

Three-dimensional Polymers Applied as Drug Carriers

Fatemeh Zarei, Nafiseh Farhadian*, and Zahra Maghsod
Chemical Engineering Department, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of
Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 20 February 2014, Accepted: 25 July 2014

Abstract

In recent years, designing novel drug delivery systems using new technologies such as nano-tech and nano-drug synthesis has been much focused by researchers for treatment of various diseases. The main goal in designing these novel systems is to reduce the side effects of drugs by controlling their dosage levels and release where they are targeted. To do so, different drug carriers with unique properties have been suggested. Nanoparticles are one of the most important carriers in this field. To improve the bonding of the drugs to the outer surface of nanoparticles, biodegradable and biocompatible polymers with low toxicity can be used. These biodegradable polymers have been frequently used as drug delivery vehicles due to their excellent bioavailability and more efficient encapsulation property. They increase the chemical stability, control release with less toxicity. However, these polymers should have some specific structural, physical and chemical features. This review is an introduction to potential polymers suitable in drug delivery systems with particular focus on three-dimensional polymers such as dendrimers, hyper-branched and star polymers.

Keywords

three-dimensional polymers,
drug carrier,
cancer therapeutic,
biodegradable,
drug delivery

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: n.farhadian@um.ac.ir

کاربرد پلیمرهای سه‌بعدی به عنوان حامل‌های دارویی

فاطمه زارعی، نفیسه فرهادیان*، زهرا مقصود

مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی شیمی

دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۱، پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۴

در سال‌های اخیر، طراحی سامانه‌های دارورسانی نوین با کمک فناوری‌های جدیدی همچون نانوفناوری و نیز سنتز نانوداروها برای درمان بیماری‌ها، به‌طور چشم‌گیری مورد توجه پژوهشگران بوده است. هدف اصلی از طراحی این سامانه‌ها، کاهش آثار جانبی داروها با کنترل مقدار دوز مناسب داروی مصرفی و رساندن هدفمند دارو به نقطه مورد نظر است. برای دستیابی به این هدف، حامل‌های مختلفی برای داروها با خواص منحصر به فرد پیشنهاد شده‌اند که یکی از نمونه‌های مهم آنها نانوذرات اند. به منظور اتصال بهتر دارو با سطح نانوذرات، می‌توان از پوشش‌های پلیمری زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر که دارای سمیت کم هستند، استفاده کرد. این پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، باعث افزایش پایداری شیمیایی و کنترل سرعت رهایش دارو در بدن می‌شوند. از این‌رو، آنها باید دارای خواص منحصر به فرد ساختاری، فیزیکی و شیمیایی باشند. با توجه به اهمیت موضوع مورد بحث، در این پژوهش انواع پلیمرهای قابل کاربرد در دارورسانی‌های هدفمند با تمرکز ویژه بر پلیمرهای سه‌بعدی بررسی شده است. سه دسته بزرگ این پلیمرهای سه‌بعدی شامل درختواره‌ها و پلیمرهای پرشاخه و ستاره‌ای به تفصیل بحث می‌شوند.

چکیده



فاطمه زارعی



نفیسه فرهادیان



زهرا مقصود

واژگان کلیدی

پلیمرهای سه‌بعدی،
حامل دارویی،
درمان سرطان،
زیست‌تخریب‌پذیر،
دارورسانی

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

n.farhadian@um.ac.ir

مقدمه

شود. این اتصال همچنین باعث بهبود ویژگی های زیستی، از جمله افزایش مقدار داروی وارد شده به جریان اصلی خون پس از کبد، نسبت به مقدار کل داروی وارد شده به بدن و کمتر شدن سمیت دارو می شود. انتقال هوشمند یک دارو به یک بافت ویژه مانند تومور، تنها می تواند با به کارگیری یک حامل پلیمری ویژه میسر شود که کنترل کننده نفوذ گزینشی دارو بوده و باعث باقی ماندن دارو در محل نفوذ می شود. از جمله نکات قابل توجه در این زمینه، زیست سازگار بودن پلیمرهای استفاده شده در دارورسانی و همچنین زیست تخریب پذیر بودن آنهاست. از میان پلیمرهای زیست سازگار متنوعی که وجود دارند، پلیمرهای سه بعدی به دلیل شاخه های فراوان، حامل های بسیار خوبی برای مباحث دارورسانی به شمار می روند. این پلیمرها خود به سه دسته مهم درختواره ها (dendrimer)، پرشاخه ها و پلیمرهای ستاره ای طبقه بندی می شوند. در ادامه به خواص هر یک از این پلیمرها با تمرکز ویژه بر کاربرد آنها در دارورسانی اشاره می شود.

بررسی خواص انواع پلیمرهای سه بعدی

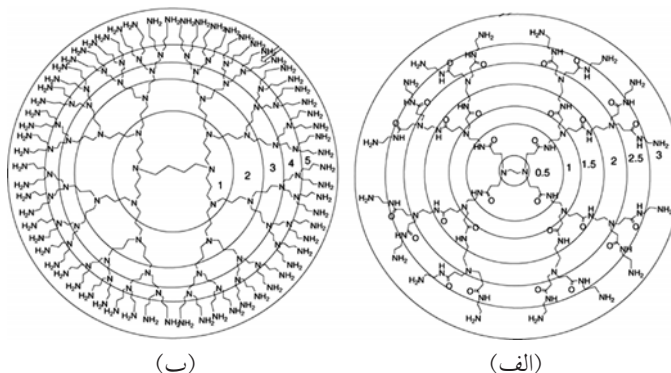
پلیمرهای درختواره

درختواره یک واژه یونانی است که از دو بخش دندروس به مفهوم درخت یا شاخه و مروس به معنی جزء یا بخش تشکیل شده است. به عبارت دیگر، درختواره ها زیرمجموعه ای از ساختارهای درختی هستند که از نظم ساختاری مشخصی برخوردارند [۱]. درختواره ها یا پلیمرهای درخت سان، گونه ای منحصر به فرد از درشت مولکول های پرشاخه هستند که در طول فرایند تولید اندازه و شکل آنها دقیقاً قابل کنترل است. این درشت مولکول ها که در

امروزه متداول ترین روش درمان سرطان، عمل جراحی به منظور خارج ساختن بافت سرطانی و به دنبال آن انجام پرتودرمانی است. این روش ها معمولاً منجر به ایجاد ضعف در بیمار می شوند. از سوی دیگر، آنها در جلوگیری از انتشار بیماری در بدن بیمار ناتوان هستند. برای پاسخ به چنین چالشی، موسسه ملی سرطان آمریکا (National Cancer Institute, NCI) در سال ۲۰۰۴، هدف خود را حذف مرگ و میر و ناراحتی های ناشی از سرطان پیش از سال ۲۰۱۵ اعلام کرد. از مهم ترین راه های رسیدن به این هدف، توسعه عوامل تشخیصی و دارویی جدید و بهبود یافته با بهره گیری از فناوری های نوین مانند نانوفناوری و نانومواد است.

از بزرگترین چالش ها در کاربرد داروهای سرطانی رایج، عدم دستیابی به انتقال دقیق دوز مشخصی از دارو ها به محل خاصی در درون بدن است. انتقال دقیق دارو سبب اجتناب از تزریق غلظت های زیاد دارو به بیمار و متعاقباً کاهش احتمال وقوع آثار جانبی دارو می شود. از این رو، ایجاد ساختارهای نوین برای دستیابی به دارورسانی های هدفمند، ضروری به نظر می رسد. از جمله راه کارهای پیشنهادی در این زمینه، استفاده از نانوذرات مغناطیسی برای انتقال هدفمند داروست. اصلاح ساختار سطح این نانوذرات مغناطیسی برای عملکرد بهتر آنها در برهم کنش با دارو و اندام های بدن نیز ضروری به نظر می رسد. از مواد پیشنهادی در این راستا، استفاده از پوشش های پلیمری است. در این روش، دارو از راه اتصال به پوشش پلیمری اطراف سطح نانوذره و با کمک میدان مغناطیسی خارجی به بافت هدف هدایت می شود.

اتصال دارو به پلیمر می تواند باعث بهبود خواص فیزیکی-شیمیایی آن، از جمله انحلال پذیری مناسب و پایداری دارو در مواجهه با تخریب های مرتبط با سوخت و سازهای احتمالی بدن



شکل ۱- نمونه ای از درختواره با نسل های متفاوت: (الف) پلی پروپیلن ایمین (PPI) نسل دوم با ۸ گروه آمینی و (ب) درختواره PPI نسل پنجم با ۶۴ گروه آمینی [۱۰].

روش واگرا برای تولید مقادیر زیاد درختواره‌ها مناسب است. ولی مشکلاتی دارد که روش همگرا به عنوان پاسخی به ضعف‌های تولید واگرا توسعه پیدا کرده است [۳].

انواع درختواره‌ها

تکتودرختواره (tecto)، درختواره‌های بلورمایع، کایرال، پپتیدی، هیبریدی، گلیکودرختواره‌ها و از انواع درختواره‌ها هستند. در ادامه هر یک از این انواع بررسی می‌شوند.

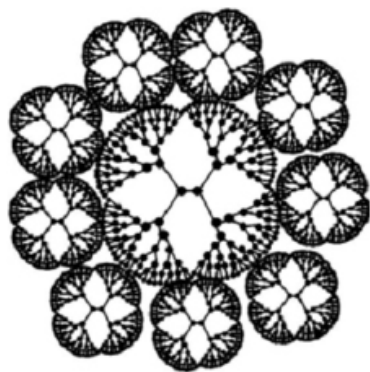
تکتودرختواره‌ها

این دسته از درختواره‌ها را پوسته-هسته نیز می‌نامند. تکتودرختواره‌ها از یک درختواره مرکزی تشکیل شده‌اند که با درختواره‌های پیرامونی احاطه شده‌اند (شکل ۳). در مقایسه با سایر درختواره‌ها، سنتز این نوع راحت‌تر است. تکتودرختواره‌های ساخته شده برای اهداف دارویی و زیستی توسط موسسه نانوفناوری میشیگان قابلیت‌های زیر را دارا هستند:

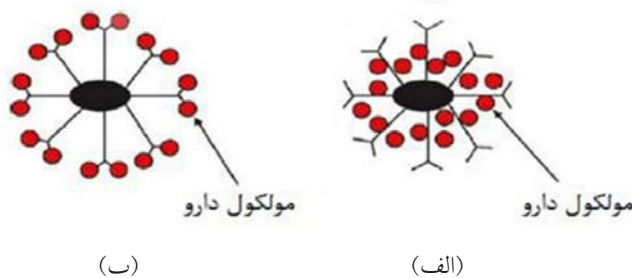
- تشخیص سلول بیمار،
- تشخیص ناحیه بیماری،
- دارورسانی،
- گزارش وضعیت و
- بازده درمان [۱].

درختواره‌های بلورمایع

این دسته از درختواره‌ها شامل مونومرهای میان‌زا (mesogenic) مثل درختواره‌های کربوسیلان عامل‌دار شده میان‌زا هستند. سیانوبی‌فیل و کلسترول از مشتقات درختواره کربوسیلان هستند [۱]. اولین درختواره بلورمایع با گروه‌های سینامویل ساخته شد. این درختواره‌ها قابلیت آزادسازی هدفمند دارو را دارند [۴].



شکل ۳- تکتودرختواره [۱].



شکل ۲- سازوکارهای مختلف حمل دارو به وسیله درختواره: (الف) کپسولی شدن دارو درون شاخه‌های درختواره و (ب) اتصال کووالانسی دارو با شاخه‌های درختواره [۱].

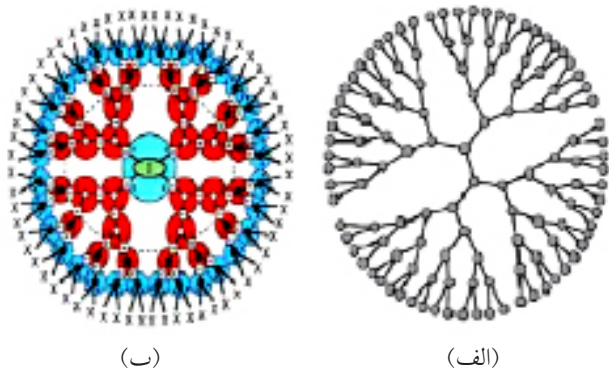
اواسط دهه ۱۹۸۰ میلادی از نظر ساختار و خواص فیزیکی و شیمیایی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱]، به دلیل خواصی مانند ساختار شاخه‌ای از پیش معین شده، شکل کروی، یکنواختی در اندازه ذره، قابلیت عامل‌دار کردن سطح و پایداری زیاد و نیز وجود حفره‌های درونی در ساختار آنها مورد توجه قرار گرفته‌اند، به گونه‌ای که گزینه مناسبی برای حمل دارو به شمار می‌روند. وجود گروه‌های عاملی متنوع روی سطح درختواره‌ها محل مناسبی برای اتصال مولکول‌های گونه‌های دارویی است. اندازه این پلیمرها معمولاً کمتر از ۱۰ nm است [۲].

