

فهرست مطالب

عنوان	شماره صفحه
پیش گفتار.....	۳
فصل ۱۲.....	۱۹
مدیریت مشترک میکرو حباب ها و داروها در تحویل دارو به کمک سونوگرافی: مقایسه با ذرات حمل کننده دارو	۱۹
۱۲-۱ مقدمه	۲۰
۱۲-۲ رویکرد همکاری: میکرو حباب هایی که دارو را حمل نمی کنند	۲۱
۱۲-۲-۱ غشاء سلول به عنوان مانعی برای عبور	۲۱
۱۲-۲-۲ دیوار رگ: اولین مانع درون تنی در انتقال دارو از جریان خون	۲۴
۱۲-۲-۳ هندسه بافت، مکانیک و فاصله به عنوان موانع دارو رسانی	۲۷
۱۲-۳ ذرات حساس به صوت حمل کننده دارو	۲۹
۱۲-۳-۱ نانو/ میکرو حباب های دارویی	۲۹
۱۲-۳-۲ فرمول ها و ویژگی ها	۲۹
۱۲-۳-۲-۱ فرمول بندی دارو- ذرات از طریق برهم کنش آب گریزی (غیر کووالانسی)	۳۱
۱۲-۳-۲-۲ مجتمع های الکترواستاتیک	۳۴
۱۲-۳-۲-۳ پیوند کووالانسی مواد دارویی مواد روی میکرو حباب ها	۳۸
۱۲-۳-۲-۴ میکرو حباب های تزئین شده با ذرات	۳۸
۱۲-۳-۲-۵ حباب های لیپوزوم	۴۰
۱۲-۳-۳ مشکلاتی که باید مورد توجه قرار گیرد: فرمول بندی و پایداری ذرات حامل مواد با مواد حامل	۴۳

۱۲-۴ انتخاب بهترین تکنیک: رویکرد های بهینه برای کارهای خاص	۴۴
۱۲-۵ نتیجه گیری	۴۵
۱۲-۶ مراجع	۴۶
فصل ۱۳	۵۵
قطرات نانو پرفلوروکربن دارای بار دارویی برای تحویل دارو به واسطه اولتراسوند	۵۵
۱۳-۱ مقدمه	۵۶
۱۳-۲ تاثیرات اولتراسوند در تحویل دارو: مکانیسم های پیش بینی شده	۵۹
۱۳-۲-۱ اثرات حرارتی	۶۰
۱۳-۲-۲ عملکرد مکانیکی اولتراسوند: حفره زایی	۶۰
۱۳-۲-۳ عملکرد مکانیکی اولتراسوند در غیاب حفره زایی	۶۲
۱۳-۳ نانو امولسیون های پرفلور و کربن تغییر فاز یافته به عنوان حامل دارو برای تحویل دارو به واسطه اولتراسوند	۶۴
۱۳-۳-۱ تولید نانو امولسیون های پرفلورو کربن	۶۴
۱۳-۳-۱-۱ رویکرد کلی ۱۳-۳-۱	۶۴
۱۳-۳-۱-۲ میسل های پلیمری به عنوان نقطه شروع تولید نانو لوله های PFC با دارو	۶۶
۱۳-۳-۲ گذار فاز قطره به فاز حباب در نانوامولسیون ها PFP	۶۹
۱۳-۳-۲-۱ تبخیر قطرات PFP: مکانیسم ها و کاربرد های درمانی	۷۱
۱۳-۳-۲-۲ فاز گذار قطره به حباب نانو امولسیون های پرفلورو کربن-۱۵-کرون-۵	۷۶
۱۳-۴ نتایج درمانی و مکانیسم پیش بینی شده دارو با استفاده از اولتراسوند با استفاده از نانو امولسیون های پرفلوروکربن فاز شیف به عنوان دارو	۷۸
۱۳-۵ نتیجه گیری و چشم انداز آینده	۸۵

۱۳-۶	مراجع	۸۶
۱۴	فصل	۱۰۱
۱۰۱	سونوگرافی با حباب: کاربرد در ایمونوتراپی و واکسیناسیون	۱۰۱
۱۴-۱	مقدمه	۱۰۲
۱۴-۲	ایمونوتراپی بر پایه Ab	۱۰۵
۱۴-۲-۲	برنامه های کاربردی در مغز و اعصاب	۱۰۵
۱۴-۲-۲	برنامه های کاربردی در زمینه سرطان شناسی	۱۱۰
۱۴-۳	واکسیناسیون مبتنی بر سلول دندریتی	۱۱۶
۱۴-۴	ژن درمانی سیتوکین	۱۲۴
۱۴-۵	نتیجه گیری و چشم انداز آینده	۱۳۰
۱۴-۶	مراجع	۱۳۳
۱۵	فصل	۱۳۹
۱۳۹	سونوپوراسیون: برنامه های کاربردی برای درمان سرطان	۱۳۹
۱۵-۱	مقدمه	۱۴۰
۱۵-۲	ریزمحیط تومور و مسیرهای تحویل دارو با واسطه سونوپوراسیون	۱۴۱
۱۵-۲-۱	درمان تومور از طریق یک مسیر بین عروقی-بین بافتی	۱۴۳
۱۵-۲-۱-۱	انتقال درون رگی با تعدیل یکپارچگی عروقی	۱۴۳
۱۵-۲-۱-۲	انتقال بینابینی	۱۴۶
۱۵-۲-۱-۳	انتقال غشایی سلول های تومور پارانشیمی	۱۴۸
۱۵-۲-۲	تخریب عروق تومور	۱۴۹
۱۵-۲-۲-۱	افزایش جذب سلولی داروها در عروق سلول های اندوتلیال	۱۵۰
۱۵-۲-۲-۲	تخریب مکانیکی عروق تومور	۱۵۱

