

Polymerization
Quarterly, 2013
Volume 2, Number 4
Pages 16-27
ISSN: 2252-0449

Hydrogels as Controlled Drug Delivery Carriers

Sepideh Khoee*, Maryam Kardani

Faculty of Science, Department of Chemistry, Tehran University,
P.O. Box: 14155-6455, Tehran, Iran

Received: 20 February 2013, Accepted: 12 April 2013

Abstract

In recent years, significant developments have been made in using water-swollen biomedical polymers as carriers for targeted delivery of drugs, proteins and growth factors. The nature of the networks, pore sizes, sustainability and response to external stimuli are the most important features of these networks. By combatting and eliminating the clinical and pharmacological limitations of hydrogels it is possible to make more specific and appropriate products. Here we discuss recent advances made to overcome these challenges, particularly with regards to effective prolonged release kinetics of drugs from the hydrogels and improving their performance with respect to a specific drug.

Key Words

hydrogels,
drug delivery systems,
hydrogel-drug interaction,
interpenetrating networks,
hydrogels delivery kinetics

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: khoe@khayam.ut.ac.ir

هیدروژل‌ها به عنوان حامل در سامانه‌های دارورسانی کنترل شده

سپیده خوئی*، مریم کردانی

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده شیمی، گروه شیمی پلیمر، صندوق پستی ۶۴۵۵-۱۴۱۵۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۲/۲، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۲۲

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در استفاده از پلیمرهای زیست‌پزشکی قابل تورم در آب به عنوان حامل‌های هدفمند برای رهایش دارو، پروتئین و عوامل رشد انجام گرفته است. در این میان ماهیت، اندازه حفره‌ها، پایداری و پاسخ‌گویی آنها به محرک‌های خارجی از مهم‌ترین رفتارهای این شبکه‌ها به‌شمار می‌روند. پرداختن و از بین بردن محدودیت‌های بالینی و دارویی هیدروژل‌ها، باعث اختصاصی شدن و مطلوب‌تر شدن عملکرد آنها می‌شود. در این مقاله، به بررسی این چالش‌ها و راه‌های مقابله با آنها براساس روش‌های طولانی‌تر کردن روند رهایش دارو از هیدروژل‌ها و همچنین توسعه عملکرد آنها بر حسب ماهیت دارو می‌پردازیم.

بسیار ش

فصلنامه علمی-ترویجی

سال دوم، شماره ۴

صفحه ۲۷-۱۶، ۱۳۹۱

ISSN: 2252-0449

چکیده



سپیده خوئی



مریم کردانی

واژگان کلیدی

هیدروژل‌ها، سامانه‌های دارورسانی، برهم‌کنش دارو-هیدروژل، شبکه‌های درهم نفوذ کننده، سینتیک رهایش هیدروژل‌ها

مقدمه

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی از پلیمرهای آبدوست هستند که قابلیت جذب مقدار زیادی آب را دارند [۳-۱]. استفاده از هیدروژل‌ها برای کاربردهای درمانی از سال ۱۹۶۰ آغاز شد، یعنی هنگامی که لیم (Lim) و ویچترل (Wichterle) پلی‌هیدروکسی متاکریلات (PHEMA) را سنتز کردند. سال‌های مدیدی است که از پلیمرهای طبیعی، که اغلب زیست‌پلیمرها نامیده می‌شوند، برای توسعه هیدروژل‌ها استفاده می‌شود. کیتوسان و آلژینات دو زیست‌پلیمر هستند که اخیراً به‌طور گسترده مطالعه شده‌اند [۴]. هیدروژل‌ها را می‌توان به‌طور فیزیکی یا شیمیایی شبکه‌ای کرد. ساختار پرمفد هیدروژل‌ها، به‌وسیله چگالی شبکه‌ای شدن کنترل می‌شود. به دلیل زیست‌سازگاری، محتوای زیاد آب، کشش سطحی کم و خواص مکانیکی مشابه این ژل‌ها با بافت‌های بدن، می‌توان از هیدروژل‌ها برای اهداف دارورسانی و مهندسی بافت استفاده کرد. هیدروژل‌هایی که به‌طور فیزیکی شبکه‌ای می‌شوند، به حالت محلول در آب‌اند که بر اثر تغییر شرایط محیطی مانند دما [۵،۶]، pH [۷،۸]، نور [۹،۱۰]، میدان الکتریکی [۱۱] و قدرت یونی [۱۲] تبدیل به ژل می‌شوند. بین زنجیرهای پلیمری این هیدروژل‌ها پیوند کووالانسی وجود ندارد. اما، میان زنجیرهای پلیمری هیدروژل‌هایی که به حالت شیمیایی شبکه‌ای شده‌اند، اتصال کووالانسی برقرار است.

هیدروژل‌ها و دارورسانی

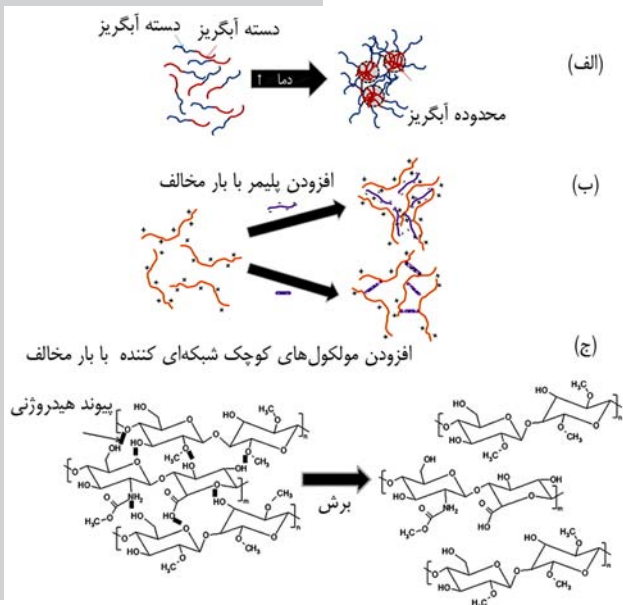
بیش از ۴۰ سال است که توجه روی گسترش سامانه‌های دارورسانی متمرکز شده است [۱۵-۱۳]. هدف از طراحی این سامانه‌ها کاهش تکرار مصرف، افزایش اثر دارو و کاهش عوارض ناشی از آن است. پلیمرها [۱۶،۱۷] و لیپیدها [۱۸،۱۹] به عنوان سامانه‌های دارورسانی به‌کار می‌روند. هیدروژل‌ها پلیمرهای شبکه‌ای هستند که در دارورسانی استفاده می‌شوند. منافذ موجود در هیدروژل‌ها باعث می‌شود تا بتوان دارو را به‌راحتی درون آنها قرار داد و به عنوان یک سامانه دارورسانی به‌کار برد. هیدروژل‌های استفاده شده برای سامانه‌های دارورسانی، به شکل قطعه (slab)، میکروذرات، نانوذرات، پوشش یا فیلم به‌کار می‌روند [۲۰]. از هیدروژل‌ها برای رهایش هر دو داروی آبدوست و آگریز استفاده می‌شود. می‌توان به‌طور هم‌زمان هر دو داروی آبدوست و آگریز را درون هیدروژل قرار داد. به عنوان مثال، از هیدروژل حساس به دما و pH اولیگو(β-آمینو استر یورتان) برای کنترل رهایش داروی آبدوست دکسوروبیسین (Doxorubicin) [۲۱]، از کیتوسان شبکه‌ای شده با

نور برای بارگذاری داروی آگریز پاکلیتاکسل (Paclitaxel) [۲۲] و از هیدروژل بر پایه گلیکول-کیتوسان و پلی(اتیلن گلیکول)-بلاک-پلی(پروپیلن گلیکول)-بلاک-پلی(اتیلن گلیکول) برای رهایش هر دو داروی پاکلیتاکسل و دکسوروبیسین به طور هم زمان استفاده شده است [۲۳].

هیدروژل‌ها و مهندسی بافت

هر سال میلیون‌ها نفر از نقص عضوی رنج می‌برند که بر اثر تصادف یا بیماری به وجود می‌آید. این بیماران معمولاً از راه پیوند عضو یا بافت درمان می‌شوند. اما به‌دلیل کمبود دهنده عضو، این روش محدود می‌شود. برطبق گزارش انجمن قلب آمریکا در سال ۱۹۹۷، در حالی که ۴۰۰۰۰ نفر در آمریکا نیاز به پیوند قلب داشتند، فقط ۲۳۰۰ نفر از مردم توانستند پیوند قلب انجام دهند. استراژی جدید برای درمان این بیماران مهندسی بافت نامیده می‌شود [۲۴]. اولین بار در سال ۱۹۰۰، آلکس کارل (Alexis Carrel) واژه مهندسی بافت را مطرح کرد. او به همراه چارلز لیندبرگ (Charles Lindbergh) در یک انستیتوی مطالعاتی در نیویورک با هدف نگه‌داری بافت‌های جدید در شرایط آزمایشگاهی و جایگزینی آنها در بدن موجود زنده کار را آغاز کرد. پس از کارل و لیندبرگ، کارهای زیادی در این زمینه انجام شد. تا اینکه در سال ۱۹۸۰ پوست مصنوعی ساخته و روی یک بیمار آزمایش شد. از آن پس به‌تدریج مهندسی بافت به عنوان یک زمینه یا شاخه جدیدی از علم شروع به گسترش کرد.

مهندسی بافت به‌طور عام به معنی توسعه و تغییر در زمینه رشد آزمایشگاهی سلول‌ها در بافت یا عضو برای جایگزینی یا ترمیم قسمت آسیب دیده بدن است. دانشمندان از سال‌ها پیش قادر به کشت سلول‌ها در خارج از بدن بودند. فناوری رشد شبکه‌های پیچیده و سه‌بعدی سلولی برای جایگزینی بافت آسیب دیده، اخیراً توسعه یافته است. بر اساس تعریف ساخت یک بافت به شیوه‌های مهندسی، نیازمند طراحی یک داربست با ساختار فیزیکی مناسب و امکان چسبندگی سلول‌ها به آن، مهاجرت سلولی، تکثیر سلولی و تمایز سلولی و در نهایت رشد و جای‌گزینی بافت جدید است. در مهندسی بافت، ابتدا یک ماده متخلخل به عنوان ماتریس خارج سلولی یا داربست برای رشد سلول‌ها تهیه می‌شود. سپس، عوامل رشد روی آن قرار می‌گیرند. پس از رشد مناسب سلول‌ها در فضای تخلخل‌ها، داربست از محیط آزمایشگاه به درون بدن موجود زنده منتقل می‌شود (شکل ۱). به‌تدریج رگ‌ها به داربست نفوذ می‌کنند تا بتوانند سلول‌ها را تغذیه کنند. در بافت‌های نرم بدن، الزاماً داربست



شکل ۲- سازوکارهای ژل شدن فیزیکی: (الف) برهم‌کنش‌های آگریز، (ب) برهم‌کنش بین بارهای مخالف و (ج) پیوند هیدروژنی [۲۸].

مختلف تقسیم می‌شوند. در این میان، تقسیم‌بندی بر مبنای نوع شبکه‌ای شدن از اهمیت خاصی برخوردار است.

شبکه‌ای شدن فیزیکی

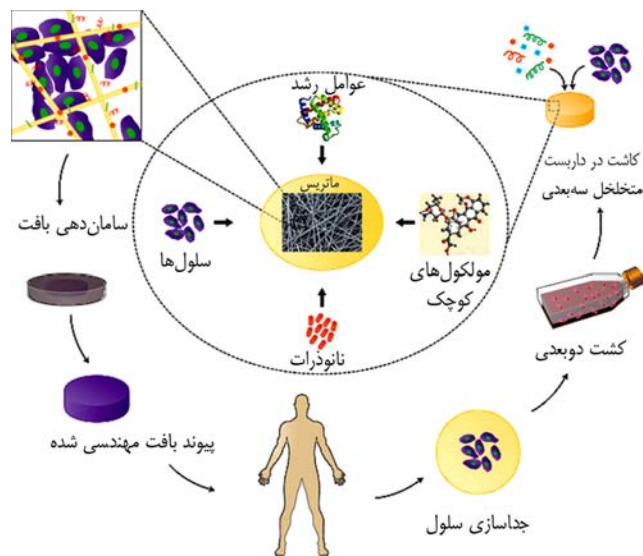
در ژل‌های شبکه‌ای شده به طور فیزیکی، پیوند کووالانسی بین زنجیرها برقرار نیست و برهم‌کنش‌های بین زنجیرها نقش اتصال بین آنها را بر عهده دارند. برهم‌کنش بین بخش‌های آگریز و افزون بر آن، برهم‌کنش بین بارهای مخالف و پیوند هیدروژنی بین زنجیرها، از جمله برهم‌کنش‌هایی است که می‌تواند بین زنجیرهای پلیمر رخ دهد (شکل ۲).

شبکه‌ای شدن شیمیایی

در این گونه هیدروژل‌ها پیوند کووالانسی بین زنجیرها برقرار است. پیوند کووالانسی از پیوند غیرکووالانسی قوی‌تر است و پایداری مکانیکی بسیار خوبی ایجاد می‌کند.

شبکه‌ای شدن پلیمر در مجاورت ریزمولکول‌های شبکه‌ای کننده

مولکول‌های کوچک شبکه‌ای کننده می‌توانند هیدروژل‌های شبکه‌ای تولید کنند. به عنوان مثال، هیدروژل‌های دکستران-تیرامین (Dextran-tyramine) [۲۹] و هیالورونیک اسید-تیرامین (Hyaluronic acid-tyramine) [۳۰] با استفاده از پراکسیداز ترب کوهی (Horseradish peroxidase) و هیدروژن پراکسید به عنوان



شکل ۱- نمایی از فرایند مهندسی بافت [۲۵].

تخریب و بافت جدید جایگزین آن می‌شود. ولی در بافت‌های سخت، می‌توان از موادی بهره گرفت که لزوماً تخریب پذیر نباشند. اجزای اصلی که در مهندسی بافت دخالت دارند، عبارتند از:

- داربست: پلیمری که از زیست‌مواد ساخته شده است،
- سلول و

- عوامل رشد که سیگنال‌های موثر را برای ایجاد اتصالات سلولی، تمایز سلولی و نهایتاً تکثیر سلولی ایجاد می‌کنند [۲۵، ۲۶]. شرایط به کار رفته برای طراحی هیدروژل‌ها در مهندسی بافت باید به گونه‌ای باشد که باعث پیشرفت تشکیل بافت شود. از پارامترهایی که باید در نظر گرفت، زیست‌سازگاری هیدروژل است. زیست‌سازگاری مربوط به قابلیت حضور هیدروژل در بدن است، بدون اینکه به سلول‌های مجاور آسیب برساند. خواص مکانیکی هیدروژل پارامتر مهم دیگری در طراحی داربست برای مهندسی بافت است. مقدار صلیبیت زنجیر پلیمر، نوع مولکول شبکه‌ای کننده و چگالی شبکه‌ای شدن و تورم می‌تواند روی خواص مکانیکی هیدروژل اثر بگذارد [۲۷]. پارامتر سوم که باید در طراحی داربست در نظر گرفته شود، تخریب هیدروژل است. زمان تخریب هیدروژل باید با زمان تشکیل بافت مطابقت داشته باشد. به عبارتی، همچنان که بافت تشکیل می‌شود، هیدروژل تخریب می‌شود [۲۴].

تقسیم بندی هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها بر اساس ویژگی‌های گوناگون آنها به گروه‌های

با گروه تیول و هپارین اصلاح شده با گروه تیول با پلی اتیلن گلیکول دی آکریل دار هیدروژلی تشکیل می‌دهد که برای تاخیر انداختن در رهائش عوامل رشد به کار می‌رود [۳۵].

جذب آب هیدروژل

هیدروژل‌ها پلیمرهای شبکه‌ای هستند که قابلیت نگهداری آب را در درون خود دارند. مقدار آب موجود در هیدروژل، ممکن است از ۱۰٪ تا هزاران برابر وزن زیروژل (xerogel) برسد [۴]. زیروژل به پلیمر شبکه‌ای اطلاق می‌شود که آب جذب نکرده است. ظرفیت جذب آب هیدروژل وابسته به تعداد گروه‌های آبدوست و چگالی شبکه‌ای شدن است. با افزایش تعداد گروه‌های آبدوست، ظرفیت هیدروژل برای نگهداری آب بیشتر می‌شود. در حالی که افزایش چگالی شبکه‌ای شدن، کاهش گنجایش هیدروژل برای جذب آب را به دنبال دارد.

افزایش چگالی شبکه‌ای شدن باعث افزایش خصلت آبگریزی و کاهش در کشش‌پذیری پلیمر شبکه‌ای می‌شود. مقدار آب جذب شده به وسیله هیدروژل خاصیت مهمی از هیدروژل‌هایی است که کاربرد درمانی دارند. مقادیر زیاد آب باعث افزایش نفوذ مواد مغذی و اکسیژن به درون داربست و خارج کردن آنها به همراه دی‌اکسید کربن از بدن می‌شود [۳۶].

بارگذاری دارو در هیدروژل‌ها

مقادیر جذب زیاد آب هیدروژل باعث می‌شود، رهائش دارو از ژل‌ها سریع‌تر انجام شود. به‌ویژه در باره داروهای آبدوست که بیشتر برای رهائش از هیدروژل به کار می‌رود. رهائش دارو از هیدروژل‌ها در مقایسه با میکروذرات یا حامل‌های میکروسکوپی که در آنها از پلیمرهای آبگریز استفاده می‌شود، سریع‌تر انجام می‌شود. به همین علت، راهبردهایی برای به‌تاخیر انداختن رهائش دارو از هیدروژل به کار رفته است.

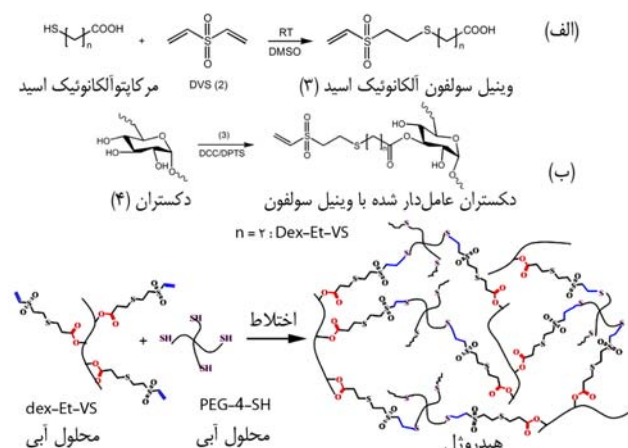
برهم‌کنش دارو-هیدروژل

ایجاد برهم‌کنش‌های فیزیکی و شیمیایی بین دارو و هیدروژل از جمله راه‌کارهایی است که مدت زمان رهائش دارو را افزایش می‌دهد (شکل ۴) [۳۷].

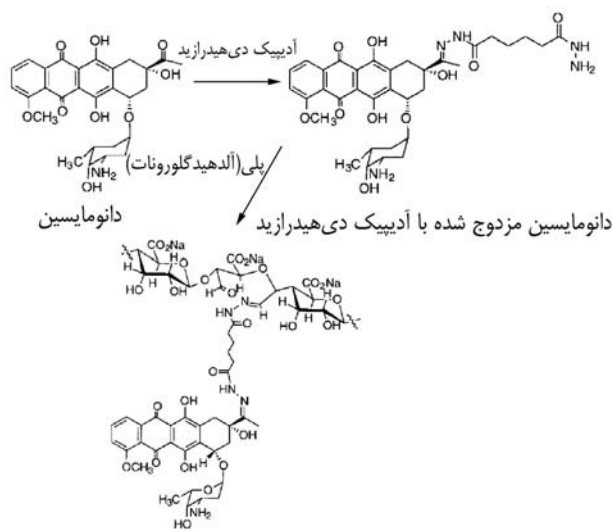
عامل شبکه‌ای کننده تهیه می‌شوند. سرم انسانی آلبومین به شکل استری فعال شده تارتاریک اسید شبکه‌ای می‌شود و یک هیدروژل برای رهائش دکسوروبیسیسین تولید می‌کند [۳۱]. از دارو نیز می‌توان به عنوان عامل شبکه‌ای کننده برای ساخت هیدروژل استفاده کرد. مثلاً پریماکوئین (Primaquine)، که یک داروی دواآئینی است، برای شبکه‌ای کردن صمغ عربی اکسید شده به وسیله پیریدات از راه واکنش بین گروه‌های آمین دارو و گروه‌های آلدهید پلیمر به کار می‌رود [۳۲]. این روش زمانی کاربرد دارد که دارو حداقل دارای دو گروه عاملی باشد. از مضرات استفاده از ریزمولکول‌ها به عنوان عامل شبکه‌ای کننده سمیت آنهاست. ممکن است پس از سنتز هیدروژل، مقداری از مولکول‌های واکنش نکرده در سامانه باقی بماند. برای مثال، گلو تار آلدهید (Glutaraldehyde) برای ساختن هیدروژل‌های بر پایه کربوهیدرات استفاده می‌شود [۳۳].

شبکه‌ای شدن دو پلیمر

مزیت استفاده از این روش عدم نیاز به استفاده از ریزمولکول‌های سمی به عنوان عامل شبکه‌ای کننده است. تنها محدودیت به کارگیری این روش الزام عامل‌دار کردن پلیمرها پیش از استفاده از آنها در شبکه است. چند نوع پیوند ممکن است بین زنجیرهای پلیمر تشکیل شود. واکنش افزایشی مایکل بین یک هسته‌دوست (یک آمین یا یک تیول) و یک گروه وینیل با توجه به سرعت زیاد واکنش به طور گسترده‌ای در ساخت هیدروژل‌ها استفاده می‌شود. به عنوان مثال، از واکنش افزایشی مایکل برای شبکه‌ای کردن دکستران عامل‌دار شده با وینیل سولفون با یک گروه PEG دارای گروه انتهایی تیول استفاده می‌شود (شکل ۳) [۳۴]. مخلوطی از هیالورونیک اسید اصلاح شده



شکل ۳- طرح‌واره تهیه دکستران عامل‌دار شده با: (الف) وینیل سولفون و (ب) هیدروژل تشکیل شده از واکنش افزایشی مایکل بین PEG-4-SH و دکستران یادشده [۳۴].



شکل ۶- اتصال داروی دانومایسین به پلی‌آلدهید گلورونات با استفاده از آدیپیک دی‌هیدرازید [۴۱].

برهم کنش شیمیایی

دارو می‌تواند از راه پیوند کووالانسی به هیدروژل متصل شود و رهایش دارو از راه گسستن پیوند در مجاورت آنزیم یا به‌طور شیمیایی انجام گیرد. برای مثال، دانومایسین (Daunomycin) به پلی‌آلدهید گلورونات (poly(aldehyde guluronate)) مطابق شکل ۶ متصل می‌شود و از راه هیدرولیز، پیوند دارو-پلیمر گسسته شده و طبق سرعت هیدرولیز دارو طی ۲ روز تا ۶ هفته آزاد می‌شود [۴۱].

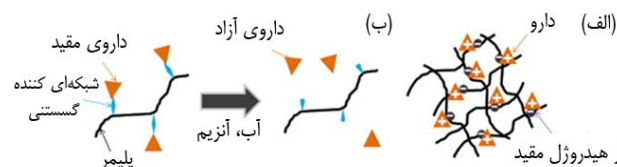
همچنین، رهایش دارو می‌تواند از راه هیدرولیز زنجیر اصلی پلیمر انجام شود. به عنوان مثال، داروی دارای گروه عاملی متاکریلیک، با تابش UV به دکستران‌های دارای گروه متاکریلیک متصل و دارو در خلال تخریب دکستران آزاد می‌شود [۴۲].

مهندسی شبکه ژلی

چند روش برای کنترل رهایش دارو از هیدروژل از راه اصلاح ساختار در تمام شبکه ژلی یا به‌طور موضعی در سطح هیدروژل انجام می‌گیرد. روش ساده‌ای برای این اصلاح، افزایش درصد مونومرهای شبکه‌ای کننده درون ژل است. در حالتی که ژل به مقدار زیادی شبکه‌ای شده باشد، واکنش آهسته‌تری به محرک‌های محیطی نشان می‌دهد و ممکن است دارای خواص مکانیکی نامطلوب شود. بنابراین، باید راه‌کارهای دیگری را نیز آزمود.

شبکه پلیمری در هم نفوذکننده

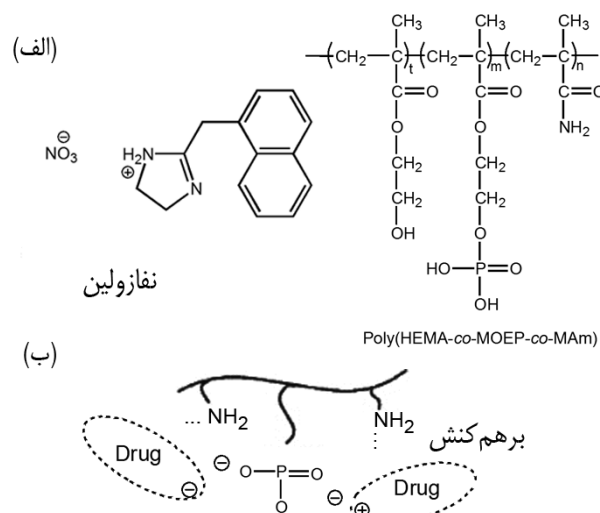
شبکه‌های درهم‌نفوذکننده (interpenetrating networks, IPN).



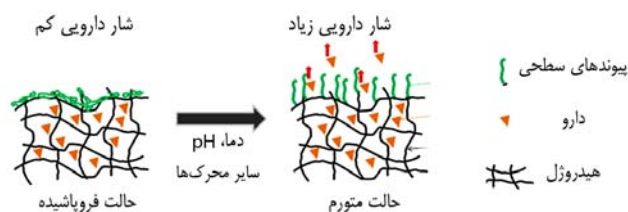
شکل ۴- کاهش رهایش دارو از راه افزایش برهم‌کنش بین دارو و ژل به روش: (الف) فیزیکی و (ب) شیمیایی [۳۷].

برهم کنش فیزیکی

برهم کنش پلیمرهای یونی و داروهای باردار باعث افزایش قدرت برهم‌کنش ژل و دارو می‌شود که به نوبه خود باعث تاخیر در رهایش دارو می‌شود. در لنزهای نرم حاوی گروه‌های فسفات، داروی نفازولین (Naphazoline) قرار داده می‌شود [۳۸]. برای ساختن لنز، کوپلیمری از مونومرهای ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات (HEMA)، متاکریل آمید (MAM) و ۲-متاکریلوکسی اتیل فسفات (MOEP) استفاده می‌شود. گروه فسفات در $pKa = 6/8$ ، یون هیدروژن از دست داده پلیمر با بار منفی تشکیل می‌دهد که با داروی نفازولین که دارای بار مثبت است، برهم‌کنش دارد. ساختار پلیمر و دارو و برهم‌کنش آن دو با یکدیگر در شکل ۵ نشان داده شده است [۳۸]. همچنین لیزوزیم دارای بار مثبت، هنگامی که درون کوپلیمری از N-ایزوپروپیل آکریل آمید و متاکریلویل اکسی اتیل فسفات قرار داده می‌شود، در pH برابر ۱/۷ رهایش کمتری نسبت به pH برابر ۷/۴ دارد [۳۹]. هر دو گروه عاملی کاتیونی و آنیونی در پلیمرهای بر پایه کربوهیدرات می‌توانند در رهایش دارو با بار مخالف، نقش موثری ایفا کنند [۴۰].



شکل ۵- (الف) ساختار شیمیایی داروی نفازولین و لنز چشمی poly[HEMA-co-MOEP-co-MAM] و (ب) نمای برهم‌کنش دارو و پلیمر [۳۸].



شکل ۹- کنترل نفوذ دارو با اصلاح سطح هیدروژل به کمک پیوند دادن یک پلیمر حساس به شرایط محیطی [۳۷].

از هیدروژل‌هایی که به شکل فیزیکی شبکه‌ای شده‌اند برای گیراندازی ذرات استفاده می‌شود [۴۴].

از لیپوزوم‌ها برای تولید کامپوزیت نیز استفاده می‌شود. از لیپوزوم‌ها برای کنترل رهایش کلسئین (Calcein) و گریسوفولین (Griseofulvin) از درون هیدروژل‌های بر پایه کربوپل (Carbopol) و هیدروکسی اتیل سلولوز استفاده شده است [۴۵]. میکروذراتی که درون هیدروژل قرار می‌گیرند، می‌توانند به حالت ژل (میکروژل) درون هیدروژل قرار گیرند. برای مثال، میکروذرات ژلاتین درون پلی اتیلن گلیکول فرمات برای رهایش TGF-beta 1 در ترمیم بافت غضروف به کار می‌رود [۴۶].

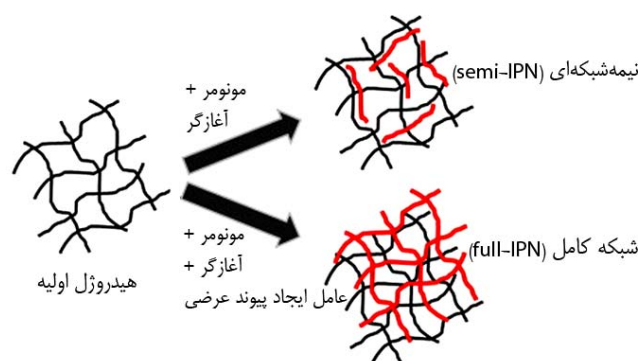
کنترل نفوذ سطحی

در این روش، اغلب از پلیمر حساس به شرایط محیطی برای کنترل رهایش دارو از سطح هیدروژل استفاده می‌شود. هنگامی که پلیمر متورم می‌شود، رهایش دارو به سرعت انجام می‌گیرد. اما هنگامی که بر اثر تغییر شرایط محیطی انتقال فاز انجام می‌گیرد، پلیمر روی سطح هیدروژل فرومی‌ریزد. در این حالت، لایه نفوذناپذیری روی هیدروژل ساخته می‌شود که از رهایش دارو جلوگیری می‌کند. سازوکار این کنترل در شکل ۹ نشان داده شده است.

روی هیدروژل پلی (هیدروکسی اتیل متاکریلات) (PHEMA)، اولیگومر حساس به دمای N-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAM) پیوند داده می‌شود. در این سامانه، هنگامی که PNIPAM متورم می‌شود، سطحی روی حفره‌های هیدروژل ساخته می‌شود که مانع از خروج دارو از هیدروژل می‌شود. در بیش از دمای ۳۴°C، اولیگومرها فرو می‌ریزند و فضا را برای رهایش دارو فراهم می‌کنند (شکل ۱۰) [۴۷].

کاربرد نانوفناوری در مهندسی بافت

همان‌طور که گفته شد، به دام انداختن مستقیم زیست‌درشت مولکول‌ها



شکل ۷- کنترل نفوذ دارو از راه تشکیل IPN [۳۷].

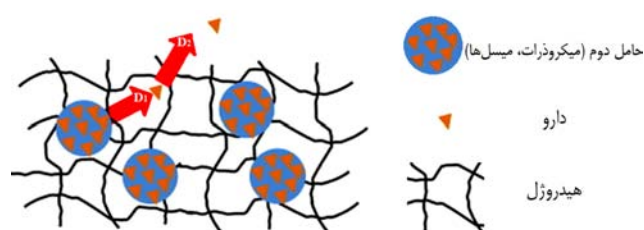
هنگامی تشکیل می‌شوند که دومین شبکه هیدروژل در یک هیدروژل از پیش ساخته شده قرار می‌گیرد. این روش با غوطه‌ور کردن هیدروژل اولیه در محلولی از مونومر و آغازگر و انجام واکنش پلیمر شدن انجام می‌گیرد. واکنش پلیمر شدن می‌تواند در مجاورت عامل شبکه‌ای کننده انجام و شبکه‌های کامل (full-IPN) تشکیل شود یا در غیاب آن انجام پذیرد و پلیمر خطی گیر افتاده در هیدروژل یا به عبارتی شبه‌شبکه (semi-IPN) تولید کند (شکل ۷) [۳۷].

فایده استفاده از IPN‌ها این است که یک هیدروژل چگالی با خاصیت مکانیکی محکم‌تر و بازده بارگذاری داروی بیشتر نسبت به هیدروژل معمولی تولید می‌شود. برای مثال، IPN تشکیل شده به وسیله کیتوسان و پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (Chitosan-PNIPAM) نسبت به PNIPAM بازده بارگذاری داروی بیشتری دارد [۴۳].

هیدروژل‌های کامپوزیتی

میکروذرات، لیپوزوم‌ها و نانوذرات مورد استفاده به عنوان حامل دارو در دارورسانی، برای افزایش زمان رهایش دارو از هیدروژل به کار می‌روند (شکل ۸) [۳۷].

در این سامانه‌ها دو ضریب نفوذ برای دارو وجود دارد: D_1 ضریب نفوذ دارو از دومین حامل (میکروذرات، نانوذرات، میسل‌ها، میکروژل و ...) و D_2 ضریب نفوذ دارو از هیدروژل. به‌طور معمول



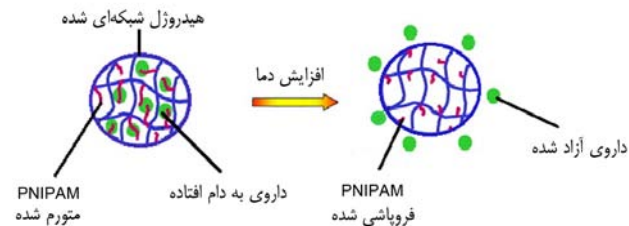
شکل ۸- هیدروژل کامپوزیتی شامل حامل داروی دوم [۳۷].

ذراتی که از این کوپلیمرهای دوگانه‌دوست تشکیل می‌شوند، دارای هسته آبگریز و پوسته آبدوست هستند. اگر طول بخش آبدوست بسیار زیاد باشد، کوپلیمر در آب به شکل تک‌مولکول‌ها یا یونیمِر (unimer) دیده می‌شود. در حالی که مولکول با بخش آبگریز خیلی بزرگ، ساختارهای غیرمیسلی نظیر میله‌ها یا صفحات را تولید می‌کند.

این میسل‌های پلیمری، انحلال‌پذیری داروهای آبگریز را با قرار دادن آنها در هسته مرکزی، افزایش می‌دهند. بخش آبدوست این کوپلیمرها اغلب پلی‌اتیلن گلیکول است. ولی بخش آبگریز آنها، می‌تواند از پلیمرهای متنوعی تشکیل شود. در جدول ۱، مثال‌هایی از میسل‌های دوگانه‌دوست معرفی شده‌اند که قابلیت بارگذاری دارو را دارند.

نانوحامل‌های بر پایه درخت‌واره‌ها

درخت‌واره‌ها درشت‌مولکول‌های سه‌بعدی و پرشاخه با ساختار درخت‌مانند هستند. درخت‌واره‌ها به روش مرحله‌ای سنتز می‌شوند. بنابراین، امکان کنترل خواص مولکول مثل اندازه، شکل، ابعاد، چگالی، قطبیت، انعطاف‌پذیری و انحلال‌پذیری وجود دارد. درخت‌واره‌ها دارای فضای خالی هستند و می‌توانند داروهای آبگریز را در خود نگه دارند. افزون بر این، چگالی گروه‌های عاملی سطحی در درخت‌واره‌ها در مقایسه با درشت‌مولکول‌های معمولی، بیشتر است. این خواص ویژه، درخت‌واره‌ها را برای سامانه دارورسانی مناسب ساخته است. دو راهبرد کلی در سنتز نانودرخت‌واره‌ها وجود دارد: روش واگرا (divergent method) و



شکل ۱۰- طرح‌واره تهیه هیدروژل PEHMA که اولیگومرهای PNIPAM روی آن پیوند داده شده است [۴۷]

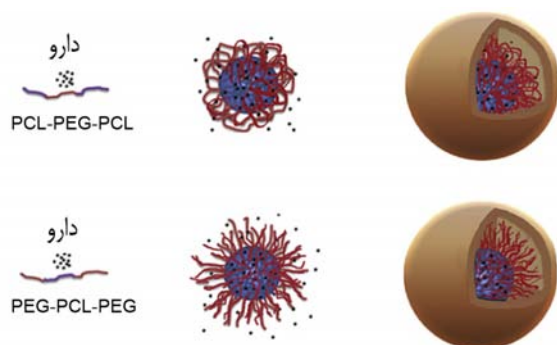
یا ترکیب شیمیایی آنها در داربست‌ها می‌تواند امکان رهایش مستمر را ایجاد کند که باعث محدودیت در کنترل رهایش می‌شود. از این رو، میکرو-نانوذرات پلیمری که از پیش با عوامل رشد بارگذاری شده‌اند، در ساختار داربست‌های توخالی و هیدروژل قرار می‌گیرند. سایر سامانه‌های در مقیاس نانو که می‌توانند به کنترل رهایش عوامل رشد از داربست‌های مصنوعی کمک کنند، نانوحامل‌های بر پایه پلیمرها یا درخت‌واره‌ها (dendrimers) و همچنین نانومواد غیرآلی هستند. برخی از این نانوحامل‌ها، قابلیت ویژه‌ای نیز در به دام‌اندازی چند دارو به‌طور هم‌زمان و رهایش هر دارو در بازه زمانی خاص (مثل نانوذرات هیبریدی لیپید-پلیمرهیبرید) یا رهایش کلی دارو در اثر محرک‌های محیطی مانند دما، نور و فشار مکانیکی را دارند [۴۸].

نانوحامل‌های بر پایه پلیمرهای خطی

پلیمرهای خطی مورد استفاده در دارورسانی، از دو بخش آبدوست و آبگریز ساخته می‌شوند تا دسته خاصی از میسل‌ها را تشکیل دهند.

جدول ۱- کوپلیمرهای دسته‌ای مورد استفاده در دارورسانی.

مرجع	داروی بارگذاری شده	کوپلیمرهای دسته‌ای
۴۹	دکسوروبیسین (Doxorubicin)	پلارونیک‌ها (Pluronic)
۵۰	ایندومتاسین (Indomethacin)	پلی‌کاپرولاکتون-پلی‌اتیلن گلیکول (PCL- <i>b</i> -mPEG)
۵۱	کوئرستین (Quercetin)	پلی‌(بوتیلن آدیپات)-پلی‌اتیلن گلیکول (PBA- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -PBA)
۵۲	سیس پلاتین (Cisplatin)	پلی‌(لاکتیک - کو-گلیکولیک اسید)-پلی‌اتیلن گلیکول (PLGA-PEG)
۵۳	سیس پلاتین	پلی‌(بوتیلن آدیپات) پایدار شده با مواد فعال سطحی
۵۴	۵-فلوئورو یوراسیل (5-FU)	PLGA پایدار شده با مواد فعال سطحی حاوی نانوذرات اکسید آهن
۵۵	وین کریستین	PLGA-PEG فولات دار شده
۵۶	انسولین	PLGA-PEG حاوی نانوذرات اکسید آهن
۵۷	کوئرستین	PLGA-PEG فولات دار شده



نانوذرات پوشش یافته با کیتوسان نانوذرات سه‌دسته‌ای

شکل ۱۲- نمایی از تهیه نانوذلهای بر مبنای پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌اتیلن گلیکول پوشش یافته با کیتوسان [۵۹].

خمیدگی‌ها و انحنای هیدروژل است. حال آنکه، اگر هیدروژل بدون حفره یا حاوی حفره‌هایی باشد که اندازه آنها با اندازه دارو رقابت کند، ضریب نفوذ دارو به دلیل ممانعت‌های فضایی کاهش می‌یابد.

رهایش کنترل شده با تورم

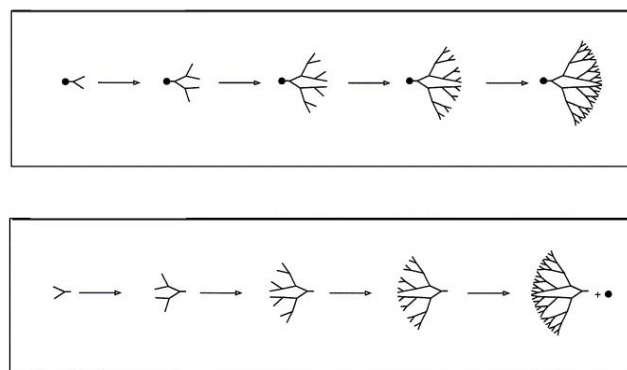
هیدروژل‌ها می‌توانند از حالت شیشه‌ای، که در آن مولکول‌های دارو به حالت بی‌حرکت در هیدروژل گیر افتاده‌اند، به حالت لاستیکی که در آن مولکول‌ها به سرعت نفوذ می‌کنند، تغییر فاز داشته باشند. در چنین شرایطی، سرعت رهایش مولکول به سرعت تورم ژل بستگی دارد. رهایش کنترل شده با تورم، زمانی اتفاق می‌افتد که نفوذ دارو از تورم هیدروژل سریع‌تر انجام شود. رهایش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (hydroxy propyl methylcellulose) با سازوکار تورم انجام می‌گیرد.

رهایش کنترل شده به روش شیمیایی

در این نوع سازوکار، دارو از راه واکنش شیمیایی آزاد می‌شود که درون هیدروژل اتفاق می‌افتد. معمول‌ترین واکنشی که انجام می‌شود، گسستن پیوند در زنجیر پلیمر با هیدرولیز یا در مجاورت آنزیم است که باعث تخریب پلیمر می‌شود. فرسایش توده‌ای و سطحی هیدروژل نیز باعث رهایش دارو می‌شود [۶۰].

نتیجه‌گیری

باتوجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد، تشکیل کوپلیمرهای دوگانه‌دوست و درخت‌واره‌ها برای توسعه کاربری هیدروژل‌ها در



شکل ۱۱- سنتز درخت‌واره‌ها به روش: (الف) واگرا و (ب) همگرا [۵۸].

روش همگرا (convergent method) (شکل ۱۱) [۵۸].

هیدروژل‌های بارگذاری شده با نانوذرات حاوی دارو

اخیراً، نانوذراتی بر پایه کوپلیمر سه‌بخشی پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌اتیلن گلیکول ساخته شده است که با روکش کیتوسان نانوذلهای را تشکیل می‌دهند و برای حمل راحت‌تر داروهای آبریز به کار می‌روند (شکل ۱۲) [۵۹].

رهایش دارو از هیدروژل

از آنجا که هیدروژل‌ها آبدوست‌اند و قابلیت جذب حجم زیادی آب دارند، انتظار می‌رود که سازوکار رهایش دارو از درون این حامل‌ها کاملاً با رهایش دارو از پلیمرهای آبریز متفاوت باشد. مدل‌های ساده و پیچیده مختلفی برای بررسی رهایش عوامل فعال از درون هیدروژل به کار برده شده است. ثابت شده است، نمودار رهایش از سه سازوکار کنترل شده با نفوذ، کنترل شده با تورم و کنترل شده به روش شیمیایی پیروی می‌کند [۶۰].

رهایش کنترل شده با نفوذ

رهایش دارو از راه سازوکار نفوذ، به طور گسترده سازوکاری قابل کاربرد برای توضیح رهایش دارو از هیدروژل‌هاست. در هیدروژل‌هایی که دارای حفره هستند، هنگامی که اندازه حفره از اندازه دارو بزرگ‌تر باشد، ضریب نفوذ تابعی از مقدار تخلخل و

دما مجهز باشند. کاربرد جالب این دسته از حامل‌ها در درمان سرطان و دیابت یا ترمیم استخوان و غضروف باعث شده که همواره مورد توجه خاصی قرار گیرند.

مراجع

1. Nguyen K.T. and West J.L., Photopolymerizable Hydrogels for Tissue Engineering Applications, *Biomaterials*, **23**, 4307–4314, 2002.
2. Roy I. and Gupta M.N., Smart Polymeric Materials: Emerging Biochemical Applications, *Chem. Biol.*, **10**, 1161–1171, 2003.
3. Katime I., Novoa R., de Apodaca E.D., and Rodriguez E., Release of Theophylline and Aminophylline from Acrylic Acid/n-alkyl Methacrylate Hydrogels, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 2756–65, 2004.
4. Hoffman A.S., Hydrogels for Biomedical Applications, *Adv. Drug Del. Rev.*, **43**, 3–12, 2002.
5. Kurkuri M.D., Nussio M.R., Deslandes A., and Voelcker N.H., Thermosensitive Copolymer Coatings with Enhanced Wettability Switching, *Langmuir*, **24**, 4238–4244, 2008.
6. Chen S., Li Y., Guo C., Wang J., Ma J., Liang X., Yang L.R., and Liu H.Z., Temperature-responsive Magnetite/PEO–PPO–PEO Block Copolymer Nanoparticles for Controlled Drug Targeting Delivery, *Langmuir*, **23**, 12669–12676, 2007.
7. Lee M.H., Lin H.Y., Chen H.C., and Thomas J.L., Ultrasound Mediates the Release of Curcumin from Microemulsions, *Langmuir*, **24**, 1707–1713, 2008.
8. Connal L.A., Li Q., Quinn J.F., Tjipto E., Caruso F., and Qiao G.G., pH-responsive Poly(acrylic acid) Core Cross-linked Star Polymers: Morphology Transitions in Solution and Multilayer Thin Films, *Macromolecules*, **41**, 2620–2626, 2008.
9. Moniruzzaman M., Fernando G.F., and Talbot J.D.R., Synthesis and Characterization of an Azobenzene- and Acrylamide-based Photoresponsive Copolymer and Gel, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 2886–2896, 2004.
10. Nayak S., and Lyon L.A., Photoinduced Phase Transitions In Poly(N-isopropyl acrylamide) Microgels, *Chem. Mater.*, **16**, 2623–2627, 2005.
11. Nolkranz K., Farre C., Brederlau A., Karlsson R.I.D., Brennan C., Eriksson P.S., Weber S.G., Sandberg M., and Orwar O., Electroporation of Single Cells and Tissues with an Electrolyte-filled Capillary, *Anal. Chem.*, **73**, 4469–4477, 2001.
12. Shah N.M., Pool M.D., and Metters A.T., Influence of Network Structure on the Degradation of Photo-cross-linked PLA-*b*-PEG-*b*-PLA Hydrogels, *Biomacromolecules*, **7**, 3171–3177, 2006.
13. Fundueanu G., Constantin M., and Ascenzi P., Preparation and Characterization of pH- and Temperature-sensitive Pullulan Microspheres for Controlled Release of Drugs, *Biomaterials*, **29**, 2767–2775, 2008.
14. Huynh D.P., Nguyen M.K., Pi B.S., Kim M.S., Chae S.Y., Lee K.C., Kim B.S., Kim S.W., and Lee D.S., Functionalized Injectable Hydrogels for Controlled Insulin Delivery, *Biomaterials*, **29**, 2527–2534, 2008.
15. Wang Y.C., Liu X.Q., Sun T.M., Xiong M.H., and Wang J., Functionalized Micelles from Block Copolymer of Polyphosphoester and Poly(ϵ -caprolactone) for Receptormediated Drug Delivery, *J. Control. Release*, **128**, 32–40, 2008.
16. Kim J., Conway A., and Chauhan A., Extended Delivery of Ophthalmic Drugs by Silicone Hydrogel Contact Lenses, *Biomaterials*, **29**, 2259–2269, 2008.
17. Tang Y. and Singh J., Controlled Delivery of Aspirin: Effect of Aspirin on Polymer Degradation and In Vitro Release from PLGA Based Phase Sensitive Systems, *Int. J. Pharm.*, **357**, 119–125, 2008.
18. Watanabe M., Kawano K., Toma K., Hattori Y., and Maitani Y., In Vivo Antitumor Activity of Camptothecin Incorporated in Liposomes Formulated with an Artificial Lipid and Human Serum Albumin, *J. Control. Release*, **127**, 231–238, 2008.
19. Tamilvanan S., Venkateshan N., and Ludwig A., The Potential of Lipid- and Polymerbased Drug Delivery Carriers for Eradicating Biofilm Consortia on Device-related Nosocomial Infections, *J. Control. Release*, **128**, 2–22, 2008.
20. Ganji F. and Vasheghani-Farahani E., Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems, *Iran. Polym. J.*, **18**, 63–88, 2009.
21. Huynh C.T., Nguyen M.K., and Lee D.S., Biodegradable pH/

- temperature-sensitive oligo(β -amino ester urethane) Hydrogels for Controlled Release of Doxorubicin, *Acta Biomater.*, **7**, 3123–3130, 2011.
22. Obara K., Ishihara M., Ozeki Y., Ishizuka T., Hayashi T., Nakamura S., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Takase B., Ishihara M., Kikuchi M., and Maehara T., Controlled Release of Paclitaxel from Photocrosslinked Chitosan Hydrogels And its Subsequent Effect on Subcutaneous Tumor Growth in Mice, *J. Control. Release*, **110**, 79–89, 2005.
23. Zhao L., Zhu L., Liu F., Liu C., Dan S., Wang Q., Zhang C., Li J., Liu J., Qu X., and Yang Z., pH Triggered Injectable Amphiphilic Hydrogel Containing Doxorubicin and Paclitaxel, *Int. J. Pharm.*, **410**, 83–91, 2011.
24. Lee K.Y. and Mooney D.J., Hydrogels for Tissue Engineering, *Chem. Rev.*, **101**, 1869–1879, 2001.
25. Dvir T., Timko B.P., Kohane D.S., and Langer R., Nanotechnology Strategies for Engineering Complex Tissues, *Nature Nanotechnol.*, **6**, 13–22, 2011.
26. Nerem R.M. and Sambanis A., Tissue Engineering: From Biology to Biological Substitutes, *Tissue Eng.*, **1**, 3–13, 1995.
27. Lee K.Y., Rowley J.A., Eiselt P., Moy E.M., Bouhadir K.H., and Mooney D.J., Controlling Mechanical and Swelling Properties of Alginate Hydrogels Independently by Cross-linker Type and Cross-linking Density, *Macromolecule*, **33**, 4291–4294, 2000.
28. Deligkaris K., Tadele T.S., W. Olthuis, and Berg van den A., Hydrogel Based Devices for Biomedical Application, *Sens. Actuators, B*, **147**, 765–774, 2010.
29. Jin R., Hiemstra C., Zhong Z., and Feijen J., Enzyme-mediated Fast In Situ Formation of Hydrogel from Dextran-tyramine Conjugates, *Biomaterials*, **28**, 2791–800, 2007.
30. Kurisawa M., Chung J.E., Yang Y.Y., Gao S.J., and Uyama H., Injectable Biodegradable Hydrogels Composed of Hylauronic Acid-tyramine Conjugates for Drug Delivery and Tissue Engineering, *Chem. Commun.*, **34**, 4312–4314, 2005.
31. Kakinoki S., Taguchi T., Saito H., Tanaka J., and Tateishi T., Injectable In Situ Forming Drug Delivery System for Cancer Chemotherapy Using a Novel Tissue Adhesive: Characterization and In Vitro Evaluation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**, 383–90, 2007.
32. Nishi K.K. and Jayakrishnan A., Self-gelling Primaquine-gum Arabic Conjugate: An Injectable Controlled Delivery System for Primaquine, *Biomacromolecules*, **8**, 84–90, 2007.
33. Beena M.S., Chandy T., and Sharma C.P., Heparin Immobilized Chitosan-poly ethylene glycol Interpenetrating Network: Antithrombogenicity, *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.*, **23**, 175–192, 1995.
34. Hiemstra C., Van der Aa L.J., Zhong Z.Y., Dijkstra P.J., and Feijen J., Novel In Situ Forming, Degradable Dextran Hydrogels by Micheal Addition Chemistry: Synthesis, Rheology and Degradation, *Macromolecules*, **40**, 1165–73, 2007.
35. Cai S.S., Liu Y.C., Shu X.Z., and Prestwich G.D., Injectable Glycosaminoglycan Hydrogels for Controlled Release of Human Basic Fibroblast Growth Factor, *Biomaterials*, **26**, 6054–6067, 2005.
36. Pal K., Banthia A.K., and Majumdar D.K., Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Application-A Mini Review, *Des. Monomers Polym.*, **12**, 197–220, 2009.
37. Hoare T.R. and Kohane D.S., Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges, *Polymer*, **49**, 1993–2007, 2008.
38. Sato T., Uchida R., Tanigawa H., Uno K., and Murakami A., Application of Polymer Gels Containing Side Chain Phosphate Groups to Drug-delivery Contact Lenses, *J. Appl. Polym. Sci.*, **98**, 731–735, 2005.
39. Nakamae K., Nishino T., Kato K., Miyata T., and Hoffman A.S., Synthesis and Characterization of Stimuli-sensitive Hydrogels Having a Different Length of Ethylene Glycol Chains Carrying Phosphate Group: Loading and Release of Lysozyme, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **15**, 1435–1446, 2004.
40. Rodriguez R., Alvarez-Lorenzo C., and Concheiro A., Interactions of Ibuprofen with Cationic Polysaccharides in Aqueous Dispersions and Hydrogels: Rheological and Diffusional Implications, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **20**, 429–38, 2003.
41. Bouhadir K.H., Kruger G.M., Lee K.Y., and Mooney D.J., Sustained and Controlled Release of Daunomycin from Cross-Linked Poly(aldehyde guluronate) Hydrogels, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 910–919, 2000.
42. Feeney M., Giannuzzo M., Paolicelli P., and Casadei M.A., Hydrogels of Dextran Containing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Pendant Agent, *Drug Deliv.*, **14**, 87–93, 2007.
43. Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A., Dubovik A.S., Grinberg N.V., Burova T.V., and Grinberg V.Y., Temperature-sensitive Chitosan-poly(*N*-isopropylacrylamide) Interpenetrated Networks with Enhanced Loading Capacity and Controlled Release Properties, *J. Control. Release*, **102**, 629–641, 2005.

44. Bae J.W., Go D.H., Park K.D., and Lee S.J., Thermosensitive Chitosan as an Injectable Carrier for Local Drug Delivery, *Macromol. Res.*, **14**, 461-465, 2006.
45. Mourtas S., Fotopoulou S., Duraj S., Sfika V., Tsakiroglou C., and Antimisariis S.G., Liposomal Drugs Dispersed in Hydrogels. Effect of Liposome, Drug and Gel Properties on Drug release Kinetics, *Colloid. Surf., B*, **55**, 212-221, 2007.
46. Park H., Temenoff J.S., Holland T.A., Tabata Y., and Mikos A.G., Delivery of TGF- β 1 and Chondrocytes via Injectable, Biodegradable Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering Applications, *Biomaterials*, **26**, 7095-103, 2005.
47. Ankareddi I. and Brazel C.S., Synthesis and Characterization of Grafted Thermosensitive Hydrogels for Heating Activated Controlled Release, *Int. J. Pharm.*, **336**, 241-247, 2007.
48. Shi J., Votrubia A.R., Farokhzad O.C., and Langer R., Nanotechnology in Drug Delivery and Tissue Engineering: From Discovery to Applications, *Nano Lett.*, **10**, 3223-3230, 2010.
49. Batrakova E.V., Li S., Brynskikh A.M., Sharma A.K., Li Y., Boska M., Gong N., Mosley R.L., Alakhov V.Y., Gendelman H.E., and Kabanov A.V., Effects of Pluronic and Doxorubicin on Drug Uptake, Cellular Metabolism, Apoptosis and Tumor Inhibition in Animal Models of MDR Cancers, *J. Control. Release*, **143**, 290-301, 2010.
50. Lin W.J., Chen Y.C., Lin C.C., Chen C.F., and Chen J.W., Characterization of Pegylated Copolymeric Micelles and In Vivo Pharmacokinetics and Biodistribution Studies, *J. Biomed. Mater. Res., B Appl. Biomater.*, **77**, 188-194, 2006.
51. Khoe S., Hassanzadeh S., and Goliaie B., Effects of Hydrophobic Drug-polyesteric Core Interactions on Drug Loading and Release Properties of Poly(ethylene glycol)-polyester-poly(ethylene glycol) Triblock Core-shell Nanoparticles, *Nanotechnology*, **18**, 17, 175-602.
52. Graf N., Bielenberg D.R., Kolishetti N., Muus C., Banyard J., Farokhzad O.C., and Lippard S.J., α V β 3 Integrin-targeted PLGA-PEG Nanoparticles for Enhanced Anti-tumor Efficacy of a Pt(IV) Prodrug, *ACS Nano*, **6**, 4530-4539, 2012.
53. Khoe S., Sattari A., and Atyabi F., Physico-chemical Properties Investigation of Cisplatin Loaded Polybutyladipate (PBA) Nanoparticles Prepared by w/o/w, *Mater. Sci. Eng., C*, **32**, 1078-1086, 2012.
54. Ashjari M., Khoe S., and Mahdavian A.R., A Multiple Emulsion Method for Loading 5-fluorouracil into a Magnetite-loaded Nanocapsule: A Physicochemical Investigation, *Polym. Int.*, **61**, 850-859, 2012.
55. Chen J., Li S., Shen Q., He H., and Zhang Y., Enhanced Cellular Uptake of Folic Acid-conjugated PLGA-PEG Nanoparticles Loaded with Vincristine Sulfate in Human Breast Cancer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **37**, 1339-1346, 2011.
56. Ashjari M., Khoe S., Mahdavian A.R., and Rahmatolahzadeh R., Self-assembled Nanomicelles Using PLGA-PEG Amphiphilic BLock Copolymer for Insulin Delivery: A Physicochemical Investigation and Determination of CMC Values, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **23**, 943-953, 2012.
57. Khoe S. and Rahmatolahzadeh R., Synthesis and Characterization of pH-responsive and Folated Nanoparticles Based on Self-assembled Brush-like PLGA/PEG/AEMA Copolymer with Targeted Cancer Therapy Properties: A Comprehensive Kinetic Study, *Eur. J. Med. Chem.*, **50**, 416-427, 2012.
58. Dufès C., Uchegbu I.F., and Schätzlein A.G., Dendrimers in Gene Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **57**, 2177-2202, 2005.
59. Zamani S. and Khoe S., Preparation of Core-Shell Chitosan/PCL-PEG Triblock Copolymer Nanoparticles with ABA and BAB Morphologies: Effect of Intraparticle Interactions on Physicochemical Properties, *Polymer*, **53**, 5723-5736, 2012.
60. Lin W.J., Chen Y.C., Lin C.C., Chen C.F., Chen J.W., Lin C.C., and Metters A.T., Hydrogel in Controlled Release Formulations: Network Design and Mathematical Modeling, *Adv. Drug Del. Rev.*, **58**, 1379-1408, 2006.