

مروری بر دارورسانی هدفمند نانوداروها با میکروسوزن‌ها؛ معرفی، روش تولید و کاربرد

عرفان بهرامی و مهدی خدایی*

دانشکده مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

چکیده

نگاهی به پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که سامانه‌های دارورسانی تراپوستی با وجود همه مزایایی که دارند، همچنان برای داروهایی با دوز مصرف روزانه بالا و به صورت هدفمند پاسخگو نبوده و نیاز به طراحی سامانه‌هایی برای داروهایی با دوز مصرف بهینه‌تر احساس می‌شود. در واقع، میزان بارگذاری دارو در این سامانه‌ها یکی از مشکلاتی است که باید برای رفع آن چاره‌ای اندیشیده شود. هدف از استفاده از میکروسوزن‌ها، دارورسانی هدفمند به میزان مشخص به ناحیه مشخص است. در میان میکروسوزن‌های مختلف، میکروسوزن‌های پلیمری زیست تخریب‌پذیر اهمیت ویژه‌ای دارند و قسمت زیادی از مطالعات جدید را به خود اختصاص داده‌اند. در مطالعه حاضر سعی بر آن شده است تا در مورد دارورسانی هدفمند نانوداروها و نانوذرات به منظور درمان تومورها و بافت‌های سرطانی، دارورسانی از طریق پوست، انواع میکروسوزن‌ها و روش‌های تولید آن‌ها صحبت شود.

واژه‌های کلیدی: میکروسوزن، سامانه تراپوستی، دارورسانی هدفمند، دارورسانی نانوذرات، تومور و سرطان

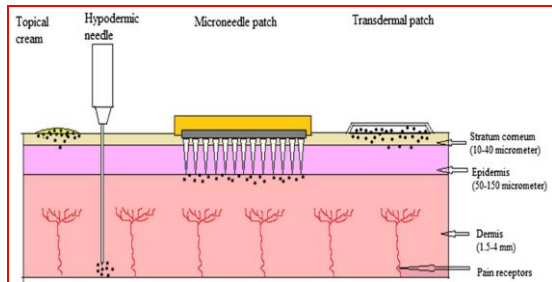
ایمیل نویسنده مسئول: khodaei@kntu.ac.ir

۱- مقدمه

در طی چند دهه اخیر فناوری نانو در بسیاری از عرصه‌ها وارد شده و دنیا را به سمت تحولات علمی شگفت‌انگیزی سوق داده است. در این میان صنایع دارویی نیز بی‌بهره نمانده‌اند و اختراعات فناوری نانو در محصولات دارویی منجر به ورود محصولات جدیدی به بازار شده است. امروزه پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه درمان انواع بیماری‌ها با استفاده از تکنیک‌های نوین انتقال دارو و دارورسانی هدفمند صورت گرفته است. دارورسانی هدفمند به بافت‌های آسیب دیده بیمار، یکی از مهمترین کارکردهای این تکنیک‌ها بشمار می‌رود. برای بسیاری از داروها لازم است که دارو در محل مناسب، همراه با غلظت مناسب آزاد گردد تا بهترین تاثیر را داشته باشد. در این راستا، به وسیله سیستم‌های نوین انتقال دارو، داروها به محل مورد نظر منتقل و کمترین اثر جانبی را خواهند داشت، در ضمن می‌توان غلظت دارو را تا حد موثر خود کنترل کرد.

از سوی دیگر، ویژگی‌های آناتومی بدن مانند سد خونی مغزی [۱، ۲] و اتصالات محکم سلول‌های پوستی، دارورسانی هدفمند بدون بکارگیری سیستم‌های نوین را غیرممکن می‌سازد. سیستم‌های دارورسانی از جهت بکارگیری مواد و فرآیند تولید، محدودیت زیادی دارند. مواد این سیستم‌ها باید سازگاری زیادی با بدن داشته باشد و به آسانی به دارو متصل شوند و از بدن قابل حذف باشند و فرآیند تولید نیز به دقت کنترل گردد تا محصول حاوی دارو، فعالیت زیستی دارو را کاهش دهد و از لحاظ قیمت نیز مناسب باشند. پوست، بزرگترین عضو بدن انسان، با مساحتی حدود ۱/۸ مترمربع در انسان بالغ، یک غشای ناهمگن است که به عنوان یک لایه محافظتی عمل می‌کند. خاصیت اولیه و اصلی آن، خروج موادی مانند عرق، آلودگی، کنترل ورود مواد به داخل بدن و حفظ دمای بدن است. با این وجود، معماری زیستی منحصر به فرد آن، انتقال و عبور ملکول‌ها را از آن محدود کرده است. مطابق شکل ۱ پوست به سه

تراپوستی به شیوه‌های مختلف زیر مورد استفاده قرار می‌گیرند [۵]:
 اشکال شبکه‌ای، غشاهای کنترل کننده سرعت، چسب‌های حساس به فشار، لایه‌های پشتیبان، لایه محافظ.



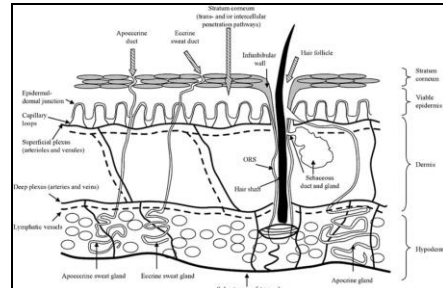
شکل ۲- انواع مختلف سیستم‌های دارورسانی از طریق پوست [۳].

۲- نانودارو، نانوذرات و دارورسانی از طریق پوست

نانودارو، به داروهایی در مقیاس نانو یا ساختار نانو گفته می‌شود؛ که خواص آن‌ها بیشتر به ساختار آن‌ها بستگی دارد. شکل ۳ برخی از حامل‌های نانوداروها و اندازه آن‌ها را نمایش می‌دهد [۴]. طی دهه ۹۰ میلادی اثبات شد که امکان دستیابی به دارورسانی از راه پوست وجود دارد و این سیستم درمانی

می‌تواند جایگزین موثری برای دارورسانی خوراکی و تزریقی زیرجلدی باشد [۶]. از طرف دیگر، استفاده از نانوذرات نیز می‌تواند منجر به ترکیب روش‌های دیگر درمان مانند هایپرترمیا شود. امروزه، ابزارهای دارورسانی پوستی بازار شگفت‌آوری در سراسر جهان دارند که با توجه به زمان نسبتاً کوتاه استفاده از آن‌ها، گسترش قابل توجهی یافته‌اند. بیشتر سیستم‌های دارورسانی پوستی که تاکنون تهیه شده‌اند؛ تنها از پلیمرهای سنتزی استفاده کرده‌اند؛ ولی پلیمرهای زیستی و زنده که به وفور یافت می‌شوند و بسیار زیست سازگارند مورد توجه قرار نگرفته‌اند و خیلی به آن‌ها اهمیت داده نشده است. از جمله پلیمرهای زیست-سازگار می‌توان به ماکرومولکول کیتوسان، پلی اتیلن گلیکول و پلی کپرولاکتون که در دارورسانی پوستی، داروی ضد سرطان سینه بکار برده شده‌اند، نام برد.

لایه اپیدرم، درم و بافت زیر پوستی تقسیم می‌شود. [۳].



شکل ۱- ساختار پوست و لایه‌های آن [۴].

مطابق شکل ۲، روش‌های گوناگونی برای افزایش و کنترل انتقال دارو از پوست وجود دارد که سبب گسترش محدوده داروهای آزاد شده می‌شود. این روش‌ها شامل انواع روش‌های فیزیکی و شیمیایی است که بر اساس دو اصل افزایش نفوذپذیری پوست و یا ایجاد نیروی پیش برنده که روی دارو اعمال می‌شود، استوارند. بر اساس آنکه، چه نوع نیروی خارجی (فیزیکی یا شیمیایی) موجب عبور دارو از پوست می‌شود، سامانه‌های تراپوستی به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند [۵]:
 ۱- سامانه‌های دارورسانی تراپوستی غیرفعال: در این سامانه‌ها، اختلاف غلظت دارو، عامل اصلی انتقال دارو است. همچنین، از افزایش‌دهنده‌های تراوایی شیمیایی، به منظور افزایش نفوذ پوستی استفاده می‌شود.

۲- سامانه‌های دارورسانی فعال: در این سامانه‌ها، از عواملی غیر از عوامل شیمیایی مانند جریان الکتریکی، نیروهای یونی (انتقال ملکول‌های کوچک با استفاده از نیروهای یونی)، الکتروپوریشن (ایجاد حفره‌های موقت در پوست با ولتاژ بالا)، میکروپوریشن، ساییدگی با لیزر، آرایه‌های مکانیکی، امواج رادیویی، امواج فراصوت و میکروسوزن‌ها به‌منظور افزایش تراوایی پوستی در دارورسانی استفاده می‌شود. این سامانه‌ها بر پایه مفاهیمی مشابه اختلاف غلظت استوار هستند، اما فناوری‌های افزایش تراوایی متفاوتی را دربر می‌گیرند. فناوری سامانه‌های دارورسانی تراپوستی، به سرعت در حال پیشرفت است. این پیشرفت با گسترش علوم پلیمر سرعت یافته است. پلیمرها در سامانه‌های دارورسانی

این سطح وسیع به راحتی قابل دسترسی است و در نتیجه به عنوان یک راه آسان و غیرتهاجمی برای دارورسانی انتخاب شده است. دارورسانی موضعی از سطح پوست نسبت به سایر راه‌ها مزایای زیادی دارد؛ از جمله، امکان استفاده از غلظت بالای دارو بر روی پوست، کاهش استفاده از دارو و به دنبال آن کاهش عوارض جانبی، امکان حضور طولانی مدت دارو بر سطح و کاهش دفعات مصرف به ویژه برای داروهایی با نیمه عمر کوتاه، و آسان و بدون درد بودن مصرف و افزایش همراهی بیمار؛ با وجود این مزایا پوست فقط توانسته تعداد کمی از داروها را انتقال دهد؛ زیرا پوست برای اغلب راهکارهای مختلفی استفاده می‌شود که در ادامه به آن‌ها اشاره شده است [۷].

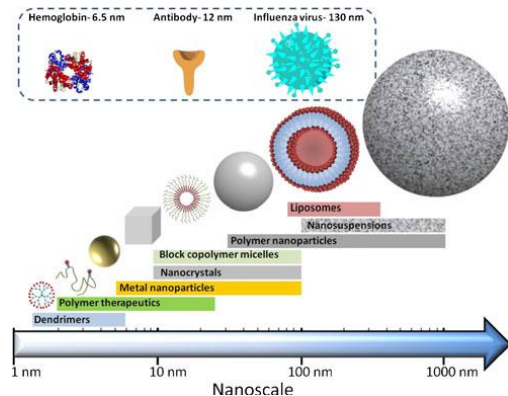
۲-۲- ویژگی‌های ذرات مناسب برای عبور از پوست

داروهای بکار برده شده روی پوست به دو منظور استفاده می‌شوند: گاه هدف، درمان موضعی بیماری‌های پوستی است، که در این مورد باید دارو بر سطوح خارجی پوست نفوذ کند تا به محل اثر خود برسد. در چنین حالتی جذب سیستمی ناچیز و یا صفر است. در مقابل برخی مواقع هدف، رسیدن دارو به جریان خون است. برای این منظور دارو باید به درم برسد تا از این طریق به عروق خونی راه یابد [۷]. به‌طور کلی، مولکول‌ها می‌توانند به سه طریق به پوست نفوذ کنند:

- ۱- از درون سلول‌های شاخی
- ۲- از طریق چربی‌های بین سلولی
- ۳- از راه اجزای فرعی پوست

عبور از بین چربی‌های بین سلولی، مهمترین مسیر انتقال برای بیشتر داروها است که در آن مولکول‌ها باید به طور مرتب از نواحی آبدوست و آبگریز در لایه‌های چربی عبور کنند. از آنجا که سهم اجزای فرعی پوست در سطح کل اندک است، بنابراین سهم بسیار کمی در انتقال مواد دارویی ایفاء می‌کنند. هنگامیکه مولکول‌ها از لایه شاخی عبور می‌کنند و در نتیجه از لایه اپیدرم می‌گذرند، توسط رگ‌های خون در لایه درم جذب می‌شوند.

طبیعت و ساختار غشایی لایه شاخی، طی سالیان متمادی بسیار بررسی شده است. پیشرفت‌های اخیر در روش‌های زیست فیزیکی، نشانه‌هایی را مبنی بر یافتن روش جذب در سطح مولکولی نشان می‌-



شکل ۳- تصویر ساختار حامل‌های نانوداروهای مختلف و اندازه تقریبی آن‌ها به منظور مقایسه [۴].

به منظور بهبود انتقال داروها از طریق پوست فناوری‌های متنوع شیمیایی و فیزیکی ابداع شده‌اند. یک نمونه از این فناوری‌ها بکارگیری نانوذرات در دارورسانی است. برای بهینه سازی دارورسانی می‌بایست ابتدا با فیزیولوژی پوست آشنا شد و روش‌هایی را که متناسب با سلول‌های این ساختار گسترده بر بدن است، استفاده کرد. با توجه به اندازه بسیار کوچک راه‌های ورود ترکیبات به پوست (کمتر از ۱۰ نانومتر)، برای تهیه فرمولاسیون‌های نانوذرات باید از ترکیباتی استفاده شود که بتوانند به ورود مواد به لایه‌های عمیق‌تر پوست کمک کنند. ترکیباتی مانند سورفاکتانت‌ها در فرمولاسیون نانوذرات به عنوان عاملی برای بهینه سازی جذب مواد از خلال پوست شناخته شده‌اند. به همین دلیل است که در ساختمان بیشتر نانوذراتی که قابلیت مصرف موضعی یافته‌اند (مانند نانوذرات لیپیدی و نانوذرات پلیمری)، از سورفاکتانت‌ها استفاده شده است [۷]. به عنوان مثال، آنتی ژن‌های واکسن موجود در میکروسوزن‌ها می‌توانند به صورت محلول یا سوسپانسیون، محصور در نانو یا میکروذرات و بر پایه اسید نوکلئیک باشند و استفاده از میکروسوزن‌ها برای تحویل واکسن‌های دارای نانوذرات به دلیل ترکیبی از واکسن ذرات معلق و ایمن‌سازی بدون درد اهمیت پیدا می‌کند. بنابراین؛ آینده واکسن رسانی با استفاده از میکروسوزن‌ها امیدوارکننده به نظر می‌رسد [۸].

۲-۱- مزایای دارورسانی موضعی از طریق پوست
پوست انسان تمام سطح بدن را می‌پوشاند و باعث ایجاد تماس بین محیط اطراف و بدن می‌شود.

۲-۳- راهکارهای غلبه بر سد پوست

۲-۳-۱- روش‌های فیزیکی

در روش‌های فیزیکی، با استفاده از جریان ضعیف که درون یک الکتروود است و در تماس با پوست قرار دارد؛ بهبود نفوذ دارو و کاهش مقاومت پوست رخ می‌دهد. یا در نوع دیگر پالس‌های الکتریکی با ولتاژ بالا، در زمان کوتاهی بر پوست وارد شده و موجب ایجاد سوراخ‌های موقتی بر سطح پوست می‌گردد. در روش دیگر با استفاده از انرژی فراصوت با فرکانس پایین برای تخریب موقت لایه‌ی چربی در پوست و ایجاد سوراخ‌هایی برای عبور بهتر داروها است استفاده می‌شود. در شاخه دیگری که مورد بحث ما است؛ میکروسوزن‌ها، در یک نوع، با از بین بردن موقت سختی پوست تا زمانی است که خود پوست به طور طبیعی دوباره بازیابی و ترمیم شود؛ منافذ مناسب جهت دارورسانی تأمین می‌شود.

۲-۳-۲- روش‌های شیمیایی

افزایش آبرسانی به پوست با استفاده از فرمولاسیون‌هایی مانند پمادها که مانع از دست رفتن آب از سطح پوست می‌شوند، یک نمونه از روش‌های شیمیایی برای بهبود دارورسانی به پوست است. نمونه‌ای دیگر از این مواد، شامل استفاده از بهبود دهنده‌ها است که شامل ترکیباتی نظیر ازون، الکل و اسیدهای چرب هستند و با کمک به تغییر ساختار پروتئینی غشا و با افزایش انحلال دارو در پوست، موجب افزایش دارورسانی می‌شوند. مهمترین عیب بهبود دهنده‌ها آن است که اغلب آن‌ها موجب تحریک و ایجاد حساسیت در پوست و نیز آسیب به عملکرد طبیعی آن در طولانی مدت می‌شوند [۷].

۳- انواع میکروسوزن‌ها و مکانیزم‌های دارورسانی

دارورسانی از طریق میکروسوزن‌ها اساساً بر اساس آسیب رساندن به سد پوستی و سپس انتشار دارو در لایه فوقانی درم برای جذب سیستماتیک است. پس از عبور از سد پوستی، آزاد شدن دارو در بدن به نوع میکروسوزن‌ها بستگی دارد که می‌توان آن را به عنوان دارورسانی بر پایه انحلال دانست و بر اساس نوع انتشار، طبقه‌بندی کرد.

دهند. برای تراوایی پوستی، تعیین یک ماده حامل که بتواند دارو را از لایه شاخی پوست عبور دهد، بسیار مهم است. با استفاده از یک حامل، ماده فعال به محل و هدف مورد نظر می‌رسد. تاکنون محدوده وسیعی از پلیمرها به عنوان حامل‌های درون پوستی و یا روی پوستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. عوامل بسیاری، نفوذ دارو را از پوست تحت تأثیر قرار می‌دهند که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

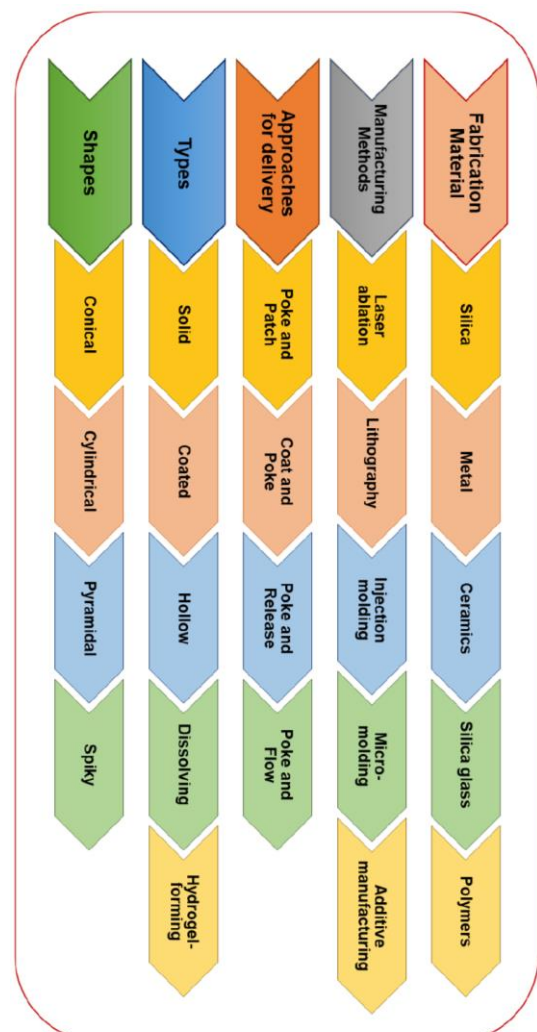
- ۱- اختلاف بین پوست گونه‌های مختلف جانوری مورد آزمایش و انسان و همچنین اختلاف پوست بین انسان‌های مختلف
- ۲- سن و محل پوست
- ۳- دمای پوست
- ۴- حالت پوست (طبیعی، تحریک شده، یا بیمار)
- ۵- محل استفاده از دارو
- ۶- زمان تماس
- ۷- درجه آبدار شدن پوست
- ۸- مشخصات فیزیکی ماده نفوذ کننده

سامانه‌های دارورسانی تراپوستی به دلیل داشتن مزایای زیر، بر سایر روش‌های دارورسانی برتری داشته و بسیار مورد توجه و علاقه محققان قرار گرفته است:

- ۱- حذف کامل اثرات سمی دارو بر دستگاه گوارشی
- ۲- کاهش تخریب دارو در معده
- ۳- کاهش ناراحتی‌ها و حساسیت‌های گوارشی
- ۴- عبور دارو از سد کبدی
- ۵- کاهش اثرات مضر دارو بر کبد
- ۶- مناسب بودن هم برای دارورسانی موضعی و هم دارورسانی سیستماتیک
- ۷- حفظ حالت پایایی سطح دارو در پلاسما برای یک دوره مشخص
- ۸- دارورسانی به بدن، طی یک سرعت از پیش تعیین شده، بدون نیاز به مراقبت‌های خاصی که در تزریق وریدی نیاز است

سازوکار اصلی دارورسانی در این سامانه‌ها، یک فرایند آهسته نفوذی است که در اثر اختلاف غلظت بین سامانه رهش دارو و غلظت صفر در پوست ایجاد می‌شود. با وجود آنکه چندین مدل برای بیان نفوذ دارو از پوست ارائه شده، در اغلب موارد، قانون دوم نفوذ فیک برقرار است [۷].

انواع مختلفی از میکروسوزن‌ها برای کاربردهای دارورسانی با مواد و مکانیسم انتشار دارو متفاوت ساخته شده‌اند؛ مانند میکروسوزن‌های جامد، میکروسوزن‌های توخالی، میکروسوزن‌های حل شونده، میکروسوزن‌های پوشش‌دار و میکروسوزن‌های هیدروژلی، که در ذیل به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است [۱]. در شکل ۴، مروری کلی بر روی میکروسوزن‌ها انجام شده است [۹].



شکل ۴- مروری کلی بر میکروسوزن‌ها [۹].

لوسیون یا ژل در محل سوراخ‌ها آغشته می‌شود [۸، ۱۰] و کانال‌های کوچک ایجاد شده اجازه انتشار دارو از طریق پوست را می‌دهند. این میکروسوزن‌ها یک نقطه ضعف دارند، که کانال‌های ایجاد شده باید بسته شوند تا از عبور و نفوذ مواد و پاتوژن‌های ناخواسته محافظت شود. برای تهیه میکروسوزن‌های جامد از مواد مختلفی مانند سیلیکون، فلزات (فولاد زنگ‌نزن، تیتانیوم)، پلیمرها و سرامیک‌ها استفاده شده است. به عنوان مثال میکروسوزن‌های سیلیکونی نیز با استفاده از فرآیند اچ شیمیایی برای دارورسانی تهیه شده‌اند [۱]. انواع مختلف داروها مانند داروی ضدتشنج، داروی ضد عفونت آمانتادین، داروی کنترل کننده فشارخون بالا نیکاردیپین، داروی پارکینسون پرامی پکسول و داروهای ضدصرع کاربامازپین به وسیله میکروسوزن‌های صلب تزریق می‌شوند [۱، ۱۱، ۱۲]. میکروسوزن‌های سرامیکی عمدتاً با تکنیک میکرومولدینگ (قالبگیری میکرو) تولید می‌شوند. در این روش دوغاب سرامیکی در داخل قالب ریخته شده و سپس فرآیند تف جوشی انجام می‌شود. با استفاده از این فرآیند، طیف گسترده‌ای از هندسه آرایه‌ها تولید می‌شود. اولین مرحله در این فرآیند شامل ریخته‌گری دوغاب آلومینا در قالب پلی دی متیل سیکلوکسان (PDMS) برای تشکیل میکروسوزن‌هایی با تخلخل نانو است. این آرایه از میکروسوزن‌های نانومتخلخل با نفوذ در ساختمان پوست، نفوذپذیری داروی به دام افتاده در تخلخل‌ها را به داخل پوست افزایش می‌دهند [13].

۳-۲- میکروسوزن‌های توخالی

میکروسوزن‌های توخالی دارای یک هسته خالی با حفره‌ای در نوک آن هستند؛ تا دارو را سریع تحویل دهند. این نوع میکروسوزن‌ها معمولاً برای تحویل مولکول‌های فعال زیستی با وزن مولکولی بالا و یا نانوذرات [۳] استفاده می‌شوند. از جمله مزایای این نوع از میکروسوزن‌ها علاوه بر دارورسانی آهسته تا سریع محلول‌های دارویی، انتقال نانوذرات از طریق پوست است. به عنوان مثال می‌توان به تحویل پوستی نانوذرات، لیپوزوم‌ها و نانوذرات سیلیکا مزوپور از طریق میکروسوزن‌های توخالی اشاره کرد. در مطالعه‌ای گزارش شده است که اثر دارورسانی میکروسوزن‌های توخالی در مقایسه با نانوذرات حامل آلومین بسیار برتر بوده است. آن‌ها متوجه شده‌اند که میکروسوزن‌ها

۳-۱- میکروسوزن‌های جامد

میکروسوزن‌های جامد یا صلب، معمولاً برای ایجاد کانال‌هایی در پوست برای تحویل دارو یا واکسن استفاده می‌شوند. پس از آنکه پوست توسط آرایه میکروسوزنی صلب سوراخ شد، دارو یا نانوکپسول‌های حامل دارو به صورت مایع،

کندرویتین جذب شده، و روی دو نوع مختلف میکروذرات متخلخل (دی اکسید سیلیکون و سیلیکات کلسیم) اعمال شده است. به عنوان نمونه شاهد، میکروسوزن‌های حاوی انسولین خالی نیز تهیه شدند. هر سه نوع برای تجویز انسولین به موش، مورد استفاده قرار گرفتند و ۸ ساعت پس از استفاده، به منظور بررسی، نمونه خون موش‌ها جمع‌آوری شدند. از نظر حداقل سطح گلوکز در پلاسما، تفاوت معنی داری در بین روش‌های مورد استفاده وجود نداشت. با این وجود، پس از درمان با استفاده از میکروسوزن‌ها و میکروذرات، اثر هیپوگلیسمی بیشتری ثبت شده است (کاهش بیشتر مقدار قند خون)، برخلاف آنچه که پس از درمان با آرایه‌های سوزنی دارای انسولین به دست آمده است. اما، سیستم ذکر شده، به زمان طولانی تری برای رسیدن به حداقل سطح گلوکز نیاز دارد.

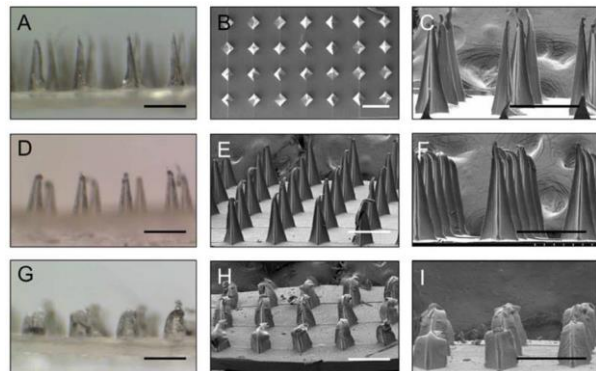
اخیراً، یو و همکارانش [۱۵]، پیچ هوشمند انسولینی تهیه کردند که از میکروسوزن‌های حاوی وزیکول‌های پاسخ‌دهنده به گلوکز پر شده با انسولین در نوک آن‌ها تشکیل شده است. این وزیکول‌های جدیداً اسید هیالورونیک حساس به هیپوکسی همراه با یک جزء آبیگریز تشکیل می‌شوند که می‌توانند تحت شرایط هیپوکسیک (۲-نیتروبیمازول) آب دوست شوند (شکل ۶). در واقع طی اکسیداسیون آزمیمی گلوکز، یک ریزمحیط هیپوکسیک موضعی ایجاد می‌شود و در این حالت احیای اسید هیالورونیک منجر به جدا شدن وزیکول‌ها و آزاد شدن انسولین می‌شود. این سیستم در تست *in vivo* در بدن موش مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داد که استفاده از آرایه‌های میکروسوزن‌ها قادر به کنترل سطوح گلوکز در طول چند ساعت است.

در مطالعه دیگری، چن و همکاران [۱۶] دارورسانی انسولین کپسوله شده در نانوزیکول‌ها از طریق سوراخ‌های ایجاد شده در پوست توسط میکروسوزن‌های جامد را مورد مطالعه قرار دادند. بدین صورت که انسولین در نانوزیکول‌های تهیه شده با استفاده از لسیتین سویا و پروپیلن گلیکول کپسوله شده و پس از سیکل‌های مختلف همگن‌سازی اولتراسونیک، نانوزیکول‌هایی با اندازه‌های مختلف (از ۹۱ تا ۱۷۶ نانومتر) به دست آمده است. در میان انواع مختلف نانوزیکول‌هایی که مورد ارزیابی قرار گرفتند، آن‌هایی با پتانسیل زتا مثبت، بالاترین نفوذ انسولین را ارائه کردند.

توخالی ضمن ایمنی بیشتر توانایی حمل و انتقال دارو بیشتری دارند [۱].

۳-۳- میکروسوزن‌های حل‌شدنی

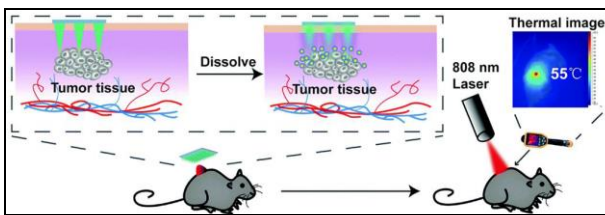
میکروسوزن‌های حل‌شدنی از مواد زیست تخریب‌پذیر و زیست‌سازگاری تشکیل شده‌اند که تمایل به تجزیه و حل شدن در مایعات بدن دارند و به دنبال آن منجر به آزاد شدن دارو و یا نانوذرات در بدن می‌شوند [۸]. معمولاً میکروسوزن‌های حل‌شدنی با استفاده از روش قالب‌گیری ساخته می‌شوند. مطابق شکل ۵ دارورسانی عمدتاً از طریق سرعت انحلال مواد کنترل می‌شود. این نوع میکروسوزن‌ها در مقایسه با میکروسوزن‌های جامد، توخالی و هیدروژلی دارای محدودیت دوز هستند [۱] و در حالت کلی میکروسوزن‌های زیست تخریب پذیر حل شونده به دلیل مزایایی که نسبت به میکروسوزن‌های جامد دارند؛ مطرح‌تر هستند. به عنوان مثال، میکروسوزن‌های حل شونده جامد بر پایه پلی وینیل الکل برای تحویل سریع دوکسوروبیسین پس از ایجاد اختلال در لایه سخت و سفت پوست کاربرد دارند [۱، ۱۲، ۱۴].



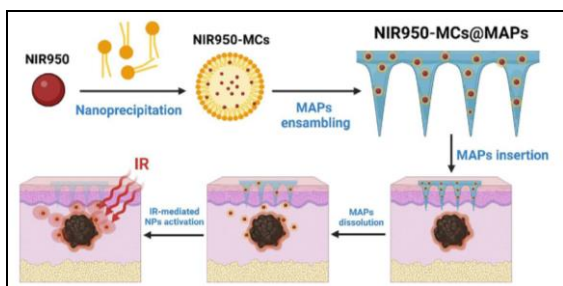
شکل ۵- (a) تصاویر میکروسکوپ نوری، (b,c) تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی ژلاتین/کریوکسی متیل سلولز قبل از قرار استفاده، (d-f) ۱۰ دقیقه پس از قرار گرفتن در بدن، (g-i) ۳۰ دقیقه پس از استفاده (تمام تصاویر با اسکیل بار ۵۰۰ میکرومتر) [۱].

دارورسانی پوستی انسولین با استفاده ترکیبی از نانوذرات و میکروسوزن‌ها توسط گروه‌های مختلف تحقیقاتی مورد مطالعه قرار گرفته است. ایتو و همکاران [۴] میکروسوزن‌های حل‌شدنی کندرویتین سولفات را به منظور دارورسانی انسولین بر روی موش مورد مطالعه قرار دادند. بدین صورت که انسولین در ماتریس سولفات

می‌دهد [۱۷]. در روش جدیدتری با استفاده از درمان‌های فوتوحرارتی، از میکروسوزن‌های حل‌شده دارای عوامل فتوترمال، مانند نانوساختارهای کربنی، طلا، نقره و نانوبلورهای ژرمانیوم؛ به منظور هایپرترمیا استفاده شده، که در مرحله بعدی با تابش لیزری نزدیک به اشعه مادون قرمز، این ذرات پخش شده، تا با افزایش کنترل شده حرارت در ناحیه تومر به میزان ۳ تا ۸ درجه سانتی‌گراد، باعث از بین رفتن تومر شده و آزادسازی دارو از میکروسوزن‌ها رخ دهد. بنابراین، دو عمل مهم دارورسانی و درمان همزمان با هم اتفاق می‌افتد (شکل ۷) [۹]. در مطالعه دیگری وی و همکاران [۱۸] با استفاده از میکروسوزن‌های حل‌شده، میسل‌های حاوی داروی آلژن (NIR950) را به منظور درمان تومرهای بدخیم پوستی ملانوما استفاده کردند و نتایج بسیار عالی مشاهده کردند (شکل ۸) [۱۸].



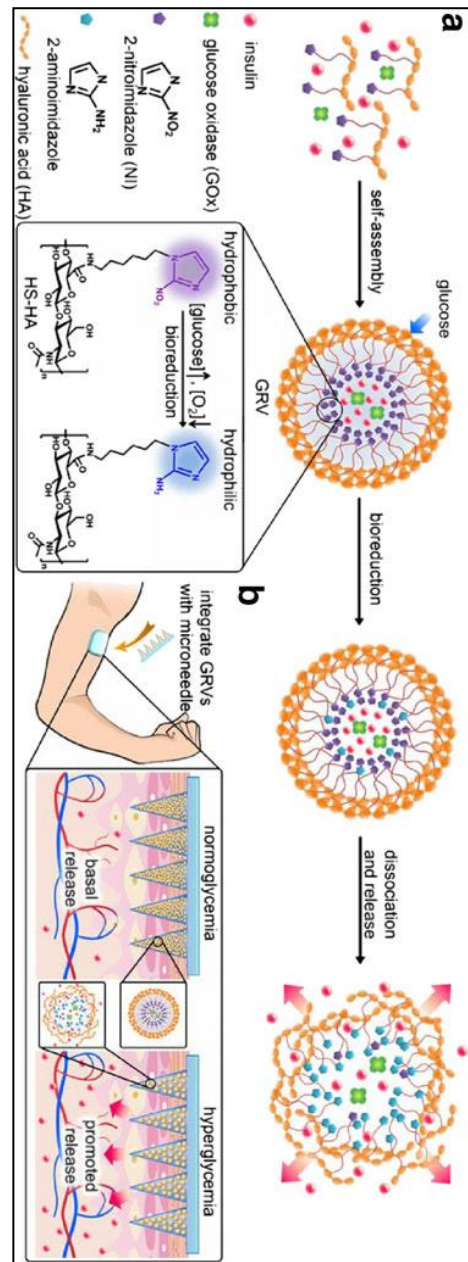
شکل ۷- شماتیک درمان فوتوحرارتی تومور [۹].



شکل ۸- شماتیک درمان فوتوحرارتی تومرهای بدخیم پوستی ملانوما با استفاده از میکروسوزن‌های حل‌شده دارای میسل‌های حاوی داروی آلژن (NIR950) [۱۸].

۳-۴- میکروسوزن‌های پوششی

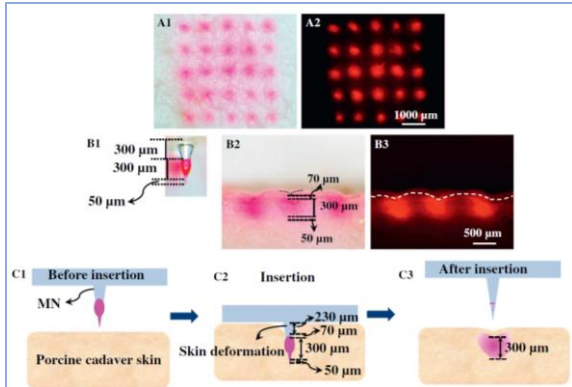
در این میکروسوزن‌ها مطابق شکل ۹، داروی مورد نظر روی سوزن‌ها پوشش داده می‌شود. این میکروسوزن‌ها تمایل دارند تا با انحلال سریع لایه پوششی، که خود می‌تواند دارای نانوذرات یا نانوذرات کپسوله شده باشد [۸]، آزادسازی سریع دارو را فراهم کنند (جذب آب میان بافتی و حل شدن لایه پوششی در آن و سپس تخلیه داروی



شکل ۶- (a) شماتیک تشکیل و تحویل انسولین تحریک شده و زیکول‌های پاسخگو به گلوکز، (b) شماتیک مکانیزم انتشار زیکول‌های جای داده شده در میکروسوزن‌ها [۱۵].

همانطور که اشاره شد، اخیراً نانو تکنولوژی رویکردهای بسیار موثری در درمان دیابت داشته است. در واقع نانوذرات با به دام انداختن داروهای کاهنده قند خون، در برابر تخریب در شرایط اسیدی سخت روده محافظت می‌کنند. بنابراین، استفاده از نانوذرات برای داروهای دیابتی، منجر به کاهش طولانی مدت گلوکز خون شده و در نتیجه درمان‌های طولانی‌مدتی در شرایط هایپرگلیسمی

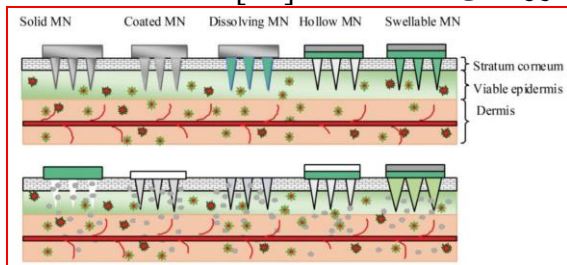
داده شده، (B) شماتیک دستگاه قابل تنظیم کورت دارو [۲۰].



شکل ۱۰- (A₂, A₁) تصویر میدان روشن و فلورسانس پوست خوک بعد از قرار دادن میکروسوزن‌ها [۲۰].

۳-۵- میکروسوزن‌های هیدروژلی

این ریزسوزن‌ها نوع جدیدی از میکروسوزن‌ها با ترکیب مواد جدید متورمی هستند که می‌توانند مابع بینابینی را در شبکه سه بعدی خود ذخیره کنند. بنابراین؛ داروی ذخیره شده در این شبکه سه بعدی به محل مورد نظر تزریق خواهد شد. با استفاده از این میکروسوزن‌ها می‌توان داروهای مختلفی از جمله مولکول‌های آبدوست کوچک (نتوفیلین) تا مولکول‌های با وزن مولکولی بالا (انسولین) را از طریق میکروسوزن‌های هیدروژلی به بافت مورد نظر رساند. به عنوان مثال برای درمان اشخاص دیابتی با به دام انداختن متفورمین در شبکه سه‌بعدی میکروسوزن‌ها، می‌توان با رهایش کنترل شده؛ دارورسانی مطلوب را انجام داد [۱]. در شکل ۱۱ انواع مختلف میکروسوزن‌ها براساس نوع رهایش دارو [۱۳].



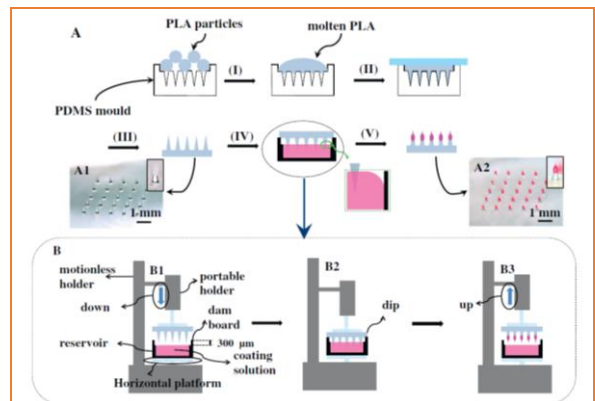
شکل ۱۱- انواع مختلف میکروسوزن‌ها براساس نوع رهایش دارو [۱۳].

