

مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو • گزارش شماره ۸

نقش فناوری نانو در توسعه پچ‌های پوستی

سال انتشار: ۱۳۹۳

ویرایش نخست

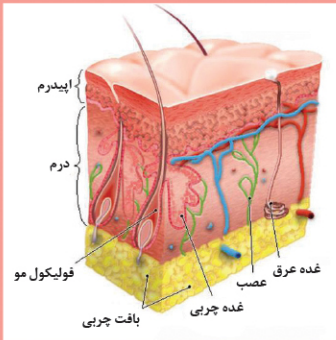




دارورسانی از راه پوست، یکی از راه های موثر، پر کاربرد و کم خطر در زمینه طراحی و ساخت سامانه های دارورسانی است. برای بهبود عملکرد این گونه سامانه ها روش ها، فرآیندها و فناوری های مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است. یکی از جدیدترین و در عین حال پر کاربردترین این فناوری ها، فناوری نانو است. فناوری نانو به دلیل توانایی در ساخت و مهندسی مواد در مقیاس های بسیار پایین، بهبود چشمگیری در کارآیی سامانه های دارورسان پوستی داشته است. استفاده از نانوذرات، نانوحامل ها و نانوالیاف در ساخت پیچ های پوستی، نمونه بارزی از بکارگیری فناوری نانو در این بخش بوده است. با توجه به اندازه بسیار کوچک راه های ورود ترکیبات به پوست (کمتر از ۱۰ نانومتر)، برای تهیه فرمولاسیون های نانوذرات باید از ترکیباتی استفاده شود که بتوانند به ورود مواد به لایه های عمیق تر پوست کمک کنند.

مزایای دارورسانی موضعی از سطح پوست عبارت است از:

- امکان استفاده از غلظت بالای دارو بر روی پوست؛
- کاهش استفاده سیستمیک از دارو؛
- امکان حضور طولانی مدت دارو بر سطح و کاهش دفعات مصرف؛
- آسان و بدون درد بودن مصرف.



شکل ۱. ساختار پوست و لایه های آن

راهکارهای غلبه بر سد پوست

شامل از دست دادن موقتی سختی پوست تازمانی است که خود پوست به طور طبیعی دوباره بازیابی و ترمیم شود.

Micro-Needles array

افزایش آبرسانی به پوست با استفاده از فرمولاسیون هایی مانند پمادها که مانع از دست رفتن آب از سطح پوست می شوند. استفاده از بهبوددهنده ها (enhancers) که شامل ترکیباتی نظیر آزون ها، الکل ها و اسیدهای چرب هستند و با کمک به تغییر ساختار پروتئینی غشا و یا افزایش انحلال دارو در پوست، موجب افزایش دارورسانی می شوند.

روش های شیمیایی

شامل استفاده از جریان ضعیف درون یک الکتروود است که در تماس با پوست قرار دارد و موجب بهبود نفوذ داروها و کاهش مقاومت پوست می‌شود.

Iontophoresis

شامل ایمپالس‌های الکتریکی با ولتاژ بالا است که در زمان کوتاهی بر پوست وارد شده و موجب ایجاد سوراخ‌های موقتی بر سطح پوست می‌شود.

Electroporation

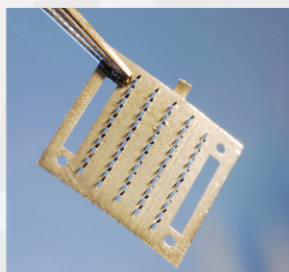
به معنای استفاده از انرژی فراصوت با فرکانس پایین برای تخریب موقت لایه چربی در پوست و ایجاد سوراخ‌های مایی برای عبور بهتر داروها است.

Sonophoresis

با کمک نانو حامل‌ها می‌توان پایداری و بارگیری دارو را افزایش داد و امکان استفاده از داروهای آبدوست و آبگریز را فراهم کرد.

