



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΗΡΜΟΣΜΕΝΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΩΣ ΦΟΡΕΙΣ ΓΙΑ  
ΤΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ  
ΕΝΩΣΕΩΝ**

**ΑΝΤΡΕΑ-ΜΑΡΙΑ ΑΘΗΝΟΔΩΡΟΥ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΣΙΜΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΗΡΜΟΣΜΕΝΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΩΣ ΦΟΡΕΙΣ ΓΙΑ  
ΤΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ  
ΕΝΩΣΕΩΝ**

**ΑΝΤΡΕΑ-ΜΑΡΙΑ ΑΘΗΝΟΔΩΡΟΥ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΣΙΜΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**

Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

**Όνοματεπώνυμο:** Άντρεα Μαρία Αθηνοδώρου

**Τίτλος Μεταπτυχιακής Διατριβής:** Βιοσυμβατά Νανοσωματίδια Ως Φορείς Για Τη Διαδερμική Χορήγηση Δραστικών Ενώσεων

**Ημερομηνία Παρουσίασης:** 2 Ιουλίου 2024

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή Αξιολόγησης:**

- Ιωάννης Β. Σίμος (Επιβλέπων):** Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
- Πατρόνα Βεζυράκη:** Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
- Κωνσταντίνος Τσάμης:** Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

## Ευχαριστίες

Βρίσκομαι στην ευχάριστη θέση να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη προς τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Ιωάννη Β. Σίμο, για την αμέριστη καθοδήγηση και στήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της πτυχιακής μου εργασίας. Θερμές ευχαριστίες επίσης απευθύνω στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας κ. Πατρώνα Βεζυράκη και τον Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Κωνσταντίνο Τσάμη, για την πολύτιμη συμβολή τους και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω στις αγαπητές συναδέλφους μου στο εργαστήριο, την Ειρήνη Παπανικολάου και την Αγνή Κλωνάρη, για την υποστήριξη και τη συνεργασία μας κατά την κοινή μας πορεία. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους γονείς μου, την Έλενα Θεοχάρους και τον Ελευθέριο Αθηνοδώρου, όπως επίσης και τον αδερφό μου Ιωάννη-Παναγιώτη Αθηνοδώρου διότι χωρίς την αδιάκοπη στήριξή τους, δεν θα μπορούσα να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό μου δίπλωμα. Τέλος, ευχαριστώ τον σύντροφό μου, Αλεσσάνδρο Μπόσκο για την καθημερινή του συμπαράσταση και ενθάρρυνση.

## Περίληψη

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματεύεται τη χρήση βιοσυμβατών νανοσωματιδίων ως φορείς για τη διαδερμική χορήγηση δραστικών ενώσεων. Εστιάζει στη νανοτεχνολογία και ειδικότερα στα νανοσωματίδια, αναλύοντας τη σημασία τους. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι διάφοροι οδοί χορήγησης φαρμάκων με ιδιαίτερη έμφαση στη διαδερμική χορήγηση, η οποία προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως η αποφυγή του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης από το ήπαρ και η σταθερή απελευθέρωση του φαρμάκου.

Η εργασία αναλύει τη χρήση νανοφορέων ως ενισχυτές της διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων, επισημαίνοντας την ικανότητά τους να βελτιώνουν τη διαπερατότητα των δραστικών ενώσεων μέσω του δέρματος. Μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης, περιγράφονται οι πιο διαδεδομένοι τύποι νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό. Μεταξύ αυτών, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα τρανσφεροσώματα, στα νανοσωματίδια χρυσού και στους λιπιδικούς νανοφορείς. Οι ερευνητικές μελέτες που παρουσιάζονται καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των νανοσωματιδίων στη διαδερμική χορήγηση, παρέχοντας νέες προοπτικές στη φαρμακευτική βιομηχανία.

Συνολικά, η εργασία προσφέρει μια ολοκληρωμένη εικόνα της τρέχουσας ερευνητικής κατάστασης και των μελλοντικών προοπτικών στον τομέα της διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων, υπογραμμίζοντας τη σημασία της νανοτεχνολογίας στη βελτίωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

## Abstract

This dissertation discusses the use of biocompatible nanoparticles as carriers for transdermal delivery of active compounds. It emphasizes on nanotechnology and in particular on nanoparticles, by analyzing their importance. The different routes of drug delivery are then presented, with particular emphasis on transdermal delivery, which offers significant advantages, such as avoiding first-pass metabolism by the liver and the sustained release of the drug.

The study focuses on the possible use of nanocarriers as enhancers of transdermal drug delivery, highlighting their ability to improve the permeability of active compounds through the skin. Through a literature review, the most prevalent types of nanoparticles used for this purpose are described. Among these, particular emphasis is given to transferosomes, gold nanoparticles and lipid nanocarriers. The research studies presented demonstrate the efficacy and safety of these nanoparticles in transdermal delivery, providing new perspectives for the pharmaceutical industry.

Overall, this work provides a complete overview of the current scientific status and future perspectives in the field of transdermal delivery of active compounds, highlighting the importance of nanotechnology in improving therapeutic approaches.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή .....	12
1  Νανοτεχνολογία .....	12
1.1  Επίσημος Ορισμός Νανοτεχνολογίας.....	12
1.2  Περιγραφή Όρων που Σχετίζονται με τα Νανοϋλικά.....	12
1.3  Ιστορική Αναδρομή Νανοτεχνολογίας .....	14
1.4  Βιοτεχνολογία .....	14
1.5  Νανοβιοτεχνολογία .....	15
1.6  Νανοϋλικά-Ταξινόμηση Νανοϋλικών .....	15
1.7  Ιδιότητες των Νανοϋλικών .....	17
1.7.1  Φυσικές Ιδιότητες Νανοϋλικών.....	17
1.7.1.1  Οπτικές Ιδιότητες .....	17
1.7.1.2  Μηχανικές Ιδιότητες.....	17
1.7.1.3  Μαγνητικές και Ηλεκτρικές Ιδιότητες.....	18
1.7.2  Χημικές Ιδιότητες Νανοϋλικών.....	18
1.8  Νανοςωματίδια.....	18
1.9  Ταξινόμηση Νανοςωματιδίων .....	19
1.9.1  Οργανικά Νανοςωματίδια .....	19
1.9.1.1  Δενδριμερή.....	20
1.9.1.2  Λιπосώματα .....	20
1.9.1.3  Μικύλλα.....	22
1.9.1.4  Πρωτεϊνικά Σύμπλοκα .....	22
1.9.2  Ανόργανα Νανοςωματίδια .....	23
1.9.2.1  Μεταλλικά Νανοςωματίδια .....	23
1.9.2.2  Νανοςωματίδια με Βάση Οξειδία Μετάλλων .....	24
1.9.2.3  Κεραμικά Νανοςωματίδια .....	25
1.9.2.4  Ημιαγώγιμα Νανοςωματίδια.....	25
1.9.3  Νανοςωματίδια με Βάση τον Άνθρακα .....	26

1.9.3.1	Φουλερένια.....	26
1.9.3.2	Νανοσωλήνες Άνθρακα .....	26
1.9.3.3	Γραφένιο .....	27
1.9.3.4	Νανοϊνες Άνθρακα.....	27
1.9.3.5	Νανοσωματίδια Μαύρου Άνθρακα.....	28
2	Η Νανοτεχνολογία Σήμερα.....	28
2.1	Εφαρμογές στην Κατασκευή Προϊόντων και Υλικών .....	29
2.2	Νανοτεχνολογία και Ιατρική.....	31
2.2.1	Εφαρμογές της Νανοτεχνολογίας στη Διάγνωση.....	32
2.2.2	Νανοεπιστήμες και Καθορισμός Δοσολογίας Φαρμάκων .....	33
2.2.3	Νανοβιοτεχνολογία και Γονιδιακή Θεραπεία .....	34
2.2.4	Εμπόδια που Σχετίζονται με την Αποτελεσματικότητα της Παράδοσης Φαρμάκων με Βάση τα Νανοσωματίδια.....	35
3	Χορήγηση Φαρμάκων.....	38
3.1	Εντερική Οδός Χορήγησης Φαρμάκων .....	38
3.1.1	Από του Στόματος Χορήγηση Φαρμάκων .....	38
3.1.2	Διορθική Χορήγηση Φαρμάκων.....	39
3.1.3	Υπογλώσσια Χορήγηση Φαρμάκων .....	39
3.2	Παρεντερική Χορήγηση Φαρμάκων .....	40
3.2.1	Ενέσιμα .....	40
3.2.1.1	Ενδοδερμική Χορήγηση Φαρμάκων.....	41
3.2.1.2	Ενδοφλέβια Χορήγηση Φαρμάκων (IV) .....	41
3.2.1.3	Ενδομυϊκή Χορήγηση Φαρμάκων (IM) .....	42
3.2.1.4	Υποδόρια Χορήγηση Φαρμάκων .....	42
3.2.2	Εισπνοή Φαρμάκων.....	42
3.2.3	Διαδερμική Χορήγηση Φαρμάκων .....	43
4	Δομή δέρματος.....	44
4.1	Φραγμοί Δέρματος.....	45

4.2	Μηχανισμοί Διαδερμικής Απορρόφησης Φαρμάκων .....	46
4.3	Διαδερμικά Συστήματα Χορήγησης Φαρμάκων .....	47
4.3.1	Διαδερμικά Επιθέματα.....	49
4.3.1.1	Τύποι Διαδερμικών Επιθεμάτων .....	51
4.4	Ιστορική Αναδρομή των Διαδερμικών Προϊόντων .....	52
4.5	Τεχνολογίες για την Ενίσχυση της Διαδερμικής Χορήγησης Φαρμάκων .....	56
4.5.1	Χημικές Μέθοδοι για Ενίσχυση της Διαδερμικής Παράδοσης Φαρμάκων .....	59
4.5.1.1	Χημικοί Ενισχυτές Διείσδυσης.....	59
4.5.1.2	Σφαιρίδια-Κυστίδια .....	62
4.5.1.3	Νανογαλακτώματα .....	62
4.5.1.4	Νανοδομημένα.....	63
4.5.2	Φυσικές Μέθοδοι για Ενίσχυση της Διαδερμικής Παράδοσης Φαρμάκων .....	64
4.5.2.1	Τεχνικές με ηλεκτρισμό.....	64
4.5.2.2	Συσκευές Υψηλής Πίεσης.....	65
4.5.2.3	Μικροβελόνες.....	65
5	Βιοσυμβατά Νανοδομημένα ως Φορείς για τη Διαδερμική Χορήγηση Δραστικών Ενώσεων... 67	
5.1	Νανογαλακτώματα.....	67
5.2	Διπλά Φυλλόμορφα Υδροξείδια.....	70
5.3	Νανοδομημένα Χρυσού .....	73
5.4	Λιποσώματα.....	77
5.5	Νιόσώματα.....	78
5.6	Τρανσφεροσώματα.....	79
5.7	Νανοδομημένα Στερεών Λιπιδίων και Νανοδομημένοι Λιπιδικοί Φορείς.....	83
5.8	Κλινικές Δοκιμές Διαδερμικής Χορήγησης Δραστικών Ενώσεων Εγκλωβισμένων σε Νανοδομημένα .....	89
6	Συμπεράσματα.....	90
7	Βιβλιογραφία.....	92

## ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΩΣ ΦΟΡΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

### Εισαγωγή

#### 1 Νανοτεχνολογία

Η νανοτεχνολογία αναφέρεται σε μια κατηγορία τεχνολογίας που λαμβάνει χώρα σε διαστάσεις νανοκλίμακας, δηλαδή σε πολύ μικρές διαστάσεις, της τάξης των νανομέτρων (Kumar, Kumar and Luthra, 2023). Ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει επιστημονικά και τεχνολογικά πεδία που ασχολούνται με τον σχεδιασμό, το χαρακτηρισμό, την κατασκευή και τις εφαρμογές υλικών, δομών, συσκευών και συστημάτων σε αυτήν την κλίμακα (Haleem et al., 2023). Η νανοτεχνολογία βρίσκει ποικίλες εφαρμογές στη βιομηχανία διαφόρων κλάδων, και πιο συγκεκριμένα, της γεωργίας, των τροφίμων, των καλλυντικών, της ιατρικής, της υγειονομικής περίθαλψης, της αυτοκινητοβιομηχανίας, της βιομηχανίας πετρελαίου και φυσικού αερίου, της χημικής και της μηχανολογικής βιομηχανίας (Malik, Muhammad and Waheed, 2023).

##### 1.1 Επίσημος Ορισμός Νανοτεχνολογίας

Σύμφωνα με το United States National Nanotechnology Initiative, η νανοτεχνολογία ορίζεται ως η επιστήμη και η τεχνολογία που αφορά την κατανόηση και τον έλεγχο της ύλης, σε διαστάσεις μεταξύ 1 και 100 νανομέτρων και παρέχεται η δυνατότητα εκμετάλλευσης των μοναδικών ιδιοτήτων της, οι οποίες εξαρτώνται σημαντικά από το μέγεθος. Το European Commission και το International Organization for Standardization (ISO) Technical Committee 229, δίδει αντίστοιχο ορισμό για τη νανοτεχνολογία, διαφοροποιείται στην κλίμακα, η οποία κινείται μεταξύ 1 και 1000 νανόμετρα. Καθώς, πρόκειται για ένα συνεχώς εξελισσόμενο επιστημονικό πεδίο, οι διάφοροι ορισμοί αναδιατυπώνονται συνεχώς (Leon, Chung and Carlos, 2020).

##### 1.2 Περιγραφή Όρων που Σχετίζονται με τα Νανοϋλικά

Οι ακριβείς ορισμοί για τα νανοϋλικά και τους συναφείς όρους, είναι αμφιλεγόμενοι και δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Ο ορισμός των νανοϋλικών δεν είναι σαφής. Πολλοί ερευνητές χρησιμοποιούν τον όρο νανοϋλικό εάν το μέγεθος είναι μερικά νανόμετρα ή μικρότερο από

μερικές δεκάδες νανόμετρα, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν τον όρο νανοϋλικό για οτιδήποτε μικρότερο από ένα μικρόμετρο.

Ένας ενιαίος, διεθνώς αποδεκτός, ορισμός των νανοϋλικών βρίσκεται ακόμη υπό συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα. Μερικοί ορισμοί και περιγραφές των όρων που σχετίζονται με νανοϋλικά παρέχονται πιο κάτω. Ωστόσο, οι όροι αυτοί είναι δεν είναι απόλυτοι. Αντίθετα, παρέχουν μια γενική αντίληψη που συλλέγεται από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία (Baig, Kammakakam and Falath, 2021)

- Νανοκατασκευή: Η νανοκατασκευή αναφέρεται στην κατασκευή σε επίπεδο νανοκλίμακας και επιτυγχάνεται μέσω των από κάτω προς τα επάνω (bottom-up) ή από πάνω προς τα κάτω (top-down) μεθόδων .
- Νανοϋλικό: Ένα νανοαντικείμενο είναι ένα διακριτό κομμάτι υλικού με μία, δύο ή τρεις εξωτερικές διαστάσεις στη νανοκλίμακα.
- Νανοσωματίδιο: Ένα αντικείμενο ή σωματίδιο ονομάζεται νανοσωματίδιο όταν όλες οι διαστάσεις του βρίσκονται στο εύρος της νανοκλίμακας.
- Λόγος διαστάσεων: Ο λόγος διαστάσεων ενός νανοαντικειμένου ορίζεται ως ο λόγος του μήκους του μεγάλου άξονα προς το πλάτος του δευτερεύοντος άξονα.
- Νανόσφαιρα: Νανόσφαιρα είναι ένα νανοσωματίδιο που έχει λόγο διαστάσεων 1.
- Νανοράβδος: Ο όρος νανοράβδος χρησιμοποιείται όταν ο μικρότερος και ο μεγαλύτερος άξονας έχουν διαφορετικό μήκος. Έχουν πλάτος από 1 έως 100 nm και λόγο διαστάσεων μεγαλύτερο από 1.
- Νανοϊνα: Ένα νανοαντικείμενο με δύο διαστάσεις στην περιοχή της νανοκλίμακας και μια τρίτη διάσταση που είναι σημαντικά μεγαλύτερη.
- Νανοκαλώδιο: Τα νανοκαλώδια είναι ανάλογα των νανοράβδων, αλλά με μεγαλύτερο λόγο διαστάσεων.
- Νανοσωλήνας: Οι κοίλες νανοϊνες ονομάζονται νανοσωλήνες.
- Νανοϋλικό: Ένα υλικό ονομάζεται νανοϋλικό εάν έχει τουλάχιστον μία διάσταση στην περιοχή της νανοκλίμακας 1-100 nm.
- Μηχανικά νανοϋλικά: Ηθελημένα παραγόμενα υλικά που έχουν μία ή περισσότερες διαστάσεις της τάξης των 1-100 nm. Ονομάζονται και κατασκευασμένα τεχνητά νανοϋλικά.

### 1.3 Ιστορική Αναδρομή Νανοτεχνολογίας

Η έννοια της νανοτεχνολογίας εισήχθη για πρώτη φορά το 1959. Ο φυσικός Richard Feynman σε μια παρουσίαση του σχετική με την κατασκευή πραγμάτων σε ατομικό και μοριακό επίπεδο στην American Physical Society, σημείωσε την επανάσταση που θα έφερνε η εν λόγω τεχνολογία σε πολλές βιομηχανίες και παράλληλα θα παρείχε απαντήσεις σε πολλά θεμελιώδη ερωτήματα, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της κατανόησης της βιολογίας. (Haleem et al., 2023), (Leon, Chung and Carlos, 2020). Ωστόσο, το πεδίο της νανοτεχνολογίας είχε αρχίσει να μελετάται δεκαετίες πιο πριν. Ο Michael Faraday, το 1857, ανέλυσε τις ιδιότητες των μεταλλικών νανοδομημάτων, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο χρυσός σε μικρές κλίμακες, της τάξης των νανομέτρων παράγει ασυνήθιστα χρώματα. Τις δεκαετίες 1980-1990, αναπτύχθηκαν μικροσκόπια (IBM's scanning tunneling microscope and atomic force microscope), που επέτρεπαν την απεικόνιση επιφανειών σε ατομικό επίπεδο, όπως επίσης, και τον ακριβή χειρισμό μεμονωμένων ατόμων, ανοίγοντας τον δρόμο προς την νανοτεχνολογία. Επιπρόσθετα, γράφτηκε το πρώτο βιβλίο που αφορά την νανοτεχνολογία, έγινε η έκδοση του πρώτου επιστημονικού περιοδικού και ξεκίνησε η χρήση του όρου «νανοϊατρική». Πλέον η νανοτεχνολογία είναι ένας εδραιωμένος τομέας στις επιστήμες ο οποίος φέρει συνεχή ανάπτυξη και εξέλιξη (Leon, Chung and Carlos, 2020).

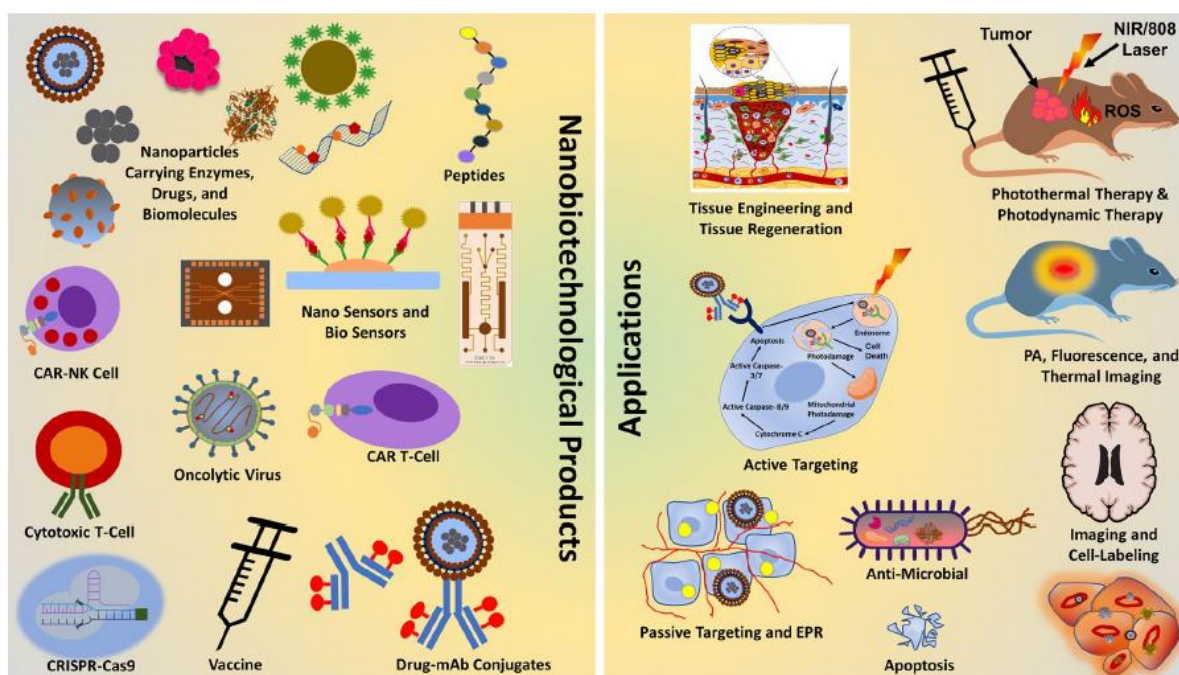
### 1.4 Βιοτεχνολογία

Η βιοτεχνολογία είναι ένα ευρύ πεδίο που συνδυάζει την επιστήμη της βιολογίας με τη μηχανική. Ο όρος "βιοτεχνολογία" πρωτοαναφέρθηκε από τον Ούγγρο μηχανικό Karl Ereky το 1919. Χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει την επιστήμη και τις μεθόδους που επιτρέπουν την παραγωγή προϊόντων από πρώτες ύλες, χρησιμοποιώντας ζωντανούς οργανισμούς. Η βιοτεχνολογία περιλαμβάνει την χρήση και εκμετάλλευση βιολογικών διεργασιών για την προαγωγή της ανάπτυξης νέων τεχνολογιών που έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλουν τον τρόπο ζωής και εργασίας, καθώς και να ενισχύσουν τη βιωσιμότητα, αλλά και τη βιομηχανική παραγωγή (Hodge, 2023; Gupta et al., 2017).

Οι κυριότεροι κλάδοι της βιοτεχνολογίας περιλαμβάνουν την ιατρική (κόκκινη) βιοτεχνολογία, τη γεωργική (πράσινη) βιοτεχνολογία, τη βιομηχανική (λευκή) βιοτεχνολογία, τη θαλάσσια (μπλε) βιοτεχνολογία, τη βιοτεχνολογία τροφίμων και την περιβαλλοντική βιοτεχνολογία (Gupta et al., 2017).

## 1.5 Νανοβιοτεχνολογία

Η νανοβιοτεχνολογία επικεντρώνεται στον σχεδιασμό, την κατασκευή και τη χρήση νανοϋλικών, περιλαμβανομένων των νανοσωματιδίων (< 100 nm) και των συσκευών που παράγονται από αυτά, όπως οι νανοφορείς και άλλα συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Τα νανοσωματίδια και οι νανοφορείς έχουν σημαίνοντα ρόλο σε πολλούς τομείς της βιοτεχνολογίας, κυρίως στον τομέα των επιστημών της υγείας. Η νανοβιοτεχνολογία συνδυάζει τεχνικές από τη νανοτεχνολογία, τη βιολογία, τη φαρμακολογία και τη φυσική με σκοπό τη δημιουργία νέων, αποτελεσματικότερων νανοϋλικών, συσκευών, μεθόδων και πατέντων, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως σε συστήματα χορήγησης φαρμάκων, συστήματα απεικόνισης και σε συστήματα θεραπειών. (Dutt et al., 2023). Εφαρμογές της νανοβιοτεχνολογίας παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 1.



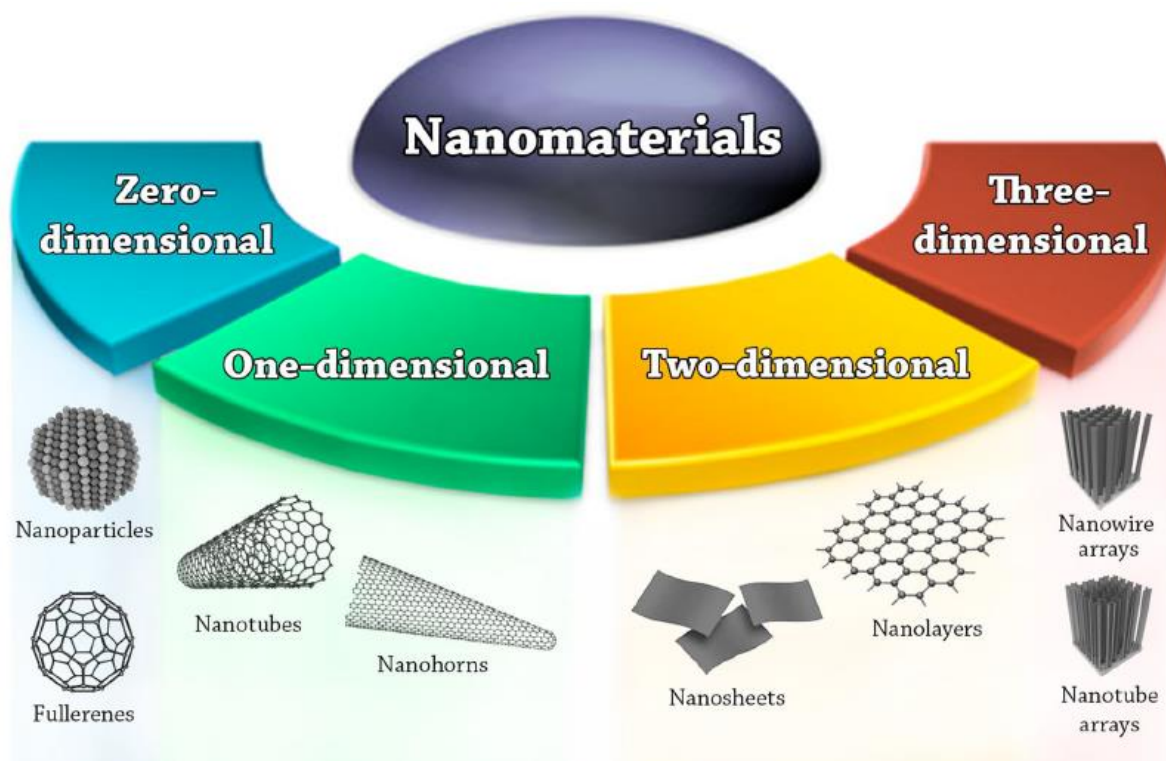
Εικόνα 1: Νανοβιοτεχνολογία και εφαρμογές της (Yogesh Dutt, 2023).

## 1.6 Νανοϋλικά-Ταξινόμηση Νανοϋλικών

Βάσει των διαστάσεων, τα νανοϋλικά κατατάσσονται στις ακόλουθες τέσσερις, κύριες, κατηγορίες.

- (1) *Νανοϋλικά μηδενικής διάστασης (Zero-dimensional nanomaterials 0-D)*: Τα νανοϋλικά αυτής της κατηγορίας έχουν και τις τρεις διαστάσεις τους στο εύρος της νανοκλίμακας. Παραδείγματα τέτοιων νανοϋλικών είναι οι κβαντικές κουκκίδες (quantum dots), τα νανοσωματίδια και τα φουλερένια
- (2) *Μονοδιάστατα νανοϋλικά (One-dimensional nanomaterials 1-D)*: Τα νανοϋλικά αυτής της κατηγορίας έχουν μία από τις διαστάσεις τους εκτός του εύρους της νανοκλίμακας. Παραδείγματα τέτοιων νανοϋλικών είναι οι νανοσωλήνες, οι νανοϊνες και οι νανοράβδοι.
- (3) *Νανοϋλικά δύο διαστάσεων (Two-dimensional nanomaterials 2-D)*: Τα νανοϋλικά αυτής της κατηγορίας έχουν δύο διαστάσεις εκτός του εύρους της νανοκλίμακας. Παραδείγματα τέτοιων νανοϋλικών είναι τα νανοφύλλα και τα νανοφίλμ.
- (4) *Τρισδιάστατα νανοϋλικά (Three-dimensional nanomaterials 3-D)*: Τα νανοϋλικά αυτής της κατηγορίας δεν περιορίζονται στο εύρος της νανοκλίμακας, σε καμία από τις διαστάσεις τους. Παραδείγματα τέτοιων νανοϋλικών είναι οι συστοιχίες νανοσωλήνων (Joudeh and Linke, 2022).

Οι πιο πάνω, τέσσερις, κύριες κατηγορίες, παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2: Ταξινόμηση νανοϋλικών με βάση τις διαστάσεις (Joudeh and Linke, 2022).



## 1.7 Ιδιότητες των Νανοϋλικών

Όπως προαναφέρθηκε, τα νανοϋλικά εμφανίζουν εξαιρετικά ιδιαίτερες ιδιότητες, οι οποίες διαφέρουν από εκείνες των υλικών με μεγαλύτερες διαστάσεις. Οι ιδιότητες των νανοϋλικών περιγράφονται βάσει των φυσικών και χημικών τους ιδιοτήτων (Singh, Yadav and Mishra, 2020).

### 1.7.1 Φυσικές Ιδιότητες Νανοϋλικών

Οι φυσικές ιδιότητες των νανοϋλικών υλικών περιγράφονται με βάση τις οπτικές, μηχανικές, θερμικές, ηλεκτρικές, μαγνητικές ιδιότητες τους, την υδροφιλικότητα και υδροφοβικότητα τους καθώς και βάσει της εναιώρησης και της καθίζησης τους (Singh, Yadav and Mishra, 2020).

#### 1.7.1.1 Οπτικές Ιδιότητες

Οι οπτικές ιδιότητες των νανοϋλικών περιλαμβάνουν τη διείσδυση και ανάκλαση του φωτός, καθώς και την απορρόφηση και την ικανότητα απορρόφησης στο υπεριώδες UV φάσμα. Αυτές οι ιδιότητες εξαρτώνται από το μέγεθος των νανοσωματιδίων και παρουσιάζουν μια έντονη ζώνη απορρόφησης στο υπεριώδες–ορατό φάσμα, ιδιότητες που δεν εμφανίζονται σε υλικά με μεγαλύτερες διαστάσεις (Singh, Yadav and Mishra, 2020).

#### 1.7.1.2 Μηχανικές Ιδιότητες

Οι μηχανικές ιδιότητες των νανοϋλικών είναι πολύπλοκες και ποικίλες, καθιστώντας τα καίρια για διάφορες εφαρμογές. Ανάμεσα σε αυτές περιλαμβάνονται η ελαστικότητα, οι αντοχές εφελκυσμού, η σκληρότητα αλλά και η ευκαμψία (Singh, Yadav and Mishra, 2020). Η ελαστικότητα αναφέρεται στην ικανότητα των νανοσωματιδίων να ανακτούν το αρχικό τους σχήμα μετά από παραμορφώσεις, ενώ οι αντοχές εφελκυσμού προσδιορίζουν την αντοχή τους σε επιδράσεις έλξης. Η σκληρότητα υποδεικνύει την αντίσταση του υλικού στη διάτρηση, ενώ η ευκαμψία αναφέρεται στην ικανότητά τους να παραμένουν εύκαμπτα κατά την υποκείμενη επίδραση εξωτερικών δυνάμεων (Li et al., 2018).

### 1.7.1.3 Μαγνητικές και Ηλεκτρικές Ιδιότητες

Οι μαγνητικές και ηλεκτρικές ιδιότητες των νανοϋλικών καθορίζονται με βάση την αγωγιμότητα, την ημιαγωγιμότητα και την ειδική αντίσταση. Με βάση αυτές τις ιδιότητες, τα νανοϋλικά αναδεικνύονται ως σημαντικοί παράγοντες στην εξέλιξη των ηλεκτρονικών συστημάτων, παρέχοντας νέες δυνατότητες για την κατασκευή προηγμένων τεχνολογικών εφαρμογών (Singh, Yadav and Mishra, 2020).

### 1.7.2 Χημικές Ιδιότητες Νανοϋλικών

Οι χημικές ιδιότητες των νανοϋλικών αποτελούν ουσιώδεις παράγοντες στις διάφορες εφαρμογές καθώς καθορίζουν τη λειτουργία και την επίδρασή τους. Αυτές οι ιδιότητες περιλαμβάνουν την σταθερότητα και την ευαισθησία, την τοξικότητα, τις διαβρωτικές και αντιδιαβρωτικές ιδιότητες, την οξείδωση, την αναγωγή, καθώς και αντιμυκητιασικές, αντιβακτηριακές και απολυμαντικές ιδιότητες. Οι χημικές ιδιότητες εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του εκάστοτε νανοϋλικού. Τα μικρά για παράδειγμα νανοσωματίδια, λόγω του μεγαλύτερου αριθμού ατόμων στην επιφάνειά τους σε σύγκριση με τα υλικά μεγάλου όγκου, εκδηλώνουν μεγαλύτερη αντιδραστικότητα. Ως εκ τούτου, η χρήση νανοσωματιδίων συχνά οδηγεί σε καινούριες χημικές ιδιότητες (Singh, Yadav and Mishra, 2020).

## 1.8 Νανοσωματίδια

Τα νανοσωματίδια ορίζονται από το International Organization for Standardization (ISO), ως νανοαντικείμενα με διαστάσεις νανοκλίμακας, όπου το μήκος του μικρότερου και μεγαλύτερου άξονα τους δεν διαφέρει σημαντικά. Τα νανοσωματίδια μπορούν να ταξινομηθούν με βάση το μέγεθός τους, σε τρεις κατηγορίες: νανοσωματίδια μεγαλύτερα των 500nm, νανοσωματίδια μεταξύ 100-500nm και τέλος νανοσωματίδια μεταξύ 1-100nm (Nam and Luong, 2019).

