نانواتوزوم‌ها در دارورسانی پوستی

حمیده رضوی: دانشجوی کارشناسی ارشد، رشته نانو فناوری پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.hanierazavi@gmail.com
***سجاد جانفزا**: عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). s.janfaza@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۲۸

چکیده

سامانه دارورسانی پوستی روشی غیر تهاجمی و کارآمد است که رهایش آهسته‌ی دارو را فراهم کرده و دارو را به محل هدف می‌رساند. این سامانه می‌تواند کارآیی درمانی و ایمنی داروها را ارتقا بخشد، سطح پلاسمایی دارو را ثابت نگه دارد، از متابولیسم گذر اول کبدی جلوگیری کند و روشی مناسب و بدون درد است. با وجود مزایای زیاد این سامانه، استراتوم کورنئوم مانع اصلی برای نفوذ دارو به درون پوست است. تحقیقات زیادی به منظور غلبه بر آن جهت بهبود نفوذ دارو صورت گرفته است. با توسعه نانوتکنولوژی، اخیراً استفاده از سیستم‌های نانووزیکولی مانند اتوزوم‌ها مورد توجه قرار گرفته است. اتوزوم‌ها نانوحامل‌های فسفولیپیدی اتانولی هستند که عمدتاً برای دارورسانی پوستی استفاده می‌گردند. این وزیکول‌های انعطاف‌پذیر می‌توانند داروها را به اعماق پوست و یا گردش خون سیستمیک انتقال دهند. وجود اتانول در اتوزوم‌ها سبب افزایش سیالیت غشای لیپیدی سلول‌ها می‌گردد و نفوذ پوستی اتوزوم‌ها افزایش می‌یابد. اتوزوم‌ها مزایای زیادی از جمله بهبود کارآیی دارو،کاهش سمیت داروی بارگذاری شده در این نانووزیکول، افزایش رضایت بیماران،کاهش هزینه‌های درمانی و غیرسمی بودن وزیکول دارد.

در این مقاله‌ی مروری تلاش شده است تا تمام جنبه‌های اتوزوم از جمله ساختار و ویژگی‌های اصلی اتوزوم‌ها، مزایا و معایب، روش‌های آماده سازی، سازوکار نفوذ و عملکرد اتوزوم‌ها توصیف گردد. همچنین ویژگی‌ها و نقش‌های مختلف آن در رساندن داروها، عملکرد نفوذ پوستی اتوزوم‌ها و مطالعات ارزیابی ایمنی در مطالعات آزمایشگاهی آورده شده است.

کلیدواژه‌ها: اتوزوم، اتانول، فسفولیپید ، دارورسانی پوستی

مقدمه

باوجود تحقیقات بسیار زیادی که در حوزه پوست و دارورسانی پوستی انجام شده است، یافتن یک روش مؤثر دارورسانی موضعی به پوست هنوز یک چالش است. در پاسخ به نیاز برای رساندن مؤثر داروها به پوست، برای اولین بار Touitou در سال ۱۹۹۶ یک نانوحامل وزیکولی فسفولیپیدی به نام اتوزوم را طراحی کرد (۱). این حامل وزیکولی از دیگر حامل‌های لیپیدی به‌وسیله برخی از ویژگی‌های مهم ازجمله سیالیت دولایه‌ی وزیکول، مکانیزم افزایش نفوذ (نسبت داده شده به کل سامانه)، آماده سازی ساده و عدم عوارض جانبی متمایز شده است که این ویژگی های خاص سامانه اتوزومی در اینجا مورد بحث قرار خواهد گرفت. اتوزوم‌ها از زمانی که معرفی شدند تابه‌حال، برای کاربردهای مختلف دارورسانی پوستی به‌خوبی مورد بررسی قرارگرفته‌اند. علاوه بر Touitou و همکارانش، گروه‌های دیگری بر روی ویژگی‌های افزایشی رساندن دارو در سامانه اتوزومال و ایمنی آن‌ها تحقیقات انجام داده‌اند که نتایج به دست آمده قابل توجه است. در برخی نام گذاری اشتباه صورت گرفته است: مانند لیپوزوم‌های الاستیک و لیپوزوم‌های اتانولی. در این مقاله‌ی مروری به برخی از ویژگی های منحصربه‌فرد اتوزوم اشاره شده است و نیز تحقیقات انجام شده با این نانو حامل وزیکولی را از آغاز تاکنون مرور می کنیم (۲).

دارورسانی پوستی

سامانه دارورسانی پوستی (Transdermal drug delivery system -TDDS) به معنای استفاده از داروها به صورت موضعی می باشد، که دارو را با میزانی از پیش تعیین شده و کنترل شده به پوست می رساند. مسیر ترانس درمال به عنوان

موفق ترین حوزه جدید تحقیقی در دارورسانی با درمان خوراکی رقابت می کند.

پیشرفت های اخیر بر روی توسعه سامانه های دارورسانی فعال متمرکز شده است تا به رساندن مولکول های دارویی بزرگ مانند پروتئین ها و نوکلئوتیدها کمک کند. تا زمانی که پذیرش بیشتر این مسیر در صنعت داروسازی ادامه داشته باشد، پیشرفت های مداوم در زمینه دارورسانی پوستی به صورت فزاینده ای ادامه خواهد داشت. با این حال، با اکتشاف مداوم ساختار، عملکرد و خواص فیزیکوشیمیایی پوست، محصولات دارویی جدید بیشتری برای دارورسانی پوستی توسعه می یابد. هدف نهایی برای هر فن آوری دارورسانی جدید، بی خطر و مؤثر بودن آن است (۳).

Prausnitz و Langer سامانه های دارورسانی پوستی را در سه نسل طبقه بندی کرده اند: در نسل اول، رساندن تدریجی مولکول هایی با وزن مولکولی کم که به‌وسیله ی پچ های پوستی انجام شده است، انواع این سامانه ها شامل فرمولاسیون های موضعی است که پس از تبخیر حلال، مولکول‌ها در استراتوم کورنئوم (SC) استراتوم کورنئوم انتشار می‌یابند. در نسل دوم، نفوذ پذیری پوست با استفاده از مواد شیمیایی، روش های فیزیکی و یا تکنیک های مکانیکی مانند التراسونیک و یونتوفورزیس به طور موقت و برگشت پذیر تغییر می کنند و یا ساختار SC آسیب می بیند، بنابراین اجازه رساندن مولکول ها با وزن مولکولی بالاتر را می دهد. در نسل سوم، ترکیبی از افزایش دهنده های مختلف ازجمله الکتروپوریشن، dermabrasion و میکرو سوزن ها استفاده و بی نظمی در SC حاصل می شود (۴).

مزیت های سامانه دارورسانی پوستی

- رضایت بیماران به علت استفاده غیر تهاجمی، بدون درد و آسان افزایش یافته است.
- اجتناب از متابولیسم گذر اول دارو (first pass metabolism).
- اجتناب از عوارض جانبی یا عدم موفقیت درمانی که غالباً با دوز متناوب همراه شده است.
- با استفاده از این روش ارزش درمانی بسیاری از داروها را به دلیل ایجاد نکردن ناراحتی معده-روده ای، داشتن جذب بیشتر و تجزیه نشدن به‌وسیله ی اثر گذر اول کبدی افزایش می یابد.
- این مسیر برای تجویز داروهایی مناسب است که نیمه عمر بسیار کوتاه، پنجره درمانی باریک و فراهمی زیستی خوراکی ضعیفی دارند.

معایب سامانه دارورسانی پوستی

- ممکن است التهاب موضعی در محل استعمال رخ دهد.
- دارو با اندازه ی مولکولی بزرگ باعث جذب دشوار می شود. بنابراین مولکول دارویی ایده آل باید زیر ۱۰۰۰-۸۰۰ دالتون باشد.
- بسیاری از داروها با ساختار آب دوست نفوذ کمی از میان پوست دارند.
- سامانه دارورسانی پوستی نمی تواند سطح دارویی بالایی در خون حاصل آورد (۵).

ساختار و عملکرد پوست

پوست انسان با مساحت سطحی یک تا دو مترمربع بزرگ ترین اندام بدن است و حدود ۱۶ درصد از وزن کل بدن را تشکیل می دهد که به عنوان یک مانع بیرونی از بدن در برابر عوامل بیماری زای خارجی و از دست دادن بیش از حد آب محافظت می کند. پوست از سه لایه اصلی تشکیل شده است: اپیدرم، درم و هیپودرم یا زیر جلدی (۶و ۷).

