

سیستم‌های دارورسانی هوشمند بر پایه استفاده از نانوحامل‌ها

سمیه میرزایی نیا^۱، دکتر حمیدرضا کربلایی حیدری^۲

۱. دستیار سلول مولکولی بخش زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه شیراز
۲. گروه سلولی و مولکولی بخش زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه شیراز

■ خلاصه

سیستم‌های حامل دارو، حلالیت و پایداری دارو را افزایش داده و علاوه بر امکان کنترل مقدار مصرف دارو، نیمه عمر دارو را در گردش خون بهبود می‌بخشند. دارورسانی هوشمند به این معنا است که سیستم حامل دارو بتواند به سمت بافت یا سلول‌های ویژه‌ای هدف‌گیری شود و توانایی آزادسازی دارو را در یک محل خاص داشته باشد. در مقاله مروری حاضر، انواع سیستم‌های دارورسانی با تکیه بر ویژگی‌های بیوشیمیایی آن‌ها و در ادامه نحوه هدف‌گیری سیستم حامل دارو و همچنین انواع روش‌های اتصال یا تثبیت دارو روی نانوحامل‌ها بحث گردیده است. واژگان کلیدی: دارورسانی هوشمند، نانوحامل‌ها، نانوفناوری، هدف‌گیری دارویی، تثبیت دارو.

دارورسانی یکی از مهم‌ترین و پیچیده‌ترین شاخه‌های داروسازی می‌باشد. در سال‌های اخیر توجه زیادی به تهیه نانوذرات به عنوان حامل‌هایی برای دارورسانی شده است. استفاده از نانوحامل‌ها باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می‌شود. در ساخت نانوحامل‌ها به منظور انتقال داروها، از مواد مختلفی مانند پلیمرها، لیپیدها، پروتئین‌ها، ذرات فلزی، نانوتیوب‌های کربنی و ... استفاده می‌شود که بسته به روش تولید و هدف نهایی می‌توان شکل و اندازه متفاوتی از ذرات را تولید نمود. نانوفناوری، این امکان را برای توسعه و بهبود کیفیت انتقال دارو به وسیله سیستم‌های دارورسانی نوین فراهم نموده است؛ به طوری که

■ مقدمه

دارورسانی روشی برای انتقال مواد دارویی به یک نقطه خاص از بدن می‌باشد. بسته به موضع آسیب، ممکن است سیستم دارورسانی امکان رسیدن دارو به عضوی خاص، نوع خاصی از سلول و یا حتی نوعی از اندامک‌های درون سلولی را فراهم آورد. شاخص‌ترین مزیت استفاده از دارورسانی هدفمند، افزایش اثرات درمانی دارو بدون القای عوارض جانبی روی اندامک‌ها، بافت‌ها و یا سلول‌های سالم است (۱، ۲). استفاده از سیستم‌های نوین دارورسانی^۱ (DDS) سبب افزایش کارایی دارو در بافت بیمار و کاهش سمیت دارو در دیگر بافت‌های سالم و در نهایت کاهش هزینه‌های درمان می‌شود (۲). از میان سیستم‌های نوین دارورسانی هدفمند می‌توان به استفاده از نانوحامل‌ها و داروهای کونژوگه شده با آنتی‌بادی^۲ (ADCs) اشاره کرد. این روش‌های درمانی امیدهای بسیاری را در زمینه درمان سرطان به وجود آورده‌اند. استفاده از این روش‌ها، باعث دارورسانی هدفمند و اختصاصی به سلول هدف و کاهش عوارض جانبی روی سلول‌های طبیعی می‌شود (۳).

به‌طور کلی، یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل یک دارو، یک حامل و یک لیگاند هدف‌گذاری شده است (۱). داروهای کونژوگه شده با آنتی‌بادی از یک آنتی‌بادی منوکلونال نوترکیب علیه یک آنتی‌ژن اختصاصی سطح سلول سرطانی تشکیل شده‌اند که به‌وسیله یک لینکر به داروی سیتوتوکسیک متصل می‌شوند، به این ترتیب سبب رسانش هدفمند دارو به سلول سرطانی می‌گردند (۳). با قرارگیری لیگاندهای خاص روی سطح

نانوحامل‌ها می‌توان از آن‌ها برای هدف‌گیری و اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی و در نتیجه دارورسانی هدفمند به سلولی خاص بهره برد (۱). از نانوحامل‌ها می‌توان برای انکپسوله کردن داروها در جهت بهبود خواص نامطلوب آن‌ها مانند حلالیت پایین استفاده نمود. هدف از این مقاله ارائه انواع نانوحامل‌ها، بارگیری دارو و دارورسانی هدفمند می‌باشد.

انتخاب صحیح یک حامل و یک لیگاند هدف‌گذاری شده باعث رساندن دارو به سلول هدف درست می‌شود. به‌طور کلی، به سیستم‌های دارورسانی که کنترل‌کننده زمان و مکان آزادسازی دارو می‌باشند، اصطلاحاً سیستم‌های دارورسانی هوشمند^۳ گفته می‌شود (۲). نانوحامل‌های^۴ دارویی که به‌عنوان پلتفرم جدیدی از رسانش دارو می‌باشند، نسبت به داروهای آزاد مزایایی دارند؛ از جمله جلوگیری از تخریب و میانکنش‌های پیش از هنگام داروها با محیط بیولوژیکی، تقویت جذب دارو در بافت هدف و توانایی حمل چند دارو به‌طور هم‌زمان (۴). از آنجایی که اغلب داروهایی که در فهرست داروهای فعلی در دنیا وجود دارند، جزء داروهای کم‌محلول (در آب) دسته‌بندی می‌شوند، استفاده از حامل‌ها سبب بهبود انتقال این دسته از داروها می‌شود.

از دیگر مزایای نانوحامل‌ها می‌توان به امکان تغییرات شیمیایی روی آن‌ها مانند شکل، اندازه، بار و تغییرات سطحی اشاره کرد. نانوحامل‌ها نسبت به سطح به حجم بالایی دارند؛ به این معنا که، امکان قرارگیری تعداد مولکول‌های بیشتری بر سطح آن‌ها وجود دارد (۴، ۵). دارورسانی با استفاده از

سطح حامل پلیمری متصل نمود. از پلیمرهای طبیعی به‌علت زیست تخریب‌پذیری و زیست سازگاری آن‌ها با بدن انسان در دارورسانی برای رساندن طیف وسیعی از داروها استفاده می‌شود (۶). پلیمرهای طبیعی و پلیمرهای زیست تخریب‌پذیری نظیر پلی لاکتیک اسید^۸ (PLA)، پلی گلی کولیک اسید^۹ (PGA)، پلی لاکتیک کولیک اسید^{۱۰} (PLGA) و پلی اتیلن گلیکول^{۱۱} (PEG) برای رساندن طیف وسیعی از داروها در فرمولاسیون نانوذرات استفاده می‌شوند (۶، ۲). از پلیمرها علاوه بر این که به‌عنوان حامل دارویی استفاده می‌شود، برای جلوگیری از ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی نامناسب مانند حالیت پایین و افزایش زمان ماندگاری در گردش خون به‌صورت پوشش‌دهنده^{۱۲} نانوذرات نیز استفاده می‌شود (۶، ۲).

سیستم‌های پلیمری به شکل‌های مختلفی دیده می‌شوند (شکل ۱). میسل‌های پلیمری نانوحامل‌هایی هستند که در اثر خودنباشستگی پلیمرهای دوگانه‌دوست با اندازه‌ای حدود ۱۰۰-۲۰۰nm ساخته شده‌اند. دارای یک هسته آب‌گریز و یک زنجیره آب‌دوست به سمت بیرون می‌باشند که داروی هیدروفوب در درون هسته مرکزی انکپسوله می‌شود.

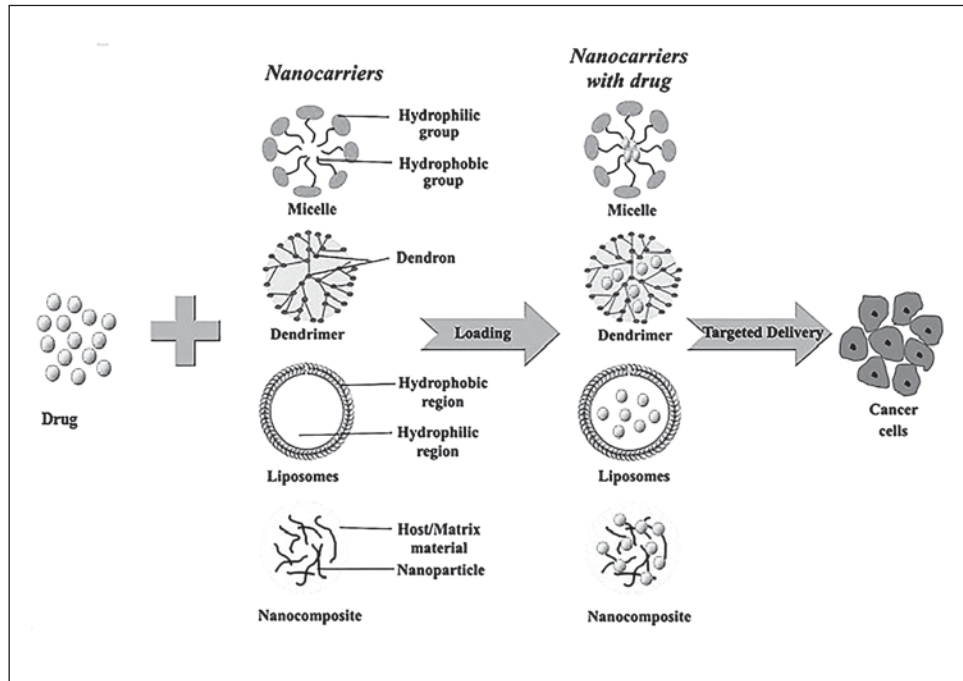
پلیمرزوم‌ها^{۱۳} ساختارهایی شبیه به لیپوزوم‌های لیپیدی هستند که از پلیمرهای دوگانه‌دوست تشکیل شده‌اند که به‌صورت دولایه قرار می‌گیرند. یعنی قابلیت انکپسوله کردن ترکیبات آب‌دوست را در هسته مرکزی و ترکیبات آب‌گریز را در غشای خود دارند.

دسته سوم دندریمرها^{۱۴} می‌باشند که

نانوحامل‌ها با اندازه بسیار اندک آن‌ها (۱۰-۱۰۰۰ نانومتر) بسیار مطلوب بوده و کمک زیادی به بهبود کارایی درمان می‌نماید (۶). نانوحامل‌ها باید به اندازه‌ای کوچک باشند تا بتوانند با گیرنده‌های سطح سلول میانکنش دهند و به اندازه‌ای بزرگ باشند که توسط کلیه‌ها و سیستم‌های فاگوسیت‌کننده تک هسته‌ای^۵ (MPS) حذف نشوند. به‌طور معمول سیستم‌های مناسب جهت انتقال دارو اندازه‌ای کمتر از ۲۰۰nm دارند؛ هم‌چنین نانوذرات نباید کوچکتر از ۵nm باشند، زیرا توسط کلیه دفع می‌گردند (۶). به این ترتیب نانوحامل‌ها می‌توانند سبب افزایش زمان ماندگاری دارو در جریان خون شوند. نانوحامل‌ها با اندازه زیر یک میکرون از مواد و ترکیبات متنوع ساخته می‌شوند. نانوحامل‌هایی که به‌طور معمول تعریف شده‌اند شامل: نانوسیستم‌های پلیمری، لیپیدی، نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات فلزی، کوانتوم دات‌ها، نانوتیوب‌های کربنی، سیستم‌های پروتئینی و ... می‌باشند (۷، ۵).

■ نانوسیستم‌های پلیمری

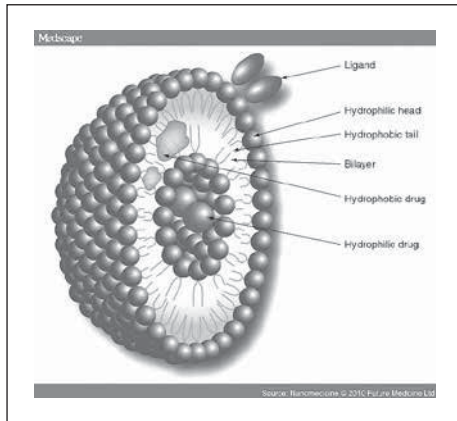
نانوذرات پلیمری به‌عنوان حامل‌های دارویی از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر^۶ و غیرزیست تخریب‌پذیر^۷ ساخته می‌شوند. نوع زیست تخریب‌پذیر آن‌ها به‌علت توانایی در آزادسازی ملایم دارو، امکان بارگذاری مقادیر بالای دارو و جلوگیری از تخریب پیش از هنگام دارو توجه بیشتری را به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی نوین به خود اختصاص داده‌اند (۲). در این سیستم‌ها، دارو هم به‌صورت انکپسوله درون حامل بارگذاری می‌شود و هم می‌توان توسط پیوند کووالانسی به



شکل ۱ - شکل‌های مختلف از سیستم‌های پلیمری (۱۰).

دندریمرها در حلال‌های غیرقطبی می‌شوند (۸). کامپوزیت از ترکیب چند جزء (یا فاز) که از نظر شیمیایی و فیزیکی کاملاً متفاوت هستند، تشکیل شده است. نانو کامپوزیت عبارت است از کامپوزیتی که حداقل یکی از اجزای تشکیل‌دهنده آن در ابعادی بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر باشد. فاز اول ماده زمینه یا ماتریکس نانو کامپوزیت می‌باشد و فاز دوم پرکننده^{۱۵} است. فاز دوم در فاز اول (ماتریکس) پراکنده می‌شود تا خواص جدیدی در فاز ماتریکس ایجاد کند که قبل از آن، در ماتریکس به تنهایی موجود نبوده است. از خصوصیات متنوع نانو کامپوزیت‌ها می‌توان به بالابودن نسبت سطح

ماکرومولکول‌هایی متشکل از یک هسته مرکزی با انشعابات زیاد می‌باشند. دندریمرها می‌توانند مولکول‌های میهمان را به وسیله گیرنده‌های موجود در سطح خود حمل کنند و یا در بین انشعابات کپسوله نمایند. اندازه و جرم مولکولی دندریمرها قابل کنترل است. حضور تعداد زیادی انشعاب انتهایی موجب افزایش حلالیت و واکنش‌پذیری دندریمرها می‌شود. حلالیت دندریمرها تحت تأثیر ماهیت گروه‌های سطحی است؛ برای مثال، وجود گروه‌های آب دوست باعث می‌شود که دندریمرها در حلال‌های قطبی حلالیت بیشتری داشته باشند و گروه‌های انتهایی آب‌گریز سبب انحلال‌پذیری بیشتر



شکل ۲ - ساختار لیپوزوم و بارگذاری داروها (۱۰)

دو لایه لیپیدی بزرگ با اندازه‌های حدود ۲۵۰-۱۰۰ نانومتر تشکیل شده‌اند.

