

Polymerization
Quarterly, 2013
Volume 3, Number 2
Pages 21-32
ISSN: 2252-0449

Polymer Nanogels: Useful Nanoscopic Drug Delivery Devices

Sepideh Khoee* and Ali Reza Kavand

Faculty of Science, Department of Chemistry, Tehran University,

P.O. Box: 14155-6455, Tehran, Iran

Received: 21 May 2013, Accepted: 4 August 2013

Abstract

Nanogels are nano-sized hydrogel networks formed by chemically or physically cross-linked polymer particles. Their colloidal stability affords them as good candidates for drug delivery systems. Like nanoparticles, nanogels are injectable and responsive to environmental factors, such as ionic strength, pH, and temperature. Encapsulation stability is an important feature that needs to be addressed when designing a drug delivery vehicle. Accidental leakage of drug molecules during circulation into the healthy cells causes a nearly empty vehicle arrive at the disease site. To solve this problem a nano-carrier as nanogels is introduced. Here, we introduce nanogels, and their important synthesis methods as well as their related properties as drug carriers.

Key Words

polymeric nanogels,
drug-delivery system,
bionanomaterial,
chemically cross-linking,
physically cross-linked

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

نانوژل‌های پلیمری: ابزار نانوسکوپی مفید در دارورسانی

سپیده خوئی*، علیرضا کاوند

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

دریافت: ۱۳۹۲/۲/۳۱، پذیرش: ۱۳۹۲/۵/۱۳

نانوژل‌ها ذرات نانومتری هستند که به شکل فیزیکی و شیمیایی شبکه‌ای شده و به خاطر ویژگی‌های قابل توجه آنها، ابزارهای مناسبی برای دارورسانی به‌شمار می‌روند. نانوژل‌ها مانند نانوذرات، قابلیت تزریق به خون را دارند. آنها این قابلیت را دارند که به شرایط محیطی مانند قدرت یونی، pH و دما پاسخ دهند. پایداری داروی بارگذاری شده در نانوحامل‌ها مسئله مهمی در دارورسانی هدفمند است. مولکول‌های دارو به‌طور تصادفی به بافت سالم نشت می‌کنند که در این حالت، نانوحامل بدون دارو به بافت هدف می‌رسد. برای حل این مشکل از نانوحامل‌های با اتصالات عرضی به نام نانوژل استفاده می‌شود. در این مقاله، به معرفی این نانوحامل‌ها، روش‌های سنتز و برخی ویژگی‌های آنها پرداخته می‌شود.

چکیده



سپیده خوئی



علیرضا کاوند

واژگان کلیدی

نانوژل‌های پلیمری،
سامانه دارورسانی،
زیست‌نانومواد،
ایجاد پیوند عرضی شیمیایی،
پیوند عرضی یافته فیزیکی

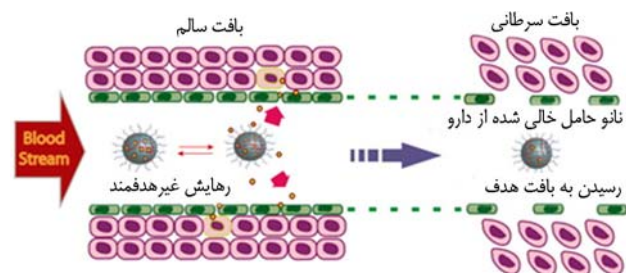
مقدمه

نانوذلهای ذراتی با اندازه نانومتری هستند که به شکل سه بعدی با واکنش‌های شیمیایی و فیزیکی شبکه‌ای شده‌اند. نانوذلهای تمام ویژگی‌های هیدروژل‌ها را دارند، با این تفاوت که به خاطر اندازه نانومتری آنها، انتخابی مناسب برای دارورسانی در داخل سلول هستند. ویژگی‌هایی مانند قابلیت جذب درصد زیادی آب، زیست‌سازگاری، قابلیت بارگذاری زیاد و دقیق مواد فعال مانند دارو، پایداری زیاد، قابلیت پاسخ‌دهی به محرک‌های بیرونی مانند pH، دما، قدرت یونی و ...، قابلیت تنظیم اندازه ذرات، داشتن سطح زیاد برای اتصال به ترکیبات زیستی مانند عوامل هدف‌ساز و خواص فیزیکی و شیمیایی مناسب، نانوذلهای را برای کاربرد در زمینه‌های مهندسی بافت، کاشت‌های زیست‌پزشکی، نانوفناوری زیستی و دارورسانی مناسب کرده است [۱-۷].

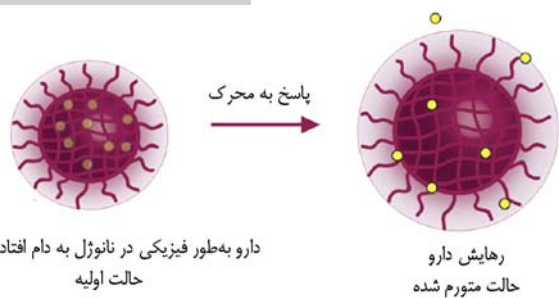
از مشکلات دارورسانی هدفمند، رهایش نابهنگام دارو از نانوحامل‌هاست. نانوحامل‌ها مقدار زیادی از داروی بارگذاری شده را در گردش خون رها می‌کنند. آنها هنگامی که به بافت هدف می‌رسند، دارای مقدار کمی دارو هستند که به عنوان یک نقص در دارورسانی هدفمند مطرح است. شکل ۱، نمایی از این مسئله را نشان می‌دهد [۸]. این مشکل ناشی از ناپایداری دارو در نانوحامل یا ناپایداری خود نانوحامل است. برای حل این مشکل از نانوذلهای به عنوان نانوحامل‌های پایدار استفاده می‌شود. نانوحامل‌ها به وسیله پیوندهای عرضی پایدار می‌شوند، رهایش دارو در خون را کند می‌کنند و به تاخیر می‌اندازند.

با طراحی مناسب نانوذلهای با قابلیت پاسخ به محرک‌های درون بافت و سلول هدف می‌توان رهایش دارو را به‌طور آنی انجام داد. باید توجه کرد، هر چه میزان پایداری دارو در نانوذلهای بیشتر باشد، پاسخ به محرک بیرونی برای رهایش دارو باید با شدت بیشتری انجام گیرد (شکل ۲).

محرک‌ها شامل تغییرات pH، دما، اکسایش و کاهش، آنزیم‌های درون سلول، نور و غیره هستند. برای مثال، Li و همکاران به روش



شکل ۱- رهایش نابهنگام دارو از نانوحامل‌های ناپایدار در بافت غیرهدف [۸].

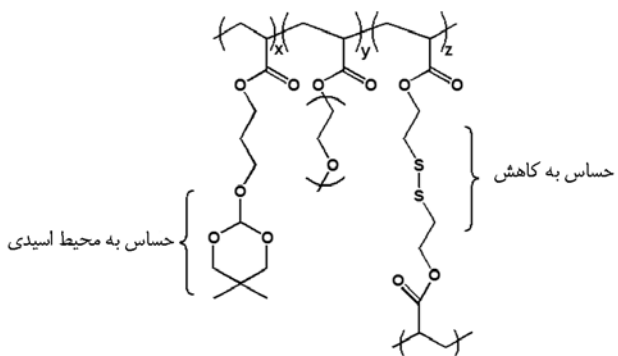


شکل ۲- بارگذاری دارو به حالت غیرکووالانسی در نانوذلهای و رهایش سریع دارو در پاسخ به محرک بیرونی [۸].

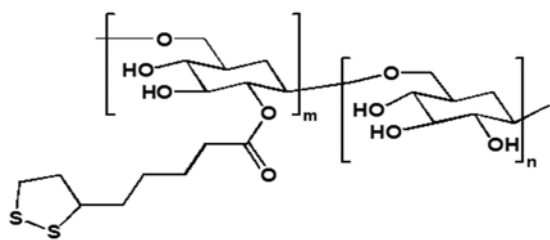
پلیمرشدن میکرومولسیون نانوذلهایی بر پایه اولیگو (اتیلن گلیکول آکریلات) (ogilo(ethylene glycol) acrylate, OEGA) و ۲-۵، ۵-دی متیل-۱، ۳-دی اکسان-۲-یلوکسی (اتیل آکریلات (2-(5,5-dimethyl-1,3-dioxane-2-yloxy)ethylacrylate, DMDEA) تهیه کردند [۹]. نانوذلهای تهیه شده شامل گروه‌های حساس به pH و پیوندهای دی‌سولفیدی بود. این پیوندها با ماده‌ای به نام گلوپتاتین (glutathione) شکسته می‌شوند که غلظت آن در داخل سلول بیشتر از بیرون سلول است و رهایش دارو انجام می‌گیرد (طرح ۱). پلیمرهایی که برای ساخت نانوذلهای استفاده می‌شوند به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

- الف- پلیمرهای طبیعی و
- ب- پلیمرهای سنتزی

پلیمرهای طبیعی در سال‌های اخیر در تهیه نانوذلهای برای کاربردهای مهندسی بافت و داروسازی توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۱۰-۱۲]. عدم سمیت، دسترسی آسان، قیمت مناسب و همچنین داشتن گروه‌های عاملی فراوان در ساختار اصلی مانند گروه‌های هیدروکسی، آمین و کربوکسیلیک اسید، آنها را برای تشکیل اتصالات عرضی و نیز اتصال به لیگاندها یا ماده فعال مناسب کرده است. برخی از پلیمرهای زیستی پرکاربرد در این



طرح ۱- نانوذلهای OEGA-co-DMDEA دی‌سولفیدی حساس به pH و حساس به کاهش [۹].

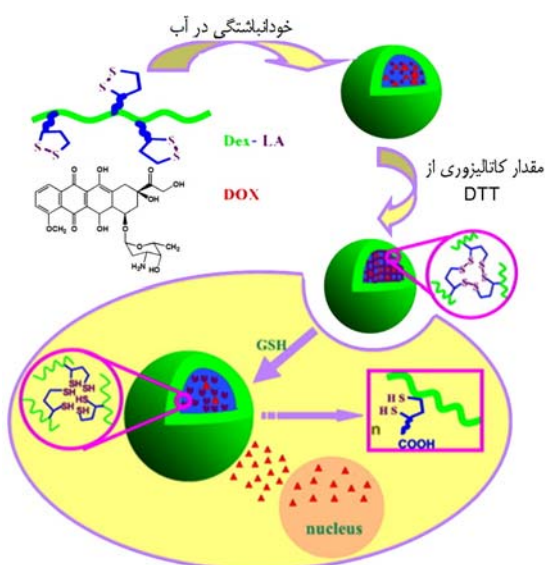


طرح ۲- ساختار پیش پلیمر لیپوئیک اسید-دکستران [۱۴].

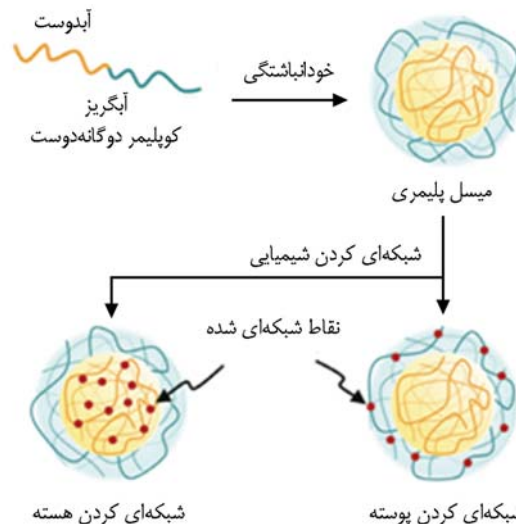
مرکز میسل است. روش های مختلف برای تهیه نانوزلهای به روش شبکه ای کردن شیمیایی شامل موارد زیر است:

- ایجاد اتصالات عرضی بر پایه دی سولفیدها: در این روش پلیمر تهیه شده دارای پیوندهای دی سولفیدی در ساختار اصلی است. با اضافه کردن یک آغازگر می توان فرایند زل کردن با پیوندهای سولفیدی را انجام داد. برای مثال، نانوزلهای بر پایه تعویض تیول با ساختار لیپوئیک اسید (lipoic acid)-دکستران سنتز شده است [۱۴]. ساختار این پلیمر در طرح ۲ نشان داده شده است.

در این کار، لیپوئیک اسید به دکستران متصل شده که با خودانباشتگی در محیط آبی نانوذرات بارگذاری شده با دارو تهیه شده است. در مرحله بعد، با افزودن مقداری دی تیوتریتول (Dithiothreitol, DTT) عمل شبکه ای شدن و تهیه نانوزل اتفاق می افتد [۱۴]. عمل شکستن پیوندهای عرضی با ورود به داخل سلول به سرعت انجام می گیرد و دارو به طور آبی خارج و باعث مرگ سلول می شود. این کار به وسیله آنزیم تخریب کننده پیوندهای دی سولفیدی انجام می گیرد. شکل ۴، ساخت نانوزلهای و رهایش هدفمند دارو در سلول را نشان می دهد.



شکل ۴- مراحل تهیه نانوزل و چگونگی رهایش دارو در سلول هدف [۱۴].



شکل ۳- تهیه نانوزلهای با خودانباشتگی پلیمرهای دوگانه دوست در آب و شبکه ای کردن مرکز و سطح [۱۳].

زمینه کیتوسان، دکستروزین، سلولوز و غیره هستند.

روش های تهیه نانوزلهای

نانوزلهای به چهار روش کلی زیر تهیه می شوند:

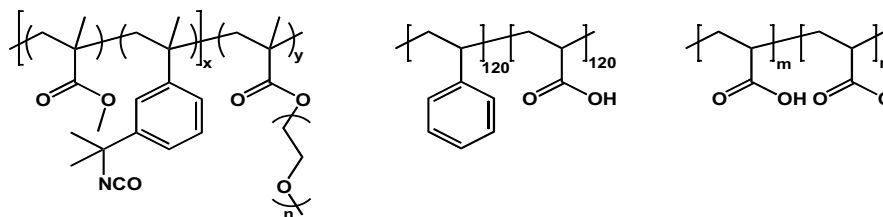
- ۱- خود انباشتگی پلیمرهای دوگانه دوست فعال،
- ۲- روش امولسیون،
- ۳- روش قالب نانومتری و
- ۴- روش لیتوگرافی نوری.

روش خود انباشتگی پلیمرهای دوگانه دوست فعال

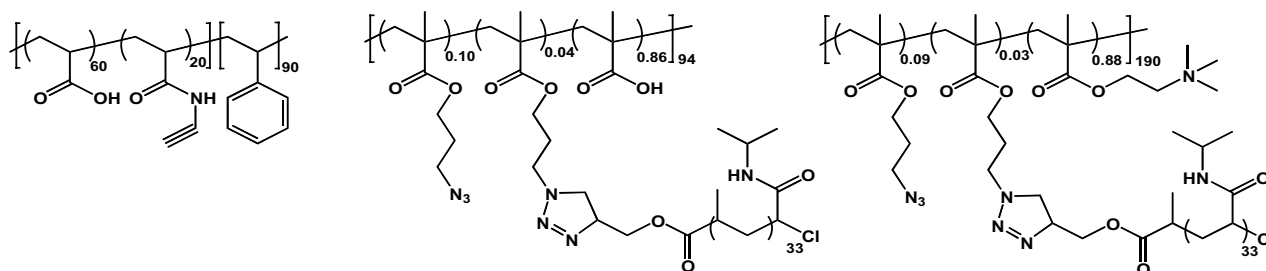
در این روش، پلیمرهای دوگانه دوست به گونه ای سنتز می شوند که دارای گروه های فعال در ساختار اصلی پلیمر باشند. این پلیمرها قابلیت تشکیل میسل را در محیط آبی دارند که در مرحله بعد عمل شبکه ای کردن و ثابت نگه داشتن میسل ها و تبدیل آنها به نانوزل انجام می گیرد. شبکه ای کردن به دو شکل فیزیکی و شیمیایی انجام می گیرد که کاملاً وابسته به ساختار کوپلیمر سنتز شده است. شکل ۳، نمایی از ساخت نانوزلهای را با این روش نشان می دهد [۱۳].

ایجاد اتصالات عرضی از راه واکنش های شیمیایی

در این روش، بنا بر ساختار کوپلیمر و جایگاه گروه های فعال در ساختار اصلی، ممکن است فرایند شبکه ای شدن در سه ناحیه انجام گیرد. این سه ناحیه شامل مرکز میسل، سطح آن و ناحیه بین سطح و



طرح ۳- برخی کوپلیمرها که با عامل شبکه‌ای کننده دی‌آمین‌ها به نانوزل تبدیل می‌شوند [۱۵-۱۸].



طرح ۴- کوپلیمرهای شامل گروه‌های آزید و آلکید که با واکنش کلیک شبکه‌ای می‌شوند [۲۲].

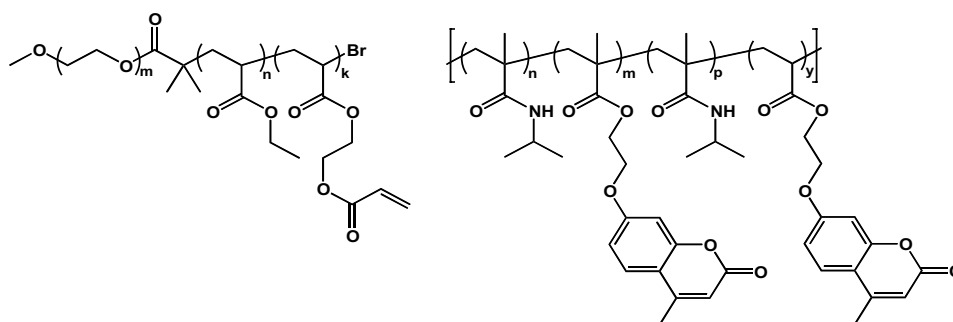
ایجاد اتصالات عرضی بر پایه عوامل نوری: در این روش، کوپلیمرها شامل گروه‌هایی هستند که قابلیت انجام واکنش پلیمر شدن را در اثر نور دارند. یکی از این گروه‌ها پیوندهای آکرلی است که در طرح ۵ نشان داده شده است [۲۳]. از گروه‌های دیگر می‌توان به کومارین اشاره کرد که در اثر نور شکسته شده و با ایجاد اتصالات عرضی سبب تشکیل نانوزل می‌شود [۲۴].

ایجاد اتصالات عرضی از راه برهم‌کنش‌های فیزیکی

روش خودانباشتگی فیزیکی پلیمرها به وسیله گروه‌های زیادی برای تهیه انواع مختلف نانوزل‌ها به کار رفته است. نیروهای بین‌مولکولی مختلفی برای شبکه‌ای کردن فیزیکی وجود دارد. این نیروها شامل برهم‌کنش‌های آبگریز، پیوندهای هیدروژنی، برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک، پیوندهای کوئوردیناسیونی، برهم‌کنش‌های میزبان-میهمان و غیره است (شکل ۵). نانوزلی که از پلیمر محلول در آب

ایجاد اتصالات عرضی بر پایه آمین‌ها: از گروه‌های آمین به طور متداول برای تهیه نانوزل‌ها استفاده می‌شود. گروه‌های آمین با کربوکسیلیک اسید، استرهای فعال شده [۱۷-۱۵] و ایزوسیانیدهای [۱۸] موجود در ساختار اصلی کوپلیمر واکنش داده و باعث تشکیل نانوزل می‌شود (طرح ۳).

Woolley و همکاران روش‌های مختلفی را برای تهیه نانوزل‌ها با استفاده از عامل شبکه‌ای کننده دی‌آمین گزارش کرده‌اند [۲۱-۱۹].
ایجاد اتصالات عرضی بر پایه شیمی کلیک (click chemistry):
Woolley و Hawker ستر نانوزل‌ها را با استفاده از شیمی کلیک گزارش داده‌اند [۲۲]. در این روش، گروه‌های آلکید یا گروه‌های آزید در ساختار اصلی وجود دارند که با خودانباشتگی کوپلیمرها و اضافه کردن عامل شبکه‌ای کننده نانوزل‌ها تهیه می‌شوند. نمونه‌ای از کوپلیمرهای قابل ژل شدن با استفاده از واکنش شیمی کلیک در طرح ۴ نشان داده شده است.



طرح ۵- کوپلیمرهایی که با نور قابلیت شبکه‌ای شدن دارد [۲۳، ۲۴].