درختواره‌ها دارای یک هسته مرکزی با عوامل فعال متعدد هستند. به انشعاباتی که از هسته خارج می‌شوند، شاخه گفته می‌شود. شاخه‌های درونی مجدداً با ترکیبات شاخه‌دار جدید واکنش داده و لایه به لایه بر هسته مرکزی افزوده می‌شوند. به قرار گرفتن گروه‌های شاخه‌دار در هر مرحله از تولید روی هسته درختواره، نسل گفته می‌شود. هرچه عدد نسل درختواره بالاتر رود، گروه‌های آمینو انتهایی آن نیز بیشتر می‌شوند [۱]. شکل ۱ نمایی از یک نمونه درختواره با نسل‌های مختلف را نشان می‌دهد.

شکل ۲ نیز نمایی از دو نوع اتصال متفاوت گونه‌های دارویی را با درختواره‌ها نشان می‌دهد. همان‌گونه که از شکل نیز مشخص است، اتصال دارو با درختواره یا به شکل اتصال کووالانسی با شاخه‌ها یا از راه کپسولی شدن درون شاخه‌های درختواره است.

سنتز درختواره‌ها

سنتز (تولید) درختواره‌ها به دو روش واگرا و همگرا انجام می‌شود. در روش واگرا درختواره‌ها از هسته مولکول چندعاملی به سمت اطراف رشد می‌کنند. ولی در روش همگرا درختواره به شکل مرحله‌ای و از گروه‌های انتهایی به سمت درون ساخته می‌شود.



شکل ۴- انواع درختواره‌ها: (الف) پلی پروپیلن ایمین و (ب) پلی آمیدوآمین- ارگانوسیلیکون [۱].

پلی آمیدوآمین (PAMAM) هسته دوسط در داخل و ارگانوسیلیکون (OS) آبدوست در بیرون آن قرار می‌گیرد [۱]. معمول‌ترین درختواره‌های به کار رفته در انتقال دارو عبارتند از: پلی آمیدوآمین، پلی گلوتامیک اسید، پلی پروپیلن ایمین (PPI)، پلی (آمیدوآمین- ارگانوسیلیکون) (PAMAMOS).

شکل ۴ نمایی از دو نمونه درختواره پر کاربرد را نشان می‌دهد [۱]. درختواره‌های پلی پروپیلن ایمین از قدیمی‌ترین درختواره‌های شناخته شده هستند. درختواره‌های PPI از هسته مرکزی دی‌آمینوبوتان (DAB)، بخش‌های درونی پروپیلن آمین سه‌گانه و گروه‌های آمین انتهایی تشکیل شده‌اند. این درختواره‌ها محلول در آب، بی‌رنگ و شفاف هستند [۸].

پلیمرهای پرشاخه

پلیمرهای پرشاخه از خانواده درختواره‌ها هستند. معماری آنها ناقص است، زیرا از جهاتی شبیه به درختواره‌ها بوده و از جهاتی با آنها متفاوت‌اند. برای مثال، معماری ساختار در هر دو به گونه‌ای است که شاخه‌های فراوان دارند و گروه‌های انتهایی آنها واکنش‌پذیر یا غیرواکنشی هستند. اما پلیمرهای پرشاخه، بدون هسته و غیرمتمقارن‌اند، در حالی که درختواره‌ها متمقارن و دارای هسته هستند.

در پلیمرهای پرشاخه فضای محموله (cargo space) درون ساختار دارای اهمیت کمتری است، دارو در فضای داخل شاخه‌ها کپسولی نمی‌شود و بیشتر به توزیع گسترده و شکل پلیمر اهمیت داده می‌شود [۹].

پلیمرهای پرشاخه خواص ویژه‌ای دارند که آنها را برای کاربردهای خاص آماده می‌کند. از جالب‌ترین این خواص، گرانروی‌های متفاوت آنهاست. گرانروی پلیمرهای پرشاخه به

درختواره‌های کایرال

درختواره‌های کایرال از نوع تجاری محسوب می‌شوند. کایرالیت به درختواره‌ها بر اثر وجود شاخه‌هایی ایجاد می‌شود که به لحاظ شیمیایی یکسان، ولی به لحاظ ساختاری کاملاً متفاوت‌اند (گونه‌های کایرال). با توجه به تمایزهای این گونه‌ها، درختواره‌های کایرال در آزادسازی هدفمند دارو و تشخیص ترکیبات کایرال در بدن موثر هستند [۵].

درختواره‌های پتیدی

درختواره‌های پتیدی، شاخه‌های رادیکالی درشت مولکولی هستند که شامل هسته پتیدی یا زنجیرهای پتیدی می‌شوند. درختواره‌های پتیدی در صنعت به عنوان مواد فعال سطحی و در زیست‌پزشکی به عنوان پادژن استفاده می‌شوند.

به دلیل خواص زیستی و درمانی، درختواره‌های پتیدی نقش مهمی در حوزه‌های مختلف مثل درمان سرطان، آسم و آلرژی و تولید ترکیبات ضدباکتری، ضدویروس، بی‌حس کننده و متابولیسم کلسیم و دارورسانی به سامانه اعصاب مرکزی (central nervous system, CNS) دارند. به خاطر جذب شدن آنها به سلول، پتیدها برای دارورسانی بسیار مفیدند [۷].

درختواره‌های هیبریدی

درختواره‌های هیبریدی ترکیبی از پلیمرهای درختی و خطی در قطعات هیبریدی یا در شکل‌های کوپلیمر پیوندی هستند. شکل کروی و تعداد زیادی از گروه‌های عاملی سطح و درختواره‌ها، نوع هیبریدی را می‌سازند. درختواره‌های هیبریدی دارای شکلی جمع و جور و یکنواخت و به شکل گلوله یا کروی هستند [۶].

گلیکودرختواره‌ها

گلیکودرختواره‌ها، شامل قندهای مختلفی مانند گلوکوز، مانوز، گالکتوز یا دی‌ساکارید هستند. به طور کلی می‌توان گفت، آنها درختواره‌هایی هستند که در ساختار خود کربوهیدرات دارند. این درختواره‌ها به سه دسته تقسیم می‌شوند: مرکزکربوهیدراتی (carbohydrate-centered)، پایه کربوهیدراتی (carbohydrate-based) و پوشش یافته با کربوهیدرات [۱].

