



# میکروسفر: وزیکول‌های دارویی رو به رشد

دکتر منصوره نظری

دانشگاه UTA45

جانبی و افزایش کارایی دارو منجر شود. میکروسفرها برای تحویل دارو به سلول‌های خاص نیز به کار می‌روند. به‌عنوان مثال، میکروسفرها می‌توانند برای تحویل دارو به سلول‌های سرطانی یا سلول‌های مغزی که به دلیل حفاظتی بودن از پاسخ به بسیاری از داروها ممانعت می‌کنند، استفاده می‌شوند. در کل، استفاده از میکروسفرها در تکنولوژی دارویی به‌عنوان یک روش نوین و موثر برای دارورسانی به شمار می‌رود (۱).

در حوزه تکنولوژی دارویی، میکروسفرها به‌عنوان ذرات کوچکی با اندازه حدود یک میکرون شناخته می‌شوند که می‌توانند درون بدن به راحتی جذب شوند و برای انتقال داروها به بافت‌های مختلف بدن به کار می‌روند. استفاده از میکروسفرها در تکنولوژی دارویی به دلیل ویژگی‌های آن‌ها مانند اندازه کوچک، سطح بیشتر و پایداری بالا بسیار مفید است. این روش می‌تواند به بهبود میزان جذب دارو توسط بدن، کاهش عوارض

خوراکی مصرف می‌شوند، به کار می‌روند و در محلول‌های خوراکی غیرقابل دیدن هستند. این دسته شامل نانوذرات، لیپوزوم‌ها، پلیمرهای نانو و ذرات سیلیکونی می‌شود. **میکروسفرهای دارویی مایع** - در این نوع از میکروسفرهای دارویی، دارو در یک حلال مایع قرار دارد که به دلیل داشتن اندازه کوچک، می‌تواند به راحتی درون بدن جذب شود. این دسته شامل نانوامولسیون‌ها، نانوسوسپانسیون‌ها و نانومیسسل‌ها می‌شود (۳،۴).

روش‌های مختلفی برای ساخت میکروسفرهای دارویی وجود دارند که در ادامه به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود:

**روش امولسیون** - در این روش، دو حلال متفاوت با استفاده از یک ماده امولسیون‌دهنده به یکدیگر اضافه می‌شوند تا یک امولسیون تشکیل شود. سپس، با از بین بردن حلال آبی، ته‌نشینی دارو در فاز روغنی به دست می‌آید.

**روش پلیمریزاسیون** - در این روش، دارو در یک پلیمر حل می‌شود و با افزودن یک حلال نامحلول در آب، پلیمر به شکل دانه‌های کوچک تشکیل می‌شود.

**روش نشستی فشار** - در این روش، دارو به داخل یک محلول پلیمری در حضور یک حلال غیرقابل محلول در آب وارد می‌شود. سپس با اعمال فشار، دارو درون دانه‌های پلیمری محلول می‌گردد.

**روش گرداب‌زنی** - در این روش، دارو به همراه یک پلیمر و یک امولسیون‌دهنده در یک محلول حل می‌شود و سپس با ایجاد

میکروسفرهای دارویی می‌توانند برای تولید انواع داروها به کار گرفته شوند، از جمله: **داروهای ضدالتهابی** - برخی از داروهای ضدالتهابی به صورت میکروسفر تولید می‌شوند، از جمله ناپروکسن، دیکلوفناک و ایبوپروفن. **داروهای ضدسرطان** - برخی از داروهای ضدسرطان مانند دوکسوروبیسین، داکسوروبیسین و پاکلی تاکسل به صورت میکروسفر تولید می‌شوند. **داروهای موضعی** - برخی از داروهای موضعی مانند کرم‌ها و ژل‌های پوستی، شامپوهای مو و قطره‌های چشمی به صورت میکروسفر تولید می‌شوند.

**داروهای مهارکننده** - برخی از داروهای مهارکننده مانند آنتاگونیست‌های گیرنده‌های هیستامین H1 به صورت میکروسفر تولید می‌شوند. **داروهای با رهایش تنظیم شده** - برخی از داروهای رها کننده زمانی به صورت میکروسفر تولید می‌شوند، مانند قرص‌های رها کننده زمانی که برای کنترل درد مصرف می‌شوند.

**داروهای ترکیبی** - برخی از داروهای ترکیبی مانند کپسول‌ها و قرص‌های دوفازی به صورت میکروسفر تولید می‌شوند (۲). میکروسفرهای دارویی به دو دسته میکروسفرهای جامد و مایع تقسیم می‌شوند. در ادامه توضیح مختصری درباره هر دسته آورده شده است:

**میکروسفرهای دارویی جامد** - این نوع میکروسفرها اغلب از ذرات کوچکی به اندازه چند نانومتر تا چند میکرومتر تشکیل شده‌اند. این ذرات در داروهایی که به صورت

گرداب درون محلول، دانه‌های پلیمری حاوی دارو تشکیل می‌شوند.

**روش چند مرحله‌ای** - در این روش، دو یا چند مرحله از تولید میکروسفرهای دارویی استفاده می‌شود. در هر مرحله، محلولی با حلال‌های مختلف و با استفاده از روش‌های مختلف ساخته می‌شود تا به ساخت وزیکول‌های کوچکتر و کنترل بهتر اندازه و شکل آن‌ها کمک کند. این روش‌ها تنها نمونه‌ای از روش‌های مختلف ساخت می‌باشند (۵).

روش‌های مختلف ساخت میکروسفرهای دارویی دارای مزایا و معایب خاص خود هستند. در ادامه به برخی از مزایا و معایب روش‌های مختلف ساخت میکروسفرهای دارویی اشاره می‌کنیم.

### روش امولسیون

**مزیت:** سادگی و قابلیت استفاده از تجهیزات ساده.

**معایب:** نیاز به ماده امولسیون‌دهنده و یا ماده روان‌کننده معمولاً باعث افزایش حجم و وزن دارو و کاهش غلظت دارو در میکروسفر می‌شود.

### روش پلیمریزاسیون

**مزیت:** تولید میکروسفرهای دارویی با ذرات کوچک و همگن با سایز ذرات کنترل شده.

**معایب:** نیاز به پلیمر قابل حل در آب و حلال‌های خاص، تولید ذرات پلیمری با اندازه بزرگ و نامنظم در صورت عدم کنترل مناسب شرایط و پارامترها.

### روش نشستی فشار

**مزیت:** کنترل دقیق اندازه ذرات میکروسفر، تولید ذرات کوچک و همگن در زمان و با هزینه کمتر نسبت به روش پلیمریزاسیون.

**معایب:** نیاز به استفاده از پلیمر قابل حل در حلال‌های خاص و گاهی نیاز به دما و فشار بالا برای تولید ذرات کوچک.

### روش گرداب‌زنی

**مزیت:** سادگی و قابلیت استفاده از تجهیزات ساده، تولید دانه‌های میکروسفر با اندازه و شکل کنترل شده.

**معایب:** نیاز به پلیمر قابل حل در حلال‌های خاص، تولید دانه‌های با سایز ذرات بزرگتر و نامنظم در صورت عدم کنترل مناسب شرایط و پارامترها.

روش چند مرحله‌ای ساخت میکروسفرهای دارویی به‌عنوان روشی پرکاربرد در طراحی و ساخت داروهای آلی و بیولوژیکی به شمار می‌رود. این روش معمولاً از چند مرحله پشت سر هم تشکیل شده که در هر مرحله، فرآیند ساخت یک یا چند لایه از میکروسفر دارویی را انجام می‌دهد.

مزایای روش چند مرحله‌ای ساخت میکروسفرهای دارویی عبارتند از:

**کنترل دقیق شکل و اندازه میکروسفرها** - با استفاده از این روش، اندازه، شکل میکروسفرها را به دقت کنترل می‌کنند. این کنترل دقیق باعث می‌شود که خواص دارویی بهبود یابد و عوارض جانبی کمتری رخ دهد.

کیفیت نیز بسیار حائز اهمیت است و ممکن است نیاز به انجام آزمایش‌های پیچیده باشد. لیپوزوم‌ها و میکروسفرها هر دو به‌عنوان روش‌هایی برای ساخت و دارورسانی استفاده می‌شوند. لیپوزوم‌ها و میکروسفرها تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند.

**ساختار:** لیپوزوم‌ها تشکیل شده از یک دسته لایه‌ای از فسفولیپیدها هستند که دارو را درون خود حمل می‌کنند. میکروسفرها از واحدهایی مانند پروتئین‌ها، پلیمرها، یا کربوهیدرات‌ها تشکیل شده‌اند.

**اندازه:** لیپوزوم‌ها معمولاً در حدود ۱۰۰ نانومتر بوده و به راحتی به‌عنوان نانوذرات شناخته می‌شوند. میکروسفرها دارای اندازه بزرگتری هستند و ممکن است به‌طور دقیق‌تر با روش‌هایی مانند میکروفلوئیدیک ایجاد شوند. **رفتار در بدن:** لیپوزوم‌ها به دلیل شباهت ساختاری خود با غشای سلولی، به راحتی به داخل سلول‌های بدن وارد می‌شوند. از طرفی، میکروسفرها نیاز به حامل‌های خاصی دارند تا به محل مورد نظر داخل بدن برسند.

**مصرف درمانی:** لیپوزوم‌ها بیشتر برای درمان بیماری‌هایی مانند سرطان و بیماری‌های التهابی استفاده می‌شوند، در حالی که میکروسفرها می‌توانند برای سایر داروها نیز به کار روند (۷).

به‌طور کلی، هر دو روش از مزایا و معایب خود برخوردار هستند و استفاده از هر کدام به نوع دارو، مواد تشکیل دهنده و رژیم درمانی وابسته است.

**کاهش عوارض جانبی-** این روش باعث کاهش عوارض جانبی مرتبط با دارو می‌شود. با کنترل دقیق شکل و اندازه میکروسفرها، دارو به‌صورت یکنواخت توزیع می‌شود و باعث کاهش عوارض جانبی می‌شود.

**افزایش کارایی دارو-** به دلیل افزایش توزیع دارو در بدن و همچنین کاهش عوارض جانبی، کارایی دارو افزایش می‌یابد.

**مزیت‌های اقتصادی-** این روش تولید داروهای با قیمت مناسب‌تر و با کیفیت بهتر را امکان‌پذیر می‌کند.

معایب روش چند مرحله‌ای ساخت میکروسفرهای دارویی عبارتند از:

**زمان بر بودن-** این روش بسیار زمان‌بر است و ممکن است به مدت چندین هفته یا ماه برای تولید دارو نیاز باشد.

**هزینه بالا-** این روش به دلیل پیچیدگی فرآیند و استفاده از تجهیزات پیشرفته، هزینه بالایی دارد.

**پایداری پایین-** به دلیل شکل و اندازه میکروسفرها، پایداری دارو در بدن ممکن است پایین باشد و باعث کاهش کارایی دارو شود.

**محدودیت در حجم ساخت-** به دلیل پیچیدگی فرآیند، حجم ساخت در این روش محدود است و نمی‌توان به راحتی حجم بالایی از دارو تولید کرد.

**پیچیدگی در فرآیند تولید-** تولید دارو با استفاده از روش چند مرحله‌ای ساخت میکروسفرهای دارویی پیچیده است و به دانش و تجربه بالایی نیاز دارد (۶). همچنین، فرآیند کنترل

## کاربرد میکروسفرها در بازسازی بافتی

میکروسفرها به‌عنوان یکی از روش‌های تحقیقاتی و پزشکی در زمینه بازسازی بافتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این روش، با استفاده از تکنولوژی میکروفلوئیدیک، محلول‌های دارویی را با دقت بالا در حجم کوچکی تهیه و تزریق می‌کنند تا به سمت بافت مورد نظر هدایت شوند و در آنجا اثر خود را اعمال کنند. به‌عنوان مثال، میکروسفرها در بازسازی بافت استخوان و درمان شکستگی‌های استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این روش، میکروسفرها حاوی محلول‌های دارویی مانند بیسفسونات‌ها هستند که به افزایش استحکام استخوان و کاهش ضررهای ناشی از شکستگی‌ها کمک می‌کنند. همچنین، میکروسفرها در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی، اختلالات نورولوژیک و درمان بیماری‌های چشمی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

استفاده از میکروسفرها در بازسازی بافتی دارای مزایایی مانند دقت بالا در تحویل دارو، کاهش احتمال اثرات جانبی داروها و افزایش کارایی درمانی است. با این حال، برای استفاده از این روش، نیاز به تحقیقات بیشتر و تعیین شرایط بهینه برای تهیه میکروسفرها است (۸).

## روش ساخت میکروسفرهای دارویی هدفمند

روش ساخت میکروسفرهای دارویی هدفمند، یا به عبارت دیگر، نانوذرات دارویی هدفمند، شامل ترکیب فناوری نانو با علم

داروسازی است. در این روش، دارو به شکل نانوذرات با ابعاد کمتر از ۱۰۰ نانومتر ساخته می‌شود و سپس برای تحویل به بافت مورد نظر، از روش‌های مختلفی مانند تزریق، مصرف خوراکی و ... استفاده می‌شود.

برای ساخت میکروسفرهای دارویی هدفمند، از موادی مانند لیپیدها، پلیمرها، آهک هیدروکسی‌آپاتیت و ... استفاده می‌شود. این مواد باعث می‌شوند که دارو به شکل یک کپسول کوچک باشد که در بدن به راحتی جذب و به محل انتخابی رسیده و اثر خود را اعمال کند.

برای ساخت میکروسفرهای دارویی هدفمند، از روش‌هایی مانند روش تهیه نانوذرات از امولسیون، لیپیدها، پلیمرها و از نانوذرات طلا و نقره استفاده می‌شود. مزیت این روش، افزایش کارایی درمانی دارو، کاهش اثرات جانبی دارو و افزایش دقت در تحویل دارو به محل مورد نظر است. همچنین، این روش به علت افزایش حلالیت دارو، قابلیت جذب و بیواکسپتیبیلیت بیشتری در بدن دارد (۹).

## کاربرد میکروسفرها در کوتینگ پروتئین‌ها

میکروسفرها، به‌عنوان وسایلی برای کوتینگ پروتئین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. کوتینگ پروتئین‌ها با استفاده از میکروسفرها می‌تواند به‌مورد قابل توجهی در پایداری، فعالیت و مقاومت به شرایط مختلف در پایداری فیزیکی و شیمیایی پروتئین‌ها داشته باشد.

در نظر گرفته می‌شوند. پروتئین‌ها ممکن است از محیط خارج شده و برای استفاده در فرآیند کوتینگ تصفیه شوند.

### ۳. ترکیب میکروسفرها با پروتئین:

در این مرحله، پروتئین‌ها با استفاده از روش‌های مختلفی مانند تقطیر، امولسیون، فیلتراسیون و الکترواسپری با میکروسفرها مخلوط می‌شوند. پس از این که پروتئین‌ها به صورت یک لایه روی میکروسفرها قرار گرفتند، در دمای مناسب خشک شده و ذخیره می‌شوند.

### ۴. بررسی ویژگی‌های کوتینگ شده:

پس از ترکیب میکروسفرها با پروتئین، ویژگی‌های کوتینگ، شامل ضخامت لایه پروتئین بررسی می‌شوند (۱۰).

## داروهای به فرم میکروسفر پذیرفته شده توسط FDA

FDA تعداد زیادی دارو را با فرمولاسیون میکروسفر تایید کرده است. از داروهای معروف که با فرمولاسیون میکروسفر تایید شده‌اند، عبارتند از:

**Abraxane:** برای درمان سرطان پستان، سرطان ریه و سرطان پانکراس استفاده می‌شود.

**Doxil:** برای درمان سرطان پستان، سرطان تخمدان و سرطان بیضه به کار می‌رود.

**Depo-Provera:** این دارو برای کنترل تولید هورمون و جلوگیری از بارداری استفاده می‌شود.

**Vivitrol:** برای درمان اعتیاد به الکل و مواد مخدر به کار می‌رود.

یکی از کاربردهای میکروسفرها در کوتینگ پروتئین‌ها، ایجاد پوشش‌های محافظ روی سطح پروتئین‌ها است. با استفاده از میکروسفرها می‌توان پروتئین‌ها را از تغییرات شیمیایی و فیزیکی حفاظت کرده و از دگرگونی و تخریب پروتئین‌ها به دلیل تماس با شرایط دشوار جلوگیری کرد.

علاوه بر این، میکروسفرها می‌توانند به عنوان وسیله‌ای برای افزایش محافظت در برابر آنزیم‌ها و اسیدها، افزایش پایداری و کاهش تخریب پروتئین‌ها در فرآیندهایی مانند تولید بیوسنسورها و داروها استفاده شوند. به طور کلی، کوتینگ پروتئین‌ها با استفاده از میکروسفرها می‌تواند بهبود قابل توجهی در پایداری و عملکرد بهینه پروتئین‌ها داشته باشد.

کوتینگ پروتئین‌ها با میکروسفرها در چند مرحله انجام می‌شود.

این فرایند شامل آماده‌سازی میکروسفرها، انتخاب و آماده‌سازی پروتئین، ترکیب میکروسفرها با پروتئین و سپس، بررسی ویژگی‌های کوتینگ شده است.

۱. **آماده‌سازی میکروسفرها:** در این مرحله، میکروسفرها با اندازه و شکل مورد نیاز با استفاده از روش‌های مختلفی مانند روش پلیمریزاسیون امولسیونی، روش تشکیل قطره و روش‌های دیگر ساخته می‌شوند.

۲. **انتخاب و آماده‌سازی پروتئین:** پس از آماده‌سازی میکروسفرها، پروتئین‌ها با انتخاب و آماده‌سازی مناسب برای کوتینگ

**Invega Sustenna**: برای درمان

اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی و بیماری دوقطبی استفاده می‌شود.

این فهرست تنها چند مثال از داروهای میکروسفیری است که توسط FDA تأیید شده‌اند و تعداد زیادی دیگر از داروها با این فرمولاسیون نیز در فازهای مختلف بالینی در حال مطالعه وجود دارند.

**Risperdal Consta**: برای درمان اختلالات

روانی مانند اسکیزوفرنی، بیماری دوقطبی و اختلال وسواس فکری- عملی استفاده می‌شود.

**Sandostatin LAR**: برای درمان

تومورهای نادر مانند تومورهای گوارشی، تومورهای اندوکراین و برخی اختلالات رشد به کار می‌رود.

## منابع

- Gautam Ingle T. Pande SD. Sawarkar R. Padole D. The Current Trends in Microspheres: A Review. *J Drug Delivery Ther* 2023;13(1): 183–194.
- Ji YB. Lee S. Ju HJ. Kim HE. Noh JH. Choi S. Park K. Lee HB. Kim MS. Preparation and evaluation of injectable microsphere formulation for longer sustained release of donepezil. *J Control Release* 2023;356: 43–58.
- Zhang R. Ahmed A. Yu B. Cong H. Shen Y. Preparation, application and development of poly(ionic liquid) microspheres. *J Molecular Liquids* 2022; 362: 119706.
- Zhang Y. Bao Y. Zhang W. Xiang R. Factors that affect Pickering emulsions stabilized by mesoporous hollow silica microspheres. *J Colloid and Interface Sci* 2023; 633: 1012–1021.
- van der Kooij RS. Steendam R. Frijlink HW. Hinrichs WLJ. An overview of the production methods for core-shell microspheres for parenteral controlled drug delivery. *Eur J Pharmaceut Biopharmaceut* 2022; 170: 24–42.
- Wang ZY. Zhang XW. Ding YW. Ren ZW. Wei DX. Natural biopolyester microspheres with diverse structures and surface topologies as micro-devices for biomedical applications. *Smart Materials Med* 2023; 4: 15–36.
- Ding H. Tan P. Fu S. Tian X. Zhang H. Ma X. Luo K. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems. *J Control Release* 2022; 348: 206-238.
- Li Q. Chang B. Dong H. Liu X. Functional microspheres for tissue regeneration. *Bioactive Materials* 2023; 25: 485-499.
- Yawalkar AN. Pawar MA. Vavia PR. Microspheres for targeted drug delivery- A review on recent applications. *J Drug Delivery Sci Technol* 2022; 75: 103659.
- Wu J. Sahoo JK. Li Y. Xu Q. Kaplan DL. Challenges in delivering therapeutic peptides and proteins: A silk-based solution. *J Control Release* 2022; 345: 176–189.