اپیدرم

اپیدرم خارجی ترین لایه پوست پستانداران است و شامل چهار نوع سلول می باشد: کراتینوسیت ها، که ۹۰ درصد از سلول های موجود در این لایه را تشکیل می دهند. سلول‌های لانگرهانس، ملانوسیت‌ها و سلول‌های مرکل. اپیدرم یک لایه اپیتلیال سنگفرشی مطبق، حاوی سلول‌های کراتینوسیت سازمان یافته در چهار لایه مختلف اصلی (استراتوم کورنئوم SC، لایه گرانولار، لایه خاردار، لایه بازال) است (۸).

SC یا لایه شاخی بزرگ ترین مانع برای دارورسانی پوستی و خارجی ترین لایه ی مرده

پوست با ضخامت ۲۰-۱۰ میلی متر است. استراتوم کورنئوم شامل ۱۶-۱۲ لایه از سلول های مرده به نام کورنئوسیت واقع در یک ماتریس لیپیدی است؛ گاهی اوقات از آن به عنوان ساختار آجر و ملات (Bricks and mortar) یاد می شود. اکثر طبقات لیپیدی در ماتریس لیپیدی، سرآمیدها (CERS)، کلسترول (Chol) و اسیدهای چرب آزاد (FFAs) می‌باشند. با این اوصاف برای افزایش دارورسانی پوستی بسیاری از روش‌ها بر افزایش نفوذ پذیری استراتوم کورنئوم تاکید دارند (۹و ۱۰).

درم

درم لایه عروقی و آب دوست است و به طور محکم از طریق یک غشاء پایه به اپیدرم متصل می شود. این لایه بسیار ضخیم تر از اپیدرم است و ضخامت آن در مناطق مختلف بدن متفاوت است (بر روی پلک کمتر از ۱ میلی متر ضخامت دارد اما در پشت بیش از ۵ میلی متر) و همچنین ۹۵-۹۰٪ از ضخامت کل پوست را تشکیل می دهد. از نظر آناتومی به دو بخش تقسیم می شود: یک ناحیه سطحی نزدیک به اپیدرم به نام منطقه پاپیلاری و یک ناحیه ضخیم تر عمیق که به عنوان منطقه مشبک (رتیکولار) شناخته شده است (۱۱و ۱۲).

درم شامل فیبروبلاست ها (که کلاژن، الاستین و گلیکوزآمینوگلیکآن‌ها را سنتز می کنند)، یک منبع غنی از رگ های خونی و لنفاوی، سلول های سامانه ایمنی بدن، سلول های چربی پوستی، فولیکول های مو، غدد عرق و غدد سباسه است (۱۳و ۱۴).

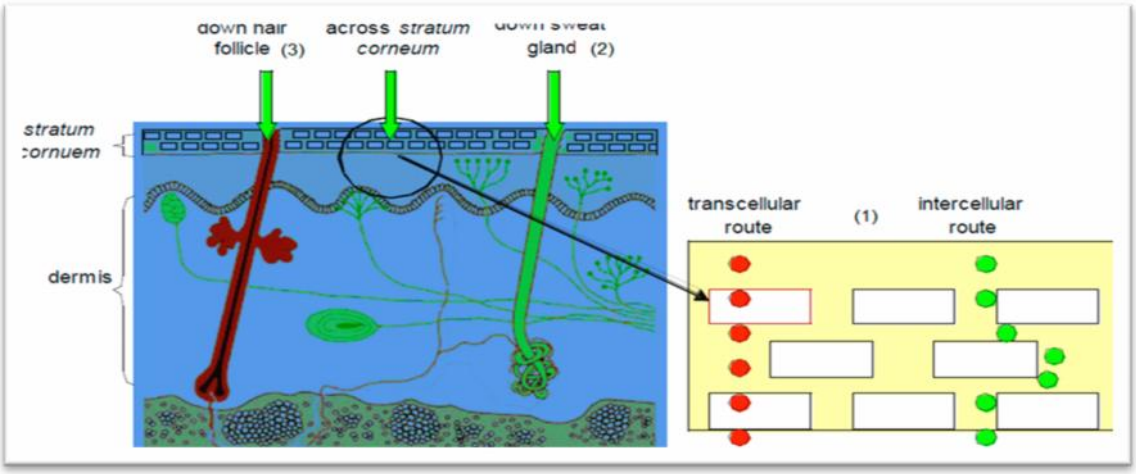
هیپودرم یا لایه زیر جلدی

لایه زیر جلدی (هیپودرم نیز نامیده می شود) در زیر درم قرار دارد. شامل انواع سلول‌ها مانند فیبروبلاست ها، سلول های چربی (آدیپوسیت‌ها) و لکوسیت ها و همچنین عروق خونی بزرگ و پایانه های عصبی است. هیپودرم نقش مهمی در ذخیره سازی چربی بیش از حد، حفظ درجه حرارت بدن دارد و لایه ی محافظی را فراهم می کند(۱۵و ۱۶).

مسیرهای نفوذ به پوست

برای نفوذ کردن به درون پوست انسان دو مسیر وجود دارد: مسیر Transappendageal و مسیر Transepidermal.

مسیر Transappendageal یا به اصطلاح شانت‌های پوست شامل انتقال از طریق فولیکول‌های مو، مجرای عرق و غدد سباسه است. مساحت سطحی نسبتاً کوچکی (حدودا کمتر از ۰٫۱٪ از کل سطح) برای این مسیر وجود دارد و ممکن است برای مولکول های یونی یا ترکیبات بزرگ قطبی اهمیت داشته باشد. علاوه بر این،



شکل ۱- مسیرهای نفوذ به پوست (۲۱)

ممکن است مساحت سطح نسبی شانت ها در مناطق مختلف بدن مختلف باشد. به عنوان مثال در پوست سر، تراکم و اندازه ی فولیکول های مو بسیار بیشتر از مکآن‌های دیگر بر روی پوست از مثل پشت است (۱۷).

مسیر transepidermal اساساً مسئول انتشار در سراسر پوست است. این مسیر را می توان به عنوان مسیری تعریف کرد که ترکیبات با استفاده از دو راه مختلف در سراسر استراتوم کورنئوم نفوذ می‌کنند: transcellular و intercellular (۱۸).

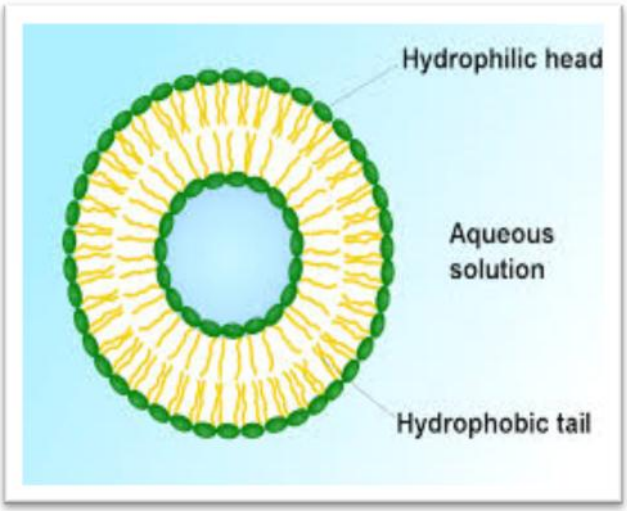
مسیر intercellular (بین سلولی) به طور کلی به عنوان مسیر اصلی نفوذ برای بیشتر ترکیبات در نظر گرفته می‌شود که مولکول‌ها از طریق ماتریکس لیپیدی بین کورنئوسیت‌ها عبور می‌کنند.

در مسیر transcellular مولکول‌ها مستقیم از طریق کورنئوسیت ها و interleaving lipids انتقال می‌یابند (۱۹و ۲۰). در شکل ۱ مسیرهای نفوذ پوست نشان داده شده است (۲۱). یافته ها نشان می دهد که داروهای قطبی توسط مسیر transcellular عبور می کنند و داروهای غیرقطبی بیشتر از مسیر بین سلولی نفوذ می کنند.

تعریف، ساختار و ویژگی‌های اصلی اتوزوم‌ها

اتوزوم ها دسته ای از وزیکول ها بر اساس محتوای اتانولی زیاد هستند و اولین بار توسط Touitouمعرفی شدند. اتوزوم ها به عنوان سامانه‌های کارآمد برای دارورسانی پوستی متشکل از فسفولیپید، اتانول و آب توصیف شده است (۲۲). در شکل ۲ ساختار اتوزوم ها نمایان است (۲۳). اتانول به عنوان یک افزایش دهنده ی نفوذ پوستی عمل می کند. برای طیف وسیعی از داروهای انکپسوله شده در اتوزوم ها مانند مینوکسیدیل، تستوسترون، 5- فلورویوراسیل، لیگاسترازینرین، دیکلوفناک و هپارین نفوذ افزایش یافته به بافت های عمیق و جریان خون گزارش شده است. در مقایسه وزیکول های اتوزومی با فرمولاسیون هیدروالکلی نشان داده است که دارورسانی با این وزیکول ها افزایش یافته است، بنابراین افزایش فقط به علت حضور اتانول نیست. گنجاندن غلظت بالایی از اتانول (به طور معمول ۴۵-۲۰ درصد) در ساختار فسفاتیدیل کولین، ساختار دولایه ای انعطاف پذیر که دمای انتقال ذوب پایینی دارند را ایجاد می کنند. Touitouپیشنهاد کرد که این انعطاف پذیری اجازه می دهد که اتوزوم ها نرم و چکش خوار بوده و در لیپیدهای استراتوم کورنئوم قرار گیرند. بنابراین نفوذ به لایه‌های عمیق تر پوست افزایش می یابد. یک تفاوت مهم بین اتوزوم ها و وزیکول های الاستیک دیگر این است که تحت شرایط انسدادی و غیرانسدادی نفوذ پوستی افزایش می یابد (۲۴).

سامانه های اتوزومی حامل‌های وزیکولی مناسبی برای رساندن افزایش یافته عوامل فعال به لایه‌های



شکل ۲- اتوزوم (۲۳)

عمیق پوست هستند. به علت اثر احتمالی interdigitation اتانول بر روی دولایه لیپیدی، عموماً اعتقاد بر این بود که وزیکول ها نمی تواند با اتانول همزیستی داشته باشند. طیف رزونانس مغناطیسی هسته فسفر (Phosphorus nuclear magnetic resonance) شکل خاصی از دولایه ی فسفولیپیدی سامانه های اتوزومال را نشان داد که به طور کلی از وزیکول های فسفاتیدیل کولین در آب مشاهده شد. علاوه بر این، طیف nuclear magnetic resonance(NMR) نشان داد که فسفولیپید در اتوزوم ها در حالت سیال تری است و در مقایسه با لیپوزوم ها، غشاء به کاتیون ها نفوذ پذیرتر است. تایید بیشتر ماهیت سیال دو لایه ی اتوزومی از طریق کالریمتری روبشی تفاضلی (Differential scanning calorimetry) به دست آمد. این اختلاف در دمای انتقال اتوزوم (حدود ۳۰ درجه سانتی گراد) در مقایسه با لیپیدهای لیپوزومی، اثر سیالیت اتانول بر دولایه ی لیپیدی را در سامانه‌های اتوزومی تایید می کند. میکروگراف‌های انتقال الکترونی منفی نشان داد که اتوزوم‌ها می‌توانند از ساختار تک لایه ای (unilamellar) به وزیکول های چند لایه ای (multilamellar) با دو لایه در سرتاسر وزیکول تغییر کنند. اندازه وزیکول ها بین ۳۰ نانومتر تا چند میکرون است و می تواند با تغییر در ترکیب سامانه تنظیم شود. یک بررسی اثر ترکیبات مختلف اتوزوم بر روی سایز وزیکول نشان داد که افزایش درصد لیپید موجب بزرگ تر شدن اندازه‌ی وزیکول ها می شود درحالی که افزایش درصد اتانول با همان غلظت لیپیدی کاهش اندازه ی اتوزوم ها را سبب می شود. تغییر در غلظت یکی از اجزای سامانه ممکن است در ویژگی‌های کل سامانه اثر گذارد. از این رو، بر خلاف وزیکول‌های لیپیدی دیگر، در مشخصه یابی سامانه های اتوزومی، باید از روش های مناسب برای کار با وزیکول های نرم استفاده شود. همچنین باید توجه ویژه ای به رقیق سازی سامانه مورد آزمایش داشت. علاوه بر این، اندازه وزیکول در سامانه تحت تاثیر حامل و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و غلظت دارو نیز هست. برای مثال، افزایش در غلظت تری هگزیفنیدیل هیدروکلراید (Trihexyphenidyl Hydrochloride (THP)) در سامانه اتوزومی منجر به کاهش اندازه ی وزیکول می شود. اثر مشابه برای سامانه اتوزومال حاوی باسیتراسین مشاهده شد. از آنجا که ویژگی های سامانه های اتوزومی بستگی به ترکیب سامانه و نسبت بین اجزای آن دارد محققان باید در کار با اتوزوم ها به حفظ خواص سامانه توجه داشته باشند. به عنوان مثال، در تعدادی از مطالعات صورت گرفته توسط محققان بدون تجربه کار با اتوزوم ها، پروتکل های خصوصیات فیزیکی اشتباه بود که منجر به نتایج اشتباه شد. یک ویژگی مهم این حامل ها آن است که توانایی به دام انداختن ترکیبات با میزان آب دوستی مختلف را دارند. تصویر توزیع درون وزیکولی پروب های نشاندار چربی دوست (فسفولیپید نشاندار شده با فلورسنت) و آب دوست (فلوئورسین ایزوتیوسیانات باسیتراسین (Bacitracin–fluorescein isothiocyanate)) به‌وسیله ی میکروسکوپ لیزری روبشی کانفوکال نشان داد که کل حجم اتوزوم ها با هر دو این مولکول ها پر شده است. این یافته ها در مقایسه لیپوزوم صورت گرفت که پروب چربی دوست فقط در غشاء وزیکول و مواد محلول در آب FITC -باسیتراسین در هسته بودند. این نتایج می تواند به وسیله ی ساختار لیپوزوم ها توضیح داده شود که در آن دولایه های لیپیدی یک هسته ی آبی را احاطه می کنند. ساختار منحصربه‌فرد اتوزوم ها به علت حضور اتانول همراه با lamellarity وزیکول اجازه به دام انداختن مؤثر مولکول های دوگانه دوست و چربی دوست را می دهد (۲۵). پایداری سامانه های وزیکولی می تواند با اندازه گیری تغییرات در توزیع اندازه وزیکول ها و تصویربرداری از وزیکول ها مورد بررسی قرار گیرد. در برخی از مطالعات انجام شده پایداری سامانه های اتوزومی دارای داروهای مختلف با مقایسه قطر و ساختار وزیکول ها در طول مدت ۲ سال در درجه حرارت اتاق تعیین گردیده است. هیچ تغییری در اندازه متوسط وزیکول های خالی و وزیکول های حاوی THP کاتیونی در طول مدت ذخیره سازی مشاهده نشد. علاوه بر این، مشاهده

جدول ۱- محصولات تجاری شده بر پایه ی سامانه های دارورسانی اتوزومال (۲۶و ۲۷)

نام محصول	کاربرد
Celltight EF	پماد سلولیت (لاغری) موضعی، شامل ترکیبی قدرتمند از مواد تشکیل دهنده برای افزایش سوخت و ساز بدن وتجزیه کردن چربی
Decorin cream	پماد ضد پیری، درمان، ترمیم و به تأخیر انداختن نشانه های قابل مشاهده پیری پوست از جمله خطوط چین و چروک، افتادگی، لکه های پیری، از دست دادن قابلیت ارتجاعی و تجمع بیش از حد رنگدانه ها
Nanominox	اتوزوم های حاوی ۴٪ ماینوکسیدیل، محرک رشد مو شناخته شده که باید بوسیله ی سولفاسیون به ترکیب فعال متابولیزه می شود.
Noicellex	پماد موضعی ضد سلولیت (تجمع بد شکل چربی در زیر پوست)
Skin genuity	شکننده ی قوی سلولیت، پوست پرتقالی را کاهش می دهد
BodyShape (MaccabiCARE)	ژل کاهش استحکام سلولیت، کشیدن پوست انعطاف پذیر بر اساس یک تکنولوژی به نام اتوزوم
Lipoduction Osmotics cellulite cream	پماد اتوزومال طراحی شده است برای کمک به کاهش سلولیت و سوزاندن چربی به هنگام استفاده بر روی پوست
Supravir cream	برای درمان ویروس هرپس، فرمولاسیون داروی آسیکلوویر دارای عمر طولانی بدون هیچ مشکل ثبات، برای حداقل ۳ سال در دمای ۲۵ سانتی گراد پایدار می ماند. آزمایشات نفوذ پوستی نشان داد که پماد خاصیت افزایش نفوذ ذاتی خود را حتی پس از ۳ سال حفظ می کند.

اتوزوم ها بوسیله ی TEM تأیید کرده است که ساختار وزیکولی آن‌ها پس از ۲ سال ثابت مانده است و تغییرات ساختاری قابل توجهی در طول این زمان در سامانه رخ نداده است. در مطالعه دیگری با اتوزوم ها (حاوی ۳۰٪ اتانول، ۲٪فسفولیپین 90) و آنتی بیوتیک چربی دوست اریترومایسین، تغییرات مهمی در مدت یک سال ذخیره سازی وزیکول ها در دمای اتاق مشاهده نشد. میکروگراف های TE تأیید می کنند که اتوزوم های تک لایه ی حاوی اریترومایسین شکل خود را در حین آزمایش ارزیابی پایداری حفظ کرده‌اند.

طی بررسی میزان پایداری اتوزوم های اسید لینولئیک با استفاده از تجزیه و تحلیل نوری Turbiscan هیچ پروفایل پس پراکنش(backscattering) برای سوسپانسیون کلوئیدی و همچنین هیچ انعقاد، رسوبی مشاهده نشد. براساس مطالعات صورت گرفته بر روی پماد SupraViran®، فرمولاسیون اتوزومال آسیکلوویر عرضه شده به بازار، نشان می دهد که فرمولاسیون و دارو بدون مشکل پایداری ماندگاری طولانی دارند. در این فرمولاسیون، آسیکلوویر برای مدت حداقل ۳ سال در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد پایدار بود. علاوه بر این، آزمایش ها نفوذ پوستی نشان داد که ظرفیت افزایش نفوذ ذاتی حامل حداقل به مدت ۳ سال حفظ شده بود (۲). در جدول ۱ محصولات تجاری شده بر پایه ی سامانه‌های دارورسانی اتوزومال ذکر شده است (۲۶و ۲۷).

مزیت‌های اتوزوم

- افزایش شاخص‌های درمان
- کاهش سمیت داروی انکپسوله شده
- قابلیت نفوذ بهتر دارو
- اتوزوم‌ها می‌توانند مولکول‌های داروئی با خصوصیات فیزیکوشیمیائی مختلف یعنی نوع هیدروفیل (آب دوست)، لیپوفیل (چربی دوست) و یا آمفی فیل (دارای یک سر آب دوست و یک سرآب گریز) را بدام اندازند.
- قابلیت انحلال مناسب دارو در محیط های آبی و نیز لیپوفیلی را دارد تا به مسیر گردش خون پوستی و گردش خون سیستمیک برسند.
- اتوزوم‌ها غیر سمی اند.
- پذیرش بهتر بیمار، چون به فرم نیمه جامد (ژل یا پماد) تهیه می شوند.
- اتوزوم ها کاربرد های مختلفی در حیطه ی داروسازی و دامپزشکی و لوازم آرایشی دارند.
- اتوزوم ها نسبتاً کوچک تر از وزیکول های متداولند.
- آن‌ها قادرند برای بافت های تومور به صورت

انتخابی و هدفمند عمل می کنند (۲۸).

معایب اتوزوم

• بازده کمی دارد بنابراین مقرون به صرفه نیستند.

• جذب زیر پوستی به اندازه ی مولکول دارو بستگی دارد که باید منطقی باشد.

• سامانه دارورسانی با اتوزوم فقط می تواند برای داروهای قوی استفاده شود نه برای داروهایی که نیاز به غلظت زیاد در خون دارند.

• ممکن است در پوست برخی از بیماران سوزش یا آماس رخ دهد که به علت نفوذ زیاد دارو است.

• برای دارورسانی آهسته و پایدار طراحی شده است.

• احتمال نشت دارو در حین دارورسانی وجود دارد (۲۹و ۳۰).

مکانیزم آماده‌سازی اتوزوم‌ها

برای تهیه و آماده‌سازی اتوزوم‌ها چهار روش وجود دارد:

روش گرم: در این روش، فسفولیپیدها در آب از طریق حرارت دادن در حمام آب ۴۰ درجه سانتی گراد پراکنده می شوند تا زمانی که محلول کلوئیدی به دست آید. در ظرف جداگانه ای اتانول و پروپیلن گلیکول مخلوط و تا ۴۰ درجه سانتی گراد گرم می شوند. هنگامی که هر دو مخلوط به ۴۰ درجه سانتی گراد رسیدند، فاز آلی به فاز آبی اضافه می گردد. دارو بسته به خواص آبدوستی یا آبگریزی آن در آب یا اتانول حل می شود. اندازه وزیکول‌های فرمولاسیون اتوزومی می تواند با استفاده از سونیکاتور پروبی یا روش اکستروژن به اندازه ی مورد نظر کاهش یابد.

روش سرد: این روش رایج ترین روش استفاده شده برای تهیه فرمولاسیون اتوزومی است. در این روش، فسفولیپید، دارو و سایر مواد لیپیدی ترکیب می‌شوند. پروپیلن گلیکول در حین هم زدن اضافه می‌گردد. این مخلوط در حمام آب تا ۳۰ درجه سانتی گراد گرم می شود. در یک ظرف جداگانه آب گرم شده تا ۳۰ درجه سانتی گراد به مخلوط اضافه شده و پس از آن برای مدت ۵ دقیقه در یک ظرف درب بسته هم زده می شود. اندازه وزیکول‌ها را می توان با استفاده از سونیکاتور یا روش اکستروژن به اندازه ی مورد نظر کاهش داد.

روش کلاسیک: فسفولیپید به داروی محلول در اتانول اضافه و تا ۳۰ درجه سانتی گراد در حمام آب حرارت داده می شود. آب دوبار تقطیر شده به مخلوط لیپیدی اضافه شده است و همزده می شود. در نهایت سوسپانسیون وزیکولی با استفاده از یک دستگاه اکسترودر برای سه بار همگن می‌گردد.

روش پراکندگی مکانیکی: فسفاتیدیل کولین سویا در مخلوطی از کلروفرم: متانول (۳:۱) در فلاسک ته گرد حل می شود.

حلال‌های آلی با استفاده از دستگاه تبخیر روتاری در بالاتر از دمای انتقال لیپیدی حذف می شوند تا یک فیلم نازک لیپیدی بر روی دیوار فلاسک تشکیل گردد. در نهایت، مقادیر ناچیز حلال تحت خلاء شبانه از رسوب فیلم لیپیدی حذف شده است. هیدراتاسیون با غلظت های مختلف از مخلوط هیدرواتانولی حاوی دارو با چرخش فلاسک در دمای مناسب انجام می گردد (۳۱).

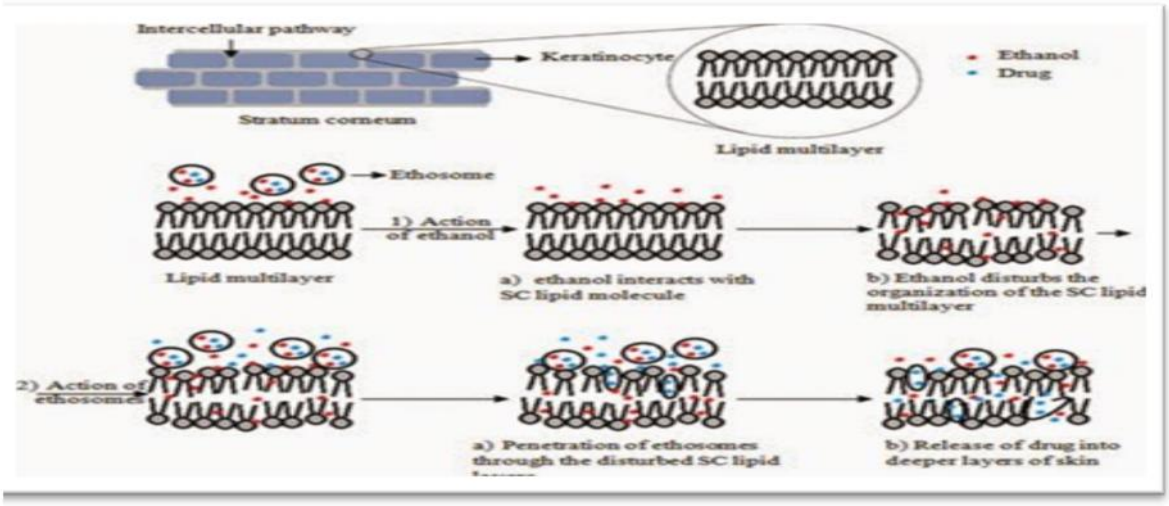
مکانیزم عمل اتوزوم‌ها

اتوزوم ها همان لیپوزوم‌های تغییر یافته اند که به منظور افزایش توانایی با اتانول ترکیب شده اند. ادعا شده است که این مسئله به اتوزوم ها اجازه می دهد تا از طریق انواع مکانیزم ها به لایه های عمیق تر پوست انتقال یابند. مکانیزم نفوذ پوستی اتوزوم ها هنوز به طور کامل شناخته نشده است اما پیش بینی شده است که ممکن است به دلایل زیر باشد:

الف) اثر سیالیت اتانول بر روی دو لایه ی فسفولیپیدی یک وزیکول انعطاف پذیر نرم را ایجاد می کند.

ب) اختلال لایه‌ی لیپیدی استراتوم کورنئوم با اتانول اجازه ورود اتوزوم های حاوی مولکول های دارو را به لایه‌های عمیق تر پوست می دهد. اتانول دمای انتقال لیپیدهای پوست را کاهش می دهد و

منجر به افزایش حلالیت دارو در لیپیدهای پوست می گردد. آرایش متراکم مولکول های لیپیدی تغییر می کند زیرا اتانول باعث انتقال فاز کریستالی لیپیدهای جامد و مایع در دولایه‌ی لیپیدی شده و بنابراین جداسازی فاز صورت می‌گیرد. این مسئله، عبور اتوزوم ها از میان شکاف‌های کوچک تر از ابعادشان را تسهیل می کند و منجر به رسیدن آن‌ها به لایه‌های عمیق پوست می‌شود. در اتوزوم ها اتانول ترکیب شده با پروپیلن گلیکول درحد متوسط به طور قابل توجهی می تواند موجب افزایش رسوب پوستی داروها گردد. مکانیسم پیشنهاد شده توسط Cevc در سال ۱۹۹۲ آن است که وقتی لیپوزوم‌های الاستیک بر روی پوست استفاده می شوند و اجازه داده می شود تا خشک شوند وزیکول ها توسط رطوبت موجود در اپیدرم جذب می گردند و به علت انعطاف پذیری شان به درون پوست نفوذ می کنند. شیب اسمزی ناشی از تفاوت در غلظت آب بین سطوح پوست و فضای داخلی، به عنوان نیروهای محرک اصلی برای نفوذ وزیکول مطرح شده است. شیب اسمزی به اندازه کافی قوی است که حداقل ۰,۵ میلی گرم از لیپیدها را در هر ساعت یک سانتی متر مربع از میان سد نفوذپذیر پوست در منطقه استراتوم کورنئوم به جلو براند (۲۶). در شکل ۳ طرحی از مدل مطرح افزایش نفوذ توسط سامانه اتوزومی از میان لیپیدهای استراتوم کورنئوم آورده شده است (۳۲). این اثر هم افزایی اتانول بر روی لیپیدهای استراتوم کورنئوم و دو لایه لیپیدی وزیکول بر اساس نتایج به دست آمده در ناهمسان گردی فلورسنت(Fluorescent anisotropy) و آزمایش‌های DSC (differential scanning calorimetry) و همچنین در مطالعات نفوذ پوستی اشاره شده است. به منظور دستیابی به درک ویژگی های اتوزوم که ممکن است به آن‌ها اجازه افزایش دارورسانی مؤثر به داخل پوست را بدهد، میزان انرژی آزاد دولایه ی وزیکولی توسط DSC و مطالعات ناهمسان گردی فلورسنت برآورد شد. دمای انتقال فسفولیپیدها در اتوزوم ها ۳۵-۲۰ درجه سانتی گراد کمتر از لیپوزوم ها بود که این مسئله می تواند توسط سیالیت دولایه ی فسفولیپیدی در اتوزوم ها توجیه شود. دلیل دیگر این سیالیت لیپیدها در دولایه اتوزومی از میزان ناهمسان گردی فلورسنت Antrivinyl-۹ آنالوگ نشان دار شده ی فسفاتیدیل کولین حاصل شده است که در مقایسه با لیپوزوم ۲۰ درصد کمتر اندازگیری شده است. میزان انتقال اجزای وزیکول از میان پوست درک بیشتر مکانیسم افزایش نفوذ توسط اتوزوم ها را نشان می دهد. در طول یک آزمایش ۲۴ ساعته از سامانه اتوزومی گزارش شده است که مقدار قابل توجهی از فسفاتیدیل کولین (۱۰,۵٪ اولیه) به درون پوست نفوذ می کند. این نتایج نشان می دهد که ممکن است وزیکول وارد قشرهای پوست شود. علاوه بر این، مطالعات



شکل ۳- مکانیزم نفوذ پوستی اتوزوم ها (۳۲)

اتـوزوم‌هـای حـاوی پـروب فلورسـنت فسـفولیپید رودامی قرمـز (rhodamine red dihexadecanoyl glycerophosphoethanolamine -RR) با شـدت فلورسانس بالا نفوذ پوستی تا عمق ۱۵۰ میکرومتر را نشان داده است. از آنجا کـه ایـن پـروب چربـی دوست به عنوان شاخص ترکیب لیپیـدی اسـتفاده می شود و معمـولاً از دولایـه لیپیـدی عبـور نمـی کند. این یافته ها نفوذ اتوزوم ها را بـه لایـه هـای عمیق پوست نشان می دهند (۳۳). آزمایش ها بـا پلی پپتید نشان دار شده فلورسـنت، باسیتراسـین (FITC-Bac)، نفوذ پروب با استفاده از اتوزوم ها را از طریق مسیرهای بین کورنئوسیت بر روی شـکم موش نشان داد. شـدت فلورسـانس بـالا در فضـای بین سلولی به علت نفـوذ FITC-Bac مشـاهده ی کورنئوسیت هـای شـش ضـلعی و پـنج ضـلعی را ممکن مـی سـازد. بررسـی پروفایـل هـای نفـوذ FITC-Bac اتوزوم از میـان پوسـت جسـد انسـان نشان داد که انسداد تقریباً هیچ تاثیری ندارد (۲).