مزایای استفاده از پیچ‌های پوستی

- افزایش رضایتمندی بیمار و اجتناب از مسیر اولیه سوخت و ساز؛
- اجتناب از ناسازگاری‌های معده‌ای و ریوی؛
- مدت زمان قابل پیش‌بینی فعالیت؛
- امکان استفاده از داروهای با نیمه‌عمر زیستی کوتاه؛
- بهبود پاسخ فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی؛
- اجتناب از نوسان‌های سطوح دارو؛
- امکان قطع دارو در هر زمان.



معایب استفاده از پیچ‌های پوستی

- وجود خواص شیمیایی فیزیکی مطلوب دارو برای نفوذ از لایه شاخی؛
- وجود مشکل برای رسانش دارو از پوست، اگر مقدار داروی مورد نیاز بیش از ۱۰ میلی‌گرم در روز باشد؛
- داروهای نسبتاً قوی کاندیداهای خوبی در این روش هستند؛
- عملکرد تدافعی پوست در یک شخص از هر نقطه به نقطه دیگر فرق دارد، همین‌طور از شخصی به شخص دیگر و همین‌طور با توجه به سن.

اجزای تشکیل دهنده پیچ پوستی

زمینه پلیمری یا مخزن دارو

پلیمرها ستون فقرات سامانه دارورسانی پوستی هستند. سامانه‌های مورد استفاده به صورت ورقه‌های پلیمری چندلایه ساخته می‌شوند که در آن مخزن دارو یا دارو-زمینه پلیمر در میان دو لایه پلیمری فشرده می‌شود. پلیمرهای مورد استفاده در جدول ۱ ذکر شده‌اند.

Natural Polymers	Cellulose Derivatives, Zein, Gelatin, Shellac, Waxes, Gums, Natural Rubber and Chitosan
Synthetic Elastomers	Polybutadiene, Hydrin Rubber, Polyisobutylene, Silicon Rubber, Nitrile, Acrylonitrile, Neoprene, Butyl Rubber
Synthetic Polymers	Polyvinyl Alcohol, Polyvinyl Chloride, Polyethylene, Polypropylene

جدول ۱. پلیمرهای مورد استفاده در دارورسانی پوستی

دارو

داروهای مناسب برای استفاده در در پیچ‌های پوستی باید معیارهای زیر را دارا باشند:

- غیریونی باشند؛
- وزن مولکولی پایین (کمتر از ۵۰۰ دالتون)؛
- انحلال کافی در روغن و آب؛
- نقطه ذوب پایین (کمتر از ۲۰۰ درجه سلسیوس).



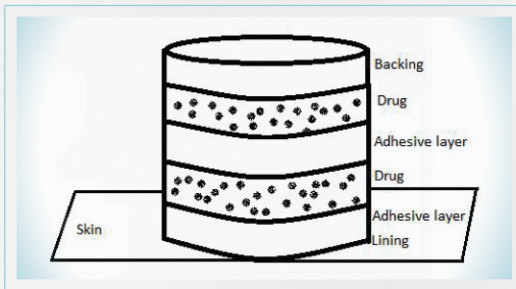
دارویی مثل Rivastigmine برای آلزایمر و Rotigotine و Parkinson dementia و Methylphenidate برای پارکینسون، برای اختلال بیش فعالی (ADHD) و Selegiline برای درمان افسردگی اخیرا در این سامانه‌ها مورد تایید قرار گرفته‌اند [۴،۵].

روش‌های ساخت پیچ‌های پوستی

سه روش عمده ساخت پیچ‌های پوستی عبارتند از:

■ روش غشایی Tpx (Poly(4-methyl-1-pentane)) غیر متقارن

آماده‌سازی پیچ نمونه با استفاده از فیلم پلی استری محکم‌شونده با گرما با سطح پشتیبان مقعر به قطر ۱ سانتی‌متر انجام می‌شود. نمونه دارو داخل غشای مقعر توزیع شده، با غشای غیر متقارن Tpx پوشانده شده و با چسب محکم می‌شود.



