



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

مروری بر رویکردهای نانوتکنولوژی برای پیشگیری از اچ آی وی/ایدز

درمان و کنترل موفقیت آمیز بیماری اچ آی وی یکی از بزرگترین چالش های قرن 21 محسوب می شود. بیش از 33 میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به ایدز بوده و بیش از دو میلیون مورد آلوده به این ویروس گزارش شده است. این وضعیت مستلزم ایجاد راهبردهای کارآمد پیشگیری برای کنترل شیوع ایدز می باشد. به دلیل دسترسی اندک به واکسن های کارآمد ایدز، داروهای ضد رتروویروس (ویروسی که اطلاعات ژنتیکی آن در RNA نهفته است) و داروهای اسید نوکلئیک همانند siRNA برای پیشگیری از شیوع این ویروس کشف شده اند. برخی آزمایشات بالینی نشان داده اند که داروی های ضد رتروویروسی emtricitabine و tenofovir تا حدودی قادر به پیشگیری از بروز اچ آی وی می باشند با این حال پیشگیری کامل از شیوع این ویروس هنوز حاصل نشده است. نانوتکنولوژی یک عرصه جدید را در زمینه تشخیص، درمان و پیشگیری از بسیاری از بیماری ها باز کرده است. این مقاله مروری به بحث راجع به پتانسیل نانوحامل های مختلف نظیر دندریمرها، نانوذرات پلیمری، لیپوزوم ها، نانوحامل های لیپیدی، نانوبلورهای دارویی، نانوحامل های غیر آلی و نانوفیبرها در بهبود کارایی روش های مختلف پیشگیری از اچ آی وی می پردازد.

لغات کلیدی: اچ آی وی، نانوتکنولوژی، نانوذرات پلیمری، دندریمرها، پیشگیری، زایمان

تقریباً سه دهه پیش، ویروس نقص ایمنی (HIV) موجب بروز سندرم نقص ایمنی اکتسابی شد. از زمان کشف HIV عامل بیش از 25 میلیون نفر در جهان بوده است. در حال حاضر بیش از 33 میلیون نفر در جهان مبتلا به HIV می باشند. طی 5 سال گذشته بیش از دو میلیون نفر هر ساله به این ویروس مبتلا شده و تقریباً همین تعداد نفر به این دلیل فوت کرده اند. پیش بینی می شود که این سناریو در دهه آینده در آسیا تشدید شود. بنابراین، HIV یکی از مسائل لاینحل قرن 21 می باشد. HIV/AIDS موجب بروز آسیب های اجتماعی اقتصادی قابل توجهی در جهان شده است. با ظهور درمان فعالانه آنتی رتروویس، که از یک سری داروهای آنتی ویروسی بهره می برد، تاکنون پیشرفت های خوبی حاصل شده است. HAART عامل پیشرفت سریعی و مهم در کیفیت و امید به زندگی بوده است. با این حال، HAART دارای برخی معایب نیز ظهور سویه های ویروسی مقاوم، رژیم دوز غیر سالم (تجویز روزانه یک یا چند قرص)، اثرات جانبی خطرناک، و عدم توانایی ریشه کن کردن اچ ای وی می باشد. از این نظر، تلاش های قابل توجهی برای پیشگیری از ابتلا به اچ ای وی انجام شده اند.

ابتلا به ایدز از طریق تماس جنسی انجام می شود. از این رو، تلاش های اولیه در خصوص استفاده از موانع فیزیکی نظیر کاندوم و برخی اصلاحات رفتاری انجام شدند (ABC، خویشتنداری، وفاداری و تعهد، و استفاده صحیح از کاندوم). با این حال این روش ها هیچ گاه موفقیت آمیز نبوده اند. مطالعات به وضوح نشان دادند که وازکتومی مردان تا حد زیادی می تواند خطر ابتلا به اچ ای وی را کاهش دهد با این حال این رویکرد دارای محدودیت های خاص خود بوده و یک روش پیشگیری از اچ ای وی کنترل توسط زنان نمی باشد.

از این رو ارائه برخی رویکردها جهت پیشگیری از این ویروس لازم است. این مقاله مروری، به کاربردهای نانو تکنولوژی برای پیشگیری از اچ ای وی/ایدز تاکید دارد.

2. روش های پیشگیری از اچ ای وی

فرایند ایجاد روش های پیشگیرانه معمولاً مبتنی بر قابلیت دسترس همگانی برای پیشگیری از بیماری می باشد. طی چندین سال، روش های مختلفی ارائه شده و برای پیش گیری از بروز ایدز معرفی شده اند. خواص مطلوب یک روش ایده آل برای پیشگیری از ایدز در شکل 1 نشان داده شده است. به طور کلی، روش های پیشگیری از ابتلا به اچ ای وی را می توان به چهار مقوله واکسیناسیون، بازدارنده های ماکرومولکولی، داروهای آنتی رتروویروسی و درمان اسید نوکلئیک بنیان تقسیم کرد (شکل 2). مقالات مروری متعددی وجود دارند که مفصلاً این روش ها را تشریح کرده است. هدف ما در این مقاله ارائه مروری بر روش های پیشگیری از اچ ای وی می باشد.

تولید و توسعه واکسن یکی از برجسته ترین رهبردهای پیشگیری از طیف وسیعی از بیماری های عفونی ویروسی مطرح می باشد. با این حال تولید واکسن های ایمن و کارآمد در برابر اچ ای وی یکی از چالش های مهم بوده است. تنوع ژنتیکی قابل توجه و سرعت موتاسیون (جهش) بالای از مهم ترین موانع در برابر تولید واکسن اچ ای وی می باشند. به علاوه خصوصیات ساختاری گلیکوپروتین اچ ای وی نظیر حلقه های متغیر، پایانه های گلیکوزات و انعطاف پذیری بالا عامل انحطاط پاسخ ایمنی میزبان توسط ویروس می باشند. علی رغم کثرت این چالش ها، دانشمندان در حال کشف راهبردهای مختلف برای تولید یک واکسن

موثر می باشند. تاکنون تعداد محدودی از آزمایشات بالینی برای ارزیابی کارایی واکسن ها در پیشگیری از اچ ای وی انجام شده اند. لازم به ذکر است که سه تست بالینی نخست نتوانستند هیچ گونه اثر پیشگیری در برابر ابتلا به اچ ای وی را بروز دهند. RV144 نخستین آزمایشی بود که 31 درصد حفاظت در برابر ابتلا به ایدز را در فاز 3 نشان داد. اگرچه پیشرفت هایی حاصل شده است با این حال پیشگیری کامل با واکسن اچ ای وی هنوز دور از دسترس باقی مانده است.

2.2 بازدارنده های ماکرومولکولی

چندین ماکرومولکول آنیونی از ایجاد پیوند بین HIV-1 با سلول های CD4 از طریق فعل و انفعال با گلیکوپروتین ها جلوگیری می کنند. از این رو، پتانسیل آن ها به عنوان ابزارهای پیشگیری در بسیاری از تست های بالینی ارزیابی شده است. اگرچه بازدارنده های ماکرومولکولی در مدل های جانوری بسیار موفقیت آمیز عمل کرده اند، با این حال تست های بالینی در انسان هیچ گونه مقاومت و محافظت قابل توجهی در مقایسه با پلاسیبو (دارونماها) نشان نداده اند. در حقیقت برخی باز دارنده ها و مهار کننده ها نظیر سولفات سلولز افزایش خطر ابتلا به اچ ای وی را به دلیل تخریب و تعادل واژینال (مهبلی) را نشان دادند. در حال حاضر بازدارنده های ماکرومولکول با بنیان نانو تکنولوژیکی در آزمایشات بالینی در حال بررسی می باشند. در بخش بعد، جزییات مفصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

2.3 عوامل آنتی روتروویروسی

به دلیل عدم کفایت و کارایی واکسن ها و بازدارنده های ماکرومولکولی، در استفاده از داروهایی با فعالیت های آنتی ویروسی برای پیشگیری از اچ ای وی اتفاق نظر وجود دارد. پیش بینی می شود که حضور غلظت های کافی از داروهای آنتی ویروسی در محل به پیشگیری از ابتلا به ایدز کمک شایانی می کند. لازم به ذکر است که داروهایی که قبل از تلفیق اچ ای وی با DNA انسان عمل می کنند برای پیشگیری از HIV مفید می باشند. لذا داروهایی که روی ویروس اچ ای وی، الحاق آن، رونوشت معکوس اچ ای وی و اینتگرز آن اثر دارند برای پیشگیری از بروز اچ ای وی کشف شده اند. برای پیشگیری از اچ ای وی، عوامل ضد روتروویروسی به طور موضعی و تجویز می شوند. در حال حاضر بازدارنده های رونوشت معکوس نوکلئوتیدی با نوکلئوزیدی نیر تنوفیر و امتریستابین به طور گسترده ای برای پیشگیری از شیوع اچ ای وی در تست های بالینی مورد استفاده قرار گرفته اند. اگرچه نتایج این تست های بالینی مفید و ارزنده است، هیچ یک از این تست ها حفاظت کامل را نشان ندادند. در حقیقت برخی از تست ها به دلیل عدم کارایی متوقف شدند. همچنین چندین آزمون در حال ارزیابی پتانسیل بازدارنده رونوشت معکوس غیر نوکلئوتیدی نظیر داپیریوین و UC 781 (حلقه و ژل مهلبلی) می باشند. استفاده از ترکیب دارویی آنتی ویروسی یکی از رایج ترین راهبرد های درمان اچ ای وی برای افزایش کارایی و کاهش مقاومت و اثرات جانبی می باشد. در این خصوص، تست های بالینی با استفاده از ترکیب داروهای آنتی ویروسی (dapivirine and maraviroc) یکی از روش های پیشگیری از ابتلا به اچ ای وی مطرح بوده است.

4-2 اسید نوکلئیک درمانی (siRNA)

کشف مکانیسم تداخل RNA موسوم به RNAi یکی از انقلاب های عظیم در بسیاری از رشته ها از جمله پزشکی بوده است. RNAi از یک ساختار RNA برای القای تخریب mRNA در یک توالی خاص بهره می برد. RNAi با یک رشته مضاعف کوتاه RNA (به طول 21 تا 25 نوکلئوتید) یا یک RNA سنجاقی (shRNA) همراه است که همانند یک پیش ماده بیان می شود. از آن جا که siRNA می تواند به یک ژن ویژه دست پیدا کند که در غلظت های بسیار پایین موجب خاموشی ژن می شوند، با این حال به عنوان یک سری عوامل درمانی به دلیل طیف وسیعی از شاخص ها مورد استفاده قرار می گیرند. در طی چند سال گذشته، تلاش های قابل توجهی برای ایجاد ساختارهای RNAi برای پیشگیری از اچ ای وی با تجویز موضعی انجام شده اند. siRNA طیف وسیعی از ژن های کد شده HIV-1 را همانند tat, rev, pol, nef, gag, vif, env, vpr و LTR را دارا می باشد که پتانسیل بازدارندگی از ابتلا به اچ ای وی و یا مهار آن در سلول ها دارند. انتقال ویروس اچ ای وی با استفاده از گیرنده های سلولی مختلف از میزبان (CD4, CCR5, CXCR4) رخ می دهد. از این رو، بیان این گیرنده ها توسط siRNA ها پتانسیل پیشگیری از ابتلای بروز ویروس را نشان دادند. اگرچه RNAi درمانی پتانسیل پیشگیری از شیوع اچ ای وی را دارد، در رابطه با تجویز این موارد چندین چالش اصلی وجود دارد. آب گریزی بسیار شدید و با آنیونی siRNA یکی از موانع مهم در جذب سلولی می باشد. به علاوه، siRNA بایستی در سیتوپلاسم سلول ها به منظور خاموش شدن منتشر شوند. از این رو مکانیسم تجویز siRNA بایستی از تخریب و تجزیه لیزوزومی siRNA پیشگیری کند. همچنین siRNA ها به تخریب نوکلئاز در بدن حساس می باشند. همه این چالش ها موجب

ایجاد موانع در تجویز و استفاده موفق از siRNA می شوند. تا کنون، پیشگیری ایدز توسط siRNA تنها در جانوران مشاهده شده است.

شیوه های مختلف تجویز (موضعی، چشایی، درون ماهیچه ای، زیرپوستی، درون وریدی، مهلی و مقعدی) برای تجویز داروها برای پیشگیری از ایدز استفاده شده اند. فراورده های شیمیایی پیشگیرنده که توسط مقعد و یا مهبل تجویز می شوند موسوم به میکروب کش ها می باشند. اهمیت شیوه های و مسیر های تجویز بر کارایی این مواد مورد بحث قرار خواهد گرفت.

3. عوامل موثر بر کارایی روش ها و فراورده های پیشگیری

برای پیشگیری کارآمد، آگاهی از غلظت های کافی مواد پیشگیرنده در مکان های بالقوه ابتلا و آلودگی مهم است. خواص فیزیوشیمیایی مختلف نظیر انحلال پذیری آبی، تراوایی و مقدار p لگاریتمی دارای اثرات قابل توجهی بر توزیع موضعی و سیستماتیک داروها می باشند. بر طبق سیستم طبقه بندی داروهای زیستی، این عوامل و معرف ها به صورت کلاس 1 (انحلال پذیری بالا، تراوایی بالا)، کلاس 2 (انحلال پذیری پایین و تراوایی بالا) و کلاس 3 (انحلال پذیری بالا و تراوایی پایین) و کلاس 4 (انحلال پذیری پایین و تراوایی پایین) طبقه بندی می شوند. جدول 2 خواص فیزیوشیمیایی و طبقه بندی BCS داروهای آنتی رتروویروسی که برای پیشگیری در نظر گرفته می شوند را نشان می دهد. داروها و مواد پیشگیرنده نظیر واکسن ها و siRNA را بایستی به صورت داروهای کلاس 3 BCS مد نظر قرار داد.

Tenofovir به عنوان یک داروی پیشگیرنده ارزیابی شده است. Tenofovir یک داروی کلاس BCS 3 با انحلال پذیری بالا و تراوایی پایین می باشد. به منظور بهبود تراوایی Tenofovir، یک پیش دارو (tenofovir disoproxilfumarate) برای تجویز موضعی سنتز شده است. مطالعات حاکی از آن می باشند که پیش داروی Tenofovir موجب تولید دیفسفات Tenofovir با غلظت درون سلولی هزار برابر نسبت به خود Tenofovir می شود. به علاوه این پیش دارو دارای IC50 حدود 100 برابر کم تر از Tenofovir بوده که بیانگر اهمیت تراوایی می باشد. جالب این جاست که ژل Tenofovir مورد استفاده در تست های بالینی از بنیان Tenofovir به جای پیش داروی Tenofovir استفاده می کند. CAPRISA004 که با تجویز پیش و پس آمیزی 1٪ ژل Tenofovir مورد استفاده قرار می گیرد پوشش حفاظتی 39 درصدی در برابر HIV در زنان نشان دادند. با این حال تست

VOICE که تنها از ژل 1٪ Tenofovir بهره برد با شکست مواجه شد. یکی از دلایل این شکست تراوایی پایین Tenofovir بود.

جدول 1: جزییات تست های بالینی در حال انجام و تمام شده داروهای مختلف برای پیشگیری از اچ ای وی

احتمالا به دلیل تراوایی و نفوذ پذیری پایین، هنگام استعمال روزانه Tenofovir تولید غلظت کافی از دی فسفات Tenofovir در بافت های مختلف دستگاه تولید مثلی نمی کند. مطالعه اخیر نشان داد که کم تر از 5٪ Tenofovir به درون سلول HEC-1A واقع در غشا نفوذ کرد که مویید این فرضیه است. بنابراین راهبرد

هایی که بتوانند منجر به بهبود تراوایی و توزیع موضعی Tenofovir شوند بسیار مقرون به صرفه و مفید خواهند بود. در حال حاضر dapivirine (NNRTI) به عنوان یک میکروب کش در آزمایشات بالینی مورد ارزیابی و مطالعه قرار می گیرد. به دلیل تراوایی بالا و نیمه عمر درون سلولی زیاد، dapivirine دارای قابلیت بالایی است. با این حال dapivirine یک داروی آب گریز می باشد. برای انحلال dapivirine، مقادیر قابل توجهی از حلال ها نظیر گلیسرین و اتانول مورد نیاز است. مطالعات نشان دادند که استفاده از غلظت های بالای حلال می تواند موجب اسملاریته ژل شده و به تبع آن بر بافت پوششی مهبل اثر منفی گذاشته و منجر به حساسیت بالا به عفونت اچ ای وی شود. به علاوه dapivirine در محلول اسیدی به صورت لخته در می آید. برای مطالعه تشکیل لخته های dapivirine در محیط مهبل هیچ گونه مطالعه ای انجام نشده است. تولید بالای NNRTIs آب گریز نظیر اتراوریرین و ریلیویرین موجب ایجاد محدودیت هایی در استفاده به عنوان میکروب کش می شود. در محیط های آبی و محلول، UC 781 به صورت ناپایدار در می آید. همچنین UC 781 به نور حساس بوده و تحت اکسیداسیون کاتالیز فلزی قرار می گیرد. از این رو تشکیل پایدار میکروب کش هایی نظیر UC 781 یکی از وظایف مهم به شمار می رود. با این حال، مطالعه اخیر حاکی از آن است که تراوایی ralte-gravir i به شدت بستگی به اسیدیته دارد که به نوبه خود در استفاده از آن به عنوان میکروب کش اثر می گذارد. مطالعات متعدد نشان داده اند که داروهای شبیه tenofovir, maraviroc و raltegravir به عنوان سوبستراهایی برای انتقال دهنده ها دارویی به کار می روند. تا کنون، هیچ گونه مطالعات میدانی در خصوص بیان انتقال دهنده های دارویی روی سلول های مربوط به استفاده مهبل و موضعی میکروب کش ها انجام نشده است.

واکسن ها، پپتید ها و داروهای siRNA بنیان به طور پیوسته برای پیشگیری از HIV استفاده شده اند. با این حال این داروها دارای تراوایی بافتی ضعیفی به دلیل آب گریزی بالا و بار آنیونی می باشند. به علاوه، این داروها به ناپایداری شیمیایی و متابولیکی حساس می باشند. محیط اسیدی مهبلی و موکوز آن از موانع مهم در کارایی پپتید ها و واکسن ها محسوب می شوند. شناسایی راهبرد هایی که بتوانند به بهبود تراوایی، پایداری شیمیایی و متابولیکی و ایمنی واکسن ها کمک کنند بسیار حائز اهمیت می باشد.

اسمالریته بالای برخی ابزارها و حامل ها نظیر ژل از دیگر عواملی می باشد که از کارایی داروهای پیشگیرانه می کاهد. ژل Tenofovir مورد استفاده برای تست CAPRISA004 حاوی 20٪ گلیسرین بود. معمولا 2.25٪ گلیسرین برای رسیدن به اسمالریته مشابه با سیالات واژینال کافی است. ژل Tenofovir مورد استفاده در تست CAPRISA004 دارای 3111 میلی مول بر کیلوگرم اسمولاریته بود و مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که این موجب تخریب لایه های پوششی قطبی می شود. اخیرا، تست فاز 1 بازدارنده HIV-1 (فتالات استات سلولز) به دلیل تورم موکوزی ناشی از اسمالریته ژل متوقف شده است. به منظور اجتناب از تورم موکوزی و آسیب به بافت پوششی. واژینال، ژل های میکروب کش بایستی دارای اسمالریته کم تر از 1000 میلی مول بر کیلوگرم باشند. از این رو برای غلبه بر مسئله فوق اسمالریته بدون در نظر گرفتن کارایی میکروب کش ها بایستی راهبرد هایی اتخاذ شود.

جدول 2: خواص فیزیوشیمیایی و پارامترهای داروشناسی داروهای آنتی رتروویروسی انتخاب شده

4-نانو تکنولوژی برای پیشگیری از اچ ای وی

بر طبق موسسه فناوری نانو ملی، نانوتکنولوژی شامل مطالعه مواد و ساختارهای با اندازه 1 تا 100 نانومتر حداقل در یک بعد می باشد. با این حال، موادی با اندازه بیش از چند صد نانومتر تحت حیطه نانوفناوری قرار می گیرند. در عین حال، چندین محصول با بنیان نانوفناوری در عملیات بالینی مطالعه و ارزیابی می شوند. از دهه گذشته، تلاش هایی برای بهبود تشخیص، درمان و پیشگیری از اچ ای وی با کمک نانوفناوری صورت پذیرفته است. در طی چند سال گذشته، چندین مقاله مروری منتشر شده که عمدتاً تأکید بر کاربرد نانوفناوری برای بهبود اثر درمانی و هدف یابی داورهای انتی ویروسی دارند. در این مقاله بر کاربرد نانوفناوری در خصوص پیشگیری از ایدز تأکید داریم. تاکنون، انواع مختلف نانوحامل ها برای بهبود پیشگیری از اچ ای وی ایجاد شده اند. این نانوحامل ها دارای مزیت های متعددی می باشند که از طریق آن می توان بر مسائل و چالش های مختلف در استفاده از داروها غلبه کرد. انواع مختلف نانوساختارها برای پیش گیری از اچ ای وی در بخش ذیل بحث شده است.

5- ریزساختارهایی برای پیشگیری از اچ ای وی

5.1 دندریمرها

دندریمرها، گروهی از نانوساختارهای پلیمری چندمنظوره با خصوصیات ریخت شناسی و ساختاری منحصر به فرد می باشند. بر خلاف پلیمر های خطی، دندریمرها دارای ساختار سه بعدی درختی، شاخص پلی دیسپرسیته باریک و تعداد دقیق گروه های پایانه ای می باشند. جالب این که، احتمال سنتز دندریمرهایی با

خواص فیزیوشیمیایی مطلوب با دست ورزی ساختار هسته مرکزی، ساختار و تعداد واحد های انشعابی و ترکیب و تعداد گروه های عاملی وجود دارد.

به دلیل وجود گروه های عاملی سطحی متعدد، احتمال تبدیل چندین دارو و مولکول های لیگاند به یک دندریمر وجود دارد. دندریمرها دارای قابلیت کپسولی کردن داروهای آب گریز در حفره درونی خود می باشند. با این حال به دلیل محدودیت هایی در خصوص اندازه حفره، دارو های حاصله بعد از کپسول شدن تا حدودی کم تر تولید می شوند. دندریمرها با ترکیب صحیح و تعداد گروه های عاملی سطحی می توانند تشکیل کمپلکس هایی با سلول ها و گیرنده های ویروسی از طریق فعال و انفعالات چند ظرفیتی دهند که موجب مهار فزیون جوش ویروسی می شود. در حقیقت پتانسیل دندریمرها برای پیشگیری از عفونت ویروسی به 1996 بر میگردد. از این رو تاکنون دندریمرهای بر اساس بلوک های ساختاری متنوع نظیر پلی آمیدو آمین (PAMAM)، اسید های پلی آمین، ایمین پلی پروپیلین، پلی اترها و کربوزیلان ها ارزیابی شده اند.

5.11: دندریمرها به عنوان میکروب کش های موضعی

به دلیل عدم کارایی پلیمرهای سنتتیک و نیمه سنتتیک و طبیعی پلی انیونی در تست های بالینی، دندریمرها به طور فعالانه به عنوان میکروب کش های موضعی استفاده شده اند. تاکنون دندریمرها تنها جزء نانوفناوری می باشد که در پیشگیری از اچ ای وی مطلوب عنوان شده اند. مطالعات گسترده در خصوص بازدارنده های پلی انیونی خطی اساس طراحی دندریمرهای مناسب می باشند. اثبات شده است که اجزای انیونی بازدارنده

های پلی انیونی خطی از نفوذ ویروس به غشای سلولی توسط اتصال به گلیکوپروتین های ویروسی نظیر gp120 و gp41 جلوگیری می کنند. از این رو دندریمرهایی با گروه های عاملی در سطح آنیونی تا حد اکثر مقدار کشف و طراحی شده اند. اگرچه اکثریت بازدارنده های پلی انیونی خطی دارای گروه های سولفات می باشد، دندریمرهایی با دیگر گروه های آنیونی طراحی شده اند. دندریمرهایی که به صورت بازدارنده اچ ای وی مطرح می شوند به موارد ذیل طبقه بندی می شوند: 1- دندریمرهای کلاسیکی با گروه های آنیونی 2- دندریمرهایی با انتهای کربوهیدراتی (گلیکودندریمرها) و 3- دندریمرهای بر اساس اسکلت آلی-غیر آلی

5.1.1.1. دندریمرهای کلاسیکی با گروه های انیونی

دندریمرهایی با واحد های کلاسیکی منشعب نظیر پلی امید امین (PAMAM) و پلی لیزین، با گروه های آنیونی مختلف به طور گسترده ای توسط محققان برای شناسایی پارامترهای طراحی بهینه برای دندریمرهایی با ماکزیمم فعالیت آنتی ویروسی مطالعه شده اند. این مطالعات سیستماتیک منجر به تولید نخستین میکروب کش های موضعی موسوم به SPL7013 شد. SPL7013 یک نوع دندریمر پلی لیزین سنتز شده از آمید دو ظرفیتی بنزی درایلامین لیزین می باشد و دارای دیسولفانات-6، 3-نفتالین (کربوکسی متوکسی)-1 سدیم به عنوان گروه های عاملی آنیونی می باشد. طراحی فرایند و شیمی دقیق موجب حصول اطمینان از سنتز بزرگ مقیاس SPL7013 به عنوان مولکولی با وزن Da 16.581 در مقیاس بزرگ شد. مطالعات آزمایشگاهی مختلف نشان دادند که SPL7013 دارای طیف وسیعی از فعالیت آنتی ویروسی در برابر اچ ای وی در برابر ویروس های ایدز و HSV می باشد با این حال SPL7013 به سلول های Vero در غلظت

بالتر از 10000 میکروگرم بر لیتر سیتوتوکسیک نمی باشد. با توجه به همین، SPL7013 شاخص فعالیت انتخابی فوق العاده ای نشان داد. بر خلاف سولفات دکستران، و دیگر بازدارنده های پلی آنیونی خطی، SPL7013 محافظت بالایی در برابر سویه های HIV-1 (X4)-CXCR4 و CCR5 نشان داد. تلوات و همکاران اثبات کردند که SPL7013 دارای فعالیت ویروس کشی بالایی در برابر سویه های HIV-1 CXCR4 می باشند. SPL7013 با درصد وزنی 3 درصد به یک ژل کاربوپیل بافر فرموله شد. استعمال درون واژینالی VivaGel به میمون به طور کامل موجب ریشه کنی ویروس نقش ایمنی انسانی سیمیان شد. به علاوه VivaGel در این میمون ها بعد از استعمال مهبل و مقعدی ایمن باقی ماند.

VivaGel نخستین میکروب کش با بنیان نانوفناوری در آزمایشات بالینی بشری می باشد. طی آزمایش بالینی فاز 1، VivaGel ایمن بوده و در زنان بعد از استعمال یک روزه به مدت 7 روز سالم باقی ماندند. به علاوه هیچ گونه جذب سیستماتیک SPL7013 مشاهده نشد و این حاکی از حفظ و جذب خوب مهبل و عدم مسمومیت می باشد. یک فاز دیگر در آزمایش دارونمایی تصادفی برای ارزیابی ایمنی VivaGel در زنان جوان سالم بعد از استعمال دو بار در روز به مدت 14 روز انجام شد. زنانی که دارای VivaGel در بازوی خود بودند مقادیر بالای اثرات جانبی درجه 1 و 2 را در مقایسه با شاهد نشان دادند با این حال در هر دو بازو هیچ گونه اثرات جانبی جدی دیده نشد. پرایس و همکاران به ارزیابی کارایی آنتی ویروسی SPL7013 موجود در سیالات مهبل زنان درمان شده با VivaGel پرداختند. VivaGel فعالیت ضد HIV و HSV را به مدت حداقل 3 ساعت گزارش شد. این اولین شواهد بالینی کارایی VivaGel بوده و امکان تجویز VivaGel سه ساعت قبل از آمیزش وجود دارد. در آخرین فاز آزمایشی، موسیکی و همکاران به

ارزیابی اثر درمان VivaGel روی نشانگرهای زیستی موکوزی مختلف پرداختند. مشاهده شد که زنان درمان شده با VivaGel سطوح بالای از IFN-g, IL-2, IL-5, IL-6 و IL-10 بعد از تجویز 7 و 14 روزه نشان دادند. جالب این که گروه درمان شده با VivaGel جمعیت بالای را از سلول های

CD4/CCR5 و CD4/CD69, CD8/CD69 T نشان دادند. با این حال همه این تغییرات بعد از 7 روز عدم استفاده از VivaGel از بین رفتند. از این رو تغییرات مشاهده شده پس از درمان VivaGel برگشت پذیر بود. با این حال، این آزمایش نشان داد که سیتوتوکسیتی VivaGel بایستی پیوسته پایش شود.

5.1.1.2 سیکلودندریمر. کربوهیدرات ها از بخش جداناپذیر چندین فرایند بیولوژیکی پیچیده نظیر تمایز سلولی، متاستازیس و عفونت می باشند. گیرنده های کربوهیدرات در طیف وسیعی از سلول های ایمنی نظیر ماکروفاژ ها علاوه بر سلول های پوششی نظیر سلول های پوششی مهبلی بیان می شوند. گیرنده های کربوهیدرات نظیر گیرنده های لکتین نوع C روی سلول های آنتی ژن (سلول های دندریتی) و گیرنده های مانوز روی سلول های پوششی مهبلی و اسپرم های انسانی نقش مهمی در ابتلا به اچ ای وی دارند. گلیکوزفینگولپید های سطح سلولی نظیر گالاتکتوسیلرانیید به عنوان گیرنده HIV gp120 عمل می کنند. از سوی دیگر، تعدادی از پلی ساکارید های سولفات خطی توانایی مهار اچ ای وی را نشان داده اند. از این نظر این فرضیه ارائه شد که استفاده از کربوهیدرات های چند ظرفیتی یا کربوهیدرات های سولفاتی برای مهار و توقف ویروس اچ ای وی مفید می باشد. تبرنی و همکاران اثبات کردند که پلیمرهای دندریتی می توانند مانع از فعل و انفعالات بازدارندگی بین gp120 و DC-SIGN شوند.

کنسینگر و همکاران به طراحی گلیکودندریمرهای پلی پروپیلن امین پرداخته و قابلیت آن ها برای پیش گیری از ابتلا به اچ ای وی را ارزیابی کردند. مشاهده شد که دندریمرهایی با قطب گالاکتوز سولفات در مقایسه با دندریمرهای گالاکتوز فعال تر بودند. در حقیقت تولید گالاکتوز سولفات با 5 دندریمر دارای قدرت محافظتی بیشتری نسبت به سولفات دکستران پلی ساکارید بودند. این نشان دهنده پتانسیل گلیکودندریمرهاست. در یک سری از مطالعات، هان و همکاران پتانسیل انواع مختلف دندریمرهای پلی لیزین سلوبیوز سولفات را در پیشگیری از ویروس ایدز ارزیابی کردند. تولید دندریمرهای پلی لیزین 3 G-3 مقاومت معادل NTR1 و dd (2-3 دیدیکسی تیدین) نشان دادند. همین گروه به ارزیابی اثر اشتقاق لیزین با استیرالامید روی اثر آنتی ویروسی دندریمرهای سلوبیوز

پرداختند. از این رو، اشتقاق اسید چرب برای افزایش مهار ویروس مفید نبود. کلایتون و همکاران تولید دندریمرهای PAMAM اسید سیالیک سولفات و اسید سیالیک طبیعی در مقایسه با سولفات دکستران کردند. شنگرتند و همکاران دندریمرهایی G-5 PPI را با انتهای 3-سیلالاکتوز یا گلبتریوز ایجاد کردند. بسته به نوع قند، سلول و ویروس، مقدار IC50 دندریمرها بین 0.1 تا 15 میکروگرم بر میلی لیتر متغیر بود. ساتیم و همکاران عنوان کردند که دندریمرهای نوع بالترون چهار ظرفیتی با دکسترون 12 می تواند از ابتلای لمفوست توسط سویه های ویروسی CXCR4-(X4) HIV-1 در غلظت های 50 میکرو مول جلوگیری کند. به علاوه دندریمرها هیچ گونه علائم سمیت را در غلظت های 4 برابر بیشتر را نشان ندادند. همچنین محققان نشان دادند که پیش تیمار سلول ها با دندرون 12 به مدت 30 دقیقه تا 2 ساعت، دندرون 12 به طور موفقیت آمیزی موجب پیشگیری از عفونت بافتی توسط ویروس های مختلف R5 و X4 شد.

دندریمرهای مانوز و لاکتوز بر اساس اسید گالیک از نظر توانایی مهار دیمرسزاسیون پروتین HIV-1 ارزیابی شدند. متأسفانه هیچ یک از گلیکودندریمر موجب مهار دیمریزاسیون پروتین شد در حالی که دندریمرهای اسید گالیک سدیم اسید بنزیک موجب مهار قابل توجه دیمریزاسیون پروتین شد. از مطالعات متعدد انجام شده روی گلیکودندریمرها می توان استنباط کرد که فعالیت آنتی ویروسی به ماهیت گروه های کربوهیدرات بستگی دارد. تاثیر نوع و واحد ها روی فعالیت گلیکودندریمر هنوز بررسی نشده است.

5.1.13 دندریمرهای با بنیان اسکلت آلی و غیر آلی

در سال های اخیر، دندریمرهای با بنیان ترکیبات الی و غیر آلی نظیر فسفر و سیلیسیم به عنوان مهارکننده های اچ ای وی طراحی شده اند. بلانزت و همکاران به ارزیابی پتانسیل ضد اچ ای وی دندریمرهای فسفر بر اساس hexachlorocyclotriphosphazene و thio-phosphoryl trichloride در برخی مطالعات روی آوردند.

دندریمرهای فسفری با اسید سینامیک با اسید فسفونیک تهیه شده اند. این دندریمرهای انیونی با آمینولاکتیتول گالاکتوزیل سرایمد کاتیونی واکنش داده و تولید دندریمرهای کاتانیونی کردند. فعالیت ضد اچ ای وی این دندریمرها ارزیابی شد. جالب این که همه دندریمرها توانایی پیشگیری از ابتلا به اچ ای وی را در غلظت های نانو و میکرو نشان دادند. با این حال همه دندریمرها شاخص انتخابی پائینی را داشتند. از این رو، این سری دندریمرها برای توسعه و تولید خوب نامناسب ارزیابی شدند. همین گروه تولید یک سری دندریمرهای پلی فسفوریلازدون با زنجیره های الکیل کردند. همچنین این دندریمرها هیچ گونه

سیتتوکستی با غلظت بیش از 10 میکرومتر نشان ندادند و این در حالی است که IC50 در برابر اچ ای وی در طیف و دامنه نانو بود. این مطالعه به وضوح تاثیرات ساختار دندریمر و گروه های الکیل را روی فعالیت آنتی ویروسی دندریمرها را نشان داد. مانوز و فرناندز و همکاران به طراحی یک سری دندریمرهای حاوی کربوزیلان سیلیسیم-کربن یا کربوکسیلاکسن سیلیسیم-اکسیژن و گروه های عاملی آنیونی و کاتیونی پرداختند. اخیراً، همین گروه دومین نوع از دندریمرها با سولفانات آنیونی را طراحی کرده و توانایی آن ها را برای مهار اچ ای وی ارزیابی کردند. دندریمرها برای سلول های پوششی سمی نبوده و PBMC در غلظت های متغیر از 20 تا 100 میکرومول وجود دارند. همچنین دندریمرهای کربوزیلان از انتقال HIV توسط تک لایه های پوششی جلوگیری کردند. دندریمرهای کربوزیلان بعد از 2 هفته استعمال درون مهبلی برای خرگوش ها ایمن بودند. از این رو دندریمرهای با بنیان آلی و غیر آلی دارای پتانسیل میکروب کشی بودند. با این حال هیچ گونه مطالعه ای برای اثبات ایمنی آن ها در تجویزات مزمن وجود نداشته است.

5.1.2 دندریمرها به عنوان حامل

تعداد اندکی از مطالعات در منابع گزارش شده اند که به کشف پتانسیل دندریمرها به عنوان حامل یا ناقل داروهای آنتی ویروسی پرداخته اند. جین و همکاران دندریمرهای پلی پروپیلن امین را با پیوند های لیگاند تولید کردند. داروهای آنتی روتروویروسی نظیر افویرنز و لامیوودین در دندریمرها گنجانده شده و کارایی و ایمنی این نانوحامل های دندریتی ارزیابی شد. دندریمرهای PPI با لیگاند ها دارای فعالیت آنتی ویروسی بوده و دارای سیتوکستی اندکی در مقایسه با دندریمرهای بدون PPI بودند.

مانوز و فرناندز و همکاران پتانسیل دندریمرهای کاربوزیلان کاتیونی محلول در آب برای انتقال siRNA به PBMC و سلول های لمفوسیت SUPT1 را ارزیابی کردند. دندریمرهای کربوزیلان از تخریب RNase و siRNA پیشگیری کردند و کمپلکس های si RNA برای سلول های بیش از 30 میکروگرم بر میلی لیتر غیر سمی بودند. دندریمرها به طور موفقیت آمیزی از بروز اچ ای وی جلوگیری کردند. استعمال واژنی هیدروژل های دندریمری در خوک های گینه ای نشان داد که هیدروژل ها در حفره واژنی به مدت حداقل 72 ساعت باقی مانده و هیچ گونه تغییری در اسیدیته مهبل ایجاد نکرد. لذا هیدروژل های دندریمری می توانند برای انتقال داروهای آنتی ویروسی حلال در آب نظیر tenofovir و emtricitabine به واژن مورد استفاده قرار گیرند. به طور خلاصه، دندریمرها به طور موفقیت آمیزی به عنوان حامل برای عوامل آنتی ویروسی مورد استفاده قرار گیرند.

5.2 نانوذرات پلی مری

نانوذرات پلیمری ذرات کلوییدی جامد متشکل از مواد ماکرومولکولی با منشا طبیعی و سنتتیک بوده و دارای اندازه بین 10 تا 1000 نانومتر میباشند. با استفاده از روش های مختلف، عوامل درمانی را می توان انحلال، کپسوله و به نانوذرات پلیمری الحاق کرد. طی چندین سال گذشته روش های مختلفی برای مهندسی نانوذرات پلیمری که قادر به حمل داروهای آب گریز و آب دوست می باشند علاوه بر مولکول های زیستی نظیر پروتین ها و siRNA ایجاد شده اند. یک سری از پلیمرهای تجزیه پذیر طبیعی و سنتتیک علاوه بر پلیمرهای غیر تجزیه پذیر برای ساخت نانوذرات پلیمری استفاده شده اند. با این حال پلیمرهای سنتتیک نظیر پلی-لاکتیک-کو- گلیکولیک اسید، پلی کاپرولاکتون، پلی الکیل سیانوکريلات، پلی متیل متاکریلات و و

پلی مرهای طبیعی نظیر چیتوزان به فراوانی برای ساخت نانوذرات پلیمری مورد استفاده قرار گرفته اند. اگرچه مطالعات و گزارشاتی در خصوص استفاده از داروهای آنتی ویروسی وجود دارند، ما به بحث راجع به پیشگیری از اچ ای وی خواهیم پرداخت. همچنین برخی گزارشات در خصوص پتانسیل نانوذرات پلیمری برای پیشگیری از HSV را در اختیار می گذاریم زیرا آن ها در استفاده موضعی از میکروپ کاش ها با استفاده از نانوذرات پلیمری، مباحث مفیدی را ارائه می دهند.

5.2.1 نانوذرات پلیمری برای استفاده موضعی داروهای آنتی رتروویروسی و siRNA برای پیشگیری از اچ ای وی

ای وی

اخیرا نانوذرات پلیمری توجه زیادی را برای حمل میکروپ کاش ها بعد از مطالعات هام و همکاران و دو و همکاران در 2009 به خود جلب کرده اند. تاکنون بسیاری از مطالعاتی که بر پیشگیری از اچ ای وی تاکید داشته اند، از نانوذرات PLGA برای حمل میکروپ کاش ها بهره برده اند. PLGA یک پلیمر تجزیه پذیر زیستی ساخت امریکا بوده و برای حمل داروها از همه مسیر های تجویزی قابل قبول عنوان شده است. نانوذرات PLGA از حمله لیزوزومی در امان مانده و محتوی دارو را به سیتوپلاسم می رسانند. این بعد از اهمیت بالایی برای روش درمانی RNAi و رساندن دارو به محل آسیب دیده برخوردار است. در این رابطه نانوذرات PLGA پتانسیل بالایی در پیشگیری بلند مدت از اچ ای وی دارند. هام و همکاران نانوذرات PLGA حاوی PSC-RANTES را مهندسی کردند که یک CCR5 بازدارنده می باشد. کپسوله کردن PSC-RANTES در نانوذرات PLGA تاثیر بر فعالیت آنتی ویروسی در مقایسه با محلول PSC-RANTES نداشت. کاربرد موضعی PSC-RANTES از نانوذرات می تواند ناشی از جذب سلولی بالای نانوذرات

علاوه بر حفاظت از PSC-RANTES در برابر تجزیه آنزیمی و اسیدی در محیط سلولی باشد. سالزمن و همکاران مطالعات متعددی در خصوص استفاده مهبلی نانوذرات PLGA حاوی کمپلکس اسپرمیدین-siRNA انجام دادند. مطالعات آزمایشگاهی قابلیت نانوذرات PLGA را برای خاموش کردن ژن ها در سلول در موش های بیان کننده eGFP در دستگاه تولید مثلی آن ها گزارش کرده اند. جالب این که استعمال یکبار درون واژنی siRNA حاوی نانوذرات PLGA موجب خاموش شدن eGFP در کل دستگاه تولید مثلی به مدت 14 روز شد. نانوذرات PLGA-siRNA به طور عمیقی به بافت های پوششی نفوذ کرده و دوام طولانی نسبت به sirna-lipoplexe نشان دادند. در دومین مطالعه محققان به ارزیابی انواع مختلف نانوذرات فلورسنت دستگاه تولید مثلی موش ماده بعد از تجویز یکبار درون مهبلی پرداختند. مشاهده شد که خصوصیات سطحی نانوذرات PLGA توزیع و دوام درون مهبلی را کنترل کردند. نانوذرات PLGA بدون هیچ گونه تغییرات سطحی و و نیز نانوذرات PLGA دارای آویدین در سطح آن ها دوام اندکی را در دستگاه تولید مثلی در مقایسه با نانوذرات PLGA دارای زنجیره های PEG روی سطح خود نشان دادند. این مطالعه به وضوح لزوم PEG لاسیون سطحی نانوذرات PLGA برای کاربرد درون مهبلی بهینه نشان داد. نانوذرات PLGA دارای پوشش PEG از مواد مهبلی تا 24 ساعت بعد ریکاوری شدند. با این حال این مطالعه به مدت کم تر از یک روز برای مطالعه سرانجام نانوذرات PLGA انجام شد. همین گروه مطالعاتی تولید نانوذرات PLGA حاوی siRNA کرده اند که ژن های عامل ابتلا به HSV-2 را هدف یابی می کنند. محققان مطالعات میدانی و آزمایشگاهی در خصوص کارایی siRNA حاوی نانوذرات PLGA و siRNA-lipoplexes. پرداختند. نانوذرات PLGA حاوی siRNA خاموشی ژن بسیار بالایی در مقایسه با siRNA-

lipoplexes نشان دادند. نانوذرات PLGA و لیپوپلکس های حاوی siRNA به صورت درون مهبلی به موش ها قبل و بعد از شیوع بیماری کشنده HSV-2 به مدت 28 روز تجویز شدند. جالب این که موش های درمان شده با نانوذرات PLGA بقای بالایی در مقایسه با لیپوپلکس نشان دادند. به علاوه مطالعات هیستوپاتولوژیکی نشان دادند که کاربرد siRNA-lipoplexes موجب انباشت نوتروفیل های پلی مورفو هسته ای در موکوز مهبلی شده و و این در حالی است که هیچ گونه التهاب و آسیب پوششی بعد از تجویز نانوذرات PLGA-siRNA مشاهده نشد. خاموشی ژن های هدف توسط نانوذرات 7 روز بعد از درمان تایید شد. این مطالعه حاکی از آن می باشد که نانوسیستم های حاوی siRNA قادر به افزایش بقای موش های الوده به HSV به مدت 29 روز می باشند. مطالعه به وضوح حاکی از توانایی نانوذرات PLGA به عنوان حامل طیف وسیعی از میکروب کشها می باشد.

هانز و همکاران اخیرا به ارزیابی acyclovir حاوی نانوذرات PLGA برای پیشگیری از ابتلا به HSV پرداختند. این محققان acyclovir حاوی نانوذرات PLGA با قابلیت نفوذ به درون موکوز مهبلی را مهندسی کردند. دانشمندان نشان دادند که پوشش دهی ساده نانوذرات PLGA با F127 پلورنیک موجب افزایش سرعت نفوذ ذرات PLGA می شود. جالب این که مقدار قابل توجه از نانوذرات PLGA نفوذی به درون موکوز در دستکاه تولید مثلی موش ماده در مقایسه با انواع قدیمی بقای بیشتری نشان دادند. به علاوه نانوذرات PLGA موجب برخی رویداد های التهاب حاد نظیر نانزینول-9 بعد از تجویز کردند و این در حالی است که نانوذرات نفوذی به غشای موکوزی چنین رویداد هایی نشان ندادند. تجویز درون واژنی نانوذرات نفوذی موکوز موجب حفاظت 53٪ موش ها در مقایسه با محلول acyclovir شد. به علاوه تجویز

acyclovir حاوی غلظت ده برابر نسبت به نانوذرات acyclovir موجب حفاظت 30 درصدی شد. این به

وضوح حاکی از توانایی و قابلیت نانوذرات نفوذی به غشا در استعمال مهبل می باشند.

یان و همکاران بر نانوذرات پلیمری برای استعمال tenofovir تاکید کردند. با توجه به موفقیت اندک

تست VOICE، ایجا یک حامل خوب برای انتقال tenofovir ضروری به نظر می رسد. یان و همکاران ایجاد

نانوذرات PLGA حساس به اسیدیته علاوه بر نانوذرات چیتوزان چسبنده به موکوز برای استعمال مهبل

tenofovir کردند. tenofovir بار گذاری شده در نانوذرات PLGA با ترکیب نسبت های مختلف

PLGA با پلیمر حساس به اسیدیته Eudragit S100 که در اسیدیته 7.4 انحلال می یابد تهیه شد. نانوذرات

های تولید شده دارای دوام خوبی در سلول های پوششی مهبل و Lactobacillus بودند. در حضور

Eudragit S100، NP موجب انتشار داور در مایع شبیه سازی شده مهبل شده و در مایع منی مردان این

مقدار به وضوح بسیار بیشتر بود. شکل tenofovir به طور معناداری بر آزاد شدن دارو اثر گذاشت. اگرچه

این ذرات نانو موجب انتشار مقدار زیادی دارو در اسیدیته 7.6 شدند، انتشار داروها به مدت 24 ساعت به

دلیل حضور PLGA به تعویف افتاد. نانوذرات S100-PLGA جذب 50 درصدی سلول های پوششی مهبل

راطی دوره 24 ساعته نشان دادند. نانوذرات چیتوزان حاوی Tenofovir از نظر انتشار دارو، سیتوتوکسیتی و

چسبندگی غشایی ارزیابی شدند. اندازه نانوذرات چیتوزان اثر قابل توجهی بر کارایی کپسوله شدن و سرعت

انتشار Tenofovir داشت. نانوذرات چیتوزان با اندازه بزرگ تر دارای کارایی کپسوله شدن بالایی بوده و

سرعت آزاد سازی کم تری نشان دادند. ماهیت چسبندگی به موکوز این نانوذرات ها با استفاده از مایع

موکوزی پروسین تایید شد. شواهد اخیر حاکی از آن می باشد که نانوذرات بایستی دارای توانایی نفوذ به

موکوز جهت رسیدن به سلول های پوششی مهلبی باشند. اگرچه چیتوزان یک پلیمر چسبنده به موکوز می باشد، به دلیل وجود گروه های آمینی موجب القای بار مثبت به نانوذرات می شود. نشان داده شده است که نانوذرات با بار مثبت می توانند به درون موکوز نفوذ کنند. از این رو این که آیا نانوذرات چیتوزان دارای خواص نفوذ به موکوز می باشند یا نه هنوز به طور قطع اثبات نشده است.

بلتی و همکاران تولید نانوذرات هیبرید حاوی چیتوزان و PLGA کردند. نانوذرات توسط روش امولسیون چندگانه تهیه شده و چیتوزان به فاز درونی امولسیون افزوده شد. حضور چیتوزان به افزایش کارایی کپسوله شدن Tenofovir در نانوذرات در مقایسه با نانوذرات بدون چیتوزان کمک کرد. اگرچه نانوذرات در محیط دارای اسیدیته 7.4 موجب پایداری انتشار Tenofovir شدند با این حال این انتشار بیش از 9 ساعت مطالعه نشد. اگرچه راهبرد استعمال Tenofovir تضمین شده است با این حال آب گریزی Tenofovir در فرایند کپسوله کردن نانو ایجاد مشکلات جدی می کند. هیچ یک از مطالعات انجام شده روی نانوذرات پلیمری قادر به دستیابی به کارایی بیش از 40 درصد نبوده اند.

دسنور و همکاران تولید نانوذرات پلی کاپرولاکتون حاوی داپی ویرین که یک NNRT1 موسوم به میکروب کش است کردند. نانوذرات PCL با بارهای آنیونی، کاتیونی و خنثی ایجاد شدند. مشاهده شد که نانوذرات کاتیونی دارای جذب سلولی بالایی بودند با این حال آن ها بیشتر سیتوتوکسیک بودند. Poloxamer 338 حاوی نانوذرات PCL به خوبی در سلول دوام آوردند. نانوذرات PLC موجب استعمال موفق داپیریون در مقایسه با مایع آن در بیشتر سلول ها شد. با این حال هیچ گونه اختلاف محسوسی در مقادیر IC50 گزارش نشده است. به علاوه هیچ تلاشی برای تست غلظت های درون سلولی بعد از 8 ساعت انجام

نشده. یو و همکاران تولید نانوذرات Eudragit S100 به دلیل ماهیت حساس به اسیدیته آن ها کردند. نانوذرات Eudragit S100 برای سلول های پوششی مهبلی حتی در غلظت های بالا غیر سمی بود. به دلیل رفتار حساس به اسیدیته، نانوذرات در اسیدیته مهبلی انتشار دارویی اندکی را نشان دادند در حالی که انتشار سریع در اسیدیته فیزیولوژیک مشاهده شد. نانوذرات به فراوانی توسط سلول های پوششی جذب شدند. از این رو نانوذرات Eudragit S100 به عنوان حامل های داروهای مختلف استفاده شدند.

استفاده از ترکیب داروهای انتی ویروسی در زمینه پیشگیری از اچ ای وی برای افزایش موفقیت در درمان و نیز برطرف کردن برخی مقاومت ها توجه ویژه ای را به خود جلب کرده است. قبلا گفته شد که امکان تولید نانوذرات PLGA حاوی ترکیبی از سه داروی انتی ویروسی efavirenz و lopinavir, ritonavir وجود دارد. به علاوه این نانوذرات ترکیبی موجب انتشار پایدار دارو ها هم در محیط زنده و هم از مایشگاه شدند. با این حال به منظور پیشگیری، تولید فرمولاسیون هایی که قبل از ادغام HIV به DNA میزبان عمل کنند مهم است. از این رو ما مطالعات را بر روی تولید نانوذرات PLGA حاوی مواد انتی ویروسی متمرکز کردیم. تاکنون، هیچ گونه گزارشی در استفاده از بازدارنده های اینتگراز HIV برای پیشگیری ابتلای مقاربتی به اچ ای وی وجود نداشته است. Raltegravir RA تنها بازدارنده اینتگراز HIV-1 است که توسط US FDA به تایید رسیده است. اخیرا دو گزارش به تشریح پتانسیل RAL در پیشگیری موضعی پرداخته اند. به علاوه کو و همکاران نشان دادند که سلول های HeLa-T4 پیش تیمار شده با RAL و سلول های اولیه انسانی می توانند به اچ ای وی-1 حتی بدون RAL از محیط کشت بافت مقاوم باشند. از این رو RAL دارای پتانسیل پیشگیری موضعی از بروز اچ ای وی می باشد. هدف ما ایجاد نانوذرات حاوی ترکیبی از RAL و NNRT1

می باشد. اگرچه نگرانی هایی در استفاده از efavirenz به عنوان میکرو ب کش به دلیل مشکلات مقاومتی وجود داشته است، ما از مدل NNRT1 به عنوان معیار استفاده کردیم. نانوذرات PLGA حاوی ترکیبی از efavirenz و raltegravir می باشند که توسط روش های تبخیر حلال-امولسیون ایجاد می شوند. به علاوه نانوذرات با استفاده از Pluronic F127 به عنوان تثبیت کننده ایجاد شدند که دارای خاصیت نفوذ به موکوزی بوده و آن را به نانوذرات القا میکند. مشاهده شد که RAL و EFV کارایی کپسولاسیون بالایی را به دلیل اختلاف در خواص فیزیوشیمیایی نشان دادند. RAL-EFV-NPs حاوی سیتوتوکسیتی پایینی در مقایسه با محلول EFV+RAL در غلظت یکسان بودند. از این رو نانوذرات PLGA می توانند موجب بهبود شاخص انتخابی داروهای آنتی ویروسی شوند. RAL-EFV-NPs هیچ گونه علائم سمیت را در سلول های Hel در یک دوره 14 روزه نشان ندادند. قابلیت RAL-EFV-NPs در پیشگیری در محیط آزمایشگاهی با استفاده از سلول های شاخص ZM-biHIV i ارزیابی شد. سلول ها به مدت 1 روز توسط RAL-EFV-NPs پیش تیمار شده و بعد از حذف کامل این تیمارها توسط اچ ای وی الوده شدند. RAL-EFV-NP دارای مقدار EC90 اندکی در مقایسه با محلول EFV+RAL بودند. غلظت های دروم سلولی RAL و EFV در سلول های پیش تیمار شده با RAL-EFV-NP بیش از 14 روز مشاهده شدند. تولید برخی ابزارهای مناسب برای استعمال و حمل نانوذرات PLGA مهم می باشد. متأسفانه، هیچ یک از گزارشات به توصیف استعمال واژینال نانوذرات پلیمری نپرداخته اند. عوامل و معرف های ژل کننده بر اندازه، و پایداری کلوییدی نانوحامل ها اثر می گذارند. به جای ایجاد یک ژل کلاسیک، هدف اصلی ما تولید ژل حساس به گرما حاوی RAL-EFV-NP است. ژل های حساس به گرما (ترجمه صفحات آخر این مقاله موجود نمیباشد).

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی