دارورسانی به مغز با اسب تروای نانومتری

نویسنده: جرج کرویتر[1]
مترجم: مسعود خسروانی، دانشجوی دکتری نانوفارماکولوژی، آکادمی پزشکی مسکو

مقدمه

مغز دارای یکی از بهترین سیستم‌های امنیتی در بدن است، به‌طوریکه از طرف خارج به‌وسیله‌ی جمجمه و از داخل، به‌وسیله‌ی سد خونی- مغزی (BBB) [2] محافظت می‌شود. وظیفه BBB بقای هموستاز مغز، و ایجاد محیطی بی‌همتا برای مایع خارج سلولی سیستم اعصاب مرکزی (CNS) است، و قادر است تا ترکیبات آن را به‌طور بسیار دقیقی کنترل نماید. مناطقی ازCNS که حاوی مایع خارج سلولی است، عبارتند از: مغز، آب میان بافتی موجود در سلول‌های پارانشیمال طناب نخاعی، مایع مغزی نخاعی بطن‌های مغز و همچنین فضای تحت عنکبوتیه مغزی و نخاعی. ساختمان BBB از سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغز و نخاع تشکیل شده است. مشخصه این سلول ها، وجود اتصالات فشرده‌ای است که در پیرامون آنها به‌طور پیوسته قرار گرفته و آنها را محکم به یکدیگر متصل کرده است، و در نتیجه، مانع از ایجاد هر نوع مسیر آب گذری، بین این سلول‌ها می‌شود. وجود اتصالات فشرده و نبود گذرگاه‌های آبی بین سلولی، به شدت حرکت مواد قطبی محلول در آب را از طریق سلول‌های اندوتلیال مغز محدود می‌کند. البته مواد معینی وجود دارند که می‌توانند به‌صورت غیر فعال از طریق سلول‌های اندوتلیال مغز انتشار یابند. این انتشار بستگی به میزان چربی دوستی و وزن مولکولی آنها دارد. داروهایی که دارای وزن مولکولی بالای ۵۰۰ دالتون هستند به‌طور طبیعی قادر به انتشار غیر فعال از طریق BBB نیستند. گر چه تعداد زیادی از داروها، که دارای وزن مولکولی و خاصیت چربی دوستی مناسبی هستند، به‌طور طبیعی و به آسانی از BBB عبور می‌کنند، اما، به سرعت به‌وسیله‌ی پمپ‌های رو به خارج بسیار قوی به جریان خون برمی گردند. از میان این سیستم‌های تلمبه‌ای می‌توان از پلی گلیکوپروتئین (Pgp) [3]، پروتئین مقاوم چند دارویی (MDR) [4]، و نیز MOAT[5] (حامل آنیون‌های آلی چندگانه) نام برد. از آنجائیکه مغز برای انتقال مواد و همچنین دفع زائدات حاصل از سوخت و ساز خود، به خون وابسته است، سلول‌های اندوتلیال باید قادر باشند تا به منظور تبادلات محیط داخلی و خارجی، و دفع مقادیر متنوعی از ترکیبات درونساز مانند مواد آب دوست (قندهای شش کربنی [6]، آمینو اسیدها، ترکیبات پورین، و مواد مونوکربنی) ، و لیپوپروتئین‌ها (LDL) [7] به‌عنوان واسطه‌های حمل مواد عمل کنند. برخی از این حامل‌ها [8] مواد را به‌طور یک‌طرفه و برخی دوطرفه از غشاء سلول منتقل می‌کنند. پس بعضی از مواد محلول به‌طور دو قطبی عمل می‌کنند، یعنی دارای این امتیاز هستند که می‌توانند هم به مغز وارد وهم از آن خارج شوند. درصد

