

واژه‌های کلیدی:

هیدروژل
زیست‌نانوکامپوزیت‌ها،
نانوذرات آلی،
رهایش دارو،
نانوذرات معدنی

کاربرد هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی مبتنی بر زیست‌پلیمرها در سامانه‌های دارورسانی

محمدحسین کرمی^۱، مجید عبدوس^{۲*}، محمدرضا کلایی^۳، امید مرادی^۴

۱- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی، پژوهشگر پسا دکتوری.

۲- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی.

۳- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر.

۴- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی.

۵- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، مرکز تحقیقات فن آوری نانو.

چکیده ...

هدف از این مطالعه، بررسی خواص هیدروژل‌های زیست‌پلیمری نانوکامپوزیت حاوی نانوذرات و کاربرد آن‌ها در سامانه‌های رهایش دارو است. هیدروژل نانوکامپوزیت‌های زیست‌پلیمری در سال‌های اخیر به صورت طبیعی و مصنوعی تهیه شده‌اند. هر کدام از روش‌ها مزایا و معایب خاص خود را دارند. در میان زیست‌پلیمرهای طبیعی، سلولز، کربوکسی‌متیل سلولز، کیتوسان، کربوهیدرات متیل کیتوسان، آلژینات، نشاسته و ژلاتین به‌طور گسترده‌ای برای آماده‌سازی هیدروژل نانوکامپوزیت‌های زیست‌پلیمری و همچنین در میان زیست‌پلیمرهای مصنوعی، پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌وینیل‌الکل و پلی‌آکرلیک‌اسید مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. هیدروژل‌ها بعد از بیشینه تورم، استحکام مکانیکی خود را از دست می‌دهند، بنابراین کاربردهایشان محدود می‌شود. سامانه‌های دارورسانی برای رهایش عوامل درمانی به‌کار می‌روند. حامل‌های مختلفی در طراحی سامانه دارورسانی مؤثر برای رهاسازی درمانی به مکان‌های هدف، از جمله پلیمرهای طبیعی و مصنوعی، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. هیدروژل نانوکامپوزیتی زیست‌سازگار در سال‌های اخیر به‌عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین سامانه‌های تحویل دارو با توجه به قابلیت‌های منحصربه‌فرد خود با ترکیب ویژگی‌های هیدروژل با نانوذرات مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. در زمینه رهایش دارو در سال‌های اخیر پیشرفت قابل‌توجهی حاصل شده که به‌ویژه با پیشرفت سریع نانوداروها باعث درک بهتر و بهبود رهایش دارو در مقابل بیماری‌های عفونی و سرطانی شده‌است.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

phdabdouss44@aut.ac.ir

۱ مقدمه

Natural	Synthetic
<ul style="list-style-type: none"> • Cellulose • Chitosan • Alginate • Gelatin • Starch • Pectin • Guar gum 	<ul style="list-style-type: none"> • Poly (vinyl alcohol) • Poly (ethylene glycol) • Poly (acrylic acid) • Poly (2-hydroxypropyl methacrylamide)

شکل ۱ معرفی پلیمرهای طبیعی و مصنوعی برای طراحی سامانه‌های رهایش دارو [۱۱].

به علت گروه‌های هیدروکسیل فراوان در آب حل نمی‌شود و باید در حلال‌های آبی گذاشته شود تا حل شود. هیدروژل‌های بر پایه سلولز در رهایش دارو، مهندسی بافت، غشای خالص‌سازی خون و راکتورهای زیست‌سلولی کاربرد دارند و همچنین کربوکسی‌متیل‌سلولز (CMC) از مشتقات خانواده سلولز است که در رهایش دارو کاربرد دارد [۱۲]. کربوکسی‌متیل‌سلولز دارای گروه متیل‌سلولز در زنجیره مولکولی سلولز است که خاصیت آب‌دوستی، غیرسمی، گرانبوی بالا، زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار که اغلب در تحقیقات زیست‌دارویی به خصوص رهایش دارو به کار می‌رود [۱۳]. کربوکسی‌متیل‌سلولز زمانی که با نانوذرات اکسید آهن، اکسیدروی، اکسیدمس، کربنات کلسیم ترکیب شود، به شکل هیدروژل درمی‌آید [۱۴].

۲-۳ کیتوسان

کیتوسان پلیمری طبیعی و کاتیونی شامل N-استیل گلوکزآمین است که دارای واحدهای گلوکزآمین بوده و ویژگی‌های ارزشمندی مانند زیست‌تجزیه‌پذیری، زیست‌سازگاری، نیمه‌بلورینگی ناهمگن، وزن مولکولی بالا و غیرسمی دارد که آن را منحصر به فرد می‌کند. کیتوسان با توجه به خواصی که اشاره شد در داروسازی به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود [۱۵]. کربوکسی‌متیل‌کیتوسان (CMCS)، از مشتقات خانواده کیتوسان، زیست‌پلیمر حلال در آبی است که با آب‌دوستی بالایی دارد. کربوکسی‌متیل‌کیتوسان بیشتر از کیتوسان قابلیت حل شدن در آب را دارد و همچنین بسیار زیست‌تخریب‌پذیر و دارای خواص ضدباکتریایی مناسبی است [۱۶]. به عنوان مثال کربوکسی‌متیل‌کیتوسان با یون‌های (Zn, Cu, Ag) ترکیب شده و توانایی زیست‌پلیمری و زیستی‌اش بهبود می‌یابد.

در دهه‌های اخیر، مطالعه در خصوص زیست‌پلیمرها به طور گسترده‌ای برای توسعه و طراحی سامانه‌های دارورسانی جدید با قابلیت کنترل رهایش دارو به دلیل عالی بودن خواصی مانند بارگذاری بالای دارو، غیرسمی بودن، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری انجام شده است [۳-۱].

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری متشکل از زنجیره‌های خطی شبکه‌ای شده آب‌دوستی هستند که با آب متورم می‌شوند [۴]. هیدروژل‌ها شبکه سه‌بعدی از پلیمرهای طبیعی یا سنتز شده هستند که قادر به جذب محتوای قابل توجهی از آب هستند [۵-۶]. هیدروژل‌ها به دلیل دارا بودن خواص عالی مانند نسبت تورم، کاهش تورم، زیست‌سازگاری و تجزیه‌پذیری زیستی، عدم سمیت و حساسیت زیست‌محیطی در کاربردهای رهایش دارو، مهندسی بافت پوشش‌های زخمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۷]. نانوذرات می‌توانند با ماتریس‌های هیدروژلی مخلوط شوند و محصول هیدروژل متورم را برای دارورسانی تولید کنند [۸]. هیدروژل‌ها بعد از بیشینه متورم شدن استحکام مکانیکی خود را از دست داده، کاربردهایشان محدود می‌شود [۹]. سامانه‌های دارورسانی برای رهایش عوامل درمانی به کار می‌روند. حامل‌های مختلفی در طراحی سامانه دارورسانی مؤثر برای رهاسازی درمانی به مکان‌های هدف، از جمله پلیمرهای طبیعی و مصنوعی، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۰]. در این پژوهش، مروری بر کاربرد هیدروژل‌های زیست‌پلیمری نانوکامپوزیتی در سامانه‌های دارورسانی شده است.

۲ هیدروژل‌های زیست‌پلیمری

هیدروژل‌های پلیمری به دو دسته طبیعی و سنتز شده تقسیم‌بندی می‌شوند. پلیمرهای طبیعی شامل سلولز، کیتوسان، آلژینات، ژلاتین، نشاسته، پکتین و صمغ گوار هستند و همچنین پلیمرهای سنتزی شامل پلی‌وینیل‌الکل (PVA)، پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG)، پلی‌آکریلیک‌اسید (PAA) و پلی‌هیدروکسی‌پروپیل متا‌آکریل‌امید (PHPMA) هستند که در شکل ۱، نشان داده شده است [۱۱].

۳ زیست‌پلیمرهای طبیعی

۳-۱ سلولز

سلولز از کربوهیدرات‌های پلیمری است که خواص زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، استحکام مکانیکی عالی، آب‌دوستی، ظرفیت جذب بالا و ارزان بودن را دارد. سلولز

۳-۳ آلژینات

آلژینات پلیمر آبیونی خطی است که از باکتری‌ها و جلبک دریایی قهوه‌ای (Brown Seaweed) به دست می‌آید که از دو نوع α -L-guluronic (G) و β -D-mannuronic (M) اسید به دست می‌آید. آلژینات دارای ویژگی‌های منحصربه‌فردی مانند زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، سمیت کم، آب‌دوستی و قیمت نسبتاً ارزان است. همچنین به راحتی به اشکال مختلف هیدروژل فراوری می‌شود [۱۷]. آلژینات به روش فیزیکی و شیمیایی از طریق اتصال عرضی زنجیره‌های پلیمری با افزودن کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند Ba و Ca تولید می‌شود [۱۸].

۳-۴ نشاسته

نشاسته زیست‌پلیمر طبیعی و تجدیدپذیری است که از گروه‌های عاملی آمیلوپکتین (Amylopectin) و آمیلوز (Amylose) تشکیل شده است. با توجه به تعداد زیاد گروه‌های هیدروکسیل در ساختار نشاسته، این ماده توانایی بسیار زیادی برای تشکیل و طراحی هیدروژل مناسب دارد. هیدروژل زیست‌پلیمر نانوکامپوزیتی حاوی نانوذرات فلزی (Ag , CuO , Fe_3O_4) با توجه به خواص منحصربه‌فردی مانند زیست‌سازگاری، غیرسمی بودن، و خواص مغناطیسی به طور گسترده در تحقیقات رهایش دارو، MRI و زیست‌داروها استفاده می‌شود [۱۸].

۳-۵ ژلاتین

ژلاتین زیست‌پلیمر طبیعی با وزن مولکولی بالا است که از آب‌کافت کلاژن به دست می‌آید. از بین پلیمرهای طبیعی فقط آلژینات و ژلاتین است که با توجه به حفظ رطوبت و زیست‌سازگاری در زایملن طبیعی استفاده می‌شود [۱۹]. با توجه به این نکته که ژلاتین دارای استحکام مکانیکی ضعیف و ماندگاری کم است، کاربری آن محدود می‌شود. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، ترکیب نانوذرات و عوامل اتصال عرضی در هیدروژل‌ها باعث تشکیل شبکه‌های قوی با خواص فیزیکی و شیمیایی بهبود یافته از جمله مکانیکی و حرارتی می‌شود که باعث رهایش بهتر در دارورسانی می‌شود [۲۰].

۴ زیست‌پلیمرهای مصنوعی

۴-۱ پلی‌وینیل‌الکل (PVA)

پلی‌وینیل‌الکل زیست‌پلیمر سنتز شده محلول در آب است که به این دلیل سازگاری زیستی خوب و زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن، تشکیل فیلم و توانایی تشکیل ژل، آماده‌سازی

آسان، پایداری شیمیایی و خواص ارزان قیمت، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۱]. گروه‌های هیدروکسیل بر روی ساختار زنجیره اصلی باعث می‌شود با مواد معدنی و آلی وارد واکنش شود و در بسیاری از واکنش‌های شبکه‌ای فیزیکی و شیمیایی برای تهیه هیدروژل شرکت کند [۲۲]. پلی‌وینیل‌الکل، یکی از شناخته شده‌ترین هیدروژل‌های پلیمری است که به طور گسترده در زمینه‌ی دارویی، غیردارویی، پوشش‌های زخمی و دارورسانی به کار می‌رود [۲۳].

۴-۲ پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG)

پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) پلی‌اتر سنتز شده است که محلول در آب و بسیاری از حلال‌ها مانند استون، اتانول، کلروفرم و تولوئن است. از جمله خواص منحصربه‌فرد این پلیمر سنتز شده، آب‌دوستی عالی، زیست‌سازگاری، غیرسمی بودن و انعطاف‌پذیری است. هیدروژل‌های نانوکامپوزیت زیستی که از هیدروژل‌ها و نانوذرات اکسید فلزی و اکسید غیرفلزی تشکیل شده‌اند که به دلیل تثبیت نانوذرات در شبکه‌های پلیمری می‌تواند باعث بهبود عملکرد هیدروژل‌هایی از نوع پلی‌اتیلن‌گلیکول شود. هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول‌ها در دارورسانی و مهندسی بافت کاربرد فراوانی دارند و حتی در فرایندهای صنعتی مثل لوازم آرایشی و بهداشتی کاربرد دارد [۲۴].

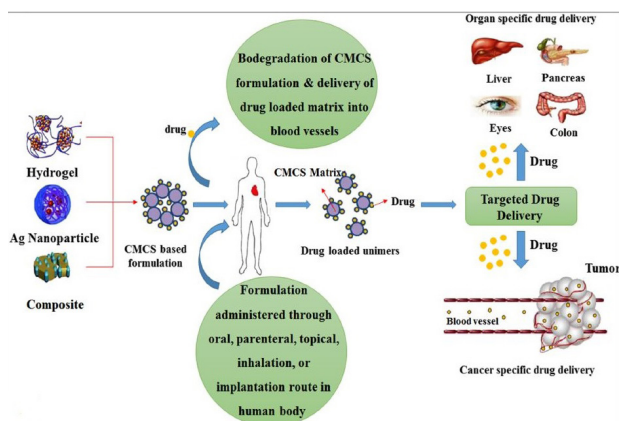
۵ هیدروژل نانوکامپوزیت‌های زیست‌پلیمری حاوی نانوذرات برای رهایش دارو

افزودن نانوذرات به هیدروژل پلیمرهای طبیعی و سنتز شده باعث افزایش خواص فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فرد مکانیکی، گرمایی و مغناطیسی می‌شود. خواص منحصربه‌فرد هیدروژل‌ها به ساختار شبکه‌ای آن‌ها مرتبط می‌شود [۲۵]. در ابتدا پیشنهاد می‌شود آزمون‌های TEM, XRD, SEM, FTIR, TGA گرفته شود و خواص نوری، مکانیکی و تورم هیدروژل‌ها بررسی شود. با توجه به کلوخه‌ای شدن نانوذرات، نانوذرات فلزی به روش درجا (In Situ) تهیه می‌شوند. نانوذرات فلزی مانند طلا و مس برای تهیه ابرجاذب‌های نانوکامپوزیتی (Super Absorbent Nanocomposites) به کار می‌روند [۲۶].

۶ نانوذرات غیر آلی

۶-۱ نانوذرات نقره

نانوذرات نقره با توجه به نسبت سطح به حجمی که دارند، در حالت یونی و فلزی می‌توانند خواص ضد ویروسی، ضد قارچ

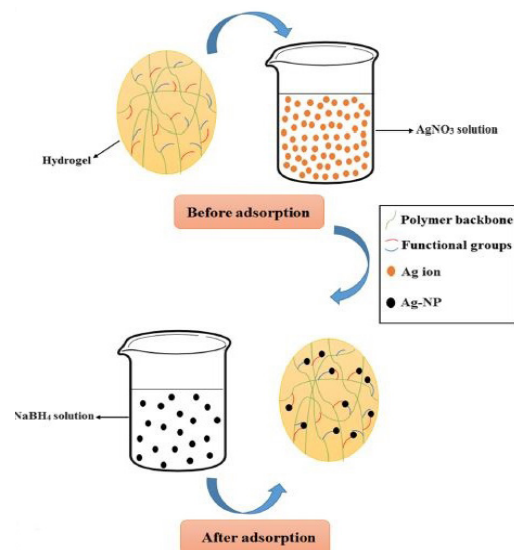


شکل ۳ اثر هیدروژل پلیمری از نوع کربوکسی متیل کیتوسان حاوی نانوذرات نقره و رهایش هدفمند دارو به بافت‌های آسیب‌دیده [۲۸، ۲۹].

رهایش دارو و کپسوله‌کردن انجام شود تا در بافت مناسب بدن رهایش دارویی انجام شود [۲۹]. نانوذرات نقره با توجه به بهبود حلالیت، افزایش رهایش دارو و کاهش سمیت به‌عنوان ابزار قدرتمندی برای درمان به‌کار می‌رود و همچنین باعث ارایه فرمول‌بندی بهتری برای اثر هم‌افزایی در برابر بیماری‌های میکروبی می‌شود (شکل ۳).

۶-۲ نانوذرات طلا

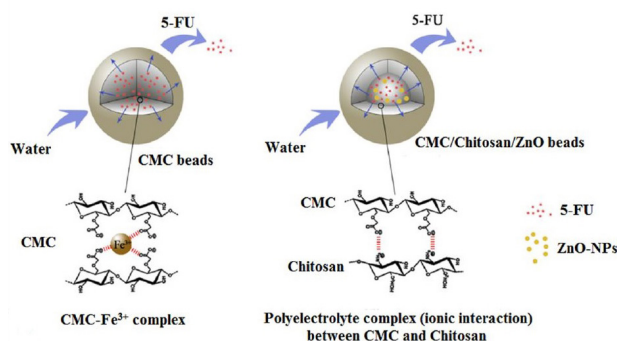
خواص نانوذرات طلا (Au-NPs) به شکل آن‌ها بستگی دارد. نانوذرات طلا در شکل‌های متنوعی همچون کروی، نانومیله‌های استوانه‌ای، مکعبی، نانوقفس توخالی، ده‌وجهی، هشت‌وجهی، شش‌ضلعی، چهارضلعی، سه‌وجهی، و در محدوده اندازه ۱ نانومتر تا ۸ میکرومتر سنتز می‌شوند. این نوع نانوذرات فاقد سمیت سلولی هستند و زمانی که با هیدروژل‌های پلیمری ترکیب می‌شوند، باعث افزایش بهبود خواص ضدباکتریایی، زیست‌سازگاری، پایداری و مساحت سطح ویژه می‌شوند [۳۰]. نانوذرات طلا با هیدروژل‌های پلیمری مثل کیتوسان و پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG)، ترکیب می‌شود و برای رهایش داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین (DOX) استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال ژیانگ و همکاران و همچنین ژانگ و همکاران در پژوهشی [۳۱]، نشان دادند حضور نانوذرات طلا در هیدروژل‌های پلیمری کیتوسان و پلی‌اتیلن‌گلیکول باعث بهبود رهایش دارو می‌شود. نانوذرات طلا و دارو در داخل هیدروژل بارگذاری می‌شود و به داخل تومور تزریق می‌شود. با استفاده از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هیدروژل پلیمری حاوی نانوذرات نقره که حساس به امواج رادیویی هستند، باعث بهبود تومور سرطانی می‌شود (شکل ۴).



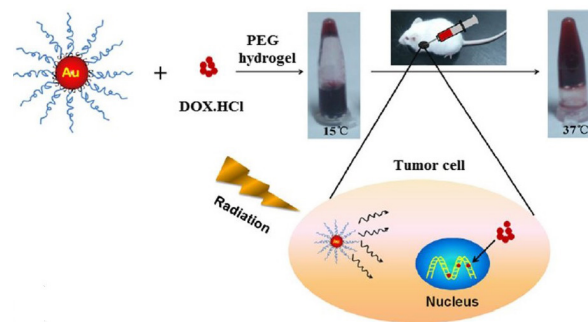
شکل ۲ اثر نانوذرات نقره بر هیدروژل پلیمری و بررسی رهایش دارو بر بدن انسان [۲۸].

و ضدباکتری داشته باشند. این فعالیت ضدباکتریایی به ابعاد، ساختار، غلظت، اندازه، دما، قدرت یونی، پوشش و زمان انحلال نانوذرات نقره بستگی دارد. امروزه به‌منظور افزایش پایداری نانوذرات نقره، عوامل تثبیت‌کننده پلیمری مختلف حاوی زیست‌پلیمرهای طبیعی و سنتز شده، هیدروژل‌ها و دندیرمها به‌طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۷]. با قرار گرفتن هیدروژل پلیمری در محلول نیترات نقره (AgNO_3) و انتقال به محلول بورهیدرات سدیم (NaBH_4) به‌عنوان عامل کاهش‌دهنده (Reducing Agent) برای کاهش درجای یون نقره برای محلول نیترات نقره به‌کار می‌رود (شکل ۲). نانوذرات نقره با توجه به خواص زیستی، غیرسمیت سلولی، زیست‌سازگاری و ضدباکتری بودن در کاربردهای دارویی، پوشش‌های زخمی و داربست‌ها به‌کار می‌رود. غلامی و همکاران بر روی هیدروژل‌های کیتوسان و کربوکسی‌متیل‌کیتوسان حاوی نانوذرات نقره برای کنترل رهایش داروهای ناپروکسن و ایبوپروفن کار کردند. نتایج نشان داد که استفاده از این سامانه منجر به ایجاد مسیر طولانی‌تری برای مهاجرت دارو می‌شود و در نتیجه زمان رهایش دارو طولانی‌تر می‌شود [۲۸].

پیشرفت‌های اخیر در رهایش دارو هدفمند مبتنی بر کربوکسی‌متیل‌کیتوسان مطالعه شد. نتایج نشان داد که کربوکسی‌متیل‌کیتوسان به‌دلیل گروه‌های عاملی فعالی که دارند، می‌تواند باعث بهبود رهایش دارو شوند. به‌طورکلی نانوذرات نقره در درمان بیماری‌ها به‌تنهایی نمی‌تواند باعث بهبود بیماری شود و برای کاهش حلالیت این نوع نانوذرات باید کنترل



شکل ۵ هیدروژل نانوکامپوزیت کیتوسان/ سلولز/ نانوذرات اکسیدروی حاوی داروی ضدسرطان [۳۵].



شکل ۴ پرتو-شیمی درمانی و هیدروژل پلیمری حاوی نانوذرات نقره حساس به امواج رادیویی [۳۳-۳۱].

۳-۶ نانوذرات اکسیدروی

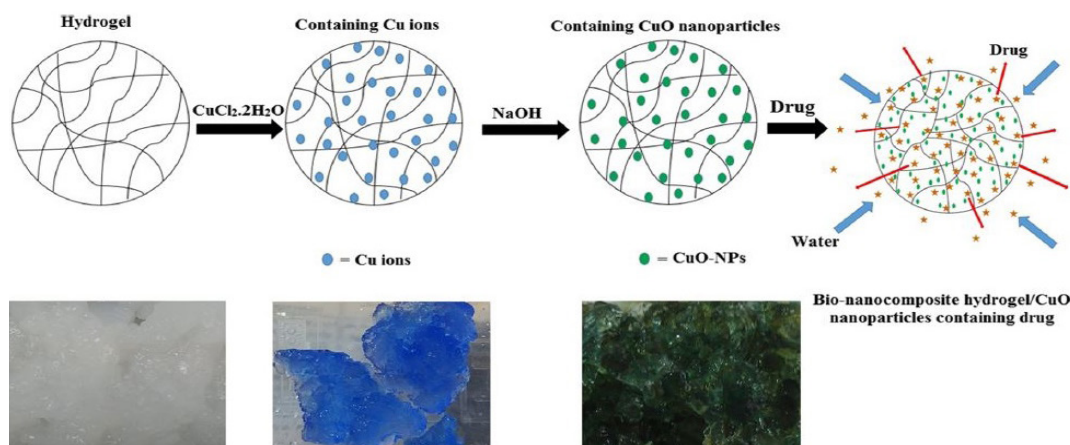
اکسیدروی (ZnO) ماده نیمه‌رسانای طبیعی از نوع n است. دلایل اصلی برتری نانوذرات اکسیدروی نسبت به دیگر نانوذرات اکسیدفلزی به دلیل پایداری شیمیایی بالا، سنتز مقرون‌به‌صرفه، تولید کم‌هزینه، زیست ایمن، خاصیت ضدباکتریایی، فوتوکاتالیزوری و خواص غیرسمی آن است. نانوذرات اکسیدروی به خاطر اندازه کوچک و نسبت زیاد سطح به حجم دارای خواص بسیار عالی ضدباکتریایی است [۳۴]. نانوحامل‌های دارویی بر پایه هیدروژل‌های پلیمری مانند سلولز، کیتوسان، ژلاتین و آلژینات در مقایسه با هیدروژل‌های پلیمری فاقد نانوذرات، رهایش دارویی بهتری دارند. اثر نانوذرات اکسیدروی بر داروی ضدسرطان ۵ فلورواوراسیل (5-fluorouracil) یا (5-FU) بررسی شد [۳۵]. نتایج نشان داد که هیدروژل نانوکامپوزیت کیتوسان/ سلولز/ نانوذرات اکسیدروی حاوی داروی ضدسرطان یادشده، در مدت ۲ ساعت در pH مقدار ۱/۲ آزاد شد. هیدروژل‌ها پس از ورود به محیط مایع شروع به متورم شدن می‌کنند و در pH مقدار ۱/۲، گروه‌های آمین خارجی کیتوسان به تدریج یونیزه می‌شوند و نانوذرات مسیری برای نفوذ آب به داخل هسته ایجاد می‌کند. در بافر فسفات (pH ۶/۸)، سرعت آزادسازی تجمع دارو و پروتون‌دهی افزایش می‌یابد که این افزایش منجر به ورود مولکول‌های آب به داخل ماتریس می‌شود و در نتیجه نفوذ به روده را آسان می‌کند و به خصوص به این دلیل که این دارو اسیدی است و یونش در شرایط بازی، محلولیت را افزایش می‌دهد. هنگامی که pH از اسیدی به خنثی تغییر کرد (pH ۷/۴)، نرخ رهاسازی همچنان افزایش می‌یابد زیرا تشکیل کربوکسیل خنثی شده در لایه سلولز باعث آب‌دوست‌تر شدن سامانه می‌شود و سامانه به شدت تغییر می‌کند (شکل ۵) [۳۵].

۴-۶ نانوذرات اکسیدمس

نانوذرات اکسیدمس (CuO) نیمه‌هادی مهمی از نوع p است. خواص قابل‌توجهی مانند ضدباکتری بودن، استحکام مکانیکی بالا، سنتز آسان، کم‌هزینه بودن، مقاومت در برابر درجه حرارت بالا و همچنین آزاد شدن آسان در بدن انسان را دارد. نانوذرات اکسیدمس ارزان‌تر از نانوذرات نقره هستند و زمانی که با هیدروژل‌های زیست‌پلیمری ترکیب شوند، نانوکامپوزیت ضدباکتری تهیه می‌شود و باعث بهبود خواص شیمیایی و فیزیکی منحصربه‌فردی مانند خواص حرارتی، مکانیکی و نوری می‌شود. پژوهش‌های زیادی بر تولید زیست‌هیدروژل نانوکامپوزیتی حاوی کیتوسان، سلولز و کربوکسی‌متیل سلولز انجام شده است و عوامل اتصال‌دهنده عرضی برای بهبود شبکه‌ای شدن مثل ایپیکلروهیدرین (ECH) و سدیم‌تری‌پلی‌فسفات (STPP) اضافه شد [۳۴]. اندازه نانوذرات اکسیدمس بین ۱۰ تا ۷۵ نانومتر است که با افزایش غلظت این نوع نانوذرات، خواص ضدباکتری در مقابل باکتری‌های گرم و سرد از خود نشان می‌دهد. هیدروژل‌های زیست‌نانوکامپوزیتی به دلیل انتشار آسان دارو در هیدروژل‌ها و برهم‌کنش آسان با دارو، برای دارورسانی مناسب هستند. سازوکار رهایش هیدروژل‌های زیست‌نانوکامپوزیتی حاوی نانوذرات اکسیدمس در شکل ۶ نشان داده شده است [۳۵].

۵-۶ نانوذرات اکسید آهن

نانوذرات اکسید آهن یکی از مواد ضدباکتری مورد مطالعه است که به دلیل دارا بودن ویژگی‌های فیزیکی مناسب از جمله زیست‌سازگاری، سمیت محدود، سهولت جداسازی و هزینه پایین تولید بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار دارد. برخی از محققان، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی زیستی را با استفاده از



شکل ۶ سازوکار ره‌ایش هیدروژل‌های زیست‌نانوکامپوزیتی حاوی نانوذرات اکسیدمس [۳۶].

داخل بدن بیمار دارو بدهد [۳۸]. دندریمرها را می‌توان به‌عنوان ساختارهای درشت‌مولکولی با مزایای متعدد تعریف کرد که با توجه به ماهیت شیمیایی دارویی که باید منتقل شود، ممکن است دچار تغییراتی شوند. دلیل این‌که دندریمرها در دارورسانی بسیار مورد توجه هستند، این است که دارای ویژگی‌هایی از جمله اندازه یکنواخت، حلالیت در آب، عملکرد سطحی قابل تغییر، درجه انشعاب بالا و خواص چندظرفیتی است و همچنین دارای وزن مولکولی کاملاً مشخص و حفره‌های داخلی در دسترس است. علاوه بر این، سطح بالای کنترل بر معماری دندریتیک، آن‌ها را به‌عنوان حامل‌های ایده‌آل متمایز می‌کند [۳۹].

ساختار دندریمرهای معمولی شامل سه جزء اصلی است. الف: هسته مرکزی با یک اتم یا مولکول منفرد که حداقل دو عملکرد شیمیایی مشابه دارند، ب: لایه‌های داخلی تشکیل شده با واحدهای انشعاب تکراری و ج: گروه‌های عاملی انتهایی موجود در سطح بیرونی که ویژگی‌های اصلی دندریمر را

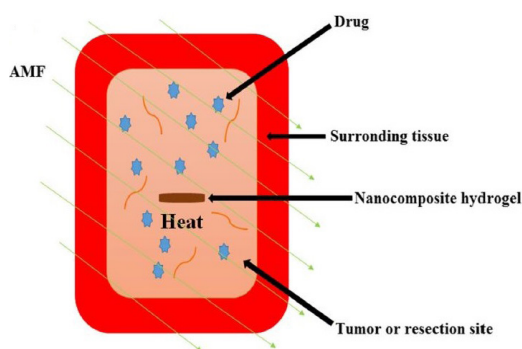
پلیمرهای زیستی مانند آلژینات، کیتوسان، کربوکسی‌متیل سلولز، نشاسته، پلی‌اتیلن‌گلیکول و پلی‌وینیل‌الکل با هدف آزادسازی کنترل شده داروهایی مانند دکزامتازون (Dexamethasone)، ۵-فلوراوراسیل (5-fluorouracil)، متوترکسات (Methotrexate)، پاکلی‌تاکسل (Paclitaxel)، کورکومین (Curcumin)، لوتونین (Luotonin A) مورد مطالعه قرار داده‌اند [۳۶]. ره‌اسازی دارو توسط نانوذرات اکسید آهن به‌عنوان روش‌های جدیدی برای درمان سرطان یا بهبود تومور است. روش‌های مختلفی برای درمان تومورها استفاده می‌شود، به‌عنوان مثال کپسوله‌کردن مولکول‌های دارو با نانوذرات اکسید آهن، جلوگیری از رشد تومور با پادتن‌ها و هایپرترمی (Hyperthermia) از روش‌های بهبود سرطان هستند [۳۷].

میناچ و همکاران در پژوهشی به مطالعه هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول، دی‌متیل‌آکریلات و پلی‌اتیلن‌گلیکول، متیل‌اترمتا‌آکریلات در حضور نانوذرات اکسید آهن برای ره‌ایش داروی ضدسرطان پاکلی‌تاکسل (Paclitaxel)، پرداختند. نتایج نشان داد که هایپرترمی با استفاده از میدان مغناطیسی ایجاد شده باعث آزادسازی پاکلی‌تاکسل شده است و باعث هم‌افزایی در خطوط سلول‌های متفاوت سرطانی شده است (شکل ۷).

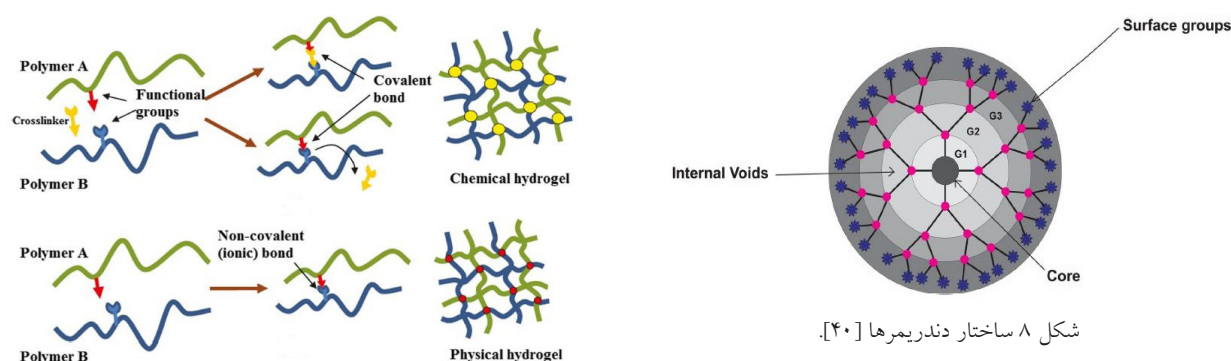
۷ نانوذرات آلی

۷-۱ دندریمرها

در سال‌های اخیر، دندریمرها به‌عنوان دسته جدیدی از مواد پلیمری به‌دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود مخصوصاً به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این فرایند دندریمرها می‌توانند مستقیماً به قسمت آسیب‌دیده



شکل ۷ هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول، دی‌متیل‌آکریلات و پلی‌اتیلن‌گلیکول، متیل‌اترمتا‌آکریلات در حضور نانوذرات اکسید آهن برای ره‌ایش داروی ضدسرطان پاکلی‌تاکسل [۳۷].



شکل ۸ ساختار دندریمرها [۴۰].

شکل ۹ ساختار شبکه‌ای فیزیکی و شیمیایی هیدروژل‌ها [۴۱].

حامل‌های دیگر مزایایی دارند [۴۲].

۷-۳ لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها سامانه‌های کیسه‌ای هستند که در آن‌ها مجموعه‌ای از غشای دو لایه لیپیدی، بخش‌های مجزای حاوی آب را احاطه می‌کنند. به دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری عالی این مواد، کاربردهای فراوانی در سامانه‌های رهایش داروهای آب‌گریز و آب‌دوست دارند. معمولاً داروهای آب‌گریز در منطقه دو لایه‌ای قرار می‌گیرند و داروهای آب‌دوست معمولاً درون بخش‌های آبی لیپوزوم‌ها قرار می‌گیرند. همچنین به‌طور کلی بعضی مقالات خواص رئولوژیکی و تخریب هیدروژل‌های نانوکامپوزیت‌های زیست‌پلیمری را بررسی کرده‌اند [۴۳].

۸ نتیجه‌گیری

هیدروژل‌های زیست‌پلیمری نانوکامپوزیتی، حاوی نانوذرات آلی و معدنی به دلیل ویژگی‌های ایده‌آل خود در زمینه‌های گوناگون از جمله مواد، شیمی و زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند و همچنین به دلیل داشتن خواص زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و خواص درمانی مناسب می‌تواند راه‌حلی جایگزین و قابل قبول برای درمان‌های سنتی آنتی‌بیوتیکی باشد. هیدروژل‌های زیست‌پلیمری نانوکامپوزیتی تنوع گسترده‌ای از خواص دارد که یکی از خواص مهم آن رهایش دارو در طولانی مدت است که دقیقاً همان چیزی است که در حال حاضر برای طراحی زیست‌مواد ضدباکتری نیاز است. محققان در حوزه رهایش دارو در سال‌های اخیر به پیشرفت‌های قابل‌توجهی دست یافته‌اند. با پیشرفت سریع علوم نانوپزشکی، درک بهتری از دانش بیماری‌های عفونی و سرطانی برای بهبود این مریضی‌ها به دست آمده است. تلاش‌های عمده‌ای به توسعه راهبردهای بر پایه نانوذرات با هدف اصلی افزایش اثربخشی درمانی و به حداقل رساندن امراض اختصاص یافته است.

۷-۲ میسل‌ها

میسل‌های پلیمری حاصل از کopolymerهای آمفی‌فیلیک، به دلیل پایداری مطلوب، غلظت بحرانی میسل و توانایی گسترده بارگذاری دارو، یکی از گسترده‌ترین حامل‌های دارو است. میسل‌ها برای داروهایی که حلالیت ضعیفی در آب دارند، بسیار مناسب هستند.

یکی دیگر از عوامل مهم برای عملکرد هیدروژل‌ها، ماهیت برهم‌کنش متقابل (شیمیایی یا فیزیکی) است، زیرا در بسیاری از ویژگی‌های شبکه‌ای مانند تورم، مدول کشسانی و خواص انتقال تأثیر می‌گذارد. شکل ۹، ساختار شبکه‌ای فیزیکی و شیمیایی هیدروژل‌ها را نشان می‌دهد [۴۱].

میسل‌های پلیمری می‌توانند ساختار هسته-پوسته منحصر به فردی ارائه دهند که در آن داروهای نامحلول در آب گنجانده شوند و در نتیجه حلالیت داروهای آب‌گریز را افزایش دهند. علاوه بر این، چنین سامانه‌های میسلی به دلیل حلالیت خوب در آب، پایداری ساختاری عالی و توانایی قوی در طولانی کردن زمان ماندگاری دارو نسبت به بسیاری از

مراجع

1. Tang J.D., Mura C., Lampe K.J., Stimuli-Responsive, Pentapeptide, Nanofiber Hydrogel for Tissue Engineering, *Journal of the American Chemical Society*, 141, 4886-99, **2019**.
2. Khorasani MT., Joorabloo A., Adeli H., Mansoori-Moghaddam Z, Moghaddam A., Design and Optimization of Process Parameters of Polyvinyl (alcohol)/ Chitosan/Nano Zinc Oxide Hydrogels as Wound Healing Materials, *Carbohydrate Polymers*, 207, 542-554, **2019**.
3. Ali A., Ahmed S., A Review on Chitosan and its Nanocomposites in Drug Delivery, *International Journal of Biology Macromolecule*, 109, 273-286, **2018**.
4. Haraguchi K., Nanocomposite Hydrogels, *Current Opinion Solid State Material Science*, 11, 47-54, **2017**.
5. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6, 2364, 2371, **2010**.
6. Gooneh-Farahani S., Naimi-Jamal MR., Naghib SM., Stimuli-responsive Grapheme Incorporated Multifunctional Chitosan for Drug Delivery Applications: A Review, *Expert Opinion Drug Delivery*, 16, 79-99, **2019**.
7. Kaur R., Kaur S., Roles of Polymers in Drug Delivery, *Journal of Drug Delivery*, 4, 32, **2014**.
8. LaftahWA., Hashim S., Ibrahim AN., Polymer Hydrogels: A Review, *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 50, 1475-1486, **2011**.
9. Zhao F., Yao D., Guo R., Deng L., Dong A., Zhang J., Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for Biomedical and Pharmaceutical Applications, *Nanomaterial*, 5, 2054-2130, **2015**.
10. Sannino A., Demitri C., Madaghie M., Biodegradable Cellulose Based Hydrogels: Design and Applications. *Material*, 2, 353-373, **2019**.
11. Ma J., Li X., Bao Y., Advances in Cellulose-based Superabsorbent Hydrogels, *RSC Advances*, 5, 59745- 59757, **2015**.
12. Gholamali I., Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels for Biomedical Applications: A Review, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 1-24, **2019**.
13. HeM., Zhao Y., Duan J., Wang Z., ChenY., Zhang L., Fast Contact of Solid-Liquid Interface Created High Strength Multi-layered Cellulose Hydrogels with Controllable Size, *ACS Applied Material Interfaces*, 6, 1872-8, **2014**.
14. Qiu X., Hu S., Smart., Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, *Properties and Applications. Material*, 6, 738- 81, **2013**.
15. Barkhordari S., Yadollahi M., Carboxymethyl Cellulose Capsulated Layered Double Hydroxides/Drug Nanohybrids for Cephalexin Oral Delivery, *Applied Clay Science*, 121, 77-85, **2016**.
16. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 74, 136-141, **2015**.
17. Yadollahi M., Namazi H., Aghazadeh M., Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/Ag Nanocomposite Hydrogels Crosslinked with Layered Double Hydroxides, *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 269-277, **2015**.
18. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/CuO Bio-Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 73, 109-114, **2014**.
19. Gholamali I., Facile Preparation of Carboxymethyl Cellulose/Cu Bio-Nanocomposite Hydrogels for Controlled Release of Ibuprofen, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 6, 115-124, **2020**.
20. Foroutan R., Ahmadvardarab M., Ramavandi B., Mohammadi R., Studying the Physicochemical Characteristics and Metals Adsorptive Behavior of CMC-g-HAp/Fe₃O₄ Nanobiocomposite., *The Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6, 6049-6058, **2018**.
21. Shen J., Song Z., Qian X., Yang F., Carboxymethyl Cellulose, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 511, 201-211, **2019**.
22. Che Nan NF., Zainuddin N., Ahmad M., Preparation and Swelling Study of CMC Hydrogel as Potential Superabsorbent, *Journal of Science & Technology*, 27, 489-498, **2019**.
23. Behzadi Nia S., Pooresmaeil M., Namazi H., Carboxymethyl Cellulose/ Layered Double Hydroxides Bio-Nanocomposite Hydrogel: A Controlled Amoxicillin Nanocarrier for Colonic Bacterial Infections Treatment, *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 1401-1409, **2020**.
24. Youssef AM., El-Sayed SM., Bionanocomposites Materials for Food Packaging Applications: Concepts and Future Outlook, *Carbohydrate Polymers*, 193, 19-27, **2018**.
25. Rakhshaei R., Namazi H. A., Potential Bioactive Wound Dressing Based on Carboxymethyl Cellulose/ ZnO Impregnated MCM-41 Nanocomposite Hydrogel, *Materials Science and Engineering: C*, 73, 456-464, **2017**.

26. Javanbakht S., Shaabani A., Carboxymethyl Cellulose-based Oral Delivery Systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 9–21, **2019**.
27. Farhoudian S., Yadollahi M., Namazi H., Facile Synthesis of Antibacterial Chitosan/CuO Bio-Nanocomposite Hydrogel Beads, *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 837–843, **2016**.
28. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari RP., The Implications of Recent Advances in Carboxymethyl Chitosan Based Targeted Drug Delivery and Tissue Engineering Applications, *Journal of Control Release*, 186, 54–87, **2014**.
29. Yamada M., Foote M., Prow TW., Therapeutic Gold, Silver, and Platinum Nanoparticles, *Wires Nanomed Nanobiotechnology*, 428, 445–447, **2015**.
30. Khorasani MT., Joorabloo A., Moghaddam A., Shamsi H., Mansoori MZ., Incorporation of ZnO Nanoparticles into Heparinized Polyvinyl Alcohol/Chitosan Hydrogels for Wound Dressing Application, *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 1203–1215, **2018**.
31. Chen R., Chen Q., Huo D., Ding Y., Hu Y., Jiang X., In situ Formation of Chitosan-gold Hybrid Hydrogel and Its Application For Drug Delivery, *Colloid Surface B: Biointerfac*, 132, 1377–1397, **2012**.
32. Li T., Zhang M., Wang J., Wang T., Yao Y., Zhang X., Thermosensitive Hydrogel Co-loaded with Gold Nanoparticles and Doxorubicin for Effective Chemoradiotherapy, *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18, 146–55, **2016**.
33. Zhang Z., He Z., Liang R., Ma Y., Huang W., Jiang R., Fabrication of a Micellar Supramolecular Hydrogel for Ocular Drug Delivery, *Biomacromolecules*, 17, 798–807, **2016**.
34. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6, 2364–2371, **2010**.
35. Sun X., Liu C., Omer AM., Lu W., Zhang S., Jiang X., pH Sensitive ZnO/Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Bionanocomposite Beads for Colon-specific Release of 5-fluorouracil, *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 468–479, **2019**.
36. Gholamali I., Hosseini SN., Alipour E., Yadollahi M., Preparation and Characterization of Oxidized Starch/CuO Nanocomposite Hydrogels Applicable in a Drug Delivery System, *Starch/Stärke*, 71, 1800118, **2019**.
37. Karami M. H., Kalae M. R., Investigation of Curing Kinetics Modeling of Epoxy Nanocomposites in the Presence of Nano Graphene Oxide: A Review Study, *Iranian Chemical Engineering Journal*, 21, 71–83, **2022**.
38. Karami M. H., Kalae M. R., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Effect of Nano Diamond on Thermal Behavior and Thermal Stability of Epoxy Resin, *Nano World*, 18, 11–19, **2022**.
39. Lombardo D., Kiselev MA., Caccamo MT., Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine, *International Journal of Nanomedicine*, 1–29, **2019**.
40. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles for Using in Wound Healings: A Review Study, *Basparesh*, In Press, **2023**.
41. Qiu X., Hu S., Smart materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties, and Applications, *Materials*, 6, 738–781, **2013**.
42. Karami M.H., Kalae M.R., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Thermal Degradation Kinetics of Epoxy Resin Modified with Elastomeric Nanoparticles, *Advanced Composite and Hybrid Materials*, 5, 390–401, **2022**.
43. Karami M.H., Kalae M.R., Mazinani S., Shakiba M., Shafiei N. S., Abdouss M., Beig Mohammadi A., Zhao W., Koosham M., Song Z., Li T., Curing Kinetics Modeling of Epoxy Modified by Fully Vulcanized Elastomer Nanoparticles Using Rheometry Method, *Molecules*, 27, 2870, **2022**.

