

## مروری بر دستاوردهای اخیر نانو تکنولوژی در رفع چالش‌های دارورسانی موضعی به بخش‌های قدامی و خلفی چشم: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۱۷ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۸/۱۴ آنلاین: ۱۳۹۳/۱۱/۰۵

مهرداد محمدپور<sup>۱</sup>

محمد صالح صادقی<sup>۲\*</sup>

۱- گروه چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم بیمارستان فارابی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.

۲- گروه داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چشم‌ها و سیستم بینایی امکان دریافت اطلاعات از محیط را برای انسان میسر می‌سازند، به طوری که ۹۰٪ اطلاعات انسان از طریق مشاهده کسب می‌گردد. از این رو سلامت و عملکرد صحیح این ارگان همواره حایز اهمیت بوده است. بیماری‌های تهدیدکننده بینایی سالانه موجب از بین رفتن بینایی میلیون‌ها انسان می‌گردد، در حالی که با دستیابی به درمان‌های مناسب می‌توان از بسیاری از آسیب‌های چشمی جلوگیری نمود. با وجود پیشرفت‌های علمی در دهه‌های اخیر در زمینه پزشکی، هنوز چالش‌های بسیاری در زمینه چشم پزشکی و بیماری‌های چشمی وجود دارد. در زمینه درمان‌های چشمی، عمده چالش‌های پیش‌رو نشأت گرفته از ضعف‌های فارماسیوتیکال است و این بدان معناست که با وجود در دست داشتن داروهایی مناسب برای درمان عوارض چشمی، هنوز موفق نشده‌ایم به روشی مناسب برای به کارگیری این داروها دست یابیم. منظور از به کارگیری مناسب دارو آن است که ماده مؤثره با کمترین عوارض، بیشترین منفعت و بیشترین پذیرش برای بیمار به هدف مورد نظر رسانده شود. عدم توانایی دارورسانی مؤثر به چشم ناشی از فیزیولوژی و آناتومی ویژه این ارگان می‌باشد، از این رو غلبه بر ضعف‌های مذکور نیازمند شناخت کامل ویژگی‌های چشم و همچنین آشنایی با سیستم‌های نوین دارورسانی می‌باشد. می‌توان امیدوار بود که با به کارگیری و طراحی سیستم‌های نوین دارورسانی، که بیشتر از نانوذرات بهره می‌برند، بتوان بر بسیاری از چالش‌های دارورسانی چشمی غلبه نمود. هدف از انجام مطالعه حاضر، مروری بر ساختار چشم، چالش‌های پیش‌رو در دارورسانی چشمی، آشنایی با علم نانو و رویکردهای این علم در عرصه چشم پزشکی و راهکارهای طراحی یک سیستم موضعی جهت دارورسانی مؤثر به بافت چشم بود.

**کلمات کلیدی:** چشم پزشکی، نانو تکنولوژی، نانوذرات، سیستم‌های دارورسانی، چشمی.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولیعصر، نرسیده به تقاطع نیایش، دانشکده داروسازی شهید بهشتی.  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۳۵۲۰۱  
E-mail: mohamadsaleh2001@yahoo.com

### مقدمه

است. علاوه بر آنکه اتصالات محکم سلولی بافت چشم موجب محدود شدن ورود و خروج ذرات گوناگون به این ارگان می‌گردد، سدهای استاتیک نظیر Blood-Aqueous Barrier (BAB) و Blood-Retinal Barrier (BRB) و سدهای دینامیک نظیر جریان خون ملتحمه و مشیمیه، پاک‌سازی لنفاتیکی و پروتئین‌های بیرون‌انداز موجود در بافت قرنیه همگی موجب محدودیت و دشواری نفوذ ذرات به بافت چشم می‌گردند. حضور چنین مکانیسم‌هایی به منزله

فیزیولوژی چشم هم از نظر ساختار و هم از نظر عملکرد دارای ویژگی‌های منحصر به فرد می‌باشد. ساختار چشم شامل کره چشم، تشکیل یافته از بافت همبند و عروق، بوده که در برگزیده بخش‌های زلالیه، عدسی و زجاجیه می‌باشد.<sup>۱</sup> برای حصول دید طبیعی و واضح، سلامت و همچنین ارتباط بین دو بخش قدامی و خلفی چشم الزامی

دارو در بافت مورد نظر می‌گردد. باید توجه داشت که در دارورسانی موضعی، اثر این موانع بر روی کاهش غلظت دارو در بخش خلفی چشم (Retina) پررنگ‌تر می‌باشد.<sup>۱۱</sup> بافت‌های چشمی را می‌توان به دو طریق سیستمیک و موضعی تحت تأثیر داروها قرار داد.

دارورسانی سیستمیک: منظور از این نوع دارورسانی آن است که دارو به طریقی، که بیشتر تزریق وریدی و یا روش خوراکی مدنظر است، در اختیار سیستم گردش خون قرار گیرد تا آنگاه چشم‌ها نیز بتوانند بخشی از دارو را از خون برداشت کنند (شکل ۱). این سبک از دارورسانی برای رساندن دارو به بافت‌های چشمی با چالش‌های بسیاری روبه‌رو خواهد بود.<sup>۱۲</sup> وارد کردن دارو به سیستم گردش خون موجب افزایش رقت دارو گشته و با توجه به نسبت پایین خون ورودی به چشم‌ها نسبت به کل حجم خون در گردش، می‌توان انتظار داشت که مدت زمان زیادی از فاصله بین هر تجویز غلظت دارو در بافت‌های چشمی پایین‌تر از Minimum Effective Concentration (MEC) قرار گیرد که در این صورت در عمل درمان مؤثری ایجاد نشده است. از طرفی نیز سایر بافت‌های بدن به مدت طولانی در معرض دارو قرار گرفته که می‌تواند زمینه‌ساز عوارض جانبی هرچه بیشتر گردد.

پیروز شدن بر این چالش، رساندن غلظت دارو به سطح درمانی در بافت‌های چشمی، نیازمند کاهش فواصل تجویز است که علاوه بر افزایش اثرات جانبی با کاهش پذیرش بیمار نیز مواجه خواهد بود.<sup>۱۳</sup> همچنین باید توجه داشت که در تجویز خوراکی، علاوه بر مشکلات یاد شده، دارو در معرض متابولیسم و کاهش هرچه بیشتر فراهمی زیستی قرار گرفته است.<sup>۱۴</sup>

دارورسانی موضعی: با استفاده از دارورسانی موضعی می‌توان انتظار تجمع دارو در موضع تجویز و کاهش آزادسازی آن به سیستم گردش خون را داشت، به همین واسطه نیز می‌توان شاهد شدت عمل بیشتر و عوارض کمتری از دارو بود.

باید توجه داشت که اگرچه دارورسانی موضعی به دارورسانی سیستمیک برتری دارد، اما این به معنای بی‌نقص بودن این روش از دارورسانی نخواهد بود. انتخاب روش تجویز موضعی دارو بنا بر فاکتورهایی نظیر ماهیت بیماری و داروی مورد استفاده تعیین خواهد شد. در ادامه به بررسی اجمالی روش‌های مختلف دارورسانی

چالشی اساسی در رساندن ذرات دارویی به هر دو بخش قدامی و خلفی چشم خواهد بود،<sup>۲</sup> در همین راستا نتایج مطالعه صورت گرفته توسط Toda در سال ۲۰۱۱ بیانگر وجود یک رابطه خطی بین LogD ذرات دارویی و میزان نفوذشان به BAB و BRB می‌باشد.<sup>۳</sup> از حیث دارورسانی می‌توان گفت که دارورسانی چشمی هنوز یکی از بزرگترین چالش‌های علم فناوری دارویی (Pharmaceutics) به شمار می‌رود. فرم‌های دارویی رایج نظیر قطره‌ها، پمادها و سوسپانسیون‌ها را نمی‌توان به عنوان سیستم‌های دارورسانی بهینه جهت درمان بیماری‌های چشمی به شمار آورد<sup>۴</sup> در حالی که ۹۰٪ از داروهای چشمی تجاری به فرم قطره طراحی شده که هدف اصلی آن‌ها نیز دارورسانی به بخش قدامی چشم می‌باشد.<sup>۵</sup> بیشتر داروهای موضعی چشمی به واسطه مکانیسم‌هایی همچون ترشح مایعات چشمی شسته شده و با خروج از چشم موجب افت فراهمی زیستی دارو می‌گردند.<sup>۶</sup>

باید توجه داشت که با حضور سدی همچون BRB، دارو رسانی به بخش‌های خلفی چشم مقوله‌ای چالش برانگیزتر و دشوارتر از دارورسانی به بخش قدامی می‌باشد.<sup>۷</sup> درمان بیماری‌های بخش خلفی چشم نیازمند غلظت بالایی از دارو در فضای زجاجیه می‌باشد و در حال حاضر این هدف تنها به واسطه تزریق موضعی دارو، به دو روش Intravitreal و Periocular، میسر می‌گردد.<sup>۸</sup>

در دهه‌های اخیر با طراحی سیستم‌های نوین دارورسانی، استراتژی‌هایی به منظور رفع ضعف فرم‌های رایج دارورسانی اتخاذ شده که برخی از آن‌ها موفقیت‌آمیز بوده و برخی دیگر نیازمند اصلاح و بهبود می‌باشند.

دارورسانی چشمی: دارودرمانی بیماری‌های چشمی همواره مقوله حایز اهمیتی محسوب می‌گردد. از این رو در دهه‌های اخیر مطالعات و بررسی‌های بسیاری در این زمینه صورت گرفته که هدف اصلی بیشتر آنان، کشف و توسعه سیستم‌های دارورسانی چشمی بوده است. از نظر دارورسانی می‌توان چشم را به دو بخش قدامی و خلفی تقسیم نمود. البته از آنجا که لایه عروقی و عصبی چشم (که شبکه را هم شامل می‌شود)، در بخش خلفی قرار گرفته، چالش اصلی، دارورسانی به این بخش می‌باشد.<sup>۱۰،۹</sup>

دارورسانی چشمی با موانع و سدهای مختلف آناتومیک و فیزیولوژیک مواجه است که همه این موانع موجب کاهش غلظت

فراهم می‌گردد.<sup>۱۵</sup>

در نهایت اگر فاکتورهای آناتومیک مختلف که موجب عدم دسترسی داروها به بافت‌های چشمی می‌گردند بررسی شود، لیست زیر به دست خواهد آمد:<sup>۱۶</sup>

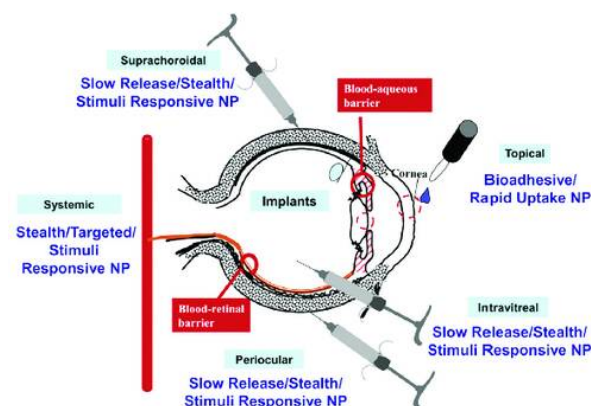
لایه اشکی - مخاطی، اپیتلیوم قرنیه، عروق خونی عنبیه، اپیتلیوم اجسام مژگانی. همچنین فرآیندهای فیزیولوژیکی همچون پلک زدن و تخلیه مداوم اشک موجب می‌شود ماندگاری دارو در فضای سطح چشم به زمانی در حدود ۳۰ ثانیه کاهش یابد.<sup>۱۷</sup>

Intravitreal drug delivery: در این روش از دارورسانی با در

نظر گرفتن بافت چشم به عنوان ارگان هدف، دارو به‌طور مستقیم در فضای زجاجیه تزریق می‌گردد (شکل ۱) و بخشی از مشکل دارورسانی چشمی، عبور سخت دارو از بافت‌های همجوار خارجی، برطرف می‌گردد. با تزریق دارو در بافت زجاجیه موجب در امان ماندن دارو از شسته شدن و خروج از فضای چشمی شده و به دنبال آن، به واسطه افزایش ماندگاری دارو در بافت‌ها، می‌توان انتظار فراهمی زیستی بالاتری را داشت. همان‌طور که گفته شد، چالش عمده، دارورسانی به بخش خلفی چشم می‌باشد. از این‌رو به واسطه مجاورت زجاجیه با بافت‌های خلفی چشم می‌توان دارورسانی مؤثرتری نسبت به روش موضعی ایجاد نمود.