درختواره‌های PAMAMOS

درختواره‌های پلی آمیدوآمین- ارگانوسیلیکون که به طور شعاعی قرار گرفته‌اند، به میسلی تک مولکولی تبدیل می‌شوند که

موفقیت در مقاله‌ای در سال ۱۹۲۹ توسط کینله (Kienle) گزارش شد. پلیمر گزارش شده یک پلی‌استر بود که در حالت ادامه واکنش به ژل تبدیل می‌شد.

کینله به پژوهش‌های خود در این زمینه ادامه داد. وی در سال ۱۹۳۹ به این نتیجه بسیار مهم رسید که این رزین‌ها گرانشی ویژه کمتری نسبت به پلیمرهای خطی مانند پلی‌استیرن دارند. در سال ۱۹۵۲، پاول فلوری (Paul Flory) طی پژوهش‌های خود درباره مونومرهای $(x \geq 2, AB_x)$ به پلیمرهای پرشاخه بدون خاصیت ژل شدن دست یافت که برخلاف مشاهدات حاصل از پلیمر شدن مونومرهای A_2+B_3 بود [۱۳].

روش‌های مختلفی برای سنتز پلیمرهای پرشاخه پیشنهاد شده است که مهم‌ترین آنها عبارتند از:
- روش سنتز تک‌مونومری و
- روش سنتز دومونومری A_2+B_3 .
در روش تولید تک‌مونومری فقط از یک نوع مونومر مانند AB_n ($n \geq 2$) استفاده می‌شود. در حالی که در روش دوم، از سامانه‌های دومونومری مانند A_n+B_n ($n \geq 2$) استفاده می‌شود. همین عامل منجر به ژل شدن محصول نیز می‌شود. از این رو، برای جلوگیری از ژل شدن محصول ناچار واکنش در درصدهای تبدیل کم متوقف می‌شود [۱۳].

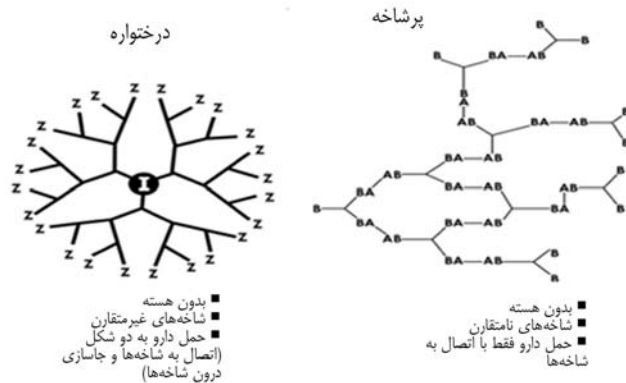
آنچه پژوهشگران در تولید پلیمرهای پرشاخه به عنوان چالش بیان می‌کنند، کنترل شاخه‌دار شدن پلیمر حین فرایند پلیمر شدن است که راه‌کارهای مختلفی نیز برای رفع این مشکل ارائه شده است. برای مثال، هالتر و فری (Holter & Frey) بیان کرده‌اند، با افزودن مونومر با سرعت کم و همچنین با پلیمر شدن واحدهای درختواره از پیش تهیه شده می‌توان روی شاخه‌دار شدن پلیمر پرشاخه کنترل داشت [۱۲].

انواع پلیمرهای پرشاخه

پلی‌استرهای پرشاخه مانند پلی‌گلیسرول و بولترن (Boltorn)، آمینوسیلیکای پرشاخه، پلی‌گلیسیدول و پلی‌اتیلن ایمید پرشاخه، معروف‌ترین پلیمرهای پرشاخه هستند که در فرایند دارورسانی استفاده می‌شوند، شکل ۶ [۱۰].

پلیمرهای ستاره‌ای

پلیمرهای ستاره‌ای از زنجیرهای پلیمرهای خطی تشکیل شده که در یک نقطه به هم وصل می‌شوند. این پلیمرها برای اولین بار شصت سال پیش تهیه شدند. پس از آن به کمک پلیمر شدن



شکل ۵- مقایسه پلیمرهای از نوع درختواره با پرشاخه‌ها [۱۰].

درجه شاخه‌ای شدن آنها بستگی دارد. پلیمرهایی با درجه شاخه‌ای شدن زیاد، رفتاری شبیه به درختواره‌ها دارند [۱۰].

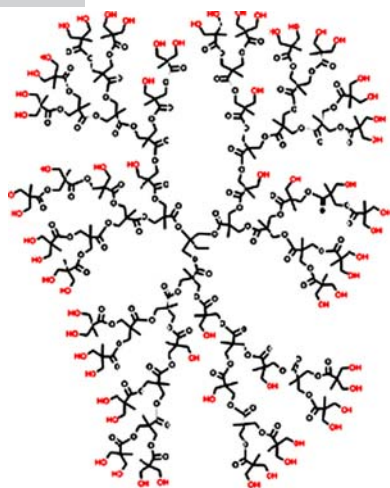
از مهم‌ترین خواص پلیمرهای پرشاخه می‌توان به گروه‌های عاملی بسیار زیاد روی سطح آنها اشاره کرد. تعدد این عوامل، روی خواصی مانند دمای شیشه‌ای شدن T_g ، واکنش‌پذیری، انحلال‌پذیری و خواص رئولوژیکی پلیمر اثرگذار است. همچنین، پلیمرهای یاد شده دارای خواصی مانند خاصیت ساختار بی‌شکل و انحلال‌پذیری بیشتری نسبت به پلیمرهای خطی هستند [۱۰].

تولید درختواره‌ها سخت و نیازمند شرایط آزمایشگاهی بسیار خاص است، به همین دلیل قیمت تمام شده این پلیمرها زیاد است. اما تهیه پلیمرهای پرشاخه، راحت‌تر بوده و ارزان‌ترند. به همین دلیل، اخیراً در کارهای دارورسانی از پلیمرهای پرشاخه استفاده بیشتری می‌شود [۱۱]. شکل ۵ نمایی از هر دو نوع پلیمر درختواره و پرشاخه نمایش داده شده است.

تولید پلیمر پرشاخه

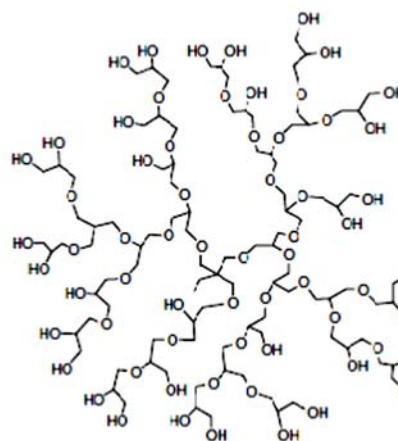
تهیه پلیمرهای پرشاخه به پیش از قرن بیستم باز می‌گردد. ولی رشد اصلی پژوهش و توسعه آن در بیست سال اخیر رخ داده است. عبارت پلیمر پرشاخه اولین بار توسط یانگ کیم (Young Kim) در آزمایشگاه شرکت دوپونت آمریکا در دهه ۱۹۸۰ بیان شد. او این نام‌گذاری را به منظور نشان دادن تولید یک‌مرحله‌ای پلیمر از مونومر با ساختاری متفاوت با ساختارهای پلیمری درختواره انتخاب کرد. چرا که درختواره‌ها پلیمرهایی با شاخه‌های کامل هستند که طی یک فرایند چندمرحله‌ای تولید می‌شوند. در حالی که تهیه پلیمرهای پرشاخه که به طور کامل نیز شاخه‌دار نیستند، به شکل یک‌مرحله‌ای است [۱۲].

اولین تولید پلیمر پرشاخه توسط برزلیوس (Berzelius) از راه واکنش تارتاریک اسید با گلیسرول انجام پذیرفت. بعدها این



بولترن H40

(ب)



پلی گلیسرول PG

(الف)

شکل ۶- نمایی از دو پلیمر پرشاخه: (الف) پلی گلیسرول با گروه‌های عاملی انتهایی OH (تعداد گروه‌های عاملی به وزن مولکولی آن بستگی دارد که در زمان سنتز مشخص می‌شود) و (ب) بولترن H40 با ۶۴ گروه عاملی انتهایی OH [۱۵].

با بازوهای مختلف از دو یا تعداد بیشتری گونه‌های بازو با ترکیب شیمیایی مختلف یا وزن مولکولی مختلف یا قابلیت‌های محیطی متفاوت تشکیل شده‌اند، شکل ۷ [۱۴].

سنتز پلیمرهای ستاره‌ای

روش‌های مختلفی برای سنتز کوپلیمرهای ستاره‌ای به کار می‌رود که اغلب با استفاده از پلیمر شدن رادیکالی انتقال اتم (ATRP)، پلیمر شدن رادیکالی با واسطه نیتروکسید (NMRP)، پلیمر شدن انتقال زنجیر برگشت پذیر افزایشی - تجزیه‌ای (RAFT) هستند. سه روش رایج برای سنتز وجود دارد:

- هسته اول (core-first): در این روش، شرایطی فراهم می‌شود که با رشد بازوها از یک آغازگر چندمنظوره، پلیمر ستاره‌ای به دست می‌آید.

- بازو اول (arm-first): در این روش، پلیمر ستاره‌ای با اتصال

حلقه‌گشای کاتیونی (CROP) به وسیله پلیمر شدن یونی توسعه یافته‌اند. با توجه به محدودیت استفاده از پلیمر شدن یونی، ترکیب و به‌کارگیری مواد تشکیل دهنده این پلیمرها محدود شده است. اما ساختار فشرده و شکل کروی آنها خواص منحصر به فردی را برای این دسته از پلیمرهای سه بعدی فراهم کرده است. از جمله این خواص، می‌توان به گرانش کم و ساختار هسته- پوسته آنها اشاره کرد [۱۴].

انواع پلیمرهای ستاره‌ای

پلیمرهای ستاره‌ای می‌توانند به دو دسته طبقه‌بندی شوند:

- پلیمرهای ستاره‌ای بازو همگن (homo-arm): این پلیمرها، از ساختار مقارنی تشکیل شده‌اند که متشکل از بازوهای منشعب با ترکیب شیمیایی یکسان و وزن مولکولی مشابه‌اند.

- پلیمرهای ستاره‌ای بازو ناهمگن (hetero-arm): پلیمرهای ستاره‌ای



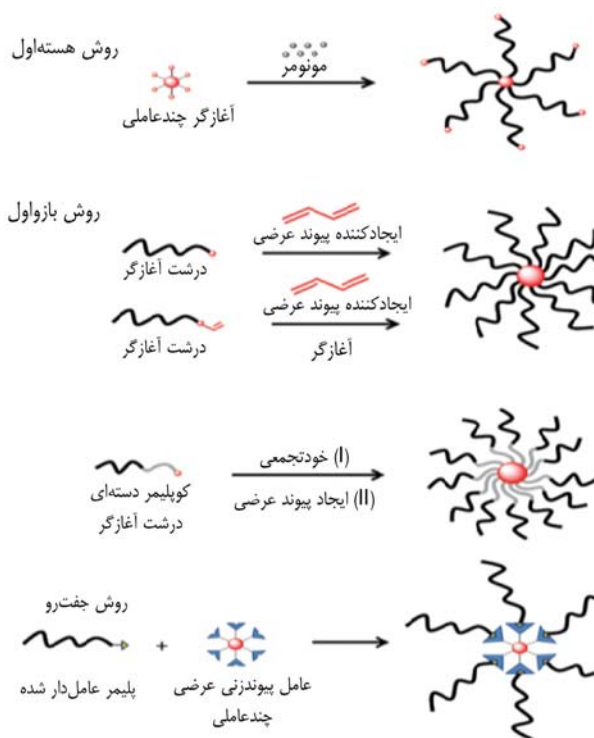
(ب)



(الف)



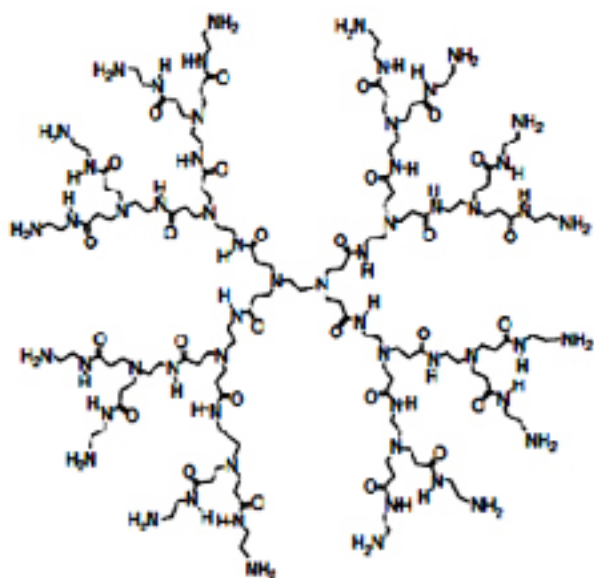
شکل ۷- نمایی از پلیمرهای ستاره‌ای با بازوهای: (الف) مختلف و (ب) یکسان [۱۴].



شکل ۸- روش‌های مختلف سنتز پلیمرهای ستاره‌ای [۱۴].

پلیمرهای درختواره در داروسازی

درختواره‌ها تا کنون به منظور حمل گونه‌های دارویی مختلف از جمله پنی‌سیلین، داروهای ضدسرطان و حتی انتقال ژن به کار رفته‌اند. از درختواره‌های بسیار پرکاربرد در داروسازی پلی‌آمیدوآمین (PAMAM) است (شکل ۹). این درختواره به دلیل شرایط خاص فیزیکی بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. درختواره



شکل ۹- نمایی از پلیمر پلی‌آمیدوآمین PAMAM [۱۵].

عرضی بازوهای خطی پیش‌ساخته تهیه می‌شود.

جفت‌رو (coupling-onto): در این روش، بازوهای خطی پیش‌ساخته روی یک هسته چندعاملی متصل می‌شوند [۱۴]. نمایی از روش‌های مزبور در شکل ۸ نشان داده شده است.

کاربرد پلیمرهای سه‌بعدی در داروسازی

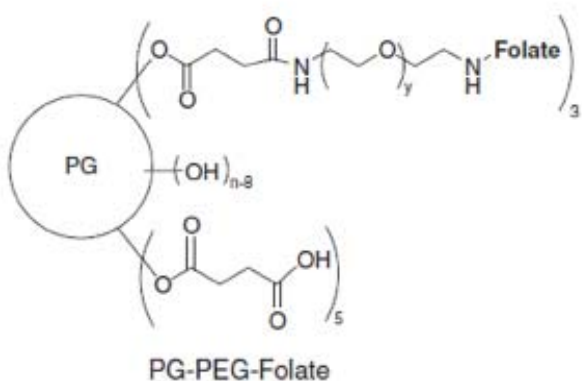
به‌طور کلی، کاربرد پلیمرهای سه‌بعدی در مباحث زیستی را می‌توان به موارد زیر خلاصه کرد:

– کاربردهای درمانی: از جمله این کاربردها می‌توان به مواردی همچون داروسازی‌های چشمی، ریوی و خوراکی، گرمادرمانی و نیز داروسازی هدفمند (به‌ویژه برای درمان تومورهای سرطانی) اشاره کرد [۱].

– کاربردهای زیست‌پزشکی: از کاربردهای مهم این دسته می‌توان به انتقال ژن، افزایش انحلال‌پذیری و نیز کاهش سمیت اشاره کرد [۱].

– کاربردهای تشخیصی: دو نمونه مهم از این کاربردها به عنوان عامل‌های کنتراست در MRI و X-ray است [۱].

با توجه به اهمیت کاربرد این پلیمرهای سه‌بعدی در مباحث داروسازی، در ادامه مثال‌هایی از کاربرد آنها در این زمینه آمده است.



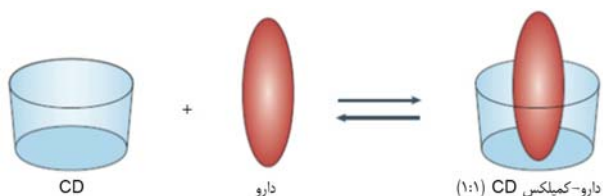
شکل ۱۱- کوپلیمر پلی‌گلیسرول-پلی‌اتیلن گلیکول-فولات [۱۵].

گروه پلی‌استرهای پرشاخه بوده که زیست‌تخریب‌پذیر است. این پلیمر از ۲،۲- بیس (هیدروکسی متیل)-۳،۱- پروپان دی‌ال به عنوان هسته مرکزی و از ۲،۲- بیس (هیدروکسی متیل) پروپانوئیک اسید به عنوان مونومر (AB₂) تشکیل شده است [۱۰]. پلیمر بولترن خود دارای انواع مختلف مانند بولترن H20 با ۱۶ گروه آمینی، بولترن H30 با ۳۲ گروه آمینی، بولترن H40 با ۶۴ گروه آمینی، بولترن چربی‌دوست U3000، بولترن دومحیط‌دوست W3000 و بولترن H2004 است [۱۶].

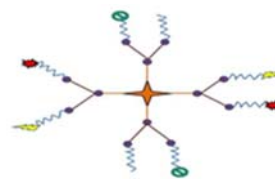
در یکی از پژوهش‌های جدید انجام شده در زمینه دارورسانی از بولترن H40، با پلی‌لاکتیک اسید و پلی‌اتیلن گلیکول به شکل کوپلیمر شده برای انتقال داروی ضدسرطان داکسوروبیسین (Doxorubicin) در درمان سرطان پروستات استفاده شده است [۱۷]. در پژوهش دیگری از بولترن H40، به عنوان هسته و از پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌اتیلن گلیکول، فولیک اسید و گروه‌های عاملی OH، به عنوان گروه‌های عاملی مناسب برای هدف‌گیری تومور استفاده شده است [۱۸]. شکل ۱۲ نمایی از نحوه اتصال این گروه‌های عاملی را با بولترن H40 نشان می‌دهد.

پلیمرهای ستاره‌ای در دارورسانی

از جمله پلیمرهای ستاره‌ای پرکاربرد در مباحث دارورسانی می‌توان



شکل ۱۲- نمایی از نحوه اتصال گروه‌های عاملی مختلف با بولترن H40 [۱۵].



شکل ۱۰- پلیمر درختواره در دارورسانی [۱].

شکل ۱۰- پلیمر درختواره در دارورسانی [۱].

مزبور در آب محلول و حاوی آمین‌های انتهایی قابل تغییری است که می‌تواند به مولکول‌های میهمان یا هدف مختلف بپیوندد. حفره درونی این درختواره به دلیل ساختار بی‌نظیر آن، که حاوی اتصالات سه‌گانه آمین و آمیدی است، می‌تواند میزبان مولکول‌های فلزی یا میهمان باشد [۱]. درختواره‌های پلی‌آمیدوآمین، به سبب ساختار سه‌بعدی پرانشعاب و بسیار یکنواخت، قابلیت زیادی در بسته‌بندی سایر مولکول‌ها در فضای درونی خود دارند. با داشتن گروه‌های آمین باردار مثبت در سطح می‌توانند با مولکول‌های نوکلئیک اسید واکنش داده و آنها را درون خود فشرده سازند. این کار در انتقال ژن بسیار کارآمد ارزیابی شده است. بار مثبت، مشکل اصلی درختواره PAMAM است که سبب واکنش‌های نامطلوب با سلول‌های غیرهدف و کاهش نیمه‌عمر خونی می‌شود. در این راستا، کاهش بارهای مثبت سطحی با پوشاندن پلیمر با پلیمر محلول در آب پلی‌اتیلن گلیکول نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهد [۸].

در شکل ۱۰ پلیمر درختواره به عنوان هسته است و پلیمر خطی PEG به آن متصل شده و دارو روی آن بارگذاری شده است [۱].

پلیمرهای پرشاخه در دارورسانی

پلی‌گلیسرول از پلیمرهای پرشاخه استفاده شده در مباحث دارورسانی است. این پلیمر زیست‌سازگار بوده و دارای سمیت کمی است. پلیمر پرشاخه به راحتی و آزادانه در آب و محیط‌های آبی حل می‌شود. از سوی دیگر، این پلیمر را می‌توان با گروه‌های عاملی و لیگاندهای هدف عامل‌دار کرد و برای کاربردهای دارورسانی استفاده کرد [۱۰]. پژوهشگران با اتصال پلیمرهای پلی‌اتیلن گلیکول و فولیک اسید معروف به فولات به پلی‌گلیسرول سمیت آن را تا حدود بسیار زیادی کاهش و زیست‌تخریب‌پذیری آن را افزایش داده‌اند (شکل ۱۱). با کپسولی کردن داروی تاموکسی‌فین (Tamoxifen, TAM)، از آن برای درمان سرطان سینه استفاده شده است [۱۵].

از دیگر پلیمرهای پرشاخه که در مباحث دارورسانی اخیراً استفاده شده است، می‌توان به بولترن اشاره کرد. پلیمر بولترن از

جدول ۱- خلاصه‌ای از کاربرد پلیمرهای سه‌بعدی در دارورسانی هدفمند.

مرجع	کاربرد	نوع پلیمر	پلیمر
۱	با داروی داکسوروبین (DOX) برای دارورسانی هدفمند	درختواره	PAMAM
۱	برای رهایش داروی ضد HIV	درختواره	PPI
۱۷	همراه با داروی داکسوروبین برای درمان سرطان پروستات	پرشاخه	H40-PLA-PEG-Apt
۱۸	همراه با داروی داکسوروبین برای هدف‌گیری تومور	پرشاخه	H40-P(LA-DOX)-b-PEG-OH/FA
۱۵	با داروی تاموکسفن (TAM) برای دارورسانی هدفمند	پرشاخه	PG-PEG-folate
۲۳	همراه با داروهای آبنگریز برای کنترل دارورسانی	ستاره‌ای	β -CD-PLA-mPEG
۲۴	همراه با داروی داکسوروبین برای هدف‌گیری تومور	ستاره‌ای	β -CD-PEG-FA NPs
۲۲	با داروی پکلی تکسل (PTX) برای دارورسانی هدفمند	ستاره‌ای	β -CD-g-PG

از پژوهشگران ایرانی با اتصال پلیمر پرشاخه پلی‌گلیسرول به پلیمر بتاسیکلودکسترین، اثر افزایش انحلال‌پذیری داروی آبنگریز پلی‌تاکسل را بررسی کرده‌اند [۲۲]. خلاصه‌ای از کاربرد پلیمرهای سه‌بعدی در مباحث دارورسانی در جدول ۱ آمده است.

نتیجه‌گیری

امروزه، یکی از بزرگترین چالش‌ها در کاربرد داروهای سرطانی رایج، عدم دستیابی به انتقال دقیق دوز مشخصی از داروها به محل مورد نظر درون بدن است. انتقال دقیق دارو سبب اجتناب از تزریق غلظت‌های زیاد آن به بیمار و متعاقباً کاهش احتمال وقوع آثار جانبی دارو می‌شود. از این‌رو، ایجاد ساختارهای نوین برای دستیابی به دارورسانی‌های هدفمند، ضروری به نظر می‌رسد. نانوذرات مغناطیسی با ساختار اصلاح شده سطح، از گزینه‌های مناسب در این زمینه به شمار می‌روند. برای اصلاح ساختار سطح این نانوذرات با توجه به ماهیت داروی مورد نظر (آبدوست-آبنگریز)، می‌توان از پوشش‌های پلیمری زیست‌سازگار با بدن استفاده کرد. از بین پلیمرهای زیست‌سازگار متنوعی که وجود دارند، پلیمرهای سه‌بعدی به دلیل شاخه‌های فراوان، حامل‌های بسیار خوبی برای مباحث دارورسانی به شمار می‌روند. این پلیمرها شامل سه دسته مهم درختواره‌ها، پلیمرهای پرشاخه و ستاره‌ای هستند که هر یک به نوعی تاکنون در سامانه‌های دارورسانی به طور موفقیت‌آمیزی به کار برده شده‌اند.

به پلیمر سیکلودکسترین اشاره کرد. سیکلودکسترین‌ها دارای سطح خارجی آبدوست و سطح داخلی آبنگریز هستند. مهم‌ترین دلیل توجه پژوهشگران به سیکلودکسترین‌ها، قابلیت آنها در تشکیل کمپلکس میزبان- مهمان است. از این راه، پلیمرها و داروهای آبنگریز که دارای انحلال‌پذیری کمی در آب هستند، با قرار گرفتن در حفره سیکلودکسترین به راحتی در محیط آبی حل می‌شوند. در نتیجه زیست‌فراهمی دارو در بدن موجود زنده که محیط آبی است، افزایش می‌یابد [۱۹].

گونه‌های رایج سیکلودکسترین عبارتند از: آلفا ($CD-\alpha$)، بتا ($CD-\beta$) و گاما ($CD-\gamma$) که به ترتیب شامل ۱۸، ۲۱ و ۲۴ گروه هیدروکسیل هستند [۱۹]. مهم‌ترین گونه سیکلودکسترین، که برای افزایش انحلال‌پذیری گونه‌های دارویی آبنگریز استفاده شده، β -CD است. اما به دلیل انحلال‌پذیری کم آن در آب، باید روی آن گروه‌های جانشین خاصی ایجاد شود. برای مثال، هیدروکسی پروپیل β -CD (HP- β -CD) و سولفوبوتیل اتر β -CD ترکیباتی هستند که برای انتقال دارو در انسان، توسط اداره غذا و داروی آمریکا تاییدیه دریافت کرده‌اند [۲۰]. از بهترین ترکیبات ساخته شده می‌توان Sporanox را نام برد که توسط شرکت جانسن فارماسوتیکا (Janssen Pharmaceutica) به دو شکل خوراکی و تزریقی عرضه شده است. این فرمول‌بندی ترکیب ایتراکونازول (Itraconazole) را برای درمان بیماری‌های قارچی حمل می‌کند [۲۱].

پلیمر سیکلودکسترین اغلب به عنوان هسته در کارهای دارورسانی مورد توجه قرار گرفته است. پلیمرهای پرشاخه یا خطی با اتصال به آن حمل دارو را آسان‌تر و بهتر می‌کنند. گروهی

مراجع

1. Kesharwani P., Jain K., and Jain N.K., Dendrimer as Nanocarrier for Drug Delivery, *Prog. Polym. Sci.*, **39**, 268-307, 2014.
2. Gillies E.R. and Frechet J.M., Dendrimers and Dendritic Polymers in Drug Delivery, *Drug Discov. Today*, **10**, 35-43, 2005.
3. Malik A., Chaudhary S., Garg G., and Tomar A., Dendrimers: A Tool for Drug Delivery, *Adv. Biological Res.*, **6**, 165-169, 2012.
4. Guillon D. and Deschenaux R., Liquid-crystalline Dendrimers, *Current Opinion Solid State Mater. Sci.*, **6**, 515-525, 2002.
5. Kremers J.A. and Meijer E., Synthesis and Characterization of a Chiral Dendrimer Derived from Pentaerythritol, *J. Organic Chem.*, **59**, 4262-4266, 1994.
6. Darcos V., Duréault A., Taton D., Gnanou Y., Marchand P., Caminade A.M., Majoral J.P., Destarac M., and Leising F., Synthesis of Hybrid Dendrimer-star Polymers by the RAFT Process, *Chem. Commun.*, **18**, 2110-2111, 2004.
7. Rao C. and Tam J.P., Synthesis of Peptide Dendrimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6975-6976, 1994.
8. Safarian F., Rahbari F., Amanpur S., and Sharifzade Z., Construction of Polyamide Amine Dendrimer Nano-carrier Receiver TAG72 -Ply Ethylene Glycol Target for Gene Transfer into Tumor Cells of Colorectal t-Bid., *J. Med. Sci. Moderes (Persian)*, **2**, 63-74, 1390.
9. Kim Y.H., Hyperbranched Polymers 10 Years After, *J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem.*, **36**, 1685-1698, 1998.
10. Inoue K., Functional Dendrimers, Hyperbranched and Star Polymers, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 453-571, 2000.
11. Su H., Liu Y., Wang D., Wu C., Xi C., Gong Q., Song B., and Ai H., Amphiphilic Starlike Dextran Wrapped Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle Clusters as Effective Magnetic Resonance Imaging Probes, *Biomaterials*, **34**, 1193-1203, 2013.
12. Gao C. and Yan D., Hyperbranched Polymers: From Synthesis to Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **29**, 183-275, 2004.
13. Segawa Y., Higashihara T., and Ueda M., Synthesis of Hyperbranched Polymers with Controlled Structure, *Polym. Chem.*, **4**, 1746-1759, 2013.
14. Kuckling D. and Wycisk A., Stimuli-responsive Star Polymers, *J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem.*, **51**, 2980-2994, 2013.
15. Paleos C.M., Tsiourvas D., Sideratou Z., and Tziveleka L.A., Drug Delivery Using Multifunctional Dendrimers and Hyperbranched Polymers, *Expert Opinion Drug Deliv.*, **7**, 1387-1398, 2010.
16. <http://www.polymerfactory.com/hyperbranched-polymers/boltorn>, february 2014.
17. Xu W., Siddiqui I.A., Nihal M., Pilla S., Rosenthal K., Mukhtar H., and Gong S., Aptamer-conjugated and Doxorubicin-loaded Unimolecular Micelles for Targeted Therapy of Prostate Cancer, *Biomaterials*, **34**, 5244-5253, 2013.
18. Prabakaran M., Grailler J.J., Pilla S., Steeber D.A., and Gong S., Amphiphilic Multi-arm-block Copolymer Conjugated with Doxorubicin via pH-sensitive Hydrazone Bond for Tumor-targeted Drug Delivery, *Biomaterials*, **30**, 5757-5766, 2009.
19. Zhang J. and Ma P.X., Cyclodextrin-based Supramolecular Systems for Drug Delivery: Recent Progress and Future Perspective, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **65**, 1215-1233, 2013.
20. Jug M., Mennini N., Melani F., Maestrelli F., and Mura P., Phase Solubility, ¹H NMR and Molecular Modelling Studies of Bupivacaine Hydrochloride Complexation with Different Cyclodextrin Derivates, *Chem. Phys. Lett.*, **500**, 347-354, 2010.
21. Caputo R., Itraconazole (Sporanox®) in Superficial and Systemic Fungal Infections, *Expert Rev. Anti-infective Therapy*, **1**, 531-542, 2003.
22. Adeli M., Abedi F., Kakanejadi Fard A., Khodadadi Chegeni B., and Bani F., Thermo-and pH-Sensitive Dendrosomes as Bi-Phase Drug Delivery Systems, *Nanomed. Nanotechnol., Biology Medicine*, **9**, 1203-1213, 2013.
23. He Q., Wu W., Xiu K., Zhang Q., Xu F., and Li J., Controlled Drug Release System Based on Cyclodextrin-conjugated Poly(lactic acid)-*b*-Poly(ethylene glycol) Micelles, *Internat. J. Pharmaceutics*, **443**, 110-119, 2013.
24. Zhang H., Cai Z., Sun Y., Yu F., Chen Y., and Sun B., Folate-conjugated β -cyclodextrin from Click Chemistry Strategy and for Tumor-targeted Drug Delivery, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **100**, 2441-2449, 2012.