۴- روش‌های تولید میکروسوزن‌ها

موادی که برای ساختن میکروسوزن‌ها استفاده می‌شود؛ می‌بایست زیست سازگار، غیرسمی و دارای استحکام لازم برای سوراخ کردن پوست باشند.

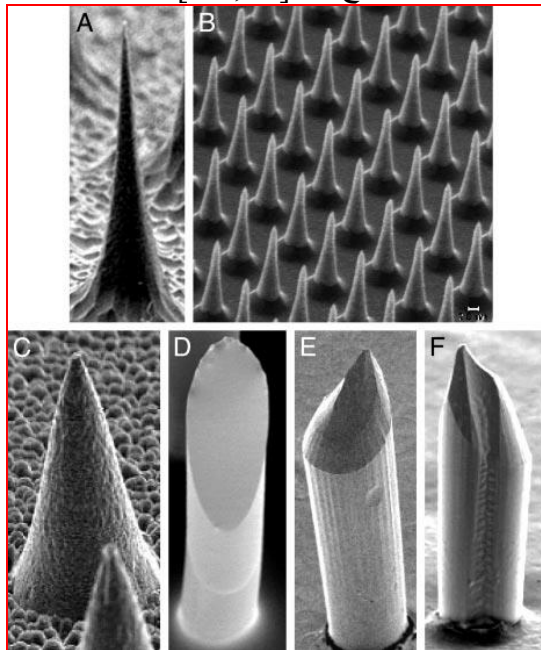
موجود در آن به درون بافت مورد نظر؛ همچنین میزان دوز دارو با ضخامت لایه پوششی کنترل خواهد شد. در مطالعه‌ای دانشمندان بر روی دارورسانی از طریق میکروسوزن‌های فولاد زنگ نرزی پوشش داده شد با PLA به منظور درمان تومورهای پوستی مطالعه کردند. همچنین در محیط in-vivo (بدن موش زنده) اثر ضد توموری میکروسوزن‌های پوشش‌داده شده مورد ارزیابی قرار گرفت؛ که کاهش قابل‌توجهی در حجم تومور پس از درمان با میکروسوزن‌ها نشان داده شده است [۱]. به عنوان مثال در دهه‌های اخیر، میکروسوزن‌های هیدروژلی رایج شده‌اند که پس از وارد شدن به پوست متورم شده و اجازه انتشار دارو از مخزن متصل به خود را می‌دهند [۱، ۱۲، ۱۹].

به عبارت دیگر، به عنوان جایگزین مناسبی برای سوزن‌های زیرپوستی، میکروسوزن‌های پلیمری پوشش داده شده می‌توانند، داروها را پس از وارد شدن به پوست به بافت‌های زیر جلدی برسانند. یکی از فرآیندهای تولید آن‌ها پوشش‌دهی یا غوطه‌وری است. در مطالعه‌ای، از پلیمرهای زیست‌تخریب پذیر پلی لاکتیک اسید (PLA) به منظور دارورسانی، استفاده شده است. در این تحقیق میکروسوزن‌ها به طور متوسط ۶۵۰ میکرون بودند؛ و بازده دارورسانی آن‌ها تقریباً ۹۰ درصد گزارش شده است؛ همچنین به منظور بررسی دقیق‌تر دارورسانی از سولفورودامین B استفاده شده است. در واقع سولفورودامین B، ماده جامد فلورسنت قرمز رنگ است که در آب محلول است و در حالت کلی به منظور بررسی پروتئین‌های سلولی و یا سلول‌های کشت شده استفاده می‌گردد (شکل ۱۰).



شکل ۹- میکروسوزن پلیمری پوشش داده شده؛ (A) شماتیک فرآیند ساخت میکروسوزن‌های پلیمری پوشش

در این روش الگویی اصلی توسط تابش منبع نوری (UV) بر روی سطح بستری حساس به نور منتقل می‌شود. مسئله چالش بر انگیز تشکیل برآمدگی‌های میکرونی نوک تیز روی سطح است. نکته مهم دیگر این است که برخی مواقع ارتفاع سوزن تشکیل شده کمتر از مقدار مورد نظر است و شکل مخروطی دارد. در برخی موارد دیگر میکروسوزن استحکام مناسبی نداشته و نمی‌تواند بافت بدن را سوراخ کند [۲۳، ۱۴].



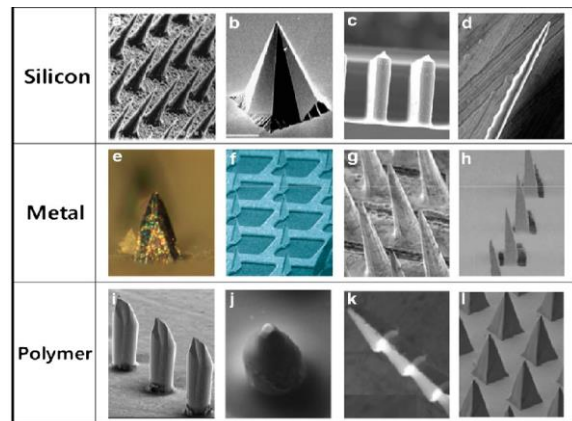
شکل ۱۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی میکروسوزن‌های جامد ساخته شده از سیلیکون، پلیمر و فلز، (A) میکروسوزن سیلیکونی لیتوگرافی شده (ارتفاع ۱۶۰ میکرون)، (B) بخشی از یک آرایه ۱۶۰۰۰۰ میکروسوزن سیلیکونی (ارتفاع ۲۵ میکرون)، (C) میکروسوزن فلزی (ارتفاع ۱۲۰ میکرون) ساخته شده به روش الکترودیپوزیشن روی قالب پلیمری، (D-F) میکروسوزن‌های پلیمری زیست‌تخریب پذیر با نوک اریب قالبگیری پلیمری، (D) نوک تخت مورب میکروسوزن از پلی لاکتیک اسید (ارتفاع ۴۰۰ میکرون)، (E) نوک منحنی اریب ساخته شده از اسید پلی گلیکولیک (ارتفاع ۶۰۰ میکرون)، (F) نوک مورب خمیده با یک شیار حک شده در تمام طول سوزن ساخته شده از پلی گلیکولیک اسید (ارتفاع ۴۰۰ میکرون) [۲۲].

۴-۱-۲- آبرکاری الکتریکی میکروسوزن‌های توخالی فلزی

در این روش به منظور ساخت میکروقالب‌های فلزی توخالی، با استفاده از بستر سیلیکونی، ابتدا اپوکسی به روش چرخشی و ارتفاع کمی بلندتر از میکروسوزن مورد نظر روی سطح ایجاد شده و با

بسته به جنس و شکل هندسی میکروسوزن‌ها، روش‌های ساختی که برای تولید آن‌ها به کار می‌رود؛ متفاوت است [۲۱]. میکروسوزن‌ها را از جنس‌های مختلف سیلیکونی، پلیمری و فلزی می‌سازند؛ که بهترین و معروفترین آن‌ها پلیمری‌ها هستند که قابلیت زیست تخریب پذیری نیز دارند؛ شکل ۱۲ برخی از میکروسوزن‌ها با هندسه و جنس‌های مختلف را نشان داده است [۱۲، ۲۲]. روش‌های ساخت میکروسوزن‌ها عبارتند از:

قالبگیری و قالبگیری تزیقی، حکاکی یونی، حکاکی شیمیایی و پرینت سه بعدی



شکل ۱۲- میکروسوزن‌های جامد که از جنس‌های مختلف فلز، سیلیکون و پلیمر ساخته شده‌اند [۱۲].

۴-۱-۱- روش‌های ساخت میکروسوزن‌ها بر اساس جنس

۴-۱-۱-۱- لیتوگرافی میکروسوزن‌های سیلیکونی

این دسته بندی از میکروسوزن‌های جامد با اچ شیمیایی زیرلایه سیلیکونی به روش لیتوگرافی تشکیل می‌شوند. به این صورت که با قرار دادن ماسک کرومیومی و اچ کردن جاهایی که با ماسک پوشیده نشدند؛ مطابق شکل ۱۳ به میکروسوزن‌هایی روی سطح می‌رسند. از طرف دیگر عکس این قضیه نیز صادق است؛ در واقع با این روش نیز می‌توان میکروقالب‌هایی مشابه روش لیتوگرافی با اچ شیمیایی ویفر سیلیکونی ایجاد کرد. در واقع روی ویفر حفرات توخالی تشکیل می‌شوند، که قالب‌های بسیار مناسبی برای قالبگیری میکروسوزن‌ها هستند [۲۲]. در واقع با استفاده از روش لیتوگرافی می‌توان ساختارها و اجزای میکرومتری را با دقت بالایی تولید کرد. پرکاربردترین نوع لیتوگرافی، فتولیتوگرافی است.

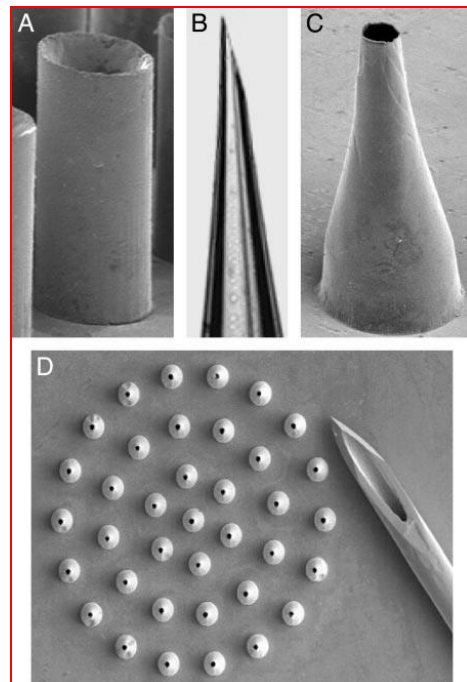
۴-۱-۳- رسوب دهی الکتریکی میکروسوزن‌های فلزی

مطابق شکل ۱۵ میکروسوزن‌های فلزی به روش الکترودیپوزیشن (رسوب الکتریکی) روی قالب‌های پلیمری یا سیلیکونی که با لایه‌ای از Ti-Cu پوشش داده می‌شوند، ساخته می‌شود. در قالب‌های توخالی میکروسوزن، سطح بیرونی نوک میکروسوزن‌ها با ماده‌ای پودری پوشش داده شده تا از آبکاری آن قسمت محافظت کند. بنابراین یک حمام نیکل یا Ni-Fe با چگالی جریان ۱۰ میلی آمپر در سانتی‌متر مربع استفاده شده است تا یک لایه فلزی به ضخامت ۵ تا ۵۰ متر برای تشکیل دیواره میکروسوزن‌های توخالی قرار گیرد؛ از طرف دیگر برای ساختن سوزن‌های جامد، آبکاری تا پر شدن قالب ادامه می‌یابد [۲۲].

