

نانوالیاف در دارورسانی مخاطی

چکیده

مسیر مخاطی یا ترانسموکوزال¹ به دلیل فیزیولوژی و آناتومی متنوع خود مزایای بسیار و متعددی را برای دارو رسانی موضعی و سیستمیک مواد دارویی فراهم می کند. صرف نظر از مزایای متعدد، پنجره جذب باریک و زمان نگهداشت ضعیف سیستم حامل دارویی از چالش های اصلی برای دست یابی به یک پاسخ درمانی مطلوب می باشند. نانوالیاف به دلیل خواص سطحی منحصر به فرد خود، فرصت های متعددی را برای غلبه بر محدودیت های حامل های سنتی فراهم می کند. در این مقاله مروری، مزایای نانوالیاف به عنوان یک سیستم حامل برای دارو رسانی مخاطی بحث می شوند. هدف اصلی، ارائه دانش دقیق و مفصل در خصوص ویژگی های عملکردی (کارکردی) نانوالیاف الکتروپسپن² شده² می باشد که موجب شده است تا برای دارو رسانی مخاطی مناسب باشد. این مقاله مروری به بررسی پتانسیل نانوالیاف برای دارو رسانیها از طریق مناطق مخاطی مختلف مانند مخاط نازال (بینی)، واژنی و چشمی می پردازد. این مقاله مروری به بحث در خصوص وضعیت فعلی نانوالیاف پرداخته و در مورد مزایای کار های تحقیقاتی مختلف بحث کرده و نتیجه گیری نهایی را ارائه می کند.

کلمات کلیدی: نانوالیاف، خواص سطحی، دارو رسانی، مسیر مخاطی

1- مقدمه

دارو رسانی مخاطی اشاره به مسیر تجویز دارو دارد که در آن مولکول های دارویی وارد بافت های خاص از طریق غشای مخاطی می شوند. این موارد شامل مسیر هایی نظیر مسیر های باکال، نازال، واژنی، رکتال، چشمی، زیر زبانی و غیره می باشد. مسیر های مخاطی یا ترانس موکوزال دارو رسانی، مزایای منحصر به فردی را برای هر دو دارو رسانی سیستمی و موضعی فراهم می کند. این مزیت ها شامل متابولیسم عبور اولیه³ و شبکه عروقی غنی می باشد

¹ Transmucosal

² electrospun

³ first pass metabolism

که آن را تبدیل به یک مکان بالقوه برای تجویز دارو به گردش خون سیستمی تبدیل کرده است. هم چنین مسیر مخاطی در درمان بیماری های مخاطی بسیار مفید است زیرا امکان دسترسی مستقیم به بافت های هدف ، بهبود کارایی و کاهش سمیت سیستمی را می دهد. جدا از مزایای فوق الذکر، مسیر مخاطی چالش هایی نظیر کاهش تراوایی، محدود شدن سطح مقطع برای جذب، حفظ ضعیف دارو و سیستم های دارو رسانی در محل جذب می باشد که منجر به کاهش عملکرد حامل دارو رسانی می شود. در طی سال های اخیر، پیشرفت های چشمگیر در خصوص سیستم های حامل دارویی برای دارو رسانی مخاطی انجام شده است. هر یک از سیستم های مخاطی دارای مزایا و محدودیت های خاص خود هستند. با این حال، هیچ یک از سیستم های حامل پتانسیل غلبه بر چالش های پیش روی مسیر مخاطی تجویز دارو ندارند. نانوالیاف، حامل های دارویی با قطر نانو می باشند. نانوالیاف با قطر 100 نانومتر ، دارای سطح مقطع ویژه 1000 متر مربع بر گرم هستند. نانوالیاف به دلیل سطح مقطع بسیار بالای خود مزایای بالقوه را برای دارو رسانی مخاطی ارائه می کنند. نانوالیاف متشکل از پلیمر های زیست تجزیه پذیر متفاوت، مواد طبیعی از طریق الکتروریسی و فرایند سول ژل می باشد. طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها، دارو های ضد سرطانی، پروتئین ها، دی ان ای و آر. ان. ای را می توان در یک داربست نانوالیاف قرار داد.

هر مسیر دارای مزایا و محدودیت های خاص خود است. مسیر باکال را میتوان برای تحویل سیستمی دارو های مختلف استفاده کرد. دارو های تجویز شده از طریق رگ فاسیال یا لینگوال، سیاهرگ ژوگولار داخلی و رگ براکیوسفالیک به گردش خون سیستمیک جذب می شوند. مسیر دارو رسانی باکال مانع از متابولیسم اولین عبور کبدی شده و منجر به افزایش فراهمی زیستی دارو شده و به عنوان یک جایگزین مفید برای تجویز خوراکی دارو ها استفاده می شود(2). در سال های اخیر، مسیر نازال توجه زیادی را برای دارو رسانی سیستمی و موضعی به خود جلب کرده است. جدا از حذف اولین عبور کبدی، جذب سریع دارو موجب تسهیل دارو رسانی مولکول ها از طریق سد های خونی مغزی می شود(3). دارو رسانی چشمی دارای محدودیت های بسیاری نظیر سد های دینامیک و استاتیک (پویا و ایستای) چشم انسان می باشد. به طور کلی دارو هایی را که از طریق مسیر چشمی تجویز می شوند زیست فراهمی پایین را نشان میدهند. رایج ترین شکل دوز که از طریق مسیر چشمی تجویز می شود، از طریق قطره

های چشمی است. محدودیت های مسیر چشمی ، تراوایی ضعیف قرنیه، احتباس چشمی، پنجره جذب باریک و تجزیه فیزیولوژیکی در موکوز چشمی است که منجر به محدود شدن جذب دارو می شود. دارو رسانی مبتنی بر نانوفناوری را می توان برای غلبه بر این محدودیت ها استفاده کرد(4).

نانوالیاف پلیمری به دلیل ساختار کارکردی منحصر به فرد خود می توانند برای هر دو دارو رسانی سیستمی و موضعی استفاده شوند. اخیراً، جوشی و همکاران از سیستم های نانوالیاف برای دارو رسانی کنترل شده در درمان پریدونتیت استفاده کرده اند. گزارش شده است که فرمولاسیون توسعه یافته رفتار رهایش کنترل شده را با مقاومت چسب مخاطی خوب نشان می دهد. این مطالعات درون تنی نگه داری حداقل غلظت بازدارنده را در بیش از مدت زمان معین تایید کرد که ویژگی بارز آن می توان به اثر ضد التهابی معنی دار اشاره کرد. به علاوه، مطالعه درون تنی، رفتار انتخابی درمان توسعه یافته را با کاهش اثرات جانبی تایید کرد(5). الکترورسی امکان تولید نانوبلورهای کامپوزیت و چند لایه با استفاده از پلیمرهای مختلف برای مدولاسیون پاسخ بافت را می دهد. در این دو نوع مختلف از پلیمرها برای ساخت دو لایه مجزا استفاده می شود، هسته داخلی و پوسته بیرونی نشان داد که رهش کنترل شده دارو ها امکان تنظیم کارایی درمانی را می دهد. هوانگ و همکاران از فرایند الکترورسی هم محور برای به دام انداختن سولفات جنتامایسین و روسورتول در پلیمر قابل جذب زیستی یعنی پلی کاپرولاکتان استفاده مرد. نتایج آزمایش، رهش پایدار هر دو دارو را نشان داد(6). در سال های اخیر، نانوالیاف الکترورسی شده توجه زیادی را برای دارو رسانی جهت درمان بیماری های مختلف از جمله التهاب، بیماری قلبی و سرطان به خود جلب کرده اند. کاپلان و همکاران نشان دادند که خمیر های نانوالیاف پلیمری زیست تجزیه پذیر حاوی سیس پلاتین دارای پتانسیل درمان برای سرطان ریه م باشند. آن ها یک نانوالیاف کامپوزیتی را با استفاده از پلی کاپرولاکتان و پلی گلیسرول مونوسترات کوکاپرولاکتان تولید کرده و رفتار رهشی پایدار سیسپلاتین را برای دوره بیش از 90 روزه نشان دادند. نتایج آزمایش نشان داد که عود سرطان در مقایسه با دارو های آزاد به طور معنی داری کاهش یافت که این بر پتانسیل نانوالیاف در دارو رسانی محلی برای بهبود پیش آگهی برای بیماران سرطان ریه تاکید دارد. ظرفیت بار گذاری دارو یک عامل کلیدی تعیین کننده پتانسیل سیستم های دارو رسانی است. یافته های قبلی، کارایی

بارگذاری بالای نانوالیاف الکتروریسی شده را نشان داد. با این حال کارایی بارگذاری نانوالیاف بستگی به خواص فیزیوشیمیایی دارو ها و پلیمر ها دارد. به طور کلی، بارگذاری دارویی بالا در صورتی انتظار می رود که هر دوی داروها و پلیمر ها دارای الگوی انحلال مشابه باشند. مطالعات اخیر نشان داده است که نانوالیاف کارایی بارگذاری حدود 89 درصد پکلیتاکسل در سیستم حلال کرموفر را نشان می دهد. به علاوه، الکتروریسی یک جایگزین مقرون به صرفه برای تولید نانوالیاف پیوسته است. به علاوه الکتروریسی به همراه فرایند عملیات واحد پیوسته ساده تر شده و امکان افزایش مقیاس آن وجود دارد.

