مقاله مروری

فصلنامه علمی
سال پنجم، شماره ۴، شماره پیاپی ۲۰، زمستان ۱۳۹۹
Vol. 5, No. 4, Issue No. 20
Winter 2021, Quarterly
صفحه ۴۴-۳۵

Iran Polymer Technology: Research and Development

میکروکره‌ها، روش‌های ساخت، مشخصه‌یابی و کاربرد آن‌ها در دارورسانی

فاطمه مولوی[۱]، فرناز منجم زاده*[۲]

۱ تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه داروسازی صنعتی (فارماسیوتیکس)

۲ تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات ایمنی غذا و دارو

چکیده ...

میکروکره یا میکروکپسول تحت فرایند ریزپوشینه‌دارسازی تشکیل می‌شود. میکروکره‌ها ذرات کروی کوچک متشکل از ماتریس دارو و پلیمری هستند که ماهیت زیست‌تخریب‌پذیر دارند و در حالت ایده‌آل دارای اندازه ذرات کم‌تر از ۲۵۰ میکرومتر هستند. ذرات پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر برای تهیه سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده برای طیف وسیعی از داروها، به‌ویژه برای داروهایی با نیمه‌عمر کوتاه و سامانه‌های دارورسانی هدفمند برای افزایش اثربخشی درمان دارویی، به‌طور گسترده‌ای کاربرد دارد. در این مطالعه مروری، انواع میکروکره‌ها، مزایا و معایب، انواع پلیمرها که در تهیه ریزذرات استفاده می‌شود، روش‌های آماده‌سازی، مشخصه‌یابی، پارامترهای موثر بر بارگذاری و آزادسازی دارو در میکروکره‌ها و در نهایت کاربرد دارویی آن‌ها 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 زیست‌فناوری و استفاده از پروتئین درمانی در انواع بیماری‌ها، این مطالعه را به‌عنوان معرفی حامل دارویی موثر از اهمیت بیش‌تری برخوردار کرده است. در این مطالعه سعی شده است ریزذرات پلیمری به‌عنوان راه‌حلی برای برخی از شکست‌های درمانی و ناکارآمدی داروها در کاربردهای بالینی معرفی و توجه شود.

واژه‌های کلیدی:

دارورسانی
میکروکپسولاسیون
تهیه میکروکره‌ها
پلیمر
بسپارش

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:
Monaggemzadeh@tbzmed.ac.ir

۱ مقدمه

سامانه‌های دارورسانی با رهش کنترل‌شده به روش‌های مختلف تهیه و از میان روش‌های تجویز معمول، عمدتاً به‌شکل تزریقی مصرف می‌شوند. این نوع دارورسانی‌ها همچنین توسط ابزارهایی مثل دیسک‌های پلیمری، حلقه‌ها، صفحه‌ها یا میکروذراتی که دارو را احاطه کرده‌اند استفاده می‌شوند و دارو را در مدت زمان طولانی به‌آرامی یا به‌صورت ضربه‌ای آزاد می‌کنند [۱،۲]. علاوه بر این، می‌توانند باعث حفاظت داروها، مخصوصاً پروتئین‌ها در برابر عوامل تخریب‌کننده سامانه کمپلکس زیستی شوند [۳].

در آینده با ترکیب راهبردهای مختلف، میکروکره‌ها خواهند توانست جایگاه مهمی را در سامانه دارورسانی نوین از جمله در جداسازی سلول‌های بیمار [٤،٥]، تشخیص [٦]، ژن و مواد ژنتیکی[۷]، دارورسانی هدفمند و موثر در شرایط درون‌تنی [۸] را به خود اختصاص دهند.

بسیاری از داروها از جمله مولکول‌های کوچک دارو، پروتئین‌ها و نوکلوئیک‌اسید در این سامانه کاربرد دارند. به‌طورکلی این نوع حامل‌ها سازگار با محیط زیست بوده، با توجه به کنترل کردن رهش، فراهمی زیستی بالایی پیدا می‌کنند، عوارض جانبی کاهش می‌یابد [۹]. میکروکره‌ها نه‌تنها برای آزادسازی پیوسته رهش دارو، بلکه برای هدفمند کردن داروهای ضدسرطانی به تومورهای سرطانی و کاهش عوارض جانبی نیز کاربرد دارند [۱۰].

از دیگر مزایای میکروکره‌ها به‌عنوان حامل دارویی این است که قابلیت اصلاح و تغییر راحتی دارند، مخصوصاً مواد سمی را به سهولت می‌توان دستکاری کرد تا خطر کم‌تری داشته باشند. همچنین قابلیت جداسازی مواد ناسازگار از هم را داشته، و ریزش‌پذیری پودر را بهبود می‌بخشد. با این روش به‌راحتی مواد نامحلول در آب، در آب قابل پخش می‌شوند. از معایب این نوع حامل‌های دارویی در طراحی دارو می‌توان به این موارد اشاره کرد که نتایج برون‌تنی را به سختی می‌توان به شرایط درون‌تنی تعمیم داد. فرمول‌بندی هزینه بالایی دارد. در موارد سمیت، بازپس‌گیری آن بسیار دشوار خواهد بود.

در این مطالعه مروری، انواع میکروکره‌ها، مزایا و معایب آن‌ها، انواع پلیمرهای قابل استفاده، روش تهیه میکروکره‌ها، مشخصه‌یابی، فاکتورهای موثر بر بارگیری و آزادسازی دارو و در نهایت کاربرد میکروکره‌ها بررسی شده است.

۲ انواع پلیمرها

برای تهیه میکروکره‌های پلیمری معمولاً از پلیمرهای مصنوعی و طبیعی استفاده می‌شود. پلیمرهای مصنوعی را نیز می‌توان به دو نوع غیرزیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌تخریب‌پذیر تقسیم‌بندی کرد. از پلیمرهای غیرزیست‌تخریب‌پذیر، پلی‌متیل‌متاآکریلات (PMMA)، آکرولئین، گلیسیدیل‌متاکریلات و پلیمرهای اپوکسی و از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر لاکتیدها، گلایکولیدها و کوپلیمر آن‌ها (PLGA) کاربرد زیادی دارند [۱۱]. پلیمرهای طبیعی از منابع مختلفی از طبیعت گرفته می‌شوند. این نوع پلیمرها همانند پلیمرهای مصنوعی درصد خلوص بالایی ندارند ولی به‌ندرت، حساسیت ایجاد می‌کنند و وارد واکنش‌های شیمیایی ناخواسته نمی‌شوند [۱۲]. پروتئین‌ها از جمله آلبومین، گالاتین و کلاژن، کربوهیدرات‌ها مانند آگاروس، کاراگینان، کیتوزان، نشاسته و کربوهیدرات‌های شیمیایی اصلاح‌شده مثل پلی‌دکستران، پلی‌نشاسته از جمله پلیمرهای طبیعی هستند.

حامل‌های زیست‌تخریب‌پذیر در بدن به محصولات غیرسمی و تخریب‌پذیر تبدیل می‌شوند. در نتیجه مسایل مربوط به مسمومیت حامل‌ها را نداشته، بیش‌تر برای دارورسانی تزریقی توصیه می‌شوند. در تهیه حامل‌های دارویی با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر احتمال رهش سریع (Burst Release) در ابتدای پروفیل آزادسازی دارو وجود دارد که در طراحی دارو باید در نظر گرفته شود [۱۳].

۳ روش تهیه میکروکره‌ها

روش تهیه حامل‌های دارورسانی بر اساس نوع دارو (محلولیت و پایداری، محل اثر دارو)، نوع پلیمر (سازگاری آن با دارو، سرعت و سازوکارهای آزادسازی دارو) و سامانه دارورسانی (سرعت آزادسازی مطلوب دارو، ظرفیت بارگیری و راه تجویز) انتخاب می‌شود [۱۳]. برای تهیه میکروکره‌ها، باید دقت کرد دارویی که قرار است در میکروکره‌ها مورد استفاده گیرد باید فعالیت زیستی پایداری شیمیایی آن تا حد ممکن در طول فرایند میکروکره‌سازی حفظ شود [۱۲].

روش‌های مختلفی برای تهیه میکروکره داروها وجود دارد از جمله روش‌های تبخیری یا استخراجی حلال، نامیزه (روش‌های نامیزهی تک‌لایه و نامیزهی دولایه از جمله روش‌های جامد در روغن در آب(S/O/W) و آب در روغن در آب (W/O/W) و جامد در روغن در روغن (S/O/O)، خشک کردن پاششی (Spray Drying) خشک کردن با روش انجماد سریع (Freeze Drying)، اتمی‌شدن فراصوت (Ultrasonic Atomization)، الکترواسپری (Electro Spraying)، روش میکروفلوئیدیک (Micro Fluidic Methods)، روش بسته شدن منافذ (Pore Closing Method)، روش ژل برگشت‌پذیر با حرارت

(Thermo Reversible Gel Method) و روش بسپارش درجا (In Situ Polymerization) در تهیه میکروکره استفاده می‌شوند.

از روش‌ها و راهکارهای ریزپوشینه‌دارسازی (Microencapsulation) داروهای آب‌دوست یا آمفی فیل در پلیمر PLGA روش‌های برپایه تبخیر حلال در نامیزه‌های آبی از جمله نامیزه‌های تک‌لایه آب در روغن (W/O) یا دو لایه W/O/W و S/O/W و در نامیزه‌های غیرآبی از جمله نامیزه‌های دو لایه آب در روغن در روغن(W/O/O) و S/O/O، روش‌های نامیزهی بر پایه غشاء (ME) (مشابه روش نامیزهی است؛ با این تفاوت که قطرات ایجاد شده بر روی سطح منفذدار قرار می‌گیرد و از آن بر اساس اندازه‌ای که دارد عبور می‌کند. در این روش تمامی میکروکره‌ها هم‌اندازه هستند)، استفاده از فنون میکروفلوئیدیک و روش‌های خشک کردن پاششی را می‌توان نام برد [۱۲].

هر روش مزایا و معایب خودش را دارد. انتخاب روش به ویژگی پلیمر و دارو، محل اثر دارو و طول مدت درمان بستگی دارد. با وجود این، روش نامیزهی استخراج حلال قدیمی‌ترین و گسترده‌ترین روش برای انجام پوشینه‌دارسازی است.

برخلاف روش خشک کردن پاششی، که در آن ترکیبات حساس به دما تخریب می‌شوند و کنترل اندازه ذرات مشکل‌ساز می‌شود، روش نامیزهی استخراج حلال به درجه حرارت بالا نیازی ندارد، از طرفی این روش نیازی به عوامل ایجادکننده جداسازی فاز نیز ندارد؛ برخلاف روش‌های کوسرواسیون (جداسازی فاز) که در آن‌ها باقی‌مانده حلال و عوامل کوسرواسیون یافت می‌شوند در این‌ها معنی ندارد. بنابراین روش نامیزهی استخراج حلال باعث ایجاد میکروذراتی می‌شود که بیش‌تر مورد تأیید سازمان‌های نظارت بر تولید دارو است.

۳–۱ روش نامیزه تک‌لایه

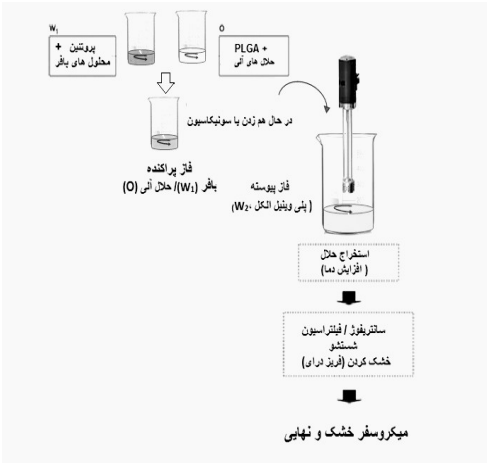
روش نامیزه تک‌لایه اصولاً برای پوشینه‌دار کردن داروهای آب‌گریز از طریق فرایند نامیزه‌سازی (Emulsification) روغن در آب استفاده می‌شود. اساس این روش، نامیزه‌سازی محلول پلیمری در فاز پیوسته آبی است. پلیمر در حلال آلی فرار غیرقابل‌امتزاج با آب مانند دی‌کلرومتان (DCM) حل می‌شود و دارو در محلول پلیمری روغنی نیز حل شده یا تعلیق می‌شود. مخلوط حاصله سپس در حجم زیادی از آب حاوی عامل سطح‌فعال مانند پلی‌وینیل‌الکل نامیزه‌شده می‌شود. حلال‌های آلی در نامیزه به‌وسیله تبخیر یا استخراج در مقدار زیادی آب حذف می‌شود و منجر به تشکیل میکروذرات فشرده می‌شود.

۳–۲ روش نامیزه دولایه

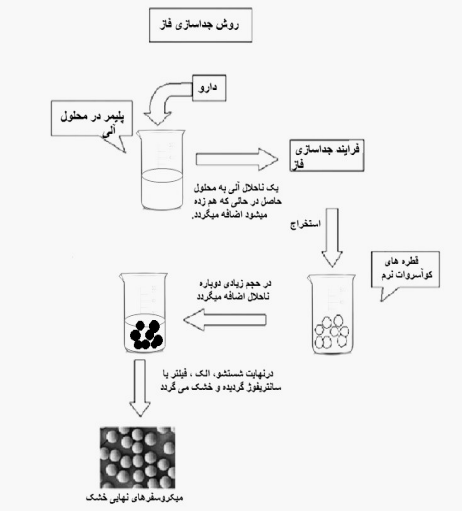
شامل تشکیل نامیزه‌های متعدد یا نامیزه‌های دولایه از نوع آب در روغن در آب بوده و برای داروهای محلول در آب، پپتیدها، پروتئین‌ها و واکسن‌ها بسیار مناسب است. محلول آبی پروتئین‌ها در فاز پیوسته آلی چربی‌دوست پراکنده می‌شود که آن شامل محلول پلیمری است که نهایتاً پروتئین موجود در فاز آبی پراکنده را پوشینه‌دار می‌کند. سپس محلول اولیه نامیزه، قبل از اضافه شدن به محلول آبی حاوی PVA، کامل همگن می‌شود. این امر باعث تشکیل نامیزه دولایه می‌شود که باید حلال آلی آن با روش تبخیر حلال از جمله کاهش فشار یا هم‌زدن حذف شود [۱۴]. شکل ۱ طرح‌واره‌ای از روش‌های نامیزه تک‌لایه و دولایه را به‌طور خلاصه و روشن نشان می‌دهد.

۳–۳ روش جداسازی فاز

فاز جداسازی با تغییر شرایط محیط انجام می‌شود. این روش برای تهیه نوع مخزنی برای داروهای محلول در آب از جمله پپتیدها، پروتئین‌ها و نوع ماتریسی برای داروهای آب‌گریز (برای مثال استرووییدها) به‌کار می‌رود [۱۵]. در نوع ماتریسی، دارو یا پروتئین در فاز پلیمری حل می‌شود. این فرایند بر اساس اصل کاهش محلولیت پلیمر در فاز آلی است تا باعث تشکیل فاز غنی از پلیمر که کواسرویت نام دارد بشود. کواسرواسیون با اضافه کردن جزء سوم به سامانه به‌دست می‌آید که منجر به شکل گرفتن دو فاز می‌شود که یکی از آن‌ها مایع رویی و خالی از پلیمر است. در این روش ابتدا پلیمر در حلال مناسب



شکل ۱ طرح‌واره‌ای از روش‌های نامیزه تک‌لایه و دولایه. PLGA: پلیمر پلی‌لاکتید-کو-گلیکولید، W_1: فاز اولیه آبی، W_2: فاز ثانویه آبی، O: فاز روغنی یا آلی.



شکل ۲ طرح‌واره‌ای از فرایند جداسازی فاز یا کواسرواسیون

حل می‌شود و سپس محلول آبی دارو در آن پراکنده می‌شود، دارو می‌تواند آب‌دوست یا آب‌گریز باشد [۱۲،۱۶]. در شکل ۲ فرایند جداسازی فاز یا کواسرواسیون آورده شده است.

۴-۳ روش بسپارش (Polymerization)

بسپارش نرمال با استفاده از فنونی همانند فرایند توده‌ای، رسوب تعلیق (Precipitation Suspension)، نامیزه و بسپارش میسلی (Precipitation Suspension) انجام می‌شود. در بسپارش توده‌ای (Bulk Polymerization)، مونومری همراه با آغازگر، باعث شروع بسپارش اولیه می‌شود. آغازگر، برای سرعت بخشیدن به میزان واکنش اضافه و دارو در طول فرایند بسپارش افزوده می‌شود و محصول (پلیمر حاوی دارو) به‌دست‌آمده به میکروکره‌ها تقسیم می‌شود. در روش تعلیق، که به‌عنوان بسپارش جداسازی فاز نیز شناخته می‌شود. به‌منظور شروع بسپارش، مونومرها یا مخلوطی از مونومرها و API در فاز آبی پیوسته گرم می‌شوند و نانو/میکرو کره‌ها به‌دست می‌آیند. به‌طورکلی، دامنه اندازه ذرات تولید شده از ۵۰ تا ۵۰۰ میکرومتر است. تفاوت بسپارش نامیزه از بسپارش تعلیق به خاطر حضور آغازگر در فاز آبی است که بعداً به سطح میسل‌ها یا گلبول‌های نامیزه‌ای انتشار می‌یابد [۱۲]. بسپارش تعلیقی و نامیزه‌ای می‌تواند در درجه حرارت پایین‌تر انجام شود چرا که فاز پیوسته خارجی به‌طور معمول آب هست و از طریق آن، گرما به‌راحتی می‌تواند از بین برود. این فرایندها همچنین باعث تشکیل پلیمر با وزن ملکولی بالا با سرعت نسبتاً سریع می‌شوند. بسپارش تعلیقی به‌عنوان بسپارش مهره/مروارید نیز شناخته می‌شود.

برای به‌دست آوردن ذرات مقیاس نانو، از فرایند بسپارش نامیزه یا خودگردایش (Self-assembly) ناشی از بسپارش استفاده می‌شود. در حقیقت، اندازه ذرات و توزیع اندازه به شرایط واکنش بستگی دارد. با افزایش غلظت مونومر و آغازگر، اندازه ذرات افزایش می‌یابد [۱۷،۱۸].

۴ مشخصه‌یابی میکروکره‌ها

۴-۱ بارگیری دارو

بارگیری دارو بر روی میکروکره‌ها عمدتاً در دو مرحله انجام می‌گیرد، یا حین تهیه یا پس از تشکیل میکروکره‌ها که با دارو یا پروتئین گرم‌خانه‌گذاری (Incubation) می‌شوند. بارگیری دارو به سه صورت فیزیکی، پیوند شیمیایی و جذب سطحی انجام می‌گیرد. حداکثر بارگذاری را می‌توان با ترکیب دارو حین تهیه میکروکره‌ها به‌دست آورد؛ اما ممکن است تحت تأثیر بسیاری از متغیرهای فرایند مانند روش تهیه، افزودنی‌های فرایند، درجه حرارت ناشی از بسپارش، شدت هم‌زدن و غیره قرار بگیرد.

میزان بارگیری دارو در میکروکره‌ها، درصد پوشینه‌دارشدن و بازده تولید میکروکره‌ها به‌ترتیب از فرمول‌های زیر قابل محاسبه است [۱۹]:

درصد بارگیری دارو=(میزان دارو در میکروکره)/(میزان جرم کل میکروکره)×۱۰۰

درصد پوشینه‌دار شدن=(میزان دارو در میکروکره)/(میزان داروی وارد شده در ابتدای کار)×۱۰۰

درصد بازده میکروکره=(میزان میکروکره)/(میزان پلیمر و داروی وارد شده در ابتدای کار)×۱۰۰

۴-۲ سرعت آزادسازی دارو

مطالعه آزادسازی دارو از میکروکره‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. به‌منظور به‌دست آوردن حداکثر اثر درمانی و به حداقل رساندن سمیت و عوارض جانبی، لازم است دارو را در مقدار مطلوب و در مدت زمان مناسب به بافت هدف رساند.

پروفیل آزادسازی در میکروکره‌ها معمولاً مناسب و تحت کنترل است. آزادسازی دارو از میکروکره‌ها با اندازه‌های مختلف [۲۰] بدین صورت است که مطابق مطالعات در میکروکره‌های کوچک (۱۰ میکرومتر) در ابتدای پروفیل رهش، رهش سریع دارو مشاهده می‌شود که ممکن است ناشی از افزایش نسبت سطح به حجم میکروذرات باشد. در مطالعه‌ای، میکروذرات با اندازه ۶۵ میکرومتر و بسیار جزئی در میکروذراتی با اندازه ۴۵ میکرومتر، منحنی به شکل سیگموئیدی درآمده است بدین صورت که رهش

دارو در ابتدا آرام بوده و سپس سریع می‌شود [۲۰].

برای مطالعه پروفیل آزادسازی داروها در آزمایش‌هی برون‌تنی، بیش‌تر روش‌های فارماکوپه‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. حجم محیط انحلال مورد استفاده برای این مطالعات از ۱۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌لیتر، دمای محیط انحلال ۳۷ درجه سانتی‌گراد و سرعت چرخش از ۵۰ تا ۱۰۰ دور در دقیقه متغیر است. جدول ۱ انتخاب محیط انحلال بر اساس طریقه مصرف دارو [۲۱] را نشان می‌دهد.

سلول اصلاح‌شده کشاری-چین که دستگاه تخصصی آزمایشگاهی است نیز برای مطالعه انحلال داروهای موضعی به کار می‌رود که شامل محفظه انحلال با حجم ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد است. شکل ۳ طرح‌واره‌ای از فرایند اصلاح‌شده کشاری-چین برای سامانه دارورسانی غشایی (Trans Membrane Drug Delivery System TMMDS) است.

۴-۳ مشخصات ظاهری (اندازه و شکل ذرات)

میکروکره‌ها دارای میکروساختارهای متفاوتی هستند. این ریزساختارها تعیین‌کننده رهش و پایداری حامل خواهد بود. روش‌های مختلفی که به‌طور معمول برای مشاهده میکروذرات مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل میکروسکوپ نوری معمولی (LM) و میکروسکوپ الکترونی (SEM) است. هر دو این روش‌ها برای تعیین شکل و ساختار بیرونی میکروذرات استفاده می‌شوند. میکروسکوپ نوری پارامترهای پوشش را در مورد میکروکره‌های دولایه کنترل می‌کند. ساختار میکروکره‌ها قبل و بعد از پوشش قابل مشاهده است و تغییرات بسیار ریز را می‌توان با میکروسکوپ اندازه‌گیری کرد. میکروسکوپ الکترونی در مقایسه با میکروسکوپ نوری وضوح بیش‌تری دارد. میکروسکوپ الکترونی، تحقیقات لازم در مورد سطوح میکروکره‌ها را فراهم می‌کند و سپس برای مشخص کردن ساختار میکروکره‌های چندلایه‌ای ذرات را به‌صورت مقطعی از میکروسکوپ‌های فلورانس تک‌کانونی عبور می‌دهند. به غیر از روش‌های ابزاری، پراش نور لیزری و سایز کولتر کانتر، نیز برای مشخص کردن اندازه، شکل و ریزساختار میکروکره‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

جدول ۱ خلاصه‌ای از کاربرد صحیح محیط انحلال برای اشکال دارویی مختلف

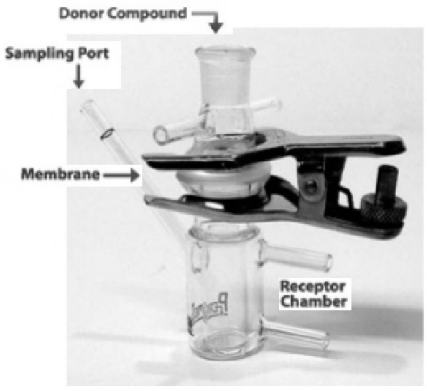
طریقه مصرف	محیط انحلال
تزریقی	انواع مایعات بدن بسته به نحوه تجویز و مایع مفصلی شبیه‌سازی شده
خوراکی	مایع معده شبیه‌سازی شده در حالت ناشتا و بعد از تغذیه، مایع روده شبیه‌سازی در حالت ناشتا و بعد از تغذیه، مایع روده بزرگ شبیه‌سازی شده در حالت ناشتا و بعد از تغذیه
گونه‌ای و زیرزبانی	بزاق شبیه‌سازی شده
ریوی	مایع ریوی شبیه‌سازی شده
واژینال	مایعات واژن و منی شبیه‌سازی شده
چشمی	اشک شبیه‌سازی شده

۴-۴ طیف‌سنجی فروسرخ (FTIR)

FTIR برای دیدن برهم‌کنش‌ها در حامل حاوی دارو و بررسی تخریب حامل ماتریس پلیمری استفاده می‌شود.

۴-۵ تعیین چگالی

چگالی میکروکره‌ها، با استفاده از پیکنومتر حجمی اندازه‌گیری می‌شود. نمونه با دقت، وزن شده و در فنجانی در پیکنومترحجمی قرار داده می‌شود. هلیم فشار ثابت را در محفظه تأمین می‌کند و سپس آن را بسط می‌دهد و این بسط شدن منجر به کاهش فشار داخل محفظه می‌شود. دو بار کاهش فشار متوالی، در فشارهای مختلف اولیه ثبت می‌شود. بعد از خواندن دو فشار، حجم و در نتیجه چگالی حامل میکروکره‌ها تعیین می‌شود.



شکل ۳ فرایند اصلاح‌شده کشاری-چین برای سامانه دارورسانی غشایی

۴-۶ پایداری

ثبات هر محصول دارویی در ظرف بسته‌بندی نهایی (Container Closure System (CCS، توانایی فرمول‌بندی را نسبت به تغییرات فیزیکوشیمیایی و میکروبیولوژیکی در شرایط تعریف‌شده مشخص می‌کند. انتخاب CCS مناسب تأثیر بسزایی در ثبات محصولات دارویی دارد. آزمون پایداری باید شامل مشخصه‌یابی اندازه و شکل ذرات، تعیین محتوای ماده موثر دارویی یا اندازه‌گیری MW (محتوا و یکپارچگی پپتید و پروتئین)، مشخصات آزادسازی دارو و میزان رطوبت باشد. مطالعات پایداری طولانی‌مدت و تسریع‌شده باید حداقل به مدت ٦ ماه در درجه حرارت و رطوبت کنترل‌شده، طبق دستورالعمل‌های ICH (International Conference on Harmonization) در فواصل از پیش تعیین‌شده انجام شود.

۵ کاربرد و انواع میکروکره‌ها

۵-۱ میکروکره های تزریقی

برای استفاده از میکروکره‌ها از راه تزریقی عضلانی یا زیرجلدی بایستی اندازه ذرات یکنواخت بوده، کم‌تر از ۱۰۰ میکرومتر باشد. سرعت رهش دارو باید به گونه‌ای تنظیم شود که در طول مدت مشخص ثابت بوده و تکرارپذیر باشد تا اثر دارویی در مدت زمان رهش دارو از بین نرود و از طرفی عوارض جانبی ناشی از دوز بیش از حد (Overdose) دیده نشود [۱۲].

برای تجزیه‌وتحلیل سهولت عبور تعلیقی از طریق سوزن آمپول، باید مطالعه عبور از سرنگ (Syringeability Study) انجام شود. تمام میکروکره‌های خشک‌شده، توسط حلال تهیه‌شده (Diluent) رقیق شدند. سهولت تزریق، انسداد، تمایل به کف، یکنواختی و درصد جامد موجود در تعلیقه تهیه‌شده باید مورد تأیید قرار گیرد.

۵-۲ میکروکره‌های مغناطیسی

این نوع سامانه دارورسانی که دارو را به‌صورت هدفمند فقط به محل بیماری می‌رسانند بسیار پراهمیتند. به عبارتی دوز کم‌تری از دارو جایگزین مقدار زیاد دارویی خواهد شد که به‌صورت سامانه‌ای تجویز شود. در میکروکره‌های مغناطیسی، دارو توسط مجموعه‌ای از مواد از جمله آهن خاصیت مغناطیسی پیدا کرده و به میدان مغناطیسی ایجاد شده از محیط بیرون بدن، انتقال می‌یابد [۲۲]. این نوع میکروکره‌ها امروزه برای انتقال داروهای شیمی‌درمانی به تومور کبد کاربرد داشته، استفاده می‌شوند. علاوه بر کاربرد این نوع میکروکره‌ها به‌عنوان حامل دارویی در دارورسانی هدفمند، به‌عنوان حامل تشخیصی در تصویربرداری متاستاز کبدی نیز می‌توانند مورد استفاده قرار بگیرند [۲۳،۲٤].

۵-۳ میکروکره های رادیواکتیو

این نوع میکروکره‌ها حاوی مواد رادیواکتیویته بوده، معمولاً به شریان‌هایی که به تومور می‌رسند تزریق می‌شوند. سرعت رهش دارو در مواردی که مستقیم به شریان تزریق شوند بسیار بیش‌تر از مویرگ هاست و حتی ممکن است اولین بستر مویرگی زمانی که دارو با آن مواجه می‌شود بسته شود. به‌دلیل وجود این شرایط، میکروکره‌های رادیواکتیو با دوز رادیواکتیویته بالا به مناطق هدف تزریق شده، بدون این‌که به سامانه کنترل رهش آن آسیب برسد [۲۵،۲٦].

میکروکره‌های رادیواکتیو درمانی یا میکروکره‌های نشان‌دارشده، برای درمان یا تشخیص بیماری با رادیوایزوتوپ‌هایی که از نوع نشردهنده آلفا یا بتا هستند مناسب هستند. استفاده‌های معمول این گروه شامل درمان‌های هدفمند آرتریت روماتوئید، تومورهای کبدی و تومور کیسک مغزی است. با این حال، استفاده از این‌ها به‌علت سمیت ناخواسته، جذب کم‌تر نسبت به انتظار و اثرات درمانی ناکافی ناشی از ناپایداری شیمیایی رادیویی هنوز در حد مطالعات علمی باقی مانده است [۲۷].

