

انتقال نانودارو توسط میکرونیدل: یک فناوری نوظهور برای درمان بیماری‌ها

نگار اصغری حصوری

زینب باقری*

گروه زیست‌شناسی سلولی - مولکولی،
دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه
شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

زینب باقری

تهران، اوین، میدان شهید شهرداری،
دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم و
فناوری زیستی

پست الکترونیک:

ze_bagheri@sbu.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

محدودیت نیدل‌های رایج در انتقال دارو مانند درد، عفونت و عوارض جانبی، محرکی برای جست‌وجوی جایگزین‌های کارآمدتر شده‌است. در این میان، میکرونیدل‌ها امید جدیدی را در زمینه دارورسانی پوستی به ارمغان آورده‌اند. این ساختارهای میکرونی، به‌طور موقت در لایه‌های بالایی پوست قرار می‌گیرند و مسیری بدون درد و غیرتهاجمی برای عبور داروها از سد پوستی فراهم می‌کنند. تنوع در طراحی و مواد تشکیل‌دهنده میکرونیدل‌ها، امکان رهایش طیف وسیعی از داروها را با راندمان بالا و عوارض جانبی کم فراهم می‌کند. ازسوی دیگر، به‌دلیل محدودیت داروهای سنتی و نیاز به گزینه‌های هدفمندتر و کم‌عارضه‌تر، نانوداروها به‌عنوان جایگزینی ایده‌آل مطرح می‌شوند. نانوداروها سیستم‌های دارورسانی نوینی هستند که در ابعاد نانومتری طراحی و تولید می‌شوند. این ذرات کوچک، قابلیت حمل و رهایش داروها را به‌طور مستقیم به سلول‌های هدف، با دقت و کارایی بالا دارند. نانوداروها با کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمان، می‌توانند نقشی کلیدی در ارتقای کیفیت درمان بیماری‌های مختلف ایفا کنند. با توجه به مزایای منحصربه‌فرد ترکیب میکرونیدل‌ها و نانوداروها، بررسی استراتژی‌های مختلف استفاده از این سیستم‌های نوین در رهایش داروها، موضوعی حائز اهمیت است. در این مقاله، به بررسی این موضوع و همچنین کاربردهای انتقال نانودارو توسط میکرونیدل در درمان بیماری‌ها و چالش‌های پیش‌رو این فناوری نوظهور پرداخته شده‌است.

کلیدواژه‌ها: میکرونیدل، نانودارو، دیابت، سرطان، پسونیازیس

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۱۵

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۲): ۱۴۴-۱۳۳

مقدمه

میکرونیدل (Microneedle) با قدمتی بیش از ۴۰ سال، دریچه‌ای نو به دنیای دارورسانی گشوده است. مفهوم میکرونیدل برای اولین بار در سال ۱۹۷۶ توسط Gerstel و Place در یک حق اختراع در اداره ثبت اختراع و علائم تجاری آمریکا معرفی شد.^۱ این نیدل‌های میکرونی به‌اندازه کافی بلند هستند تا به لایه شاخی پوست نفوذ کنند؛ اما برای تحریک گیرنده‌های درد که در درم واقع شده‌اند خیلی کوتاه هستند. نیز می‌توانند با کاهش خطر سرایت عفونت و افزایش سرعت جذب و فراهمی زیستی دارو مؤثر واقع شوند.^۲ بخش مهم دیگری که با تزریق توسط نیدل مرتبط می‌شود، نوع داروی مصرفی است. با به‌کارگیری خواص

بیش از ۱۶۰ سال است که از نیدل‌ها برای رساندن دارو به بیماران استفاده می‌شود و هنوز هم رایج‌ترین و مؤثرترین ابزارها هستند.^۱ با این حال، محدودیت‌های آشکاری برای این روش سنتی تزریق با نیدل در کاربرد بالینی وجود دارد. اول از همه، درد ناشی از تزریق توسط نیدل است که باعث می‌شود بیماران از نظر روانی درمان را رد کنند و اثربخشی داروها به‌طور جدی تحت تأثیر قرار گیرد. همچنین، خطای استفاده مجدد از نیدل ممکن است منجر به خطر عفونت با پاتوژن‌های انتقالی از خون شود بنابراین، توسعه روش‌های تزریقی که بتواند درد و عفونت را کاهش دهد، برای دارورسانی مؤثر اهمیت ویژه‌ای پیدا کرد.^۲ در همین راستا فناوری

منحصربه‌فرد مواد در مقیاس نانو، محققان نسلی جدید از داروها را به نام نانوداروها خلق کرده‌اند که با انتقال دقیق مواد به بدن، بافت‌ها و سلول‌ها بر چالش‌های موجود در استفاده بالینی از داروهای رایج غلبه کرده و مزایای قابل توجهی از جمله افزایش فراهمی زیستی، بهبود حلالیت و پایداری دارو، انتقال هدفمند و رهایش کنترل شده را ارائه داده و درد و خطر عفونت را برای بیمار به حداقل می‌رسانند.^۵ در این مقاله ابتدا فناوری میکرونیدل و نانوداروها توضیح داده خواهد شد و در ادامه به ترکیب این دو فناوری پرداخته و مثال‌های دقیقی تشریح می‌شود که در آنها، از میکرونیدل‌های حاوی نانودارو برای دارورسانی استفاده شده است.

معرفی انواع میکرونیدل‌ها و استراتژی‌های متفاوت آنها در رهایش دارو

اساس اولیه میکرونیدل، ایجاد منافذ میکرونی در لایه‌های پوست بوده که به رسیدن دارو به‌طور مستقیم به اپیدرم یا درم فوقانی منجر می‌شود. سپس دارو می‌تواند به عروق خونی زیر اپیدرمی نفوذ کرده و وارد گردش خون سیستمیک شود.^۶ میکرونیدل‌ها به انواع جامد، پوشش‌داده‌شده، توخالی، متورم و درنهایت حل‌شونده دسته‌بندی می‌شوند که در ادامه هر یک توضیح داده می‌شود.