1-1 نانوالیاف: رویکردی برای غلبه بر محدودیت های مسیر مخاطی

1-1-1 سطح مقطع

صرف نظر از مزایای بالقوه، مسیر های مخاطی دارای برخی موانع بالقوه خاص نظیر بافت کراتینه، جریان خون قوی، قابلیت پذیرش پایین توسط بیمار و سطح مقطع جذب کوچک موجب محدود شدن جذب دارو می شود. به علاوه دارو های با پنجره های درمانی پایین و خواص فیزیوشیمیایی انتخابی نقش مهمی در پیش بینی عملکرد درون تنی ایفا می کنند. علاوه بر موارد فوق، کل مکان مخاطی با یک مانع سلولی مخاطی همراه هستند. با در نظر گرفتن پارامتر های فوق، زمان تمرکز دارو ها در محل جذب با نتایج درمان همبستگی دارد. نانوالیاف به دلیل سطح مقطع بالای خود نسبت به حجم واحد و ساختار نابافته، سطح مقطع ویژه زیادی را برای چسبندگی مخاطی ارائه می کند. سطح مقطع تولید شده توسط نانوالیاف مستقیماً بستگی به قطر الیاف دارد. نانوالیاف با قطر الیاف کوچک تر تولید سطح مقطع ویژه بالاتر و بالعکس می کند.

حضور سالیسیلیک اسید و فوکوز در مخاط موجب می شود تا سطح مخاط دارای بار منفی باشد. بنابراین، چسبندگی مخاطی بهینه می تواند بر اساس بار های مثبت و درجه بحرانی هیدراسیون باشد. الکتروریسی به دلیل روش ساده خود امکان تولید نانوالیاف را از طیف وسیعی از پلیمر های طبیعی و سنتتیک (مصنوعی) می دهد. نانوالیاف به دلیل خواص منحصر به فرد خود، موجب اطمینان از نسبت بالای گروه های باردار بر روی سطوح بیرونی آن ها شده و امکان برهم کنش الکترواستاتیک را بین پلیمر کاتیونی و مخاط انیونی می دهد. الکتروریسی قادر به

تولید الیاف با اندازه نانومتر می باشد و امکان افزایش سطح مقطع را برای چسبندگی مخاطی می دهد. اسمارپزیست و همکاران اثبات کردند که نانوالیاف تیوله کیتوزان، رفتار چسبندگی مخای بالایی را نشان می دهد. خاصیت چسبندگی مخاطی نانوالیاف کیتوزان تیوله را می توان به مقدار خالص کیتوزان نسبت داد. کیتوزان به عنوان یک پلی الکترولیت کانیونی موجب افزایش تراکم بار حالص و افزایش چسبندگی مخاطی (8) می شود.

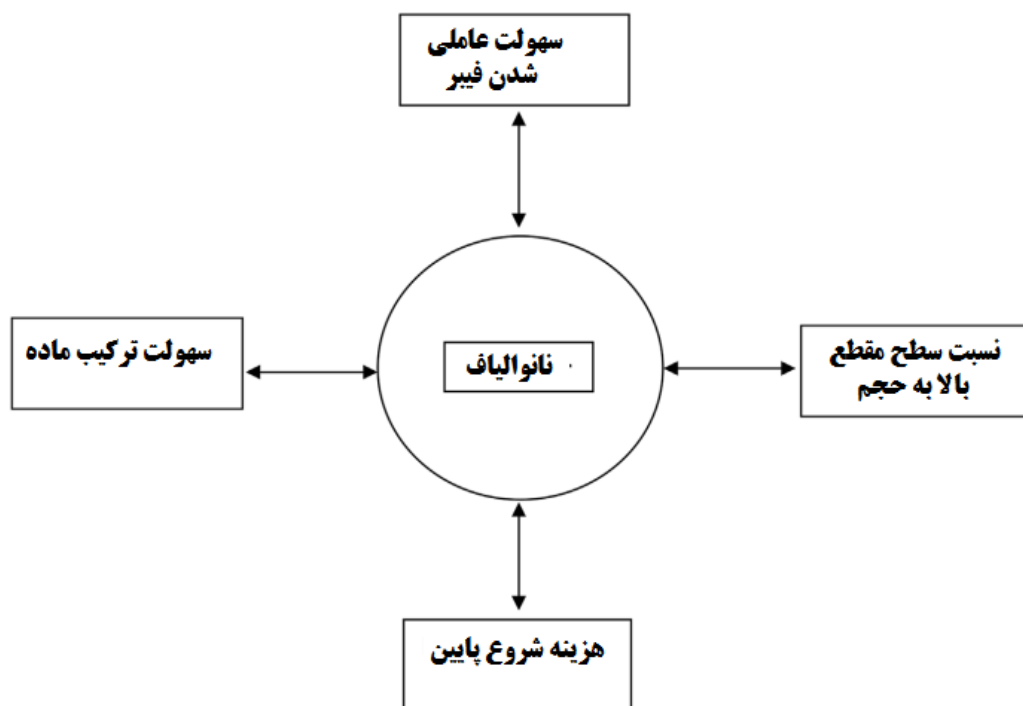
1-1-2 انحلال پذیری

عملکرد دارو از طریق مسیر مخاطی بستگی به عوامل متعدد نظیر انحلال پذیری و تراوایی آبی دارد. به علاوه، این برای دارو های با پنجره جذب باریک مهم تر است. نانوالیاف به دلیل روش تولید منحصر به فرد خود و خواص سطحی، مزایای مختلفی را نسبت به سایر سیستم های دارو رسانی برای بهبود انحلال پذیری دارو و تراوایی دارو فراهم می کند. الکتروریسی به دلیل تبخیر ناگهانی و انبساط ناگهانی محصول به تبدیل دارو از یک حالت متبلور به حالت بی شکل کمک کرده و موجب بهبود انحلال پذیری و افزایش تراوایی برای بهبود فراهمی زیستی دارو با انحلال پذیری ضعیف دارو می شود. الکتروریسی امکان تولید نانوالیاف را از پلیمر های آمفی فیلیک نظیر PVA، PVP و PEO داده و به بهبود انحلال پذیری دارو های با انحلال پذیری ضعیف کمک می کند. اخیرا مالک و همکاران، انحلال پذیری بالای دیاکرین را در نانوالیاف PLLA گزارش کردند. نتایج نشان داد که انحلال پذیری دارو در نانوالیاف تا 3 برابر در مقایسه با دارو های ساده افزایش یافت. انحلال پذیری بالای دارو را می توان به انتشار دارو های با اندازه نانو در ماتریس الیاف PLLA نسبت داد. انتشار نانودارو ها موجب افزایش سطح مقطع و بهبود انحلال پذیری و تراوایی دارو (9) می شود. به علاوه فوران پلیمری مایع در طی الکتروریسی تحت یک تغییر از حالت تبلور تا امورف قرار گرفته و منجر به افزایش انحلال پذیری دارو می شود. به علاوه حضور سورفاکتانت پلیمری موجب افزایش سیالیت غشایی شده و موجب تسهیل انتقال پاراسلولی دارو های اب دوست شده و جذب سلولی دارو های چربی دوست را تسهیل می کند.