Μπορούν να έχουν διαφορετικά σχήματα, μεγέθη και δομές, υπάρχει η δυνατότητα να είναι σφαιρικά, κυλινδρικά, κωνικά, σωληνοειδή, κοίλα, πυρήνα, σπειροειδή ή και ακανόνιστα. Παρουσιάζουν είτε δομή ομοιόμορφη, είτε αποτελούνται από διάφορα στρώματα. Στη δεύτερη περίπτωση, τα στρώματα συνήθως υποδιαιρούνται ως εξής: (α) το επιφανειακό στρώμα, το οποίο αποτελείται συνήθως από μια ποικιλία μικρών μορίων, μεταλλικά ιόντα,

επιφανειοδραστικές ουσίες ή πολυμερή, (β) το εξωτερικό στρώμα, το οποίο αποτελείται από υλικό διαφορετικό χημικά από το περίβλημα του πυρήνα, και (γ) το στρώμα του πυρήνα, το οποίο αντιπροσωπεύει το κεντρικό τμήμα του νανοσωματιδίου (Joudeh and Linke, 2022).

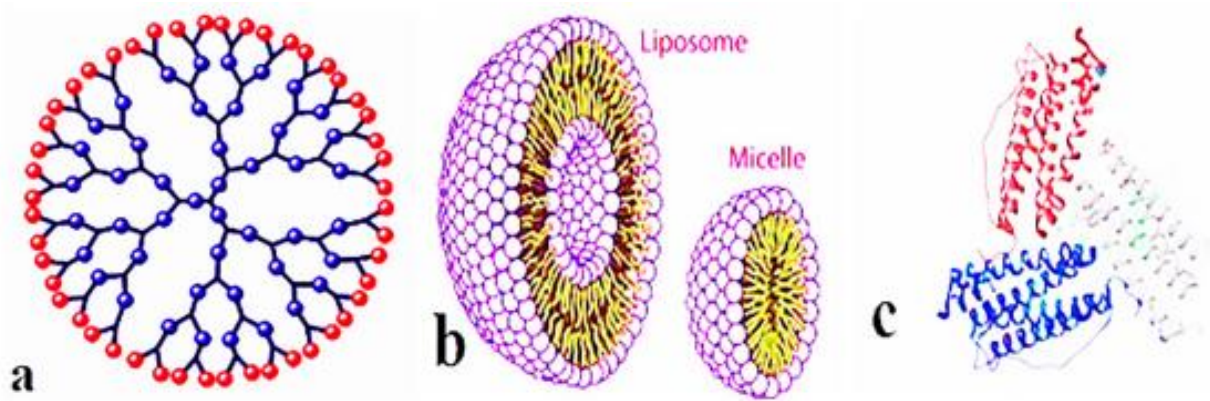
Το μέγεθός τους, καθώς και η κατανομή του μεγέθους τους (όγκος), τους προσδίδουν ιδιότητες εξαρτώμενες από αυτό. Οι ιδιότητες αυτές, είναι ιδιότητες οι οποίες δεν εμφανίζονται σε μεγαλύτερους όγκους όμοιου υλικού. Εμφανίζονται λόγω του περιορισμού των ηλεκτρονίων τους, που έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση κβαντικών φαινομένων και απροσδόκητων γνωρισμάτων. Ανάλογα με τη σύνθεση και τη δομή τους, τα νανοσωματίδια μπορεί να έχουν μεμονωμένες ιδιότητες, όπως μεταλλικές, διηλεκτρικές, ημιαγωγικές και μαγνητικές, ή συνδυασμό αυτών (Nam and Luong, 2019).

## 1.9 Ταξινόμηση Νανοσωματιδίων

Τα νανοσωματίδια, χωρίζονται με βάση τη σύνθεσή τους σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: οργανικά, ανόργανα και νανοσωματίδια με βάση τον άνθρακα.

### 1.9.1 Οργανικά Νανοσωματίδια

Η κατηγορία των οργανικών νανοσωματιδίων, περιλαμβάνει νανοσωματίδια που αποτελούνται από πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια, πολυμερή ή άλλες οργανικές ενώσεις. Τα σημαντικότερα παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι τα δενδριμερή, τα λιποσώματα, τα μικύλλια και τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα (π.χ. Φερριτίνης) και παρουσιάζονται στην Εικόνα 3. Είναι συνήθως μη τοξικά και βιοδιασπώμενα και είναι ευαίσθητα στη θερμική και ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. (Nadeem Joudeh, 2022) Αυτά τα χαρακτηριστικά τους, τα καθιστούν ιδανικά για χορήγηση φαρμάκων. Φάρμακα είναι δυνατό να είναι είτε ενθυλακωμένα είτε προσροφημένα στα νανοσωματίδια και ακολούθως να επιτευχθεί η στοχευμένη χορήγηση τους, σε συγκεκριμένο μέρος του σώματος (Ealia and Saravanakumar, 2017).



Εικόνα 3: Οργανικά νανοσωματίδια (α) δενδριμερή (β) λιποσώματα και μικύλλια (γ) φερριτίνη (Ijaz et al., 2020).

### 1.9.1.1 Δενδριμερή

Τα δενδριμερή, ως μέλη της οικογένειας των συνθετικών πολυμερών, αντιπροσωπεύουν μια σημαντική κατηγορία νανοσωματιδίων, χαρακτηρισμένη από σαφώς καθορισμένη, διακλαδισμένη τρισδιάστατη δομή. Τα δενδριμερή έχουν εκτενή εφαρμογή στον τομέα της χορήγησης φαρμάκων. Το φάρμακο δύναται να εγκλωβιστεί εντός της δομής των δενδριμερών, μέσω τριών βασικών θέσεων. Πιο συγκεκριμένα, μέσα σε κενούς χώρους (μοριακός εγκλωβισμός), μέσω δεσμών υδρογόνου στα σημεία διακλάδωσης, καθώς και σε εξωτερικές επιφανειακές ομάδες με αλληλεπιδράσεις φορτίων (charge-charge interaction). Παρά τις ποικίλες εφαρμογές, τα δενδριμερή αντιμετωπίζουν προκλήσεις όπως η ανεπάρκεια βιοδιασπασιμότητας και η κυτταροτοξικότητα (Goel et al., 2022). Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα δενδριμερή στις βιοϊατρικές εφαρμογές είναι τα δενδριμερή πολυαμιδοαμίνης (PAMAM) και πολυπροπυλενοϊμίνης (Thakore, Solanki and Das, 2019).

### 1.9.1.2 Λιποσώματα

Τα λιποσώματα αποτελούν τα πιο καλά μελετημένα νανοσωματίδια. Είναι σφαιρικά κυστίδια λιπιδίων, με διάμετρο συνήθως 50-500 nm, και αποτελούνται από μία ή περισσότερες διπλοστιβάδες λιπιδίων. Η δημιουργία τους, προκύπτει από τη γαλακτωματοποίηση φυσικών ή συνθετικών λιπιδίων σε υδατικό μέσο. Ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1960 από τον Alec Bangham (Nsairat et al., 2022).

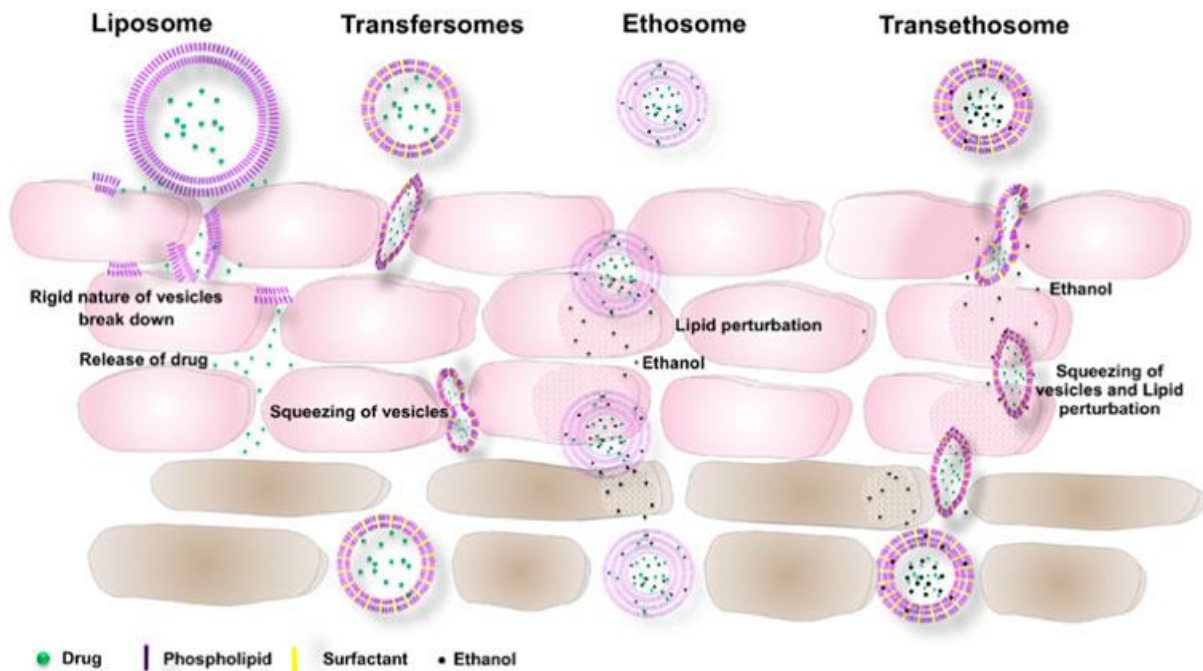
Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες για την ενίσχυση της διαπερατότητας των φαρμάκων μέσω των διαφόρων φραγμών, όπως αυτός της κεράτινης στιβάδας του δέρματος, με τη χρήση ενισχυτών διείσδυσης, όπως π.χ. των λιπαρών οξέων και των οργανικών διαλυτών. Οι ενισχυτές διείσδυσης (penetration enhancers) μπορούν να βελτιώσουν τη διαπερατότητα του φαρμάκου μεταβάλλοντας τη λειτουργία των φραγμών, όπως η αλλαγή της δομής των λιπιδίων στην περίπτωση της κεράτινης στιβάδας του δέρματος. Ωστόσο, σχεδόν όλοι οι γνωστοί ενισχυτές διείσδυσης αντιμετωπίζουν πολλούς περιορισμούς. Κατά συνέπεια, αυτό το ζήτημα οδήγησε στην έρευνα περισσότερων προσεγγίσεων για την επίτευξη αποτελεσματικής χορήγησης φαρμάκων.

Τα λιποσώματα, που αντιπροσωπεύουν αποτελεσματικούς και ασφαλείς φορείς, έχουν διερευνηθεί ευρέως λόγω της δυνατότητάς τους να ενισχύσουν τη διείσδυση στο δέρμα και να βελτιστοποιήσουν την κλινική αποτελεσματικότητα των ενσωματωμένων φαρμάκων. Παρόλα αυτά, η διείσδυση των συμβατικών λιποσωμάτων περιορίζεται κυρίως στην κεράτινη στιβάδα και τα ανώτερα στρώματα του δέρματος. Ως εκ τούτου, έχουν προταθεί πολλές στρατηγικές για τη βελτίωση της ικανότητας διείσδυσης των λιποσωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της προσθήκης μίας κατιονικής ή ανιονικής επιφανειοδραστικής ουσίας στη φάση των λιπιδίων, αυξάνοντας έτσι τη ρευστότητα της διπλοστιβάδας.

Τα τρανσφεροσώματα είναι μια καινοτόμα κατηγορία λιπιδικών κυστιδίων που αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τον Gregor Cevc το 1991. Αυτά τα συστήματα είναι εξαιρετικά ελαστικά και εύκαμπτα και μπορούν να διεισδύσουν στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, επιτρέποντας έτσι την παράδοση του φαρμάκου σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα προσέγγιση είναι τα ηθοσώματα, που αναπτύχθηκαν από την Τουίτου Elka και την ερευνητική της ομάδα, το 1997. Τα ηθοσώματα αποτελούνται από φωσφολιπίδια, νερό και αιθανόλη και έχουν βελτιώσει σημαντικά, την ποσότητα και το βάθος διείσδυσης διαφόρων φαρμάκων στο δέρμα σε σύγκριση με τα συμβατικά λιποσώματα. Η παρουσία αιθανόλης προσδίδει ευελιξία και ευπλαστότητα στην μεμβράνη των αναπτυγμένων ηθοσωμάτων, ενώ παράλληλα η διαλυτική της επίδραση αυξάνει τη ρευστότητα των λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας.

Μέχρι στιγμής έχουν αναπτυχθεί ποικίλες παραλλαγές των λιποσωμάτων, όπως τα νιοσώματα, τρανσεθοσώματα και τα εξωσώματα κ.α. τα οποία φέρουν εξαιρετικές ιδιότητες (Abd El-Alim et al., 2019). Η Εικόνα 4, παρουσιάζει τους μηχανισμούς διείσδυσης διαφόρων λιπιδικών νανοφορέων διαμέσου της κεράτινης στιβάδας.



Εικόνα 4: Μηχανισμός διείσδυσης λιπιδιακών νανοφορέων διαμέσου της κεράτινης στιβάδας (Tarfumaneyi et al., 2022).

### 1.9.1.3 Μικύλλια

Τα μικύλλια, αποτελούμενα από αμφιπαθή μόρια με υδρόφιλη κεφαλή και υδρόφοβη ουρά, διακρίνονται για την ιδιότητά τους να σχηματίζουν αυθόρμητες σφαίρες σε υδατικά διαλύματα. Οι υδρόφοβες ουρές των αμφίφιλων μορίων συνθέτουν τον πυρήνα του μικκυλίου, ενώ το υδρόφιλο κέλυφος αποτελείται από τις υδρόφιλες κεφαλές. Με μέγεθος συνήθως 5-50 nm, τα μικύλλια χρησιμοποιούνται ως φορείς φαρμάκων. Στα μικύλλια, οι μη πολικές φαρμακευτικές ουσίες ενθυλακώνονται στον πυρήνα, ενώ πολικά μόρια απορροφώνται στο κέλυφος. Τα μικύλλια παρέχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένη τοξικότητα, ενισχύοντας τη διαπερατότητα φυσιολογικών φραγμών. Η μικρή τους διάμετρος επιτρέπει τη διείσδυση σε διαμερίσματα μέσω του αγγειακού συστήματος, ενώ προστατεύονται από δυνητική αδρανοποίηση υπό την επίδραση του βιολογικού περιβάλλοντος (Rana et al., 2017).

### 1.9.1.4 Πρωτεϊνικά Σύμπλοκα

Οι πρωτεΐνες αποτελούν ενδιαφέρουσες επιλογές για το σχεδιασμό πολυμερικών νανοσωματιδίων χάρη στην αμφίφιλη φύση τους, συμβατή με πολλές δραστικές ουσίες, καθώς

και στις εξαιρετικές τους ιδιότητες (Majidiyan et al., 2022). Τα πρωτεϊνικά νανοσωματίδια έχουν πολλά πλεονεκτήματα ως συστήματα χορήγησης φαρμάκων, όπως η βιοδιαποδόμηση, η μικρή τοξικότητα, η σταθερότητα και η ικανότητα της επιφανειακής τους τροποποίησης. Έχουν την ικανότητα να συνδέονται ομοιοπολικά με φάρμακα και ουσίες (Verma et al., 2018). Η σταθερότητα, η δραστηριότητα και ο χρόνος ημιζωής των φαρμάκων, που περικλείονται σε αυτά, μπορούν να βελτιωθούν μέσω της προστασίας τους από την ενζυμική αποικοδόμηση και τη νεφρική κάθαρση. Τα πρωτεϊνικά νανοσωματίδια μπορούν ακόμη να χρησιμοποιηθούν σε μια ποικιλία στοχευμένων θεραπειών, όπως η χορήγηση τους στους πνεύμονες, στη θεραπεία του καρκίνου, στη θεραπεία όγκων και στη δημιουργία εμβολίων, λόγω της μη αντιγονικής τους ιδιότητας. Επίσης, δυνατόν είναι να ενσωματωθούν και σε βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή για ελεγχόμενη και παρατεταμένη απελευθέρωση των μορίων που έχουν εγκλωβίσει. Πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή πρωτεϊνικών νανοσωματιδίων είναι η φιβροΐνη, η ανθρώπινη αλβουμίνη/λευκωματίνη ορού, η γλιαδίνη, η ζελατίνη, η πρωτεΐνη legumin, η πρωτεΐνη 30Kc19, η λιποπρωτεΐνη και η φερριτίνη (Hong et al., 2020).

### 1.9.2 *Ανόργανα Νανοσωματίδια*

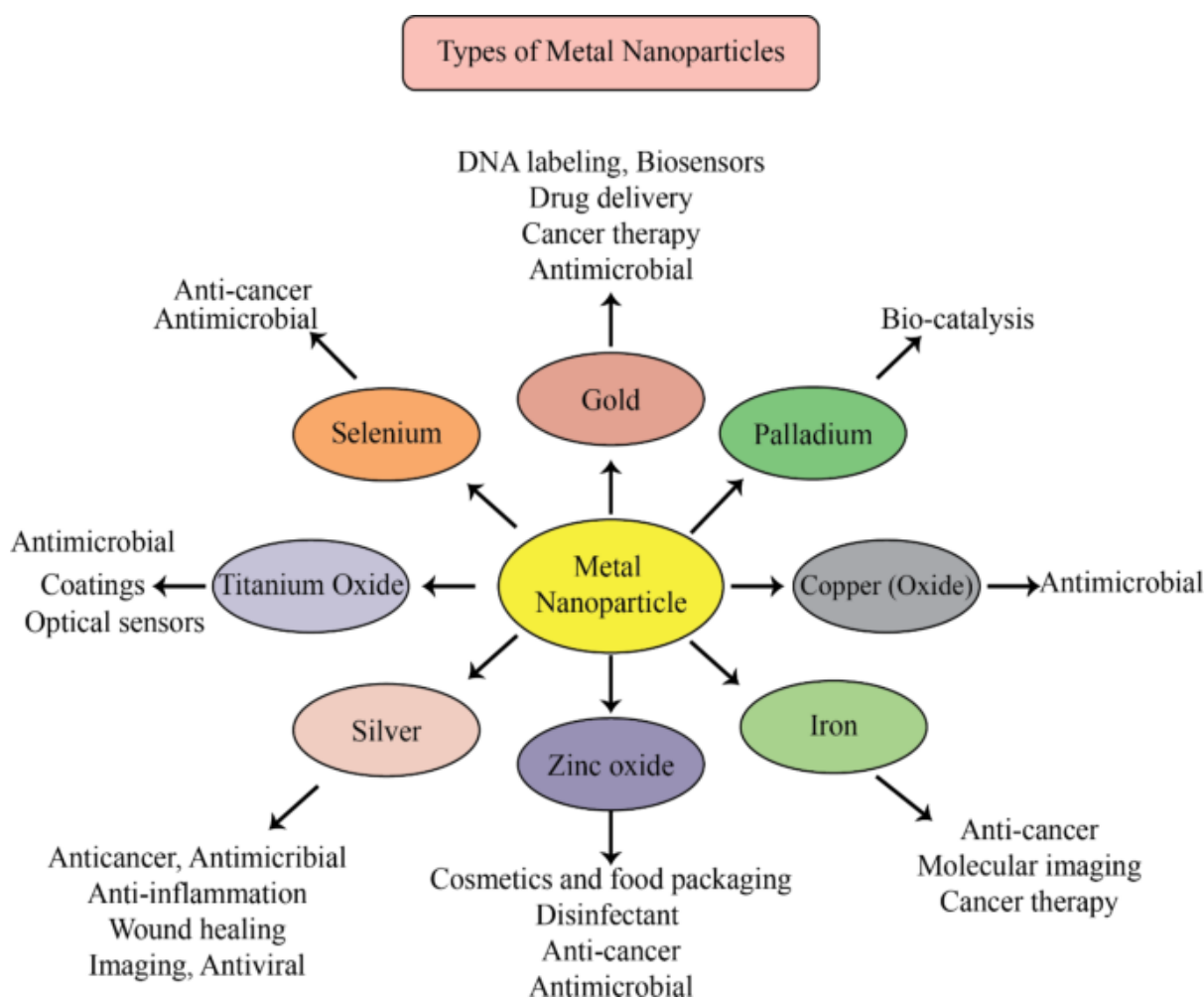
Τα ανόργανα νανοσωματίδια είναι νανοσωματίδια που χαρακτηρίζονται πιο σταθερά από τα οργανικά. Ταξινομούνται σε μεταλλικά νανοσωματίδια, νανοσωματίδια με βάση οξείδια μετάλλων (oxide-based nanoparticles), κεραμικά και ημιαγωγικά (Ijaz et al., 2020; Joudeh and Linke, 2022).

#### 1.9.2.1 *Μεταλλικά Νανοσωματίδια*

Τα μεταλλικά νανοσωματίδια, είναι νανοσωματίδια που έχουν ως βάση μέταλλα. Σχεδόν όλα τα μέταλλα μπορούν να συντεθούν σε νανοσωματίδια. Τα μέταλλα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη σύνθεση τους, είναι το αλουμίνιο (Al), το κάδμιο (Cd), το κοβάλτιο (Co), ο χαλκός (Cu), ο χρυσός (Au), ο σίδηρος (Fe), ο μόλυβδος (Pb), ο άργυρος (Ag) και ο ψευδάργυρος (Zn). Τα κύρια χαρακτηριστικά τους, τα οποία και τους προσδίδουν τις ιδιαίτερες, μοναδικές ιδιότητες τους, είναι το μέγεθος  $< 100\text{nm}$ , η υψηλή αναλογία επιφάνειας προς τον όγκο, το μεγάλο μέγεθος των πόρων τους, το υψηλό επιφανειακό φορτίο, η υψηλή πυκνότητα, οι κρυσταλλικές και άμορφες δομές τους και η ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς

παράγοντες όπως ο αέρας, η υγρασία, η θερμοκρασία και το ηλιακό φως (Ealia and Saravanakumar, 2017; Ijaz et al., 2020).

Έχει αναφερθεί η χρήση διαφόρων τύπων μεταλλικών νανοσωματιδίων στη διάγνωση και τη θεραπεία ποικίλων ασθενειών. Οι θεραπείες που ενσωματώνουν μεταλλικά νανοσωματίδια προσφέρουν βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με χαμηλότερη τοξικότητα σε σύγκριση με τις παραδοσιακές θεραπείες. Στην Εικόνα 5 παρουσιάζονται παραδείγματα της χρήσης τους στον τομέα της θεραπείας, της διάγνωσης αλλά και σε άλλους τομείς. (Roshani et al., 2023)



Εικόνα 5: Τύποι μεταλλικών νανοσωματιδίων και πιθανές εφαρμογές τους (Roshani et al., 2023).

### 1.9.2.2 Νανοσωματίδια με Βάση Οξειδία Μετάλλων

Τα νανοσωματίδια που παράγονται βάσει των οξειδίων μετάλλων δημιουργούνται με σκοπό την τροποποίηση των ιδιοτήτων των αντίστοιχων μεταλλικών νανοσωματιδίων. Για



παράδειγμα, τα νανοσωματίδια σιδήρου (Fe) υφίστανται άμεση οξείδωση σε οξείδιο του σιδήρου ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) με την παρουσία οξυγόνου σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτή η διαδικασία επιφέρει αύξηση της αντιδραστικότητάς τους σε σύγκριση με τα αρχικά νανοσωματίδια σιδήρου.

Τα νανοσωματίδια οξειδίων μετάλλων συνήθως συντίθενται για να επιτύχουν αυξημένη αντιδραστικότητα και αποτελεσματικότητα. Κάποια παραδείγματα συνθετικών νανοσωματιδίων αποτελούν το οξείδιο του αλουμινίου ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), το οξείδιο του κερίου ( $\text{CeO}_2$ ), το οξείδιο του σιδήρου ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), ο μαγνητίτης ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), το διοξείδιο του πυριτίου ( $\text{SiO}_2$ ), το οξείδιο του τιτανίου ( $\text{TiO}_2$ ), και το οξείδιο του ψευδαργύρου ( $\text{ZnO}$ ) (Ealia and Saravanakumar, 2017; Ijaz et al., 2020).

#### 1.9.2.3 Κεραμικά Νανοσωματίδια

Τα κεραμικά νανοσωματίδια αναφέρονται σε ανόργανα στερεά νανοσωματίδια φτιαγμένα από ανθρακικά άλατα, καρβίδια, φωσφορικά άλατα, καθώς και οξείδια μετάλλων και μεταλλοειδή, όπως το τιτάνιο και το ασβέστιο. Η σύνθεσή τους, συνήθως, επιτυγχάνεται είτε μέσω θέρμανσης είτε μέσω διαδοχικής ψύξης. Δημιουργούν διάφορες μορφές όπως, πολυκρυσταλλικές, πυκνές, πορώδεις ή κοίλες ή είναι άμορφα. Χρησιμοποιούνται κυρίως στον τομέα της βιοϊατρικής, λόγω της υψηλής σταθερότητάς τους και της ικανότητάς τους να φέρουν υψηλό φορτίο. Φέρουν, επίσης, και άλλες εφαρμογές και χρησιμοποιούνται στην φωτοκατάλυση, αποικοδόμηση-φωτοδιάσπαση χρωστικών ουσιών, οπτοηλεκτρονική και σε τεχνικές απεικόνισης (Joudeh and Linke, 2022; Ijaz et al., 2020).

#### 1.9.2.4 Ημιαγώγιμα Νανοσωματίδια

Τα ημιαγώγιμα νανοσωματίδια είναι φτιαγμένα από ημιαγωγικά υλικά, τα οποία έχουν ιδιότητες άλλοτε μεταλλικές και άλλοτε μη μεταλλικές. Αυτά τα νανοσωματίδια έχουν ενεργειακά χάσματα- διάκενα ζώνης ως χαρακτηριστικό και εμφανίζουν σημαντική αλλαγή στις ιδιότητές τους, σε σύγκριση με αντίστοιχα ημιαγωγικά υλικά μεγάλου όγκου. Ως αποτέλεσμα, αυτά τα νανοσωματίδια είναι εξαιρετικά σημαντικά υλικά και φέρουν εφαρμογές στην φωτοκατάλυση και στις οπτικές και ηλεκτρονικές συσκευές (Ealia and Saravanakumar, 2017; Ijaz et al., 2020).

### 1.9.3 Νανοσωματίδια με Βάση τον Άνθρακα

Τα νανοσωματίδια με βάση τον άνθρακα, τα οποία είναι οργανικά νανοσωματίδια, αν και ταξινομούνται σε διαφορετική ομάδα, απαρτίζονται εξ' ολοκλήρου από άνθρακα. Τα κυριότερα παραδείγματα είναι τα φουλερένια, οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs), το γραφένιο, οι νανοϊνες άνθρακα και τα νανοσωματίδια μαύρου άνθρακα και παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 6. (Ealia and Saravanakumar, 2017; Ijaz et al., 2020).

#### 1.9.3.1 Φουλερένια

Τα φουλερένια, επίσης γνωστά ως μόρια C<sub>60</sub> ή C<sub>70</sub> φουλερένια (Buckminsterfullerene), είναι μόρια που αποτελούνται από 60 ή 70 άτομα άνθρακα, διατεταγμένα σε μια σειρά από αλληλοσυνδεόμενα εξάγωνα και πεντάγωνα. Σχηματίζουν δομές κοίλων κλωβών. Τα φουλερένια C<sub>60</sub> και C<sub>70</sub> έχουν διαμέτρους, 7,114 και 7,648 νανόμετρα αντίστοιχα. Λόγω της ηλεκτρικής τους αγωγιμότητας, της δομής τους, της αντοχής και της ευελιξίας τους, παρουσιάζουν αξιοσημείωτο ενδιαφέρον (Ealia and Saravanakumar, 2017; Ijaz et al., 2020).

#### 1.9.3.2 Νανοσωλήνες Άνθρακα

Οι νανοσωλήνες άνθρακα προκύπτουν από φύλλα γραφενίου, τα οποία αποτελούνται από εξαγωνικούς δακτυλίους ατόμων άνθρακα και δημιουργούν κυλινδρικές δομές. Τα κυλινδρικά φύλλα που δημιουργούνται καλύπτονται από ημισφαιρικά άκρα για να επιτευχθεί το κλείσιμό τους. Οι νανοσωλήνες άνθρακα χωρίζονται σε δύο κύριους τύπους: οι νανοσωλήνες άνθρακα μονού τοιχώματος (SWCNTs) και οι νανοσωλήνες άνθρακα πολλαπλών τοιχωμάτων (MWCNTs). Οι SWCNTs έχουν συνήθως διάμετρο 2nm, με την ελάχιστη αναφερόμενη διάμετρο να φτάνει τα 0,4 nm. Οι MWCNTs αποτελούνται από μία στοίβα φύλλων γραφενίου, τυλιγμένων σε ομόκεντρους κυλίνδρους, με απόσταση περίπου 0,3–0,4 nm μεταξύ τους. Η διάμετρός τους κυμαίνεται μεταξύ 2–100 nm (Merkoci, 2006). Μία τρίτη αναφερόμενη κατηγορία, είναι οι νανοσωλήνες διπλού τοιχώματος, οι οποίοι αποτελούνται από δύο φύλλα γραφενίου (Ijaz et al., 2020).

### 1.9.3.3 Γραφένιο

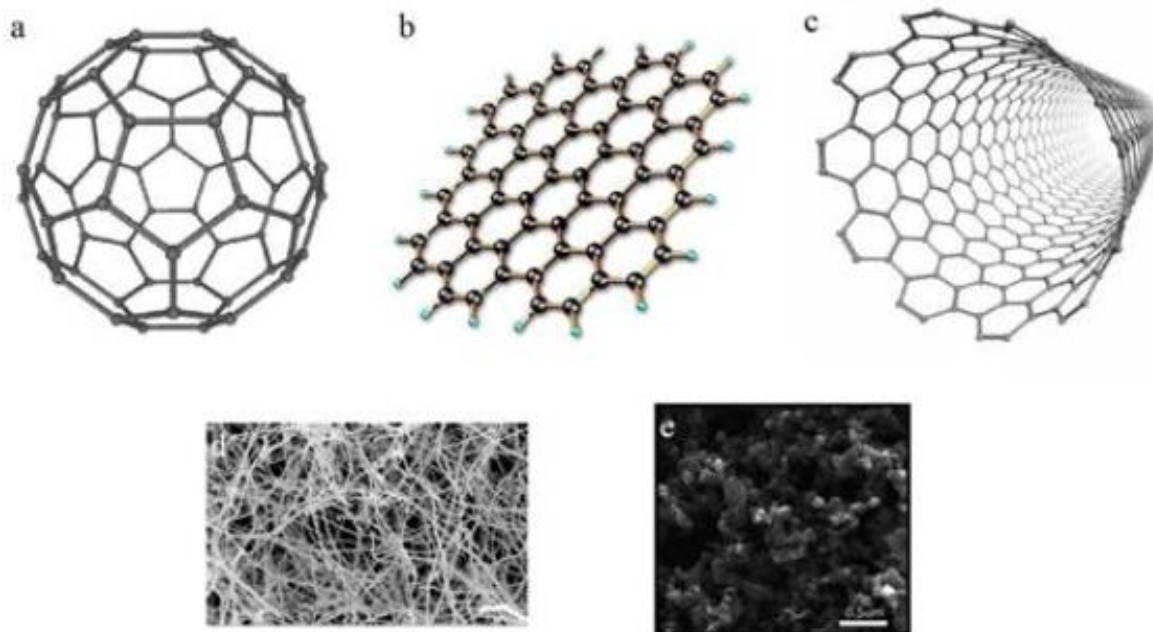
Το γραφένιο είναι μια αλλότροπη μορφή άνθρακα. Είναι ένα ενιαίο στρώμα άνθρακα που αποτελείται από άτομα άνθρακα που συνδέονται μεταξύ τους σε μορφή εξαγώνων. Είναι μία δισδιάστατη επίπεδη επιφάνεια με πάχος 1nm. Λόγω του επίπεδου σχήματος, του ελαφρού βάρους, της ηλεκτρικής αγωγιμότητας, και της μηχανικής ανθεκτικότητας τους, τα νανοσωματίδια γραφενίου αποτελούν υλικά μεγάλου ενδιαφέροντος για βιομηχανικές, περιβαλλοντικές και βιοϊατρικές εφαρμογές (Ealia and Saravanakumar, 2017; Ijaz et al., 2020; Singh et al.,2022)

### 1.9.3.4 Νανοϊνες Άνθρακα

Οι Νανοϊνες Άνθρακα, γνωστές και ως Carbon Nanofibers (CNFs), αποτελούν μια σημαντική κατηγορία νανουλικών υλικών με ποικίλες μορφές. Σχετίζονται στενά με τους νανοσωλήνες άνθρακα τόσο στη δομή τους όσο και στις ιδιότητες τους. Κατασκευάζονται από στρώματα γραφίτη που τοποθετούνται με συγκεκριμένο προσανατολισμό, ενώ η διάμετρός τους κυμαίνεται από 50 έως 200 νανόμετρα, ανάλογα με τον τύπο της νανοϊνας και τη μέθοδο παραγωγής της (Feng, Xie and Zhong, 2014). Η ποικιλία των μορφών περιλαμβάνει τους τύπους «αιμοπετάλιο», «ψαροκόκκαλο», «κορδέλλα», και «στοιβαγμένοι κώνοι», καθώς και τις «Συμπυκνωμένες νανοϊνες Άνθρακα» (Bulushev and Yuranovl, 2009).