عملکرد نفوذ پوسـتی حامـل اتـوزومی در مطالعات آزمایشگاهی

Touitou و همکارانش گزارش دادند که اتوزوم‌ها در مقایسه با بسیاری از سامانه های کنترلی قادرند دارورسانی پوستی ترکیبات با طیف گسترده ای از خواص فیزیکوشیمیایی را افزایش دهند. گروه‌هـای تحقیقاتی دیگر توانایی نفوذ پوستی افزایش یافتـه برتر اتوزوم ها را در مقایسه با کنترل های مختلف، ازجمله لیپوزوم هـا و محلـول هـای هیـدرواتانولی گزارش داده‌اند. توانایی اتوزوم هـای حـاوی 45-30 درصد اتانول بـه منظـور افـزایش نفـوذ بـه اعمـاق پوست اولـین بـار بـا اسـتفاده از پـروب فلورسـنت فسـفولیپیدی RR ارزیـابی شـد. میکروگـراف های CLS پوست موش پس از ۸ ساعت استعمال RRبارگذاری شده در اتوزوم، محلول هیدرواتانولی و لیپـوزوم، نشـان دادنـد کـه بـالاترین شـدت فلورسـانس تـا عمـق 150 میکرومتـر مربـوط بـه سـامانه اتـوزومی مـی باشـد. اسـتفاده از محلـول هیدرواتانولی حاوی همان غلظت اتـانول، درهمـان عمق پوست از اتوزوم ها شـدت فلورسـانس بسـیار کمتری را نشان می دهد. نتایج این آزمایش تاییـد می کند که اتوزوم ها وارد لایه های عمیق پوسـت می شوند در حالی که لیپوزوم هـا بـر روی سـطح پوست باقی می مانند. یکی از اولین داروهـایی کـه برای افزایش نفوذ پوستی توسط اتوزوم ها بررسـی شد THP، (یک مولکول کـاتیونی بـا فعالیـت ضـد موسکارینی (antimuscarinic) مورد استفاده برای درمان پارکینسون و دیستونی) بـود. بـا توجـه بـه اینکه استراتوم کورنئوم بـه مولکـول هـای خنثـی نسبت به نمک اسیدهای ضعیف و یـا بازهـا بسـیار نفوذ پذیرتر است، رساندن مولکول های بـاردار بـه داخل پوست چالش برانگیز است. نتـایج حاصـل از مطالعـات نفـوذ پوسـتی نشـان داد کـه جریـان THPتوسط اتوزوم هـا بـه ترتیـب 87، 51، و 4.5 برابر بیشتر از لیپوزوم ها، بـافر فسـفات، و محلـول هیدرواتانولی است. مقدار THP توسط اتوزوم ها در پوست به طور قابل توجهی بالاتر بود در حالی کـه توسط لیپوزوم، محلول هیدرواتانولی و بافر فسفات مقدار داروی کمتـری حاصـل شـده بـود. مولکـول کاتیونی دیگر تست شده برای افزایش نفوذ پوستی توسـط اتـوزوم هـا بوسـپیرون هیدروکلرایـد (Buspirone hydrochloride (BH)) بـود. دارورسانی پوستی BH توسط اتوزوم (حـاوی ۳۸٪ اتانول و ۲٫۵٪ فسفولیپید) مقدار داروی بیشتری را نسبت به محلول آبی دارو در پوست گـوش خـوک نشان داد. شار محاسـبه شـده بـه ترتیـب ۴٫۴ ± ۱۸٫۷۷ و ۴٫۷۴ ± ۰٫۶۰ 2 h میکروگرم بـر سـانتی متر برای اتوزوم ها و محلـول هـای آبـی بـود. بـه منظور بررسی کارایی اتوزوم ها در رساندن BH به پوست، یک پروب فلورسنت هیدروفیل کاتیونی بـا وزن مولکولی مشابه، رودامـین ۶G (R6G)، مـورد استفاده قرار گرفت. نفوذ پوستی R6G با اسـتفاده از سامانه اتوزومی در مقابـل پروفایـل هـای عمـق پوست شـدت فلورسـانس را بـه طـور قابـل توجـه بیشتر از حد متوسط را در اعماق مختلـف پوسـت نشان داد ($P < 0.01$). علاوه بر ایـن افـزایش عمـق نفـوذ (۱۲۰ میکرومتـر در مقابـل ۸۰ میکرومتـر) مشاهده شد. با توجـه بـه ماهیـت چربـی دوسـت اسـتراتوم کورنئـوم (SC)، مولکـول هـای چربـی دوست ($\log P > 5$) به طـور کلـی جـذب پوسـتی کمی را نشان می دهد. این ترکیبات در ایـن لایـه

تجمع یافته و ممکن است با مشکلاتی در استراتوم کورنئوم-اپیدرم مواجه شوند. رساندن دارو چربی دوست مینوکسیدیل، به داخل پوست بعد از ۲۴ ساعت با استفاده از چهار ترکیب مختلف حاوی W / W ۰,۵٪ از دارو در سامانه اتوزومی، فسفاتیدیل کولین، محلول متانولی، محلول هیدرواتانولی و محلول الکلی مطلق اندازه گیری شد. رساندن دارو توسط سامانه اتوزومی نشان داده است که در مقایسه با محلول متانولی فسفاتیدیل کولین، محلول هیدرواتانولی و یا محلول اتانولی مطلق از دارو به ترتیب ۱۰، ۴۵ و ۳۵ برابر داروی بیشتر به پوست نفوذ کرده است و ۲، ۷ و ۵ برابر دارو بیشتر در پوست انباشته شده است. Lodzki و همکاران نفوذ پوستی کانابیدیول (CBD) اتوزومی (حاوی ۴۰٪ اتانول) را مورد بررسی قرار دادند. داده های حاصل از آزمایش های نفوذ از طریق پوست موش ها نشان داد که به دنبال استفاده ۲۴ ساعته از ۱۰۰ میلی گرم ترکیب اتوزومی حاوی CBD٪3 مقدار قابل توجهی از دارو به داخل پوست نفوذ کرده است. این مطالعه نشان داد که اتوزوم ها دارای توانایی افزایش پاکسازی دارو از محیط های آب دوست هستند و سبب دارورسانی پوستی می شوند (۳۴).

Rao و همکارانش به بررسی نفوذ و تجمع پوستی مهار کننده های چربی دوست 5αردوکتاز، فیناستراید، در سامانه اتوزومی پرداختند. مقدار فیناستراید نفوذ کرده از طریق پوست جسد انسان توسط سامانه اتوزومی در مقایسه با لیپوزوم ها، محلول آبی و محلول هیدرواتانولی بسیار بیشتر بود. جریان دارورسانی با حامل اتوزومی 7.4، 3.2، و 2.6 برابر بیشتر از فرمولاسیون های دیگر بود. علاوه بر این تجمع پوستی دارو هم در پوست و هم در درم اندازه گیری شد (۱). Jain و همکارانش اتوزوم ها را برای رساندن پوستی متوترکسات (MTX) به عنوان یک عامل ضد التهاب مورد بررسی قرار داده‌اند. حالت مداوم جریان پوستی MTX در پوست جسد انسان ۵۷,۲ ± ۴,۳ 2 h میکروگرم بر سانتی متر و در مقایسه با لیپوزوم ها، محلول هیدرواتانولی و محلول دارو به ترتیب ۱۴,۶ ± ۱,۶، ۲۲,۴ ± ۰,۲، و ۲,۲ ± ۰,۷ 2 h میکروگرم بر سانتی متر جریان کمتر بود. علاوه بر این زمان تاخیر استفاده از فرمولاسیون اتوزومی MTX کوتاه تر بود و رسوب پوستی زیادی از دارو به دست آمد. همچنین افزایش نفوذ پوستی و رسوب اتوزوم های حاوی ملاتونین مشاهده شد. دارورسانی پوستی پیشرفته توسط اتوزوم های حاوی لامیوودین توسط Jain و همکارانش گزارش شد (۳۵). در این مطالعه ۵، ۸، ۱۲، ۱۵ و ۲۵ برابر جریان دارویی پوستی بیشتر از اتوزوم ها در مقایسه با فرمولاسیون لیپوزومی، محلول فسفولیپید در اتانول، محلول هیدروالکلی و محلول PBS به دست آمد. در مطالعه اخیر، توسط Jain و گروهش ارزیابی اثر اتوزوم ها در نفوذ پوستی عامل ضدHIV، indinavir، مجددا تاثیر برتر این حامل نشان داده شد. حداقل دو برابر جریان دارویی پوستی بیشتر از سامانه اتوزومی نسبت به محلول هیدرواتانولی، لیپوزوم ها و محلول آبی به دست آمد. اتوزوم های حاوی دارو رسوب پوستی دارو را (۲۸,۳٪) نسبت به محلول الکلی (۱۶,۱٪)، لیپوزوم (۱۱,۲٪)، و محلول دارویی (۴,۶٪) بهتر تسهیل می کنند (۳۶).

نتایج خلاصه شده بالا افزایش نفوذ پوستی بهتر سامانه اتوزومی را در مقایسه با اتانول، محلول های هیدروالکلی با همان غلظت اتانول موجود در اتوزوم ها، محلول فسفولیپید اتانوئیک یا لیپوزوم کلاسیک نشان می دهد. افزایش اثر نفوذ پوستی برای مولکول هایی با خواص مختلف ازجمله چربی دوست، باردار و با وزن مولکولی زیاد نشان داده شد (۲).

عفونت‌های پوستی درمان شده با سامانه‌های اتوزومال

سامانه‌های اتوزومال حاوی اریترومایسین (دارای اتانول ۳۰٪ و ۲٪ فسفولیپین ۹۰) در درمان عفونت های پوستی مختلف مورد بررسی قرار گرفت. سنجش اثر فارماکودینامیک در دستگاه ایمنی HSD: ICR (CD-1) موش های نر که در آن‌ها تزریق داخل جلدی *استافیلوکوکوس اورئوس* صورت گرفته بود، از طریق ایزوله کردن کلونی های *استافیلوکوکوس اورئوس* زخم های پوست،

نشان داد که هیچ گونه باکتری در مکآن‌های هـای تلقیح در موش های درمان شده با سامانه اتوزومال اریترومایسین یافت نشد. بررسـی هیسـتوپاتولوژی بافت پوست زخمی هیچ نکروزی را نشان نمی دهد و ساختار طبیعی پوست حفظ شده اسـت. نـواحی زخمی موش های درمان نشده و موش های درمان شده با محلول اریترومایسـین هیـدرواتانولی رونـد عفونت و درنتیجه نکروز قابل توجهی در پوسـت و بافت های مجـاور آن و همچنـین تشـکیل پوسـت اولیه بر روی ناحیه ی نکروزه را نشان داد.

این یافتـه هـا توانـایی سـامانه اتوزومـال حـاوی اریترومایسین را برای از بین بردن بـاکتری هـا در محل تلقیح در قشرهای عمیق پوسـت نشـان مـی دهد، در نتیجه این سامانه جایگزین مناسبی بـرای مصرف سیسـتمیک دارو در درمـان عفونـت هـای اعماق پوست است. مطالعه بالینی آزمایشـی بـرای آزمون اثربخشی ژل اتوزومـال سالیسـیلیک اسـید (Salicylic acid) و کلیندامایسـین فسـفات (Clindamycin phosphate) (CLSA) جهت درمان آکنه ولگـاریس انجـام شـد. بهبـودی شایانی از وضعیت آکنه، کـاهش تعـداد کومـدون، جوش های چرکی و تعداد کـل ضـایعات بـه طـور قابل توجهی پس از استعمال ژل اتوزومـال CLSA به مدت دو بار در روز در طول ۸ هفته حاصل شد. هفتـاد و یـک درصـد از شـرکت کننـدگان بهبـود وضعیت شان بدون هـیچ گزارشـی از بـدتر شـدن نشان داده شد. علاوه بر این ۱۴ نفر از ۱۷ شـرکت کننـده بـا سـابقه درمـان موضـعی پیشـین، ژل اتوزومـال CLSA را بـیش از داروهـای موضـعی تجاری قبلی، به دلیل قابلیت پذیرش بهتر و اثرات جانبی کمتر ترجیح دادند. یـک سـامانه اتوزومـال حاوی آنالوگ نوکلئوزیدی مارپیچی سـاخته شـده، آسـیکلوویر (ACV)، بـرای درمـان تبخـال لبـی آزمایش شده است. در یک مطالعه بالینی دوسوکور تصادفی، کارآیی فرمولاسـیون اتوزومـال ACV بـا پماد آسیکلوویر تجاری (Zovirax®، گلاکسـو) و محلولی از داروی تنها مقایسه شد. یافته های ایـن مطالعـه بـالینی، اثربخشـی بـالینی آسـیکلوویر اتوزومـال بهبـود یافتـه را در مقایسـه بـا پمـاد Zovirax® نشـان داد و منجـر بـه انتشـار پمـاد آسیکلوویر موضـعی جدیـد بـر پایـه ی تکنولـوژی اتوزومی، SupraVir شد (۳۷).

مطالعات ارزیابی ایمنـی در آزمایشـگاه بـر روی حیوانات و انسان

بسیاری از افزایش دهنده هـای نفـوذ عـلاوه بـر اینکه با سد عملکردی پوست مداخلـه مـی کننـد، سبب آسیب به سلول های پوست شـده و سـوزش موضـعی را القـا مـی کننـد. در مقابـل ایـن مـواد، حامل‌های اتوزومال از اجزای بی اثری تشکیل شده اند که برای اسـتفاده دارویـی توسـط FDA تاییـد شده اند و افزایش نفوذ پوسـتی کارآمـد در حالـت ایمن را ممکـن مـی سـازند. ایمنـی سـامانه هـای اتوزومال در تحقیقات متعدد هـم در آزمایشـگاه و هم در داخل بدن مورد بررسی قرار گرفت. آزمون آزمایشـگاهی بررسـی سـمیت سـلولی بـر روی فیبروبلاست های کشت شـده بـرای سـامانه هـای وزیکولی مختلف و کنترل ها انجام شد و نشان داد که حامل اتوزومـال (حـاوی ۲٪ فسـفولیپین ۹۰ و ۳۰ درصد اتانول) نسبت به فیبروبلاست هـا سـمی نیست و سلول های کشـت شـده قابلیـت زیسـتی خود را حفظ کرده اند. در مطالعات انجام شـده بـر روی پوست حیوانات، ایمنی اتـوزوم هـا بـه دنبـال یک یا چند بار اسـتعمال آن ارزیـابی شـده اسـت. مشاهدات بافت شناسـی پوسـت در محـل درمـان هیچ تغییری در ساختار پوست و در ضخامت لایـه شاخی و ارتشاح سلولهای التهابی به پوسـت نشـان نداد. علاوه بر ایـن، تجزیـه و تحلیـل بیوشـیمیایی خون موش پس از ۵ روز درمان بـا ژل ایبـوپروفن اتوزومال از نظر آمـاری تفـاوت مهمـی بـین گـروه درمان شده و گروه کنترل نشان نـداد. Paolino و Fresta آزمون تحمل پوستی سامانه اتوزومال را در داوطلبان انسانی با استفاده از روش غیـر تهـاجمی اسپکتروفتومتری انعکاسی انجـام داده‌انـد. پـس از ۱۲، ۲۴ و یا ۴۸ ساعت استفاده از حامل اتوزومـال حاوی ۲٪ فسفولیپید و ۴۵٪ اتانول هیچ نشانه ای از اریتما گزارش نشده است. در مقابل، اسـتفاده از محلول هیدرواتانولی با نسبت آب / اتانول برابـر بـا اتوزوم ها سبب اریتمای پوستی قابل تـوجهی مـی شـود. در سـه مطالعـه جداگانـه بـر روی انسـان،

استفاده از سامانه های اتوزومال حاوی کلیندامایسین، آسیکلوویر یا PGE 1 بر روی پوست داوطلبان هیچ گونه عارضه ی پوستی نشان نداد و محصولاتی که بر پایه ی حامل اتوزومال برای چندین سال به بازار عرضه شده اند هیچ گونه تحریک پوستی گزارش نشده است (۲).

بحث و نتیجه‌گیری

اتوزوم‌ها وزیکول‌های لیپیدی هستند که به عنوان سامانه‌های دارورسانی جدید ظهور یافته اند. اتوزوم‌ها حاوی فسفولیپید، الکل (اتانول) به میزان زیاد و آب هستند که می توانند داروها را به اعماق پوست برسانند. اگرچه مکانیزم نفوذ افزایش یافته توسط آن‌ها به لایه های عمیق تر پوست هنوز به طور کامل مشخص نیست اما ممکن است به علت خاصیت دوگانه ی اتانول باشد که دارای اثر سیالیت در دولایه ی فسفولیپیدی وزیکول و همراه با تغییر در آرایش لیپیدی SC است. همچنین اتانول سبب بهبود خاصیت ارتجاعی و کاهش سایز وزیکول می شود و نیز می تواند به عنوان یک کمک حلال برای بهبود کارآیی بدام انداختن داروهای چربی دوست عمل کند. علاوه بر این وزیکول های اتوزوم که تغییرشکل پذیر و انعطاف پذیر هستند به لایه های عمیق پوست نفوذ می کنند. مزایای دیگر استفاده از اتوزوم ها عبارت است از قابلیت ارتجاعی غشاء اتوزومال، غیر تهاجمی بودن در مقایسه با یونتوفورزیس و فونوفورز، رساندن گروه بزرگ و متنوعی از داروها (پپتیدها، مولکول های پروتئین و غیره)، رضایت بیشتر بیماران به دلیل وجود فرم های مصرفی نیمه جامد و وجود مواد خام غیر سمی در فرمولاسیون آن‌ها.

از معایب اتوزوم ها می توان به موارد ذکر شده اشاره نمود: برای داروهایی که نیاز به سطح خون بالایی دارند نمی توانند تجویز شوند، اندازه مولکول دارو باید مناسب باشد که از راه پوست جذب شود، به دلیل مواد جانبی و افزایش دهنده های سامانه های دارورسانی ممکن است سوزش پوست یا آماس پوستی رخ دهد و بازده ناچیزی داشته باشد. همچنین ممکن است مقرون به صرفه نباشد.

تجویز اتوزومال برای رهایش آهسته و دارورسانی پایدار طراحی شده است.

تحقیقات نشان می دهد سامانه اتوزومال حاوی دارو در مقایسه با لیپوزوم، محلول هیدرواتانولی، محلول فسفولیپید اتانوئیک، محلول آبی دارو و محلول اتانولی مطلق از دارو، افزایش نفوذ پوستی و رسوب دارویی پوستی بیشتری را نشان می دهد. با توجه به آنچه گفته شد نفوذ افزایش یافته داروها به اعماق پوست با استفاده از حامل اتوزومی در انواع درمان‌های موجود و جدید می تواند با ارزش باشد.

منابع

1. Rao Y, Zheng F, Zhang X, Gao J, Liang W. In vitro percutaneous permeation and skin accumulation of finasteride using vesicular ethosomal carriers. AAPS PharmSciTech 2008;9(3):860-5.
2. Ainbinder D, Godin B, Touitou E. Ethosomes: Enhanced Delivery of Drugs to and Across the Skin. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Springer; 2016. p. 61-75.
3. Bavaskar K, Jain A, Patil M, Kalamkar R. The impact of penetration enhancers on transdermal drug delivery system: physical and chemical approach. Int J Phar Res Review 2015;4(7):14-24.
4. Liuzzi R, Carciati A, Guido S, Caserta S. Transport efficiency in transdermal drug delivery: What is the role of fluid microstructure Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2016;139:294-305.
5. Kakkar S, Singh R. A review on transdermal drug delivery system. Int J Sci. 2016:1-5.
6. Fenner J, Clark RA. Anatomy, physiology, histology, and immunohistochemistry of human skin. J Tissue Eng Regen Med 2016:1.
7. Hantash BM. Emerging Technologies in Aesthetic Medicine: Nonablative Skin Tightening. Aesthetic Medicine: Springer; 2012. p. 617-26.
8. Panakova L, Szalai K. Surface, Barrier, and Interface Zone: Comparative Aspects of the Skin. Comparative Medicine: Springer; 2014. p. 103-17.
9. El Maghraby GM. Ultradeformable Vesicles as Skin Drug Delivery Systems: Mechanisms of Action. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Springer; 2016. p. 137-45.
10. Mojumdar E, Gooris G, Groen D, Barlow D, Lawrence M, Demé B, et al. Stratum corneum lipid matrix: Location of acyl ceramide and cholesterol in the unit cell of the long periodicity phase. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-

Biomembranes 2016;1858(8):1926-34.
11. Depieri LV, Garcia Praça FS, Campos PM, Lopes Badra Bentley MV. Advances in the bioanalytical study of drug delivery across the skin. Future Sci. 2015;6(5):571-94.
12.Njikang GN, Yu X, Liu F, Manesis NJ. Dermal filler compositions. Google Patents; 2013.
13. Gawkrodger D, Ardern-Jones MR. Dermatology: an illustrated colour text: Elsevier Health Sciences; 2012.
14. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Structure and function of skin, hair and nails. Medicine 2013;41(6):317-20.
15. Razavi H, Janfaza S. Ethosome: A nanocarrier for transdermal drug delivery. J. paramed. sci. 2015;6(2).
16. Shon MS, Kim RH, Kwon OJ, Roh SS, Kim GN. Beneficial role and function of fisetin in skin health via regulation of the CCN2/TGF-β signaling pathway. Food Sci. Biotechnol. 2016;25(1):133-41.
17. Montenegro L, Lai F, Offerta A, Sarpietro MG, Micicchè L, Maccioni AM, et al. From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: A relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics. J Drug Deliv Sci Technol. 2016;32:100-12.
18. Luiza Ribeiro de Souza A, Priscila Kiill C, Kolenyak dos Santos F, Marielli da Luz G, Rocha e Silva H, Chorilli M, et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for dermatomycosis treatment. Curr Nanosci. 2012;8(4):512-9.
19. Shahzad Y, Louw R, Gerber M, Du Plessis J. Breaching the skin barrier through temperature modulations. J. Control. Release 2015;202:1-13.
20. Vitorino C, Sousa J, Pais A. Overcoming the skin permeation barrier: challenges and opportunities. Curr. Pharm. Des. 2015;21(20):2698-712.
21. N'Da DD. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. Molecules 2014;19(12):20780-807.
22. Marto J, Vitor C, Guerreiro A, Severino C, Eleutério C, Ascenso A, et al. Ethosomes for enhanced skin delivery of griseofulvin. Colloids Surf. B
2016;146:616-23.
23. Patel A, Sharma R, Trivedi M, Panicker A. Ethosomes: A Novel Tool for Transdermal Drug Delivery. Res J Pharm Technol. 2013;6(8):838-41.
24. Benson HA. Vesicles for transdermal delivery of peptides and proteins. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Springer; 2016. p. 297-307.
25. Godin B, Touitou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier. J. Control. Release. 2004;94(2):365-79.
26. Solanke P, Saboo S, Tidke P. Ethosomes-radical approach in transdermal drug delivery. Curr. Pharm. Res. 2016;6(2):1786.
27. Jaiswal PK, Kesharwani S, Kesharwani R, Patel DK. Ethsome: a new technology used as topical and transdermal delivery system. J. drug deliv. ther. 2016;6(3):7-17.
28. Chiu CW, Chang CH, Yang YM. Gelation of ethosome-like catanionic vesicles by water-soluble polymers: ethanol and cholesterol effects. Soft Matter 2013;9(31):7628-36.
29. Verma P, Pathak K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. J Adv Pharm Technol Res., 2010;1(3):274.
30. Sheer A, Chauhan M. Ethosomes as vesicular carrier for enhanced transdermal delivery of ketoconazole-formulation and evaluation. J. Pharm. Cos. 2011;1(3):1-14.
31. Doke V, Kelan D, Khadse D, Khutle N, Chaudhari Y. ethosome: a novel vesicular drug delivery system. WJPR 2015.
32. Rakesh R, Anoop K. Ethosomes for transdermal and topical drug delivery. Int J Pharm Pharm Sci 2012;4(3):17-24.
33. Touitou E, Godin B. Author Proof. biological membranes.3:6 2003;20(1).
35. Dubey V, Mishra D, Dutta T, Nahar M, Saraf D, Jain N. Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes. J. Control. Release 2007;123(2):148-54.
36. Dubey V, Mishra D, Nahar M, Jain V, Jain NK. Enhanced transdermal delivery of an anti-HIV agent via ethanolic liposomes. nanomed nanotech biol med,2010;6(4):590-6.
37. Ainbinder D, Paolino D, Fresta M, Touitou E. Drug delivery applications with ethosomes. J. Biomed. Nanotechnol. 2010;6(5):558-68.

Nanoethosomes in transdermal drug delivery

Hamideh Razavi, MSc, Nanobiotechnology Research Centre, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.email: hanierazavi@gmail.com
***Sajad Janfaza**, PhD candidate of Nanobiotechnology, Young Researchers & Elite Club, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding author). s.janfaza@modares.ac.ir

Abstract
Transdermal drug delivery system is a non-invasive and an efficient method that provides sustained release and delivers therapeutics to target site. This system can improve the therapeutic efficacy and safety of the drugs, keep the plasma level of the drug constant, prevent the hepatic first pass metabolism and is convenient and pain-free self-administration for patients. Despite the many advantages of this system, the stratum corneum is the main obstacle to penetration through the skin. A series of researches are taken in order to overcome stratum corneum to improve drug penetration. With the development of nanotechnology, using nanovesicles system such as ethosomes has been considered recently. Ethosomes are the ethanolic phospholipid nanocarriers which are mainly employed for transdermal drug delivery. These soft and flexible vesicles can transport drugs to the deep layers of the skin or systemic circulation. The presence of ethanol in ethosomes causes increase in the fluidity of cell membrane lipids and enhances skin permeation of ethosomes. Ethosomes have a lot of advantages including improvement of drug efficiency, decreasing the cytotoxicity of encapsulated drug in the nanovesicle, increasing patient compliance, reducing the cost of treatment and non toxicity of vesicle.
In this review, we have tried to describe all aspects of ethosomes including structure, and the main properties of ethosomes, advantages and disadvantages, methods of preparation, mechanism of permeation, and ethosomes function. Also its various features and roles in drug delivery, skin penetration performance of ethosomes are reviewed.

Keywords: Ethosome, Ethanol, Phospholipid, Transdermal drug delivery