع، باعث می شود که حامل های انتقال دهنده از سطح نسبتاً خشک پوست جمع گردیده و به منطقه مرطوب تر در لایه های عمیق تر پوست، وارد شوند. یک تفاوت مهم بین ترانسفرزوم ها و لیپوزوم ها، آب دوستی بسیار بالاتر در حامل اولی می باشد. این موضوع، باعث می گردد که غشاء ترانسفرزوم ها، بیشتر از دولایه وزیکول لیپیدی معمولی، متورم شود. دو عامل آب دوستی و انعطاف پذیری بیشتر غشاء، به این حامل ها کمک کرده تا از تجمع و در نتیجه ادغام غشایی، که در لیپوزوم در معرض تنش اسمزی مشاهده می شود، جلوگیری نماید. ترانسفرزوم، شاخص های اساسی جهت

سیستم، فراهم نماید. کارایی حرکتی و انتقالی ترانسفرزوم ها، نسبتاً بالا گزارش شده است. سوسپانسیون از ترانسفرزوم ها با قطر متوسط ۵۰۰ نانومتر، می تواند از طریق منافذی با قطر ۵ بار کوچکتر، تقریباً به سرعت و کارآمدی آب خالص، عبور و منتقل شوند. چنین قابلیت نفوذ بالایی، زمانی مشاهده می شود که تنش و نیروی متحمل شده توسط ترانسفرزوم ها (به عنوان مثال فشار جریان)، به اندازه کافی بالا باشد. این یک ویژگی کلیدی ترانسفرزوم ها محسوب گردیده که ریشه در قابلیت خودبهینه سازی بدنه یا غشای این حامل، خواهد داشت. عبور ترانسفرزوم ها از منافذی که خیلی کوچک می باشند، حتی در زمانی که اندازه آنها از قطر منافذ تقریباً ۴ یا حتی ۱۰ بار بزرگتر باشد، تقریباً کامل گزارش شده است (شکل ۳).



شکل ۳- نمایش نفوذپذیری ترانسفرزوم از طریق منافذ لایه شاخی پوست.

یکی از شاخص های اختلاف طبیعی در عبور پوستی، بحث اختلاف فشار اسمزی می باشد. چنین اختلافی در نتیجه تفاوت در غلظت کل آب بین سطح پوست و داخل پوست، ایجاد می شود. هنگامی که یک سوسپانسیون لیپیدی روی سطح پوست قرار گرفته و تا حدی در اثر تبخیر آب میزان آن کم می شود،

ناقل های ویروسی و مزایای ایمنی-زیستی لیپوزوم ها را ترکیب کرده است. از نظر فراساختاری، ویروزوم ها، وزیکول های کروی تک لایه با قطر متوسط تقریباً ۱۵۰ نانومتر بوده و دارای زائده های کوتاه سطحی حدود ۱۰ تا ۱۵ نانومتر می باشند. ویروزوم ها، به عنوان وزیکول های دارورسانی به ویژه جهت دارورسانی سلولی توجه خاصی را به خود جلب نموده است، زیرا می توانند مولکول های درمانی را به داخل سیتوپلاسم منتقل کرده و به دلیل کارایی انکسپولاسیون و خاصیت ادغام پذیری، حضور موثری را در سیتوپلاسم سلولی ایجاد کنند. احتمالاً، این حامل ها می توانند از اثر پمپ های بیرون راننده پی-گلیکوپروتئین توسط دارورسانی داخل سلولی، به روش آهسته و کنترل شده جلوگیری نمایند. در یکی از مطالعات، ویروزوم ها به عنوان یک سیستم دارورسانی جهت داروی مخرب سلولی (cytotoxic)، دوکسوروبیسین مورد استفاده قرار گرفته و مشخص شد که می توانند به اعماق توده سلولی تومور متصل و نفوذ کرده و از دارورسانی مؤثر دوکسوروبیسین اطمینان حاصل شود. علاوه بر این، ویروزوم ها با قطعات Fab از یک آنتی بادی منوکلونال ضد موش Neu (ضد rNeu) متصل شده تا هدف گیری موثر سلولی، جهت تومورهای سینه با بیان بیش از حد ژن rNeu را فراهم کند.

جدا از دستیابی به غلظت موثر درمانی در ناحیه سلولی، ویروزوم ها را می توان برای رساندن ماده موثره درمانی به یک جمعیت سلولی خاص، طراحی کرد. این موضوع، به این دلیل بوده که مکانیسم های ورود ویروس به سلول، عمدتاً از طریق گیرنده های

نفوذپذیری موثر پوستی را تامین کرده و بنابراین، می تواند به عنوان یک سیستم حامل بالقوه جهت پروتئین، انتروکین، داروهای ضد درد و بی حس کننده، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کورتیکواستروئیدها و غیره به کار گرفته شود.

ویروزوم ها (Virosomes)

تنه های بیولوژیک یا همان ویروزوم ها، از ناقلان یا حامل های زیستی محسوب شده که به طور گسترده ای، مورد بررسی قرار گرفته شده اند. این حامل ها، نانوحامل های زیستی امیدوار کننده ای جهت دسترسی به مناطق حساس سلولی، برای دارورسانی هدفمند داخل سلولی تلقی می شوند. ویروزوم ها، کاربردهای بالقوه ای در زمینه تولید واکسن، انتقال ژن و دارو دارند. به عنوان نسخه جدیدی از لیپوزوم ها، ویروزوم ها جهت به دست آوردن ارتقاء کارایی برهمکنش سیستم با هدف سلولی جهت حضور مستقیم مولکول های دارویی در سلول های موردنظر، طراحی شده اند. به طور کلی، ویروزوم ها، لیپوزوم هایی بوده که با پروتئین های ویروسی استخراج شده از پوشش بخش ویروسی تهیه گردیده و عملکردهای ویروسی لیپوزوم ها، مانند چسبندگی سطح سلولی و ادغام به غشاء سلولی و اندامکی را فراهم می نماید. با این وجود، این حامل ها عاری از خاصیت بیماری زایی می باشند.

ویروزوم ها را می توان به عنوان سیستم های ترکیبی (hybrids) از حامل ویروسی و لیپوزومی در نظر گرفت که ویژگی های برهمکنش های سلولی

کرده و HIV، لنفوسیت های T و ماکروفاژها را از طریق CD4 مورد هدف، قرار می دهد. این برهمکنش های وابسته به گیرنده، سلول ها یا بافت های تخصصی را به مخزنی، جهت این عفونت های ویروسی تبدیل می کند. بنابراین، دارورسانی در ناحیه مشخص (site-specific) با غلظت درمانی درون سلولی همزمان با استفاده از ویروزوم های طراحی شده مناسب و با به کارگیری پروتئین های غشایی خاص با منشاء ویروسی یا پوشش کامل ویروسی، حاصل خواهد شد. در مقاله آینده در خصوص ریزذرات و نانوذرات ادامه بحث را خواهیم داشت.

سطح سلولی انجام شده و در نتیجه، منجر به قرارگرفتن موضعی در سلول های هدف می گردد. طیف گسترده ای از عفونت های حاد ویروسی مانند ویروس استوماتیت تاولی، ویروس هرپس سیمپلکس، HSV1، HSV2، انسفالیت، سیتومگالوویروس (هپاتیت، پنومونی) و ویروس تب دره rift (تب)، مستقیماً ماکروفاژها را از طریق گیرنده های مختلف آلوده می کنند. ویروس Epstein Barr (EBV) عمدتاً لنفوسیت های B را از طریق گیرنده CR2 آلوده نموده، ویروس هپاتیت B از طریق آنتی ژن سطح ویروسی (HBsAg) روی گیرنده شبه CEA به سلول های کبدی حمله

منابع:

1. Aulton ME. Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2022.
2. Siepmann J. Siepmann F. Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery. New York: Springer; 2012.
3. Martin AN. Bustamante P. Chun AHC. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011