

شبکه‌های عصبی مصنوعی برای مدل‌سازی خواص نانوذرات پلیمری بر پایه پلی لاکتیک - کو - گلایکولیک اسید برای دارورسانی

سارا میهن دوست

گروه مهندسی برق، دانشکده فناوری‌های صنعتی، دانشگاه صنعتی اورمیه، اورمیه، ایران

سیما رضوان طلب⁺*

گروه مهندسی شیمی، دانشکده انرژی‌های تجدیدپذیر، دانشگاه صنعتی اورمیه، اورمیه، ایران

چکیده: برای تعیین ارتباط پیچیده بین خواص مختلف پلیمر و نیز عوامل روش تهیه نانوذرات مبتنی بر پلیمر پلی لاکتیک - کو - گلایکولیک اسید (PLGA) در عملکرد آنها به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی در مطالعه حاضر از شبکه‌های عصبی مصنوعی استفاده شده است. اثر خواص ورودی بر مولفه‌های مختلف عملکردی شامل اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن دارو، و درصد بارگذاری دارو بررسی شده است. بیش از ۱۸۰ داده برای تحقیق حاضر به روش استخراج اطلاعات از مقالات مرتبط گردآوری شد. عوامل مؤثر به دودسته اصلی: خواص ذاتی پلیمرها و مقادیر قابل تنظیم روش تهیه تقسیم‌بندی شده و اثر هر دسته به تنهایی، ترکیب دودسته موردنظر با عنوان دسته سوم، و در انتها با افزودن مولفه‌های هدف به‌عنوان دسته چهارم بررسی شد. دسته چهارم برای پیش‌بینی اندازه نانوذرات (ضریب تعیین برابر با ۰/۹۳) دقت بهتری داشته، در صورتی که درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو به ترتیب با عوامل فرایندی (ضریب تعیین ۰/۹۶) و خواص ذاتی پلیمرها (ضریب تعیین ۰/۹۲) پیش‌بینی بهتری را ارائه می‌کنند. آنالیز حساسیت برای تشخیص اصلی‌ترین مشخصه‌های مؤثر در هر یک از متغیرهای هدف نشان داد که وجود پلیمر پلی اتیلن گلایکول (PEG) در ترکیب پلیمری، اندازه نانوذرات، و روش تهیه نانوذرات به ترتیب اصلی‌ترین عوامل مؤثر در اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن دارو و درصد بارگذاری دارو در می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: پلی لاکتیک - کو - گلایکولیک اسید، دارورسانی، شبکه‌های عصبی مصنوعی، پلیمر

KEYWORDS: PLGA; Drug delivery; Neural networks; Polymer;

مقدمه

دارورسانی برپایه پلیمرها تهیه می‌شوند که با بهبود خواص و سطوح آنها می‌توانند انواع داروهای آبدوست یا آبگریز به بدن برسانند [۲]. در این راستا پلیمرهای مختلفی برای پوشش دهی و بارگذاری داروها

سامانه‌های دارورسانی برای تزریق یا رساندن مقدار بهینه عوامل درمانی و پزشکی طراحی می‌شوند، تا بتوانند بیماری را درمان کنند یا آن را تسکین ببخشند [۱]. امروزه بخش عظیمی از این سامانه‌های

+E-mail: s.rezvantalab@uut.ac.ir

* عهده‌دار مکاتبات

بدون پکلیتکسل بزرگتر می‌شود. بارگذاری، رهائش دارو و وزن مولکولی نیز با اندازه فرمول نانوذرات حاصل ارتباط دارد. اینها عوامل حیاتی برای عملکرد درمانی نانوذرات PLGA هستند. علیرغم پتانسیل بارگذاری داروی بیشتر در فرمولاسیون‌های با اندازه بزرگتر، دستیابی به محدوده اندازه نانو اساساً برای توانایی نانوذرات در غلبه بر موانع زیستی و رسیدن به محل بیماری مهم است. از این رو، این ویژگی‌های پلیمری، و همچنین اندازه آنها، برای تنظیم آبگریزی، اثربخشی بارگذاری دارو، و مشخصات داروشناسی فرمولاسیون PLGA مهم هستند. پژوهشگران در تلاش برای یافتن روش‌های جدید و متفاوتی برای آماده‌سازی و اصلاح نانوذرات هستند تا کنترل دقیقی بر اندازه PLGA، رهائش دارو و سایر ویژگی‌ها به دست آورند. با این حال، وابستگی بین خواص فیزیکی و شیمیایی نانوذرات PLGA، و روش‌های درمانی هدفمند در درمان سرطان بسیار پیچیده است. تغییر در یک خاصیت منجر به تغییر بقیه عوامل می‌شود [۱۷]. ویژگی‌های پلیمرها و ویژگی‌های نانوذرات می‌تواند بر انتخاب روش دارورسانی و یا بالعکس تأثیر بگذارد.

به دلیل پیچیدگی زیاد روابط بین عوامل موثر بر اندازه نانوذرات و مقدار بارگذاری دارو برای طراحی سیستم‌های دارورسانی الگوریتم‌های مرسوم وجود ندارد. بهینه‌سازی و تعیین عوامل موثر بر عملکرد نانوذرات باید با روش‌های مدرن و مبتنی بر روابط غیرخطی بین اجزا انجام شود [۱۸]. امروزه روش‌های هوش مصنوعی مانند یادگیری ماشین [۱۹]، و یادگیری عمیق [۲۰] برای بهینه‌سازی در حوزه وسیعی از تکنولوژی و صنعت نظیر تصفیه آب و پساب [۲۱]، داروسازی [۲۲]، پزشکی [۲۳]، صنایع شیمیایی [۲۴] و غیره کاربرد دارند. برای نمونه اخیراً در یک مطالعه جذب دی‌اکسیدکربن با شش نانو سیال مختلف حاوی نانوذرات معدنی با شش متغیر مختلف بهینه‌سازی شده است [۲۵]. در صنعت داروسازی برای کشف داروهای جدید [۲۶]، برهمکنش بین ارگان هدف و دارو [۲۷، ۲۸]، برهمکنش‌های دارویی [۲۹]، استخراج مواد موثره دارویی [۳۰، ۳۱] از گیاهان بکار گرفته شده‌اند. در زمینه طراحی نانوذرات مورد استفاده برای دارورسانی به‌ویژه نانوذرات PLGA نیز گزارش‌های متعددی ارائه شده است. برای نمونه از شبکه‌های عصبی مصنوعی^۶ برای بهینه‌سازی اندازه نانوذرات و سرعت رهائش دارو با متغیرهای جرم مولکولی پلیمرها، غلظت پلیمر در محلول، سرعت صوتی کردن^۷ استفاده شده است که نشان‌دهنده نقش موثر جرم مولکولی PLGA است [۳۲]. همچنین ملکی و همکاران^۸ بارگذاری همزمان دو داروی

و یا ترکیبات مختلف نظیر عوامل درمانی و تصویربرداری پزشکی^۱ [۳]، گرماافزایی^۲ [۴]، پرتودرمانی^۳ [۵]، و یا نوردرمانی^۴ [۶] استفاده می‌شوند. عوامل متعددی مانند دمای انتقال شیشه، بلورینگی و جرم مولکولی پلیمر در عملکرد داروهایی برپایه موارد پلیمری مؤثر هستند. در مقالات متعددی پلیمرهای مورد استفاده در دارورسانی را معرفی شده و با ارائه دسته‌بندی‌های مختلف بر اساس آب دوستی و آب‌گریزی، طبیعی یا مصنوعی، خواص و سازوکار ساخت و رهائش آن‌ها را به تفصیل بررسی شده است [۷-۱۰].

پلیمر PLGA^۵ یکی از معروف‌ترین کوپلیمرهایی است که برای داروسازی استفاده شده و متشکل از دو قسمت پلیمری پلی لاکتیک اسید و پلی گلایکولیک اسید است [۱۱]. ساختار زیست سازگار، آب‌گریز، تجزیه پذیر زیستی و با سمیت کم دارد. از دو منومر دیمرها سیلیکی اسید گلیکولیک و لاکتیک اسید تشکیل شده است. وقتی تجزیه می‌شود به شکل آب و دی‌اکسیدکربن از بدن دفع می‌شود [۱۲]. ساختار آن با توجه به نسبت منومرهای لاکتیک اسید به گلایکولیک اسید، از بی‌شکل به بلورهای تغییر می‌کند. پلی گلایکولیک اسید یک پلیمر آبدوست کریستالی با حلالیت کم در آب و سرعت تخریب سریع در شرایط بدنی است. برعکس، پلی لاکتیک اسید یک پلیمر سفت و آبریز با مقاومت مکانیکی پایین است. در نتیجه کوپلیمر آنها، بر اساس نسبت لاکتیک به گلایکولیک LA/GA حالت بی‌شکل یا بلوری به خود می‌گیرد [۱۳]. همچنین با افزایش نسبت LA/GA، آبگریزی کلی کوپلیمر افزایش می‌یابد که منجر به تخریب کمتر و در نتیجه رهائش کندتر دارو می‌شود. در نتیجه، نسبت LA/GA یک مولفه موثر در تنظیم زمان تخریب و نرخ رهائش دارو است. هر چه محتوای گلایکولیک بالاتر باشد، سرعت تخریب سریعتر است [۱۴]. برعکس، رهائش دارو با افزایش محتوای لاکتیک طولانی می‌شود [۱۵].

جرم مولکولی پلیمر نیز بر بارگذاری و رهائش دارو در فرمولاسیون تأثیر می‌گذارد. به‌عنوان مثال، با کاهش در وزن مولکولی، میزان تخریب و همچنین رهائش دارو هر دو افزایش می‌یابد [۱۶]. در یک مطالعه برای بررسی تأثیر وزن مولکولی بر تجزیه و سرعت رهائش دارو، چهار کوپلیمر با وزن مولکولی مختلف ۱۴/۵، ۴۵، ۸۵ و ۲۱۳ کیلو دالتون با نسبت LA/GA برابر در روز ۱۸ بررسی نمودند. پژوهشگران متوجه شدند که با افزایش وزن مولکولی، تخریب نانوذرات کوپلیمر و همچنین انتشار داروی به ترتیب ۹۵٪، ۶۶٪، ۵۰٪ و ۲۳٪ اندازه‌گیری شد. در یک مطالعه دیگر مشاهده شد که هرچه وزن مولکولی کوپلیمر بیشتر باشد، اندازه نانوذرات حاوی پکلیتکسل و همچنین نانوذرات

(۱) Medical imaging

(۳) Radiotherapy

(۵) Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)

(۷) Sonication

(۲) Hyperthermia

(۴) Phototherapy

(۶) Artificial Neural Networks (ANN)

(۸) Maleki H. et al.

ابتدا بیش از ۱۸۰ داده به روش استخراج اطلاعات^۶ از مقاله‌های متعدد گردآوری شده که فایل مربوط به داده در پیوست مقاله ضمیمه شده است. در بخش دوم محاسبات مربوط به پیش‌بینی اثر مشخصه‌های ورودی بر روی هدف با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی انجام شده است.

استخراج اطلاعات

در بخش اول این مطالعه اطلاعات لازم باید از مقالات مربوطه جمع‌آوری می‌شد. برای این منظور با جستجو در سامانه‌های معتبر علمی نظیر گوگل اسکولار^۷ مقاله‌هایی که در زمینه استفاده از نانوذرات PLGA به‌عنوان سامانه دارورسانی بوده، به دست آمد. سپس اطلاعات مربوط به بخش تجربی و نیز نتایج حاصل از آزمایش‌ها هر یک از مقالات با دقت استخراج و ثبت شد. این داده‌ها شامل اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن دارو^۸، درصد بارگذاری دارو^۹، حضور و استفاده از پلیمر PEG^{۱۰} و پلی‌وینیل الکل (PVA)^{۱۱} در تهیه و روش آن نانوذرات، جرم مولکولی پلیمرهای PLGA و PEG، نوع حلال مورد استفاده در تهیه این ذرات، و همچنین نسبت LA/GA گزارش شده برای پلیمر PLGA است. البته باید خاطر نشان کرد که تعداد حلال‌های گزارش شده در مراجع مورد استفاده در پژوهش حاضر چهارده حلال مختلف بوده است. نکته قابل تامل دیگر مربوط به جرم مولکولی پلیمرهای PLGA و PEG است. همان‌طور که می‌دانید در مراجع علمی پلیمرهایی با جرم‌های مختلف استفاده می‌شود که جرم آنها بصورت محدوده عددی گزارش می‌شود. برای سهولت مدل‌سازی اطلاعات مربوط به جرم مولکولی بصورت مقدار متوسط محدوده گزارش شده یادداشت گردید. عامل دیگری که در این پژوهش به‌عنوان عامل موثر در نظر گرفته شده است روش تهیه نانوذرات است که شامل روش‌های نانوسوب‌گذاری^{۱۲}، امولسیون یگانه^{۱۳}، امولسیون دوگانه^{۱۴}، و روش سامانه‌های ریزسیال^{۱۵} است. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد در این مطالعه تاثیر مشخصه‌های ورودی بر روی متغیرهای هدف، همچنین در ادامه اثر سایر متغیرهای هدف در کنار مشخصه‌های ورودی بر روی یک متغیر هدف نیز بررسی می‌گردد. ویژگی‌ها یا مشخصه‌های ورودی شامل جرم مولکولی PLGA، جرم مولکولی PEG، نسبت LA/GA، حضور PEG در نانوذره متغیرهای، pH، روش تهیه، نوع حلال،

پکلیتکسل^۱ و اتوپساید^۲ در نانوذرات برپایه PLGA را با شبکه‌های عصبی مصنوعی بهینه‌سازی نمودند [۳۳]. در این مطالعه نسبت فاز آبی به آلی، جرم پلیمر، غلظت ماده فعال سطحی^۳، و نسبت دو دارو به‌عنوان عوامل موثر در اندازه نانوذرات بررسی شده‌اند. نتایج آنها نشان داد که بهترین اندازه نانوذرات با رهایش بهینه در اندازه ذرات ۱۵۰ نانومتر حاصل می‌شود. این مطالعات در محدوده کوچک با جرم مولکولی مشخص پلیمر انجام شده است. درحالی‌که مرور مقالات گذشته نشان می‌دهد که نه تنها اندازه جرم مولکولی بلکه عوامل بسیار زیادی در مشخصات نهایی نانوذرات PLGA موثر است [۳۴]. مطالعات متعددی که تا کنون در این زمینه انجام شده است محدود به بررسی اندازه ذرات با توجه به عوامل موثره است که در بیشتر این مقالات داده‌های مورد استفاده تعداد بسیار معدودی بودند. برای مثال، در دو مطالعه پی‌درپی دمیاتی و همکاران^۴ [۳۵، ۳۶] تولید میکروذرات PLGA در سامانه‌های ریزسیال را فقط برای پیش‌بینی اندازه ذرات مطالعه نمودند. در این مقالات و مطالعات مشابه، اغلب جرم مولکولی پلیمر ثابت در نظر گرفته می‌شود. برای نمونه، در مقاله *Imanparast* و همکاران^۵ [۳۷] شرایط تهیه نانوذرات برپایه PLGA فقط حاوی جرم مولکولی ثابت از این پلیمر بررسی شده است. در صورتی که اثر جرم مولکولی پلیمر و همچنین نوع حلال بر همه مولفه‌های هدف نانوذرات کاملاً بدیهی است. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، در پژوهش حاضر سعی شده است علاوه بر انواع مواد (پلیمر و حلال) و عوامل فرایندی، اثر درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو بر اندازه نانوذرات و همچنین اثر متقابل این مولفه‌ها بر یکدیگر بررسی شود. همچنین در یک کار گسترده، داده‌های مورد استفاده از تعداد زیادی مقاله در این زمینه گردآوری شده است که می‌تواند تعمیم‌پذیری این مطالعه را نشان دهد. با توجه به پتانسیل بالقوه شبکه‌های عصبی مصنوعی در بهینه‌سازی شرایط نانوذرات PLGA، در این مطالعه نیز از شبکه‌های عصبی برای یافتن تاثیرگذارترین ویژگی‌های پلیمرهای موجود در فرمولاسیون، نوع حلال، وجود ماده فعال سطحی و روش تهیه نانوذرات مبتنی بر PLGA استفاده شده است.

محاسبات

پژوهش حاضر در دو بخش اصلی انجام شده است.

(۱) Paclitaxel
(۳) Surfactant
(۵) Imanparast F. et al.
(۷) Google Scholar
(۹) Drug loading (D.L.%)
(۱۱) Polyvinyl alcohol (PVA)
(۱۳) Single emulsion
(۱۵) Microfluidics

(۲) Etoposide
(۴) Damiaty S. et al.
(۶) Data mining
(۸) Encapsulation efficiency (E.E.%)
(۱۰) Polyethyleneglycol (PEG)
(۱۲) Nanoprecipitation
(۱۴) Double emulsion

میزان تاثیر مشخصه‌های ورودی روی پیش بینی مولفه‌های هدف بررسی می‌شود.

ارزیابی مدل

در مطالعه حاضر از ضوابط مختلفی برای ارزیابی عملکرد مدل‌ها استفاده شده است که شامل ضریب تعیین R^2 ، متوسط خطای مطلق MAE هستند. فرمول ریاضی آنها به شکل زیر است:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N (x_n - \hat{x}_n)^2}{(\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x}))^2} \quad (1)$$

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |x_n - \hat{x}_n| \quad (2)$$

در این معادلات مقادیر x_n و \hat{x}_n مقادیر واقعی و مقادیر پیش‌بینی شده هستند. همچنین \bar{x} مقدار متوسط را برای هر یک از عوامل مدنظر نشان می‌دهد.

نتیجه‌ها و بحث

در این مطالعه هدف یافتن میزان اثرگذاری خواص مختلف در اندازه نانوذرات بر پایه PLGA، درصد کپسوله‌شدن دارو و همچنین درصد بارگذاری با استفاده از شبکه‌های عصبی می‌باشد. باید توجه داشت که درصد کپسوله‌شدن دارو نسبت وزن دارو در نانوذره تولیدی نسبت به مقدار کل داروی اضافه شده به محلول تهیه نانوذره است. درحالی‌که درصد بارگذاری دارو در نانوذرات پلیمری نسبت وزن دارو به کل وزن نانوذره تعریف شده است. این دو مولفه با معادلات ریاضی زیر بیان می‌شوند:

$$\text{وزن دارو در کپسوله شده نانوذره} \times 100 = \frac{\text{وزن دارو موجود در نانوذره}}{\text{وزن کل دارو}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{وزن دارو موجود در نانوذره} \times 100 = \frac{\text{وزن دارو موجود در نانوذره}}{\text{وزن کل نانوذره}} \times 100 \quad (4)$$

برای نیل به این هدف پس از جمع‌آوری داده‌ها و پیش پردازش آن‌ها، به منظور آموزش و آزمایش مدل مورد نظر داده‌ها به دو قسمت آموزش و آزمایش به نسبت‌های ۷۰ درصد به ۳۰ درصد تقسیم می‌شوند که در ادامه توضیح داده خواهد شد.

انتخاب مولفه‌های شبکه عصبی مصنوعی

ابتدا به منظور انتخاب مولفه‌های شبکه عصبی، تمامی مشخصه‌های ورودی با هدف پیش‌بینی اندازه نانوذرات به

حضور PVA در مرحله تهیه هستند و متغیرهای هدف شامل اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن دارو، درصد بارگذاری دارو می‌باشند.

پیش بینی

الگوریتم پیش‌بینی کننده: در این مطالعه از شبکه عصبی مصنوعی با الگوریتم یادگیری پس از انتشار خطا^۱ به منظور پیش‌بینی اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن دارو، و درصد بارگذاری دارو استفاده شده است. ساختار شبکه عصبی از نظر انتخاب تعداد لایه‌های پنهان و تعداد نرون‌های به کار رفته در هر لایه متفاوت است و در واقع ابزار دقیقی برای انتخاب آن‌ها وجود ندارد. یک شبکه عصبی با تعداد نرون‌های کم در لایه‌های پنهان ممکن است توان کافی برای تفکیک داده‌ها را نداشته باشد. از طرف دیگر یک شبکه عصبی با تعداد خیلی زیاد نرون‌ها ممکن است دچار بیش‌برازش^۲ شود که بروز اختلال در عملکرد شبکه را سبب می‌شود و علاوه بر این بار محاسباتی نیز افزایش می‌یابد. در ادامه به نتایج آزمایشی پرداخته خواهد شد که جزئیات شبکه انتخابی را نمایش می‌دهد.

انتخاب مشخصه‌های ورودی: در این مطالعه از برازش خطی^۳ به عنوان الگوریتم انتخاب ویژگی (مشخصه‌های ورودی) استفاده شده که تاثیر مشخصه‌های ورودی را روی متغیر هدف بررسی می‌کند. برازش خطی در مقابل داده‌های پرت^۴ مقاوم است و از لحاظ محاسباتی سبک و سریع است. همچنین نتایج آن به راحتی قابل تفسیر هستند، به این معنی که می‌توان تاثیر هر مشخصه‌ی ورودی را به طور مستقیم بر روی متغیر وابسته (متغیر هدف) مشاهده کرد [۳۸]. در این روش، داده‌ها به کمک یک معادله خطی برازش می‌شوند، که در آن ضرایب مرتبط با هر مشخصه ورودی نشان دهنده سهم آن ورودی در پیش‌بینی متغیر هدف است که به صورت زیر نشان داده می‌شود:

$$\hat{y} = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n \quad (1)$$

\hat{y} مقدار پیش‌بینی شده متغیر هدف و b_i ها ضرایب مشخصه‌های ورودی را نشان می‌دهند. این ضرایب نشان دهنده میزان تاثیر مشخصه ورودی روی متغیر هدف است، بنابراین می‌تواند به عنوان معیاری جهت سنجش اهمیت ویژگی در نظر گرفته شود. ویژگی‌هایی که ضرایب بزرگ‌تر دارند تاثیر مهم‌تری بر پیش‌بینی متغیر هدف دارند، در حالی که آنهایی که ضرایب کوچک‌تر دارند تاثیر کمتری در نظر گرفته می‌شوند. با بررسی بزرگی و جهت این ضرایب می‌توان مرتبط‌ترین ویژگی‌ها را برای پیش‌بینی متغیر هدف شناسایی کرد [۳۸]. در ادامه قسمت آنالیز حساسیت، با استفاده از این الگوریتم

(۱) Back Propagation Algorithm

(۳) Linear regression

(۵) Coefficient of determination

(۲) Overfitting

(۴) Outliers

(۶) Mean absolute error (MAE)

جدول ۱- مقایسه ضریب تعیین به ازای مولفه‌های مختلف شبکه عصبی.

ضریب تعیین (برحسب درصد)			تابع فعال‌ساز (لایه‌های پنهان)	معماری شبکه (تعداد لایه‌های پنهان - تعداد نرون‌ها)	مدل شبکه
اعتبار سنجی	آزمایش	آموزش			
۶۲/۵	۶۲/۵	۷۸/۷	Tansig-logsig	۳-۷	MLP I
۹۵/۶	۹۳/۲	۹۹/۲	Tansig-logsig	۱۰-۲۰	MLP II
۸۷/۶	۸۶/۸	۹۱/۹	Tansig- Tansig	۱۰-۲۰	MLP III
۶۷/۸	۵۸/۷	۹۶/۵	Tansig- Tansig-logsig	۵-۱۰-۲۰	MLP V

جدول ۲- طبقه‌بندی عوامل موثر در مشخصات نهایی نانوذرات PLGA

دسته اول	دسته دوم
جرم مولکولی PLGA	pH
جرم مولکولی PEG	حلال اول و حلال دوم
نسبت LA/GA	روش تهیه
حضور PEG	حضور PVA

دسته دوم: ویژگی‌هایی که مربوط به نحوه تهیه نانوذرات هستند در این دسته طبقه‌بندی شده‌اند شامل pH، روش تهیه، نوع حلال، حضور PVA در مرحله تهیه هستند. همان‌طور که قبلاً گفته شد، نانوذرات پلیمرهای PLGA به شکل نانو رسوب‌دهی، امولسیون (یگانه و دوگانه)، یا سامانه‌های ریز سیال تهیه می‌شوند که این ویژگی به‌عنوان روش تهیه در نظر گرفته شده است. حلال‌های آلی برای انحلال پلیمر و دارو و در نتیجه تولید نانوذرات پلیمری استفاده می‌شوند که با توجه به ضریب حلالیت و نفوذ پلیمر و دارو در این حلال‌ها سه متغیر هدف تغییر می‌کند. حلال‌های متفاوتی در مقالات مختلف برای تولید نانوذرات بر پایه PLGA گزارش شده است. جدول ۲ دسته‌بندی انجام شده را بطور اختصار نشان می‌دهد.

دسته سوم: شامل همه عوامل مورد اشاره در دودسته بالاست. در این دسته هدف مقایسه اثر همه عوامل در اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو در نانوذرات است.

دسته چهارم: در این گروه اثر متقابل متغیرهای هدف علاوه بر متغیرهای اشاره شده در دسته سوم بررسی شده است. با توجه به این حقیقت که بارگذاری و کپسوله‌شدن دارو در میان زنجیره‌های پلیمری می‌تواند در اندازه نانوذرات مؤثر باشد و از طرفی اندازه ذرات نیز در میزان کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو مؤثر باشد، اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو هم‌زمان به‌عنوان مولفه هدف و نیز عامل مؤثر بررسی شده‌اند. شکل ۱ متوسط ضرایب تعیین را پس از ۵ بار اجرا الگوریتم‌ها برای هر یک از دسته‌های اشاره شده نشان می‌دهد.

شبکه‌های عصبی MLP^۱ با تعداد دو و سه لایه پنهان، تعداد نرون‌های متفاوت و تابع فعال‌ساز مختلف اعمال شده و نتایج آن در جدول ۱ گزارش شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، یک شبکه عصبی MLP با دولا یه‌ی پنهان و تعداد نرون‌های ۲۰ و ۱۰ به ترتیب در هر لایه، نتایج بهتری را به دست می‌دهد. همچنین از توابع غیر خطی (لاجستیکی^۲) به‌عنوان تابع فعال‌ساز در لایه‌های پنهان استفاده شده است. نرون‌های لایه‌ی ورودی به تعداد ویژگی‌های ورودی در نظر گرفته شده است. لازم به ذکر است که در مرحله‌ی آموزش شبکه، نرخ یادگیری ۰/۰۴ انتخاب شده است.

انتخاب مشخصه‌های مؤثر در عملکرد مدل

چهار دسته متفاوت از عوامل مؤثر در متغیرهای هدف شامل اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو در نانوذرات در نظر گرفته شده است که در این بخش به تفصیل بررسی خواهند شد.

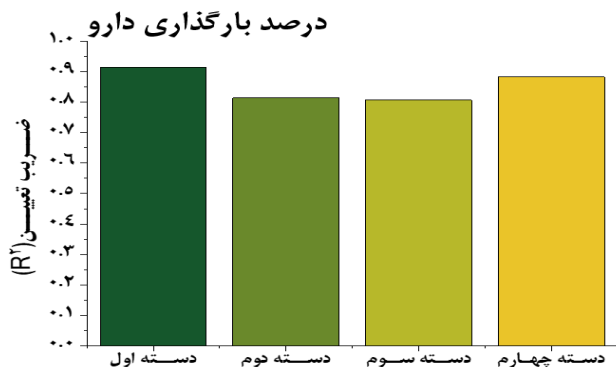
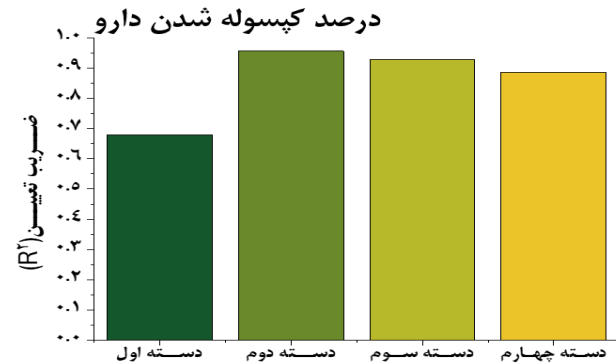
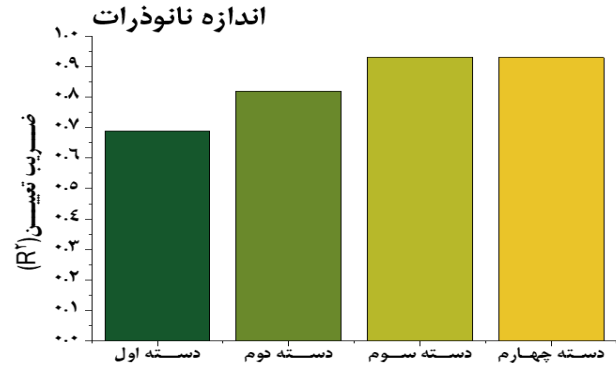
دسته اول: جرم مولکولی PLGA، جرم مولکولی PEG، نسبت LA/GA، حضور PEG در نانوذره عواملی هستند که به خواص پلیمرهای مورد استفاده مربوط می‌شوند. در این پژوهش، جرم مولکولی پلیمرها مورد استفاده به شکل مقدار متوسط محدوده جرمی گزارش شده در مقالات استفاده شده است. همچنین در مقالات متفاوت پلیمرهایی با نسبت LA/GA (۵۰/۵۰، ۶۵/۳۵، ۷۵/۲۵، ۸۵/۱۵ و ۹۰/۱۰) استفاده شده است که بر آبریزی و آب‌دوستی پلیمر اثر داشته و در نتیجه سه متغیر هدف شامل اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو را تغییر می‌دهند. در این راستا این نسبت هم به‌عنوان شاخص مؤثر در هدف در نظر گرفته شده است. همچنین وجود زنجیره‌های پلیمری PEG در ترکیب پلیمری نانوذرات باعث افزایش آب‌دوستی ذرات، در نتیجه جذب آب در لایه بیرونی و افزایش اندازه ذرات می‌شود. استفاده از PEG در ترکیب نانوذرات PLGA باعث افزایش آب‌دوستی ذرات شده و مانع از شناسایی و حذف سریع نانوذرات توسط سیستم ایمنی بدن می‌شود. این پلیمر می‌تواند باعث افزایش زمان حضور نانوذرات در سیستم گردش خون می‌شود. به عبارتی مزایا و معایب هم‌زمانی دارد.

(۱) Multilayer perceptron

(۲) Sigmoid/logistic Function

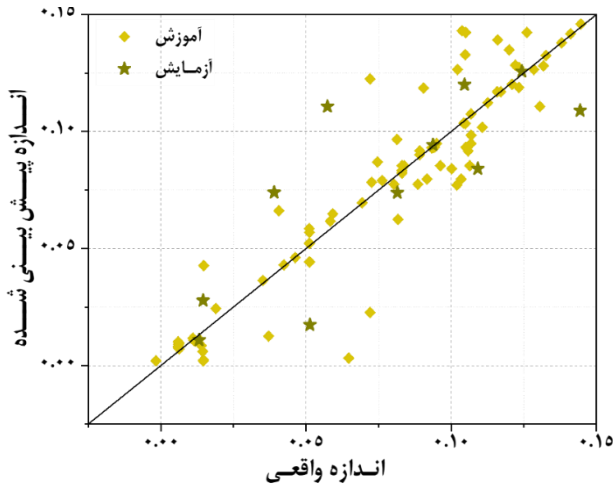
از طرفی درصد کپسوله شدن دارو در نانوذرات PLGA با چهاردسته متفاوت از عوامل بررسی شده است که نشان می‌دهد این مشخصه از نانوذرات PLGA بیشتر متاثر از عوامل فرآیندی است که در دسته دوم قرار دارند. زیرا بیشترین ضریب تعیین (۰/۶۶) بین درصد کپسوله شدن دارو با در نظر گرفته دسته دوم حاصل شده است. این نتیجه با یافته‌های پژوهشگران پیشین همخوانی مناسبی دارد [۳۹]. زیرا حلالی که در آن پلیمرها و نیز داروی مدنظر حل می‌شوند تا در مرحله تهیه نانوذرات استفاده شوند، می‌تواند سهم بسزایی در کلوخه شدن پلیمرها و تشکیل نانوذرات داشته باشند. درصد کپسوله شدن دارو که نمایانگر تمایل دارو به زنجیره‌های پلیمری است، به شدت متاثر از توزیع پلیمر و دارو در داخل حلال آلی و گسترده شدن زنجیره‌های پلیمری آن است [۳۵، ۴۰]. در نتیجه همگام با پژوهش‌های قبلی [۴۱] می‌توان دریافت که مشخصه‌های فرآیندی عامل کنترل‌کننده میزان کپسوله شدن دارو در نانوذرات PLGA هستند. باتوجه به نمودار پیش‌بینی درصد بارگذاری دارو با دسته‌های مختلف عوامل، می‌توان مشاهده کرد که بیشترین ضریب تعیین (۰/۹۲) در مدل‌سازی با دسته اول مشاهده شده است که نشان‌دهنده اثر خواص ذاتی پلیمرها در میزان بارگذاری دارو در نانوذرات PLGA را می‌باشد. همچنین می‌توان دریافت که نه تنها عوامل فرآیندی در مقایسه با خواص ذاتی پلیمرها اثر کمتری بر تعیین درصد بارگذاری دارو در نانوذرات PLGA دارند، بلکه ترکیب آنها با خواص پلیمری (یعنی دسته سوم) تعیین‌کننده پیش‌بینی دسته اول را نیز کاهش می‌دهد. از طرفی افزوده شده اندازه نانوذرات و درصد کپسوله شدن دارو به دسته سوم توانایی پیش‌بینی و به عبارتی ضریب تعیین (۰/۸۸) را بهبود می‌بخشد. ولی در یک نگاه کلی می‌توان دید که استفاده از خواص شیمیایی پلیمرها در تعیین درصد بارگذاری دارو در نانوذرات PLGA عملکرد بهتری دارد.

برای بررسی دقیق‌تر عملکرد شبکه‌های عصبی مصنوعی با دسته‌های مختلف خطای مطلق پیش‌بینی برای مولفه‌های هدف محاسبه شده است که شکل ۲ نتایج را نشان می‌دهد. باتوجه به این نمودار می‌توان دریافت که خطای مطلق پیش‌بینی اندازه نانوذرات در استفاده از دسته چهارم به کمترین میزان خود (۱۵/۸۲ نانومتر) می‌رسد. به عبارتی این مدل توانایی پیش‌بینی اندازه نانوذرات با مقدار متوسط ۱۵/۸۲ نانومتر را دارد. بیشترین میزان خطا (۲۲/۷۴ نانومتر) زمانی ایجاد می‌شود که فقط خواص ذاتی پلیمرها (دسته اول) به عنوان عامل ورودی در نظر گرفته می‌شود. در همین راستا، برای کمترین خطای پیش‌بینی درصد کپسوله شدن (۱۱/۷۹) و بارگذاری دارو (۵/۷۷) به ترتیب با استفاده از دسته دوم و اول محاسبه شده است که گواهی دیگر بر صحت محاسبات مرحله قبلی است.

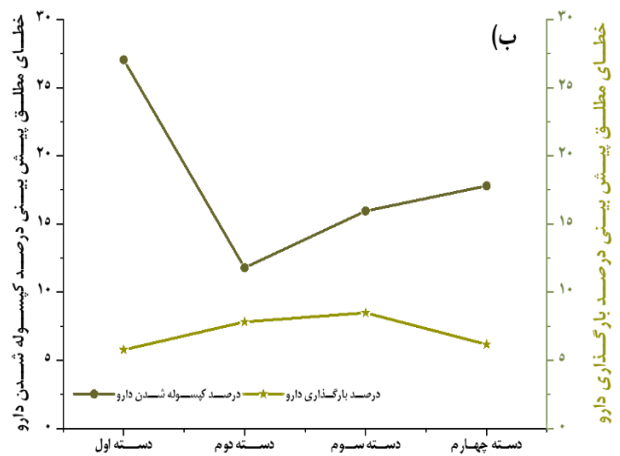
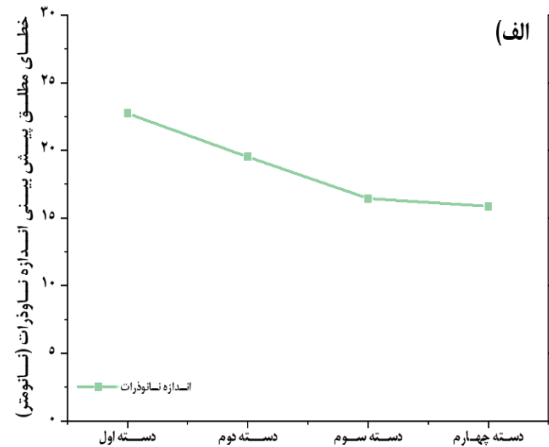


شکل ۱- ضریب تعیین محاسبه شده برای دسته عوامل موثر در پیش‌بینی اندازه نانوذرات، درصد کپسوله شدن دارو، و درصد بارگذاری دارو.

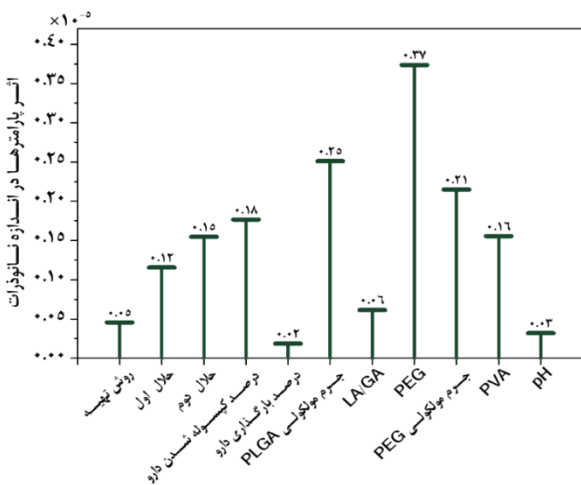
همان‌گونه که از شکل ۱ برمی‌آید، در پیش‌بینی اندازه نانوذرات ضریب تعیین برای دسته‌های اول و دوم به تنهایی و جداگانه پایین است. در حالیکه ترکیب این دودسته باهم در دسته سوم و حتی اضافه کردن متغیرهای هدف به عنوان ورودی در دسته چهارم ضریب تعیین در پیش‌بینی اندازه نانوذرات را بسیار افزایش می‌دهد. به طوریکه ضریب تعیین الگوریتم‌های شبکه عصبی مصنوعی برای دسته سوم و چهارم به ترتیب ۰/۹۳۱۴ و ۰/۹۳۱۴ محاسبه شده است. بنابراین می‌توان دریافت که نه تنها عوامل ذاتی پلیمرها (دسته اول) در اندازه ذرات موثر است بلکه متغیرهای هدف (درصد کپسوله شدن و بارگذاری دارو) که در دسته چهارم به عوامل موثر افزوده می‌شوند، نقش بسزایی در اندازه نانوذرات حاصله دارند.



شکل ۳ - نمودار ارزیابی پیش‌بینی اندازه ذرات بر اساس اندازه واقعی آنها



شکل ۲ - خطای مطلق پیش‌بینی (الف) اندازه نانوذرات، (ب) درصد کیسوله‌شدن و درصد بارگذاری دارو



شکل ۴ - اثر مشخصه‌های مختلف در تعیین اندازه نانوذرات بر پایه پلیمر PLGA با استفاده از برازش خطی

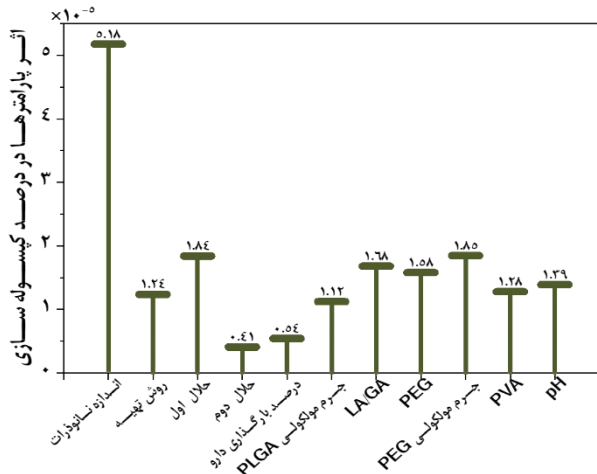
که بیشترین نقش در تعیین اندازه نانوذرات را وجود PEG در ترکیب نهایی نانوذرات دارد. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که زنجیره‌های PEG بصورت یک لایه پوششی آبدوست روی نانوذرات PLGA قرار می‌گیرند و در نتیجه نقش بسزایی در اندازه آنها ایفا می‌کنند [۴۲-۴۴]. برای نمونه، افشاری و همکاران^۱ [۴۵] نشان دادند که نانوذرات PLGA که حاوی لایه PEG باشند دارای اندازه کوچکتری نسبت به هم‌تای خود بدون لایه PEG هستند. با توجه به نمودار می‌توان دید که وجود حلال دوم می‌تواند پس از لایه PEG، دومین نقش را در اندازه نانوذرات ایفا کند. با توجه به نمودار می‌توان دریافت که به ترتیب جرم مولکولی پلیمرهای PLGA و PEG با رتبه‌های دوم و سوم نقش موثری در اندازه نانوذرات تولیدی دارند. البته این نکته

برای اطمینان از صحت مدل مورد استفاده، نمودار توزیع اندازه ذرات پیش‌بینی شده بر اساس اندازه واقعی در شکل ۳ رسم شده است. با توجه به نمودار می‌توان دریافت که مدل انتخابی توانسته است با دقت خوبی اندازه‌های نانوذرات را پیش‌بینی نماید.

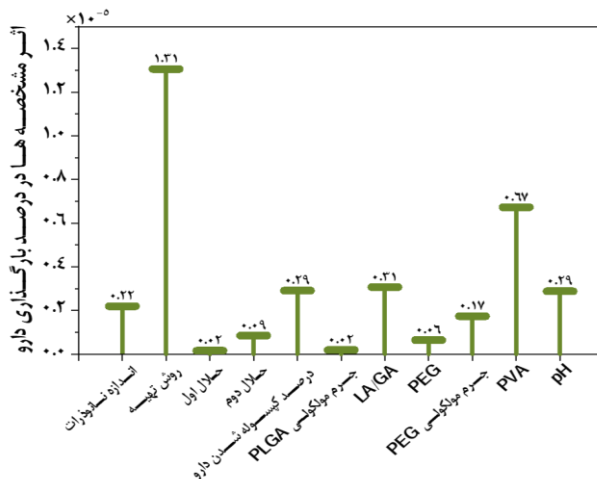
آنالیز حساسیت

در این بخش از مقاله برای دستیابی به درک عمیق‌تر از اثر همه عوامل موثر روی متغیرهای هدف، ضرایب تاثیر همه مشخصه‌های ورودی به منظور پیش‌بینی متغیرهای هدف با استفاده از برازش خطی محاسبه شده و نتایج آنها به شکل وزن هر عامل محاسبه گردیده است. به‌عنوان مثال برای بررسی اندازه نانوذرات پلیمری بر پایه PLGA، درصد کیسوله شدن و بارگذاری دارو نیز به‌عنوان عامل ورودی در نظر گرفته شده است. شکل ۴ نتایج حاصله را نشان می‌دهد

(۱) Afshari M. et al.



شکل ۵ - اثر مشخصه‌های مختلف در تعیین درصد کپسوله سازی دارو در نانوذرات بر پایه پلیمر PLGA با استفاده از برازش خطی



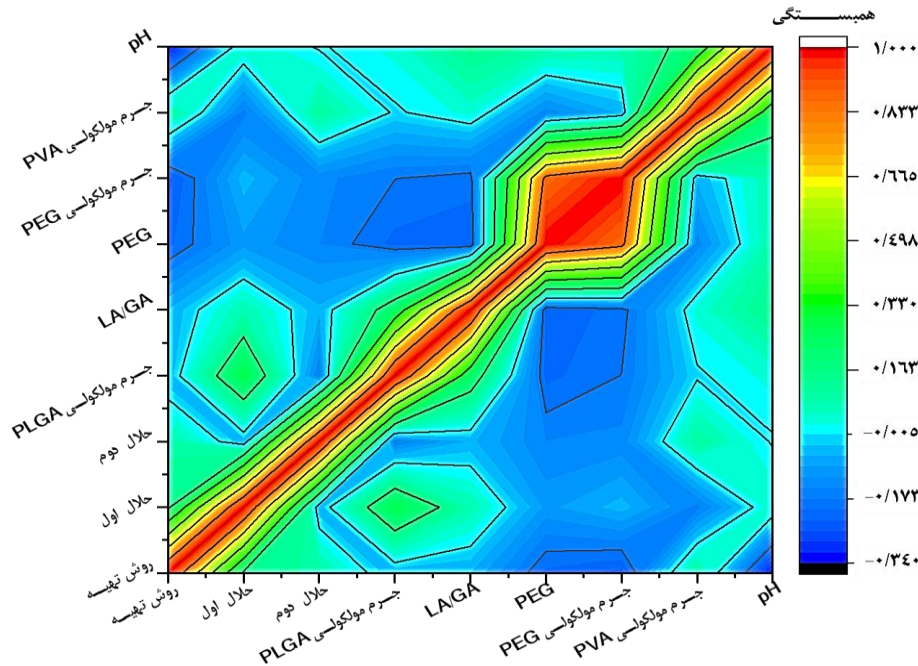
شکل ۶ - اثر مشخصه‌های مختلف در تعیین درصد بارگذاری دارو در نانوذرات بر پایه پلیمر PLGA با استفاده از برازش خطی

بطور کلی وجود یک رابطه پیچیده بین متغیرهای هدف علاوه بر عوامل ورودی اثبات می‌شود. جرم مولکولی PEG و حلال اول به ترتیب عوامل موثر دوم و سوم در درصد کپسوله شدن دارو هستند. با توجه به اینکه وجود زنجیره‌های PEG می‌تواند آبدوستی پلیمرها را افزایش دهد، در نتیجه برهمکنش پلیمرها با حلال و نیز دارو را متاثر می‌کند که در نهایت منجر به تغییر درصد کپسوله شدن دارو در نانوذرات می‌شود. اثر حلال با توجه به اثر آن در میزان پخش شونده‌گی پلیمرها و دارو در حال تهیه، درصد کپسوله شدن دارو را متاثر می‌کند. نسبت LA/GA یک فاکتور مهم در بلورینگی و آبدوستی زنجیره‌های پلیمر PLGA است که در ادامه می‌تواند برهمکنش زنجیره‌ها با دارو را متاثر سازد. در نتیجه این نسبت نیز در زمان تهیه نانوذرات PLGA برای رسیدن به درصد کپسوله شدن بهینه مدنظر قرار بگیرد.

قابل پیش‌بینی است زیرا با افزایش جرم مولکولی پلیمرهای تشکیل‌دهنده نانوذرات به طبع جرم ماده موجود در آن و در نتیجه اندازه آن افزایش می‌یابد [۴۶, ۴۷]. این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که جرم مولکولی پلیمرها از اصلی‌ترین عوامل موثر بر اندازه نانوذرات بر پایه PLGA هستند. در این راستا پژوهشگرانی که در صدد تهیه این ذرات برای دارورسانی به بخش‌های مختلف بدن هستند، برای تولید نانوذرات با اندازه مشخص می‌بایست کنترل دقیقی در انتخاب جرم مولکولی پلیمرها داشته باشند.

گزارش‌های متعددی بر نقش حلال‌های آلی در شکل‌گیری نانوذرات پلیمری وجود دارد که در آنها تغییر اندازه نانوذرات بر اثر تغییر حلال را به اثر ضریب نفوذ حلال ارتباط می‌دهند [۴۸]. در این راستا، نتایج محاسبات حاضر نشان می‌دهد که وجود حلال دوم در مرحله تهیه نانوذرات می‌تواند بر روی ضریب نفوذ مخلوط حلال‌ها و در نتیجه تغییر اندازه نانوذرات حاصله اثر داشته باشد. علاوه بر اینها، وجود PVA در مرحله تهیه نیز عامل موثر در اندازه نانوذرات است. پلیمر PVA اصولاً به عنوان عامل سطحی و برای جلوگیری از کلوخه شدن نانوذرات پلیمری در مرحله تهیه به محلول آنها اضافه می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که وجود این پلیمر می‌تواند اندازه نانوذرات حاصله را تغییر دهد. البته باید خاطر نشان کرد که گزارش‌های ضد و نقیضی برای اثر PVA در اندازه نانوذرات منتشر شده است. بنابر برخی مطالعات، وجود آن منجر به کوچکتر شدن نانوذرات نهایی می‌شود [۴۹, ۵۰] در حالیکه برخی پژوهشگران معتقدند که وجود این پلیمر باعث بزرگتر شدن نانوذرات پلیمری PLGA می‌شوند [۵۱, ۵۲]. نتایج تحقیق حاضر نیز به وضوح نشان می‌دهد وجود این پلیمر در تهیه نانوذرات PLGA اندازه آنها را متاثر می‌کند.

در ادامه آنالیز حساسیت برای بررسی اثر عوامل مورد بررسی در این مطالعه بر درصد کپسوله شدن دارو در نانوذرات انجام شد که ضرایب برازش خطی بدست آمده در شکل ۵ نمایش داده شده است. همانگونه که در نمودار مشخص است، اندازه نانوذرات و همچنین درصد بارگذاری دارو نیز به عنوان عامل موثر در نظر گرفته شده است. نتایج نشان می‌دهد که اندازه نانوذرات اصلی‌ترین عامل در تعیین درصد کپسوله شدن دارو در نانوذرات است که قابل انتظار بود. زیرا هرچه اندازه نانوذرات بیشتر باشد، توانایی بیشتری در برهمکنش و در نتیجه کپسوله کردن دارو را در خود دارد که توسط پژوهشگران متعدد بصورت تجربی نشان داده شده است [۳۹, ۵۳]. از طرفی این نتیجه گواهی بر صحت ایده برهمکنش بین متغیرهای هدف است. زیرا اندازه نانوذرات اصلی‌ترین عامل تعیین کننده مقدار کپسوله شدن دارو در نانوذرات است. همانطور که در بخش قبل نیز دیده شد، درصد کپسوله شدن دارو نیز یکی از عوامل مهم در اندازه نانوذرات است.



شکل ۷ - همبستگی مابین مشخصه‌های مختلف

در جهت مستقیم را دارد. در این راستا می‌توان گفت که نوع حلال اول و روش تهیه ارتباط بسیار نزدیکی باهم دارند که نوع حلال مورد استفاده می‌تواند روش تهیه را تعیین کند. برای نمونه اگر حلال مورد استفاده در آب انحلال‌پذیر باشد، منجر به روش تهیه نانوسوب‌گذاری می‌شود، در حالیکه استفاده از حلالی که در آب قابل انحلال نیست، باعث تشکیل امولسیون می‌شود. که در نهایت روش تهیه به روش امولسیونی تغییر می‌کند. از طرف دیگر ویژگی روش تهیه با pH و PEG بیشترین ارتباط خطی در جهت معکوس را دارد.

همچنین مشاهده می‌شود که بین ویژگی‌های جرم مولکولی PLGA و حلال اول ارتباط خطی قوی در جهت مستقیم و از طرفی بین ویژگی‌های PEG و LA/GA ارتباط خطی قوی در جهت عکس وجود دارد.

محدودیت‌های پژوهش حاضر

در این پژوهش تعداد زیادی مقاله مطالعه گردیده و داده‌های مطلوب آنها برای پیش‌بینی متغیرهای هدف بکار گرفته شده است. با این حال، مطالعه حاضر دارای محدودیت‌های است که در این بخش به آنها اشاره می‌شود. در مقاله حاضر تعداد هشت مشخصه‌ی توصیف‌کننده و نیز اثر سایر مولفه‌های هدف نیز در مشخصه‌های نهایی نانوذرات پایه PLGA در نظر گرفته شده است. در صورتیکه ویژگی‌های حلال (نظیر گرانی، ضریب نفوذ) و دارو می‌تواند نقش بسزایی در سازوکار تشکیل نانوذرات و در نتیجه مشخصه‌های نهایی آن داشته باشد [۴۹، ۵۶، ۵۷]. بنابراین می‌توان در یک مطالعه دیگر، عوامل و متغیرهای بیشتری را

در این بخش نتایج آنالیز حساسیت برای عوامل مؤثر در تعیین درصد بارگذاری دارو در نانوذرات (شکل ۶) ارائه شده است. با توجه به این نمودار و ضرایب بدست آمده توسط برازش خطی می‌توان دریافت که روش تهیه نانوذرات در درصد بارگذاری دارو اصلی‌ترین نقش را ایفا می‌کند. روش‌های تهیه که شامل نانوسوب‌گذاری، امولسیون یگانه، امولسیون دوتایی، و روش سامانه‌های ریزسیال هستند، با اختلاف بسیار از بیشتر عوامل دیگر نقش بسزایی ایفا می‌کنند. نتیجه حاصل با نتایج محققین دیگر که بصورت تجربی میزان بارگذاری دارو را به روش‌های مختلف بررسی کرده اند، مطابقت دارد. برای مثال، نشان داده شده است که نانوذراتی که در سامانه‌های ریزسیال تولید شده‌اند در شرایط یکسان حامل مقدار دارو بیشتری نسبت به روش نانوسوب‌گذاری هستند. همچنین وجود پلیمر PVA به‌عنوان عامل پخش‌کننده نانوذرات و ممانعت‌کننده از کلوخه شدن آنها، می‌تواند در میزان بارگذاری دارو در نانوذرات پلیمری موثر باشد [۵۴، ۵۵].

همبستگی بین متغیرهای ورودی

در این بخش برای روشن شدن ارتباط بین متغیرهای ورودی، همبستگی بین آنها محاسبه و در شکل ۷ نشان داده شده است. همبستگی ارتباط خطی (در جهت مستقیم و معکوس) بین ویژگی‌های مختلف را نشان می‌دهد. به‌عنوان مثال با توجه به شکل ۶ مشاهده می‌شود که ویژگی روش تهیه با خودش (روش تهیه) و بعد از آن با ویژگی‌های حلال اول، حلال دوم و جرم مولکولی PVA بیشترین ارتباط خطی

که ترکیب همه عوامل مؤثره اندازه نانوذرات ایجاد بهتر پیش‌بینی می‌کند. درحالی‌که شرایط فرایندی و خواص ذاتی پلیمرها نقش تعیین‌کننده‌ای در درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو در این نانوذرات دارند. آنالیز حساسیت در مرحله بعدی با استفاده از الگوریتم برازش خطی با وزن‌دهی به متغیرها نشان داد که برای کنترل اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو به ترتیب باید بیشترین دقت به وجود پلیمر PEG در فرمولاسیون، اندازه نانوذرات، و روش تهیه شود. با توجه به نتایج حاصل از آنالیز وجود پلیمر PEG در ترکیب پلیمری، اندازه نانوذرات، و روش تهیه نانوذرات به ترتیب اصلی‌ترین عامل موثر در اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن دارو و درصد بارگذاری دارو در نانوذرات حاصله هستند.

نتایج این تحقیق نشان داد که برای تهیه نانوذرات پلیمری بر پایه PLGA باید عوامل مختلفی برای دستیابی به عملکرد بهینه آنها در نظر گرفته شود. پژوهشگران در آینده می‌توانند با توجه به نیاز اصلی طراحی آنها که می‌توانند رسیدن به محدوده اندازه مشخص و یا درصد کنترل‌شده بارگذاری و کپسوله‌شدن دارو در این نانوذرات باشد، متغیرهای مؤثره هر یک انتخاب نموده و نانوذرات مطلوبی تولید و تهیه کنند.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۷

در نظر گرفت. به‌علاوه می‌توان به این نکته اشاره کرد که با توجه به داده‌های گردآوری شده از مراجع مختلف، شرایط انجام و مشخصه‌یابی هر یک می‌تواند متفاوت از دیگری باشد و بر نتایج ارائه شده اثر داشته باشد.

با این حال باید خاطر‌نشان کرد که روش استخراج اطلاعات یکی از روش‌های متداول در علم بوده و برای بررسی خواص نانوذرات مختلف نیز استفاده شده است [۵۸، ۵۹]. همچنین این روش یکی از بهترین روش‌ها برای مواردی است که نیاز به اطلاعات زیادی هست ولی با توجه به هزینه مواد و آزمایش‌ها و نیز زمان لازم برای انجام آزمایش‌ها یکی از مقرون‌به‌صرفه‌ترین روش‌های علمی است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه با استفاده از روش استخراج اطلاعات از مقالات، داده‌های مربوط به عوامل مؤثر در عملکرد نهایی نانوذرات بر پایه PLGA که به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی استفاده شده‌اند، جمع‌آوری شده و پس از دسته‌بندی اولیه به چهار دسته تقسیم گردید. در مرحله بعدی با استفاده از الگوریتم شبکه‌های عصبی مصنوعی اثر دسته‌های مختلف مشخصه‌ها روی متغیرهای هدف (اندازه نانوذرات، درصد کپسوله‌شدن و بارگذاری دارو) بررسی شد. با استفاده از ضریب تعیین و همچنین متوسط خطای مطلق پیش‌بینی مشخص گردید

مراجع

- [1] Begines B., Ortiz T., Pérez-Aranda M., Martínez G., Merinero M., Argüelles-Arias F., Alcudia A., [Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects. *Nanomaterials*, 10\(7\): 1403 \(2020\).](#)
- [2] Khalid M., El-Sawy H.S., [Polymeric Nanoparticles: Promising Platform for Drug Delivery. *International journal of pharmaceutics*, 528\(1-2\): 675-691 \(2017\).](#)
- [3] Shokeen M., Pressly E.D., Hagooley A., Zheleznyak A., Ramos N., Fiamengo A.L., Welch M.J., Hawker C.J., Anderson C.J., [Evaluation of Multivalent, Functional Polymeric Nanoparticles for Imaging Applications. *ACS nano*, 5\(2\): 738-747 \(2011\).](#)
- [4] Reyes-Ortega F., Delgado Á.V., Schneider E.K., Checa Fernández B.L., Iglesias G.R., [Magnetic Nanoparticles Coated with a Thermosensitive Polymer with Hyperthermia Properties. *Polymers*, 10\(1\): 10 \(2017\).](#)
- [5] Werner M.E., Copp J.A., Karve S., Cummings N.D., Sukumar R., Li C., Napier M.E., Chen R.C., Cox A.D., Wang A.Z., [Folate-Targeted Polymeric Nanoparticle Formulation of Docetaxel is an Effective Molecularly Targeted Radiosensitizer with Efficacy Dependent on the Timing of Radiotherapy. *ACS nano*, 5\(11\): 8990-8998 \(2011\).](#)

- [6] Li J., Rao J., Pu K., [Recent Progress on Semiconducting Polymer Nanoparticles for Molecular Imaging and Cancer Phototherapy](#). *Biomaterials*, **155**: 217-235 (2018).
- [7] Kamaly N., Yameen B., Wu J., Farokhzad O.C., [Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release](#). *Chemical reviews*, **116(4)**: 2602-2663 (2016).
- [8] Sabbagh F., Kim B.S., [Recent Advances in Polymeric Transdermal Drug Delivery Systems](#). *Journal of controlled release*, **341**: 132-146 (2022).
- [9] Placci M., Giannotti M.I., Muro S., [Polymer-Based Drug Delivery Systems Under Investigation for Enzyme Replacement and Other Therapies of Lysosomal Storage Disorders](#). *Advanced drug delivery reviews*, **197**: 114683 (2023).
- [۱۰] کرمی م.ح.، عبدوس م.، کلایی م.ر.، مرادی ا.، [نانو حامل‌های پایه کیتوسان برای رهایش داروی ضد سرطان کورکومین: مطالعه مروری](#). *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، ۴۲(۴): ۱ تا ۱۷ (۱۴۰۲)
- [11] Narmani A., Jahedi R., Bakhshian-Dehkordi E., Ganji S., Nemati M., Ghahramani-Asl R., Moloudi K., Hosseini S.M., Bagheri H., Kesharwani P., Khani A., [Biomedical Applications of PLGA Nanoparticles in Nanomedicine: Advances in Drug Delivery Systems and Cancer Therapy](#). *Expert Opinion on Drug Delivery*, **20(7)**: 937-954 (2023).
- [12] Razavi M.S., Abdollahi A., Malek-Khatibi A., Ejarestaghi N.M., Atashi A., Yousefi N., Ebrahimnejad P., Elsayy M.A., Dinarvand R., [Recent Advances in PLGA-Based Nanofibers as Anticancer Drug Delivery Systems](#). *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **85**: 104587 (2023).
- [13] Han F.Y., Thurecht K.J., Whittaker A.K., Smith M.T., [Bioerodable PLGA-Based Microparticles for Producing Sustained-Release Drug Formulations and Strategies for Improving Drug Loading](#). *Frontiers in pharmacology*, **7**: 185 (2016).
- [14] Qin C., Dong J., Xie B., Wang H., Zhang N., Zhao C., Qiao C., Liu M., Yang X., Li T., [Synthesis, Characterization and Application of Poly \(lactic-co-glycolic acid\) with a Mass Ratio of Lactic to Glycolic Segments of 52/48](#). *Chemical Research in Chinese Universities*, **39(2)**: 290-295 (2023).
- [15] Zhu B., Jin Y., Hu X., Zheng Q., Zhang S., Wang Q., Zhu J., [Poly \(Dimethylsiloxane\) Thin Film as a Stable Interfacial Layer for High-Performance Lithium-Metal Battery Anodes](#). *Advanced Materials*, **29(2)**: 1603755 (2017).
- [16] Mendoza-Muñoz N., Alcalá-Alcala S., Quintanar-Guerrero D., [Preparation of Polymer Nanoparticles by the Emulsification-Solvent Evaporation Method: from Vanderhoff's Pioneer Approach to Recent Adaptations](#), *Polymer nanoparticles for nanomedicines*, 87-121 (2016).
- [17] Angelova N., Hunkeler D., [Rationalizing the Design of Polymeric Biomaterials](#). *Trends in biotechnology*, **17(10)**: 409-421 (1999).
- [18] Tao H., Wu T., Aldeghi M., Wu T.C., Aspuru-Guzik A., Kumacheva E., [Nanoparticle Synthesis Assisted by Machine Learning](#). *Nature reviews materials*, **6(8)**: 701-716 (2021).

- [19] Mekki-Berrada F., Ren Z., Huang T., Wong W.K., Zheng F., Xie J., Tian I.P.S., Jayavelu S., Mahfoud Z., Bash D., Hippalgaonkar K., [Two-Step Machine Learning Enables Optimized Nanoparticle Synthesis](#). *npj Computational Materials*, **7(1)**: 55 (2021).
- [20] Su Z., He J., Zhou P., Huang L., Zhou J., [A High-Throughput System Combining Microfluidic Hydrogel Droplets with Deep Learning for Screening the Antisolvent-Crystallization Conditions of Active Pharmaceutical Ingredients](#). *Lab on a Chip*, **20(11)**: 1907-1916 (2020).
- [21] Jadhav A.R., Pathak P.D., Raut R.Y., [Water and Wastewater Quality Prediction: Current Trends and Challenges in the Implementation of Artificial Neural Network](#). *Environmental Monitoring and Assessment*, **195(2)**: 321 (2023).
- [22] Kumar M., Nguyen T.N., Kaur J., Singh T.G., Soni D., Singh R., Kumar P., [Opportunities and Challenges in Application of Artificial Intelligence in Pharmacology](#). *Pharmacological Reports*, **75(1)**: 318 (2023).
- [23] Kshatri S.S., Singh D., [Convolutional Neural Network in Medical Image Analysis: A Review](#). *Archives of Computational Methods in Engineering*, **30(4)**: 2793-2810 (2023).
- [24] Sorourifar F., Peng Y., Castillo I., Bui L., Venegas J., Paulson J.A., [Physics-Enhanced Neural Ordinary Differential Equations: Application to Industrial Chemical Reaction Systems](#). *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **62(38)**: 15563-15577 (2023).
- [25] Sodeifian G., Niazi Z., [Prediction of CO₂ Absorption by Nanofluids Using Artificial Neural Network Modeling](#). *International Communications in Heat and Mass Transfer*, **123**: 105193 (2021).
- [26] Jiménez-Luna J., Grisoni F., Weskamp N., Schneider G., [Artificial Intelligence in Drug Discovery: Recent Advances and Future Perspectives](#). *Expert opinion on drug discovery*, **16(9)**: 949-959 (2021).
- [27] Zhang Y., Hu Y., Han N., Yang A., Liu X., Cai H., [A Survey of Drug-Target Interaction and Affinity Prediction Methods Via Graph Neural Networks](#). *Computers in Biology and Medicine*, **163**: 107136 (2023).
- [28] Jiang M., Li Z., Zhang S., Wang S., Wang X., Yuan Q., Wei Z., [Drug-Target Affinity Prediction Using Graph Neural Network and Contact Maps](#). *RSC advances*, **10(35)**: 20701-20712 (2020).
- [29] Vo T.H., Nguyen N.T.K., Le N.Q.K., [Improved Prediction of Drug-Drug Interactions Using Ensemble Deep Neural Networks](#). *Medicine in Drug Discovery*, **17**: 100149 (2023).
- [30] Sodeifian G., Sajadian S.A., Razmimanesh F., Ardestani N.S., [A Comprehensive Comparison Among Four Different Approaches for Predicting the Solubility of Pharmaceutical Solid Compounds in Supercritical Carbon Dioxide](#). *Korean Journal of Chemical Engineering*, **35**: 2097-2116 (2018).
- [31] Sodeifian G., Sajadian S.A., Ardestani N.S., [Evaluation of the Response Surface and Hybrid Artificial Neural Network-Genetic Algorithm Methodologies to Determine Extraction Yield of *Ferulago Angulata* Through Supercritical Fluid](#). *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, **60**: 165-173 (2016).
- [32] Baghaei B., Saeb M.R., Jafari S.H., Khonakdar H.A., Rezaee B., Goodarzi V., Mohammadi Y., [Modeling and Closed-Loop Control of Particle Size and Initial Burst of PLGA Biodegradable Nanoparticles for Targeted Drug Delivery](#). *Journal of Applied Polymer Science*, **134(33)**: 45145 (2017).

- [33] Maleki H., Naghibzadeh M., Amani A., Adabi M., Khosravani M., [Preparation of Paclitaxel and Etoposide Co-Loaded mPEG-PLGA Nanoparticles: An Investigation with Artificial Neural Network](#). *Journal of Pharmaceutical Innovation*, **16**: 11-25 (2021).
- [34] Rezvantlab S., Drude N.I., Moraveji M.K., Güvener N., Koons E.K., Shi Y., Lammers T., Kiessling F., [PLGA-based Nanoparticles in Cancer Treatment](#). *Frontiers in pharmacology*, **9**: 1260 (2018).
- [35] Damiati S.A., Damiati S., [Microfluidic Synthesis of Indomethacin-Loaded PLGA Microparticles Optimized by Machine Learning](#). *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**: 595 (2021).
- [36] Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Pr at V., [PLGA-Based Nanoparticles: An Overview of Biomedical Applications](#). *Journal of controlled release*, **161(2)**: 505-522 (2012).
- [37] Imanparast F., Faramarzi M.A., Paknejad M., Kobarfard F., Amani A., Doosti M., [Preparation, Optimization, and Characterization of Simvastatin Nanoparticles by Electrospraying: An Artificial Neural Networks Study](#). *Journal of Applied Polymer Science*, **133(28)**: (2016)
- [38] Hastie T., Tibshirani R., Friedman J., [The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction](#), Springer Series in Statistics **2** (2009).
- [39] Shubhra Q.T., Feczko T., Kardos A.F., Tóth J., Mackova H., Horak D., D sa G., Gyenis J., [Co-Encapsulation of Human Serum Albumin and Superparamagnetic Iron Oxide in PLGA Nanoparticles: Part II. Effect of Process Variables on Protein Model Drug Encapsulation Efficiency](#). *Journal of microencapsulation*, **31(2)**: 156-165 (2014).
- [40] Tomoda K., Terashima H., Suzuki K., Inagi T., Terada H., Makino K., [Enhanced Transdermal Delivery of Indomethacin Using Combination of PLGA Nanoparticles and Iontophoresis in Vivo](#). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **92**: 50-54 (2012).
- [41] Derman S., [Caffeic Acid Phenethyl Ester Loaded PLGA Nanoparticles: Effect of Various Process Parameters on Reaction Yield, Encapsulation Efficiency, and Particle Size](#). *Journal of Nanomaterials*, **16(1)**: 1-12 (2015)
- [42] Sulaiman T.N.S., Larasati D., Nugroho A.K., Choiri S., [Assessment of the Effect of PLGA Copolymers and PEG on the Formation and Characteristics of PLGA-PEG-PLGA Co-block Polymer Using Statistical Approach](#). *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **9(3)**: 382.(2019)
- [43] Gan M., Zhang W., Wei S., Dang H., [The Influence of mPEG-PCL and mPEG-PLGA on Encapsulation Efficiency and Drug-Loading of SN-38 NPs](#). *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, **45(2)**: 389-397 (2017).
- [44] Song Z., Feng R., Sun M., Guo C., Gao Y., Li L., Zhai G., [Curcumin-loaded PLGA-PEG-PLGA Triblock Copolymeric Micelles: Preparation, Pharmacokinetics and Distribution in Vivo](#). *Journal of colloid and interface science*, **354(1)**: 116-123 (2011).
- [45] Afshari M., Derakhshandeh K., Hosseinzadeh L., [Characterisation, Cytotoxicity and Apoptosis Studies of Methotrexate-Loaded PLGA and PLGA-PEG Nanoparticles](#). *Journal of microencapsulation*, **31(3)**: 239-245 (2014).

- [46] Valencia P.M., Pridgen E.M., Rhee M., Langer R., Farokhzad O.C., Karnik R., [Microfluidic Platform for Combinatorial Synthesis and Optimization of Targeted Nanoparticles for Cancer Therapy](#). *ACS nano*, **7(12)**: 10671-10680 (2013).
- [47] Bertrand N., Grenier P., Mahmoudi M., Lima E.M., Appel E.A., Dormont F., Lim J-M., Karnik R., Langer R. Farokhzad O.C., [Mechanistic Understanding of in Vivo Protein Corona Formation on Polymeric Nanoparticles and Impact on Pharmacokinetics](#). *Nature communications*, **8**: 777 (2017)
- [48] Huang W., Zhang C., [Tuning the Size of Poly \(Lactic-Co-Glycolic Acid\)\(PLGA\) Nanoparticles Fabricated by Nanoprecipitation](#). *Biotechnology journal*, **13(1)**: 1700203 (2018).
- [49] Halayqa M., Domańska U., [PLGA Biodegradable Nanoparticles Containing Perphenazine or Chlorpromazine Hydrochloride: Effect of Formulation and Release](#). *International journal of molecular sciences*, **15(12)**: 23909-23923 (2014).
- [50] Ranjan A.P., Mukerjee A., Helson L., Vishwanatha J.K., [Scale up, Optimization and Stability Analysis of Curcumin C3 Complex-Loaded Nanoparticles for Cancer Therapy](#). *Journal of Nanobiotechnology*, **10**: 1-18 (2012).
- [51] Budhian A., Siegel S.J., Winey K.I., [Haloperidol-Loaded PLGA Nanoparticles: Systematic Study of Particle Size and Drug Content](#). *International journal of pharmaceuticals*, **336(2)**: 367-375 (2007).
- [52] Ramirez J.C., Flores-Villaseñor S.E., Vargas-Reyes E., Herrera-Ordóñez J., Torres-Rincón S., Peralta-Rodríguez R.D., [Preparation of PDLLA and PLGA Nanoparticles Stabilized with PVA and a PVA-SDS Mixture: Studies on Particle Size, Degradation and Drug Release](#). *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **60**: 101907 (2020).
- [53] Qi F., Wu J., Fan Q., He F., Tian G., Yang T., Ma G., Su Z., [Preparation of Uniform-Sized Exenatide-Loaded PLGA Microspheres as Long-Effective Release System with High Encapsulation Efficiency and Bio-Stability](#). *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, **112**: 492-498 (2013).
- [54] Behnke M., Vollrath A., Klepsch L., Beringer-Siemers B., Stumpf S., Czaplewska A.J., Hoepfener S., Werz O., Schubert S.U., [Optimized Encapsulation of the FLAP/PGES-1 Inhibitor BRP-187 in PVA-Stabilized Plga Nanoparticles Using Microfluidics](#). *Polymers*, **12(11)**: 2751 (2020).
- [55] Park H., Ha D.H., Ha E.S., Kim J.S., Kim M.S., Hwang S.J., [Effect of Stabilizers on Encapsulation Efficiency and Release Behavior of Exenatide-Loaded PLGA Microsphere Prepared by the W/O/W Solvent Evaporation Method](#). *Pharmaceutics*, **11(12)**: 627 (2019).
- [56] Bao Y., Maeki M., Ishida A., Tani H., Tokeshi M., [Effect of Organic Solvents on a Production of PLGA-Based Drug-Loaded Nanoparticles Using a Microfluidic Device](#). *ACS omega*, **7(37)**: 33079-33086 (2022).
- [57] Yu W., Liu R., Zhou Y., Gao H., [Size-Tunable Strategies for a Tumor Targeted Drug Delivery System](#). *ACS central science*, **6(2)**: 100-116 (2020).
- [58] Labouta H.I., Asgarian N., Rinker K., Cramb D.T., [Meta-Analysis of Nanoparticle Cytotoxicity Via Data-Mining the Literature](#). *ACS nano*, **13(2)**: 1583-1594 (2019).
- [59] Jones D.E., Ghandehari H., Facelli J.C., [A Review of the Applications of Data Mining and Machine Learning for the Prediction of Biomedical Properties of Nanoparticles](#). *Computer methods and programs in biomedicine*, **132**: 93-103 (2016).