نتیجه می‌گیریم که، BBB مانع بزرگی برای رساندن مقادیر موثر دارو به مغز و درمان آن است و بنابراین، تلاش زیادی می‌طلبد تا بتوان براین حصار غلبه کرد. به‌عنوان مثال می‌توان، از طریق فشار تراوشی [9] این اتصالات فشرده [10] را گشود، و یا با استفاده از پیش‌داروها [11] یا سیستم‌های حامل مانند آنتی بادی‌ها، لیپوزوم‌ها و نانوذرات بر این امر فائق آمد. در هر صورت، گشودن این اتصالات فشرده از طریق فشار تراوشی یک روش بسیار تهاجمی است که باعث ورود مواد ناخواسته به داخل مغز می‌شود. استفاده از پیش‌داروها می‌تواند باعث افزایش چربی دوستی و نفوذ و ترابری بهتر مواد از حصار سلول‌های آندوتلیال چربی‌دوست، شود، همچنین این پیش‌داروها می‌توانند از سیستم‌های حامل وابسته به غشاء استفاده نمایند. به هر حال در بسیاری از موارد، یا نمی‌توان یک پیش‌داروی مناسب تولید کرد و یا اینکه مولکول ساخته شده بسیار بزرگ است.

حامل‌های کلوئیدی، در مقایسه با سایر سیستم‌های حامل در BBB، از مزایای بیشتری برخوردار هستند. برای مثال گیرنده‌های لیپوپروتئینی و سیستم‌های ترانس سیتوز [12] ترانسفرین [13] از این گروه هستند که می‌توانند به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی سریشمی (کلوئیدی) [14] ذره‌ای مورد استفاده قراربگیرند.

نانوذرات

نانوذرات از منظر داروسازی، طبق تعریف دانشنامه فناوری داروسازی عبارتند از ذرات سریشمی جامد که از ماکرومولکول‌ها ساخته شده‌اند و دارای ابعاد ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر (۱ میکرون) ، هستند. قسمت اصلی و فعال آنها (دارو یا مواد فعال بیوزیستی) ، نا محلول، طعمه گونه وکپسول دار هستند و یا اینکه این قسمت ها، به‌طور جداگانه به آنها متصل شده است. در سال ۱۹۸۰، پروفسور اسپیسر[۱۵] برای اولین بار استفاده از نانوذرات را برای عبور داروها از BBB در انستیتو فناوری فدراتیو سوئیس[۱۶] در زوریخ مطرح کرد. او اولین کسی است که از سال ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰، به‌طور اصولی و قاعده مند، روی این موضوع کار کرد و باعث پیشرفت آن شد.

در ابتدا برای نشان دادن امکان انتقال داروها به‌وسیله‌ی نانوذرات از BBB، از هگزا پپتید دالارگین[۱۷](Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) استفاده شد، که به نانوذره‌ای در ابعاد ۲۵۰ نانومتر، تحت عنوان پلی بوتیل سیانوآکریلات، که از تجزیه پذیرترین مواد زیستی است، متصل شده بود. نانوذرات را برای مدت ۴ ساعت با این دارو پرورده کردند. نتیجه کار، اتصال ۴۰درصد از دالارگین اولیه بود. سپس این ذرات را با سورفاکتانت[۱۸] پلی سوربات۸۰ [۱۹] برای مدت ۳۰ دقیقه پروراندند به‌طوریکه بین قسمت اتصالی پلی سوربات با قسمت محلول آن تعادل بر قرار شد. ماده حاصل را از طریق ورید به موش تزریق کردند و اثر ضد درد وابسته به دوز آن را به دو روش تست ضربه – دم[۲۰] و تست صفحه داغ[۲۱] بررسی کردند.

ده دقیقه قبل از تزریق این ترکیب، از آنتاگونیست گیرنده افیونی μ –نالوکسان به‌صورت داخل وریدی استفاده شد، ودر نتیجه از اثر ضد درد نالوکسان به‌طور کامل جلوگیری شد. هر دو آزمایش، نشان داد که دالارگین توانسته است به‌طور مرکزی و نه محیطی، بر CNS اثر بگذارد و ثابت کرد که دالارگین توانسته است از BBB عبور کند. در مقایسه با نانوذرات پوشیده شده با پلی سوربات ۸۰، هیچکدام از گروه کنترل نتوانستند اثر ضد درد خود را اعمال کنند. گروه‌های کنترل عبارت بودند از: ۱– محلول دالارگین؛ ۲– محلول پلی سوربات ۸۰؛ ۳– سوسپانسیون نانوذرات پلی بوتیل سیانو آکریلات؛ ۴– مخلوط دالارگین و پلی سوربات ۸۰؛ ۵– دالارگین به همراه نانوذرات؛ ۶– مخلوط دالارگین، پلی سوربات ۸۰ و نانوذرات که قبل از تزریق به‌خوبی با هم آمیخته شدند؛ ۷– دالارگین متصل به نانوذرات بدون حضور پلی سوربات ۸۰.

توزیع زیستی[۲۲]

نقش سورفاکتانت در توزیع نانوذرات در محیط‌های زیستمند

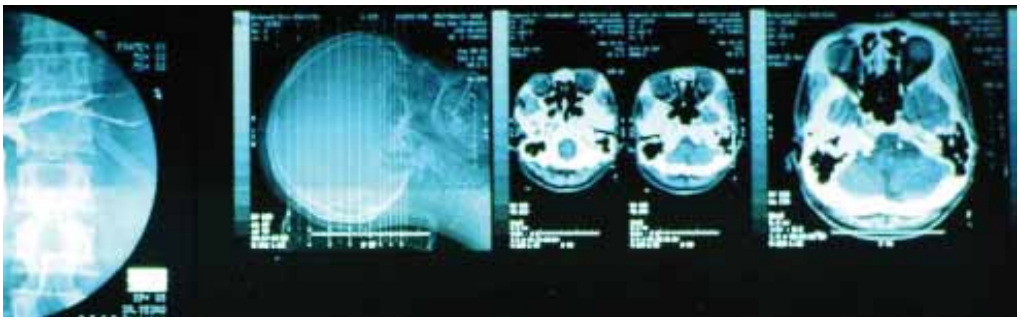
مطالعات مهمی که تروستر و همکارانش در خصوص نحوه توزیع ذرات [نانو پلی متیل متاکریلات] – $C^{۲۳}$ انجام دادند، ثابت کرد که روکش کردن نانوذرات با سورفاکتانت‌هایی معین، باعث می‌شود تا بعد از تزریق وریدی، نانوذرات در مغز موش (صحرایی)[۲۴] تجمع پیدا کنند.

نانوذرات با روکش پلی سوربات ۸۰ تا ۳ برابر بیشتر از محلول دالارگین در فضای همگون مغز تجمع پیدا کردند. نانوذرات روکش شده با پلی سوربات ۸۰ بیشترین غلظت داکسوروبایسین را (۶ g/gμ بافت مغز) ظرف مدت ۲ تا ۴ ساعت در مغز، ایجاد کردند. این غلظت حتی ۸ ساعت بعد از تزریق در حد ۱ g/gμ باقی ماند، در صورتیکه سه ترکیب دیگر در سرتاسر زمان آزمایش حتی غلظتشان به حد قابل تشخیص (۰/۱ g/gμ) هم نرسید. این ۴ محصول اختلاف غلظت ناچیزی را در خون نشان دادند. نکته بسیار جالبی هم در مطالعه کوریر[۲۵] و همکارانش به‌دست آمد که ثابت می‌کرد غلظت دو فراورده حاوی نانوذرات در قلب به مقدار قابل توجهی کاهش می‌یابد، اما هم زمان غلظت دو فراورده فاقد نانوذرات در قلب ۱۷ برابر بوده است. از آنجائیکه استفاده از داکسوروبایسین در قلب به جهت تجمع و اثر سمی بالایی که دارد با محدودیت مواجه است این مشاهده بسیار حائز اهمیت است.

نانوذرات جامد لیپید (SLN)[۲۶] هم می‌توانند، بعد از مصرف از طریق داخل وریدی و حتی از طریق دئودنوم (دوازدهه) غلظت قابل توجهی در مغز ایجاد کنند

غلظت داکسوروبایسین متصل به SLN در مغز با دوز ۶ mg/kg بعد از ۱۸۰ دقیقه به ۲ μg/g در بافت مغز می‌رسد این در شرایطی است که بعد از مصرف محلول داکسوروبایسین به تنهایی که از طریق ورید جوگولار به موش تزرق شد هیچ اثری از داکسوروبین در مغز پیدا نشد.

انواع مختلفی از نانوذرات جامد لیپید با اندازه‌ای حدود ۱۰۰ نانومتر به‌وسیله‌ی لاکمن[۲۷] و کوزیارا[۲۸] و همکارانشان ساخته و در جریان خون مغز موش تزریق شد و سپس میزان جذب آنها به‌وسیله‌ی ساکروز– [$C^{۲۹}$] و با استفاده از روش‌های آماری با هم مقایسه شد و مشاهده گردید که این ذرات توانسته‌اند به‌وسیله‌ی سیستم اعصاب مرکزی دریافت شوند. در عین حال، تزریق نانوذرات هیچ تغییری در یکپارچگی سد مغزی– خونی و نفوذپذیری غشاء و یا حتی در انتقال تسهیل شده کولین، ایجاد نکرد.



تومورهای مغزی

تومورهای مغزی، مخصوصاً گلیومای بدخیم از تهاجمی‌ترین سرطان‌هایی است که انسان با آن مواجه است. علیرغم پیشرفت‌هایی که در فناوری جراحی اعصاب، درمان‌های حمایتی با شیمی درمانی و پرتودرمانی به‌دست آمده، اما سیر بهبودی در این بیماران هنوز بسیار ناخوشایند است. از مشخصه‌های این تومورها رشد سریع، انتشار و تهاجم به نقاط دورتر مغز است، علاوه‌بر این ورم وسیع مغزی و مقادیر زیادی از روند رگ سازی[۳۰] نیز مشاهده می‌شود. با وجود اینکه سد مغزی– خونی (BBB) در قسمت هسته و مرده (نکروز) تومور، به‌طور واضحی شکسته می‌شود ولی این اتفاق در حاشیه رو به رشد تومور انجام نمی‌پذیرد. به همین دلیل داروهای ضد سرطان از قبیل داکسوروبایسین فقط می‌توانند به قسمت مرده

تومور نفوذ کنند و دارو به قسمت‌های محیطی‌تر یا اصلاً نمی‌رسد و یا دسترسی بسیار ناچیزی دارد.

همان‌طور که در بالا گفته شد، این دارو در شرایطی که به نانوذرات پلی بوتیل سیانو آکریلات متصل باشد می‌تواند به سرعت به غلظتی حدود ۶ میکروگرم به ازاء هر گرم در بافت مغز برسد. این نانوذرات در موش‌هایی که در داخل جمجمه آنها تومور گلیوبلاستوما ۱۰۱/۸ پیوند زده شده بود، آزمایش شد.

در روزهای دوم، پنجم و هشتم بعد از پیوند تومور، ترکیب [داکسوروبایسین – نانوذرات پلی بوتیل سیانوآکریلات – پلی سوربات ۸۰] با دوز ۱/۵ mg/kg به موش تزریق شد، در نتیجه متوسط عمر ۸۵ درصد افزایش یافت و با تکرار آن، ۲۰ تا ۴۰ درصد از حیوانات تا ۱۸۰ روز عمر کردند. سپس حیوانات کشته شدند و در بررسی‌های بافت‌شناسی عدم وجود تومورها در این حیوانات به اثبات رسید. در مقایسه با گروه‌های کنترل یعنی [نانوذرات پلی بوتیل سیانوآکریلات – پلی سوربات ۸۰]، محلول داکسوروبایسین، [داکسوروبایسین – پلی سوربات ۸۰]، و [داکسو روبایسین – نانوذرات پلی بوتیل سیانوآکریلات]، افزایشی در طول عمر و تعداد موش‌های زنده مانده مشاهده نشد و یا بسیار ناچیز بود. هیچ سمیتی از نانوذرات در بافت‌شناسی دیده نشد. همچنین اثر سمی محلول داکسوروبایسین که معمولاً در سایر دستگاه‌های بدن مشاهده می‌شود در اتصال با نانوذرات کاهش پیدا کرد.

سازوکار دارورسانی به‌وسیله‌ی نانوذرات از طریق سد خونی–مغزی

در حال حاضر سازوکار دارورسانی به‌وسیله‌ی نانوذرات از طریق BBB به‌طور کامل روشن نشده است. اما فرضیه‌های متعددی مطرح است که در ذیل به آنها اشاره می‌شود:

۱. افزایش نانوذرات در مویرگ‌های مغز متعاقباً باعث افزایش جذب آنها به‌وسیله‌ی دیواره‌های مویرگ می‌شود. این عمل یک شیب غلظتی ایجاد می‌کند و باعث می‌شود این ذرات از جدار سلول‌های آندوتلیال عبور کرده و در نهایت به مغز برسد.

۲. پلی سوربات ۸۰ در نقشی که به‌عنوان یک روکش برای نانوذرات دارد، می‌تواند از سیستم انتشار برگشت، مخصوصاً از عمل پلی گلیکوپروتئین (Pgp) جلوگیری کند.

۳. با اعمال اثر سمی بر روی عروق مغز، باعث افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

۴. یک اثر عمومی مشابه اثر سورفاکتانت، باعث حل شدن لیپیدهای موجود در غشاء سلولی می‌شود و در نتیجه غشاء به‌صورت مایع در آمده و باعث افزایش نفوذپذیری دارو از طریق سد مغزی– خونی می‌شود.

۵. ذرات نانو می‌توانند یک شکاف در اتصالات فشرده بین سلول‌های اندوتلیال ایجاد نمایند. سپس داروها به تنهایی یا به‌صورت متصل به ذرات نانو، از آن شکاف عبور می‌کنند.

۶. ممکن است نانوذرات به روش اندوسیتوز به‌وسیله‌ی سلول‌های اندوتلیال بلعیده شوند و سپس داروها در داخل سلول‌ها رها شده و از این طریق به مغز برسند.

۷. ذرات نانو به همراه داروی متصل شده به روش ترانس سیتوز از لایه سلول‌های اندوتلیال عبور می‌کنند.

۸. تمام این سازوکارها می‌توانند با هم عمل کنند

سازوکارهای ۱ و ۲ بعید به نظر می‌رسد زیرا: اگر نانوذراتی که حامل دارو هستند از طریق چسبیدن به دیواره داخلی مویرگ و با ایجاد یک شیب غلظتی بالا عبور کرده باشند (سازوکار ۱) ، انتشار دارو هنوز می‌تواند در سیطره حامل‌های خارج کننده ای[۳۱] باشد که در غشاءهای آندوتلیال سلولها وجود دارند. از طرف دیگر، اگر پلی سوربات ۸۰ بتواند این حامل‌ها را مهار کند (سازوکار۲) ، تزریق نانوذرات با روکش پلی سوربات ۸۰ به تنهایی ۵ یا ۳۰ دقیقه قبل از تزریق دالارگین، باید باعث تسکین درد شود، که در این آزمایش مشاهده نشد. این نظر که سازوکار ۱ و ۲ در عمل اتفاق نمی‌افتد، به‌وسیله‌ی مطالعاتی هم که کوزیارا بر روی مغز انجام داد، تأیید شد.

فرضیه‌های ۳ و ۵ نیز رد می شوند، زیرا هیچ اثر ضد دردی بعد از تزریق پلی سوربات۸۰ (فاقد نانوذرات) مشاهده نشد.

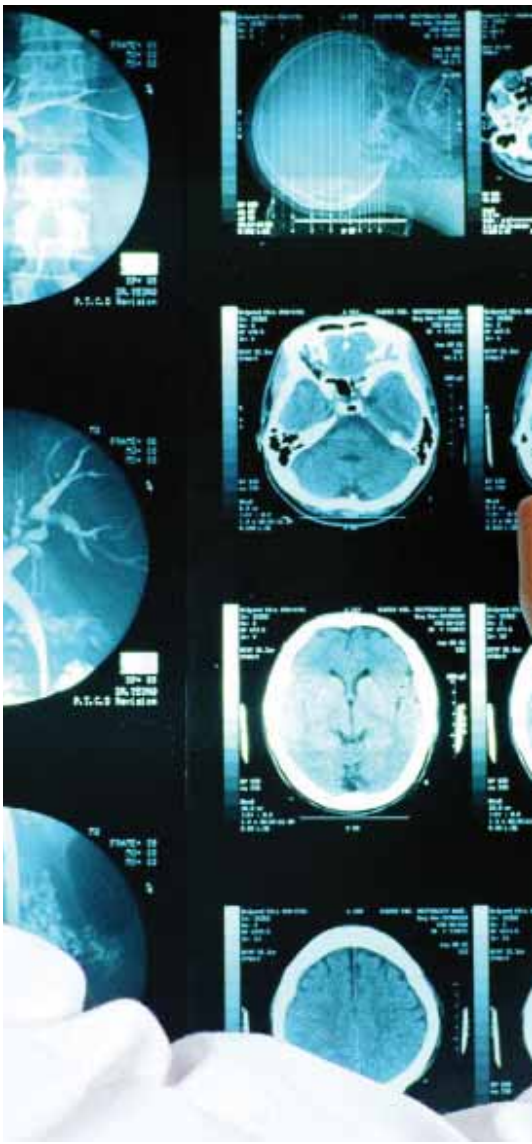
علاوه‌بر این، هیچ پاسخ ضد دردی بعد از تزریق نانوذرات – دالارگین با روکش سورفاکتانت‌های دیگر به‌دست نیامد (سازوکار شماره ۴، مایع شدن عمومی غشاء).

این عقیده که علت انتقال دارو به‌وسیله‌ی نانوذرات از BBB به جهت ایجاد اثر سمی بر غشاء نیست در مطالعات سان[۳۱] و کوزیرا ثابت شد .. پوشاندن تنها قسمتی از نانوذرات به‌وسیله‌ی پلی سوربات ۸۰ برای دارورسانی به مغز کافی است، مطالعات خونرسانی بافت‌های مغز نشان داد که نانوذرات نمی‌توانند هیچ تغییر واضحی در یکپارچگی BBB، نفوذپذیری غشاء و یا در سیستم انتقال تسهیل شده کولین ایجاد کنند. تئوری ایجاد شکاف در اتصالات فشرده که اساس سازوکار ۵ را تشکیل می‌داد به‌وسیله‌ی یافته‌هایی که هیچگونه افزایشی را در فضاهای اینولین نشان نمی‌داد، رد شد، علاوه‌بر این، میکروسکوپ الکترونی هم هیچ شکاف واضحی را در اتصالات فشرده نشان نداد .

بنابراین محتمل‌ترین سازوکار، به نظر می‌رسد که سازوکار ۶ (دریافت نانوذرات حامل دارو به‌وسیله‌ی اندوسیتوز) باشد. این سازوکار قبلا در محیط آزمایشگاهی با بافت‌های کشت داده شده سلول‌های اندوتلیال مغز انسان، گاو، خوک، موش خانگی و موش صحرایی نشان داده شده بود. در دمای یکنواخت ۳۷°C، مشاهده شد که نانوذراتی که با پلی سوربات ۸۰ روکش شده‌اند با سرعت و به‌طور قابل ملاحظه‌ای به‌وسیله‌ی این

سلول‌ها برداشت می‌شوند، در صورتیکه در نمونه بدون روکش بسیار ناچیز بود و در دمای $4^{o}C$ (دمایی که در آن فاگوسیتوز انجام نمی‌شود) و یا بعد از مصرف سیتوکالازین B^{32} (بازدارنده قوی فاگوسیتوز) متوقف شد.

کریتر بعداً نشان داد که نانوذرات متصل به دالارگین حتی می‌توانند بعد از جذب آپولیپوپروتئین E و B اثرات ضد دردی خود را اعمال نمایند. این اثر حتی بعد از پروراندن پلی سوربات ۸۰ بسیار افزایش یافت. بنابراین سناریوی زیر را می‌توان مطرح کرد: نانوذرات به جهت داشتن روکش پلی سوربات بعد از تزریق در خون می‌توانند آپولیپوپروتئین E و یا B را جذب کنند. پس این ذرات در نقش ذرات لیپوپروتئین ظاهر شده و به‌وسیله‌ی سلول‌های آندوتلیال مغز که دارای مقادیر بسیار زیادی از گیرنده‌های لیپوپروتئینی هستند به روش آندوسیتوز وابسته به گیرنده، جذب می‌شوند. با توجه به اینکه حامل‌های انتشار دهنده عمدتاً بر روی غشاء لومینال (مجرایی) قرار دارند، دارو می‌تواند بعد از رها شدن از ذرات پلیمر (این ذرات بسیار تجزیه‌پذیر هستند)، به‌وسیله‌ی



فرایند انتشار به داخل مغز منتقل شود (۲۰). اگر چه هنوز هیچ مدرک محکمی در دست نیست ولی این احتمال هم وجود دارد که نانوذرات بتوانند به روش ترانس سیتوز (سازوکار ۷) از سلول‌های اندوتلیال عبور کنند. بنابراین به نظر می‌رسد که ذرات نانو، نقش «اسب تروا» را در اینجا ایفاء می‌کنند.

این فرضیه که دارو از طریق آندوسیتوز نانوذرات به این سلول‌ها ارائه می‌شود به‌وسیله‌ی سان، کوزیرا و گسنر[۳۳] تأیید شده است. از آنجائیکه گیرنده‌های لیپوپروتئین به‌وضوح در تومورهای مغزی وجود دارند، سناریوی پیشنهادی بالا، عمل متقابل گیرنده‌های لیپوپروتئین و اثربخشی ترکیب [پلی سوربات ۸۰ – داکسوروبایسین – ذرات نانو] را به خوبی نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

نانوذرات پلی سیانوآکریلات یا نانوذرات جامد لیپید قادر هستند، بسیاری از داروهای ضروری را که در شرایط معمولی نمی‌توانند از سد مغزی–خونی عبور کنند، از این مسیر منتقل نمایند. از نانوذرات همچنین می‌توان برای رساندن ترکیبات بزرگتر و مولکول‌های پیچیده‌تر از قبیل پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و ژن‌ها برای گذشتن از BBB استفاده کرد. آنها حتی می‌توانند باعث بهبودی در درمان تومورهای مغزی شوند چرا که با اتصال نانوذرات روکش شده با پلی سوربات ۸۰ می‌توان داروهای ضد تومور را از سد نفوذ ناپذیر BBB، عبور داد. در نتیجه می‌توان به مکان‌هایی که برای اکثر داروهای ضد سرطان دور از دسترس است، دست یافت.

اگر چه سازوکار انتقال نانوذرات حامل دارو از BBB هنوز کاملاً روشن نشده است، اما به نظر می‌رسد که بعد از تزریق به جریان خون و اتصال با آپولیپوپروتئین‌ها، ابتدا به سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغز متصل می‌شوند و به‌دنبال آن از طریق اندوسیتوز (با واسطه گیرنده ها) وارد سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. این محتمل‌ترین سازوکار مطرح است. بنابراین نانوذرات مانند «اسب تروا» عمل می‌کند که می‌تواند داروها را در داخل این سلول‌ها و یا بعد از ترانس سیتوز، به داخل مغز رها کند.

منبع:
Jorg Kreuter, Nanoparticulates as Drug Carriers , Edited by Vladimir P Torchilin,

پی‌نوشت:

1. Jorg Kreuter
2. Blood Brain Barrier
3. P-glycoprotein
4. Multiple drug resistance protein
5. Multiple organic amino transporter
6. Hexose
7. Low Density Lipoprotein
8. Transporters
9. Osmotic
10. Tight junctions
11. Prodrugs :
ترکیبات دارویی غیر فعال هستند که در بدن به شکل فعال در می آیند
12. Transcytosis :
انتقال ماکرومولکول‌ها از غشائ سلولی از طریق تولیدوزیکول
13. Transferrin :
گلیکوپروتئین موجود در خون با وزن مولکولی ۸۰ کیلودالتون که با ایجاد پیوند محکم و برگشت پذیر با یون‌های آهن نقش حمل و رساندن یون‌های آهن را در بدن عهده دار می باشند.
14. cloid :
ماده ای چسبنده ساخته شده از ذراتی که قابل حل در سایر مواد نیستند
15. Speiser
16. Swiss Federal Institute of Technology
17 Hexapeptide dalargin
18. surfactant (surface acting agent)
موادی هستند که در ناحیه سر آب دوست و در ناحیه دم آب گریز می باشند در نتیجه هم محلول در آب و هم محلول در مواد آلی هستند.
19. Polysorbate 80 (Tween® 80)
20. Tail-flick test
21. Hot plate test
22. Biodistribution
23. Rat
24.
25. Couvereur
26. Solid Lipid Nanoparticle
27. Lockman
28. Koziara
29. distearoylphosphatidyl-ethanolamine
۳۰ , ۳۱ . منظور همان پمپ‌هایی است که بطور فعال و معکوس عمل کرده و ذرات انتشاری را مجدداً از سلول خارج و به جریان خون بر می گردانند.
32. cytochalasin B,
متابولیت استخراج شده از نوعی قارچ
33. Gessner