

Polymerization
Quarterly, 2023
Volume 13, Number 2
Pages 28-39
ISSN: 2252-0449

Application of Dendrimers as Drug Carriers Support

Soheila Ghasemi, Milad Ghezsofloo*, and Abdulhamid Dehghani

Department of Chemistry, Faculty of Science, Shiraz University, P.O. Box 7194684795,
Shiraz, Iran

Received: 12 January 2022, Accepted: 9 May 2022

Abstract

In recent years, dendrimers as a new class of polymeric materials have attracted lots of attention due to their unique properties, especially as drug delivery systems. In this process, dendrimers can deliver drug directly to the affected part of the patient's body. Dendrimers can be defined as macromolecular structures with several advantages, which may undergo changes depending on the chemical nature of the drug to be delivered. Dendrimers can be defined as macromolecular structures with several advantages that depending on the chemical nature of the drug to be delivered, they may change. The reason for the high attention paid to dendrimers in drug delivery is that they have properties such as uniform size, water solubility, modifiable surface performance, high degree of branching, being multivalent, well-defined molecular weight, and available internal cavities. In addition, the high level of control over dendritic architecture distinguishes them as ideal carriers. Also, the use of dendrimers in biomedicine has attracted the attention of many scientists. Biomedicine is one of the main fields of study of dendrimers due to their capacity to improve solubility, uptake, bioavailability and targeted distribution, and their value in diagnosis and treatment. In the last decade, anti-neoplastic research on dendrimers has been widely developed and several types of polyamidoamine (PAMAM) and polypropylene imine (PPI) dendrimer complexes with doxorubicin, paclitaxel, cisplatin, melphalan, and methotrexate have been improved compared to the drug molecule alone.

Key Words

dendrimer,
drug delivery,
PAMAM dendrimer,
PPI dendrimer,
controlled release

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: milad.ghezsofloo.chem@gmail.com

کاربرد دارپلیمرها به عنوان نگهدارنده حامل‌های دارو

سهیلا قاسمی، میلاد قزلسفلو*، عبدالحمید دهقانی

شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم، بخش شیمی، صندوق پستی ۷۱۹۴۶۸۵۷۹۱

دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۲، پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۱۹

در سال‌های اخیر، دارپلیمرها به عنوان دسته جدیدی از مواد پلیمری به دلیل خواص منحصر به فرد آن‌ها به ویژه به عنوان سامانه‌های دارورسانی توجه زیادی را جلب کرده‌اند. در این فرایند، دارپلیمرها می‌توانند به طور مستقیم به قسمت آسیب‌دیده درون بدن بیمار دارورسانی کنند. دارپلیمرها را می‌توان به عنوان ساختارهای درشت‌مولکول با مزایای متعدد تعریف کرد که با توجه به ماهیت شیمیایی دارویی که باید منتقل شود، ممکن است دچار تغییراتی شوند. دلیل توجه بسیار به دارپلیمرها در دارورسانی، دارابودن خواصی چون اندازه یکنواخت، حل‌پذیری در آب، عملکرد سطحی اصلاح‌پذیر، درجه شاخه‌دار شدن زیاد، چندظرفیتی بودن، وزن مولکولی مشخص و حفره‌های داخلی در دسترس است. افزون بر این، سطح زیاد کنترل معماری شاخه‌ای، آن‌ها را به عنوان حامل‌های ایده‌آل متمایز می‌کند. همچنین، کاربرد دارپلیمرها در زیست‌پزشکی توجه بسیاری از دانشمندان را جلب کرده است. زیست‌پزشکی یکی از حوزه‌های اصلی مطالعه دارپلیمرها به دلیل ظرفیت آن‌ها در بهبود حل‌پذیری، جذب، زیست‌فراهمی و توزیع هدفمند و ارزشمندی آن‌ها در تشخیص و درمان محسوب می‌شود. در دهه اخیر، پژوهش‌های ضدنئوپلاستیک درباره دارپلیمرها به طور گسترده توسعه یافته است و چند نوع کمپلکس دارپلیمر پلی‌آمیدوآمین (PAMAM) و پلی‌پروپیلن ایمین (PPI) با داروهای دوکسوروبیسین، پاکلیتاکسل، سیس‌پلاتین، ملفالان و متوترکسات در مقایسه با مولکول دارو به تنهایی، توسعه یافته‌اند.

چکیده



سهیلا قاسمی



میلاد قزلسفلو



عبدالحمید دهقانی

واژگان کلیدی

دارپلیمر،
دارورسانی،
دارپلیمر PAMAM،
دارپلیمر PPI،
رهايش کنترل شده

مقدمه

در گذشته، فناوری‌های پلیمری عمدتاً روی پلیمرهای خطی متمرکز بودند، ولی امروزه پلیمرهای پرشاخه‌ای یافت می‌شوند که خواص آن‌ها نسبت به پلیمرهای معمولی کاملاً متفاوت است. از ویژگی‌های ساختاری منحصر به فرد این درشت‌مولکول‌های شاخه‌دار، دارابودن تعدادی زنجیر است که انتهای هر یک از آن‌ها با درجه زیادی از شاخه‌دارشدن ترکیب شده و در مقایسه با پلیمرهای خطی سستی به انواع خواص فیزیکی جدید منجر می‌شود.

دارپلیمرها در مقایسه با سایر پلیمرهای استفاده‌شده در سامانه‌های دارورسانی، مزایای بیشتری دارند. از جمله این مزایا توزیع وزن مولکولی باریک و محدوده اندازه نانومتری است که عبور آسان‌تر از موانع زیستی را امکان‌پذیر می‌سازد، به‌عنوان مثال به اندازه کافی کوچک هستند تا از طریق بافت‌های اندوتلیال عروقی برونده‌ی شوند. رابطه میزبان-مهمان می‌تواند در فضای داخلی (گروه‌های اتصال داخل دارپلیمرها، گیرنده‌های درونی نامیده می‌شوند) یا در حاشیه دارپلیمر (گروه‌های حاشیه دارپلیمرها، در شیمی کمپلکس گیرنده‌های برونی گفته می‌شوند) انجام شود. معماری‌های درشت‌مولکولی دارپلیمرها، شکل‌ها و سطوح نانوسکوپی منحصر به فردی را نشان می‌دهند که شرایط را برای انجام واکنش‌های زیر نانوسکوپی میسر می‌کند. بنابراین، ساختار این درشت‌مولکول‌ها می‌تواند اثر زیادی بر کاربرد آن‌ها داشته باشد.

دارپلیمر از کلمه یونانی dendron به معنای درخت یا دار و meros به معنای پاره یا قطعه گرفته شده است. دارپلیمر اصطلاح پذیرفته‌شده بین‌المللی است و arborol و مولکول‌های آبخاری (cascade molecules) سایر اصطلاحات مترادف آن هستند. دارپلیمرها، مولکول‌های بزرگ و پیچیده‌ای هستند که ساختارهای شیمیایی بسیار خوبی دارند. به‌طور کلی، معماری آن‌ها دارای سه جزء متمایز است:

- یک هسته آغازگر؛
 - یک لایه داخلی (نسل‌ها) متشکل از واحدهای تکرارشونده که به‌شکل شعاعی به هسته آغازگر متصل شده است و
 - لایه بیرونی که متصل به بیرونی‌ترین نسل داخلی است.
- به‌طور کلی، دارپلیمرها در یک توالی تکراری از مراحل واکنش تولید می‌شوند، بدین صورت که هر تکرار اضافی به یک دارپلیمر نسل بالاتر منجر می‌شود. هر یک از لایه‌های جدید یک نسل جدید به‌همراه دو برابرکردن تعداد گروه‌های انتهایی (یا مواضع فعال) و تقریباً دو برابر وزن مولکولی نسل پیشین را ایجاد می‌کند [۱، ۲].

ساختار و انواع دارپلیمرها

ساختار

ساختار دارپلیمرهای معمولی شامل سه جزء اصلی است:

- یک هسته مرکزی با یک اتم یا مولکول منفرد که حداقل دو عملکرد شیمیایی مشابه دارد؛

- لایه‌های داخلی تشکیل‌شده با واحدهای انشعاب تکراری و
- گروه‌های عاملی انتهایی موجود در سطح بیرونی که ویژگی‌های اصلی دارپلیمر را توصیف می‌کنند (شکل ۱).

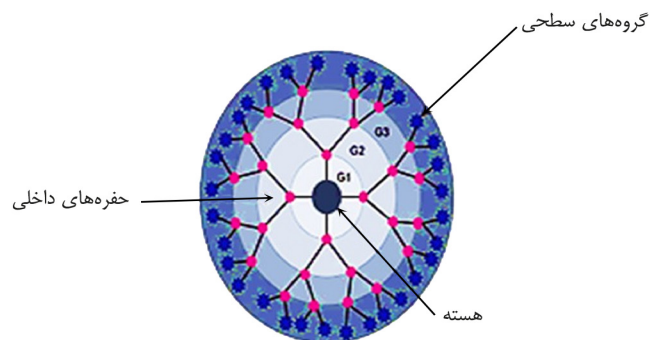
اولین جزء هسته مرکزی، گروه‌های شیمیایی مختلف را دربرمی‌گیرد. این گروه‌ها، به‌دلیل احاطه‌شدن با نانومحیط خاصی که از طریق شاخه‌های درختی گسترده است، خواص منحصر به فردی را نشان می‌دهند. جزء دوم، لایه‌های داخلی متفاوتی هستند که از واحدهای تکراری تشکیل شده و فضای سازگاری را در حفره‌های دسته‌های ساختاری درختی فراهم می‌کنند. آن‌ها قابلیت تله‌اندازی مولکول‌های مختلف کوچک مهمان را دارند. سومین جزء دارپلیمرها، سطح چندظرفیتی است که می‌تواند تعداد زیادی از گروه‌های عاملی را در خود جای دهد. افزون بر این، با محیط خارجی برهم‌کنش دارد، بنابراین خواص ماکروسکوپی دارپلیمرها را توصیف می‌کند. نسل‌های دارپلیمرها از طریق تعداد نقاط شاخه‌دارشدن از هسته مرکزی به گروه‌های سطحی مشخص می‌شود (شکل ۱). به‌عنوان مثال، دارپلیمری که در دو نقطه شاخه دارد، به‌عنوان دارپلیمر نسل G2 معرفی می‌شود. افزایش در هر نسل از یک دارپلیمر، جرم مولکولی ساختار درختی را دو برابر می‌کند [۳].

سنتز دارپلیمرها

دارپلیمرها از دو طریق سنتز همگرا و واگرا تهیه می‌شوند.

سنتز واگرا

در سنتز واگرا، دارپلیمر در اطراف هسته رشد می‌کند و بدین دلیل



شکل ۱- ساختار معمولی دارپلیمر [۳].

- عملکرد سطحی دقیق دارپلیمر دشوار است و
- تولید دارپلیمرهای نسل بالا به دلیل وجود مانع فضایی
مشاهده شده در آن‌ها می‌تواند مشکل‌ساز باشد [۳].

انواع دارپلیمرها

دارپلیمرها را می‌توان براساس شکل، گروه‌های عاملی انتهایی و
حفره‌های داخلی طبق جدول ۱ دسته‌بندی کرد [۳].

مزایای دارپلیمرها

دارپلیمرها مزایای مختلفی نسبت به سایر پلیمرها دارند، از جمله:
- دارای گستره اندازه ذرات نانوسکوپی از ۱ nm تا ۱۰۰ nm
هستند که باعث می‌شود آن‌ها کمتر مستعد جذب رتیکولاندوتیلیال
(تورین‌های درون‌پوشی) شوند.

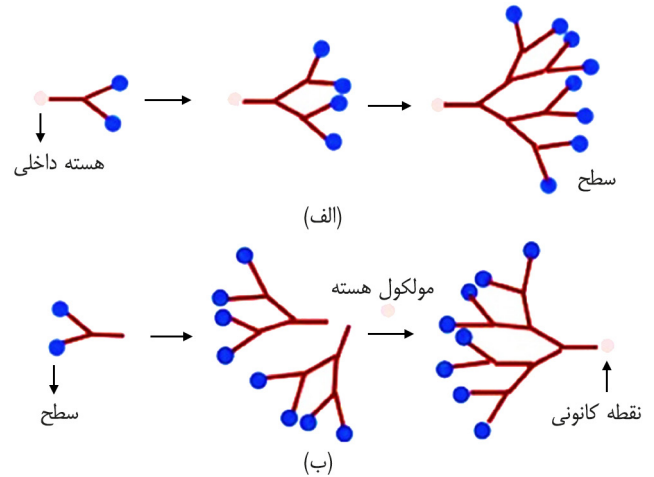
- به دلیل کنترل دقیق طی سنتز، شاخص پراکندگی وزن مولکولی
کمتری دارند. همچنین با افزایش تراکم شاخه‌ها، بیشتر شاخه‌های
بیرونی خود را در اطراف هسته‌ای با چگالی کمتر به شکل کروی
قرار می‌دهند. در نتیجه، تراکم سطح بیرونی بیشتر می‌شود، فضا
به سمت هسته بیشتر خالی می‌ماند و این منطقه می‌تواند برای
تله‌اندازی دارو استفاده شود.

- گروه‌های عاملی متعددی در سطح خارجی دارپلیمرها وجود دارند.
- دارپلیمرها را می‌توان به عنوان محرک‌های پاسخگو به رهاسازی
دارو اصلاح کرد.

- دارپلیمرها ممکن است نفوذپذیری و اثر ماندگاری افزایش یافته
نشان دهند که موجب می‌شود تا سلول‌های تومور را به طور مؤثرتری
نسبت به مولکول‌های کوچک هدف قرار دهند و
- آن‌ها را می‌توان برای کاربردهای خاص سنتز و طراحی کرد [۴].

کاربردهای دارپلیمرها در مسیرهای مختلف تجویز دارو

در حال حاضر، کمپلکس‌ها یا مزدوج‌های دارپلیمر-دارو
پیش‌تر در مسیرهای مختلف سامانه‌های تجویز دارو، مانند
سامانه‌های دارورسانی درون‌وریدی، درون‌صفافی، درون‌توموری،
دهانی، پوستی، ریوی و چشمی ارزیابی شده‌اند (شکل ۳).
بنابراین، پیش از به‌کارگیری دارپلیمرها در مسیرهای بالینی یا
پیش‌بالینی، باید این سؤال را مطرح کرد: مناسب‌ترین راه برای
تجویز فرمول‌بندی دارپلیمر-دارو آماده‌شده کدام است؟ و
همچنین ایمنی یا مزایای تجویز فرمول‌بندی‌ها در این مسیرها
چگونه است؟ توزیع زیستی و داروسیتیکتی (جذب و پخش و
دفع دارو در بدن) عوامل کلیدی برای بحث و ارزیابی در مسیرهای



شکل ۲- سنتز دارپلیمرها با روش: (الف) واگرا و (ب) همگرا [۳].

این روش واگرا نامیده می‌شود. در این روش، رشد دارپلیمر از
یک هسته سرچشمه می‌گیرد که گروه‌های عاملی را برای واکنش
با مونومرها در دسترس قرار می‌دهد و به نسل ۱ دارپلیمر می‌رسد.
سپس، محیط تازه دارپلیمر برای واکنش با مونومرهای بیشتر، فعال
می‌شود (شکل ۲). روش رشد واگرا به معماری سه‌بعدی دارپلیمرها
با افزودن متوالی نسل‌ها به هسته منجر می‌شود. عیب اصلی
این روش، تشکیل دارپلیمرهای معیوب ناشی از رشد ناقص و
واکنش‌های جانبی است. برای جلوگیری از این نقص‌ها و
واکنش‌های جانبی توصیه می‌شود، واکنشگرها به مقدار اضافی
استفاده شوند [۳].

سنتز همگرا

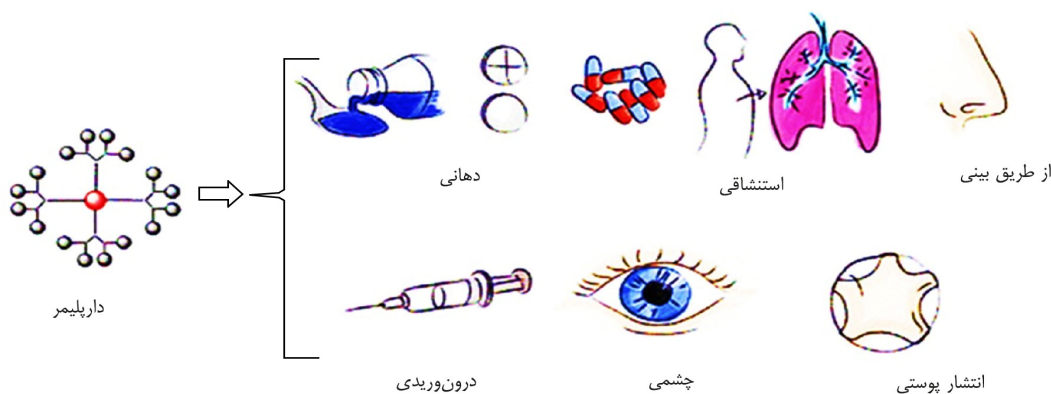
این روش از سنتز، از محیط دارپلیمر شروع می‌شود و به سمت
هسته پیش می‌رود. واحدهای شاخه‌ای رشد کرده و به سایر گروه‌ها
متصل می‌شوند. هنگامی که شاخه‌های در حال رشد به اندازه کافی
بزرگ می‌شوند برای تشکیل یک دارپلیمر کامل به یک هسته متصل
می‌شوند (شکل ۲).

سنتز همگرا مزایای زیادی نسبت به سنتز واگرا دارد، از جمله:
- امکان کنترل بهتر ساختار دارپلیمرها را به دلیل احتمال کم
واکنش‌های جانبی فراهم می‌کند. این مسئله به احتمال افزایش
گروه‌های عاملی در سراسر ساختار دارپلیمر و همچنین تشکیل
دارپلیمرهای متقارن و کاملاً مشخص منجر می‌شود.

- در این روش، مقدار واکنشگر کاهش می‌یابد.
- با این روش، محصولات خالص‌تری به دست می‌آید. زیرا پس
از هر مرحله سنتز، خالص‌سازی آسان است.
با وجود این مزایا، روش همگرا معایبی نیز دارد:

جدول ۱- طبقه بندی انواع دارپلیمرها [۳].

ویژگی ها	سنتز	نوع دارپلیمر
شامل پلی آلکیل آمین ها با گروه های پایانی آمین های اولیه و حفره های داخلی شامل بسیاری از تری پروپیلن آمین های نوع سوم است که به طور تجاری تا G5 در دسترس هستند و به طور گسترده در زیست شناسی و علم مواد استفاده می شوند.	واگرا	پلی پروپیلن ایمین
از شاخه های پلی آمید و آمین های سوم به عنوان نقطه های شاخه ای شدن تشکیل شده اند. از نظر شکل شناسی بیضی یا کروی هستند. به دلیل ظهور تعدادی از گروه های عاملی انتهایی و حفره های داخلی توخالی، واکنش پذیری و حل پذیری زیادی دارند.	واگرا	پلی آمیدو آمین
دارای پیکره پرشاخه از پلی بنزیل اتر هستند و گروه های انتهایی کربوکسیلیک اسید موضعی را برای عامل دار کردن بیشتر و افزایش حل پذیری دارپلیمرها فراهم می کنند.	همگرا	نوع Frechet
از یک دارپلیمر هسته ای تشکیل شده اند که با سایر دارپلیمرها احاطه شده است و فعالیت خاصی را انجام می دهند که به یک نانوسپله درمانی هوشمند منجر می شود.	واگرا	پوسته-هسته نکتو
از نظر ساختاری از طریق استفاده از شاخه های مختلف، اما از نظر شیمیایی شبیه به هسته کایرال ساخته می شوند.	همگرا	کایرال
از مونومرهای بلورمایع میانزا ساخته می شوند.	همگرا	بلورمایع
شامل هسته شاخه دار پپتیدیل و گروه های عامل دار انتهایی متصل شده از طریق پیوند کووالانسی هستند که به عنوان مقلدهای پروتئین، پپتیدهای پادزن چندگانه و حامل ژن- دارورسانی به کار می روند.	همگرا	پپتیدی
با استفاده از یک چارچوب پلی لیزین ساخته می شوند. زنجیر جانبی آلکیل آمینوی لیزین به عنوان مونومر برتر برای آغاز عمل نقاط شاخه دار شدن اجرا می شود که به طور گسترده در پژوهش های زیست پزشکی مانند پژوهش های تشخیصی و واکنش بررسی شده اند.	همگرا-واگرا	پپتیدی پادزن چندگانه
به صورت درشت مولکولی تک پراکنده و شامل تکه کربوهیدرات هستند. اکثر این دارپلیمرها دارای یک واحد قند به عنوان مرکز و باقی مانده های ساکاریدی به عنوان گروه های انتهایی هستند. گلیکودارپلیمرها در دارورسانی به موضع خاص از اندام های غنی از لکتین استفاده می شوند.	همگرا-واگرا	گلیکو
مشخصه های پلیمرهای خطی و شاخه دار را دارند. دارپلیمرهای هیبریدی ساختاری صلب، فشرده و کروی دارند که برای جنبه های مختلف دارورسانی بررسی شده است.	واگرا	هیبریدی
دارای حفره های داخلی مشابه دارپلیمرهای معمولی هستند. بنابراین، می توانند به عنوان حامل برای داروها و تصویربرداری از تکه مولکول ها و فلزات استفاده شوند.	واگرا	پلی استری



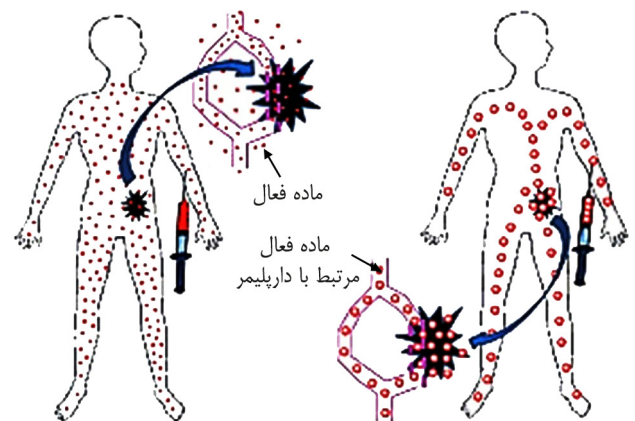
شکل ۳- راه های اصلی تجویز دارپلیمرها [۶].

بالینی این کاربردها هستند [۵، ۶].

دارورسانی درون‌وریدی

راه درون‌وریدی سریع‌ترین و ساده‌ترین روش برای دارورسانی به گردش خون سامانمند است. با این حال، حل‌پذیری ضعیف بسیاری از داروها، به‌ویژه داروهای ضدسرطان در آب، کاربرد روش تزریق درون‌وریدی را در آزمایش‌های بالینی محدود می‌کند. تزریق درون‌وریدی این داروها عوارض جانبی متعددی مانند تجزیه خون و التهاب وریدی را به‌دنبال دارد [۷]. بنابراین، تلاش زیادی برای ایجاد فرمول‌بندی‌های جدید و مناسب برای مسیر درون‌وریدی انجام شده که در میان آن‌ها فرمول‌بندی دارپلیمر-دارو به‌عنوان یکی از سامانه‌های دارورسانی نوظهور مورد توجه زیادی قرار گرفته است. دارپلیمرها باید قابلیت عبور از غشای سلولی را برای بسیاری از کاربردهای زیستی داشته باشند. در حالت ایده‌آل، آن‌ها باید غیرسمی و تا رسیدن به هدف پایدار باشند، سپس به قطعه‌های کوچک غیرسمی تقسیم شوند تا به‌راحتی دفع شوند (شکل ۴).

باید اشاره کرد، تجویز درون‌صفافی و درون‌توموری داروهای ضدسرطان می‌تواند قرارگیری سلول‌های سرطانی در حفره صفافی یا به‌طور مستقیم با دارو را افزایش دهد و اثرهای سمی احتمالی را برای اندام‌های داخلی به‌حداقل برساند. همچنین ثابت شده است، دارپلیمرها برای این مسیرهای تجویز نامتعارف، مناسب هستند [۸، ۹]. پیش از پیشنهاد کاربرد دارپلیمرها در مسیر درون‌وریدی، ارزش دارد که توزیع زیستی آن‌ها را در بدن در نظر گرفت و مراقب بود تا این مواد مصنوعی باعث ایجاد سمیت یا ایمنی‌زایی غیرقابل قبول نشوند. زیرا، بیشتر دارپلیمرها برای استفاده دارویی در نظر گرفته نشده‌اند. برخی از پژوهش‌ها، سمیت کلی دارپلیمرها را پس از تجویز درون‌وریدی بررسی کرده‌اند. Roberts و همکاران گزارش دادند،



شکل ۴- راه تجویز درون‌وریدی [۸].

۲ h پس از تزریق دارپلیمرهای PAMAM کاتیونی G3، G5 و G7 با دوز ۴۵ mg/kg تغییر رفتار و کاهش وزن در موش‌ها مشاهده نشد [۱۰]. همچنین Duncan و همکاران، دارپلیمرهای آنیونی PAMAM G3.5 را برای موش‌های آزمایشگاهی نژاد C57Bl/6 حاوی تومورهای B16F10 با دوز روزانه ۹۵ mg/kg تجویز کردند و هیچ تغییر وزن نامطلوبی را در طول دوره آزمایش مشاهده نکردند [۱۱]. Chen و همکاران، دارپلیمر ملامین‌دار پگیله‌شده را به موش‌های نر نژاد C3H در دوزهای مختلف تزریق کردند و هیچ تغییر درخور توجهی در سطوح نیتروژن اوره یا ترانس آمینازها مشاهده نکردند [۱۲]. هنگامی که دارپلیمر پلی‌(استر) پگیله‌شده با دوز ۱/۳ g/kg به موش‌ها تزریق شد، هیچ تغییری در آسیب‌شناسی اندام آن‌ها مشاهده نشد [۱۳]. این نتایج نشان داد، تجویز دارپلیمرها در این مسیر سنتی، ایمن و زیست‌سازگار است. با وجود این، درون بدن توزیع زیستی دارپلیمرها پس از تجویز درون‌وریدی نیز به‌شدت مطالعه شده است. Kukowska-Latallo و همکاران، توزیع زیستی دارپلیمرهای PAMAM G5 نشان‌دارشده با تریتیوم را پس از تجویز درون‌وریدی بررسی کردند. آن‌ها متوجه شدند، این مواد به‌سرعت در روز اول پس از تزریق از طریق کلیه از خون پاک می‌شوند [۱۴]. هنگامی که دارپلیمرهای PAMAM نشان‌دارشده با I 125 به صورت درون‌وریدی در موش‌های صحرایی ویستار تجویز شد، ۱٪ پس از تزریق، حدود ۱٪ از دارپلیمرهای کاتیونی تجویز‌شده در خون وجود داشت و بیش از ۶۰٪ از دارپلیمرها در کبد انباشته شده بودند [۱۵]. در مقابل، دارپلیمرهای آنیونی سرعت پاک‌سازی خون را تا حدودی کندتر نشان دادند (دوز بازیابی ۲۰٪ تا ۴۰٪ در خون ۱ h پس از تزریق). پس از تزریق درون‌صفافی، اکثر دارپلیمرهای تجویز‌شده در عرض ۱ h به خون منتقل شدند و الگوی مشابهی با نتایج حاصل از تزریق درون‌وریدی را نشان دادند.

Wilbur و همکاران، توزیع زیستی دارپلیمرهای PAMAM بیوتینیل‌دارشده (دارپلیمر متصل‌شده به بیوتین یا ویتامین B12) نشان‌دارشده با I 125 را پس از تجویز درون‌وریدی بررسی کردند و نتایج مشابهی را به‌دست آوردند. اکثر دارپلیمرهای تجویز‌شده پس از ۴ h در کلیه یافت شدند. بدیهی است نتایج، کاربرد دارپلیمرها را در کارآزمایی‌های بالینی بسیار محدود کرده است. با این حال، این مسائل ممکن است با اصلاح ساختار دارپلیمرها با مولکول‌های زیست‌سازگار مانند زنجیرهای پلی‌اتیلن گلیکول حل شود [۱۶].

دارورسانی ریوی

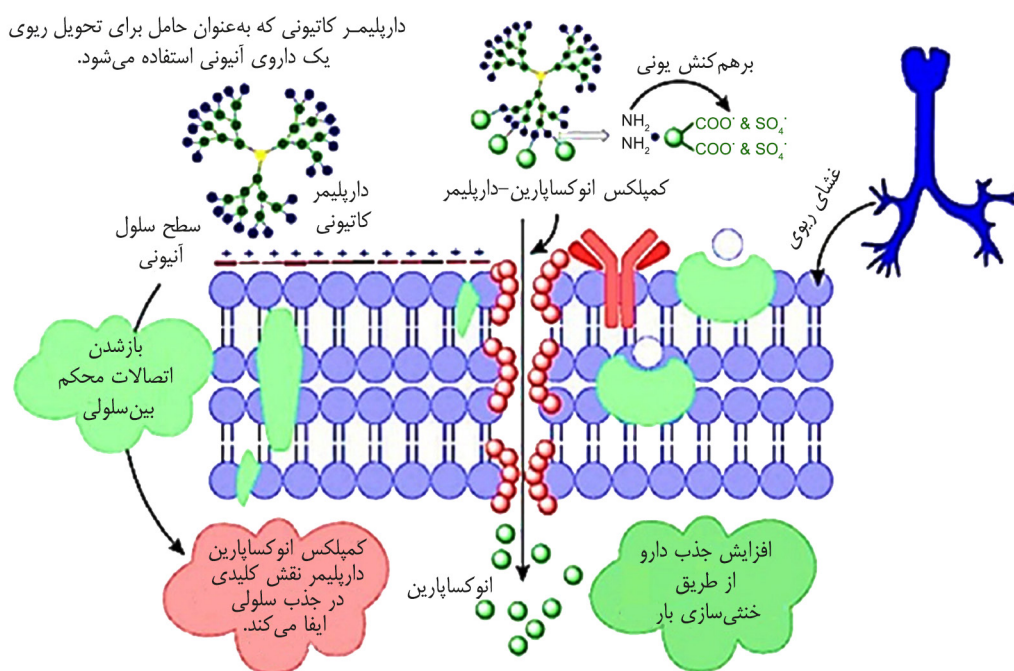
ریه، به‌دلیل دسترسی به سطحی بزرگ برای اثر دارویی موضعی و

مطالعه شده است. این ترکیب در آب حل‌پذیری ضعیفی دارد، ولی ترکیب BDP با دارپلیمرهای PAMAM موجب افزایش حل‌پذیری آن می‌شود. در این مطالعه، تولید دارپلیمر و افزایش pH محیط، ظرفیت بارگذاری دارو را آسان کرد. افزون بر این، مطالعات آزمایشگاهی انتشار پایدار BDP را به‌هنگام کمپلکس شدن با دارپلیمر، نشان دادند. مطالعات مهپاشی (nebulization) نشان داد، عملکرد آیرودینامیکی کمپلکس‌های دارپلیمر BDP به‌جای نسل دارپلیمر، به نوع مهپاش بستگی دارد. به‌عبارتی، دارپلیمرهای PAMAM ممکن است رویکرد بالقوه‌ای را برای دارورسانی ریوی BDP ارائه دهند [۱۹].

