

التطبيق الموضوعي لمرافق الإنزيم Q10 في شيخوخة
الجلد

Topical Administration of Coenzyme Q10 for
Skin Aging

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء
الصيدلانية

إعداد

حنين محمد حيدر

أليسا سامر الخير

إشراف

د. كندة درويش

الإهداء

Abstract الملخص

مرافق الإنزيم Q10 (CoQ10)، وزن جزيئي=863.3 غ / مول) هو كينون له سلاسل جانبية من 10 إيزوبرينويدات. يلعب CoQ10 دوراً مهماً بشكل عام كحامل للإلكترون في عملية الفسفرة المؤكسدة في الميتوكوندريا في حين أن i يعمل كمضاد للأكسدة خارج الميتوكوندريا. في الآونة الأخيرة ، اكتسب CoQ10 اهتماماً كبيراً لتطبيقاته العلاجية للعديد من الاضطرابات بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض السكري وحتى السرطان.

بالإضافة إلى ذلك ، أشارت الدراسات إلى امتلاك CoQ10 لخصائص جلدية مفيدة عند التطبيق الموضعي. ومع ذلك ، بسبب قابليته الضعيفة للذوبان بالماء والوزن الجزيئي المرتفع نسبياً، يعد CoQ10 صعب الإيصال إلى الجلد على الرغم من تأثيراته المفيدة. للتغلب على نفاذية الجلد المنخفضة ، تم ابتكار طرق تحضير حديثة لتغليف CoQ10 وتحسين اختراقه للجلد مع الحفاظ على السمية المنخفضة.

الفهرس

4.....	Introduction	مقدمة
5.....	skin ageing	شيخوخة الجلد
7.....	CoQ10	
8.....	1. ما هو CoQ10؟	
8.....	2. CoQ10 Function	وظيفته
11	3. Sources of CoQ10	مصادره
11	1.3 Internal Biosynthesis	الاصطناع الحيوي الداخلي
13	2.3 External Sources	مصادره الخارجية
13 ..	4. Tissue Levels and Distribution of CoQ10	مستويات الأنسجة وتوزع
14	5. الخصائص البيولوجية والطبية الحيوية لمرافق الإنزيم Q10 في الجلد	
16	Recent Formulations	صياغات حديثة
16	1. Solid Lipid Nanoparticles	الجزيئات النانوية الدهنية الصلبة
20	2. Nanostructured Lipid Carriers	ناقلات الدهون ذات البنية النانوية
23	3. Production Techniques	تقنيات الإنتاج
31	CoQ10 في الجسيمات النانوية الدهنية	تغليف
39	conclusion	الاستنتاج
40	الاستبيان العملي	
41	المراجع	

مقدمة Introduction

تعد زيادة متوسط العمر المتوقع و جودته أحد أكبر تحديات الصحة العامة العالمية. اليوم، يمكن لمعظم الناس أن يتوقعوا العيش لعمر الستين وما بعد ، وبحلول عام 2050 ، من المتوقع أن يتضاعف عدد السكان الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً تقريباً مقارنة بعام 2015. يؤدي التغيير في توزيع السكان على الأعمار الأكبر إلى ظهور تحديات مرتبطة بالعمر كازدياد الاهتمام بمكافحة علامات شيخوخة الجلد الظاهرة وازدياد انشغال الناس بالمظهر الشاب، لذا اتسع نطاق البحث في عملية الشيخوخة.

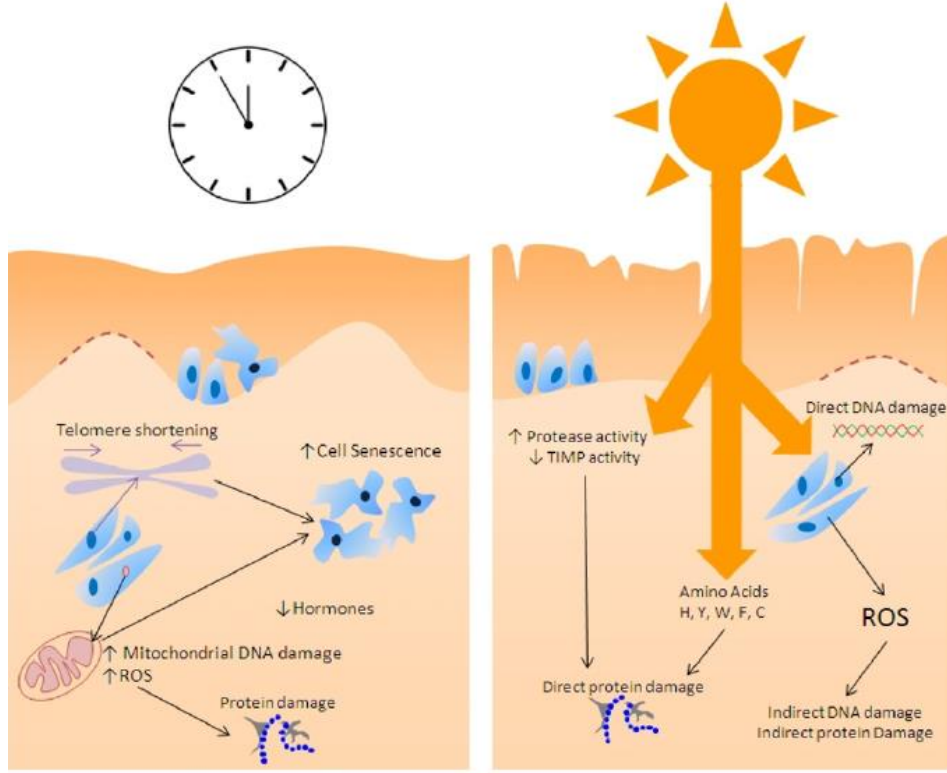
يعتبر الجلد جهاز معقد فعال يوفر واجهة وقائية بين البيئة الخارجية والجسم. غالباً ما تكون التغييرات في مظهر الجلد هي أولى العلامات المرئية للشيخوخة ويمكن أن يكون لها آثارها العاطفية والعقلية. وكونه على اتصال مباشر بالبيئة ، يتعرض الجلد باستمرار لعوامل الضغط الخارجية ، وبالتالي شيخوخة الجلد هي عملية معقدة تتأثر بكل من العوامل الوراثية (الشيخوخة الذاتية) و العوامل البيئية ، مثل التعرض للشمس والأشعة فوق البنفسجية.

يعتبر توليد الجذور الحرة آلية محورية تؤدي إلى شيخوخة الجلد. وتعتبر الجذور الحرة ومركبات الأوكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS) الأخرى منتجات مشتركة حتمية في عملية الاستقلاب الغذائي و يمكن أن تتحرر أيضاً بسبب التعرض لعوامل خارجية ، مثل الأشعة فوق البنفسجية. على الرغم من أن الجلد يمتلك آلية دفاع معقدة من مضادات الأكسدة ، إلا أن فعاليتها تقل مع العمر مقابل زيادة في كمية الجذور الحرة. على هذا المنوال ، تظهر نقطتان مهمتان للعمل في من أجل تقوية البشرة في مكافحة الشيخوخة التعديلات. أولاً ، الحفاظ على مستويات طاقة خلوية كافية لوقف تدهور نشاط الميتوكوندريا ، وثانياً ، الحماية المضادة للأكسدة ضد أنواع الأوكسجين التفاعلية التي تنشأ من أي مصدر.

في العقد الماضي، ازداد الاهتمام بوظيفة CoQ10 كمضاد للأكسدة في الأغشية الخلوية حيث تسيطر أدوار مضادات الأكسدة وإرسال الإشارات. يهدف هذا البحث إلى التعرف على CoQ10، تغليف CoQ10 في الجسيمات النانوية الدهنية للتطبيق الموضعي، و نتائج آخر الدراسات المتعلقة بتأثيره على خصائص الجلد.

شيخوخة الجلد skin ageing

قد تتجم شيخوخة الجلد عن العوامل الوراثية (الشيخوخة الذاتية) و العوامل البيئية ، مثل التعرض للشمس والأشعة فوق البنفسجية **الشكل 1**، التدخين ، التلوث ، الحرمان من النوم و عوامل التغذية التي تعزز تشكيل التجاعيد وفقدان مرونة الأنسجة. الفرضية الشائعة لتفسير جزء من الفيزيولوجيا المرضية للشيخوخة هي اختلال التوازن التأكسدي بين إنتاج مركبات الأكسجين التفاعلية ROS (بيروكسيد الهيدروجين: H_2O_2 ، أكسيد الجذر الحر المشتق من الأكسجين: O_2 ، وجذر الهيدروكسيل: $HO -$) ، والآليات المضادة للأكسدة مما يؤدي إلى حالة من الإجهاد التأكسدي oxidative stress ونظراً لأن الميتوكوندريا هي المصدر الرئيسي لإنتاج مركبات الأكسجين التفاعلية عبر فعالية OXPHOS supercomplex في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (بشكل رئيسي في المعقدين I و III) ، فإن هذه العضية هي الهدف الرئيسي للأذية بواسطة ROS . يكون الحمض النووي للميتوكوندريا (mtDNA) ضعيف بشكل خاص مع معدل طفرات عالي وآليات إصلاح mtDNA محدودة الإنتاج المستمر وتراكم الـ ROS في الميتوكوندريا هو أساس "نظرية الجذور الحرة للشيخوخة".



الشكل 1. الآليات المحتملة لشيخوخة الجلد. يخضع الجلد لكل من عملية الشيخوخة الذاتية (بسبب مرور الوقت الجبهة اليسرى) وعمليات الشيخوخة الخارجية (نتيجة للتعرض للأشعة فوق البنفسجية [UVR] - الجبهة اليمنى). يُعتقد أن تلف DNA الميتوكوندريا وزيادة إنتاج ROS وتقصير التيلومير يلعب دور في عملية الشيخوخة الأساسية.

الآليات التي تؤدي إلى الشيخوخة الضوئية للجلد ناتجة بشكل أساسي عن الامتزاز المتكرر للأشعة فوق البنفسجية التي أن تلحق أضراراً مباشرة بالجزيئات الحيوية الجلدية الغنية بحامل اللون chromophores وقد تحفز على إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية والتي بدورها يمكن أن تعمل على كل من الخلايا ومكونات المصفوفة لتتوسط المزيد من التغيرات.

يُزوّد الجلد بنظام من مضادات الأكسدة التي تلعب دوراً حيوياً في الحماية من عوامل الإجهاد الخارجية. وباستمرار تعرض الجلد للأشعة فوق البنفسجية ، مضادات الأكسدة الذاتية الموجودة على الطبقة الخارجية القرنية طبقة تعدل مركبات الأكسجين التفاعلية والجذور الحرة مع الحفاظ على التوازن بين تكوين وتعديل المركبات التفاعلية. تحتوي شبكة الحماية مختلف مضادات الأكسدة منخفضة الوزن الجزيئي المحبة للدهون والماء ، مثل الكاروتينات (بيتا كاروتين ، ولايكوبين ، ولوتين ، زانثوفيل، و مشابهاها) ،

والفيتامينات (A، C، D، E) ، والإنزيمات (سوبر أكسيد ديسموتاز ، كاتالاز ، والغلوتاثيون بيروكسيداز) ، ومركبات أخرى (الميلانين ، الفلافونويد ، الغلوتاثيون ، حمض ليوثيك ، السيلينيوم ، وأنزيم Q10). تعمل مضادات الأكسدة كشبكة واقية ذات تأثير تآزري. حيث تحمي مضادات الأكسدة بعضها من التحطم المباشر أثناء عملية تعديل الجذور الحرة و المركبات التفاعلية الأخرى. بمرور الوقت ، يتم استنفاد المركبات المضادة للأكسدة وتفقد تأثيرها الواقي للجلد. يمكن أن يكون التطبيق الموضعي بديلاً إما لاستعادة هذا الخسارة أو حماية الجلد من التلف الضوئي.

تم استخدام أنواع مختلفة من مركبات مضادات الأكسدة موضعياً، مثل الكاروتينات، CoQ10، الزيوت الأساسية ، عديدات الفينول ، والفيتامينات. و نظراً لأن القليل من المكونات الفعالة تكون ذات تأثير بعد التطبيق الموضعي بسبب الوظيفة الحاجزية للجلد ، تم اكتشاف الجسيمات النانوية الدهنية تم كناقلات لتعزيز التوافر الحيوي ، واختراق الجلد ، والاحتفاظ بالفاعلية المكونات.