میکرونیدل‌های جامد (Solid Microneedles)

تحقیقات پروفیسور Prausnitz و همکارانش در سال ۱۹۹۸، به ساخت میکرونیدل‌های جامد سیلیکونی برای دارورسانی منجر شد.^۷ در مقاله منتشرشده از این تحقیقات، از تکنیک میکروساخت حکاکی یونی فعال شده (Reactive Ion Etching Microfabrication Technique) استفاده کردند تا آرایه‌هایی از میکرونیدل‌ها ایجاد کنند که بدون تحریک اعصاب و ایجاد درد برای بیمار وارد پوست شده و نفوذپذیری پوست را نسبت به داروی مدل کلسئین (Calcein) تا ۴ برابر افزایش دهد.^۸ این میکرونیدل‌ها از تکنیک

Poke-and-Patch برای رساندن دارو به پوست استفاده می‌کنند.^۹ این استراتژی شامل یک فرآیند دو مرحله‌ای است (شکل ۱ الف). در مرحله اول، آرایه‌های میکرونیدل جامد روی پوست اعمال و سپس برداشته می‌شوند. این فرآیند سبب می‌شود که کانال‌های میکرونی در سطح پوست پدید آمده تا در ادامه بتوان از طریق آنها محلول حاوی دارو و درنهایت مولکول‌های مؤثر دارو به لایه‌های مختلف پوست وارد شوند.^{۱۰-۱۲} تاکنون با استفاده از این روش گزارش‌های متعددی برای انتقال از طریق پوست مولکول‌های مختلف مانند انسولین (Insulin)، کلسئین، نالتراکسون (Naltrexone) و پروتئین‌های دارویی منتشر شده‌است.^{۱۳-۱۵}

میکرونیدل‌های پوشش‌داده‌شده (Coated Microneedles)

میکرونیدل پوشش‌داده‌شده از یک آرایه میکرونیدل جامد تشکیل شده است که بر روی بستر پایه ثابت شده و سطح نیدل‌ها با دارو و مواد کمکی (Excipients) غیرفعال محلول در آب پوشانده شده است. مواد کمکی محلول در آب نه‌تنها به فرآیند پوشش میکرونیدل کمک می‌کنند، بلکه جداشدن دارو از سطح میکرونیدل را نیز تسریع می‌کنند. هنگامی که میکرونیدل‌های پوشیده‌شده از دارو وارد پوست می‌شوند، در اثر تماس مواد کمکی با مایع بینابینی موجود در بافت حل شده و سبب آزادشدن دارو در بافت می‌شود. این رویکرد به‌عنوان Coat and Poke نامیده می‌شود.^۹ اولین میکرونیدل‌های پوشش‌داده‌شده در سال ۲۰۰۴ توسط محققان برای افزایش انتقال داروی دسموپرسین (Desmopressin) از طریق پوست ساخته شد.^۳ شکل ۱ ب عملکرد میکرونیدل‌های پوشش‌داده‌شده را نشان می‌دهد. استفاده از میکرونیدل‌های پوشش‌داده‌شده ممکن است گزینه مناسبی برای اهداف واکسیناسیون یا برای تحویل داروهای قوی باشد؛ اما برای کاربردهای دیگر مناسب نیست؛ زیرا نمی‌توانند با مقادیر زیادی از مولکول فعال

بارگذاری شوند.^{۱۶}

میکرونیپدل‌های توخالی (Hollow Microneedles)

در سال ۱۹۹۹، برای اولین بار McAllister و همکاران روش ساخت نوع جدیدی از میکرونیپدل‌ها را که در مرکز آنها یک کانال توخالی قرار دارد، معرفی کردند.^{۱۷} این میکرونیپدل‌ها از تکنیک Poke-and-Flow برای رساندن دارو به پوست استفاده می‌کنند. با استفاده از این میکرونیپدل‌ها دارو به صورت مستقیم و سریع تزریق شده و بلافاصله در اپیدرم یا لایه فوقانی پوست آزاد می‌شود (شکل ۱ ج) ^{۱۸،۱۹}. مزیت استفاده از میکرونیپدل‌های توخالی، تزریق تحت فشار و سریع محلول‌های دارویی در حجم زیاد است.^۲ تاکنون میکرونیپدل‌های توخالی به‌طور گسترده برای تحویل انسولین استفاده شده‌اند.^{۲۰}

میکرونیپدل‌های متورم (Swellable Microneedles)

میکرونیپدل‌های متورم در سال ۲۰۱۲ توسط Donnelly و همکاران به‌عنوان جدیدترین نوع میکرونیپدل معرفی شدند.^۳ این میکرونیپدل‌ها از تکنیک Poke-and-Release برای رساندن دارو به پوست استفاده می‌کنند. این میکرونیپدل براساس ساختار یک هیدروژل است که طبیعت آبدوست آن به‌طور مؤثر رطوبت را از بافت اطراف جذب کرده و متورم می‌شود. تورم میکرونیپدل‌ها، ایجاد منافذ و رهایش دارو را در بافت پوست در پی دارد (شکل ۱ د) ^{۱۸،۲۱}. از میکرونیپدل‌های متورم برای ارائه طیف وسیعی از مولکول‌های مختلف از مولکول‌های کوچک تا ترکیبات با وزن مولکولی بالا استفاده شده‌است ^{۲۲،۲۳}.