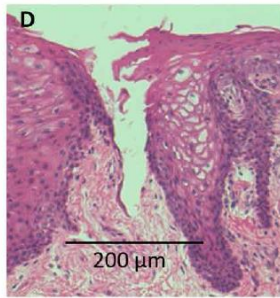
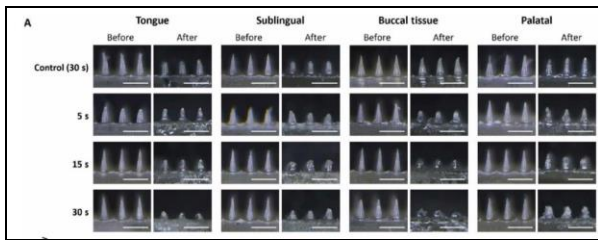
۴-۱-۴- قالبگیری میکروسوزن‌های پلیمری

معمولاً میکروسوزن‌های پلیمری با استفاده از تکنیک قالبگیری ساخته می‌شوند، فرآیند ساخت میکروسوزن پلیمری در شکل ۱۵ نشان داده شده است و دارورسانی عمدتاً از طریق سرعت انحلال مواد کنترل می‌شود [۱].

قرار گرفتن در معرض نور UV پخته خواهد شد. سپس اچ شده تا تمام سیلیکون آن حذف شود. اکنون قالب پلیمری به دست آمده دارای سوراخ‌های مخروطی شکلی بود که برای ساختن میکروسوزن‌های فلزی توخالی با استفاده از آبکاری الکتریکی مناسب خواهد بود (شکل ۱۴). همچنین برای ساخت میکروسوزن‌های فلزی توخالی با دیواره‌های مخروطی بدون نیاز به بستر سیلیکونی، از سوراخ کاری ورق‌های پلی‌آمید یا پلی‌اتیلن ترفتالات با استفاده از لیزر اگزامر به منظور رسیدن به سوراخ‌هایی با هندسه مورد نظر و ایجاد یک قالب مناسب برای آبکاری میکروسوزن‌های فلزی توخالی با دیواره‌های مخروطی استفاده می‌شود [۲۲].



شکل ۱۴- تصویر میکروسکوپ الکترونی میکروسوزن‌های توخالی ساخته شده از سیلیکون، فلز و شیشه؛ (A) میکروسوزن فلزی با دیواره صاف ساخته شده به روش رسوب الکتریکی روی یک قالب پلیمری (ارتفاع ۲۰۰ میکرون)، (B) نوک یک میکروسوزن شیشه‌ای مخروطی، اریب، ساخته با دستگاه کشنده میکروپیچ (ارتفاع ۹۰۰ میکرون)، (C) میکروسوزن فلزی مخروطی به ارتفاع ۵۰۰ میکرون ساخته شده به روش الکتروسوب روی یک قالب پلیمری، (D) آرایه‌ای از میکروسوزن‌های فلزی مخروطی در کنار نوک یک سوزن زیرپوستی [۲۲].

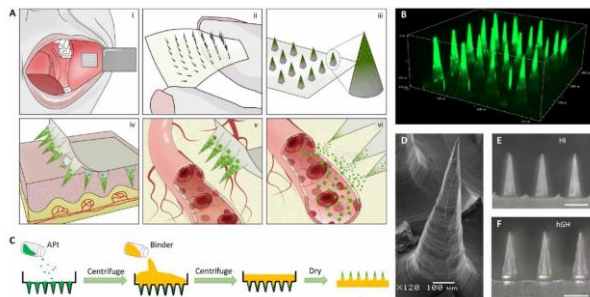


شکل ۱۷- سینتیک انحلال MNs، (A) میکروسوزن پلی وینیل پیرولیدون بارگذاری شده با HI (قبل و بعد از قرار دادن به مدت ۵، ۱۵ و ۳۰ ثانیه در قسمت بالای زبان، زیرزبانی، بافت باکال و کام خوک، (D) تصویر بافت شناسی میکروسوزن بارگذاری شده با HI در بافت باکال انسان [۲۷].

۵-۲- درمان بیماری‌های چشمی

در حالت کلی چشم و بیماری‌های آن به دو بخش اصلی، قدامی و خلفی تقسیم می‌شوند. قسمت قدامی چشم انسان دارای قرنیه، عنبیه، زلالیه، جسم مژگانی، ملتحمه است. در حالی که صلبیه، شبکیه، مشیمیه و عصب بینایی قسمت خلفی چشم را تشکیل می‌دهند. بیماری‌های بخش قدامی شامل گلوکوم (آب سیاه)، آب مروارید و ورم ملتحمه است؛ در حالی که بیماری‌های بخش خلفی شامل ماکولا (لکه زرد)، رتینیت پیگمانتوزا و رتینوپاتی دیابتی است. به طور کلی در درمان اکثر بیماری‌های چشمی از قطره‌ها و پمادهای چشمی استفاده می‌شود؛ که علاوه بر معایب عمده نیاز به تجویز مکرر و زیست‌سازگاری کمتر، ناتوانی در عبور از موانع مختلف چشم را دارند. بنابراین، این امر مستلزم استفاده از سیستم‌های دارورسانی جدید است. میکروسوزن‌ها به عنوان یک سیستم دارورسانی جدید جایگزین سیستم‌های قبلی در مراقبت‌های چشمی شده‌اند. مطابق شکل ۱۸، پیشرفت‌ها در فناوری دارویی باعث شده است که میکروسوزن‌ها دارورسانی موضعی، مؤثر، با تهاجم کمتر و هدفمندی بیشتری را در چشم ارائه دهند. در میان انواع مختلف میکروسوزن‌های پلیمری با پوشش جامد، توخالی و حل شونده به طور خاص برای درمان بیماری‌های چشمی بیشترین کاربرد را

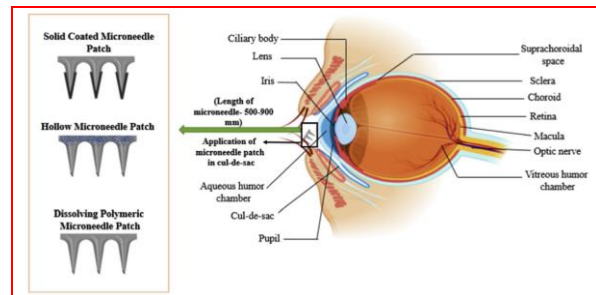
بیماران و همچنین زندگی روزمره بیمار تداخل دارد [۲۶]. می‌شود بیان کرد که تا کنون راه درمانی بهینه‌ای برای اینگونه امراض دهانی مطرح نشده است، بنابراین استفاده از میکروسوزن‌ها برای درمان امیدوارکننده است (شکل ۱۶). در طی مطالعه‌ای از پیچ‌هایی برای درمان موکوزیت دهانی به همراه داروهای فعال شده از قبیل انسولین و هورمون رشد انسانی بر روی بدن خوک استفاده کردند؛ نتایج خوبی به دست آوردند. در حقیقت در صورتی که این امراض در افراد دیابتی پدید آیند؛ از آنجایی که هایپرگلیسمی به خودی خود سبب تکثیر و رشد باکتری‌ها و میکروب‌ها شده و همچنین باعث کاهش خون رسانی موضعی خواهد شد؛ بنابراین دارورسانی موضعی و هدفمند در درمان این نوع امراض مفید خواهد بود. همچنین سینتیک انحلال میکروسوزن‌های پلی وینیل پیرولیدون که با انسولین بارگذاری شده‌اند؛ قبل و بعد از قرار دادن به مدت ۵، ۱۵ و ۳۰ ثانیه در قسمت بالای زبان، زیرزبانی، بافت باکال و کام خوک در شکل ۱۷ نشان داده شده است [۲۷].



شکل ۱۶- پیچ‌های ناحیه باکال به منظور درمان بیماری‌های موکوزیت دهانی؛ (A) شماتیکی از تکه‌های MN باکال، (iii) تراکم API بالا در نکات MN، (IV) نفوذ به سطح مخاط باکال، (v) در مجاورت عروق ریز، (vi) انتشار API و جذب سیستمیک، (C) افزودن تقریباً ۱ میلی‌گرم از API به شکل پودر به حفره‌های MN [۲۷].

فن‌آوری نوظهور برای نمونه‌برداری از میکروسوزن‌ها استفاده شده است. مطابق شکل ۱۹ در واقع از میکروسوزن‌هایی استفاده شده است، که با یک ماده هیبریدی مانند اسید نوکلئیک آلزینات-پپتید برای نمونه‌برداری، جداسازی و تشخیص مایع بینابینی پوست، پوشش داده شده است. در این فناوری که با سینتیک نمونه‌برداری سریع و ظرفیت نمونه‌برداری زیاد (تقریباً ۶/۵ میکرولیتر در ۲ دقیقه) مشخص می‌شود، نشانگرهای زیستی اسید نوکلئیک را بر روی خود پیچ یا در مرحله بعدی در محلولی پس از رها شدن با تحریک نور از هیدروژل بررسی می‌کنند [۳۰]. از طرف دیگر، افراد دیگری مانند اچکاناوی و همکاران [۳۱] با استفاده از میکروسوزن‌ها بر روی واکسن درمانی سرطان دهانه رحم که دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان در اثر عفونت‌های پرخطر ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) است؛ مطالعه کردند. آن‌ها با واکسن درمانی داخل واژینال آنتی ژن‌های سالمونلا انتریکا و تیفی موریوم رقیق شده به وسیله میکروسوزن‌ها نتایج مطلوبی به دست آوردند [۳۱]. در مطالعه دیگری جاسم اودینا و همکاران [۲۵] بر روی میکروسوزن‌های پلیمری پوششی به منظور درمان سرطان پوستی A-431 مطالعه کردند و نتایج مطلوبی به دست آوردند.