با وجود آنکه در روش Intravitreal ماندگاری و فراهمی زیستی بالاتری از دارو حاصل می‌گردد، اما به واسطه فرآیند تزریق، چالش‌های دیگری پیش روی مسیر درمان قرار خواهند گرفت، از جمله این که انتظار می‌رود فرآورده مورد استفاده برای تزریق از نظر زیست‌سازگاری عملکرد مناسبی داشته باشد و منجر به ایجاد مشکلاتی مانند تحریک بافت‌های چشمی و عفونت نگردد. همچنین در مطالعات مختلف رابطه‌ای بین تجویز Intravitreal و افزایش فشار داخل چشم گزارش شده است.<sup>۱۸</sup>

فرای موارد یاد شده و با فرض ایده‌آل بودن فرمولاسیون به کار رفته در فرآورده Intravitreal و عدم ایجاد تحریک بافتی، نمی‌توان به راحتی تهاجمی بودن این روش از دارورسانی و عوارض وابسته به تزریق همچون گسیختگی شبکه، اندوفتالمی و افزایش فشار داخل کره چشم را نادیده گرفت. با همه این اوصاف، به دلیل مجاورت بافت زجاجیه با قسمت‌های خلفی چشم و قابلیت دارورسانی به بافت‌های شبکه و مشیمیه از این طریق و همچنین دستیابی به



شکل ۱: مسیرهای مختلف دارورسانی به چشم

موضعی و همچنین مزایا و معایب هر یک می‌پردازیم.

Topical Drug Delivery: متداول‌ترین روش دارورسانی موضعی

به چشم‌ها، دارورسانی موضعی می‌باشد (شکل ۱) که معمول‌ترین این داروها به دو فرم قطره و پماد فرموله می‌شوند. اگرچه تحریکات چشمی ایجاد شده به واسطه پمادها بیشتر بوده، اما این فرمولاسیون‌ها توانایی آزادسازی دارو به مدت طولانی تری نسبت به قطره‌ها را دارا می‌باشند، هرچند که خود پمادها نیز از این نظر فرمولاسیون‌های مطلوب و ایده‌آلی به حساب نمی‌آیند.<sup>۲۱۳</sup>

غلظت و در پی آن فراهمی زیستی داروهایی که به صورت موضعی در موضع چشم استفاده می‌شوند، به واسطه فاکتورهای همچون گنجایش محدود فضای چشم، پاکسازی سریع دارو توسط سیستم مایعات چشم و غدد اشکی و همچنین خروج دارو بر اثر پلک زدن دچار کاهش می‌گردد و از این رو نگهداری غلظت دارو در سطوح درمانی نیازمند تجویزهای مکرر خواهد بود که می‌تواند زمینه‌ساز افزایش اثرات جانبی و کاهش همکاری بیمار گردد. همان‌طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، به واسطه محصور گشتن چشم‌ها توسط غشا و موانع آناتومیک و فیزیولوژیکی، دارورسانی موضعی با چالش عدم نفوذ داروها به قسمت‌های مختلف چشم روبرو می‌باشد، به طوری که فراهمی زیستی آن حداکثر به ۵٪ خواهد رسید و این نقطه‌ای است که ضعف‌های فارماسیوتیکال بر دستاوردهای فارماکولوژیکی پیروز گشته و در مجموع درمان‌های چشمی ناکارآمد

در نهایت می‌توان دارورسانی Suprachoroidal را شیوه‌ای مؤثر و ایمن در درمان بیماری‌های مشیمیه، شبکیه و ماکولا (مانند Choroidal Neovascularization (CNV), Diabetic retinopathy (DR) و Age-related macular degeneration (AMD) برشمرد.

سامانه‌های دارورسانی با ابعاد نانو: پس از آشنایی با ساختار چشم و برخی چالش‌های پیش رو در دارورسانی چشمی، قصد داریم تا حدی به عرصه نانو تکنولوژی پرداخته و در گام دیگر رابطه و اثر این علم را در دارودرمانی چشم بررسی نماییم. امروزه نانو تکنولوژی و علوم مرتبط با آن به علت اثرات سودمند و قابل توجهی که در زمینه‌های مختلف پژوهشی دارند، به طور گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته‌اند و بی‌گمان علوم پزشکی نیز از این امر مستثنی نخواهند بود و از مزایای قابل توجه علوم نانو بهره خواهند برد. علم نانو را می‌توان علم بررسی موادی دانست که حداقل در یکی از ابعاد خود دارای اندازه ۱-۱۰۰۰ nm باشند. باید توجه داشت هنگامی که مواد در مقیاس نانو برده می‌شوند، قابلیت‌ها و ویژگی‌های متفاوتی از خود بروز می‌دهند که عمده این تغییر ویژگی‌ها ناشی از نسبت سطح به حجم بسیار بالا در نانوذرات می‌باشد.<sup>۲۶</sup>

برخی خصوصیات تعیین‌کننده عملکرد بیولوژیک نانوذرات نحوه تجویز: نانوذرات را می‌توان از طریق یکی از راه‌های خوراکی، وریدی، زیرجلدی، داخل نخاعی، داخل چشمی و ریوی تجویز نمود. نکته مهم پس از انتخاب راه تجویز نانوذرات، در نظر داشتن پایداری دارو در مایعات بیولوژیک و همچنین ویژگی‌های آناتومیک و فیزیولوژیک محل تجویز و محل هدف می‌باشد.

اصلاحات سطحی نانوذرات: ممکن است سطح نانوذره به منظور برقراری اتصال با لیگاندهای هدفمند و یا تغییر در نحوه توزیع زیستی، مورد اصلاحات مختلف قرار گیرد.

پوشاندن سطح نانوذره به وسیله پلیمرهای هیدروفیل مانند پلی اتیلن گلیکول (PEG)، هپارین و دکستران از برداشت ذرات توسط ماکروفاژها و سلول‌های کوپفر ممانعت کرده، زمان حضور آنها را در جریان خون افزایش داده و منجر به بهبود فراهمی زیستی دارو خواهد شد.

ورود نانوذرات به سلول: نانوذرات ممکن است با مکانیسم‌های مختلفی نظیر اندوسیتوز، پینوسیتوز، انتشار ساده، انتشار تسهیل شده و انتقال با واسطه حامل توسط سلول‌ها برداشت شوند.

فراهمی زیستی بالاتر و درمان‌های چشمی مؤثرتر، هنوز هم دارورسانی به روش Intravitreal مورد توجه می‌باشد.<sup>۱۹</sup>

Periocular drug delivery: دارورسانی به شیوه Periocular نیز روشی تزریقی می‌باشد که با وارد کردن دارو به فضای Subconjunctival امکان دارو/ژن درمانی شبکیه چشم فراهم می‌گردد، با این تفاوت که نسبت به روش Intravitreal، ایمن‌تر بوده و احتمال وقوع عوارض نامطلوب وابسته به تزریق کمتر خواهد شد (شکل ۱). هرچند که فراهمی زیستی دارو در روش Periocular به مراتب کمتر از تزریق Intravitreal خواهد بود اما با این حال این روش را می‌توان یکی از جایگزین‌های مناسب دارورسانی Intravitreal دانست، به ویژه در مورد داروهای قوی همچون Carboplatin که در غلظت‌های پایین نیز، سطح درمانی مطلوب را ایجاد می‌نمایند.<sup>۸</sup>

طی مطالعات کلینیکی انجام شده توسط Murray و همکارانشان قابلیت دارورسانی Subconjunctival در کنترل و جلوگیری از رشد تومورهای سرطانی و همچنین درمان اختلالات Choroid-retinal به اثبات رسیده است.<sup>۲۰</sup>

Suprachoroidal drug delivery: به منظور دستیابی به فضای Suprachoroidal به عنوان جایگاهی برای دارورسانی باید ذرات دارویی را به کمک میکروسوزن‌ها به فضای بالای مشیمیه وارد نمود (شکل ۱). این روش از دارورسانی گزینه‌ای مناسب برای رساندن ذرات دارویی به بافت‌های خلفی چشم نظیر Retinal Pigment Epithelium (RPE), Choroid و Macula می‌باشد. به علاوه اینکه دارورسانی به شیوه Suprachoroidal هیچ گونه تداخل و تعارضی با مسیرهای بینایی ایجاد نخواهد کرد.<sup>۲۱، ۲۲</sup> همچنین باید توجه داشت که فضای Suprachoroidal پتانسیل دارورسانی به صورت آهسته‌رهش را در اختیار سیستم دارورسانی قرار می‌دهد.<sup>۲۳، ۲۴</sup>

همچنین نتایج پژوهشی که توسط Oslen و همکارانشان صورت گرفت نشانگر بروز پاسخ ایمنولوژیک متفاوت بدن در برابر تزریق Suprachoroidal داروی Bevacizumab نسبت به تزریق Intravitreal این دارو بود، به طوری که احتمال بروز واکنش‌های گرانولوماتوز در تزریق Intravitreal وجود دارد، در حالی که در دارورسانی Suprachoroidal عمدتاً هیچ گونه التهاب و یا تحریک چشمی مشاهده نمی‌گردد.<sup>۲۵</sup>

سیستم‌های دارورسانی، مانند نانوذرات، استفاده می‌شوند را می‌توان بر دو اساس طبیعی/سنتزی و زیست تجزیه پذیر/زیست تجزیه ناپذیر تقسیم‌بندی نمود. سلولز، ژلاتین، پلوان، کیتوزان، آلژینات و گلیادین مثال‌هایی از پلیمرهای طبیعی، زیست‌تجزیه‌پذیر و زیست‌سازگارند.

باید توجه داشت که می‌توان پلیمرهایی با ترکیب شیمیایی مشخص را به صورت سنتزی تهیه نمود که در این صورت خصوصیات فیزیکی پلیمر مانند سرعت تجزیه، محلولیت و نفوذپذیری قابل پیش‌بینی می‌باشد و بدین ترتیب می‌توان گفت «طراحی پلیمرهای سنتتیک» برای اهداف مشخص نظیر کنترل سرعت انحلال، نفوذپذیری، تجزیه‌پذیری و همچنین به منظور هدفمندسازی دارورسانی انتخاب مناسب‌تری می‌باشد.<sup>۳۰</sup> Poly(lactic Acid) (PLA)، Poly(lactic-co-Glycolic Acid) (PLGA)، پلی‌انیدرید، کاپروبولاکتون (PECL) و پلی‌فسفاژن نمونه‌هایی از پلیمرهای سنتزی زیست‌تجزیه‌پذیر می‌باشند که در ساخت نانوذرات مورد استفاده قرار می‌گیرند.

نکته مهم در مورد پلیمرهایی که قرار است به صورت تزریقی استفاده شده و یا در بدن کاشته شوند (ایمپلنت)، زیست‌تجزیه‌پذیری و زیست‌سازگار بودن آنها است. پلیمرهای زیست‌تجزیه‌پذیر به پلیمرهایی گفته می‌شود که پس از تجزیه محصولاتی تولیدکنند که از نظر فیزیولوژیک خنثی بوده و از بدن دفع شوند. همچنین پلیمرهای زیست‌سازگار به آن دسته از پلیمرها اطلاق می‌شود که منجر به بروز واکنش‌های ایمنی و التهاب نمی‌شوند، به مدت کافی برای اعمال اثر خود پایدارند و در بدن به طور کامل متابولیزه می‌شوند.<sup>۳۱</sup>

پلیمرهای زیست‌تجزیه‌ناپذیر ممکن است در ساخت برخی نانوذرات به منظور کنترل دارورسانی و یا تصویربرداری تشخیصی مورد استفاده قرار گیرند، برای نمونه از این پلیمرها می‌توان به پلی‌متیل متاکریلات و پلی‌استیرن اشاره کرد که به ترتیب به منظور دارورسانی کنترل شده و تصویربرداری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در ادامه به بررسی برخی سامانه‌های دارورسانی پلیمری با ابعاد نانو خواهیم پرداخت.<sup>۳۲</sup>

نانوسفر: نانوسفرها پراکندگی‌های کلوییدی با سایز کمتر از ۱ μm هستند. این سیستم‌ها در واقع متشکل از ماتریکس پلیمری جامد می‌باشند که مولکول‌های دارو در این ماتریکس پراکنده شده‌اند.

