



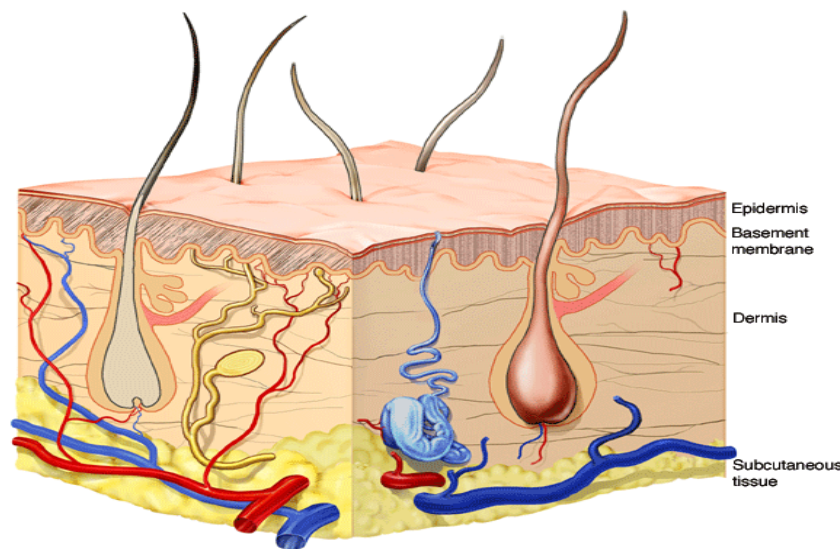
اتوزوم و کاربرد آن در دارورسانی پوستی

ثریا بابائی

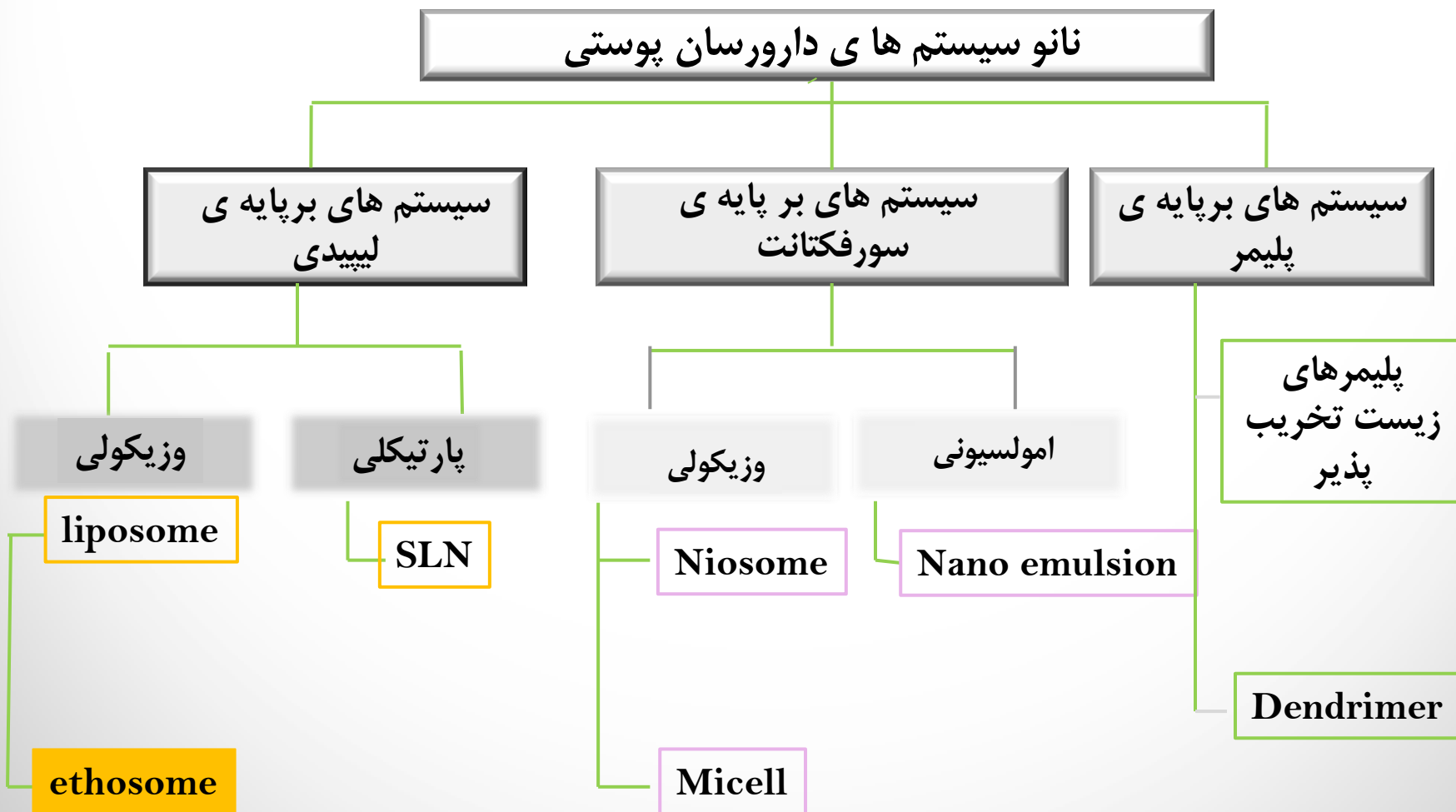
کارشناس ارشد نانوفناوری پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

پوست

- پوست بزرگترین ارگان بدن می باشد و به عنوان یک سد بیولوژیکی فوق العاده عمل می کند.
- پوست انسان از سه لایه اصلی تشکیل یافته است ۱- اپیدرم ۲- درم ۳- هیپودرم
- لایه ی استراتوم کورنئوم موجود در اپیدرم به عنوان سد محکمی کاربردهای دارورسانی از طریق پوست را محدود می کند.

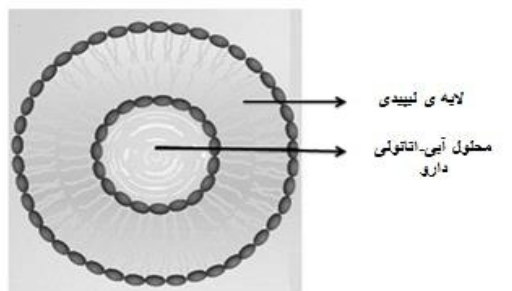


پوست



Ethosome

- اتوزوم توسط Touitou و همکارانش در سال ۱۹۹۷ توسعه یافته است.
- اتوزوم همان حامل دارویی شناخته شده ی لیپوزوم می باشد که به مقدار بسیار ناچیز اصلاح شده است.
- اتوزوم ها محتوی فسفولیپیدها، الکل (اتانول و ایزوپروپیل الکل) با غلظت نسبتا زیاد (۲۰-۴۵٪) و آب می باشند.
- توانایی دارو رسانی به لایه های عمیق تر پوست (درمال) و یا گردش خون سیستمیک (ترانس درمال) را دارا می باشند.
- محدوده ی سایز اتوزوم ها بسیار متغیر بوده و ممکن است از ده ها نانومتر تا چندین میکرون را شامل شود.



مزایای دارورسانی اتوزومی

□ در مقایسه با سایر سیستم های دارورسانی درمال و ترانس درمال، نفوذ تسهیل یافته ای از دارو از طریق پوست فراهم می شود.

□ توزیع مولکولهای درشت تر (پپتیدها، مولکولهای پروتئین) امکان پذیر می باشد.

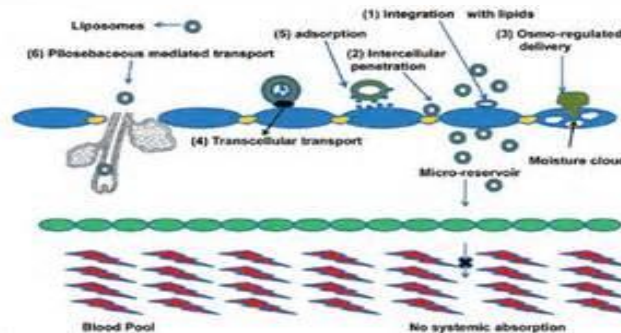
□ در فرمولاسیون آن مواد غیرسمی خام به کار رفته است.

□ سازگاری بالای بیماران (داروهای اتوزومی در فرم ژل یا کرم تهیه می شوند)

□ سیستم اتوزومی غیرفعال، غیرتهاجمی و قابل تجاری سازی می باشد.