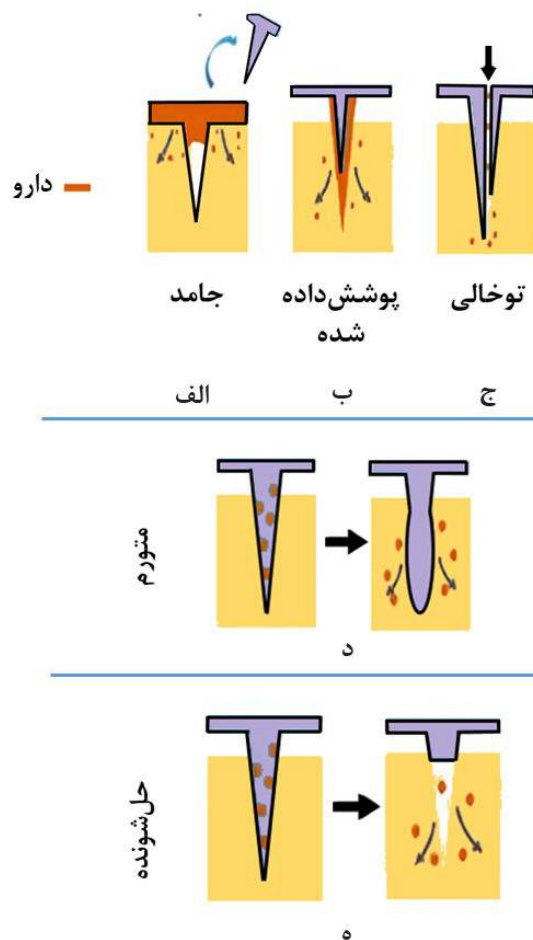
میکرونیپدل‌های حل‌شونده (Dissolving Microneedles)

در سال ۲۰۰۶، روش ساخت میکرونیپدل‌های حل‌شونده برای انتقال آلبومین (Albumin) و کلسئین سرم گاوی از طریق پوست توسط محققان معرفی شد.^۳ این میکرونیپدل‌ها از تکنیک Poke-and-Dissolve برای رساندن دارو به پوست استفاده می‌کنند. در این

میکرونیپدل‌ها فرم دارویی داخل ماتریس پلیمری میکرونیپدل‌ها محبوس می‌شود. پس از نفوذ میکرونیپدل‌ها به لایه شاخی، پلیمری که ساختار نیپدل را تشکیل می‌دهد حل شده و داروی به‌دام‌افتاده آزاد می‌شود (شکل ۱ ه) ^{۱۸،۲۴}. میکرونیپدل‌های حل‌شونده، متداول‌ترین نوع میکرونیپدل برای انتقال دارو هستند که با استفاده از روش‌های مختلف میکروساخت تولید می‌شوند. اخیراً، روش‌های مبتنی بر پرینترهای رزینی دقیق، برای ساخت این نوع میکرونیپدل‌ها توسعه یافته‌اند. این روش امکان تولید میکرونیپدل‌هایی با اندازه‌ها و اشکال مختلف را فراهم می‌کند که مزایای متعددی در دارورسانی به همراه دارد ^{۲۵-۲۷}. میکرونیپدل‌های حل‌شونده برای تحویل طیف وسیعی از مولکول‌های دارویی از جمله انسولین و هپارین (Heparin) با وزن مولکولی کم استفاده می‌شوند ^{۲۸-۳۱}.

برخی از انواع نانوحامل‌هایی که برای ساخت هیبرید میکرونیپدل - نانودارو استفاده شده‌اند.

نانوداروها معمولاً از ترکیب نانوحامل‌های مناسب و مواد فعال دارویی (Active Pharmaceutical Ingredient) تشکیل می‌شوند. علاوه بر این، برخی از آنها را می‌توان با تبدیل مستقیم API به اجزای در اندازه نانو (مانند نانوبلورها) با کمک تثبیت‌کننده‌ها برای جلوگیری از تجمع تهیه کرد.^۵ با توجه به نوع و ساختار حامل‌ها، نانوداروها عمدتاً به چارچوب‌های فلزی - آلی، میسل‌ها، نانوبلورها، نانوذرات مبتنی بر لیپید، نانوذرات پلیمری و نانوذرات معدنی طبقه‌بندی می‌شوند. چارچوب‌های فلزی - آلی (Metal-Organic Framework) متشکل از لیگاندهای آلی و یون‌های فلزی/خوشه‌های فلزی از طریق پیوندهای هماهنگ به شبکه‌های دو یا سه‌بعدی، مواد بسیار متخلخل و کریستالی هستند که کنترل ساختاری را در سطح مولکولی ارائه می‌کنند.



شکل ۱: ساز و کار عملکردی انواع میکرونیدل‌ها^{۳۲}.

دارو را افزایش و سمیت را کاهش دهند، زمان گردش در خون را طولانی‌تر کنند، نفوذ بافت را افزایش دهند و توانایی هدف‌گیری داشته باشند^{۳۵}.

نانوبلورها در واقع ذرات دارویی هستند که در ابعاد نانو بلور شده‌اند. به دلیل افزایش سطح در این نانوساختار سرعت انحلال و به دنبال آن فراهمی زیستی افزایش می‌یابد. همچنین به دلیل ساختار غیر پلیمری، نانوبلورها قابلیت بارگیری دارویی بالایی دارند که آنها را برای درمان بیماری‌هایی که معمولاً به دوزهای بالای دارو نیاز دارند، جذاب می‌کند. نانوبلورها به دلیل انحلال آهسته در محیط آبی، می‌توانند باعث رهاسازی پایدار دارو برای مدت طولانی در محل تجویز شوند^{۳۶}.

نانوذرات لیپیدی شامل سه دسته یعنی لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد (Solid Lipid Nanoparticles)

این مواد متخلخل مساحت سطح بالا، منافذ فراوان و یک ریزمحیط قابل تنظیم برای افزایش ظرفیت بارگیری و انتشار دارو قابل کنترل در محل هدف دارند. گفتمنی است که رهاسازی هدفمند دارو در این مواد می‌تواند از طریق پاسخ به محرک‌های خارجی مانند نور، دما و PH محقق شود^{۳۳،۳۴}.

میسسل‌ها گروهی از مواد فعال سطحی متراکم هستند که در یک کلویید مایع پراکنده‌اند که از اجزای آبگریز و آبدوست به صورت ساختارهای کروی، بیضی، استوانه‌ای یا تک‌لایه‌ای با ابعاد نانو مونتاز شده‌اند. بسته به نوع گروه‌های سر و طول زنجیره‌های آلکیل دم، قطر کوچکی دارند که معمولاً بین ۱۰۰-۵ نانومتر است. میسل‌ها مدل مناسبی برای کاربردهای بیولوژیکی و سیستم‌های دارورسانی هستند؛ زیرا می‌توانند حلالیت

توجه به مورفولوژی آنها متفاوت است.

