



مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم  
طبیعی پوهنتون کابل، ۳ (۴) ۱۴۰۰

## مطالعه سیستم‌های تحویل دهی ادویه تنفسی

پوهنیار عظیم‌الله ستانکزی<sup>۱۲</sup>

تقریظ‌دهنده: پوهنوال آقامحمد ژکفر

### چکیده

از هزاران سال قبل، ریه به عنوان یکی از طریق‌های تجویز ادویه برای دواهای مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. تحویل دهی دوا از طریق ریه در تداوی امراضی چون نفس تنگی، امراض مزمن ریوی و امراض مختلف دیگر در ساحتی تحقیق و تداوی از اهمیت خاص برخوردار می‌باشد. طبیبان و اشخاص مسلکی انواع مختلف وسایل و فورمولیشن‌ها را یک‌جا استفاده می‌نمایند تا حجات مشخص را در ریه‌ها مورد هدف قرار داده که از یک طرف سبب پاک‌سازی شش‌ها گردیده و از طرف دیگر مدت زمان تماس ادویه در انساج مورد هدف، بیشتر می‌گردد. در سال‌های اخیر روش‌های زیادی انکشاف یافته تا کیفیت سیستم‌های تحویل دهی ادویه تنفسی را بدون این‌که بالای ثبات ماده دوايي تأثیر نماید، افزایش دهد.

اصطلاحات کلیدی: سیستم تحویل دهی ادویه تنفسی؛ لایپوزوم؛ مایسل‌ها؛ مایکروامولشن‌ها؛ سایکلودیکسترین

## Study of Pulmonary Drug Delivery Systems

Jr. Technig Asstt. Azimullah Stanekzai

### Abstract

From thousand of years, the lung has served as a route of drug administration for various drugs. Pulmonary drug delivery is an important research area which impacts the treatment of illnesses including asthma, chronic obstructive pulmonary disease and various diseases. Physicians and health professions will have a choice of a large variety of devices and formulation combinations that will target specific cells or regions of the lung, avoid the lung's clearance mechanisms and be retained within the lung for longer periods. In the recent past years, several techniques have been developed to improve the quality of pulmonary drug delivery system without affecting their stability.

Keywords: Pulmonary drug delivery system; Liposom; Micells; Microemulsions; cyclodextrine

### ارجاع

ستانکزی، عظیم‌الله. (۱۴۰۰). مطالعه سیستم‌های تحویل دهی ادویه تنفسی. مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۳ (۴)، صص ۱۵۳-۱۶۵.

<sup>۱۲</sup> استاد پوهنخی فارمسی، پوهنتون کابل

## مقدمه

امراض مختلف از جمله، سرطان یکی از امراضی به شمار می‌رود که توجه محققان به آن بیشتر گردیده است. ادویه که به منظور تداوی امراض مختلف به خصوص امراض سرطانی استفاده می‌گردد، اثرات سمی داشته که یکی از معضلات تداوی را تشکیل می‌دهد، زیرا این ادویه غالباً به‌طور غیر اختصاصی عمل می‌کند.

در طول دو دهه‌ی گذشته سیستم‌های تحویل دهی جدید انکشاف یافته که تا حدودی توانسته مشکلات ناشی از عوارض سمی ادویه را کم سازد. از جمله این سیستم‌ها نانو ذرات حاوی ترکیباتی هستند که معضل مقاومت حجرات را به مقابل ادویه برطرف نموده و انکشاف جدیدی را در تداوی امراض تنفسی فراهم کرده است.

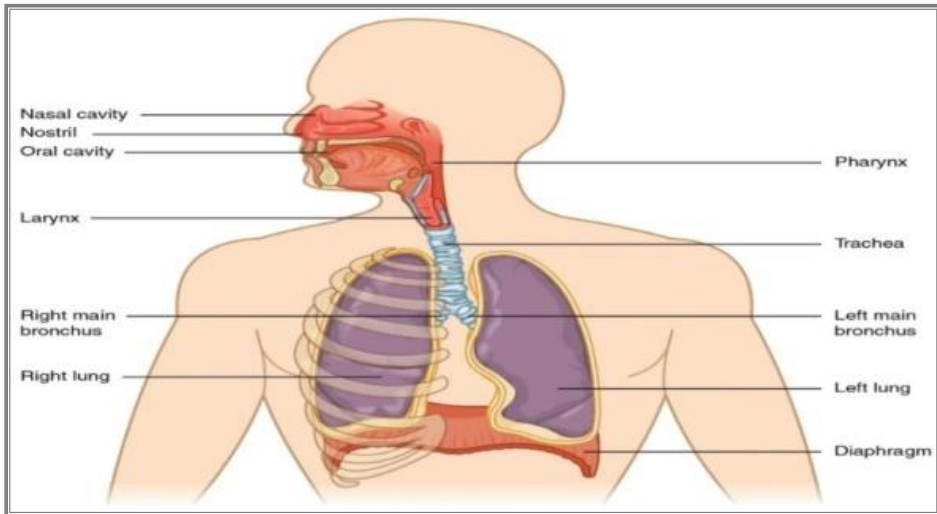
امراض ریوی، شایع‌ترین و کشنده‌ترین امراض محسوب می‌شود، سیستم تنفسی به محیط خارج راه دارد، در نتیجه باید علیه عوامل عفونی خارجی محافظت شود. مخاط تنفسی ذرات بزرگ‌تر از ۵ میکرومتر را در خود نگه می‌دارند و اجازه‌ی عبور به سمت پایین‌تر را نمی‌دهند، برعلاوه ریه سرشار از ماکروفاژها است که هر جسم خارجی وارد شده به ریه را خنثی می‌کند. به همین دلیل استفاده از نانوذرات می‌تواند یکی از مزایایی محسوب شود؛ چون با کاهش اندازه‌ی ذرات میزان دست‌رسی ماکروفاژها به آن‌ها کم‌تر می‌شود، ضمناً مدت زمان اقامت ذرات در بدن نیز افزایش می‌یابد، از این رو هدف اساسی طراحی سیستم‌های تحویل دهی ادویه تنفسی تماس بیشتر ماده‌ی دواپی با حجرات مورد هدف، جلوگیری از عمل ماکروفاژها و کاهش سمیت ماده‌ی دواپی بالای انساج و حجرات نارمل، می‌باشد (۱).

## سیستم تنفسی

وظیفه‌ی سیستم تنفسی تأمین اکسیجن برای حجرات بدن و دفع کاربن‌دای‌اکساید حاصل از متابولیزم می‌باشد. اعضای سیستم تنفسی عبارت اند از حفرات انف (Nasal Cavities)، حلق (Pharynx)، حنجره (Larynx)، قصبه‌الریه (Trachea) و ریه‌ها (Lungs) بوده که بخش اساسی سیستم تنفسی را تشکیل می‌دهد. این اعضاء در شکل (۱) نشان داده شده است. سیستم تنفسی به دو قسمت تقسیم گردیده است:

**بخش قدامی:** مسیر عبور و مرور هوا، که از سوراخ‌ها (Nostril) شروع شده و الی برونشیول‌های انتهایی ادامه دارد که شامل بینی، حنجره و قصبه‌الریه می‌باشد، این بخش، هوای تنفسی را گرم و مرطوب نموده و انتقال می‌دهد.

**بخش تحتانی:** از برونش‌یول شروع تا آلویول‌های ریوی امتداد می‌یابد و سبب تبادل‌ی گازهای تنفسی می‌گردد.



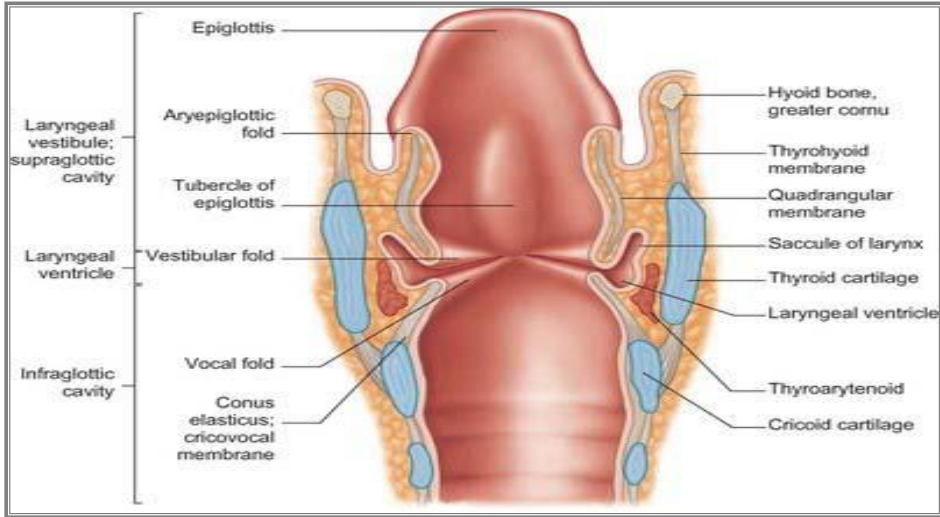
شکل ۱: اجزای سیستم تنفسی (۱)

**حفرات انفی (Nasal Cavities):** انف از دو حفره که توسط دیوارهای به‌نام سپتوم (Septum) از هم جدا می‌شود، تشکیل شده است. انف شامل یک اسکلیت غضروفی استخوانی است که بین پوست و مخاط قرار دارد. سطح خارجی انفی توسط پوست صورت و سطح داخلی توسط مخاط پوشیده شده است. قسمت اعظم این مخاط، مخاط تنفسی است که عروق دموی فراوان دارد.

**حلق (Pharynx):** حلق بخشی از گلو در پشت دهان و حفره‌ی انف و بالای مری و قصبه‌الریه موقیعت دارد که به معده و ریه‌ها امتداد می‌یابد. حلق، غذا و هوا را به ترتیب به مری و حنجره منتقل می‌کند. حلق یک لوله‌ی عضلانی غشایی است که طول آن حدود ۱۲ تا ۱۵ سانتی‌متر می‌باشد. حلق دارای ارتباط جانبی با گوش میانی بوده و به ارتباط متقابل سیستم تنفسی و هضمی کمک می‌کند و هم‌چنان وظیفه رساندن هوا را به سیستم تنفسی دارد. می‌توان آن را به یک قسمت بینی، دهان و حنجره تقسیم کرد.

**حنجره (Larynx):** از مدخل حنجره تا کناره تحتانی غضروف کریکوئید امتداد دارد که حاوی دو چین مخاطی است. چین فوقانی و الیاف تحت آن به‌نام طناب صوتی کاذب و یا چین دهلیزی (Vestibular fold) یاد می‌گردد.

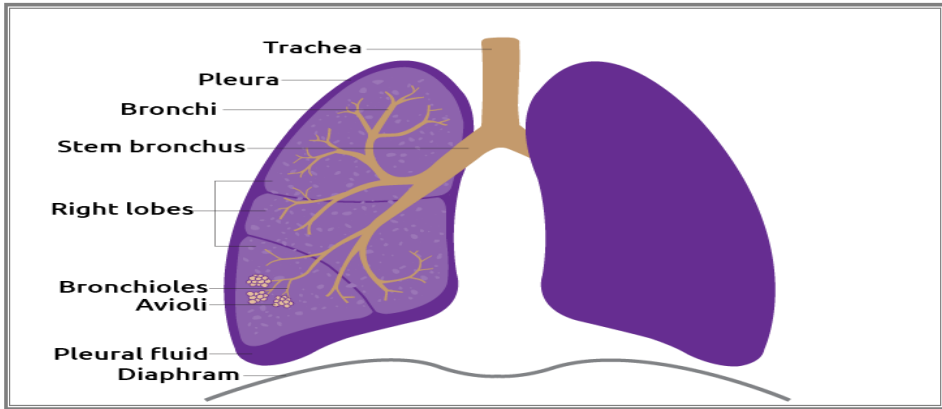
چین تحتانی و الیاف تحت آن به نام طناب صوتی حقیقی (Vocal fold) یاد می‌گردد. طناب حقیقی در جلو به سطح داخلی غضروف تیروئید و در عقب به غضروف هرمی متصل می‌شود. بنابراین، حرکات غضروف هرمی، به وسیله‌ی انقباض عضلات حنجره، میزان کشش و فاصله بین طناب‌ها را تنظیم می‌کند. هنگام خارج شدن هوا از حنجره، تارهای صوتی مرتعش شده و صدا تولید می‌نماید، که صدای تولید شده توسط انف، سینوس‌ها و حلق تقویت می‌شود، ساختمان حنجره در شکل (۲) نشان داده شده است.



شکل ۲: ساختمان حنجره (۲)

**قصبة الریه (Trachea):** قصبة الریه ساختمان لوله‌مانند میان خالی بوده، موقعیت آن از بالا به حنجره و از پایین به برانش‌ها و شش‌ها می‌باشد. قصبة الریه ساختمان غضروفی دارد، در قصبة الریه هوا انتقال نموده و به شش‌ها می‌رسد. سطح داخلی قصبة الریه دارای مژه‌ها بوده و در تصفیه نمودن هوا، مرطوب نمودن هوا و بیرون راندن میکروب‌ها نقش مهم دارد، برای اینکه انسان دارای دو شش می‌باشد بناءً، قصبة الریه در قسمت پایین به دو لوله تقسیم می‌شود.

**ریه‌ها (Lungs):** ریه‌ها اعضای اساسی سیستم تنفسی را تشکیل می‌دهد، ریه‌ها در قفسه سینه واقع شده که توسط فضای مدیاستن و محتویات آن از هم جدا می‌شوند. وزن ریه راست ۶۲۵ گرم بوده که در حدود ۵۰ گرم از ریه چپ بیشتر است. رنگ ریه در نوزادان قبل از تولد سرخ تیره و در اشخاص مسن به علت رسوب مواد کاربن دار به رنگ خاکستری مایل به سبز می‌باشد، ساختمان ریه در شکل (۳) نشان داده شده است (۲).



شکل ۳: ساختمان ریه (۲)

### سیستم‌های تحویل دهی ادویه تنفسی

تحویل دوا از این طریق دارای چندین مزیت می‌باشد، مساحت سطحی بزرگ ( $\sim 100\text{m}^2$ ) برای جذب دوا، ضخامت کم موانع اپتلیل، دست‌رسی وسیع به عروق، جلوگیری از متابولیسم اولیه‌ی کبدی و فعالیت انزیمی نسبتاً ضعیف از جمله مزایای سیستم تنفسی را در مقایسه با سیستم هضمی تشکیل می‌دهد. تطبیق دوا از طریق سیستم تنفسی باعث جذب سریع دوا شده و غلظت دوا را در مسیر تنفسی به حد اعظمی رسانده، در حالی که وارد شدن دوا به دوران سیستمیک کاهش و سمیت دوا را نیز کاهش می‌دهد (۳). جابجایی دوا در شش‌ها عموماً توسط قطر ایرودینامیکی آن کنترل می‌گردد. ذرات دوا با قطر  $1-5\mu\text{m}$  نسبتاً به صورت مؤثر تمایل به رسوب در محیط شش‌ها دارد (۴). با توجه به وسایل تحویل دهی دواهای انشاقی به سه کتگوری عمده تصنیف شده است:

۱. انهلر دوز اندازه شده تحت فشار (MDI)؛

۲. انهلر پودر خشک (DPI)؛

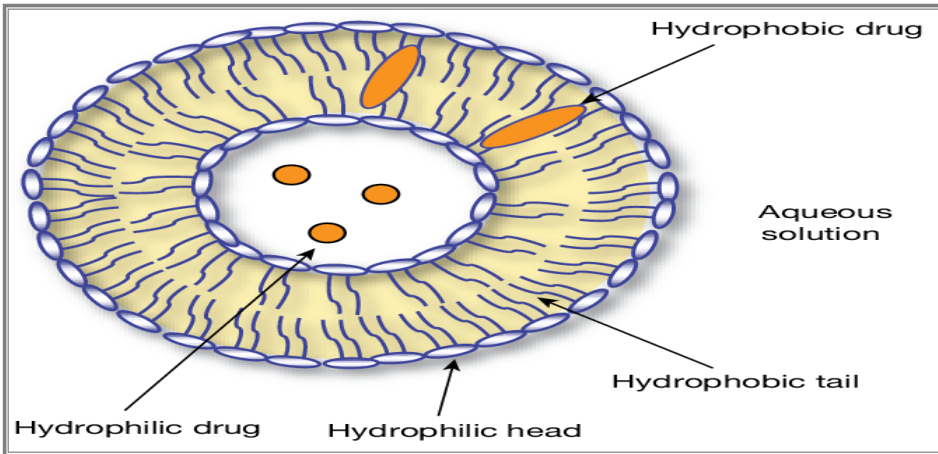
۳. نیبولایز.

تمام این سیستم‌ها ممکن حاوی ذرات به اندازه نانو مانند لیپوزوم‌ها، نیوزوم‌ها، مایکرو و نانو امولشن‌ها، مایکرو و نانو ذرات جامد لیپیدی باشد. این اشکال یک زمینه‌ی خوب برای تحویل دهی دوا بخاطر امکان باقی ماندن ذرات در مسیر هوایی، آزادسازی طولانی مدت ماده فعال، افزایش محافظه دوا و هم‌چنان مؤثریت بیولوژیک دوا نسبت به سیستم تحویل دهی دواهای ریوی قدیمی، می‌باشد. نانو ذرات هم‌چنان می‌تواند مؤثریت دواهای ریوی را با طولانی ساختن زمان باقی ماندن در فضای ریوی و افزایش چسبندگی را به سطح مخاطی، بهتر سازد (۵).

## انواع سیستم‌های تحویل‌دهی ادویه ریوی

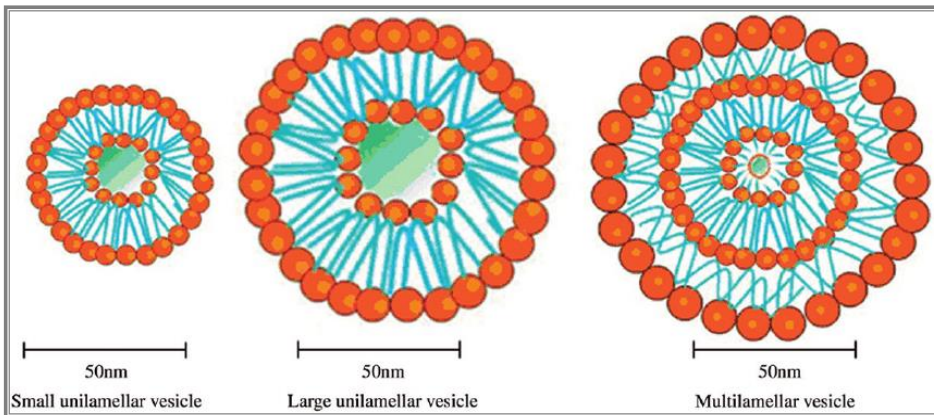
### ۱. سیستم تحویل‌دهی لیپوزوم ریوی

لیپوزوم یک شکل کروی متشکل از یک غشاء دو لایه‌ی فاسفولیپیدی و کولسترول می‌باشد. لیپوزوم‌ها وزیکول‌های ساده و میکروسکوپی بوده که در محیط آبی کاملاً توسط غشای دو لایه‌ی متشکل از مالیکول‌های لیپیدی احاطه شده است. ساختمان لیپوزوم در شکل (۴) نشان داده شده است (۶).



شکل ۴: ساختمان لایپوزوم (۶)

اکثراً لیپوزوم‌ها نظر به سایز و Lamellarity (تعداد لایه‌های مضاعف یا Bilayers) آن تصنیف می‌گردد: (۱) Small unilamellar (SUVs) و یا Oligolamellar vesicles (OLVs)، (۲) Large unilamellar (LUVs) و (۳) Multilamellar vesicles (MLVs). انواع لیپوزوم‌ها در شکل (۵) نشان داده شده است (۷).



شکل ۵: انواع لایپوزوم (۷)

طی دو دهه‌ی گذشته فورمولیشن‌های لیپوزومی منیث حامل برای تحویل دهی دوا به صورت موضعی و سیستمیک به ریه‌ها تولید، انکشاف و برسی گردیده است. یکی از مزیت‌های عمده برای تطبیق دواهای لیپوزومی به شکل ایروسولی مشابهت کیمیاوی لیپوزوم به سورفکتانت ریوی می‌باشد. این مزیت می‌تواند از ناراحتی موضعی جلوگیری نموده و سمیت موضعی و سیستمیک را کاهش دهد (۸). بر علاوه، این روش می‌تواند باعث آزادسازی کنترل شده دوا در ریه‌ها شده تا باعث ثابت نگهداشتن مقدار دوز معالجوی دوا و هم‌چنان سهولت در تحویل دهی داخل حجروی، خصوصاً در ماکروفازهای الوئولی شوند (۹). امکان فورمولیشن و تحویل دهی دواهای هایدروفوبیک و هایدروفیلک با حفظ ثابت آن‌ها به تعقیب انکپسولیشن این دواها در داخل فضای مربوط به لیپوزوم، وجود دارد. بر علاوه مزایایی ذکر شده، لایپوزوم‌ها دارای بعضی نقایص از جمله قیمت بلند تولید، مؤثریت ضعیف انکپسولیشن دواها، تجزیه لپید توسط عمل هایدرولیز و یا اکسیدیشن و پایداری کم در هنگام نگه‌داری، می‌باشد (۱۰).

## ۲. تحویل دهی ذرات جامد شحمی با جسامت مایکرون از طریق سیستم تنفسی

مطالعات نشان می‌دهد، مواد جامد شحمی (SLMs) کاربرد بایوفارمسیوتیکی بالقوه را نسبت به تحویل دهی دوا انشاقی دارا می‌باشد (۱۱). این ذرات دارای بعضی فواید قابل توجه از قبیل داشتن خصوصیات فیزیکی کیمیاوی خوب، قابلیت تولید به مقیاس‌های بزرگ به قیمت کم و عبور خوب از وسیله‌ی تحویل دهی می‌باشند. SLMs می‌تواند به شکل مخلوط لپیدی فورمولیشن شود و در ترکیب با دواهای لیپوفیلک و هایدروفیلک بکار می‌رود، هم‌چنان این ذرات می‌تواند باعث آزادسازی طولانی مدت موضعی دواها گردد (۱۲). ذرات SLMs می‌تواند با یک حامل مانند لکتوز و یا مانتول مخلوط گردید تا DPI را تولید نماید، در حالی که پراگندگی آبی SLMs می‌تواند در محیط شفاخانه با استفاده از نیوبولایز تطبیق گردد (۱۳). این ذرات می‌تواند از مواد با محیط سازگار و تجزیه‌پذیر با مسیر میتابولیک کاملاً شناخته شده ساخته شود، از این رو ماده‌ی دوا را به صورت بسیار قابل قبول به سیستم حیه انتقال می‌دهد. به طور مثال SLMs با استفاده از Compritol 888 و Polaxamerها بترتیب به حیث جز لیپوفیلک و ماده امولشن‌کننده ساخته شده است و قابلیت کاربرد این‌ها به عنوان حامل غیر سمی برای تحویل دهی ریوی مطالعه گردیده است (۱۴). SLMs حاوی ماده فعال Budesonide توسط روش امولشن‌سازی تولید شده و از لحاظ مورفولوژی، مشخصات حرارتی، مشخصه آزادسازی کنترل شده و عملکرد ایروسولی آن مطالعه گردیده است. سبایز SLMها به خاطر تطبیق ریوی با استفاده از میتود طراحی تجربی

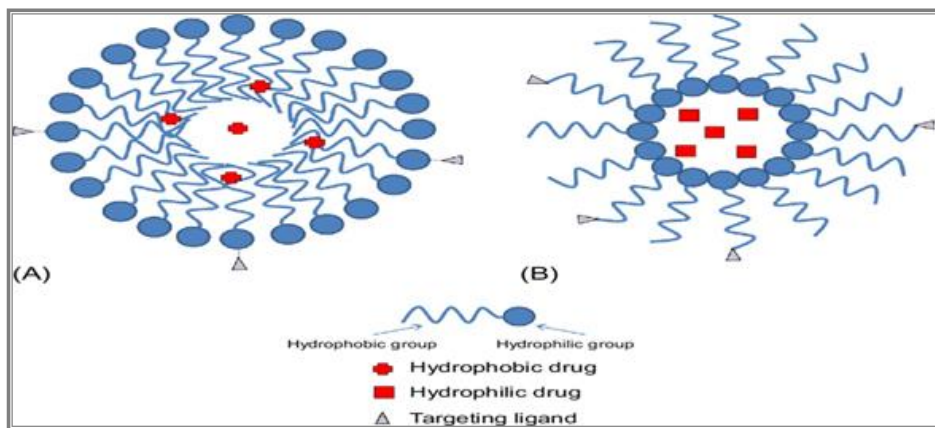
(Experimental design methodology) مناسب‌سازی گردیده است. با وجودی که قابلیت ایروسولایزیشن SLN‌های تولید شده تعیین نشده، محققین اظهار دارند که مناسب بودن این سیستم را برای تحویل دوی ریوی به صورت آزادسازی مداوم از طریق مطالعات تعیین انحلالیت دوا به صورت *in vitro* یا خارج از عضویت می‌توان تعیین نمود (۱۵).

**۳. تحویل دهی ذرات جامد شحمی با جسامت نانومتر از طریق سیستم تنفسی (SLN) SLN‌ها**

به عنوان نانوحامل مناسب و غیر سمی دواها در سال ۱۹۹۱ با دارا بودن تمام مزیت‌های هر دو لیپوزوم‌ها و امولشن‌ها ظاهر گردید (۱۳). SLN‌لیپیدهای جامد (جامد به درجه‌ی حرارت اطاق) بوده و توسط سورفکتانت‌ها با ثبات می‌گردد (۱۵). SLN‌ها دارای بعضی فواید اشتراکی با لیپوزوم‌ها و SLN‌ها می‌باشد که عبارتند از سازگاری با محیط زیست و تجزیه‌پذیری، قابلیت تولید به مقیاس بزرگ و پایداری ماده‌ی فعال می‌باشد (۱۶). امکان انعطاف‌پذیری در تعدیل آزادسازی دوا وجود دارد (۱۷). هم‌چنان حاوی مشخصات فزیکوکیمیای ذاتی شامل توانایی Bioadhesivity ذاتی می‌باشد. هرگاه اندازه‌ی این ذرات کوچک‌تر از ۲۶۰nm باشد، جابجایی عمیق ریوی را سهولت بخشیده، زمان باقی ماندن طولانی مدت را در شش‌ها مهیا نموده و بالاخره باعث افزایش مؤثریت معالجوی مرکبات دوائی می‌گردد (۱۸). با توجه به مشخصات فوق SLN‌ها به اهداف تطبیق دواهای ریوی در تداوی امراض ریوی مورد بررسی قرار گرفته است. SLN‌ها به‌خاطر تحویل دهی چندین دوا مانند Epirubicin (EPI)، Thymopentin (TP5)، Itraconazole (ITZ)، Paclitaxel، انسولین، انترفیرون-آلفا، و siRNA از طریق ریوی مورد بررسی و تحقیق می‌باشد. به‌طور مثال SLN‌های حاوی مخلوط مایسیل‌های Sodium cholate و Soybean phosphatidylcholine بارگیری شده توسط انسولین که با استفاده از یک میتود Reverse micelle-double emulsion برای تطبیق در ریه تهیه گردیده است. تحویل دهی SLN‌ها به‌شکل ایروسول در مطالعات *in vivo* بالای جنس مذکر خرگوش‌های Prague-Dawley با سنجش اندازه‌ی گلوکوز پلازما ارزیابی گردیده، مقدار انسولین تقریباً 170 iu/ml در ظرف ۴ ساعت افزایش یافته بود و سطح گلوکوز پلازما در حالت فافگی بعد از تطبیق ریوی 20iu/kg insulin-SLN‌s به ۳۹٪ کاهش یافته بود. نتایج به دست آمده واضح می‌سازد که، SLN‌ها می‌توانند به‌طور بالقوه جهت تحویل دهی ریوی انسولین استفاده شود و باعث حذف تأثیرات هایپوگلاسمیک که از اثر تطبیق انسولین به شکل زرقی می‌شود، گردد (۱۹).

#### ۴. مایسل‌ها

یک سیستم حامل دوا موفق باید مشخصات مطلوب فورمولیشن و آزاد سازی دوا، حیات محافظوی طولانی و سمیت پایین را از خود نشان دهد. سیستم کلوئیدی مانند محلولات مایسلی، سیستم‌های پراکنده وزیکولی و کریستال مایع، هم‌چنان سیستم پراکنده با ساینز نانو متشکل از ذرات خورد به قطر 10-400nm امیدواری‌های زیادی را به‌حیث حاصل در تحویل‌دهی دواها به ریه‌ها نشان می‌دهد. دواها می‌توانند در داخل هسته‌ی مایسل‌ها جابجا شده و به غلظت‌های حتی اضافه‌تر از انحلالیت آبی آن‌ها انتقال یابند. یک غشاء هایدروفیلیک در اطراف مایسل تشکیل شده که به‌طور مؤثر محتویات داخل مایسل را محافظه می‌نماید. بر علاوه قسمت کیمیای خارج غشاء از شناسایی مایسل‌ها توسط سیستم رتیکولواندوتلیال جلوگیری نموده، ازین‌رو باعث تأخیر حذف مایسل‌ها از جریان خون می‌گردد. مشخصه‌ی دیگر مایسل‌ها این‌ست که اندازه و شکل آن‌ها قابل تغییر می‌باشد. روش‌های کیمیای با استفاده از مالیکول‌های تشکیل‌دهنده رابطه (Cross linking molecules) می‌تواند ثبات مایسل‌ها و کنترل موقتی آن‌ها را افزایش دهد. ساختمان مایسل‌ها در شکل (۶) نشان داده شده است (۲۰).



