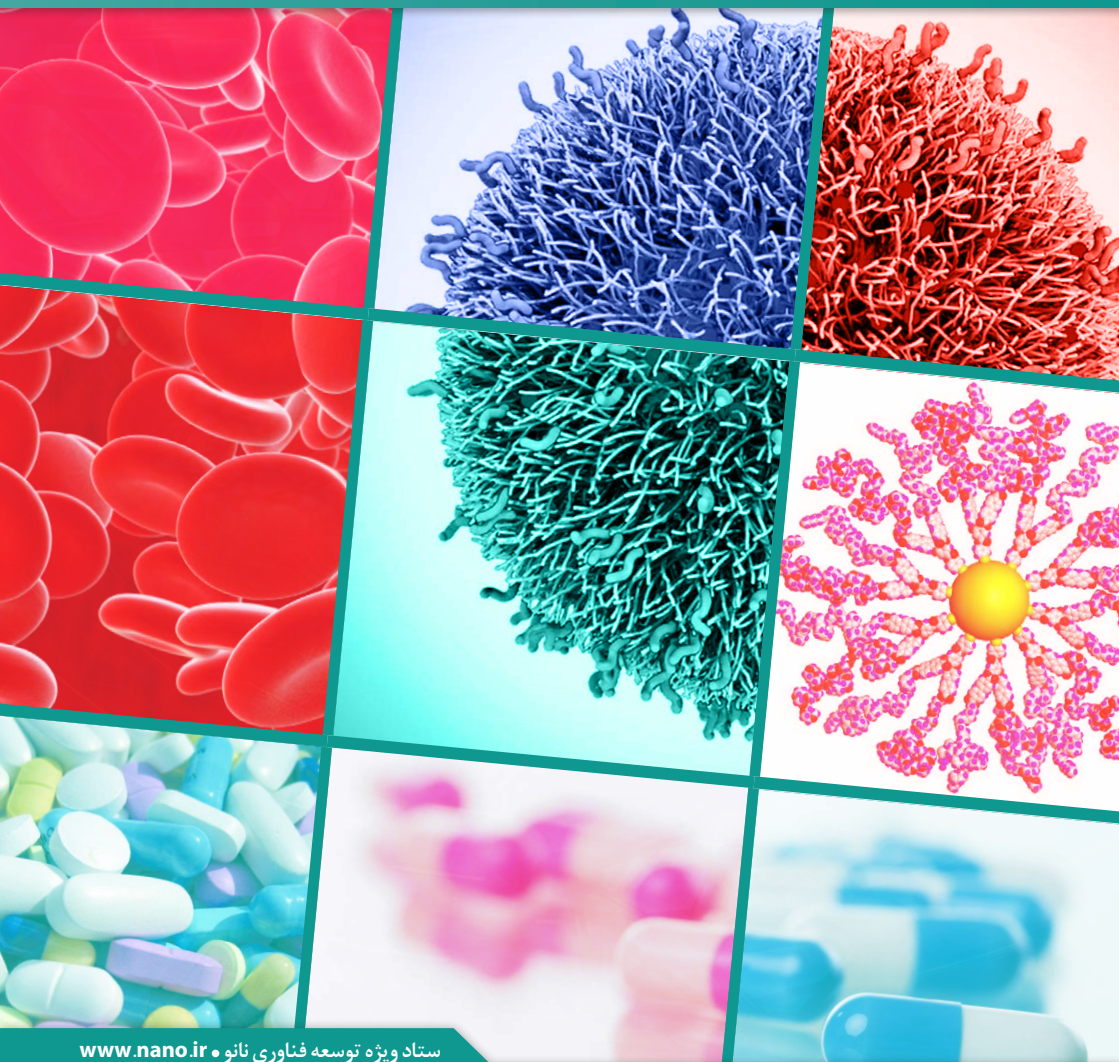


استفاده از نانوذرات پلیمری بر پایه PLGA برای دارورسانی هدفمند

سال انتشار: ۱۳۹۴

ویرایش نخست

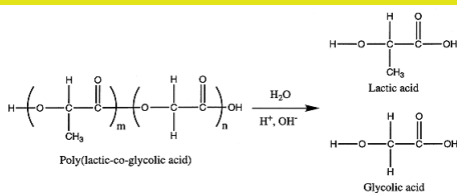


ستاد ویژه توسعه فناوری نانو

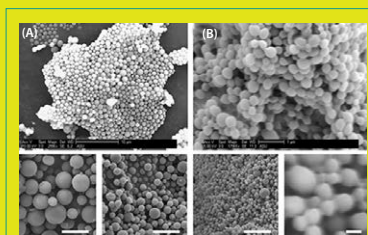
طراحی و اجرا:	توسعه فناوری مهر ویژن	تلفن:	۰۲۱-۶۳۱۰۰
نظارت:	داود قرایلو report@nano.ir	نمابر:	۰۲۱-۶۳۱۰۶۳۱۰
تهیه کننده:	محمد وزیرزاده medicine@nano.ir	پایگاه اینترنتی:	www.nano.ir
		صندوق پستی:	۱۴۵۶۵-۳۴۴

۳	مقدمه
۳	تهیه و کیسولاسیون داروها در نانوذرات پلیمری
۴	اصلاح سطح
۵	کاربردهای PLGA در فرآیندهای دارورسانی هدفمند
۵	انواع داروهای کیسوله شده در نانوذرات PLGA
۵	واکسیناسیون با نانوذرات پایه PLGA
۹	محصولات تولید شده با PLGA
۱۱	وضعیت فناوری در ایران و جهان
۱۷	چالش‌های نانوذرات PLGA
۱۷	پیش‌بینی و نمای کلی بازار
۱۸	بحث و نتیجه‌گیری

فرمولاسیون نانودارو به انتخاب سیستم پلیمری مناسب با بیشترین امکان کپسولاسیون (بازده بالای کپسولاسیون)، ارتقاء زیست‌دسترسی‌پذیری^۱ و زمان نگهداری، بستگی دارد. از پلیمرهای طبیعی و سنتزی مختلفی جهت کپسوله کردن و دارورسانی استفاده می‌شود که باید تمام ویژگی‌های زیستی را فراهم سازد. پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA)^۲ یکی از توسعه یافته‌ترین پلیمرهای زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر^۳ از خانواده پلی‌استرهای آلفا تیک است و به خاطر خواص جذابش به یک انتخاب محبوب در برنامه‌های کاربردی دارورسانی تبدیل شده است. هیدرولیز و تخریب PLGA در محیط آبی به آرامی منجر به تولید مونومرهای متابولیتی لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید می‌شود (شکل ۱). دو مونومر درون‌زاد^۴ بوده و به راحتی توسط بدن متابولیزه می‌شوند، بنابراین PLGA کمترین سمیت سیستماتیک در کاربردهای دارورسانی یا زیست‌پزشکی را دارد. PLGA برای طراحی و استفاده نانوذرات به عنوان سیستم‌های دارورسان در زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی مثل واکسیناسیون، التهاب و تصویربرداری در انسان، دارای تاییدیه از سازمان غذا و داروی آمریکا^۵ و آژانس پزشکی اروپا^۶ است که می‌توان به تاییدیه این دو سازمان برای استفاده از PLGA در بخیه‌های قابل جذب در انسان اشاره کرد. این پلیمرها به صورت تجاری با جرم مولکولی و ترکیبات کوپلیمری مختلف موجود هستند و زمان تخریب آنها برحسب جرم مولکولی و کوپلیمریزاسیون، می‌تواند بین چندین ماه تا چندین سال به طول بی‌انجامد.