نانوکپسول‌ها از یک هسته روغنی تشکیل شده‌اند که دارو معمولاً در آن حل می‌شود و اطراف آن توسط یک پوسته پلیمری احاطه شده است که آزادسازی دارو از هسته را کنترل می‌کند. نانوکره‌ها براساس یک شبکه پلیمری پیوسته هستند که در آن دارو را می‌توان در داخل نگه داشت یا بر روی سطح آنها جذب کرد. نانوذرات پلیمری به دلیل قابلیت آزادسازی کنترل شده دارو، محافظت از دارو و مولکول‌های فعال زیستی در برابر محیط، افزایش فراهمی زیستی و بهبود شاخص درمانی، حامل‌های دارویی امیدوارکننده‌ای محسوب می‌شوند. این ذرات ریز پلیمری می‌توانند دارو را به‌طور هدفمند به محل موردنظر برسانند و از تخریب زودهنگام آن در بدن جلوگیری کنند و در نتیجه اثربخشی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش دهند.^{۳۸}

نانوذرات معدنی به دلیل پایداری و آب‌دوستی بالا، در مقایسه با نانوذرات آلی، گزینه‌های ایده‌آلی برای بارگیری دارو هستند. این ذرات پایداری و ظرفیت بارگیری داروی عالی داشته و سرعت تخریب آنها قابل تنظیم است که آنها را به ابزاری منحصربه‌فرد برای کاربردهای دارورسانی تبدیل می‌کند. نانوذرات معدنی به دو دسته کلی نانوذرات فلزی و نانوذرات مبتنی‌بر اکسید فلز تقسیم می‌شوند. سنتر نانوذرات مبتنی‌بر اکسید فلز با هدف اصلاح خواص نانوذرات فلزی اولیه و در راستای افزایش واکنش‌پذیری و ارتقای کارایی آنها انجام می‌شود.^{۳۹}

میکرونی‌دیل‌ها با تنوع ساختاری و مواد تشکیل‌دهنده، کاربردهای مختلفی در دارورسانی نانوحامل‌ها دارند. از جمله نانوحامل‌های رایج در میکرونی‌دیل‌ها می‌توان به لیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، میسل‌ها و نانوذرات فلزی اشاره کرد (جدول ۱). این تنوع، زمینه را برای استفاده از میکرونی‌دیل‌ها در انتقال انواع داروها فراهم می‌کند.

و حامل‌های لیپیدی نانوساختار (Nanostructured Lipid Carriers) می‌شوند. این نانوساختارها می‌توانند مولکول‌های آبگریز و آبدوست را انتقال داده و زمان اثر دارو را با نیمه‌عمر طولانی و آزادسازی کنترل شده دارو افزایش دهند. اجزای اصلی لیپوزوم‌ها، فسفولیپیدها هستند که به دلیل خاصیت آمفی پاتیک در یک ساختار دولایه سازماندهی شده‌اند. در حضور آب، آنها وزیکول‌ها را تشکیل می‌دهند و حلالیت و پایداری داروها را پس از وارد شدن به ساختارشان بهبود می‌بخشند. علاوه‌بر فسفولیپیدها، ترکیبات دیگری مانند کلسترول را می‌توان به فرمولاسیون آنها اضافه نمود تا سبب کاهش سیالیت نانوذره و افزایش نفوذپذیری داروهای آبگریز از طریق غشای دولایه شود.

نانوذرات لیپیدی جامد از لیپیدهای با منشأ طبیعی تشکیل شده‌اند که در دمای اتاق و بدن در حالت جامد باقی می‌مانند که شامل مونو، دی یا تری گلیسیرید، اسیدهای چرب و مخلوط گلیسرید پیچیده است. این نانوذرات یک ماتریکس برای کپسوله کردن دارو تشکیل می‌دهند که توسط مخلوطی از سورفکتانت‌ها یا پلیمرها تثبیت می‌شود. حامل‌های لیپیدی نانوساختار مخلوطی از لیپیدهای جامد و مایع هستند. این سیستم به‌منظور غلبه بر محدودیت‌های SLN توسعه یافته است از این‌رو، NLC‌ها ظرفیت بارگیری داروی بالاتری دارند و همچنین می‌توانند با اجتناب از کریستالیزاسیون لیپید به دلیل وجود لیپیدهای مایع در فرمول NLC از دفع دارو در طول ذخیره‌سازی جلوگیری کنند.^{۳۷}

نانوذرات پلیمری، ذرات ریز با ابعادی بین ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که می‌توانند طیف وسیعی از ترکیبات فعال را حمل کنند. این ترکیبات می‌توانند در هسته پلیمری نانوذره محبوس شده باشند یا به‌طور سطحی روی آن جذب شده باشند. اصطلاح «نانوذره» هم شامل نانوکپسول‌ها و هم نانوکره‌ها می‌شود که با

برخی از کاربردهای هیبرید میکرونیدل - نانودارو در درمان بیماری‌ها

ویژگی‌های هم‌افزایی شده میکرونیدل و نانودارو شامل رساندن دارو به مکان‌های موردنظر با کارایی بالا، جلوگیری از پاکسازی توسط سیستم ایمنی و کاهش عوارض جانبی است.^{۴۲} تاکنون از هیبرید میکرونیدل - نانودارو در گزارش‌هایی برای درمان بیماری‌های مختلف استفاده شده است. برخی از این بیماری‌ها عبارتند از:

بیماری دیابت

در بیماری دیابت که یک اختلال غدد درون‌ریز است، متابولیسم گلوکز مختل می‌شود و بدن یا انسولین کافی تولید نمی‌کند یا توانایی استفاده از انسولین تولیدشده را ندارد. چالش اصلی در درمان دیابت، تجویز دقیق انسولین کافی در طول روز برای دستیابی به کنترل دقیق قند خون و در عین حال اجتناب از حملات شدید هیپوگلیسمی است.^{۴۳،۴۴} تزریق انسولین برای بیماران دیابتی دردناک و ناراحت‌کننده است. از طرفی تجویز خوراکی و استنشاقی نیز موفقیت‌آمیز نبوده است؛ زیرا در دستگاه گوارش انسولین غیرفعال شده و در دستگاه تنفس در

فضاهای داخل آلوئولی رسوب می‌کند. میکرونیدل‌ها به‌عنوان یک فناوری امیدوارکننده برای تحویل از طریق پوست داروها از جمله انسولین مفید هستند.^{۴۵} برای مثال اخیراً آنزیم گلوکز اکسیداز (GOx) که یک گلیکوپروتئین حاوی فلاوین است در میکرونیدل به همراه انسولین استفاده شده است که با کاتالیز کردن گلوکز به اسید گلوکونیک و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) از طریق واکنش اکسیداسیون، می‌تواند سطح گلوکز خون را تشخیص دهد و انسولین موردنیاز را آزاد کند.^{۴۶}

Yang و همکاران برای ازبین‌بردن محصول جانبی H_2O_2 (موجب التهاب پوست می‌شود) یک چارچوب چندآنزیمی فلزی - آلی (MOF) مبتنی بر میکرونیدل‌های پاسخگو به محرک طراحی کردند؛ به این صورت که GOx موجود در MOF می‌تواند گلوکز را با تبدیل H_2O_2 به اسید گلوکونیک کاتالیز کند. اسید گلوکونیک تولیدشده، pH موضعی MOF‌ها را کاهش داد و منجر به تخریب MOF‌ها و در نتیجه آزاد شدن انسولین شد. در همان زمان، یون‌های CO_2^+ موجود در MOF واکنش را کاتالیز کردند تا محصول جانبی H_2O_2 را تجزیه کنند.^{۴۷}

جدول ۱: برخی از انواع نانوحامل‌هایی که برای ساخت هیبرید میکرونیدل - نانودارو استفاده شده‌اند.

میکرونیدل	دارو	کاربرد درمانی	رفرنس
چارچوب فلزی - آلی	کورستین (Quercetin)	بیماری‌های پوستی	۴۰
میسل	NIR950 کلروکین (Chloroquine) پاکلی تاکسل (Paclitaxel)	ضد سرطان	
نانوبلور	ریلپویرین (Rilpivirine)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)	
	متوترکسات (Methotrexate)	پسوریازیس	
نانوذرات مبتنی بر لیپید	داکسی سایکلین (Doxycycline)، آلبندازول (Albendazole) و دی اتیل کاربامازین (Diethylcarbamazine)	فیلابریازیس	۴۱
نانوذرات پلیمری	سیس پلاتین (Cisplatin)	ضدسرطان	
	انسولین	دیابت	
	اووالبومین (Ovalbumin)	آنتی‌ژن واکسن	
نانوذرات معدنی	دوکسوروبیسین (Doxorubicin) اووالبومین	ضدسرطان آنتی‌ژن واکسن	

بیماری سرطان

خوراکی می‌تواند عوارض جانبی ناخوشایندی مانند مشکلات گوارشی، زخم دهان و سمیت کبدی ایجاد کند. میکرونیدل‌های بارگذاری‌شده با MTX برای کاهش عوارض جانبی MTX خوراکی طراحی شده‌اند. این نانوذرات اثربخشی ضدپسوریازیس مشابه MTX خوراکی را در نیمی از دوز نشان داده‌اند که پتانسیل قابل توجهی برای درمان پسوریازیس ارائه می‌دهد. با این حال، بارگذاری دارویی میکرونیدل‌های اولیه نسبتاً کم بود (۱۳/۸ میکروگرم در هر پیچ میکرونیدل) و نیاز به تجویز روزانه برای دستیابی به اثربخشی درمانی داشت. Tekko و همکاران برای بهبود بارگذاری دارو و کاهش فرکانس دوز، میکرونیدل‌های حل‌شونده را با نانوبلورهای MTX ادغام کردند. این نانوذرات جدید بارگذاری دارویی را تا ۲/۴۸ میلی‌گرم در هر پیچ میکرونیدل افزایش داده و انتشار مداوم دارو را تا ۷۲ ساعت برای درمان ضدپسوریازیس ارائه می‌دهند.^{۵۱}

بیماری آلپسی

آلپسی آندروژنتیک (AGA)، که به‌عنوان طاسی با الگوی مردانه نیز شناخته می‌شود، یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن در پوست است که به‌دلیل ریزش و نازک‌شدن تدریجی موهای سر ایجاد می‌شود و صدها میلیون مرد بالغ را تحت تاثیر قرار می‌دهد. رویکردهای درمانی برای این بیماری شامل استفاده از دارو یا کاشت مو است که متأسفانه هر دو رویکرد اثرات محدودی بر بازسازی فولیکول‌های مو دارند.^{۵۲،۵۳} بزرگ‌ترین چالش با فرمول‌های موضعی در درمان AGA این است که محل اثر فولیکول‌های مو عمدتاً در زیر لایه شاخی پوست قرار دارد. در مطالعه‌ای که توسط Cao و همکاران انجام گرفت، یک سیستم MN با حامل‌های لیپیدی نانوساختار فیناستراید (FIN-NLC-MNs) برای تحویل هدفمند فیناستراید به فولیکول‌های مو طراحی شد. مکانیسم درمان FIN-NLC-MN شامل تنظیم مثبت سیگنال‌های محرک رشد مو مانند β - کاتنین، IGF-1 و فاکتور

در بیماری سرطان یکسری تغییرات سلولی باعث رشد و تقسیم کنترل‌نشده سلول‌ها می‌شود که علی‌رغم تلاش‌های انجام شده برای توسعه استراتژی‌های جدید درمان سرطان، شیمی‌درمانی به‌عنوان یک روش درمانی مهم باقی مانده است. نانوذرات به‌عنوان حامل‌های دارویی برای عوامل ضدسرطان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با این حال، تجویز سیستمیک داروهای ضدسرطان می‌تواند عوارض جانبی جدی به همراه داشته باشد.^{۴۸} تحویل دارویی موضعی نانوذرات حاوی عوامل ضدسرطان از طریق مسیر ترانس‌درمال می‌تواند راه‌حلی برای این مشکل باشد. با این وجود، لایه‌های شاخی پوست مانع نفوذ نانوذرات می‌شوند. میکرونیدل‌ها می‌توانند این مشکل را حل کنند. مطالعات نشان داده‌اند نانوذرات پلیمری پلی لاکتیک - کو - گلایکولیک اسید (PLGA) حاوی دوکسوروبیسین که درون میکرونیدل‌های فولاد ضدزنگ قرار داده شده‌اند، می‌توانند به‌طور مؤثری تومورهای حفره دهان را درمان کنند.^{۴۹} پس از درج میکرونیدل‌ها، نانوذرات PLGA در محل درج میکرونیدل رسوب کردند و پاکسازی دارو از محل تومور به گردش خون سیستمیک به میزان حداقل رسید.^{۵۰}

بیماری پسوریازیس

پسوریازیس یک بیماری خودایمنی پوستی است که در آن سیتوکین‌ها بیش از حد ترشح می‌شوند. درمان‌های فعلی پسوریازیس بر کاهش التهاب و جلوگیری از تکثیر سلول‌های پوستی متمرکز دارند. با این حال، داروهای خوراکی و موضعی به‌طور سنتی کارایی پایینی در انتقال دارو به محل موردنظر دارند. میکرونیدل‌ها فناوری هستند که می‌توانند دارو را به محل ضایعه با بازدهی بالا تحویل دهند و در عین حال عوارض جانبی سیستمیک را کاهش دهند. متوترکسات خوراکی (MTX) یکی از درمان‌های خط اول برای پسوریازیس متوسط تا شدید است. با این حال، MTX

رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است، درحالی که سیگنال‌های بازدارنده مانند SRD5A2 و فاکتور رشد تغییردهنده $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) را کاهش می‌دهد^{۵۳-۵۵}.

بیماری آرتریت روماتوئید

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری خودایمنی است که با التهاب مزمن و تورم مفاصل، سفتی و فرسایش همراه است. در گذشته درمان RA عمدتاً براساس تزریق خوراکی یا داخل مفصلی دارو بود. با این حال، تجویز خوراکی دارو معایب فراهمی زیستی کم و عوارض جانبی زیاد دارد که کاربرد بالینی تجویز خوراکی دارو را محدود می‌کند. به‌عنوان یک فناوری جدید، MNها می‌توانند دارو را با غلظت نسبتاً بالا مستقیماً از طریق پوست مفصل به حفره مفصلی برساند و بر عوارض جانبی سیستمیک دارورسانی سنتی غلبه کرده و فراهمی زیستی را بهبود بخشد. در مطالعه‌ای که توسط Jia و همکاران انجام گرفت، یک لیپوزوم بارگذاری شده با دگزامتازون (Dex-Lip) برای درمان RA ایجاد شد که با هدف قراردادن بافت التهابی و تجمع در محل التهاب می‌تواند به‌طور مؤثر سطح فاکتورهای التهابی در سرم را کاهش دهد و هیپرگلیسمی ناشی از دارو را بهبود بخشد. لیپوزوم‌های داخل وریدی مؤثر هستند؛ اما عوارض جانبی اجتناب‌ناپذیری به دلیل گردش خون سیستمیک وجود دارد. ترکیب لیپوزوم‌ها و MNها می‌تواند از تأثیر دارورسانی معمولی جلوگیری کند و اثر درمانی لیپوزوم را افزایش دهد^{۵۶}.

انتقال نانوذرات توسط میکرونیدل‌ها به‌عنوان یک فناوری نوظهور، پتانسیل قابل توجهی برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها همچون بیماری‌های ذکرشده در متن ارائه می‌دهد. این روش مزایای متعددی مانند انتقال بدون درد دارو، افزایش کارایی انتقال دارو، کاهش عوارض جانبی سیستمیک و افزایش اثربخشی درمان را به همراه دارد. با وجود مزایای ذکرشده، انتقال نانودارو توسط میکرونیدل هنوز با چالش‌هایی

روبرو است. از جمله موارد زیر:

۱. کنترل دقیق اندازه و مورفولوژی میکرونیدل: اندازه و مورفولوژی میکرونیدل بر کارایی انتقال نانودارو به داخل پوست تأثیر دارد. تولید میکرونیدل با اندازه و مورفولوژی یکنواخت می‌تواند چالش برانگیز باشد.
۲. انتخاب نانوذرات مناسب: نانوذرات باید با ویژگی‌های میکرونیدل سازگار باشند و به‌طور مؤثر به داخل پوست منتقل شوند.
۳. بهبود پایداری نانوذرات در هیپرید: نانوذرات در محیط‌های فیزیولوژیکی ناپایدارند. افزایش پایداری نانوذرات برای حفظ اثربخشی آنها ضروری است.
۴. ایمنی، سمیت و اثرات خارج از هدف: حتی با رویکردهای هدفمند، خطر تعامل نانوداروها با سلول‌ها یا اندام‌های ناخواسته وجود دارد که منجر به عوارض جانبی پیش‌بینی‌نشده می‌شود. درک مسیرهای توزیع زیستی و پاکسازی نانوداروها برای به حداقل رساندن اثرات خارج از هدف بسیار مهم است. اثرات سمی نانوذرات و میکرونیدل بر روی سلول‌ها و بافت‌ها باید به‌طور کامل بررسی شود.
۵. مقیاس‌پذیری تولید: تولید انبوه میکرونیدل حاوی نانودارو با هزینه کم و کیفیت بالا برای کاربردهای بالینی چالش برانگیز است.
۶. ایمنی طولانی‌مدت: مشخصات ایمنی طولانی‌مدت نانوداروها همچنان تحت بررسی است. پتانسیل شکل‌گیری تعاملات ناخواسته با سیستم‌های بدن در مقیاس نانو، نیاز به آزمایش و نظارت دقیق دارد.
۷. تنظیم دوز و فراهمی زیستی با توجه به غلظت مورد نیاز دارو: دارو در حامل کپسوله‌شده که خود نانودارو در ساختار میکرونیدل قرار می‌گیرد. این وضعیت می‌تواند فراهمی زیستی دارو را تحت الشعاع قرار دهد. همچنین به‌نظر می‌رسد در این مدل‌های هیپرید رهایش دارو در دو مرحله باید انجام شود که شامل آزادسازی نانودارو از میکرونیدل و در ادامه رهایش دارو از حامل است.

References

1. McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles for gene and drug delivery. *Annu Rev Biomed Eng* 2000; 2:289-313.
2. Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64:1547-1568.
3. Nguyen HX, Nguyen CN. Microneedle-mediated transdermal delivery of biopharmaceuticals. *Pharmaceutics* 2023; 15:277.
4. Razavi SH, Ghasemi R, Iman M. Permeation enhancement strategies in transdermal drug delivery. *J Dermatol Cosmet* 2016; 7:46-62.
5. Shan X, Gong X, Li J, et al. Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation. *Acta Pharm Sin B* 2022; 12:3028-3048.
6. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed Pharmacother* 2019; 109:1249-1258.
7. Gill HS. Introduction to editorial board member: Professor Mark R. Prausnitz. *Bioeng Transl Med* 2019; 4.
8. Henry S, McAllister DV, Allen MG, et al. Microfabricated microneedles: A novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci* 1998; 87:922-925.
9. Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56:581-587.
10. O'Mahony C. Structural characterization and in-vivo reliability evaluation of silicon microneedles. *Biomed Microdevices* 2014; 16:333-343.
11. Wei-Ze L, Mei-Rong H, Jian-Ping Z, et al. Super-short solid silicon microneedles for transdermal drug delivery applications. *Int J Pharm* 2010; 389:122-129.
12. Donnelly RF, Morrow DI, Morrissey A, et al. Microneedle arrays permit enhanced intradermal delivery of a preformed photosensitizer. *Photochem Photobiol* 2009; 85:195-204.
13. McAllister DV, Wang PM, Davis SP, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:13755-13760.
14. Wermeling DP, Banks SL, Hudson DA, et al. Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:2058-2063.
15. Oh JH, Park HH, Do KY, et al. Influence of the delivery systems using a microneedle array on the permeation of a hydrophilic molecule, calcein. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69:1040-1045.
16. Larrañeta E, McCrudden MT, Courtenay AJ, et al. Microneedles: A new frontier in nanomedicine delivery. *Pharm Res* 2016; 33:1055-1073.
17. O'Mahony C, Sebastian R, Tjulkins F, et al. Hollow silicon microneedles, fabricated using combined wet and dry etching techniques, for transdermal delivery and diagnostics. *Int J Pharm* 2023; 637:122888.
18. Alimardani V, Abolmaali SS, Yousefi G, et al. Microneedle arrays combined with nanomedicine approaches for transdermal delivery of therapeutics. *J Clin Med* 2021; 10:181.
19. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—potential and challenges. *Pharmaceutics* 2015; 7:90-105.
20. Roxhed N, Samel B, Nordquist L, et al. Painless drug delivery through microneedle-based transdermal patches featuring active infusion. *Trans Biomed Eng* 2008; 55:1063-1071.

21. Prausnitz MR, Mikszta JA, Cormier M, et al. Microneedle-based vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009; 369–393.
22. Donnelly RF, Morrow DI, McCrudden MT, et al. Hydrogel-forming and dissolving microneedles for enhanced delivery of photosensitizers and precursors. *Photochem Photobiol* 2013; 90:641–647.
23. Donnelly RF, Singh TR, Garland MJ, et al. Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery. *Adv Funct Mater* 2012; 22:4879–4890.
24. Liu S, Jin M na, Quan Y shu, et al. Transdermal delivery of relatively high molecular weight drugs using novel self-dissolving microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid and their characteristics and safety after application to the skin. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 86:267–276.
25. Ahvaraki A, Gheytauchi E, Behroodi E, et al. Advanced co-culture 3D breast cancer model to study cell death and nanodrug sensitivity of tumor spheroids. *Biochem Eng J* 2024; 209:109400.
26. Ermis E, Bagheri Z, Behroodi E, et al. Red emissive N–S co-doped carbon dots for live imaging of tumor spheroid in the microfluidic device. *J Sci Adv Material Device* 2022; 7:100404.
27. Rahimifard M, Bagheri Z, Hadjighassem M, et al. Investigation of anti-cancer effects of new pyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives on human glioblastoma cells through 2D in vitro model and 3D-printed microfluidic device. *Life Sci* 2022; 302:120505.
28. Ito Y, Hirono M, Fukushima K, et al. Two-layered dissolving microneedles formulated with intermediate-acting insulin. *Int J Pharm* 2012; 436:387–393.
29. Liu S, Jin M na, Quan Y shu, et al. The development and characteristics of novel microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, and their application in the transdermal delivery of insulin. *J Control Release* 2012; 161:933–941.
30. Gomaa YA, Garland MJ, McInnes F, et al. Laser-engineered dissolving microneedles for active transdermal delivery of nadroparin calcium. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 82:299–307.
31. McCrudden MTC, Alkilani AZ, McCrudden CM, et al. Design and physicochemical characterisation of novel dissolving polymeric microneedle arrays for transdermal delivery of high dose, low molecular weight drugs. *J Control Release* 2014; 180:71–80.
32. Xie L, Zeng H, Sun J, et al. Engineering microneedles for therapy and diagnosis: A survey. *Micromachines* 2020; 11:271.
33. He S, Wu L, Li X, et al. Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11:2362–2395.
34. Zong Z, Tian G, Wang J, et al. Recent advances in metal–organic-framework-based nanocarriers for controllable drug delivery and release. *Pharmaceutics* 2022; 14:2790.
35. Hanafy NA, El-Kemary M, Leporatti S. Micelles structure development as a strategy to improve smart cancer therapy. *Cancers* 2018; 10:238.
36. Jiang X, Zhao H, Li W. Microneedle-mediated transdermal delivery of drug-carrying nanoparticles. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10:840395.
37. García-Pinel B, Porrás-Alcalá C, Ortega-Rodríguez A, et al. Lipid-based nanoparticles: Application and recent advances in cancer treatment. *Nanomaterials* 2019; 9:638.
38. Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, et al. Polymeric nanoparticles: Production, characterization, toxicology and ecotoxicology. *Molecules* 2020; 25:3731.
39. Unnikrishnan G, Joy A, Megha M, et al. Exploration of inorganic nanoparticles for revolutionary drug delivery applications: A critical review. *Discov Nano* 2023; 18:157.

40. Wu T, Hou X, Li J, et al. Microneedle-mediated biomimetic cyclodextrin metal organic frameworks for active targeting and treatment of hypertrophic scars. *ACS Nano* 2021; 15:20087–20104.
41. Guillot AJ, Martínez-Navarrete M, Zinchuk-Mironova V, et al. Microneedle-assisted transdermal delivery of nanoparticles: Recent insights and prospects. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2023; 15:e1884.
42. Zuo Y, Sun R, Del Piccolo N, et al. Microneedle-mediated nanomedicine to enhance therapeutic and diagnostic efficacy. *Nano Converg* 2024; 11:15.
43. Rege NK, Phillips NF, Weiss MA. Development of glucose-responsive ‘smart’ insulin systems. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24:267–278.
44. Wang J, Wang Z, Yu J, et al. Glucose-responsive insulin and delivery systems: Innovation and translation. *Adv Mater* 2019; 32:e1902004.
45. Hultström M, Roxhed N, Nordquist L. Intradermal insulin delivery: A promising future for diabetes management. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8:453–457.
46. Chen G, Yu J, Gu Z. Glucose-responsive microneedle patches for diabetes treatment. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 13:41–48.
47. Yang XX, Feng P, Cao J, et al. Composition-engineered metal–organic framework-based microneedles for glucose-mediated transdermal insulin delivery. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020; 12:13613–13621.
48. Girma WM, Tzing SH, Tseng PJ, et al. Synthesis of cisplatin(iv) prodrug-tethered cufes2 nanoparticles in tumor-targeted chemotherapy and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10:4590–4602.
49. Ma Y, Boese SE, Luo Z, et al. Drug coated microneedles for minimally-invasive treatment of oral carcinomas: Development and in vitro evaluation. *Biomed Microdevices* 2015; 17:1–14.
50. Lan X, She J, Lin DA, et al. Microneedle-mediated delivery of lipid-coated cisplatin nanoparticles for efficient and safe cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10:33060–33069.
51. Tekko IA, Permana AD, Vora L, et al. Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: Potential for enhanced treatment of psoriasis. *Eur J Pharm Sci* 2020; 152:105469.
52. Marks DH, Prasad S, De Souza B, et al. Topical antiandrogen therapies for androgenetic alopecia and acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2019; 21:245–254.
53. Qu F, Geng R, Liu Y, et al. Advanced nanocarrier- and microneedle-based transdermal drug delivery strategies for skin diseases treatment. *Theranostics* 2022; 12:3372–3406.
54. Cao S, Wang Y, Wang M, et al. Microneedles mediated bioinspired lipid nanocarriers for targeted treatment of alopecia. *J Control Release* 2021; 329:1–15.
55. Vyas A, Kumar Sonker A, Gidwani B. Carrier-based drug delivery system for treatment of Acne. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:276260.
56. Jia M, Deng C, Luo J, et al. A novel dexamethasone-loaded liposome alleviates rheumatoid arthritis in rats. *Int J Pharm* 2018; 540:57–64.

Nanomedicine delivery by microneedle: an emerging technology for disease treatment

Negar Asghari Hosori
Zeinab Bagheri, PhD*

Department of Cell and Molecular
Biology, School of Life Science and
Biotechnology, Shahid Beheshti
University, Tehran, Iran

Received: Aug 22, 2024

Accepted: Sep 05, 2024

Pages: 133-144

The limitations of common needles in drug delivery, such as pain, infection, and side effects, have become a stimulus to search for more efficient alternatives. Meanwhile, microneedles have brought new hope in skin drug delivery. These microstructures are temporarily placed in the upper layers of the skin and provide a painless and non-invasive way for drugs to pass through the skin barrier. Diversity in the design and ingredients of microneedles allows the release of a wide range of drugs with high efficiency and low side effects. On the other hand, nanomedicines are proposed as an ideal alternative due to the limitations of traditional drugs and the need for more targeted and less detrimental options. Nanomedicines are new drug delivery systems that are designed and produced in nanometer dimensions. These small particles can carry and release drugs directly to the target cells with high precision and efficiency. By reducing side effects and increasing the effectiveness of treatment, nanomedicines can play a key role in improving the quality of treatment for various diseases. Considering the unique advantages of the combination of microneedles and nanomedicines, it is an important issue to investigate different strategies for using these new systems in drug release. In this article, this issue has been investigated as well as the applications of nanomedicine transfer by microneedle in the treatment of diseases and the upcoming challenges of this emerging technology.

Keywords: microneedle, nanomedicine, diabetes, cancer, psoriasis

Corresponding Author:

Zeinab Bagheri, PhD

Evin, Shahid Shahriari Sq., School of
Biological Sciences and Technology,
University of Shahid Beheshti, Tehran,
Iran

Email: ze_bagheri@sbu.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2024 Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the
original work is properly cited.

2024, Volume 15, Number 2