شکل ۶: ساختمان مایسل (۲۰)

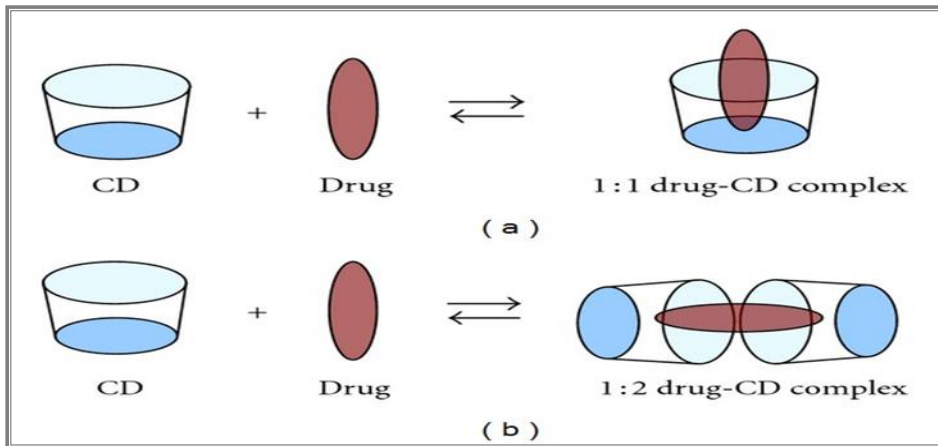
#### ۵. مایکرومولشن‌ها

امولشن‌ها و مایکرومولشن‌ها اشکال دوایی هستند که مزیت‌های زیادی را بشرط این‌که سورفکتانت‌های مورد استفاده سمی نباشد، نشان می‌دهند. سورفکتانت‌ها بیش از حد مورد استفاده برای تداوی و وقایه ARDS (Acute respiratory distress syndrome) در سیستم‌های هدفمند دوا (Drug targeting systems) به شکل محلول‌ها و سوسپنشن‌ها استفاده می‌گردد. تعداد کمی امولشن‌ها و مایکرومولشن‌ها به‌خاطر تطبیق دوا از طریق سیستم تنفسی مطالعه گردیده است. با

وجودی که این اشکال دوائی فواید زیادی را نسبت به سایر سیستم‌های هدف‌مند دوا (سهولت در تهیه و جا دادن ادویه به مقدار زیاد) دارد، هرگاه دوا در یک فاز منحل باشد، دوا مذکور به صورت ترجیحی در فاز مذکور جابجا شده و منجر به انکپسولیشن صد در صد می‌گردد (۲۱).

### ۶. سایکلودکسترین

سایکلودکسترین‌ها در نتیجه‌ی ترکیب اولیگوساکرایدهای که از شش، هفت و هشت واحد گلوکوپیرانوز ساخته شده، تشکیل گردیده است. به تعقیب جاسازی کلی یا قسمی دوا در داخل سایکلودکسترین، دوا می‌تواند توسط تشکیل رابطی غیر اشتراکی با CD (Cyclodextrine) ارتباط برقرار نموده، و در محیط آبی بیشتر منحل شود. CD دارای مؤثریت کمپلکس‌سازی با دوا و قیمت نسبتاً پایین تولید آن، بیشتر در محصولات فارمیسیوتیکی استفاده می‌گردد، هم‌چنان CDها به‌خاطر انکپسولیشن دواهای ریوی مورد مطالعه قرار گرفته است. CDها می‌تواند با تستسترون و سالیوتامول ترکیب گردد. میکانیزم جابجایی دوا در داخل سایکلودکسترین در شکل (۷) نشان داده شده است (۲۲).



شکل ۷: ساختمان سایکلودکسترین (۲۲)

### نتیجه‌گیری

تحویل دهی دوا از طریق انشاقی سبب گردیده، تا دوا مستقیماً به محل هدف رسیده و باعث جذب سریع شده و غلظت دوا را در مسیر تنفسی به حد اعظمی رساند؛ در حالی که عوارض جانبی دوا را نیز کاهش می‌دهد.

یکی از اجزای اساسی موجود در بسته‌بندی ادویه تنفسی یعنی ابروسول‌ها پروپیلات بوده که منجیث یگ گاز بی‌اثر و حامل در انهلرها به‌کار می‌رود و یکی از چالش‌های مهم استفاده حاملین تأثیرات ناگوار آن بالای محیط زیست می‌باشد. بناءً، با طراحی سیستم‌های جدید تحویل دهی با وسایل و

فورمولیشن‌های متنوع، می‌تواند از اثرات ناگوار بالای محیط زیست جلوگیری نمود تا اشکال دوائی مصوون، مؤثر و قابل تحمل برای مریض و محیط زیست تولید گردد.

سیستم‌های تحویل‌دهی قدیمی، پاسخگوی نیازهای دوائی و تداوی مریضان نیستند. بناءً، محققین تلاش می‌کنند تا سیستم‌های جدید تحویل‌دهی دوائی را، انکشاف دهند. این سیستم‌های جدید می‌توانند دارای مؤثریت بیشتر و عوارض جانبی مواد دوائی را به حد اقل برسانند.

گسترش سیستم‌های تحویل‌دهی ریوی توانسته تا بارگیری ماده فعال در حامل، آزادسازی ماده فعال از شکل دوائی، نحوه‌ی تجویز ادویه برای مریض و ویژگی‌های محیط زیست را فراهم ساخته و هم‌چنان اشکال دوائی جدیدی را نیز توسعه دهد.

از جمله سیستم‌های تحویل‌دهی ریوی، سیستم‌های نانو ذرات، حاوی ترکیبات هستند که معضل مقاومت حجرات را به مقابل ادویه برطرف نموده و انکشافات جدیدی را در تداوی امراض سیستم تنفسی فراهم کرده است.

- (1) Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. In *Urologic Oncology: Seminars and original investigations*. 2008 Jan 1; (Vol. 26, No. 1, pp. 57-64).
- (2) Ionescu CM. The human respiratory system. In *The human respiratory system*. 2013, pp. 13-22
- (3) Azarmi S, Roa WH, Löbenberg R. Targeted delivery of nanoparticles for the treatment of lung diseases. *Advanced drug delivery reviews*. 2008 May 22; 60(8), pp. 863-75.
- (4) Rahimpour Y, Hamishehkar H. Lactose engineering for better performance in dry powder inhalers. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2012 Dec; 2(2), p. 183.
- (5) Ghirardelli R, Bonasoro F, Porta C, Cremaschi D. Identification of particular epithelial areas and cells that transport polypeptide-coated nanoparticles in the nasal respiratory mucosa of the rabbit. *Biochimica ET Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1999 Jan 12; 1416(1-2), pp. 39-47.
- (6) Alhariri M, Azghani A, Omri A. Liposomal antibiotics for the treatment of infectious diseases. *Expert opinion on drug delivery*. 2013 Nov 1; 10(11), pp. 1515-32.
- (7) De Leeuw J, De Vijlder HC, Bjerring P, Neumann HA. Liposomes in dermatology today. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009 May; 23(5), pp. 505-16.
- (8) Gonzalez-Rothi RJ, Schreier H. Pulmonary delivery of liposome-encapsulated drugs in asthma therapy. *Clinical Immunotherapeutics*. 1995 Nov; 4(5), pp. 331-7.
- (9) Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR. Pulmonary deposition and elimination of liposomal amikacin for inhalation and effect on macrophage function after administration in rats. *Antimicrobial agents & chemotherapy*. 2016 Oct 21; 60(11), pp. 6540-9.
- (10) Mezzena M, Scalia S, Young PM, Traini D. Solid lipid budesonide microparticles for controlled release inhalation therapy. *The AAPS journal*. 2009 Dec; 11(4), pp. 771-8.
- (11) Scalia S, Haghi M, Losi V, Trotta V, Young PM, Traini D. Quercetin solid lipid microparticles: a flavonoid for inhalation lung delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013 May 13; 49(2), pp. 278-85.
- (12) Jaspert S, Piel G, Delattre L, Evrard B. Solid lipid microparticles: formulation, preparation, characterisation, drug release and applications. *Expert opinion on drug delivery*. 2005 Jan 1; 2(1), pp. 75-87.
- (13) Mansour HM, Park CW, Hayes Jr D. Nanoparticle lung delivery and inhalation aerosols for targeted pulmonary nanomedicine. CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA; 2013 Jan 1.
- (14) Sanna V, Kirschvink N, Gustin P, Gavini E, Roland I, Delattre L, Evrard B. Preparation and in vivo toxicity study of solid lipid microparticles as carrier for pulmonary administration. *AAPS pharmscitech*. 2004 Jun; 5(2), pp. 17-23.

- (15) Nassimi M, Schleh C, Lauenstein HD, Hussein R, Hoymann HG, Koch W, Pohlmann GA, Krug N, Sewald K, Rittinghausen S, Braun A. A toxicological evaluation of inhaled solid lipid nanoparticles used as a potential drug delivery system for the lung. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010 Jun 1; 75(2), pp. 107-16.
- (16) Jaafar-Maalej C, Elaissari A, Fessi H. Lipid-based carriers: manufacturing & applications for pulmonary route. *Expert opinion on drug delivery*. 2012 Sep 1; 9(9), pp. 1111-27.
- (17) Wissing SA, Kayser O, Müller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2004 May 7; 56(9), pp. 1257-72.
- (18) Yoon G, Park JW, Yoon IS. Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs): recent advances in drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013 Oct; 43(5), pp. 353-62.
- (19) Lobovkina T, Jacobson GB, Gonzalez-Gonzalez E, Hickerson RP, Leake D, Kaspar RL, Contag CH, Zare RN. In vivo sustained release of siRNA from solid lipid nanoparticles. *ACS nano*. 2011 Dec 27; 5(12), pp. 9977-83.
- (20) Gazarian M, Henry RL, Wales SR, Micallef BE, Rood EM, O'Meara MW, Numa AH. Evaluating the effectiveness of evidence-based guidelines for the use of spacer devices in children with acute asthma. *Medical journal of Australia*. 2001 Apr; 174(8), pp. 394-7.
- (21) Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respiratory care*. 2005 Mar 1; 50(3), pp. 367-82.
- (22) Ungaro F, di Villa Bianca RD, Giovino C, Miro A, Sorrentino R, Quaglia F, La Rotonda MI. Insulin-loaded PLGA/cyclodextrin large porous particles with improved aerosolization properties: in vivo deposition and hypoglycaemic activity after delivery to rat lungs. *Journal of controlled release*. 2009 Apr 2; 135(1), pp. 25-34.