دارند. در حقیقت دلیل پیشرفت سیستم‌های دارورسانی جدید، نفوذ کمتر دارو به بافت چشم در استفاده از داروهای معمولی است که منجر به استفاده از تزریق داخل چشمی می‌شود؛ با توجه به خطر آفرین بودن این موضوع (تزریق‌های درون چشمی)، میکروسوزن‌های زیرپوستی معمولی برای رساندن دارو از راه‌های مختلف بسته به نوع بیماری استفاده می‌شوند که محل‌های داخل قرنیه، داخل زجاجیه و دور چشم مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مطالعات، درمان چشمی با استفاده از میکروسوزن‌ها نشان دهنده کاهش پیشرفت بیماری‌های چشمی است و ثابت می‌کند که یک درمان نوظهور آینده است [۲۸].



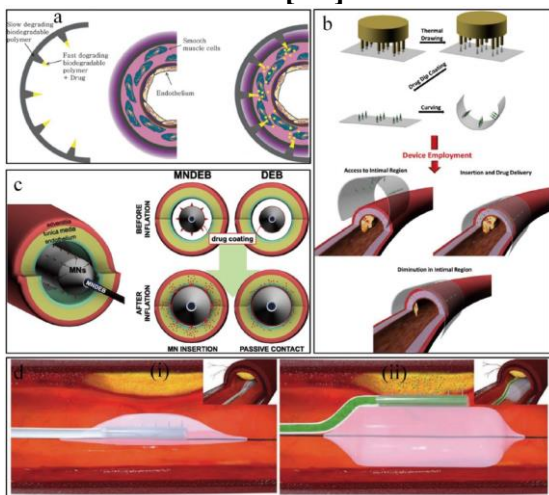
شکل ۱۸- تصویر کاربرد سه نوع میکروسوزن در درمان بیماری‌های چشمی [۲۸].

۵-۳- تشخیص زودهنگام امراض (سرطان)

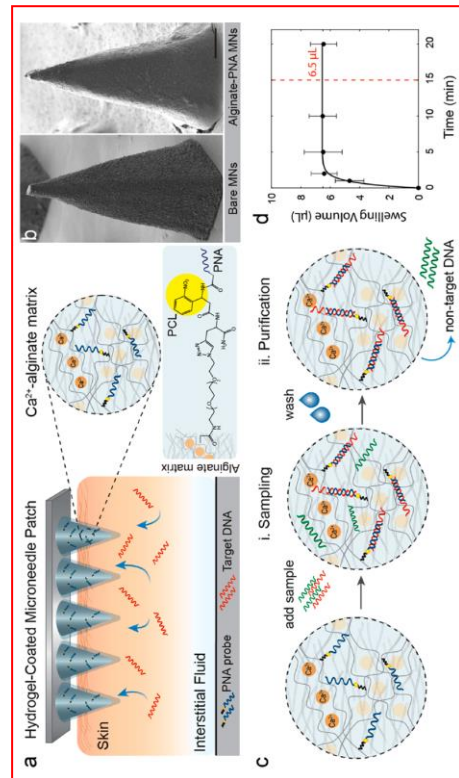
چندین دهه است که آنالوگ‌های اسید نوکلئیک پپتیدی در علم بیولوژیکی پیشرفت بسیار بالایی داشته‌اند. در واقع اسید نوکلئیک پپتیدی در درمان و تشخیص بیماری‌ها کاربرد دارد. در میان انواع چهار مدل آن مولکول PNA که جزو دسته چهارم است ساختاری مشابه RNA (RNA وظیفه انتقال اطلاعات و DNA وظیفه ذخیره اطلاعات را دارد) دارد [۲۹]. اخیراً دانا آل‌سلیمان و همکاران [۳۰] به منظور تشخیص سرطان از میکروسوزن‌های هیدروژلی آلزینات (تشکیل ژل می‌دهد) به عنوان نشانگرهای زیستی دارای اسید نوکلئیک بدون سلول برای تشخیص زودهنگام امراض از جمله سرطان استفاده کردند. اگرچه خون تاکنون به عنوان متداول‌ترین مایع بدنی مورد بررسی قرار گرفته است، اما مایع بینابینی پوست^۴ با وجود داشتن همان تنوع گسترده از نشانگرهای زیستی، از سلول‌ها و مویرگ‌های خونی اطراف خود نشأت می‌گیرد، عمدتاً نادیده گرفته شده است. در در یک

^۴ skin interstitial fluids

طرف دیگر استنت‌ها وسیله‌های دائمی هستند و در رگ باقی مانده و خارج نمی‌شوند؛ و در ۶ ماه اول پس از تعبیه استنت انجام MRI ممنوع است (به علت اثر سوء میدان مغناطیسی دستگاه MRI بر حرکت فلز). امروزه درمان اکثر بیماری‌های عروقی از سیستم‌های دارورسانی استفاده می‌کنند. با توجه به مشکل ذکر شده در بهترین حالت سعی می‌شود تا از میکروسوزن‌های قابل تجزیه PLGA به عنوان یک روکش دستبند مانند یا کاف گرد، برای ترمیم گرفتگی‌های عروقی استفاده شود. در واقع رگ خونی آسیب‌دیده، توسط میکروسوزن محصور شده و نوک میکروسوزن اجازه دارد تا به درون غشا رگ نفوذ کرده و گرفتگی را رفع کند. در صورتی که از میکروسوزن‌های زیست تخریب پذیر استفاده شود، با تخریب سریع آن‌ها، دارو به بافت عروقی مورد نظر می‌رسد. در شکل ۲۰ شماتیک میکروسوزن‌های کامپوزیتی پایه پلیمری برای رگ‌های خونی به صورت یک کاف (دستبند) میکروسوزنی پلیمری برای کاربرد عروقی به منظور توزیع هدفمند بر روی غشا و حتی کاربرد در ناحیه اطراف عروق خونی قبل و بعد از جراحی نشان داده شده است [۳۲].



شکل ۲۰- میکروسوزن‌های کامپوزیتی پایه پلیمری برای رگ‌های خونی، (a) شماتیک یک کاف (دستبند) میکروسوزن پلیمری برای کاربرد عروقی به منظور توزیع هدفمند بر روی غشا و حتی کاربرد در ناحیه اطراف عروق خونی قبل و بعد از جراحی، (b) شماتیک ساخت و نصب کاف بر روی عروق خونی، (c) شماتیک میکروسوزن‌های پلیمری نشسته روی بالون به منظور دارورسانی درون عروق خونی، (d) شماتیک دقیق دارورسانی درون عروق خونی (i) قرار گرفتن کاف روی بالون تخلیه شده در زیر محل ضایعه، (ii) باد کردن بالون و نفوذ میکروسوزن‌ها به منظور تحویل دارو [۳۲].



شکل ۱۹- (A) آرایه میکروسوزن‌های هیدروژلی کوت شده با اسید نوکلئیک پیتیدی که به صورت کووالانسی به ماتریکس از طریق بایندر PCL متصل شده‌اند (نمونه برداری به مدت ۱۵ دقیقه)، (B) تصویر میکروسکوپ الکترونی رویشی میکروسوزن‌های هیدروژلی معمولی و پوشش داده شده با PNA، (C) شماتیک نمونه برداری، سینتیک تورم میکروسوزن‌های هیدروژلی [۳۰].

۴، ۵. آنژیوپلاستی

آنژیوپلاستی شیوه‌ای درمانی برای رفع تنگی رگ‌های خونی است. از این عمل اغلب در آنژین صدری و برای رفع گرفتگی سرخ رگ گرنری قلب استفاده می‌شود، ولی در مورد سایر سرخرگ‌ها نیز ممکن است. آنژیوپلاستی معمولاً به دنبال رگ‌نگاری (آنژیوگرافی) و تشخیص قطعی رگ‌های مسدود شده انجام می‌گیرد. طی آن نواحی باریک شده‌ی مجرای رگ به کمک باد کردن یک بالن کوچک مخصوص در داخل رگ، یا از بین بردن انسداد به کمک لیزر باز می‌شوند. در سال‌های اخیر بالن را گاهی توأم با یک وسیله کوچک فلزی به نام استنت به کار می‌برند تا مانع از عود سریع انسداد رگ شود. استنت نوعی لوله یا فنر کوچک مشبک و تور مانند است که در داخل رگ جایگزین می‌شود و آن را باز نگه می‌دارد. از

۶- رهایش دارو

در حالت کلی سرعت و میزان رهایش دارو از میکروسوزن‌ها به عوامل مختلفی از قبیل نوع میکروسوزن، فرمولاسیون و مکانیزم دارورسانی دارو بستگی دارد. هندسه میکروسوزن‌ها مانند طول و مساحت سطح آن‌ها بر سرعت انتشار دارو تأثیر گذارد است. میکروسوزن‌هایی با سطح و طول بیشتر (عمق نفوذ بیشتر)، به دلیل افزایش سطح تماس با پوست و ظرفیت بارگذاری بیشتر دارو، نرخ آزادسازی بیشتری دارند؛ علاوه بر این، میکروسوزن‌های زیست تخریب‌پذیر با درجه حل-شدگی متفاوت نسبت به میکروسوزن‌های صلب، رهایش داروی بیشتری دارند. همچنین فرمولاسیون و خواص دارو نیز بر رهایش آن در میکروسوزن اثر دارد. عواملی مانند حلالیت دارو، غلظت و توزیع دارو در میکروسوزن‌ها بر سرعت انتشار دارو تأثیر گذار است. به عبارت دیگر، مکانیسم-های مختلف آزادسازی دارو مانند انتشار یا انحلال، بسته به خواص دارو (وزن مولکولی، چربی دوستی و پایداری) و مشخصات آزادسازی مورد نظر متفاوت است [۴، ۱۳، ۳۳].