۳- وزیکول‌های تک لایه کوچک^{۱۸} (SUV) از یک دو لایه فسفولیپیدی با اندازه ۱۰۰-۲۰ نانومتر تشکیل شده‌اند (۱۱، ۱۲).

■ تقسیم‌بندی لیپوزوم‌ها بر اساس ترکیبات و کاربردها

در این نوع تقسیم‌بندی، لیپوزوم‌ها از نظر نوع کاربرد و همچنین مواد سازنده‌شان تقسیم‌بندی می‌شوند (۱۲).

لیپوزوم‌های متداول: این نوع لیپوزوم‌ها که پرکاربردترین نوع لیپوزوم‌ها می‌باشند برای انتقال انواع داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند. به علت حضور فسفولیپید و کلسترول دارای بار منفی می‌باشند.

لیپوزوم‌های الحاقی^{۱۹}: یک سیستم دارورسانی هیبرید که از ادغام لیپوزوم‌های معمولی حاوی

به حجم، انعطاف‌پذیری بالا و استحکام و مقاومت مناسب اشاره نمود (۹).

■ نانوسیستم‌های لیپیدی

سیستم‌های لیپیدی طیف وسیعی از سیستم‌های دارورسانی را پوشش می‌دهند که معروف‌ترین آن‌ها میسل‌ها و لیپوزوم‌ها می‌باشند که برای انکپسوله کردن داروها استفاده می‌شوند. این سیستم‌ها توانایی عبور از غشای سلولی و ورود به درون اجزای داخل سلولی را دارند (۵).

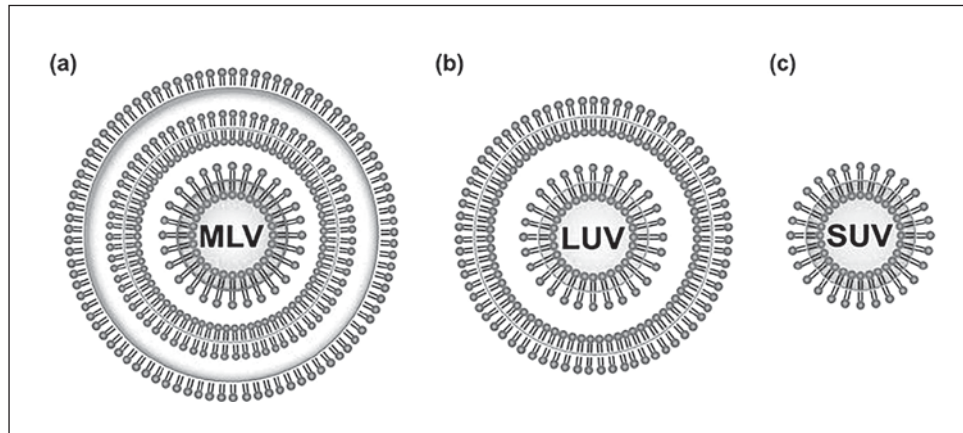
لیپوزوم یک وزیکول شامل دو لایه فسفولیپیدی می‌باشد که به دلیل خصوصیت دوگانه‌دوست، امکان دارورسانی داروهای آب‌دوست و آب‌گریز را دارد. داروهای آب‌دوست درون هسته هیدروفیل و داروهای آب‌گریز در بین دو لایه لیپیدی که از قسمت‌های آب‌گریز تشکیل شده‌اند، قرار می‌گیرند (شکل ۲). ویژگی‌هایی از قبیل سمیت ذاتی پایین، زیست تخریب‌پذیری و فقدان ایمنی‌زایی، سبب شده است که لیپوزوم‌ها به‌عنوان یک حامل بسیار مناسب در سیستم‌های دارورسانی نوین مورد استفاده قرار گیرند. امروزه نانو لیپوزوم‌ها بیشترین نانوحامل‌های مورد استفاده در کاربردهای دارورسانی می‌باشند که دارای تأییدیه FDA نیز هستند (۷).

■ انواع لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها به‌طور کلی براساس اندازه و تعداد دو لایه لیپیدی به سه دسته تقسیم می‌شوند (شکل ۳):

۱- وزیکول‌های چندلایه^{۱۶} (MLV) از تعداد زیادی دو لایه لیپیدی تشکیل شده‌اند و اندازه‌ای بین ۵-۱ میکرومتر دارند.

۲- وزیکول‌های تک لایه بزرگ^{۱۷} (LUV) از یک



شکل ۳ - تقسیم‌بندی لیپوزوم‌ها بر اساس اندازه و ساختار. (a) وزیکول چندلایه، (b) وزیکول‌های تک لایه بزرگ، (c) وزیکول‌های تک لایه کوچک (۱۱)

از فاگوسیت‌شدن توسط سلول‌های سیستم ایمنی در امان می‌مانند و به این ترتیب می‌توانند مدت زمان طولانی‌تری در خون بمانند.

لیپوزوم‌های ایمنی^{۲۴}: در این لیپوزوم‌ها از آنتی‌بادی برای هدف‌گیری سلول هدف استفاده می‌شود (۱۲).

میسل‌ها ساختارهایی کروی هستند که از یک قسمت آب‌گریز در مرکز و یک قسمت آب‌دوست در اطراف تشکیل می‌شوند. این ساختارها برای انتقال داروهای آب‌گریز مناسب هستند، زیرا دارو در قسمت مرکزی انکپسوله می‌شود. داروهای آب‌دوست را نیز می‌توان روی سطح هیدروفیل آن‌ها متصل کرد (شکل ۴) (۷، ۵).

■ نانوتیوب‌های کربنی (CNTs)^{۲۵}

این ساختارها، مولکول‌هایی از جنس کربن با آرایش شش‌وجهی و به شکل کره‌ای توخالی یا

دارو و ویروس‌های^{۲۰} تشکیل شده است. ادغام غشایی به‌وسیله پروتئین‌های سطحی ویروس‌های^{۲۱} (HANA) و پروتئین^{۲۲} صورت می‌گیرد. این ویروس‌ها از طریق آنتی‌ژن‌های سطحی به گیرنده‌های سطح سلول هدف متصل و با غشای سلولی ادغام می‌شوند و محتوای خود را به درون سلول رها می‌کنند (۱۲، ۱۳).

لیپوزوم‌های حساس به pH: این لیپوزوم‌ها داروی موردنظر را در منطقه خاص و در pH مورد نظر آزاد می‌کنند.

لیپوزوم‌های کاتیونی: لیپوزوم‌های کاتیونی دارای بار سطحی مثبت هستند و از آن‌ها برای انتقال ژن بیشتر استفاده می‌شود.

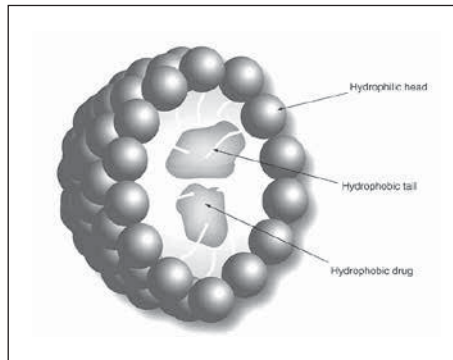
لیپوزوم‌های گردش طولانی^{۲۳}: از این لیپوزوم‌ها برای ثابت نگه داشتن مقدار مصرف داروها در مدت زمان مشخص استفاده می‌شود. با اصلاح سطحی

■ سیستم‌های پروتئینی

نانوحامل‌های پروتئینی به علت غیرسمی بودن و ویژگی زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری و با هدف انتقال داروها توسعه یافته‌اند. ساختار پروتئین و وجود گروه‌های عاملی متعدد امکان اتصال دارو به جایگاه‌های خاصی را در پروتئین و همچنین امکان اتصال لیگاند‌های مختلف جهت هدفمند سازی نانوحامل‌های پروتئینی را فراهم می‌کند. از جمله این پروتئین‌ها می‌توان به کلاژن، الاستین، آلبومین، ژلاتین، کازئین و ... اشاره کرد. از پروتئین‌ها علاوه بر این که به‌عنوان حامل دارویی استفاده می‌شود، برای پوشش‌دهی نانوذرات نیز استفاده می‌گردد (۱۴).

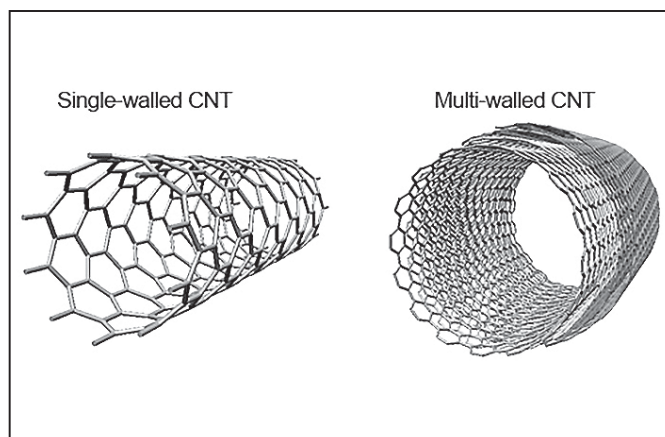
■ کوانتوم دات‌ها^{۲۶}

ساختار کوانتوم‌دات‌ها به‌طور معمول به شکل پوسته - هسته می‌باشد. نانوذراتی نیمه رسانا با اندازه ۲-۱۰ نانومتر می‌باشند که دارای یک



شکل ۴ - ساختار میسل و نحوه بارگذاری دارو (۱۰)

لوله‌ای هستند که می‌توانند به‌صورت نانولوله‌های کربنی تک لایه (SWCNTs) و یا چندلایه (MWCNTs) باشند. دارو در داخل این ساختارها قرار می‌گیرد و می‌توان برای هدف‌گیری بهتر، لیگاند بر سطح آن‌ها قرار داد (شکل ۵). در تعدادی از منابع ذکر شده که نانوتیوب‌های کربنی به‌علت ماهیت سمی بالایی که دارند برای دارورسانی خیلی مناسب نیستند (۱۴).



شکل ۵ - نانوتیوب‌های کربنی (۱۴)

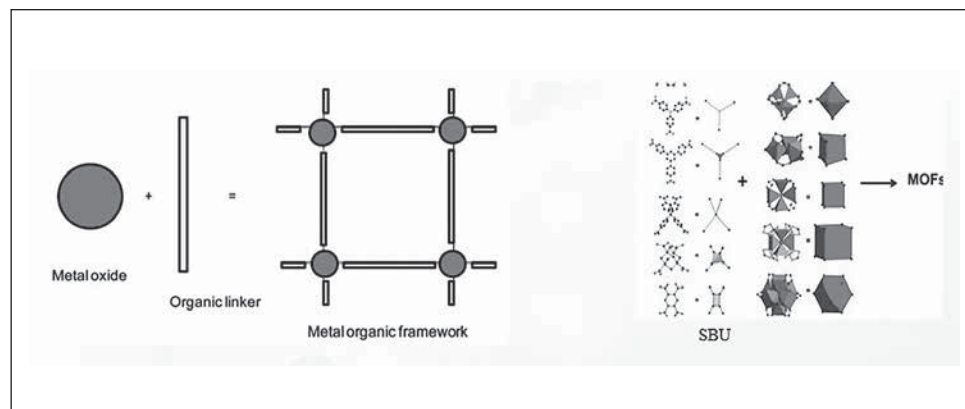
مانند نانوذرات طلا، نقره، اکسیدهای فلزی (اکسید روی، تیتانیوم دی‌اکسید)، کوانتوم‌دات‌ها و نانوذرات مغناطیسی (۱۵).

نانوذرات مغناطیسی^{۳۸} (MNPs) از یک هسته فلزی تشکیل شده که توسط یک پوسته خارجی دارای گروه‌های عملکردی احاطه شده است. انواع مختلفی از نانوذرات مغناطیسی مانند مگنتیت ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) و حتی نانوذرات طلا و ... وجود دارند، زمانی که تحت تأثیر میدان مغناطیسی قرار می‌گیرند، گرم شده و از غشا سلول نفوذ می‌کنند و دارو را آزاد می‌کنند. نانوذرات مغناطیسی به علت غیر تهاجمی بودن، زیست‌سازگاری و پایداری بالا در شرایط فیزیکی و شیمیایی و در محیط هیپوکسی اطراف تومور، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (شکل ۶) (۱۱). گروه دیگری از نانوذرات فلزی، چارچوب‌های فلز-آلی^{۳۹} (MOFs) می‌باشند (۲). MOFs دسته‌ای از مواد بلورین و متخلخل هستند که با عناوینی

هسته نیمه رسانا بوده که با یک پوسته نیمه رسانای دیگر احاطه شده است. هسته نیمه رسانا به‌طور معمول از کادمیم (Cdse) تشکیل شده است. برای جلوگیری از سمیت سلول‌ها به‌وسیله کادمیم، ساختارهای هسته و پوسته با پوششی از پلیمر پوشانده شده‌اند (۱۶). سطح پوشش را برای هدف‌گیری می‌توان با مولکول‌های مختلفی مانند آنتی‌بادی، پروتئین و ... هدف‌گذاری نمود. از این نانوذرات علاوه بر دارورسانی در تصویربرداری، ردیابی ماکرومولکول‌های مختلف در سلول‌ها، نشاندار کردن سلول‌ها^{۳۷} و ساخت زیست‌حسگرها می‌توان استفاده نمود (۱۷).

■ نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی در ابعادی زیر ۱۰۰ نانومتر سنتز می‌شوند و به دلیل داشتن سطح بزرگ، توانایی حمل مقدار بالایی از دارو را دارند. تعداد زیادی از مواد به‌عنوان نانوذرات فلزی در نظر گرفته می‌شوند؛



شکل ۶ - ساختار MOFs (۱۷)

برخلاف سایر بسترهای متخلخل مولکول از بستر نشت نکند (۱۷).

MOFs به دو دسته سخت و انعطاف‌پذیر تقسیم‌بندی می‌شوند. انواع سخت دارای تخلخل‌هایی دایمی و چارچوب مستحکم بوده که مشابه مواد متخلخل غیرآلی می‌باشند؛ انواع انعطاف‌پذیر در برابر عوامل خارجی همچون مولکول میهمان، دما و فشار از خود واکنش نشان می‌دهند و اندازه تخلخل‌های خود را براساس مولکول میهمان جذب شده به داخل منفذ، تغییر می‌دهند (۱۸).

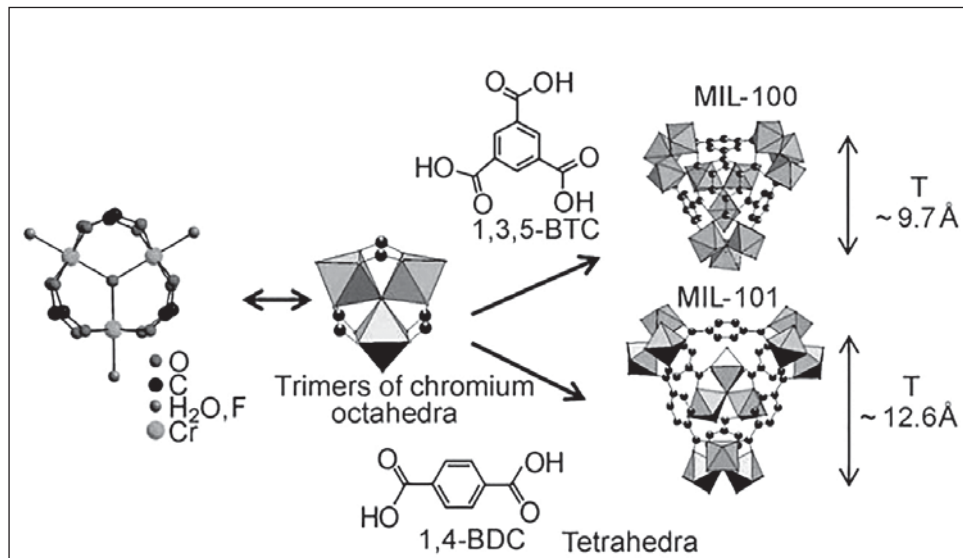
MOFs انواع مختلفی دارند. Côté و همکارانش نوعی از MOFs را از عناصر سبک، همچون بور و کربن، ساختند و آن را دسته COFs^{۳۶} نامیدند (۱۹). COFs یا چارچوب‌های کوالانسی آلی گروهی از MOFs هستند که از عناصر سبکی مانند هیدروژن، بور، کربن، نیتروژن و اکسیژن ساخته می‌شوند COFs دارای ساختاری بسیار مستحکم، پایداری حرارتی بالا، سطح مقطع و تخلخل مناسب هستند (۲۰).

دسته دیگری از MOFs خانواده زئولیت ایمیدازولات (ZIFs)^{۳۷} هستند. هسته فلزی این دسته از MOFs فلزات واسطه مانند Zn و Co بوده که دارای اتصالات ایمیدازولی هستند. این مواد دارای پایداری حرارتی بالا و مقاومت شیمیایی قابل توجه در برابر انواع حلال‌ها هستند (۲۱).

دسته دیگر از MOFs، MILs^{۳۸} هستند که توسط Férey و همکارانش توسعه پیدا کرده‌اند (۲۲). در این دسته از MOFs فلزات سه ظرفیتی به‌عنوان مراکز فلزی به‌کار می‌روند که توسط پل‌های

مانند پلیمرهای کئوردینانسیونی^{۳۰}، مواد هیبریدی آلی و معدنی^{۳۱}، پلیمرهای فلز آلی^{۳۲} یا شبکه‌های متخلخل کئوردینانسی^{۳۳} نیز نامیده می‌شوند (۱۷). MOFs توده‌های خودانباشته‌ای^{۳۴} از یون‌های فلزی و لیگاندهای آلی می‌باشند که یون‌های فلزی به‌عنوان مراکز کئوردینانسیون و لیگاندها نیز به‌عنوان اتصال‌دهنده بین مراکز فلزی می‌باشند. ترکیبات کریستالی متشکل از یون‌های فلزی با مولکول‌های آلی (لیگاند) واحد ساختاری به نام واحدهای ساختاری ثانویه^{۳۵} SBUs را تشکیل می‌دهند که توسط پیوند کئوردینانسی به هم متصل شده و ساختارهای متخلخل یک، دو و سه بعدی تشکیل می‌دهند (شکل ۶). MOFها کاربردهای بسیار زیادی دارند که از آن جمله می‌توان به ذخیره و جداسازی گازها، خواص کاتالیستی، دارورسانی و ... اشاره کرد (۱۸).

از ویژگی‌های MOFs می‌توان به سطح مقطع بسیار بالا و تخلخل بالا برای جذب مولکول‌ها و داروها اشاره نمود. این ساختارها از پایداری بالایی در برابر فشار و دمای بالا برخوردارند. بزرگ‌ترین مزیت MOFs نسبت به نانو ساختارهای متخلخل دیگر همچون نانوتیوب‌های کربنی، قابلیت وفق‌پذیری ساختار و عملکرد آن‌ها با هدف مورد نظر است. با نمک‌های فلزی و لینکرهای مناسب در حین فرایند سنتز، می‌توان متناسب با هدف مورد نظر، ساختارهایی جامد با حفراتی از شکل‌ها و عملکردهایی از پیش تعیین شده به دست آورد. یکی دیگر از مزایایی که MOFs دارند، میانکنش‌های محکمی است که با مولکول میهمان یا دارو دارند و این میانکنش‌های محکم باعث می‌شوند



شکل ۷ - ساختار MIL-۱۰۰ و MIL-۱۰۱ (۲۳)

شده در MIL-۱۰۱ به علت میزان تخلخل بالاتر و اندازه آن‌ها می‌باشد (شکل ۷) (۲۳).

چارچوب‌های فلز پیتیدی^{۴۰} (MPF)، در این دسته از MOFs مراکز فلزی توسط الیگوپیتیدها بهم متصل می‌شوند. MPF-۹ نوعی MOF می‌باشد که مراکز فلزی Cu^{2+} توسط الیگووالین به هم متصل شده‌اند (۱۷).

به‌طور کلی چارچوب‌های فلز آلی (MOFs)، ترکیبات متخلخل بلوری هستند که با مخلوط کردن لیگاندهای آلی با نمک‌های فلزی، معمولاً طی واکنش‌های هیدروترمال یا سولوترمال، میکروویو، التراسونیک و مکانوشیمیایی سنتز می‌شوند (۲۴، ۲۵).

در واکنش‌های سولو (هیدرو) ترمال، حلال به‌همراه نمک فلزی و لیگاند درون مخزن‌هایی

کربوکسیلیک اسید به‌هم متصل می‌شوند. MILs به‌علت تخلخل بالا، سطح مقطع مناسب و قابلیت عاملدار شدن، توجه زیادی را به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی به خود جلب کرده‌اند (۲۲).

Horcajada^{۳۹} و همکارانش دسته‌ای از MOFs را تحت عنوان MIL-۱۰۰ و MIL-۱۰۱ برای انتقال ایبوپروفن طراحی کردند. این ساختارها به علت سطح مقطع و تخلخل بالا برای دارورسانی مناسب می‌باشند. قطر منافذ در MIL-۱۰۰ ۲۵-۲۹ آنگستروم و در MIL-۱۰۱ ۲۹-۳۴ آنگستروم می‌باشد. نتایج نشان داد که میزان بارگذاری دارو در MIL-۱۰۰ ۰/۳۵ گرم ایبوپروفن به ازای هر گرم MIL-۱۰۰ و میزان بارگذاری دارو در MIL-۱۰۱ ۱/۴ گرم ایبوپروفن به ازای هر یک گرم MIL-۱۰۱ است. میزان بالای ایبوپروفن بارگذاری

مورد استفاده قرار گرفته است (۲۵). در این روش از امواج فراصوت^{۴۱} برای سنتز MOF استفاده می‌شود. در اثر تابش امواج فراصوت به حلال حاوی نمک فلزی و لیگاند آلی، فرآیند حفره‌سازی که شامل تشکیل، رشد و فروپاشی لحظه‌ای حباب‌ها درون حلال می‌باشد، رخ می‌دهد که منجر به ایجاد نقاطی داغ با دمای بالای حدود ۴۵۰۰ درجه سانتی‌گراد و فشار بالا می‌شود. به‌دنبال ایجاد نقاط داغ، هسته‌زایی کریستال‌ها رخ می‌دهد و به‌دنبال آن MOF شکل می‌گیرد. روش اولتراسونیک با تولید مراکز هسته‌ای همگن و کاهش در زمان هسته‌زایی نسبت به روش‌های هیدروترمال ارجحیت دارد (۲۶، ۲۵). در طول سنتز در درون منافذ MOFs مولکول‌های حلال و لیگاند‌های آلی باقی می‌مانند که لازم است این مولکول‌ها پس از سنتز به منظور فعال‌سازی MOFs حذف شوند (۲۵). متداول‌ترین روش برای فعال‌سازی، روش گرمادهی و تعویض حلال^{۴۲} می‌باشد (۲۸، ۲۷). پس از فعال‌سازی MOFs به منظور ایجاد ویژگی‌های جدید و افزایش بازدهی آن‌ها اصلاحاتی مانند افزودن گروه‌های عاملی انجام می‌شود که اصلاح پسا سنتزی^{۴۳} (PSM) نامیده می‌شود.

■ هدف‌گیری^{۴۴} بافتی

هدف‌گیری بافتی برای انتقال نانوذرات به بافت هدف مدنظر است. هدف‌گیری به‌طور عمده به دو شکل هدف‌گیری فعال^{۴۵} و هدف‌گیری غیرفعال^{۴۶} انجام می‌شود (۴). در هدف‌گیری فعال گیرنده‌های سطح سلولی با مولکول‌های هدف سطح سیستم دارورسانی میانکنش داده و این امکان را فراهم

مانند اتوکلاوهای تفلونی تحت فشار بالا و دمای ۸۰-۲۶۰ درجه سانتی‌گراد، قرار می‌گیرد. بیشترین حلال‌های استفاده شده در این روش، فرم‌امید دی‌متیل، فرم‌امید دی‌اتیل، استون، اتانول و متانول می‌باشند. از این روش بیشتر برای سنتز زئولیت‌ها استفاده می‌شود. از مزایای این روش هم می‌توان به کنترل دقیق شکل، اندازه، ساختار و از معایب آن به زمان طولانی سنتز اشاره کرد (۲۵).

سنتز میکروویو روشی سریع برای سنتز MOFs و نیز اکسیدهای فلزی می‌باشد. گرمای لازم برای فرایند سنتز از طریق میکروویو فراهم می‌شود. از نظر کیفیت، کریستال‌های سنتز شده در روش میکروویو معمولاً با کریستال‌های تولید شده در روش هیدروترمال برابر می‌باشد، اما سنتز بسیار سریع‌تر می‌باشد (۲۶).

سنتز میکانوشیمیایی در دمای اتاق تحت شرایط بدون حلال می‌تواند رخ دهد که برای زمانی که باید از مصرف حلال اجتناب شود، مفید می‌باشد. بازدهی آن در مدت زمان کوتاهی بین ۶۰-۱۰ دقیقه است. معمولاً به جای نمک فلزی از اکسیدهای فلزی استفاده می‌شود. این فرآیند در اثر ساییش و خرد کردن مواد اولیه (که معمولاً یک اکسید فلزی و یک نمک می‌باشد) انجام می‌شود. فرآیند ساییش مواد اولیه با یک نسبت استئوکیومتری در درون محفظه یک آسیاب انجام می‌شود. به منظور کاهش چسبندگی پودرها هنگام آسیاب، مواد اولیه قبل از آسیاب کاری در دمای ۱۱۰ درجه رطوبزدایی می‌شوند (۲۴).

سنتز اولتراسونیک یکی از روش‌های مؤثر می‌باشد که در سال‌های اخیر برای سنتز نانومواد

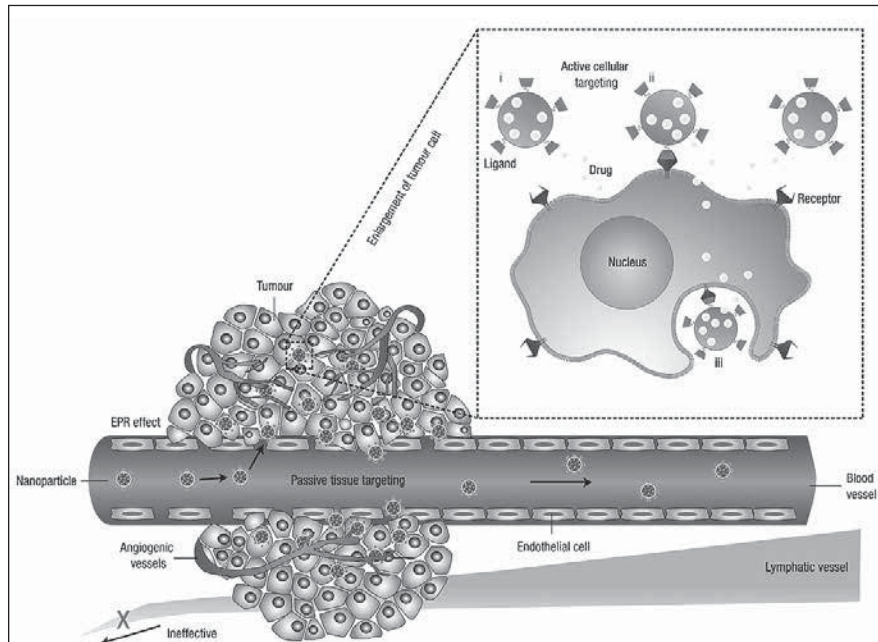
می‌کند تا بتواند دارو را به صورت کاملاً اختصاصی به بافت یا سلول هدف منتقل کند. این روش به خصوص در درمان تومورهای اولیه که هنوز متاستاز نکرده‌اند، مورد توجه است (۴). از عوامل هدف‌گیری که به طور معمول استفاده می‌شوند می‌توان به مولکول‌های کوچک، آنتی‌بادی، قطعات آنتی‌بادی، پپتیدها مانند RGD، گلیکوپروتئین‌ها مانند ترانسفرین، ویتامین‌ها مانند اسید فولیک، فاکتورهای رشد و اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد. نسبت سطح به حجم بالای نانوحامل‌ها به عوامل هدف‌گیری این امکان را می‌دهد که به طور مؤثری به سطح نانوحامل متصل شوند و بافت هدف را به طور اختصاصی هدف‌گیری نمایند (۳۰، ۲۹).

در هدف‌گیری غیرفعال، نانوحامل‌ها از ویژگی‌های ساختاری بافت تومور برای هدف‌گیری استفاده می‌کنند. هنگامی که حجم تومور به 2mm^3 یا بیشتر برسد دچار محدودیت نفوذپذیری می‌گردد. این محدودیت، روی قابلیت جذب غذا و اکسیژن به سلول‌ها، اثر می‌گذارد و به علت عدم دسترسی به اکسیژن، دچار هیپوکسی می‌شوند. شرایط هیپوکسی منجر به بیان فاکتور القاکننده هیپوکسی^{۴۷} (HIF)، فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی^{۴۸} (VEGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت^{۴۹} (PDGF) و آنژیوپوپتین ۱ و ۲ می‌شود که منجر به رگ‌زایی می‌شوند. از آنجایی که عروق دارای غشای پایه سستی می‌باشند، بنابراین، عروق نشست‌کننده دارای منافذ به وجود می‌آیند (۳۱، ۳۰، ۱). هدف‌گیری غیرفعال بسیاری از نانوحامل‌ها بر پایه پدیده اثر افزایش نفوذپذیری و احتباس^{۵۰} (EPR) می‌باشد. در اطراف سلول‌های

سرطانی، عروق خونی سازمان‌یافتگی خود را از دست داده و سلول‌های اندوتلیال عروق نفوذپذیرتر می‌شوند. این پدیده از یک طرف موجب افزایش نشت ماکرومولکول‌ها و نانوذرات از عروق می‌شود که سبب تجمع آن‌ها در بافت می‌شود. از طرف دیگر، سیستم‌های لنفاوی در اطراف بافت‌های توموری کاهش می‌یابد و منجر به افزایش نفوذ نانوذرات در بافت هدف می‌شود (۱۴، ۴). به دلیل فقدان سیستم لنفاوی کارآمد در بافت توموری، فشار میان بافتی در تومورها بیشتر از محیط اطراف تومورها است. این افزایش فشار میان بافتی^{۵۱}، سبب تجمع داروها و مولکول‌های کوچک در درون سلول توموری می‌شود. این تجمع و هدف‌یابی غیرفعال برای نانوذرات با اندازه کمتر از 200nm اتفاق می‌افتد (شکل ۸) (۱۷، ۱۴).

■ تثبیت

برای اتصال مولکول‌های مختلف روی نانوحامل‌ها از روشی به نام تثبیت^{۵۲} استفاده می‌شود. یک مولکول تثبیت‌شده، مولکولی است که حرکت آن در فضا به ناحیه کوچکی از سطح یک بسترجامد محدود می‌شود. مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌ها، پپتیدها، آنتی‌بادی‌ها، نوکلئیک‌اسیدها، ساکاریدها، لیپیدها و داروهای مختلف را می‌توان روی نانوحامل جهت دارورسانی تثبیت کرد. اصلی‌ترین روش‌های تثبیت عبارتند از: جذب فیزیکی سطحی^{۵۳}، اتصالات کووالانسی، اتصالات متقاطع^{۵۴} بین مولکول‌های زیستی، انکپسوله کردن^{۵۵} و به دام انداختن^{۵۶} در یک ژل پلیمری یا کپسول (۳۲).



شکل ۸ - هدف‌گیری فعال و غیرفعال نانوحامل‌ها (۲۳)

زیستی است. پیوند کوالانسی، اتصال محکم بین بیومولکول و بستر را ممکن می‌کند. بنابراین، نشت بیومولکول از بستر در این روش حداقل است. پیوند کوالان مابین گروه‌های عاملی روی سطح بستر و گروه‌های عاملی روی سطح بیومولکول برقرار می‌شود (۳۲، ۳۳).

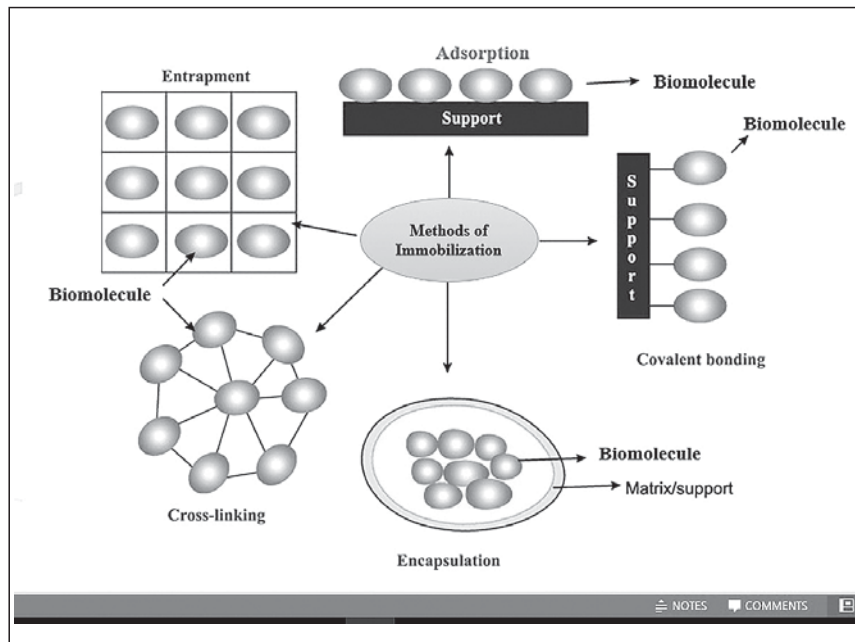
در روش به دام انداختن مولکول مورد نظر درون ساختار مشبک و ژل مانند محصور می‌شود. منافذ باید به اندازه‌ای باشد که احتمال نشت پایین باشد. عیب این روش این است که امکان نشت مولکول زیستی از بستر وجود دارد (۳۲).

در روش انکپسوله کردن، مولکول زیستی در یک غشای نفوذپذیر محصور می‌شود. از این روش غالباً

جذب سطحی ساده‌ترین و قدیمی‌ترین روش تثبیت است که از میانکنش‌های ضعیف آب‌گریز، پیوند هیدروژنی، پیوند یونی، اینترکشن‌های واندروالس و پل‌های نمکی بین مولکول زیستی و بستر (نانوحامل) ایجاد می‌شود. از مزیت‌های این روش، آسان بودن، ارزان و سریع بودن آن و از معایب آن می‌توان به از بین رفتن اینترکشن ضعیف و جدا شدن مولکول یا لیگاند متصل شده، اشاره کرد (۳۲).

■ اتصال کوالان

این روش تثبیت شامل تشکیل پیوند کوالان بین گروه‌های عاملی بستر و گروه‌های عاملی مولکول



شکل ۹ - روش‌های مختلف تثبیت (۳۵)

امروزه روش تثبیت جایگاه ویژه^{۵۷} برای تثبیت ماکرومولکول‌های مختلف مانند آنتی‌بادی‌ها استفاده می‌شود. در تثبیت مولکولی مانند آنتی‌بادی، جهت‌گیری مولکول باید به نحوی باشد که جایگاه شناسایی‌کننده آنتی‌ژن آزاد باشد. برای تثبیت این مولکول‌های زیستی می‌توان از اتصال کوالان استفاده کرد که با کمک واکنش‌دهنده‌های مختلفی مانند EDC/NHS سبب اتصال گروه‌های آمینی و کربوکسیلی آنتی‌بادی به گروه‌های کربوکسیل و آمینی سطح نانوحامل می‌شود (۳۳). همچنین با استفاده از پروتئین‌های متصل‌شونده به آنتی‌بادی^{۵۸} مانند پروتئین A و پروتئین G که روی سطح

برای تثبیت میکروارگانیزم‌ها، سلول‌ها و آنزیم‌ها استفاده می‌شود (۳۲). اتصال مقاطع مولکول‌های زیستی به یکدیگر؛ این نوع تثبیت بدون نیاز به بستر یا نانوحامل صورت می‌گیرد که شامل اتصال مولکول‌های زیستی به یکدیگر است که در نهایت یک ساختار کمپلکس مانند سه بعدی، شکل می‌گیرد. این اتصال هم به صورت فیزیکی، هم شیمیایی صورت می‌گیرد. در این روش، توسط واکنش‌دهنده‌های چند عاملی مثل گلو تار آل‌دئید، دی کربوکسیلیک اسید و ... پیوند کوالان بین مولکول‌ها را تشکیل می‌دهند (شکل ۹) (۳۲).

کاربردی و مناسب می‌باشند. هم‌چنین در جهت رفع محدودیت‌های مرتبط با داروهای شیمی درمانی متعارف می‌توان از این سیستم‌های دارورسانی استفاده کرد. استفاده از نانوحامل‌ها می‌تواند سبب گردش طولانی مدت دارو در جریان خون، کاهش میزان مقدار مصرف مورد نیاز دارو برای درمان، سینتیک پایدار رهاسازی دارو و کاهش عوارض جانبی بر روی سلول‌های طبیعی گردد (۳۷، ۳۸). هدف از سیستم‌های دارورسانی (DDS)، بهبود خواص دارویی و درمانی داروهای مورد استفاده و رساندن مقدار معینی از دارو به نقطه خاصی از بدن می‌باشد، بدون این که دارو دستخوش تخریب گردد. این سیستم‌ها، دارو را به مقدار معین و در محل خاص آزاد نموده، در نتیجه بر توزیع مناسب دارو در بدن مؤثر هستند.

نانوفناوری امکانات زیادی را برای توسعه و بهبود کیفیت انتقال دارو فراهم نموده است. یکی از چالش‌های مهم در نانوفناوری، گسترش نسل جدید نانوحامل‌ها است. این گسترش در راستای هدفگیری تومورها از طریق میانکنش نانوحامل‌ها با لیگاندها و گیرنده‌های سطح سلولی و بافت‌های توموری می‌باشد. در موارد درمانی که دارو سمیت شدیدی بر سلول‌ها دارد و هدف درمان، از بین بردن کامل سلول غیرطبیعی می‌باشد، نظیر انواع سرطان‌ها، هدف‌گیری دقیق محل اثر دارو نیز علاوه بر کنترل مقدار داروی آزاد شده، حیاتی می‌باشد. در حال حاضر، پروژه‌های متعددی در مراحل مطالعات بالینی به سر می‌برند که در آن‌ها از مولکول‌هایی مانند آنتی‌بادی‌ها برای هدف‌گیری بافت هدف استفاده می‌شود. اگرچه محققان روی تعدادی سیستم دارورسانی جدید برای

نانوحامل را می‌پوشانند، می‌توان آنتی‌بادی را از ناحیه خاصی نظیر بخش FC به نانوحامل متصل کرد. این اتصال به نحوی انجام می‌شود که نواحی متغیر آنتی‌بادی برای شناسایی آنتی‌ژن آزاد باشند (۳۴). در روشی دیگر می‌توان از دنباله‌های تمایلی^{۵۹} برای تثبیت استفاده نمود. دنباله‌هایی مانند دنباله‌های هیستیدینی که به همراه پروتئین نوترکیب جهت تسهیل تخلیص بیان می‌شوند. این دنباله پپتیدی سبب تثبیت پروتئین روی بسترهای دارای نیکل می‌شود. پروتئین‌های کایمریک می‌توانند از طریق اتصال یک قطعه آنتی‌بادی با پروتئینی مانند دمین متصل شونده به مالتوز، دمین متصل شونده به کلاژن، دمین متصل شونده به کالمودولین تولید شوند. سپس از طریق دمین متصل شونده به سطح مورد نظر به صورت جایگاه ویژه، متصل می‌شوند (۳۶).

■ نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

نانوفناوری علم جدیدی است که به طور گسترده‌ای در دارورسانی استفاده می‌شود. در این مقاله درباره نانوحامل‌های متعددی که به عنوان ابزارهای در حال ظهور برای درمان سرطان هستند صحبت کردیم. از جمله این نانوحامل‌ها می‌توان به انواع سیستم‌های پلیمری و پروتئینی، لیپیدی، فلزی و مغناطیسی، ... اشاره کرد. در سال‌های اخیر، توجه فراوانی به تهیه نانوحامل‌ها به عنوان حامل‌های دارورسانی شده است، چرا که این ساختارها به دلیل کنترل آزادسازی دارو، حفاظت از مولکول دارویی، اندازه کوچک و قابلیت عبور از غشای زیستی جهت رسانش دارو به محل هدف، بسیار

in vivo که بتوانند پیچیدگی‌های بیماری انسانی را نشان دهند، می‌تواند در بهینه‌سازی طراحی نانوحامل‌های هدفمند کمک‌کننده باشد و درصد بالایی از اطمینان و موفقیت در آزمایشات بالینی را به همراه داشته باشد (۳۱). امید است در آینده نزدیک دانشمندان بتوانند نانوحامل‌هایی مولکولی هدفمند که منجر به نتایج درمانی بهبود یافته با هزینه‌های کم می‌باشند را توسعه و معرفی نمایند.

دستیابی به بهبود کارایی دارو در بیماران تحقیق و مطالعه کرده‌اند، تنها تعداد کمی از این سیستم‌های دارویی به سطح بازار رسیده است که از جمله آن‌ها می‌توان به Doxil[®] اشاره نمود که یک نوع لیپوزوم حاوی داروی دکسوروبیسین می‌باشد (۳۹).
از جمله مشکلات موجود در مسیر تحول نانوذرات حاوی دارو می‌توان به نبود مدل‌های پیش‌بالینی^{۶۰} مناسب برای ارزیابی کارایی این سیستم‌ها اشاره کرد. توسعه‌های بیشتر در مدل‌های حیوانی

زیرنویس

1. Drug Delivery Systems
2. Antibody-drug conjugates
3. Smart Drug Delivery Systems
4. Nanocarriers
5. Mononuclear Phagocyte System
6. Biodegradable
7. Non-Biodegradable
8. Poly (Lactic Acid)
9. Poly (Glycolic Acid)
10. Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)
11. Polyethylene Glycol
12. Coating
13. Polymersome
14. Dendrimer
15. Filler
16. Multilamellar Vesicles
17. Large Unilamellar Vesicles
18. Small Unilamellar Vesicles
19. Fusogenic Liposome
20. Sendai
21. Hemagglutinin-neuraminidase
22. F protein
23. Long Circulatory Liposome
24. Immuno-Liposome
25. Carbon Nanotubes
26. Quantum Dots
27. Labeling Cells
28. Magnetic Nanoparticles
29. Metal-Organic Frameworks
30. Coordination Polymers
31. Hybrid Organic-Inorganic Materials
32. Metal Organic Polymers
33. Porous Coordination Networks
34. Self-Assemblies
35. Secondary Building Units (Sbus)
36. Covalent Organic Frameworks
37. Zeolite Imidazolate Frameworks
38. Materials Of Institut Lavoisier
39. Horcajada
40. Metal Peptide Framework
41. Ultrasound
42. Solvent Exchange
43. Postsynthetic Modification
44. Targeting
45. Active Targeting
46. Passive Targeting
47. Hypoxia Inducible Factor
48. Vascular Endothelial Growth Factor

ادامه زیرنویس

- 49. Platelet Derived Growth Factor
- 50. Enhanced Permeability And Retention Effect
- 51. Interstitial Fluidic Pressure
- 52. Immobilization
- 53. Physical Adsorption
- 54. Cross-Linked
- 55. Encapsulation
- 56. Entrapment
- 57. Site Specific Immobilization
- 58. Antibody-Binding Proteins
- 59. Affinity Tag
- 60. pre-clinical

منابع

1. Ud Din F. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 7291.
2. Sanchez-Moreno P. Ortega-Vinchesa JK. Smart drug-delivery systems for cancer nanotherapy. *Curr Drug Targets* 2018; 19(4): 339-359.
3. Hoffmann R.M. Coumbe BGT. Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs) *Oncoimmunology*. 2018; 7(3): e1395127.
4. Peer D. Kard JM. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007; 2(12): 751.
5. Drbohlavova J. Chomoacka J. Nanocarriers for anticancer drugs-new trends in nanomedicine. *Curr Drug Metab* 2013; 14(5): 547-564.
6. Silva AKA. Letourneur D. Chauvierre C. Polysaccharide nanosystems for future progress in cardiovascular pathologies. *Theranostics* 2014; 4(6): 579.
7. Cooper WA. Lam DC. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013; 5 (Suppl 5): S479.
8. Chien Y. Novel drug delivery systems. 1991: CRC Press.
9. Fu S. Zheng S. Some basic aspects of polymer nanocomposites: A critical review. *Nano Materials Science* 2019; 1: 2-30.
10. Bei D. Meng J. Engineering nanomedicines for improved melanoma therapy: progress and promises. *Nanomedicine*. 2010; 5(9): 1385-1399.

* در نگارش این مقاله از ۳۹ منبع استفاده گردیده، خوانندگان علاقه‌مند می‌توانند فهرست کامل منابع را از دفتر نشریه دریافت نمایند.