

فهرست مطالب

فصل ۱۳: راهبردهای هدفمند جهت درمان عفونت های هلیکوباکتر پیلوری

۱.۱۳	مقدمه	۲۱
۲.۱۳	چگونه می توان مقاومت دارویی را به صورت هدفمند برطرف کرد	۲۳
۳.۱۳	هدفگیری مخاط معده	۲۴
۱.۳.۱۳	مخاط چسبی	۲۵
۲.۳.۱۳	بار الکتریکی	۲۷
۳.۳.۱۳	نانوذرات حساس به pH	۲۹
۴.۱۳	هدفگیری هلیکوباکتر پیلوری	۳۲
۱.۴.۱۳	فسفاتیدیل اتانول آمین	۳۳
۲.۴.۱۳	کلسترویل	۳۴
۳.۴.۱۳	سیتوتوکسین A واکوئل زا	۳۶
۴.۴.۱۳	آنزیم ها	۳۷
۵.۴.۱۳	بار الکتریکی	۳۸
۵.۴.۱۳	گیرنده های کربوهیدرات	۳۸
۵.۱۳	هدفگیری اثربخش	۴۰
۱.۵.۱۳	برهمکنش نانوذرات و مخاط معده	۴۰
۲.۵.۱۳	برهمکنش نانوذرات و H. پیلوری	۴۲

۶.۱۳ نتیجه گیری ۴۳

منابع ۴۴

فصل ۱۴: میسل های پلیمری جهت دارورسانی پوستی

۱.۱۴ مقدمه ۵۳

۲.۱۴ میسل ها ۵۴

۳.۱۴ میسل های پلیمری ۵۵

۱.۳.۱۴ کوپلیمرهای تشکیل دهنده میسل ۵۵

۲.۳.۱۴ انواع میسل های پلیمری ۵۷

۱.۲.۳.۱۴ میسل های معمولی ۵۸

۲.۲.۳.۱۴ پلیمرهای یونی تشکیل دهنده کمپلکس میسلی ۵۸

۳.۲.۳.۱۴ میسل های پلیمری بدون محدودیت پیوند کووالانسی ۵۸

۳.۳.۱۴ آماده سازی میسل های پلیمری ۵۸

۴.۳.۱۴ عوامل مؤثر بر ظرفیت بارگذاری دارو درون میسل ۵۹

۱.۴.۳.۱۴ عوامل مرتبط با کوپلیمرها ۶۰

۵.۳.۱۴ خواص میسل ها ۶۱

۱.۵.۳.۱۴ اندازه و پراکندگی اندازه ۶۱

۲.۵.۳.۱۴ بررسی ساختار ۶۱

۳.۵.۳.۱۴ پتانسیل زتا ۶۱

۴.۵.۳.۱۴ پایداری ۶۲

۴.۱۴ دارورسانی پوستی توسط میسل ها ۶۳

۱.۴.۱۴ ساختار پوست انسان ۶۳

۲.۴.۱۴ مسیر نفوذ پوستی ۶۳

۵.۱۴ کاربرد میسل های پلیمری جهت درمان موضعی ۶۵

۱.۵.۱۴ سیکلوسپورین ۶۶

۲.۵.۱۴ تاکرولیموس ۶۷

۶۸.....	۳.۵.۱۴ سوماتریتان
۶۸.....	۴.۵.۱۴ اندوکسیفن
۶۹.....	۵.۵.۱۴ اریدونین
۶۹.....	۶.۵.۱۴ کلوتریمازول، اکونازول نیترات و فلوکونازول
۶۹.....	۷.۵.۱۴ بنزوئیل پروکساید
۷۰.....	۸.۵.۱۴ اسید رتینوئیک
۷۰.....	۹.۵.۱۴ کوئرسیتین و روتین
۷۱.....	۶.۱۴ نتیجه گیری
۷۲.....	منابع

فصل ۱۵: حامل های کلونیدی جهت درمان بیماری های پوستی

۷۹.....	۱.۱۵ مقدمه
۸۰.....	۲.۱۵ پوست
۸۲.....	۳.۱۵ مفاهیم پایه میکروامولسیون ها
۸۳.....	۱.۳.۱۵ اجزای میکروامولسیون
۸۴.....	۲.۳.۱۵ شناسایی میکروامولسیون
۸۴.....	۳.۳.۱۵ مکانیزم های بهبود میکروامولسیون
۸۶.....	۴.۱۵ میکروامولسیون ها به عنوان حامل های کلونیدی دارو در اختلالات پوستی
۸۹.....	۱.۴.۱۵ آکنه و لگاریس
۹۱.....	۱.۱.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی رتینوئید
۹۲.....	۲.۱.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی هیدروکسی اسید و عوامل ضدباکتری
۹۲.....	۳.۱.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی ضداکسیدان
۹۲.....	۲.۴.۱۵ درماتیت آتوپیک
۹۳.....	۱.۲.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی کورتیکواستروئید موضعی
۹۵.....	۲.۲.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی مهارکننده کلسی نورین موضعی
۹۵.....	۳.۴.۱۵ پسوریازیس

- ۹۶.....۱۳.۴.۱۵ کاربرد میکروامولسیون ها برای درمان پسوریازیس موضعی
- ۹۶.....۴.۴.۱۵ عفونت های قارچی
- ۹۷.....۱.۴.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی ضدقارچ های آزول
- ۹۸.....۲.۴.۴.۱۵ میکروامولسیون های حاوی ضدقارچ های آلیل آمین/ بنزیل آمین
- ۹۹.....۵.۴.۱۵ عفونت ویروسی پوست
- ۹۹.....۱.۵.۴.۱۵ کاربرد میکروامولسیون ها جهت درمان عفونت ویروسی موضعی
- ۱۰۰.....۵.۱۵ نتیجه گیری
- ۱۰۱.....منابع

فصل ۱۶: نانوذرات زیست سازگار ویتامین D₃ جهت دارورسانی

- ۱۰۷.....۱.۱۶ مقدمه
- ۱۰۷.....۲.۱۶ نمای کلی
- ۱۰۹.....۳.۱۶ ویتامین D₃ به عنوان حامل دارویی
- ۱۱۱.....۱.۳.۱۶ سنتز و شناسایی نانوذرات ویتامین D₃ تک دارو
- ۱۱۴.....۲.۳.۱۶ رهش داروها از نانوذرات
- ۱۱۵.....۳.۳.۱۶ آزمون تعیین سمیت سلولی در شرایط آزمایشگاهی
- ۱۱۷.....۴.۳.۱۶ بارگذاری دو دارو درون نانوذرات ویتامین D₃
- ۱۱۸.....منابع

فصل ۱۷: سنتز درجا دارو در سلول های سرطانی برای درمان هدفمند بوسیله لایه نشانی

لایه های مولکولی

- ۱۲۱.....۱.۱۷ مقدمه
- ۱۲۲.....۲.۱۷ لایه نشانی لایه های مولکولی
- ۱۲۳.....۱.۲.۱۷ مفهوم
- ۱۲۵.....۲.۲.۱۷ قابلیت ها
- ۱۲۶.....۳.۱۷ سنتز مواد شیمیایی خشی

۱۲۸	۴.۱۷ سنتز درجا مواد آلی در نقاط انتخابی
۱۲۹	۱.۴.۱۷ سطوح آبدوست/ آبگریز
۱۲۹	۲.۴.۱۷ مولکول های مهارکننده با واکنش های شیمیایی
۱۳۲	۳.۴.۱۷ مولکول های مهارکننده با نیروی الکترواستاتیک
۱۳۶	۵.۱۷ دارورسانی هدفمند مولکولی با سنتز درجا در سلول های سرطانی
۱۳۷	۱.۵.۱۷ داروهای با وزن مولکولی پایین برای سلول های سرطانی
۱۳۹	۲.۵.۱۷ داروهای آنتی بادی برای سلول های سرطانی
۱۴۰	۳.۵.۱۷ داروها درون سلول های بنیادی سرطانی
۱۴۲	۶.۱۷ جراحی لیزری با استفاده از شبکه امواج نوری سازمان یافته
۱۴۲	۱.۶.۱۷ مفهوم SOLNET و اثبات آن
۱۴۴	۲.۶.۱۷ جراحی لیزر با کمک SOLNET
۱۴۷	۷.۱۷ جمع بندی
۱۴۸	منابع

فصل ۱۸: سیستم های دارورسانی با خودآرایی های ماکروسیکلی

۱۵۱	۱.۱۸ مقدمه
۱۵۳	۲.۱۸ سیستم های ابرمولکولی مبتنی بر سیکلودکسترین جهت رهش ژن
۱۶۲	۳.۱۸ سیستم های ابرمولکولی مبتنی بر سیکلودکسترین جهت دارورسانی
۱۶۷	۴.۱۸ نانوذرات سولفوناتوکالیکس آن برای دارورسانی
۱۷۰	۵.۱۸ نتیجه گیری
۱۷۲	منابع

فصل ۱۹: دارورسانی بوسیله امواج فراصوت

۱۷۵	۱.۱۹ مقدمه
۱۷۸	۲.۱۹ مکانیزم دارورسانی با امواج فراصوت
۱۸۳	۳.۱۹ حامل های انتقال دارو

۱۹۳	۴.۱۹ کاربردها
۱۹۳	۱.۴.۱۹ سونوترومبولیز
۱۹۴	۲.۴.۱۹ درمان تومور/سرطان
۱۹۸	۳.۴.۱۹ آنژیوژنز
۱۹۸	۴.۴.۱۹ ویروس درمانی
۱۹۸	۵.۴.۱۹ انتقال ژن
۲۰۱	۶.۴.۱۹ اختلال در سد خونی مغزی
۲۰۲	۵.۱۹ چشم انداز
۲۰۳	۶.۱۹ نتیجه گیری
۲۰۵	منابع

فصل ۲۰: نانوذرات سولفید مس: سنتز تا کاربردهای زیست پزشکی

۲۱۵	۱.۲۰ مقدمه
۲۱۶	۲.۲۰ سنتز نانوذرات سولفید مس
۲۱۷	۱.۲.۲۰ روش هیدروترمال
۲۱۹	۲.۲.۲۰ روش تابش ریزموج
۲۱۹	۳.۲.۲۰ روش سونوشیمیایی
۲۲۰	۴.۲.۲۰ سایر روش های تهیه
۲۲۱	۳.۲۰ کاربردهای زیست پزشکی نانوذرات سولفید مس
۲۲۱	۱.۳.۲۰ حسگرهای زیستی
۲۲۱	۱.۱.۳.۲۰ حسگرهای DNA
۲۲۲	۲.۱.۳.۲۰ حسگرهای گلوکز
۲۲۳	۲.۳.۲۰ تصویربرداری مولکولی
۲۲۴	۱.۲.۳.۲۰ تصویربرداری PAT
۲۲۶	۲.۲.۳.۲۰ تصویربرداری PET/CT
۲۲۸	۳.۳.۲۰ کندوسوز فتوترمال

۲۲۸ ۱.۳.۳.۲۰ درمان فتوترمال
۲۳۰ ۲.۳.۳.۲۰ رهش موضعی
۲۳۱ ۴.۳.۲۰ ترانوستیک
۲۳۳ ۴.۲۰ جمع بندی
۲۳۴ منابع

فصل ۲۱: قابلیت نانوذرات هیبریدی اکسید آهن-طلا به عنوان حامل های دارویی

۲۳۹ ۱.۲۱ مقدمه
۲۴۱ ۲.۲۱ سنتز نانوذرات هیبریدی
۲۴۲ ۳.۲۱ پایداری و زیست سازگاری نانوذرات هیبریدی
۲۴۵ ۴.۲۱ استفاده از نانوذرات هیبریدی به عنوان حامل های دارویی
۲۴۶ ۵.۲۱ اتصال نانوذرات هیبریدی در ساختارهای ابرمولکولی
۲۴۸ ۶.۲۱ جمع بندی
۲۵۰ منابع

فصل ۲۲: عملکردهای پلیوتروپیک نانوذرات مغناطیسی برای انتقال ژن و پیوند سلول در مطالعات برون تن

۲۵۳ ۱.۲۲ مقدمه
۲۵۳ ۲.۲۲ نانوفناوری و نانوذرات مغناطیسی
۲۵۵ ۳.۲۲ انتقال ژن با استفاده از MNPs
۲۵۷ ۴.۲۲ روش های درمانی جدید برای پیوند سلولی توسط MNPs
۲۵۹ ۵.۲۲ چشم انداز آینده
۲۶۰ منابع

فصل ۲۳: نانوسیستم های مبتنی بر روغن های ضروری: چالش ها و چشم انداز آینده

۲۶۳ ۱.۲۳ مقدمه
-----	------------------

۲۶۵	۱.۱.۲۳ روغن های ضروری
۲۶۷	۲.۲۳ نانوسیستم های رهش Eos
۲۶۷	۱.۲.۲۳ چالش های توسعه
۲۶۹	۲.۲.۲۳ کمپلکس های سیکلودکسترین با EO
۲۷۰	۳.۲.۲۳ امولسیون های زیر میکرون EO به عنوان سیستم های رهش
۲۷۱	۴.۲.۲۳ روغن ضروری بارگذاری شده در نانوذرات پلیمری
۲۷۳	۵.۲.۲۳ نانوذرات لیپیدی جامد و حامل های لیپیدی نانوساختار برای رهش EO
۲۷۵	۶.۲.۲۳ نانوذرات مغناطیسی عامل دار حاوی EO
۲۷۸	۷.۲.۲۳ لیپوزوم به عنوان نانوحامل های EO
۲۸۰	۳.۲۳ نتیجه گیری
۲۸۱	منابع

فصل ۲۴: هدفگیری مغناطیسی سلول ها در گرفتگی عروق قلب

۲۸۷	۱.۲۴ مقدمه
۲۸۷	۲.۲۴ هدفگیری مغناطیسی برای رهش MSCs بوسیله IC در موش های مدل I/R: عدم ارتباط متناقض در مزایای عملکرد با گیراندازی سلول
۲۸۹	۱.۲.۲۴ قوانین پژوهش
۲۹۱	۲.۲.۲۴ بهبود گیراندازی MagMSCs در قلب موش
۲۹۴	۳.۲.۲۴ گرفتگی عروق قلب در هدفگیری مغناطیسی سلول ها
۲۹۵	۳.۲۴ مکانیزم های هدفگیری مغناطیسی سلول جهت القای گرفتگی عروق کرونر
۲۹۵	۱.۳.۲۴ اندازه سلول
۲۹۶	۲.۳.۲۴ ویژگی های استوانه مغناطیسی NdFeB
۲۹۷	۳.۳.۲۴ توزیع کروی پوسته مانند نانوذرات SPIO در سلول
۲۹۸	۴.۳.۲۴ توزیع هدایت مغناطیسی MagMSCs در حالت ایستا و تحلیل نظری
۳۰۳	۵.۳.۲۴ توزیع و هدایت مغناطیسی MagMSCs در حال جریان
۳۰۵	۶.۳.۲۴ مکانیزم های هدفگیری مغناطیسی سلولی محرک گرفتگی عروق کرونر

فهرست مطالب ۹

۳۰۶.....	۴.۲۴ راهکارهای هدفگیری مغناطیسی سلولی محرک گرفتگی عروق کرونر
۳۰۶.....	۱.۴.۲۴ بهینه سازی کارکرد شدت مغناطیسی
۳۰۷.....	۲.۴.۲۴ سیستم های جدید هدفگیری مغناطیسی
۳۰۸.....	۳.۴.۲۴ رهش رتروگراد به عروق کرونر
۳۱۰.....	منابع

پیشگفتار

سیستم‌های دارورسانی پیشین پاسخگوی همه نیازهای درمانی نبوده و به تدریج سیستم‌های جدید با هدف درمانی و کاهش عوارض دارویی ابداع شدند. این سیستم‌ها بر بارگیری، رهش، نحوه‌ی تجویز و ویژگی‌های زیستی مورد انتظار از دارو موثر هستند و توانسته‌اند اشکال دارویی جدیدی را معرفی کنند. سیستم دارورسانی به عنوان فرمولاسیون یا ابزاری که قادر است ترکیب دارویی را به بدن وارد کند و اثر و ایمنی دارو را با کنترل سرعت، زمان و مکان رهایش آن حفظ نماید. به عبارتی دیگر، یک فرمولاسیون دارویی پلی بین بیمار و دارو برای درمان یا انتقال دارو است. اخیراً، سیستم‌های دارورسانی بر پایه‌ی نانو به عنوان راهبردی قدرتمند جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های عفونی، سرطان و اختلالات ژنتیکی گسترش یافته‌اند. این سیستم‌ها می‌توانند در ترکیب با درمان‌های مختلف از جمله رادیوتراپی، ژن‌درمانی و ... استفاده شوند. با رهش کنترل شده‌ی نانوذرات بر محدودیت سیستم‌های دارورسانی مرسوم مانند فراهم زیستی و توزیع پایین غلبه کرده و مشکلات مربوط به دوز دارو مانند تجویز دوز پایین و بیش از حد، تعداد تجویز مکرر را کاهش دهند. همچنین هدفگیری نقاط خاص را امکان‌پذیر می‌سازد، جایی که دستیابی به مولکول‌های فعال توسط سایر سیستم‌های رهش دارو دشوار است. به این ترتیب، دارو در سلول‌های خاص توزیع و عوارض جانبی نامطلوب آن مهار می‌شود. هدف این کتاب، بررسی کاربردها و دستاوردهای اخیر در نانوسیستم‌های دارورسانی و پیشرفت‌های چشمگیر در آینده است.

نگار معتکف کاظمی

سمانه عابدی شیره جین

فصل سیزده: راهبردهای هدفمند جهت درمان عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری

۱.۱۳ مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری (H. pylori) باکتری‌های گرم منفی هستند که به دلیل عوامل متعددی قادر به سکونت در مخاط معده می‌باشند. این عوامل خطرناک باعث سمیت سلولی و افزایش بقای آن‌ها حتی در محیطی مانند pH اسیدی معده می‌شود [۱،۲]. بنابراین H. pylori توانایی نفوذ در مخاط و اتصال به سطح بین لایه مخاطی و سلول‌های اپیتلیال را دارد [۲،۳]. بیش از ۵۰ درصد جمعیت جهان آلوده به این عفونت‌ها می‌باشند. در بیشتر افرادی که برای اولین بار به H. pylori مبتلا می‌شوند، علائم عفونت آشکار نمی‌گردد اما در ۲۰ درصد جمعیت آلوده، علائم هیستولوژیک گاستریت مزمن به علائم دستگاه گوارش و زخم معده تغییر می‌کند [۵]. از آنجا که عفونت‌های مقاوم باعث ایجاد سرطان می‌شوند، آژانس بین المللی تحقیقات سرطان و سازمان بهداشت جهانی H. pylori را به عنوان باکتری‌های سرطان‌زا (گروه ۱) در انسان طبقه‌بندی می‌کنند [۴]. ارتباط این عفونت‌ها با سرطان معده و بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط اثبات شده است [۶]. اگرچه توضیح روشنی برای این ادعا وجود ندارد اما محققان، سایر بیماری‌ها مانند پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، کم خونی ناشی از فقر آهن، بیماری‌های ایسکمی قلب، سکته مغزی، بیماری پارکینسون و آلزایمر را با این عفونت‌ها مرتبط می‌دانند.

با تشدید علائم H. پیلوری، درمان آن سخت‌تر می‌شود. مشکلاتی از جمله آزمایش‌های بالینی ناموفق و هزینه‌های بالا در رسیدن به پاسخ ایمنی مطلوب، اختلاف نظرهای زیادی را در مورد توسعه یک واکسن موثر بوجود آورده است [۸،۹]. روش فعلی جهت درمان عفونت H. پیلوری، داروهایی هستند که تماس بین زخم و اسید معده را کاهش می‌دهند. از جمله‌ی این درمان‌ها مصرف همزمان دو یا سه آنتی‌بیوتیک مانند آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول حداقل برای هفت روز می‌باشد [۱۰،۱۱]. این روش در طول سال‌ها تکامل یافته اما هنوز مشکلات زیادی به همراه دارد. ریشه کنی ۸۰ درصدی H. پیلوری با خط اول درمانی (درمان سه گانه) در طول ۱۴ روز بدست آمد که در بعضی کشورها این میزان ۲۰ تا ۴۵ درصد گزارش شده است [۱۰،۱۲]. البته این آمار با اهداف WHO در درمان بیماری‌های عفونی فاصله دارد [۱۱].

مشکلاتی در ریشه کنی H. پیلوری وجود دارد. برخی از داروها، به ویژه آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین، توسط اسید معده تخریب شده [۱۳] و برای مدت کافی در معده باقی نمی‌مانند، در نتیجه رسیدن به غلظت‌های قابل قبول جهت عبور از لایه‌های مخاطی و رسیدن به سطحی که H. پیلوری حضور دارد، ممکن نیست [۱۴،۱۵]. این مشکلات منجر به استفاده از دوزهای بالاتر و بروز عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ و درد شکمی می‌گردد [۱۶]. تشدید عوارض جانبی همراه با مدت زمان درمان که بین ۷ تا ۱۴ روز متغیر می‌باشد و نیز مشکلات ناشی از دوزهای متعدد، باعث شد تا افراد این درمان را رها کنند [۱۶،۱۷]. این عدم موفقیت، ریشه کنی H. پیلوری را مختل کرده و تأثیر زیادی بر افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها دارد، به‌عنوان مثال H. پیلوری به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند مترونیدازول به میزان ۴۰ در کشورهای پیشرفته و ۹۰ درصد در کشورهای در حال توسعه مقاومت یافته است [۱۸]. روش‌های مختلفی از جمله درمان چهارگانه حاوی بیسموت، استفاده از پروبیوتیک‌ها و داروهای گیاهی به صورت متوالی و همزمان برای غلبه بر این محدودیت‌ها مورد استفاده قرار گرفتند [۱۹،۲۱-۷].

امروزه، نانوفناوری برای گسترش سیستم‌های مؤثر در ریشه کنی H. پیلوری بکار می‌رود. نانوذرات و میکروذراتی مانند لیپوزوم‌ها، ذرات پلیمری، مغناطیسی و فلزی مورد آزمایش قرار گرفته که مزایای فراوانی دارند. یک روش معمول در این سیستم‌ها، امکان هدفگیری فعال و غیرفعال جهت بهبود درمان است [۲۲]. هدفگیری، میل ترکیبی نانو یا میکروسیستم‌ها به مخاط معده و H. پیلوری را افزایش می‌دهد. در موارد خاص عفونت H. پیلوری، وکتورسازی می‌تواند زمان اقامت

آنتی بیوتیک ها در معده، افزایش غلظت دارو در محل عمل و کاهش عوارض جانبی را بهبود بخشد. همچنین لیگاندهای خاصی برای باکتری استفاده می شود تا میزان چسبندگی آن به مخاط معده کاهش و درصد ریشه کنی افزایش یابد [۱۵]. در این فصل، راهبردهای متعدد برای هدفگیری مخاط معده و H. پیلوری ذکر خواهد شد.

۲.۱۳ چگونه می توان مقاومت دارویی را به صورت هدفمند برطرف کرد؟

یکی از نگران کننده ترین مشکلات در درمان عفونت H. پیلوری، افزایش مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی می باشد. H. پیلوری نسبت به برخی از داروهای معمول مانند مترونیدازول و کلاریترومایسین مقاوم است. به عنوان مثال مقاومت ۳۰ درصدی به کلاریترومایسین در آمریکا و ۹۲ درصدی در آفریقا گزارش شد. برخی مطالعات نیز مقاومت به داروهای دیگر مانند آموکسی سیلین، تتراسایکلین و لووفلوکساسین را نشان می دهند. مقاومت چند دارویی در اروپا و آسیا حدود ۹ درصد افزایش یافته است [۲۳]. مقاومت آنتی بیوتیکی ناخوشایند است زیرا عفونت های مداوم منجر به سرطان معده شده و استفاده از دیگر داروهای ضد میکروبی (حساس به pH) را دشوار می سازد [۴، ۱۳].

نانوذرات جهت بهبود خواص فارماکوکینتیک و نیز محافظت داروها از محیط اسیدی معده استفاده می شوند. بهبود نیمه عمر و رهش مداوم و هدفمند دارو سبب کاهش دوز و اثربخشی بیشتر آن می گردد [۲۴]. با تکمیل سیستم های هدفمند و محرک رهش، نانوذرات می توانند به غلظت های بالای داروهای ضد میکروبی در دوزهای پایین دست یابند [۲۵]. این امر باعث کاهش عوارض جانبی، بهبود اثربخشی درمان، نابودی باکتری و کاهش مقاومت آن می شود. سیستم های نانوذرات با هدف استفاده همزمان از چند داروی ضد میکروبی در دوزهای درمانی در حال بهبود و گسترش هستند [۲۴]. احتمال جهش ژنی در باکتری برای مقاومت در برابر مکانیزم های مختلف نانوسیستم، نزدیک به صفر است. با توجه به امکان استفاده از دوزهای بالاتر داروهای ضد میکروبی، ممکن است پمپ های انتقال دهنده در غشا اشباع شوند [۲۵]. برهمکنش های خاص نانوذرات و باکتری ها نیز بر مقاومت دارویی آن ها اثر مثبتی دارد. برای مثال، ترکیب لیپوزوم با غشای باکتریایی و رهش مستقیم آن داخل باکتری، امکان استفاده از زیر حداقل غلظت بازدارندگی داروهای ضد میکروبی را فراهم می کند. همچنین این ترکیب بر مکانیزم های مقاومت مرتبط با

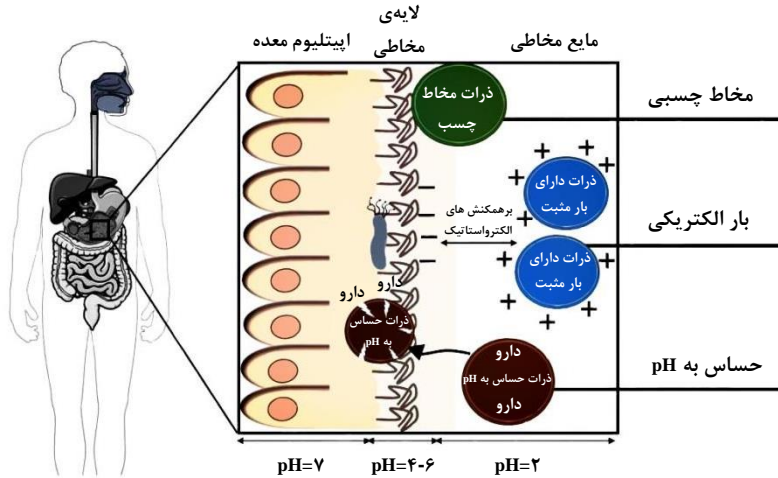
غشاء، یعنی کاهش نفوذپذیری و فعالیت سیستم‌های خروجی، غلبه می‌کند [۲۶]. درختسان‌ها نیز اثربخشی خود را در این زمینه اثبات کرده‌اند زیرا بار مثبت آن‌ها با بار منفی غشا پیوند برقرار کرده و نفوذپذیری غشا را افزایش خواهد داد. درختسان‌ها می‌توانند غشای سلولی باکتری را تخریب کنند [۲۵]. دیگر نانوذرات مانند نانوذرات فلزی، نمی‌توانند مقاومت دارویی برای مکانیزم‌های چندگانه ایجاد کنند و اثربخشی حتی در دوزهای پایین ندارند [۲۲].

۳.۱۳ هدفگیری مخاط معده

ارتباط نزدیکی بین مخاط معده و عفونت H. پیلوری وجود دارد. باکتری‌ها در مخاط معده نفوذ کرده و بر سطح زیر لایه‌ی مخاطی ساکن می‌شوند [۱،۲]. شدت بیماری‌زایی آن‌ها مخاط معده را از بین برده و باعث زخم معده و سرطان می‌گردد [۴،۱]. فارماکوکینتیک داروهای ضد میکروبی شامل جذب و انتشار در سراسر مخاط جهت دستیابی به باکتری می‌باشد، از این رو تحت تأثیر مخاط معده قرار دارند [۱۴،۱۵]. این نخستین مانع جهت رسیدن نانوذرات به هدف خود است، بنابراین اطلاع از خواص فیزیکوشیمیایی مخاط معده برای طراحی نانوسیستم‌های بهینه، اهمیت زیادی دارد.

یکی از ویژگی‌های مهم مخاط، آبگریزی آن است که از انتشار یون‌های هیدروژن جلوگیری می‌کند [۲۷]. وجود این یون‌ها در ترکیب فسفولیپیدها و گروه‌های سطحی دیگر مانند سیالیک اسید، گروه‌های کربوکسیل و سولفات، نقش مهمی در تعامل با نانوذرات بازی می‌کند. گروه‌های سطحی در مخاط دارای بار منفی بوده و می‌توانند برهمکنش‌های مختلفی (جاذبه الکتروستاتیک، تشکیل پیوند هیدروژنی و نیروهای واندروالس) با نانوذرات ایجاد کنند [۲۸-۳۰]. لایه مخاطی نیز از نظر ترکیبات آن بسیار غنی از گلیکوپروتئین‌های الیگومری با جرم مولکولی بالا است [۳۱]. بنابراین سیستم‌هایی با ویژگی چسبندگی مخاطی، زمان اقامت بیشتری در محل هدف داشته و تماس با غشاهای زیستی را بهبود می‌بخشند [۳۰]. مخاط معده دارای pH به شدت اسیدی (۱ یا ۲) در لومن معده و تقریباً خنثی در مجرای بین مخاط و سلول‌های اپیتلیال است [۳۳،۳۲]. این میزان pH ناشی از ترشح مولکول‌های HCO_3 و انتشار محدود پروتون‌ها توسط لایه مخاطی می‌باشد [۳۲]. در نتیجه می‌توان محل رهش داروهای ضد میکروبی را با استفاده از نانوسیستم‌های حساس به pH مشخص کرد.

تمام خصوصیات مؤثر جهت درمان عفونت‌های H. پیلوری توسط هدفگیری مخاط معده، به طور خلاصه در شکل ۱ آمده است.



شکل ۱-۱۳. طرح‌واره‌ای از روش‌های مختلف هدفگیری مخاط معده

۱.۳.۱۳ مخاط چسبی

چسبندگی مخاطی، ویژگی برخی از ترکیبات است که منجر به اتصال موقت آن‌ها به غشای مخاطی می‌شود [۳۴]. این ویژگی بر رهش هدفمند داروها و تماس مستقیم با غشای زیستی درگیر در جذب دارو، اثر بسیار مثبتی دارد [۳۰]. در نتیجه، این روش جهت درمان اختلالات متعدد با هدفگیری مخاط‌های مختلف مانند مخاط بینی [۳۵]، دهان [۳۶]، چشم [۳۷] و واژن [۳۸] بکار می‌رود. از پلیمرهای طبیعی (آلژینات، کیتوزان، پکتین، صمغ زانتان، هیالورونیک اسید و ژلاتین)، پلیمرهای مصنوعی (پلی (اتیلن گلیکول)، پلی (اتیلن اکسید)، پلی (آکریلیک اسید)، پلی (متاکریلیک اسید)، پلی (وینیل آمین)) و پلیمرهای نیمه سنتزی (مشتقات سلولزی) برای این منظور می‌توان استفاده کرد [۳۹].

به دلیل پیچیدگی‌های موجود در چسبندگی مخاط، نظریه‌های متفاوتی برای توجیه آن وجود دارد. نظریه الکترونی بر اساس انتقال الکترون در برهمکنش‌های الکترواستاتیک است. در نظریه جذب، برهمکنش‌های دیگر از قبیل پیوند هیدروژنی، نیروی واندروالس، برهمکنش آبگریز و فرآیند