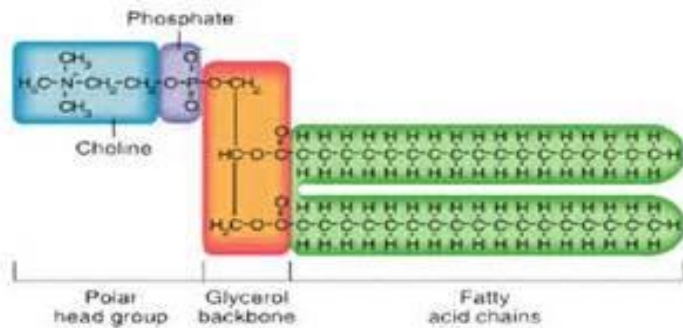
□ سیستم دارورسانی اتوزومی می تواند به طور گسترده در دارورسانی، دامپزشکی و وسایل آرایشی به

کار گرفته شود.



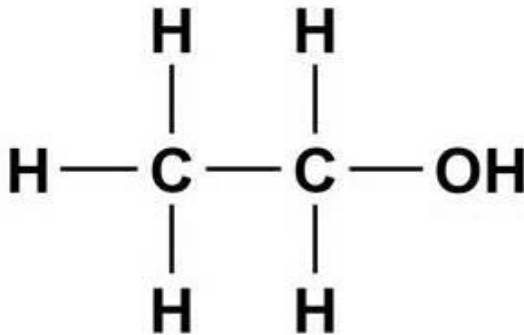
ترکیب اتوزوم

- سیستم اتوزومی محتوی فسفولیپیدها، الکل و آب می باشد.
- ساختار شیمیایی فسفولیپیدها متنوع بوده و شامل ...
- فسفاتیدیل کولین (PC)، فسفاتیدیل کولین هیدروژنه، فسفاتیدیل اتانول آمین (PE) و ... است.
- الکل ممکن است شامل اتانول و ایزوپروپیل الکل باشد.

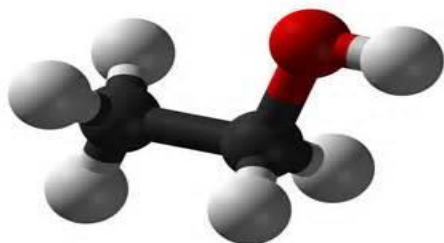


مواد به کاررفته در ترکیب اتوزوم

موارد	مثال	طبقه بندی
ترکیب فرم دهنده ی وژیکول	فسفولیپید سویا، فسفولیپید تخم مرغ، دی پالمیتیل فسفاتیدیل کولین، دی ستیریل فسفاتیدیل کولین	فسفولیپید
تسهیل کننده ی نفوذ به پوست	پروپیلن گلیکول، ترانس کوتول RTM	پلی گلیکول
نرم کننده ی غشای وژیکول	ایزو پروپیل الکل، اتانول	الکل
پایدارکننده ی غشای وژیکول	کلسترول	کلسترول
جهت مطالعه ی خصوصیات	ردامین-123، ردامین قرمز فلورسن ایزوتیوسیتانات 6-کریوکسیل فلورسنس	رنگ
به عنوان فرم دهنده ی ژل	کربوپول 934	ناقل



مکانیسم نفوذ دارو توسط اتوزوم



□ نفوذ دارویی در پی دو فاز اتفاق می افتد...

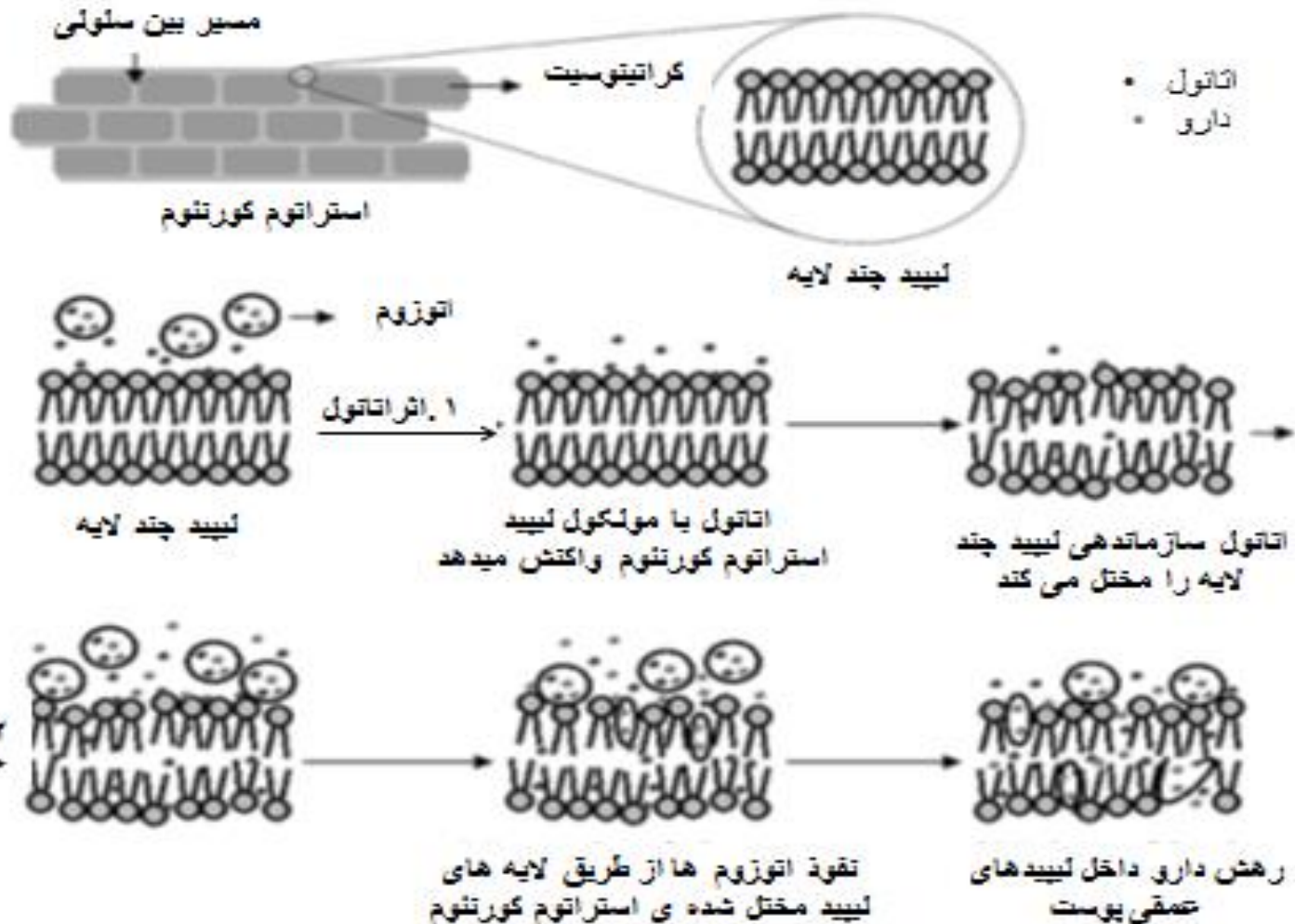
□ اثر اتانول

- اتانول با سر قطبی مولکولهای لیپید واکنش می دهد در نتیجه سختی لیپیدهای استراتوم کورنئوم را کاهش داده و سیالیت آنها را افزایش می دهد.

□ اثر اتوزوم

- سیالیت لیپید غشای سلول که به وسیلهی اتانول موجود در اتوزوم اتفاق می افتد نفوذپذیری پوست را افزایش میدهد.
- به همین علت اتوزومها به راحتی تا نزدیکی لایه های عمقی پوست نفوذ می کنند و در آنجا با لیپیدهای پوست ادغام شده و دارو در داخل لیپیدهای عمقی پوست آزاد می شود.

مکانیسم نفوذ دارو توسط اتوزوم



روش‌های آماده سازی اتوزوم

- اتوزوم ها توسط دو روش ساده و آسان، روش گرم و روش سرد آماده می شوند.
- روش گرم: در شکل مراحل کلی آماده سازی اتوزوم به روش گرم نشان داده شده است.



پخش فسفولیپید در آب در دمای 40°C

اتانول+پروپیلن گلیکول در دمای 40°C

اختلاط فاز آلی در فاز آبی

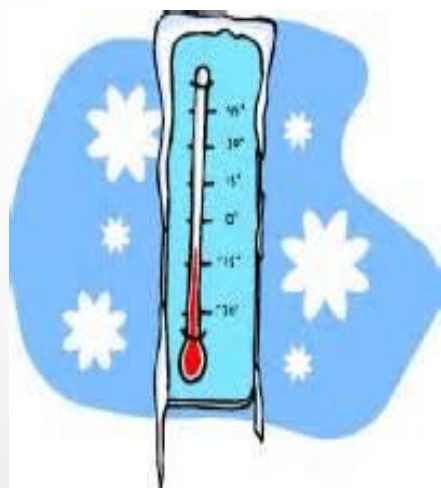
اضافه کردن دارویی که در حلال مناسب حل شده است
(بستگی به حلالیتش در آب یا اتانول)

روش‌های آماده سازی اتوزوم

□ اتوزوم ها توسط دو روش ساده و آسان روش گرم و روش سرد آماده می شوند.

▪ روش سرد

▪ مراحل کلی آماده سازی اتوزوم به روش سرد:



فسفولیپید + دارو + سایر مواد لیپیدی در اکتانول
حل شده و در دمای اتاق محکم هم زده میشود

پروپیلن گلیکول طی هم زدن اضافه میشود

مخلوط نا دمای 30°C گرم میشود

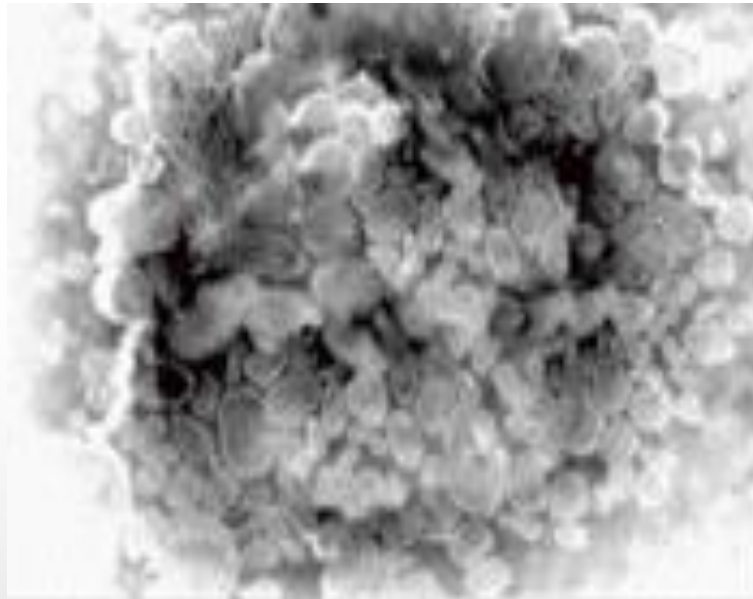
آب 30°C به مخلوط اضافه می شود و به
مدت 5 دقیقه هم زده می شود

سایز اتوزوم بوسیله ی روشهای
extrusion و sonication کاهش می یابد

در بخال نگه داری می شود

روش‌های مختلف شناسایی اتوزوم

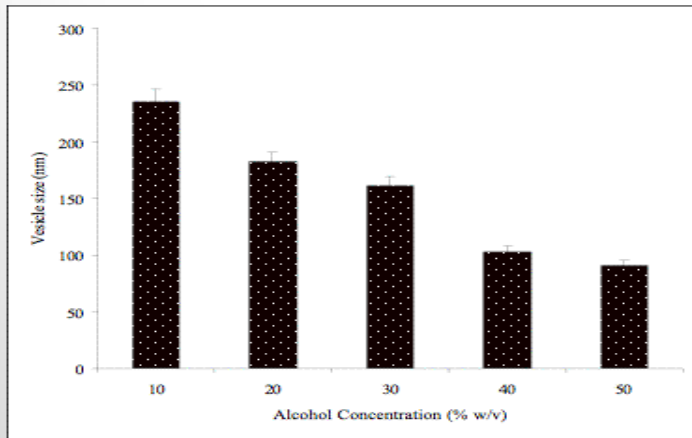
- شکل وزیکول (Vesicle shape)
- اتوزوم ها توسط میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) و میکروسکوپ الکترونی گذاره (TEM) به راحتی قابل مشاهده می باشند.
- تصویر (TEM) گرفته شده از اتوزوم ، بزرگنمایی (x 80, 000)



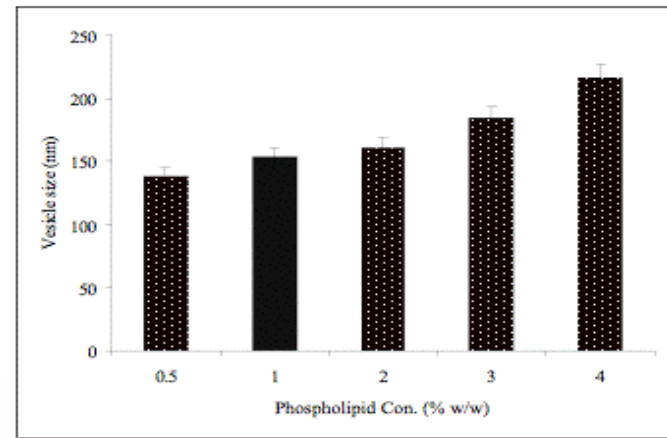
روش های مختلف شناسایی اتوزوم

□ سایز وزیکول و توزیع سایز (Vesicle Size and Size distribution)

- محدوده‌ی سایز وزیکول‌ها بین ده‌ها نانومتر تا چندین میکرون بوده که بسیار تحت تاثیر ترکیب اتوزوم می‌باشد.



- اثر غلظت اتانول بر سایز اتوزوم



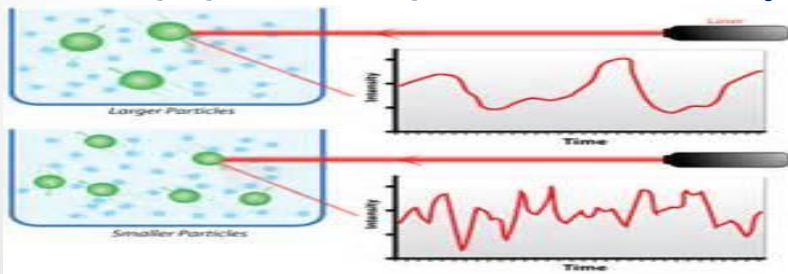
- اثر غلظت فسفولیپید بر سایز اتوزوم

روش های مختلف شناسایی اتوزوم

□ مطالعه ی پایداری

▪ پایداری وزیکول ها با ارزیابی سایز و ساختار وزیکول تشخیص داده می شود.

▪ سایز توسط روش Dynamic Light Scattering (DLS) و تغییر ساختار نیز توسط

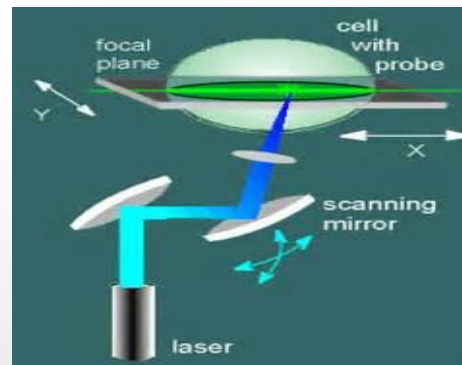


TEM قابل مشاهده می باشد.

□ مطالعه ی نفوذ پوستی

▪ توانائی نفوذ اتوزوم های آماده شده به داخل لایه های پوستی با استفاده از میکروسکوپ

CLSM (Confocal Laser Scanning Microscopy) قابل ارزیابی می باشد .



پایداری اتوزوم

□ انتخاب مناسبی از ترکیب لیپید عامل مهمی در به دست آوردن ثبات پراکندگی اتوزوم (stable ethosomes dispersions) به همراه خصوصیت مناسب دارویی و درمانی آن می باشد.

□ لیپوزوم ها تمایل دارند باهم جوش خورده و وزیکول های بزرگتری را تشکیل دهند.

□ هم جوشی لیپوزوم ها در ذخیره سازی آنها یک مشکل مهم محسوب می شود که باعث نشت دارو از وزیکول می گردد.

□ فقدان دافعه الکترواستاتیک به احتمال زیاد علت تجمع لیپوزوم های خنثی می باشد.

□ در مورد اتوزوم ها، اتانول باعث به وجود آمدن بار منفی و افزایش ثبات پراکندگی و جلوگیری از انباشتگی سیستم شده، لذا ممکن است منجر به کاهش سایز وزیکول گردد.

پایداری اتوزوم

- افزایش بیشتر در غلظت اتانول بالاتر از ۴۵٪ احتمالاً باعث نشت پذیری غشاء و زیکول می گردد بنابراین ...
 - راندمان به دام انداختن کاهش یافته و اتوزوم ها ناپایدار می گردند.
- فسفولیپیدهایی که حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع هستند متحمل واکنشهای اکسیداتیو (oxidative reactions) شده و محصولات واکنش باعث تغییرات نفوذپذیری اتوزوم دولایه‌ای می گردند.
- با افزودن آنتی اکسیدان ها نظیر α -توکوفرول (α -tocopherol) و با حفاظت چربی آماده شده از نور می توان تخریب اکسیداتیو چربی ها را به حداقل رسانید.
- افزایش غلظت اتانول از ۱۵ تا ۴۵٪ به علت افزایش سیالیت غشا راندمان به دام انداختن (entrapment efficiency) را افزایش می دهد.

نمونه‌ای از داروهائی که با سیستم حامل اتوزومی به کار رفته‌اند

ردیف	دارو	هدف از دارورسانی اتوزومی	کاربرد
1	Azelaic acid (آزلایک اسید)	بهبود رهش پایدار	درمان آکنه (جوش صورت و پوست)
2	DNA	بیان داخل سلولهای پوست	درمان اختلالات ژنتیکی
3	Diclofenac (دیکلوفناک)	به طور انتخابی هدف قرار دادن سلولها	ضد التهاب غیر استروئیدی
4	Erythromycin (اریترومايسين)	جذب بهتر سلولی	آنتی میکروب
5	Zidovudine (زیدوودین)	جذب بهتر سلولی	ضد ویروس HIV
6	Bacitracin (باسیتراسین)	جذب بهتر سلولی	آنتی باکتری
7	Insulin (انسولین)	ممانعت از تجزیه معدی-روده ای	درمان دیابت
8	Trihexyphenidyl Hydrochloride (تری هگزای هیدروکلراید)		درمان بیماری پارکینسون
9	Cannabidol (کانابیدول)	به علت فراهمی زیستی پایین	درمان روماتوئید
10	Acyclovir (آسیکلوویر)	به علت نفوذ ضعیف پوستی	درمان هرپس لبی

منابع

1. AKILADEVI,D., BASAK,S. " ETHOSOMES A NONINVASIVE APPROACH FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY", International Journal of CURRENT PHARMACEUTICAL RESEARCH, Vol.2, pp.1-4,) 2010.(
2. Nandure,H.P., Puranik,P., Giram,P., Lone,V. " Ethosome: A Novel Drug Carrier", International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences, Vol.2, pp. 18-30, (2013).
3. Parashar,T., Soniya., Sachan,R., Singh,V., Singh,G., Tyagi,S., Patel,Gh., Gupta,A. " ETHOSOMES: A RECENT VESICLE OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM", International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences, Vol.2, No.2, pp. 285-292, (2013).
4. Pratima,N.A., Shailee,T. " Ethosomes: A Novel Tool for Transdermal Drug Delivery", International Journal of Research in Pharmacy and Science, Vol.2, pp. 1-20, (2012).
5. Jain,S., Mishra,D., Kuksal,A., Tiwary,A.K., Jain,N.K. " Vesicular Approach for Drug Delivery into or Across the Skin: Current Status and Future Prospects", Pharmacy Online, Vol.1, pp.1-32, (2006).
6. Ochekepe,N.A., Olorunfemi,O.P., Ngwuluka,N.C." Nanotechnology and Drug Delivery Part 2: Nanostructures for Drug Delivery", Tropical Journal of Pharmaceutical Research, Vol.8, pp. 275-287 (2009).
7. Chávez,J.J.E., Cruz, I.M.R., Delgado,C.L.D., Torres,R.D., Vázquez,A.L.R., Aléncaster,N.C." Nanocarrier Systems for Transdermal Drug Delivery", Chapter 8, <http://dx.doi.org/10.5772/50314>

مشارکت در توسعه سیستم جامع آموزش فناوری نانو

سیستم جامع آموزش فناوری نانو با مشارکت دانشجویان و علاقه مندان در مقاطع دکتری و کارشناسی ارشد گرایش های مختلف فناوری نانو و سایر رشته های مرتبط با این فناوری نوین در حال توسعه است. لذا از تمامی اساتید، دانشجویان، متخصصین و علاقه مندان تقاضا می گردد نظرات، پیشنهادات و انتقادات خود را به منظور توسعه هر چه بهتر این سیستم با سایت آموزش فناوری نانو در میان بگذارند.



Edu@nano.ir

ستاد ویژه توسعه فناوری نانو
کارگروه ترویج و فرهنگ سازی عمومی

| پایان |



Edu@nano.ir