۵-۴ میکروکره‌های فلورسنت

این میکروکره‌ها از پلی‌استرن یا پلی وینیل تولوئن به‌صورت تک‌فاز ساخته شده و سایز این ذرات حدود ٤ نانومتر الی ۲۰ نانومتر است. تهیه میکروکره‌های فلورسنت شامل تورم میکروکره‌های پلیمری پیرو ادغام رنگ فلورسنت در منافذ میکروکره‌ها است. عمده‌ترین کاربرد Estapor® (برند تجاری میکروکره فلورسنت) عبارتست از فناوری فلوسیتومتری، امبولیزاسیون (Embolization)، میکروسکوپ تک-کانونی اِف لایزا FLISA (Fluorescent Linked Immunosorbent Assay)، سم‌شناسی، زیست‌شناسی سلولی، میکروبیولوژی، زیست‌حسگرها، زیست‌تراشه‌ها ومیکروفلوئیدیک‌ها است [۲۸].

۵-۵ میکروکره‌های چسبی Bioadhesive Microspheres

میکروکره‌هایی که مدت زمان طولانی در محل مورد نظر باقی می‌مانند باعث تماس نزدیک و مفید با محل جذب می‌شوند که در نتیجه باعث افزایش اثر درمانی می‌شود [۲۹]. چسبیدن دارو به غشاهای مخاطی از جمله گونه، چشم، رکتال، بینی و غیره توسط ابزارهای دارورسانی را چسب زیستی می‌نامند.

۶-۵ میکروکره‌های شناور Floating Microspheres

در همه انواع میکروکره‌های شناور، چگالی توده‌ای سامانه کم‌تر از مایع معده است، بنابراین در معده بدون این‌که تحت تأثیر سرعت تخلیه معده قرار بگیرد معلق باقی می‌ماند و دارو با سرعت آهسته و دلخواه آزاد شده، در نتیجه اثر درمانی به‌مدت طولانی حفظ شده، تعداد دوز مصرفی کاهش می‌یابد [۳۰].

۶ نتیجه‌گیری

با وجود مطالعات فراوان بر روی سامانه‌های جدید انتقال دارو از جمله میکروکره‌ها، نانوذرات، لیپوزوم‌ها و سایر سامانه‌های نوآورانه دارورسانی، غلبه بر معایب سامانه‌های دارورسانی متداول، مانند ناراحتی بیمار در مورد تجویز مکرر، حلالیت و نفوذپذیری کم، پارامترهای ضعیف فارماکوکینتیک و سمیت، نیاز اصلی این حامل‌های دارورسانی است. علاوه بر این، بزرگ‌ترین مزیت استفاده از ذرات در دارورسانی، از جمله میکروکره‌ها، داشتن توانایی بالقوه در هدف قرار دادن سامانه‌های انتقال دارو به محل بیماری است. در این مطالعه مروری، انواع میکروکره‌ها، مزایا و معایب آن‌ها، انواع پلیمرهای قابل استفاده، روش تهیه، مشخصه‌یابی، فاکتورهای موثر بر بارگیری و آزادسازی دارو و در نهایت کاربرد میکروکره‌ها بررسی شده است. مباحث ارائه شده در این مقاله کمکی در راستای انتخاب روش صحیح در تنظیم پارامترهای فرمول‌بندی است. در نتیجه با حداقل امکان اتلاف پلیمرها و پروتئین‌های گران‌قیمت، زودتر به هدف می‌انجامد.

مراجع

1. Guarecuco R., Lu J, McHugh K.J., Norman J.J., Thapa L.S., Lydon E., Immunogenicity of Pulsatile-release PLGA Microspheres for Single-injection Vaccination, *Vaccine*, 36, 3161-8, **2018**.

2. Bhowmik D., Gopinath H., Kumar B.P., Duraivel S., Kumar K.S., Controlled Release Drug Delivery Systems, *The Pharma Innovation*, 1, 24, **2012**.

3. Abrar A., Yousuf S., Dasan M.K., Formulation and Evaluation of Microsphere of Antiulcer Drug using Acacia Nilotica Gum, *Int J Health Sci*, 14, 10-7, **2020**.

4. Kronick P.L., Magnetic Microspheres in Cell Separation. In: Catsimpoolas N, editor. Methods of Cell Separation, Boston, **1980**.

5. Modak N., Datta A., Ganguly R., Cell Separation in a Microfluidic Channel Using Magnetic Microspheres, *Microfluidics and Nanofluidics*, 6, 647-660, **2008**.

6. Liang L., Li G., Mei Z., Shi J., Mao Y., Pan T., Preparation and Application of Ratiometric Polystyrene-based Microspheres as Oxygen Sensors, *Analytica Chimica Acta*, 1030, 194-201, **2018**.

7. Cai X., Jiang Y., Lin M., Zhang J., Guo H., Yang F., Ultrasound-Responsive Materials for Drug/Gene Delivery, *Frontiers in Pharmacology*, 10, **2020**.