◀ شکل ۲. روش تهیه بر اساس Tpx

■ روش قالب چرخشی تفلون

محلول‌های پلیمری با نسبت‌های مختلف در حلال آلی در این روش به کار گرفته می‌شوند. مقادیر معین از دارو و بهبود دهنده‌ها (enhancers) در غلظت‌های مختلف در حلال آلی، حل می‌شوند. مقادیر کلی باید به مدت ۱۲ ساعت هم‌زده شده و سپس داخل قالب چرخشی تفلون ریخته شوند.

■ روش غشاهای Isopropyl Myristate (Ipm)

در این روش، دارو در مخلوطی از آب و پروپیلن گلیکول حاوی کرپورمر ۹۴۰ توزیع شده و به مدت ۱۲ ساعت روی هم‌زن مغناطیسی، به هم‌زده می‌شود و با افزودن تری اتانول آمین ویسکوز می‌شود. ژل تشکیل شده در داخل غشای Ipm قرار خواهد گرفت.

■ سایر روش‌ها

■ **کشش:** این روش قادر است الیافی با طول زیاد و قطر چند نانومتری تولید کند. هر نانولیف از یک میکروپیپت در حین تبخیر حلال و در لحظه شروع انجماد کشیده می‌شود. این روش همواره با انجماد همراه است، که مواد رسیده شده را به الیاف جامد تبدیل می‌کند. مرحله انجماد در مورد ذوب‌ریسی با سرد کردن و در خشک‌ریسی با تبخیر حلال صورت می‌پذیرد.

■ **تولید از قالب:** در این روش اکستروژن محلول ماده اولیه در محلول در حال انجماد، تحت فشار موجب تولید نانوالیاف می‌شود. قالب‌های مورد استفاده در این روش، مواد متخلخل مانند اکسید فلزات آنداپز شده هستند که حفرات موازی دارند. بسته به اندازه تخلخل قالب، می‌توان نانوالیافی با قطرها و چگالی‌های متفاوت تولید کرد.

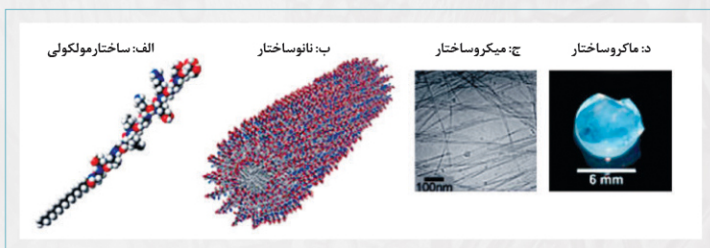
■ **جدایش فازی:** به طور کلی تولید نانوالیاف با استفاده از این روش به ۵ مرحله تقسیم می شود: انحلال، ژله‌ای شدن، استخراج با استفاده از حلال دیگر، منجمد کردن و خشک کردن که منجر به تولید فوم متخلخل نانو مقیاس می شود.

■ **خودآرایی:** به طور متداول خودآرایی نانوالیاف به ساخت الیاف نانومقیاس با استفاده از مولکول‌های کوچک‌تر به عنوان واحدهای سازنده اولیه اطلاق می شود. یک مولکول کوچک به طور هم‌مرکز قرار می گیرد و با مولکول‌های دیگر به طور هم‌مرکز پیوند برقرار می کند. پیشرفت فرآیند در صفحه عمود، محور طولی نانولیف را تشکیل می دهد.

■ **الکتروریسی:** الکتروریسی روشی با نیروی محرکه الکترواستاتیکی برای تولید نانوالیاف است. نانوالیاف از محلول مایع یا مذاب پلیمری که از لوله موئین به منطقه با میدان الکتریکی بالا تغذیه می شود، تشکیل می شوند. زمانی که نیروهای الکترواستاتیکی بر تنش سطحی مایع غلبه می کنند، یک مخروط تیلور تشکیل می شود و یک جت باریک به سرعت به سمت هدف (جمع‌کننده) متصل به زمین و با بار مخالف شتاب می گیرد. ناپایداری در این جت موجب حرکت‌های ضربه‌ای شدید می شود که به تبع آن جت طولی و باریک شده و اجازه می دهد حلال تبخیر شود و با مذاب سرد شود و نانوالیاف روی سطح هدف تشکیل شوند.