۱۵۳- پروتکل‌های درمانی در آزمایش های بالینی	۱۵۲
۱۵۳-۱ ترکیب دارو با میکروحباب ها در برابر بارگیری یک دارو بر روی میکروحباب ها	۱۵۴
۱۵۳-۱-۱ ترکیب دارو با میکروحباب ها	۱۵۴
۱۵۳-۱-۲ میکرو حباب های دارویی	۱۵۴
۱۵۳-۲ مسیر های میکروحباب ها و مدیریت عامل ضد توموری	۱۵۵
۱۵۳-۲-۱ تزریق داخل وریدی	۱۵۵
۱۵۳-۲-۲ تزریق درون توموری	۱۵۶
۱۵۳-۲-۳ تزریق درون صفاقی	۱۵۶
۱۵۳-۳ پارامترهای اولتراسوند	۱۵۶
۱۵۳-۴ برنامه درمانی	۱۵۸
۱۵-۴ کاربرد در روش های درمانی سرطان	۱۵۹
۱۵-۴-۱ درمان سرطان	۱۶۰
۱۵-۴-۱-۱ افزایش اثرات تومور کشی	۱۶۰
۱۵-۴-۱-۲ کاهش مسمومیت شیمی درمانی	۱۶۳
۱۵-۴-۱-۳ معکوس شدن مقاومت دارویی	۱۶۴
۱۵-۴-۲ درمان کمکی برای سایر روش های درمانی	۱۶۷
۱۵-۴-۳ واکسیناسیون سرطان	۱۶۸
۱۵-۵ اولین مطالعه موردی بالینی	۱۶۹
۱۵-۶ چشم انداز ها و نتیجه گیری	۱۷۱
۱۵-۶-۱ مکانیسم های تعامل میکروحباب بافت در داخل بدن	۱۷۱
۱۵-۶-۲ پیشرف در میکروحباب های چند منظوره	۱۷۱

۱۷۲	 ۱۵-۶-۳ بهینه سازی پروتکل تحویل دارو
۱۷۲	 ۱۵-۶-۴ توسعه یک سیستم اولتراسوند اختصاصی برای تحویل دارو
۱۷۳	 ۱۵-۶-۵ مطالعات ایمنی
۱۷۳	 ۱۵-۷ نتیجه گیری
۱۷۴	 ۱۵-۸ مراجع
۱۸۷	 فصل ۱۶
۱۸۷	 سونوگرافی به کمک میکرو حباب ها برای تحویل دارو در مغز و سیستم عصبی مرکزی
۱۸۸	 ۱۶-۱ موانع محافظت از سیستم عصبی مرکزی
۱۸۹	 ۱۶-۲ شکل گیری سد خونی مغزی
۱۹۱	 ۱۶-۳ حذف سد خونی مغزی برای انتقال موثر دارو
۱۹۳	 ۱۶-۴ سونوگرافی کانونی- حذف سد واسطه
۱۹۶	 ۱۶-۵ مزایای سونوگرافی کانونی برای انتقال دارو از طریق سد خونی مغزی
۲۰۰	 ۱۶-۶ مکانیزم اولتراسوند کانونی
۲۰۳	 ۱۶-۷ اولتراسوند کانونی و میکرو حباب ها برای تحویل دارو
۲۰۴	 ۱۶-۷-۱ تحویل دارو به مغز در مدل های جوندگان
۲۰۷	 ۱۶-۷-۲ تحویل دارو به مغز پستانداران نخستین
۲۰۸	 ۱۶-۷-۳ اثرات اولتراسوند کانونی به تنهایی بر روی مغز
۲۰۹	 ۱۶-۸ ملاحظات آینده
۲۱۰	 ۱۶-۹ مراجع
۲۲۱	 فصل ۱۷
۲۲۱	 میکرو حباب ها و سونوگرافی: کاربرد های درمانی در نوروباتی دیابتی
۲۲۲	 ۱۷-۱ مقدمه