طبق مطالعات انجام گرفته توسط انکو و همکاران [۴] مقدار رهایش داروی لود شده روی میکروسوزن ۵۰ تا ۷۰ درصد مقدار کل اولیه در محیط *in vitro* است. در مطالعه دیگری بهاتناگار و همکاران [۳۳] با استفاده از طیف‌سنجی فلورسانس میزان رهایش دارو (برحسب غلظت) دوکسوروبیسین پوشش داده شده بر روی میکروسوزن پلیمری پلی ونیل پیرولیدین به همراه پلی ونیل استات را بررسی کردند. آن‌ها متوجه شدند که در محیط *Ex vivo* پوست، بعد از ۴۸ ساعت در معرض بودن، رهایش دارو به مقدار ۶۷/۸ درصد انجام گرفته است. در مطالعه دیگری احلام زید الکیلانی و همکاران [۳۴] با مطالعه بر روی میکروسوزن‌های هیدروژلی متوجه شدند که میزان رهایش دارو در میکروسوزن‌ها، ابتدا خود به صورت نمایی بوده و در مرحله بعدی با رسیدن به حالت پایداری، نرخ رهایش تقریباً ثابت می‌شود.

۷- نتیجه‌گیری

بیان شد که نسل اول دارورسانی از طریق پوست، از طریق انتشار طبیعی داروها از منافذ پوستی بوده است. در نسل دوم دارورسانی از طریق پوست، از طریق تحریک خارجی صورت

می‌گیرد. در نسل سوم دارورسانی با استفاده از میکروسوزن‌ها انجام شده و در سری جدید دارورسانی از طریق پوست برای درمان بیمار، از میکروسوزن‌های پوشیدنی کمک گرفته شده است. میکروسوزن‌ها کاربردهای بسیار متفاوتی از دارورسانی تا نمونه‌برداری دارند. نگاهی به پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که میکروسوزن-های دارورسانی با وجود همه مزایایی که دارند، همچنان برای داروهای با دوز مصرف روزانه بالا پاسخگو نبوده و نیاز به طراحی سامانه‌هایی برای داروهای با دوز مصرف بهینه‌تر احساس شده است؛ بدین منظور با تغییر جنس میکروسوزن‌ها به پلیمر توانستند با استفاده از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر این مشکل را برطرف کنند. همچنین این میکروسوزن‌ها کاربردهای بسیار متفاوتی از قبیل درمان موکوزیت‌های دهانی و حتی آندوسکوپی نیز دارند. که توانسته اند در بهبود و حتی درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار بگیرند. در نهایت نیز میکروسوزن‌های زیست تخریب پلیمری به دلیل، قابلیت حمل و رهایش بیشتر دارو مطرح هستند و به عنوان مثال در کاربردهای آنژیوپلاستی به دلیل زیست تخریب پذیر بودن و رهایش کنترل شده و دقیق دارو مطرح هستند. در حقیقت عامل تخریب پلیمرها در بدن هیدرولیز پیوندهای حساس به آب در زنجیر اصلی پلیمر بدون فعالیت آنزیم‌ها است؛ زیرا آنزیم‌ها کاتالیزورهای فرآیندهای زیستی با ساختارهای عمدتاً پروتئینی یا آمینواسیدی هستند. از طرف دیگر عواملی مثل ترشوندگی، آنزیم‌ها، وزن ملکولی، درجه بلورینگی و تخلخل بر سرعت تخریب موثر هستند.

۷- منابع

- [1] Dabbagh SR, Sarabi MR, Rahbarghazi R, Sokullu E, Yetisen AK, Tasoglu S. 3D-printed microneedles in biomedical applications. *iScience*. 2021;24(1):102012 . <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.102012>
- [2] Bilal M, Mehmood S, Raza A, Hayat U, Rasheed T, Iqbal HM. Microneedles in smart drug delivery. *Advances in wound care*. 2021;10(4):204-19 . <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1122>



- <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010014>
- [11] Bilal M, Mehmood S, Raza A, et al. Microneedles in smart drug delivery. *Adv Wound Care*. 2021;10:19-204. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1122>
- [12] Parhi R, Supriya ND. Review of microneedle based transdermal drug delivery Systems. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2019;12:4511-323. <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2019.12.3.1>
- [13] Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—potential and challenges. *Pharmaceutics.* 2015;7(3):90-105.
- [14] Parhi R, Supriya ND. Review of microneedle based transdermal drug delivery systems. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2019;12:4511-23. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7030090>
- [15] Castilla-Casadiago DA, Carlton H, Gonzalez-Nino D, et al. Design, characterization, and modeling of a chitosan microneedle patch for transdermal delivery of meloxicam as a pain management strategy for use in cattle. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;118:111544. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111544>
- [16] Yu J, Zhang Y, Ye Y, DiSanto R, Sun W, Ranson D, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2015;112(27):8260-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505405112>
- [17] Chen H, Zhu H, Zheng J, Mou D, Wan J, Zhang J, et al. Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin. *Journal of Controlled Release.* 2009;139(1):63-72. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.05.031>
- [3] Dugam S, Tade R, Dhole R, Nangare S. Emerging era of microneedle array for pharmaceutical and biomedical applications: recent advances and toxicological perspectives. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;1(7):26. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00176-1>
- [4] Aldawood FK, Andar A, Desai S. A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications. *Polymers.* 2021;13(16):2815. <https://doi.org/10.3390/polym13162815>
- [5] Larrañeta E, McCrudden MT, Courtenay AJ, Donnelly RF. Microneedles: a new frontier in nanomedicine delivery. *Pharmaceutical research.* 2016;33:1055-73. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1885-5>
- [6] Duncan, R., et al. Polymer-drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endocrine-related cancer. *EndocrRelat Cancer.* 2005;12(1):89-99. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01045>
- [7] Catz P, Friend DR. Transdermal delivery of levonorgestrel. VIII. Effect of enhancers on rat skin, hairless mouse skin, hairless guinea pig skin, and human skin. *Int JPhorm.* 1990; 58: 93-102. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(90\)90245-Y](https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90245-Y)
- [8] Benita, S. "Microencapsulation Methods and Industrial Applications", USA: CRC Press. 2006; 2: 17-26. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2019101132269>
- [9] Menon I, Bagwe P, Gomes KB, Bajaj L, Gala R, Uddin MN, et al. Microneedles: a new generation vaccine delivery system. *Micromachines.* 2021;12(4):435. <https://doi.org/10.3390/mi12040435>
- [10] Desai VM, Priya S, Gorantla S, Singhvi G. Revolutionizing Therapeutic Delivery with Microneedle Technology for Tumor Treatment. *Pharmaceutics.* 2022;15(1):14.

- [24] Al Sulaiman D, Chang JY, Bennett NR, et al. Hydrogel-coated microneedle arrays for minimally invasive sampling and sensing of specific circulating nucleic acids from skin interstitial fluid. *ACS Nano*. 2019; 13:620-628. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b04783>
- [25] Gupta P, Yadav KS. Applications of microneedles in delivering drugs for various ocular diseases. *Life sciences*. 2019;237:116907 . <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116907>
- [26] Uddin MJ, Scoutaris N, Economidou SN, Giraud C, Chowdhry BZ, Donnelly RF, et al. 3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumours. *Materials Science and Engineering: C*. 2020;107:110248 . <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110248>
- [27] Gholami AH, Heidari A, Khalili M, Khalili A. Design of Oral Mucositis Disease Questionnaire. *Pajouhan Scientific Journal*. 2020;18(2):39-44 . <http://dx.doi.org/10.52547/psj.18.2.39>
- [28] Caffarel-Salvador E, Kim S, Soares V, Tian RY, Stern SR, Minahan D, et al. A microneedle platform for buccal macromolecule delivery. *Science advances*. 2021;7(4):2620 . <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe2620>
- [29] Farokhifard A. A review of peptide nucleic acid: structure, properties and applications. *Journal of Isfahan Medical School*. 2013;31(270):2390-402.
- [30] Al Sulaiman D, Chang JYH, Bennett NR, Topouzi H, Higgins CA, Irvine DJ, et al. Hydrogel-Coated Microneedle Arrays for Minimally Invasive Sampling and Sensing of Specific Circulating Nucleic Acids from Skin Interstitial Fluid. *ACS Nano*. 2019;13(8):9620-8 . <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b04783>
- [31] Echchannaoui H, Bianchi M, Baud D, Bobst M, Stehle J-C, Nardelli-Haeffliger D. Intravaginal immunization of mice with recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium expressing human papillomavirus type 16 antigens as a
- [18] Samavati SS, Kashanian S, Derakhshankhah H, Rabiei M. Nanoparticle application in diabetes drug delivery. *Journal of Nanoparticle Research*. 2022;24(9):178. <https://doi.org/10.1007/s11051-022-05547-8>
- [19] Wei S, Quan G, Lu C, Pan X, Wu C. Dissolving microneedles integrated with pH-responsive micelles containing AIEgen with ultra-photostability for enhancing melanoma photothermal therapy. *Biomaterials Science*. 2020;8(20):5739-50 . <https://doi.org/10.1039/D0BM00914H>
- [20] Chen Y, Chen BZ, Wang, QL, et al. Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2017; 265: 14-21 . <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.383>
- [21] Chen Y, Chen BZ, Wang QL, Jin X, Guo XD. Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2017;265:14-21 . <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.383>
- [22] Dugam S, Tade R, Dhole R, Nangar S. Emerging era of microneedle array for pharmaceutical and biomedical applications: recent advances and toxicological perspectives. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1):1-26. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00176-1>
- [23] McAllister DV, Wang PM, Davis SP, Park J-H, Canatella PJ, Allen MG, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(24):13755-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.2331316100>



potential route of vaccination against cervical cancer. *Infection and immunity*. 2008;76(5):1940-51 .
<https://doi.org/10.1128/iai.01484-07>

[32] Mbituyimana B, Ma G, Shi Z, Yang G. Polymer-based microneedle composites for enhanced non-transdermal drug delivery. *Applied Materials Today*. 2022;29:101659 .
<https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101659>

[33] Sully RE, Moore CJ, Garelick H, Loizidou E, Podoleanu AG, Gubala V. Nanomedicines and microneedles: a guide to their analysis and application. *Analytical Methods*. 2021;13(30):3326-47 .
<https://doi.org/10.1039/D1AY00954K>

[34] Zaid Alkilani A, Nimrawi S, Al-Nemrawi NK, Nasereddin J. Microneedle-assisted transdermal delivery of amlodipine besylate loaded nanoparticles. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2022;48(7):322-32 .
<https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2112694>