8. Kamler J.P., Lemperle G., Lemperle S., Lehman G.A., Endoscopic Lower Esophageal Sphincter Bulking for the Treatment of GERD: Safety Evaluation of Injectable Polymethylmethacrylate Microspheres in Miniature Swine, *Gastrointestinal Endoscopy*, 72, 337-42, **2010**.

9. Saini N., Joshi P., Saini G., Microspheres as Modified Drug Delivery system-A Review, *An International Journal published monthly*, 4, 1760-1768, **2016**.

10. Rotman S.G., Thompson K., Grijpma D.W., Richards R.G., Moriarty T.F., Eglin D., Development of Bone Seeker–functionalised Microspheres as a Targeted Local Antibiotic Delivery System for Bone Infections, *Journal of Orthopaedic Translation*, 21, 136-45, **2020**.

11. Chen C.K., Huang P.K., Law W.C., Chu C.H., Chen N.T., Lo L.W., Biodegradable Polymers for Gene-Delivery Applications, *Int J Nanomedicine*, 15, 2131-50, **2020**.

12. Molavi F., Barzegar-Jalali M., Hamishehkar H., Polyester Based Polymeric Nano and Microparticles for Pharmaceutical Purposes: A Review on Formulation Approaches, *Journal of Controlled Release*, 320, 265-82, **2020**.

13. Nicolynn Davis B.W., Logan T., Krishnamurthy S., Chan M., Polymeric Drug Delivery Techniques. **2015**.

14. Taluja A., Novel Approaches in Microparticulate PLGA Delivery Systems Encapsulating Proteins, *Journal of Materials Chemistry*, 17, 4002–14, **2007**.

15. Bhattacharya S., Alam M., Dhungana K., Yadav S., Chaudhary K.R., Chaturvedi K.K., Preparation and Evaluation of Diclofenac Gelatin Microspheres Using Coacervation, 13, 14-21, **2020**.

16. Hu L., Zhang H., Song W., An Overview of Preparation and Evaluation Sustained-release Injectable Microspheres, *Journal of Microencapsulation*, 30, 369-382, **2013**.

17. Nauman N., Zaquen N., Junkers T., Boyer C., Zetterlund P.B., Particle Size Control in Miniemulsion Polymerization via Membrane Emulsification, *Macromolecules*, 52, 4492-9, **2019**.

18. Chaudhary V., Sharma S., Suspension Polymerization Technique: Parameters Affecting Polymer Properties and Application inOxidation Reactions, *Journal of Polymer Research*, 26, 102, **2019**.

19. Papadimitriou S., Bikiaris D., Novel Self-assembled Core-shell Nanoparticles Based on Crystalline Amorphous Moieties of Aliphatic Copolyesters for Efficient Controlled Drug Release, *J. Control. Release.*, 1, 77-84, **2009**.

20. Kyekyoon Kevin K., Daniel W., Microspheres for Drug Delivery, *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology*, 2, 19-50, **2006**.

21. Margareth R. C., Marques R.L., Almukainzi M., Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing, *Dissolution Technologies*, 15-28, **2011**.

22. Ayyanaar S., Kesavan M.P., Balachandran C., Rasala S., Rameshkumar P., Aoki S., Iron oxide Nanoparticle Core-shell Magnetic Microspheres: Applications Toward Targeted Drug Delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 24, 102134, **2020**.

23. Li Z., Zhang G., Luo Y., Gao Q., Wang J., Chen C., In Vivo Effect of Magnetic Microspheres Loaded with E2-a in the Treatment of Alveolar Echinococcosis, *Scientific Reports*, 10, 12589, **2020**.

24. Chandna A., Batra D., Kakar S., Singh R., A Review on Target Drug Delivery: Magnetic Microspheres, *Journal of Acute Disease*, 2, 189-195, **2013**.

25. Anil Kumar SMaNB. Microspheres: A Review, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 724-40,

2017.

26. Malakar Jadupati DTaGS, Microencapsulation: An Indispensable Technology for Drug Delivery System, *International Research Journal of Pharmacy*, 3, 8-13, **2012**.

27. HÄfeli U., Radioactive Microspheres for Medical Applications. In: De Cuyper M, Bulte JWM, Editors. Physics and Chemistry Basis of Biotechnology, Dordrecht: Springer Netherlands; 213-48. **2000**.

28. Arshady R., Microspheres for Biomedical Applications: Preparation of Reactive and Labelled Microspheres, *Biomaterials*, 14, 5-15, **1993**.

29. Wu Y., Zhang W., Huang J., Luo Z., Li J., Wang L., Mucoadhesive Improvement of Alginate Microspheres as Potential Gastroretentive Delivery Carrier by Blending with Bletilla Striata POolysaccharide, *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 1191-201, **2020**.

30. Abbas A.K., Alhamdany A.T., Floating Microspheres of Enalapril Maleate as a Developed Controlled Release Dosage form: Investigation of the Effect of an Ionotropic Gelation Technique. *Turk J Pharm Sci*, 17, 159-71, **2020**.