«انتقال با واسطه گیرنده» شامل برداشت نانوذرات از طریق گیرنده‌های سطحی اختصاص یافته در غشای پلاسمایی می‌باشد که در طراحی نانوذرات با هدف‌گیری اختصاصی، از این موضوع بهره‌گیری می‌شود. نانوذرات بیشتر از طریق اندوسیتوز به سلول‌ها وارد می‌شوند.<sup>۳۷</sup>

مشاهده شده است که با افزایش سایز ذرات دارویی، علاوه بر القای اندوسیتوز و افزایش برداشت سلولی، غلظت کل داروی آزاد شده در سلول نیز افزایش خواهد یافت. مفهوم آن را می‌توان اینگونه توجیه نمود که با افزایش سایز ذرات دارویی میزان داروی قرار گرفته در سطح، که به راحتی در اختیار سلول قرار می‌گیرد، نیز دچار افزایش خواهد شد.

محافظت در برابر پمپ‌های غشایی بیرون‌ران: پمپ‌های داخل غشایی مانند p-گلیکوپروتئین‌ها و پروتئین‌های مقاومت چندگانه دارویی (MRPs) در سطح سلول‌ها قرار گرفته و به طور فعال موجب بیرون راندن مواد خارجی از جمله داروها می‌گردند (شکل ۲). این پمپ‌ها برداشت سلولی را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهند، اما نانوذرات قادر به محافظت داروی محبوس شده در برابر این پمپ‌ها می‌باشند.<sup>۳۸</sup>

دارورسانی هدفمند: با هدفمند کردن دارورسانی می‌توان انتظار تجمع قسمت عمده دارو در بافت/ارگان خاصی را داشته و در عین حال از پراکندگی ذرات دارویی در همه بخش‌های بدن جلوگیری به عمل خواهد آمد و در پی آن افزایش اثرات دارویی، کاهش اثرات جانبی، پاک‌سازی کندتر دارو از بدن و افزایش فواصل بین تجویزها حاصل می‌گردد.

متداول‌ترین سبک دارورسانی هدفمند به صورت هدف‌گیری اختصاصی یک سلول یا بافت به واسطه ایجاد لیگاندهایی بین ذرات دارویی و گیرنده‌های اختصاصی بافت یا سلول مورد نظر می‌باشد.<sup>۳۹</sup>

سامانه‌های دارورسانی پلیمری: به صورت ایده‌آل مواد فعال بیولوژیک می‌بایست در نانوذراتی احتباس یابند که از پلیمرهایی با خصوصیات فیزیکوشیمیایی مشخص تهیه شده‌اند. به این ترتیب این پلیمرها از یک سو باعث محافظت ترکیب فعال دارویی شده و از سوی دیگر امکان هدفمندسازی دارورسانی و آزادسازی کنترل شده و قابل پیش‌بینی دارو را پس از تجویز، چه به صورت موضعی و چه به صورت سیستمیک فراهم می‌آورند. پلیمرهایی که در ساخت

در تهیه نانوسفرها می‌توان از پلیمرهای مختلفی همچون Poly (alkyl cyanoacrylate) (PACA)، PLA، Polyglycolic acid (PGA) و PLGA بهره گرفت.

آزادسازی ترکیب دارویی از این نانوذرات از طریق انتشار از خلال ماتریکس پلیمری یا تجزیه ماتریکس، در موارد استفاده از پلیمرهای زیست تجزیه پذیر، و یا هر دوی این مکانیسم‌ها صورت می‌گیرد.

نانوکپسول: نانوکپسول به ذراتی اطلاق می‌شود که دارای پوششی از پلیمر در اطراف هسته لیپوفیل یا هیدروفیل خود می‌باشند. بدین ترتیب نانوکپسول‌ها به‌عنوان مخزن عمل کرده و انتشار داروی هیدروفیل یا هیدروفوب به وسیله پوشش پلیمری کنترل می‌گردد.

میسل‌های پلیمری: میسل‌های پلیمری سیستم‌های خودتجمعی و کروی متشکل از کوپلیمرهای قطعه‌ای در محیط هیدروفیل هستند که می‌توان از آنها جهت انحلال، انتقال هدفمند و آزادسازی کنترل شده داروهای هیدروفوب استفاده کرد.<sup>۳۳</sup>

میسل‌های پلیمری به علت توانایی حمل کردن مولکول‌های هیدروفوب، پایداری مناسب ترمودینامیکی در فاز محلول، امکان آزادسازی طولانی مدت دارو و ممانعت از حذف سریع به وسیله سیستم رتیکولاندوتلیال (RES) در داروسازی مورد توجه قرار گرفته‌اند.

استفاده از بسیاری داروها همواره تحت تأثیر دو فاکتور محلولیت در آب پایین و سمیت بالا با محدودیت‌های بسیاری روبه‌رو خواهد بود که یکی از دلایل سمیت داروها، توزیع غیراختصاصی ذرات دارویی در تمام بدن می‌باشد. از طرفی نیز فرآیند کلیرانس دارو با پاکسازی ذرات دارویی، موجب افزایش نیاز به تکرار دوزهای تجویزی خواهد شد که تجویزهای مکرر دارو با عوارضی همچون کاهش پذیرش بیمار، افزایش اثرات جانبی و افزایش ریسک مقاومت به دارو همراه خواهد بود. بر همین اساس نیز یکی از چالش‌های همیشگی علم فارماسیوتیکس، دستیابی به فرمولاسیون‌هایی با الگوی رهاسازی کنترل شده بوده است. میسل‌های پلیمری به خاطر مزایای خاص خود نظیر محلولیت بالا و گردش طولانی مدت دارو در خون، حاملین ایده‌آلی جهت داروهای کم‌محلول در آب محسوب می‌گردند.<sup>۳۴</sup> ویژگی قابل توجه دیگر میسل‌های پلیمری را می‌توان اثر Enhanced permeability and retention (EPR) که تحت عنوان

هدفمندسازی غیرفعال نیز شناخته می‌شود، دانست.<sup>۳۵</sup>

پلیمروزوم: وزیکول‌های متشکل از کوپلیمرهای قطعه‌ای می‌باشند که در تهیه نانوذرات به کار می‌روند. از جمله کوپلیمرهای به کار رفته در ساختارهای پلیمروزومی می‌توان به پلی اتیلن اکساید- بلاک- پلی اتیل اتیلن (PEO-b-PEE) و پلی اتیلن اکساید- بلاک- پلی بوتادی ان (PEO-b-PBO) اشاره نمود. سایز این ذرات از چند nm ۱۰ تا چند  $\mu\text{m}$  ۱۰ متفاوت است.

باید توجه داشت که گرچه میسل‌های پلیمری تاکنون به عنوان حامل دارورسانی سیستمیک و موضعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اما در مقایسه با پلیمروزوم‌ها دارای یک سری محدودیت‌ها می‌باشند که از جمله آنها می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود:

میسل‌ها در محیط‌های آبی تنها قادر به محبوس کردن ترکیبات هیدروفوب می‌باشند. در مقایسه با میسل‌ها، پلیمروزوم‌ها به‌طور همزمان قادر به محبوس‌سازی ترکیبات هیدروفیل در محیط‌های آبی داخل و ترکیبات هیدروفوب در غشاء دو لایه ضخیم خود می‌باشند.

می‌توان با اتصال لیگاندهای مختلف مانند آنتی‌بادی به سطح خارجی پلیمروزوم، از این حامل‌ها برای دارورسانی هدفمند استفاده نمود.

سامانه‌های دارورسانی دندریمری و پلیمرهای شاخه‌دار: پلیمرهای دندریتیک پلیمرهای درخت‌سانی هستند که بر پایه ساختار شاخه‌ای‌شان به دو نوع کامل منشعب (Dendrimers) و نیمه منشعب Hyperbranched Polymer (HBP) تقسیم‌بندی می‌گردند. پلیمرهای دندریتیک شامل یک هسته مرکزی چند عاملی، واحدهای شاخه‌ای (نسل یا G) و گروه‌های عاملی گوناگون در بخش سطحی می‌باشند و در کل دارای اندازه‌ای برابر با ۱۰۰-۱ nm می‌باشند.<sup>۳۶،۳۷،۳۸</sup>

در مقایسه پلیمرهای دندریتیک و پلیمرهای خطی می‌توان ویژگی‌های منحصر به فرد زیر را در رابطه با دندریمرها برشمرد:

دندریمرها دارای ساختارهای کنترل شده با تعداد مشخصی از گروه‌های عاملی در یک مولکول می‌باشند.

سیستم‌های همگون و تک‌سایز هستند. دانسیته بالایی از گروه‌های عاملی داشته و محلول در آب هستند. امکان اتصال گروه‌های عاملی به این ساختارها وجود دارد. به سهولت می‌توان سایز، بار، نوع و تعداد گروه‌های عاملی را در آنها تغییر داد. دندریمرها به‌منظور ایجاد عملکردهای متعدد در سیستم بیولوژیک می‌توانند مولکول‌های دارو،

اتصال با سلول و فرآیند اندوسیتوز ضروری می‌باشد. همچنین می‌توان با افزودن سیکلودسکترین‌ها، فلوروفورهای هیدروفوب و یا گلوتامیک اسید بر روی سطح دندریمر به افزایش کارایی Transfection کمک نمود.<sup>۳۹</sup>

سامانه‌های دارورسانی لیپوزومی: لیپوزوم‌ها و زیکول‌های کروی متشکل از دولایه‌های فسفولیپیدی هستند که فضاهای هیدروفیل را احاطه می‌نمایند و اندازه آنها از ۲۵ nm تا چندین میکرون متغیر می‌باشد.

لیپوزوم‌ها بر حسب اندازه و تعداد دولایه‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از:

وزیکول‌های چند لایه (Multilamellar vesicles)، وزیکول‌های تک‌لایه‌ای بزرگ (Large unilamellar vesicles)، وزیکول‌های تک‌لایه‌ای کوچک (Small unilamellar vesicles). لیپوزوم‌ها بر اساس بار سطحی (پتانسیل زتا) نیز به انواع کاتیونی، خنثی و آنیونی تقسیم‌بندی می‌شوند. علاوه بر این، لیپوزوم‌ها را می‌توان با ویژگی‌های خاص مثل طولانی بودن مدت زمان حضور در گردش خون، هدف‌گیری به سلولی خاص، حساسیت به pH و همچنین حساسیت به دما طراحی کرد. این نوع لیپوزوم‌ها با انتخاب اجزای لیپیدی مناسب و یا اصطلاحات مناسب روی سطح لیپوزوم‌ها قابل تهیه هستند.

بررسی‌های انجام شده در دهه‌های اخیر بر روی لیپوزوم‌ها سبب شده که امروزه به عنوان سامانه‌های دارورسانی مؤثر و مناسب جایگاه ویژه‌ای پیدا نمایند. عدم سمیت، زیست تجزیه‌پذیری و ایمنوزیستیته پایین سبب شده که لیپوزوم‌ها در زمینه‌های مختلف درمانی مورد توجه قرار گیرند.<sup>۴۰-۴۲</sup>

رویکردهای نانوتکنولوژی در عرصه چشم پزشکی: چنانچه از دریچه پزشکی به علم نانو نگاه شود، تعریف زیر قابل‌ارایه خواهد بود: «به کارگیری تجهیزات و دانش مولکولی در ابعاد نانو در راستای تشخیص، پیشگیری و درمان بیماری‌ها با هدف ارتقاء بهداشت و سلامت».

مهم‌ترین و اصلی‌ترین استراتژی نانوداروها، که شامل دو جزء ماده مؤثره دارویی و حامل می‌باشند، ارتقاء بعد فارماسیوتیکال و بهبود عملکرد سیستم‌های دارورسانی می‌باشد.

هنگامی که از سیستم دارورسانی صحبت می‌شود، منظور فراتر از

لیگاندهای هدف‌گیری و عوامل تصویربرداری را در یک مولکول حمل‌کنند. به دلیل اینکه هیچ نقطه تمرکز خاصی برای رشد مولکولی در HBP وجود ندارد غیریکنواختی در این ساختارها زیاد به چشم می‌خورد و در مواردی که لزومی به استفاده از ساختارهای کامل وجود ندارد، می‌توان HBP را جایگزین ارزان‌قیمت دندریمر دانست.

ژن‌درمانی به واسطه دندریمرها: موفقیت ژن‌درمانی بنا به کارایی حامل ژن رسان در محافظت از سیستم بیان ژن از تجزیه زود هنگام در محیط بیولوژیک خارج سلولی و همچنین رهش موفق ژن در سلول هدف، تعیین می‌شود. پلیمرها و لیپیدهای کاتیونی متعددی برای ترانسفکت کردن برون‌تی سلول‌ها به کار رفته است ولی استفاده از آنها به دلیل محلولیت در آب پایین، کارایی پایین Transfection و سمیت سلولی محدود شده است.

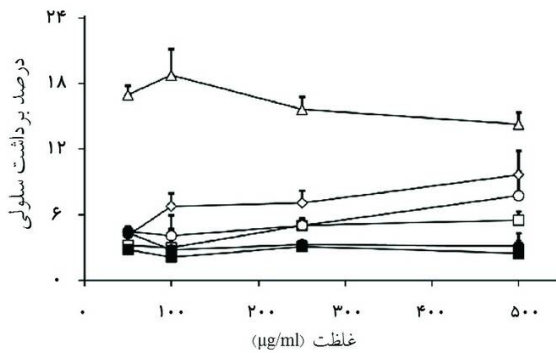
دندریمرهای کاتیونی Poly (amido amine) (PAMAM) با انتهای NH<sub>2</sub> توانایی ذاتی برای همراه نمودن، متراکم کردن و انتقال مؤثر DNA را به طیف وسیعی از انواع سلول‌ها بدون ایجاد سمیت سلولی قابل توجه دارا می‌باشند. این کمپلکس‌ها، دندریپلکس نامیده می‌شوند.

تشکیل کمپلکس و کارایی Transfection بر اساس برخی فاکتورها نظیر نسبت مولی DNA / Dendrimer، اندازه کمپلکس، تعداد نسل‌ها (G) و غلظت دندریمر تعیین خواهد شد.

تهیه کمپلکس‌های دندریمر PAMAM با انواع مختلفی از اسیدهای نوکلئیک شامل اولیگونوکلوئوتیدهای تک‌رشته‌ای کوتاه، پلاسمید حلقوی، RNA خطی و سائزهای مختلفی از DNA دو رشته‌ای گزارش شده است.

به‌طور کلی هرچه نوکلئیک اسید بزرگتر باشد، غلظت کمتری از دندریمر برای تولید کمپلکس‌های با دانسیته بالا مورد نیاز است. نشان داده شده که میانگین اندازه کمپلکس‌های Dendrimer-DNA کمتر از ۲۰۰ nm بوده و در نسبت‌های مختلف DNA / Dendrimer، کمپلکس حاصل تک‌پراکنش می‌باشد.

مطالعات مختلف ثابت کرده است که با افزایش نسبت دندریمر، اندازه ذرات متراکم شده کاهش یافته و کارایی Transfection به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و همچنین در مطالعات اخیر ثابت شده که دندریپلکس‌هایی با نسبت اندازه / بار الکتریکی مناسب (اندازه کوچک کمپلکس، قطر کمتر از ۱۵۰ nm و بار سطحی مثبت) برای



for N = 4. Key: Δ: 20 nm, ◇: 100 nm, □: 200 nm, ○: 500 nm, ■: 1000 nm, ●: 2000 nm.

نمودار ۱: افزایش برداشت سلول در اثر کاهش اندازه ذره‌ای

سرعت ته‌نشینی پایین: در رابطه با سوسپانسیون‌ها، سیستم‌های دارویی پراکنده، در صورت قرارگیری در شرایط یکسان از نظر بستر دارویی با افزایش سایز ذره‌ای، افزایش سرعت ته‌نشینی رخ خواهد داد. بر همین اساس می‌توانیم انتظار داشته باشیم که ذرات دارویی در نانو سوسپانسیون‌ها بتوانند سرعت ته‌نشینی بسیار پایینی را فراهم کنند که این مسأله از دو جهت حایز اهمیت خواهد بود:

نانوسوسپانسیون‌ها توانایی حفظ یکنواختی پراکندگی ذرات خود را به مدت بیشتری دارا هستند و می‌توان انتظار داشت دوزاژ این سوسپانسیون‌ها دقیق‌تر انجام گیرد.

به واسطه بقای طولانی‌مدت پراکندگی ذرات در نانو سوسپانسیون‌ها می‌توان انتظار داشت که این ذرات در محیط درون تن برخوردی کمتری با سلول‌های تصفیه‌کننده داشته باشند، بنابراین ماندگاری بیشتری نیز در محیط بیولوژیک خواهند داشت. در نمودار ۲ که حاصل از پژوهش صورت گرفته توسط Sakurai و همکارانشان می‌باشد، می‌توان تأثیر اندازه ذره‌ای نانوذرات را بر روی ماندگاری آنها در بافت زجاجیه مشاهده نمود.<sup>۲۴</sup>

افزایش برخوردهای ذره‌ای: برای ذرات در فاز مایع نوعی تحرک تحت عنوان حرکات براونی، حرکت تصادفی ذرات تحت تأثیر نوسانات دمایی، مفروض است. انتظار می‌رود که با افزایش اندازه ذره‌ای حرکات براونی ذرات دچار کاهش شود. از طرفی در سیستم‌های دارورسانی هدفمند به وقوع برخورد میان ذرات دارویی و

استفاده از یک دارو به تنهایی می‌باشد و در این سیستم‌ها حاملی مطرح است که توانایی رساندن ماده مؤثره مورد نظر را به صورتی دقیق و اختصاصی به بافت/ ارگانی معین دارا می‌باشد.

می‌توان دیدگاه کلی سیستم‌های دارورسانی را در سه هدف خلاصه نمود:

کنترل الگوی رهش ماده مؤثره، دارورسانی اختصاصی، دارورسانی به بافت‌ها و بخش‌هایی از بدن که به واسطه فرمولاسیون‌های رایج امکان‌پذیر نمی‌باشد.

همان‌گونه که قبلاً نیز اشاره شد، دارورسانی چشمی با محدودیت‌هایی ناشی از وضعیت خاص آناتومیک و فیزیولوژیک چشم مواجه می‌باشد.

از جمله فاکتورهای دخیل در ناکارآمد ساختن درمان‌های چشمی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

میزان عبور اندک دارو از خلال سدها و موانع بافتی چشم، ماندگاری کوتاه دارو در فضای چشمی به دلیل پاکسازی سریع دارو توسط مایعات چشمی، شسته شدن دارو توسط سیستم اشکی، بروز عوارض سیستمیک.

در حال حاضر می‌توان مؤثرترین شیوه دارورسانی چشمی را روش تزریقی دانست که متأسفانه روشی تهاجمی محسوب شده که علاوه بر کاهش پذیرش بیمار، موجب القاء عوارض وابسته به تزریق نظیر خون‌ریزی خواهد شد.

از این‌روی برای برداشتن گامی مؤثر در جهت افزایش کارایی دارورسانی چشمی، باید بتوان بر یک یا بیش از یکی از موانع و محدودیت‌های یاد شده پیروز شد.

ویژگی‌های قابل توجه نانو سیستم‌ها:

افزایش برداشت سلولی: ذرات در ابعاد نانو، نانوداروها، دارای اندازه‌ای کمتر از سلول‌های پستانداران بوده و در حقیقت با ارگانل‌های داخل سلولی پستانداران هم‌مقیاس هستند. بنابراین می‌توان انتظار داشت فرآیندها و برخوردهای درون تن بین نانوذرات دارویی و سلول‌ها بسیار دقیق‌تر و مؤثر رخ دهد که یکی از مزایای این برخوردهای مناسب و مؤثر، افزایش برداشت ذرات توسط سلول‌ها می‌باشد. نمودار ۱ که نتایج پژوهشی است که توسط Aukunaru و همکارانشان صورت گرفته، حاکی از رابطه‌ای معکوس میان اندازه ذره‌ای و میزان برداشت سلولی ذرات می‌باشد.<sup>۲۳</sup>



موجب کند شدن رهش دارو می‌گردند، اشاره نمود.

Enhanced Permeability and Retention (EPR) effect : که تا

پیش از این فقط در بافت‌های توموری شناسایی شده بود، بیان می‌دارد که نفوذ ذرات دارویی به بافت‌های سرطانی یک نفوذ افزایش یافته می‌باشد و در عین حال پاک‌سازی دارو از این بافت‌ها یک پاک‌سازی تقلیل یافته است.

اثر EPR را می‌توان بدین‌گونه توجیه نمود:

به دلیل تکثیر سلولی بالا و همچنین رگ‌زایی در بافت‌های توموری، شکل‌گیری ساختار این بافت‌ها به خوبی صورت نمی‌گیرد، به طوری که سدها و موانع بافتی فاقد عملکرد صحیح فیزیولوژیک می‌باشند، تا جایی که عروق بافت‌های سرطانی را عروق نشت‌کننده گویند. بدین واسطه ذراتی که در بافت‌های سالم توان خروج از عروق را ندارند، در عروق بافت‌های توموری این اجازه را خواهند یافت.

به واسطه عملکرد معیوب سیستم لنفاوی در بافت‌های توموری، کاهش پاک‌سازی این بافت‌ها از مواد زاید را خواهیم داشت. بنابراین ذرات دارویی راه یافته به بافت‌های توموری به میزان کمتری، نسبت به بافت‌های سالم، پاک‌سازی می‌گردند.

در همین راستا نظریه‌ای بیان می‌دارد، از آنجا که عروق خونی می‌توانند در بیماری‌های التهابی و آنژیوژنیک نظیر CNV و PDR حالت نشت‌کننده بیابند پس محتمل است که در این وضعیت‌ها نیز شاهد اثر EPR در بافت چشم باشیم.

در سال‌های اخیر پیروی نانو ذرات از مکانیسم EPR مورد تأیید واقع گشته، به طوری که این اثر در رابطه با برخی مواد نظیر ایمونوگلوبولین‌ها، میسل‌ها، لیپوزوم‌ها، نانو ذرات لیپیدی و کمپلکس‌های DNA-polymer مشاهده شده است.<sup>۴۶</sup>

همچنین در پژوهشی که توسط Singh صورت گرفت نفوذ خارج عروقی ذرات دارو در یک مدل حیوانی بیماری CNV مشاهده گردید، در حالی که هیچ نفوذ خارج عروقی در چشم سالم حیوان مشاهده نشده که مکانیسم توجیه‌کننده را اثر EPR بیان نمودند.<sup>۴۷</sup>

مطالعات اخیر صورت گرفته توسط Mohammadpour و همکارانشان در رابطه با بیماری CNV مبین قابلیت‌های نانو ذرات سیلیکات در درمان این بیماری می‌باشد، به طوری که پیش‌بینی می‌شود نانو ذرات سیلیکات در ابعاد ۲۰-۳۰ nm می‌تواند به درون

گیرنده آنها در سطوح سلولی نیاز است، پس می‌توان انتظار داشت که نانوداروها در دارورسانی هدفمند با مکانیسم افزایش بر خورد‌های دارو-گیرنده بتوانند عملکرد مؤثرتری داشته باشند.

دستیابی به فرمولاسیون‌های آهسته رهش: همان‌طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، فرمولاسیون‌هایی که توانایی آزادسازی دارو به مدت طولانی را در فضای چشمی داشته باشند، همواره مطلوب و مورد توجه واقع خواهند شد زیرا به واسطه استفاده از فرمولاسیون‌های آهسته رهش در درمان‌های چشمی می‌توان امیدوار بود که:

آزادسازی ممتد دارو در فضای چشم تا حدودی بتواند فراهمی زیستی اندک داروها در این ارگان را جبران نماید.

نیاز به تجویزهای مکرر دارو رفع گردد که به ویژه در مورد داروهای تزریقی، روش تهاجمی، و همچنین داروهایی که در درمان بیماری‌های مزمن همچون استحال ماکولا و رتینوپاتی دیابتی کاربرد دارند، حایز اهمیت می‌باشد به واسطه کاهش دفعات تجویز، اثرات جانبی دارو کاهش یابد.

پژوهش‌های انجام گرفته در رابطه با الگوی رهش داروها حاکی از آن است که ذرات دارویی با سایز بزرگتر برای تهیه سیستم‌های آهسته رهش گزینه مناسب‌تری می‌باشند و حتی در تهیه سیستم‌های آهسته رهش، تا جایی که ورود ذره به سلول دچار مشکل نشود، می‌توان سایز ذره را هرچه بزرگتر انتخاب نمود زیرا در مورد داروهایی که در ساختار آنها هیچ گونه پلیمر و یا حاملی به کار نرفته باشد، الگوی رهش دارو تنها تحت تأثیر میزان داروی قرار گرفته بر روی سطح ذره می‌باشد که در مجاورت حلال قرار خواهد گرفت. در پژوهش Durairaj بر روی داروی Diclofenac صورت گرفت؛ بدین ترتیب که نیمه عمر دو فرم محلول نمکی و سوسپانسیون دارو، با اندازه ذره‌ای ۵ μm، در بافت زجاجیه چشم خرگوش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌طور شگفت‌انگیزی نشان داد که نیمه عمر سوسپانسیون مورد آزمایش به واسطه داشتن ذرات بزرگتر و همچنین نیاز به فرایند انحلال نسبت به فرم محلول که نیازی به انحلال ندارد، به ۲۴ روز افزایش یافت و این در حالی است که نیمه عمر فرم محلول دارو تنها برابر با ۲/۹ ساعت می‌باشد.<sup>۴۵</sup>

از دیگر روش‌های تهیه فرمولاسیون‌های آهسته رهش می‌توان به پوشش دادن سطح ذرات به کمک پلیمرهایی که قابلیت رهاسازی تدریجی دارو را دارند و یا اتصال ذرات دارویی به حاملینی که

دارو در سطح درمانی مجبور به کاهش فواصل تجویز خواهیم بود که به دنبال آن می‌توان انتظار افزایش اثرات جانبی دارو را داشت. با این اوصاف، می‌توان انتظار داشت سیستم‌های دارورسانی که موجب افزایش زمان ماندگاری دارو در چشم می‌شوند سبب بهبود کارایی دارورسانی چشمی گردند. از جمله سیستم‌های دارورسانی با استراتژی یاد شده می‌توان به نانوداروهای مخاط چسب و لنزهای آغشته به دارو اشاره نمود. در ادامه مروری خواهیم داشت به برخی فرمولاسیون‌های موفق از نانو سیستم‌ها.

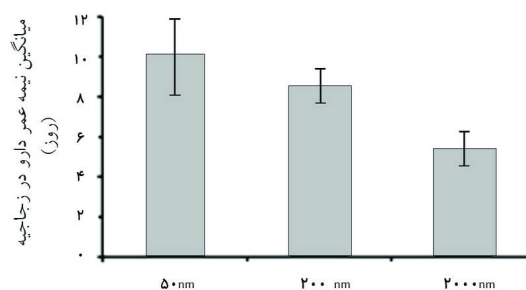
Amikacin آنتی‌بیوتیکی است که در عفونت‌های چشمی دارای اندیکاسیون می‌باشد. Losa فرمولاسیونی شامل Amikacin sulphate (ماده مؤثره) Polybutylcyanoacrylate (PBCA)-nanoparticles به‌عنوان حامل و Dexteran 7000 به‌عنوان Stabiliser تهیه کرد که این نانو سیستم توان افزایش غلظت داروی آزاد شده به قرنیه و همچنین مایع زلالیه را دارا می‌باشد.<sup>۵۲</sup>

Flurbiprofen دارویی است که در التهابات چشمی به صورت موضعی تجویز می‌گردد، اما متأسفانه فرمولاسیون‌های رایج این دارو قادر به ایجاد غلظت درمانی مناسب نبوده، از این رو دارو را به صورت نانو ذرات Flurbiprofen-PLGA فرموله کرده‌اند که فرمولاسیون موفق‌تری بوده و قادر به ایجاد اثرات درمانی مطلوب بوده و در عین حال موجب بروز اثرات جانبی اندک می‌گردد.<sup>۵۳</sup>

Gatifloxacin از فلوروکینولون‌های نسل چهارم می‌باشد که در کراتیت‌های میکروبی دارای اندیکاسیون می‌باشد که متأسفانه فرمولاسیون‌های موضعی رایج این دارو فاقد نفوذپذیری مناسب به بافت چشم می‌باشند.

Motwani و همکارانشان با استفاده از نانو ذرات سدیم آلژینات (پلی‌ساکاریدی خطی است که در صورت پوشش داده شدن با کیتوزان قادر به ایجاد سیستم‌های آهسته رهش می‌باشد) و کیتوزان فرمولاسیونی به صورت Gatifloxacin-Cs/sodium alginate سنتز کرد که می‌توان امیدوار بود این سیستم سبب افزایش فراهمی زیستی داروی Gatifloxacin گردد.<sup>۵۴</sup>

Ceftazidime از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر در برابر پاتوژن سودوموناس آیروزنوزا می‌باشد که به صورت موضعی در درمان کراتیت‌های سودومونایی ناشی از لنزهای تماسی دارای اندیکاسیون می‌باشد. به دلیل فراهمی زیستی پایین این فرم از دارو، تنظیم



نمودار ۲: تأثیر اندازه ذره‌ای بر روی نیمه عمر بیولوژیک ذرات دارو در بافت زجاجیه

قرنیه نفوذ کرده و اثرات آنتی‌آزئوژنیک قابل توجهی را در رابطه با عروق جدید تشکیل شده در قرنیه نشان دهند.<sup>۴۸-۵۰</sup>

قابلیت‌های چندگانه نانوداروها: تا پیش از این جمع‌آوری چندین ویژگی در قالب یک فرمولاسیون، مقوله‌ای دور از ذهن محسوب می‌شد. در حالی که با دستیابی به نانو سیستم‌ها، امکان گنجانیدن ویژگی‌های مختلف در یک فرمولاسیون دارویی به وجود آمده است. به طور مثال Microbubble هایی طراحی شده‌اند که هم کاربرد تشخیصی دارند و هم کاربرد درمانی. به عنوان مثالی دیگر در این زمینه می‌توان به نانو ذرات مغناطیسی حاوی دارو اشاره نمود که هم دارای کاربرد تشخیصی‌اند و هم دارای کاربرد درمانی. همچنین در پژوهشی که توسط Durairaj و همکاران صورت گرفت فرمولاسیون دندریتیکی از داروی Gatifloxacin سنتز شد که سه ویژگی افزایش محلولیت، افزایش برداشت سلولی و رهش آهسته دارو در این نانو ذرات مشاهده گردید.<sup>۵۱</sup>

کاربرد نانوداروها در بخش قدامی چشم: شاید بتوان عمده‌ترین محدودیت پیش رو را، به‌ویژه در دارورسانی بخش قدامی چشم، ماندگاری کوتاه‌مدت ذرات دارویی در فضای چشمی دانست به طوری که به سبب همین موضوع فراهمی زیستی قطره‌های چشمی (متداول‌ترین فرمولاسیون چشمی) به حدود ۵٪ محدود گشته است. از جمله فاکتورهای کاهش ماندگاری دارو می‌توان به کوچک بودن فضای چشم، تولید و خروج مداوم اشک، پلک زدن و خروج محلول دارویی از چشم اشاره نمود. از این روی به‌منظور نگهداری غلظت

Timolol نیز از جمله داروهای مؤثر در درمان بیماری گلوکوم می‌باشد که در قالب فرمولاسیون‌های موضعی رایج قادر به ایجاد غلظت‌های درمانی مناسب در فضای چشم نمی‌باشد. Attama و همکاران با استفاده از حامل‌های لیپیدی موفق به سنتز فرمول Timolol-phospholipid شد که این نانوسیستم موجب افزایش طول اثر و همچنین میزان نفوذ دارو به بافت چشمی گشته است.<sup>۵۹</sup>

از دیگر فرمولاسیون‌های موفق این دارو می‌توان به نانوذرات Timolol- CS-HA اشاره نمود که در مطالعات انجام شده توانایی کاهش فشار داخل چشم را به طور قابل توجهی از خود بروز داده است.

Cyclosporine A (CsA) داروی سرکوبگر سیستم ایمنی بوده که در موارد پیوند قرنیه به منظور جلوگیری از پس زدن پیوند دارای اندیکاسیون می‌باشد. در سال‌های گذشته به دلیل عدم توانایی ایجاد سطوح درمانی به وسیله فرمولاسیون‌های موضعی از این دارو مجبور به تجویز سیستمیک آن بودند که مسلماً به دنبال تجویز سیستمیک، بروز عوارض جانبی این دارو نظیر سمیت کلیوی، سمیت کبدی و پرفشاری خون دور از انتظار نخواهد بود. به تازگی با پیشرفت علم فارماسیوتیکس و دستیابی به عرصه نانو، فرم‌های موضعی از داروی CsA فرموله شده که هم موجب بهبود کارایی دارو شده و هم می‌توان انتظار کاهش میزان اثرات جانبی را داشت.

CsA-CS نانوسیستمی است که توسط De Campos و همکاران سنتز شد. این فرمولاسیون که حاصل استفاده از کیتوزان به‌عنوان حامل است، توانایی آزادسازی دارو به مدت ۴۸ ساعت را دارا می‌باشد.<sup>۶۰</sup>

همچنین در مطالعه Yenice و همکاران فرمولاسیونی به صورت نانوسفرهای CsA-HA-PECL سنتز شد که توانایی ایجاد غلظت‌های ۱۰-۱۵ برابری از داروی CsA را نسبت به فرمولاسیون‌های معمول این دارو دارا می‌باشد.<sup>۶۱</sup> نانوذرات HA-CS فرمولاسیونی بر پایه کیتوزان و هیالورونیک اسید است که توسط de la Fuente و همکاران سنتز شده و توانایی محصورسازی داروهای هیدروفوبی نظیر CsA را دارا می‌باشد.<sup>۶۲</sup> سه فرمولاسیون CsA-PLGA، CsA-PLGA- Bravo-Osuna و Carbpol- PLGA-Eudragit نیز توسط Bravo-Osuna و همکاران سنتز شد. نانوذرات پوشش داده شده با Carbpol دارای بار سطحی منفی اند، در مقایسه با نانوذرات CsA-PLGA دارای

رژیم‌های درمانی با دفعات مصرف بالا نیاز است که البته در این صورت باز هم احتمال عدم بهبودی و پیشرفت کراتیت دور از انتظار نمی‌باشد. از این رو در سال‌های اخیر مطالعاتی بر روی نانوذرات سفنازیدیم، به منظور دستیابی به فرمولاسیون‌هایی مؤثرتر و با فراهمی زیستی بالاتر، صورت گرفته که توانایی و قابلیت این نانوذرات را در دستیابی به درمان‌های مؤثرتر مورد بررسی قرار داده‌اند.<sup>۵۵</sup>

گلوکوم را می‌توان شایع‌ترین نورپاتی دانست که حدود ۶۰ میلیون نفر از افراد جهان بدان مبتلا هستند. به منظور غلبه بر عوارض این بیماری چشمی، علاوه بر روش جراحی، می‌توان از روش‌های دارو درمانی کمک گرفت که به واسطه دارورسانی موضعی به بخش قدامی چشم موجب کاهش فشار داخل چشم می‌شوند.

Pilocarpine داروی پاراسمپاتومیمتیکی می‌باشد که در درمان گلوکوم زاویه باز دارای اندیکاسیون می‌باشد. بیماران مبتلا به این تیپ از گلوکوم برای دریافت اثر درمانی مطلوب مجبور به استفاده مکرر از قطره‌های چشمی پیلوکارپین با اثرات و عوارض جانبی مکرر هستند به منظور رفع این مشکل، سیستم‌های دارورسانی مختلفی از این دارو سنتز شده است.

Zimmer و همکاران با استفاده از نانوذرات PBCA سیستم دارورسانی با فرمولاسیون Pilocarpine-PBCA سنتز نمود که در مقایسه با محلول‌های چشمی توانایی کاهش فشار داخل چشم را به طور مؤثرتری دارا بود.<sup>۵۶</sup>

Pilocarpine-CS/ Carbpol سیستم دارورسانی دیگری است که در آن نانو ذرات پیلوکارپین در پلیمری متشکل از کیتوزان (CS) و Carbpol قرار داده شده که توانایی آزادسازی دارو به مدت ۲۴ ساعت را دارا می‌باشد.<sup>۵۷</sup>

Epinephrine نیز داروی دیگری است که با مکانیسم کاهش فشار داخل چشم به جلوگیری از عوارض بیماری گلوکوم کمک می‌نماید. با استفاده از نانوذرات Poly(N-isopropylacrylamide) سیستم دارورسانی از داروی Epinephrine سنتز شده است.

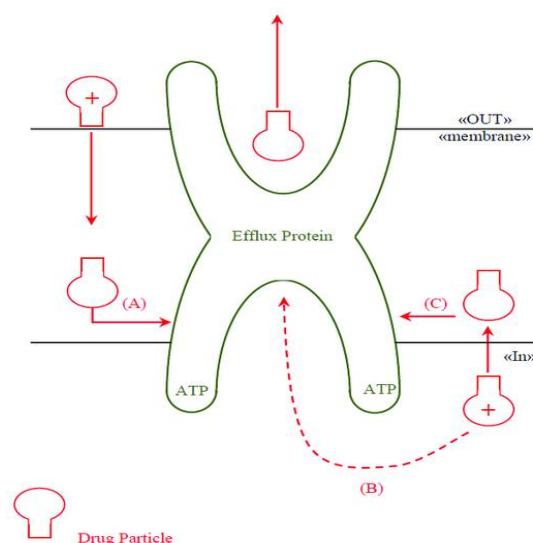
این نانوسیستم دارای عملکرد وابسته به دما می‌باشد، با رسیدن به دمای ۳۲°C این سیستم دچار تغییر فاز شده و آزادسازی دارو به صورت پیشرونده صورت می‌پذیرد که توانایی افزایش بازه زمانی آزادسازی دارو به شش برابر حالت معمول قطره‌های چشمی را دارا می‌باشد.<sup>۵۸</sup>

شد که به ترتیب توانایی افزایش ماندگاری دارو در فضای چشمی به میزان ۷ و ۱۲ برابر نسبت به تجویز ACV به تنهایی را دارا بودند.<sup>۶۳</sup> همچنین در مطالعه Katragadda و Majumdar و همکارانشان با تهیه پیش‌داروهای ACV-L-Serine و ACV-L-ASP به واسطه تبدیل داروی ACV به سوبسترای گیرنده‌های آمینواسیدی موجب افزایش سه و چهار برابری نفوذ دارو به بافت قرنیه شدند.<sup>۶۴ و ۶۵</sup>

جا دارد در اینجا از مکانیسمی تحت عنوان پروتئین‌های بیرون‌ران صحبت شود که از جمله فاکتورهای کاهش غلظت دارو در بافت‌های چشمی می‌باشد. این پروتئین‌ها را در بسیاری از بافت‌های بدن می‌توان یافت، به ویژه در بافت‌های سرطانی. می‌توان P-Multidrug resistance-associated proteins و glycoprotein (P-gp) (MRPs) را اصلی‌ترین Efflux protein های بافت قرنیه دانست. Efflux protein ها توانایی بیرون‌اندازی سوبسترای خود که طیف وسیعی از داروها هستند را از سه مسیر نمایش داده شده در شکل ۲ دارا می‌باشند و بدین ترتیب موجب کاهش فراهمی زیستی سوبسترای خود می‌گردند.

روشی مؤثر برای مقابله با عملکرد این پروتئین‌ها تجویز همزمان داروی مورد نظر به همراه سوبسترای دیگری از جمله سوبسترای این پروتئین می‌باشد. در پژوهشی که توسط Hariharan و همکاران صورت گرفت به کمک تجویز همزمان داروی Erythromycin به همراه Prednisolone (ساختار استروئیدی که از جمله سوبسترای P-gp و MRPs می‌باشد) موفق به افزایش چهار برابری در برداشت سلولی داروی Erythromycin گشتند.<sup>۶۶</sup> پس می‌توان انتظار داشت که در صورت تجویز همزمان داروهای سوبسترای Efflux protein و مهارکنندگان این پروتئین‌ها موجب افزایش فراهمی زیستی دارو شد.

کاربرد نانوداروها در بخش خلفی چشم: دارورسانی به بخش‌های خلفی چشم و از همه مهم‌تر بافت شبکیه، به منظور غلبه بر بیماری‌های تهدیدکننده بینایی نظیر رتینوپاتی دیابتی امری حائز اهمیت به شمار می‌آید، اما از آنجا که قرنیه سدی بسیار انتخابی در برابر ورود مولکول‌های خارجی به بافت چشم ایجاد کرده است، دارورسانی بخش‌های خلفی چشم به روش موضعی با محدودیت‌های بسیار جدی روبرو خواهد بود، به طوری که استفاده از قطره‌های چشمی در دارورسانی این ناحیه از چشم ناکارآمد به شمار می‌آید. از طرفی نیز دارورسانی سیستمیک با هدف دستیابی به بخش خلفی



شکل ۲: نمایش شماتیک عملکرد یک Efflux Protein

مسیر A: Efflux Protein ذرات دارویی را به محض ورود به غشاء جذب کرده و از غشاء خارج خواهد کرد.  
مسیر B: Efflux Protein ذرات دارویی را که در داخل سلول هستند، به خارج از غشاء بیرون خواهد راند.  
مسیر C: Efflux Protein ذرات دارویی راه یافته به داخل سلول را بار دیگر به غشاء آورده و سپس از ساختار غشاء خارج خواهد نمود.

توانایی ایجاد غلظت‌های بالاتری از داروی CsA در چشم می‌باشند. نانوذرات CsA-PLGA پوشش داده شده با Eudragit-RL که دارای بار سطحی مثبت هستند، توانایی ایجاد غلظت‌های بالاتر و همچنین ماندگاری طولانی‌تری از دارو را نسبت به دو فرمولاسیون دیگر دارا می‌باشند.<sup>۳۹</sup>

الگوی رفتاری فرمولاسیون‌های یاد شده حاکی از تداخلات قوی بین نانوذرات با بار مثبت و مخاط سطح چشم با بار منفی می‌باشد که موجب گشته نانوذرات مثبت، بیشترین ماندگاری و آزادسازی دارو را در تجویز موضعی آن از خود نشان دهند.

Acyclovir (ACV) داروی ضد ویروسی است که از محلولیت آبی و نفوذپذیری چشمی پایینی برخوردار است. در مطالعه Giannavola و همکاران نانوسیستم‌هایی با فرمولاسیون‌های ACV-PLA-PEG و ACV-PLA از این دارو سنتز

واسطه تداخلات این پلیمرها و مخاط سطح چشم می‌توان انتظار افزایش ماندگاری و آزادسازی دارو را داشت.<sup>۷۰،۳۴</sup> Brimonidine و Timolol دو دارویی هستند که با این استراتژی به صورت نانو سیستم‌هایی از دندریمرهای PAMAM G3.0-PEG-acrylate hydrogel درآمده. نانو سیستم یاد شده، که دارای بار سطحی مثبت می‌باشد، توانایی آزادسازی دارو به مدت هفت روز پس از تزریق را نشان داده است و همچنین توانسته است تأثیرات مثبتی بر روی برداشت داروها توسط سلول‌های اپیتلیال قرینه داشته باشد.<sup>۷۱،۷۲</sup>

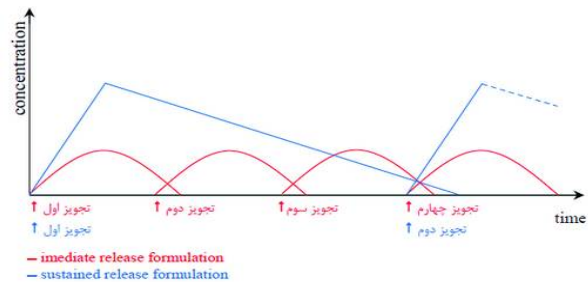
Chitosan نیز از جمله کاندیداهای مناسب به منظور ایجاد نانو سیستم‌های مخاط چسب می‌باشد. انتظار می‌رود که این پلی ساکارید طبیعی بتواند به کمک پیوندهای الکترواستاتیک و هیدروژنی چسبندگی و به دنبال آن ماندگاری و آزادسازی طولانی‌مدت دارو در فضای چشمی را سبب شود.<sup>۷۳</sup>

نانوذرات هدفمند شده: غشاء پلاسمایی سلول‌ها بر خلاف آنکه به مولکول‌های کوچک و هیدروفوب اجازه انتشار ساده را می‌دهد، در برابر مولکول‌های بزرگ و یا هیدروفیل سدی نفوذناپذیر ایجاد می‌نماید. از این رو به منظور افزایش برداشت سلولی چنین مولکول‌هایی می‌توان از مکانیسم اندوسیتوز بهره گرفت.

دستیابی به فرآیند اندوسیتوز نیازمند به کارگیری رسپتورهای غشایی سلول‌ها می‌باشد. بدین منظور با قرار دادن ساختارهایی بر روی سطح ذرات دارویی امکان شناسایی این ذرات به واسطه سلول را فراهم می‌گردد.

Transferrin و Deslorelin از جمله رسپتورهای می‌باشند که به منظور دارورسانی هدفمند در بافت چشمی شناسایی شده‌اند، به طوری که نانوذرات Polystyrene، با سایز ذره‌ای ۲۰ nm، هدفمند شده با Deslorelin و Transferrin ورود سریع‌تر و افزایش یافته‌ای به درون سلول از خود نشان می‌دهند.<sup>۷۴،۷۵</sup>

فرمولاسیون‌های آهسته رهش: بیمارانی که برای درمان نیازمند دریافت طولانی‌مدت دارو هستند، بیماری‌هایی نظیر Diabetic retinopathy و AMD، از تجویزهای مکرر دارو رنج می‌برند. در این موارد، استفاده از فرمولاسیون‌های آهسته رهش می‌تواند گزینه مناسبی در راستای کاهش تعداد دفعات تجویز دارو و بالتبع آن کاهش اثرات جانبی و افزایش پذیرش بیمار باشد (شکل ۳). در فرمولاسیون‌هایی که هدف آنها دستیابی به الگوهای آهسته رهش می‌باشد، استفاده از



شکل ۳: بررسی تعداد تجویزها در یک داروی آهسته رهش در برابر دارویی با فرمولاسیون معمول

چشم به واسطه سدهای Blood-retina و Blood-aqueous محدود می‌گردد.<sup>۶۷،۶۸</sup>

در حال حاضر موفق‌ترین استراتژی به منظور دارورسانی به بخش خلفی چشم استفاده از تزریق داخل چشمی Intravitreal، به شمار می‌آید. در این روش از بافت زجاجیه، بافت ژلاتینی فاقد سلول، به عنوان مخزنی به منظور ذخیره دارو و آزادسازی تدریجی آن به بافت‌های مجاور خود همچون شبکیه استفاده می‌گردد. تزریق‌های Intravitreal روشی تهاجمی بوده که علاوه بر کاهش همکاری بیماران با عوارضی مانند افزایش ریسک پیشرفت کاتاراکت، خونریزی زجاجیه، پارگی شبکیه و اندوفتالمی همراه خواهد بود.<sup>۶۹</sup> همچنین نگهداری غلظت دارو در سطح درمانی نیازمند به افزایش تعداد دفعات تزریق می‌باشد که مسلماً با افزایش عوارض جانبی همراه خواهد بود.

امید است که به کمک علم نانو بتوان به روش‌هایی با اثرات جانبی کمتر و ترجیحاً غیرتهاجمی، به منظور دارورسانی به بافت خلفی چشم و غلبه بر بیماری‌های این بافت دست یافت. در حال حاضر عمده تمرکز پژوهشگران بر روی کاهش دفعات تزریق دارو به داخل چشم و همچنین افزایش فراهمی زیستی این داروها می‌باشد.

نانوذرات مخاط چسب: همان‌طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، فراهمی زیستی داروهای چشمی به دلیل ماندگاری کوتاه‌مدت در فضای این ارگان، پایین می‌باشد.

از جمله رویکردهای اتخاذ شده به منظور غلبه بر این نقص، استفاده از پلیمرهای مخاط چسبی نظیر PEG و PA می‌باشد. به

به محرک بهره گرفت. در این استراتژی، ذرات دارویی در حاملی قرار داده می‌شوند که این حامل در پاسخ به یک محرک نظیر نور، دما، pH و غیره دچار تغییر ساختار شده و پس از آن محتوای دارویی خود را به محیط آزاد می‌سازد.

از آنجا که چشم‌ها در حالت عادی ارگان‌های دریافت کننده نور هستند، به نظر می‌رسد نانوسیستم‌های حساس به نور برای استفاده در بافت‌های چشمی انتخاب مناسبی باشند.

نوع خاصی از لیپوزوم با قرار گرفتن در معرض تابش‌های نوری دچار تغییر و تخریب ساختار غشا می‌گردد و بدین طریق محتوای دارویی خود را به بافت، آزاد می‌سازد.<sup>۷۶</sup>

نانوپروتزها: انواع رتینوپاتی‌ها که موجب وارد آمدن صدمه به شبکه چشم می‌شوند، مسبب نقص و یا زوال بینایی می‌گردند. از آنجا که این صدمه‌های وارد آمده به گیرنده‌های نوری غیرقابل بازگشت می‌باشد، نیازی مبرم به درمان‌هایی به منظور بازگشت بینایی به این بیماران حس می‌شود. شاید بتوان امیدوار بود که با ساخت ابزارهایی در مقیاس نانو، عملکرد شبکه و حس بینایی را در افرادی با شبکه آسیب دیده بهبود بخشید. بر همین اساس نیز نوعی پروتز Nanophotonic طراحی گشته که به واسطه دارا بودن نانواپرهایی با قطر ۲۰۰ nm توانسته در مجاورت گانگلیون‌ها قرار گرفته و با تقلید فرآیند پیام‌رسانی گانگلیون‌ها موجب حفظ سطح کیفی بینایی گردد.<sup>۸۰</sup>

یک داروی چشمی برای ایجاد درمانی موثر باید بتواند غلظت‌های بالایی از دارو را به مدت طولانی، پیرو هر بار تجویز دارو، در فضای چشم ایجاد نماید. فرم‌های رایج داروهای موضعی که بیشتر از حاملین آبی بهره می‌برند از فراهمی زیستی پایینی برخوردارند، از این رو در طراحی چنین فرم‌هایی نیاز به بارگذاری مقادیر بالای ماده موثره وجود دارد که علاوه بر تحمیل بار اقتصادی، ریسک سمیت را نیز افزایش خواهد داد. رویکردهایی نظیر افزایش ویسکوزیته سیستم‌های دارورسانی نیز تأثیر معناداری در بهبود فراهمی زیستی این داروها به جای نگذاشته است. به‌تازگی پروتیین‌های بیرون‌انداز بسیاری در بافت قرنیه شناسایی شده‌اند که مهار این پمپ‌ها می‌تواند مکانیسمی در جهت افزایش نفوذ ذرات دارویی به فضای چشم باشد. تجویز Intravitreal قابلیت ایجاد غلظت‌های بالای دارو در فضای زجاجیه را دارا می‌باشد در حالی که با عدم پذیرش بیمار همراه خواهد بود، تجویز موضعی دارو پذیرش

میکروذرات به نانوذرات ارجحیت دارد. در پژوهش انجام شده توسط Kompella و همکاران نانوذرات Budesonide-poly lactide، با سایز ذره‌ای ۳۴۵ nm، نسبت به همین فرمولاسیون با سایز ذره‌ای ۳/۶ μm در محیط برون تن آزادسازی انفجاری شدیدتر و در عوض آزادسازی ممتد کمتری را از خود نشان داده است.<sup>۷۶</sup>

همچنین طی پژوهش انجام شده توسط Kadam و همکاران، میکروذرات تهیه شده از داروی Triamcinolone acetonide توانایی آزادسازی دارو در محیط درون تن را به مدت دو ماه از خود نشان داده‌اند.<sup>۷۷</sup>

چنانچه ذرات دارویی در بستری از هیدروژل قرار گیرند، تا حدودی از آزادسازی انفجاری دارو کاسته شده و بدین طریق مدت زمان رهش دارو از حامل خود افزایش می‌یابد. میکروسفرهای Ganciclovir-PLGA پراکنده شده در بستری از ژل آبی PLGA-Poly (ethylene Glycol)-PLGA پس از یک تزریق Intravitreal توانایی آزادسازی دارو در بافت زجاجیه را به مدت ۱۴ روز دارا می‌باشند، در حالی که این زمان برای محلول Ganciclovir تنها ۵۴ ساعت می‌باشد.<sup>۷۸</sup>

نانوذرات مؤثر در ژن‌درمانی: در مورد مواد مؤثره‌ای که اهداف درون سلولی دارند، نظیر فاکتورهای مؤثر در ژن‌درمانی، ورود به سلول فرآیندی ضروری می‌باشد و این در حالی است که درصدی از عوامل مؤثر در ژن‌درمانی که از جنس نوکلئیک اسید می‌باشند توسط انزیم نوکلئاز تخریب شده و بخشی از این عوامل نیز قابلیت ورود به سلول را نخواهند یافت و در پی آن تأثیرات مطلوبی از خود به جای نخواهند گذاشت.

استفاده از نانوسیستم‌ها در ژن‌درمانی قابلیت‌های قابل توجهی را در رابطه با رساندن نوکلئیک اسیدها به محل مورد نظر فراهم می‌آورد، مانند: محافظت ذرات دارویی از تجزیه به واسطه نوکلئازهای موجود در بافت‌های گوناگون بدن، افزایش برداشت سلولی ذرات نوکلئیک اسیدی که در حالت عادی دارای نفوذ کمی به سلول می‌باشند. ایجاد فرم‌های آهسته رهش از ذرات نوکلئیک اسیدی که به‌دنبال آن می‌توان انتظار اثرات طولانی‌مدت را از این سیستم‌ها داشت.

نانوسیستم‌های وابسته به محرک: چنانچه آزادسازی یک مرتبه‌ای مقدار زیادی از دارو مد نظر باشد، می‌توان از نانوسیستم‌های حساس

برخی بیماری‌های چشمی با منشا نقایص ژنی می‌باشد، در هر صورت قبل از انتخاب مسیر تجویز و استراتژی طراحی یک سیستم دارورسانی موفق باید شناخت و درک صحیحی از وضعیت و پیچیدگی‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک چشم حاصل نمود. اگر بخواهیم چشم‌اندازی به آینده دارورسانی چشمی داشته باشیم می‌توان گفت که مهم‌ترین استراتژی، طراحی سیستم‌هایی است که بتوانند به طریقی غیرتهاجمی غلظت‌های درمانی از دارو را به صورت تدریجی به هر دو بخش قدامی و خلفی چشم آزاد سازند.

مناسبی از سوی بیمار خواهد داشت اما درمان کارآمدی را ایجاد نخواهد کرد. تجویز داروها از مسیر Periocular پتانسیل رفع بسیاری از این چالش‌ها و همچنین قابلیت رهش تدریجی دارو به هر دو بخش قدامی و خلفی را دارا می‌باشد. دارو رسانی هدفمند شده به واسطه ناقلین سلولی می‌تواند استراتژی موثری در رابطه با برخی از مولکول‌های دارویی باشد و البته پیشرفت در طراحی چنین سیستم‌هایی مرهون کشف و شناسایی ناقلین سلولی مناسب می‌باشد. ژن درمانی نیز عرصه‌ای نوین و دارای پتانسیل‌های بسیاری در درمان

## References

- McCa CS. The eye and visual nervous system: anatomy, physiology and toxicology. *Environ Health Perspect* 1982;44:1-8.
- Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J* 2010;12(3):348-60.
- Toda R, Kawazu K, Oyabu M, Miyazaki T, Kiuchi Y. Comparison of drug permeabilities across the blood-retinal barrier, blood-aqueous humor barrier, and blood-brain barrier. *J Pharm Sci* 2011;100(9):3904-11.
- Hughes PM, Mitra AK. Overview of ocular drug delivery and iatrogenic ocular cytopathologies. In: Mitra AK, editor. *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2003. p. 1-27.
- Lang JC. Ocular drug delivery: Conventional ocular formulations. *Adv Drug Delivery Rev* 1995;16(1):39-43.
- Bourlais CL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverage R. Ophthalmic drug delivery systems: recent advances. *Prog Retin Eye Res* 1998;17(1):33-58.
- Janoria KG, Gunda S, Boddu SH, Mitra AK. Novel approaches to retinal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(4):371-88.
- Raghava S, Hammond M, Kompella UB. Periocular routes for retinal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2004;1(1):99-114.
- Amrite AC, Kompella UB. Nanoparticles for ocular drug delivery. In: Gupte RB, Kompella UB, editors. *Nanoparticles Technology for Drug Delivery*. New York, NY: Informa Healthcare USA Inc.; 2006. p. 319-60.
- Raghava S, Goel G, Kompella UB. Ophthalmic applications of nanotechnology. In: Tombran-Tink J, Barnstable CJ, editors. *Ocular Transporters in Ophthalmic Diseases and Drug Delivery*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 415-36.
- Kompella UB, Kadam RS, Lee VH. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv* 2010;1(3):435-56.
- Maurice DM, Mishima S. Ocular pharmacokinetics. In: Sears ML, editor. *Pharmacology of the Eye: Handbook of experimental Pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag; 1984. p. 19-116.
- Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(11):1595-639.
- Kaur IP, Smitha R, Aggarwal D, Kapil M. Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics. *Int J Pharm* 2002;248(1-2):1-14.
- Zhang W, Prausnitz MR, Edwards A. Model of transient drug diffusion across cornea. *J Control Release* 2004;99(2):241-58.
- Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58(11):1131-5.
- Kaur IP, Kanwar M. Ocular preparations: the formulation approach. *Drug Dev Ind Pharm* 2002;28(5):473-93.
- Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29(1):2-6.
- Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina* 2009;29(3):313-8.
- Murray TG, Ciciarelli N, O'Brien JM, Hernández E, Mueller RL, Smith BJ, et al. Subconjunctival carboplatin therapy and cryotherapy in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115(10):1286-90.
- Touchard E, Berdugo M, Bigey P, El Sanharawi M, Savoldelli M, Naud MC, et al. Suprachoroidal electrotransfer: a nonviral gene delivery method to transfect the choroid and the retina without detaching the retina. *Mol Ther* 2012;20(8):1559-70.
- Tyagi P, Barros M, Stansbury JW, Kompella UB. Light-activated, in situ forming gel for sustained suprachoroidal delivery of bevacizumab. *Mol Pharm* 2013;10(8):2858-67.
- Olsen TW, Feng X, Wabner K, Conston SR, Sierra DH, Folden DV, et al. Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):777-87.
- Gilger BC, Salmon JH, Wilkie DA, Cruysberg LP, Kim J, Hayat M, et al. A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2596-605.
- Olsen TW, Feng X, Wabner K, Csaky K, Pambuccian S, Cameron JD. Pharmacokinetics of pars plana intravitreal injections versus microcannula suprachoroidal injections of bevacizumab in a porcine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4749-56.
- Webb PA, Orr C. *Analytical Methods in Fine Particle Technology*. Norcross, GA: Micromeritics Instrument Corp.; 1997. p. 237-80.
- Sahay G, Alakhova DY, Kabanov AV. Endocytosis of nanomedicines. *J Control Release* 2010;145(3):182-95.
- Mitra AK. Role of transporters in ocular drug delivery system. *Pharm Res* 2009;26(5):1192-6.
- Kompella UB, Sundaram S, Raghava S, Escobar ER. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and transferrin functionalizations enhance nanoparticle delivery in a novel bovine ex vivo eye model. *Mol Vis* 2006;12:1185-98.
- Omidi Y, Davaran S. Impacts of biodegradable polymers: Towards biomedical applications. In: Sharma SK, Mudhoo A, editors. *Handbook of Applied Biopolymer Technology: Synthesis, Degradation*

- and Applications. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2011. p. 388-418.
31. Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles. *Small* 2008;4(1):26-49.
  32. Sanchez A, Alonso MJ. Nanoparticulate carriers for ocular drug delivery. In: Torchilin V, editor. Nanoparticulates as Drug Carriers. London: World Scientific Imperial College Press; 2006. p. 1-30.
  33. Trivedi R, Kompella UB. Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles. *Nanomedicine (Lond)* 2010;5(3):485-505.
  34. Gupta AK, Madan S, Majumdar DK, Maitra A. Ketorolac entrapped in polymeric micelles: preparation, characterisation and ocular anti-inflammatory studies. *Int J Pharm* 2000;209(1-2):1-14.
  35. Sanders NN, Peeters L, Lentacker I, Demeester J, De Smedt SC. Wanted and unwanted properties of surface PEGylated nucleic acid nanoparticles in ocular gene transfer. *J Control Release* 2007;122(3):226-35.
  36. Mintzer MA, Dane EL, O'Toole GA, Grinstaff MW. Exploiting dendrimer multivalency to combat emerging and re-emerging infectious diseases. *Mol Pharm* 2012;9(3):342-54.
  37. Loutsch JM, Ong D, Hill JM. Dendrimers: An innovative and enhanced ocular drug delivery system. In: Mitra AK, editor. Ophthalmic Drug Delivery Systems. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2003. p. 467-92.
  38. Vandervoort J, Ludwig A. Ocular drug delivery: nanomedicine applications. *Nanomedicine (Lond)* 2007;2(1):11-21.
  39. Bravo-Osuna I, Noiray M, Briand E, Woodward AM, Argüeso P, Molina Martínez IT, et al. Interfacial interaction between transmembrane ocular mucins and adhesive polymers and dendrimers analyzed by surface plasmon resonance. *Pharm Res* 2012;29(8):2329-40.
  40. Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 1995;16:75-93.
  41. Fenske DB, Cullis PR. Liposomal nanomedicines. *Expert Opin Drug Deliv* 2008;5(1):25-44.
  42. Mishra GP, Bagui M, Tamboli V, Mitra AK. 2011. Recent applications of liposomes in ophthalmic drug delivery. *J Drug Deliv* 2011;2011:863734.
  43. Aukunuru JV, Kompella UB. In vitro delivery of nano-and micro-particles to human retinal pigment epithelial (ARPE-19) cells. *Drug Deliv Technol* 2002;2:50-7.
  44. Sakurai E, Ozeki H, Kunou N, Ogura Y. Effect of particle size of polymeric nanospheres on intravitreal kinetics. *Ophthalmic Res* 2001;33(1):31-6.
  45. Durairaj C, Kim SJ, Edelhauser HF, Shah JC, Kompella UB. Influence of dosage form on the intravitreal pharmacokinetics of diclofenac. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4887-97.
  46. Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63(3):136-51.
  47. Singh SR, Grossniklaus HE, Kang SJ, Edelhauser HF, Ambati BK, Kompella UB. Intravenous transferrin, RGD peptide and dual-targeted nanoparticles enhance anti-VEGF intrareceptor gene delivery to laser-induced CNV. *Gene Ther* 2009;16(5):645-59.
  48. Mohammadpour M, Jabbarvand M, Delrish E, Khoshzaban A. Antiangiogenic effect of silicate nanoparticles on corneal neovascularisation induced by vascular endothelial growth factor. *J Med Hypotheses Ideas* 2014;8(1):14-20.
  49. Mohammadpour M, Hashemi H, Jabbarvand M, Delrish E. Penetration of silicate nanoparticles into the corneal stroma and intraocular fluids. *Cornea* 2014;33(7):738-43.
  50. Mohammadpour M, Jabbarvand M, Hashemi H, Delrish E. Prophylactic effect of topical silica nanoparticles as a novel anti neovascularization following chemical burn. *Adv Biomed Res*. Forthcoming 2015.
  51. Durairaj C, Kadam RS, Chandler JW, Hutcherson SL, Kompella UB. Nanosized dendritic polyguanidylated translocators for enhanced solubility, permeability, and delivery of gatifloxacin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5804-16.
  52. Losa C, Calvo P, Castro E, Vila-Jato JL, Alonso MJ. Improvement of ocular penetration of amikacin sulphate by association to poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles. *J Pharm Pharmacol* 1991;43(8):548-52.
  53. Vega E, Egea MA, Valls O, Espina M, García ML. Flurbiprofen loaded biodegradable nanoparticles for ophthalmic administration. *J Pharm Sci* 2006;95(11):2393-405.
  54. Motwani SK, Chopra S, Talegaonkar S, Kohli K, Ahmad FJ, Khar RK. Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: formulation, optimisation and in vitro characterisation. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68(3):513-25.
  55. Mohammadpour M, Jabbarvand M, Karimi N. Therapeutic possibilities of ceftazidime nanoparticles in devastating pseudomonas ophthalmic infections; Keratitis and endophthalmitis. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2012;1(1):6-9.
  56. Zimmer A, Mutschler E, Lambrecht G, Mayer D, Kreuter J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of an ophthalmic pilocarpine nanoparticle-delivery-system. *Pharm Res* 1994;11(10):1435-42.
  57. Kao HJ, Lin HR, Lo YL, Yu SP. Characterization of pilocarpine-loaded chitosan/Carbopol nanoparticles. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(2):179-86.
  58. Hsiue GH, Hsu SH, Yang CC, Lee SH, Yang IK. Preparation of controlled release ophthalmic drops, for glaucoma therapy using thermosensitive poly-N-isopropylacrylamide. *Biomaterials* 2002;23(2):457-62.
  59. Attama AA, Reichl S, Müller-Goymann CC. Sustained release and permeation of timolol from surface-modified solid lipid nanoparticles through bioengineered human cornea. *Curr Eye Res* 2009;34(8):698-705.
  60. De Campos AM, Sanchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. *Int J Pharm* 2001;224(1-2):159-68.
  61. Yenice I, Mocan MC, Palaska E, Bochot A, Bilensoy E, Vural I, et al. Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea. *Exp Eye Res* 2008;87(3):162-7.
  62. de la Fuente M, Seijo B, Alonso MJ. Novel hyaluronan-based nanocarriers for transmucosal delivery of macromolecules. *Macromol Biosci* 2008;8(5):441-50.
  63. Giannavola C, Bucolo C, Maltese A, Paolino D, Vandelli MA, Puglisi G, et al. Influence of preparation conditions on acyclovir-loaded poly-D,L-lactic acid nanospheres and effect of PEG coating on ocular drug bioavailability. *Pharm Res* 2003;20(4):584-90.
  64. Katragadda S, Gunda S, Hariharan S, Mitra AK. Ocular pharmacokinetics of acyclovir amino acid ester prodrugs in the anterior chamber: evaluation of their utility in treating ocular HSV infections. *Int J Pharm* 2008;359(1-2):15-24.
  65. Majumdar S, Hingorani T, Srirangam R, Gadepalli RS, Rimoldi JM, Repka MA. Transcorneal permeation of L- and D-aspartate ester prodrugs of acyclovir: delineation of passive diffusion versus transporter involvement. *Pharm Res* 2009;26(5):1261-9.
  66. Hariharan S, Gunda S, Mishra GP, Pal D, Mitra AK. Enhanced corneal absorption of erythromycin by modulating P-glycoprotein and MRP mediated efflux with corticosteroids. *Pharm Res* 2009;26(5):1270-82.
  67. Runkle EA, Antonetti DA. The blood-retinal barrier: structure and functional significance. *Methods Mol Biol* 2011;686:133-48.
  68. Ranta VP, Mannermaa E, Lummeperu K, Subrizi A, Laukkanen A, Antopolsky M, et al. Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release* 2010;148(1):42-8.
  69. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24(5):676-98.



70. du Toit LC, Pillay V, Choonara YE, Govender T, Carmichael T. Ocular drug delivery - a look towards nanobioadhesives. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(1):71-94.
71. Holden CA, Tyagi P, Thakur A, Kadam R, Jadhav G, Kompella UB, et al. Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs. *Nanomedicine* 2012;8(5):776-83.
72. Yang H, Tyagi P, Kadam RS, Holden CA, Kompella UB. Hybrid dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration. *ACS Nano* 2012;6(9):7595-606.
73. Meng J, Sturgis TF, Youan BB. Engineering tenofovir loaded chitosan nanoparticles to maximize microbicide mucoadhesion. *Eur J Pharm Sci* 2011;44(1-2):57-67.
74. Ciechanover A, Schwartz AL, Lodish HF. Sorting and recycling of cell surface receptors and endocytosed ligands: the asialoglycoprotein and transferrin receptors. *J Cell Biochem* 1983;23(1-4):107-30.
75. Koushik K, Bandi N, Sundaram S, Kompella UB. Evidence for LHRH-receptor expression in human airway epithelial (Calu-3) cells and its role in the transport of an LHRH agonist. *Pharm Res* 2004;21(6):1034-46.
76. Kompella UB, Bandi N, Ayalasonmayajula SP. Subconjunctival nano- and microparticles sustain retinal delivery of budesonide, a corticosteroid capable of inhibiting VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1192-201.
77. Kadam RS, Tyagi P, Edelhauser HF, Kompella UB. Influence of choroidal neovascularization and biodegradable polymeric particle size on transscleral sustained delivery of triamcinolone acetonide. *Int J Pharm* 2012;434(1-2):140-7.
78. Duvvuri S, Janoria KG, Pal D, Mitra AK. Controlled delivery of ganciclovir to the retina with drug-loaded Poly(d,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres dispersed in PLGA-PEG-PLGA Gel: a novel intravitreal delivery system for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(3):264-74.
79. Christie JG, Kompella UB. Ophthalmic light sensitive nanocarrier systems. *Drug Discov Today* 2008;13(3-4):124-34.
80. Khraiche ML1, Lo Y, Wang D, Cauwenberghs G, Freeman W, Silva GA. Ultra-high photosensitivity silicon nanophotonics for retinal prosthesis: electrical characteristics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;2011:2933-6.

## Recent developments in nanotechnology to overcome the challenges in topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye: *review article*

Mehrdad Mohammadpour  
M.D.<sup>1</sup>  
Mohammad Saleh Sadeghi  
PharmD.<sup>2\*</sup>

1- Department of Ophthalmology  
Farabi Eye Hospital, Research  
Center, Tehran University of Medi-  
cal Sciences, Tehran, Iran.

2- Pharmacy Student, School of  
Pharmacy, Shahid Bheshti Univer-  
sity of Medical Sciences, Tehran,  
Iran.

\* Corresponding author: School of Phar-  
macy, Shahid Beheshti University of  
Medical Sciences Niayesh Highway,  
Valiasr Ave., Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 88635201  
E-mail: mohamadsaleh2001@yahoo.com

### Abstract

Received: 06 Feb. 2014 Accepted: 05 Nov. 2014 Available online: 25 Jan. 2015

Eyes and the vision system allow the human being to receive information from the environment to the extent that 90% of the man's information is acquired through observation, thus health and correct function of this organ have always been important.

Diseases threatening vision such as Acute Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy deprive millions of people of seeing every year while access to proper cures can prevent many ocular damages.

Despite scientific progress in the medical fields over the recent decades there still exist many challenges in the field of ophthalmology and ocular diseases.

As for ocular treatments, major challenges stem from pharmaceutical weaknesses, in other words in spite of access to the suitable drugs for ocular complications we have not yet succeeded to achieve an appropriate method to apply these drugs. By appropriate application of drugs we may deliver the active pharmaceutical ingredient to the target organ with the least side-effect, the most benefit and the highest level of patient compliance.

Incapability of effective delivery of drug to the eye arises from the special physiology and anatomy of this organ. The static barriers such as Blood-Aqueous and Blood-Retinal and dynamic barriers such as conjunctival blood circulation and lymphatic clearance will reduce the bioavailability of ocular drugs. Overcoming the above-mentioned weaknesses requires a complete knowledge of the eye characteristics as well as acquaintance with novel drug delivery system. When speaking of drug delivery system (DDS) it means employing a two-part structure consist of active pharmaceutical ingredient (API) and carrier that in fact characteristics of formulated DDS will determine by the carrier. We may hope that by applying and designing modern pharmaceutical systems that mainly take advantage of nanoparticles we would be able to overcome many challenges of ocular drug delivery.

The present study is aimed at reviewing the eye structure, challenges faced by ocular drug delivery, familiarity with nanotechnology and approaches of this science in the area of ophthalmology as well as mechanisms of designing a local system for effective drug delivery to the eye tissue.

**Keywords:** drug delivery systems, ocular, ophthalmology, nanoparticles, nanotechnology.