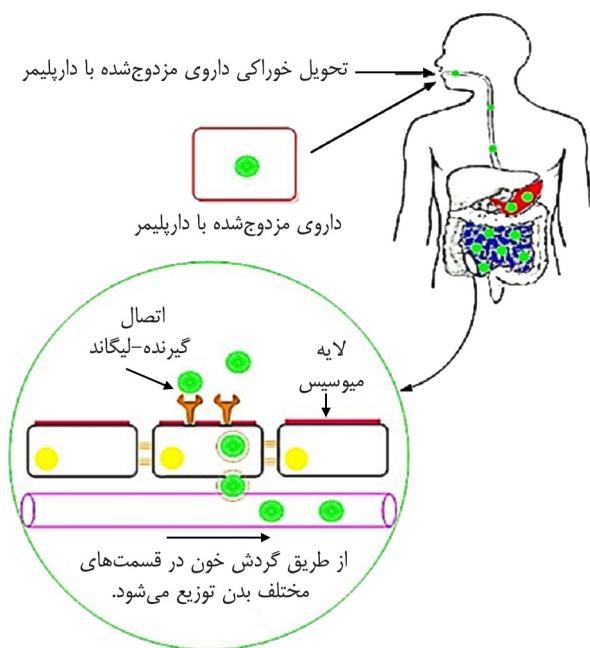
دارورسانی دهانی

اشکال مختلف داروهای سنتی، مانند قرص‌های خوراکی و مایعات تزریقی درون‌وریدی، هنوز سهم بازار عمده‌ای را برای تجویز دارو در آزمایش‌های بالینی در اختیار دارند. سامانه تحویل دهانی به‌دلیل مزایای درخور توجه، سال‌هاست که مسیر غالب تجویز دارو است. بنابراین، تا حد زیادی راحت‌ترین راه تجویز با انطباق خوب بیمار است. با وجود این مزایا، نقص‌های مسیر تحویل دهانی نیز مشهود است. تحویل دهانی معمولاً با آزادسازی فوری دارو همراه است و از این رو در عمل باعث ایجاد سمیت می‌شود. افزون بر این، داروهای خوراکی ممکن است حل‌پذیری کم در محلول‌های آبی و

جذب سامانمند سریع مولکول‌های دارو، مسیر جذابی برای دارورسانی است. به‌نظر می‌رسد، سامانه‌های دارورسانی برپایه دارپلیمر با افزایش حل‌پذیری و نفوذپذیری دارو، ابزار قدرتمندی برای دارورسانی ریوی هستند [۱۷]. انوکسپارین، هپارین با وزن مولکولی کم، اولیگوساکاریدی با بار منفی است که در درمان ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه استفاده می‌شود. کاربرد بالینی انوکسپارین به‌دلیل نیاز به دوزهای روزانه از طریق تزریق زیرپوستی محدود است که به انطباق ضعیف بیمار منجر می‌شود. افزون بر این، وجود گروه‌های کربوکسیلیک آنیونی و گروه‌های سولفات در واحدهای گلیکوزآمینوگلیکان موجود در انوکسپارین، مانع از جذب آن از طریق مخاط بینی یا ریه می‌شود. دارپلیمرهای مختلف PAMAM برای تشکیل یک کمپلکس انوکسپارین-PAMAM از طریق برهم‌کنش‌های الکتروستاتیکی برای جلوگیری از ترومبوز ورید عمقی در مدل‌های برون‌تنی و درون‌تنی استفاده شده‌اند. در این سامانه، کمپلکس شدن انوکسپارین آنیونی با دارپلیمرهای کاتیونی به خنثی‌شدن بار و ایجاد سمیت منجر شد. هر دو مطالعه اولیه ایمنی و اثربخشی نشان دادند، دارپلیمرها به‌طور بالقوه حامل‌های امیدوارکننده‌ای برای دارورسانی ریوی انوکسپارین با افزایش جذب دارو و حداقل سمیت هستند [۱۸] (شکل ۵). در مورد دیگری، بکلومتازون دی‌پروپونات (BDP) به‌عنوان استروئید پیشگیری‌کننده بسیار مؤثر در برابر آسم از طریق استنشاق



شکل ۵- نمایش گرافیکی سازوکار دارورسانی ریوی کمپلکس انوکسپارین-دارپلیمر [۱۸].



شکل ۶- نمایی از سازوکار جذب داروهای مختلف از طریق خوراکی [۲۳].

کرده است [۲۴]. قابلیت سامانه‌های دارورسانی تراپوستی (TDDS) برای رهایش و حفظ غلظت درمانی ثابت داروها، قابلیت بالقوه درخور توجهی را برای تجویز ایمن عوامل درمانی ارائه می‌دهد. همچنین، تحویل مداوم-طولانی‌مدت عوامل درمانی در TDDS می‌تواند برنامه دوزبندی را ساده کند و درد را طی تجویز سنتی دارو به حداقل برساند [۲۵]. افزون بر این، TDDS می‌تواند انطباق بیمار را بهبود بخشد و اثر عبور اول کبدی و تخریب شیمیایی را در دستگاه گوارش از بین ببرد. در این دارورسانی، بیمار می‌تواند جای دیگری از پوست را برای انجام TDDS براساس نیاز خود انتخاب کند، زیرا پوست بزرگ‌ترین و در دسترس‌ترین عضو بدن است. رایج‌ترین روش برای بهبود نفوذپذیری دارو از طریق پوست، استفاده از تقویت‌کننده‌های تراپوستی است. در دو دهه گذشته از تقویت‌کننده‌های پوستی مؤثر مختلف استفاده شده است که تقویت‌کننده‌های شیمیایی تراپوستی، مانند حلال‌های آلی، از جمله آن‌ها هستند. این تقویت‌کننده‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم با پوست واکنش دهند، بنابراین نفوذپذیری آن‌ها به‌طور موقت افزایش می‌یابد. اما می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را هم در پوست ایجاد کنند. بنابراین، تقویت‌کننده‌های پلیمری با خواص آب‌دوست و آب‌گریز مورد توجه روزافزون قرار گرفته‌اند. دارپلیمرهای PAMAM می‌توانند حل‌پذیری در آب یا پایداری داروهای آب‌گریز را بهبود بخشد. این مواد با پوسته‌های بیرونی آب‌دوست و فضای درونی

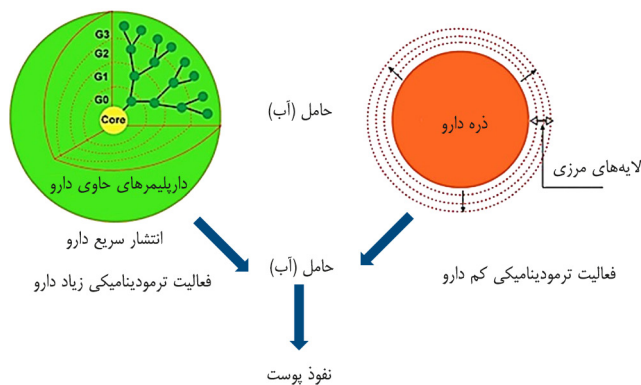
نفوذپذیری کم در غشاهای روده نشان دهند. راهبردهای کنونی برای غلبه بر این مسائل بر سامانه‌های متعددی متمرکز هستند که در آن‌ها داروها در حامل‌های دارویی خوراکی بارگذاری می‌شوند. از آنجا که جذب و توزیع داروها در چنین سامانه‌هایی عمدتاً به ویژگی‌های این حامل‌های درشت‌مولکولی بستگی دارد، می‌توان با اصلاح ساختار درشت‌مولکول‌ها، عوارض جانبی آن‌ها را به حداقل رساند [۲۰]. یک حامل درشت‌مولکولی ایده‌آل برای داروهای خوراکی باید قابلیت محافظت از داروها را در برابر تخریب داشته باشد. آن‌ها ممکن است برهم‌کنش‌های غیراختصاصی با پروتئین‌های غذایی را کاهش دهند و امکان جذب افزایش‌یافته در سراسر اپیتلیوم (بافت پوششی) روده را فراهم کنند. دارپلیمرها با خواص ویژه ممکن است به‌عنوان نامزد بالقوه برای سامانه‌های رهاسازی کنترل‌شده خوراکی از طریق مزدوج-کپسول‌دار کردن مولکول‌های دارو عمل کنند. آن‌ها موجب حفظ غلظت دارو در محدوده درمانی در مناطق آسیب‌دیده می‌شوند و از این رو می‌توانند برنامه‌های دوزبندی را ساده کنند. افزون بر این، دارپلیمرها می‌توانند به مقدار درخور توجهی حل‌پذیری این داروهای خوراکی و حتی پایداری آن‌ها را در محیط‌های زیستی افزایش دهند. این درشت‌مولکول‌ها با خاصیت چسبندگی زیستی تمایل زیادی به مخاط دارند و می‌توانند زمان ماند داروی خوراکی در تماس با اپیتلیوم روده را طولانی‌تر کنند. همچنین، دارپلیمرها می‌توانند به‌راحتی از طریق غشاهای روده نفوذ کنند، بنابراین می‌توانند جذب خوراکی داروهای کم‌نفوذ را افزایش دهند. این ویژگی‌ها، دارپلیمرها را حامل‌های مناسبی برای توسعه سامانه‌های دارورسانی خوراکی می‌سازد [۲۱]. پیشنهاد شده است، حامل‌های دارویی کلونیدی مانند دارپلیمرها می‌توانند از طریق پلاک‌های پی‌یر (Peyer's patches) یا ندول‌های لنفوئیدی متراکم جذب شوند که راهی برای افزایش جذب خوراکی مولکول‌های داروی کپسول‌شده و به‌حداقل رساندن تخریب آنزیمی در بافت روده است. همچنین، نتایج تجربی نشانگر جذب ترجیحی دارپلیمرها از طریق بافت لنفوئیدی در روده کوچک نسبت به روده بزرگ است. درصد دوز اولیه جذب‌شده از طریق بافت لنفوئیدی نسبتاً بیش از بافت غیرلنفوئیدی روده کوچک بود. نتایج نشان داد، دارپلیمرها قابلیت افزایش جذب داروهای با نفوذپذیری کم در بافت‌های روده کوچک را دارند (شکل ۶) [۲۲، ۲۳].

دارورسانی تراپوستی

دارورسانی تراپوستی (TDD)، روش غیرتهاجمی برای نفوذ عوامل درمانی تلقی می‌شود که سال‌هاست صنعت داروسازی را متحول



شکل ۸- دارورسانی چشمی [۳۰].



شکل ۷- مسیر دارورسانی ذره دارو از طریق پوست با دارپلیمر بدون آن [۲۶].

دارپلیمر PAMAM G2.5 با گروه‌های کربوکسیل استفاده شد. نتایج نشان داد، تنها دارپلیمرهای کاتیونی می‌توانند نفوذپذیری تامسولوسین هیدروکلرید را از طریق پوست افزایش دهند [۲۸].

دارورسانی چشمی

چشم از نظر تشریحی به دو بخش قدامی و خلفی تقسیم می‌شود. تجویز سامانمند داروهای چشمی (خوراکی و وریدی) برای برخی از بیماری‌های بخش قدامی در آزمایش‌های بالینی کافی است. این داروهای تجویز شده می‌توانند از طریق گردش خون به بافت شبکیه-مشیمیه برسند. با این حال، تنها درصد کمی از داروهای تجویز شده به دلیل وجود موانع بین خون و بافت چشم، می‌توانند از قرنیه، ملتحمه و صلیبه عبور کنند و به نقاط آسیب‌دیده برسند. در نتیجه، داروهای متعددی باید به‌طور مکرر برای دستیابی یا حفظ غلظت درمانی در چشم تجویز شوند. این داروهای چشمی تجویز شده می‌توانند در تمام بافت‌های بدن نیز تجمع کنند و به عوارض جانبی ناخواسته منجر شوند (شکل ۸) [۲۹،۳۰].

سامانه‌های دارورسانی چشمی برای راه‌های تجویز سامانمند دارو در این شرایط ترجیح داده می‌شوند. چالش اصلی در دارورسانی چشمی، افزایش زیست‌فراهمی دارو و طولانی‌کردن زمان ماندگاری دارو روی قرنیه، ملتحمه و اپیتلیوم قرنیه است. تاکنون فرمول‌بندی‌های پلیمری مختلف مانند پلیمرهای طبیعی، زیست‌چسبنده و کلوئیدی به‌عنوان حامل‌های بالقوه داروهای چشمی استفاده شده‌اند. این فرمول‌بندی‌های پلیمری کاملاً گران‌رو می‌توانند زمان ماندگاری داروها را روی قرنیه طولانی‌تر کنند و زیست‌فراهمی آن‌ها را افزایش دهند. با این حال، بیشتر این فرمول‌بندی‌ها به عوارض جانبی ناخواسته منجر می‌شوند [۳۱].

آب‌گریز که با الزامات ساختاری تقویت‌کننده‌های تراپوستی پلیمری مطابقت دارند، به‌عنوان تقویت‌کننده‌های نفوذپذیری مؤثر عمل می‌کنند. اخیراً، قابلیت بالقوه دارپلیمرها در مسیر تراپوستی تجویز دارو مطالعه و بررسی شده است (شکل ۷) [۲۵].

Wang و همکاران، استفاده از پلی‌هیدروکسی آلکانوات (PHA) و دارپلیمر PAMAM G3 را به‌عنوان یک TDDS جدید گزارش کرده‌اند. PHA استفاده‌شده در این آزمایش از اسید ۳-هیدروکسی هگزانوئیک (۸٪) و اسید ۳-هیدروکسی اکتانوئیک (۹۲٪) تشکیل شده است. پیش از اینکه آزمایش‌های نفوذپذیری آزمایشگاهی روی پوست مار انجام شود، PHA و داروی مدل (تامسولوزین هیدروکلرید) با هم مخلوط شده و روی وصله‌های دارورسانی تراپوستی گذاشته شدند. به‌منظور تعیین اثر دارپلیمر PAMAM بر بازده نفوذپذیری تامسولوسین هیدروکلرید، پوست مار را با محلول دارپلیمر PAMAM به مدت ۲۴ h پیش‌عمل‌آوری کردند. با این حال، هیچ افزایش درخور توجهی در میزان نفوذپذیری داروی مدل یافت نشد. هنگامی که دارپلیمر PAMAM با ماتریس PHA تجویز شد، میزان نفوذپذیری تامسولوسین در ماتریس PHA حاوی دارپلیمر 24 mg/cm^2 در روز بود. در حالی که در ماتریس PHA بدون دارپلیمر، این مقدار $15/7 \text{ mg/cm}^2$ در روز بود. گفتنی است، مقدار مورد نیاز این دارو در آزمایش‌های بالینی 20 mg/cm^2 در روز است. بنابراین نویسندگان بدین نتیجه رسیدند، ماتریس دارپلیمر PHA به هدف بالینی رسیده است و می‌تواند به‌عنوان سامانه دارورسانی مفیدی برای TDDS بالینی توسعه یابد [۲۷].

همان پژوهشگران در مطالعه جداگانه‌ای سازوکار اثر تقویت‌کننده دارپلیمر بر نفوذپذیری دارو را از طریق پوست در TDDS گزارش کردند. در این بررسی از دارپلیمر PAMAM G3 با گروه‌های آمینه و

نانوذرات پلیمری تمایل دارند با تخلیه اشک خارج شوند، در حالی که ذرات میکرو با اندازه‌های بزرگ‌تر، برای بیمار کمتر تحمل‌پذیر هستند. زیرا، ممکن است باعث تحریک چشم شده و تمایل دارند با جریان اشک حذف شوند. افزون بر این، تجویز این پلیمرها برای قرنیه ممکن است به تاری دید ناشی از نفوذپذیری سلول‌های کروی بدخیم به غده اشکی و کاهش ترشح مایع اشکی منجر شود [۳۲]. به‌طور کلی، توسعه مواد کاربردی جدید برای جلوگیری از این مشکلات همچنان کلید دارورسانی چشمی در آینده است. اخیراً، دارپلیمرهایی با ویژگی‌های متمایز از پلیمرهای سنتی پیشنهاد شده‌اند که به‌عنوان حامل در سامانه‌های دارورسانی چشمی عمل می‌کنند. داروهای آب‌گریز در حفره‌های این دارپلیمرها حل شده و ماندگاری و رهایش داروها به‌طور پایدار-کنترل شده انجام می‌شود. Vandamme و Brobeck استفاده از دارپلیمرهای PAMAM را به‌عنوان حامل در سامانه‌های دارورسانی چشمی گزارش کرده‌اند. پیلوکارپین نیترات و تروپیکامید به ترتیب به‌عنوان داروهای مدل برای آزمودن فعالیت‌های مردمک‌تنگی (miosis) و مردمک‌گشادی (mydriasis) استفاده شدند. در شرایط آزمایشی مشابه، میانگین زمان‌های ماندگاری محلول‌های آبی چشمی دارپلیمر PAMAM (G1.5 و G2-OH, G4-OH) با محلول Carbopo ۰/۲٪ w/v قابل مقایسه بوده که پلیمری زیست‌چسبنده و شناخته‌شده برای اشکال دارویی چشمی است. زمان ماند محلول چشمی دارپلیمر G2 حتی به‌طور درخور توجهی بیش از محلول‌های Carbopo یا هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC) بود. نتایج حاصل از آزمایش‌های فعالیت‌های مردمک‌تنگی و مردمک‌گشادی در خرگوش‌ها نشان داد، فعالیت‌های دارویی پیلوکارپین نیترات و تروپیکامید، زمانی که با دارپلیمرهای PAMAM تجویز می‌شوند، بسیار بیشتر است. همچنین مشخص شد، قطره‌های چشمی حاوی دارپلیمرهای PAMAM، دارای فعالیت مردمک‌تنگی-مردمک‌گشادی هستند. هر سه محلول دارپلیمر PAMAM (Gn-OH, Gn-NH₂ و Gn-COOH) در مقایسه با محلول‌های فسفات حاوی این داروها، به‌طور درخور ملاحظه زیست‌فراهمی پیلوکارپین نیترات و تروپیکامید را بهبود بخشیدند. شرایط pH این فرمول‌بندی‌های دارویی مشابه بود و هیچ اتصال دارو به دارپلیمرها در طول بررسی تداخلات دارپلیمر-دارو یافت نشد. از این رو نویسندگان توضیح دادند، افزایش زیست‌فراهمی پیلوکارپین نیترات به تفاوت در شرایط pH محلول‌های مرجع کمک نمی‌کند و با برهم‌کنش‌های دارپلیمرها و مولکول‌های دارو ارتباط ندارد. با این حال، ممکن است به رابطه میزبان-میهمان دارپلیمرها و مولکول‌های

دارو کمک کند که باعث رهایش کندتر این داروها در حفره‌های درون دارپلیمرها می‌شود. همچنین، خواص زیست‌چسبندگی دارپلیمرهای PAMAM با ساختار، شکل و گروه‌های عاملی سطح دارپلیمرها قابل توجه است. افزون بر این، اثر غلظت دارپلیمر و گروه‌های عاملی سطح برای دارورسانی چشمی کنترل‌شده نیز تعیین شد. نتایج نشان داد، اندازه دارپلیمر، وزن مولکولی، شدت بار و هندسه مولکولی بر بازده دارورسانی چشمی اثرگذار است. پژوهشگران در کمال تعجب دریافتند، دارپلیمرهای کاتیونی با گروه‌های آمین اولیه نسبت به دارپلیمرهای دارای گروه‌های کربوکسیلات یا هیدروکسیل محیطی تحریک بیشتری ایجاد نکردند. پارامترهای فیزیکی شیمیایی قطره چشمی تهیه‌شده نشان می‌دهد، محلول‌های دارپلیمر هیچ‌گونه تحریک چشمی ایجاد نمی‌کند.

در حال حاضر، این نویسندگان در حال ارزیابی پلیمرهای زیست‌چسبنده مزبور روی قرنیه‌های جداشده، اثر بالقوه آن‌ها به‌عنوان تقویت‌کننده جذب و ترانفوژپذیری قرنیه اولیگونوکلوئیدها و داروهای آب‌دوست هستند. راه‌های تجویز موضعی چشمی مانند قطره‌های چشمی و پماد، ممکن است کمتر تهاجمی باشد [۳۲].

سایر مسیرهای دارورسانی

امروزه، دانشمندان کاربردهای دارپلیمرها را در سایر مسیرهای دارورسانی مانند تحویل از طریق رکتوم، واژینال و غیره پیشنهاد می‌کنند. دارپلیمرهای PAMAM می‌توانند به‌راحتی از طریق اپیتلیوم به روده‌ها نفوذ کنند. این ویژگی ممکن است برای بافت‌های راست‌روده، واژن یا مخاط بینی صادق باشد [۳۳]. میکروپک‌ش برپایه دارپلیمر VivaGel™، قبلاً به‌طور موضعی در واژن تجویز شده است. پیشرفت‌های اخیر در روش‌های دارورسانی، مانند یونتوفورز (iontophoresis)، فرصت‌های جدیدی را برای دارپلیمرها ارائه می‌دهد تا در سامانه‌های دارورسانی به‌کار روند. یونتوفورز، فنی موضعی، غیرتهاجمی و مؤثر است که از طریق آن داروهای یونی می‌توانند با یک میدان الکتریکی ضعیف هدایت و به بافت‌های مختلف نفوذ کنند. در حال حاضر، این فناوری به‌طور گسترده در سامانه‌های دارورسانی پوستی و چشمی، استفاده می‌شود [۳۴]. بدون شک، دارپلیمر با تعداد زیادی بار در سطح بیرونی می‌تواند به‌عنوان حامل‌های بالقوه در این روش‌ها اعمال شوند.

نتیجه‌گیری

دارپلیمرها با ویژگی‌هایی از جمله ساختار با درجه شاخه‌دار شدن

گرفته‌اند. با پیشرفت سریع در زمینه نانوداروهای برپایه دارپلیمرها انتظار می‌رود، برخی از محصولات در آینده وارد آزمایش‌های بالینی شوند. با این حال، چالش‌هایی در استفاده از این نوع نانوداروها مانند توصیف تحلیلی و مقیاس‌بندی تولید دارپلیمرها و محصولات آن‌ها وجود دارد. ساختار پیچیده دارپلیمرها و کمپلکس‌ها یا مزدوج‌های آن با لیگاندها یا داروها ممکن است به فن‌های تحلیلی پیشرفته برای مشخص کردن کامل محصول به دست آمده نیاز داشته باشد. افزون بر این فرایند افزایش مقیاس تولید، چالش مهم دیگری را در توسعه نانوداروهای برپایه دارپلیمر نشان می‌دهد. زیرا، تولید دارپلیمرها معمولاً به فرایندهای متعددی نیاز دارد که تکرارپذیری و پایداری زیاد ساخت دارپلیمر برای تولید در مقیاس زیاد مورد نیاز است. انتظار می‌رود، این بررسی قابلیت بالقوه دارپلیمرها را در کاربردهای نانویزشکی را به وضوح ارائه دهد و سطح بیشتری از خوش‌بینی را برای نقش آینده دارپلیمرها در دارورسانی، تشخیص و درمان تأیید کند.

مراجع

- Nanjwade B.K., Bechra H.M., Derkar G.K., Manvi F.V., and Nanjwade V.K., Dendrimers: Emerging Polymers for Drug-Delivery Systems, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **38**, 185-196, 2009.
- Ghasemi S. and Ghezelsoufloo M., Application of Polyurethane in Drug Delivery System (Persian), *Polymerization*, **11**, 31-38, 2022.
- Nikzamir M., Hanifehpour Y., Akbarzadeh A., and Panahi Y., Applications of Dendrimers in Nanomedicine and Drug Delivery: A Review, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **31**, 2246-2261, 2021.
- Garg T., Singh O., Arora S., and Murthy R., Dendrimer- A Novel Scaffold for Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **7**, 211-220, 2011.
- Mignani S., El Kazzouli S., Bousmina M., and Majoral J.P., Expand Classical Drug Administration Ways by Emerging Routes Using Dendrimer Drug Delivery Systems: A Concise Overview, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**, 1316-1330, 2013.
- Cheng Y., Xu Z., Ma M., and Xu T., Dendrimers as Drug Carriers: Applications in Different Routes of Drug Administration, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 123-143, 2008.
- Gebbia V. and Puozzo C., Oral Versus Intravenous Vinorelbine: Clinical Safety Profile, *Expert Opin. Drug. saf.*, **4**, 915-928, 2005.
- Caminade AM. and Turrin C.O., Dendrimers for Drug Delivery, *J. Mater. Chem. B*, **2**, 4055-4066, 2014.
- Markman M., Intraperitoneal Antineoplastic Drug Delivery: Rationale and Results, *Lancet Oncol.*, **4**, 277-283, 2003.
- Roberts J.C., Bhalgat M.K., and Zera R.T., Preliminary Biological Evaluation of Polyamidoamine (PAMAM) Starburst Dendrimers, *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 53-65, 1996.
- Malik N., Evagorou E.G., and Duncan R., Dendrimer-Platinate: A Novel Approach to Cancer Chemotherapy, *Anti-Cancer Drug.*, **10**, 767-776, 1999.
- Chen H.T., Neerman M.F., Parrish A.R., and Simanek E.E., Cytotoxicity, Hemolysis, and Acute In Vivo Toxicity of Dendrimers Based on Melamine, Candidate Vehicles for Drug Delivery, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10044-10048, 2004.
- Padilla De Jesús O.L., Ihre H.R., Gagne L., Fréchet J.M., and Szoka F.C., Polyester Dendritic Systems for Drug Delivery Applications: In Vitro and In Vivo Evaluation, *Bioconjugate Chem.*, **13**, 453-461, 2002.
- Kukowska-Latallo J.F., Candido K.A., Cao Z., Nigavekar S.S., Majoros I.J., Thomas T.P. et al., Nanoparticle Targeting of Anticancer Drug Improves Therapeutic Response in Animal Model of Human Epithelial Cancer, *Cancer Res.*, **65**, 5317-5324, 2005.
- Malik N., Wiwattanapatapee R., Klopsch R., Lorenz K., Frey H., Weener J.W. et al., Dendrimers: Relationship Between

- Structure and Biocompatibility in Vitro, and Preliminary Studies on the Biodistribution of 125I-labelled Polyamidoamine Dendrimers In Vivo, *J. Control. Release*, **65**, 133-148, 2000.
16. Wilbur D.S., Pathare P.M., Hamlin D.K., Buhler K.R., and Vessella R.L., Biotin Reagents for Antibody Pretargeting. 3. Synthesis, Radioiodination, and Evaluation of Biotinylated Starburst Dendrimers, *Bioconjugate Chem.*, **9**, 813-825, 1998.
 17. Moreno-Sastre M., Pastor M., Salomon C.J., Esquisabel A., and Pedraz J.L., Pulmonary Drug Delivery: A Review on Nanocarriers for Antibacterial Chemotherapy, *J. Antimicrob. Chemother.*, **70**, 2945-2955, 2015.
 18. Bai S., Thomas C., and Ahsan F., Dendrimers as a Carrier for Pulmonary Delivery of Enoxaparin, A Low-Molecular Weight Heparin, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 2090-2106, 2007.
 19. Nasr M., Najlah M., D'Emanuele A., and Elhissi A., PAMAM Dendrimers as Aerosol Drug Nanocarriers for Pulmonary Delivery via Nebulization, *Int. J. Pharm.*, **461**, 242-250, 2014.
 20. Kojima C., Kono K., Maruyama K., and Takagishi T., Synthesis of Polyamidoamine Dendrimers Having Poly(ethylene glycol) Grafts and their Ability to Encapsulate Anticancer Drugs, *Bioconjugate Chem.*, **11**, 910-917, 2000.
 21. Najlah M., Freeman S., Attwood D., and D'Emanuele A., Synthesis, Characterization and Stability of Dendrimer Prodrugs, *Int. J. Pharm.*, **308**, 175-182, 2006.
 22. Sakthivel T., Toth I., and Florence A.T., Distribution of a Lipidic 2.5 nm Diameter Dendrimer Carrier After Oral Administration, *Int. J. Pharm.*, **183**, 51-55, 1999.
 23. Singh A.K., Sharma A.K., Kha I., Gothwal A., Gupta L., and Gupta U., Oral Drug Delivery Potential of Dendrimers, in *Nanostructures for Oral Medicine*, Elsevier Science, 231-261, 2017.
 24. Ramachandran C. and Fleisher D., Transdermal Delivery of Drugs for the Treatment of Bone Diseases, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **42**, 197-223, 2000.
 25. Thomas B.J. and Finnin B.C., The Transdermal Revolution, *Drug Discov.*, **9**, 697-703, 2004.
 26. Sun M., Fan A., Wang Z., and Zhao Y., Dendrimer-Mediated Drug Delivery to the Skin, *Soft Matter*, **8**, 4301-4305, 2012.
 27. Wang Z., Itoh Y., Hosaka Y., Kobayashi I., Nakano Y., Maeda I. et al., Novel Transdermal Drug Delivery System with Polyhydroxyalkanoate and Starburst Polyamidoamine Dendrimer, *J. Biosci. Bioeng.*, **95**, 541-543, 2003.
 28. Wang Z., Itoh Y., Hosaka Y., Kobayashi I., Nakano Y., Maeda I. et al., Mechanism of Enhancement Effect of Dendrimer on Transdermal Drug Permeation through Polyhydroxyalkanoate Matrix, *J. Biosci. Bioeng.*, **96**, 537-540, 2003.
 29. Geroski D.H. and Edelhauser H.F., Transscleral Drug Delivery for Posterior Segment Disease, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **52**, 37-48, 2001.
 30. Souto E.B., Dias-Ferreira J., López-Machado A., Ettcheto M., Cano A., Camins Espuny A. et al., Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-of-the-Art and Recent Patents, *Pharmaceutics*, **11**, 460, 2019.
 31. Shimpi S., Chauhan B., and Shimpi P., Cyclodextrins: Application in Different Routes of Drug Administration, *Acta Pharm.*, **55**, 139-156, 2005.
 32. Vandamme T.F. and Brobeck L., Poly(amidoamine) Dendrimers as Ophthalmic Vehicles for Ocular Delivery of Pilocarpine Nitrate and Tropicamide, *J. Control Release*, **102**, 3-38, 2005.
 33. Wiwattanapatapee R., Carreño-Gómez B., Malik N., and Duncan R., Anionic PAMAM Dendrimers Rapidly Cross Adult Rat Intestine In Vitro: A Potential Oral Delivery System, *Pharm. Res.*, **17**, 991-998, 2000.
 34. Myles M.E., Neumann D.M., and Hill J.M., Recent Progress in Ocular Drug Delivery for Posterior Segment Disease: Emphasis on Transscleral Iontophoresis, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **57**, 2063-2079, 2005.