۲۲۴	۱۷-۲ نفروپاتی دیابتی
۲۲۴	۱۷-۲-۱ پاتوفیزیولوژی نفروپاتی دیابتی
۲۲۵	۱۷-۲-۲ دلایل نفروپاتی دیابتی
۲۲۵	۱۷-۲-۳ اختلال عملکرد لایه درون رگی
۲۲۶	۱۷-۳ مدل حیوانی نفروپاتی دیابتی
۲۲۷	۱۷-۴ استراتژی ها و چالش های درمانی فعلی
۲۲۸	۱۷-۴-۱ کنترل قند خون
۲۲۸	۱۷-۴-۲ انسداد سیستم آنژیوتانسین آنزیم رنین
۲۲۹	۱۷-۴-۳ پیوند کلیه
۲۳۰	۱۷-۵ ژن درمانی: تکنیک ها و حامل ها — کاربرد ها در نفروپاتی دیابتی
۲۳۰	۱۷-۵-۱ تحویل ژن ویروس
۲۳۱	۱۷-۵-۲ تحویل ژن غیر ویروسی
۲۳۲	۱۷-۵-۲-۱ روش های شیمیایی
۲۳۳	۱۷-۵-۲-۲ روش های فیزیکی
۲۳۴	۱۷-۶ تحویل ژن با واسطه ی سونوگرافی
۲۳۴	۱۷-۶-۱ میکرو حباب ها
۲۳۵	۱۷-۶-۲ انتقال ژن با واسطه سونوگرافی: روش و مکانیزم ها
۲۳۷	۱۷-۶-۳ انتقال ژن با واسطه سونوگرافی: کاربرد های داخل بدن
۲۳۸	۱۷-۷ انتقال ژن با واسطه سونوگرافی: کاربرد ها در نورپاتی دیابتی
۲۴۲	۱۷-۸ چشم اندازهای آینده UMGD برای نفروپاتی دیابتی
۲۴۴	۱۷-۹ مراجع
۲۵۷	فصل ۱۸

تحویل دارو و ژن با استفاده از Sonoporation برای بیماری های قلبی عروقی	۲۵۷
۱۸-۱ نمونه های درمان: زمان در حال تغییر	۲۵۸
۱۸-۲ حالت تحویل: Enteral در مقابل Parenteral	۲۵۹
۱۸-۳ درمان Parenteral و کاربرد های بالینی: چربی درمانی (mAb, پروتئین ها، ژن درمانی)	۲۶۰
۱۸-۴ سیستم های تحویل درمانی جدیدتر: میکرو کره های صوتی	۲۶۲
۱۸-۵ برنامه های درمانی قلبی عروقی Sonoporation	۲۶۴
۱۸-۵-۱ سونوترومبولیز	۲۶۵
۱۸-۵-۲ سونوترومبولیز	۲۶۵
۱۸-۵-۳ تولید کلاسترول لیوپروتئین با چگالی بالا de novo	۲۶۶
۱۸-۶ خلاصه سونوگرافی تقویت کنتراست برای کاربرد های تشخیصی و درمانی قلب و عروق	۲۶۸
۱۸-۷ مراجع	۲۶۹
فصل ۱۹	۲۷۵
Sonothrombolysis	۲۷۵
۱۹-۱ چالش های بالینی بیماری انسداد ترومبو	۲۷۶
۱۹-۱-۱ تشکیل ترومبوز در بیماری قلبی عروقی	۲۷۷
۱۹-۱-۱-۱ سکتة مغزی	۲۷۸
۱۹-۱-۱-۲ ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه	۲۷۸
۱۹-۱-۱-۳ انفارکتوس میوکارد	۲۷۹
۱۹-۱-۲ درمان خط مقدم: دارو های ترومبولیتیک	۲۸۰
۱۹-۲ مکانیسم های افزایش ترومبولیتیک	۲۸۱

۲۸۱	۱۹-۲-۱ اثرات حرارتی سونوگرافی.....
۲۸۲	۱۹-۲-۲ اثرات مکانیکی اولیه.....
۲۸۴	۱۹-۲-۳ اثرات مکانیکی ثانویه (کاویتاسیون صوتی).....
۲۸۴	۱۹-۲-۳-۱ طبقه بندی کاویتاسیون.....
۲۸۸	۱۹-۲-۳-۲ میدان صوتی خود را بشناسید.....
۲۹۳	۱۹-۲-۳-۳ مایعات خود را بشناسید (یعنی هسته های کاویتاسیون خود را بشناسید).....
۲۹۷	۱۹-۲-۳-۴ بدانید وقتی چیزی اتفاق می افتد.....
۲۹۸	۱۹-۳ شواهد تجربی برای افزایش اثر سونوگرافی.....
۲۹۸	۱۹-۳-۱ ارزیابی سونوترومبولیز در آزمایشگاه.....
۲۹۹	۱۹-۳-۱-۱ مطالعات In vitro, Ex-Vivo و In-Vivo.....
۳۰۰	۱۹-۳-۱-۲ شرایط اکسپوزر سونوگرافی.....
۳۰۴	۱۹-۳-۱-۳ Bench Top Studies نتیجه گیری از.....
۳۰۵	۱۹-۳-۲ آزمایشات بالینی.....
۳۰۵	۱۹-۳-۲-۱ ترومبولیز به کاتتر مستقیم.....
۳۰۶	۱۹-۳-۲-۲ insonation ترانس کرانیال.....
۳۰۸	۱۹-۳-۲-۳ نتیجه گیری مطالعات بالینی.....
۳۰۹	۱۹-۴ نتیجه گیری و مسیر های آینده.....
۳۱۰	۱۹-۵ مراجع.....
۳۳۱	فصل ۲۰.....
۳۳۱	اولتراسوند با واسطه تحویل داروی میسل پلیمری.....
۳۳۲	۲۰-۱ مقدمه.....

۳۳۴	 ۲۰-۲ اولتراسوند
۳۳۶	 ۲۰-۲-۱ اثر حرارتی اولتراسوند
۳۳۶	 ۲۰-۲-۲ اثر حفره زایی اولتراسوند
۳۳۷	 ۲۰-۲-۳ سونوشیمی سونوگرافی
۳۳۸	 ۲۰-۲-۳-۱ تخریب سونوگرافی
۳۳۹	 ۲۰-۲-۳-۲ پلیمریزاسیون با سونوگرافی
۳۴۰	 ۲۰-۲-۳-۳ التراسونیک در محل پلیمریزاسیون
۳۴۱	 ۲۰-۲-۳-۴ سونوگرافی خاص سایت تخریب
۳۴۲	 ۲۰-۲-۴ سونوگرافی با شدت تمرکز بالا (HIFU)
۳۴۴	 ۲۰-۳ میسل ها
۳۴۵	 ۲۰-۴ سونوگرافی با واسطه تحویل دارویی میسل پلیمری
۳۴۶	 ۲۰-۴-۱ سونوگرافی باعث شکست فیزیکی میسل و انتشار برگشت پذیر از محموله
۳۵۴	 ۲۰-۴-۲ اختلال شیمیایی رها شده با سونوگرافی در تولید میسل های پلیمری و انتشار بار برگشت ناپذیر
۳۶۰	 ۲۰-۵ چشم اندازها
۳۶۱	 ۲۰-۶ مراجع
۳۷۱	 فصل ۲۱
۳۷۱	 تحریک ترمیم استخوان با سونوگرافی
۳۷۳	 ۲۱-۱ مقدمه
۳۷۴	 ۲۱-۲ فیزیک لیپوس
۳۷۴	 ۲۱-۲-۱ شرایط قرار گرفتن در معرض LIPUS
۳۷۷	 ۲۱-۲-۲ منطق برای LIPUS

۳۸۱	 تأثیر پیکربندی های هندسی بر تحریک درون آزمایشگاهی
۳۸۳	 "دوز" LUPUS و نیاز به استاندارد سازی
۳۸۵	 اثرات زیستی بالقوه از LIPUS
۳۸۵	 اثرات حرارتی
۳۸۶	 اثرات غیرحرارتی
۳۸۶	 اثرات در مقیاس بافتی و سلولی
۳۸۷	 اثرات درون سلولی
۳۹۰	 اثرات دیگر
۳۹۱	 Lipus و انتقال مکانیکی
۳۹۷	 بهبود استخوان ناشی از لیپوس: شواهد بیولوژیکی
۴۰۰	 بیان ژن و سیگنال دهی تحریک شده توسط LIPUS رها سازی مولکول
۴۰۰	 ۱-۵-۲۱ التهاب
۴۰۱	 ۲-۵-۲۱ رگ زایی
۴۰۲	 ۳-۵-۲۱ NO و PGE2
۴۰۳	 ۴-۵-۲۱ استئوژنز اولیه
۴۰۴	 ۵-۵-۲۱ تکثیر استئوپروژنیورها و استئوبلاست ها
۴۰۵	 ۶-۵-۲۱ استخوان سازی
۴۰۷	 ۷-۵-۲۱ BMPs
۴۰۸	 ۸-۵-۲۱ تشکیل غضروف
۴۰۹	 ۹-۵-۲۱ بازسازی استخوان
۴۱۰	 ۱۰-۵-۲۱ پاسخ ایمنی
۴۱۱	 ۲-۵-۲۱ بازسازی بافت های غیر از استخوان در پاسخ به LIPUS

۴۱۲	۲۱-۵-۳ مسیره‌های سیگنال دهی مکانیکی مرتبط با LIPUS
۴۱۲	۲۱-۵-۳-۱ گیرنده های مکانیکی گذرنده
۴۱۳	۲۱-۵-۳-۲ مسیره‌های مرتبط با پیام رسان های سیگنالینگ PGE2 و NO
۴۱۴	۲۱-۵-۳-۳ مسیره‌های مرتبط با استخوان سازی
۴۱۵	۲۱-۵-۳-۴ مسیره‌های مرتبط با غضروف
۴۱۵	۲۱-۵-۴ مدولاسیون محیط خارج سلولی با واسطه اولتراسوند
۴۱۹	۲۱-۶ سایر اشکال اولتراسوند بهبود بازسازی درمان استخوان
۴۱۹	۲۱-۶-۱ اثر هم افزایی لیپوس همراه با عوامل ضروری در بازسازی استخوان و غضروف
۴۲۲	۲۱-۶-۲ امواج شوک صوتی
۴۲۴	۲۱-۶-۳ سونوگرافی و مهندسی بافت
۴۲۵	۲۱-۶-۴ تحویل عوامل رشد توسط اولتراسوند
۴۲۵	۲۱-۷ داده های بالینی
۴۲۵	۲۱-۷-۱ موافقت نامه نظارتی
۴۲۶	۲۱-۷-۲ شواهد بالینی
۴۳۰	۲۱-۷-۳ سلامت اقتصاد LIPUS
۴۳۳	۲۱-۸ بحث و گفت وگو
۴۳۶	۲۱-۹ نتیجه گیری
۴۳۹	۲۱-۱۰ نتیجه گیری
۴۵۹	فصل ۲۲
۴۵۹	درمان سونودینامیک: مفهوم، مکانیسم و کاربرد در درمان سرطان
۴۶۱	۲۲-۱ پس زمینه

۲۲-۱-۱	رویکرد های مرسوم برای درمان سرطان	۴۶۱
۲۲-۱-۲	روش های جایگزین: رویکرد های درمانی پاسخگو به محرک	۴۶۳
۲۲-۱-۳	فتودینامیک تریپی	۴۶۵
۲۲-۲	درمان سونودینامیک	۴۶۷
۲۲-۲-۱	مفهوم	۴۶۷
۲۲-۲-۲	حساس کننده های صوتی	۴۶۹
۲۲-۲-۳	مکانیسم (های) فعال سازی	۴۷۵
۲۲-۲-۳-۱	تولید ROS با واسطه اولتراسوند مستقیم	۴۷۵
۲۲-۲-۳-۲	نقش سونولومینسانس	۴۷۹
۲۲-۲-۳-۳	بی ثبات کننده غشای سلولی وابسته به حساس کننده	۴۸۱
۲۲-۳	کاربرد درمان سونودینامیک در درمان سرطان	۴۸۴
۲۲-۳-۱	مطالعات In-Vitro بررسی اثربخشی درمان سونودینامیک	۴۸۴
۲۲-۳-۲	مطالعات In-Vivo بررسی اثربخشی درمان سونودینامیک	۴۸۷
۲۲-۳-۳	به سوی کارآزمایی های بالینی با درمان سونودینامیک	۴۹۱
۲۲-۴	مراجع	۴۹۵

فصل ۱۲

مدیریت مشترک میکرو حباب ها و داروها در تحویل دارو به

کمک سونوگرافی: مقایسه با ذرات حمل کننده دارو

ریو سوزوکی و الکساندر ال کلیبانوف

چکیده

دو روش جایگزین برای تحویل دارو با کمک سونوگرافی وجود دارد. ابتدا، دارو را می توان در ذرات پاسخ دهنده اولتراسوند گیر انداخت یا به آن ها متصل کرد و در داخل عروق اداره کرد تا با تحریک اولتراسوند به رها سازی دارو از ذرات برسد و به رسوب بافت موضعی در پاسخ به درمان اولتراسوند در ناحیه هدف دست یابد. دوم، این دارو را می توان همزمان با میکرو حباب ها یا سایر ذرات حساس به صدا تجویز کرد. در این حالت، عمل سونوگرافی بر ذرات (که به عنوان هسته حفره ای عمل می کنند) منجر به بهبود نفوذ پذیری گذرا در موانع فیزیولوژیکی می شود، به طوری که داروی در گردش می تواند از جریان خون خارج شده و وارد بافت ها و سلول های مورد نظر شود. ما هر دو این رویکرد ها، مزایا و معایب و ویژگی های آن ها را برای سناریو های خاص تحویل دارو مورد بحث و مقایسه قرار می دهیم. بدیهی است که سیستم مبتنی بر استفاده غیرمستقیم از حباب ها و داروهای تایید شده

موجود (یا حامل های دارویی) این شانس را دارد که سریعتر و با صرف منابع کمتر به آزمایشات بالینی برسد. با این حال، اگر پتانسیل درمانی برتر حامل دارویی حساس به صدا ثابت شود و مشکلات پایداری فرمولاسیون به درستی برطرف شود، این روش ممکن است راه خود را برای استفاده عملی، به ویژه برای سناریوهای تحویل اسید نوکلئیک، پیدا کند.

واژگان کلیدی

همکاری میکروحباب ها، ذرات حمل دارو، دارو رسانی، اولتراسوند

آر سوزوکی

بخش قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق رابرت ام برن، دانشگاه ویرجینیا، ۸۰۱۳۹۴، شارلوتزویل، VA 22908، ایالات متحده آمریکا

گروه سیستم تحویل دارو و ژن، دانشکده علوم داروسازی، دانشگاه Teikyo، توکیو، ژاپن

A. L. Klibanov

بخش قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق رابرت ام برن، دانشگاه ویرجینیا، ۸۰۱۳۹۴، شارلوتزویل، VA 22908، ایالات متحده آمریکا

رایانامه: sasha@virginia.edu

۱۲-۱ مقدمه

دارورسانی به کمک اولتراسوند به طور مداوم در جهت کاربرد کلینیکی (درمانگاه) حرکت کرده است. دو استراتژی رقابتی اعمال شده وجود دارد. یکی از آن ها بر طراحی یک ذره حامل داروی حساس به صوت متمرکز است که دارو را بر روی عمل اولتراسوند آزاد می کند

و به ارسال دارو به بافت های هدف و سلول‌ها، از میان موانع فیزیولوژیکی کمک می‌کند. روش دیگر استفاده ساده از ذرات معلق دارو و گاز و انجام عملیات اولتراسوند است، با این امید که رسوب انرژی موضعی ناشی از تراکم و انبساط حرارتی در میدان فشار فراصوت به ارسال دارو کمک کند.

هدف این فصل «مذاکره» ارزیابی و مقایسه مزایا و معایب هر دو رویکرد است. در یک مرور کوتاه، ما نمی‌توانیم موارد را به طور کامل ارزیابی کنیم، مراجع ارائه شده به عنوان نمونه هایی از روند، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

به خاطر تمرکز علایق تحقیقاتی ما، در مورد لیپوزوم های گرمایزا بحث نمی‌کنیم: بعد از همه این ها، این ذرات به‌طور مستقیم حساس به اولتراسوند نیستند. هدف کلی نشان دادن این است که کدام یک از این تکنیک‌ها برای موفقیت فرآیند فراگیر دارو رسانی یعنی بهبود شاخص درمانی، مفید است.

۲-۱۲ رویکرد همکاری: میکرو حباب هایی که دارو را حمل نمی‌کنند

داروها همیشه نمی‌توانند به طور موثر در میان موانع فیزیکی و فیزیولوژیکی متعددی که بین دارو و هدف آن وجود دارد، نفوذ کنند. این یک مشکل عمده تحویل دارو است و می‌توان آن را با رسوب انرژی موضعی از طریق عمل میدان اولتراسوند هدفمند کنترل شده، که با حفره شدن اجسام گاز در مانع ورود دارو تقویت می‌شود، برطرف کرد.

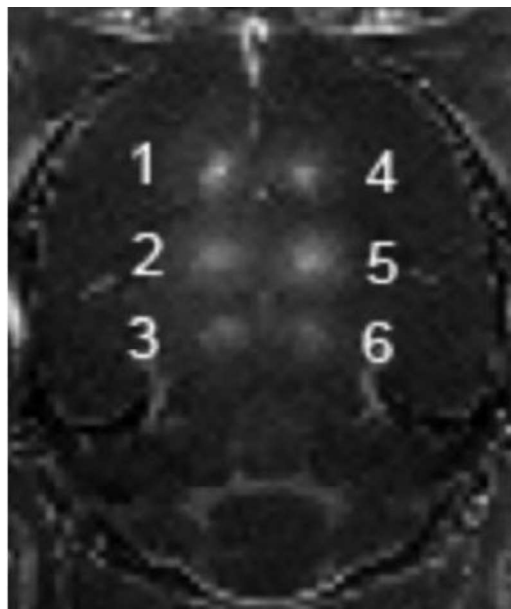
۲-۱-۱۲ غشاء سلول به عنوان مانعی برای عبور

مدیریت مشترک میکرو حباب ها با مواد دارویی (از جمله مواد اسید نوکلئیک) از نظر تاریخی اولین رویکردی است که برای تحویل درون سلولی به کمک اولتراسوند ارزیابی شده است (که با توجه به پیچیدگی فرمولاسیون سیستم های حامل واقعی دارو، به ویژه ذرات مبتنی بر میکرو حباب، تعجب آور نیست.) (گرین لیف و همکاران ۱۹۹۸؛ آنگر و همکاران ۱۹۹۷). ایده اولیه کلی استفاده از لایه مرکزی انرژی ناشی از ارتعاش میکرو حباب ها (و یا حفره زایی

داخلی) برای ایجاد منافذ در غشا است تا امکان نفوذ مواد به داخل سلول را فراهم کند، به‌ویژه اگر خود دارو نتواند از غشای سلول عبور کند. این ایده بسیار ثمربخش بود: مطالعات متعدد بعدی، دارو رسانی مدل (اغلب رنگ‌های فلورسانس) را در داخل سلول های آزمایشگاهی (به ویژه برای مطالعات مکانیکی) بررسی کرده اند و درنهایت به داخل بافت های داخل بدن منتقل شدند. نوکلئیک اسید یک نمونه از داروی تست شده در این مطالعات اولیه است. در نتیجه، انتقال با کمک اولتراسوند در ابتدا به عنوان ابزاری برای انتقال ژن کشت سلولی و درنهایت به عنوان ابزار انتقالی با کمک اولتراسوند درون سلول زنده پیشنهاد شده است. یکی از نگرانی ها در مورد عدم حمل اسید نوکلئیک به طور مستقیم آشکار شده است: اگر به حباب متصل نباشد، اسید نوکلئیک از تجزیه توسط نوکلئازها محافظت نمی‌شود (وانگ و همکاران ۲۰۱۲) بنابراین انتقال ممکن است به همان اندازه مطلوب نباشد. (مولر و همکاران، ۲۰۱۲) به طوری که کاویتاسیون میکرو حبابی با سونوگرافی بهترین کاری را انجام می دهد. ایجاد منافذ گذرا در غشای سلولی که اجازه انتقال مواد به داخل سلول ها و بافت ها را می دهد.

بنابراین، ایده کلی استفاده از کاویتاسیون میکرو حباب در زمینه سونوگرافی برای کمک به دارو نفوذ به سد حاصل از آزمایشات اولیه آزمایشگاهی بر روی سونوگرافی است. (گرین لیف و همکاران ۱۹۹۸ آنگر و همکاران ۱۹۹۷). حفره های ایجادشده توسط حفره‌زایی، نباید بیش از حد بزرگ باشند (اگر بیش از $30\mu m^2$ ، به آسانی محکم نشود، ممکن است برای سلول‌های سونوپروت شده مضر باشد) و حفره های باریک به سرعت در ۲۰ الی ۳۰ ثانیه بسته می‌شوند (هو و همکاران ۲۰۱۳). بنابراین، حفره سلول به احتمال زیاد دارو را از غشای پلاسمایی به‌طور کارآمد دریافت نخواهد کرد، حفره های گذرا فقط بخش کوچکی از کل سطح سلول را تشکیل می‌دهند، بنابراین انتشار دارو به داخل سلول از خارج کافی نخواهد بود. پس بنابراین توزیع درون سلولی یک سیستم حامل دارو مبتنی بر لیگاند ممکن است در مقایسه با تجویز همزمان دارو و حباب‌ها کارایی بیشتری داشته باشد، زیرا این عمل به‌ویژه در صورتی مؤثر است که کمپلکس به سطح سلول هدف چسبیده باشد. (پنجه و همکاران، ۲۰۰۴؛ وانگ و سایرین سال ۲۰۱۲). همچنین نشانه هایی از مکانیسم های جایگزین برای

افزایش پیشرفت اولتراسوند / میکروحباب درون سلولی وجود دارد که متفاوت از شکل‌گیری منافذ، مانند فعال شدن اندوسیتوز، می‌باشد (میجرینگ و سایرین ۲۰۰۹). اخیراً این مکانیسم جایگزین به‌عنوان ابزاری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد که تا چندین ساعت از درمان اولتراسوند/ میکروحباب سلول‌های کشت‌شده استفاده می‌کند و وابسته به نوع سلول است (لمرتینک و سایرین ۲۰۱۴).

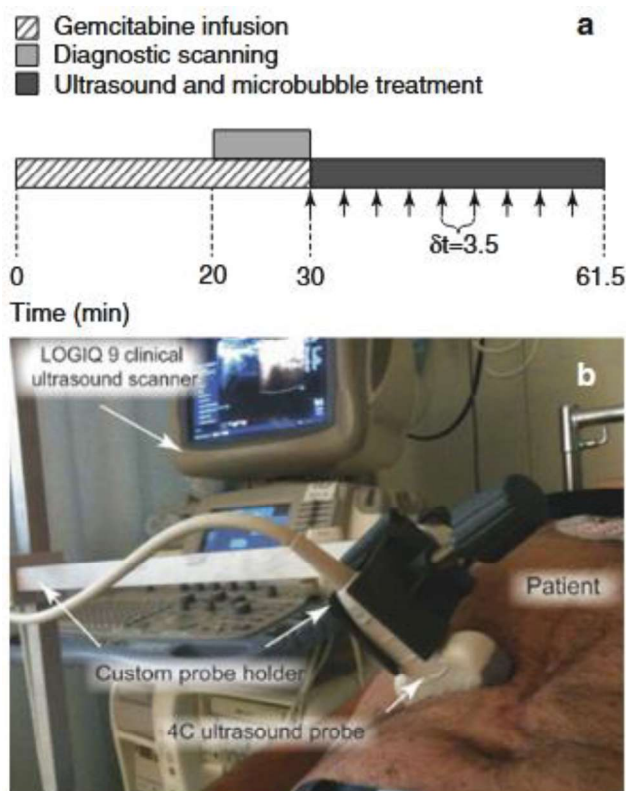


شکل ۱-۱۲ باز کردن سد خونی مغزی با کمک اولتراسوند در مدل موش. سونوگرافی متمرکز (IGT, 1 مگاهرتز، پالس‌های ۲۰ میلی‌ثانیه، ۱-۲ دقیقه) درمان مغز موش به دنبال تزریق داخل وریدی میکروحباب‌های دکافلوروبوتا (DSPC/PEG) پوسته استنارات). تصویربرداری از نواحی کانونی ۱-۶ مشاهده شده به عنوان T1 MRI در تضاد با برون ریزی و تجمع Gd-DTPA (مرکز تصویربرداری مولکولی 7 T MRI UVA Clinscan, Bruker/زیمنس)

۲-۲-۱۲ دیوار رگ: اولین مانع درون تنی در انتقال دارو از جریان خون

غشا سلول تنها مانع برای غلبه بر دستیابی به دارو رسانی نیست و حفره‌های میکروحباب‌ها (ثبات یا اینرسی) ممکن است نقش مهمی در افزایش تحویل ایفا کنند. در اکثر بافت‌ها مشاهده شد که پوشش اندوتلیال متراکم است و اجازه تبادل سریع مواد (از جمله دارو) بین خون و فضای بینابینی را نمی‌دهد. در صورتی که اندوتلیوم به انتقال داروی خاص اجازه نمی‌دهد، انتقال دارو ممکن است مؤثر نباشد. در ابتدا، تعامل سونوگرافی با حباب‌های ریز در ریز عروق در یک حالت نسبتاً ناگهانی مشاهده شد: حفره زایی مخرب میکروحباب‌ها در میدان فراصوت منجر به پارگی و خروج گلبول‌های قرمز از گردش خون به فضای بینابینی شد (اسکای با و سایرین ۱۹۹۸). شکل‌گیری خونریزی‌های گذرا بر روی عملکرد اولتراسوند روی ذرات معلق در عروق کلیوی مورد بررسی قرار گرفته و به‌عنوان نشانه‌ای از استخراج انبوه RBC ها توصیف شده است. (وایبل و همکاران ۲۰۰۲) پیشنهاد شده است که این روش می‌تواند منجر به افزایش انتقال دارو به داخل بافت‌ها شود (اسکای با و سایرین ۱۹۹۸) بعداً این پیشنهاد با مشاهده میکروسکوپی درون حسی از تحویل بین نانو ذرات فلورسنت تأیید شد. (پرینس و همکاران ۱۹۹۸): زمانی که اولتراسوند از فشار آکوستیک مؤثر (مانند MI و همکاران ۱۹۹۸) به دنبال تزریق داخل وریدی میکروحباب‌ها و نانو ذرات به بافت اعمال شود، ذرات می‌توانند در فضای بینابینی، همراه با سلول‌های خونی قرمز نسبتاً سریع تشخیص داده شوند (هاینین و سایرین ۲۰۰۳). روشی «ملایم»، با انرژی پایین تری پیشنهاد شد: حفره‌های پایدار (غیر مخرب) از میکروحباب‌ها در عروق، منجر به «نرم شدن» قوی‌ترین مانع اپی تلیال بدن، سد خونی - مغزی (BBB) منتهی به توانایی کوچک شد (شکل ۱۲-۱) (هاینین و همکاران ۲۰۰۵؛ ریموند). مولکول‌ها و حتی نانو ذرات (تریت و همکاران ۲۰۱۲) از مانع عبور کرده و در فضای بینابینی جمع می‌شوند. برخلاف سونوپوراسیون غشای سلولی (گزارش شده است که منافذ غشای سلولی کمتر از یک دقیقه باز می‌مانند) (هو و همکاران ۲۰۱۳)، BBB ممکن است ساعت‌ها پس از درمان اولتراسوند باز بماند (سامیوتکی و کنگاگو ۲۰۱۳). این روش باید برای ترجمه بالینی آسان‌تر شود، زیرا بر ترکیب تجویز داخل عروقی دارو با فرمولاسیون (خارج از برچسب) از فرمولاسیون بالینی موجود دلالت دارد و

بنابراین نیاز به فرآیند تأیید پیچیده، طولانی و پرهزینه برای وجود دارو جدید، مانند میکروحباب که دارو را حمل می‌کند، ندارد. در مدل موش تومور مغزی گلیوما، ترکیب میکرو حباب‌های داخل عروقی و لیپوزوم‌های با گردش طولانی داکسوروبیسین (داکسیل) با درمان اولتراسوند متمرکز منجر به درمان طولانی مدت (تا ۱۴۰ روز) بخش قابل توجهی از حیوانات آزمایشگاهی شد (آریال و همکاران، ۲۰۱۳). یک دستاورد قابل توجه این رویکرد از باز شدن دریچه BBB به منظور افزایش تحویل در دیواره رگ در بافت‌های دیگر، مانند ماهیچه پشته‌ای و تومور با استفاده از چندین روش برای بهبود توزیع بافت در طیف وسیعی از دارو ها گسترش پیدا کرده است (بوهمر و سایرین ۲۰۱۰)، (از رنگ‌ها گرفته تا ویروس‌ها) (مولر و همکاران، ۲۰۰۸). حتی هیجان انگیزتر از این، توانایی انتقال بافت به‌طور خاص در نواحی تحت درمان اولتراسوند است، درحالی‌که رسوب دارو در بافت‌های سالم غیر بیمار به حداقل می‌رسد. مکانیسم دقیق این افزایش نفوذپذیری عروقی طول کشیده هنوز مورد بحث است: از کاهش اتصال شکاف گذرا (آلونسو و سایرین ۲۰۱۰) به افزایش درون اندوسیتوز (دی و سایرین ۲۰۱۵) و ترانسیتوز (شیکوو و سایرین ۲۰۰۴). یک مثال هیجان انگیز از یک کارآزمایی بالینی در مرحله اولیه برای رویکرد تجویز همزمان هم قبلاً گزارش شده (کوئوپولیس و سایرین ۲۰۱۳) که در یک تومور اولیه سرطان لوزالمعده ایجاد شده است. سرطان لوزالمعده به‌طور کلی دارای عروق کمی است (رودالک و همکاران، ۲۰۰۶)، بنابراین انتقال دارو از جریان خون به توده تومور محدود می‌شود. داروی انتخابی، جمسیتابین، حداقل یک ساعت بعد از تزریق داخل وریدی در جریان خون قرار می‌گیرد (گمزر ۱۹۹۶)؛



شکل ۱۲-۲ چارچوب زمانی هر دوره شیمی‌درمانی [پانل (a)] و عکسی از پروب و دارنده پروب سفارشی در طول درمان بیمار با استفاده از سونوپوراسیون میکرو حبابی برای سرطان لوزالمعده [پانل (b)]. پانل (a) چارچوب زمانی برای هر چرخه درمان را از شروع تزریق جمسیتابین نشان می‌دهد. فلش‌ها زمان تزریق داخل وریدی ۰.۵ میلی‌لیتر SonoVue را نشان می‌دهند و پس‌از آن یک تزریق داخل وریدی ۵ میلی‌لیتر سالین به دنبال آن انجام می‌شود. زمان بین هر تزریق (Δt) ۳۵ دقیقه است در انجمن فیزیكدانان در پزشکی، ۲۰۱۳ (چاپ مجدد با اجازه از کوتوپولیس و همکاران (۲۰۱۳)) است.