

## نانوذرات هیدروژل (نانوژل)

به عنوان خانواده‌ای از ذرات نانومقیاس، مطالعات بسیاری در زمینه‌ی دارورسانی با نانوذرات هیدروژل که نانوژل نیز خوانده می‌شوند صورت گرفته است. موادی که دارای ساختار هیدروژل نانوذره‌ای هستند ویژگی‌هایی را که هیدروژل‌ها و نانوذرات هر یک به طور جداگانه دارا می‌باشند، به طور همزمان نشان می‌دهند.

## نانوذرات هیدروژل بر پایه کیتوزان

کیتوزان فرم استیل‌زدایی شده کیتین که پلی‌ساکارید موجود در پوسته سخت پوستان است می‌باشد. کیتوزان در آب محلول و دارای بار مثبت است و این ویژگی از نقطه نظر تکنیکی اهمیت بسیاری دارد چراکه بسیار را قادر می‌سازد تا با بسپارهای دارای بار منفی، درشت‌مولکول‌ها و حتی با برخی پلی‌انیون‌ها در محیط آبی برهمکنش داشته باشد. از این برهمکنش‌ها و حالت‌های گذار محلول-ژل ایجاد شده برای اهداف نانوکپسوله کردن استفاده می‌شود. از سوی دیگر کیتوزان امکان چسبیدن به سطوح مخاطی درون بدن را دارد و این سبب می‌گردد تا در دارورسانی مخاطی مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر این خصوصیات، زیست‌سازگاری و سمیت کم کیتوزان باعث شده است تا از آن برای انتقال ترکیبات درشت‌مولکول نظیر پپتیدها، پروتئین‌ها، آنتی‌ژن‌ها، الیگونوکلوئیدها و ژن‌ها بهره برداری شود.

## نانوذرات مبتنی بر کیتوزان با اتصالات عرضی کووالانسی

نخستین کارها روی نانوساختارهای مبتنی بر کیتوزان مربوط به ایجاد اتصالات عرضی شیمیایی بین زنجیره‌های بسپار است. بر این اساس نانوکوره‌های کیتوزان که حامل داروی ضد سرطان ۵-فلوئورو اوراسیل بودند سنتز شدند. برای تهیه‌ی این نانوکوره‌ها از گلوটারآلدئید به عنوان عامل ایجاد کننده‌ی اتصالات عرضی بین گروه‌های آمینو در کیتوزان استفاده شد. از آنجا که مشتقات ۵-فلوئورو اوراسیل خود دارای گروه آمین انتهایی هستند، افزودن گلوটারآلدئید سبب اتصال دارو به بسپار و عدم تحرک دارو به جای کپسوله شدن آن می‌گردد.

## نانوذرات مبتنی بر کیتوزان با اتصالات عرضی یونی

همان‌طور که اشاره شد از ماهیت کاتیونی کیتوزان به خوبی برای توسعه‌ی سامانه‌های دارورسان بهره‌برداری شده است. علاوه بر تشکیل کمپلکس با بسپارهای دارای بار منفی، یک ویژگی جالب کیتوزان توانایی آن در ایجاد ژل در تماس با برخی پلی‌انیون‌ها است. این فرایند که انعقاد یونوتروپیک (ionotropic gelation) نامیده می‌شود به دلیل تشکیل اتصالات عرضی بین زنجیره‌های بسپار (inter crosslinking) و درون آنها (intra crosslinking) روی می‌دهد. از نانوذرات کیتوزان که از انعقاد یونوتروپیک کیتوزان با تری پلی‌فسفات به وجود آمده‌اند برای کپسوله کردن دارو استفاده می‌شود. به عنوان مثال نانوذرات کیتوزان با اندازه‌ی ۳۰۰-۴۰۰ nm برای انتقال انسولین مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

## نانوذرات هیدروژل بر پایه آلژینات

آلژینیک اسید یک بسپار زیستی آنیونی است که ویژگی‌هایی مانند انحلال پذیری زیاد در محیط آبی، تمایل به تشکیل ژل در شرایط مناسب و تخلخل زیاد ژل حاصل، زیست‌سازگاری و عدم سمیت دارد. به طور کلی ایجاد اتصالات عرضی و به دنبال آن تشکیل شبکه‌های بسپاری با افزودن یون مخالف (counter ion) به آلژینات منجر به تولید حامل‌های دارورسان با ساختار نانوذرات هیدروژل می‌گردد. گرچه هر گونه کاتیونی می‌تواند واکنش را آغاز نماید اما بیشتر پژوهشگران ترجیح می‌دهند از

کلسیم کلرید استفاده کنند. نخستین حامل دارویی که از سدیم آلژینات ساخته شد دارای گستره‌ی اندازه ذرات وسیعی (۸۵۰-۲۵۰ نانومتر) بود. از آنجا که گستره‌ی اندازه‌ی نانوذرات آلژینات به میزان زیادی وابسته به ترتیب افزودن یون مخالف به محلول آلژینات است، برخی گروه‌های تحقیقاتی با اضافه کردن مرحله‌ی ایجاد کمپلکس پلی‌الکترولیت، نانوذراتی با توزیع اندازه محدود به دست آورده‌اند. نانوذرات مبتنی بر آلژینات برای انتقال انسولین، داروهای ضد سل و ضد قارچ و حتی در زمینه‌ی انتقال ژن مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مقایسه داروهای ضد سل گوناگون به صورت آزاد و کپسوله شده در نانوذرات آلژینات نشان می‌دهد که فراهمی زیستی (bioavailability) همه داروهای کپسوله شده به طور قابل ملاحظه‌ای بیش از داروهای آزاد می‌باشد

### نانوذرات هیدروژل بر پایه‌ی پلی(وینیل الکل)

پلی(وینیل الکل) (PVA) که محصول بسپارسازی رادیکال آزاد (free radical polymerization) وینیل استات و به دنبال آن هیدرولیز گروه‌های استات به گروه‌های هیدروکسیل است، از امیدبخش‌ترین بسپارها برای مطالعات هیدروژل به شمار می‌رود. نانوذرات PVA نخستین بار به منظور دارورسانی پروتئین/پپتید تهیه شدند. کامپوزیت‌های ناهمگنی که این بسپار را در خود دارند، در زمینه‌ی تهیه‌ی نانوذرات هیدروژل بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. بر این اساس پلی استرهای زیست تخریب پذیر پیوند خورده با PVA یا سولفوبوتیل-پلی(وینیل الکل) سنتز شدند. این بسپارها خودبخود خودآرایی می‌کنند و نانوذرات را به وجود می‌آورند که این نانوذرات کمپلکس‌های پایداری با برخی پروتئین‌ها نظیر آلبومین سرم خون و سیتوکروم C تشکیل می‌دهند

### نانوذرات هیدروژل بر پایه پلی(اتیلن اکسید) و پلی(اتیلن ایمین)

خانواده‌ی جدیدی از مواد نانومقیاس بر مبنای شبکه‌های پراکنده پلی(اتیلن اکسید) (PEO) و پلی(اتیلن ایمین) (PEI) که به صورت PEO-cl-PEI نشان داده می‌شود، گسترش یافته‌اند. برای به دست آوردن سیستم‌هایی با پخش مناسب، واکنش ایجاد اتصالات عرضی با روش اصلاح شده امولسیون‌سازی/تبخیر حلال انجام می‌گیرد. بر این اساس ذراتی با اندازه‌ی بین ۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر تولید می‌شوند که قطر میانگین بخش عمده آنها ۱۵۰-۲۴۰ nm خواهد بود. برهمکنش مولکول‌های آنیونی یا دوگانه‌دوست یا الیگونوکلئوتیدها با PEO-cl-PEI منجر به تشکیل مواد نانوکامپوزیتی می‌گردد. برای بهبود دارورسانی با استفاده از گیرنده‌ها می‌توان ذرات نانوذله حامل ترکیبات فعال زیستی را با لیگاندهای پلی پپتید اصلاح نمود. تحقیقات نشان داده است که الیگونوکلئوتیدهای مستقر شده در نانوذله PEO-cl-PEI جذب سلولی و آزادسازی درون سلولی موثری دارند

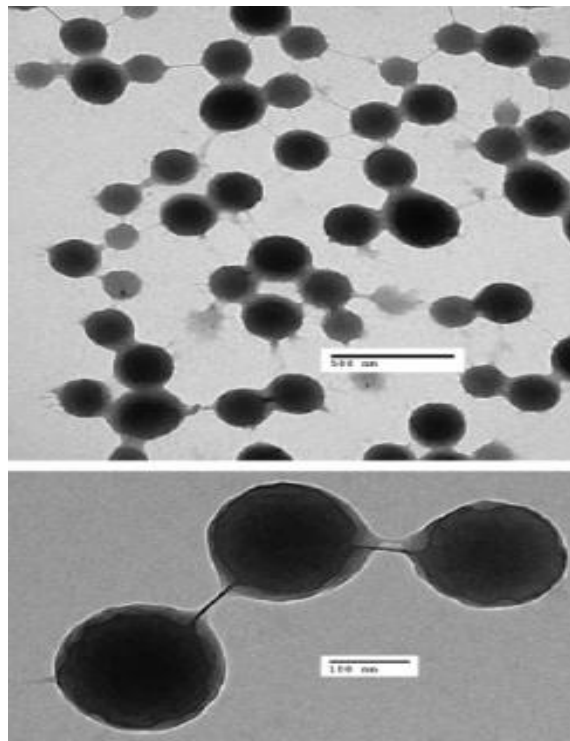
### نانوذرات هیدروژل بر پایه پلی(وینیل پیرولیدون)

پلی(وینیل پیرولیدون) (PVP) (یک بسپار آبدوست است که به عنوان ترکیبی زیست سازگار و غیر آنتی ژنی شناخته می‌شود و از این رو برای آزمایش‌های زیستی ایمن می‌باشد. یکی از روش‌های تهیه‌ی نانوذرات هیدروژل بر پایه PVP استفاده از هسته‌های مایه ریزقطره‌های میسل معکوس به عنوان نانوراکتور است. از آنجا که ریزقطرات میسل معکوس بسیار تک‌پخش (monodispersed) هستند و اندازه‌ی آنها به خوبی قابل کنترل است، نانوذراتی که به این روش تهیه می‌شوند توزیع اندازه‌ی کوچکی دارند و قطر آنها معمولاً کمتر از ۱۰۰ نانومتر است. نانوسفرهای مغناطیسی هیدروژل PVP آزادسازی غیر فعال دارو از خود نشان می‌دهند که از این خاصیت می‌توان برای افزایش تاثیر درمانی بهره برد. این ساختارها قابلیت استفاده

به عنوان حامل های دارویی را در شیمی درمانی با هدایت مغناطیسی دارا می باشند

نانوذرات هیدروژل بر پایه ی پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAM) احتمالا شناخته شده ترین عضو خانواده بسپارهای پاسخ دهنده (responsive) است. شبکه های نانوذرات هیدروژل این ترکیب که حاوی دکستران (dextran) هستند و نیز نانوذرات دارای ساختار هسته-پوسته (core-shell) آن تهیه شده اند.

ساختارهای نانوهیدروژل هسته-پوسته با اندازه ی ۵۰ تا ۱۵۰ نانومتری از همبسیار پلی(آکریلونیتریل-co-N-ایزوپروپیل آکریل آمید) تهیه شده و به عنوان حامل های دارویی مورد مطالعه قرار گرفته اند. ویژگی قابل توجه این نانوذرات این است که هسته آگریز آنها که از پلی(آکریلونیتریل) تشکیل شده است، به سادگی با تبدیل گروه های نیتریل به آمیداکسیم خصلت آبدوستی زیادی پیدا می کند. این خصوصیت امکان تنظیم تعادل آگریزی/آبدوستی نانوذرات را فراهم می آورد. از پوسته ی حساس به دمای این ساختار برای آزادسازی پروپرانولول استفاده شده است. نتایج تحقیقات نشان می دهد که ظرفیت بارگیری و آزادسازی این نانوذرات با آمیداکسیم دار کردن هسته تقریبا دو برابر می شود.



تصاویر TEM پلی(آکریلونیتریل-co-N-ایزوپروپیل آکریل آمید) با دو بزرگنمایی

### نانوذرات هیدروژل از سایر بسپارها

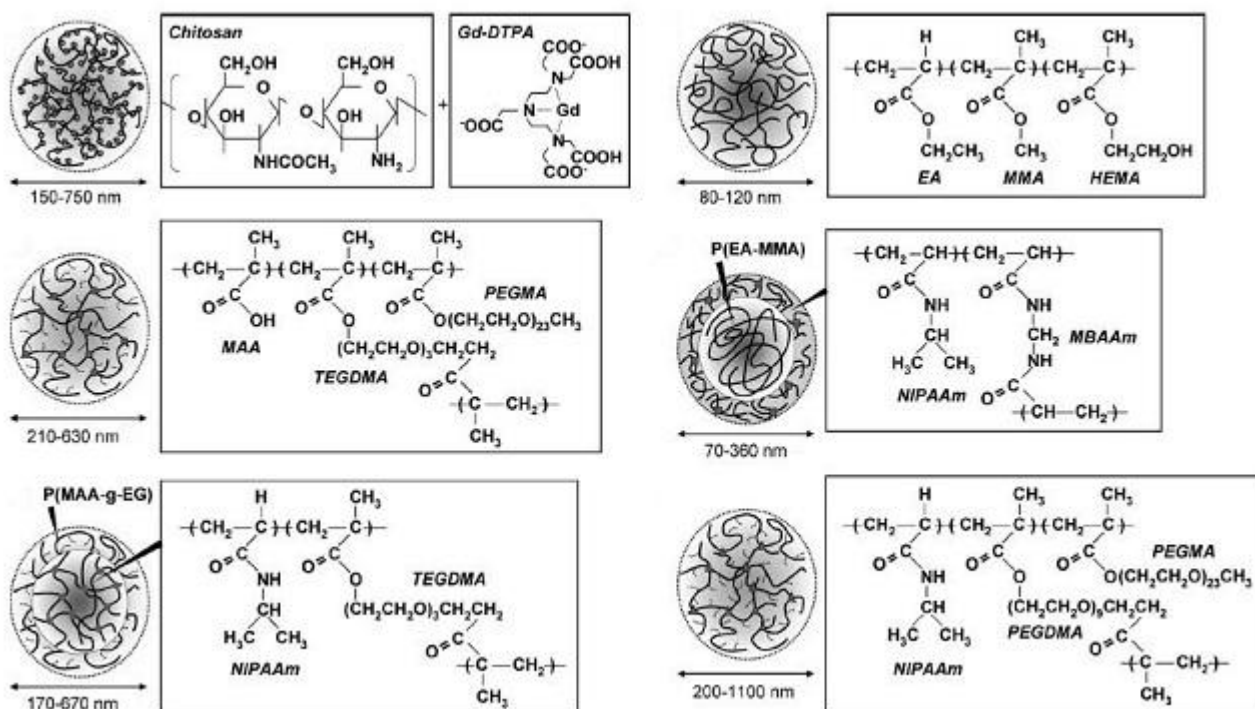
جدول زیر تکپارهایی را که به طور متداول در سنتز هیدروژل های دارای کاربرد دارویی مورد استفاده قرار می گیرند، نشان می دهد.

جدول ۱- تکپارهای متداول در سنتز هیدروژل‌های دارای کاربرد دارویی

نام اختصاری تکپار	نام شیمیایی تکپار
HEMA	هیدروکسی اتیل متاکریلات
HEEMA	هیدروکسی اتوکسی اتیل متاکریلات
HDEEMA	هیدروکسی دی اتوکسی اتیل متاکریلات
MEMA	متوکسی اتیل متاکریلات
MEEMA	متوکسی اتو کسی اتیل متاکریلات
MDEEMA	متوکسی دی اتوکسی اتیل متاکریلات
EGDMA	اتیلن گلیکول دی متاکریلات
NVP	N-وینیل-۲-پیرولیدون
NIPAAm	N-یزوپروپیل آکریل آمید
VAc	وینیل استات
AA	آکرلیک اسید
MAA	متاکریلیک اسید
HPMA	-۲-N-هیدروکسی پروپیل) متاکریل آمید
EG	اتیلن گلیکول
PEGA	آکریلات پگیله
PEGMA	متاکریلات پگیله
PEGDA	دی آکریلات پگیله
PEGDMA	دی متاکریلات پگیله

پپتیدهای دارای فعالیت زیستی که برای مقاصد درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، عموماً نیمه عمر نسبتاً کوتاهی دارند و در نتیجه نیازمند سیستم‌های آزادسازی کنترل شده برای درمان موثرتر هستند. با این وجود آزادسازی کنترل شده پپتیدها به سادگی سایر داروهای متداول نیست چرا که اندازه مولکولی بزرگ آنها عامل مهمی در جلوگیری از پخش و آزادسازی آنها از حامل‌های بسپاری محسوب می‌شود. یک راه غلبه بر این مشکل استفاده از حامل‌های میکروکپسولی حاوی نانوزل‌های آکریلات می‌باشد. به این منظور ذرات لاکتوز حامل انسولین با بسپاری از آکریلات پوشیده می‌شوند. تجویز خوراکی میکروکپسول‌های حاصل بر روی حیوانات نشان می‌دهد که با انتقال اختصاصی انسولین به روده‌ی بزرگ، غلظت گلوکز خون

آنها به طور چشمگیری کاهش می یابد. این میکروکپسول ها دارای کنترل زمانی هستند و مستقل از تغییرات pH عمل می کنند. شکل زیر نمونه هایی از نانوذرات هیدروژل به کار رفته در دارورسانی داروهای پپتیدی را نشان می دهد.



نمونه هایی از نانوذرات هیدروژل به کار رفته در دارورسانی داروهای پپتیدی؛ EA: اتیل آکریلات، Gd-DTPA: گادولینتیک اسید، HEMA: ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات، MAA: متاکریلیک اسید، MBAAm: متیلن بیس آکریل آمید، MMA: متیل متاکریلات، NIPAAm: نیزوپروپیل آکریل آمید، PEGDMA: پلی (اتیلن گلیکول) دی متاکریلات، PEGMA: پلی (اتیلن گلیکول) منومتاکریلات، TEGDMA: تترا اتیلن گلیکول دی متاکریلات

### کاربردهای دارویی هیدروژل ها

به منظور فراهم آوردن شرایط دارورسانی پایدار یا کنترل شده، طراحی و بهینه سازی هیدروژل ها برای کاربردهای درون تن انجام گرفته است. در حال حاضر هیدروژل ها در دارورسانی از طریق مسیرهای غیر گوارشی، چشمی، روده ای، پوستی و از راه بینی مورد استفاده قرار می گیرند. در ادامه برخی از مهم ترین کاربردهای دارویی هیدروژل ها مورد بررسی قرار گرفته است.

#### • درمان جراحات

از یک پلی ساکارید اصلاح شده که در غضروف وجود دارد برای تشکیل هیدروژل و درمان عیوب غضروفی استفاده شده است. پلی ساکارید با متاکریلات و گروه آلدهیدی عامل دار می گردد و متاکریلات با ایجاد اتصالات عرضی با دی ساکارید غضروف و گروه آلدهیدی با برهمکنش با پروتئین های بافت پوست، شبکه ای را به وجود می آورند که از آن سلول های غضروف آزاد می شوند.

#### • دارورسانی اختصاصی به روده ی بزرگ

به دلیل حضور غلظت زیاد آنزیم های پلی ساکاریداز درون روده بزرگ، هیدروژل های پلی ساکاریدی اختصاصی این منطقه باید به دقت طراحی شوند. داروهای بارگیری شده بر روی چنین هیدروژل هایی در مقابل یک بافت ویژه به طور اختصاصی عمل می کنند و با تغییر pH یا فعالیت های آنزیمی، آزاد می شوند.

#### • مواد آرایشی

از هیدروژل ها به عنوان مواد حجم دهنده استفاده می شود. این ترکیبات در محیط مایبی درون بدن متورم می شوند و آب را در خود نگه می دارند.

#### • دارورسانی موضعی

هیدروژل ها برای ارسال ترکیبات فعال نظیر دزونید (Desonide) که یک کورتیکواستروئید سنتزی است و معمولا به عنوان ضد التهاب از آن استفاده می شود، کاربرد دارند. به جای کرم های متداول، هیدروژل ها به گونه ای فرموله شده اند که رضایت بیشتر بیمار را در پی دارند. این هیدروژل ها خلصت مرطوب کنندگی دارند و از این رو خشکی پوست به همراه نمی آورند.

#### • دارورسانی به چشم

برای دارورسانی چشمی پیلوکارپین و تیمولول، از بسپارهای تشکیل دهنده ی ژل نظیر زایلوگلوکان (xyloglucan) استفاده شده است. هیدروژل های برخی از بسپارها مانند پلی هیدروکسی اتیل متاکریل آمید از طریق قرنیه به طور کامل جذب می شوند.

#### • قابلیت های صنعتی

بسترهای هیدروژل به عنوان جاذب دی اکسین ها مورد استفاده قرار می گیرند DNA. ی ماهی آزاد دی اکسین ها را جذب می کند که خطراتی مانند سرطان زایی، مسمومیت و اختلال در عملکرد غدد درون ریز را در پی دارد.

#### • دوزهای دارویی اصلاح شده

دارورسانی مبتنی بر هیدروژل از آزادسازی و افت ناخواسته ی داروهای نظیر انسولین جلوگیری می کند.

#### • مهندسی بافت

علاوه بر ترمیم غضروف که به آن اشاره شد، هیدروژل هایی با ابعاد میکرومتر که میکروژل نامیده می شوند، برای ارسال درشت مولکول هایی مانند فاگوزوم ها به سیتوپلاسم سلول های دارای آنتی ژن مورد استفاده قرار می گیرند.

#### • دارورسانی پروتئین

در حال حاضر اینترلوکین (interleukin) که عموما به صورت تزریقی تجویز می شود، به شکل هیدروژل ارائه می گردد که رضایت بیشتر بیمار را به دنبال دارد. این هیدروژل ها به طور درجا (in situ) شبکه بسپاری تشکیل می دهند و پروتئین ها را به آهستگی آزاد می کنند

#### • سایر کاربردها

از نانوهیدروژل هایی که دارای سطحی الگومند (surface-patterned) هستند برای تهیه آرایه های (arrays) پروتئینی

با چگالی و حساسیت بالا استفاده می‌شود. نانوأرایه‌های پروتئینی شرایط مناسبی را برای مطالعه‌ی جنبه‌های بنیادی ماهیت و عملکرد پروتئین سلولی فراهم می‌آورند. به علاوه، این ساختارها به عنوان ابزارهایی برای کشف داروها، شناخت مولکول‌های زیستی جدید برای تشخیص بیماری‌ها و ارتقای سنجش‌های ایمنی‌شناسی مورد استفاده قرار می‌گیرند

## بحث و نتیجه گیری

از میان کاربردهای مختلف، دارورسانی مبتنی بر هیدروژل‌ها به زمینه‌ای مورد توجه و در حال پیشرفت تبدیل شده است. هیدروژل‌ها می‌توانند از دارو در مقابل عوامل مهاجم محیطی مانند آنزیم‌ها یا تغییرات pH محافظت کنند. تخلخل آنها سبب بارگیری دارو درون ماتریکس ژل و آزادسازی آن با سرعت از پیش تعیین شده می‌گردد. مواد کنترل کننده فعالیت آنزیم‌ها، عوامل ناپایدارکننده فسفولیپیدهای دولایه، مواد کنترل کننده اتصال برگشت پذیر سلول، نانوراکتورهایی با امکان گنجاندن دقیق گروه‌های فعال در فضای سه بعدی، میکروسیالات هوشمند با هیدروژل‌های پاسخ دهنده و سیستم‌های تبدیل انرژی کاربردهای نوید بخش هیدروژل‌ها در زمینه‌های پزشکی و داروسازی می‌باشند.

منابع:

1. Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P. "Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 60, pp. 1638-1649, (2008).
2. Amin, S., Rajabnezhad, S., Kohli, K. "Hydrogels as Potential Drug Delivery Systems", *Scientific Research and Essay*, Vol. 3, pp. 1175-1183, (2009).
3. Ichikawa, H., Fukumori, Y. "Design of Nanohydrogel-Incorporated Microcapsules for Appropriate Controlled-Release of Peptide Drugs", *Yakugaku Zasshi*, Vol. 127, pp. 813-823, (2007).
4. Lee, S. M., Yoo, E. S., Ghim, H. D. "Alginate Nanohydrogels Prepared by Emulsification-Diffusion Method", *Macromolecular Research*, Vol. 17, pp. 168-173, (2009).
5. Sahiner, N., Alb, A. M., Graves, R., Mandal, T., McPherson, G. L., Reed, W. F., John, V. T. "Core-shell Nanohydrogel Structures as Tunable Delivery Systems", *Polymer*, Vol. 48, pp. 704-711, (2007).
6. Saaem, I., Papisotiropoulos, V., Wang, T., Soteropoulos, P., Libera, M. "Hydrogel-Based Protein Nanoarrays", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Vol. 7, pp. 1-10, (2007).