1-1-3 آزاد سازی (رهش) کنترل شده دارو

با در نظر گرفتن پنجره جذب باریک مناطق جذب مخاطی، سیستم دارو رسانی کنترل شده یک عامل کلیدی برای فراهمی زیستی است. سینتیک رهش دارو از نانو الیافها می تواند به راحتی توسط انتخاب پلیمر و تکنیک های ساخت نانو الیاف می تواند به راحتی قابل تنظیم باشد. دو سیستم کنترل دارویی کنترل شده مبتنی بر اساسی شامل سیستم های ماتریس مخزن، سیستم های ماتریس یکپارچه است که معمولا برای کنترل رهش داروهای بسته بندی شده استفاده می شود، می تواند به راحتی توسط روش الکتروریسی اصلاح شده تولید شود. در یک مطالعه انجام شده توسط کارر و همکاران، افزایش رهش انتی میکروبی از نانوالیاف PLLA، رفتار رهش دارو های توسعه یافته تابعی از رفتار پلی الکترولیت PLLA می باشد که در حالت غیر پروتون زایی شده در PH اسیدی مایع واژنی قرار داشته و رهش عامل درمانی را با مکانیسم انتشار کنترل می کنند(10). به طور مشابه، یک مطالعه کلاسیک دیگر توسط مالک و همکاران انجام شده و به ارزیابی رفتار رهش تاخیری دیاکریل از نانوالیاف PLLA و سپس تجویز خوراکی در PH معده پرداختند. نتایج نشان داد که تقریباً 61.3 درصد دارو ها در 30 ساعت آزاد شدند و برای تجویز دارو رسانی موضعی مفید بود(9). جدا از ویژگی ذاتی پلیمر، مورفولوژی نانوالیاف قادر به کنترل رهش عامل درمانی است. در یک مطالعه انجام شده توسط سیفاکا و همکاران رهش کنترل شده تریفلونومید را از فرمولاسیون نانوالیاف متشکل از ترکیبات پلی لاکتیک اسید/ پلی بوتیلن ادیپات اثبات کردند. نتایج نشان داد که سینتیک رهش دارو نه تنها بستگی به نسبت ترکیب پلیمری دارد بلکه تحت تاثیر قطر الیاف(11) قرار می گیرد. پیشرفت ها در زمینه الکتروریسی داربست های نانوالیاف پلیمری امکان تولید نانوالیاف پوسته- هسته را با فرایند الکتروریسی برای دست یابی به سینتیک رهش داروی مطلوب داده اند. سولتاتوا و همکاران به مطالعه رفتار رهش امپی سیلین از نانوالیاف PCL الکتروریسی شده پرداختند. مطالعات رهش دارو نشان می دهد که فرمولاسیون تولید شده بدون پوسته- هسته، رهش معنی داری را نشان می دهد. اگرچه فرمولاسیون تولید شده از مایع هسته PCL ده درصد و مایع پوسته PCL 4 درصد، رفتار رهش داروی طولانی مدت را با سینتیک مرتبه صفر نشان داد(12). به طور مشابه در مطالعه دیگر توسط زوپانیک و همکاران، رفتار رهش طولانی سیپروفلوکساسین را از نانوالیاف پوسته هسته با هسته ترکیبی یا مونولیتیک بررسی کردند. نتایج رهش ثابت سیپروفلوکساسین را به مدت 2 تا 4 هفته از پوسته PMMA

و هسته PVA نشان داد. رهش داروی کنترل شده با مکانیسم انتشار از طریق غشای پوسته PMMA کنترل می شود(13).



شکل 1: مزایای نانوالیاف به عنوان سیستم دارو رسانی

4-1-1 بارگذاری دارو

اثر بخشی نانوالیاف به عنوان حامل دارو بستگی به کارایی بارگذاری دارد. ظرفیت بارگذاری دارویی بالا سودمند است زیرا قادر به کنترل سرعت روش بوده و یک جایگزین کارآمد برای کنترل اندازه دوز نهایی است. بسیاری از سیستم های دارو رسانی جدید دارای کارایی بارگذاری دارویی محدود از حیث نسبت اکسیپانت می باشند که موجب می شود تا انتقال از مفهوم به کاربرد بالینی سخت و مشکل باشد. فرایند تولید ساده و سطح مقطع بالای دخیل در نانوالیاف امکان بارگذاری دارویی بالا را می دهد. منگ و همکاران ، کارایی بالای بارگذاری فنیوفن را در یک کامپوزیت داربست نانوالیاف ژلاتین- PLGA نشان دادند(14). چندین عامل بر کارایی بارگذاری دارویی نانوالیاف الکترورسی شده اثر دارند. به طور کلی انحلال پذیری دارو در سیستم حلال، تراکم یا چگالی پلیمر، روش الکترورسی و روش بارگذاری دارو از مهم ترین عوامل موثر بر کارایی بارگذاری دارویی نانوالیاف است. اخیرا زو و

همکاران اثبات کرده اند که 89 درصد کارایی بارگذاری دارویی پاکلیتاکسل در نانوالیاف را می توان به انحلال پذیری بالای کمپلکس اسید ساکسینیک در کرمفور سیستم حلال اثبات کرده اند(15). به طور مشابه، پاسکیبی و همکاران کارایی بارگذاری دارویی 100 درصدی تربینافین را در نانوالیاف PCL گزارش کردند که این به دلیل انحلال پذیری سیستم حلال انتخاب شده است. روش تعادل غیر فعال دارای کارایی بارگذاری دارویی بیشتری از روش بارگذاری فعال است(16).

1-1-5 خواص و انعطاف پذیری مکانیکی

خواص مکانیکی نانوالیاف اثر مهمی بر روی بارگذاری دارو، رهش دارو و انحلال پذیری کل دارد. استحکام کششی و مدول یانگ معمولاً برای اندازه گیری خواص مکانیکی و تغییر شکل الکترورسی شده نانو لیاف مورد استفاده قرار می گیرد. استحکام کششی یک پارامتر بسیار مهم است که تعیین می کند تا چه مدت فرمولاسیون آن را حفظ خواهد کرد. به دلیل ساختارهای غشایی فیبرهای غضروفی و الیاف فوق العاده الیاف نانو، خواص مکانیکی عالی دارند. توماس و همکاران، PCL را با تکنیک الکترورسی PCL نانو ساختار و با تنظیم سرعت چرخشی مختلف جمع کننده (0، 3000، 6000 دور در دقیقه)، قدرت کششی را بررسی می کند، نتایج افزایش استحکام کششی نانوبلیو را از 0.23 مگا پاسکال در محدوده صفر، 0.35 ± 4.21 MPa در 3000 دور در دقیقه و 7.5 ± 0.78 MPa در 6000 دور در دقیقه. نتایج تجربی نشان داد که هر دو هندسه و سرعت جمع کننده بر قطر فیبر تاثیر می گذارد. علاوه بر قدرت مکانیکی، انعطاف پذیری همچنین نقش کلیدی در تعیین عملکرد دارویی حامل های دارویی دارد. فرمولاسیون غیر انعطاف پذیر می تواند باعث تحریک در محل تزریق شود. توماس و همکارانش در مطالعه خود نیز گزارش دادند که فیبر آماده شده در 6000 دور در دقیقه، نسبت به فیبر تهیه شده در دور صفر، انعطاف پذیرتر است [17].

1-1-6 سترون سازی

سترون سازی حامل دارویی از اهمیت زیادی در صوت دارو برخوردار است. فرمولاسیون هایی که برای کاربرد زیست پزشکی آماده می شوند باید برای جلوگیری از هر گونه مشکل که می تواند به علت آلودگی رخ دهد، باید استریل باشد. در بسیاری از فرمول بندی ترمینال استرون سازی استفاده می شود که می تواند اثر کلی یا عملکرد

فرمولاسیون را تحت تاثیر قرار دهد. روش تحلیلی بیشتر استریلیزاسیون می تواند بر پایداری فرمولاسیون تأثیر بگذارد. پروسه الکتروریسی اجازه می دهد تا اپراتور محیط زیست را در طول نانو فایبر حفظ کند که نیاز به ترمینال ترمینال را از بین می برد. الکتروریسی علاوه بر ساختن نانوسیم های فضایی تحت اشعه ماوراء بنفش برای حذف ترمینال ترمینال، امکان پذیر است. گارگ و همکاران، در مطالعه خود، نانو لیاف را تحت اشعه ماوراء بنفش برای دارو رسانی چشمی تیمولول مالیت و هیدروکلرید دوزمومید برای تولید نانوالیاف سترون(18) بررسی کردند.

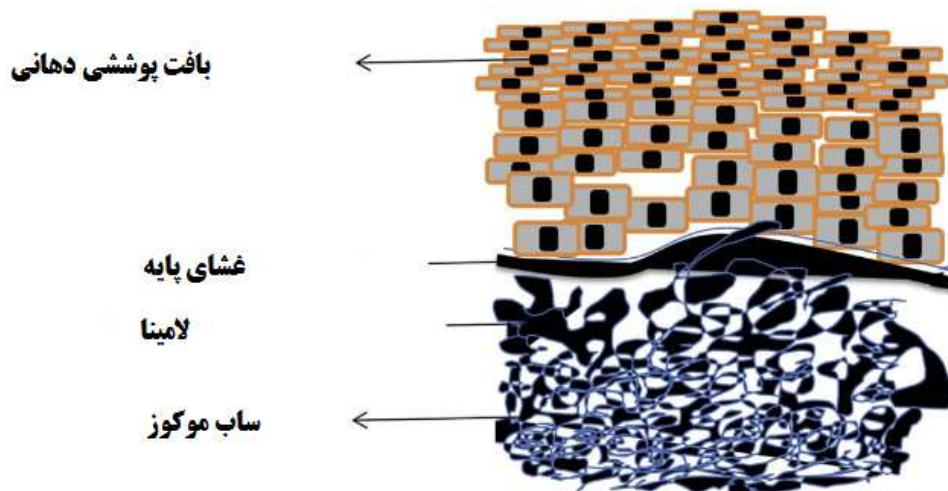
2-1-1 نانوالیاف برای دارو رسانی مخاطی

بسته نانوالیاف توسط فرایند الکتروریسی ساخته می شود. در الکتروریسی، نانوالیاف با اعمال ولتاژ بالا به پلیمر پر شده در یک سورنگ(19) تهیه می شود. ولتاژ اعمال شده یک میدان الکتریکی ایجاد می کند که به وسیله ایجاد نیروی بزرگتر از کشش سطحی محلول به جریان جت پلیمری تبدیل می شود. سپس جت به علت بی ثباتی الکتریکی خم می شود و طول می کشد و موجب حرکت اسپیرال و جت کوچکتر می شود. سپس حلال تبخیر می شود، و تنها یک پلیمر شارژ نانو فایبر را می گذارد. نانوساختار به یک جمع کننده زمینی جذب می شود، جایی که آن را به یک تشک غیر بافته متصل می کند. جمع کننده می تواند جهت تولید جهت گیری فیبر مورد نظر بچرخد [20].

TarjomeFa.Com

1-2-1-1 مسیر دارو رسانی باکال

در میان مسیر های مختلف دارو رسانی مخاطی، مسیر باکال متداول ترین مسیر برای سیستم های دارو رسانی جدید می باشد. در مسیر باکال، دارو به حفره باکال اعمال می شود که در آن دارو از طریق مخاط دهان به گردش خون منتشر می شود. مزایای مسیر باکال شامل بهبود فراهمی زیستی و شروع سریع عمل است. مسیر باکا به دو مقوله طبقه بندی می شود:



شکل 2: نمودار شماتیک موزوز باکال

جدول 1: خلاصه ای از فیزیولوژی و آناتومی مخاط خوراکی

محل جذب	سطح مقطع	درصد سطح مقطع کل	اسیدیته محلی	حجم میانگین	فعالیت آنزیمی نسبی	مکان جذب
حفره دهان	100 cm ²	0.01	5.8-7.6	0.9 ml	در حد متوسط	در حد متوسط
معده	0.1-0.2m ²	0.20	1.0-3.0	118	بالا	بالا
روده کوچک	100m ²	98.76	5.0-7.0	212	بالا	بالا
روده بزرگ	0.5-1.0m ²	0.99	6.0-7.4	187	در حد متوسط	کم
رکتوم	200-400m ²	0.04	7.0-7.4	-	کم	کم

مسیر زیر لبی که در آن دارو زیر لب تجویز شده و در مسیر زیر زبانی، دارو زیر زبان قرار می گیرد. مسیر باکال مطلوب تر است زیرا مانع از تجزیه مایع معده شده و از متابولیسم اولین عبور استفاده می کند. پلیمر های چسب

مخاطی مختلف و بهبود دهنده های نفوذ برای توسعه فرمولاسیون دارو رسانی باکال استفاده می شوند که منجر به زیست فراهمی بهتر و رهش کنترل شده دارو می شود. این مسیر، مطلوب ترین مسیر مورد استفاده برای دارو های ضد افسردگی، دارو های دارویی، دارو های قلبی عروقی و نیکوتین می باشد. نمودار شماتیک غشای موکوز باکال در شکل 2 نشان داده شده است. نمودار بالا، نمودار موکوز باکال، می باشد. غشای موکوزی موجود در سایت مناطق مخاطی، مشابه با هم هستند. از این روی مکان مخاطی بر اساس آناتومی و فیزیولوژی انتخاب می شود. مقایسه مخاط دهانی در جدول زیر ارائه شده اند(21).

چسبندگی مخاطی مهم ترین ویژگی ای است که بایستی برای تولید یک سیستم دارو رسانی باکال در نظر گرفته می شود. پلیمر های چسبنده مخاطی در فرمولاسیون های سیستم های دارو رسانی استفاده می شود. این پلیمر های چسبنده مخاطی موجب بهبود زمان احتباس نگهداشت فرمولاسیون در جهت مخالف شد که زیست فراهمی بالا، و رهش کنترل شده فرمولاسیون را به دنبال داشت(22).

1-2-1- مزایای داربست نانوالیاف در مسیر باکال

1- مزیت نانوالیاف به عنوان یک سیستم دارو رسانی در نسبت سطح مقطع بالا به حجم

2- مساقیما قابل استفاده به محل عفونت و نیز محل کنش دارو است

3- حذف داربست نانوالیاف در صورت واکنش دارویی شدید آسان است.

1-2-1-2 نانوالیاف به عنوان یک بسته مخاطی باکال: سیستم نانوالیاف به دلیل خواص سطحی منحصر به فرد خود دارای پتانسیل زیادی برای دارو رسانی موضعی و سیستمیک از طریق مسیر باکال است. نانوالیاف به دلیل انعطاف پذیری، خاصیت چسبندگی مخاطی و سهولت کاربرد، یک جایگزین خوب برای سایر فیلم های چسبنده مخاطی مورد استفاده در دارو رسانی باکال است. ادوبا و همکاران یک داربست نانوالیاف را با استفاده از ژلاتین و PEG-DA برای درمان کاندیدیازیس دهانی با استفاده از نیاسیتین تهیه کردند. آن ها نانوالیاف، پایدار را در محلول در مخاط دهان پیدا کردند. نیمرخ رهش داربست نانوالیاف مطالعه شد و نتایج مطلوبی بدست آمد(23). نانوالیاف به دلیل نسبت سطح به حجم بالا می تواند برای دارو رسانی مخاطی سریع استفاده شود. تیگاری و همکاران یک داربست نانوالیاف

مخاطبی با استفاده از روش الکترورسی را تولید کردند. پروفیل رهش برون تنی یک انحلال سریع دارو و جذب سریع را از نانوالیاف (24) نشان داد. به طور مشابه، زمانی و همکاران به بررسی اثر بنزوات مترونیدازول در پریودونتیت با استفاده از بستر نانوالیاف پلی کاپرولاکتان پرداختند (25). علاوه بر مورد فوق، بستر نانوالیاف را می توان برای بهبود انحلال دارو های با انحلال پذیری ضعیف استفاده کرد. یو و همکاران نانوالیاف پلی وینیل پیرونیدون را با استفاده از سدیم دودسیل سولفات به عنوان بهبود دهنده تراغشایی گزارش کردند.

نانوالیاف کامپوزیت بهبود انحلال دارو را تابیش از 26 برابر نسبت به دارو های ساده را نشان داد و افزایش تراوایی 10 برابری را در لایه اپی تلیال مخاط دهان نشان دادند (26). هم چنین نانوالیاف را می توان برای پوشش دادن و پنهان کردن مزه تلخ استفاده کرد. در روش الکترورسی هم محور ، داروی حاوی نانوالیاف درون پلیمر دیگر قرار گرفته و به پوشش مزه کمک می کند. ایلانگوکون و همکاران در مطالعه خود به طور موفق مزه ناخوشایند کافئین و پاراستموال را با استفاده از نانوالیاف پلی مری پوشش دادند. جدا از پوشش دادن مزه، فرمولاسیون تهیه شده موجب تحریک ترشح بزاق برای تسهیل انحلال دارو می شود. این فیلم های خوراکی انحلال شونده به آسانی توسط کودکان و بیمارانی که قادر به قورت دادن نیستند استفاده می شوند (27). علاوه بر موارد کاربردی فوق، نانوالیاف را می توان برای بهبود ترمیم زخم استفاده استفاده کرد.

1-2-2-1 مسیر چشمی دارو رسانی

مسیر چشمی دارو رسانی برای اختلالات مختلف چشم استفاده می شود. جذب دارو پس از دارو رسانی چشمی از طریق نفوذ به صلبیه و زجاجیه و سپس به درون بافت چشم رخ می دهد. چندین عامل بایستی برای طراحی فرمولاسیون یا داروی چشمی در نظر گرفته شوند که استریل می باشد. سیستم دارو رسانی چشمی را می توان به دو مقوله تقسیم کرد: سیستم دارو رسانی سنتی و سیستم دارو رسانی چشمی جدید. چون فرایند الکترورسی امکان ساخت نانوالیاف را تحت محیط ضد عفونی شده می دهد، لذا نیازی به سترون سازی وجود ندارد. به علاوه نانوالیاف به دلیل خواص نانومقیاس موجب کاهش خارش چشم می شود.

1-2-2-1 مزایا سیستم دارو رسانی چشمی

1- آن را می توان برای رهش کنترل شده با استفاده از سیستم دارو رسانی چشمی استفاده کرد.

2- ایجاد یک اثر هدفمند و موضعی در کره چشم

3- بهبود کارایی درمانی دارو ها با حفاظت از متابولیسم اولین عبور

4- دارو های مختلف که در معده تجزیه می شوند را می توان از طریق مسیر چشمی تجویز کرد.

1.2.2.2 دیدگاه های اخیر در دارو رسانی چشم. سیستم تزریق داروی معمولی برای مسیر چشم حاوی قطره چشم و پماد است و تقریباً 90٪ از سیستم های دارونما در بازار موجود است [30]. شایع ترین مشکل در سیستم دودویی دارو معمولی چشم، بیوپلاسماری ضعیف است، به علت تخلیه نازوالاکریال و ریزش با اشک. با توجه به حذف سریع دارو از محل تزریق، دوز مکرر لازم است. برای غلبه بر این مشکلات، سیستم های مختلف دارویی مختلف جدید چشمی توسعه یافته اند [31]. سطوح مختلف میکرو و مبتنی بر فناوری نانو مبتنی بر سیستم های تهویه تهیه شده برای افزایش قابلیت زیستی و بهبود زمان نگهداری دارو در منطقه چشم است. مفهوم پرودراگ همچنین برای افزایش نفوذپذیری و قابلیت دسترسی بیولوژیک دارو از منطقه چشم، مورد استفاده قرار می گیرد. جذب مواد در داخل مخاط مخاطب و لایه های بعدی، نیاز به لیپوفیلیکیت مناسب و محلول در محیط آبی دارد. به طور کلی اسید آمینه و پپتیدهای مورد استفاده برای ساخت مواد دارویی به دلیل وجود اسید های مختلف اسید و پپتید در غشای بیولوژیکی استفاده می شود. دی پپتید (گلیسین والین و تیروزین والین) مونواستر پرودراگ گانیکوویلر GCV جذب قرنیه برتر و زیست فراهمی را نسبت به داروهای مادر نشان می دهد [32].

میکروامولوسیون دیگر روش جدید مورد استفاده برای تولید نمونه های چشمی است. این ها سیستم دو فازی می باشند که از طریق استفاده از سورفاکتانت ها و کوسورفاکتانت ها تثبیت می شوند. میکروامولسیون ها از نظر ترمودینامیکی پایدار هستند و ظاهر روشنی دارند (33). مطالعات پایداری شیمیایی بر روی میکرومولسیون که توسط Vandamme و همکاران انجام شده است نشان داد که انتخاب فاز پراکنده، محیط پراکنده و سیستمهای سورفاکتانت / کورفکتانت پارامترهای کلیدی است که می تواند ثبات میکرو امولسیون را تحت تأثیر قرار دهد. بهینه سازی این پارامترها باعث بهبود در حلالیت دارو می شود. به عنوان مثال، کلرامفنیکول، اندومتاسین [34]. علاوه بر

بالا، انتخاب مناسب سورفکتانت به افزایش نفوذپذیری دارو در مخاط و قرنیه کمک می کند. واندن نشان می دهد که امولسیون روغن در آب حاوی پیلوکارپین با استفاده از لسیتین، نفوذپذیری را افزایش می دهد که در آن از پروپیلن گلیکول، PEG 200 به عنوان سورفکتانت سورفکتانت / کو و ایزوپروپیل میرستات به عنوان فاز روغن استفاده می شود. این سیستم توسعه یافته برای یک مدل حیوانی خرگوش نامطلوب نبود. مسئله اصلی میکروامولسیون زمان حفظ فرمولاسیون در محل جذب است.

نانوسوسپانسیون یک سیستم کلوییدی زیر میکرون می باشد که برای تجویز داروهای با انحلال پذیری ضعیف استفاده شده و با استفاده از سورفکتانت ها تثبیت می شود. نانوسوسپانسیون ها در نمونه های چشمی استفاده شده و خارش اور نیستند. بار موجود در سطح نانوذرات عامل اصلی چسبندگی به قرنیه است (35). از تراشه های چشمی برای دارو رسانی چشمی استفاده می شود و تراشه های چشمی را می توان برای رهش دارو استفاده کرد. ماهاجان و دشونک یک فیلم ژل پلیمری را با ضخامت $0.07+0.20$ میکرومتر ساختند (36). مسئله مربوط به تراشه ها، ضخامت است. چون تراشه های چشمی به صورت اشکال دوز جامدی است که منجر به خارش با افزایش ضخامت می شود.

1-2-2-3 نانوالیاف به عنوان سیستم دارو رسانی چشمی: نانوالیاف یک رویکرد خوب برای دارو رسانی از طریق مسیر چشمی می باشد.

1.2.2.3 نانوالیاف به عنوان سیستم دارو رسانی چشمی:

شکل نانوفیلم با استفاده از الکتروریسی از 50-1000 نانومتر قطر از هر دو پلیمرهای طبیعی و مصنوعی تولید می شود. فیلم نانوالیاف را می توان در غشای مخاطی مختلف به غشای مخاطی اعمال کرد [37]. محدودیت در سیستم اخیر دارو رسانی شامل از دست دادن دارو با اشک و فضای محدود در منطقه چشم برای حفظ حامل مواد دارویی است. چندین محقق در تلاش برای چسباندن نانوذرات مصنوعی و قرار دادن چشمهای پلیمری برای بهبود زمان نگهداری هستند. با این حال می تواند منجر به تاری دید، تحریک کننده و تخلیه آبی شود. با توجه به مشکلات فوق، نانوفیلم می تواند یک گزینه مناسب برای سیستم های مختلف چشم پزشکی است. در یک مطالعه اخیر گراگ و

همکاران، برای درمان ضایعات، از نانوالیاف برای درمان گلوکوم با استفاده از چسبنده زیستی پلیمری استفاده کرده و نیز در این حالت دارو رسانی کنترل شد. علاوه بر این، قطر نانوالیاف در نانومتر باعث می شود تا کاربرد و دفع زیستی پلیمر آسان تر از نیاز به حذف پیچ باشد. نتایج نشان داد که فرمولبندی آماده سازی نانوفیلم ها خواص بیولوژیکی چسبندگی را نشان می دهد و مقدار زیادی از دارو در محل هدف بهبود می یابد و رفتار رهش دارویی کنترل شده از فرم دوز آماده شده را تضمین می کند [18]. در یک منطقه چشمی، نانوالیاف را می توان برای مهندسی بافت استفاده کرد. شارما و همکاران یک پلی اپسیلون کاپرولاکتون سطحی را با خواص فیزیکی، دارویی و مکانیکی مناسب برای باز سازی سطحی چشم تولید کرد (38). نانوالیاف الکترورسی شده به دلیل خواص سطحی منحصر به فرد و مکانیکی خودف به عنوان یک ماده داربستی مناسب برای رشد سلول محسوب می شود و بنابراین از رشد، تکثیر و تمایز سلول ها پشتیبانی می کند. زاجیکوا و همکاران سلول های بنیادی لیپمال و سلول های بنیادی مزونشیمی را روی داربست نانوالیاف را از پلاسمید از پلی امید 6-12 تولید کشت کردند. نتایج آزمایشی نشان داد که شرایط برای رشد سلول های بنیادی لیپمال و مزونشیمی مطلوب بوده و پلی امید 6-12 را می توان در درمان آسیب های چشمی استفاده کرد (39)

1-2-3 مسیر دارو رسانی بینی (نازال)