شکل ۱. هیدرولیز PLGA



شکل ۲. نانوذرات PLGA به همراه ویتامین E-TPGS

تهیه و کپسولاسیون داروها در نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری، بر اساس نوع کاربرد و نوع داروی کپسوله شده، با روش‌های گوناگونی تهیه می‌شوند. این نانوذرات ویژگی رهاسازی کنترل شده و ممتد را دارند، اندازه‌ای در ابعاد سلولی داشته و با بافت و سلول‌ها، زیست‌سازگاری دارند. بعلاوه، نانوداروها در خون پایدار و غیرسمی بوده و از مضراتی چون: لخته کردن

خون، تحریک سیستم ایمنی، التهاب‌زایی و فعال کردن نوتروفیل‌ها عاری هستند. این ذرات برای حمل انواع مولکول‌های دارویی، پروتئینی، پپتیدی یا نوکلئیک اسیدی، مناسب هستند. همچنین، استفاده از پلیمرها در درمان هدفمند تومورها به عنوان حامل دارویی افزایش یافته که می‌توان دلیل آن را در افزایش نیمه عمر دارو، افزایش اثربخشی در محل هدف و جلوگیری از آسیب‌ها و عوارض جانبی به دیگر سلول‌ها دانست. روش عمومی تهیه و کپسولاسیون نانوداروهای زیست‌تخریب‌پذیر در شکل ۳ نشان داده شده است. داروهای آب‌گریز و آب‌دوست از طریق امولسیون آب روغن در ذرات PLGA در مقیاس میکرو و نانوکپسوله می‌شوند. PLGA در فاز آلی حل شده و داروی آب‌گریز به طور مستقیم به فاز آلی اضافه شده و با یک سورفاکتانت و یا تثبیت‌کننده در آب امولسیون می‌شود. ولی داروی آب‌دوست ممکن است با محلول پلیمری قبل از تشکیل ذرات، امولسیون شود. انفجار فراصوت با شدت بالا تشکیل قطرات ریز پلیمری را آسان می‌کند. امولسیون به دست آمده به فاز آبی بزرگتر اضافه شده و برای چندین ساعت همزد می‌شود تا اجازه تبخیر به حلال آلی داده شود. نانوذرات سخت شده، شسته شده و به وسیله سانتریفیوژ جمع‌آوری شده و برای ذخیره‌سازی طولانی مدت در لوله‌های خلا منجمد می‌شوند (شکل ۳).

» شکل ۳. نمایش

شما تیک (الف)

ساختارهای نانوکپسول

و نانوکره، نانوذرات

زیست تخریب‌پذیر

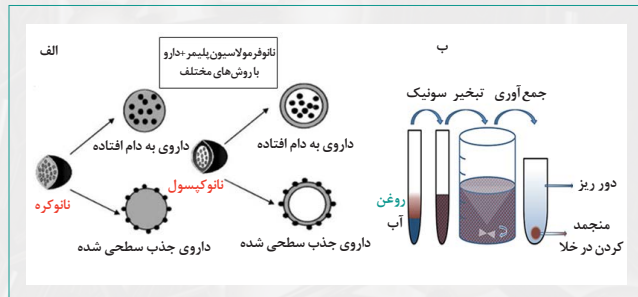
پلیمری مورد استفاده

برای دارورسانی

هدفمند (ب) مراحل

تولید نانوذرات PLGA

به همراه دارو

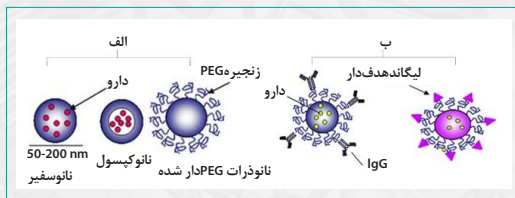


اصلاح سطح

بارهای سطحی نانوذرات تاثیر مهمی بر جذب و برهم کنش آنها با سلول‌ها دارد. نانوذرات با بارهای مثبت به دلیل برهم کنش‌های موجود بین ذرات باردار مثبت و غشاهای سلولی با بار منفی، مقدار ورود بیشتری را نشان می‌دهند. نانوذرات PLGA دارای بار منفی هستند و می‌توانند با اصلاح سطح به بارهای خنثی یا مثبت تغییر بار دهند. همچنین می‌توان با اصلاح سطحی، هدف قرار دادن تومورها یا اندام‌ها را با اتصال گزینشی سلولی و ورود از طریق گیرنده‌های آندوسیتوز^۷ افزایش داد. اغلب لیگاند‌های هدف از طریق اتصالات زنجیره‌های پلی اتیلن گلیکول (PEG)^۸ به سطح نانوذرات پیوند می‌خورند (شکل ۴). لازم است که لیگاند‌ها به طور مناسبی به نانوذرات متصل شوند تا بتوانند تمایل خود را برای اتصال به گیرنده‌ها حفظ کنند. باید به این نکته اشاره کرد که اصلاح سطحی نانوذرات برای شناسایی نشدن ذرات توسط سامانه شبکه پوششی داخلی^۹ انجام می‌گیرد. نانوذرات می‌توانند با مولکول‌هایی پوشیده شوند که با ایجاد لایه‌ای آبدوست در سطح، موجب پنهان شدن سطوح آب‌گریز شوند.

» شکل ۴. الف) پیکیله کردن^{۱۱} نانوذرات

ب) نانوذرات هدف دار

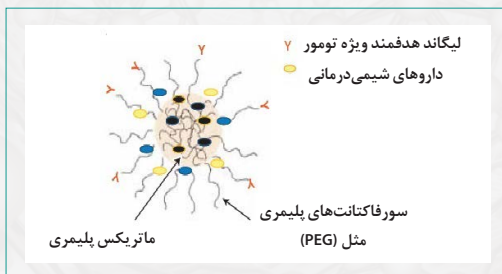


کاربردهای PLGA در فرآیندهای دارورسانی هدفمند

پلیمر PLGA در فرآیندهای مختلف دارورسانی و زیست پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد. جدول ۱ به برخی از فرآیندهایی که از این پلیمر استفاده شده است، می پردازد.

انواع داروهای کپسوله شده در نانوذرات PLGA

با توجه به خواص و زیست سازگاری مناسب PLGA از این پلیمر برای کپسوله کردن انواع داروها و مواد زیستی استفاده می شود. در جدول ۲ به برخی از این موارد اشاره شده است.



» شکل ۵. شمایی از پلیمر حاوی

لیگاندهای هدفمند بارگیری شده با دارو

واکسیناسیون با نانوذرات پایه PLGA

آنتی ژن^{۱۸} های زیادی به عنوان پروتئین ها، پپتیدها، لیوپپتیدها، ویروس ها یا DNA پلاسمید در نانوذرات PLGA با موفقیت فرموله شده اند. رهاسازی طولانی مدت آنتی ژن ها در واکسیناسیون، پاسخ های ایمنی بسیار موثری تولید می کند. نانوذرات PLGA می توانند در شرایط آزمایشگاه به طور پیوسته آنتی ژن های گیرافتاده را در مدت زمان طولانی رها کنند. این نانوذرات به عنوان سامانه های تحویلی می توانند آنتی ژن، ترکیبی از آنتی ژن های مختلف و یا مهمتر از سایرین، ترکیب آنتی ژن ها با مواد کمکی را در ذره یکسان، کپسوله کنند. گفته می شود که بایستی آنتی ژن ها و مواد کمکی در ذره یکسان و با هم تحویل داده شوند تا به طور همزمان به سلول یکسان وارد شوند. علاوه بر آن نانوذرات PLGA حاوی دوزهای بسیار کم آنتی ژن و مواد کمکی، منجر به تولید پاسخ های قوی سلول ها می شوند. مصرف پایین دوزهای این مولکول ها نه تنها در کاهش اثرات جانبی تولید شده توسط مواد کمکی موثر است بلکه از دیدگاه اقتصادی هم حائز سودمندی هایی هستند و چندین آنتی ژن و مواد کمکی می توانند به طور موفقیت آمیزی در درون نانوذرات PLGA کپسوله شوند.

جدول ۱. کاربرد پلیمر PLGA در فرآیندهای دارورسانی

فرآیند دارورسانی هدفمند	توضیح
فتودینامیک درمانی (PDT) ^{۱۱}	استفاده از داروی حساس به نور (یک فتوسنتسایزر ^{۱۲})، به همراه نور با طول موج مرئی به منظور تخریب سلول‌های هدف (سلول‌های تومور)، استفاده برای معالجه سرطان بخصوص برای معالجه تومورهای سطحی
نانوذرات مغناطیسی (MNP) ^{۱۵} در تصویربرداری پزشکی	استفاده در کاربردهای زیست‌پزشکی به دلیل زیست‌سازگاری، سهولت اصلاح سطح و خواص مغناطیسی، کاربردهای تشخیصی و درمانی در بیماری سرطان، بیماری‌های قلبی و عصبی
انتقال‌دهنده‌های ژنی غیرویروسی نانوذرات برای انتقال ژن و دارو	ژن درمانی، روشی بالقوه برای درمان ناهنجاری‌های ژنتیکی و سایر بدخیمی‌ها با استفاده از پلاسمید DNA برای بیان پروتئین درمانی خاص و یا الیگونوکلوئیدهایی ^{۱۶} برای خاموش کردن ژن ایجادکننده بیماری
نانوذرات پلیمری برای انتقال دارو به چشم	انتقال نانوذرات ایجاد شده توسط پلیمرها برای دارورسانی به چشم به دو صورت نانو کره و نانو کپسول (نانو کپسول ساختار کیسه‌ای است که دارو در حفره مرکزی با پلیمر احاطه می‌شود و نانو کره ماتریکسی از دارو و پلیمر به صورت همگن و یک‌دست است).
دارورسانی خوراکی	به سبب قابلیت جذب بالای سلول‌های پوششی روده، گاه میزان دارورسانی از این راه فراهمی زیستی بسیار کمی دارد که این امر می‌تواند ناشی از عدم پایداری ترکیب در دستگاه گوارش، نفوذناپذیری غشای گوارشی نسبت به ترکیب و یا ویژگی‌های فیزیوشیمیایی ماده‌ی دارویی باشد.

ویژگی فرآیند و مزایای استفاده از PLGA

مورد استفاده PLGA

ایجاد یک سیستم دارورسانی قابل استریل برای ورتوپورین که یک حساس کننده مناسب برای درمان چندین نوع سرطان از جمله پوست با استفاده از نانوذرات PLGA است.	* وابستگی موثر بودن درمان به اندازه نانوذرات برای جذب توسط سلول و بافت هدف
تولید نانوذرات PLGA به همراه هاپرسین^۳ و ایندوساینین سبز^۴ (ICG) برای ایجاد کنتراست در روش های تشخیصی سرطان های سطحی از جمله پستان و پوست	* استفاده از نانوذرات PLGA به دلیل مکانیزم ساده، بارگذاری بالای دارو، احتمال کنترل آزادسازی دارو و روش های سنتز آنها
استفاده از پوشش پلیمری PLGA زیست سازگار تایید شده توسط سازمان غذا و دارو برای استفاده در SPIO 6	ویژگی های مورد نیاز برای نانوذرات در تصویربرداری: یکنواختی سوپراپارامغناطیسی، پایداری کلوییدی بالا در شرایط فیزیولوژیک، سمیت پایین و زیست سازگاری بالا، قابلیت عملکردی شدن برای اتصال به گونه های فعال زیستی مثل پروتئین و نوکلئیک اسید
سنتز PLGA به روش تبخیر حلال امولسیون، استفاده از پلی وینیل الکل به عنوان پایدارکننده و جداسازی ذرات با استفاده از غشاهای دیالیز است. ذرات کوچکتر ۲۷ برابر ذرات بزرگتر در انتقال ژن به سلول های Cos-۷ و ۴ برابر در سلول های HEK-۲۹۳ کارا تر هستند.	به سبب اهمیت اصلی پلاسمید DNA خالص برای تولید واکسن و به علت تخریب DNA به وسیله نوکلئازهای سرم، استفاده از DNA خالص برای انتقال مواد ژنتیکی در شرایط درون تن مناسب نیست. در این شرایط از یک سیستم حامل زیست سازگار برای حفاظت DNA در مقابل عوامل سامانه شبکه پوششی داخلی و انتقال آن به سلول هدف استفاده می شود.
ارزیابی اثرات داروهای تزریقی استفاده شده به همراه پلیمر PLGA در حیوانات آزمایشگاهی	* انتخاب پلیمر بسته به میزان چربی دوستی داروها و توانایی ایجاد ذرات کوچک (حدود ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر)
افزایش ۱۳ برابری غلظت دارو در زلالیه	* ساخت نانوذرات قابل تزریق با روش هایی مانند تبخیر حلال (solvent evaporation) و یا خشک کردن افشانه ای (spray drying)
ماندگاری دارو تا ۱۴ روز و کنترل آزاد شدن تدریجی دارو در شبکه	* هر چه اندازه ی نانوذرات حاصل از این پلیمرها کوچک تر باشد، جذب آنها بهتر صورت می پذیرد.
ماندگاری دارو تا ۷ روز، بدون ایجاد التهاب و سمیت	۵-فلئوروئوراسیل^{۲۰}
بهنه سازی مخاط چسبی پلیمرها با بهینه سازی سطح، افزایش مخاط چسبی PLGA با تشکیل پیوند هیدروژنی	خاصیت غیر نهاجمی، مزیت هایی مانند جلوگیری از درد و ناراحتی و نگرانی از آلودگی همراه با تزریق را داراست، ایجاد پوششی محافظ توسط کپسوله کردن با پلیمرها می کند. خاصیت مخاط چسب برخی پلیمرها سبب افزایش اثربخشی دارو می شود.

جدول ۲. برخی داروهای کیسوله شده با PLGA

دارو یا ماده زیستی کیسوله شده	توضیحات و کاربرد	مزایا
پروتئین‌های درمانی	بالا بردن زیست‌سازگاری داروهای پروتئینی و افزایش اثربخشی و حمل آن به ناحیه هدف (شکل ۵)	* غلبه بر مشکلات مصرف خوراکی پروتئین‌ها * اتصال پروتئین‌ها به ماتریکس پلیمری، سدی در مقابل تخریب آنزیمی و هیدرولیتیکی در محیط بدن
هورمون	تجویز استروئید به عنوان بخشی از هورمون درمانی برای علائم پس از یائسگی، کاهش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر به واسطه ارتقاء رشد و بقای نورون‌های کولینرژیک ^{۱۸} و ته‌نشینی آمیلوئید مغزی به دلیل جذب استروئید و تاثیرگذاری بر ساختار اندامی همچون استخوان	* رهاسازی متغیر استروئید کیسوله شده با تغییر در وزن مولکولی و ترکیب کوپلیمری PLGA در شرایط آزمایشگاهی و بدنی * کاهش رهاسازی دارو با افزایش وزن مولکولی و محتوای لاکتیدی PLGA * بهبود زیست‌دسترسی پذیری دهانی و کاهش میزان دوزهای با استروئید بارگیری شده با نانوذرات PLGA و در نتیجه کاهش اثرات جانبی و افزایش رضایت بیمار
داروی دگزامتازون	تجویز دگزامتازون در مورد مننژیت با کتریایی قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک، دارو پاسخ التهابی بدن به باکتری را که با مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد می‌شود کاهش می‌دهد. دگزامتازون موجب جلوگیری از نفوذ لوکوسیت‌ها به ناحیه عفونی می‌شود. این دارو، کم‌محلول و کریستالی است که برای معالجه ورم ماکولار دیابتی، به صورت ایمپلنت استفاده می‌شود.	* کیسوله شدن دگزامتازون با روش تبخیر حلال درون نانوذرات PLGA * رهایش کامل دارو در شرایط آزمایشگاهی بعد از ۴ ساعت نهفتگی در دمای ۳۷°C از فرمولاسیون * بیشترین بارگیری با مقدار ۱۰۰ mg در مخلوط استون-دی کلرو متان با نسبت حجمی (۱:۱) و ۱۰ mg دگزامتازون
داروی دیابت (انسولین)	لزام وجود چهار تزریق زیرپوستی انسولین در روز برای ایجاد سطح معمول گلوکز سرم تجویز موثر دهانی فرمولاسیون ویژه ۱/۶ درصد زینک انسولین در PLGA با افزودنی‌های الیگومر فوماریک انیدرید و اکسید آهن	* توانایی کنترل سطح گلوکز پلاسما وقتی که با تجمع همزمان گلوکز مواجه شود * حفظ استحکام انسولین در حین فرمولاسیون و تحويل * بالاترین بازده کیسولاسیون (۷۵ درصد) هنگام تهیه نانوذرات با تکنیک تبخیر حلال

* تاثیر زیاد گروه‌های انتهایی PLGA بر راندمان تشکیل هالوپریدول و آزادسازی آن از نانوذرات * افزایش میزان راندمان الحاق دارو به نانوذرات PLGA (پوشیده شده) با گروه‌های انتهایی هیدروکسیلی، بیشتر از ۳۰ درصد در حالی که همین میزان برای نانوذرات PLGA با گروه‌های انتهایی متیلی در حدود ۱۰ درصد است. * PLGAهای پوشیده نشده رهاسازی اولیه انفجاری کمتر و دوره طولانی تری از رهاسازی هالوپریدول در مقایسه با PLGA پوشیده شده دارند.	استفاده از داروی هالوپریدول علیه بیماری‌های روان، برای معالجه اسکیزوفرنی و در حالت‌های روانی حاد فعالیت قوی علیه توهم و تصور عمدتاً به دلیل انسداد گیرنده دوپامین در مزوکرکس و سیستم لیمبیک^{۳۳} مغز، کپسوله و رهاسازی کنترل شده هالوپریدول با PLGA	داروی اعصاب و روان (هالوپریدول^{۳۳})
* محافظت از داروهایی با انحلال‌پذیری ضعیف و ناپایدار در محیط بیولوژیکی * اندازه ریز ذرات سبب نفوذ در مویرگ‌ها و ورود به سلول‌ها می‌شود. * قابلیت اصلاح سطح آنها برای تحویل هدفمند مولکول‌ها به تومور یا سایر بافت‌ها * کاربری چندگانه بودن PLGAهایی با منافذ بزرگتر برای تصویربرداری و آشکارسازی	بارگذاری بسیاری از داروهای ضدسرطان در درون PLGA کپسوله کردن داروهای مربوط به سرطان مانند پاکلی تاکسل^{۴۴}، دوسوروبیسین^{۴۵}، ۵-فلئورواوراسیل، سیس پلاتین^{۴۶}، تریپتولین^{۴۷}، دگرگاتمازون و زانتون با نانوذرات PLGA	داروهای ضدسرطان

محصولات تولید شده با PLGA

در جدول‌های ۳ و ۴ به محصولات دارویی تولید شده به کمک PLGA موجود در بازار اشاره شده است.

جدول ۳. برخی داروهای تولید شده با PLGA برای رهایش طولانی مدت دارو (مورد تایید FDA)

نام محصول	دارو	شرکت	دوز	کاربرد	
Risperdal Consta	Resperidone	Janssen Alkermes	۱ mo	شیزوفرنی دوقطبی	
Sandostatin LAR	Octreotide	Novartis	۱ mo	آکرومگالی	

نام محصول	دارو	شرکت	دوز	کاربرد	
Zoladex	Goserelin	AstaZeneca	۱ و ۳ mo	سرطان پروستات	
Lupron Depot	Leuprolide	Takeda/Abbott	۱, ۳, ۴, ۶ mo	سرطان پروستات	
Decapeptyl/ Telstar/ Pamorelin	Triptorelin	Ipsen/Watson/ Reddy Debiopharm	۱ mo ۳ mo ۶ mo	سرطان پروستات	
Profact Depot	Buserelin	Aventis	۲-۳ mo	سرطان پروستات	
Bydureon	Exenatide	Amylin/BMS Alkermes	۱ wk	دیابت نوع ۲	
Eligard	Leuprolide	QLT	۱, ۳, ۴, ۶ mo	سرطان پروستات	

جدول ۴. برخی کاربردهای PLGA

نام محصول	ماده فعال	شرکت	کاربرد
Lupron Depot®	لوپرلاید استات ^{۲۹}	TAP	سرطان پروستات
Nutropin Depot®	هورمون رشد ^{۳۰}	Genetech	کمبود هورمون رشد در کودکان
Suprecur® MP	بوسرلین استات ^{۳۱}	Aventis	سرطان پروستات
Decapeptyl®	Triptorelin pamoate	Ferring	سرطان پروستات
Sandostatin LAR® Depot	اکروتاید استات ^{۳۲}	Novartis	آکرومگالی
Somatuline® LA	Lanreotide	Ipsen	آکرومگالی
Trelstar™ Depot	Triptorelin pamoate	Pfizer	سرطان پروستات
Arestin®	مینوسیکلین ^{۳۳}	Orapharma	بیماری پریدنتال
Risperidal® Consta™	ریسپریدون ^{۳۴}	Johnson & Johnson	آنتی سایکوتیک

وضعیت فناوری در ایران و جهان

مطالعات و تحقیقات زیادی در این زمینه در کشور ما و جهان صورت پذیرفته است. این مطالعات با هدف ایجاد و توسعه فناوری نانو و اصلاح محصولات نانو در سطوح مختلف مورد بررسی و کنکاش قرار گرفته است. از مجموعه فعالیت‌های انجام شده، موارد زیر قابل اشاره هستند:

جدول ۵. ثبت اختراعات جهانی PLGA

عنوان اختراع	مخترع	نماینده	سال ثبت اختراع	شماره ثبت	کاربرد یا توضیحات
Drug delivery composition	Carr, Daniel B. Wise, Donald L.	New England Medical Hospitals, Inc.	2005	US 6913760	استفاده از پلیمر برای انتقال دارو، داروی ضد درد و یک داروی بیهوشی در محل درد
Polymeric-hydroxyapatite bone composite	Laurencin, Cato T. Devin, Jessica	Massachusetts Institute of Technology	1998	US 5766618	ساخت ترکیب کامپوزیتی زیست تخریب پذیر برای ساخت ایمپلنت در پیوند استخوان
Bioerodible polymeric semi-interpenetrating network alloys for internal fixation devices and bone cements	Wise, Donald L. Trantolo, Debra J.	Cambridge Scientific, Inc.	2002	US 6486232	ساخت یک شبکه پلیمری نفوذپذیر از پلیمرها برای ترمیم بافت استخوان با قابلیت مهاجرت سلولی
Medical guide tubes	Wang, Shu Ramakrishna, Seeram	Agency for Science, Technology and Research	2006	US 7135040	استفاده از ترکیب پلیمرهای PLGA و کیتوسان به صورت الیاف برای بازسازی اعصاب موش
Methods for treating dental conditions using tissue scaffolds	Rutherford, Bruce Somogyi, Christopher White, Clinton	Dentigenix Inc.	2007	US 7309232	تولید داربست برای بازسازی بافت دندان به صورت هیدروژل یا سیمان دندانی و دارای عامل ضدالتهاب

عنوان اختراع	مخترع	نماینده	سال ثبت اختراع	شماره ثبت	کاربرد یا توضیحات
Light-activated adhesive composite, system, and methods of use thereof	McNally-heintzelman, Karen M. Heintzelman, Douglas L.	Rose-Hulman Institute of Technology	2009	US 7501133	چسب کامپوزیتی فعال به نور برای کاربرد پزشکی و جراحی. کامپوزیت شامل چسب حساس به نور لیزر و یک داربست شامل ماده زیست‌سازگار و زیست تخریب‌پذیر
Intravenous infusion of curcumin and a calcium channel blocker	Helson, Lawrence	Signpath Pharma Inc.	2014	US 8747890	ترکیب و روش برای درمان بیماری‌های سیستمیک توسط تزریق داخل وریدی فرمولاسیون کورکومین سنتز شده که شامل مسدودکننده‌های کانال کلسیم برای کاهش سلول‌های قرمز خون همولیز ناشی از کورکومین
Ocular implant made by a double extrusion process	Shiah, Jane-guo Bhagat, Rahul Blanda, Wendy M.	Allergan, Inc.	2014	US 8778381	ساخت یک ایمپلنت چشمی زیست تخریب‌پذیر برای قرار دادن در منطقه چشمی و روشی برای درمان مشکلات پزشکی چشم
Method of micro-encapsulation	Mandal, Tarun K. Graves, Richard	Xavier University of Louisiana	2014	US 8628701	روشی برای آماده‌سازی میکروکپسول PLGA
Hyaluronic acid modification product	Shimoboji, Tsuyoshi	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisya	2008	US 7456275	ترکیب هیالورونیک اسید یا پلیمر PLGA برای درمان و بازسازی بیماری‌های مفصلی
Composition and device for in vivo cartilage repair	Bittmann, Pedro Atkinson, Brent Benedict, James J.	Sulzer Innotec AG	2003	US 6582471	ترکیب هدایت‌کننده‌های استخوانی و غضروفی درون تاتوسفرهای PLGA
Method for controlled release of parathyroid hormone from encapsulated poly(lactic-glycolic)acid microspheres	Ho, Mei-ling Wang, Gwo-jaw Chang, Je-ken	Kaohsiung Medical University	2014	US 8865220	تولید میکروسفرهای شامل پلی‌پپتیدهای زیستی فعال با کاردکرد مشابه هورمون پاراتیروئید به همراه PLGA

عنوان اختراع	مخترع	نماینده	سال ثبت اختراع	شماره ثبت	کاربرد یا توضیحات
Ophthalmic drug delivery system	Chauhan, Anuj Gulsen, Derya	University of Florida Research Foundation, Incorporated	2012	US 8273366	تحویل داروهای چشمی از طریق نانو کپسول داخل لنزهای چشمی
Drug delivery composition and device	Shastri, Venkatram R. Yue, Isaac Langer, Robert S.	Massachusetts Institute of Technology	2003	US 6582717	ترکیب دارو شامل یک کمپلکس از مواد پلیمری و عامل فعال زیستی برای تحویل زیر لثه دارو
Compositions and methods for making and using laminin nanofibers	Ogle, Roy Clinton Neal, Rebekah A	University of Virginia Patent Foundation	2014	US 8728817	ساخت یک بیومواد از زیست پلیمرهای PCL، PLGA و PDO و استفاده در اشکال مختلفی چون نانوالیاف و داربست‌ها
Prolonged release of GM-CSF	Gombotz, Wayne Pettit, Dean Pankey, Susan	Immunex Corporation	2001	US 6274175	رهایش طولانی مدت GM-CSF با استفاده از ترکیبی از پلیمرهای زیست تخریب پذیر
Thermosensitive biodegradable hydrogels for sustained delivery of leptin	Shah, Subodh	Amgen Inc.	2003	US 6541033	تولید هیدروژل حساس به دما برای رهایش مواد فعال زیستی مانند پلی پپتیدها
Antibiotic microspheres for treatment and prevention of osteomyelitis and enhancement of bone regrowth	Ambrose, Catherine G. Clyburn, Terry A. Mikos, Antonio G.	Wm. Marsh Rice University Board of Regents of the University of Texas System	2015	US 8986737	ساخت میکروسفرها برای رهایش طولانی مدت آنتی بیوتیک برای جلوگیری از بروز عفونت‌های استخوانی در محل جراحی ایمپلنت‌های استخوان

جدول ۶. ثبت اختراعات داخلی PLGA

عنوان اختراع	مخترع	نماینده قانونی	سال ثبت اختراع	شماره ثبت	کاربرد یا توضیحات
تهیه و بررسی خصوصیات نانو ذرات کتزوگه HSA - PLGA نشان دار شده با ماده فلورسنتن ایزوتیوسیانات (FITC) جهت هدفمند کردن انتقال دارو به بافت و تومور سرطانی، تشخیص زودهنگام سرطان، عکس برداری از بافت سرطانی و تغییرات مربوط به آن در طی درمان	رسول دیناروند بهراد درویشی سعید منوچهری	-	۱۳۹۴	۷۹۴۲۵	کتزوگه آلومین به همراه PLGA اتصال دارو و تشکیل نانوذرات برای انتقال به بافت سرطان
داربست‌های نانو لیفی بر پایه ژلاتین با عملکرد هموستاتیکی برای کاربرد به عنوان پوشش زخم	هنا حنایی اهواز مسعود سلیمانی	شرکت بن‌یاخته (Stemcellstech)	۱۳۹۴	۸۰۴۴۳	تولید داربست ژلاتین و PLGA از طریق الکتروریسی برای ترمیم ضایعات پوستی
داربست‌های نانو لیفی هیبریدی حاوی فاکتور رشد اپیدرمی برای کاربرد در مهندسی بافت پوست	ایمان شعبانی	-	۱۳۹۴	۸۱۶۴۰	تهیه داربست‌های ترکیبی ژلاتین و PLGA حاوی فاکتور رشد اپیدرمی به روش الکتروریسی برای ترمیم ضایعات پوستی
طراحی و تولید داربست نانولیفی سه بعدی با ساختار پوسته- مغزی جهت ترمیم نخاع	محمد امانی تهرانی مسعود لطیفی فاطمه زمانی	-	۱۳۹۴	۸۱۱۷۹	تهیه داربست‌های سه بعدی به روش الکتروریسی با ساختار پوسته- مغزی برای ترمیم ضایعات نخاعی (CNS)
نانو الیاف کیسوله کننده پروتئین جهت استفاده در کاربردهای مهندسی بافت	محمد نوروزی	شرکت بن‌یاخته (Stemcellstech)	۱۳۹۴	۸۰۴۶۹	تهیه داربست‌های PLGA حاوی سرم آلومین گاوی از طریق فرآیند الکتروریسی امولسیون

جدول ۷. وضعیت فناوری PLGA در ایران (مقالات ISI چاپ شده در این زمینه)

موضوع پژوهش	مرکز تحقیقاتی	مجله	توضیحات
Preparation and mechanical behavior of PLGA/nano-BCP composite scaffolds during in-vitro degradation for bone tissue engineering	دانشگاه صنعتی اصفهان علوم پزشکی اصفهان	Polymer Degradation and Stability	بررسی خواص داربست کامپوزیتی PLGA/nBCP برای مهندسی بافت استخوان
Antibacterial activity of clarithromycin loaded PLGA nanoparticles	دانشگاه علوم پزشکی تبریز	Pharmazie	سیستم دارورسانی شامل داروی آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین لود شده در نانوذرات PLGA
Monodispersed Polymeric Nanoparticles Fabrication by Electrospray Atomization	دانشگاه صنعتی شریف دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	INTERNATIONAL JOURNAL OF POLYMERIC MATERIALS AND POLYMERIC BIOMATERIALS	ساخت نانوذرات پلیمری منو دیسپرس توسط اتمیزه الکترواسپری
Improved drug loading and antibacterial activity of minocycline-loaded PLGA nanoparticles prepared by solid/oil/ water ion pairing method	دانشگاه علوم پزشکی تهران	International Journal of Nanomedicine	تولید نانوذرات PLGA حاوی داروی مینوسیکلین مناسب برای مقونتهای پریدنتال
Preparation and in vitro evaluation of doxorubicin-loaded Fe_3O_4 magnetic nanoparticles modified with biocompatible copolymers	دانشگاه علوم پزشکی تبریز	International Journal of Nanomedicine	استفاده از نانوذرات مغناطیسی آهن برای تحویل دارو، تصویربرداری و درمان و کپسوله کردن آن با ذرات PLGA-PEG
The Effect of Topography on Differentiation Fates of Matrigel-Coated Mouse Embryonic Stem Cells Cultured on PLGA Nanofibrous Scaffolds	پژوهشگاه مهندسی ژنتیک شرکت بن‌باخته	Tissue Engineering: part A	بررسی تمایز سلول‌های بنیادی به سه لایه‌ی جنینی بر روی داربست‌های PLGA
Self-assembled nanomicelles using PLGA-PEG amphiphilic block copolymer for insulin delivery: a physicochemical investigation and determination of CMC values	پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی	Journal of Materials Science: Materials in Medicine	ساخت نانو مسیل‌های خودمونتاژ PLGA-PEG برای انتقال انسولین

موضوع پژوهش	مرکز تحقیقاتی	مجله	توضیحات
Synthesis and characterization of pH-responsive and folated nanoparticles based on self-assembled brush-like PLGA/PEG/AEMA copolymer with targeted cancer therapy properties: A comprehensive kinetic study	دانشگاه تهران	European Journal of Medicinal Chemistry	ساخت کوپلیمر AEMA / PLGA / PEG حساس به pH برای درمان سرطان

جدول ۸. وضعیت تحقیقات فناوری PLGA در ایران

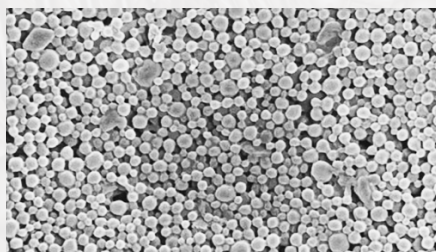
موضوع پژوهش	مرکز تحقیقاتی	توضیحات
ارزیابی تاثیر سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های بنیادی اندومتریال و فاکتورهای آنژیوژنیک بر فعالیت سلول‌های استوبلاست رشد یافته بر روی نانو ساختار Silk/PLGA	دانشگاه علوم پزشکی تهران	ساخت داربست به روش انجماد خشک و الکتروریسی به همراه رهایش کنترل شده فاکتورهای آنژیوژنیک PDGF و VEGF برای رگ‌زایی برای ترمیم بافت استخوان
ساخت داربست نانولیفی پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید / کیتوسان و بررسی زیست سازگاری، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی بالغ بر روی آن	دانشگاه صنعتی اصفهان	ساخت داربست نانولیف PLGA - کیتوسان به روش الکتروریسی
تهیه و ارزیابی برون تن تجمع‌های نانوذرات PLGA حاوی داروی آزیترومايسين به منظور تهیه سامانه نوین DPI	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	انتقال داروی آزیترومايسين از طریق ریه (استنشاق) توسط حامل‌های نانوذرات پلیمری PLGA برای کاهش اثرات جانبی
تهیه و بررسی خصوصیات نانوذرات کوئزوگه- HSAPLGA(PLA) برای دارورسانی عوامل ضد سرطان	دانشگاه علوم پزشکی تهران	افزایش سمیت و اثر بخشی نانوذرات PLGA کوئزوگه با آلومین
بررسی برون تن سمیت سلولی ۹-نیترو کمپوتسین در حامل نانوذرات PLGA-PEG با درصدهای مختلف PEG در مقایسه با نانوذرات PLGA حاوی دارو	دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه	افزایش فعالیت و اثر بخشی ۹-نیترو کمپوتسین آلکالوئید طبیعی استخراج شده از گیاه که آنتی‌توموری بالایی علیه سرطان پیشرفته پانکراس، تخمدان و لوکمی است با استفاده از کپسوله کردن در PLGA برای محافظت در برابر pH

موضوع پژوهش	مرکز تحقیقاتی	توضیحات
طراحی و ساخت داربست نانو کامپوزیتی PLGA/کیتوزان و ارزیابی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی آن جهت مهندسی بافت عصب	دانشگاه صنعتی اصفهان دانشکده مهندسی مواد	تهیه داربست مهندسی بافت نانوبیو کامپوزیتی PLGA/CS به روش الکتروریسی و بررسی تمایز سلول‌های بنیادی استخراج شده از چربی به بافت عصبی
ساخت و بررسی نانوسفرهای حساس به دمای PLGA-PEG حاوی انسولین و بررسی الگوی رهش دارو در برون تن	دانشگاه علوم پزشکی مشهد	کوپلیمر تری بلاک PLGA-PEG-PLGA از دسته پلیمرهای حساس به دمای ژل شونده در محل استفاده شده برای رهش انسولین

چالش‌های نانوذرات PLGA

نانوذرات باید توان کپسوله کردن (میزان درصد داروی کپسوله شده توسط پلیمر به مقدار کل داروی استفاده

شده برای فرمولاسیون در ابتدای فرآیند



ساخت) بالا و توان زیاد در بارگیری دارو (میزان درصد داروی بارگیری شده نسبت به مقدار کل نانوذرات دارو) بدون دارو) داشته باشند. تخمین دقیق ظرفیت دارو آسان نیست چون نانوذرات سیستمی کلوتیدی دارند. بنابراین بیشترین روش مطرح شده برای جداسازی نانوذرات از داروهای کپسوله نشده یا جذب نشده، اولتراسانتریفیوژ است. بازده

کپسوله کردن داروها از ۶ تا ۹۰ درصد برای دگزامتازون و پاکلی تاکسل متغیر است.

از چالش‌های عمده نانوذرات پایه PLGA، بارگیری ضعیف آنها است (در حدود ۱ درصد، یعنی نانوذرات حاوی ۱mg از جزء ترکیبی فعال در ۱۰۰mg نانوذرات پلیمری هستند). بارگیری ضعیف مشکلاتی را برای برخی از داروها در طرح‌های نانوذرات پایه PLGA ایجاد می‌کند. چالش مهم دیگر، رهاسازی انفجاری دارو است که برای اغلب نانوذرات پایه PLGA مطرح می‌شود. لذا احتمال نرسیدن دارو به بافت یا سلول‌های هدف وجود دارد که باعث کاهش راندمان می‌شود.

پیش‌بینی و نمای کلی بازار

طبق گزارش انجام شده توسط Dewan، حجم بازار جهانی ترکیبات پلیمری در سال ۲۰۱۳ حدود ۹ میلیارد دلار بوده است (جدول ۹). بیشترین حجم بازار در این سال مربوط به بخش نانوذرات با بازار جهانی حدود ۵۳ میلیارد دلار بوده است. در سال ۲۰۱۱، حجم کل بازار جهانی دارورسانی هدفمند ۹۲/۱ میلیارد دلار بوده است.

انتظار می‌رود این بازار در سال ۲۰۱۸ با رشد ۲/۴ درصدی به رقم ۱۰۹ میلیارد دلار برسد. این موضوع ناشی از میزان هزینه‌های بالایی است که صرف تحقیق و توسعه وابسته به نانوفناوری در صنایع داروسازی و بخش سلامت می‌شود. توسعه بازار نانو ساختارها به واسطه پیشرفت داروهای نانوفناوری در سرطان است، که اثرات جانبی را به طور موثری کاهش می‌دهد (Dewan, ۲۰۱۴).

جدول ۹. بازده جهانی سامانه رهایش دارو به واسطه ترکیبات پلیمری، تا سال ۲۰۱۸ (میلیون دلار)

سیستم	۲۰۱۱	۲۰۱۲	۲۰۱۳	۲۰۱۸	CAGR/ ۲۰۱۳-۲۰۱۸
ترکیبات پلیمری	۸,۲۵۴/۶	۸,۵۷۳/۴	۸,۹۹۵/۰	۱۱,۰۳۵/۲	۴/۲

بحث و نتیجه‌گیری

نانوذرات PLGA حائز منافع زیادی در دارورسانی هستند. این نانوذرات می‌توانند داروها را از تخریب محافظت کرده و سبب افزایش پایداری آن‌ها گردند. در این گزارش به معرفی PLGA پرداخته شده و نحوه ورود آن به بدن، چالش‌های موجود و شیوه‌های حمل مولکول‌های زیستی مختلف، محصولات موجود در صنعت دارویی و تحقیقات انجام شده داخلی و خارجی به صورت مختصر مورد بررسی قرار گرفت.

پی‌نوشت‌ها

- ۱ Bioavailability
- ۲ Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA)
- ۳ Biodegradable
- ۴ Endogenous
- ۵ Food and Drug Administration (FDA or USFDA)
- ۶ European Medicine Agency (EMA)
- ۷ Receptor Endocytosis
- ۸ Polyethylene glycol (PEG)
- ۹ Reticuloendothelial (RES)
- ۱۰ PEGylation
- ۱۱ Photodynamic therapy (PDT)
- ۱۲ Photo Sensitizer (Ps)
- ۱۳ Hypericin
- ۱۴ Indomethacin Green (ICG)
- ۱۵ Magnetic nanoparticles (MNP)
- ۱۶ Oligonucleotide
- ۱۷ Acyclovir
- ۱۸ Vancomycin
- ۱۹ Budesonide
- ۲۰ 5-fluorouracil
- ۲۱ Cholinergic
- ۲۲ Haloperidol
- ۲۳ Limbic
- ۲۴ Paclitaxel

۲۵ Doxorubicin

۲۶ Cisplatin

۲۷ Triptorelin

۲۸ Antigen Presenting Cells (APCs)

۲۹ Leuprolide acetate

۳۰ Growth hormone

۳۱ Buserelin acetate

۳۲ Octreotide acetate

۳۳ Minocycline

۳۴ Risperidone

مراجع

۱ Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J-M., Coco, R., Breton, A-L., Preat, V., "PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications", Journal of Controlled Release, Vol, 161., pp, 505-522, (2012)

۲ Kumari, A, Yadav, S. K., Yadav, S. C., "Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Vol, 75., pp, 1-18., 2010

۳ R, Pintoeis, C., et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology", Biology and Medicine, Vol, 2(1), pp, 8-21., 2006

۴ Shalini Shahani Dewan, January 2014. PHM006J - Global Markets and Technologies for Advanced Drug Delivery Systems. Bcc Research GLOBAL MARKETS AND TECHNOLOG

۵ W. H., Suh, et al., "Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience", Progress in Neurobiology, Vol, 87(3), pp, 133-170., 2009

مجموعه نرم افزارهای «نانو و صنعت»



مجموعه نرم افزارهای نانو و صنعت با هدف معرفی کاربردهای فناوری نانو در بخش ها و صنایع مختلف طراحی و منتشر شده است. در این نرم افزار اطلاعاتی مفید و کاربردی در قالب فیلم مستند، مقاله، کتاب الکترونیکی و مصاحبه با کارشناسان، در اختیار فعالان صنعتی کشور و علاقمندان به فناوری نانو قرار داده شده است.

تاکنون شش عنوان از مجموعه نرم افزارهای نانو و صنعت با موضوع کاربردهای فناوری نانو در صنایع «نفط»، «خودرو»، «نساجی»، «ساخت و ساز»، «بهداشت و سلامت» و «کشاورزی»، ارائه شده است.

مرکز پخش: ۶۶۸۷۱۲۵۹ - www.nanosun.ir

از مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو منتشر شده است



- کاربرد فناوری نانو در عایق‌های حرارتی
- کاربرد فناوری نانو در عایق‌های صوتی
- افزایش تولید و کیفیت محصولات کشاورزی با استفاده از نانوکودهای بیولوژیک
- کاربرد فناوری نانو در صنعت چوب
- کاربرد فناوری نانو در تصفیه آب
- کاربرد فناوری نانو در تصفیه هوا
- کاربرد فناوری نانو در بتن‌های سبک
- کاربرد فناوری نانو در بتن
- نانولیپوزوم‌ها و نقش آنها در رهایش دارو
- کاربرد فناوری نانو در محیط‌های بیمارستانی
- کاربرد فناوری نانو در حسگرهای ساختمانی
- کاربرد فناوری نانو در عایق‌های رطوبت
- کاربرد فناوری نانو در لوله‌های بی‌صدای فاضلاب
- حذف آلاینده‌های آب با استفاده از نانوذرات آهن صفر ظرفیتی
- کاربرد فناوری نانو در صنعت ساختمان
- استفاده از غشاء نانولوله کربنی جهت نمک‌زدایی و تصفیه آب
- کاربرد فناوری نانو در کاشی و سرامیک
- غنی‌سازی محصولات کشاورزی با نانوکودهای کلاته آهن و روی
- کاربرد فناوری نانو در فرآیندهای ازدیاد برداشت نفت خام
- کیتوسان پلیمری زیست تخریب پذیر در سامانه‌های دارورسانی
- فناوری نانو و بتن‌های ویژه
- خشک کردن انجمادی پاششی
- کاربرد فناوری نانو در آنالیزگرهای جدید صنایع بالادستی نفت
- کاربردهای فناوری نانو در بخش انتقال شبکه برق‌رسانی
- فناوری نانو و توسعه آن در کشاورزی
- نقش فناوری نانو در ارتقای کیفی سیمان و مصالح پایه سیمانی
- روش تغییر شکل پلاستیک شدید (SPD) در تولید فلزات نانوساختار
- آلیاژسازی و فعال‌سازی مکانیکی، فناوری تهیه نانومواد
- منسوجات ضد میکروب
- کاربرد فناوری نانو در سازه‌های بتنی هوشمند با قابلیت خود ترمیم شونده
- لوله‌های حرارتی و کاربردهای آن در انتقال انرژی حرارتی
- کاربرد فناوری نانو در بهبود عملکرد سلول‌های خورشیدی
- نانوحسگرها جهت پایش شاخص‌های حیاتی بدن
- سیستم یون‌زدایی خازنی (CDI)
- کاربرد نانو در متالورژی پودر فلزات
- کاربرد فناوری نانو در پوشش‌های ضد نقش و ضد نوشتار
- میکرو/نانو حباب در صنعت آب و فاضلاب