CoQ10

تم وصف CoQ10 لأول مرة في عام 1955 ، وهو جزيء صغير محب للدهون يتوضع على نطاق واسع في أغشية الخلايا، وفي عام 1957 تم الإبلاغ عن وظيفته كحامل إلكترون في سلسلة النقل الإلكتروني في الميتوكوندريا. بقي دوره في الأمراض الإنسانية غير معروف لمدة 20 عاماً حتى عام 1986 حين تم الإبلاغ عن فائدة للعلاج ب CoQ10 في متلازمة Kearns–Sayre.

تمت تسميته Quinone ubiquinone لكونه موجود في كل مكان في جميع الخلايا وأن تركيبته الكيميائية تتكون من حلقة بينزوكينون benzoquinone مع عدد متغير من وحدات الإيزوبرينيل. يُعرف شكله المختزل باسم ubiquinol والشكل المؤكسد باسم ubiquinone . ومن خلال تفاعلات الأكسدة والاختزال المتسلسلة يولدان بعضهما البعض (Q cycle) .

1. ما هو CoQ10؟

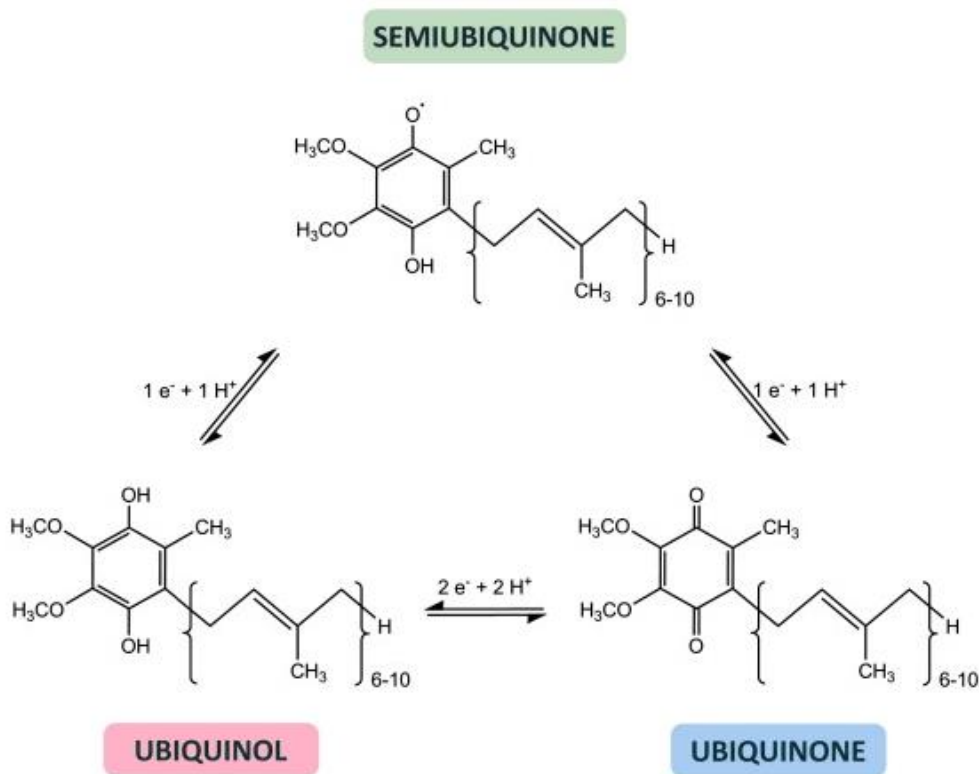
مرافق الأنزيم Q10 أو CoQ10 أو ubiquinone (2،3 ثنائي ميثوكسي 5-ميثيل 6-ديكابريل 1،4- بنزوكينون) عبارة عن بنية صغيرة محبة للدهون، مكونة من حلقة بنزوكينون وسلسلة إيزوبرينويد جانبية وتوجد في أنحاء أغشية الخلايا. يتم اصطناعه لدى الإنسان باستخدام مجموعة من الإنزيمات complex Q الموجود في غشاء المادة الخلالية للميتوكوندريا. تشتق حلقة البنزوكينون من حمض 4 mevalonic-hydroxybenzoic، في حين أن 10 isoprenes مشتق من حمض الميفالونيك (من سبيل اصطناع الكوليسترول). تكون حلقة الكينون هي المجموعة الوظيفية في الجزيء المسؤولة عن حمل الإلكترونات إلى المعقد III complex. يتم إرجاع CoQ10 (ubiquinone) بشكل عكسي إلى ubiquinol. ويتحول الذيل متعدد إيزوبرينويد المحب للدهون للغاية إلى أغشية كارهة للماء.

2. وظيفته CoQ10 Function

يتوزع CoQ10 على نطاق واسع في جميع أغشية الخلايا ويشكل مكوناً مهماً لسلسلة نقل الإلكترون electron Transport chain (ETC) التي تنقل الإلكترونات بين المعقدات I / II و III. تم العثور على أعلى تركيز لـ ubiquinone (CoQ9) في كبد الفئران في حويصلات غولجي (2.62 µg / mg) يليها غشاء الميتوكوندريا والجسيمات الحالة lysosomes (بمستويات 1.86 في كل منهما). تتمثل الوظيفة الرئيسية لـ ubiquinone في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا.

يقبل الـ CoQ10 الإلكترونات من مانحين مختلفين، مثل المعقد (reduced nicotinamide) succinate (adenine [NADH]-coenzyme Q oxidoreductase، المعقد (dinucleotide) II، أكسدة الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية متفرعة السلسلة بواسطة نازعات الهيدروجين المرتبطة بالفلافين وعامل نقل الإلكترون (ETF-QO) إلى المعقد III (ubiquinone-). (cytochrome c oxidoreductase).

يدور الـ CoQ10 بين أشكاله الكيميائية الثلاثة: المؤكسد بشكل كامل (ubiquinone)، الجذر الحر الوسيط شبه المؤكسد (semiquinone) والشكل المرجع بشكل كامل (ubiquinol) كما هو موضح في الشكل 2. من خلال التحرك داخل غشاء الميتوكوندريا، تسمح دورة proton-motive بضخ البروتون في المعقد III مما يساعد على توليد القوة المحركة للبروتون للأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP).



الشكل 2. أشكال الأوكسدة و الإرجاع لـ CoQ10. يمكن اختزال الشكل المؤكسد CoQ إلى ubiquinol (CoQH₂) بخطوتين من إلكترون واحد لكل منهما من خلال شكل semiquinone، أو عن طريق تفاعل واحد من إلكترونين، بدون وسيط semiquinone.

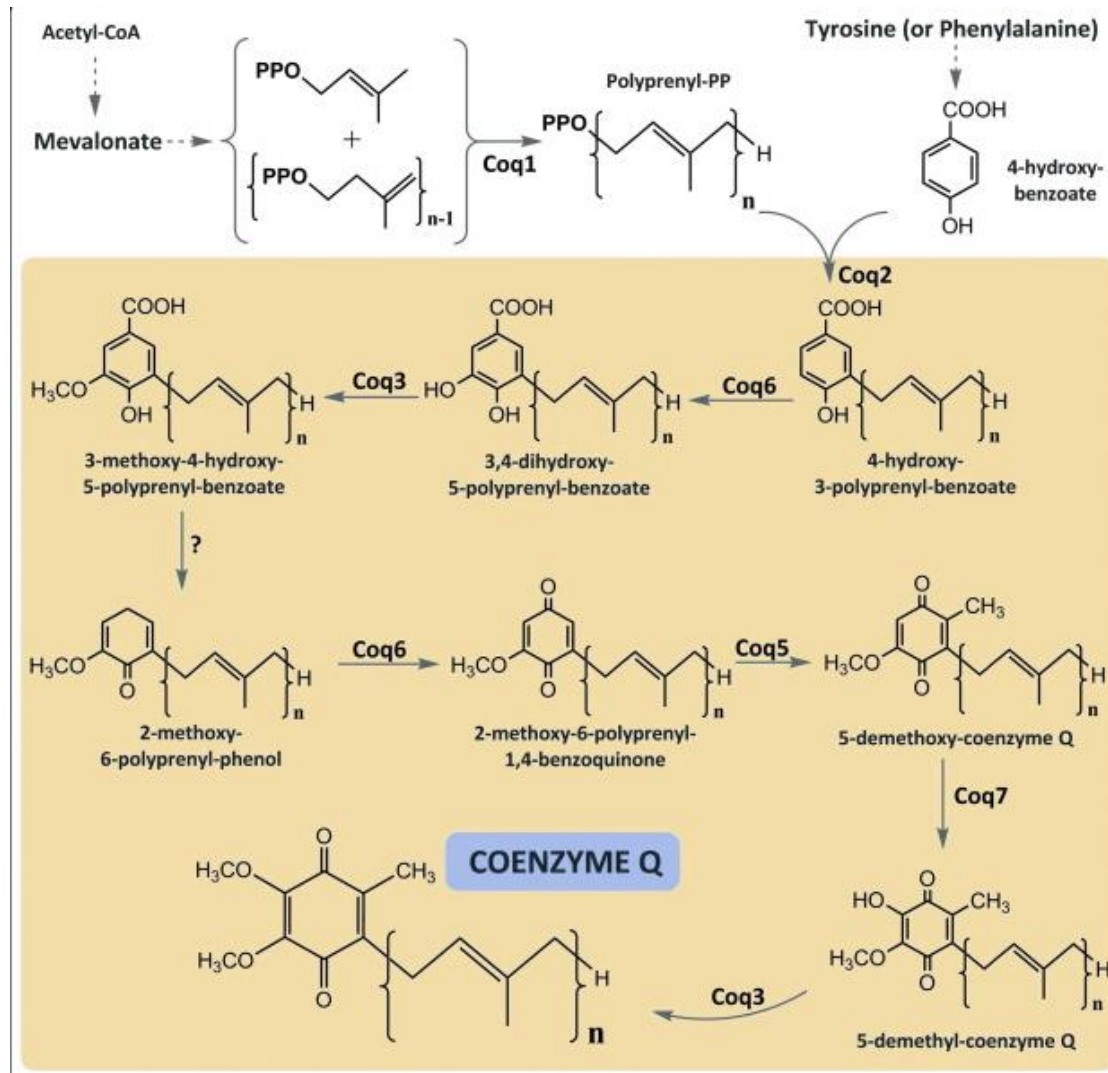
تبين في السنوات الأخيرة أن التداخل بين مجمع CoQ و ETC أكثر تعقيداً مع الاعتراف بأن المعقدات الفائقة supercomplexes في الميتوكوندريا تتكون في الغالب من المعقد I / III و I / III / IV و III / IV والتي تتداخل فيزيائياً مشكلة الجسيم التنفسي respirasomes . يبدو من المحتمل أن كلاً من المعقدات الفردية داخل غشاء المادة الخلالية والمعقدات الفائقة تتواجد في حالة ديناميكية. لم تعرف العوامل التي تتحكم في تجميع وتفكيك المعقدات الفائقة على الرغم من أن الكارديوليبين يلعب دوراً . هناك دليل على أن الربط البيني الفائق للمعدين I / III من المعقدات الفائقة مع CoQ ينقل الإلكترونات من I إلى III . قد يكون CoQ المرتبط في حالة توازن مع مجمع CoQ الحر .

ثبت أن مكملات CoQ10 تمتلك تأثيرات فوق جينية epigenetic في الجينات التي تشارك في عمليات إرسال الإشارات، الاستقلاب الوسيط، النقل، التحكم في النسخ، الطفرة الممرضة، الفسفرة، والتطور الجيني مما يشير إلى دوره في تعديل التعبير الجيني. بالإضافة إلى وظيفته الرئيسية في ETC ، فإن CoQ10 يمتلك دور مهم مضاد للأكسدة في تثبيت غشاء البلازما والأغشية داخل الخلية الأخرى التي تحمي الدهون الفوسفورية phospholipids للغشاء من فوق الأكسدة peroxidation . يشارك Ubiquinone و semiquinone أيضاً في إعادة تدوير جزيئات مضادات الأكسدة الأخرى، مما يقلل α -tocopherol و ascorbate ويساهم في توازن الأكسدة والإرجاع في الخلية. من المحتمل أن تساهم مستويات CoQ10 المتناقصة في الشيخوخة في أذية فوق أكسدة الغشاء. هناك دليل على أن جزءاً من تأثيره المضاد للأكسدة يحدث عن طريق تعزيز النشاط الأنزيمي للبروتينات المضادة للأكسدة superoxide dismutase و glutathione peroxidase . تربط المقالات الحديثة الـ ubiquinol بحماية البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL) في البلازما من الأكسدة، وهو تأثير مهم مضاد لتصلب الشرايين. الدور المحرض للأكسدة pro-oxidant لـ CoQ10 هو وظيفة إيصال إشارة تشارك في التعبير الجيني ولكن آلية هذه الوظيفة ليست مفهومة تماماً . تشمل وظائفه الأخرى تعديل تغيير نفاذية المسام، وبالتالي يلعب دوراً في الموت الخلوي المبرمج.

3. مصادره Sources of CoQ10

1.3. الاصطناع الحيوي الداخلي Internal Biosynthesis

CoQ10 هو مضاد الأكسدة الوحيد القابل للذوبان في الدهون lipid-soluble الذي يصنعه جسم الإنسان. تأتي غالبية CoQ10 من الاصطناع الداخلي، من التيروسين أو فينيل ألانين (حلقة البنزوكينون) وحمض الميفالونيك (السلسلة الجانبية الأيزوبرينويدية). يحدث الاصطناع في جميع الأنسجة المدروسة. ويتم تركيبه في الإنسان باستخدام مجموعة من الإنزيمات (complex Q) الموجودة في غشاء المادة الخلالية للميتوكوندريا وفي الشبكة البلازمية الداخلية. يعتبر سبيل حمض الميفالونيك مسؤول عن اصطناع الكوليسترول مع إنزيم إرجاع 3-هيدروكسي-3-ميثيل جلوتاريل تميم الإنزيم (HMG-CoA A reductase) (موقع تثبيط الستاتينات) خطوة تنظيمية. يصبح CoQ10 القادم من المدخول الغذائي أكثر أهمية مع تقدم العمر بانخفاض الإنتاج الداخلي. يُعتقد أن الاصطناع في الميتوكوندريا يحدث في جميع الخلايا التي تحتوي على ميتوكوندريا وأيضا في العضيات الأخرى كالشبكة الإندوبلازمية والبيريوكسيزومات peroxisomes. يلخص الشكل 3 سبيل الاصطناع الحيوي لـ CoQ10 في الثدييات.



الشكل 3. مخطط لمسار التخليق الحيوي CoQ10 في حقيقيات النوى. يأتي ذيل الأيزوبرينيل من مسار الميفالونات في أغشية خارج الميتوكوندريا. يحدد Coq1 عدد وحدات الأيزوبرين (n) في ذيل البوليبيرينيل. يتم تصنيع رأس الكينون (4-هيدروكسي بنزوات) من التيروسين في العصارة الخلوية وربطها بذيل البوليبيرينيلاتيد بواسطة Coq2 في الميتوكوندريا.

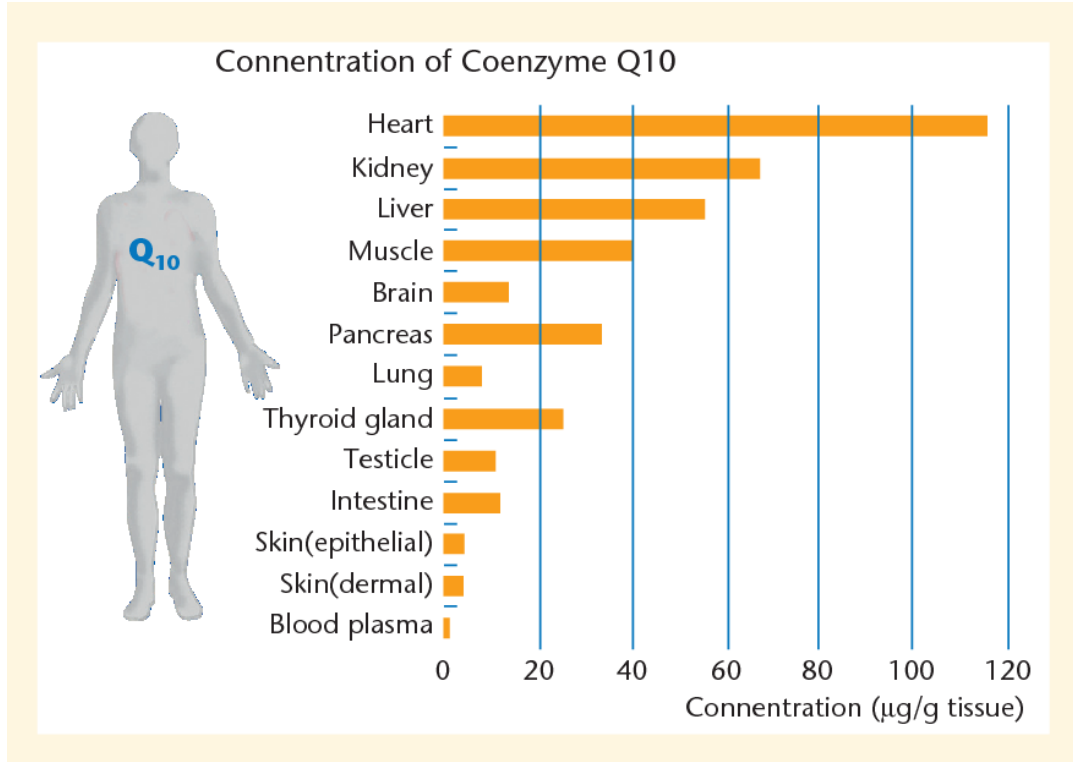
تحدث بقية التفاعلات في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (الصندوق الأصفر) ، وتتألف من تعديلات متتابعة للحلقة العطرية. Coq6 و Coq7 عبارة عن هيدروكسيلازات ؛ Coq3 و Coq5 عبارة عن إنزيمات ميثيلية ؛ Coq4 و Coq8 و Coq9 و Coq10 عبارة عن بروتينات ذات وظيفة تنظيمية.

2.3. مصادره الخارجية External Sources

يوجد CoQ10 على نطاق واسع في العديد من مصادر البروتين الحيواني (لحم الخنزير، لحم الضأن، لحم البقر، الدجاج والأسماك) والخضروات (السبانخ، البازلاء، البروكلي والقرنبيط) والفواكه (البرتقال، الفراولة والتفاح) والحبوب (الشعير والقمح). يحتوي القلب، وسيقان الدجاج، والرنجة، والسلمون المرقط على كميات عالية بشكل خاص من CoQ10. يعتبر المدخول اليومي من 3 - 5 mg مناسباً ، وبينما ترفع المكملات الخارجية لـ CoQ10 من مستوياته البلازمية، لا يُعتقد أن المكملات ترفع من مستوياته النسيجية في الأنسجة القادرة على تركيبه، على الرغم من أدلة فعالية العلاج في مجموعة متنوعة من الأمراض التي تصيب الإنسان التي تشير إلى امكانية امتصاصه من قبل الأنسجة.

4. مستويات الأنسجة وتوزيع CoQ10 Tissue Levels and Distribution

على الرغم من أن الشكل الرئيسي لـ CoQ10 في البلازما هو ubiquinol ، فإن القياسات المخبرية، بشكل عام، تعطي المستوى الإجمالي لـ CoQ10. قد تعطي مستوياته في الخلايا الليمفاوية والصفائح الدموية نظرة حقيقية عن المستويات الموجودة في الأنسجة التي يصعب الوصول إليها مثل القلب والعضلات والدماغ. يختلف مستوى CoQ10 باختلاف الأنسجة. وتحتوي الأنسجة ذات معدل الاستقلاب المرتفع والميتوكوندريا (القلب، والكلى، والكبد، والعضلات) على مستويات عالية من CoQ10 ، على سبيل المثال 8 g / μg في الرئة و 114 g / μg في القلب [الشكل 4](#).



الشكل 4. تراكيز CoQ10 في الأنسجة

5. الخصائص البيولوجية والطبية الحيوية لمرافق الإنزيم Q10 في الجلد

Biological and Biomedical Properties of Coenzyme Q10 in Skin

CoQ10 هو أحد مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الدهون الموجودة في جميع الأغشية. تتلخص آلية عمل كمضاد للأكسدة حيث ثبت أنه: (A) يقلل إنتاج الجذور الحرة، (B) المشاركة في تجديد فيتامين E، (C) تقليل تلف الـ DNA للخلايا الكيراتينية، (D) تقليل إنتاج إنزيم matrix metalloproteinases (MMP) الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية في الخلايا الجلدية الليفية، (E) يعزز التعبير عن الكولاجين والإيلاستين ، ويمنع الإنتاج IL-1، IL-6، وتخليق الميلانين.

أظهرت التقارير الأولى عن CoQ10 والجلد البشري في عام 1999 انخفاض مستويات Ubiquinone بالتقدم بالعمر والتعرض للأشعة فوق البنفسجية. بالإضافة إلى ذلك ، في نفس التقرير ، أظهر المؤلفون أن CoQ10 كان له فعالية في منع العديد من الآثار الضارة للشيخوخة الضوئية. أظهرت الدراسات اللاحقة التي تم الإبلاغ عنها خلال الألفينيات فوائد متعددة CoQ10 في كل من النماذج الحيوانية وجلد

الإنسان ، والتي تضمنت خصائص مضادة للشيخوخة للبشرة ومن خلال المكملات، علاج محتمل لمرض الصدفية. بالإضافة إلى ذلك ، أثبتت أحدث الدراسات التي أجريت من 2015 إلى 2018 صحة: (A) التأثيرات المضادة للأكسدة لـ CoQ10 لدعم والحفاظ على مستويات الطاقة الخلوية في الخلايا الكيراتينية البشرية، (B) تسريع تجديد مستويات ATP بعد التشعيع في الخلايا الليفية البشرية، و (C) سلامة التوصيل الفعال لـ CoQ10 في البشرة لتحسين صحة جلد الإنسان. أخيراً، درست دراسة سريرية حديثة أجريت في عام 2017 تأثير المكملات الغذائية لـ CoQ10 (50 أو 150 ملغ / يوم لمدة 12 أسبوعاً) في تجربة مزدوجة التعمية ، مقابل مجموعة شاهد مكونة من 33 فرد سليم . كلتا الجرعتين من CoQ10 قللت بشكل كبير من التجاعيد والخطوط الدقيقة وحسنت نعومة البشرة. ومن الجدير بالذكر أن الجرعة العالية من CoQ10 أظهرت تحسين إضافي للتجاعيد في الطيات الأنفية الشفوية وزاوية خطوط الفم و خطوط الشفة العليا. ومع ذلك، فإن مكملات CoQ10 لم تؤثر بشكل كبير على ترطيب أو سماكة الجلد. كما أظهرت دراسة عشوائية ، مزدوجة التعمية مقابل مجموعة شاهد تتلقى الدواء وهمي، أظهر تطبيق المكملات الغذائية السائلة لمدة 12 أسبوعاً، التي تتميز بمزيج من CoQ10 القابل للذوبان في الماء (50 ملغ) و كولاجين السمك (4.0 غ) العديد من التأثيرات المفيدة على الجلد ، حيث أنه يحسن كثافة الأدمة ويقلل قياس منطقة التجاعيد حول الحجاج وكذلك تحسين نعومة الجلد. من جهة أخرى ، لا توجد آثار كبيرة للمكملات على ترطيب الجلد ، وسمك الأدمة.

أظهرت دراسة في تقييم التطبيق الموضعي لـ CoQ10 عام 2015 ، أن تناول مكملاته الفموية لم تنتج تحسن محتوى CoQ10 في دهون سطح الجلد. يكون تقريباً 96 ٪ من إجمالي CoQ10 موجود في شكل ubiquinol و يتحول للشكل المؤكسد ، Ubiquinone. في المقابل ، حوالي 46٪ من إجمالي CoQ10 وجد أنه موجود في الشكل المُرجع في بشرة الإنسان، و يعمل التطبيق الموضعي على تجديد مستويات Ubiquinone ، والتي قد تنخفض لكثير من الأسباب المذكورة مسبقاً ، في الطبقات العميقة

من البشرة. قد تؤدي الزيادة في ubiquinol التي تسير بالتوازي من تحول Ubiquinone إلى ubiquinol أثناء إنتاج الطاقة.

Recent Formulations صياغات حديثة

كون CoQ10 يمتلك قابلية ذوبان ضعيفة في الماء، غير ثابت في الضوء و متخرب في الحرارة، تم تغليفه في جسيمات نانوية الدهنية للتطبيق الموضعي. يذكر هذا البحث نوعين من الجسيمات النانوية الدهنية ، وهما الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة solid lipid nanoparticles (SLN) و ناقلات الدهون ذات البنية النانوية nanostructured lipid carriers (NLC). مع مناقشة خصائص الجسيمات النانوية الدهنية ، بما فيها الثبات، وسعة التحميل ، وآلية التحرر. كما يناقش التقنيات المستخدمة لإنتاج الجسيمات النانوية الدهنية. بالإضافة إلى ذلك، يتم إبراز مزايا وعيوب كل تقنية.

1. الجزيئات النانوية الدهنية الصلبة Solid Lipid Nanoparticles

في أوائل التسعينيات ، طورت مجموعات البحث نوع جديد من النظام الغرواني colloidal system ، و هو الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLN) ، كبديل للأنظمة التقليدية للإيصال الدوائي، المستحلبات، الجسيمات الشحمية ، والجسيمات النانوية البوليمرية. بعد وقت قصير من اكتشاف SLN ، في عام 1991 ، تم تقديم هذا النظام الغرواني المبتكر إلى المجتمع العلمي ، وتم الإبلاغ عن الدراسات الأولى ، والتي جذبت على الفور الانتباه بسبب مزاياه المتفوقة على الأنظمة الغروانية الأخرى.

يتكون نظام SLN من جسيمات كروية في نطاق النانومتر ، 50-1000 nm ، تتكون قشرتها من دهون صلبة أو خليط من الدهون الصلبة التي تتبعثر في محلول مائي فعال سطحياً (منخفض التوتر السطحي). يتم تحضير SLN من ثلاثيات الغليسيريد عالية النقاوة، خلطات الغليسيريد المعقدة ، والأحماض الدهنية، و الستيروئيدات والشموع ، الصلبة في درجة حرارة الجسم والغرفة. المحتوى الدهني الصلب للنظام الغرواني

يتراوح من 0.1 إلى 30.0% (W / W) ويتم تثبيته في الوسط المائي بنسبة 0.5-5.0% (W / W) من المواد الخافضة للتوتر السطحي. يتم استخدام مجموعة متنوعة من المواد الخافضة للتوتر السطحي في إنتاج SLN ، مثل الأملاح الصفراوية والكحولات الإيتوكسيلينية والأحماض الدهنية والفسفوليبيدات والبولوكسامير ، بولي إيثيلين غلايكول ، بولي سوربات ، كحول بولي فينيل ، مركبات الأمونيوم الرباعية، استرات السوربيتان ، وتيلوكسابول. يمكن أن تحتجز المكونات الفعال المحبة للدهون والماء في SLN. يوفر نظام التوصيل بعض المزايا ، مثل حماية المركبات القابلة للتغير من التخرب ، توافق حيوي عالٍ إضافة للتحكم بتحرر المكون الفعال .

علاوة على ذلك ، عند وضعها على الجلد ، يزيد SLN من التوافر الحيوي للمكونات الفعالة بسبب صغر حجم الجسيمات النانوية الدهنية التي تشكل طبقة رقيقة فوق الجلد ، ضمان اتصال وثيق مع الطبقة القرنية، مما يعزز بالتالي كمية المادة الفعالة التي يمكن أن تخترق الجلد. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن لطبقة الفلم المتشكلة أن تطور تأثير احتباسي يمكن أن يقلل من فقد الماء. أظهرت الدراسات أن الاحتباس يزداد مع انخفاض درجة انصهار الدهون وحجم الجسيمات و زيادة تبلور الجسيمات. خاصية أخرى مثيرة للاهتمام في SLN هي التأثير الواقي من أشعة الشمس ،على سبيل المثال ، يمكن أن يعمل SLN كمرشح فيزيائي للأشعة فوق البنفسجية ، مما يوفر فائدة إضافية للتطبيق الموضعي .

تتأثر بنية وتشكل الجسيمات النانوية بمكونات النظام. نوع الدهون وخصائصها الفيزيائية والكيميائية وخصائص الاستحلاب الذاتي و تؤثر سرعة التبلور على شكل وحجم وثبات SLN. على سبيل المثال، الجسيمات النانوية المحضرة بدهون نقية للغاية ، مثل ثلاثي الستارين tristearin أو بالميتات السيتيل cetyl palmitate ، لها شكل أكثر تكعيباً لأن الهيكل الدهني يعاد تنظيمه بطريقة تشبه حائط قرميدي. من ناحية أخرى ، يؤدي استخدام الخلطات الخام إلى إعطاء جزيئات نانوية كروية الشكل بسبب أطوال السلاسل المختلفة لجزيئات الدهون. بالإضافة إلى ذلك ، يؤثر اختيار الدهون المكونة على سعة التحميل و تحرر المادة الفعالة واختراقيتها / نفاذ للجلد. بطريقة مماثلة ، يلعب نوع المادة الفعالة على السطح و

تركيزها دوراً مهماً في تكوين SLN. التركيز المرتفع من العامل الفعال سطحياً يقلل من التوتر السطحي ويسهل بعثرة الجسيمات أثناء عملية التجانس. علاوة على ذلك ، فإن مبعثرات SLN التي تحتوي على خلطات للعوامل الفعالة سطحياً تمتلك أحجام أصغر وثبات أعلى عند التخزين مقارنة بالعينات التي تحتوي على مادة خافضة للتوتر السطحي واحدة فقط . إضافة إلى الدهون والمواد الخافضة للتوتر السطحي، يتأثر تكوين SLN بانحلالية و تركيز المكون الفعال في الوسط الدهني وطريقة الإنتاج .

يعتمد إدخال مكون فعال في SLN على طبيعته الكيميائية ، مكونات طبقة الدهون ، و معايير الإنتاج. تم اقتراح ثلاثة نماذج لإدخال المادة الفعالة بناءً على موقع وتوزيع العنصر الفعال داخل اللب الدهني lipid core **الشكل 5**. في النوع I لـ SLN أو ما يسمى نموذج الطور المتجانس homogenous matrix ، يكون المكون الفعال مبعثر جزيئياً في اللب الدهني أو كمجموعات غير منتظمة الشكل. يسمح هذا النوع من SLN بالتححرر المستديم للمكون الفعال. يتم الحصول على SLN من النوع II أو نموذج القشرة المشبعة بالعقار drug-enriched shell عندما يكون ذوبان المكون الفعال في الطور الدهني أقل مما هو عليه في الطور المائي. بسبب محدودية الذوبان ، يتم تكوين لب دهني خالٍ من الأدوية أو بتركيز منخفض عندما يتم تبريد مستحلب النانو وصولاً إلى درجة حرارة الغرفة مما يؤدي إلى تكوين قشرة غنية بالدواء. بالنسبة لهذا النموذج SLN ، حيث أن المادة الفعالة تتوضع بشكل أساسي على سطح الجسيمات النانوية ، ينتج عن مسافة الانتشار القصيرة تحرر أولي سريع. SLN من النوع III أو نموذج النواة المخال غنية بالعقار drug-enriched core يتشكل عندما يكون تركيز العامل الفعال قريباً من أو عند نقطة إشباع الذوبان في الدهون الذائبة. أثناء التبريد ، يترسب المكون الفعال قبل إعادة تبلور الدهون ، مما يؤدي إلى فرط التشبع للمكون الفعال في الدهون المذابة - المزيد من التبريد ينتج عنه تكوين غلاف دهني يغطي المادة الفعالة. لوحظ تحرر أولي سريع يتبعه تحرر تدريجي لهذا النوع من SLN ، يتم التحكم في آليتها عن طريق حركة العنصر الفعال في طور الدهون الصلبة.

إلى جانب موقع توضع المكون الفعال في SLN ، تعتمد آلية التحرر على معايير أخرى مثل تعدد الأشكال للطور الدهني ، و نوع وتركيز العامل الفعال سطحياً وظروف الإنتاج. تعدد الأشكال Polymorphism هي قدرة الجزيء على التبلور في أكثر من شكل يمتلك بنية شبكية داخلية مختلفة. يحدث التركيب الداخلي للدهون بشكل أساسي في ثلاثة أنواع محددة من الطبقات الثانوية ، والأشكال المتعددة α ، β ، و β' . الشكل α غير ثابت ويمتلك تعبئة سداسية القرشرة تكون فيها سلاسل الأحماض الدهنية متعامدة مع مستوى مجموعة الميثيل. الشكل β متوسط الثبات ويمتلك تغليفاً هرمياً حيث توجد سلاسل الأحماض الدهنية بشكل مائل بالنسبة لمستوى مجموعة الميثيل ، في حين أن الشكل β' لديه قدر أكبر من الثبات و يمتلك تعبئة ثلاثية الميل *triclinic*. في الجسيمات النانوية ، يتبلور الدهن عند الأقل جزئياً في الشكل α ويخضع لتغير تبدل الشكل إلى أشكال أكثر ثباتاً أثناء التخزين. هذه الظاهرة تعتمد على درجة تجانس ثلاثيات الغليسريد. على سبيل المثال ، تخضع ثلاثيات الغليسريد الأحادية المشبعة قصيرة السلسلة للتبدل بسرعة من الشكل α إلى الشكل β مقارنة بثلاثيات الغليسريد طويلة السلسلة.

كما ذكرنا سابقاً ، تعتمد آلية التحرر أيضاً على نوع العامل الفعال سطحياً وتركيزه. التداخل بين العامل الفعال سطحياً والقرشرة الخارجية للجسيمات النانوية تؤثر على بنية SLN وتركيز الدواء المحرر في التحرر الأولي ، على سبيل المثال ، يؤدي انخفاض تركيز العامل الفعال سطحياً إلى الحد الأدنى من الاندفاع *burst* بينما يؤدي التركيز الأعلى إلى زيادة تأثير الاندفاع. يمكن تعديل الاندفاع الأولي بواسطة ظروف الإنتاج ، يمكن الحصول على الحد الأدنى من الاندفاع باستخدام درجة حرارة منخفضة ، مما يقلل من تبعثر المكون الفعال بين الأطوار الدهني والمائي ويؤدي إلى توزيع متجانس للمكون الفعال في طور الدهن قبل التجانس. عندما تتشكل الجسيمات النانوية ، يتم الاحتفاظ بهذا التوزيع المتجانس وبالتالي يقلل من تأثير الاندفاع.

على الرغم من أن SLN أثبتت العديد من المزايا كحامل غرواني ، إلا أن نظام الإيصال هذا له بعض المحدوديات. على سبيل المثال ، قدرة تحميل منخفضة بسبب تعبئة الشبكة الكريستالية بشكل كثيف مما

يتيح مساحة صغيرة لإيواء الجزيئات ، طرد المكونات أثناء التخزين نتيجة للتحويل متعدد الأشكال إلى شكل بلوري أكثر ثباتاً ، وجود تركيبات غروانية بديلة (ميسيلات، ليبوزومات، الميسيلات المختلطة ، والبلورات النانوية الدوائية) ، والمحتوى العالي من الماء (70-99.9%) ، الأمر الذي يتطلب دمج في تركيبات شبه صلبة ، مثل الهلاميات المائية أو الكريمات. بالإضافة إلى ذلك ، قد يخضع تبعثر SLN لظاهرة التهام حيث تزداد لزوجته أثناء عملية التبريد لينتج مادة هلامية لزجة ، مما يؤدي بالتالي إلى زيادة في حجم الجسيمات وتكتلها. بسبب هذه القيود ، تم تطوير الجيل الثاني من الجسيمات النانوية الدهنية لحل هذه التحديات.

2. ناقلات الدهون ذات البنية النانوية Nanostructured Lipid Carriers

في عام 1999 ، تم تطوير الجيل الثاني من الجسيمات النانوية الدهنية ، ناقلات الدهون ذات البنية النانوية (NLC) ، لتغلب على بعض العوائق التي واجهتها SLN. يختلف NLC عن الجيل الأول من الجسيمات النانوية الدهنية عن طريق تكوين المصفوفة الصلبة ، الذي يتكون من خليط من الدهون الصلبة والسائلة (الزيوت) الصلبة في درجة حرارة الغرفة. من الناحية الهيكلية ، يتراوح حجم الجسيمات هذا النظام الغرواني من 10 إلى 1000 nm. تكون مكونات الطور الدهني هي دهون متوافقة حيوياً وقابلة للتحلل الحيوي ذات تحمل ممتاز يتم مزجها بنسب تتراوح من 30:70 إلى 99.9:0.1 مادة دهنية صلبة إلى زيت . الدهون الصلبة التي تشكل مصفوفة NLC هي نفسها المستخدمة في SLN ، في حين أن الزيوت قد تكون كحولات دهنية ، ثلاثيات جلسيريد متوسطة السلسلة ، زيت البارافين ، و سكالين. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن استخدام الأحماض الدهنية ، مثل حمض الأوليك واللينوليك والديكانويك بسبب خصائصها كمعززات للاختراق. تستخدم العوامل الفعالة على السطح المحبة للماء ، محبة للدهون ، و المزوجة الإلفة amphiphilic لتحقيق الثبات في تبعثر NLC ، مثل بولوكساميرات، استرات السوربيتان ، و فوسفاتيديل كولين التي يمكن دمجها لمنع تجمع الجسيمات.

على عكس الشبكة البلورية المثالية نسبياً لنظام SLN ، فإن إضافة الزيت في الطور الدهني من NLC يؤدي إلى عيوب في المصفوفة الصلبة ، أي يشوه الزيت تكوين بلورات الدهون المثالية ، مما يزيد من قدرة تحميل الجسيمات النانوية الدهنية ويقلل من طرد المكونات الفعالة أثناء التخزين. ميزة أخرى لـ NLC هي أن هذا النظام الغرواني يسمح بتبعثر التركيز العالي للجسيمات النانوية الدهنية (< 30-95%). هذه المزايا تجعل NLC متوافقاً حيوياً حاملاً لعدة أنواع من المكونات الفعالة المخصصة لتطبيقات الأدوية ومستحضرات التجميل.

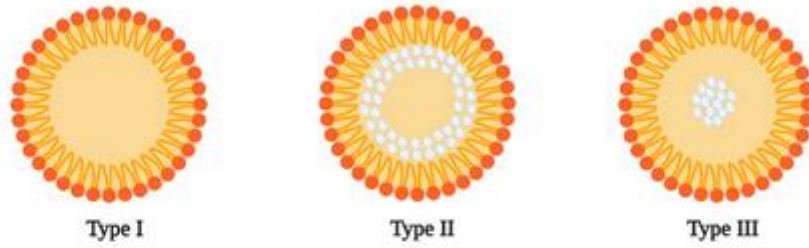
على غرار SLN ، يتأثر دمج العنصر الفعال في NLC بقابليته للذوبان في الدهون السائلة والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمصفوفة الصلبة. يمكن وصف توزيع المكونات الفعالة في مصفوفة الدهون من خلال ثلاثة نماذج تختلف حسب نوع الدهون المستخدمة في إنتاج NLC **الشكل 5**. النوع I أو النموذج البلوري غير الكامل imperfect crystal عن طريق خلط الدهون المختلفة فراغياً، على سبيل المثال ، خليط من الغلسرين أحادي وثنائي وثلاثي الأسيل التي تخلق عيوباً في الترتيب البلوري بسبب أطوال السلاسل المختلفة للأحماض الدهنية. العيوب والفراغات في المصفوفة قادرة على استيعاب المكون الفعال في شكل جزيئي ومجموعات غير متبلورة (لاشكالية) ، مما يزيد من الحمولة الفعالة. يتم الحصول على النوع الأول من NLC عندما تكون الدهون الصلبة ممزوجة بكميات صغيرة من الزيوت ، مما ينتج عنه مصفوفة أقل ترتيباً مع توفير مزيد من المساحات لاستيعاب العنصر الفعال. النوع II من NLC أو النموذج غير المتبلور amorphous model يتم الحصول عليه عند استخدام زيوت لا تتبلور بعد التجانس أو التبريد، مثل ثلاثيات الغليسيريديتات متوسطة السلسلة ، إيزوبروبيل ميريسينات ، هيدروكسي أوكتاكوسانيل هيدروكسي الإستيرات ، والأديبات ثنائي بيوتيل. باستخدام هذه الزيوت ، يتم منع إعادة التبلور إلى شكل B عن طريق الحفاظ على مصفوفة الدهون الصلبة في حالة غير متبلورة ، وبالتالي يقلل من طرد العنصر الفعال أثناء التخزين. تتميز NLC من النوع III أو النماذج المتعددة multiple models بوجود أجزاء نانوية زيتية صغيرة في مصفوفة الدهون الصلبة. يتكون هيكل NLC هذا عن طريق خلط الدهون الصلبة مع

الزيوت بنسبة تتجاوز قابلية الذوبان في الزيت مما يؤدي إلى تكوين قطرات زيت صغيرة في مصفوفة الدهون الصلبة.

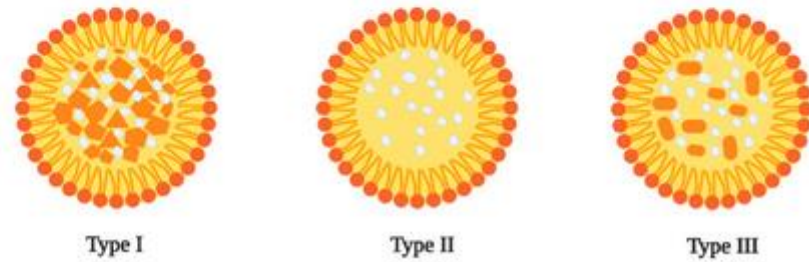
يتم استخدام ثلاثيات الغليسيريد المتوسطة والطويلة السلسلة وحمض الأوليك كدهون سائلة لإنتاج هذا النوع من NLC ، وهو أمر مفيد لدمج المكون الفعال الذي يظهر قابلية ذوبان أعلى في الزيوت مقارنة بالدهون الصلبة.

على غرار SLN ، تخضع آلية التحرر من NLC للعديد من المعايير. بالإضافة إلى تلك المذكورة في قسم SLN ، تحرر المادة الفعالة يعتمد أيضاً على محتوى الدهون السائلة لأن إضافته تقلل من عملية تبلور مصفوفة الدهون مما يوفر مرونة أكبر لتحقيق التحرر المطول المرغوب. يضيف NLC العديد من المزايا على SLN **الشكل 6**. على سبيل المثال، المشكلات المحتملة المرتبطة بـ SLN ، مثل محدودية قدرة التحميل وطرد العنصر الفعال أثناء التخزين ، يتم تجنبها أو تقليلها بواسطة نظام NLC. علاوة على ذلك ، أدت سهولة الإنتاج و إمكانية التوسع إلى التطور السريع من هذا النظام الغرواني .

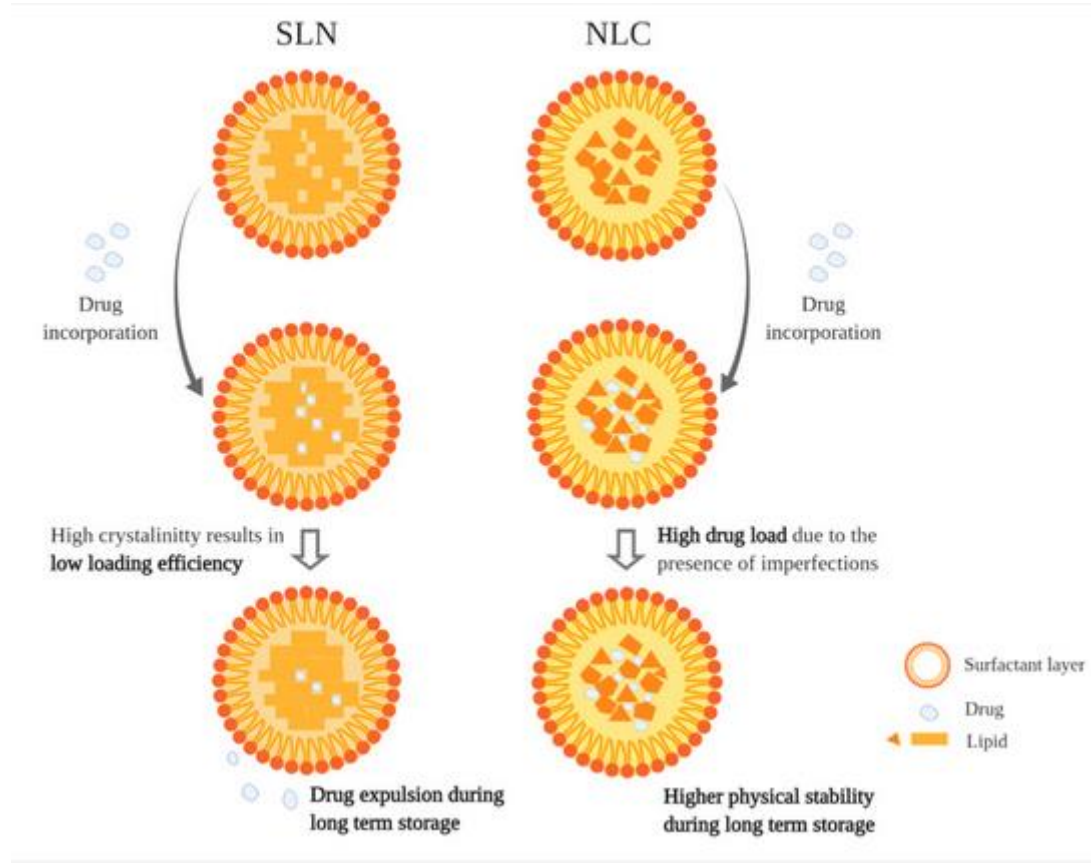
a) Solid lipid nanoparticles (SLN)



b) Nanostructured lipid carriers (NLC)



الشكل 5. أنواع مختلفة من SLNs و NLCs. لا يقدم النوع الأول لـ SLN أي رمز "للدواء" بسبب تجانس المصفوفة؛ (A) الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLN) ؛ (B) ناقلات الدهون ذات البنية النانوية (NLC).



الشكل 6. الفرق بين كفاءات تحميل SLN و NLC

3. تقنيات الإنتاج Production Techniques

تم الإبلاغ عن العديد من التقنيات في الأدبيات التي يمكن استخدامها في إنتاج كل من SLN و NLC **الشكل 7|**، مثل التجانس عالي الضغط (HPH) high-pressure homogenization، الاستحلاب الدقيق o/w، تبريد المستحلب الدقيق، استحلاب / تبخر المذيب، الاستحلاب / الانتشار، حقن المذيب أو إزاحة المذيب، ملامسة الغشاء، درجة حرارة انقلاب الطور، مستحلب مزدوج (w/o/w)، التحلل الغروي coacervation، والتجفيف بالرذاذ، والإرذاذ الكهربائي، و السائل الفائق. من بين هذه التقنيات، الأكثر استخداماً هي HPH والاستحلاب الدقيق.

في طريقة HPH ، يتم بعثرة المادة الفعالة في الدهون المذابة عند 5-10 C فوق درجة حرارة الانصهار ثم يتم خلطها بمحلول خافض للتوتر السطحي مائي عند نفس درجة الحرارة. يتم تحضير هذا المستحلب الأولي في جهاز خلط عالي القص (Ultra Turrax، كمثال). بعد ذلك ، يتم تجانس المستحلب المسبق الذي تم الحصول عليه في فجوة مكبس المازج. يتم دفع المستحلب الأولي تحت ضغط مرتفع (100-2000 bar) من خلاله فجوة ضيقة (في حدود بضعة ميكرونات) لـ 3-5 مرات. يقوم ضغط القص العالي وقوى التجوّف بتفكيك الجسيمات إلى نطاق الميكرون. تتأثر أحجام الجسيمات بمعايير التشغيل والضغط وعدد الدورات؛ حيث زيادة هذه المعايير تؤدي إلى زيادة في أحجام الجسيمات. يمكن إجراء عملية التجانس في درجات حرارة عالية أو منخفضة ، وتسمى hot-HPH و cold-HPH ، على التوالي.

يتم إجراء Hot-HPH بدرجات حرارة أعلى من نقاط انصهار الدهون ، مما ينتج عنه أحجام جزيئات صغيرة بسبب انخفاض لزوجة ما قبل المستحلب pre-emulsion. تتشكل الجزيئات النانوية الدهنية بعد تبريد العينة إلى درجة حرارة الغرفة أو أقل. يستخدم Cold-HPH عادةً للمكونات الفعالة القابلة للتغير حرارياً وأيضاً للمكونات الفعالة المحبة للماء التي من شأنها أن تنقسم إلى محبة للدهون ومحبة للماء أثناء طريقة HPH الساخنة. تشبه الخطوة الأولى في طريقة HPH الباردة طريقة HPH الساخنة ؛ تتم بعثرة المادة الفعالة في الدهون المذابة متنوعة بتبريد سريع باستخدام الثلج الجاف أو النيتروجين السائل. بعد ذلك ، يتم طحن المادة الصلبة في مطحنة كروي أو هاون للحصول على جسيمات في نطاق 50-100 ميكرون. يذوب المسحوق في محلول خافض للتوتر السطحي مائي مبرد ، ويتم تقديم المستحلب الذي تم الحصول عليه إلى طريقة HPH عند درجة حرارة الغرفة أو أقل منها. في الخالط ، يتم تقسيم الجسيمات الدقيقة إلى جزيئات نانوية. لتجنب ذوبان الدهون في الجهاز ، يلزم وجود فرق كبير في درجة الحرارة بين نقاط انصهار الدهون ودرجة حرارة المجانسة ، لأنه أثناء عملية التجانس ، تزداد درجة الحرارة من 10 إلى 20 درجة مئوية لكل دورة. يتم الحصول على أحجام الجسيمات الكبيرة وتوزيعات الحجم الواسع عند استخدام HPH البارد.

طريقة أخرى مستخدمة في إنتاج الجسيمات النانوية الدهنية هي طريقة الاستحلاب الدقيق. في هذه الطريقة، يتم إذابة المكون الفعال في الدهون الذائبة ؛ ثم بعثرة المادة الخافضة للتوتر السطحي في ماء مسخن بنفس درجة حرارة الطور الدهني. يتم خلط الطورين ، وتتم بعثرة المستحلب الدقيق الذي تم الحصول عليه في الماء البارد عند $2-10^{\circ}\text{C}$ تحت التحريك الخفيف للتأكد من أن أحجام الجسيمات ناتجة عن الترسيب وليست ناتجة ميكانيكياً عن عملية التحريك. في هذه الظروف ، يتم فصل المستحلب الدقيق، وترسب الجسيمات النانوية الدهنية. قد تختلف نسبة حجم المستحلب الدقيق الساخن إلى الماء البارد من 1:25 إلى 1:50. على عكس تقنية HPH ، يتم الحصول على محتوى منخفض من الدهون عند تطبيق الاستحلاب الدقيق بسبب خطوة التخفيف في الماء البارد. هذه الطريقة غير مكلفة وسريعة ولا تتطلب معدات خاصة. ومع ذلك ، فإن خطوة التمديد يمكن أن تعرقل الاستخدام الصناعي المحتمل حيث يجب إزالة كمية زائدة من الماء من المنتج النهائي. تم الإبلاغ عن متغير لطريقة المستحلب الدقيق ، تبريد المستحلب الدقيق. في هذه الطريقة ، يتم إضافة مكونات الطورين الدهني والمائي إلى نفس الوعاء وتسخينها في درجات حرارة معتدلة. يتم الحصول على الجسيمات النانوية عن طريق تبريد المستحلب الدقيق غير الممدد إلى درجة حرارة الغرفة أثناء التحريك. تعتبر درجة حرارة التشغيل المعتدلة وعملية التصنيع السهلة المزايا الرئيسية لهذه الطريقة.

وتستند التقنيات الهامة الأخرى على استخدام المذيبات العضوية ، ويتم إنتاج الجسيمات النانوية الدهنية في درجات حرارة معتدلة ، والتي تكون مفيدة بشكل خاص للمركبات الحساسة للحرارة. في طريقة استحلاب / تبخير المذيب ، يتم إذابة المكون الفعال والدهون في مذيب غير قابل للامتزاج بالماء، على سبيل المثال، كلوروفورم ، أو ثنائي كلورو ميثان ، أو هكسان حلقي، مستحلب في محلول مائي ، متبوعاً بتبخير المذيب تحت ضغط منخفض ، مما ينتج عنه ترسيب الطور الدهني في الوسط المائي.

في هذه الطريقة، يؤثر تركيز الدهون في الطور العضوي على حجم الجسيمات ، وقد تؤثر زيادة تركيزها على كفاءة التجانس بسبب زيادة لزوجة الطور العضوي. ميزة هذه الطريقة هي تجنب الضغط الحراري ، في حين تنشأ مشكلة السمية بسبب بواقي المذيبات.

في طريقة استحلاب / بعثرة المذيب أو طريقة إزاحة المذيب ، يضاف مذيب قابل للامتزاج بالماء ، كالأستون ، أو ثنائي ميثيل سلفوكسيد ، أو إيثانول ، إلى الدهون المنصهرة. بعد ذلك ، تتم بعثرة الطور العضوي في محلول مائي خافض للتوتر السطحي يحفظ عند نفس درجة الحرارة. تنتشر الطور العضوي إلى الطور المائي ، ويؤدي التبريد اللاحق إلى ترسيب الجسيمات النانوية. بدلاً من ذلك ، يمكن حقن الدهون المنصهرة عبر إبرة حقن في الطور المائي المتحرك. ثم يتم ترشيح المبعثر الناتج من خلال مرشح ورقي لإزالة أي فائض دهني.

تستخدم طريقة المستحلب المزوج (W / O / W) بشكل أساسي لإنتاج الجسيمات النانوية الدهنية المحملة بالمكونات الفعالة المحبة للماء. أولاً ، يتم تحضير مستحلب W / O لاستخدام طريقة استحلاب / نشر المذيب بدون خطوة التبريد. بعد ذلك ، تتم بعثرة المستحلب W/O في محلول خافض للتوتر السطحي عند 2-3 درجة مئوية مع التحريك ، مما يؤدي إلى انتشار المذيب العضوي إلى الطور المائي وترسيب الجسيمات النانوية.

تم الإبلاغ عن طرق بديلة أخرى في الأدبيات. في طريقة تماس الغشاء membrane contactor ، يتم تسخين الطور الدهني عند درجة حرارة أعلى من نقطة انصهار الدهون ثم ضغطها من خلال الأغشية. تبتعد القطرات الصغيرة المتشكلة عن منافذ مسام الغشاء بواسطة طور مائي مستمر يدور داخل وحدة الغشاء. تتشكل الجسيمات النانوية عن طريق تبريد المبعثر إلى درجة حرارة الغرفة. تؤثر معايير التشغيل ودرجة حرارة الطورين الدهني و المائي والضغط وحجم مسام الغشاء وسرعة التدفق المتقاطع للمياه على تدفق طور الدهون وحجم الجسيمات النانوية. يتم الحصول على زيادة في تدفق طور الدهون مع انخفاض في محتوى الدهون ، وزيادة في درجة الحرارة (فوق نقطة انصهار الدهون) ، وزيادة الضغط واستخدام

أغشية ذات حجم مسام كبير. فيما يتعلق بحجم الجسيمات النانوية ، يمكن تقليل عن طريق تقليل محتوى الدهون ، وزيادة درجة حرارة الطور الدهني ، وتقليل درجة حرارة الطور المائي ، وزيادة سرعة التدفق المنقطع. يعد الإنتاج والتوسع المُجدي بعض مزايا هذه الطريقة.

تم اقتراح طريقة درجة حرارة انقلاب الطور (PIT) phase-inversion temperature لتقليل استخدام المذيبات العضوية والمواد الخافضة للتوتر السطحي. تتضمن هذه الطريقة خطوتين ، في الخطوة الأولى، يتم خلط جميع المكونات ، المحبة للدهون والماء ، والملح والماء ، معاً وتسخينها فوق نقطة انصهار الدهون. بعد ذلك ، يتم إجراء التبريد التدريجي 3 مرات لتحديد درجة حرارة تبريد التمديد. تشير درجة الحرارة هذه إلى بداية منطقة انعكاس الطور التي يحدث فيها انعكاس مستحلب O / W إلى W / O. يختلف النطاق الحراري لانعكاس الطور باختلاف ملوحة الوسط ويتم تعديله وفقاً للصيغة. في الخطوة الثانية ، يتم تمديد المستحلب بالماء البارد لكسر النظام ، وتؤدي عملية التبريد السريع إلى تكوين الجسيمات النانوية. تم الإبلاغ عن متغير لطريقة PIT في دراسات أخرى. حيث تم تسخين الطورين الدهني والمائي بشكل منفصل، وتمت إزالة الفائض من المواد الخافضة للتوتر السطحي بالطرد المركزي.

في طريقة المجانسة بالضغط العالي و / أو طريقة الموجات فوق الصوتية ، يتم تسخين الدهون فوق نقطة الانصهار الخاصة بها وتتم بعثرتها في محلول خافض للتوتر السطحي عند نفس درجة الحرارة تحت التحريك بسرعة عالية. بعد ذلك ، يتم تعريض المستحلب للموجات فوق الصوتية لتقليل أحجام القطرات ويترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يمكن الحصول على تشتت الجسيمات النانوية المركزة عن طريق الطرد المركزي الفائق. تعد جودة التبعثر المنخفضة ووجود الجسيمات الدقيقة (الميكروية) والتلوث المعدني من بعض عيوب هذه الطريقة.

طريقة أخرى لإنتاج الجسيمات النانوية الدهنية هي طريقة التراكم coacervation. والذي يعتمد على تفاعل بطيء بين ملح الأحماض الدهنية والمحلول الحمضي (محلول التراكم) بوجود مادة خافضة للتوتر السطحي بوليمرية غير أيونية. أولاً ، يتم تحضير محلول العامل الفعال سطحياً عن طريق تسخين البوليمر في الماء متبوعاً بتبريده إلى درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك ، تتم بعثرة ملح الأحماض الدهنية في المحلول ويتم تسخينه مع التحريك فوق نقطة Krafft مباشرة ، أي فوق درجة الحرارة التي تنوب فيها آخر بلورة من ملح الأحماض الدهنية ويصبح المحلول صافياً. يضاف محلول حمضي بروية حتى درجة الحموضة 4.0 ، مما يؤدي إلى ترسيب الجسيمات النانوية. في الخطوة التالية ، يتم تبريد المُبعثر في حمام مائي مع التحريك. تستخدم أملاح الصوديوم للأحماض الدهنية ، مثل ، ستيرات الصوديوم ، بالميتات الصوديوم ، ميريسينات الصوديوم ، أراكيدات الصوديوم ، و بانات الصوديوم ، بتركيز يتراوح من 1 - 5% W / W. عادة ما يتم اختيار بوليميرات مشتركة مثل بولي فينيل أسيتات / بولي فينيل كحول وبولي أوكسي إيثيلين / بولي أوكسي بروبيلين ، ديكستران ، هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز ، وصمغ غير أيونية لتكوين هذه الأنظمة. تسمح هذه الطريقة بدمج المكون الفعال دون استخدام معدات معقدة ومذيبات ضارة. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن تعديل حجم الجسيمات بواسطة تركيز الدهون ونوع العامل الفعال سطحياً.

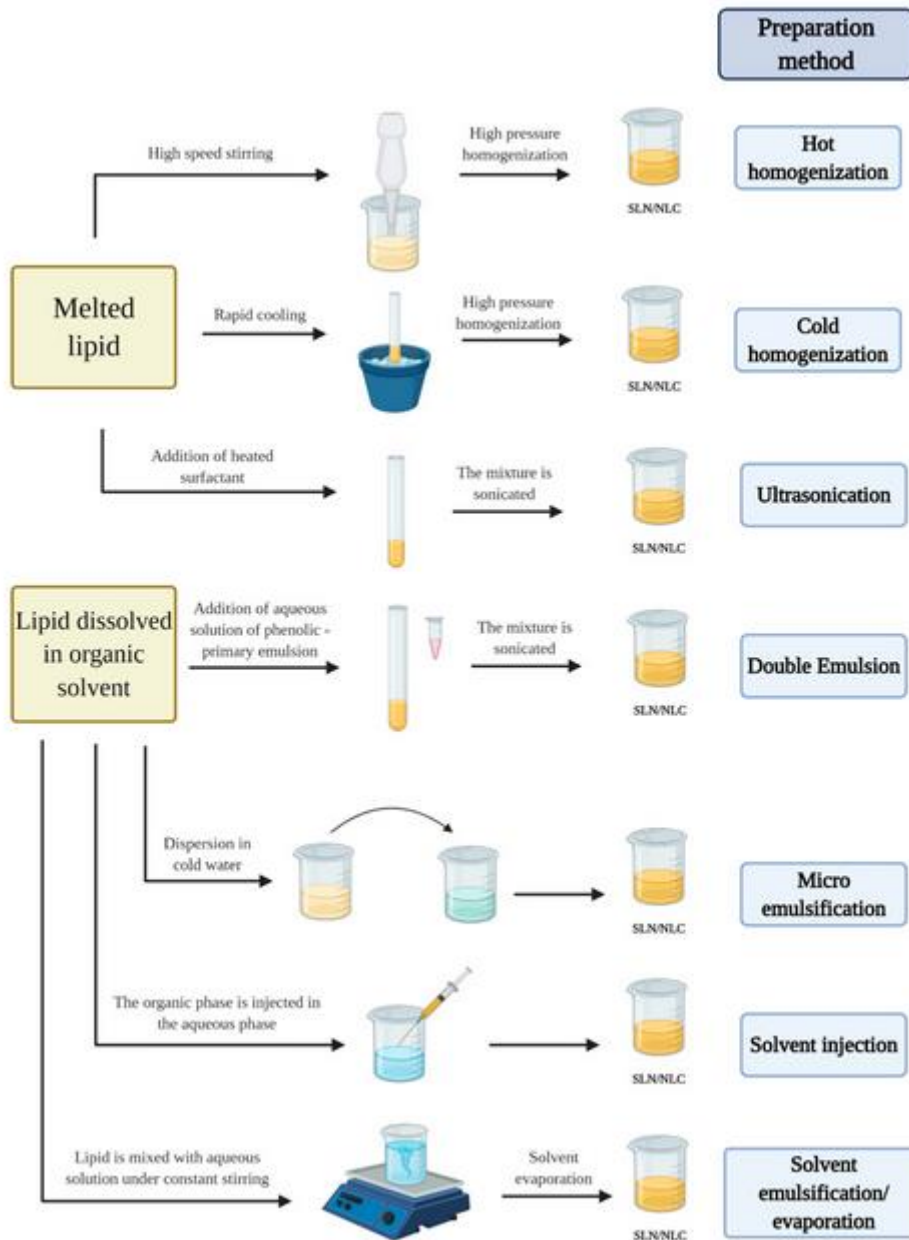
في تقنية الاستحلاب الدقيق باستخدام الميكروويف ، يتم خلط مكونات الطورين الدهني والمائي في وعاء واحد ، ويتم الاحتفاظ بها تحت التحريك ، وتعرضها لتسخين ميكروويف متحكم فيه عند درجة حرارة أعلى من نقطة انصهار الدهون. تتم بعثرة المستحلب الدقيق في الماء البارد ، 2-4 درجة مئوية ، لتوليد الجسيمات النانوية.

تمت الإشارة إلى تقنيات إنتاج الجسيمات النانوية الدهنية في حالة المسحوق الصلب في الأدبيات. والتي تضمنت تقنيات التجفيف بالإرذاذ ، و الإرذاذ الكهربائي ، وتقنيات السوائل الفائقة. في طريقة التجفيف بالإرذاذ ، يتم تحويل التغذية السائلة إلى جسيمات مجففة بواسطة عملية من خطوة واحدة. يتكون التغذية السائلة من محلول مذيب عضوي يتم تصفيته إلى شكل رذاذ مذي ثم يتم وضعه في تلامس حراري مع

غاز ساخن لإزالة المذيب. بعد إزالة المذيب ، يتم فصل الجسيمات النانوية المتكونة عن الغاز بواسطة فراز دوامي أو مرسب كهروستاتيكي أو المرشح الكيسي. يتم الحصول على أحجام الجسيمات الصغيرة والمتجانسة خلال هذه الطريقة ، وهي مفيدة بشكل خاص للمكونات الفعالة القابلة للتغير حرارياً والمركبات ذات نقطة الانصهار المنخفضة أو درجة حرارة التحول الزجاجي.

في طريقة الإرداذ الكهربائي ، يتم إذابة الدهون في مذيب عضوي وإدخالها في محقنة بإبرة معدنية متصلة بمصدر طاقة عالي الجهد كقطب كهربائي واحد ومجمع رقائق معدنية في الجانب المقابل كقطب كهربائي مضاد. ينتقل محلول الدهون عبر المجال الكهربائي المطبق ، ويخرج من الفوهة ، ويشكل قطرات بسبب التوتر السطحي. من خلال اختيار الظروف المناسبة و الضغط ومعدل تدفق السائل ، يمكن توليد قطرات ذات توزيع حجم ضيق.

تم تطوير طرق مختلفة تستخدم السائل الفائق لإنتاج الجسيمات النانوية. في طريقة استخلاص السوائل الفائقة من المستحلب (SFEE) supercritical fluid extraction of emulsion ، يتم تحضير مستحلب W / O عن طريق إذابة الطور الدهني في مذيب عضوي (على سبيل المثال ، الكلوروفورم) مع إضافة مادة خافضة للتوتر السطحي. في خطوة لاحقة ، تتم بعثرة الطور الدهني في محلول مائي خافض للتوتر السطحي ، والذي يتم تمريره من خلال المُجانس عالي الضغط لتشكيل مستحلب O / W. بعد ذلك ، يتم إدخال مستحلب O / W في عمود استخراج من الأعلى ، ويتم إدخال سائل فائق ، عادةً CO₂ ، من الأسفل. عند ملامسته للسائل الفائق ، يُستخرج المذيب العضوي من مستحلب O/W مما يؤدي إلى ترسيب الجسيمات النانوية. تتيح هذه الطريقة الإزالة الفعالة للمذيب وتنتج جسيمات نانوية بتوزيع منتظم للحجم.



الشكل 7. طرق تحضير SLN / NLC

تغليف CoQ10 في الجسيمات النانوية الدهنية

Coenzyme Q10 Encapsulation in Lipid Nanoparticles

يعد تغليف CoQ10 في الجسيمات النانوية الدهنية أحد الأساليب المستخدمة لتحسين التوافر البيولوجي وتعزيز ثباته الكيميائي والفيزيائي. توضح [الجدول 1-2](#) من الدراسات الموجودة في الأدبيات الخاصة بتغليف CoQ10 في SLN و NLC لغرض التطبيق الموضعي. فيما يتعلق بالتوصيف الفيزيائي الكيميائي، فقد تم إثبات أن تركيز CoQ10 المرتفع يمنع تكوين الجسيمات النانوية. أشارت دراسات الثبات طويلة المدى (سنة واحدة) إلى حدوث تغيير طفيف في حجم الجسيمات ، وجهد زيتا ، وثابت التشتت المتعدد ، بينما لوحظ انخفاض كبير في تحميل CoQ10. من المثير للاهتمام تسليط الضوء على أن التوصيف الهيكلي لنظام CoQ10-SLN أظهر أن جزءاً كبيراً من CoQ10 يندمج بشكل متجانس مع مصفوفة الدهون الصلبة. أظهرت دراسات النفاذية في المخبر *in vitro* زيادة في تركيز CoQ10 في البشرة. بالإضافة إلى ذلك ، أشارت النتائج إلى أن كمية CoQ10 في الجلد قد تأثرت بتكوين مصفوفة الدهون وخصائص الإغلاق للجسيمات النانوية. أظهرت الدراسات أن مركب CoQ10 المحمل في الجسيمات النانوية الدهنية أظهر فعالية مضادة للأكسدة وواقية من الضوء. علاوة على ذلك، أشار تقييم ترطيب البشرة و المرونة اللزجة إلى زيادة في هذه السمات الجلدية بعد إعطاء CoQ10 المحمل في الجسيمات النانوية الدهنية. و قد اكتشفت قدرة CoQ10 على تحسين ترطيب البشرة ومرونتها في العديد من المنتجات التجارية التي تحتوي على CoQ10-NLC.

الجدول 1. نظرة عامة على تغليف CoQ10 في الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLN).

النتائج	المعايير	المكونات و الطريقة
1. أثر تركيز CoQ10 على سلوك انصهار وتبلور الدهون. حيث منع تركيز CoQ10 العالي تكوين الجسيمات النانوية. تم الحصول على التحرر البطيء باستخدام تركيز منخفض من CoQ10	1. التوصيف الفيزيائي والكيميائي	1. CoQ10 2-90 % 2. الطور الدهني: ثلاثي الغليسريد ، لبيويد S 100 ، غليكوكلات الصوديوم أو ثلاثي الغليسريد ، لبيويد S100 ، تايلوكسابول 3. الطور المائي: ثيومرسال والغليسرين والماء 4. الطريقة: HPH
1. تتأثر الثباتية بتركيبه الدهون وخافض للتوتر السطحي 2. لوحظ تحرر سريع في المرحلة الأولية تلاه تحرر مطول 3. لوحظت زيادة في رطوبة الجلد ومرونته	1. الثبات (6 أشهر) 2. التحرر في الزجاج (خلايا انتشار التدفق المستمر ، غشاء نترات السليلوز) 3. ترطيب البشرة و مرونته في المختبر (25 إناث)	1. CoQ10 0.01% (W / W) 2. الطور الدهني: شمع العسل، كحول سيتيل ، سيتيل بالمينات ، كومبريتول 888 ، ATO ، حمض الشمع ، كحول ستياريلي ، أو العنبر 3. الطور المائي: المواد الخافضة للتوتر السطحي (Tego Care 450 ، Tween 20 أو Tween 80) و الماء 4. الطريقة: HPH

1. كفاءة الاحتجاز < 89% 2. أظهر CoQ10-SLN توافقاً حيوياً مع الخلايا الليفية حتى 50 µM 3. لم يظهر CoQ10-SLN تأثير وقائي ضد تراكم ROS	1. كفاءة الاحتجاز 2. السمية الخلوية (مقاييس MTT ، الخلايا الليفية الجلدية البشرية) 3. تراكم مركبات الأوكسجين التفاعلية داخل الخلايا (ROS) 3. لم يظهر CoQ10-SLN تأثير وقائي ضد تراكم ROS	1. mg 5 CoQ10 2. الطور الدهني: Compritol 888 ATO 3. الطور المائي: بولوكسامير 188، Tween 80 والماء 4. الطريقة: HPH
1. كفاءة الاحتجاز 89% 2. كان عائد الإنتاج 94% 3. قامت SLN بحماية CoQ10 من التخرّب 4. لم يلاحظ أي تغييرات في السمات الانسيابية للهلام بعد دمج SLN 5. زيادة تغلغل CoQ10 في الجلد	1. كفاءة الاحتجاز 2. عائد الإنتاج 3. فعالية مضادات الأوكسدة (طريقة TEAC) 4. الدراسات الانسيابية 5. الانتشار خارج الجسم الحي (الجرذ Wistar-Albino)	1. CoQ10 0.02% (m / V) 2. الطور الدهني: Compritol 888 ATO 3. الطور المائي: بولوكسامير 188، Tween 80 والماء 4. الطريقة: HPH
1. كان SLN ثابتاً في جميع التراكيز. لوحظ تنقل جزيئات CoQ10	1. تأثير الحالة البلورية SLN على قدرة تحميل وتنقل CoQ10	1. CoQ10 5 و 10 و 50% (W / W) 2. الطور الدهني: 114Dynasan وفول الصويا ليسيثين ليبيد S100 3. الطور المائي: غليكوكولات الصوديوم والماء 4. الطريقة: HPH

الجدول 2: دراسات حول تغليف CoQ10 في ناقلات الدهون ذات البنية النانوية (NLC) التي تحضر بطريقة التجانس بالضغط العالي.

مكونات المحضر	المعايير	النتائج
1. CoQ10 0.07% (W / W)	1. كفاءة الاحتجاز	1. كفاءة الاحتجاز < 96%.
(W)	2. الثبات طويل الأمد (سنة)	2. لم يلاحظ أي تغيير كبير
2. الطور الدهني: سيتيل بالميتات وزيت جوز الهند	واحدة)	في حجم الجسيمات ، كُمون زيتا ، و مؤشر التشتت المتعدد
3. الطور المائي: Tween 80 والماء	3. التحرر في الزجاج (أنابيب التحال الكلوي)	3. لوحظ التحرر السريع في المرحلة الأولية متبوعاً بالتحرر المطول
	4. دراسة الإنسيابية	4. كانت لزوجة CoQ10-NLC أكبر من كريم w/o
	5. فعالية مضاد الأكسدة (مقايصة DPPH)	5. كانت الفعالية المضادة للأكسدة لـ NLC التي تحتوي على نسبة عالية من CoQ10 أعلى من CoQ10 الحر
	6. نفاذية الجلد خارج الجسم الحي (نزع الشريط ، إناث فتران ويستار)	6. عرضت CoQ10-NLC نفاذية أقل من كريم w/o
	7. نشاط مضاد للالتهاب (نموذج وذمة مخلب الجرذ التي يسببها الكاراجينان)	7. أظهر CoQ10-NLC تأثير مضاد للالتهاب الأقوى
1. CoQ10 1% (W / W)	1. الإنتاج على نطاق واسع (25 كغ / ساعة)	1. يسمح خط الإنتاج بحجم الحبيبات أقل من 210 nm
(W)	2. حجم الجسيمات	2. تأثر حجم الجسيمات
2. الطور الدهني: الغليسرين أحادي سيترات	3. الثبات (6 أشهر)	

<p>بدرجة حرارة ما قبل الاستحلاب ، ضغط التجانس ، و دورات التجانس</p> <p>3. جميع الدفعات في درجة حرارة الغرفة أو أقل كانت ثابتة</p>		<p>وكابرليك كابرليك ثلاثي الغليسريد</p> <p>3. الطور المائي: كريموفور A25 ، ديبولي هيدروكسيستيرات (P135) ، و ماء</p>
<p>1. كان تخرب CoQ10- NLC أقل من CoQ10 الحر</p> <p>2. أظهرت CoQ10-NLC جزيئات نانوية غير كروية</p> <p>3. انخفضت حيوية الخلية مع زيادة تركيز CoQ10-NLC</p>	<p>1. الثباتية الضوئية CoQ10- NLC (5 أشهر)</p> <p>2. مورفولوجيا الجسيمات النانوية</p> <p>3. السمية الخلوية للخلايا (مقايصة MTT ، خلايا HeLa)</p>	<p>1. CoQ10 2-5% 2. الطور الدهني: أحادي سترات الغليسرين ، الغليسريد والإيثانول</p> <p>3. الطور المائي: Span 20 والماء</p>
<p>1. لوحظ الترتيب الفراغي لجزيئات الدهون بعد دمج NLC في الهلاميات المائية</p> <p>2. أظهر اختبار الثبات المسرع انخفاض محتوى CoQ10 بشكل كبير بينما انخفض الثبات على المدى الطويل قليلاً</p> <p>3. تتأثر كمية CoQ10 في الجلد بمحتوى الزيت و تأثير الانسداد</p>	<p>1. الدراسات الإنسيابية</p> <p>2. اختبار الثبات المسرع (التعرض لضوء النهار ، 28 يوم) وثبات طويل الأمد (سنة واحدة)</p> <p>3. نفاذية الجلد في الزجاج (خلايا الانتشار فرانس،البشرة الإنسان)</p>	<p>1. CoQ10 2.4 و 4.8% (W / W)</p> <p>2. الطور الدهني: سيتيل بالميتات و Miglyol 812</p> <p>3. الطور المائي: Tego Care 450 و ماء</p>

1. أظهر NLC الفائق الصغر تحريراً أعلى	1. التحرر في المختبر (خلايا انتشار فرانز ،	1. 5% CoQ10 / W) (W
2. ارتفاع فعالية مضادات الأكسدة في NLC فائق الصغر في الدراسات المخبرية والحيوية	2. فعالية مضاد الأكسدة في المختبر (اختبار DPPH) 3. نشاط مضادات الأكسدة في الجسم الحي (اختبار كيريال)	2. الطور الدهني (NLC): سيتيل بالميتات و Miglyol 812 3. الطور المائي (NLC): Tego Care 450 و الماء
		4. الطور الدهني (NLC) فائق الصغر): سيتيل 812 5. الطور المائي (NLC) فائق الصغر): Tween 80 ، Span 20 ، والماء
1. لوحظ توزع NLC داخل السيتوبلازما	1. الامتصاص الخلوي (الخلايا الكيراتينية البشرية خلايا HaCaT)	1. 5% CoQ10 2. الطور الدهني (NLC): سيتيل بالميتات و Miglyol 812
2. أظهر المحتوى المنخفض من CoQ10 أنه غير سام	2. مقايصة صلاحية الخلية (مقايصة XTT ، الخلايا الكيراتينية البشرية HaCaT)	3. الطور المائي (NLC) : Tego Care 450 و الماء
3. لوحظ إرجاع قوي في تكون الجذور الحرة باستخدام NLC فائق الصغر	3. تشكيل جذري بعد التشعيع مع ضوء UVA / UVB	4. الطور الدهني (NLC) فائق الصغر): سيتيل بالميتات وسيتيول OE

		5. الطور المائي (NLC فائق الصغر): Span 20 ، Tween 80 والماء
1. الثبات المادي لمبعثرات NLC متأثر على مستويات مختلفة حسب نوع المواد الحافظة	1. اختيار المواد الحافظة	1. 4.5% CoQ10 (W / W) (W) 2. الطور الدهني: سيتيل بالميتات ، ميغليول Tego Care 450 و 812 3. الطور المائي: الماء
1. حسن NLC الفائق الصغر تغلغل CoQ10 2. تم الحصول على اختراق أعمق مع NLC فائق الصغر	1. انتشار عبر الجلد في الزجاج (خلايا انتشار فرانس وجلد الخنازير) 2. نفاذية الجلد في الزجاج (شريط تجريد جلد الأذن عند الخنزير)	1. 5% CoQ10 (W / W) 2. الطور الدهني (NLC): سيتيل بالميتات و Miglyol 812 3. الطور المائي (NLC): Tego Care 450 و الماء 4. الطور الدهني (NLC فائق الصغر): سيتيل بالميتات ، سيتول OE و Span 20 5. الطور المائي (NLC فائق الصغر): Tween 80 والماء
1. كانت كفاءة الاحتجاز بنسبة %100	1. كفاءة الاحتجاز 2. التحرر في الزجاج (خلايا انتشار فرانس، غشاء خلايا السليلوز)	1. 2.4 و 4.8% CoQ10 (W / W) 2. الطور الدهني: سيتيل بالميتات و 812

<p>2. لوحظ التحرر السريع في المرحلة الأولية متبوعاً بالتحرر المطول</p>		<p>3. الطور المائي: Tego Care 450 و ماء</p>
<p>1. لم تلاحظ ظاهرة الترتيب الطبقي 2. تم تعزيز النشاط الكانسان للجذور باستخدام زيادة تحميل CoQ10</p>	<p>1. ثبات الطرد المركزي 2. مقايسة كنس الجذور الحرة (جذور الهيدروكسيل ، الأنيونات الفائقة، وجذور DPPH)</p>	<p>1. CoQ10 2-5 % 2. الطور الدهني: أحادي سيترات الغليسرين ، الغليسريد والإيثانول 3. الطور المائي: Span 20 والماء</p>
<p>1. عرضت CoQ10-NLC نشاط مضاد للأكسدة أعلى مقارنة بمستحضرات التجميل</p>	<p>1. مقارنة بين CoQ10-NLC ومستحضرات التجميل الحاوية على CoQ10 على الجذور (جذور الهيدروكسيل ، الأنيونات فوق أكسيد ، وجذور DPPH)</p>	<p>1. CoQ10 2-5 % 2. الطور الدهني: أحادي سيترات الغليسرين ، الغليسريد والإيثانول 3. الطور المائي: Span 20 والماء</p>
<p>1. تحسين NLC عدد الخلايا الليفية وكثافة الكولاجين 2. لم يلاحظ أي تأثير مهيج</p>	<p>1. في الجسم الحي الخلايا الليفية وكثافة الكولاجين (المصحف العضلي) 2. تهيج الجلد في الجسم الحي (Mus musculus)</p>	<p>1. CoQ10 1 % 2. الطور الدهني: سيتيل بالمينات وزيت الزيتون 3. الطور المائي (A): Span 80 و Tween 80 4. الطور المائي (B): الإيثانول والأسيتات الموقفي pH: 4.2</p>

أظهرت النتائج التي توصلت إليها دراسة قام بها Kyeong-A Ryu و زملاؤه عام 2020 لتحري فعالية التطبيق الموضعي لـ CoQ10 في تجديد الجلد، أن المستحلب الدقيق كان ناقلاً فعالاً لـ CoQ10، مع الثبات الديناميكي الحراري. أظهر المستحلب الدقيق المحمل بـ CoQ10 تحسناً في مظهر الجلد بعد الاستخدام الموضعي. بالإضافة إلى ذلك، أبدى المستحلب الدقيق فعالية أفضل في التئام الجروح في الخلايا الكيراتينية والأرومات الليفية، وهو أمر مهم لتجديد خلايا الجلد. على هذا النحو، فإن استخدام المستحلب الدقيق كناقل للأدوية له فوائد محتملة على التركيبات التقليدية (على سبيل المثال، كريم، غسول، جل) من الناحية العلمية بسبب قدرة الذوبان العالية وفعالية الاختراق المعزز، وكذلك من الناحية الصناعية نظراً لانخفاض تكلفة التحضير وسهولة التوسع التي يمكن تطبيقها على نطاق أوسع من التطبيقات الموضعية والجلدية.

الاستنتاج conclusion

يمكن أن يقدم التطبيق الموضعي لـ CoQ10 العديد من الفوائد لكن الوظيفة الحاجزية للجلد تجعل من الصعب على هذه الجزيئات الاختراق والتغلغل. من الدراسات الموصوفة في هذه المراجعة، تم إثبات أن تحميل CoQ10 في الجسيمات النانوية الدهنية و المستحلبات الدقيقة هي استراتيجية جذابة لزيادة الفعالية الموضعية لهذه المركبات الفعالة حيويًا من خلال تحسين توافرها الحيوي، الثبات الكيميائي وامتصاص الجلد.

كان CoQ10 ثابتاً على المدى القصير (3 أشهر) أسفرت الدراسات طويلة المدى (1 سنة) عن نتائج مختلفة. تم إجراء الدراسات على امتصاص الجلد بشكل أساسي في نماذج جلد الحيوان، في حين أجريت تجارب قليلة في جلد الإنسان. أظهرت الدراسات أن CoQ10 يخترق الجلد وتم الاحتفاظ به في البشرة والأدمة. بالإضافة إلى ذلك، تبين أن خصائص الطور الدهني (التركيب ومحتوى الزيت) أثرت على امتصاص الجلد. فيما يتعلق بخصائص مضادات الأكسدة والوقاية من الضوء، أظهرت معظم الأنظمة قدرة عالية على إبداء تأثير مضاد للأكسدة في ظل العديد من الظروف المؤكسدة. وبالمثل، فإن غالبية

الأنظمة أظهرت فعالية جيدة في الحماية من الضوء. النتائج الهامة الأخرى كانت أظهر التأثير السام للخلايا المنخفض ، والتوافق الحيوي العالي ، والنشاط الجيد المضاد للالتهابات بواسطة الأنظمة. نتيجة لهذه النتائج ، كان التطبيق الموضعي لـ Q10 المغلف في الجسيمات النانوية الدهنية أمراً جذاباً استراتيجياً لحماية البشرة من التلف الضوئي.

الاستبيان العملي

المراجع

1. Luciana de Souza Guedes ¹ , Renata Miliani Martinez ¹ , An Overview on Topical Administration of Carotenoids and Coenzyme Q10 Loaded in Lipid Nanoparticles,2021.
2. Elizabeth C. Naylor ^{a,b} , Rachel E.B. Watson ^{a,b} , Molecular aspects of skin ageing,2011.
3. Isabella Peixoto de Barcelos ¹ and Richard H. Haas ^{1,2,*} , CoQ10 and Aging,2019.
4. Kyeong-A Ryu ¹ , Phil June Park ² , Topical Delivery of Coenzyme Q10-Loaded Microemulsion for Skin Regeneration,2020.
5. Katja Žmitek ^{1,2} , Janko Žmitek ¹ , Effects of a Combination of Water-Soluble Coenzyme Q10 and Collagen on Skin Parameters and Condition: Results of a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study,2020.
6. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects,2015.