مسیر بینی یکی دیگر از روش های مخاطی می باشد که در آن دارو به حفره مازال برای دست یابی به اثر سیستماتیک یا موضعی دارو تجویز می شود. مزایای استفاده از مسیر بینی عبارتند از: شروع سریع فعالیت داروهای که به طور سیستماتیک عمل می کنند، متابولیسم اولیه سوختگی کبد را از بین می برد، از تجویز پارکتال برای داروهای سیستمیک عمل می کند، خودمراقبتی یا رضایت خوب بیمار، دوز پایین تر منجر به کاهش دوز می شود. مصرف داروی خوراکی بینی در مورد داروهای که روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) عمل می کنند، بسیار مناسب است (40) (شکل 3). معایب اصلی مسیر بینی عبارتند از بی ثباتی داروهای پپتیدی، و مکانیزم ترخیص موکوسیلیال سریع، منجر به فقدان زیست پذیری می شود. این قابلیت زیستی می تواند با استفاده از سیستم های دارورسان جدید مانند میکروسفر و غیره، جایی که هر گونه مواد چسبنده مواد می تواند مورد استفاده قرار گیرد و نیز با

استفاده از پلیمر مناسب، بازنشستگی مجدد دارو را بدست آورد [41]. فرمول های مختلفی وجود دارد که در داخل بینی قرار می گیرند. این محدودیت ها شامل حجم کوچکی از حفره داخل بینی می شود، این امکان می دهد که مقدار کمی از 25 تا 200 میکرومتر را تزریق کند. علاوه بر این، مولکول های دارویی با وزن مولکولی بالاتری و سپس 1000 دایره مناسب برای تزریق داخل بینی نیستند.



شکل 3: تجویز دارو از راه بینی برای دارو های موثر بر سیستم عصبی مرکزی

1-3-2-1-1 نانوالیاف در مسیر دارو رسانی نازال(بینی)

نانوالیاف یک سیستم دارو رسانی جدید می باشد که در آن ساختار الیاف دارای دارو است. نانوالیاف ها در زمینه های مختلف استفاده شده اند. سطح مقطع بالای ماتریس پلیمری نانوالیاف موجب طولانی شدن زمان نگهداشت دارو شده و موجب کند شدن رهش داروی کپسوله می شود و یک حامل بالقوه برای دارو رسانی بینی است. نانوالیاف را می توان برای انتقال مستقیم دارو به مغز استفاده کرد زیرا از سد مغزی عبور می کند. کایر و همکاران در این زمینه کار کرده و یک داروی ضد افسردگی با فرمولاسیون ژل را برای تجویز مستقیم به مغز ساختند. مسیر بینی موجب بهبودیست فراهمی دارو در مغز و تجویز دوز پایین می شود. داربست نانوالیاف در مهندسی بافت استفاده شده و در صورت آسیب به بافت اپی تلیو مازال یا اپی تلیوم تنفسی سودمند است. رابیتال و همکاران به مدل سازی مدل اپی تلیوم تنفسی از طریق الکتروریسی PMMA پرداختند(43). نانوالیاف از نظر پتانسیل مهندسی بافت در آسیب های ترومای مختلف سیستم عصبی مرکزی تجزیه تحلیل شده است. راکید و همکاران به بررسی پتانسیل نانوالیاف در بازتولید اکسیون از طریق موکوز یا مخاط بویایی نازال پرداخت(44).

1-2-4 مسیر دارو رسانی زیر زبانی

مسیر زیر زبانی تجویز دارو اشاره به تجویز دارو در زیر زبان دارد. دارو های با خواص فیزیوشیمیایی مطلوب فوراً از طریق مخاط زیر زبانی با سرعت بیش از 10 برابر مسیر خوراکی جذب می شوند. مسیر زیرزبانی جذب سریع را نشان می دهد اما اثر کوتاه دارد. مسیر زیرزبانی گزینه خوبی برای بیماری های قلبی عروقی مانند آنژین است. از نظر نفوذپذیری، مسیر زیر زبانی دارای نفوذپذیری بالا نسبت به سایر مناطق دهان است [45]. جان و همکاران، مقایسه فرمولاسیون دهانی و زیر ساختی وراپامیل در داوطلبان سالم و جذب خوب و قابلیت دسترسی بیولوژیک در زیرزبانی را نسبت به فرمول خوراکی یافتند [46].

1-4-2-1 مزایای مسیر زیر زبانی

- شروع سریع اثر و انطباق بیمار
- متابولیسم کبدی اولین عبور رد شده و دارو در برابر تجزیه آنزیمی حفظ می شود
- جذب خوب منجر به کاهش دوز و کاهش اثرات جانبی دارو می شود
- سطح مقطع بالای عروق منجر به افزایش سرعت جذب می شود.

1-4-2-2 نانولیاف در دارو رسانی زیر زبانی

محدودیت مربوط به دارو رسانی زیر زبانی این است که برای تجویز بلند مدت مناسب نیست. سیستم های دارو رسانی زیر زبانی برای سیستم های رهش دارو مطلوب نیست زیرا دارو در زیر زبان برای مدت طولانی باقی نمی ماند (47). همان طور که می دانیم نانولیاف یک مفهوم جدید سیستم دارو رسانی بوده و کاربرد های نانولیاف در زمینه های مختلف بررسی نشده است. نانولیاف در سیستم دارو رسانی موضوع جالبی است. نانولیاف به دلیل نسبت سطح به حجم بالا قادر به رهش فوری مقدار زیادی دارو هستند. ویراتا و همکاران نانولیاف را با ناپروکسن و ساماتریپتان ساکینات ساختند که هر دوی این دارو ها در درمان میگرن کاربرد دارند. نانولیاف رهش فوری و نفوذپذیری بالا دارو از طریق مخاط دهان زیر پوست را نشان داد [48]. ظرفیت بارگیری دارو به میزان نانوفیلم 40٪ بود. نانوفیلم همچنین می تواند برای ارائه پخش مداوم و کنترل شده دارو از طریق سایت زیرزمینی استفاده شود. شارما و همکاران، یک پلیمر نانو را با استفاده از پلیمریزه های قابل تجزیه پلی (الکل وینیل) و آلژینات سدیم به

منظور جلوگیری از انسولین تولید می کند. یو و همکاران تلاش کردند تا اسید فرولیک را به درون نانوالیاف کامپوزیت پلی وینیل پرولیدون و سدیم دودسیل سولفات و ساکروز در اتانول منتشر کنند. آن ها افزایش 13 برابری را در تراوایی در مخاط زیر زبانی مشاهده کردند(50). سینگ و همکاران نانوالیاف نیکورانیل را برای پتوریس انژن از طریق مسیر زیر زبانی برای کاهش هسته زایی مخاطی ایجاد کرد. آن ها در مطالعات هیستوپاتولوژیکی هیچ گونه علائم زخم مخاطی را نیافتند. نانوالیاف بارگذاری نیکورانیل نیز زمان طولانی اثر را نشان داد(51).

1-2-5 مسیر دارو رسانی واژنی

مسیر واژنی دارو رسانی یک مسیر پویا و پیچیده برای دارو رسانی است. در ابتدا این مسیر تجویز دارو به دلیل رهایش طولانی مدت و پایدار استفاده می شد. مزیت مسیر واژنی، این است که از متابولیسم اولین عبور رد شده و امکان خود تجویزی دارو وجود دارد. تجویز یک باره می تواند امکان رهش دارو را برای چندین هفته و ماه فراهم کند. نتایج اولیه نشان داد که مسیر واژنی یک مسیر بالقوه نسبت به سایر داروها نظیر مورفین است. اتروپین و پتاسیم دیدید. واژن یک مسیر بسیار پیچیده دارو رسانی به دلیل تغییر اسیدیتته و حضور فلور میکروبی است. سرعت جذب دارو و فراهمی زیستی با تغییر در ضخامت لایه پوششی در طی چرخه قاعدگی تغییر می کند. همه این موارد موجب شده اند تا مسیر واژنی یک مسیر دارو رسانی بسیار پیچیده باشد(52).

1-2-5-1 نانوالیاف در دارو رسانی واژنی: نانوالیاف می تواند یک سیستم دارو رسانی بسیار مفید برای دارو رسانی واژنی باشد. در حال حاضر کار های زیادی در خصوص نانوالیاف های چسبنده مخاطی برای دارو رسانی واژنی انجام شده اند. نانوالیاف را می توان برای دست یابی به سطح دارویی و درمانی مطلوب در خون استفاده کرد. زون و همکاران بر روی پلی اتیلن اکسید برای بررسی اثرات موضعی در سرطان واژن و رحم کار کرد. نتایج نشان دهد که سمیت در اندام های جانبی نظیر کلیه و کبد زمانی کاهش می یابد که دارو از طریق مسیر واژنی تجویز شود(53). نانوالیاف را می توان برای دارو رسانی واژنی استفاده کرد. عوامل ضد میکروبی مختلف از طریق مسیر واژنی تجویز می شوند. کایر و همکاران از یک نانوالیاف پلی اسید لاکتیک حاوی عامل ضد میکروبی برای رهایش کنترل شده دارو

های کپسوله شده در عفونت مجاری ادراری استفاده کردند. در این مطالعه نتایج مطلوبی حاصل شد (54). در نمونه دیگر، شارما و همکاران نانوالیاف بارگذاری شده فلوکونازول پلی وینیل الکل را برای درمان کاندیدیازیس واژنی تولید کرده و فعالیت ضد میکروبی فلوکونازول در نانوالیاف را در مقایسه با داروی مادر با الگوی رهش بیش از 6 ساعت یافتند (55). بال و وودرو یک ماده جامد الکترورسی شده حاوی میکروب کش های نقص ایمنی اکتسابی تولید کردند. مارویرویک برای پروفیلاکسی اچ ای وی و برای تجویز داخل مهبل. مارویرویک مانع از ورود ویروس به سلول میزبان یم شود. در این ماده با 28 درصد مارویرویک، نانوالیاف پلی اتیلن اکسید و پیرولیدون تولید می شود که رهایش فوری را در طی 6 دقیقه نشان می دهد و در مقایسه با سایر فرمولاسیون ها نظیر فیلم ها و قرص هایی که نیازمند 15 دقیقه برای حل شدن هستند مناسب است (56). نانوالیاف را می توان برای کنترل رهش دارو در شرایط مختلف PH استفاده کرد. جیانگ و همکاران تولید نانوالیاف پلی کاپرولاکتان با پوشش پلی دوپامین حاوی ماده ضد سرطانی کردند که یک الگو را در شرایط PH مختلف نشان می دهد. این الگوی رهش حساس به پی اچ را می توان برای دارو رسانی دهانی و واژنی عوامل ضد سرطانی و عوامل ضد میکروبی استفاده کرد. جدول 2 کاربرد نانوالیاف در دارو رسانی مخاطی نشان می دهد.

2- نتیجه گیری

نانوالیاف به دلیل خواص عملکردی و سطحی منحصر به فرد خود می توانند بر بسیاری از موانع سیستم های دارو رسانی سنتی مورد استفاده برای تجویز دارو های مخاطی غلبه کنند. نانوالیاف به دلیل ساختار چند لایه ای خود به پوشش دادن و پنهان سازی دارو ها کمک کرده و موجب می شوند تا نانوالیاف الکترورسی شده برای کاربرد باکال و زیر زبانی بسیار مناسب باشد. فرایند الکترورسی سیکل بسته که موجب حفظ یک محیط استریل در سرتاسر فرایند تولید و ساخت می شود برای دارو رسانی چشمی بسیار مناسب است. نانوالیاف را می توان از پلیمر های مختلف برای دست یابی به خواص دارویی و فیزیوشیمیایی برای دارو رسانی مخاطی استفاده کرد. به علاوه، انواع خاصی از نانوالیاف نظیر الیاف چند لایه ای را می توان با روش تولید اصلاح شده نظیر روش هم محور برای کنترل رهش داروها جهت استفاده در دارو رسانی موضعی و سیستمی دارو از طریق مسیر موکوز تولید کرد. اخیراً، الیاف

الکتروریسی شده به فراوانی از نظر مهندسی بافت، دارو رسانی و پانسمان زخم مطالعه شده اند و ایمنی و اثر بخشی آن ها برای کاربرد بیولوژیک و زیستی اثبات شده است.

References

- [1] V. Agrahari, et al., Stimuli-sensitive thiolated hyaluronic acid based nanofibers: synthesis, preclinical safety and in vitro anti-HIV activity, *Nanomedicine* 11 (22) (2016) 2935–2958.
- [2] A. Gorle, et al., Development and Evaluation of Buccal Film Containing Antihypertensive Agent, (2015).
- [3] P. Nag, et al., Formulation and characterization of propranolol nanoparticles for transmucosal nasal drug delivery, *Macromolecular Symposia*, 2015 Wiley Online Library.
- [4] J. Fangueiro, et al., Ocular Drug Delivery-New Strategies for targeting anterior and posterior segments of the eye, *Curr. Pharm. Des.* 22 (9) (2016) 1135–1146.
- [5] D. Joshi, et al., Development and characterization of novel medicated nanofibers against periodontitis, *Curr. Drug Deliv.* 12 (5) (2015) 564–577.
- [6] Z.M. Huang, et al., Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 77 (1) (2006) 169–179.
- [7] J.A. Kaplan, et al., Prevention of lung cancer recurrence using cisplatin-loaded superhydrophobic nanofiber meshes, *Biomaterials* 76 (2016) 273–281.
- [8] W. Samprasit, et al., Mucoadhesive electrospun chitosan-based nanofiber mats for dental caries prevention, *Carbohydr. Polym.* 117 (2015) 933–940.
- [9] R. Malik, et al., Diacerein-loaded novel gastroretentive nanofiber system using PLLA: development and in vitro characterization, *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* (2015) 1–9.
- [10] R. Kaur, et al., Development, optimization and evaluation of electrospun nanofibers: tool for targeted vaginal delivery of antimicrobials against urinary tract infections, *Curr. Drug Deliv.* 13 (5) (2015) 754–763.
- [11] P.I. Sifakia, D.N. Bikiaris, Novel electrospun nanofibrous matrices prepared from poly (lactic acid)/poly (butylene adipate) blends for controlled release formulations of an anti-rheumatoid agent, *Eur. J. Pharm. Sci.* 88 (2016) 12–25.
- [12] Z. Sultanova, et al., Controlled release of a hydrophilic drug from coaxially electrospun polycaprolactone nanofibers, *Int. J. Pharm.* 505 (1) (2016) 133–138.
- [13] Š. Zupančič, et al., Controlled release of ciprofloxacin from core-shell nanofibers with monolithic or blended core, *Mol. Pharm.* 13 (4) (2016) 1393–1404.
- [14] Z.X. Meng, et al., Preparation and characterization of electrospun PLGA/gelatin nanofibers as a potential drug delivery system, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 84 (1) (2011) 97–102.
- [15] H. Xu, et al., Superior antitumor effect of extremely high drug loading self-assembled paclitaxel nanofibers, *Int. J. Pharm.* 526 (1) (2017) 217–224.
- [16] F.A. Paskiabi, et al., Terbinafine-loaded wound dressing for chronic superficial fungal infections, *Mater. Sci. Eng. C* 73 (2017) 130–136.
- [17] V. Thomas, et al., Mechano-morphological studies of aligned nanofibrous scaffolds of polycaprolactone fabricated by electrospinning, *J. Biomaterials Sci. Polym. Ed.* 17 (9) (2006) 969–984.
- [18] T. Garg, et al., Development and characterization of nano-fiber patch for the treatment of glaucoma, *Eur. J. Pharm. Sci.* 53 (2014) 10–16.
- [19] D.H. Reneker, I. Chun, Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning, *Nanotechnology* 7 (3) (1996) 216.
- [20] S. Zhang, et al., Gelatin nanofibrous membrane fabricated by electrospinning of aqueous gelatin solution for guided tissue regeneration, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 90 (3) (2009) 671–679.
- [21] V.F. Patel, F. Liu, M.B. Brown, Advances in oral transmucosal drug delivery, *J. Control. Release* 153 (2) (2011) 106–116.
- [22] C.F. Wong, K.H. Yuen, K.K. Peh, Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches, *Int. J. Pharm.* 178 (1) (1999) 11–22.
- [23] D.C. Aduba, et al., Semi-interpenetrating network (sIPN) gelatin nanofiber scaffolds for oral mucosal drug delivery, *Acta Biomater.* 9 (5) (2013) 6576–6584.
- [24] C. Tyagi, et al., Electrospun nanofiber matrix with a mucoadhesive backing film for oramucosal drug delivery, *Int. J. Mat. Mech. Manufact* 2 (2014) 81–85.
- [25] M. Zamani, et al., Controlled release of metronidazole benzoate from poly ϵ -caprolactone electrospun nanofibers for periodontal diseases, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75 (2) (2010) 179–185.
- [26] D.-G. Yu, et al., Multicomponent amorphous nanofibers electrospun from hot aqueous solutions of a poorly soluble drug, *Pharm. Res.* 27 (11) (2010) 2466–2477.
- [27] U.E. Illangakoon, et al., Fast dissolving paracetamol/caffeine nanofibers prepared by electrospinning, *Int. J. Pharm.* 477 (1) (2014) 369–379.
- [28] J. Han, et al., Electrospun shikonin-loaded PCL/PTMC composite fiber mats with potential biomedical applications, *Int. J. Pharm.* 382 (1) (2009) 215–221.
- [29] V.H. Lee, J.R. Robinson, Topical ocular drug delivery: recent developments and future challenges, *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2 (1) (1986) 67–108.
- [30] R.R. Thakur, M. Kashiv, Modern delivery systems for ocular drug formulations: a comparative overview WRT conventional dosage form, *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 2 (1) (2011) 11–12.
- [31] S. Parveen, R. Mitra, S.K. Sahoo, Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging, *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 8 (2) (2012) 147–166.
- [32] S. Gunda, S. Hariharan, A.K. Mitra, Corneal absorption and anterior chamber pharmacokinetics of dipeptide monoester prodrugs of ganciclovir (GCV): in vivo comparative evaluation of these prodrugs with Val-GCV and GCV in rabbits, *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 22 (6) (2006) 465–476.
- [33] P. Ghosh, R. Murthy, Microemulsions: a potential drug delivery system, *Curr. Drug Deliv.* 3 (2) (2006) 167–180.
- [34] T.F. Vandamme, Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges, *Prog. Retin. Eye Res.* 21 (1) (2002) 15–34.
- [35] K. Adibkia, et al., Inhibition of endotoxin-induced uveitis by methylprednisolone acetate nanosuspension in rabbits, *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 23 (5) (2007) 421–432.
- [36] H.S. Mahajan, S.R. Deshmukh, Development and evaluation of gel-forming ocular films based on xyloglucan, *Carbohydr. Polym.* 122 (2015) 243–247.
- [37] I. Kang, et al., Introduction to carbon nanotube and nanofiber smart materials, *Compos. Part B Eng.* 37 (6) (2006) 382–394.
- [38] S. Sharma, et al., Surface-modified electrospun poly(ϵ -caprolactone) scaffold with improved optical transparency and bioactivity for damaged ocular surface reconstruction, *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 55 (2) (2014) 899–907.
- [39] A. Zajcova, et al., Treatment of ocular surface injuries by limbal and mesenchymal stem cells growing on nanofiber scaffolds, *Cell Transpl.* 19 (10) (2010) 1281–1290.
- [40] S. Türker, E. Onur, Y. Özer, Nasal route and drug delivery systems, *Pharm. World Sci.* 26 (3) (2004) 137–142.
- [41] L. Ilum, et al., Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system, *Int. J. Pharm.* 39 (3) (1987) 189–199.
- [42] P. Kaur, et al., Brain delivery of intranasal in situ gel of nanoparticulated polymeric carriers containing antidepressant drug: behavioral and biochemical assessment, *J. Drug Target.* 23 (3) (2014) 275–286.
- [43] A.R. Rabiatal, et al., Surface modification of electrospun poly(methyl methacrylate) (PMMA) nanofibers for the development of in vitro respiratory epithelium model, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 26 (17) (2015) 1297–1311.
- [44] S. Rochkind, et al., Development of a tissue-engineered composite implant for treating traumatic paraplegia in rats, *Eur. Spine J.* 15 (2) (2006) 234–245.
- [45] Y. Kurosaki, et al., Regional variation in oral mucosal drug absorption: permeability and degree of keratinization in hamster oral cavity, *Pharm. Res.* 8 (10) (1991) 1297–1301.
- [46] D.N. John, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil following sublingual and oral administration to healthy volunteers, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33 (6) (1992) 623–627.
- [47] N. Narang, J. Sharma, Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 3 (Suppl 2) (2011) 18–22.
- [48] P. Vrbata, et al., Electrospun drug loaded membranes for sublingual administration of sumatriptan and naproxen, *Int. J. Pharm.* 457 (1) (2013) 168–176.
- [49] A. Sharma, et al., Electrospun composite nanofiber-based transmucosal patch for anti-diabetic drug delivery, *J. Mater. Chem. B* 1 (27) (2013) 3410–3418.
- [50] D.-G. Yu, et al., Third generation solid dispersions of ferulic acid in electrospun composite nanofibers, *Int. J. Pharm.* 400 (1) (2010) 158–164.
- [51] B. Singh, et al., Development, optimization, and characterization of polymeric electrospun nanofiber: a new attempt in sublingual delivery of nicorandil for the management of angina pectoris, *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* (2015) 1–10.
- [52] V. Iyer, N. Bendgude, S. Poddar, Vaginal drug delivery, *Express Pharma* 7 (2008 Jul).
- [53] S. Zong, et al., The use of cisplatin-loaded mucoadhesive nanofibers for local chemotherapy of cervical cancers in mice, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93 (2015) 127–135.
- [54] R. Kaur, et al., Development, optimization and evaluation of electrospun nanofibers: tool for targeted vaginal delivery of antimicrobials against urinary tract infections, *Curr. Drug Deliv.* 12 (2015) 12.
- [55] R. Sharma, et al., Development, optimization and evaluation of polymeric electrospun nanofiber: a tool for local delivery of fluconazole for management of vaginal candidiasis, *Artif. Cells Nanomed Biotechnol.* 15 (2014) 1–8.
- [56] C. Ball, K.A. Woodrow, Electrospun solid dispersions of Maraviroc for rapid intravaginal preexposure prophylaxis of HIV, *Antimicrob. Agents Chemother.* 58 (8) (2014) 4855–4865.

- [57] J. Jiang, et al., Mussel-inspired protein-mediated surface functionalization of electrospun nanofibers for pH-responsive drug delivery, *Acta Biomater.* 10 (3) (2014) 1324-1332.
- [58] B. Singh, et al., Development, optimization, and characterization of polymeric electrospun nanofiber: a new attempt in sublingual delivery of nicorandil for the management of angina pectoris, *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* 44 (6) (2016) 1498-1507.
- [59] T. Potrč, et al., Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs, *Eur. J. Pharm. Sci.* 75 (2015) 101-113.
- [60] W. Samprasit, et al., Fabrication and in vitro/in vivo performance of mucoadhesive electrospun nanofiber mats containing α -mangostin, *AAPS PharmSciTech* 16 (5) (2015) 1140-1152.
- [61] H. Singh, et al., Transmucosal delivery of Docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers, *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* 43 (4) (2015) 263-269.
- [62] R.S. Bhattarai, et al., Comparison of electrospun and solvent cast polylactic acid (PLA)/poly (vinyl alcohol)(PVA) inserts as potential ocular drug delivery vehicles, *Mater. Sci. Eng. C* 77 (2017) 895-903.
- [63] A. Hilal Algan, et al., Ofloxacin loaded electrospun fibers for ocular drug delivery: effect of formulation variables on fiber morphology and drug release, *Curr. Drug Deliv.* 13 (3) (2016) 433-443.
- [64] X. Sun, et al., Voriconazole composited polyvinyl alcohol/hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanofibers for ophthalmic delivery, *PLoS One* 11 (12) (2016) e0167961.
- [65] V. Modgill, et al., Permeability study of ciprofloxacin from ultra-thin nanofibrous film through various mucosal membranes, *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* 44 (1) (2016) 122-127.
- [66] A. Rabiatal, et al., Surface modification of electrospun poly (methyl methacrylate) (PMMA) nanofibers for the development of in vitro respiratory epithelium model, *J. Biomaterials Sci. Polym. Ed.* 26 (17) (2015) 1297-1311.
- [67] U. Aggarwal, A.K. Goyal, G. Rath, Development and characterization of the cisplatin loaded nanofibers for the treatment of cervical cancer, *Mater. Sci. Eng. C* 75 (2017) 125-132.
- [68] S. Zong, et al., The use of cisplatin-loaded mucoadhesive nanofibers for local chemotherapy of cervical cancers in mice, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93 (2015) 127-135.
- [69] T. Garg, G. Rath, Development, optimization and evaluation of electrospun nanofibers: tool for targeted vaginal delivery of antimicrobials against urinary tract infections, *Curr. Drug Deliv.* 13 (5) (2015) 754-763.
- [70] R. Sharma, et al., Development, optimization and evaluation of polymeric electrospun nanofiber: a tool for local delivery of fluconazole for management of vaginal candidiasis, *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* 44 (2) (2016) 524-531.



TarjomeFa.Com