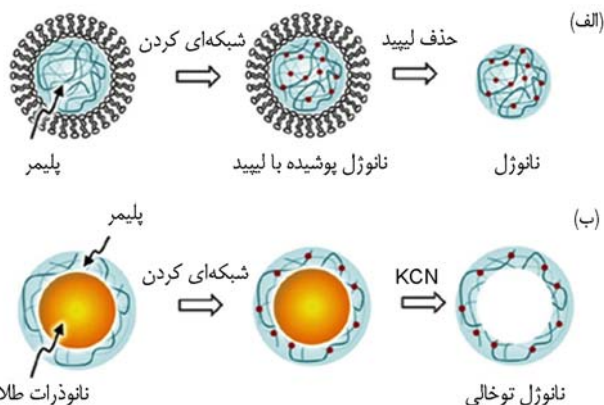
نانوژل‌ها ایجاد می‌شوند. Speiser و همکاران، اولین بار کوپلیمر شدن مونومرها را با استفاده از امولسیون معکوس انجام دادند [۲۶]. Peppas و همکاران ابتدا تعلیقی از نانوغوی‌های پلی‌اتیلن گلیکول متصل شده به پلی‌متاکریلیک اسید (PMA) را در فاز آبی امولسیون نرمال روغن - آب تهیه کردند. سپس با استفاده از نور UV، نانوژل‌های آنها را تشکیل دادند [۲۷].

روش قالب نانومتري

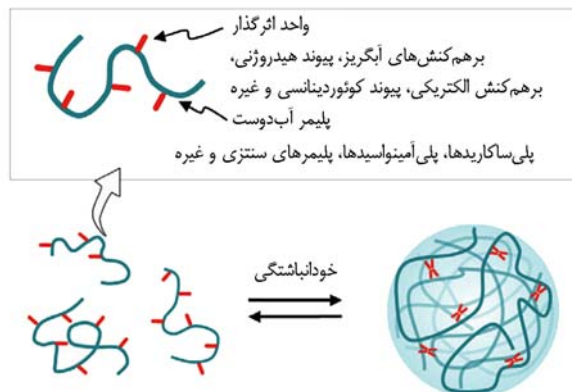
قالب نانومتري، روش جدیدی برای کنترل اندازه ذرات است که از لیپوزوم‌ها به عنوان قالب استفاده می‌شود. لیپوزوم‌ها دارای ساختار کروی هستند که با خودانباشتگی مولکول‌های دوگانه‌دوست لیپیدها در آب تشکیل می‌شوند [۲۸]. مرکز آبی این لیپوزوم‌ها مکان مناسبی برای انجام واکنش پلیمر شدن و تشکیل نانوژل‌هاست. پس از انجام واکنش با حذف مولکول‌های لیپید نانوژل تهیه می‌شود که اندازه تقریبی آنها برابر با لیپوزوم است. نانوژل‌های توخالی را می‌توان با انتخاب قالب تهیه کرد مانند نانوذراتی که قابلیت حذف شدن دارند. برای مثال، نانوذرات طلا به عنوان قالب استفاده شده تا پلیمر در سطح آن به هیدروژل تبدیل شود. با حذف نانوذرات طلا با پتاسیم سیانید، نانوژل‌های توخالی پایدار تشکیل می‌شوند [۲۹] (شکل ۷).

روش لیتوگرافی نوری

در این روش، از یک قالب آبرگیز سیلیکونی استفاده می‌شود. بدین شکل که محلول پلیمر در قالب ریخته می‌شود. سپس، پلیمر به کمک لامپ UV شبکه‌ای شده و با برداشتن قالب، نانوژل‌ها تهیه می‌شوند [۳۰]. این روش کنترل شدیدی روی اندازه ذرات و شکل آنها دارد. با این روش، می‌توان مقدار بسیار دقیقی از ماده فعال مانند دارو و زیست‌درشت‌مولکول‌ها را بارگذاری کرد (شکل ۸).



شکل ۷- تهیه نانوژل با استفاده از قالب نانومتري: (الف) لیپوزوم و (ب) نانوژلات طلا [۱۳].



نانوژل تهیه شده با شبکه‌ای کردن فیزیکی

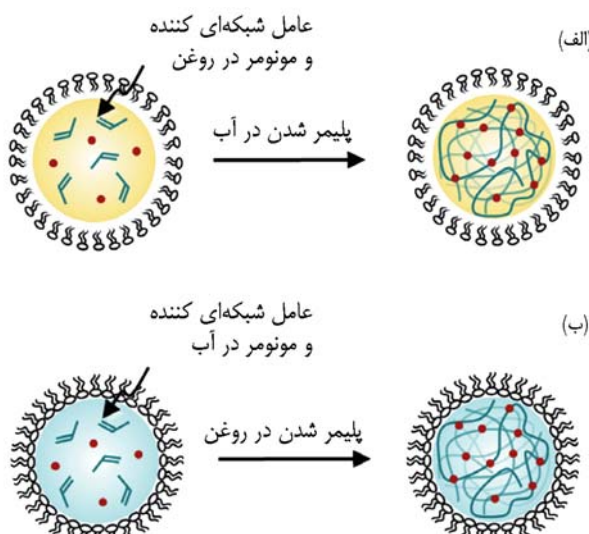
شکل ۵- تهیه نانوژل‌ها با شبکه‌ای شدن فیزیکی [۱۳].

کیتوسان - پلی (L-اسپارتیک اسید) - پلی‌اتیلن گلیکول در شرایط ملایم بر اساس برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک بین الکترولیت‌ها تهیه شده است، مثالی از این دسته برهم‌کنش‌هاست [۲۵].

روش امولسیون

در این روش، واکنش پلیمر شدن مونومرها در فاز ناهمگن انجام می‌گیرد و نانوژل‌ها تهیه می‌شوند. به طور کلی، دو روش برای تهیه نانوژل‌ها با استفاده از امولسیون وجود دارد که شامل امولسیون معکوس و امولسیون نرمال است (شکل ۶).

مطالعات کمی در زمینه تهیه نانوژل‌ها با استفاده از امولسیون معکوس آب-روغن انجام شده است. بدین ترتیب که در امولسیون آب-روغن، واکنش پلیمر شدن بین مونومرهای محلول در آب و مونومرهای حاوی چند گروه عاملی به عنوان عامل شبکه‌ای کننده



شکل ۶- تهیه نانوژل به روش امولسیون: (الف) امولسیون نرمال و (ب) امولسیون معکوس [۱۳].

این روش‌ها استفاده شوند.

بارگذاری از راه نفوذ

در این روش، نانوذلهای پس از تهیه در محلولی از دارو قرار می‌گیرند. دارو براساس فشار اسمزی و گرادیان غلظت و نیز برهم‌کنش مناسب به داخل نانوذله نفوذ می‌کند. اگر پلیمر استفاده شده برای ساخت نانوذله آبدوست باشد، بیشتر برای بارگذاری داروهای آبدوست به‌کار می‌رود، چرا که درصد بارگذاری دارو افزایش می‌یابد. همچنین، پلیمر می‌تواند رهایش دارو را در بازه زمانی کم به‌سرعت انجام دهد (شکل ۹-الف).

بارگذاری از راه به دام انداختن

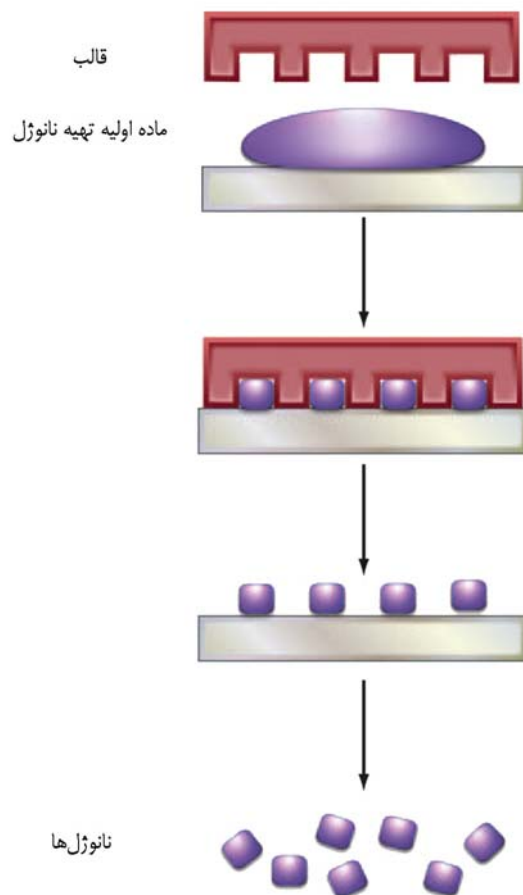
در این روش نانوذلهای در هنگام تشکیل، دارو را در خود قرار می‌دهند. بدین حالت که محلولی از دارو و مواد پلیمری تهیه می‌شود که با تشکیل نانوذلهای، دارو خود به خود به دام می‌افتد. این روش، برای بارگذاری داروهای آبگریز و آبدوست استفاده می‌شود. زمان رهایش دارو طولانی‌تر از روش نفوذ است (شکل ۹-ب).

بارگذاری از راه پیوندهای شیمیایی

در این روش، دارو با اتصالات شیمیایی به پلیمر متصل می‌شود. با تشکیل نانوذلهای از پلیمر، نانوحاملی تشکیل می‌شود که با دارو از پیش پیوند برقرار کرده است. زمان رهایش دارو در این روش بسیار طولانی‌تر از دو روش قبلی بوده و ممکن است بیشتر از یک ماه به طول انجامد (شکل ۹-ج).

تورم نانوذلهای

از ویژگی‌های مهم نانوذلهای متورم شدن آنهاست. نانوذلهای،

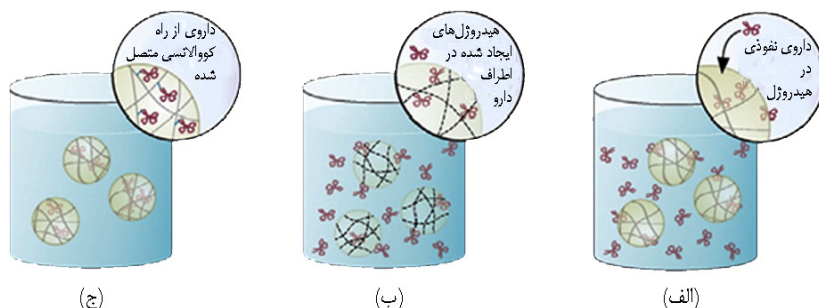


شکل ۸- روش لیتوگرافی نوری برای تهیه نانوذله [۳۰].

روش‌های بارگذاری دارو یا ماده فعال

به‌طور کلی، ماده فعال یا دارو می‌تواند به سه روش در نانوذلهای بارگذاری شود [۳۱]:

- نفوذ،
 - به دام انداختن و
 - پیوندهای شیمیایی.
- با توجه به طراحی نانوذله و نوع ماده فعال ممکن است هر یک از



شکل ۹- روش‌های مختلف بارگذاری دارو: (الف) نفوذ، (ب) به دام انداختن و (ج) پیوندهای شیمیایی [۳۱].

نانوذله است. همچنین، مقدار قدرت یونی محلول روی مقدار تورم این نانوذله‌ها اثرگذار است. بدین ترتیب که با افزایش مقدار قدرت یونی، مقدار تورم کاهش می‌یابد (شکل ۱۰-د). نانوذله‌هایی که رفتار LCST نشان می‌دهند، با افزایش دما مقدار تورم آنها کاهش می‌یابد (شکل ۱۰-ج).

روش‌های رهایش دارو از نانوذله‌ها

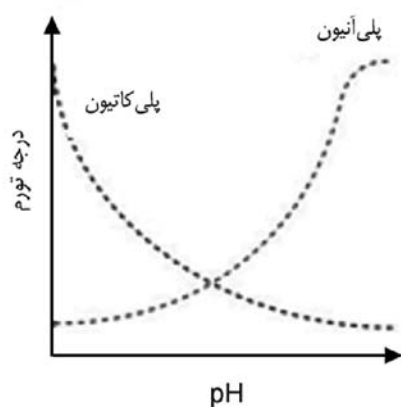
رهایش دارو از نانوذله‌ها ممکن است به ۵ روش نفوذ، تخریب، تغییر عوامل محیطی مانند pH، جابه‌جایی یون و استفاده از انرژی خارجی انجام گیرد (شکل ۱۱).

روش نفوذ

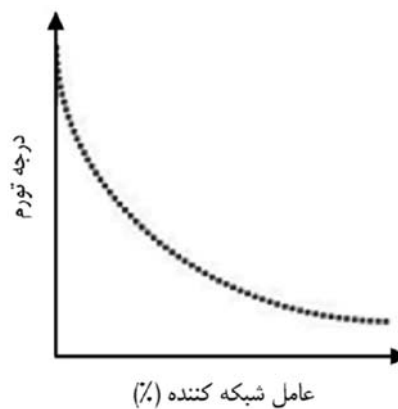
در این روش، دارو براساس گرادیان غلظت از نانوذله‌ها خارج می‌شود. عوامل مختلفی روی سرعت رهایش دارو با این روش

نانومواد نرمی هستند که متورم شدن آنها در محیط آبی با دو عامل زیر کنترل می‌شود:

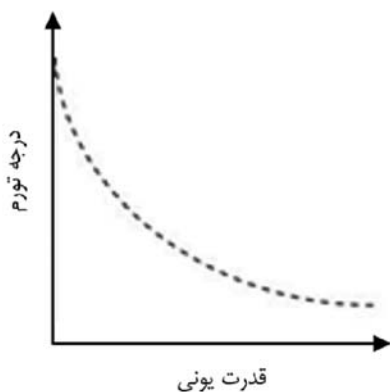
- ۱- ساختار نانوذله و
 - ۲- پارامترهای محیطی.
- ساختار نانوذله، شامل ساختار شیمیایی پلیمر، مقدار پیوندهای عرضی و چگالی بار در پلی‌الکترولیت‌هاست. پارامترهای محیطی شامل مقدار pH، قدرت یونی، ماهیت شیمیایی کوچک‌یون‌ها برای پلی‌الکترولیت‌ها و دما برای نانوذله‌های حساس به دماست. محدود کردن حرکت زنجیرهای پلیمر با پیوندهای عرضی باعث کاهش مقدار تورم نانوذله می‌شود (شکل ۱۰-الف). می‌توان با تغییر مقدار پیوندهای عرضی، مقدار تورم و در نهایت مقدار رهایش دارو را کاملاً کنترل کرد. اگر نانوذله‌ها از پلی‌الکترولیت‌های کاتیونی یا آنیونی تشکیل شده باشند، رفتار تورم آنها تحت تاثیر pH محیط است (شکل ۱۰-ب). برای مثال، در نانوذله‌های پلی‌الکترولیت کاتیونی با کاهش pH، مقدار تورم افزایش می‌یابد. دلیل این مسئله یونی شدن زنجیرهای پلیمر و ایجاد دافعه و نهایتاً متورم شدن



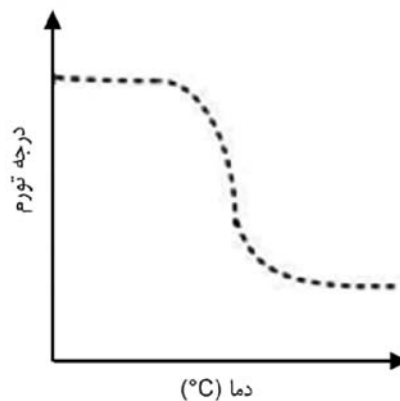
(ب)



(الف)

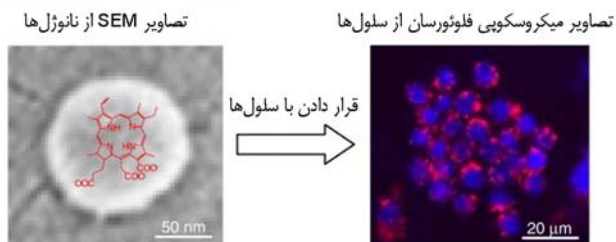


(د)



(ج)

شکل ۱۰- درجه تورم نانوذله‌ها با تغییر پارامترهای موثر: (الف) عامل شبکه کننده، (ب) pH، (ج) دما و (د) قدرت یونی [۳۰].



شکل ۱۳- تصاویر SEM و فلئورسان نانوذلهای در داخل سلول هدف [۳۳].

تغییر عوامل محیطی مانند pH

تغییر دادن عواملی که روی مقدار تورم نانوذلهای اثرگذار است، می‌تواند روی رهایش دارو اثر داشته باشد. برای مثال، در نانوذلهای حساس به pH اسیدی، با کم کردن pH مقدار تورم آنها و سرعت رهایش دارو افزایش می‌یابد.

جابجایی یون

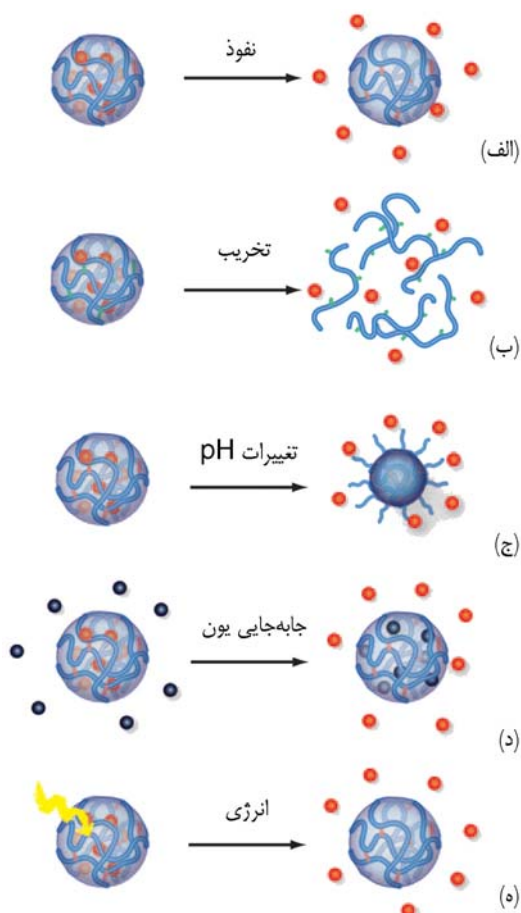
در این روش، یک گونه باردار مثبت یا منفی می‌تواند با بار هم‌نام با دارو جای‌گزین شود. معمولاً این مسئله هنگامی اتفاق می‌افتد که کمپلکس تشکیل شده بین زنجیرهای نانوذلهای با گونه باردار جدید از دارو با نانوذلهای پایدارتر باشد. در این حالت، دارو به بیرون از نانوذلهای منتقل می‌شود.

استفاده از انرژی خارجی

در این روش، با اعمال انرژی خارجی ممکن است عمل تخریب پلیمر با سرعت بیشتری انجام گیرد و باعث رهایش سریع‌تر دارو شود.

برخی کاربردهای نانوذلهای

نانوذلهای، موارد مناسبی به عنوان نانوحامل‌ها در دارورسانی هستند. مهم‌ترین ویژگی آنها پایداری، زیست‌سازگاری و انحلال‌پذیری

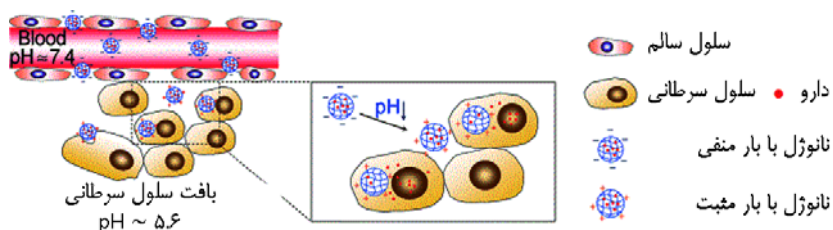


شکل ۱۱- روش‌های مختلف رهایش دارو از نانوذلهای [۳۰].

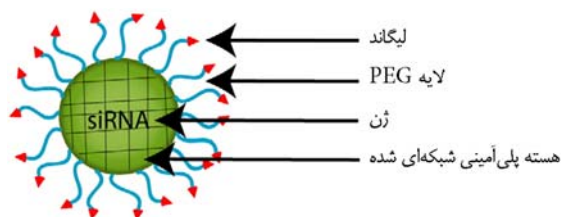
اثرگذاراند. یکی از این عوامل، نوع برهم‌کنش دارو با پلیمر است. بدین ترتیب که هر چه این برهم‌کنش قوی‌تر باشد، سرعت رهایش دارو آهسته‌تر می‌شود. مقدار شبکه‌ای شدن، عامل اثرگذار دیگری است که با افزایش آن مقدار رهایش دارو، کاهش می‌یابد.

تخریب

در این نوع رهایش، اگر دارو به شکل کووالانسی به پلیمر متصل شده باشد، رهایش دارو با تخریب پیوند دارو و پلیمر و در حالتی که دارو بین زنجیرهای پلیمر به دام افتاده باشد، با تخریب ماتریس پلیمری انجام می‌گیرد.



شکل ۱۲- مسیر انتقال دارو به وسیله نانوذلهای به بافت سرطانی [۳۲].



شکل ۱۵- نانوزل حامل siRNA [۳۵].

نانوزل‌های قرار گرفته در ژل‌های موضعی نشان داد که بی‌حسی موضعی در نانوزل‌ها بیشتر از حالت محلول آن است. همچنین، قرار دادن نانوزل‌ها در ژل‌های موضعی باعث افزایش زمان بی‌حسی می‌شود (شکل ۱۴).

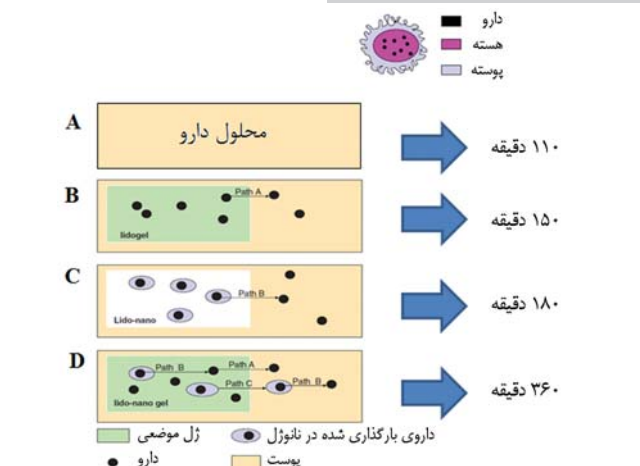
از نانوزل‌ها برای انتقال siRNA استفاده می‌شود. برای مثال، تامورا Tamura و همکاران نانوزلی براساس پلی‌اتیلن گلیکول و پلی‌آمین تهیه کرده‌اند که عمل انتقال siRNA را با استفاده از یک کمپلکس پلی‌یون به خوبی انجام می‌دهد [۳۵]. شکل ۱۵، نمایی از این نانوزل را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

در دارورسانی، پایداری نانوحامل‌ها و رهایش کنترل شده دارو امری حیاتی است تا دارو با غلظت معین به سلول هدف برسد. نانوزل‌ها به‌خاطر پایداری زیاد، نانوحامل‌های خوبی برای دارورسانی هدفمند محسوب می‌شوند. با طراحی‌های مناسب می‌توان آنها را به شرایط محیطی مانند pH، دما و... حساس کرد تا رهایش دارو به طور آنی انجام شود. نانوزل‌ها به روش‌های مختلف سنتز می‌شوند که روش انتخاب شده روی ویژگی نانوزل نهایی اثرگذار است. مقدار رهایش دارو با تغییر مقدار پیوندهای عرضی قابل کنترل است که این کار در میسل‌ها امکان‌پذیر نیست. می‌توان گفت، نانوزل‌ها ویژگی هیدروژل‌ها و نانوذرات کلونیدی را به‌طور هم‌زمان دارند. این موضوع باعث شده است تا نانوزل‌ها پتانسیل بسیار خوبی در زمینه دارورسانی پیدا کنند.

مراجع

1. Langer R., Drug Delivery: Drugs on Target, *Science*, **293**, 58-59, 2001.



شکل ۱۴- روش‌های متفاوت استفاده و زمان اثر داروی بی‌حس کننده موضعی [۳۴].

مناسب آنها در آب است. این نانوحامل‌ها انتخاب مناسبی برای دارورسانی به سلول‌های سرطانی هستند (شکل ۱۲). Du و همکاران در سال ۲۰۱۰، نانوزل‌های حساس به pH را سنتز کرده و از این راه داروی دوکسوروبیسین را به درون سلول سرطانی هدایت کردند [۳۲].

یکی دیگر از کاربردهای نانوزل‌ها در زمینه نوردینامیک درمانی است. Schmitt و همکاران نانوزل‌هایی بر پایه کیتوسان تهیه کردند. آنها سه نوع متفاوت از حساسگر نوری (photosensitizer) را در آن بارگذاری کردند [۳۳] و در آزمایش‌های درون‌تنی موش نتایج بهتری را در مقایسه با هر یک از حساس‌گرهای نوری به تنهایی به دست آوردند (شکل ۱۳).

از دیگر کاربردهای نانوزل‌ها در زمینه دارورسانی، داروهای بی‌حس‌کننده موضعی است. Yin و همکاران نانوذرات بارگذاری شده با داروی لیدوکائین (Lidocaine) را بر پایه کوپلیمر پلی‌کاپرولاکتون-پلی‌اتیلن گلیکول-پلی‌کاپرولاکتون سنتز کردند. سپس، آنها نانوذرات را با پلیمر حساس به دمای Pluronic F-127 به شکل شبکه‌ای پوشش دادند و نانوزل کامپوزیتی تهیه کردند [۳۴]. نتایج حاصل از آزمایش روی چهار نمونه تهیه شده از محلول دارو، دارو داخل ژل‌های موضعی، دارو در نانوزل‌ها و دارو در



- trol. Release*, **6**, 297-305, 1987.
3. Peppas N.A., Hilt J.Z., Khademhosseini A., and Langer R., Hydrogels Inbiology and Medicine: from Molecular Principles to Bionanotechnology, *Adv. Mater.*, **18**, 1345-1360, 2006.
 4. Oh J.K., Drumright R., Siegwart D.J., and Matyjaszewski K., The Development of Microgels/Nanogels for Drug Delivery Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **33**, 448-477, 2008.
 5. Hamidi M., Azadi A., and Rafiei P., Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **60**, 1638-1649, 2008.
 6. Soussan E., Cassel S., Blanzat M., and Rico-Lattes I., Drug Delivery by Soft Matter: Matrix and Vesicular Carriers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 274-288, 2009.
 7. Raemdonck K., Demeester J., and De Smedt S., Advanced Nanogel Engineering for Drug Delivery, *Soft Matter*, **5**, 707-715, 2009.
 8. Chacko R.T., Ventura J., Zhuang J., and Thayumanavan S., Polymer Nanogels: A Versatile Nanoscopic Drug Delivery Platform, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **64**, 836-851, 2012.
 9. Qiao Z.Y., Zhang R., Du F.S., Liang D.H., and Li Z.C., Multi-responsive Nanogels Containing Motifs of Ortho Ester, Oligo(ethylene glycol) and Disulfide Linkage as Carriers of Hydrophobic Anti-cancer Drugs, *J. Control. Release*, **152**, 57-66, 2011.
 10. Liu Z., Jiao Y., Wang Y., Zhou C., and Zhang Z., Polysaccharides-based Nanoparticles as Drug Delivery Systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 1650-1662, 2008.
 11. Agnihotri S.A., Mallikarjuna N.N., and Aminabhavi T.M., Recent Advances on Chitosan-based Micro- and Nanoparticles in Drug Delivery, *J. Control. Release*, **100**, 5-28, 2004.
 12. Nanjawade B.K., Manvi F.V., and Manjappa A.S., In Situ-forming Hydrogels for Sustained Ophthalmic Drug Delivery, *J. Control. Release*, **122**, 119-134, 2007.
 13. Sasaki Y. and Akiyoshi K., Nanogel Engineering for New Nanobiomaterials: From Chaperoning Engineering to Biomedical Applications, *Chem. Res.*, **10**, 366-376, 2010.
 14. Li Y.L., Zhu L., Liu Z., Cheng R., Meng F., Cui J.H., Ji S.J., and Zhong Z., Reversibly Stabilized Multifunctional Dextran Nanoparticles Efficiently Deliver Doxorubicin into the Nuclei of Cancer Cells, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 9914-9918, 2009.
 15. Li Y., Lokitz B.S., Armes S.P., and McCormick C.L., Synthesis of Reversible Shell Crosslinked Micelles for Controlled Release of Bioactive Agents, *Macromolecules*, **39**, 2726-2768, 2006.
 16. Hu Y.C. and Pan C.Y., Bioaffinitive and Nanosized Polymeric Micelles based on a Reactive Block Copolymer, *Macromol. Rapid Commun.*, **26**, 4288-4289, 2005.
 17. Duong H.T.T., Marquis C.P., Whittaker M., Davis T.P., and Boyer C., Acid Degradable and Biocompatible Polymeric Nanoparticles for the Potential Codelivery of Therapeutic Gents, *Macromolecules*, **44**, 8008-8019, 2011.
 18. Kim Y., Pourgholami M.H., Morris D.L., and Stenzel M.H., Triggering the Fast Release of Drugs from Crosslinked Micelles in an Acidic Environment, *J. Mater. Chem.*, **21**, 12777-12783, 2011.
 19. Huang H., Remsen E.E., and Wooley K.L., Amphiphilic Core-shell Nanospheres Obtained by Intracellular Shell Crosslinking of Polymer Micelles with Poly(ethyleneoxide) Linkers, *Chem. Commun.*, **13**, 1415-1416, 1998.
 20. Joralemon M.J., Smith N.L., Holowka D., Baird B., and Woolley K.L., Antigen-decorated Shell Cross-linked Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Antibody Interactions, *Bioconjugate Chem.*, **16**, 1246-1256, 2005.
 21. Li Y., Du W., Sun G., and Wooley K.L., pH-responsive Shell Cross-linked Nanoparticles with Hydrolytically Labile Crosslinks, *Macromolecules*, **41**, 6605-6607, 2008.
 22. Joralemon M.J., O'Reilly R.K., Hawker C.J., and Wooley K.L., Shell Click-crosslinked (SCC) Nanoparticles: A New Methodology for Synthesis and Orthogonal Functionalization, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16892-16899, 2005.
 23. Pioge S., Nesterenko A., Brotons G., Pascual S., Fontaine L., Gaillard C., and Nicol E., Core Cross-linking of Dynamic Diblock Copolymer Micelles: Quantitative Study of Photopolymerization Efficiency and Micelle Structure, *Macromolecules*, **44**, 594-603, 2011.
 24. He J., Yan B., Tremblay L., and Zhao Y., Both Core- and Shell-cross-linked Nanogels: Photoinduced Size Change, Intraparticle LCST, and Interparticle UCST Thermal Behaviors, *Langmuir*, **27**, 436-44, 2011.
 25. Shu S., Zhang X., Teng D., Wang Z., and Li C., Polyelectrolyte Nanoparticles Based on Water-soluble Chitosan-Poly(l-aspartic acid)-Polyethylene Glycol for Controlled Protein Release, *Carbohydr. Res.*, **344**, 1197-1204, 2009.
 26. Speiser P., *Reverse Micelles*, Luisi P.L. and Straub B.E. (Eds.), Plenum, New York, 339-346, 1984.
 27. Donini C., Robinson D.N., Colombo P., Giordano F., and Peppas N.A., Preparation of Poly(methacrylic acid-g-

- poly(ethylene glycol)) Nanospheres from Methacrylic Monomers for Pharmaceutical Applications, *Int. J. Pharm.*, **245**, 83-91, 2002.
28. Torchilin. V.P. and Weissig V., *Liposomes: A Practical Approach*, Oxford, Oxford, 2003.
29. Singh N. and Lyon L.A., Au Nanoparticle Templated Synthesis of pNIPAm Nanogels, *Chem. Mater.*, **19**, 719-726, 2007.
30. Kabanov A.V. and Vinogradov S.V., Nanogels as Pharmaceutical Carriers: Finite Networks of Infinite Capabilities, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 5418-5429, 2009.
31. Bhattarai N., Gunn J., and Zhang M., Chitosan-based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 83-99, 2010.
32. Du J.Z., Sun T.M., Song W.J., Wu J., and Wang J., A Tumor-acidity-activated Charge Conversional Nanogel as an Intelligent Vehicle for Promoted Tumoral-cell Uptake and Drug Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 3621-3626, 2010.
33. Schmitt F., Lagopoulos L., Käuper P., Rossi N., Busso N., Barge J., Wagnières G., Laue C., Wandrey C., and Juillerat-Jeanneret L., Chitosan-based nanogels for selectivedelivery of photosensitizers tomacrophages and improved retention in and therapyofarticular joints, *J. Control. Release*, **144**, 242-50, 2010.
34. Yin Q.Q., Wu L., Gou M.L., Qian Z.Y., Zhang W.S., and Liu J., Long-lasting in Filtration an Aesthesia by Lidocaine-loaded Biodegradable Nanoparticles in Hydrogel in Rats, *Acta Anaesthesiol Scand*, **53**, 1207-1213, 2009.
35. Tamura A., Oishi M., and Nagasaki Y., Enhanced Cytoplasmic Delivery of siRNA Using a Stabilized Polyion Complex Based on PEGylated Nanogels with a Cross-linked Polyamine Structure, *Biomacromolecules*, **10**, 1818-1827, 2009.
36. Kageyama S., Kitano S., Hirayama M., Nagata Y., Imai H., Shiraishi T., Akiyoshi K., Scott A.M., Murphy R., Hoffman E.W., Old L.J., Katayama N., and Shiku H., Humoral Immune Responses in Patients Vaccinated with 1-146 HER2 Protein Complexed with Cholesteryl Pullulan Nanogel, *Cancer Sci.*, **99**, 601-607, 2008.
37. Wu W., Shen J., Banerjee P., and Zhou S., Core-shell Hybrid Nanogels for Integration of Optical Temperature-sensing, Targeted Tumor Cell Imaging, and Combined Chemo-photothermal Treatment, *Biomaterials*, **31**, 7555-7566, 2010.