### 1.9.3.5 Νανοδομημένα Μαύρου Άνθρακα

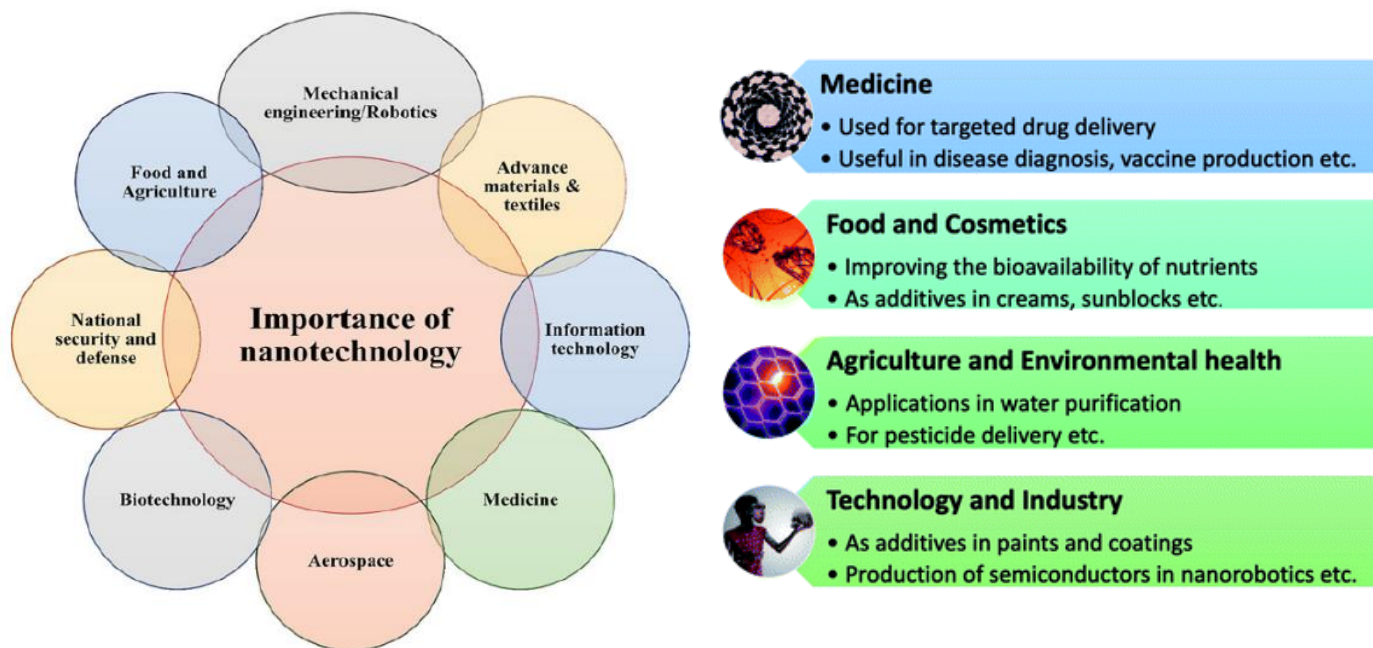
Τα νανοδομημένα μαύρου άνθρακα είναι η γενική ονομασία μιας οικογένειας μικροσκοπικών δομημένων άνθρακα που δημιουργούνται κατά τη θερμική αποσύνθεση υδρογονανθράκων, π.χ. κατά την καύση. Έχουν διαστάσεις μικρότερες των 300nm (Nalon et al., 2020).



Εικόνα 6: Νανοδομημένα με βάση τον άνθρακα: α) φουλερένια β) γραφένιο γ) νανοσωλήνες άνθρακα δ) νανοϊνες άνθρακα ε) νανοδομημένα μαύρου άνθρακα (Nalon et al., 2020)

## 2 Η Νανοτεχνολογία Σήμερα

Η νανοτεχνολογία, αν και αποτελεί σχετικά πρόσφατο επιστημονικό πεδίο, έχει ήδη αποδείξει την αναγκαία εφαρμογή της σε διάφορους τομείς της καθημερινής ζωής (Εικόνα 7). Από τα καταναλωτικά προϊόντα έως την ιατρική και την προστασία του περιβάλλοντος, η επίδραση της νανοτεχνολογίας είναι ολοένα και πιο αναγκαία και εμφανής. Σήμερα, νανοϋλικά συναντώνται σε ποικίλα προϊόντα στην αγορά, όπως χρώματα, δομικά υλικά, καλλυντικά και τρόφιμα, αντιπροσωπεύοντας κρίσιμο κομμάτι της εξέλιξης και καινοτομίας (Chaurasia, 2017).



Εικόνα 7: Η σημασία της νανοτεχνολογίας, σε κάθε πτυχή της ζωής (Suhag, Thakur and Thakur, 2023).

## 2.1 Εφαρμογές στην Κατασκευή Προϊόντων και Υλικών

Τα οφέλη της νανοτεχνολογίας έχουν οδηγήσει σε αξιοσημείωτες εφαρμογές σε πολλούς τομείς. Χάρη στα μοναδικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των νανοϋλικών, τα οποία προκαλούν μοναδικές ηλεκτρικές, μηχανικές, οπτικές και απεικονιστικές ιδιότητες λόγω των ταλαντώσεων των ηλεκτρονίων στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων, η νανοτεχνολογία έχει βρει εκτεταμένη χρήση σε ποικίλες βιομηχανίες, εγκαταστάσεις και καθημερινά προϊόντα. Μερικές από τις σημαντικότερες εφαρμογές των νανοσωματιδίων, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (Khan et al., 2022).

Πίνακας 1: Εφαρμογές των νανοσωματιδίων στη βιομηχανία, σε εγκαταστάσεις και σε καθημερινά προϊόντα (Khan et al., 2022).

<b>Είδος Νανοσωματιδίου</b>	<b>Χαρακτηριστικά</b>	<b>Εφαρμογή</b>	<b>Πεδίο</b>
<b>Μεταλλικά Νανοσωματίδια</b>	-Υψηλή θερμική αγωγιμότητα και ικανότητα απορρόφησης θερμότητας	-Συγκέντρωση ηλιακής ενέργειας -Χρήση σε λέβητες	Ανανεώσιμες πηγές ενέργειας
	-Μείωση παρενεργειών -Μειωμένη χορήγηση/κατανάλωση φαρμάκων	-Ειδική κυτταρική χορήγηση φαρμάκων	Ιατρική
<b>Νανοσωματίδια πυριτίου (SiO<sub>2</sub>)</b>	-Βελτίωση μηχανικών ιδιοτήτων	-Βελτίωση κατασκευαστικών διαδικασιών και ανθεκτικότητα στο σκυρόδεμα.	Κατασκευαστικές/ Οικοδομικές εργασίες
<b>Νανοσωματίδια διοξειδίου του τιτανίου και οξειδίου του ψευδαργύρου</b>	-Διαπερατά στο ορατό φως -Απορροφούν τις υπεριώδης ακτίνες UV	-Χρησιμοποιούνται σε αντηλιακά και καλλυντικά	Προϊόντα καλλυντικών
<b>Νανοφίλτρα</b>	-Φυσικοχημικές Ιδιότητες	-Καθαρισμός νερού	Περιβάλλον και Τρόφιμα

## 2.2 Νανοτεχνολογία και Ιατρική

Η νανοτεχνολογία στον ιατρικό τομέα προσφέρει πληθώρα καινοτόμων εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας και αντιμετώπισης πληγών, των αντιβακτηριακών θεραπειών, της ελαχιστοποίησης της βλάβης στα υγιή κύτταρα, καθώς και της βελτίωσης των διαγνωστικών τεχνικών (Haleem et al., 2023). Η ενσωμάτωση των νανοσωματιδίων στην ιατρική έχει συμβάλει στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών, στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, στην ενίσχυση των θεραπευτικών ιδιοτήτων των φαρμάκων και διασφαλίζει τη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων στη βέλτιστη δοσολογία (Khan et al., 2022). Ο Πίνακας 2 περιέχει παραδείγματα εγκεκριμένων νανοφαρμάκων από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) .

Πίνακας 2: Παραδείγματα εγκεκριμένων από τον FDA νανοφαρμάκων (Sim and Wong, 2021).

Εμπορική Ονομασία	Σύνθεση	Εφαρμογή
Eligard®	Ενθυλακωμένη Οξική λευπρορελίνη σε πολυμερές νανοσωματίδιο- Πολυγαλακτικό-συν-γλυκολικό οξύ (PLGA- (poly(lactic-co-glycolic acid)))	Καρκίνος του προστάτη
Genexol®PM	Μικύλλιο mPEG-PLA (methoxy poly(ethylene glycol)-poly(lactide) φορτωμένο με πακλιταξέλη	Μεταστατικός καρκίνος του μαστού
Doxil®/Caelyx®	Δοξορουβικίνη λιποσωματική-ενθυλακωμένη σε λιπосώματα	Καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος του μαστού, σάρκωμα Kaposi, πολλαπλό μύελομα
Myocet®	Δοξορουβικίνη λιποσωματική-ενθυλακωμένη σε λιπосώματα	Συνδυαστική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

### 2.2.1 Εφαρμογές της Νανοτεχνολογίας στη Διάγνωση

Η γρήγορη, ακριβής και σαφής διάγνωση αποτελεί κρίσιμο στάδιο στην ιατρική, καθώς εξασφαλίζει όχι μόνο την έγκαιρη εύρεση της νόσου, αλλά και την αποτελεσματική θεραπεία και διαχείριση της (Sim and Wong, 2021). Η διάγνωση ασθενειών εξελίσσεται σημαντικά με την επικείμενη χρήση νανοσυσκευών, να εξασφαλίζουν τον ταχύτερο και έγκαιρο εντοπισμό τους. Η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας συμβάλλει στην κατανόηση ορισμένων παθήσεων σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, ενισχύοντας την εξέλιξη της ιατρικής. Μία από τις εφαρμογές, περιλαμβάνει τη διαγνωστική απεικόνιση βασισμένη σε νανοσωματίδια, τα οποία συνδέονται με συγκεκριμένους βιοδείκτες για να βελτιώσουν τις μεθόδους απεικόνισης, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η αξονική τομογραφία (CT) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), καθιστώντας τις, πιο ευαίσθητες, ακριβείς και εξειδικευμένες. Ο Πίνακας 3 περιλαμβάνει παραδείγματα χρήσης νανοσωματιδίων στη διάγνωση. Οι διαγνωστικές αυτές εξετάσεις που χρησιμοποιούν τη νανοτεχνολογία επιτρέπουν επιπλέον τη γρήγορη και ακριβή ανίχνευση μολυσματικών ασθενειών, του καρκίνου και άλλων παθήσεων, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα για έγκαιρη θεραπεία και πρόληψη.

Οι βιοαισθητήρες, ακόμη, αντιπροσωπεύουν μια σημαντική εφαρμογή της νανοτεχνολογίας, καθώς μπορούν να ανιχνεύουν ακόμη και τα πιο χαμηλά επίπεδα βιομορίων σε σωματικά υγρά, όπως το αίμα και τα ούρα. Αυτό συμβάλλει στην έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση ασθενειών. Παρόμοιες εφαρμογές παρέχουν οι συσκευές μικροροής με νανοϋλικά (microfluidic devices), οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απομόνωση και ανάλυση συγκεκριμένων κυττάρων, πρωτεϊνών και γενετικού υλικού, παρέχοντας γρήγορη και ακριβή διάγνωση ασθενειών. Οι πρόσφατες εξελίξεις καταδεικνύουν τη δυνατότητα εφαρμογής της νανοϊατρικής στις *in vitro* διαγνωστικές επιστήμες, με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας και της αξιοπιστίας στον εντοπισμό ασθενειών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης νανοσυσκευών σε υποκυτταρικό επίπεδο, χρησιμοποιώντας δείγματα από ανθρώπινο ιστό, κύτταρα καλλιέργειας, σωματικά υγρά κ.λπ. Στη διάγνωση *in vivo*, η προσέγγιση της νανοϊατρικής χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη συσκευών που μπορούν να λειτουργούν, να ανταποκρίνονται και να τροποποιούνται εντός του ανθρώπινου σώματος, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση πιθανών ανωμαλιών ή κινδύνων όπως τοξικότητα ή ανάπτυξη όγκων. Μερικοί τύποι νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται σήμερα για διαγνωστικούς σκοπούς περιλαμβάνουν παραμαγνητικά νανοσωματίδια, νανοκρύσταλλους και κβαντικές τελείες. Συνολικά, η νανοτεχνολογία παρουσιάζει τεράστιες δυνατότητες στη διάγνωση και



αναμένεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη εξατομικευμένης ιατρικής. (Malik, Muhammad and Waheed, 2023).

*Πίνακας 3: Παραδείγματα νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται ως παράγοντες σκιαγράφησης στον τομέα της βιοϊατρικής (Sim and Wong, 2021).*

<b>Νανοσωματίδια</b>	<b>Διάγνωση με χρήση νανοσωματιδίων</b>
Φουλερένια	Χρησιμοποιούνται στη μαγνητική τομογραφία για την ενίσχυση της αντίθεσης.
Νανοσωματίδια Πυριτίου	Ενίσχυση της μαγνητικής τομογραφίας.
Νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου	Χρήση για την απεικόνιση όγκων.
Νανοσωματίδια χρυσού	Χρήση στο υπερηχογράφημα, σε ακτινογραφίες και στην αξονική Τομογραφία.

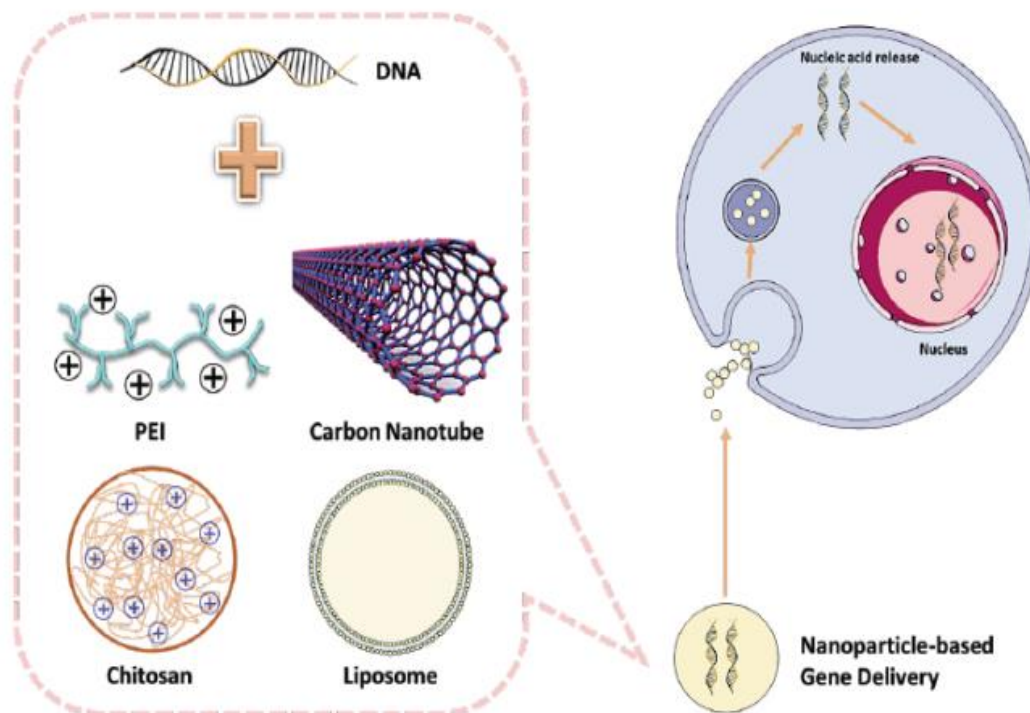
### 2.2.2 Νανοεπιστήμες και Καθορισμός Δοσολογίας Φαρμάκων

Η νανοεπιστήμη έχει φέρει επανάσταση στη φαρμακευτική βιομηχανία, επιτρέποντας την παραγωγή βελτιωμένων θεραπευτικών φαρμάκων με αυξημένη αποτελεσματικότητα και χαμηλότερη τοξικότητα. Τα νανοσωματίδια μπορούν να βελτιώσουν τη φαρμακοκινητική αυξάνοντας τη διαλυτότητά, τη σταθερότητα και την βιοδιαθεσιμότητα τους. Επιπλέον, μπορούν να στοχεύσουν συγκεκριμένους ιστούς και κύτταρα, μειώνοντας τις παρενέργειες και ενισχύοντας την αποτελεσματικότητά του φαρμάκου που μεταφέρουν. Η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το μέγεθος, το σχήμα τους, τις επιφανειακές ιδιότητες και τη μέθοδο χορήγησης τους. Για παράδειγμα, η από του στόματος χορήγηση μπορεί να απαιτεί υψηλότερη δόση για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος με την ενδοφλέβια χορήγηση, λόγω των διαφορών στην απορρόφηση και τη βιοκατανομή.

Η χρήση νανοσωματιδίων στη θεραπεία απαιτεί προσεκτική εξέταση του δοσολογικού τους σχήματος, καθώς έχουν πολύπλοκη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά. Πρέπει να προσδιοριστεί το βέλτιστο εύρος δόσεων, η συχνότητα και η διάρκεια της χρήσης των νανοσωματιδίων για την επίτευξη των θεραπευτικών τους στόχων, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (Sim and Wong, 2021).

### 2.2.3 Νανοβιοτεχνολογία και Γονιδιακή Θεραπεία

Η νανοβιοτεχνολογία και η γονιδιακή θεραπεία αποτελούν δύο στενά συνδεδεμένους τομείς που συχνά εναρμονίζονται για τη δημιουργία καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Στη γονιδιακή θεραπεία, μόρια DNA εισάγονται στα κύτταρα του ασθενούς με στόχο την αντικατάσταση ελαττωματικών ή απουσιαζόντων γονιδίων, με στόχο τη θεραπεία γενετικών διαταραχών και άλλων ασθενειών. Μια εφαρμογή της νανοβιοτεχνολογίας στη γονιδιακή θεραπεία είναι η χρήση νανοσωματιδίων ως μέσων χορήγησης για τη μεταφορά θεραπευτικών γονιδίων στα κύτταρα-στόχους (Εικόνα 8). Αυτοί οι νανοφορείς προστατεύουν τα μόρια DNA από την αποικοδόμηση και βελτιώνουν την ικανότητά τους να διεισδύουν στην κυτταρική μεμβράνη, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της γονιδιακής θεραπείας.



Εικόνα 8: Εφαρμογές των νανοσωματιδίων στην παράδοση γονιδίων (Shen et al., 2019).

Άλλες εφαρμογές της νανοβιοτεχνολογίας στη γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνουν την ανάπτυξη τεχνολογιών γονιδιακής επεξεργασίας που χρησιμοποιούν εργαλεία νανοκλίμακας για την ακριβή τροποποίηση των αλληλουχιών του DNA και τη διόρθωση γενετικών μεταλλάξεων. Επιπλέον, οι αισθητήρες που βασίζονται σε νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της γονιδιακής έκφρασης και άλλων μοριακών συμβάντων σε πραγματικό χρόνο, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για την εξατομικευμένη ιατρική.

Συνολικά, η ενσωμάτωση της νανοβιοτεχνολογίας στη γονιδιακή θεραπεία αναμένεται να οδηγήσει σε προηγμένες θεραπείες για ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, των γενετικών διαταραχών και των μολυσματικών ασθενειών (Sim and Wong, 2021).

#### *2.2.4 Εμπόδια που Σχετίζονται με την Αποτελεσματικότητα της Παράδοσης Φαρμάκων με Βάση τα Νανοσωματίδια*

Υπάρχουν διάφορα εμπόδια που σχετίζονται με τη χρήση των νανοσωματιδίων σε κλινικό επίπεδο. Η συσσώρευση των νανοφορέων στα όργανα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, ιδίως του ήπατος, αποτελεί σημαντική πρόκληση για την κλινική εφαρμογή, καθώς δεσμεύεται εκεί η πλειονότητα της δόσης, παρεμποδίζοντας την παράδοση μιας επαρκούς δόσης στη στοχευόμενη περιοχή της νόσου και δυνητικά προκαλεί ανησυχίες για την τοξικότητα (Sim and Wong, 2021). Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται μερικά από τα εμπόδια που σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων βάσει των νανοσωματιδίων.

Πίνακας 4: Εμπόδια που σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων με βάση τα νανοσυστήματα (Malik, Muhammad and Waheed, 2023).

Εμπόδια που συνδέονται με την παράδοση φαρμάκων με βάση τα νανοσυστήματα	Σύντομη επεξήγηση	Παραδείγματα
Ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμάκου	<p>Η αποδοτική απελευθέρωση του ενσωματωμένου φαρμάκου ή φορτίου στον στόχο είναι κρίσιμη. Απαιτεί τον ακριβή έλεγχο του μηχανισμού απελευθέρωσης και των ενεργοποιητών απελευθέρωσης του (pH, θερμοκρασία και ένζυμα) για να διασφαλιστούν οι βέλτιστες θεραπευτικές επιδράσεις.</p>	<p>Οι ερευνητές που ασχολούνται με τη στοχευμένη παράδοση φαρμάκων σε όγκους αντιμετωπίζουν προκλήσεις στο να επιτύχουν την ελεγχόμενη απελευθέρωσή τους από τα νανοσωματίδια, με αποτέλεσμα να μειώνεται το θεραπευτικό τους εύρος.</p>
Μέγεθος και σταθερότητα νανοφορέα	<p>Το μέγεθος των νανοσωματιδίων παίζει κρίσιμο ρόλο στην αποτελεσματικότητα της χορήγησής τους. Τα πολύ μικρά νανοσωματίδια μπορεί να απομακρυνθούν γρήγορα από την κυκλοφορία του αίματος, ενώ τα μεγαλύτερα νανοσωματίδια μπορεί να έχουν περιορισμένη διείσδυση στους ιστούς. Επιπλέον, η διατήρηση της σταθερότητας των νανοσωματιδίων κατά την εναπόθεση και τη διανομή μπορεί να αποτελέσει πρόκληση.</p>	<p>Τα λιποσώματα, αν και αρχικά θεωρήθηκαν υποσχόμενα για τη χορήγηση φαρμάκων, έχουν αντιμετωπίσει προκλήσεις λόγω του μεγέθους τους και της αστάθειάς τους, καθιστώντας περιορισμένη την κλινική τους εφαρμογή.</p>

Πίνακας 4: Συνέχεια

Εμπόδια που συνδέονται με την παράδοση φαρμάκων με βάση τα νανοσυστήματα	Σύντομη επεξήγηση	Παραδείγματα
Ειδικότητα στόχευσης	<p>Τα νανοσωματίδια συχνά χρειάζονται να συνδεθούν με σύμπλοκα/συνδέτες (ligands) προκειμένου να ενισχύσουν την ειδικότητά τους προς τα νοσούντα κύτταρα ή ιστούς. Η επίτευξη επιλεκτικής στόχευσης με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των εκτός στόχου επιδράσεων παραμένει μια σημαντική πρόκληση.</p>	<p>Σε νανοσωματίδια χρυσού με αντισώματα για στοχευμένη αντικαρκινική φωτοθερμική θεραπεία έχουν εντοπιστεί προβλήματα που σχετίζονται με την μη ειδική συσσώρευση και στόχευση τους σε υγιείς ιστούς, οδηγώντας σε ανησυχίες για αυξημένη τοξικότητα.</p>
Βιοσυμβατότητα και τοξικότητα	<p>Τα νανοσωματίδια πρέπει να είναι βιοσυμβατά προκειμένου να αποφεύγονται ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις και η τοξικότητα. Αυτό περιλαμβάνει την ελαχιστοποίηση των ανοσοποιητικών αντιδράσεων, την ελαχιστοποίηση τοξικότητας στους υγιείς ιστούς, και τη διασφάλιση ότι τα νανοσωματίδια δεν συσσωρεύονται στο σώμα.</p>	<p>Στους νανοσωλήνες άνθρακα έχουν παρουσιαστεί σημαντικά προβλήματα τοξικότητας, καθώς έχουν προκαλέσει φλεγμονή και βλάβες στους ιστούς. Αυτό έχει περιορίσει την κλινική τους μελέτη, παρά τις δυνητικές εφαρμογές τους.</p>

### 3 Χορήγηση Φαρμάκων

Η οδός χορήγησης ενός φαρμάκου επηρεάζει άμεσα τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, η οποία καθορίζει τόσο την έναρξη της δράσης του όσο και τη διάρκεια του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Κατά τον σχεδιασμό μιας δοσολογικής μορφής, πρέπει να ληφθούν υπόψη: η προβλεπόμενη οδός χορήγησης, η ποσότητα ή η δόση που πρόκειται να χορηγηθεί, τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά της θέσης απορρόφησης, όπως η διαπερατότητα της μεμβράνης και η ροή του αίματος, οι φυσικοχημικές ιδιότητες της περιοχής, όπως το pH και η ωσμωτική πίεση των φυσιολογικών υγρών, και η πιθανή επίδραση του φαρμάκου στο σημείο χορήγησης. Όταν είναι επιθυμητή η συστηματική απορρόφηση ενός φαρμάκου, τα φάρμακα συνήθως χορηγούνται με δύο κύριες οδούς: την παρεντερική οδό (μέσω του δέρματος, αποφεύγοντας το πεπτικό σύστημα) και την εντερική οδό (María Esperanza Ruiz, 2018)

#### 3.1 Εντερική Οδός Χορήγησης Φαρμάκων

Η εντερική χορήγηση φαρμάκων μεταφέρει την δραστική ένωση στον οργανισμό μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα. Μπορεί να γίνει είτε μέσω του στόματος είτε μέσω του ορθού. Η κατάποση από το στόμα αποτελεί την πιο συνήθη μέθοδο χορήγησης φαρμάκων και συμπληρωμάτων (Karalka 2009).

##### 3.1.1 Από του Στόματος Χορήγηση Φαρμάκων

Όταν είναι εφικτό, η από του στόματος χορήγηση είναι η πρώτη επιλογή για τη χορήγηση φαρμάκων, καθώς είναι εύκολη σε θέμα διαδικασίας και παράλληλα οικονομική. Δεν απαιτούνται ειδικές γνώσεις ή εξοπλισμός, καθώς μια απλή σειρά οδηγιών επιτρέπει στους ασθενείς να λαμβάνουν τα φάρμακά τους με ασφάλεια, μειώνοντας τις επισκέψεις στα κέντρα υγείας. Αυτό συμβάλλει στην αποδέσμευση των γιατρών, σε αυξημένη συμμόρφωση του ασθενή, και τελικά, στη μεγαλύτερη πιθανότητα μίας επιτυχούς θεραπείας. Επομένως, για να μπορέσουν να δράσουν, απαιτείται η διέλευση τους προς τη συστηματική κυκλοφορία αφού προηγουμένως απορροφηθούν από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα πλείστα ενεργά συστατικά των φαρμάκων ασκούν τη θεραπευτική τους δράση εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται μέσω της εντερικής οδού καθορίζεται εν μέρει από τη φυσιολογική κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα, η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η διατροφή, οι ορμόνες και ο αυτόνομος νευρικός έλεγχος, καθώς και από παθολογικές καταστάσεις και άλλα φάρμακα. Επιπλέον, οι φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου επηρεάζουν την κινητικότητα της απορρόφησής του. Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με την πιθανή απώλεια της δράσης του λόγω μεταβολισμού πρώτης διέλευσης, μπορεί να επηρεάσουν τη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων που χορηγούνται μέσω της στοματικής οδού (Ruiz and Scioli-Montoto, 2024).

### *3.1.2 Διορθική Χορήγηση Φαρμάκων*

Η χορήγηση από το ορθό αποτελεί μία καλή οδό για την τοπική και συστηματική χορήγηση δραστικών φαρμακευτικών ουσιών. Το περιβάλλον του ορθού είναι σχετικά σταθερό με χαμηλή ενζυμική δραστικότητα και είναι ευνοϊκό για φάρμακα που έχουν ασθενή απορρόφηση από το στόμα, εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διέλευσης, προκαλούν γαστρικό ερεθισμό, έχουν μειωμένη σταθερότητα στο γαστρικό περιβάλλον, καθώς και για φάρμακα που δεν είναι δυνατό να χορηγηθούν από άλλες οδούς.

Στο ορθό, το οποίο αντιπροσωπεύει έναν θάλαμο που υπάρχει στο τέλος του παχέος εντέρου, τα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν εύκολα και να απορροφηθούν καλά. Η διορθική χορήγηση αποτελεί δευτερεύουσα επιλογή μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια οδό χορήγησης φαρμάκων και προσφέρει ποικίλα πλεονεκτήματα, όπως η χορήγηση μεγάλων όγκων φαρμάκου, η άμεση απορρόφηση φαρμάκων χαμηλού μοριακού βάρους, η παράκαμψη του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης, η ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων, η απορρόφηση στο λεμφικό σύστημα, η βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της τοπικής θεραπείας, και η χορήγηση γαστρικών ασταθών φαρμάκων. Η διορθική χορήγηση γίνεται η πρώτη επιλογή σε ορισμένες καταστάσεις όπως ναυτία, έμετος, δυσάρεστη γεύση, απώλεια αισθήσεων κατά τη διάρκεια μετεγχειρητικών θεραπειών, σε περιπτώσεις δυσκαταποσίας και σε ασθενείς με προβλήματα κινητικότητας στο γαστρικό σωλήνα όπως δυσφαγία (Rathi et al., 2022).

### *3.1.3 Υπογλώσσια Χορήγηση Φαρμάκων*

Η υπογλώσσια οδός είναι μια προτιμώμενη οδός για την εφαρμογή τοπικών φαρμάκων αλλά και φαρμάκων που θέλουμε να φτάσουν στην συστηματική κυκλοφορία. Αυτή η οδός έχει αρκετά διακριτά πλεονεκτήματα σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση φαρμάκων λόγω

της ύπαρξης πλούσιου δικτύου αιμοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα την ταχεία έναρξης της δράσης του φαρμάκου, την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητά τους, την αποφυγή του ηπατικού μεταβολισμού, την ενισχυμένη συμμόρφωση του ασθενούς και την εύκολη αυτοχορήγηση τους. Η υπογλώσσια χορήγηση ενός φαρμάκου και η περαιτέρω απορρόφησή του εξαρτάται από τη διαπερατότητα της υπογλώσσιας μεμβράνης, τις φυσικοχημικές ιδιότητες ενός φαρμάκου και το σχεδιασμό της δοσολογικής του μορφής (Khan, Kingsley and Caroline 2017).

### 3.2 Παρεντερική Χορήγηση Φαρμάκων

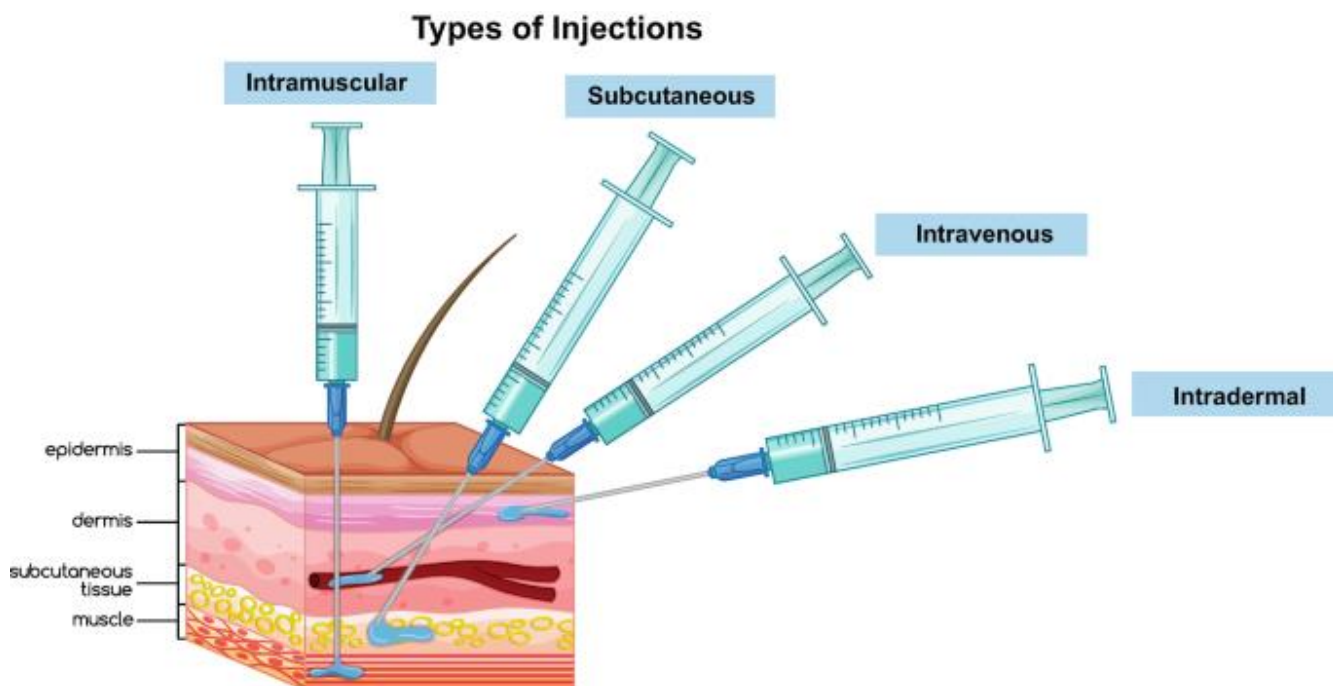
Η παρεντερική χορήγηση φαρμάκων πραγματοποιείται απευθείας μέσω του δέρματος, μέσα ή προς τη συστηματική κυκλοφορία. Περιλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται με ένεση, εισπνοή, ή και διαμέσου της διαδερμικής οδού. Αυτή η οδός αποτελεί προτιμώμενη λύση για φάρμακα που δεν μπορούν να απορροφηθούν όταν ληφθούν από το στόμα ή/και που είναι ασταθή στο γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. ινσουλίνη, ηπαρίνη). Επιπλέον, αυτές οι οδοί χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση σε ασθενείς που δεν έχουν τις αισθήσεις τους ή υπό συνθήκες που απαιτούν ταχεία έναρξη της δράσης.

Οι παρεντερικές οδοί χορήγησης παρουσιάζουν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα από άλλες οδούς και δεν υπόκεινται ούτε στον μεταβολισμό πρώτης διέλευσης ούτε στις ενίοτε ακραίες συνθήκες του γαστρεντερικού περιβάλλοντος. Ταυτόχρονα, παρέχουν μεγαλύτερο έλεγχο επί της πραγματικής ποσότητας φαρμάκου που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, η χορήγηση φαρμάκων μέσω αυτών των οδών είναι μη αναστρέψιμη και μπορεί να προκαλέσει πόνο, ιστικές βλάβες και λοιμώξεις (Ruiz and Scioli-Montoto, 2024).