جدول ۲. مزایا و معایب روش‌های تولید نانوالیاف

معایب	مزایا	روش تولید
نرخ تولید پایین، تولید غیر پیوسته	فرآیند ساده، تجهیزات کم، طیف وسیعی از مواد	کشش
تلف شدن مواد، محدودیت چیدمان و ابعاد الیاف	طیف وسیعی از مواد، کنترل قطر و طول الیاف	تولید از قالب
فرآیند پیچیده، عدم کنترل چیدمان الیاف، محدود به پلیمرهای خاص	چیدمان سه‌بعدی منافذ، تجهیزات کم	جدایش فازی
فرآیند پیچیده، عدم کنترل جهت و چیدمان الیاف، محدودیت قطر الیاف (۲ تا ۳۰ نانومتر) و طول (۱۰ میکرومتر)	چیدمان سه‌بعدی منافذ	خودآرایی
رنخه‌دهی ضعیف، منافذ دویعدی، اغلب حلال‌های سمی به کار می رود	نصب ساده، مقرون به صرفه، تطبیق پذیری بالا، اجازه کنترل قطر میکروساختار و چیدمان الیاف را می دهد	الکتروریسی



شکل ۳. شماتیک الف) ساختار مولکولی ب) نانوساختار ج) تصویر میکروساختار د) تصویر میکروساختار شبکه نانوالیاف پپتید خودآرایی شده

محصولات و شرکت‌ها

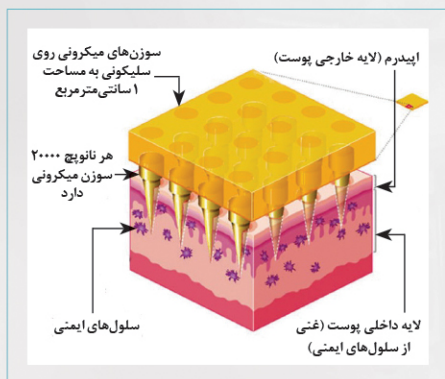
کشور	محصول	نام شرکت
استرالیا	Nanopatch™	Vaxxas



شکل ۴. تصویری از نانوپیچ پوستی

شرکتی به نام Vaxxas در استرالیا که با سرمایه‌گذاری بخش دولتی و تعدادی از شرکت‌های سرمایه‌گذاری تأسیس شده است، این واکسن‌ها را با نام تجاری Nanopatch™ آماده عرضه به بازار کرده است. این نانوپیچ مجموعه‌ای از ۲۰۰۰۰ سوزن میکروسکوپی ظریف است که می‌توانند به راحتی در یک قطعه سیلیکونی به مساحت یک سانتی‌متر مربع قرار گیرند. نانوپیچ هم اکنون در گینه‌نو که کمبود واکسن دارد، تحت مطالعه قرار دارد.

محصول این شرکت با عنوان Nanopatch™ واکسیناسیون بدون سوزن تحت عنوان The needle-free Nanopatch (Nanopatch Vaccine) واکسن نانوپیچ حاوی هزاران برجستگی کوچک است که واکسن را به داخل پوست که حاوی سلول‌های ایمنی بسیار فراوانی است آزاد می‌کند (سلول‌های دندریتی که از نظر ایمنی بسیار کارآمد است) در حالی که انجام واکسیناسیون از طریق سوزن، واکسن وارد عضله شده که دارای سلول‌های ایمنی بسیار کمتری نسبت به پوست است.



شکل ۵. تصویر شماتیک از نحوه عملکرد نانوپیچ پوستی

کشور	محصول	نام شرکت
آمریکا	AdminPatch®	nanoBiosciences, LLC



شکل ۶. آرایه ریزسوزنی ADMINPATCH®

شرکت nanoBiosciences, LLC پیچ ریزسوزنی پیشرفته‌ای که تحت نام تجاری AdminPatch® به ثبت رسیده را توسعه داده است که باعث انتقال مداوم واکسن‌ها، پروتئین‌ها و داروهای محلول در آب به پوست می‌شود. هنگام ورود ریزسوزن‌ها به داخل پوست شکل آن‌ها باعث انتقال مداوم داروها به پوست می‌شود. جنس ریزسوزن‌ها از لایه فلزی استاندارد است که تولید این پیچ‌ها را ارزان و به صرفه می‌کند.

کشور	محصول	نام شرکت
مالزی	NanoPatch®	NANO PATCH



شکل ۷. پیچ پوستی NanoPatch®

این سامانه از دو فناوری تشکیل شده است: رسانش و رهایش کنترل‌شده مواد از طریق پوست. از مزایای این پیچ‌ها می‌توان رسانش مستقیم ماده از طریق مسیر معدی-گوارشی، رسانش مقادیر مورد نیاز از دارو، جلوگیری از عوارض جانبی و واکنش‌های حساسیت‌زا و... اشاره کرد.

کشور	محصول	نام شرکت
آمریکا	IceWave®	LifeWave

شرکت LifeWave در آمریکا با حمایت از مقاله‌ای با عنوان «تاثیر پیچ‌های نانومقیاس آلی IceWave® در کاهش درد اسکلتی-عضلانی» به این پیچ‌ها پرداخته و پیچ جایگزین و مکمل روش‌های دارویی معمول برای کاهش دردهای مزمن و حاد در افراد بدون هیچ‌گونه اثرات جانبی در این مقاله معرفی و مورد بررسی قرار گرفته است [۷].

پیچ‌های IceWave، نقاط طب سوزنی روی بدن را به منظور بهبود جریان انرژی و تولید بهره‌های درمانی بدون دارو و اثرگذاری سریع، تحریک می‌کند. به جای استفاده از سوزن، استفاده از این پیچ‌های پوستی در ایجاد اثرات مشابه با استفاده از طب سوزنی، گسترش یافته است. بعضی

ویژگی‌های مهم این پیچ‌ها عبارتند از:

- اثرگذاری سریع گرمایی بر بدن به دلیل ماهیت خاص این پیچ‌ها؛
- عملکرد مناسب در درمان گرفتگی‌های کوچک عضلانی؛
- عدم استفاده از محرک‌ها؛
- انتقال انرژی بین کاربر و پیچ پوستی؛
- برقرای ارتباط با بدن از طریق میدان مغناطیسی بدن با استفاده از فناوری LifeWave.

مواد مورد استفاده در پیچ‌ها عبارتند از:

- آمینو اسیدها؛
- قندها؛
- آب؛
- اکسیژن؛
- مواد آلی به کار برده شده روی زیر لایه پلی استری و محکم‌شده داخل پوسته پلیمری.

وضعیت فناوری در ایران

از مجموعه فعالیت‌های انجام شده در ایران، موارد زیر قابل اشاره هستند:

عنوان پژوهش	مرکز پژوهشی
تهیه و بررسی پوشش‌های زخم حاوی داروی فیتوئین سدیم و ویتامین ث از نانوالیاف زیست‌سازگار آلیاژ پلی اتیلن اکساید / کربو کسی متیل کیتوسان به روش الکتروریسی	دانشگاه تهران، پردیس دانشکده‌های فنی دانشکده مهندسی شیمی
فرمولاسیون و ارزیابی نانوذرات لیپیدی جامد دو کسور ویسین جهت دارورسانی پوستی	دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده داروسازی
تهیه سامانه بیوپلیمری بر پایه نانوالیاف کیتوسان، هیالورونیک اسید و نانولایه سیلیکاتی به عنوان پوشش زخم‌های دیابتی: مطالعه ارتباط ریز ساختار با عملکرد زیستی پوشش	دانشگاه صنعتی امیر کبیر، دانشکده مهندسی پلیمر
تهیه و بررسی خواص پوشش‌های زخم حاوی داروهای گیاهی، از نانوالیاف پلیمری زیست تخریب پذیر به روش الکتروریسی	دانشگاه تهران، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشکده مهندسی پلیمر
فرمول‌بندی و ارزیابی چسب نانو کامپوزیتی آلی-معدنی شبکه‌ای شده آکرلیکی جهت دارورسانی تراپوستی دیکلوفناک	پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی، رشته مهندسی پلیمر
تهیه و ارزیابی نانوالیاف پلیمری زیست تخریب پذیر (پلی وینیل الکل و پلی وینیل استات) حاوی سیپروفلوکساسین هیدروکلراید برای رهایش کنترل شده دارو و بهبود زخم‌ها و یا سوختگی‌های شدید	دانشگاه صنعتی اصفهان، رشته مهندسی نساجی

عنوان پژوهش

مرکز پژوهشی

طراحی و ساخت سامانه‌های هیدروژلی نانو ساختار بر پایه بیوپلیمر کیتوسان اصلاح شده با قابلیت رهایش داروی تاموکسیفن برای ترمیم پوست	دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی پلیمر
تهیه نانوالیاف پلیمری کیتوسان/PEO و افزودنی موپیروسین با استفاده از روش الکتروریسی برای استفاده در پوشش زخم‌های سطحی	دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی
ساخت داربست ابریشمی حاوی نانوذرات فاکتور رشد برای تهیه پانسمان برای درمان زخم‌های مزمن و دیابتی	دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی
ساخت هیدروژل حاوی نانوذرات کانژوگه فاکتور رشد برای تهیه پانسمان جهت درمان زخم‌های مزمن و دیابتی	دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی

مراجع

- 1 Benita, S. "Microencapsulation Methods and Industrial Applications." 2nd Edition, USA: CRC Press, (2006).
- 2 Jain, J., Bhandari, A., Shah, D. "Novel Carriers for Transdermal Drug Delivery" A Review, International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences, Vol.1, pp. 62-69, (2010).
- 3 Patel DS, Patel MV, Patel KN, Patel BA. "Transdermal Patches: A Complete Review on Transdermal Drug Delivery System". International Journal for Pharmaceutical Research Scholars, 2012.
- 4 Aggrawal G. "Development, Fabrication and Evaluation of Transdermal Drug Delivery- A Review". Pharmainfo.net, 2009.
- 5 Parivesh S, Dwivedi Sumeet, Dwivedi Abshishek. "Design, Evaluation Parameters and Marketed Products of Transdermal Patches: A Review". Journal of Pharmacy Research, 3(2), 235-240, (2010).
- 6 Beachley. V., "Polymer nanofibrous structures: Fabrication, biofunctionalization and cell interactions", Progress in Polymer Science vol.35, pp. 868-892, (2010).
- 7 Piven Emily, Dharia Rupesh, Jones Karen, Davis Chuck, Nazeran Homer. "Effect of IceWave® organic nanoscale patches on reduction of musculoskeletal pain". International Journal of Genuine Traditional Medicine, 3(1): 1-5, 2013.

۰۲۱-۶۳۱۰۰

تلفن:

۰۲۱-۶۳۱۰۶۳۱۰

نمابر:

nanoindustry.ir: پایگاه اینترنتی:

im@nano.ir

پست الکترونیک:

۱۴۵۶۵-۳۴۴

سندوق پستی:

ستاد ویژه توسعه فناوری نانو

کارگروه صنعت و بازار

طراحی و اجرا: توسعه فناوری مهرویژن

محمد رضا شرقی

تهیه کننده: