مجله افق‌های نوین در شیمی

میکروکپسول های پلیمری مورد استفاده در دارو رسانی

فاطمه شبانی مقدم[1]

۱- کارشناسی مهندسی شیمی

چکیده

ذرات پلیمری زیست تخریب پذیر برای تهیه سیستم های دارورسانی کنترل شده برای طیف وسیعی از داروها، به ویژه برای داروهایی با نیمه عمر کوتاه و سامانه های دارورسانی هدفمند برای افزایش اثربخشی درمان دارویی، به طور گسترده ای کاربرد دارد. در این مقاله مروری، انواع میکرو کره ها، مزایا و معایب، انواع پلیمرها که در تهیه میکرو ذره ها استفاده می شود، روش های آماده سازی، پارامترهای موثر بر بارگذاری و آزادسازی دارو در میکروکره ها و در نهایت کاربرد دارویی آن ها بحث شده است. هدف از این مطالعه، آشنایی با ساخت و افزایش کارایی و ایمنی داروها در بالین با انتخاب بهترین سامانه دارورسانی است. علاقه روزافزون به زیست فناوری و استفاده از پروتئین درمانی در انواع بیماری ها، این مقاله را به عنوان معرفی حامل دارویی موثر از اهمیت بیش تری برخوردار کرده است. در این مطالعه سعی شده است ریزذرات پلیمری به عنوان راه حلی برای برخی از شکست های درمانی و ناکارآمدی داروها در کاربردهای بالینی معرفی و توجه شود. به عنوان مثال میتوان به استفاده از میکروکپسولاسیون در کاشت سلول ، آزاد سازی دارو با نور مادون قرمز ، انتقال داروهای پروتئینی ، انتقال هدفمند دارو برای بیماری کرون و التهاب روده بزرگ و ... اشاره کرد.

کلمات کلیدی: میکروکپسولاسیون، ریز کره، حامل انتقال دارو، غشا، میکروکپسول، ریز هسته، نانو امولسیون

https://science-journals.ir , https://onsh.science-journals.ir

۱- مقدمه

ریزپوشانی(میکرو کپسولاسیون) فرآیند محصور کردن ماده در داخل غشا برای تشکیل میکروکپسول است[1] ، هدف این فرایند جلوگیری از واکنش های شیمیایی و فیزیکی و حفظ خواص بیولوژیکی ، عملکردی و فیزیکوشیمیایی مواد هسته ای است. روشی است که در آن ذرات یا قطرات ریز توسط یک دیوار پوشیده شده اند ، یا در یک ماتریس همگن یا ناهمگن قرار گرفته اند تا کپسول های کوچکی را تشکیل دهند[2]. این ماده می تواند یک ماده جامد ، مایع یا گازی را درون یک ماده دیگر در یک کپسول مهر و موم شده بسیار کوچک قرار دهد. مواد اصلی به تدریج از طریق دیواره های کپسول پراکنده می شوند و در نتیجه خواص آزاد شده تحت شرایط مطلوب را ارائه می دهند[3]. [4]

مفهوم میکرو کپسول های زیستی برای اولین بار توسط چانگ برای به دام انداختن مواد زیست فعال مانند آنزیم ها ، پروتئین ها و سلول ها در غشایی نیمه تراوا در دهه ۱۹۶۰ ارائه شد. . از آن زمان ، تلاش های عظیمی در ریزپوشاندن(میکروکپسولاسیون) برای کاربردهایی در زیست پزشکی مانند انتقال دارو ، کاشت سلول و ژن درمانی و همچنین در بیوتکنولوژی مانند تخمیر و کشت سلول در مقیاس بزرگ که شامل مواد مختلف و فن آوری های آماده سازی می باشد ، انجام شده است[1]. کپسول های نانو و میکروکپسول ها در حال حاضر سیستم های امیدوار کننده ای برای انتقال دارو در درمان بسیاری از بیماری ها هستند [5].[6]

از نانو و میکرو حامل ها نیز به عنوان ابزار تصویربرداری استفاده شده میشود که امکان افزایش وضوح تصویربرداری را فراهم می کند و ضایعات کوچکی را که با روش های سنتی قابل تشخیص نیستند برجسته می کند. در صورت تجویز داروها با استفاده از نانو و میکروکپسول ها ، می توان رهش طولانی مدت دارو با سرعت کنترل شده را به دست آورد. بسیاری از ترکیبات فعال دارویی حلالیت آب ضعیفی از خود نشان می دهند که نیاز به ایجاد حامل های جدید برای تجویز و انتقال آنها دارد. یکی از امیدوار کننده ترین رویکردها استفاده از حامل مناسب لیپیدی است. طراحی درست سیستم انتقال می تواند منجر به موفقیت سیستم های دارویی بر پایه ی لیپید شود.[6]

۲- استفاده از نانو و میکروکپسول ها به عنوان سیستم انتقال دارو [6]

کورولوا (M.Y. Koroleva) و همکارانش در سال ۲۰۱۶ حامل های مبتنی بر امولسیون، نانو امولسیون ها ، ذرات جامد لیپید و کلوئیدوزوم ها را مورد مطالعه قرار داده اند. در پژوهش ذکر شده ، سیستم های کلوئیدی مانند نانو امولسیون ها ، نانو ذرات لیپیدی جامد ، حامل های چربی با ساختاری نانو ، لیپوزوم ها ، نیوزوم ها و کلوئیدوزوم ها ابزارهای خوبی برای تحویل هدفمند محموله های دارویی به دست آورده اند.

نانو امولسیون ها، امولسیون هایی با قطرات روغن یا آب هستند که اندازه آنها حداکثر ۱۰۰ نانومتر است. آنها می توانند داروهای لیپوفیلیک و آب دوست یا مواد تصویربرداری را در روغن یا در فاز آبی محصور کنند. ذرات جامد لیپید از نانو امولسیون یا ماکروامولسیون بدست می آیند، نانوامولسیون ها ، ذرات چربی جامد و کلوئیدوزوم ها از نظر ترمودینامیکی سیستم های ناپایداری هستند[7]، که مکانیسم اصلی درشت شدن نانو امولسیون رسیدن استوالد است ، یعنی انحلال قطرات کوچکتر روغن و رشد قطرات بزرگتر. امولسیون ها در دمای بالاتر از نقطه ذوب لیپید تهیه می شوند و در دمای محیط سرد می شوند که باعث تبلور لیپید و در نتیجه تشکیل ذرات جامد چربی می شود. کلوئیدوزوم ها میکرو کپسول های متخلخل توخالی هستند که به دلیل خود مونتاژ ذرات کلوئیدی با اندازه ها و اشکال مختلف در سطح قطرات امولسیون ایجاد می شوند. پوسته کلوئیدوزومهای خود مونتاژ شده با پوسته های حامل های دیگر متفاوت است زیرا از ذرات و حفره هایی تشکیل شده است ، بنابراین برای داروهای کپسوله شده در هسته قابل نفوذ است.

۲,۱ آماده سازی نانوامولسیون ها :

تادروس (Tadros) آماده سازی نانوامولسیون ها و موضوعات دیگر را به روش زیر بیان کردند : نانو امولسیون های روغن در آب با استفاده از روش دمای وارونگی فاز تهیه میشود[8] ، امولسیون W / O به این شرح زیر تهیه میشود ؛ پارافین مایع (۰,۵-۴,۳ میلی لیتر) ، barij 30 (۰,۱-۰,۸ میلی لیتر)، یا مخلوط Tween 80 و Span 80 (0.5-1.3 میلی لیتر) و محلول آبی NaCl (۵,۰-۸,۸ میلی لیتر) در ۸۰ درجه سانتیگراد و به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۰۰۰ دور در دقیقه در همزن مغناطیسی پراکنده شد. امولسیون W / O بدست آمده بلافاصله

در یک حمام یخ و با هم زدن در ۱۰۰۰ دور در دقیقه خنک شد تا زمانی که به دمای ۵-۱۰ درجه سانتیگراد برسد. نانو امولسیون O / W به دلیل وارونگی فاز تشکیل شد.

توزیع اندازه ذرات و میانگین قطر با پراکندگی نوری دینامیکی با استفاده از آنالیز لیزری در زاویه پراکندگی ۱۷۳ درجه با استفاده از لیزر He -Ne با λ = 633 نانومتر، برای ارزیابی اندازه ها و مورفولوژی نانو امولسیون ها ، امولسیون های پیکرینگ و ذرات پارافین از یک میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، با سرعت ۸۰ کیلوولت استفاده شد.

۲,۲ تثبیت نانو امولسیون ها توسط سورفاکتانت های (فعال کننده های سطحی) غیر یونی :

نانو امولسیون ها توسط سورفاکتانت های غیر یونی تثبیت می شوند ، پارامترهای مختلف ممکن است بر روی اندازه قطره ها در امولسیون تأثیر بگذارند. در نتیجه افزایش غلظت سورفاکتانت به مقدار مشخص منجر به کاهش اندازه قطرات نانو امولسیون می شود. از طرف دیگر ، افزایش کسر فاز پراکنده در امولسیون در غلظت ثابت سورفاکتانت منجر به افزایش قطر قطرات می شود.

نانو امولسیون های تهیه شده با روش دمای وارونگی فاز و تثبیت شده توسط Brij 30 در کار حاضر بررسی شد: قطر قطره به ۱۵-۳۰ نانومتر کاهش می یابد و سپس با افزایش کسری حجم پارافین مایع در نانو امولسیون تقریباً مسطح(صاف) می شود. افزایش بیشتر در کسر فاز روغن منجر به افزایش شدید اندازه قطره ها می شود. در غلظت های کم پارافین مایع ، مقدار Brij 30 برای تثبیت امولسیون های W / O و همچنین در غلظت های زیاد پارافین مایع ، مقدار Brij 30 برای تثبیت قطرات روغن در نانو امولسیون های O / W کافی نیست. قطر قطره های روغن با افزایش نسبت مولی Tween 80 به Span 80 به شدت کاهش می یابد. حداقل اندازه مشاهده شده در نسبت Tween 80 / Span 80 برابر با ۰/۷۶ است. اگر Span 80 در امولسیون غالب باشد ، مقدار سورفکتانت HLB بالا برای تثبیت نانو امولسیون های O / W کافی نیست. در غلظت های بالای Tween 80 ، مقدار سورفکتانت HLB کم برای تثبیت امولسیون W / O که از آن نانو امولسیون O / W با خنک شدن سیستم تولید می شود ، ناکافی است. در هر دو پس از وارونگی فاز ،باعث تشکیل قطره های بزرگی می شوند.

۲,۳ آماده سازی کلوئیدوزوم ها:

کلوئیدوزوم ها توسط نانوذرات SiO2 تشکیل شده اند ، همانطور که مشخص است ، ذرات نانو عمدتا به عنوان سنگدانه (انبوهه) در سطح آب / روغن جذب می شوند ، زیرا آنها تحت حرکت فشرده بیرونی قرار دارند. در مورد نانوذرات با بار مخالف ، انعقاد ناهمگونی رخ می دهد و دانه های ناهمگن بر روی سطح قطره ها در امولسیون ها جذب می شوند. اثر نانو ذرات سیلیس با بار مخالف بر تشکیل و پایداری کلوئیدوزوم ها بررسی شد. از نانوذرات هیدروفیل با بار منفی Ludox HS-30 و از نانو ذرات با بار مثبت Ludox CL استفاده شد. غلظت کل نانوذرات با بار مخالف در فاز آبی امولسیون ۳ درصد وزن بود. کسر حجم پارافین مایع در امولسیون پیکرینگ o/w، ۰,۵ بود. این پدیده ها را می توان با فرایندهای رقابتی توضیح داد : انعقاد حرارتی نانوذرات SiO2 با بار مخالف و جذب آنها روی سطح قطرات روغن. در کسرهای کم و زیاد LudoxHS-30 ، رشد سنگدانه ها در مراحل اولیه خاتمه می یابد زیرا آنها نشانه شارژ مشابهی دارند[9]. با این وجود جذب نانوذرات در سطح قطره های روغن رخ می دهد. امولسیون ها با لایه جذب شده از نانوذرات در سطح قطره های روغن از لحاظ انسجام پایدارتر هستند، از این رو اندازه قطره ها در این امولسیون ها کمتر است.

۲,۴ تثبیت ذرات پارافین توسط سورفاکتانت غیر یونی و پلیمر :

ذرات پارافین توسط سورفاکتانت غیر یونی و پلیمر تثبیت می شوند، نانو امولسیون ها و کلوئیدوزوم ها با پارافین مایع به عنوان یک فاز روغن به طور کلی ناپایدار هستند و دچار تخریب می شوند. برای جلوگیری از جداسازی سریع فاز ، پارافین مایع را می توان با موم پارافین که در دمای اتاق جامد است ، جایگزین کرد ،در این کار ، ذرات پارافین توسط سورفاکتانت غیر یونی Eumulgin O10 و پلیمر PVA یا Carbopol۹۴۰ تثبیت شدند. باتوجه به آزمایشات انجام شده، نتیجه به دست آمده نشان میدهد که Carbopol 940 شبکه پلیمر تثبیت موثرتری را ایجاد می کند. ثبات طولانی مدت ذرات پارافیناسیون با تشکیل ساختار ژل توسط مولکول های پلی اکریلات در فاز آبی امولسیون ها حاصل می شود که مانع از جمع شدن قطرات قبل از انجماد و تجمع ذرات پس از انجماد می شود.

از حضور نانو امولسیون ها در موجود در دارو و ذرات پارافین میتوان به این بحث اشاره کرد که ، کپسوله سازی داروهای لیپوفیلیک توکوفرول ، هیدروکورتیزون ، نیمسولید یا کورکومین باعث تغییر قطر نانوکپسول های مبتنی بر نانو امولسیون نمی شود. اختلاط این داروها در

ذرات پارافین منجر به کاهش یا افزایش اندازه ذرات می شود ، اما در همه نمونه ها اندازه ها برابر یا کمتر از ۷۰۰ نانومتر است.

بسیاری از ترکیبات درمانی دارای قطبیت کم و حلالیت کم در آب هستند که نیاز به تولید انواع جدیدی از حامل ها برای تجویز و تحویل آنها دارد. انتشارات اخیر نشان داده است که روش امیدوار کننده استفاده از سیستم های مناسب مبتنی بر چربی است.

۳- فناوری میکروکپسولاسیون سلولی به سمت کاربردهای بالینی [10]

در طول دهه های گذشته ، مزایای قابل توجهی در توسعه سیستم های انتقال برای کاربردهای پزشکی وجود داشته است. هر یک از این کاربرد ها به مواد زیستی با ویژگی های خاص فیزیکی ، شیمیایی ، بیولوژیکی ، بیومکانیکی و تخریب نیاز دارد تا بتواند درمانی کارآمد ارائه دهد. کارپ (Karp)و همکارانش در سال ۲۰۰۷ دریافتند که ؛ یک سیستم ایده آل باید بتواند به غلظت دارویی مؤثر در بافت هدف برای مدت زمان طولانی دست یابد ، در حالی که قرار گرفتن در معرض سیستمیک را به حداقل برساند. علاوه بر این ، سیستم باید در صورت بروز عوارض جانبی کنترل کاملی بر دستگاه داشته باشد. کپسول شدن عوامل درمانی در حامل های پلیمری مزایای متعددی نسبت به فرمولاسیون های سنتی دارد. اندازه کوچک کپسول ها (از ۱۰۰ میکرومتر تا ۵۰۰ میکرومتر) امکان کاشت آنها را در تماس نزدیک با جریان خون فراهم می کند[11] .

۳,۱ فناوری کپسوله سازی سلول :

فناوری کپسوله سازی سلول بر اساس بیحرکتی سلولها در غشا نیمه تراوا است. این غشا سلولهای داخلی را در برابر فشارهای مکانیکی و سیستم ایمنی بدن میزبان محافظت می کند در حالی که اجازه انتشار دو طرفه مواد مغذی ، اکسیژن و ضایعات را می دهد. این واقعیت را می توان یک مزیت مهم دانست زیرا می تواند منجر به کاهش یا حتی عدم استفاده مزمن از داروهای سرکوب سیستم ایمنی شود. از مواد مختلف بسیاری برای کپسوله سازی سلول ها استفاده می شود. در میان آنها ، آلژینات ها امروزه بیشترین مطالعه و بررسی را داشته اند. میکرو کپسول ها را می توان با روش های مختلفی فرموله کرد. سیستم میکروکپسولاسیون

که اغلب توصیف می شود بر اساس یک هسته آلژینات است که توسط یک لایه پلی کاتیون احاطه شده است که همزمان توسط یک غشا آلژینات خارجی پوشانده شده است.

پلی کاتیون های مختلف ، از جمله ، پلی-L-لیزین (PLL)، پلی-L-اورنیتین (PLO)، کیتوزان ، کیتوزان اصلاح شده با لاکتوز و مواد بیولوژیکی فتوپلیمر شده ،برای پوشش ماتریس آلژینات استفاده شده است.

یک مسئله ی مهم در تأیید آلژینات برای اهداف کاشت ، فرآیند تصفیه برای نظارت و از بین بردن تمام آلاینده های آن است که شامل اندوتوکسین ها ، پروتئین های خاص و پلی فنول ها است ، حتی آلژیناتهای فوق خالص تجاری موجود نیز دارای مقادیر زیادی پروتئین باقی مانده برای زیست سازگاری میکرو کپسول هستند.

۳,۲ جستجو برای موقعیت تحویل بهینه :

برای موقعیت بهینه برای دارورسانی سیستمیک چندین عامل باید در نظر گرفته شود؛ مانند سازگاری زیستی و مقاومت مکانیکی. به طور کلی ، کاشت داخل صفاقی به دلیل افزایش عکس العمل التهابی که در صفاق اتفاق می افتد ، عملکرد ضعیف تری در سیستم ها ایجاد می کند. دوفران (Dufrane) و همکاران در سال ۲۰۰۶ ، با استفاده از کاشت جزایر خوک (با استفاده از آلژینات) به صورت داخل صفاقی (IP)، زیر پوستی (SC)و زیر کپسول کلیه (KC)، تأثیر موقعیت های کاشت در سازگاری زیستی را بررسی کرد[12]. کپسول های کاشته شده به صورت داخل صفاقی نسبت به کپسول های زیر پوستی یا زیر کپسول کلیه ، زنده ماندن و میزان ترشح انسولین را بیشتر کاهش میدهند. علاوه بر این ، پاسخ ایمنی در برابر کپسول های کاشته شده از طریق صفاقی شدیدتر از کپسول های کاشته شده زیر پوستی یا زیر کپسول کلیه بود.

مشارکتهای بسیاری که توسط گروههای تحقیقاتی بسیار باتجربه ایجاد شده است ، چالشهای اصلی فناوری کپسوله سازی سلول را روشن می کند. به عنوان مثال ، در مورد دیابت ، براساس نتایج امیدوار کننده به دست آمده در رویکردهای آلی و پیوند بیگانه، اخیراً یک آزمایش بالینی آزمایشی توسط کالفیوره (Calafiore) و همکاران آغاز شده است. سلول جزیره ای انسانی میکروکپسوله شده در ۱۰ بیمار سرکوب نشده از سیستم ایمنی مبتلا به دیابت نوع ۱ کاشته شدند. داده های دو بیمار منتشر شده است و اگرچه درمان با انسولین برون زا کاملاً به حالت

تعلیق در نیامده بود ، اما اندازه گیری چندین پارامتر نشان داد که جزایر پانکراس از نظر متابولیکی فعال هستند.

امیریچ (Emerich) و همکاران یک سیستم کپسوله سازی مبتنی بر آلژینات ایجاد کرد که در آن شبکه کوروئید برای تلاش برای دستیابی به یک انتقال مناسب از عوامل نوروتروفیک به مغز در یک مدل اولیه بیماری هانتینگتون (HD) بی حرکت شد. پیوند شبکه کوروئید (Choroid) به طور قابل توجهی از سلولهای عصبی مخروطی محافظت می کند و تأیید می کند که شبکه کوروئید محصور شده ممکن است برای جلوگیری از تحلیل رفتن نورونها در HD مفید باشد. [13]

۳،۳سلول های اصلاح شده ژنتیکی :

سیستم عصبی مرکزی و اختلالات قلبی عروقی به دلیل دشواری در دستیابی به اهداف مشخص در مغز و نیاز به سطح داروهای مداوم ، چالش مهمی در سیستم های داروی کنترل شده ایجاد می کنند. در مورد اختلالات قلبی عروقی ، اخیراً یک مدل موش سکته قلبی با استفاده از سلولهای تخمدان همستر چینی میکروکپسوله شده(CHO) با فاکتور رشد اندوتلیال (endothelial) عروقی موش (VEGF) را مورد ارزیابی قرار گرفت. یک مطالعه ۲۱ روزه در داخل بدن موجود زنده که تیتر آنتی بادی ضد CHO به طور قابل توجهی پایین تر از گروه کنترل بود به دست آمد ، بنابراین یک استراتژی جایگزین جدید برای آنژیوژنز(رگ زایی angiogenesi) درمانی در بیماری ایسکمیک(نارسایی خون رسانی به قلب) قلب پیشنهاد می شود.

۴- میکروکپسولاسیون با استفاده از پلی ساکاریدهای طبیعی برای انتقال دارو و کاشت سلول [1]

وی وانگ ، شیودونگ لیو (Wei Wang, Xiudong Liu) و دیگر همکارانشان در سال ۲۰۰۶ باتوجه به تحقیقاتی که کردند در مقاله ی خود چنین نوشتند : سلولهای جزیره ای محبوس در میکرو کپسولهای PLGA بازده انسولین کمتری نسبت به سلولهای غیر میکرو کپسول دار تولید می کنند که ممکن است به دلیل اثر سمی حلالهای آلی مورد استفاده در طی فرآیند ریزپوشش باشد. از آنجا که پلیمرهای طبیعی همیشه سمیت کم / غیر سمی ، ایمنی زایی کم

و در نتیجه سازگاری زیستی خوبی را نشان می دهند (که یکی از مهمترین پیش شرط های استفاده بالینی از مواد زیستی است) ، آنها پلیمرهای ترجیحی مورد استفاده در سیستم های ریزپوشانی هستند.

۴,۱ مواد مبتنی بر پلی ساکارید طبیعی برای میکروکپسولاسیون :

آلژینات، یک پلی ساکارید آنیونی خطی زیست سازگار و قابل تجزیه بیولوژیکی است که از جلبک دریایی قهوه ای استخراج می شود ، معمولاً مورد استفاده قرار گرفته است و به یکی از متداول ترین مواد مورد استفاده برای تشکیل میکرو کپسول تبدیل شده است. در طی فرایند میکروکپسولاسیون ، دانه های هیدروژل آلژینات ابتدا با اثر یونوتروپی تشکیل می شوند و پس از آن پوشش پلی کشی(یک مولکول یا یک مجموعه شیمیایی دارای بارهای مثبت در چندین وجه.) از طریق کمپلکس پلی الکترولیت ایجاد می شود. این واحدهای G (a-L-guluronic acid) و M (b-D-mannuronic acid) در مولکول های آلژینات هستند که محل اتصال پلی کاتیون برای تشکیل غشا هستند. از پلی(L-lysine) ، یک پلی کاتیون مصنوعی ، به طور معمول برای تشکیل غشاهای میکرو کپسول (APA) استفاده می شود ، کیتوزان ، یک پلی ساکارید کاتیونی طبیعی ، یک جایگزین بالقوه برای پلیL-lysine است. کیتوزان محصولی از کیتین نیمه استیل شده است ، که از پوسته های فراوان سخت پوستان مانند خرچنگ دریایی ، میگو ، میگو و خرچنگ استخراج و جدا می شود. ترکیب شود. گزارش شده است که کیتوزان به عنوان یکی از مواد زیستی که به طور گسترده در زمینه زیست پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد ، یک پلی ساکارید زیست سازگار ، تجزیه پذیر و غیر سمی است. این ماده به طور گسترده ای در بدن نیز وجود دارد ، که برای افزایش زمان اقامت سیستم تحویل داروی ریزپوشانده شده برای جذب موثر دارو مفید است.

۴,۲ فرآیند میکرو کپسول سازی :

مکانیسم میکروکپسولاسیون با استفاده از مواد پلی ساکارید طبیعی ، کمپلکس پلی الکترولیت است. کمپلکس های پلی الکترولیت در اثر فعل و انفعالات یونی بین دو پلی الکترولیت با بار مخالف در یک محلول آبی ایجاد می شوند ، که با یک محیط ریز(میکرو) آب دوست با محتوای آب بالا و چگالی بار الکتریکی مشخص می شود .به طور خلاصه ، مخلوط پلی آنیون آلژینات و داروها یا سلولها در محلول از طریق یک مولد قطره وار به صورت قطره ای در محیط ژل (محلول کلرید کلسیم ، (CaCl2)اکسترود می شود. مولد قطره را می توان توسط پالس

الکترواستاتیک هوا یا ولتاژ بالا هدایت کرد. به این ترتیب ، دانه های ژلی مملو از دارو یا سلول تحت اثر یونوتروپی مجاز زیست ایجاد می شود. غشای میکرو کپسول با ایجاد گروه های آمینه اولیه دارای بار مثبت از پلی(L-lysine) یا کیتوزان و گروه کربوکسیل منفی آلژینات تشکیل می شود.

نفوذ پذیری و MWCO (یک روش نیمه کمی برای تعیین ویژگی های تمایز اندازه غشاء اولترافیلتراسیون(فراپالایش) است)یکی از شاخص های انتقال جرم در میکروکپسول ها هستند. ارزیابی خصوصیات انتشار میکرو کپسول بسیار مهم است ، زیرا بقای سلولهای کپسوله شده در نهایت به تعادل مطلوب نفوذپذیری کپسول و MWCO بستگی دارد. دو روش تجربی برای تعیین MWCO ایجاد شده است. یکی تعلیق میکرو کپسول ها در محلول حاوی مواد مدل ، مانند دکستران و پروتئین با یک سری وزن مولکولی (مگاوات)است ، روش دیگر تعلیق میکرو کپسولهای به دام انداخته شده ی سلولهای اصلاح شده ژنتیکی است که پروتئینهایی با وزن مولکولی مختلف را بیان می کنند.

۴,۳ خواص مکانیکی :

خصوصیات مکانیکی نه تنها دوام میکروکپسول ها را برای مقاومت در برابر روش کاشت و بازیابی در صورت امکان ، بلکه یکپارچگی میکروکپسول ها را برای ایمن سازی بیش از حد تعیین می کند. نسبت تورم (S_w)میکرو کپسول با ضخامت غشا متناسب است و S_w به عنوان یک شاخص استحکام غشا پذیرفته شده است. هرچه مقدار S_w بزرگتر باشد ، غشای میکروکپسول کمتر می تواند تورم را تحمل کند ، که مربوط به مقاومت غشایی مکانیکی کمتری است. ویژگی دیگر زیست سازگاری میکروکپسول هاست که تحت تأثیر اندازه ، مورفولوژی سطح و شیمی مواد ، ویژگی های بیولوژیکی سلول های محصور شده و روش کاشت قرار دارد. تجزیه بیولوژیکی یکی از موضوعات مهم در کاربرد زیست پزشکی میکرو کپسول ها است. تجزیه بیولوژیکی مواد زیستی را می توان با از دست دادن جرم ، تغییر در وزن مولکولی و توزیع ، مورفولوژی سطح و داخلی و ابعاد مشخص کرد.

۴,۴ سیستم انتقال دارو :

سیستم های دارورسانی می توانند از دارو در برابر تخریب محافظت کرده ، رهایش پایدار/ کنترل شده را تغییر دهند ، فارماکوکینتیک و توزیع زیستی را تغییر دهند ، بهبود اثربخشی

دارو ، ایمنی و رعایت بیمار برای کاربردهای بالینی کمک می کند. در نتیجه فناوری میکروکپسولاسیون نه تنها به عنوان ابزاری برای ایمن سازی در سلول درمانی بلکه به عنوان ناقل سیستم های انتقال دارو نیز مفید باشد. میکرو کپسوله سازی می تواند داروها را از انتشار در محیط اسیدی معده محافظت کرده و ترشح دارو را در روده تسهیل کند.

تجویز خوراکی به دلیل ماهیت غیرتهاجمی ، راحتی ، ایمنی و رعایت بیمار از راههای ترجیحی برای تحویل دارو است. با این حال ، هنوز چندین مانع اساسی برای تجویز خوراکی داروهای پروتئینی حل نشده است ، مانند محیط اسیدی معده ، تخریب آنزیم و سد نفوذ اپیتلیوم روده برای جذب موثر و غیره. یکی از چالش های تحقق تجویز خوراکی داروهای پروتئینی تهیه حامل هایی با اندازه ۱۰۰Im میکرو متر است. . اخیراً ثابت شده است که داروی آنتی بیوتیکی مخصوص معده در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماری زخم معده بسیار مفید است. کلاریترومایسین محصور در ریز ذرات کیتوزان - آلژینات - اتیل سلولز به روش پایدار در شرایط مصنوعی (آزمایشگاهی) آزاد شد. علاوه بر این ، میکرو ذرات کیتوزان - آلژینات - اتیل سلولز می تواند برای مدت طولانی در داخل بدن در معده باقی بماند. این خواص ممکن است برای تسهیل نفوذ کلاریترومایسین به مخاط معده در محلی که هلیکوباکتر پیلوری قرار دارد مفید باشد.

همچنین b-Elemene یک مولکول کوچک چربی دوست است که فقط از کربن و هیدروژن تشکیل شده است،برای سیستم تحویل داروهای ضد سرطان توسعه داده شده است. این سیستم نیز در مهار تومور برای تومورهای جامد مانند تومورهای ریه ، کبد ، مغز و روده بزرگ کارایی داشته باشد. با این حال ، یک امولسیون b-elemene تزریقی، با مشکلاتی مانند نیاز به تزریق مکرر به دلیل رهاسازی و کلیرانس(تصفیه) سریع ، همراه با زهکشی نوع نزدیک و عوارض جانبی مواجه می شود، یک نیاز فوری به فرمولاسیون انتشار پایدار / کنترل شده از b-elemene وجود دارد. با تهیه میکرو کپسول های آلژینات-کیتوزان به عنوان حامل b-elemene ، یک فناوری امولسیون / ژلاسیون داخلی را ایجاد کردیم.

۴.۵ کشت سلول های میکروکپسوله شده :

براساس نتایج آزمایش هایی که آنها انجام دادند ، سلول های موجود در میکرو کپسول ها قادر به تکثیر در شرایط آزمایشگاهی و بطن موجود زنده بودند و به صورت تجمع های منفرد یا

بزرگ در می آیند ، در حالی که میکرو کپسول ها پس از کشت طولانی مدت با غشای دست نخورده کروی ظاهر می شوند (شکل ۵ ب). مهمتر اینکه سلولهای میکروکپسوله شده عملکرد بیولوژیکی نشان دادند میکروکپسولاسیون و کاشت سلول بستر امیدارکننده ای است که می توانند انسولین ، دوپامین ، ترکیبات کاهش دهنده درد یا اندوستاتین ترشح کنند که به ترتیب از نظر درمانی در درمان دیابت ، بیماری پارکینسون ، درد مزمن و سرطان ها مورد توجه قرار می گیرند.

۴،۵،۱ کاشت سلول :

بیماری پارکینسون ، یکی از اصلی ترین اختلالات نورودژنراتیو (neurodegenerative)در افراد میانسال و پیر ، است که علائم آن، از دست دادن تدریجی سلول های عصبی دوپامینرژیک (dopaminergic) در جسم سیاه (SN)و کاهش همزمان سطح دوپامین (DA)در جسم مخطط است. سلولهای ترشح کننده دوپامین می توانند نورونهای دوپامینرژیک مرده را در ماده سیاه جایگزین کنند. میکرو کپسولاسیون محافظت ایمنی برای سلولهای ترشح کننده دوپامین برای درمان بیماری پارکینسون فراهم می کند. برای آزمایش امکان سنجی و کارآیی ریز کپسولاسیون برای ژن درمانی ، ما سلولهای CHO (CHO-endo) ترشح کننده ی اندوستاتینورول ریزپوشانده شده و ریز کپسولها را به مدل موشهای تومور دار کاشته ایم. تومورهای موشهای تحت درمان با سلولهای CHO-endo میکرو کپسوله شده بسیار کندتر از گروه کنترل رشد کردند. در نتیجه ی این آزمایش ها که روی موش ها و میمون ها انجام شد، میبینیم که حجم تومور در گروه درمان کمتر از حجم تومور در گروه کنترل میباشد. سرکوب رشد تومور توسط سلولهای CHO-endo میکرو کپسوله شده با بهبود بقای حیوانات تحت درمان تأیید شد.

با پیشرفت در کشف داروی ضد سرطان و سنتز داروی جدید ، ایجاد یک سیستم غربالگری و آزمایش دارویی کارآمد و با بازده بالا ، از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است. سیستم های کشت سلول کره سه بعدی (3-D) بینش جدیدی در مورد زیست شناسی تومور و همچنین تمایز سلول ، سازمان بافتی و هموستاز ارائه می دهد. سیستم میکروکپسولاسیون یک ریز محیط ۳-D مناسب برای مورفوژنز(جانور شناسی: ریخن زایی) در داخل بدن ، تمایز و عملکرد سلول ES فراهم می کند. دلیل احتمالی این است که به دام افتادن سلول ها در میکرو کپسول

ها ممکن است باعث تماس سلول و سلول و کاهش فاصله درون سلولی شود که باعث سیگنالینگ بین سلولی با واسطه تماس مستقیم سلول یا واسطه های محلول می شود.

۵- مهندسی میکروکپسول های پلیمری با استفاده از کاربرد میکرو سیال ها با بازده بالا در انتقال داروهای پروتئینی [15]

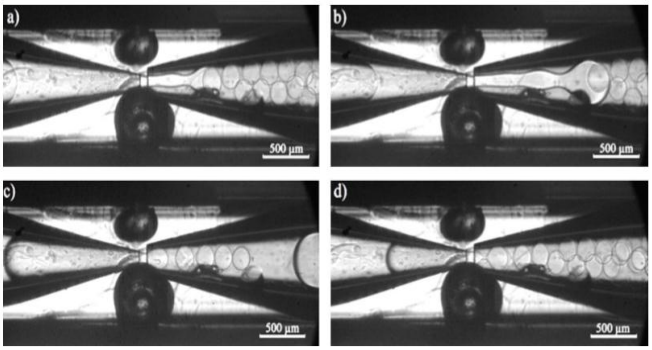
از روش میکروسیال به عنوان ابزاری برای الگوبرداری و ساخت ریزکپسول های پلیمری زیست سازگار برای تحویل داروی پروتئین استفاده شد. داروهای درمانی با پروتئین و پپتید اغلب فراهمی زیستی خوراکی ضعیفی دارند. افزایش فراهمی زیستی چالش برانگیز است، زیرا دستگاه گوارش موانع مختلفی برای غلبه بر داروهای پروتئینی قبل از رسیدن به جریان خون دارد. پروتئین ها و پپتیدها به تخریب آنزیمی ، تجمع ، جذب و دناتوراسیون بسیار حساس هستند. سایر موانع فیزیکی جذب پروتئین ها و پپتیدها محدودیت اندازه ، بار و حلالیت هستند. میکرو کپسول های پلیمری پتانسیل زیادی به عنوان سیستم های انتقال برای تحویل پروتئین خوراکی دارند (فریبرگ و زو ، ۲۰۰۴) [16]. همچنین می توان آنها را به طور گسترده در بسیاری از موارد که تجویز مداوم و کنترل شده دارو ضروری است ، استفاده کرد و استفاده از میکرو کپسول برای انتقال دارو، محدود به بیماری خاصی نیست.

فناوری میکروسیال دارای مزایای مختلفی برای تهیه ریزکپسول های پلیمری است زیرا امکان کنترل دقیق فرآیند ساخت را فراهم می کند . با استفاده از دستگاه های میکروسیالی می توان مایعات غیر قابل اختلاط را به صورت تنظیم شده با استفاده از جریان های سه بعدی مخلوط کرد. از همه مهمتر ، می توان با استفاده از یک جریان دو فازی در یک دستگاه مویرگی شیشه ای ، قطرات امولسیون دوتایی با پوسته های فوق العاده نازک را برای تهیه ریزکپسول ایجاد کرد.

۵،۱ محصور سازی میکروسیال از BSA (البومین سرم گاوی) :

کیم و همکاران ، در سال ۲۰۱۱ دستگاه میکروسیال از یک جریان دو فازی برای تولید میکروکپسول از قطرات امولسیون دوگانه با پوسته های فوق نازک استفاده کردند[11]. (شکل A). فازهای امولسیون امولسیون آب-روغن-آب (W / O / W) با استفاده از پمپ های هاروارد با سرنگ به داخل دستگاه های مویرگی شیشه ای پمپاژ می شدند (دستگاه هاروارد

هالستون ، ایالات متحده). سرنگ ها با لوله های پلاستیکی به ورودی دستگاه مویرگی شیشه ای متصل شدند. تشکیل قطرات در دستگاه های میکروسیالی بر اساس تزریق جتی با مرحله چکیدن و استفاده از بی ثباتی هیدرودینامیکی است [17]. فن آوری میکروسیال برای تولید موفقیت آمیز قطرات امولسیونی بیشتر به فرمولاسیون خاصی نیاز دارد. فرمولاسیون های مختلف با سرعت جریان های مختلف در طی فرایند بهینه سازی فرمولاسیون مورد بررسی قرار میگیرد.



شکل A

ساختار پوسته هسته ای میکرو کپسول ها با استفاده از سه آزمایش موازی با استفاده از میکروسکوپ هم کانون (Leica Microsystems CMS GmbH ، آلمان)، (n = 200) تعیین شد. دو رنگ فلورسنت استفاده شد: . به عنوان یک ترکیب بسیار آبدوست FITC دکستران در فاز آب داخلی و ۳،۴،۹،۱۰ پریلن تتراکربوکسیلیک دی انیدرید یک عامل فلورسنت آبگریز ، برای فاز میانی اتیل استات استفاده شد. در نتیجه ، عوامل فلورسنت پس از آماده سازی در مراحل مربوط به خود باقی ماندند. طیف تحریک / انتشار برای FITC دکستران و پریلن به ترتیب ۴۹۰/۵۲۵ نانومتر و ۴۱۰/۴۸۷ نانومتر بود. کپسول BSA به میکروکپسولهای تشکیل شده از سه دسته مختلف مایع رویی بلافاصله پس از اتمام فرآیند آماده سازی قطرات تعیین شد. به دلیل اختلاف تراکم فاز در پایین بطری کوچک مستقر شدند.

آزمایشات آزاد سازی دارو BSA محصور در میکرو کپسول ها و BSA آزاد در بطری های شیشه ای تحت گرمایش و هم زدن (H + P Labortechnik AG، Multiterm ، آلمان) در

محیط بافر فسفات Ph= 7.2 انجام شد. دما در حین آزمایش انحلال کنترل شده و در زیر هم زدن مغناطیسی ۴۰۰ دور در دقیقه در ۳۷/۰ + ۵/۰ درجه سانتی گراد نگهداری می شود. حجم محیط بافر فسفات ۲۰ میلی لیتر بود. هر مقدار مقدار گرفته شده ۱ میلی لیتر بود و با همان حجم محیط تازه جایگزین شد. در مقاطع زمانی از ۳۰ ثانیه تا ۲ هفته میزان سنجش گرفته شد. آزمایشات رهاسازی دارو در سه نسخه انجام شد و مقدار مورد نظر با رو HPLC (کراماتوگرافی مایع با عملکرد بالا) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

۵,۲ ریخت شناسی ، اندازه ، پایداری و ساختار داخلی ریزکپسول ها :

مطالعات مورفولوژی با (میکروسکوپ الکترونی روبشی) SEM نشان داد که میکرو کپسول های PCL کروی ، دست نخورده و از نظر اندازه پراکنده هستند. تمام میکرو کپسول های تولید و جمع آوری شده شامل فاز داخلی و فاز میانی است. میکروسکوپ فلورسانس کانفوکال(هم کانون) از ریزکپسول ها را نشان می دهد که وجود فاز داخلی رنگ آمیزی شده با سبز با FITC دکستران و فاز میانی رنگ قرمز توسط پرولین را نشان می دهد. فازهای میانی ذرات به طور مساوی در طول فازهای داخلی توزیع شده و ذرات تهیه شده نسبتاً مون پراکنده بودند. بنابراین ، میکرو کپسول های تک فاز پراکنده(monodisperse) با استفاده از این روش با موفقیت آماده شدند و شکل گیری مؤثر یک ساختار امولسیونی مضاعف نیز نشانه ای از کارایی بالای کپسول سازی(EE) و دقت مراحل آماده سازی بود.

نتایج آزمایش EE قابل تکرار بود و تنوع بین آزمایش های موازی متوسط بود، این نتایج نشان می دهد که روش آماده سازی میکروسیال بسیار کارآمد است و برای دستیابی به EE عالی ، انرژی اضافی لازم نیست. بنابراین ، این روش به طور بالقوه برای کپسوله سازی پروتئین مناسب است. بعلاوه ، هنگام استفاده از داروهای گران قیمت ، مانند داروهای پروتئینی و پپتیدی ، EE بالا ممکن است اتلاف مواد را در طی مراحل آماده سازی به حداقل برساند و روشهای تولید مقرون به صرفه ای ایجاد کند.

۵,۳ مشخصات ترشح پروتئین :

به منظور ارزیابی کپسول سازی کاربردی و ترشح پروتئین از میکرو کپسول های آماده شده ، BSA به عنوان پروتئین مدل انتخاب شد. پروفایل های آزاد سازی BSA از میکرو کپسول های PCL و BSA آزاد در بافر فسفات با Ph=7.2 امکان پذیر است. درصد تجمعی BSA آزاد شده

تا ۱۶۸ ساعت ارائه می شود. BSA آزاد بلافاصله ، در عرض ۱ دقیقه ، در محیط انحلال حل می شود. میکرو کپسول های پلی کاپرولاکتون (PCL) در مدت ۱۶۸ ساعت ۳۰٪ از محتوای خود را آزاد کردند. سینتیک انتشار مشابه با سایر ذرات PCL در سایر مطالعات نیز مشاهده شده است. مشخصات انتشار نشان می دهد که ۲۰٪ BSA بلافاصله و ۱۰٪ اضافی آن در کل آزمایش آزاد می شود. ترشح BSA مستقیماً به شکستن میکرو کپسول ها بستگی ندارد. این کار بیشتر با تماس با رسانه انحلال آغاز می شود. تفاوت در فشار اسمزی باعث آزاد شدن فوری BSA می شود ، زیرا BSA از کپسول ها خارج می شود. کارهای آینده باید متغیرهای فرمولاسیون را تنظیم کنند که بتواند مشخصات آزاد سازی دارو را تنظیم کند.

پیت در سال ۲۰۰۹ رفتار آزاد سازی FITC دکستران از یک میکرو کپسول PCL به این صورت شرح داد : تخریب PCL با واکنش اتوکاتالیز شده ، به طور مساوی در پوسته رخ داد و بنابراین ، نازک ترین قسمت پوسته ابتدا شکست. همه میکرو کپسول ها محتوای خود را به طور همزمان آزاد نمی کنند. پس از پاره شدن پوسته ، میکروکپسول ها حالت کروی را حفظ می کنند ، بنابراین محتوای BSA به طور کامل از همه میکرو کپسول ها آزاد نمی شود و منجر به آزاد سازی اولیه ۲۰٪ پروتئین و به دنبال آن آهسته رهش پروتئین تا ۳۰٪ می شود.

رویکرد میکروسیالی برای مهندسی میکرو کپسول ها با ویژگی های هدفمند پیشرفته ، از جمله EEبالای پروتئین ، پراکندگی تک توضیعی(monodispersity) ، تخلخل کم و پایداری بالا امکان پذیر است. 84 EE٪ مهمترین ویژگی این ریزکپسولها بود. به طور کلی ، این تحقیق نشان می دهد که تکنیک میکروسیال پتانسیل زیادی برای مهندسی و ساخت سیستم های دارورسانی برای پروتئین های درمانی دارد.

۶- میکروکپسوله کردن داروهای پروتئینی برای انتقال دارو: استراتژی ، آماده سازی و کاربردها[18]

گوانگویی ما در پژوهشی که انجام داد دریافت که ، با کپسوله سازی داروهای پروتئینی / پپتیدی در ریز کره، می توان غلظت داروی سرم را برای مدت طولانی در یک مقدار ثابت بالاتر حفظ کرد. پلی لاکتید گلیکولید اسید(PLA)/ پلی لاکتید اسید (PLA) و کیتوزان اغلب در فرمولاسیون تزریقی و فرمول دهانی استفاده می شوند.

داروهای پروتئینی و پپتیدی موجود عموماً با نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه مشخص می شوند ، زیرا به راحتی توسط آنزیم های داخل بدن هیدرولیز یا تخریب می شوند [۲۲]. بنابراین تزریق مکرر معمولاً لازم است. به عنوان مثال ، نیمه عمر RH-GH (هورمون رشد نوترکیب انسانی) فقط با تزریق زیرپوستی ۲-۳ ساعت است ، تزریق روزانه باید به مدت چندین سال انجام شود و درد و رنج اقتصادی برای بیماران به همراه دارد. علاوه بر این ، راههای دیگر مانند تجویزهای خوراکی و مخاطی به دلیل اندازه مولکولی بزرگ و ویژگی تخریب شدن آسان ، دشوار است. تکنیک های ریز کپسولاسیون برای حل مشکلات فوق ایجاد شده است [19]. میکرو کپسولاسیون می تواند داروهای پروتئینی / پپتیدی را در داخل خود بپوشاند و از آنها در برابر تخریب توسط آنزیم ها محافظت کند و می تواند آنها را به آرامی آزاد کند تا غلظت ثابت بالاتر سرم برای مدت زمان طولانی تحقق یابد. دو مشکل اصلی در تهیه و کاربردها مانع پیشرفت آنها در بازار می شود: (۱) اندازه و توزیع اندازه ریز کره ها / میکروکپسول ها به سختی کنترل می شوند ، و در نتیجه تولید مجدد ضعیف در تولید در مقیاس بزرگ ایجاد می شود ، در نتیجه تأیید سیستم تحویل دشوار است ؛(۲) در مورد کپسول سازی داروی پروتئینی ، حفظ فعالیت زیستی داروهای پروتئینی / پپتیدی در حین تهیه ، نگهداری و ترشح دارو نیز دشوار است ، که بندرت در کپسول سازی داروهای شیمیایی مشاهده شده است. پروتئین / پپتیدها در صورت غیرفعال شدن ، اثر درمانی خود را از دست می دهند و حتی باعث عارضه جانبی قابل توجه می شوند. دلایل مختلفی وجود دارد که می تواند باعث تجزیه پروتئین شود: (۱) نیروی برشی مکانیکی شدید باعث از بین رفتن ساختار سه بعدی پروتئین ها می شود. (۲) تماس پروتئین با روغن / آب ، یا اتصال متقابل پروتئین ، باعث انعقاد پروتئین ها می شود. (۳) اثر متقابل آبگریز بین پروتئین و مواد دیواره آبگریز منجر به دناتوره شدن(مصنوعی سازی) پروتئین ها می شود.

او و همکارانش در این مقاله فرآیند جدید امولسیون غشایی را برای تهیه ریز کره ها و میکروکپسول ها با اندازه قابل کنترل و یکنواخت توسعه داده اند ، این فرآیند را بیشتر برای سیستم پلیمر تجزیه پذیر زیست تخریب ، PLA یا PLGA سیستم و سیستم پلی ساکارید (کیتوزان ، آگارز و آلژینات) در نظر گرفته اند. ریز کره ها یا میکرو کپسول های PLA یا PLGA بیشترین فرمول بندی ها در سیستم انتقال دارو (DDS) دارند.

محققان چندین روش برای کاهش فعالیت زیستی از دست دادن پروتئین ها / پپتیدها ارائه داده اند، مانند افزودن پلی اتیلن گلیکول (PEG) آب دوست و کوپلیمرها ، قندها ، کربوهیدرات ها ، پلیول ها ، نمک های یون فلز دو ظرفیتی.

۶،۱. تهیه میکرو کپسولهای PLA یا PLGA یکنواخت از امولسیون W / O / W :

برای بدست آوردن ریز کره های / میکرو کپسول های قابل تجزیه PLA / PLGA ، یک فرآیند امولسیون مستقیم غشایی برای سیستم های امولسیونی W / O و W / O / W ایجاد کرده اند ، سپس قطرات یکنواخت در امولسیون با حذف حلال در فاز روغن جامد شدند. علاوه بر این ، آنها این فرایند را به سیستم های امولسیون معکوس W / O و O / W / O توسعه داده اند و با اتصال قطره های کیتوزان ، میکروسفرهای / میکرو کپسول کیتوزان یکنواخت را بدست آورده اند. قطر، توسط فرآیند امولسیون غشای مستقیم از میکرون تا ۱۰۰ میکرومتر قابل کنترل است. . برای تهیه ریز کره ها / میکروکپسول های کوچکتر ، امولسیون سریع غشای بیشتری ایجاد کرده اند و ریزکره / میکرو کپسول PLA / PLGA / و کیتوزان را با موفقیت به دست آورده اند.

برای حفظ فعالیت پروتئین در حین کپسوله سازی ، ذخیره سازی و فرآیند آزاد سازی ، چندین استراتژی توسعه داده شد. برای سیستم PLA ، افزودن افزودنیهای محافظتی ، انجماد سریع و پخش پودر پراکنده دارو در فاز روغن برای کاهش تماس مولکولهای پروتئین و رابط آبگریز در ایجاد شد. برای سیستم کیتوزان ، این پژوهشگر و همکارانش روش پیوند متقاطع مرحله ای ، سیستم جامد سازی خود را برای جلوگیری از اتصال متقابل شیمیایی پروتئین های کپسوله شده درون ریزکره کیتوزان ایجاد کرده اند و همچنین به جای ریزکره جامد معمولی ، ریزکره خالی کیتوزان با مورفولوژی توخالی ، متخلخل و ماکرومتخلخل را تهیه کردیم ، سپس از آنها برای جذب داروهای پروتئینی / پپتیدی استفاده کردیم. ریزکره های توخالی متخلخل بالاترین بازده بارگیری پروتئین ، کمترین اثر انفجار و رفتار نسبتاً ثابت انتشار را نشان داد. در نتیجه ، ریزکره کیتوزان متخلخل میزان قند خون را تا حدی کاهش می دهد که از آن به عنوان حامل انسولین در مصرف خوراکی استفاده شود.

چند راهکارهای تهیه ریزکره/ میکرو کپسول های PLA / PLGA حاوی داروهای پروتئینی / پپتیدی مطرح شده است که عبارت اند از :

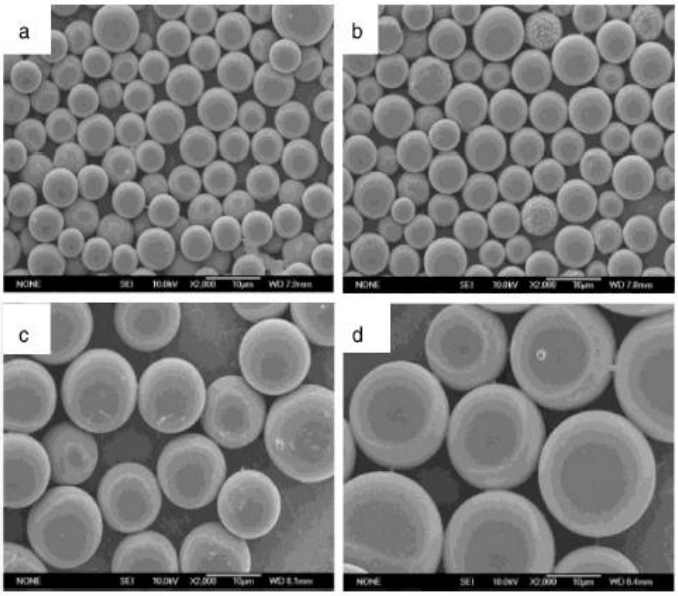
۱. افزودن مواد افزودنی برای جلوگیری از دناتوره شدن پروتئین ها : در تهیه میکرو کپسول PLA یا PLGA توسط امولسیون W / O / W ، تماس پروتئین با سطح روغن / آب دلیل اصلی دناتوراسیون پروتئین ها است. افزودن تثبیت کننده ها یا سایر افزودنی های محافظتی به فاز آبی داخلی امولسیون W / O / W می تواند از تجزیه و تجمع داروهای پروتئینی جلوگیری کند.

۲. تکنیک انجماد سریع با استفاده از استات اتیل: آنها برای تهیه امولسیون W / O / W به جای DCM از استات اتیل (EA) استفاده کرده و سپس مقدار زیادی آب به W / O / W اضافه کرده اند تا استات اتیل به سرعت در فاز آب بیرونی پخش شود. بنابراین ، می توان در مدت کوتاهی میکرو کپسول جامد شود و زمان تماس پروتئین با رابط O-W تا حد زیادی کوتاه شود. در این حالت ، میکرو کپسول با دو مرحله جامد شد. در مرحله اول مقدار کمی آب به میکرو کپسول های از قبل جامد اضافه شده و سپس در مرحله دوم مقدار زیادی آب برای جامد شدن میکرو کپسول ها اضافه شد.

۳. پخش پودر پپتید در فاز روغن برای تهیه S / W / O به جای امولسیون W / O / W : برای کاهش تماس مقدار پروتئین با فصل مشترک ، پخش پودر جامد پروتئین / پپتید در فاز روغن به منظور استفاده از امولسیون S/O/W (جامد / روغن / آب) ، به جای استفاده از فاز آبی پروتئین ، یک استراتژی خوب است. از تماس مولکول های پروتئینی داخل پودر با فصل مشترک جلوگیری می شود. از آنجا که با تغییر اندازه منافذ غشا می توان قطر ریزکره ها / میکرو کپسول های PLGA را دقیقاً کنترل کرد ، این یک مزیت بزرگ است که می توان با کنترل اندازه ریز کپسول میزان آزاد سازی دارو را طراحی و کنترل کرد. عکسهای SEM با اندازه های مختلف تهیه شده با استفاده از غشای با اندازه های مختلف منافذ در شکل B نشان داده شده است.

۴. طراحی پلیمر بلوک آمفیفیلی PELA به جای PLA : از آنجا که PLA / PLGA نسبتاً آبگریز است ، فعل و انفعالات آبگریز بین پروتئین و پلیمرها نیز ممکن است باعث باز شدن و تجمع پروتئین شود. استفاده از پلیمر بلوک آمفیفیلیک دارای مزایای زیر است: (۱) آمفیفیلیک PELA می تواند خود را در رابط بین فاز آب داخلی و فاز روغن مونتاژ کند و توالی PEG آب دوست برای جلوگیری از تماس

پروتئین و PLA آبگریز یا PLGA ، به فاز آب گسترش می یابد. (۲) PELA آمفیفیلیک می تواند به عنوان یک امولسیفایر برای تثبیت امولسیون اولیه W / O کار کند و در نتیجه کارایی کپسول سازی بالاتر بشود و هیچ تثبیت کننده اضافی مورد نیاز نباشد ; (۳) PEG در سطح میکرو کپسول می تواند از جذب پروتئین در خون بر روی آن جلوگیری کرده و سازگاری زیستی میکرو کپسول با خون را بهبود بخشد (4) ;توالی PEG آب دوست در ماتریس می تواند جذب آب را افزایش دهد ، و در نتیجه منجر به تخریب سریعتر سینتیک بلوک PLA می شود. همچنین از PELA برای تهیه میکرو کپسول برای انتقال داروی پروتئین توسط فرآیند امولسیون غشایی استفاده کرده اند.



شکل B

۷- میکروکپسولهای پلیمری زیست تخریب پذیر برای آزادسازی دارو مرتبط با سونوگرافی انتخابی [20]

تصویربرداری سونوگرافی تشخیصی امروزه به طور معمول با عوامل متقابل فراصوتی (UCA) انجام می شود. به طور معمول ، UCA ها میکرو کپسول هایی با قطر بین ۱ تا ۱۰ میلی متر هستند که از یک فضای داخلی گازدار تشکیل شده اند. پوسته ی میکرو کپسول می تواند از طیف گسترده ای از مولکول ها ، از جمله لیپیدها ، پروتئین ها ، پلی ساکاریدها یا پلیمرهای مصنوعی تشکیل شود. به دلیل کاربردی نبودن میکروحباب های هوا به عنوان ماده contrast و حل شدن هول در جریان خون و خارج شدن حباب ها از گردش خون قبل از اتمام سونوگرافی،از گازهای فلوئوره شده همراه با یک پوسته تثبیت کننده برای تثبیت میکروحباب ها برای مدت زمان حدود۱۰-۱۵ دقیقه استفاده میشود،که این پوسته ها معمولا پلیمرهای فلورین شده میباشند(Fluorinated polymer). مزیت استفاده از آنها به عنوان سیستم تحویل دارو توانایی ایجاد ترشح دارو فقط در منطقه مورد نظر است.

UCA ها به طور کلی به ۲ دسته تقسیم میشوند: نرم پوسته و سخت پوسته. نرم پوسته میکروحبابهایی هستند که پوسته آنها از یک لایه چربی با ضخامت ۲-۳ نانومتر تشکیل شده است. مشکل این عوامل پوسته نرم این است که پس از انبساط و انقباض غشای چربی انعطاف پذیر در فشارهای زیاد ، سنگدانه های لیپیدی به اندازه زیر میکرون مانند میسل و لیپوزوم از حباب میکروبی خارج می شوند و در نتیجه UCA ها را از بین می برند.

میکرو حباب های پوسته سخت دارای ضخامت پوسته معمولی در محدوده ۲۰-۱۰۰ نانومتر هستند و معمولاً از پلیمرها تهیه می شوند. . آنها به دلیل افزایش سد میرایی پوسته پلیمری به سختی انبساط حجم را در فشار صوتی پایین نشان می دهند و تا رسیدن به آستانه فشار مشخص دست نخورده باقی می مانند. بالای این آستانه پوسته آنها پاره می شود و هسته گاز فرار می کند. اعتقاد بر این است که پژواک سونوگرافی به احتمال زیاد فقط پس از اختلال پوسته و آزاد شدن گاز ایجاد می شود. با این حال ، برخی از میکرو حباب های سخت پوسته سیگنال های صوتی را بدون از دست دادن گاز تولید می کنند. به دلیل خواص سطح آبگریز این پلیمرها از پلیمرهای فلورین شده برای پوسته میکرو حباب استفاده میشود تا از نفوذ آب از طریق منافذ پوسته جلوگیری کند.

Marmottant و همکاران نظریه جدیدی را توصیف کرده اند که رفتار میکروحباب های سخت پوسته را هنگام کمانش یا پارگی با فشار اولتراسونیک توصیف می کند. چنین میکرو

حباب هایی به راحتی می توانند فشرده سازی درون صفحه را بر خلاف میکروحباب های پوسته نرم حفظ کنند ، بنابراین امکان ایجاد ثبات در برابر انحلال گاز داخل را فراهم می کنند. اُهمر و همکاران اخیراً نشان داده است که کپسول های پلیمری PLLA با ضخامت پوسته های مختلف می توانند هم در شرایط آزمایشگاهی (محیط مصنوعی)و هم در داخل بدن تحریک شوند ، اگرچه از فشارهای مختلف اولتراسونیک استفاده می شود. آنها یک داروی مدل ، آبی اوانز (Evans blue) را در لیپوزومها و کپسول های پلیمری با ضخامت پوسته های مختلف گنجانیدند و آنها را با استفاده از فشارهای بالا در یک ژل تحریک کردند. آنها با مقایسه منطقه تخریب کپسول ها به عنوان تابعی از فشار اولتراسونیک ، مشاهده کردند که پوسته ضخیم تری به فشار اولتراسونیک بالاتری نیاز دارد. آنها فشار اولتراسونیک را در مراحل بزرگ ۱ مگاپاسکال تغییر دادند. در فشارهای بالاتر با تغییر چشمگیر حجم گاز ، کپسول های پوسته سخت از بین رفتند.

اگرچه این امر منجر به از بین رفتن خواص US پس از شکست می شود ، اما همچنین امکان استفاده از UCA به عنوان حامل انتقال دارو را فراهم می کند ، محتوای کپسول به راحتی آزاد می شود. علاوه بر این ، با اعمال فشار کم و زیاد US ، می توان از حامل انتقال دارویی مبتنی بر UCA برای نظارت و ترشح استفاده کرد.

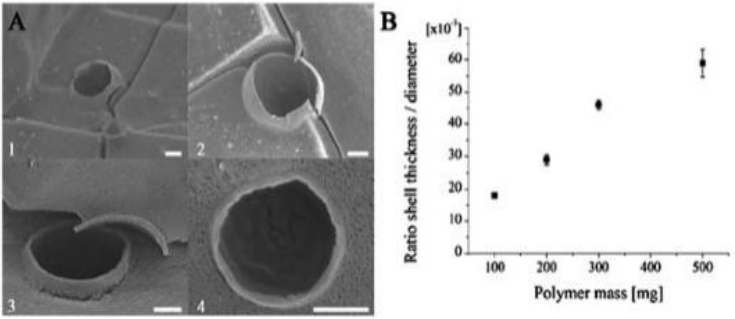
۷،۱ اندازه گیری Cryo-SEM ؛ کریو (تکنیک اماده سازی برودتی) :

با استفاده از Cryo-SEM همچنین می توان قطرهای کپسول و ضخامت پوسته آنها را تعیین کرد (جدول ۱). از شکل C مشاهده شده است که افزایش تدریجی نسبت بین ضخامت پوسته و قطر با افزایش جرم پلیمر را نشان می دهد ، که نشان می دهد کنترل خوبی بر ضخامت پوسته مورد نظر وجود دارد. به منظور بررسی تأثیر نسبت ضخامت پوسته به اندازه کپسول در پاسخ به فشار اولتراسوند ، دینامیک کپسول با استفاده از دوربین پرسرعت Brandaris 128 در طی کپسول های داخلی مورد بررسی نوری قرار گرفت. در فشارهای صوتی کم (۵۰-۲۵۰ کیلو پاسکال) هیچ کپسولی مختل نشد. با این حال ، کپسول های دارای باریکترین پوسته رفتار کمانش در فشار صوتی ۲۵۰ کیلو پاسکال را نشان داد.

با افزایش فشار صوتی ۴۰ درصد به ۳۵۰ کیلو پاسکال ، کپسول همچنان کمان می کند. با این حال ، بالاتر از یک آستانه فشار صوتی خاص ، پوسته تسلیم می شود ، در نتیجه پارگی

پوسته در نازک ترین نقطه خود و آزاد شدن محتوای گاز را به همراه دارد. نسبت ضخامت پوسته به قطر کپسول ها با فشار اولتراسوند مورد نیاز برای برهم زدن کپسول ها ارتباط زیادی دارد. یک رفتار کمانش فقط برای کپسول هایی با نسبت پوسته / قطر کم و در فشار اولتراسوند کم مشاهده شد. برای کپسول هایی که نسبت ضخامت / قطر پوسته بیشتری دارند این رفتار دیگر مشاهده نشد و کپسول ها فقط هنگامی که فشار سونوگرافی بالاتر از آستانه انتشار بود با پارگی فوری پاسخ می دادند.

در نتیجه دنیس لنسن و سه نفر از همکارانش دریافتند، که که کپسول هایی با نسبت های مختلف ضخامت پوسته به قطر می توانند به طور مستقل از یکدیگر در یک سیستم واحد تحریک شوند و این امکان را می دهد که داروها به صورت گام به گام یا انتخابی آزاد شوند. از آنجا که فشارهای اعمال شده در US بسیار کمتر از حداکثر شاخص مکانیکی مجاز برای تصویربرداری تشخیصی بود ، این بدان معنی است که می توان از این کپسول ها برای انتقال داروها بدون خطرات ایمنی استفاده کرد.



شکل c

Table 1 Overview of the properties of PFO-PLLA microcapsules prepared using an emulsion-evaporation technique with different polymer concentrations

Capsule	Polymer mass[a]/mg	Calculated shell thickness[b]/nm	Measured shell thickness[c]/nm	Measured capsule diameter[c]/μm	Ratio between shell thickness and diameter (10^{-3})
1	100	43	65 ± 2	3.54 ± 0.07	18 ± 0.5
2	200	97	121 ± 3	4.16 ± 0.10	29 ± 1.5
3	300	144	196 ± 4	4.29 ± 0.09	46 ± 1.5
4	500	137	158 ± 6	2.67 ± 0.11	59 ± 4.3

[a] All polymers were dissolved in 1.5 mL dichloromethane and 1.0 mL decane. The emulsion was prepared by stirring at 10 000 rpm using an ultraturrax. [b] See ESI† for the calculation. [c] Average sizes from ten measurements obtained from cryo-SEM studies.

جدول ۱

۸- میکروکپسول های پلیمری مملو از روغن برای انتقال داروهای لیپوفیلیک با واسطه فراصوت (سونوگرافی)[21]

کلازینا کویمن (Klazina Kooiman) و همکارانش طی تحقیقاتی در سال ۲۰۰۸ به این مطالب دست یافتند که : از عوامل حاجب سونوگرافی (UCA) به طور معمول برای افزایش تصویربرداری سونوگرافی تشخیصی (US) استفاده می شود. همانند سایر سیستم های انتقال داروی محلی ، هدف، دستیابی به یک پاسخ دارویی خاص از یک عامل درمانی در یک محل بیماری خاص در بدن است. از مزایای آن می توان به توزیع بیولوژیکی کنترل شده عامل درمانی اشاره کرد که علاوه بر کاهش عوارض جانبی ، اثربخشی درمانی را نیز بهبود می بخشد. به طور کلی ، دو سیستم تحویل دارو مبتنی بر UCA از یکدیگر متمایز می شوند. در سیستم اول ، عامل درمانی با UCA به طور همزمان تجویز می شود تا UCA در کنار عامل درمانی از طریق جریان خون گردش کند. وقتی us به صورت موضعی استفاده شود ، نفوذپذیری غشای سلول اندوتلیال (یاخته های لایه درون رگی) به صورت موضعی و گذرا افزایش می یابد و عامل درمانی توسط سلول یا بافت جذب می شود. در سیستم دوم ، عامل درمانی به میکروحباب ها متصل شده یا در آن گنجانده شده است.میکرو حباب هایی با ترکیب متفاوت برای حمل عوامل درمانی آب دوست و همچنین چربی دوست طراحی شده اند. وقتی US به صورت محلی استفاده شود ، این میکروبول ها برای آزاد کردن موضعی محموله خود تحریک می شوند. این نوع سیستم تحویل دارویی مبتنی بر UCA ، مهم است که میکروحباب ها: (۱) دارای محموله

کارآمد دارو باشد. (۲) می تواند باعث ترشح دارو با تشخیص USشود. (۳) می تواند تحت شرایط غیر مخرب تصویربرداری شود تا بتوان ازUS برای هدایت و نظارت بر درمان استفاده کرد.

۸.۱ ترکیب میکرو کپسول ها :

به جای یک ترکیب درمانی درون یا روی پوسته یک میکروحباب ، یک فاز روغن اضافی می تواند در میکروحباب قرار گیرد که مخازن حامل داروی لیپوفیلی آنها را به میزان قابل توجهی افزایش می دهد. ما یک فاز روغن را در یک UCA با پوسته پلیمر گنجاندیم. پلیمر فاقد پوشش پلیمری (L- اسید لاکتیک_ پرفلوئورو اوکتان -۱آل) ، که به اختصار PLA-PFO نامیده می شود ، به عنوان ماده پوسته انتخاب شد. گروههای انتهایی فلوئور شده pLA-pFO خصوصیات سطحی این پلیمر قابل تجزیه را تغییر داده و پوسته را هیدروفوبیک (آبگریز) می کنند و در نتیجه مقاومت در برابر آب را بهبود می بخشند. روغن هگزادکان به عنوان مخزن حامل دارو انتخاب شد نه تنها به دلیل غیر قطبی بودن آن ، بلکه برای حل داروهای چربی دوست (مدل) در آن ایده آل است ، بلکه به این دلیل که یک حلال ضعیف برای پلی (L-اسید لاکتیک) است .علاوه بر این ، هگزادکان هنگام خشک شدن در یخ به سختی به صورت انجمادی خشک (lyophilize) می شود و کنترل میزان روغن و مخلوط شدن دارو را آسان می کند.

۸,۲ گرماسنجی روبشی تفاضلی مدوله شده (MDSC) و میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) :

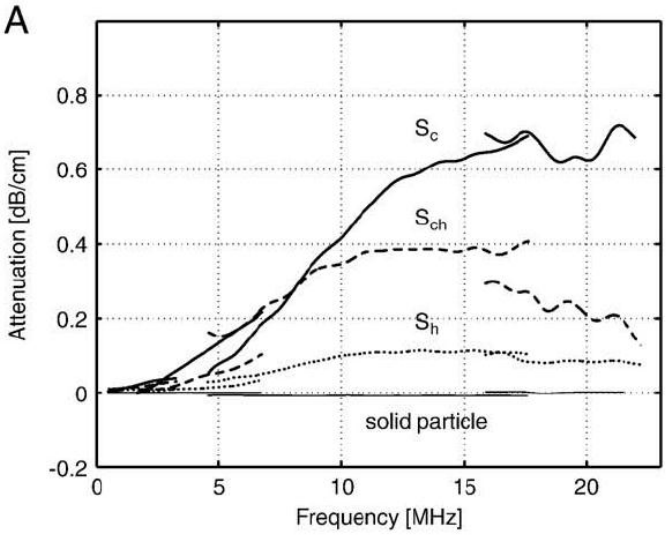
برای تعیین ترکیب میکرو کپسول توسط MDSC (دماسنج روبشی تفاضلی مدوله شده) ، آماده سازی میکرو کپسول بدون PEG انجام شد زیرا بر تجزیه و تحلیل MDSC تأثیر می گذارد. از آنجا که تنها عملکرد PEG بدست آوردن مجدد سریع میکرو کپسول ها است ، برای تجزیه و تحلیل MDSC نیازی به آن نیست ، همچنین برای تعیین مقدار شمارش هگزادکان در ریزکپسول ها ، GC / MS(کروماتوگرافی گازی / طیف سنجی جرمی) انجام شد. برای این تجزیه و تحلیل ، روش آزمایش میکرو کپسول بدون افزودن PEG ، همانند آزمایش های MDSC ، انجام شد.

از TEM برای به دست آوردن نقش ضخامت پوسته میکرو کپسول و تعیین اینکه آیا آنها حاوی گاز و / یا روغن هستند استفاده شد. از SEM برای ارزیابی ساختار سطح ریزکپسول ها استفاده شد.

۸،۳ خواص صوتی میکرو کپسول ها :

خواص التراسونیک میکروکپسول ها و ذرات پلیمر جامد در آزمایشگاه با اندازه گیری میرایی به عنوان تابعی از فرکانس تعیین شد. میرایی به عنوان تابعی از فرکانس در شکل D برای میکرو کپسول های S_c، S_{ch} و S_h و همچنین ذرات پلیمر جامد ارائه شده است. برای توصیف بیشتر خصوصیات صوتی میکروکپسول ها ، تعداد رویدادهای صدک از تک میکرو کپسول ها به عنوان تابعی از فشار صوتی اندازه گیری شد. . از آنجا که هم غلظت میکروکپسول و هم حجم ناحیه هم کانون در بین همه اندازه گیری ها با شرایط یکسان سازی بدون تغییر باقی مانده است ، بنابراین رویداد صدک در اینجا نشان دهنده درصد سن ریزکپسول های فعال شده در بین همه ذرات است که از طریق منطقه هم کانون انجام می شود.

فعال شدن میکرو کپسول منفرد به عنوان تابعی از اوج فشار صوتی منفی (P_-) با استفاده از تعداد رویدادها تعیین شد. شرح و مروری شماتیک بر روی مجموعه در مرجع آورده شده است. به طور خلاصه ، هنگامی که P_- بیش از یک مقدار آستانه خاص افزایش یافت ، میکرو کپسول های غیر یکنواخت مختل شدند ، همچنین محتوای گاز آنها را آزاد کرد. میکرو حباب های گاز آزاد هنگامی که در معرض US قرار بگیرند و در P_- اعمال شوند ، طنین انداز می شوند ، آنها انرژی هارمونیک قابل توجهی را تابش می کنند.



شکل D

۸,۴. ترشح دارو وترکیب میکروکپسول ها :

حال به چگونگی ترشح دارو میپردازیم ، انتشار سودان سیاه نسبت به مقدار کپسول شده برای میکروکپسول های S_c و S_{ch} به صورت سه گانه تعیین شد. میکرو کپسول های لیوفیلیزه شده (به صورت خشک منجمد شده) مجدداً در ۴ میلی لیتر آب دیونیزه پراکنده و درون سرنگ ۱۰ میلی لیتری قرار گرفتند. تا زمانی که میزان شفافیت به طور قابل توجهی تغییر نکند ، میکروکپسولها با فشار دادن به پیستون فشرده شده و در عین حال مانع از باز شدن سرنگ توسط پارافیلم می شوند. سپس نمونه در ۵۰۰ دور در دقیقه(rpm) سانتریفیوژ شد، کسر بالایی (به عنوان مثال بخش آزاد شده) بازیابی شد (۱ ml میلی لیتر) ، که به آن ۴ گرم دودکان اضافه شد. آب به کسر باقی مانده اضافه می شود تا حجم کل ۱۰ میلی لیتر بدست آید ، و این در ۴۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد. کسر پایین (یعنی کسری که آزاد نشده باشد) اکنون بازیابی شد که به آن ۴ گرم دودکان اضافه شد. سودان سیاه به مدت ۷۲ ساعت و جذب در ۵۶۰ نانومتر به فاز دودکان استخراج شد. رهاسازی دارو از یک میکرو کپسول

منفرد نیز با استفاده از ضبط نوری با نرخ فریم فیلم بررسی شد. برای تعیین ظرفیت تصویربرداری میکروکپسول ها ، تصویربرداری تشخیصی آزمایشگاهی US انجام شد.

این پژوهشگران میکرو کپسول هایی با نسبت سیکلودکان به هگزادکان ۱:۰ برای تولید ریزکپسول های کاملاً پر از گاز(S_c) ، با نسبت ۱: ۱ برای میکرو کپسول های نیمه مملو از روغن(S_{ch}) و با نسبت ۱:۰ برای تولید میکرو کپسولهای کاملاً پر از روغن (S_h) آماده کرده اند : پس از یخ زدایی ، ترکیب این سه میکرو کپسول متفاوت پر شده با روغن توسط MDSC، GC / MS و چگالی سنجی، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. عدم وجود پیک ذوب سیکلودکان در ۹،۵ درجه سانتیگراد نشان داد که سیکلودکان با موفقیت در فرایند یخ زدایی حذف شده است. برای میکرو کپسول های پر شده با هگزادکان ، یک اوج در ۱۸ درجه سانتی گراد ، نقطه ذوب هگزادکان مشاهده شد. این نشان می دهد که هگزادکان پس از یخ زدایی هنوز درون این میکرو کپسول ها باقی مانده است. از آنجا که تماس حرارتی برای میکرو کپسول های سالم و پر از گاز بهینه نخواهد بود ، اندازه گیری های کمی با MDSC قابل بحث است ، البته مشاهده کرده اند که اوج ذوب هگزادکان برای S_{ch} کوچکتر از میکرو کپسول S_h است. در دما نگاشت، یک پیک ذوب نیز در ۱۴۰ درجه سانتی گراد مشاهده شد ، که به ذوب pLA-pFO بلوری نسبت داده می شود. این نشان می دهد که پوسته حداقل تا حدی بلوری است. این پیک مشاهده شده ، با این حال ، برای S_h بسیار کمتر از میکرو کپسول S_c و S_{ch} بود ، نشان می دهد که حضور هگزادکان بر تبلور pLA-pFO تأثیر می گذارد. .برای تعیین کمی مقدار هگزادکان گنجانیده شده در ریزکپسول ها ، آنالیز GC / MS را انجام دادیم.

اندازه گیری چگالی تأیید کرد که میکرو کپسول ها حاوی مقادیر مختلف گاز هستند. بر اساس این داده ها و نسبت پلیمر به آلکان ۱:۸ ، می توان نتیجه گرفت که هسته داخلی میکرو کپسول های S_c حاوی تقریبا ۱۰ ± ۱۰۰ ~ گاز ، برای S_{ch} این ۱±۳۹٪ و برای S_h این ۱۱ ± ۱٪ بود. مورفولوژی میکرو کپسول ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعات TEM نشان داد که میکرو کپسول های S_c توخالی هستند و دارای پوسته نازکی در حدود ۴۰ نانومتر و شکل کروی و سطح ناهموار هستند. ریخت شناسی میکرو کپسول های S_{ch} و S_h با TEM و SEM قابل مطالعه نیست زیرا این میکرو کپسول ها با معرفی آنها در ستون خلا باعث شکست میکروسکوپ ها میشوند.

برای مطالعات مربوط به رهاسازی دارو ، از میکرو کپسول های حاوی سودان سیاه استفاده کرده اند. فشرده سازی میکرو کپسول ها با اعمال فشار منجر به آزاد شدن نسبی سودان بلک میشود.MDSC نشان داد که برای میکرو کپسول های S_{ch} هیچ pLA-pFO در کسر بالایی آزاد شده وجود ندارد ، در حالی که پیک ذوب هگزادکان تشخیص داده شد (داده ها نشان داده نمی شوند) ، نشان می دهد که این بخش حاوی مواد کپسوله شده و هیچ میکرو کپسول سالم یا پراکنده ای نیست. اگرچه میکرو کپسول های S_{ch} و S_h دارای گاز کمتری نسبت به میکرو کپسول های S_c بودند ، اما فرکانس تشدید میکرو کپسول های S_{ch} و S_h کمتر از میکرو کپسول های S_c بود. این غیر منتظره بود زیرا مشخص شده است که حباب های گاز کوچکتر فرکانس بازدارندگی بیشتری نسبت به حباب های بزرگ گاز دارند.

مانند هر سیستم تحویل دارو ، مهم است که این سیستم دارای محموله کافی از داروی درمانی باشد. هنگامی که داروها به پوسته میکروبول ها متصل می شوند یا در آن قرار می گیرند ، محموله دارویی به ازای هر میکروحباب محدود می شود . مخازن حامل داروی آبگریز را می توان به طور واضح با کپسوله سازی یک روغن مایع ، به عنوان مثال روغن سویا یا روغن تریاسیتین ، همانطور که برای لیپوسفرهای فعال صوتی(AALs) گزارش شده ، بهبود بخشید. اگرچه میکرو کپسول های Sch و Sh که در این مطالعه توصیف شده اند حتی مخازن حامل دارو نسبت به AAL ها نیز بزرگتر هستند ، اما میزان اهمیت این دارو باید بررسی شود و به مقدار دارویی که می تواند در روغن حل شود و دوز درمانی آن بستگی دارد ضروری است. AAL ها دارای دامنه اندازه نسبتاً گسترده ۱ تا ۱۰ میکرومتر قطر هستند ، در حالی که S_c، S_{ch} و S_h توزیع اندازه باریک تری دارند ، که برای تحویل کنترل شده دارو سودمند است زیرا توزیع اندازه باریک تر برابر با بار مشخص شده تری است.

برای سیستم های تحویل دارو مبتنی بر UCA ، همچنین مهم است که می توان آنها را تحت شرایط غیر مخرب تصویربرداری کرد تا بتوان از US تشخیصی برای راهنمایی و نظارت بر درمان استفاده کرد . میکرو کپسول های پلیمرهای ما برای تصویربرداری با MI کم در شرایط نابود کننده مناسب هستند ، میکرو حبابهای غیر دارویی با پوسته پلیمر ساخته شده از پلی لاکستید با وزن مولکولی کم نیز می توانند برای تصویربرداری با فشار کم در شرایط غیر مخرب استفاده شوند.

اگرچه بوهمر (M. Bohmer) و همکارانش در سال ۲۰۰۷ ترشحات ناشی از US را با میکرو کپسولهایی که مملو از روغن پر از سودان سیاه است نشان داده اند ، اما ترکیب داروهای واقعی و کمی سازی میزان انتشار آنها باید مورد بررسی قرار گیرد و در آینده مورد توجه قرار خواهد گرفت. در همان زمان ، مطالعات مقدماتی در بدن موجود زنده با میکرو کپسول های S_{ch} پر شده با داروی شیمیایی پاکلیتاکسل دلگرم کننده بود [۲۴] ، اما برای اثبات اثر درمانی این سیستم تحویل داروی مبتنی بر UCA در شرایط محیط مصنوعی و همچنین بررسی های بیشتر نیز باید در محیط زنده انجام شود.

در نتیجه ، یک سیستم تحویل داروی مبتنی بر UCA ، مبتنی بر میکرو کپسول های پوسته شده با پلیمر ، پر و مخلوط گاز و روغن ساخته و مشخص کرده اند. با استفاده از دستگاه تشخیصی US، آنها توانایی ترکاندن میکرو کپسول های پر از روغن را نشان داده اند ، در نتیجه گاز و دارو مخلوط شده آزاد می شود. علاوه بر این ، تصویربرداری غیر مخرب از میکرو کپسول ها نشان داد که راهنمایی و نظارت بر درمان امکان پذیر است. از میان میکرو کپسول های مورد مطالعه ، میکرو کپسول های S_h دارای بالاترین مخزن دارویی لیپوفیلی بودند در حالی که US تشخیصی هنوز هم می تواند برای آزاد سازی دارو استفاده شود. بنابراین این میکروکپسول ها پتانسیل زیادی برای تحویل موضعی داروهای لیپوفیل توسط US دارند.

۹- روش جدیدی برای تحویل دارویی هدفمند با استفاده از میکروکپسول های پلیمری(بیماری کرون)[22]

بیماری کرون یک بیماری روده ی التهابی(IBD) است که باعث ایجاد التهاب یا سوزش در سیستم گوارشی(GI) می شود. درمان کافی این بیماری به دلیل ناتوانی در تعیین عامل دخیل در تداوم و حفظ التهاب همراه با مانع مواجه شده است. در میان این روشهای درمانی، تالیدومید امیدوار کننده بوده است. شواهد حاصل از آزمایشات بالینی حاکی از آن است که تجویز سیستمیک دارو می تواند در ایجاد تسکین درد ، کاهش تشکیل زخم و توقف خونریزی روده موثر باشد. با این حال ، اثرات شناخته شده تراتوژنتیک و نوروپاتیک این دارو می تواند استفاده از آن را در مدت زمان طولانی محدود کند ، واستفاده طولانی مدت یک پیش نیاز برای حفظ بهبودی و جلوگیری از عود است.

کپسول درمانی باعث می شود که دارو از طریق معده درون میکرو کپسول نگهداری شود و از جذب آن در گردش سیستمیک محافظت شود. میکرو کپسولاسیون سلول های مصنوعی روشی است که برای کاربردهای مختلف از جمله کاشت سلول زنده و تحویل دارو استفاده می شود. مطالعات قبلی در شرایط محیط مصنوعی نشان داد که فرمولاسیون غشای کیتوزان آلژینات پس از انتقال از pH پایین به pH بالا ، دارای یک نوع ترشح تالیدومید از کپسول است که دارای پتانسیل کاربرد در IBD است. این محققان را ترغیب می کند تا فرمولاسیون جدیدی ایجاد کنند که احتمالاً توانایی هدف گیری سایر مناطق درمانی روده را داشته باشد.

۹,۱. آماده سازی APA و فرمولاسیون میکرو کپسول تالیدومید :

ترنس متز (Trrence metz) و همکارانش در پژوهش خود فرمولاسیون میکروکپسول تالیدومید به صورت مختصربه این صورت ارائه داده اند : اسید آلژنیک (سیگما) به آب دیونیزه شده اضافه شد تا محلول آلژینات ۱,۵٪ ایجاد شود. تالیدومید با همزن و حرارت دادن به مدت ۲۴ ساعت در آب دیونیزه در غلظت ۰,۰۳۵ میلی گرم بر میلی لیتر حل شد و به محلول آلژینات اضافه شد. سپس دانه های APA با اجرای محلول فوق از طریق پمپ کپسولاتور اینوتک با استفاده از نازل ۳۰۰ میکرومتر تشکیل شد. دانه های تشکیل شده برای جلوگیری از تجمع سلول در محلول آماده شده کلرید کلسیم ۰,۱ میلی متر جمع آوری شدند. دانه ها سپس با آب دیونیزه شسته و در حمام ۰,۱٪ پلی ال-لیزین (سیگما) به مدت ۱۰ دقیقه خیسانده شدند. دانه ها دوباره شسته و به مدت ۱۵ دقیقه در محلول آلژینات ۰,۱۵٪ خیسانده شدند. شستشوی نهایی با آب انجام شد و دانه ها برای ذخیره به کلرید کلسیم منتقل شدند. نمونه های دانه هایAPA (1/22و ۱/۳۰ گرم وزنی خشک) حاوی تالیدومید شسته ، پالایش شده و به مدت ۱۰ دقیقه به محلول بافر pH ۱,۵ آماده اضافه شده تا شرایط اسیدی را که به طور معمول در معده مشاهده می شود ، شبیه سازی کند. محلول ها در ۱۲۵ دور در دقیقه در یک شیکر Environ تکان داده شدند. سپس میکرو کپسول ها به محلول بافر Ph=7.5 منتقل و تکان داده شدند تا شرایط روده باریک پروگزیمال را به مدت ۶۰ دقیقه شبیه سازی کنند. پایداری میکرو کپسول در شرایط مختلف pH مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان می دهد که غشای APA از Ph=1.2 تا ۵,۸ پایدار بوده است. با این حال ، تا زمانی که مقادیر Ph به محدوده ۶,۱۵-۶,۵ برسد ، نازک شدن غشا تا حد زیادی تشخیص داده نمی شد (شکل E). علاوه بر این ، هنگامی که پس از ۱۰ دقیقه تکان دادن در محلول بافر Ph= 1.5 آزمایش

شد ، انتشار تالیدومید از میکرو کپسول های APA حداقل بود. ترشح تالیدومید از کپسولهای APA به عنوان مکانیزمی زمان بندی شده به شما اجازه می دهد تا دارو با تخریب غشا فرار کند. ترشح کامل تالیدومید پس از ۶۰ دقیقه لرزش به دست آمد.قله های تالیدومید پس از ۶۰ دقیقه نشان داده شده توسط بالاترین قله شناسایی شده در جذب ۱,۶ ثابت ماند (شکل F) [4] .

این محققان با انجام چندین آزمایش نظیر آزمایش پایداری فرمولاسیون میکروکپسول APA و انتشار تالیدومید در مایعات GI شبیه سازی شده ، آزمایش پایداری فرمولاسیون تالیدومید میکرو کپسول APA در محیط های متغیر Ph و اندازه گیری اثربخشی کپسوله سازی تالیدومید در فرمولاسیون میکروکپسول APA به نتایج زیر دست یافتند :

- نتایج نشان می دهد که هر دو غشاها(APA و AC) از طریق الگوهای مختلف تخریب ، دارو را به مناطق جداگانه روده منتقل می کنند. میکرو کپسول های AC در معرض pH 7.5 به مدت ۲۰ دقیقه ، تخریب کامل غشا را نشان می دهد. متناوباً ، در فرمولاسیون غشای APA ، ابتدا لایه آلژینات تخریب شده و لایه غشا پلی لیزین را دست نخورده باقی می گذارد ، با سرعت کمتری ، اجازه می دهد تالیدومید آزاد شود. تخریب کپسول AC ، مانند یک انفجار رخ داده است. به طور خاص بین ۸۰ تا ۱۰۰٪ کپسول ها در طول آزمایش دست نخورده بودند تا زمانی که سطح pH از ۳/۱۸ بالاتر رفت. بین Ph = 3.18 و ۵,۶۴ ، تقریباً ۷۰ درصد کپسول های AC ترکیده بودند. برعکس ، کپسول های APA با تخریب پوشش های آلژینات نازک شده و یک اثر شبح ایجاد می کند.
- کپسولهای APA پس از قرار گرفتن در معرض تغییر Ph از ۱,۵ به ۷,۵ در محلول بافر فیزیولوژیکی شرایط آزمایشگاهی، آهسته تالیدومید را آزاد کردند. کپسول های AC پس از تغییر در PH ، بلافاصله تالیدومید را آزاد کردند. به طور خاص ، کپسول های APA در مقادیر Ph بالاتر تخریب می شوند و بنابراین از کپسول های AC انعطاف پذیر ترند. .
- مشاهدات آنها به شدت نشان می دهد که میکروکپسولاسیون یک سیستم انتقال ایده آل است. کپسولهای APA ، می توانند برای مکانیسم انتقال به موقع تالیدومید استفاده شوند و بسته شدن دارو را به قسمتهای دورتر روده امکان پذیر می کند.

توانایی کپسول های AC در آزاد سازی تالیدومید به روش ترکیدگی ، آنها را برای انتقال دارو به بخش های پروگزیمال روده مناسب می کند.

- چالش های اضافی آشکار با روش کپسول سازی شامل یکنواختی میکرو کپسول و تجمع کپسول است. تغییرات اندک در پارامترهای کپسوله سازی تا حد زیادی می تواند نتیجه این متغیرها را تحت تأثیر قرار دهد. در نتیجه ، باید به تنظیمات کپسول ساز فرکانس ، میزان ow و ولتاژ برای ایجاد دانه توجه شود. علاوه بر این ، برای جلوگیری از تجمع کپسول با االتصال یونی کلسیم به غشای پلیمر ، باید از غلظت مناسب کلرید کلسیم (۰/۱ میلی متر) استفاده شود.
- هر دو این طرح های کپسول ، APA و AC ، می توانند برای استفاده در انتقال هدفمند سایر عوامل درمانی TNF-α در روده مورد بررسی قرار گیرند. در نتیجه ، مطالعات ADA و AC در شرایط آزمایشگاهی نشان می دهد که میکرو کپسولاسیون تالیدومید با ارائه یک سیستم انتقال هدف نزدیک یا دیستال ، مزایای درمانی بالقوه آن را برای بیماری کرون افزایش می دهد. علاوه بر این ، سیستم انتقال میکرو کپسول می تواند جایگزینی برای تحویل چندین عامل مختلف درمانی فراهم کند.

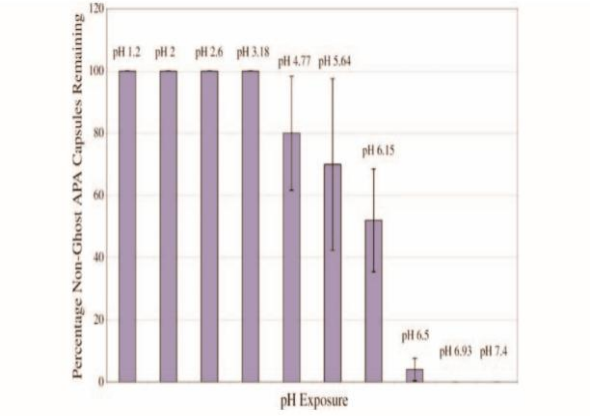


Fig. 2. Comparative study of APA capsule degradation in a pH-varying environment.

شکل E

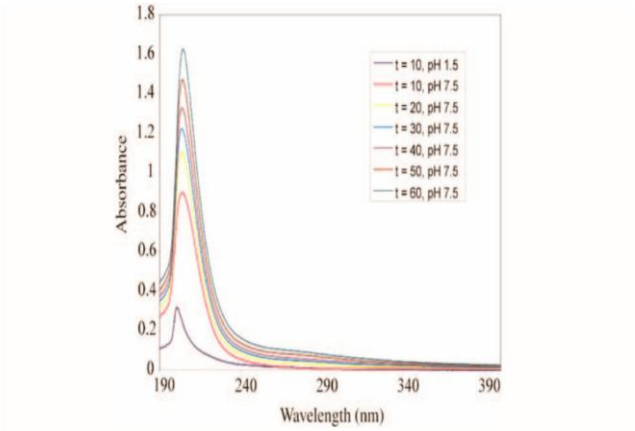


Fig. 3. Thalidomide release from APA microcapsule formulation in simulated GI pH of 7.5.

شکل F

۱۰- طراحی ریز کره های کیتوزان میکروکپسوله شده برای انتقال داروی روده بزرگ [23]

در این کار سیستم جدیدی که ترکیبی از تجزیه پذیری خاص و انتشار وابسته به pH است ، ارائه شده است. این سیستم شامل ریز هسته های کیتوزان (CS) است که درون ریزکره های اکریلیک به دام افتاده اند. سدیم دیکلوفناک (SD)، که به عنوان یک داروی مدل استفاده می شود ، به راحتی در میکرو هسته های CS با استفاده از خشک کردن با اسپری به دام افتاد و سپس با استفاده از روش تبخیر حلال روغن در روغن ، در Eudragit L-100 و Eudragit S-100 میکروکپسول شد. اندازه ریز هسته های CS کوچک (۱,۸-۲,۹ میلی متر) بود و به راحتی در ریزکره های Eudragit (اندازه بین ۱۵۲ تا ۲۲۳ میلی متر) کپسوله شدند و یک سیستم چند مخزنی تشکیل دادند.

سیستم های رهاسازی به موقع نیز برای انتقال داروهای کولون پیشنهاد شده است. این سیستم ها داروها را بعد از زمان خاصی ، یعنی زمانی که معمولاً برای رسیدن به روده بزرگ (۳-۴

ساعت) لازم است ، انتقال می دهند. دو دسته اصلی آنزیم های باکتریایی وجود دارد ، آزوردوکتازها (azoreductases) و پلی ساکاریدها (polysaccharidases) ، که به مقدار کافی در جهت هدف قرار دادن داروهای روده بزرگ مورد استفاده قرار می گیرند. بر اساس این ایده ، اخیراً پلیمرهای مختلف طبیعی و مصنوعی به دلیل حساسیت آنها برای تجزیه توسط این آنزیم های باکتریایی مورد ارزیابی قرار گرفته اند و بنابراین ، آنها به عنوان اجزای اصلی سیستم های دارورسانی مخصوص روده بزرگ مورد استفاده قرار گرفته اند.

، پلی ساکارید CS به عنوان حامل دارو برای تحویل دارویی انتخابی روده بر اساس تجزیه پذیری خاص آن توسط آنزیم ، لیزوزیم ، که در مخاط بسیار متمرکز است. CS این مزیت را دارد که به عنوان یک ماده غذایی به طور گسترده مورد تأیید قرار گرفته است ، که نشان می دهد مقبولیت آن به عنوان یک ماده کمکی جدید برای تجویز خوراکی پیشنهاد میشود.

۱۰,۱ خصوصیات ریخت شناسی ریز ذرات :

مورفولوژی ، ظاهر سطح و ساختار داخلی ریزکره ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)مورد بررسی قرار گرفت. ذرات منجمد خشک شدند ، با پالادیوم طلا پوشانده شد تا به ضخامت ۲۰ نانومتر برسند. برای توسعه و ارزیابی این سیستم که شامل میکروسکوپ های CS است که در ریز کره های روده گیر کرده اند ، داروی ضد التهاب ،SD، را به عنوان یک مدل انتخاب کرده اند. این سیستم در دو مرحله توسعه یافت: اول ، SD با استفاده از روش خشک کردن با اسپری درون ریز هسته های CS محبوس شد ؛ دوم ، ریز هسته های CS بارگیری شده ی SD با استفاده از تکنیک تبخیر حلال روغن در روغن ، در داخل پلیمرهای Eudragit میکرو کپسوله شدند.

۱۰,۲ کپسوله سازی و ترشح دارو :

قسمت اول این فرایند بر روی انتخاب شرایط مناسب برای تولید ریز هسته های CS بارگیری شده با SD با عملکرد بالا متمرکز شد.چندین پارامتر مورد بررسی قرار گرفت: نوع حلال ، وزن مولکولی کیتوزان و غلظت کیتوزان. نتایج حاصل از خشک شدن پاششی محلول های استیک اسید (CSاستات) نشان داد که اندازه ریز هسته ها صرف نظر از شرایط پردازش نسبتاً ثابت بوده است. در مقابل ، محلولهای اسید سیتریک CS را نمی توان با اسپری خشک کرد و محلولهای CS گلوتامات ، انبوهه قابل مشاهده از ریز هسته ها را به دست آورد. تأثیر نوع نمک

CS بر ویژگی های محصولات خشک شده با اسپری در خواص مکانیکی CS مشاهده میشود. به این معنا ، محلولهای گلوتامات CS و سیترات نسبت به محلولهای CS استات فیلمهای انعطاف پذیرتری را ارائه می دهند. این نتایج نشان می دهد که تنها پلیمرهایی که پس از خشک شدن با اسپری، پلاستیک نمی شوند ، عملکرد خوبی دارند ، وضعیتی که قبلاً برای سایر پلیمرها ثبت شده است. در نهایت ، تجزیه و تحلیل محتوای SD در فرمولاسیون های مختلف طراحی شده ، شواهدی از کپسوله سازی کارآمد آن را نشان داد. ذکر این نکته ضروری است که SD در محلول اسیدی CS محلول نبوده و بنابراین ، برای دستیابی به پراکندگی کافی در محلول CS ، باید قبلاً در متانول حل می شد.

با در نظر گرفتن اینکه CS ، در Ph 7.4 ، متورم می شود اما حل نمی شود و همچنین ، SD باعث ایجاد پراکندگی ذرات در ریز هسته ها می شود ، انتظار می رفت که انتشار SD در سه مرحله رخ دهد: (i) جذب آب و تورم ریز هسته ها ؛ (ii) انحلال SD ؛ و(iii) انتشار مولکولهای SD از طریق ژلCS. نتایج این پژوهشگران به خوبی با این مکانیزم انتشار موافق است. فرمولاسیون ساخته شده از استات CS نشان داد که یک دارو سریع آزاد می شود (۵۰٪ تقریباً در نیم ساعت آزاد می شود) ، در حالی که آنهایی که از CS گلوتامات ساخته می شوند ، انتشار تاخیری را نشان می دهند (۵۰٪ تقریباً در ۲ ساعت آزاد می شود). پس از زمان تأخیر ، انتشار دارو به طور مداوم و در مورد ریز کره های Eudragit L ، تقریباً از یک سینتیک مرتبه صفر ، رخ می دهد. پس از شروع انتشار ، مدت زمان آزادسازی کل SD به دام افتاده بسته به نوع پلیمر پوشش بین ۸ تا ۱۲ ساعت متغیر است. ریزکره Eudragit L-100 شروع به انتشار SD با pH کمتر کردند و انتشار دارو را سریعتر از ریز کره های Eudragit S-100 فراهم کردند در نتیجه مشاهده شد که ، ، میکروسفرهای Eudragit L-100 سریعتر از ریزکره های Eudragit S-100 حل شدند.

به منظور تأیید برهمکنش Eudragit S -CS و در نتیجه نقش آن در مکانیسم انتشار ، نمونه ها با طیف سنجی IR مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند (شکل ۵). ریزکره های کیتوزان نوار مشخصه گروه های آمینه را در ۱۵۶۰ سانتی متر نشان دادند. میکروکره های Eudragit S نوار مشخصه گروه های کربوکسیلیک را در ۱۷۳۰ سانتی متر مربع نشان دادند. در مورد ریز هسته های CS که با Eudragit S پوشانده شده اند ، اوج های مربوط به گروه های آمینی CS و گروه های کربوکسیل Eudragit به ترتیب در ۱۵۶۰ و ۱۷۳۰ سانتی متر باقی مانده

اند ، با این حال ، شدت آنها به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. علاوه بر این ، یک باند قابل توجه در ۱۶۴۰ سانتی متر ظاهر شد. این اوج را می توان به تشکیل کربوکسیلات بین گروه –COO2 Eudragit و –NH13 گروه CS نسبت داد. در نتیجه ، منطقی به نظر می رسد که به این نتیجه برسیم که CS به صورت یونی با پلیمر اکریلیک پیوند خورده است.

پس از ۳-۴ ساعت ، ریز هسته های CS به ناحیه کولون می رسند که در آن CS تحت فرایند تخریب قرار می گیرد و در نتیجه باعث آزاد شدن داروی به دام افتاده می شود. بر این اساس ، عوامل متعددی ممکن است بر آزادسازی داروی به دام افتاده تأثیر بگذارند: (الفالف) حلالیت pH پوشش Eudragit ؛ ب) اندازه و رفتار تورمی ریز هسته های CS ؛ ج) نسبت هسته/پوشش ؛ (د) برهمکنش ریزهسته- پوشش ؛ (ه) حلالیت و انتشار دارو از طریق ژل CS ؛ و (و) تخریب CS در ناحیه کولون.

۱۱– مثالهای فوق فقط برخی از کاربردهای فعلی کپسوله سازی سلول را نشان می دهد اما نویسندگان معتقدند این فناوری ممکن است در چند دهه آینده شاهد پیشرفت مهیجی باشد. با پیشرفت مداوم در زمینه ژنتیک ، علوم مواد ، فناوری دارویی ، زیست شناسی و مهندسی شیمی ، پیشرفت ها منجر به پیشرفت در این روش درمانی می شود که ممکن است یک روز به یک پیشنهاد واقعی برای کاربردهای بالینی نزدیک شود. علاوه بر این ، با توجه به مزایای عمده ارائه محفظه سلول به عنوان یک سیستم زنده انتقال دارو ، می توان انتظار داشت که اهمیت عملی آن در آینده به طور مداوم افزایش یابد.[11]

امروزه داروهای بسیاری در نتیجه تحقیق و توسعه در حال ظهور هستند، ولی از طرف دیگر داروهای موجود به ویژه آنتی بیوتیک ها به علت استفاده نامعقول و بعضا کارایی اندک متحمل مشکلات فراوانی می باشند. از اینرو تغییر در عملکرد آنها بوسیله ایجاد دگرگونی در رهایش دارو راهی مناسب و بهینه جهت تولید داروهایی موثرتر می باشد . رهایش طولانی مدت (مداوم) به شکل نویدبخشی امکان کاهش عوارض جانبی داروها، از طریق ممانعت از تغییرات غلظت درمانی دارو در بدن را میسر می سازد . مدت زمانی است که در صنایع دارویی، مزیت توزیع دوز منفردی از دارو که در طول یک مدت زمانی طولانی آزاد می گردد، در مقابل دریافت دوزهای متعدد، کاملا آشکار است. به علت افزایش پیچیدگی و قیمت در تجارت موجودیت

های دارویی جدید، توسعه رهایش مداوم و رهایش کنترل شده در سیستم های دارورسانی بسیار بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است.

یکی از راه های نوین افزایش حلالیت داروها و نیز تولید داروهایی با پوشش پلیمری که رهایش طولانی مدت دارو را نتیجه می دهند، روش میکروکپسولاسیون است. میکروکپسولاسیون فرآیندی است که در آن جامدات، مایعات و یا حتی گازها می توانند در میان ذرات میکروسکوپی محصور شوند که در این حالت روکش نازکی از مواد دیواره در اطراف ماده اصلی را تشکیل می دهند.[24]

۱۲- کلید واژه ها

Tween 80: پلی سوربات ۸۰ از سوربیتان پلی اتوکسیله و اسید اولئیک مشتق شده است. گروه های آب دوست در این ترکیب پلی اترها هستند که به گروه های پلی اکسی اتیلن نیز معروف هستند که پلیمرهای اتیلن اکسید هستند.

Ludox : : سیلیکاهای کلوئیدی LUDOX ذرات کروی مجزا از سیلیس بی شکل هستند که در آب پراکنده شده اند. این ذرات علاوه بر دوام فوق العاده ، پایدار و مقاوم در برابر حرارت ، می توانند به صورت سفارشی ساخته شده و از نظر شیمیایی سفارشی سازی شوند تا پتانسیل عظیمی تولید کنند.

Span80 : یک امولسیفایر مایع W/O و تثبیت کننده امولسیون O/W است که مخصوصاً برای استفاده با اجزای چربی اشباع نشده مانند الئیل الکل یا روغن های گیاهی توصیه می شود.

Carbopol940 : پلیمر Carbopol 940 یک پودر سفید ، پلیمر اسید پلی اکریلیک اسید است. این یک اصلاح کننده رئولوژی بسیار کارآمد است که می تواند ویسکوزیته بالایی را ایجاد کند و ژل های شفاف و یا ژل ها و کرم های هیدروالکلی ایجاد می کند.

HLB : تراز لیپوفیلی آب دوست (HLB) روشی برای اندازه گیری حلالیت مواد در آب یا روغن است.

b-elemene : بتا المان به عنوان یک عامل ضد نئوپلاستیک نقش دارد.

TNF- α : یک سیتوکین است، پروتئین کوچکی که توسط سیستم ایمنی برای پیام رسانی سلولی استفاده می شود.

Eudragits : یک کلاس از پلیمرهای مصنوعی کاتیونی بر اساس گروههای متاکریلات هستند که دارای بار مثبت مطلوب برای چسبندگی به سطح قرنیه بدون بروز اثرات سمی هستند.

PLA : Poly Lactide Acid

PLGA : Poly Lactide Glycolide Acid

DDS : Drug Delivery System

Rh-GH : Recombinat human growth hormone

MWCO : Molecular weight cut off

LBL : Layer-by-layer

NIR : near infrared light

GNR : Gold near rod

DOX : Doxorubicin Hydrochlorid

BSA : Bovine serum albumin

FITC : Fluorescein isothiocyanate

PELA : poly(lactide)–poly(ethylene glycol)

SEM : Electron scanning microscopy

PCL : Poly Caprolactone

PEG : Poly Ethylene Glycol

PLA-PFO : Poly (L-Lactic acid)- Perfluoro-Octan-1-Ol

APA : alginate-poly-Llysine-alginate

AC : alginate chitosan

منابع و ماخذ

[1]. Microencapsulation Using Natural Polysaccharides for Drug Delivery and Cell Implantation; Wei Wang, Xiudong Liu, Yubing Xie, Hua'an Zhang, Weiting Yu, Ying Xiong, Weiyang Xie and Xiaojun Ma , 15th June 2006 , DOI: 10.1039/b603595g.

[2]. Effects of microcapsule constitution on the quality of microencapsulated walnut oil, Calvo and others 2011. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview November 2007Food Research International , Gharsallaoui and others DOI:10.1016/j.foodres.2007.07.004 .

[3]. Encapsulation of polyphenols – a review , Zhongxiang Fang and Bhesh Bhandari, October 2010, DOI:10.1016/j.tifs.2010.08.003.

[4]. Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications Amr M. Bakry, Shabbar Abbas, Barkat Ali, Hamid Majeed, Mohamed Y. (Abouelwafa, Ahmed Mousa, and Li Liang).

[5]. K. Hörmann, A. Zimmer, Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions – a review, J.Control. Release 223 (2016) 85–98, doi:10.1016/j.jconrel.2015.12.016.

[6]. Nano- and microcapsules as drug-delivery systems; M.Y. Koroleva *, T.Y. Nagovitsina, D.A. Bidanov, O.S. Gorbachevski, E.V. Yurtov, 31 October 2016.

[7]. N. Aggarwal, S. Goindi, Preparation and in vivo evaluation of solid lipid nanoparticles of griseofulvin for dermal use, J. Biomed. Nanotechnol. 9 (2013) 564–576, doi:10.1166/jbn.2013.1569.

[8]. T. Tadros, P. Izquierdo, J. Esquena, C. Solans, Formation and stability of nano-emulsions, Adv. Colloid Interface Sci. 108–109 (2004).

[9]. B.P. Binks, W. Liu, J.A. Rodrigues, Novel stabilization of emulsions via the heteroaggregation of nanoparticles, Langmuir 24 (2008) 4443–4446, doi:10.1021/la800084d.

[10]. Kim, S.H., Kim, J.W., Cho, J., Weitz DA:, 2011. Double-emulsion drops with ultra- thin shells for capsule templates. Lab Chip 11, 3162–3166.

[11]. J.M. Karp, R. Langer, Development and therapeutic applications of advanced biomaterials, Curr. Opin. Biotechnol. 18 (2007) 454–459.

[12]. D. Dufrane, M. Van Steenberghe, R.M. Goebbels, A. Saliez, Y. Guiot, P. Gianello, The influence of implantation site on the biocompatibility and survival of alginate encapsulated pig islets in rats, Biomaterials 27 (2006) 3201–3208.

[13]. D.F. Emerich, C.G. Thanos, M. Goddard, S.J.M. Skinner,M.S. Geany,W.J. Bell, B. Bintz, P. Schneider, Y. Chu, R.S. Babu, C.V. Borlongan, K. Boekelheide, S. Hall, B. Bryant, J.H.Kordower, Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxin lesioned monkeys, Neurobiol. Dis. 23 (2006) 471–480.

[14]. Biointerfacing polymeric microcapsules for in vivo near-infrared light-triggered drug release; Jingxin Shao, ,b Mingjun Xuan, Tieyan Si,a Luru Daib and Qiang He, 2015.

[15]. Microfluidics-assisted engineering of polymeric microcapsules with high encapsulation efficiency for protein

drug delivery; Jenni Pessi, Hélder A. Santos, Inna Miroshnyk, JoukoYliruusi, David A. Weitz, Sabiruddin Mirza , June 2014.

[16]. Freiberg, S., Zhu, X., 2004. Polymer microspheres for controlled drug release. Int. J.

Pharm. 282, 1–18 , 2007.

[17]. Powers, T.R., Zhang, D., Goldstein, R.E., Stone, H.A.,1998. Propagation of a topological transition: the Rayleigh instability. Phys. Fluids 10, 1052.

[18]. Microencapsulation of protein drugs for drug delivery: Strategy, preparation, and applications; Guanghui M, 3 September 2014.

[19]. M.L. Parker, R.D. Utiger, W.H. Daughaday, Studies on human growth hormone. II.The physiological disposition and metabolic fate of human growth hormone in man, J. Clin. Investig. 41 (1962) 262–268.

[20]. Biodegradable polymeric microcapsules for selective ultrasound-triggered drug release; Dennis Lensen, Erik Gelderblom, Dennis Vriezema, Philippe Marmottant, Nico Verdonschot, Michel Versluis, Nico De Jong, Jan C. M. van Hest, 2011.

[21]. Oil-filled polymer microcapsules for ultrasound-mediated deliveryof lipophilic drugs; Klazina Kooiman a,□, Marcel R. Böhmer b, Marcia Emmer a, Hendrik J. Vos a, Ceciel Chlon b, William T. Shi c, Christopher S. Hall c, Suzanne H.P.M. de Winterb, Karin Schroën d, Michel Versluis e, Nico de Jong a,e,f, Annemieke van Wamel, 9 October 2008.

[22]. A New Method for Targeted Drug Delivery Using Polymeric Microcapsules; Terrence Metz, Mitchell L. Jones, Hongmei Chen, Trisnawati Halim, Maryam Mirzaei, Tasima Haque, Devendra Amre, Sujata K. Das, and Satya Prakash.

[23]. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery, M.L. Lorenzo-Lamosa, C. Remunan-Lopez, J.L. Vila-Jato, M.J. Alon.

[24]. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery ; Miléna Lengyel 1, Nikolett Kállai-Szabó 1, Vince Antal 1, András József Laki 2,3 and István Antal , 9 August 2019.