#### 3.2.1 *Ενέσιμα*

Οι ενέσεις συγκαταλέγονται μεταξύ των συνηθέστερων διαδικασιών περίθαλψης σε όλο τον κόσμο, με τουλάχιστον 16 δισεκατομμύρια ενέσεις να κάθε χρόνο. Η ενδοφλέβια (IV), η υποδόρια και η ενδομυϊκή (IM) και η ενδοδερμική, είναι οι τέσσερις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες οδοί ενέσιμης χορήγησης φαρμάκων, Εικόνα 9 (Jin et al., 2015).





Εικόνα 9: Οι τέσσερις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες οδοί ενέσιμης χορήγησης φαρμάκων (Tubic-Grozdanis and Kramer 2023).

### 3.2.1.1 Ενδοδερμική Χορήγηση Φαρμάκων

Η ενδοδερμική χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει αποκτήσει αυξανόμενη προσοχή ως εναλλακτική οδός χορήγησης σε σχέση με τις συμβατικές υποδόριες, ενδομυϊκές και ενδοφλέβιες οδούς. Ορισμένα από τα πλεονεκτήματα της στόχευσης στο ενδοδερμικό στρώμα περιλαμβάνουν την ελάχιστη επεμβατικότητα, με αποτέλεσμα τον μειωμένο πόνο, την ταχύτερη φαρμακοκινητική και την ισχυρότερη ανοσολογική απόκριση λόγω της παρουσίας αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και του πυκνού αγγειακού δικτύου (Leoni et al., 2017). Ο ενδοδερμικός χώρος, στον οποίο στοχεύουν οι βελόνες, είναι πλούσιος σε λεμφικά τριχοειδή αγγεία, ακόμη περισσότερο από το υποδόριο στρώμα, γεγονός που αυξάνει την προσβασιμότητα στο λεμφικό σύστημα (Sabri et al., 2020).

### 3.2.1.2 Ενδοφλέβια Χορήγηση Φαρμάκων (IV)

Η διαδικασία χορήγησης ενός φαρμάκου μέσω της ενδοφλέβιας οδού περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός φαρμάκου σε μορφή διαλύματος μέσω μιας βελόνας, απευθείας σε μια φλέβα. Αυτή η μέθοδος είναι η καλύτερη για τη γρήγορη και ακριβή χορήγηση μιας δόσης, καθώς το φάρμακο εισέρχεται απευθείας στη συστηματική κυκλοφορία χωρίς την καθυστέρηση που

συνδέεται με τις διαδικασίες απορρόφησης. Έτσι, επιτυγχάνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα ταχύτερα από οποιαδήποτε άλλη οδό. Επιπλέον, η ενδοφλέβια χορήγηση παρουσιάζει βιοδιαθεσιμότητα 100%, δεδομένου ότι η φαρμακευτική δραστική ουσία φθάνει συνήθως στο σημείο δράσης χωρίς να υποστεί καμία μεταβολή (Ruiz and Scioli-Montoto, 2024).

### 3.2.1.3 Ενδομυϊκή Χορήγηση Φαρμάκων (IM)

Η διαδικασία χορήγησης ενός φαρμάκου μέσω της ενδομυϊκής οδού απαιτεί την έγχυση της φαρμακευτικής ουσίας στο μυϊκό ιστό, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε διάφορες περιοχές. Η επιλογή της περιοχής χορήγησης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ποσότητα του φαρμάκου και η ιδιοσυγκρασία του ασθενή. Για παράδειγμα, η άνω περιοχή του βραχίονα είναι μια επιλογή, όπου ο δελτοειδής μυς μπορεί να δεχτεί περίπου 2 mL, με υψηλότερο ποσοστό απορρόφησης, αλλά ενδέχεται να προκαλέσει πόνο στον ασθενή. Οι γλουτοί είναι επίσης μια επιλογή, με τον ραχιαίο μυ να μπορεί να δεχτεί μεγαλύτερο όγκο (περίπου 7-8 mL), αλλά με χαμηλότερο ρυθμό απορρόφησης λόγω της περισσότερης ποσότητας λιπώδους ιστού. Τέλος, η εξωτερική πλευρά του μηρού προτιμάται για βρέφη και παιδιά, καθώς ο πλατύς πλάγιος μυς μπορεί να δεχτεί περίπου 5 mL και δεν ενέχει υψηλό κίνδυνο νευρικής βλάβης. Μετά την ενδομυϊκή έγχυση, το φάρμακο πρέπει να απορροφηθεί για να φτάσει στο κυκλοφορικό σύστημα, επομένως υπάρχει μια καθυστέρηση πριν αρχίσει να εμφανίζεται η θεραπευτική του δράση (Ruiz and Scioli-Montoto, 2024).

### 3.2.1.4 Υποδόρια Χορήγηση Φαρμάκων

Η υποδόρια χορήγηση φαρμάκων γίνεται με την έγχυσή τους κάτω από το δέρμα, στο λιπώδες στρώμα κάτω από το χόριο. Συνήθως πραγματοποιείται στην εξωτερική πλευρά του βραχίονα ή του μηρού ή στην πρόσθια όψη της κοιλιάς. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει τη χορήγηση μικρότερων όγκων φαρμάκων σε σύγκριση με την ενδοφλέβια οδό (Ruiz and Scioli-Montoto, 2024).

### 3.2.2 Εισπνοή Φαρμάκων

Η εισπνοή φαρμάκων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες μεθόδους χορήγησης φαρμάκων για τη θεραπεία αναπνευστικών διαταραχών από την αρχαιότητα. Σήμερα, η αναπνευστική οδός είναι η πλέον προτιμώμενη οδός χορήγησης για τη θεραπεία πολλών πνευμονικών

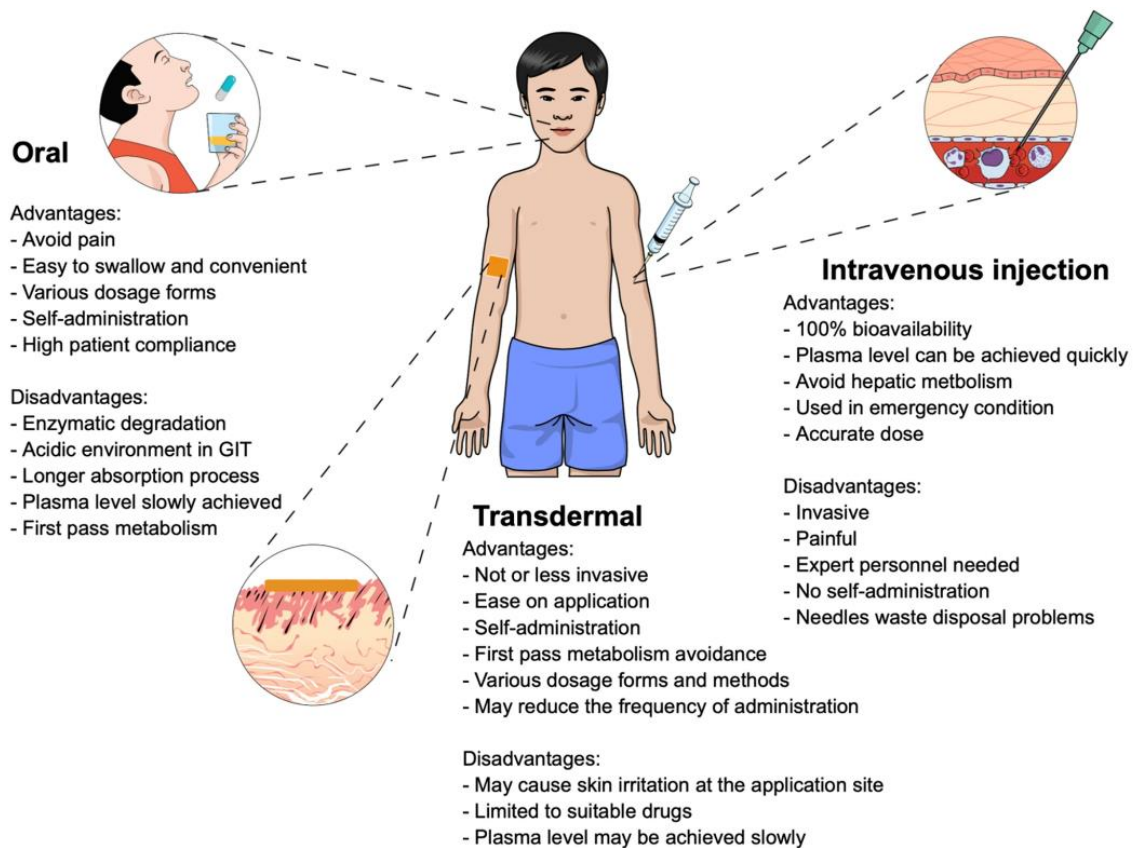
παθήσεων, όπως το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η κυστική ίνωση και η πνευμονία. Η επιφάνεια των ανθρώπινων πνευμόνων είναι μεγάλη και διαθέτει ένα ιδιαίτερα διαπερατό επιθήλιο, γεγονός που διευκολύνει τη διέλευση της φαρμακευτικής ουσίας με την εισπνοή. Μέσω της αναπνευστικής οδού, η χορήγηση θεραπείας στους πνεύμονες χαρακτηρίζεται ως στοχευμένη, καθώς επιτρέπει τη χορήγηση ενός φαρμάκου απευθείας στο σημείο δράσης του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία έναρξη της δράσης του φαρμάκου με μικρότερες χορηγούμενες δόσεις, εφόσον δεν λαμβάνει χώρα ο μεταβολισμός πρώτης διέλευσης (Eedara et al.,2021).

### 3.2.3 Διαδερμική Χορήγηση Φαρμάκων

Η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων (transdermal drug delivery-TDD) αναπτύχθηκε ως μία ανώδυνη μέθοδος συστηματικής χορήγησης φαρμάκων, όπου το φάρμακο εφαρμόζεται σε άθικτο και υγιές δέρμα. Αρχικά, το φάρμακο διεισδύει μέσω της κεράτινης στιβάδας και στη συνέχεια διαπερνά τη βαθύτερη επιδερμίδα και το χόριο. Όταν το φάρμακο φτάσει στη δερματική στιβάδα, γίνεται διαθέσιμο για συστηματική απορρόφηση μέσω της δερματικής μικροκυκλοφορίας.

Η διαδερμική χορήγηση προσφέρει πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες συμβατικές οδούς χορήγησης φαρμάκων. Αποτελεί μια μη επεμβατική εναλλακτική λύση, αποφεύγοντας τη χρήση βελόνας και παρέχοντας ευκολία στην τοποθέτηση του εκάστοτε σκευάσματος με τη δραστική ουσία στο δέρμα για διαδερμική απορρόφηση. Επιπλέον, βελτιώνει τη συμμόρφωση των ασθενών και αποφεύγει τον προσυστηματικό μεταβολισμό, βελτιώνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου (Zaid Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015).

Εν τούτοις, το δέρμα φέρει έναν έμφυτο δερματικό φραγμό, ο οποίος σε πολλές περιπτώσεις, αποτελεί εμπόδιο στην παράδοση φαρμάκων. Το δέρμα είναι εξωτερικό όργανο με πολυστρωματική δομή και ο φυσιολογικός του ρόλος είναι να προστατεύει το σώμα μας, εμποδίζοντας διάφορους περιβαλλοντικούς κινδύνους, όπως χημικά και τοξίνες να εισέλθουν στην συστηματική κυκλοφορία (Jeong et al.,2021) Στην *Εικόνα 10* παρουσιάζονται επιγραμματικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα τριών κύριων διαφορετικών οδών χορήγησης φαρμάκων: από του στόματος, ενδοφλέβια και διαδερμική χορήγηση.



Εικόνα 10: Σύγκριση τριών διαφορετικών οδών χορήγησης φαρμάκων: από του στόματος, ενδοφλέβια και διαδερμική χορήγηση (Ramadon et al., 2021).

#### 4 Δομή δέρματος

Το δέρμα αποτελεί το πιο εύκολα προσβάσιμο και μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος, με μια επιφάνεια 1,7 τετραγωνικών μέτρων, που αντιστοιχεί στο 16% της συνολικής μάζας του σώματος ενός μέσου ανθρώπου. Η κύρια λειτουργία του δέρματος είναι η παροχή προστατευτικού φραγμού μεταξύ του σώματος και του εξωτερικού περιβάλλοντος, προστατεύοντας τον οργανισμό από μικροοργανισμούς, την υπεριώδη ακτινοβολία (UV), χημικά, αλλεργιογόνα και την απώλεια νερού. Το δέρμα διακρίνεται σε τρεις κύριες περιοχές: (1) την επιδερμίδα, το εξωτερικότερο στρώμα που περιλαμβάνει τη στιβάδα των κερατινοκυττάρων, (2) το χόριο, το μεσαίο στρώμα, και (3) τον υποδόριο ιστό, το εσωτερικότερο στρώμα (Zaid Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015).

*Επιδερμίδα:* Η επιδερμίδα αποτελεί το εξωτερικό στρώμα του δέρματος και διαφέρει σε πάχος ανάλογα με την περιοχή του σώματος. Αποτελείται κυρίως από κερατινοκύτταρα (περίπου 95% των κυττάρων), ενώ άλλα κύτταρα που περιλαμβάνονται είναι τα

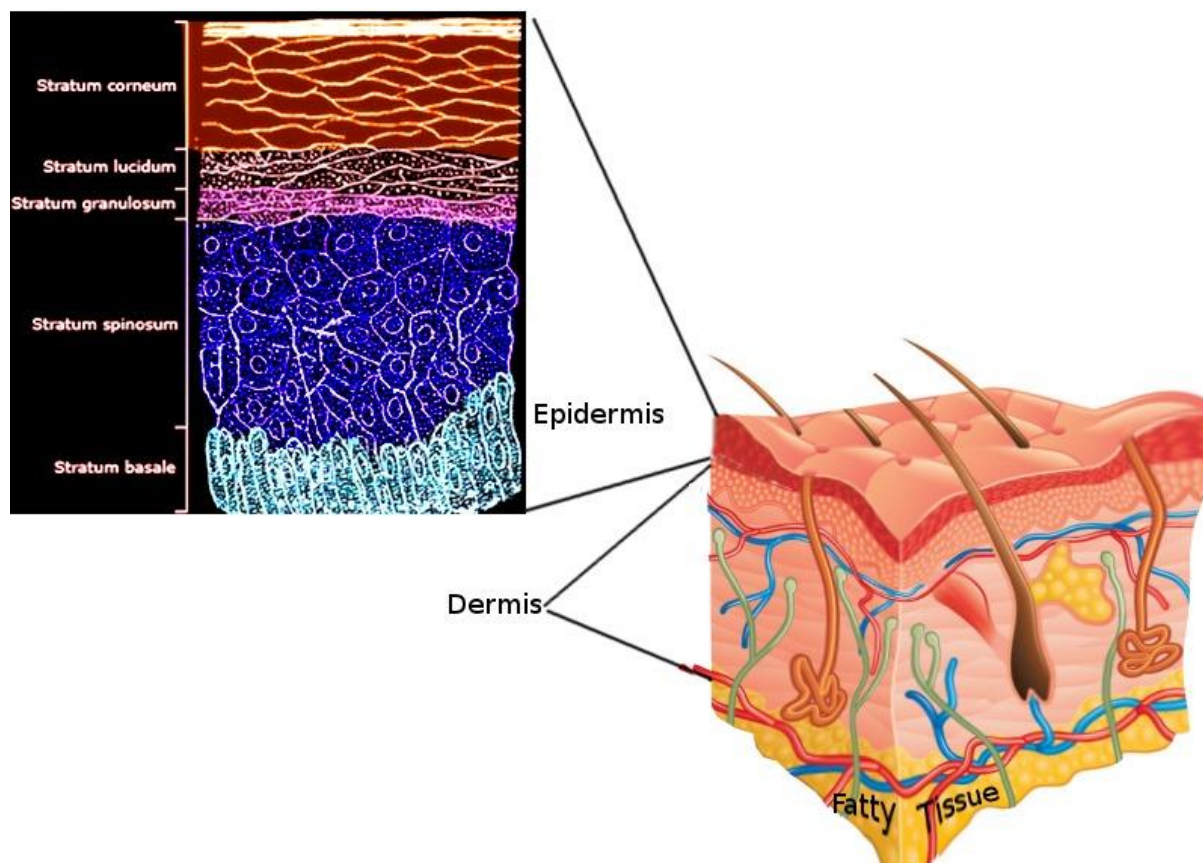
μελανοκύτταρα, τα κύτταρα Langerhans και τα κύτταρα Merkel. Η κεράτινη στιβάδα είναι η πιο επιφανειακή στιβάδα της επιδερμίδας. Βρίσκεται σε άμεση επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον και οι ιδιότητες φραγμού της μπορεί να σχετίζονται εν μέρει με την πολύ υψηλή πυκνότητά της και τη χαμηλή ενυδάτωσή της. Τα κύτταρα της κεράτινης στιβάδας αποτελούνται κυρίως από αδιάλυτες κερατίνες (περίπου 70%) και λιπίδια (περίπου 20%) (Zaid Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015)

*Χόριο:* Το χόριο έχει πάχος περίπου 2-3 mm και αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο (περίπου 70%) και ίνες ελαστίνης, οι οποίες προσδίδουν αντοχή και ελαστικότητα στο δέρμα. Τα αιμοφόρα αγγεία που βρίσκονται στο χόριο παρέχουν θρεπτικά συστατικά τόσο για το ίδιο το χόριο όσο και για την επιδερμίδα (Zaid Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015).

*Υποδόριος ιστός:* Ο υποδόριος ιστός (ή υποδερμίδα), αποτελεί το βαθύτερο στρώμα του δέρματος και αποτελείται από ένα δίκτυο λιπώδων κυττάρων. Αυτό το στρώμα λειτουργεί ως σημείο επαφής μεταξύ του δέρματος και των υποκείμενων ιστών του σώματος, όπως οι μύες και τα οστά. Οι βασικές λειτουργίες του υποδόριου ιστού περιλαμβάνουν την προστασία από κραδασμούς, τη θερμομόνωση, καθώς και τη μεταφορά αγγειακών και νευρικών σημάτων από το δέρμα. Τα λιπώδη κύτταρα που απαρτίζουν το υποδόριο στρώμα αντιπροσωπεύουν περίπου το 50% του συνολικού λίπους του σώματος, με τα υπόλοιπα κύτταρα να αποτελούνται κυρίως από ινοβλάστες και μακροφάγα (Zaid Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015).

#### 4.1 Φραγμοί Δέρματος

Η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων περιορίζεται από το σκληρό και πλούσιο σε λιπίδια εξωτερικό στρώμα του δέρματος, γνωστό ως στιβάδα κερατινοκυττάρων ή κεράτινη στιβάδα (SC), καθιστώντας έτσι το δέρμα αδιαπέραστο για τα περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα και τα μικρά μόρια. Η δομή του δέρματος παρουσιάζεται στην Εικόνα 11. Η υδρόφοβη φύση της εξωτερικής στιβάδας του δέρματος περιορίζει την αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως για παράδειγμα κρέμες, αλοιφές και μη επεμβατικά διαδερμικά επιθέματα για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων (Bird and Ravindra, 2020).



Εικόνα 11: Στρώματα δέρματος (Agarwal & Krishnamurthy, 2023).

#### 4.2 Μηχανισμοί Διαδερμικής Απορρόφησης Φαρμάκων

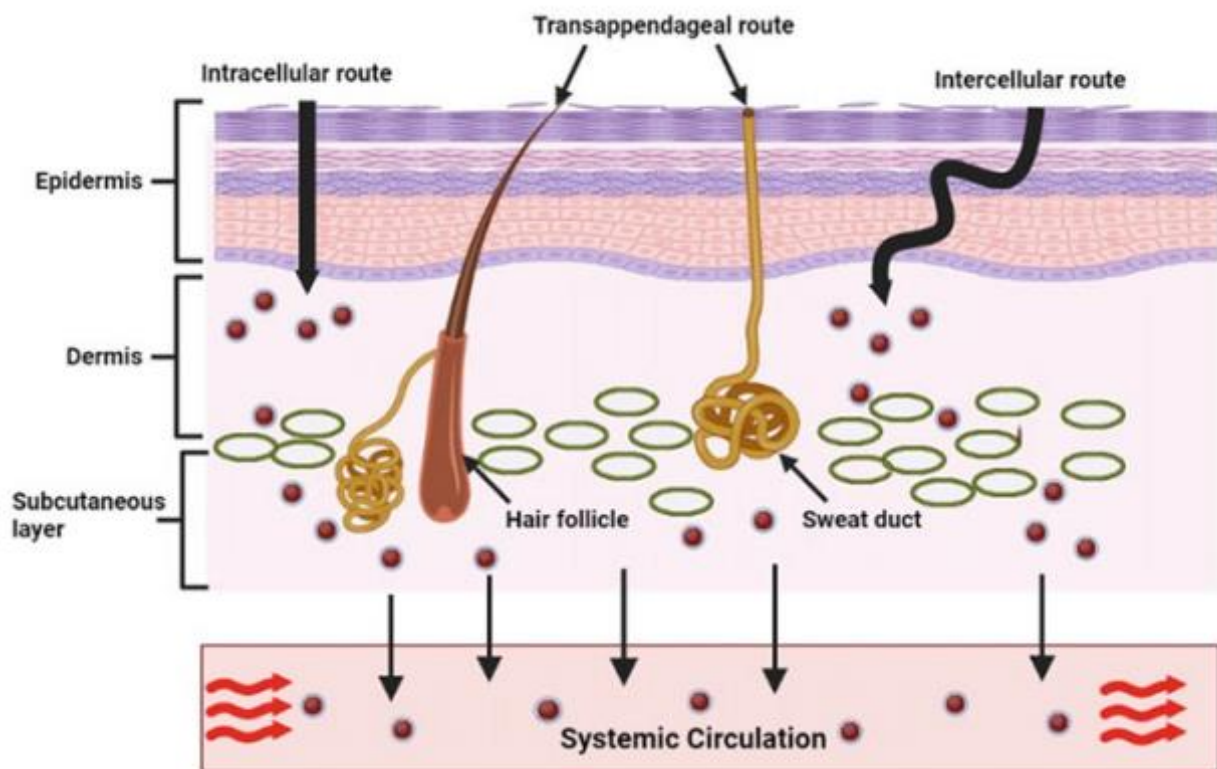
Η διαδερμική απορρόφηση φαρμάκων μπορεί να επιτευχθεί μέσω διαφόρων μηχανισμών, οι οποίοι εξαρτώνται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμακευτικού παράγοντα καθώς και από τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του δέρματος. Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί που διευκολύνουν την απορρόφηση των φαρμάκων αναλύονται πιο κάτω, και αναπαρίστανται σχηματικά στην Εικόνα 12 (Zaid Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015; Kumar et al., 2023)

*Δια-θυλακική οδός (Trans-follicular/Transappendageal Pathway):* Περιλαμβάνει τη διείσδυση των φαρμάκων μέσω των πόρων, των ιδρωτοποιών αδένων και των θυλάκων τρίχας. Αυτές οι δομές αποτελούν τα ταχύτερα κανάλια διάχυσης φαρμάκων. Η απορρόφηση μέσω αυτής της οδού εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η έκκριση ουσιών από τους αδένες.



*Ενδοκυτταρική οδός (Trans-cellular or Intra-cellular Pathway):* Είναι η διαδρομή όπου τα φάρμακα διαπερνούν τα κερατινοκύτταρα. Αυτή η οδός χρησιμοποιείται κυρίως από υδρόφιλα ή πολικά φάρμακα. Επιτρέπει στο φάρμακο να διεισδύσει στο κυτταρόπλασμα των κερατινοκυττάρων, προκειμένου να φθάσει στην κυκλοφορία του αίματος.

*Διακυτταρική οδός (Inter-cellular Pathway):* Περιλαμβάνει τη μεταφορά των φαρμάκων μέσω των διακυτταρικών χώρων. Αυτή η οδός εξασφαλίζει τη διάχυση λιπόφιλων ή μη πολικών ουσιών μέσω της λιπιδικής μήτρας που υπάρχει ανάμεσα στα κύτταρα.



Εικόνα 12: Σχηματική αναπαράσταση των οδών διείσδυσης φαρμάκων (Kumar et al., 2023).

#### 4.3 Διαδερμικά Συστήματα Χορήγησης Φαρμάκων

Τα διαδερμικά συστήματα χορήγησης φαρμάκων (Transdermal Drug Delivery Systems-TDDS) είναι συστήματα που, όταν εφαρμόζονται στο δέρμα, απελευθερώνουν το φάρμακο ή τα φάρμακα στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του δέρματος με ρυθμιζόμενη συχνότητα.

Το πρώτο διαδερμικό σύστημα έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων το 1981. Τα διαδερμικά συστήματα χορήγησης φαρμάκων αποτελούν εξαιρετικό υποκατάστατο για την από του στόματος χορήγηση φαρμάκων και των ενέσεων. Η χορήγηση μέσω του δέρματος είναι μια απλή τεχνική που αποφεύγει την πιθανή ταλαιπωρία των

ασθενών, όπως ενδεχόμενους μώλωπες ή αιμορραγία λόγω της ένεσης, συμβάλλοντας στην αυξημένη αποδοχή και συμμόρφωση των ασθενών στην εκάστοτε θεραπεία. Επιπλέον, η χρήση των TDDS μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών και των πιθανών ατυχημάτων που σχετίζονται με τη χρήση βελονών.

Ο όρος "TDDS" αναφέρεται ευρέως σε όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν σχεδιαστεί για να εφαρμόζονται τοπικά και να μεταφέρουν τα δραστικά συστατικά στην κυκλοφορία του αίματος. Τα TDDS αποτελούν συστήματα που παρέχουν σταδιακή και συνεχή χορήγηση φαρμάκων στην κυκλοφορία του αίματος διαμέσου του δέρματος. Το φάρμακο που απελευθερώνεται από το TDDS προσλαμβάνεται από την κυκλοφορία του αίματος και μεταφέρεται στους ιστούς. Για να φτάσει στην κυκλοφορία, χρησιμοποιεί την κεράτινη στιβάδα, την επιδερμίδα και το χόριο ως διόδους. Για να επιτευχθεί αποτελεσματικά η διαδερμική χορήγηση, το σύνολο του φαρμάκου θα πρέπει να μπορεί να διαπεράσει τα στρώματα του δέρματος και να φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος χωρίς να παγιδευτεί σε κάποιο από αυτά.

Τα συστήματα διαδερμικής χορήγησης αποτελούν πλέον τα κύρια μη επεμβατικά μέσα χορήγησης φαρμάκων. Επί του παρόντος, πολλά διαδερμικά συστήματα χορήγησης φαρμάκων χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων. Αυτά περιλαμβάνουν τη διαχείριση του πόνου, την ορμονοθεραπεία, τις θεραπείες διακοπής του καπνίσματος, καθώς και διαταραχές του καρδιαγγειακού και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Σε αυτά τα συστήματα, η μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία λόγω του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης δεν εμφανίζεται, καθώς το φάρμακο δεν χρειάζεται να περάσει από το γαστρεντερικό σύστημα. Έτσι, τα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν χωρίς παρεμβολές από pH, ένζυμα ή την εντερική χλωρίδα. Αυτό μειώνει επίσης τον κίνδυνο βλάβης και το συνολικό κόστος της θεραπείας. Επιπλέον, τα TDDS μπορούν να παρέχουν μια διαρκή και ρυθμιζόμενη απελευθέρωση του φαρμάκου, βοηθώντας στη μείωση της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό ελαχιστοποιώντας έτσι τη σχετική τοξικότητα. Παράλληλα, προσφέρει ευελιξία καθώς εφαρμόζονται εύκολα και αφαιρούνται γρήγορα. Έτσι η χορήγηση φαρμάκου μπορεί να διακοπεί γρήγορα σε περίπτωση εμφάνισης τοπικών ή συστηματικών παρενεργειών. Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα που σχετίζονται με τα συστήματα διαδερμικής χορήγησης είναι η πιθανότητα πρόκλησης δερματικού ερεθισμού και υπερευαισθησίας. Ο Πίνακας 5 περιλαμβάνει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των συστημάτων διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων (Kumar et al., 2023).



Πίνακας 5: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των συστημάτων διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων (Kumar et al., 2023).

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων</li> <li>- Αυτό-χορηγούμενο σύστημα</li> <li>- Μη επεμβατικά</li> <li>- Η κεράτινη στιβάδα του δέρματος, παρέχει τεράστια επιφάνεια για τη διάχυση του φαρμάκου.</li> <li>- Διατήρηση ομοιόμορφων συγκεντρώσεων λόγω σταθερών ποσοστών απελευθέρωσης.</li> <li>- Βελτιώνει την ταχύτητα της διείσδυσης του φαρμάκου στο δέρμα, αυξάνοντας τη θερμοκρασία και την υγρασία του δέρματος.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Μόνο μικρά, λιπόφιλα μόρια φαρμάκων με μικρό μοριακό βάρος μπορούν να διεισδύσουν αποτελεσματικά στο δέρμα.</li> <li>- Η παρατεταμένη παρουσία τους, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης τοπικού βακτηριακού πληθυσμού με αποτέλεσμα πιθανή λοίμωξη.</li> <li>- Το μέγεθος του σκευάσματος, ο τύπος του δέρματος και οι συνθήκες περιβάλλοντος μπορούν να επηρεάσουν το πόσο καλά το επίθεμα προσκολλάται στο δέρμα.</li> <li>- Σε ορισμένους ασθενείς προκαλεί σοβαρές δερματικές αλλεργίες</li> <li>- Πολλά υδρόφιλα φάρμακα εισχωρούν στο δέρμα με αργό ρυθμό, με αποτέλεσμα να μην έχουν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.</li> </ul>

#### 4.3.1 Διαδερμικά Επιθέματα

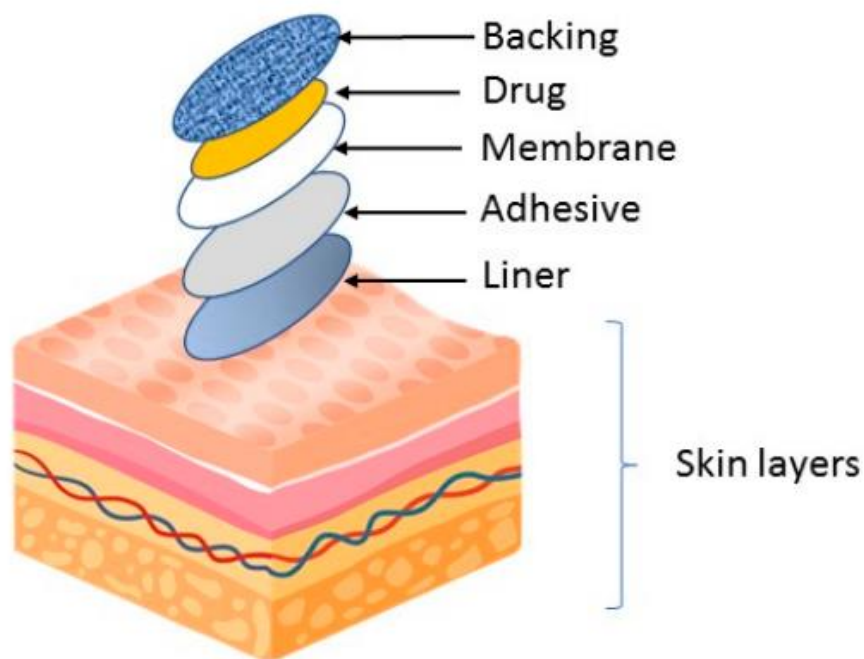
Τα διαδερμικά επιθέματα αντιπροσωπεύουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χορηγούν φαρμακευτικές ουσίες στην κυκλοφορία του αίματος δια μέσω των στρωμάτων του δέρματος με ελεγχόμενο ρυθμό. Είναι μη επεμβατικά και η θεραπεία μπορεί να διαρκέσει για αρκετές ημέρες, ενώ υπάρχει η δυνατότητα διακοπής της ανά πάσα στιγμή. Διατίθενται σε διάφορα μεγέθη και, όταν εφαρμόζονται στο δέρμα, μπορούν να μεταφέρουν ενεργά συστατικά στη συστηματική κυκλοφορία μέσω διαδικασιών διάχυσης. Τα διαδερμικά επιθέματα μπορεί να περιέχουν υψηλές δόσεις δραστικών ουσιών, οι οποίες παραμένουν στο δέρμα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (Wong et al., 2023).

Η αποτελεσματικότητα ενός διαθερμικού επιθέματος εξαρτάται από μια πληθώρα βιολογικών, φυσιολογικών, βιοχημικών και βιοφυσικών παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες

περιλαμβάνουν την ακριβή εφαρμογή του επιθέματος στο σώμα, το πάχος της κεράτινης στιβάδας, τη δομή και το μέγεθος του μορίου που θα διαπεράσει την SC για να φτάσει στην συστηματική κυκλοφορία, τη διαπερατότητα της μεμβράνης στο σύστημα διαδερμικής χορήγησης, την κατάσταση ενυδάτωσης του δέρματος, άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου και ο μεταβολισμός του (Rani et al., 2011)

Τα διαδερμικά επιθέματα συνήθως αποτελούνται από διάφορα στρώματα, καθένα από τα οποία επιτελεί έναν συγκεκριμένο ρόλο στη λειτουργία του επιθέματος. Η Εικόνα 13 απεικονίζει τα κύρια τμήματα και τη σύνθεση ενός φαρμακευτικού επιθέματος. Η δομή ενός επιθέματος μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το φάρμακο που χορηγείται και τον επιθυμητό ρυθμό απελευθέρωσής του.

Το εξωτερικό στρώμα του επιθέματος (backing) έχει ως σκοπό την προστασία των εσωτερικών στρωμάτων από το περιβάλλον. Αυτό το στρώμα κατασκευάζεται συνήθως από ένα εύκαμπτο και αδιάβροχο υλικό, όπως το πολυαιθυλένιο. Το κολλώδες στρώμα (adhesive) εξασφαλίζει τη σταθερή προσκόλληση του επιθέματος στο δέρμα, αποτελούμενο από μια ισχυρή, υποαλλεργική κόλλα. Το στρώμα φαρμάκου (drug) περιέχει τα δραστικά συστατικά που χορηγούνται μέσω του δέρματος, σχεδιασμένο να απελευθερώνει τα φάρμακα με σταθερό ρυθμό κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Η μεμβράνη (membrane) ρυθμίζει τον ρυθμό απελευθέρωσης των φαρμάκων από το επίθεμα, κατασκευασμένη από ημιπερατά υλικά που επιτρέπουν την ελεγχόμενη διάχυση των φαρμάκων. Τέλος, η εξωτερική επένδυση (liner) λειτουργεί ως προστατευτικό κάλυμμα για την κόλλα, το οποίο αφαιρείται πριν από την εφαρμογή του επιθέματος, διασφαλίζοντας έτσι τη σωστή προσκόλλησή του στην επιφάνεια του δέρματος (Wong et al., 2023).

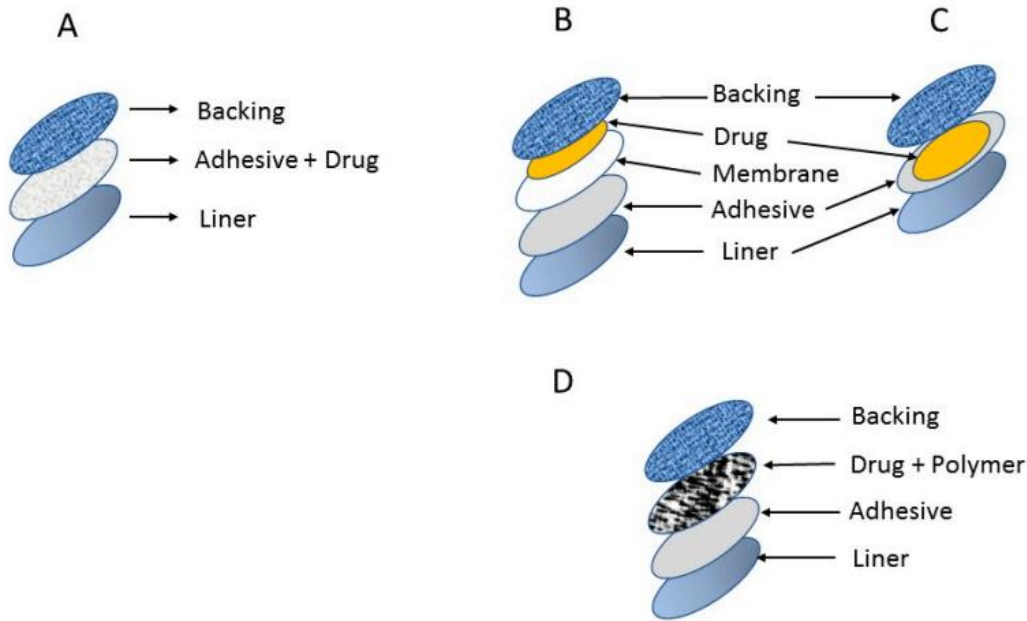


Εικόνα 13: Σύνθεση ενός διαδερμικού ιατρικού επιθέματος (Wong et al., 2023).

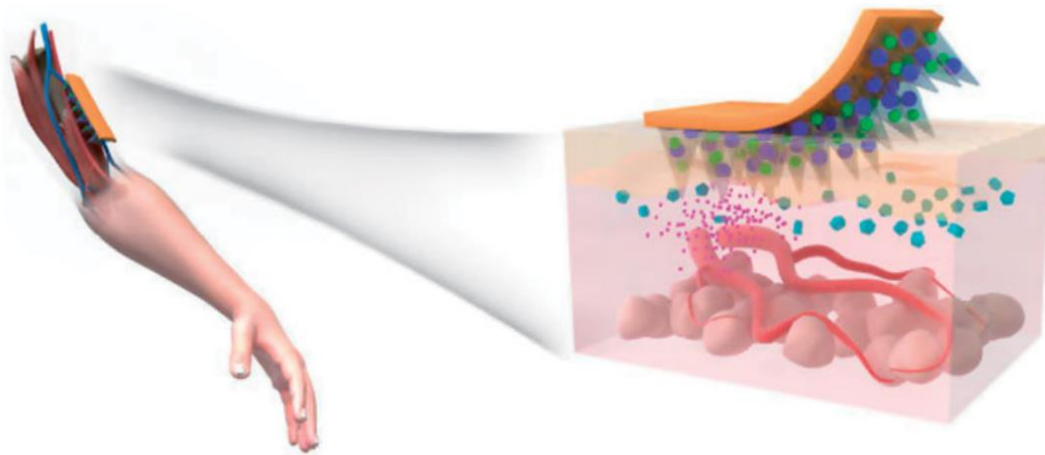
#### 4.3.1.1 Τύποι Διαδερμικών Επιθεμάτων

Τα ιατρικά επιθέματα που χρησιμοποιούνται για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων κατατάσσονται σε τέσσερις κύριους τύπους: τα συστήματα με φάρμακο ενσωματωμένο στην κόλλα (drug-in adhesive), τα συστήματα δεξαμενής (reservoir), τα συστήματα μήτρας (matrix), και τα συστήματα μικροδεξαμενής (micro-reservoir), όπως παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 14. Συνήθως, τα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα επιθέματα κατατάσσονται είτε στα συστήματα δεξαμενής είτε στα συστήματα μήτρας.

Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις, τα διαδερμικά επιθέματα περιλαμβάνουν διάφορους τύπους μικροβελόνων, οι οποίες είναι ανώδυνες για τον ασθενή και βοηθούν το φάρμακο να διαπεράσει την κεράτινη στιβάδα του δέρματος, (Εικόνα 15). Κάθε τύπος μικροβελόνας διαθέτει μοναδικά χαρακτηριστικά. Παρέχουν τη δυνατότητα να παραμένουν εντός του επιθέματος ως σταθερό στοιχείο, ή να αποκόπτονται από το επίθεμα και να απορροφώνται από τον οργανισμό (Wong et al., 2023).



Εικόνα 14: Τύποι διαδερμικών επιθεμάτων: (A) σύστημα με φάρμακο ενσωματωμένο στην κόλλα, (B) σύστημα μήτρας, (C) σύστημα δεξαμενής (D) σύστημα μικρόδεξαμενής (Wong et al., 2023).



Εικόνα 15: Σχηματική απεικόνιση διαδερμικού επιθέματος με μικροβελόνες (Rabiei et al., 2020).

#### 4.4 Ιστορική Αναδρομή των Διαδερμικών Προϊόντων

Η χρήση του δέρματος ως μέσου χορήγησης ουσιών, είτε τοπικά είτε διαδερμικά μελετάται εκτενώς επί αιώνες. Ιστορικά, οι αρχαίοι λαοί στην Αφρική, χρησιμοποιούσαν παραδοσιακά φυτά και ορυκτά τόσο για καλλυντικούς σκοπούς, όσο και για την αντιμετώπιση δερματικών νοσημάτων. Το 4000 π.Χ., οι αρχαίοι Αιγύπτιοι ανακάλυψαν τη χρήση φυσικών υλικών όπως η χέννα, η κόκκινη ώχρα για δερματική φροντίδα και καλλυντική χρήση. Το 1500 π.Χ.,

καταγράφηκαν εκατοντάδες φάρμακα και συνταγές στον πάπυρο Ebers, ένα από τα πρώτα ιατρικά χειρόγραφα, όπου μεταξύ άλλων αναφερόταν η χρήση του tiger nut για την επούλωση δερματικών πληγών.

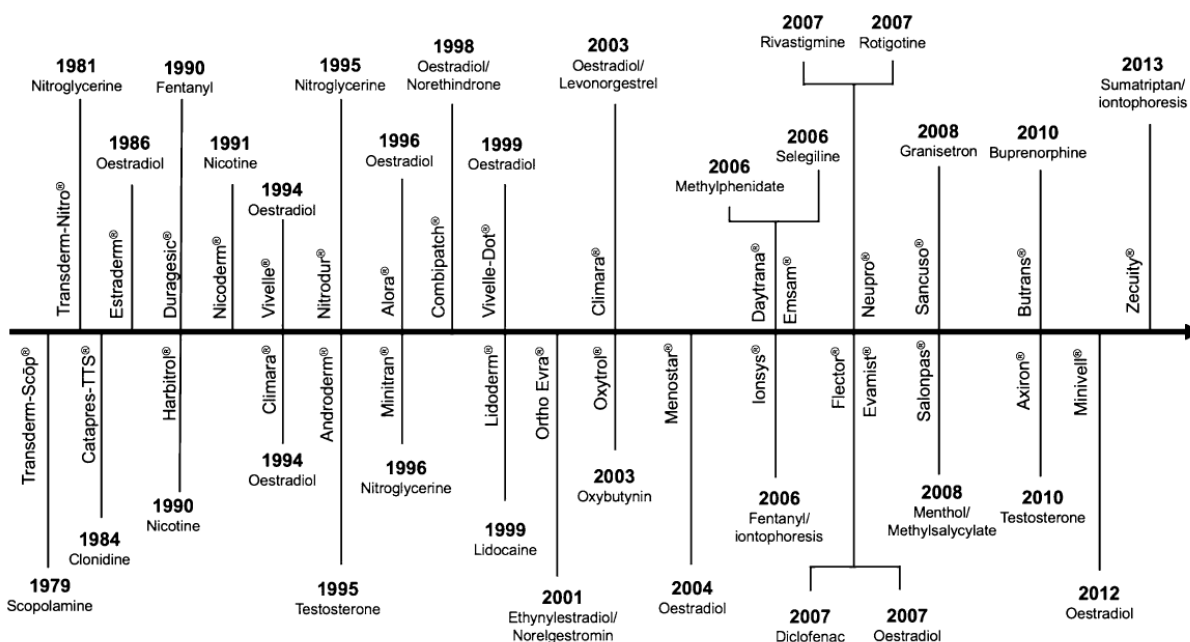
Μετά από μερικούς αιώνες, ο Γαληνός, ένας Έλληνας ιατρός, παρουσίασε την κρύα κρέμα που περιείχε γαλάκτωμα από φυτικά έλαια, μέλι κερι και νερό για δερματικές θεραπείες. Το σκεύασμα αυτό, χρησιμοποιήθηκε ευρέως για δερματικές πληγές, εγκαύματα και πόνους σε αρθρώσεις, λόγω της αντιληφθείσας αντιμικροβιακής της δράσης. Την εφεύρεση αυτή ακολούθησαν η χρήση επιδέσμων από τους αρχαίους κινέζικους πληθυσμούς, οι οποίοι αναμείγνυαν φυτικά συστατικά με φυσικά κόμμεα και έπειτα εφάρμοζαν τον επίδεσμο στο δέρμα τοπική θεραπεία. Ένα από τα πρώτα διαδερμικά σκευάσματα (15<sup>ος</sup> αιώνας) ήταν το Unguentum Hydrargyri, μια αλοιφή που περιείχε υδράργυρο και χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της σύφιλης. Το 1880, ο Γερμανός φαρμακοποιός Paul Carl Beiersdorf ανέπτυξε ένα παρασκεύασμα με βάση τον γύψο γνωστό ως " gutta-percha plaster gauze" για τη θεραπεία διαταραχών του δέρματος. Ένα άλλο γνωστό διαδερμικό σκεύασμα ήταν το Emplastrum belladonnae από φύλλα Atropa belladonna, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της φυματίωσης και των όγκων. Ωστόσο, δεν υπήρχε πάντοτε η πεποίθηση ότι τα φάρμακα θα μπορούσαν να περάσουν στην συστηματική κυκλοφορία.

Κατά τον εικοστό αιώνα, παρατηρήθηκαν ορισμένα περιστατικά τυχαίων δηλητηριάσεων, στο δέρμα. Αυτά τα φαινόμενα παρείχαν σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση των συστημάτων τοπικής και διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων. Ως αποτέλεσμα, τη δεκαετία του 1950, κυκλοφόρησε το πρώτο διαδερμικό προϊόν σε μορφή αλοιφής για τη θεραπεία της στηθάγχης, το Nitrol® (αλοιφή νιτρογλυκερίνης 2%). Κατά τη χρήση του αναφερόμενου προϊόντος παρατηρήθηκαν περιορισμοί, όπως η λιπαρή υφή του και η αναγκαστική συχνή χορήγηση. Ως αποτέλεσμα, οι επιστήμονες ανέπτυξαν συστήματα διαδερμικής χορήγησης με ακριβή και σταθερή συγκέντρωση (measured dose) για διάφορα φάρμακα, με στόχο τη μείωση της συχνότητας χορήγησης.

Το 1979 κυκλοφόρησε στην αγορά πρώτο διαδερμικό προϊόν που περιείχε σκοπολαμίνη (Transderm Scōp®). Αυτό το προϊόν χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της ναυτίας στη θάλασσα και η δράση του διαρκούσε τρεις μέρες. Η ανάπτυξη του Transderm Scōp® απέδειξε ότι η διαδερμική χορήγηση σκοπολαμίνης μπορούσε να μειώσει ορισμένες από τις παρενέργειες του φαρμάκου σε σύγκριση με την χορήγηση μέσω του στόματος. Ακολούθως, και άλλα φαρμακευτικά συστατικά διαμορφώθηκαν για διαδερμική χορήγηση. Μετά το

Transderm Scōp®, το CatapresTTS®, ένα διαδερμικό επίθεμα με κλονιδίνη, κυκλοφόρησε το 1984 για τη θεραπεία της υπέρτασης. Το 1986 και το 1990 αναπτύχθηκαν και κυκλοφόρησαν στην αγορά το Estraderm® και το Harbitrol® και Duragesic®. Από το 1991 έως το 2004, τα διαδερμικά προϊόντα που κυκλοφόρησαν στην αγορά ήταν κυρίως αντισυλληπτικά που περιείχαν ορμόνες, όπως η οιστραδιόλη, η τεστοστερόνη, η αιθυνλοιστραδιόλη, η νορελγεστρομίνη και η λεβονοργεστρέλη. Αυτό υποδηλώνει ότι αρχικά τα διαδερμικά προϊόντα προορίζονταν κυρίως για τη χορήγηση υδρόφοβων φαρμάκων, που αποτελούνται από στερόλες.

Από το 2005 έως το 2013, διάφοροι τύποι φαρμάκων παρασκευάστηκαν σε διαδερμικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων της σελεγκιλίνης (Emsam®), της μεθυλφαινιδάτης (Daytrana®), της φαιντανύλης (Ionsys®), της δικλοφενάκης επολαμίνης (Flector®), ενός συνδυασμού μενθόλης/μεθυλοσαλικτικού (Salonpas®) και της σουματριπτάνης (Zecuity®). Τα προϊόντα Ionsys® και Zecuity® αντιπροσωπεύουν παραδείγματα διαδερμικών προϊόντων που συνδυάζονται με ιοντοφόρηση για την ενίσχυση της απορρόφησης του φαρμάκου από το διαδερμικό επίθεμα. Τα διαδερμικά σκευάσματα που αναπτύχθηκαν από το 1979 έως το 2013 παρουσιάζονται στο διάγραμμα της Εικόνας 16. Πρόσφατα, ορισμένα άλλα διαδερμικά προϊόντα, όπως το Secuado® (ασεναπίνη για τη σχιζοφρένεια) και το Twirla® (αιθυνλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), εγκρίθηκαν από τον FDA το 2019 και το 2020 αντίστοιχα. Η ανάπτυξη κάθε διαδερμικού προϊόντος προηγείται από την πρόοδο της γνώσης και της κατανόησης της διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων (Ramadon et al., 2021).



Εικόνα 16: Διαδερμικά σκευάσματα 1979-2013 (Ramadon et al., 2021).

Ο Πίνακας 6 περιλαμβάνει διαδερμικά σκευάσματα που είναι διαθέσιμα στην αγορά, μαζί με τις ενδείξεις χρήσης τους και τη διάρκεια εφαρμογής τους. (Wong et al.,2023)

Πίνακας 6: Διαδερμικά σύστημα, ενδείξεις και διάρκεια δράσης (Wong et al.,2023).

Φάρμακο	Ενδείξεις	Εμπορικό Όνομα	Διάρκεια Εφαρμογής
Ασenaπίνη	Μανία, διπολική διαταραχή	Secuado®	24 ώρες
Βισοπρολόλη	Κολπική μαρμαρυγή	Bisono®	24 ώρες
Βουπρενορφίνη	Διαχείριση πόνου	Butrans®	7 ημέρες
Κλονιδίνη	Υπέρταση, Διαταραχή του τικ, Σύνδρομο Tourette, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)	Catapres-TTS®	7 ημέρες
Δεξαμεταμίνη	ΔΕΠΥ	Xelstrym®	Έως και 9 ώρες
Δονεπεζίλη	Νόσος Alzheimer	Adlarity®	7 ημέρες
Οιστρογόνα	Μετεμμηνορυσιακό σύνδρομο	Fematrix®	7 ημέρες
Αιθινυλοιστραδιόλη	Πρόληψη εγκυμοσύνης	Ortho Evra®	7 ημέρες
Φαιντανύλη	Διαχείριση σοβαρού πόνου	Duragesic®	72 ώρες
Γρανισετρόνη	Αντι-εμετικό	Sancuso®	Εως και 7 ημέρες.
Λεβονοργεστρέλη, Οιστραδιόλη	Μετεμμηνορυσιακό σύνδρομο	Climara Pro®	7 ημέρες
Λιδοκαΐνη	Διαχείριση πόνου	Lidoderm® Dermalid®	Έως και 3 φορές την ημέρα - όχι περισσότερο από 12 ώρες.
Μεθυλφαινιδάτη	ΔΕΠΥ	Daytrana®	Εως και 9 ημέρες.
Νικοτίνη	Διακοπή καπνίσματος	Habitrol®, Nicoderm®, Nicoderm CQ®, Nicorette®	24 ώρες 24 ώρες 12 ώρες 12 ώρες

Πίνακας 6: Συνέχεια.

Φάρμακο	Ενδείξεις	Εμπορικό Όνομα	Διάρκεια Εφαρμογής
Νιτρογλυκερίνη	Στηθάγχη, Ανακούφιση από τον πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση	Minitran® Nitro-dur®	12-14 ώρες
Νορεθινδρόνη Οιστραδιόλη	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	Combipatch®	3-4 ημέρες
Οξυβουτυνίνη	Υπερδραστήρια Κύστη	Oxytrol®	3-4 ημέρες
Ριβαστιγμίνη	Νόσος Alzheimer	Exelon®	24 ώρες
Ροτιγοτίνη	Νόσος του Πάρκινσον	Neupro®	24 ώρες
Σελεγιλίνη	Κατάθληψη	Emsam®	24 ώρες
Σκοπολαμίνη	Ναυτία	Transderm-scop®	72 h
Τεστοστερόνη	Υπογοναδισμός σε άνδρες	Androderm®	24 ώρες
17-β-οιστραδιόλη	Μετεμμηνορυσιακό σύνδρομο και οστεοπόρωση	Alora® Climara® Estraderm® Vivelle-Dot® Vivella® Menostar® Minivelle®	3-4 ημέρες 7 ημέρες 3-4 ημέρες 3-4 ημέρες 3-4 ημέρες 7 ημέρες 3-4 ημέρες

#### 4.5 Τεχνολογίες για την Ενίσχυση της Διαδερμικής Χορήγησης Φαρμάκων

Η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων προσφέρει ορισμένα οφέλη σε σύγκριση με άλλες οδούς χορήγησης, όπως η αποφυγή του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης και η ευκολία αυτοχορήγησης. Ωστόσο, λόγω της πυκνής κυτταρικής αρχιτεκτονικής και των υδρόφοβων χαρακτηριστικών της κεράτινης στιβάδας, δεν μπορούν να μεταφερθούν όλα τα φάρμακα με τη χρήση ενός συμβατικού διαδερμικού συστήματος χορήγησης. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση των φαρμάκων στο δέρμα.

Ο πρώτος παράγοντας που επηρεάζει την απορρόφηση από το δέρμα είναι η φυσιολογία του ίδιου του δέρματος. Για παράδειγμα, το πάχος της κεράτινης στιβάδας και η ποσότητα λιπιδίων στα διάφορα σημεία του δέρματος, όπου εφαρμόζεται το διαδερμικό επίθεμα, μπορεί



να επηρεάσουν τον ρυθμό απορρόφησης των φαρμάκων. Επιπλέον, η ποσότητα των τριχοειδών αγγείων στα διάφορα σημεία του σώματος μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό απορρόφησης των φαρμάκων στην κυκλοφορία. Η παρουσία τριχοθυλακίων και ιδρωτοποιών αδένων συμβάλει και αυτή στην εισροή μεγαλύτερης συγκέντρωσης φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία, λόγω της διαθυλακικής οδού. Επιπλέον, η θερμοκρασία του σώματος επηρεάζει την αγγειοδιαστολή των τριχοειδών αγγείων του δέρματος και τη ροή του αίματος, με αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά απορρόφησης.

Η κεράτινη στιβάδα αποτελείται κυρίως από μη πολικά λιπίδια και ουδέτερες πρωτεΐνες κερατίνης. Λόγω αυτής της δομής, τα φάρμακα που πρόκειται να διοχετευτούν διαδερμικά πρέπει να έχουν επαρκή διαλυτότητα τόσο σε υδατικά μέσα όσο και σε μη υδατικά, για να απορροφηθούν αποτελεσματικά από το δέρμα. Η βέλτιστη απορρόφηση των φαρμάκων μπορεί να επιτευχθεί όταν το μοριακό βάρος του φαρμάκου είναι μικρότερο από 600 Da.

Οι χημικοί παράγοντες επηρεάζουν και αυτοί τη διαδικασία απορρόφησης μέσω του δέρματος. Ο βαθμός ιονισμού διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην δερματική διαπερατότητα. Για παράδειγμα, μη ιονισμένες ενώσεις παρουσιάζουν μεγαλύτερη διαπερατότητα στο δέρμα, σε σύγκριση με τα ιονισμένα φάρμακα, λόγω της υδρόφοβης ομοιότητάς τους με την κεράτινη στιβάδα. Επιπρόσθετα, το σημείο τήξης του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τη δερματική του διαπερατότητα. Τα φάρμακα με χαμηλότερο σημείο τήξης έχουν μεγαλύτερη διαλυτότητα στην κεράτινη στιβάδα, χαρακτηριστικό το οποίο είναι δυνατό να επιφέρει μεγαλύτερη δερματική διείσδυση.

Με σκοπό την βελτιστοποίηση της δερματικής διαπερατότητας, οι ερευνητές έχουν αναπτύξει μια πληθώρα μεθόδων, λαμβάνοντας υπόψη τις παραμέτρους που επηρεάζουν τη διαδικασία απορρόφησης. Η Εικόνα 17 παρουσιάζει μια συνοπτική παρουσίαση των στρατηγικών που χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση των συστημάτων διαδερμικής φαρμακευτικής χορήγησης (Ramadon et al., 2021).

Οι στρατηγικές ενίσχυσης ταξινομούνται σε μηχανικές και χημικές πλείστες εξ αυτών αναλύονται στη συνέχεια. Τα συστήματα χορήγησης μέσω του δέρματος έχουν κατηγοριοποιηθεί τρεις γενιές ως εξής: (Ramadon et al., 2021; Alkilani et al., 2022)

### 1. Πρώτη γενιά TDD συστημάτων:

- Αποτελούνται από δοσολογικά σχήματα παθητικής μεταφοράς, όπως διαδερμικά επιθέματα, τζελ, σπρέι και κρέμες.

- Χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση μικρών, λιπόφιλων φαρμάκων.

## 2. Δεύτερη γενιά TDD συστημάτων:

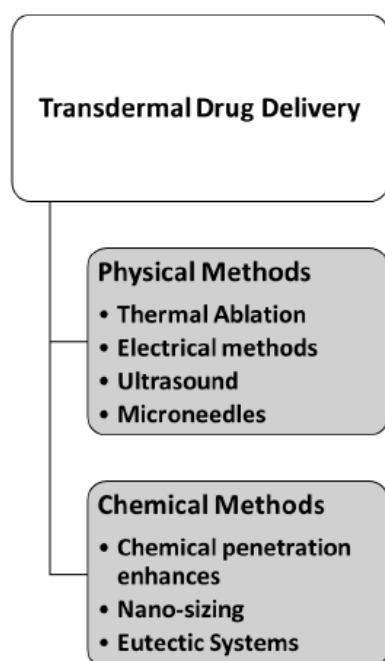
- Περιλαμβάνει δοσολογικές μορφές που χρησιμοποιούν χημικούς ενισχυτές και ιοντοφόρηση.

## 3. Τρίτη γενιά TDD συστημάτων:

- Χαρακτηρίζεται από συστήματα που βασίζονται στη διατάραξη της κεράτινης στιβάδας, για την ενίσχυση της διαπερατότητας, επιτρέποντας τη διείσδυση μεγάλων μακρομορίων διαμέσου του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών.
- Περιλαμβάνει μεθόδους όπως η ηλεκτροδιάχυση και χρήση μικροβελόνων.
- Τείνουν να ανήκουν στις φυσικές μεθόδους

## 4. Τέταρτη γενιά TDD συστημάτων

- Ανήκουν προσεγγίσεις στις οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμό χημικών και φυσικών προσεγγίσεων για την ενίσχυση της διείσδυσης.



Εικόνα 17: Φυσικές και χημικές μέθοδοι ενίσχυσης διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων (Alkilani et al., 2022).

#### 4.5.1 Χημικές Μέθοδοι για Ενίσχυση της Διαδερμικής Παράδοσης Φαρμάκων

Οι χημικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για την ενίσχυση της διαδερμικής παράδοσης φαρμάκων αποσκοπούν στη βελτίωση της διείσδυσης φαρμακευτικών ουσιών διαμέσου της κεράτινης στιβάδας. Οι χημικές μέθοδοι είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις για τη διαδερμική βελτίωση της διαπερατότητας των φαρμάκων, δεδομένου ότι είναι σχετικά προσιτές και εύκολες, ως προς την υλοποίηση, τεχνικές κατά την παραγωγή, ενώ παράλληλα δεν αφαιρούν από τους ασθενείς τη δυνατότητα να αυτοχορηγούν τα φάρμακά τους.

##### 4.5.1.1 Χημικοί Ενισχυτές Διείσδυσης

Η πιο συχνά εξεταζόμενη χημική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την τροποποίηση των ιδιοτήτων φραγμού της κεράτινης στιβάδας είναι η χρήση χημικών ενισχυτών διείσδυσης (Chemical Penetration Enhancers - CPEs). Οι CPEs αποτελούν ουσίες οι οποίες έχουν μελετηθεί ως προς την ικανότητά τους να ενισχύουν τη μεταφορά μορίων-φαρμάκων δια μέσω του δέρματος. Η δράση τους επιτυγχάνεται μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών που εξαρτώνται από τη χημική τους σύνθεση. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διατάραξη της διπλοστιβάδας λιπιδίων, αλληλεπίδρου με πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης και με διακυτταρικές πρωτεΐνες καθώς επίσης και την ενίσχυση της ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας και την επίδραση στην κατανομή των φαρμάκων. Περισσότεροι από 300 CPEs έχουν υποστεί δοκιμές σε διάφορα TDDS για τη διευκόλυνση της διέλευσης των φαρμάκων μέσω της κεράτινης στιβάδας. Ο βέλτιστος ενισχυτής θα πρέπει να είναι μη τοξικός και βιοσυμβατός. Οι CPEs πρέπει να προάγουν τη μεταφορά των φαρμάκων στον οργανισμό, διασφαλίζοντας παράλληλα την πρόληψη της απώλειας των ενδογενών στοιχείων μέσω μονόδρομης ροής. Οι χημικοί ενισχυτές διείσδυσης, που έχουν δοκιμαστεί για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων και ο μηχανισμός δράσης τους παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι CPEs είναι οι αλκοόλες, τα σουλφοξείδια, η αζόνη, οι πυρρολιδόνες, τα αιθέρια έλαια, τα τερπένια, τα λιπαρά οξέα και η ουρία. Οι συνδυασμοί CPEs προσφέρουν τρόπους υπέρβασης των περιορισμών που ενδεχομένως εμφανίζονται με τη μονομερή χρήση χημικών ενισχυτών. Πέραν των θετικών επιδράσεων των συνδυασμών CPEs στα ποσοστά μεταφοράς του φαρμάκου, έχει παρατηρηθεί ότι βελτιώνουν και τη

δραστικότητα, ενώ ενισχύουν και την ασφάλεια των δοσολογικών μορφών που εφαρμόζονται διαδερμικά.

Παρά το γεγονός ότι οι CPEs τείνουν να προκαλούν αυξήσεις έως και δεκαπλάσιες στη διαπερατότητα για ορισμένα φάρμακα, αντιμετωπίζουν σημαντικούς περιορισμούς όταν πρόκειται για υδρόφιλα μακρομόρια όπως η ινσουλίνη και άλλες πρωτεΐνες. Λόγω των προαναφερόμενων περιορισμών, καμία θεραπεία δεν έχει λάβει έγκριση για εμπορική χρήση ως διαθερμικά επιθέματα. Το κύριο μειονέκτημα των CPEs είναι ο ερεθισμός του δέρματος που φαίνεται να προκαλείται (Alkilani et al., 2022).

Πίνακας 7: Χημικοί ενισχυτές διαδερμικής διείσδυσης φαρμάκων και ο μηχανισμός δράσης τους (Alkilani et al., 2022).

Χημικοί ενισχυτές διείσδυσης	Φάρμακα που χρησιμοποιούνται	Μηχανισμός δράσης
Διμεθυλικό Σουλφοξείδιο	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Υδροκορτιζόνη</li> <li>- Τεστοστερόνη</li> <li>- Ναλοξόνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Διαταραχή της λιπιδικής διπλοστιβάδας της SC</li> <li>- Μετουσίωση των πρωτεϊνών της SC</li> <li>- Αλλαγή της μεσοκυττάριας κερατίνης της SC</li> </ul>
Αζόνη (azone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Κετοπροφαΐνη</li> <li>- Φουμαρικό διμεθύλιο</li> <li>- 5-φθοριοουρακίλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Διαταραχή της λιπιδικής διπλοστιβάδας της SC</li> </ul>
Πυρρολιδόνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Κετοπροφαΐνη</li> <li>- Υδροχλωρική λιδοκαΐνη</li> <li>- Βουπρανολόλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Αλλαγή της διακυτταρικής κερατίνης της SC</li> <li>- Αλλαγή των ιδιοτήτων διαλυτότητας της SC</li> </ul>

Πίνακας 7: Συνέχεια.

Χημικοί ενισχυτές διεύθυνσης	Φάρμακα που χρησιμοποιούνται	Μηχανισμός δράσης
Λιπαρά οξέα	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Φλουρβιπροφαίνη</li> <li>- Προπρανολόλη</li> <li>- Θεοφυλλίνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Αλληλεπίδραση με τη λιπιδική διπλοστιβάδα αλλάζοντας τη διάταξή της</li> </ul>
Αλκοόλες	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Υδροχλωρική νοτριπτυλίνη</li> <li>- Θυμοκινόνη</li> <li>- Λιδοκαΐνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Μεταβολή της διαλυτότητας του φαρμάκου στην SC</li> <li>- Αύξηση της κατανομής του φαρμάκου στην SC</li> <li>- Εκχύλιση των λιπιδίων της SC</li> </ul>
Ουρία	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ινδομεθακίνη</li> <li>- Υδροχλωρική βενλαφαξίνη</li> <li>- Μετρονιδαζόλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Διαταραχή της λιπιδικής διπλοστιβάδας της SC</li> <li>- Αύξηση της ενυδάτωσης του SC</li> <li>- Έναρξη κερατολυτικής δράσης</li> </ul>
Τερπένια	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ζιδοβουδίνη</li> <li>- Φουμαρικό διμεθύλιο</li> <li>- Υδροχλωρική ιμιπραμίνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Διαταραχή της λιπιδικής διπλοστιβάδας της SC</li> <li>- Αύξηση της κατανομής του φαρμάκου στην SC</li> </ul>
Επιφανειοδραστικές ουσίες	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Λοραζεπάμη</li> <li>- Φοσκαρνέτη</li> <li>- L-ασκορβικό οξύ</li> <li>- Φουμαρικό διμεθύλιο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Αλλαγή της διαμόρφωσης της μεσοκυττάριας κερατίνης της SC</li> <li>- Αλλαγή των ιδιοτήτων διαλυτότητας της SC</li> <li>- Διαλυτοποίηση των λιπιδίων της SC</li> <li>- Διαταράσσονται τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες της SC</li> </ul>

#### 4.5.1.2 Σφαιρίδια-Κυστίδια

Μία εξαιρετικά ελπιδοφόρα χημική προσέγγιση που έχει αναπτυχθεί και υποβληθεί σε δοκιμές για την ενίσχυση της διαδερμικής διείσδυσης δραστικών ενώσεων είναι η εφαρμογή κυστιδίων, κυρίως σε μέγεθος νανοκλίμακας. Αυτά τα κυστίδια, εκτός από την ικανότητά τους να ενθυλακώνουν τα φάρμακα για αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας, προσφέρουν επίσης τη δυνατότητα θεραπευτικής δράσης με ελεγχόμενο τρόπο. Τα εν λόγω κυστίδια έχουν αποδειχθεί ότι παρατείνουν το χρόνο παραμονής των φαρμάκων στην επιδερμίδα.

Τα κυστίδια είναι ιδιαίτερα οργανωμένα σύνολα που αποτελούνται από μία ή περισσότερες διπλοστιβάδες λιπιδίων. Αυτή η οργάνωση προκύπτει ως αποτέλεσμα της αυτοσυγκρότησης αμφίφιλων στοιχείων παρουσία νερού. Τα κυστίδια αποτελούν συστήματα που μπορούν να βελτιώσουν τη συγκέντρωση των φαρμάκων μειώνοντας παράλληλα την τοξικότητα. Περαιτέρω, προβλήματα όπως η αστάθεια των φαρμάκων, η μη διαλυτότητά και η ταχεία αποικοδόμησή τους, μπορούν συχνά να αντιμετωπιστούν με την ενσωμάτωσή τους σε κυστίδια. Τα κυστίδια μπορούν να φορτώσουν υδρόφιλα, λιπόφιλα και αμφίφιλα φάρμακα. Τα κυστίδια που βασίζονται στα λιπίδια έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί και μελετηθεί ως φορείς για την ενθυλάκωση και τη μεταφορά φαρμάκων, μετά την ανακάλυψη των λιποσωμάτων από τον Alec D. Bangham το 1965. (Alkilani et al., 2022)

#### 4.5.1.3 Νανογαλακτώματα

Τα νανογαλακτώματα (NE) αποτελούν θερμοδυναμικά σταθερές, ισοτροπικά διαυγείς, διασπορές ελαίου και νερού. Αυτά τα νανοσωματίδια σταθεροποιούνται από ένα διεπιφανειακό φιλμ επιφανειοδραστικών και συν-επιφανειοδραστικών ουσιών, με μέγεθος σταγονιδίων που κυμαίνεται μεταξύ 10 και 100 nm. Ανήκουν στην ευρεία κατηγορία των νανοσωματιδίων.

Βάσει της σύνθεσης τους, τα νανογαλακτώματα ταξινομούνται σε τρεις τύπους:

- NE ελαίου σε νερό (O/W): Σε αυτόν τον τύπο, τα σταγονίδια ελαίου είναι διασκορπισμένα σε μια συνεχή υδατική φάση.
- NE νερού σε έλαιο (W/O): Σε αυτόν τον τύπο, τα νανοσωματίδια νερού είναι διασκορπισμένα σε μια συνεχή φάση ελαίου.

- Δι-συνεχείς NE: Σε αυτόν τον τύπο, τα νανοσωματίδια του ελαίου και του νερού διασκορπίζονται μεταξύ τους μέσα στο σύστημα, δηλαδή τα δύο υλικά είναι διασκορπισμένα μεταξύ τους.

Τα νανογαλακτώματα ξεχωρίζουν από άλλα χημικά συστήματα διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων για πολλούς λόγους. Αρχικά, τα NE εξασφαλίζουν στενή επαφή με το δέρμα λόγω της εξαιρετικής διαβροχής τους, του μικρού μεγέθους των σταγονιδίων, και της χαμηλής διεπιφανειακής τους τάσης. Επιπλέον, τα NE προσφέρουν πλειάδα άλλων πλεονεκτημάτων, όπως η υψηλή ικανότητα διαλυτοποίησης και σταθερότητας τους, η μεγάλη διάρκεια ζωής τους, η ευκολία παρασκευής τους, η βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα τους, η μεγαλύτερη απορρόφηση λόγω του μικρού τους μεγέθους, καθώς και η προστασία των φαρμάκων από την αποικοδόμηση.

Τα νανογαλακτώματα (NE) έχουν χρησιμοποιηθεί ως νανοφορείς για την ενίσχυση της διαδερμικής χορήγησης μιας ευρείας γκάμας φαρμάκων, είτε υδρόφιλων είτε υδρόφοβων, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αντικαρκινικά φάρμακα και αντιοξειδωτικά. Φορτωμένα με φάρμακα, τα NE μπορούν είτε να εφαρμοστούν απευθείας στο δέρμα είτε να ενσωματωθούν σε άλλα συστήματα, όπως τζελ, μεμβράνες ή επιθέματα, προκειμένου να ενισχύσουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων. Αυτό βελτιώνει τη διείσδυση και την διαρκή σταθερή απελευθέρωση (Alkilani et al., 2022).

#### 4.5.1.4 Νανοσωματίδια

Η εφαρμογή των νανοσωματιδίων στη φαρμακευτική βιομηχανία αυξάνεται συνεχώς. Το μέγεθός τους, τα καθιστά ιδανικά στο να διαπερνούν τους βιολογικούς φραγμούς και να μεταφέρουν τα φάρμακα στις απαιτούμενες θέσεις-στόχους, βελτιώνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, στην περίπτωση του δέρματος, μόνο λίγα νανοσωματίδια καταφέρνουν να διασχίσουν τον δερματικό φραγμό.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ένα από τα κύρια μειονεκτήματα των χημικών ενισχυτών διείσδυσης είναι η πιθανότητα ερεθισμού και βλάβης του δερματικού φραγμού. Ως αποτέλεσμα, η χρήση των νανοσωματιδίων ως φορέων διανομής φαρμάκων κερδίζει ολοένα το ενδιαφέρον των ερευνητών. Τα νανοσωματίδια μπορούν να μεταφέρουν και να απελευθερώσουν μια ποικιλία θεραπευτικών παραγόντων, όπως μικρά και μεγάλα μόρια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα, με ελεγχόμενο τρόπο. Τα νανοσωματίδια μελετιούνται για να

καταστούν ικανά στην εφαρμογή τους στη διαδερμική χορήγηση εμβολίων, αντι-υπερτασικών φαρμάκων, αντικαρκινικών παραγόντων και πολλών άλλων φαρμάκων (Alkilani et al., 2022).

#### 4.5.2 Φυσικές Μέθοδοι για Ενίσχυση της Διαδερμικής Παράδοσης Φαρμάκων

Η χορήγηση φαρμάκων μέσω του δέρματος αντιμετωπίζει προκλήσεις λόγω των ιδιοτήτων φραγμού του εξωτερικού στρώματος του δέρματος, της κεράτινης στιβάδας. Συγκεκριμένα, οι συμβατικές μέθοδοι που βασίζονται στην παθητική διάχυση των μορίων του φαρμάκου δεν είναι αποτελεσματικές για τη μεταφορά μακρομορίων, όπως πεπτίδια και πρωτεΐνες. Οι περιορισμοί αυτοί δύναται να ξεπεραστούν μέσω φυσικών τεχνικών που τροποποιούν την SC. Αυτές οι τεχνικές χρησιμοποιούν εξωτερική ενέργεια ως κινητήρια δύναμη ή διαταράσσουν φυσικά την SC, επιτρέποντας τη μεταφορά φαρμάκων που παρουσιάζουν διαφορετικές ιδιότητες. Αυτές οι μέθοδοι παρέχουν μεγαλύτερο έλεγχο στη χορήγηση φαρμάκων και έχουν ως αποτέλεσμα τη γρηγορότερη μεταφορά τους στη συστηματική κυκλοφορία. Επιπλέον, οι συσκευές και οι διάφοροι παράμετροι που εμπλέκονται στη διατάραξη της SC μπορούν να προσαρμοστούν στα χαρακτηριστικά του δέρματος του κάθε ατόμου. Τεχνικές όπως η ιοντοφόρηση, οι πίδακες υψηλής ταχύτητας και οι μικροβελόνες έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία (Alkilani et al., 2022).

##### 4.5.2.1 Τεχνικές με ηλεκτρισμό

Οι δύο κύριες τεχνικές διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων με ηλεκτρική υποβοήθηση περιλαμβάνουν την ηλεκτροδιάτρηση (electroporation) και την ιοντοφόρηση. Στην ηλεκτροδιάτρηση πραγματοποιείται εφαρμογή υψηλών εντάσεων ηλεκτρικών ερεθισμάτων (παλμών) στα κύτταρα του δέρματος, δημιουργώντας υδατικούς πόρους και άλλες δομικές ανακατατάξεις στη λιπιδική μεμβράνη, επιτρέποντας τη διάχυση των φαρμάκων διαμέσου του δέρματος. Οι ηλεκτρικοί παλμοί εφαρμόζονται για χιλιοστά του δευτερολέπτου, επιτρέποντας τη διάχυση των φαρμάκων μέσω των πόρων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι παράμετροι του ηλεκτρικού ερεθισμού, όπως η διάρκεια, επηρεάζουν και αυτά τη μεταφορά των φαρμάκων. Παρόλο που η ηλεκτροδιάτρηση θεωρείται ασφαλής για το δέρμα, η πολυπλοκότητα των συσκευών που χρειάζονται για να εφαρμοστεί περιορίζει την εφαρμογή της στους ασθενείς σε σύγκριση με την ιοντοφόρηση.



Η ιοντοφόρηση αποτελεί μια τεχνική που χρησιμοποιεί ηλεκτρικό ρεύμα (συνήθως 0,1-1,0 mA/cm<sup>2</sup>) για την εισαγωγή ιονισμένων και ουδέτερων φαρμάκων στο δέρμα. Οι δύο κύριοι μηχανισμοί που ενισχύουν τη μεταφορά φαρμάκων μέσω του δέρματος με τη μέθοδο της ιοντοφόρησης είναι η ηλεκτρομετανάστευση και η ηλεκτροόσμωση. Η ηλεκτρομετανάστευση αφορά τη μετακίνηση ιόντων μέσω του δέρματος με τη βοήθεια του ηλεκτρικού πεδίου, ενώ η ηλεκτροόσμωση αφορά τη μετακίνηση ουσιών, ροή η οποία προκαλείται από το ηλεκτρικό πεδίο. Οι πρωτεΐνες και τα πεπτίδια θεωρούνται ιδανικοί υποψήφιοι για ιοντοφόρηση, καθώς είναι φορτισμένα σε φυσιολογικό pH ή μπορούν να μεταβάλουν τα φορτία τους με τη μεταβολή του pH (Alkilani et al., 2022).

#### 4.5.2.2 Συσκευές Υψηλής Πίεσης

Οι συσκευές χορήγησης βασισμένες σε υψηλή πίεση-ταχύτητα (jet injectors), αποτελούν μία από τις τεχνικές βελτίωσης της διαδερμικής χορήγησης. Η ανάγκη για παροχή μεγάλων ποσοτήτων θεραπευτικών ουσιών σε υψηλές ταχύτητες οδήγησε στην ανάπτυξη τέτοιων συσκευών- τύπου ένεσης, οι οποίες όμως δεν χρησιμοποιούν βελόνες για να διαπεράσουν οι ουσίες τον δερματικό φραγμό. Αυτές οι συσκευές παράγουν υψηλής ταχύτητας (120-200 m/s) πίδακες είτε σκόνης, είτε υγρών εγχύσεων που τρυπούν το δέρμα και χορηγούν φάρμακα χρησιμοποιώντας ως πηγή ενέργειας συμπιεσμένο αέριο ή ελατήριο. Αν και οι ενέσεις αυτές διαρρηγνύουν το επιδερμικό στρώμα, η τεχνική αυτή έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώδυνη και μη επεμβατική. Η μεγαλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, ιδίως σε περιπτώσεις χρόνιων ασθενειών, και η ελαχιστοποίηση των λοιμώξεων και της μετάδοσης ασθενειών που προκύπτουν από την ακατάλληλη επαναχρησιμοποίηση των βελόνων, είναι θετικά αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν από τη χρήση των εν λόγω ενέσεων. (Alkilani et al., 2022).

#### 4.5.2.3 Μικροβελόνες

Οι μικροβελόνες (MN) έχουν προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον λόγω της ανώδυνης χρήσης τους και της ευκολίας χρήσης τους από τους ασθενείς. Οι MN είναι μικροσκοπικές προεξοχές που διαταράσσουν το ανώτερο στρώμα του δέρματος με μη επεμβατικό τρόπο, δημιουργώντας κανάλια μικρομέτρων με ύψος που κυμαίνεται από 25 έως 2000 μm. Αυτά τα κανάλια επιτρέπουν στα φάρμακα να διαπεράσουν απευθείας στην επιδερμίδα ή στο ανώτερο χόριο. Οι

MN έχουν διευκολύνει τη διαδερμική χορήγηση όχι μόνο φαρμάκων χαμηλού μοριακού βάρους αλλά και υδρόφιλων μορίων, πεπτιδίων και πρωτεϊνών, καλλυντικών, μικροσωματιδίων, ΝΕ, εμβολίων και νανοσωματιδίων. Αν και υπάρχουν πολλά προϊόντα μικροβελόνων στην αγορά που έχουν εγκριθεί κυρίως για καλλυντικές εφαρμογές, δεν υπάρχουν καθόλου προϊόντα μικροβελόνων για διανομή φαρμάκων (Alkilani et al., 2022).

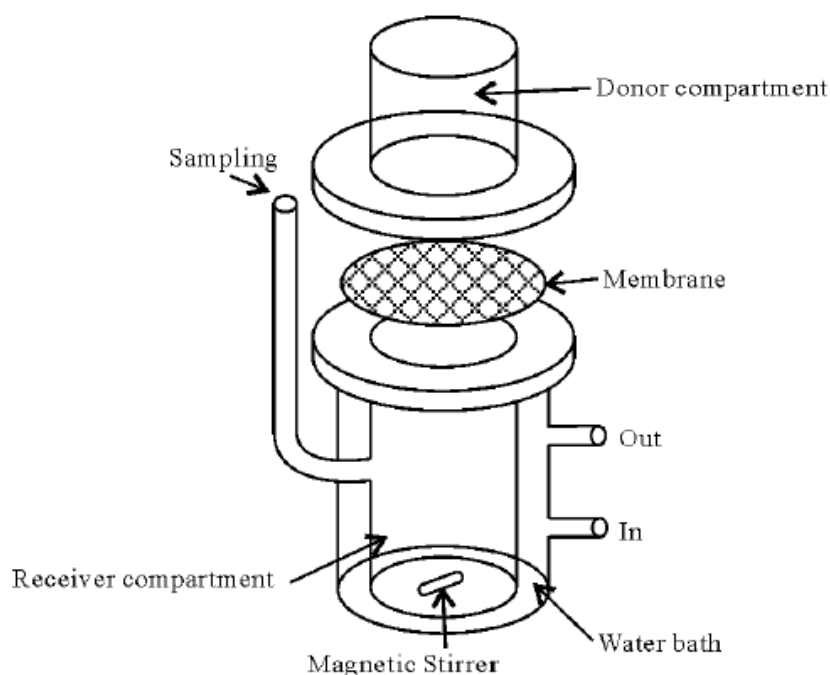
## 5 Βιοσυμβατά Νανοσωματίδια ως Φορείς για τη Διαδερμική Χορήγηση Δραστικών Ενώσεων

### 5.1 Νανογαλακτώματα

Όπως προαναφέρθηκε, τα νανογαλακτώματα αποτελούν συστήματα σε μέγεθος νανοκλίμακας, τα οποία απαρτίζονται από μη αναμειγνυόμενα υγρά, όπως νερό και έλαιο, τα οποία σταθεροποιούνται μέσω ενός μείγματος επιφανειοδραστικών και συν-επιφανειοδραστικών ουσιών. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα νανογαλακτώματα παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων, έχοντας δοκιμαστεί εκτενώς σε ποικίλες εφαρμογές (Πίνακας 8).

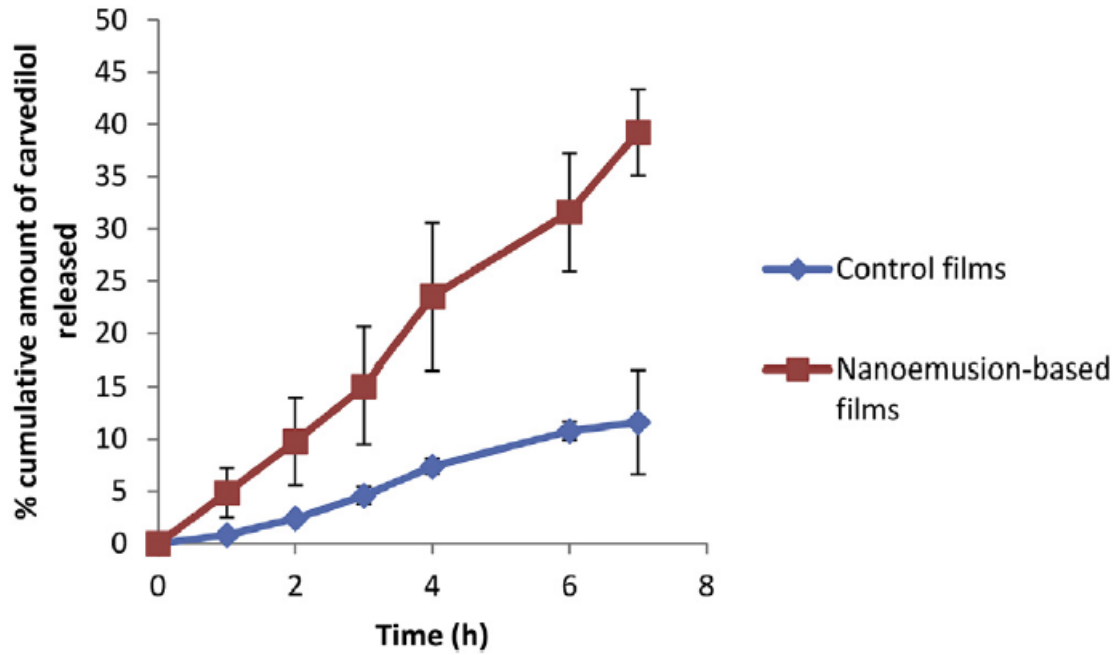
Οι Shaker et al., (2020) πραγματοποίησαν μία *in vivo* μελέτη σε ποντίκια Wistar albino, με στόχο τη διαδερμική χορήγηση της ατορβαστατίνης, φάρμακο που δρα στη μείωση της ολικής χοληστερόλης χρησιμοποιώντας νανογαλακτώματα ως φορέα. Όταν χορηγείται από το στόμα, η ατορβαστατίνη παρουσιάζει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα στη συστηματική κυκλοφορία (30%) λόγω του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν τόσο η από του στόματος όσο και η διαδερμική χορήγηση της ατορβαστατίνης, και πραγματοποιήθηκε σύγκριση των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα. Η πειραματική διαδικασία διήρκεσε 7 ημέρες, με δοσολογία 80 mg/kg από του στόματος και 20 mg διαδερμικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαδερμική χορήγηση της ατορβαστατίνης ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση. Συγκεκριμένα, η μείωση της ολικής χοληστερόλης έφτασε το  $27.2\% \pm 2.6$  με τη διαδερμική χορήγηση, ενώ ήταν  $15.0\% \pm 3.7$  με την από του στόματος χορήγηση. Σε μία άλλη μελέτη, οι Tsai et al. (2014) διερεύνησαν *ex vivo* τη διαδερμική χορήγηση νανογαλακτώματος ως φορέα της υδροχλωρικής ροπινιρόλης, φάρμακο με ντοπαμινεργική δράση, το οποίο χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, χρησιμοποιώντας δείγμα δέρματος από ποντίκια Wistar albino και την τεχνική του Franz diffusion cell (Εικόνα 18). Στη μελέτη διαπερατότητας της, δεν ανιχνεύθηκε φάρμακο στο τελικό χρονικό σημείο του πειράματος (12 ώρες), γεγονός που υποδεικνύει ότι η υδρόφιλη ένωση υδροχλωρικής ροπινιρόλης δυσκολεύεται να μεταφερθεί μέσω του δερματικού φραγμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διείσδυσης της υδροφιλικής ένωσης κατέστη δυνατή με τη χρήση νανογαλακτωμάτων ως φορέα. Ο ρυθμός διείσδυσης της υδρόφιλης ένωσης αυξήθηκε από 0 σε  $63,23 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  σε χρόνο μόλις 3 ώρες.

Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει έναν ελπιδοφόρο ρόλο των νανογαλακτωμάτων στην ενίσχυση της διαπερατότητας υδρόφιλων ενώσεων μέσω του δέρματος.



Εικόνα 18: Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής Franz diffusion cell (Tsai et al., 2014).

Η αύξηση της διαδερμικής διαπερατότητας δραστικών ενώσεων με τη χρήση νανογαλακτωμάτων ως νανοφορέων επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Alkilani et al. (2018). Η ομάδα αυτή ανέπτυξε νανογαλακτώματα ως φορείς της καρβεδιλόλης, φάρμακο που ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης, και μελέτησε την ικανότητα τους να διαπερνούν το φραγμό του δέρματος με τη τεχνική του Franz diffusion cell. Τα αποτελεσματα του έδειξαν ότι η χρήση του νανογαλακτώματος ως φορέα διαδερμικής χορήγησης της καρβεδιλόλης αυξάνει σημαντικά την διαθεσιμότητα της με τη πάροδο του χρόνου (Εικόνα 19).



Εικόνα 19: Το αθροιστικό ποσοστό απελευθέρωσης της καρβεδιλόλης από το κοντρόλ (φάρμακο που δεν είναι εγκλεισμένο σε νανοφορέα) και από το νανογαλάκτωμα, μέσω της μεμβράνης Strat-M®. (Alkiliani et al., 2018)

Πίνακας 8: Νανογαλακτώματα ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

Νανοσωματίδιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
Νανογαλάκτωμα-O/W	Ατορβαστατίνη	Αναστολέας της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταμικού συνενζύμου A (HMG CoA)	Η διαδερμική χορήγηση της ατορβαστατίνης αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματική από χορήγηση μέσω του στόματος στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα.	(Shakera et al., 2020)

Πίνακας 8: Συνέχεια.

Νανοσωματίδιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
Νανογαλάκτωμα-W/O	Υδροχλωρική ροπινιρόλη	Ντοπαμινεργικός αγωνιστής	Το νανογαλάκτωμα επέτρεψε τη διαδερμική διείσδυση της υδροχλωρικής ροπινιρόλης στο δέρμα των ποντικών.	(Tsai et al., 2014)
Νανογαλάκτωμα-O/W	Καρβεδιλόλη	Αγγειοδιασταλτικός μη-εκλεκτικός β-αποκλειστής	Η χρήση του νανογαλακτώματος ως φορέα για τη διαδερμική χορήγηση οδήγησε σε σημαντική αύξηση της διαπερατότητας της καρβεδιλόλης.	(Alkilian i et al., 2018)

## 5.2 Διπλά Φυλλόμορφα Υδροξείδια

Τα φυλλόμορφα διπλά υδροξείδια (LDHs) αποτελούν μια αναδυόμενη κατηγορία ανόργανων νανοϋλικών με δισδιάστατη δομή. Οι ενώσεις αυτές διαθέτουν υψηλό λόγο επιφάνειας προς όγκο, γεγονός που τα καθιστά ικανά να φιλοξενούν μεγάλα μόρια. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα συγκεκριμένα νανοϋλικά φέρουν πολλά πλεονεκτήματα, (Εικόνα 20) και έχουν τη δυνατότητα να αναπτυχθούν σε προηγμένους φορείς φαρμάκων για συστήματα διαδερμικής χορήγησης (Shirin et al., 2021).

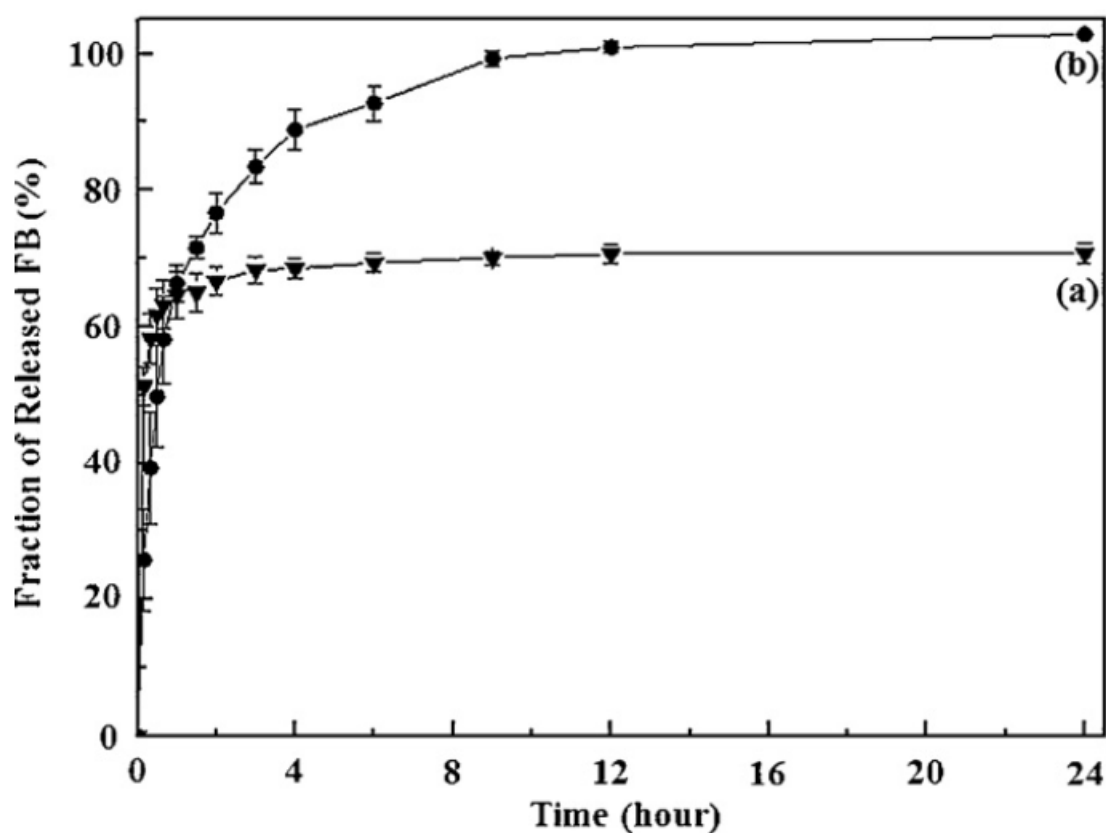


Εικόνα 20: Πλεονεκτήματα των LDHs (Shirin et al., 2021).

Μέχρι σήμερα, η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων με την βοήθεια των LDHs μπορεί να επιτευχθεί με δύο ελάχιστα επεμβατικές προσεγγίσεις: τη χρήση σκευασμάτων τζελ που εφαρμόζονται στον δερματικό ιστό ή μέσω του σχηματισμού μιας συστοιχίας μικροβελονών (Constantino et al., 2023)

Όσον αφορά την πρώτη προσέγγιση, οι Kim et al., (2013) ανέπτυξαν ένα διαδερμικό σύστημα τύπου τζελ αποτελούμενο από Zn<sub>2</sub>A1-LDH ως φορέα του μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φαρμάκου φλουρβιπροφαίνη (FB) και το πολυμερές Eudragit® S-100 το οποίο δοκιμάστηκε σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Μέσω της ανάλυσης περίθλασης ακτινών X (XRD), επιβεβαίωσαν τον εγκλωβισμό του FB στα LDHs και η μελέτη απελευθέρωσης *in vitro* έδειξε τη συμβολή του Eudragit® στην αποδέσμευση του FB από το πολυστρωματικό υλικό συγκριτικά με το σύστημα χωρίς πολυμερές. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης οι *ex vivo* μελέτες. Χρησιμοποιώντας δέρμα από ποντίκια, αποκάλυψαν ότι σε υψηλή συγκέντρωση του πολυμερούς η απελευθέρωση του FB ήταν μεγαλύτερη. Η προσθήκη του πολυμερούς αύξησε κατά 30% τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου, (Εικόνα 21). Συνεπώς, η προσθήκη ενός ενισχυτή

όπως το πολυμερές Eudragit® συμβάλλει στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της διαδερμικής χορήγησης, (Πίνακας 9) (Kim et al., 2013).



Εικόνα 21: *In vitro* προφίλ απελευθέρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος FB-LDH (α) χωρίς Eudragit® S-100 (β) με Eudragit® S-100 (Kim et al., 2013).

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία απουσιάζουν άλλες έρευνες που να εξετάζουν τη χρήση των LDHs ως φορέων δραστικών ενώσεων μέσω διαδερμικής χορήγησης. Αυτοί οι νανοφορείς αποτελούν ένα εμβληματικό ερευνητικό πεδίο της εποχής και προβλέπεται η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών για την εφαρμογή τους μέσω διαδερμικής χορήγησης στο εγγύς μέλλον.



Πίνακας 9: Νανοσωματίδια Φυλλόμορφων Διπλών Υδροξειδίων ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

Νανοσωματίδιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
LDHs	Φλουρβιπροφαίνη	ΜΣΑΦ	Οι νανοφορείς LDH σε συνδυασμό με το πολυμερές Eudragit® αποτελούν μία υποσχόμενη σύνθεση για ελεγχόμενη χορήγηση διαδερμικών φαρμάκων.	(Kim et al., 2013)

### 5.3 Νανοσωματίδια Χρυσού

Τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs), με διάμετρο μικρότερη από 100 nm, είναι εκτενώς μελετημένα και έχουν κατακτήσει έναν εξέχοντα ρόλο στον κόσμο της επιστημονικής έρευνας. Τα AuNPs προσφέρουν μια ευρεία γκάμα ενδιαφερόντων χαρακτηριστικών, όπως άριστη βιοσυμβατότητα, χαμηλή τοξικότητα και δυνατότητα επιφανειακής τροποποίησης. Επιπλέον, είναι εύκολο να συντεθούν, κάτι που τα καθιστά εξαιρετικά δημοφιλή για εφαρμογές στον τομέα της έρευνας. Διάφορες ουσίες, από μικρά μόρια έως μεγάλα βιομόρια, όπως πρωτεΐνες και νουκλεοτίδια, μπορούν να μεταφερθούν στο σημείο - στόχο μέσω σύζευξης με τα AuNPs. Επιπλέον, τα AuNPs έχουν τη δυνατότητα να διεισδύουν αποτελεσματικά μέσα από τα στρώματα του δέρματος, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμα στην ανάπτυξη συστημάτων διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων, (Πίνακας 10) (Singpanna et al., 2023).

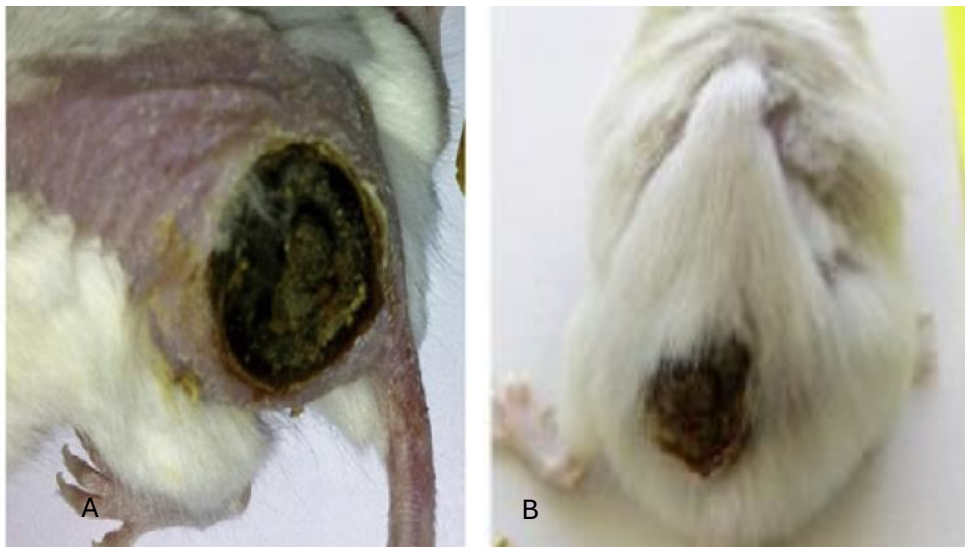
Ενδιαφέρον παράδειγμα αποτελεί η μελέτη φορτισμένων θετικά νανοσωματιδίων χρυσού, τα οποία επικαλύφθηκαν με βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB) και χρησιμοποιήθηκαν για τη μεταφορά του αντικαρκινικού φαρμάκου 5-φθοριουρακίλη (5-FU). Το αντικαρκινικό φάρμακο δεσμεύτηκε στην επιφάνεια των AuNPs μέσω ιοντικών αλληλεπιδράσεων. Τα ex vivo πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε ραχιαίο δέρμα από C57BL/6 ποντίκια και έδειξαν ότι η συγκέντρωση της 5-FU ήταν περίπου διπλάσια όταν χρησιμοποιήθηκαν AuNPs, σε σύγκριση με την ελεύθερη μορφή του φαρμάκου. Οι συγκεντρώσεις που δοκιμάστηκαν ήταν και στις δύο περιπτώσεις 10mg, ελεύθερο και εγκλωβισμένο φάρμακο. Τέλος, τα AuNPs με 5-FU ενίσχυσαν την αντικαρκινική δράση του

φαρμάκου σε ποντίκια με καρκίνο του δέρματος (Safwat et al., 2018). Η ενίσχυση της διαπερατότητας της πρωτεΐνης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), με τη χρήση ομοιοπολικής σύνδεσης με PEGylated AuNPs έχει επίσης ερευνηθεί. Οι πειραματικές διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν *in vivo* σε ξυρισμένο ραχιαίο δέρμα μωών (BALB/c mice), το οποίο εν συνεχεία αφαιρέθηκε για περαιτέρω μελέτη. Με την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας, έδειξαν ότι οι AuNPs ως φορείς του VEGF μπορούν να διαπεράσουν την επιδερμίδα και να φτάσουν στο υποδόριο στρώμα. Σε επόμενα πειράματα, η τοπική εφαρμογή για 7 ημέρες των PEGylated-AuNP ως φορείς του VEGF προκάλεσε ανάπτυξη των αγγείων στα ποντίκια, η οποία ήταν υψηλότερη περίπου κατά τρεις φορές από αυτήν που προκαλεί ο VEGF μη συνδεδεμένος σε νανοσωματίδια χρυσού. Πρέπει να τονιστεί ότι ο VEGF σε σχέση με το control δεν φάνηκε να προκαλεί στατιστικά σημαντική αύξηση της ανάπτυξης των αγγείων (Chen et al., 2017).

Σε μια διαφορετική προσέγγιση από την προηγούμενη, οι Nose et al., (2012) κατασκεύασαν ένα σύμπλεγμα νανοράβδων χρυσού (AuNRs) για τη διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης (έμπλαστρο) στη συστηματική κυκλοφορία ποντικών, με τη βοήθεια ακτινοβολίας εγγύς υπερέυθρου (near-infrared (NIR) light irradiation). Έγινε σύγκριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα διαβητικών ποντικών μετά από υποδόρια έγχυση ελεύθερης ινσουλίνης και διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης εγκλωβισμένης στα νανοσωματίδια υποβοηθούμενη από ακτινοβολία. Η πειραματική διαδικασία διήρκεσε 10 ώρες και τα επίπεδα γλυκόζης μετριούνταν ανά 2 ώρες. Στην περίπτωση της υποδόριας έγχυσης της ελεύθερης ινσουλίνης, η γλυκόζη στο αίμα μειώθηκε σημαντικά στις δύο ώρες στο  $22.0\% \pm 3.3\%$ , ωστόσο στη συνέχεια, στις 4 ώρες αυξήθηκε στο  $92.0\% \pm 4.2\%$ . Έπειτα παρέμεινε φαινομενικά σταθερή περίπου στο 70%. Στην περίπτωση της διαδερμικής χορήγησης, η μείωση των επιπέδων γλυκόζης ήταν σταδιακή και στατιστικά σημαντική μετά τις 6 ώρες. Στις 6, 8 και 10 ώρες, το ποσοστό της γλυκόζης στο αίμα ήταν  $37,0\% \pm 9,1\%$ ,  $23,0\% \pm 4,4\%$  και  $15.0\% \pm 2.9\%$ , αντίστοιχα. Η διαδερμική χορήγηση κράτησε τα επίπεδα της γλυκόζης χαμηλότερα σε σχέση με την υποδόρια. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι το διαδερμικό έμπλαστρο έφερε υψηλότερη συγκέντρωση ινσουλίνης. Σε μια δεύτερη μελέτη με νανοράβδους χρυσού, στόχος ήταν η διαδερμική χορήγηση της αλβουμίνης, κύριας πρωτεΐνης του πλάσματος σε ποντίκια, επίσης με βοήθεια της NIR. Η επαγωγή αντισωμάτων σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοράβδους, οι οποίοι περιείχαν αλβουμίνη και υποβλήθηκαν σε NIR, ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με νανοράβδους που περιείχαν αλβουμίνη χωρίς την ακτινοβολία NIR. Συγκεκριμένα, η επαγωγή αντισωμάτων

ήταν 2,4 φορές υψηλότερη με την προσθήκη της ακτινοβολίας NIR. Επιπλέον, η επαγωγή αντισωμάτων σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την πρωτεΐνη αλβουμίνη χωρίς να είναι ενσωματωμένη σε νανοράβδους ήταν σημαντικά χαμηλότερη - κατά 5 φορές - από αυτή σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοράβδους που περιείχαν αλβουμίνη και ακτινοβολία NIR. (Pissuwan et al., 2011).

Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και έχουν εξελιχθεί σημαντικά, καθιστώντας τα ανεκτίμητα εργαλεία στη θεραπεία ποικίλων παθήσεων, κυρίως του καρκίνου. Λειτουργώντας πλέον και ως φορείς, μπορούν να μεταφέρουν διάφορες ενώσεις, όπως γονίδια ή φάρμακα, προς θεραπευτική χρήση. Αυτή η προσέγγιση αποδεικνύεται ιδιαίτερα αποτελεσματική στην καταπολέμηση του καρκίνου, επιτυγχάνοντας πολυλειτουργική αντικαρκινική θεραπεία και συνεργατικά αποτελέσματα. Η μελέτη των Preet et al., (2019) αποτελεί επιστημονική επιβεβαίωση των προαναφερθέντων. Η εν λόγω έρευνα εξέτασε την αποτελεσματικότητα πολλαπλών συζεύξεων στα νανοσωματίδια χρυσού για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος σε πειραματόζωα. Τα AuNPs εμπλουτίστηκαν με νισίνη (nisin) και δοξορουβικίνη (Dox), επιτυγχάνοντας ενισχυμένη αντικαρκινική δράση έναντι του καρκίνου του δέρματος *in vivo*, (Εικόνα 22). Η υπό εξέταση έρευνα υποστηρίζει ότι η νισίνη αλληλεπιδρά με τη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων, προκαλώντας σχηματισμό πόρων και αυξημένη απορρόφηση των nisin-Dox-AuNPs από τα καρκινικά κύτταρα. Ως αποτέλεσμα, τα Dox-AuNPs απελευθερώθηκαν στα καρκινικά κύτταρα, αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA και άλλων κυτταρικών δραστηριοτήτων.



Εικόνα 22: Αντιπροσωπευτικές εικόνες της μορφολογικής εμφάνισης των δερματικών όγκων των ποντικών (A) του μάρτυρα όγκου-control (B) μετά από θεραπεία με nisin-Dox-AuNPs για 7 εβδομάδες (Preet et al., 2019).

Δεδομένου ότι τα νανοσωματίδια χρυσού είναι πολλά υποσχόμενα, η εφαρμογή τους έχει επεκταθεί και σε κλινικές εφαρμογές. Για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων, τα εξαιρετικά μικρά AuNPs (<5 nm) προτάθηκαν πρόσφατα ως φορείς χορήγησης του ανθρώπινου πεπτιδίου προϊνσουλίνης (C19-A3) ως ανοσοθεραπεία στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (T1DM). Το σύμπλοκο AuNPs-C19-A3 χορηγήθηκε διαδερμικά μέσω μικροβελόνων. Η αξιολόγηση της ασφάλειας του (κλινική δοκιμή φάσης I - (NCT02837094)) πραγματοποιήθηκε το 2016. Η διαδερμική χορήγηση του συμπλόκου AuNPs-C19-A3 φάνηκε να είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς με T1DM. Μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε συστηματική κατακράτηση των AuNPs. Οι απαιτήσεις των περισσότερων συμμετεχόντων σε ινσουλίνη παρέμειναν χαμηλές καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και τα επίπεδα γλυκόζης διατηρούνταν εντός του αναμενόμενου εύρους. Για να αξιολογηθούν περαιτέρω τα κλινικά οφέλη των AuNPs, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων κλινικών μελετών (Singpanna et al., 2023).

*Πίνακας 10: Νανοσωματίδια Χρυσού ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.*

<b>Νανοσωματίδιο</b>	<b>Ένωση</b>	<b>Δράση</b>	<b>Αποτέλεσμα</b>	<b>Βιβλιογραφία</b>
AugNps-CTAB	5-φθοριουρακίλη	Αντινεοπλασματικό	2x διείσδυση στο δέρμα σε σύγκριση με την ελεύθερη μορφή του φαρμάκου. Ενίσχυση αντικαρκινική δράσης σε ποντίκια με καρκίνο του δέρματος.	(Safwat et al., 2018)
PEGylated AuNPs	VEGF	Πρωτεΐνη-αγγειογενετικός/αυξητικός παράγοντας	PEGylated-AuNP ως φορείς του VEGF προκάλεσαν ανάπτυξη των αγγείων στα ποντίκια	(Chen et al., 2017)
Νανοράβδοι χρυσού (Gold Nanorods-GNR)	Ινσουλίνη	Αντιδιαβητικό	Η διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης εγκλωβισμένης στα νανοσωματίδια κράτησε τα επίπεδα της γλυκόζης χαμηλότερα σε σχέση με την υποδόρια.	(Nose et al., 2012)

Πίνακας 10: Συνέχεια.

Νανοσωματίδιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
Νανοράβδοι χρυσού (Gold Nanorods-GNR)	Αλβουμίνη	Υποκατάστατο πλάσματος	Η επαγωγή αντισωμάτων σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την πρωτεΐνη αλβουμίνη χωρίς να είναι ενσωματωμένη σε νανοράβδους ήταν κατά 5 φορές χαμηλότερη.	(Pissuwan et al., 2011)
Νανοσωματίδια χρυσού	1. Δοξορουβίνη 2. Νισίνη	1. Αντινεοπλασματικό 2. Αντιβακτηριακό πεπτίδιο	Παρατηρήθηκε ενισχυμένη αντικαρκινική δράση έναντι του καρκίνου του δέρματος <i>in vivo</i> .	(Preet et al., 2019)

#### 5.4 Λιποσώματα

Η επιτυχής χρήση των λιπιδικών νανοσυστημάτων ως διαδερμικών φορέων έχει παρατηρηθεί σε μια ποικιλία φαρμάκων, (Πίνακας 11).

Οι Jain, Tiwary και Jain (2006) χρησιμοποίησαν λιποσώματα για τη βελτίωση της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας και τη ελεγχόμενη απελευθέρωση της ζιδοβουδίνης, ενός αντιικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται κυρίως έναντι του ιού της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV- human immunodeficiency virus). Η μελέτη τους, επιδίωξε να αξιολογήσει τη διαδερμική οδό ως εναλλακτική της χορήγησης από το στόμα. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι τα λιποσώματα βελτίωσαν τη διαδερμική ροή του φαρμάκου. Ο λιποσωμικός νανοφορέας παρουσίασε διαδερμική ροή του φαρμάκου  $98,8 \pm 5,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  στο δέρμα αρουραίου σε σύγκριση με  $5,72 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  για το ελεύθερο φάρμακο. Οι Altamimi et al., (2021) χρησιμοποίησαν λιποσώματα με σκοπό την ενίσχυση της διαδερμικής χορήγησης της

λουτεολίνης για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Τα πειράματα *ex vivo* σε δέρμα ποντικού, με τη χρήση της τεχνικής του Franz diffusion cell, έδειξαν ότι τα λιποσώματα λειτούργησαν ως φορείς του φαρμάκου, και επέτρεψαν σημαντικά υψηλότερη διαπερατότητα στο φάρμακο σε σύγκριση με τη χορήγηση του φαρμάκου μη εγκλωβισμένου σε λιποσώματα. Η ερευνητική ομάδα των Foldvari et al., (1999) αξιολόγησε τη δυνατότητα χορήγησης της ιντερφερόνης-α (IFNα), ενός αντιικού παράγοντα που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, σε ανθρώπινο δέρμα χρησιμοποιώντας λιποσώματα. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι η ενθυλάκωση της ιντερφερόνης στα λιποσωμάτων αύξησε τη διαδερμική διαπερατότητα της κατά περίπου δύο φορές .

Πίνακας II: Λιποσώματα ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

Νανοδοσμοσώματιδ ιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογρ αφία
Λιποσώματα	Ζιδοβουδίν η	Αντιικό - Έναντι του HIV	Ο λιποσωμικός νανοφορέας παρουσίασε X20 αυξημένη διαδερμική ροή του φαρμάκου συγκριτικά με το ελεύθερο φάρμακο.	(Jain, Tiwary και Jain 2006)
Λιποσώματα	Λουτεολίνη	Αντιοξειδωτικ ό	Παρατηρήθηκε αυξημένη διαπερατότητα της λουτεολίνης όταν εγκλωβίστηκε σε λιποσώματα σε σύγκριση με την ελεύθερη μορφή της.	(Altami mi et al., 2021)
Λιποσώματα	Ίντερφερόν η-α	Αντιικός παράγοντα	Η ενθυλάκωση της ιντερφερόνης στα λιποσωμάτων αύξησε X2 τη διαδερμική διαπερατότητα της.	(Foldvari et al., 1999)

## 5.5 Νιωσώματα

Τα νιωσώματα περιγράφονται ως κυστίδια που σχηματίζονται λόγω αυτοσυγκρότησης ενός ή περισσότερων μη ιοντικών επιφανειοδραστικών ουσιών ή/και λιπιδίων. Είναι μη τοξικά, μη ανοσογόνα και έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στην αύξηση της διαδερμικής διείσδυσης μιας

ποικιλίας φαρμάκων, (Πίνακας 12). Η ενίσχυση της διαδερμικής διείσδυσης από νιοσωμάτων αποδίδεται στην επίδραση που έχουν οι επιφανειοδραστικές ουσίες των νιοσωμάτων στα διακυτταρικά λιπίδια της κεράτινης στιβάδας (Ashtikar, Nagarsekar and Fahr, 2016).

Οι Manosroi et al., (2010) εγκλώβισαν ένα πλασμίδιο που περιέχει το γονίδιο για την τυροσινάση, ένα ένζυμο που παίζει βασικό ρόλο στη σύνθεση μελανίνης (pMEL34), με απώτερο σκοπό την αντιμετώπιση της λεύκης, σε ελαστικά κατιονικά νιοσώματα. Η διαδερμική απορρόφηση μέσω του δέρματος διερευνήθηκε με τη χρήση της τεχνικής Franz diffusion cell σε δέρμα αρουραίων, για 6 ώρες. Το ελεύθερο πλασμίδιο δεν κατάφερε να διαπεράσει τις στιβάδες του δέρματος σε αντίθεση με το εγκλωβισμένο ( $5.902 \pm 1.55 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ).

Πίνακας 12: Νιοσώματα ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

Νανοσωματίδιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
Νιοσώματα	pMEL34	Κλωνοποίηση γονιδίων	Το ελεύθερο πλασμίδιο δεν κατάφερε να διαπεράσει τις στιβάδες του δέρματος σε αντίθεση με το εγκλωβισμένο.	(Manosroi et al., 2010)

## 5.6 Τρανσφεροσώματα

Ο όρος «τρανσφεροσώματα» προέρχεται από τον συνδυασμό λατινικών και ελληνικών λέξεων, που σημαίνει "μεταφέρω το σώμα". Σήμερα, η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων με τη χρήση τρανσφεροσωμάτων έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον στην ερευνητική κοινότητα. Τα τρανσφεροσώματα αποτελούν έναν πολλά υποσχόμενο φορέα χορήγησης φαρμάκων για διαδερμική θεραπεία, καθώς είναι ικανά να μεταφέρουν μεγάλες ποσότητες δραστικών ενώσεων στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Με τη δημιουργία μιας "ωσμωτικής βαθμίδας", τα τρανσφεροσώματα διεισδύουν στην κεράτινη στιβάδα μέσω της ενδοκυτταρικής ή διακυτταρικής οδού. Αυτοί οι φορείς ενθυλακώνουν τόσο υδρόφοβα όσο και υδρόφιλα μόρια, γεγονός που προσφέρει το πλεονέκτημα της ταυτόχρονης παράδοσης πολλαπλών φαρμάκων στη συστηματική κυκλοφορία (Matharoo, Mohd and Michniak-Kohn 2024).

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι εφαρμογές των μεταφοροσωμάτων στην διαδερμική χορήγηση φαρμάκων έχουν μελετηθεί εκτενώς. Ορισμένες από αυτές τις εφαρμογές θα περιγράψουν στην συνέχεια, (Πίνακας 13).

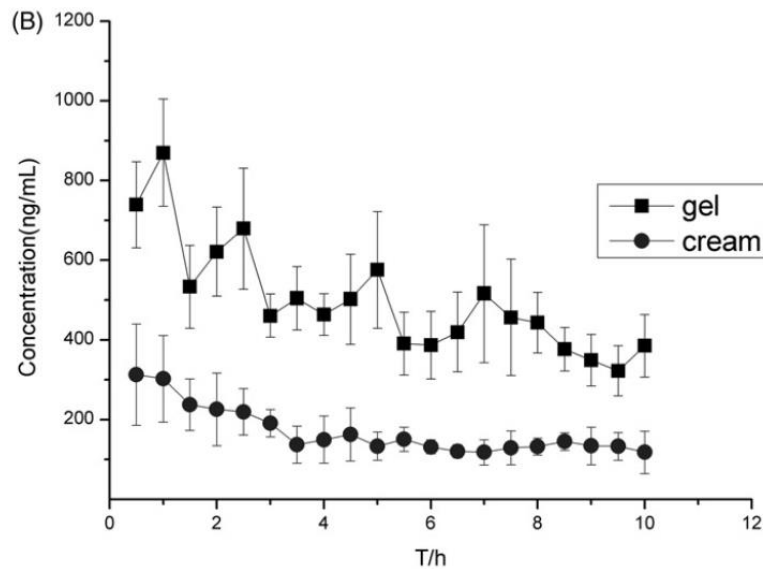
Οι Ghanbarzadeh και Arami (2013) ανέπτυξαν ένα διαδερμικό τζελ με μεταφοροσώματα ως φορείς για τη νατριούχο δικλοφενάκη. Το μέγεθος των κυστιδίων εκτιμήθηκε περίπου στα 145 nm και η αποτελεσματικότητα εγκλωβισμού στο 46,73%. Η μελέτη τους πραγματοποιήθηκε σε δέρμα ποντικών. Η αξιολόγηση της διαπερατότητας και της ροής του φαρμάκου που ήταν εγκλωβισμένο σε μεταφοροσώματα αποκάλυψε τη δυνατότητα αυτού του διαδερμικού σκευάσματος, του τζελ με μεταφοροσώματα δικλοφενάκης, να αντικαταστήσει τα συμβατικά φάρμακα που χορηγούνται είτε από το στόμα είτε τοπικά.

Οι Sundralingam et al. (2020) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα των μεταφοροσωμάτων για τη διαδερμική χορήγηση της 4-υδροξυ-ταμοξιφαίνης (4-OH tamoxifen) στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η ταμοξιφαίνη, γνωστή για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού, έχει περιορισμένη αποδοχή όταν χορηγείται από το στόμα λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε *in vivo* σε μύες BALB/c. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε έγχυση κυττάρων 4T1 (breast cancer cell line), καρκινικών κυττάρων μαστού για την πρόκληση καρκίνου του μαστού, ακολουθούμενη από 18 ημέρες χορηγούμενης ταμοξιφαίνης. Η συγκέντρωση της ταμοξιφαίνης στην υποομάδα με διαδερμική χορήγηση ήταν 100 μg (1 mg/mL/day), ενώ στην υποομάδα που χορηγούσε από το στόμα ήταν 120 μg (0.6 mg/kg). Με τη μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι το σκεύασμα με τα μεταφοροσώματα, το οποίο χορηγήθηκε διαδερμικά σε ποντίκια, δεν προκάλεσε ερεθισμό του δέρματος. Επιπλέον, το σκεύασμα αυτό παρουσίασε εντυπωσιακά αποτελέσματα στη μείωση του μεγέθους των κακοήθων όγκων. Η νέκρωση των νεοπλασματικών κυττάρων υποδήλωσε ότι τα μεταφοροσώματα ως φορείς του φαρμάκου ήταν εξίσου αποτελεσματικά με την από του στόματος χορηγούμενη ταμοξιφαίνη. Ωστόσο, τα μεταφοροσωμικά σκευάσματα οδήγησαν σε σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση της 4-υδροξυ-ταμοξιφαίνης στο πλάσμα ( $32,45 \pm 0,48$  ng/ml) σε σύγκριση με την από του στόματος χορηγούμενη 4-υδροξυ-ταμοξιφαίνη ( $634,42 \pm 7,54$  ng/ml).

Μία άλλη ομάδα σχεδίασε μεταφοροσώματα με υδροχλωρική τερμπιναφίνη, ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο, για να δοκιμαστούν διαδερμικά. Το μέγεθος των σωματιδίων βρέθηκε να είναι περίπου 69 nm με αποτελεσματικότητα εγκλωβισμού 95%. Ο ρυθμός απορρόφησης της υδροχλωρικής τερμπιναφίνης, εγκλωβισμένης σε μεταφοροσώματα σε



μορφή τζελ, ήταν σημαντικά υψηλότερος από αυτόν της εμπορικής κρέμας (τερμπιναφίνη μη εγκλωβισμένη σε τρανσφεροσώματα), τόσο στις διαδερμικές δοκιμές *in vitro* όσο και στις μελέτες *in vivo*. Στην Εικόνα 23, παρουσιάζεται συγκριτικά η συγκέντρωση του φαρμάκου από το εμπορικό σκεύασμα κρέμας και από το τζελ με τα τρανσφεροσώματα, τα οποία χορηγήθηκαν διαδερμικά σε ποντίκια, σε διάφορες χρονικές στιγμές. Παρουσιάζονται οι μεταβολές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο χρόνο, επιτρέποντας την άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δύο σκευασμάτων (Yang et al., 2015).



Εικόνα 23: Στο παραπάνω διάγραμμα παρουσιάζονται οι καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου από το τζελ με τα τρανσφεροσώματα και από την εμπορική κρέμα Lamisil, οι οποίες μελετήθηκαν *in vivo* (Yang et al., 2015)

Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη για την πολύ θετική δράση των τρανσφεροσωμάτων ως φορείς για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων είναι και η μελέτη των Wu et al. (2019). Στη μελέτη αυτή, διαμόρφωσαν σκεύασμα τρανσφεροσωμάτων με ρεσβερατρόλη, μια πολυφαινόλη που, λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιφλεγμονώδες, αντιοξειδωτικό, αντιαλλεργικό και αντικαρκινικός παράγοντας. Κατά τη διάρκεια της ανάλυσης διαδερμικής με την τεχνική Franz diffusion cells, μετά από 6 ώρες, η συγκέντρωση του φαρμάκου που ήταν εγκλωβισμένο στα τρανσφεροσώματα αυξήθηκε έως και 27,59% σε σχέση με την ελεύθερη μορφή του.

Πίνακας 13: Τρανσφεροσώματα ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

Νανοδοσολογία	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
Τρανσφεροσώματα	Νατριούχος δικλοφενάκη	ΜΣΑΦ	Το διαδερμικό τζελ με τρανσφεροσώματα ως φορείς της νατριούχου δικλοφενάκης έχει τη δυνατότητα να αντικαταστήσει τα συμβατικά σκευάσματα που χορηγούνται από του στόματος ή τοπικά.	(Ghanbarzadeh and Arami, 2013)
Τρανσφεροσώματα	4-υδροξυ-ταμοξιφαίνη (4-OHT)	Αντικαρκινικό	Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός νέκρωσης στις τομές όγκου των ζώων που έλαβαν διαδερμικά χορηγούμενη 4-OHT, συγκριτικά με την από του στόματος χορηγούμενη 4-OHT.	(Sundrali ngam et al., 2020)
Τρανσφεροσώματα	Υδροχλωρικής τερμπιναφίνης	Αντιμυκητιασικό	Ο ρυθμός απορρόφησης της υδροχλωρικής τερμπιναφίνης, εγκλωβισμένης σε τρανσφεροσώματα, ήταν σημαντικά υψηλότερος από εκείνον της εμπορικής κρέμας.	(Yang et al., 2015)
Τρανσφεροσώματα	Ρεσβερατρόλη	Αντιοξειδωτικό	Μετά από 6 ώρες, η συσσώρευση του φαρμάκου που ήταν	(Wu et al., 2019)

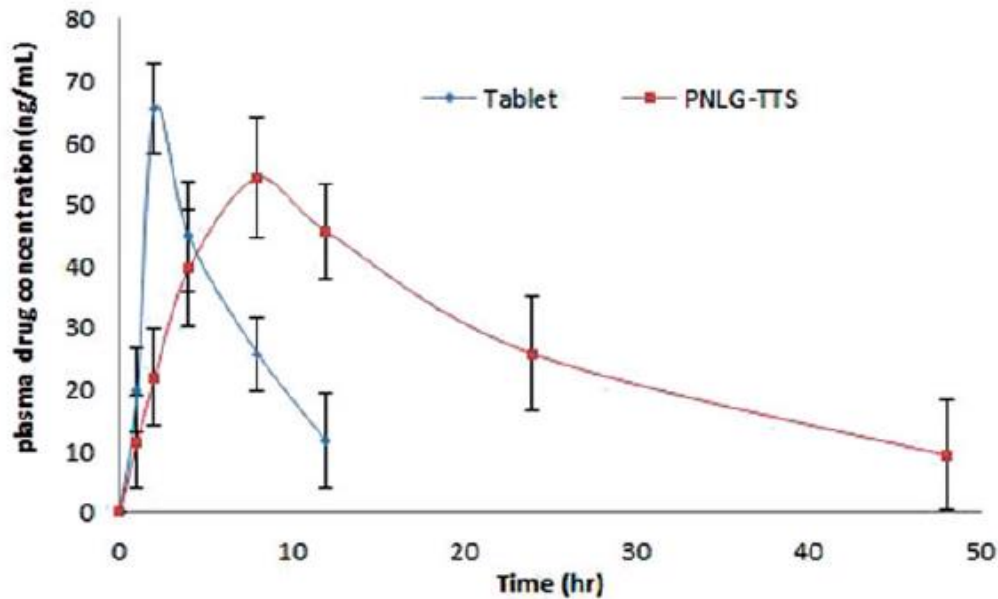
			εγκλωβισμένο στα τρανσφεροσώματα αυξήθηκε κατά 27,59% σε σχέση με την ελεύθερη μορφή του.	
--	--	--	---	--

### 5.7 Νανοσωματίδια Στερεών Λιπιδίων και Νανοδομημένοι Λιπιδικοί Φορείς

Τα νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων (SLNs- Solid Lipid Nanoparticles ) έχουν σχεδιαστεί ως υποκατάστατα των λιποσωμάτων, με τη δομή τους να αποτελείται από ένα μείγμα στερεών λιπιδίων, σταθεροποιημένων από επιφανειοδραστικές ουσίες σε υδατικό μέσο, και με μέγεθος που κυμαίνεται από 40 έως 1000 nm. Η αντικατάσταση του 30% της μάζας των στερεών λιπιδίων με λιπίδια με ακόρεστα λιπαρά οξέα οδηγεί στην παραγωγή μίας παραλλαγής των SLNs, γνωστών ως νανοδομημένοι λιπιδικοί φορείς (NLCs- Nanostructured Lipid Carriers). Το κυριότερο πλεονέκτημα των NLCs έναντι των SLNs είναι η αποφυγή της αποβολής του φαρμάκου λόγω κρυσταλλώσεως των λιπιδίων. Τόσο τα SLNs όσο και τα NLCs διαθέτουν εξαιρετικά χαρακτηριστικά, όπως βιοσυμβατότητα, χαμηλή τοξικότητα, προστασία των φαρμάκων από την οξείδωση, χημική σταθερότητα και υψηλή ικανότητα φόρτωσης φαρμάκου. Ως εκ τούτου, μπορούν να εφαρμοστούν σε καλλυντικά και φαρμακευτικά σκευάσματα. Επιπλέον, τα βασικά πλεονεκτήματα αυτών των νανοσωματιδίων αφορούν το μέγεθός τους, καθώς τα SLNs και τα NLCs μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα του φαρμάκου που διεισδύει στο δέρμα (Stanisic et al., 2018). Ακολούθως, θα γίνει αναφορά σε μελέτες στις οποίες έγινε διερεύνηση της χρήσης των αναφερόμενων νανοσωματιδίων ως φορέων δραστικών ενώσεων για διαδερμική χορήγηση, (Πίνακας 14). Επιπροσθέτως, θα παρουσιαστεί συνοπτικά πίνακας με μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τα SLNs/NLCs ως φορείς για την ενίσχυση της διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων στον Πίνακα 15.

Οι Lin και Duh (2016) ανέπτυξαν NLCs φορτωμένους με λανσοπραζόλη για διαδερμική χορήγηση, με στόχο την αναστολή σχηματισμού γαστρικού οξέος. Οι NLCs είχαν μέγεθος μεταξύ 90 και 210 nm, ήταν ισχυρά αρνητικά φορτισμένα και ενσωματώθηκαν σε. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε *in vivo* σε αρουραίους Wistar, με τρεις υποομάδες πειραματοζώων: α) Ενδοφλέβια έγχυση (3 mg/kg), β) Διαδερμική χορήγηση με συγκέντρωση φαρμάκου 25 mg/kg, και γ) Διαδερμική χορήγηση με συγκέντρωση φαρμάκου 100 mg/kg. Οι μελέτες συστηματικής απορρόφησης του φαρμάκου έδειξαν ότι η διάχυση του φαρμάκου με διαδερμική χορήγηση ήταν πολύ πιο αργή σε σύγκριση με την ενδοφλέβια έγχυση, ενώ η συστηματική συγκέντρωση

της λανσοπραζόλης παρέμεινε υψηλή για 24 ώρες μετά τη διαδερμική χορήγηση. Αν και η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) ήταν σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με την ενδοφλέβια έγχυση, το φάρμακο δεν απορροφήθηκε αμέσως μέσω του δέρματος, αλλά συσσωρεύτηκε στο δέρμα και διαπεραιώθηκε σταδιακά στην κυκλοφορία του αίματος, διατηρώντας σταθερή συγκέντρωση με την πάροδο του χρόνου. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε ερεθισμός του δέρματος μετά τη διαδερμική χορήγηση. Ομοίως, οι Alam et al., (2014) παρασκεύασαν NLCs φορτωμένους όμως με έναν υπογλυκαιμικό παράγοντα, τη πιογλιταζόνη, με το μέγεθος των σωματιδίων να κυμαίνεται από 81 έως 182 nm. Η φαρμακοκινητική αξιολόγηση του διαδερμικού σκευάσματος με βάση τους NLC σε πειράματα *in vivo* σε αρουραίους συγκρίθηκε με το εμπορικό δισκίο πιογλιταζόνης που λαμβάνεται από το στόμα. Παρατηρήθηκε ότι η απορρόφηση του φαρμάκου από το διαδερμικό σκεύασμα ήταν πολύ πιο αργή και το φάρμακο διατηρήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα στη συστηματική κυκλοφορία σε σύγκριση με το δισκίο που λήφθηκε από το στόμα, (Εικόνα 24). Συνολικά, ο βαθμός συστηματικής απορρόφησης του φαρμάκου από το διαδερμικό σκεύασμα ήταν επίσης, σημαντικά υψηλότερος, πιθανόν λόγω της αποφυγής του φαινομένου πρώτης διέλευσης. Ταυτόχρονα, το διαδερμικό σκεύασμα επέδειξε μεγαλύτερη αντιδιαβητική δράση σε σύγκριση με το εμπορικό δισκίο που λαμβάνεται από το στόμα, σε διαβητικούς αρουραίους. Το επίπεδο σακχάρου στο αίμα (BSL - blood sugar level) ελέγχθηκε σε διάφορα χρονικά διαστήματα για να εξεταστεί η επίδραση της θεραπείας στην αύξηση του BSL των διαβητικών αρουραίων. Παρατηρήθηκε ιδιαίτερα σημαντική μείωση του BSL με τη διαδερμική χορήγηση πιογλιταζόνης, εγκλωβισμένης σε NLC (PNLG-TTS), σε σύγκριση με τους αρουραίους που λάμβαναν δισκία. Η χαμηλότερη BSL που επιτεύχθηκε από την ομάδα που λάμβανε δισκία ήταν 108,87 mg% στις 6 ώρες, ενώ το σκεύασμα PNLG-TTS είχε καλύτερη απόδοση, οδηγώντας σε σημαντική μείωση του BSL έως 101,87 mg% για 24 ώρες. Μετά από 24 ώρες, το BSL της ομάδας που υποβλήθηκε σε θεραπεία με PNLG-TTS παρέμεινε ακόμα κάτω από το υπεργλυκαιμικό επίπεδο, ενώ στις άλλες ομάδες το BSL επανήλθε σε διαβητικά επίπεδα. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η διαδερμική χορήγηση πιογλιταζόνης σε NLC είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σε σύγκριση με τη χορήγηση μέσω δισκίων, παρέχοντας μια σταθερότερη και μακροχρόνια μείωση του BSL.



Εικόνα 24: Συγκριτικό φαρμακοκινητικό διάγραμμα της πιογλιταζόνης-NLC (PNGL-TTS) σε σύγκριση με το εμπορικά διαθέσιμο δισκίο σε αρουραίους (Alam et al., 2014).

Η έρευνα των Mendes et al., (2019) εστίασε στην ανάπτυξη και χαρακτηρισμό ενός τζελ με NLCs για διαδερμική χορήγηση της δονεπεξίλης (DPB), ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων διαφόρων μορφών άνοιας. Από τις *in vitro* δοκιμασίες διείσδυσης του φαρμάκου, προέκυψε ότι η δερματική διαπερατότητα της DPB ενισχύθηκε, κάτι που αποδίδεται στους λιπιδικούς νανοφορείς. Το τζελ-DPB-NLCs παρουσιάστηκε ως ένα ενδιαφέρον σκεύασμα για τη βελτίωση της θεραπείας της νόσου του Alzheimer (I.T. Mendes 2019). Οι Yue, Zhao και Yin (2018) παρήγαγαν NLC για τη διαδερμική χορήγηση της βουπιβακαΐνης (BPV), ενός τοπικού αναισθητικού, και αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητά τους τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Τα NLCs είχαν μικρό μέγεθος (150 nm) και τα BPV-NLC παρουσίασαν υψηλή απόδοση ενθυλάκωσης, φτάνοντας το 90%. Οι *in vitro* δοκιμές απελευθέρωσης με την τεχνική Franz diffusion cells έδειξαν σταθερό προφίλ για 72 ώρες. Επιπλέον, τα BPV-NLCs παρουσίασαν περίπου 1.6 φορές μεγαλύτερη διαδερμική διείσδυση σε σύγκριση με τον ελεύθερο BPV.

Σύμφωνα με την υφιστάμενη βιβλιογραφία, έχει εξετασθεί η χρήση των SLNs ως φορέων για τη συστηματική χορήγηση φαρμάκων μέσω του δέρματος, με έρευνες αντίστοιχες με αυτές που έχουν διεξαχθεί για τους NLCs. Ένα παράδειγμα αποτελεί η έρευνα των Lee, Shin και Park, (2018) οι οποίοι ανέπτυξαν και διερεύνησαν μια υδρογέλη με SLNs που περιείχαν κουρκουμίνη. Η κουρκουμίνη αποτελεί φαινολική ένωση με ισχυρές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε δέρμα γουρουνιού, και

διήρκεσαν 48 ώρες. Η συγκέντρωση κουρκουμίνης που χορηγήθηκε ήταν 800μg, τόσο στην εγκλωβισμένη της μορφή στα SLNs όσο και στην ελεύθερη μορφή της. Η μελέτη αυτή, έδειξε ότι η ποσότητα της εγκλωβισμένης σε SLNs κουρκουμίνης που διείσδυσε στο δέρμα ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη, κατά περίπου 8 φορές σε σύγκριση με το διάλυμα κουρκουμίνης σε ελεύθερη μορφή.

Με βάση την υφιστάμενη βιβλιογραφία, τα SLNs και οι NLCs αναδεικνύονται ως υποσχόμενοι φορείς για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων. Οι μέχρι στιγμής έρευνες τους παρουσιάζει ως αξιόπιστους και αποτελεσματικούς.

Πίνακας 14: NLCs/SLNs ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

Νανοδοσικό	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
NLCs	Λανσοπραζόλη	Αντιόξινο φάρμακο	Η διαδερμική εφαρμογή των NLC-λανσοπραζόλη διατήρησε την απελευθέρωση και τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με την με το ενδοφλέβιο διάλυμα.	(Lin & Duh, 2016)
NLCs	Πιογλιταζόνη	Αντιδιαβητικό	Η φαρμακοκινητική μελέτη απέδειξε ότι η βιοδιαθεσιμότητα ήταν ενισχυμένη κατά 2,17 φορές σε σύγκριση με το από του στόματος δισκίο.	(Alam et al., 2014)
NLCss	Δονεπεζίλη	Αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης	Τα NLC, ως διαδερμικά συστήματα μεταφοράς, ενισχύουν τη δερματική διαπερατότητα της DPB και μπορούν να αποτελέσουν μια εναλλακτική λύση για βελτίωση της θεραπείας της νόσου του Alzheimer.	(Mendes et al., 2019)

Πίνακας 14: Συνέχεια.

Νανοσωματίδιο	Ένωση	Δράση	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφία
NLCs	Βουπιβακαΐνη	Τοπικό αναισθητικό	Τα <i>in vitro</i> και <i>in vivo</i> αποτελέσματα έδειξαν ότι τα NLCs έχουν την ικανότητα να δρουν ως αποτελεσματικοί διαδερμικοί φορείς φαρμάκων, παρατείνοντας και ενισχύοντας την αναισθητική δράση της ελεύθερης BPV.	(Yue, Zhao and Yin 2018)
SLNs	Κουρκουμίνη	Φαινολική ένωση με πολυάριθμες φαρμακολογικές και βιολογικές ιδιότητες, όπως αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και, αντικαρκινικές ιδιότητες.	Η ποσότητα της εγκλωβισμένης σε SLN κουρκουμίνης που διείσδυσε στο δέρμα, ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη σε σύγκριση με το διάλυμα κουρκουμίνης το οποίο βρισκόταν σε ελεύθερη μορφή.	(Lee, Shin and Park 2018)

Πίνακας 15: Συνοπτικός πίνακας SLNs/NLCs ως φορείς διαδερμικής χορήγησης δραστικών ενώσεων.

SLNs/NLCs	Δραστική ένωση	Σκοπός	Βιβλιογραφία
SLNs	Πιροξικάμη	Διαδερμική χορήγηση SLN φορτωμένων με πιροξικάμη για αντιφλεγμονώδη δράση.	(Peng et al., 2017)
SLNs + NLCs	Μινοξιδίλη	Διαδερμική χορήγηση SLN/NLC φορτωμένων με μινοξιδίλη για αντιμετώπιση της αλοπεκίας.	(Wang et al., 2017)
NLCs	Τριπτολίδη	Διαδερμική χορήγηση NLC φορτωμένων με τριπτολίδη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.	(Gu et al., 2019)
SLNs	Λιμονένιο 1,2-εποξείδιο	Διαδερμική χορήγηση SLN φορτωμένων με λιμονένιο 1,2-εποξείδιο για τη θεραπεία κατά του καρκίνου.	(Souto et al., 2020)
SLNs	Σουματριπτάνη	Διαδερμική χορήγηση SLN φορτωμένων με σουματριπτάνη για αντιμετώπιση της ημικρανίας.	(Mohammadi-Samani et al., 2020)
SLNs + NLCs	Ροπινιρόλη	Διαδερμική χορήγηση SLN/NLC φορτωμένων με ροπινιρόλη για θεραπεία της νόσου Parkinson.	(Dudhipala, and Gorre, 2020)
SLNs + NLCs	Καψαϊκίνη	Διαδερμική χορήγηση SLN/NLC φορτωμένων με καψαϊκίνη για την αντιμετώπιση του πόνου με μειωμένο ερεθισμό του δέρματος.	(Anantaworasakul et al., 2020)
SLNs	Αβαναφίλη	Διαδερμική χορήγηση SLN φορτωμένων με αβαναφίλη για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας.	(Kurakula et al., 2017)
SLNs	Κολχικίνη	Διαδερμική χορήγηση SLN φορτωμένων με κολχικίνη για θεραπεία κατά της ουρικής αρθρίτιδας.	(Joshi et al., 2016)
SLNs	Ιβερμεκτίνη	Διαδερμική χορήγηση SLN φορτωμένων με ιβερμεκτίνη για την αντιμετώπιση της φλεγμονής.	(Guo et al., 2018)
NLCs	Δικλοφενάκη	Διαδερμική χορήγηση NLC φορτωμένων με δικλοφενάκη για την αντιμετώπιση της φλεγμονής.	(Naguyen et al., 2017)



NLCs	Ριβαστιγμίνη	Διαδερμική χορήγηση NLC φορτωμένων με ριβαστιγμίνη για θεραπεία κατά της άνοιας.	(Chauvhan et al., 2017)
------	--------------	--	-------------------------

### 5.8 Κλινικές Δοκιμές Διαδερμικής Χορήγησης Δραστικών Ενώσεων Εγκλωβισμένων σε Νανοσωματίδια

Παρόλο που η συστηματική χορήγηση φαρμάκων παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις, η επιστημονική κοινότητα έχει σημειώσει αξιόλογη πρόοδο στην ανάπτυξη νανοτεχνολογικών λύσεων. Συγκεκριμένα, με τη χρήση νανοσωματιδίων, έχουν καταφέρει να εγκλωβίσουν δραστικές ενώσεις, δημιουργώντας διαδερμικά σκευάσματα που υπόκεινται ή υπόκειντο σε κλινικές δοκιμές. Πολλά από τα διαδερμικά αυτά σκευάσματα δεν έχουν καταφέρει να ολοκληρώσουν με επιτυχία τη 2<sup>η</sup> φάση κλινικών δοκιμών. Ωστόσο παρασκευάζονται και δοκιμάζονται συνεχώς νέες παραλλαγές. Αυτή η καινοτόμος προσέγγιση για χορήγηση φαρμάκων θα βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια πολλών φαρμάκων, ανοίγοντας νέους δρόμους στη θεραπεία διαφόρων παθήσεων. Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών σκευασμάτων που βρίσκονται ή βρίσκονταν σε κλινικές δοκιμές παρουσιάζονται στον Πίνακα 16 (Kurmi et al., 2017). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν εγκεκριμένα από τον FDA σκευάσματα με νανοσωματίδια που να χρησιμοποιούνται για διαδερμική χορήγηση φαρμάκων.

Πίνακας 16: Σκευάσματα με νανοσωματίδια υπό κλινική δοκιμή για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων (Kurmi et al., 2017).

Ασθένεια	Σκευάσμα/Θεραπεία	Κλινική φάση	Κωδικός στο ClinicalTrials.gov
Οστεοαρθρίτιδα, γονάτου	Φάρμακο: Κετοπροφαίνη σε τρανσφεροσώματα	2η	NCT00317733
Μυοσκελετικός πόνος	Τζελ κετοπροφαίνης σε τρανσφεροσώματα	1η	NCT01020279
-Ακτινική Κεράτωση -Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος -Υποτροπιάζων καρκίνος του δέρματος -Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του δέρματος	Ενδονουκλεάση 5 του βακτηριοφάγου T4 (T4N5) εγκλωβισμένη σε λιποσώματα, σε μορφή κρέμας	2η	NCT00089180

Εμμηνόπαυση	Διαδερμικό νανογαλάκτωμα τεστοστερόνης	2 <sup>η</sup>	NCT02445716
Οστεοαρθρίτιδα γονάτου	Νανογαλακτώματα με 3% δικλοφενάκη σε μορφή κρέμας	2 <sup>η</sup>	NCT00484120

## 6 Συμπεράσματα

Η νανοϊατρική αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό επιστημονικό πεδίο. Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται έντονη ενασχόληση της επιστημονικής κοινότητας με νέες έρευνες και πατέντες, στον τομέα των επιστημών της υγείας. Ο κύριος στόχος της νανοϊατρικής εστιάζει στη διάγνωση και τη διασφάλιση της υγείας, χωρίς παρενέργειες, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές θεραπείες. Η διαχείριση των φαρμάκων και άλλων υλικών σε κλίμακα νανομέτρων μπορεί να επηρεάσει τις βασικές ιδιότητες των υλικών. Η αυξημένη διαλυτότητα, η αύξηση της επιφάνειας ως προς τον όγκο, ο έλεγχος της απελευθέρωσης και η στοχευμένη παράδοση είναι κάποια από τα χαρακτηριστικά της νανοτεχνολογίας στα συστήματα χορήγησης φαρμάκων.

Με την πάροδο του χρόνου, το δέρμα έχει καταστεί σημαντική οδός για τη χορήγηση φαρμάκων, όταν επιδιώκεται τοπική ή συστηματική δράση, λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει αυτή η οδός χορήγησης. Επιγραμματικά, η διαδερμική χορήγηση, αποτελεί μία ανώδυνη οδό χορήγησης φαρμάκων και έχει το πλεονέκτημα της αποφυγής του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης, που φέρουν άλλες οδοί. Ωστόσο, το δέρμα αποτελεί εξαιρετικό φραγμό και παρουσιάζει δυσκολίες, δεδομένου ότι λίγα φάρμακα διαθέτουν τα χαρακτηριστικά που απαιτούνται για να διαπεράσουν την κεράτινη στιβάδα σε ποσότητα ικανή ώστε να φέρει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Προκειμένου να ενισχυθεί η διαδερμική απορρόφηση των φαρμάκων, έχουν διερευνηθεί, αναπτυχθεί και κατοχυρωθεί διάφορες μεθοδολογίες, όπως η χρήση διαδερμικών νανοφορέων για την παράδοση δραστικών ενώσεων.

Η μεγαλύτερη πρόκληση με τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων είναι ο φραγμός του δέρματος, ο οποίος περιορίζει την είσοδο των περισσότερων φαρμάκων. Επί του παρόντος, έχουν δοκιμαστεί νανοφορείς για να ξεπεραστεί ο φραγμός της SC και να επιτευχθεί έτσι υψηλή διαδερμική διαπερατότητα του φαρμάκου, για να μπορέσουν εν συνεχεία να φτάσουν στα σημεία-στόχους. Τα κύρια πλεονεκτήματα της χρήσης νανοφορέων, προκύπτουν από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους με αποτέλεσμα πολλοί νανοφορείς να μπορούν να διεισδύσουν

στις βιολογικές μεμβράνες. Ωστόσο, πρέπει να διασφαλιστεί πρώτα η ασφάλεια και να αξιολογηθεί η αναλογία κινδύνου για πολλά φάρμακα που είναι εγκλωβισμένα σε νανοφορείς.

Πλέον η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων εγκλωβισμένων σε νανοσωματίδια αποτελεί μεγάλο κομμάτι της έρευνας. Εκατοντάδες δημοσιεύσεις δείχνουν την προσπάθεια των ερευνητών στη χρήση νανοσωματιδίων ως φορείς στη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων, έτσι ώστε να αποφευχθεί ο μεταβολισμός πρώτης διέλευσης, το φάρμακο να αποδεσμεύεται σταδιακά και η θεραπεία να είναι ανώδυνη. Οι λιπιδικοί νανοφορείς σύμφωνα με τη βιβλιογραφία χρησιμοποιούνται εκτεταμένως και θεωρούνται πλέον αρκετά ασφαλείς και αποτελεσματικοί για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων. Οι φορείς αυτοί έχουν υψηλή σταθερότητα, μειωμένη τοξικότητα, υψηλή ικανότητα μεταφοράς φαρμάκων, και μπορούν επίσης να ενσωματωθούν με υδρόφιλα και υδρόφοβα υλικά για ελεγχόμενη, χρονικά εξαρτώμενη χορήγηση φαρμάκων. Τα νανοσωματίδια χρυσού μέσα από τη βιβλιογραφία φάνηκαν επίσης να αποτελούν νανοσωματίδια μεγάλου ενδιαφέροντος στην επιστημονική κοινότητα. Μπορούν να λειτουργήσουν ως φορείς φαρμάκων μέσω μη ομοιοπολικών και ομοιοπολικών δεσμών με τα φάρμακα, και να ενισχύσουν τη δερματική διείσδυση διαταράσσοντας τη δομή των λιπιδίων του δέρματος.

Παρόλο που μέχρι στιγμής δεν έχει εγκριθεί από τον FDA σκεύασμα το οποίο να χρησιμοποιεί νανοφορείς για τη διαδερμική χορήγηση, κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

## 7 Βιβλιογραφία

- Abd El-Alim, S.H., Kassem, A.A., Basha, M. and Salama, A., 2019. Comparative study of liposomes, ethosomes and transfersomes as carriers for enhancing the transdermal delivery of diflunisal: in vitro and in vivo evaluation. *International journal of pharmaceuticals*, 563, pp.293-303.
- Agarwal, S. & Krishnamurthy, K., 2023. Histology, Skin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/> [Accessed 14 June 2024].
- Akombaetwa, N., Ilangala, A.B., Thom, L., Memvanga, P.B., Witika, B.A. and Buya, A.B., 2023. Current advances in lipid nanosystems intended for topical and transdermal drug delivery applications. *Pharmaceutics*, 15(2), p.656.
- Alam, S., Aslam, M., Khan, A., Imam, S.S., Aqil, M., Sultana, Y. and Ali, A., 2016. Nanostructured lipid carriers of pioglitazone for transdermal application: from experimental design to bioactivity detail. *Drug delivery*, 23(2), pp.601-609.
- Alkilani, A.Z., Hamed, R., Al-Marabeh, S., Kamal, A., Abu-Huwajj, R. and Hamad, I., 2018. Nanoemulsion-based film formulation for transdermal delivery of carvedilol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, pp.122-128.
- Alkilani, A.Z., Nasereddin, J., Hamed, R., Nimrawi, S., Hussein, G., Abo-Zour, H. and Donnelly, R.F., 2022. Beneath the skin: a review of current trends and future prospects of transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 14(6), p.1152.
- Altamimi, M.A., Hussain, A., AlRajhi, M., Alshehri, S., Imam, S.S. and Qamar, W., 2021. Luteolin-loaded elastic liposomes for transdermal delivery to control breast cancer: In vitro and ex vivo evaluations. *Pharmaceutics*, 14(11), p.1143.
- Anantaworasakul, P., Chaiyana, W., Michniak-Kohn, B.B., Rungseevijitprapa, W. and Ampasavate, C., 2020. Enhanced transdermal delivery of concentrated capsaicin from chili extract-loaded lipid nanoparticles with reduced skin irritation. *Pharmaceutics*, 12(5), p.463.
- Baig, N., Kammakakam, I. and Falath, W., 2021. Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*, 2(6), pp.1821-1871.

- Bird, D. and Ravindra, N.M., 2020. Transdermal drug delivery and patches—An overview. *Medical Devices & Sensors*, 3(6), p.e10069.
- Bulushev, D.A. and Yuranov, I., 2009. Noble Metal Nanoparticles on Carbon Fibers.
- Chauhan, M.K. and Sharma, P.K., 2019. Optimization and characterization of rivastigmine nanolipid carrier loaded transdermal patches for the treatment of dementia. *Chemistry and physics of lipids*, 224, p.104794.
- Chaurasia, N., 2017. Nanotechnology and nanomaterials in everyday life. *J. Res. Sci. Eng*, 6, pp.1560-1562.
- Chaurasia, N., 2017. Nanotechnology and nanomaterials in everyday life. *J. Res. Sci. Eng*, 6, pp.1560-1562.
- Chen, H., Wang, Y., Zhai, Y., Zhai, G., Wang, Z. and Liu, J., 2015. Development of a ropivacaine-loaded nanostructured lipid carrier formulation for transdermal delivery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 465, pp.130-136.
- Chen, Y., Wu, Y., Gao, J., Zhang, Z., Wang, L., Chen, X., Mi, J., Yao, Y., Guan, D., Chen, B. and Dai, J., 2017. Transdermal vascular endothelial growth factor delivery with surface engineered gold nanoparticles. *ACS applied materials & interfaces*, 9(6), pp.5173-5180.
- Constantino, V.R.L., Figueiredo, M.P., Magri, V.R., Eulálio, D., Cunha, V.R.R., Alcântara, A.C.S. and Perotti, G.F., 2023. Biomaterials based on organic polymers and layered double hydroxides nanocomposites: Drug delivery and tissue engineering. *Pharmaceutics*, 15(2), p.413.
- Das Kurmi, B., Tekchandani, P., Paliwal, R. and Rai Paliwal, S., 2017. Transdermal drug delivery: opportunities and challenges for controlled delivery of therapeutic agents using nanocarriers. *Current drug metabolism*, 18(5), pp.481-495.
- Dudhipala, N. and Gorre, T., 2020. Neuroprotective effect of ropinirole lipid nanoparticles enriched hydrogel for parkinson's disease: In vitro, ex vivo, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Pharmaceutics*, 12(5), p.448.
- Dutt, Y., Pandey, R.P., Dutt, M., Gupta, A., Vibhuti, A., Vidic, J., Raj, V.S., Chang, C.M. and Priyadarshini, A., 2023. Therapeutic applications of nanobiotechnology. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1), p.148.

- Ealia, S.A.M. and Saravanakumar, M.P., 2017, November. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. In IOP conference series: materials science and engineering (Vol. 263, No. 3, p. 032019). IOP Publishing.
- Eedara, B.B., Alabsi, W., Encinas-Basurto, D., Polt, R., Ledford, J.G. and Mansour, H.M., 2021. Inhalation delivery for the treatment and prevention of COVID-19 infection. *Pharmaceutics*, 13(7), p.1077
- Feng, L., Xie, N. and Zhong, J., 2014. Carbon nanofibers and their composites: a review of synthesizing, properties and applications. *Materials*, 7(5), pp.3919-3945.
- Foldvari, M., Baca-Estrada, M.E., He, Z., Hu, J., Attah-Poku, S. and King, M., 1999. Dermal and transdermal delivery of protein pharmaceuticals: lipid-based delivery systems for interferon  $\alpha$ . *Biotechnology and applied biochemistry*, 30(2), pp.129-137.
- Ghanbarzadeh, S. and Arami, S., 2013. Enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium via conventional liposomes, ethosomes, and transfersomes. *BioMed research international*, 2013.
- Goel H, Saini K, Razdan K, Khurana RK, Elkordy AA, Singh KK. In vitro physicochemical characterization of nanocarriers: a road to optimization. In *Nanoparticle Therapeutics* 2022 Jan 1 (pp. 133-179). Academic Press.
- Gu, Y., Tang, X., Yang, M., Yang, D. and Liu, J., 2019. Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis. *International journal of pharmaceutics*, 554, pp.235-244.
- Guo, D., Dou, D., Li, X., Zhang, Q., Bhutto, Z.A. and Wang, L., 2018. Ivermectin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(2), pp.255-262.
- Gupta, V., Sengupta, M., Prakash, J., Tripathy, B.C., Gupta, V., Sengupta, M., Prakash, J. and Tripathy, B.C., 2017. An introduction to biotechnology. *Basic and Applied Aspects of Biotechnology*, pp.1-21.
- Haleem A, Javaid M, Singh RP, Rab S, Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal*. 2023 Jun 1;7(2):70-7.
- Hodge, R. and PLOS Biology staff editors, 2023. The future is bright, the future is biotechnology. *Plos Biology*, 21(4), p.e3002135.

- Hong, S., Choi, D.W., Kim, H.N., Park, C.G., Lee, W. and Park, H.H., 2020. Protein-based nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 12(7), p.604.
- Ijaz, I., Gilani, E., Nazir, A. and Bukhari, A., 2020. Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(3), pp.223-245.
- Jain, S., Tiwary, A.K. and Jain, N.K., 2006. Sustained and targeted delivery of an anti-HIV agent using elastic liposomal formulation: mechanism of action. *Current drug delivery*, 3(2), pp.157-166.
- Jeong, W.Y., Kwon, M., Choi, H.E. and Kim, K.S., 2021. Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review. *Biomaterials research*, 25(1), p.24.
- Jin, J.F., Zhu, L.L., Chen, M., Xu, H.M., Wang, H.F., Feng, X.Q., Zhu, X.P. and Zhou, Q., 2015. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient preference and adherence*, pp.923-942.
- Joshi, S.A., Jalalpure, S.S., Kempwade, A.A. and Peram, M.R., 2017. Fabrication and in-vivo evaluation of lipid nanocarriers based transdermal patch of colchicine. *Journal of drug delivery science and technology*, 41, pp.444-453.
- Joudeh, N. and Linke, D., 2022. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), p.262.
- Kapalka, G.M., 2009. Nutritional and herbal therapies for children and adolescents: A handbook for mental health clinicians. P.13-34 Academic Press.
- Khan, A.B., Kingsley, T. and Caroline, P., 2017. Sublingual tablets and the benefits of the sublingual route of administration. *Journal of Pharmaceutical Research*, pp.257-267.
- Khan, S., Mansoor, S., Rafi, Z., Kumari, B., Shoaib, A., Saeed, M., Alshehri, S., Ghoneim, M.M., Rahamathulla, M., Hani, U. and Shakeel, F., 2022. A review on nanotechnology: Properties, applications, and mechanistic insights of cellular uptake mechanisms. *Journal of Molecular Liquids*, 348, p.118008.

- Kim, M.H., Park, D.H., Yang, J.H., Choy, Y.B. and Choy, J.H., 2013. Drug-inorganic-polymer nanohybrid for transdermal delivery. *International journal of pharmaceutics*, 444(1-2), pp.120-127.
- Kumar, R., Kumar, M. and Luthra, G., 2023. Fundamental approaches and applications of nanotechnology: A mini review. *Materials Today: Proceedings*.
- Kumar, V., Praveen, N., Kewlani, P., Arvind, Singh, A., Gautam, A.K. and Mahalingam Rajamanickam, V., 2023. Transdermal Drug Delivery Systems. In *Advanced Drug Delivery: Methods and Applications* (pp. 333-362). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Kurakula, M., Ahmed, O.A., Fahmy, U.A. and Ahmed, T.A., 2016. Solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of avanafil: optimization, formulation, in-vitro and ex-vivo studies. *Journal of liposome research*, 26(4), pp.288-296.
- Lee, M.H., Shin, G.H. and Park, H.J., 2018. Solid lipid nanoparticles loaded thermoresponsive pluronic-xanthan gum hydrogel as a transdermal delivery system. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(11), p.46004.
- Leon, L., Chung, E.J. and Rinaldi, C., 2020. A brief history of nanotechnology and introduction to nanoparticles for biomedical applications. In *Nanoparticles for biomedical applications* (pp. 1-4). Elsevier.
- Leoni, G., Lyness, A., Ginty, P., Schutte, R., Pillai, G., Sharma, G., Kemp, P., Mount, N. and Sharpe, M., 2017. Preclinical development of an automated injection device for intradermal delivery of a cell-based therapy. *Drug delivery and translational research*, 7, pp.695-708.
- Lin, W.J. and Duh, Y.S., 2016. Nanostructured lipid carriers for transdermal delivery of acid labile lansoprazole. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 108, pp.297-303.
- Majidiyan, N., Hadidi, M., Azadikhah, D. and Moreno, A., 2022. Protein complex nanoparticles reinforced with industrial hemp essential oil: Characterization and application for shelf-life extension of Rainbow trout fillets. *Food Chemistry: X*, 13, p.100202.



- Malik, S., Muhammad, K. and Waheed, Y., 2023. Emerging applications of nanotechnology in healthcare and medicine. *Molecules*, 28(18), p.6624.
- Malik, S., Muhammad, K. and Waheed, Y., 2023. Nanotechnology: A revolution in modern industry. *Molecules*, 28(2), p.661.
- Manosroi, J., Khositsuntiwong, N., Manosroi, W., Götz, F., Werner, R.G. and Manosroi, A., 2010. Enhancement of transdermal absorption, gene expression and stability of tyrosinase plasmid (pMEL34)-loaded elastic cationic niosomes: potential application in vitiligo treatment. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(8), pp.3533-3541.
- Matharoo, N., Mohd, H. and Michniak-Kohn, B., 2024. Transferosomes as a transdermal drug delivery system: Dermal kinetics and recent developments. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 16(1), p.e1918.
- Mendes, I.T., Ruela, A.L.M., Carvalho, F.C., Freitas, J.T.J., Bonfilio, R. and Pereira, G.R., 2019. Development and characterization of nanostructured lipid carrier-based gels for the transdermal delivery of donepezil. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 177, pp.274-281.
- Merkoçi, A., 2006. Carbon nanotubes in analytical sciences. *Microchimica Acta*, 152, pp.157-174.
- Mohammadi-Samani, S., Salehi, H., Entezar-Almahdi, E. and Masjedi, M., 2020. Preparation and characterization of sumatriptan loaded solid lipid nanoparticles for transdermal delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, p.101719.
- Nalon, G.H., Ribeiro, J.C.L., de Araújo, E.N.D., Pedroti, L.G., de Carvalho, J.M.F., Santos, R.F. and Aparecido-Ferreira, A., 2020. Effects of different kinds of carbon black nanoparticles on the piezoresistive and mechanical properties of cement-based composites. *Journal of Building Engineering*, 32, p.101724.
- Nam, N.H. and Luong, N.H., 2019. Nanoparticles: Synthesis and applications. In *Materials for biomedical engineering* (pp. 211-240). Elsevier.
- Nguyen, C.N., Nguyen, T.T.T., Nguyen, H.T. and Tran, T.H., 2017. Nanostructured lipid carriers to enhance transdermal delivery and efficacy of diclofenac. *Drug Delivery and Translational Research*, 7, pp.664-673.

- Nose, K., Pissuwan, D., Goto, M., Katayama, Y. and Niidome, T., 2012. Gold nanorods in an oil-base formulation for transdermal treatment of type 1 diabetes in mice. *Nanoscale*, 4(12), pp.3776-3780.
- Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A. and Alshaer, W., 2022. Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*, 8(5).
- Peng, L.H., Wei, W., Shan, Y.H., Chong, Y.S., Yu, L. and Gao, J.Q., 2017. Sustained release of piroxicam from solid lipid nanoparticle as an effective anti-inflammatory therapeutics in vivo. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(1), pp.55-66.
- Pissuwan, D., Nose, K., Kurihara, R., Kaneko, K., Tahara, Y., Kamiya, N., Goto, M., Katayama, Y. and Niidome, T., 2011. A solid-in-oil dispersion of gold nanorods can enhance transdermal protein delivery and skin vaccination. *small*, 7(2), pp.215-220.
- Preet, S., Pandey, S.K., Kaur, K., Chauhan, S. and Saini, A., 2019. Gold nanoparticles assisted co-delivery of nisin and doxorubicin against murine skin cancer. *Journal of drug delivery science and technology*, 53, p.101147.
- Rabiei, M., Kashanian, S., Samavati, S.S., Jamasb, S. and McInnes, S.J., 2020. Nanomaterial and advanced technologies in transdermal drug delivery. *Journal of drug targeting*, 28(4), pp.356-367.
- Ramadon, D., McCrudden, M.T., Courtenay, A.J. and Donnelly, R.F., 2021. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug delivery and translational research*, pp.1-34.
- Ramadon, D., McCrudden, M.T., Courtenay, A.J. and Donnelly, R.F., 2021. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug delivery and translational research*, pp.1-34.
- Rana, S., Bhattacharjee, J., Barick, K.C., Verma, G., Hassan, P.A. and Yakhmi, J.V., 2017. Interfacial engineering of nanoparticles for cancer therapeutics. In *Nanostructures for cancer therapy* (pp. 177-209). Elsevier.
- Rani, S. and Syan, N., 2011. Transdermal patches a successful tool in transdermal drug delivery system: an overview. *Der Pharmacia Sinica*.

- Rathi, R., Sanshita, Kumar, A., Vishvakarma, V., Huanbutta, K., Singh, I. and Sangnim, T., 2022. Advancements in rectal drug delivery systems: clinical trials, and patents perspective. *Pharmaceutics*, 14(10), p.2210.
- Roshani, M., Rezaian-Isfahni, A., Lotfalizadeh, M.H., Khassafi, N., Abadi, M.H.J.N. and Nejati, M., 2023. Metal nanoparticles as a potential technique for the diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer: a comprehensive.
- Ruiz, M.E. and Scioli-Montoto, S., 2024. Routes of drug administration. In *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy* (pp. 129-172). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Sabri, A.H., Kim, Y., Marlow, M., Scurr, D.J., Segal, J., Banga, A.K., Kagan, L. and Lee, J.B., 2020. Intradermal and transdermal drug delivery using microneedles—Fabrication, performance evaluation and application to lymphatic delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 153, pp.195-215.
- Safwat, M.A., Soliman, G.M., Sayed, D. and Attia, M.A., 2018. Fluorouracil-loaded gold nanoparticles for the treatment of skin cancer: development, in vitro characterization, and in vivo evaluation in a mouse skin cancer xenograft model. *Molecular pharmaceutics*, 15(6), pp.2194-2205.
- Shaker, D.S., Ishak, R.A., Elhuoni, M.A. and Ghoneim, A.M., 2020. Boosting transdermal delivery of atorvastatin calcium via o/w nanoemulsifying system: Two-step optimization, ex vivo and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 578, p.119073.
- Shen, H., Huang, X., Min, J., Le, S., Wang, Q., Wang, X., Dogan, A.A., Liu, X., Zhang, P., Draz, M.S. and Xiao, J., 2019. Nanoparticle delivery systems for DNA/RNA and their potential applications in nanomedicine. *Current topics in medicinal chemistry*, 19(27), pp.2507-2523.
- Shirin, V.A., Sankar, R., Johnson, A.P., Gangadharappa, H.V. and Pramod, K., 2021. Advanced drug delivery applications of layered double hydroxide. *Journal of controlled release*, 330, pp.398-426.
- Sim, S. and Wong, N.K., 2021. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery. *Biomedical reports*, 14(5), pp.1-9.

- Singh, S., Hasan, M.R., Sharma, P. and Narang, J., 2022. Graphene nanomaterials: The wondering material from synthesis to applications. *Sensors International*, 3, p.100190.
- Singh, V., Yadav, P. and Mishra, V., 2020. Recent advances on classification, properties, synthesis, and characterization of nanomaterials. *Green synthesis of nanomaterials for bioenergy applications*, pp.83-97.
- Singpanna, K., Pornpitchanarong, C., Patrojanasophon, P., Rojanarata, T., Ngawhirunpat, T., Li, S.K. and Opanasopit, P., 2023. Gold nanoparticles and their applications in transdermal drug delivery: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, p.105174.
- Souto, E.B., Zielinska, A., Souto, S.B., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Silva, A.M., Atanasov, A.G., Marques, C., Andrade, L.N. and Severino, P., 2020. (+)-Limonene 1, 2-epoxide-load-----ed slns: Evaluation of drug release, antioxidant activity, and cytotoxicity in an HaCaT cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), p.1449.
- Stanisic, D., Costa, A.F., Cruz, G., Durán, N. and Tasic, L., 2018. Applications of flavonoids, with an emphasis on hesperidin, as anticancer prodrugs: phytotherapy as an alternative to chemotherapy. *Studies in Natural Products Chemistry*, 58, pp.161-212.
- Suhag, D., Thakur, P. and Thakur, A., 2023. Introduction to nanotechnology. In *Integrated Nanomaterials and their Applications* (pp. 1-17). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Sun, L., Riedel, R., Stanciu, S.G., Yang, F., Hampp, N., Xu, L. and Wu, A., 2018. Investigations on the elasticity of functional gold nanoparticles using single-molecule force spectroscopy. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(19), pp.2960-2971.
- Sundralingam, U., Chakravarthi, S., Radhakrishnan, A.K., Muniyandy, S. and Palanisamy, U.D., 2020. Efficacy of emu oil transfersomes for local transdermal delivery of 4-OH tamoxifen in the treatment of breast cancer. *Pharmaceutics*, 12(9), p.807.
- Tapfumaneyi, P., Imran, M., Mohammed, Y. and Roberts, M.S., 2022. Recent advances and future prospective of topical and transdermal delivery systems. *Frontiers in Drug Delivery*, 2, p.957732.

- Thakore, S.I., Solanki, A. and Das, M., 2019. Exploring potential of polymers in cancer management. In *Materials for Biomedical Engineering* (pp. 113-133). Elsevier.
- Tsai, M.J., Fu, Y.S., Lin, Y.H., Huang, Y.B. and Wu, P.C., 2014. The effect of nanoemulsion as a carrier of hydrophilic compound for transdermal delivery. *PloS one*, 9(7), p.e102850.
- Tubic-Grozdanis, M. and Krämer, I., 2023. Parenteral. In *Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products* (pp. 473-519). Cham: Springer International Publishing.
- Verma, D., Gulati, N., Kaul, S., Mukherjee, S. and Nagaich, U., 2018. Protein based nanostructures for drug delivery. *Journal of pharmaceutics*, 2018.
- Wang, W., Chen, L., Huang, X. and Shao, A., 2017. Preparation and characterization of minoxidil loaded nanostructured lipid carriers. *AAPS PharmSciTech*, 18, pp.509-516
- Wong, W.F., Ang, K.P., Sethi, G. and Looi, C.Y., 2023. Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery. *Medicina*, 59(4), p.778.
- Wu, P.S., Li, Y.S., Kuo, Y.C., Tsai, S.J.J. and Lin, C.C., 2019. Preparation and evaluation of novel transfersomes combined with the natural antioxidant resveratrol. *Molecules*, 24(3), p.600.
- Yan, L., Raphael, A.P., Zhu, X., Wang, B., Chen, W., Tang, T., Deng, Y., Sant, H.J., Zhu, G., Choy, K.W. and Gale, B.K., 2014. Nanocomposite-strengthened dissolving microneedles for improved transdermal delivery to human skin. *Advanced healthcare materials*, 3(4), pp.555-564.
- Yang, Y., Ou, R., Guan, S., Ye, X., Hu, B., Zhang, Y., Lu, S., Zhou, Y., Yuan, Z., Zhang, J. and Li, Q.G., 2015. A novel drug delivery gel of terbinafine hydrochloride with high penetration for external use. *Drug delivery*, 22(8), pp.1086-1093.
- Yue, Y., Zhao, D. and Yin, Q., 2018. Hyaluronic acid modified nanostructured lipid carriers for transdermal bupivacaine delivery: in vitro and in vivo anesthesia evaluation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, pp.813-820.
- Zaid Alkilani, A., McCrudden, M.T. and Donnelly, R.F., 2015. Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4), pp.438-470.