

واژه‌های کلیدی:

نانوژل
سامانه دارورسانی
پیش ماده پلیمری
آب دوست

نانوژل‌های پلیمری: روش‌های سنتز و کاربردهای دارورسانی

خدیجه دیده‌بان*^۱، سیده زهرا مخزن موسوی^۱

^۱ تهران، دانشگاه پیام نور، گروه شیمی

چکیده ...

امروزه نانوفناوری در زمینه‌های مختلف از جمله دارورسانی کاربرد دارد. نانوژل‌ها ذرات پلیمری شبکه‌ای شده در مقیاس نانو (معمولاً کمتر از ۱۰۰ nm) هستند. این نانومواد در زیست پزشکی، زیست فناوری و زیست مهندسی به عنوان حامل‌های زیست سازگار برای حسگری و تشخیص بیماری‌ها، کاربرد یافته‌اند؛ اما بیشترین تأثیر را در زمینه دارورسانی داشته‌اند. این مواد بسیار ریز، به‌ویژه در دارورسانی به دلیل ظرفیت بارگذاری و پایداری زیاد، رشد چشمگیری داشته‌اند. نانوژل‌ها دارای ساختار سه‌بعدی بوده، از پلیمرهایی با زنجیرهای آب دوست یا آب گریز و شبکه‌ای شده به‌طور فیزیکی یا شیمیایی تشکیل می‌شوند. آن‌ها با جذب مقادیر زیادی آب بدون آن‌که حل شوند، ساختار کامل خود را حفظ کرده، متورم می‌شوند. نانوژل‌ها در مقایسه با سایر سامانه‌های دارورسانی مواد زیست فعال، مزایای منحصر به فردی دارند. آن‌ها قابلیت هدف گیری موضع و رهایش کنترل شده مواد زیست فعال را با کاهش عوارض جانبی دارند. نانوژل‌ها با دو روش تهیه از پیش ماده‌های پلیمری و ساخت شبکه‌های نانوژل از راه پلیمر شدن ناهمگن مونومرها تهیه می‌شوند. اخیراً رویکردهای سنتزی به رادیولیز پالسی محلول‌های آبی پلیمر نیمه رقیق معطوف شده است. برخی پژوهشگران شبکه‌ای شدن را به کمک فرایندهای فنتون شیمیایی (Chemical Fenton) و فنتون نوری (Photo-Fenton) انجام داده‌اند. در این مقاله، روش‌های سنتز نانوژل‌ها و کاربرد آن‌ها به عنوان سامانه‌های دارورسانی با مثال‌هایی از سامانه‌های دارویی مرور می‌شود.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

kh_didehban@yahoo.com

۱ مقدمه

با در نظر گرفتن نیاز مبرم به بهبود روش های تشخیص و درمان، اکنون نانو فناوری در زمینه های بسیاری چون سامانه های رسانش داروهای نوین، فنون تصویربرداری، داربست سازی و جایگزینی استخوان، وسایل پزشکی، درمان سرطان، کنترل اشتها، آزمون های تشخیصی، هورمون درمانی و غیره برای درمان انواع بیماری های ویژه کاربرد دارد. نانو سامانه ها برخلاف سامانه های دارورسانی توده می توانند برای رهایش دارو وارد سلول شوند. افزون بر این از آنجا که نانومواد می توانند در بدن پس از تزریق به چرخش درآیند، قابلیت این را دارند که بیماری را در موضع آن هدف بگیرند.

این جنبه از نانومواد به ویژه در درمان سرطان مفید است که در آن اندازه سامانه رهایش، کلید هدف گیری سلول های سرطانی از طریق افزایش نفوذ پذیری و بازداری است [۱]. سلول های بیمار نیز می توانند با اتصال لیگاندها یا پادتن ها به سطح سامانه دارورسانی مورد هدف قرار گیرند. در این میان، نانو هیدروژل ها یا ذرات نانوژل به عنوان مواد پایه پلیمری چند عاملی با قابلیت بسیار در تنظیم خواص، کاربردهای بسیاری در نانو پزشکی، مواد دارویی و زیست فناوری یافته اند [۲،۳]. نانوژل ها ذرات پلیمری شبکه ای شده در مقیاس نانو (معمولا کمتر از ۱۰۰ nm) هستند. هنگامی که نانوژل ها از زنجیرهای پلیمری آب دوست تشکیل شده باشند، می توان آن ها را مشابه با هیدروژل ها در نظر گرفت [۴،۵]. از آغاز ظهور این خانواده از مواد نانومقیاس، استفاده از آن ها به عنوان حامل های زیست سازگار در بسیاری از کاربردهای زیست پزشکی و زیست فناوری توسعه یافته است [۶،۷]. همچنین، نانوژل ها در زمینه های مختلف نظیر حسگری، تشخیص و زیست مهندسی نیز کاربرد یافته اند، اما بیشترین تأثیر را در زمینه دارورسانی داشته اند [۳]. نانوژل ها و سایر سامانه های دارورسانی در مقیاس نانو دارای مزایای متعددی نسبت به سامانه های میکرو هستند. این مواد بسیار ریز، به ویژه در دارورسانی به دلیل ظرفیت بارگذاری و پایداری زیاد آن ها رشد چشمگیری داشته اند [۸-۱۰]. همچنین، نانوژل ها قابلیت زیادی در استفاده به عنوان حسگرهای pH و دما دارند [۱۱]. آن ها در ردیاب های تصویری درون تنی [۱۲]، تصفیه آب [۱۳] و کاتالیزورها [۱۴] به عنوان غشاهای هوشمند برای ساخت پوشش ها و بلورهای فوتونی فعال

و تولید داربست های زیست فعال در پزشکی ترمیمی [۱۵] نیز کاربرد یافته اند.

نانوژل ها دارای ساختار سه بعدی بوده، از پلیمرهایی با زنجیرهای آب دوست یا آب گریز و شبکه ای شده به طور فیزیکی یا شیمیایی تشکیل می شوند. آن ها با جذب مقادیر زیادی آب بدون آنکه حل شوند، ساختار کامل خود را حفظ کرده، متورم می شوند. مقدار زیاد آب با خواص انتقال سیال مانند مولکول های زیست فعالی ارتباط می یابد که به طور درخور توجهی از اندازه منافذ ژل کوچکترند. نانوژل ها می توانند از پلیمرهای طبیعی و سنتزی یا ترکیبی از هر دو، تشکیل شوند. این پلیمرها به طور شیمیایی (پیوندهای کووالانسی) یا فیزیکی (بدون پیوندهای کووالانسی) و از طریق پیوندهای هیدروژنی، الکترواستاتیک و برهم کنش های آب گریز، شبکه ای می شوند.

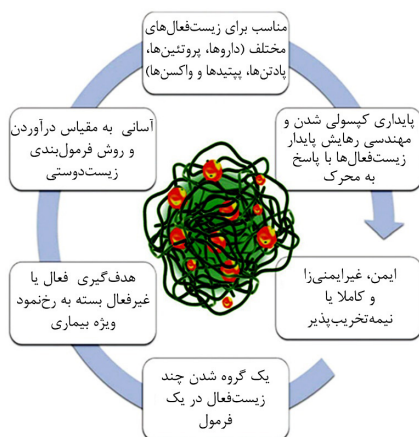
ظرفیت زیاد جذب آب به وجود گروه های عاملی آب دوست مانند -OH، -CONH-، -CONH₂ و -SO₃H- در امتداد زنجیرهای درشت مولکول در ساختار پلیمر برمی گردد. برخی پژوهشگران نانوژل را به صورت زنجیرهای پلیمری شبکه ای شده با اندازه حداکثر ۱۰۰ nm تعریف می کنند. Chacko چاکو و همکاران [۱] در این مقاله، نانوژل به صورت زیر تهیه شده بود: ۱- شبکه پلیمری آب دوست که از شبکه ای شدن شیمیایی پلی (اتیلن گلیکول) حاصل شده است.

۲- پلی (اتیلن ایمین) برای رهایش داروی بیپوشی اولیگونوکلوئوتیدها. Akiyoshi طی مطالعه پلیمرهای دوگانه دوست خودسازمان یافته، اولین نانوژل های شبکه ای شده فیزیکی را با استفاده از خودگردایش پلی ساکاریدهای حاوی کلسترول در آب، به عنوان نانوحامل برای سامانه دارورسانی تهیه کرد [۱۶]. فرمول بندی های بر پایه نانوژل تأیید می کنند که نانوژل ها داربست های مفیدی در زیست پزشکی هستند که شامل زیست حسگرها، ماهیچه های مصنوعی، زیست مواد، جداسازی زیست شیمیایی، سامانه های کاشت سلول، زیست کاتالیزور، فوتونیک ها، زیست شبیه سازها، دارورسانی، درمان سرطان و سایر موارد هستند. بی شک، سرطان یکی از کاربردهای پرچالش و پر مطالعه برای نانوژل های هیبریدی است. اگر چه مدت طولانی است که نانوژل ها در ارتباط با روش های سنتز نه تنها برای سامانه های دارورسانی بلکه برای سایر سامانه ها مانند

از نانوزل‌ها منجر شده است [۱]. همچنین، آن‌ها به گونه‌ای طراحی می‌شوند که دارای ساختار هسته-پوسته-کرونا با حداقل یک لایه شبکه‌ای شده برای یکپارچگی ساختاری باشند.

نانوزل‌ها با توجه به اینکه اغلب ماهیت آب‌دوست دارند، بسیار زیست‌سازگارند. آن‌ها دارای ظرفیت زیادی برای مولکول‌های مهمان از نانوذرات غیرآلی تا داروها، زیست‌درشت مولکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها و DNA با تنظیم مناسب ساختار، اما بدون اثرگذاری بر عملکرد ژل مانند آن‌ها هستند. نانوزل‌ها ظرفیت کپسولی کردن بیش از یک ماده زیست‌فعال با خواص فیزیکی متفاوت را دارند. این قابلیت برای بسیاری از نانوذرات مانند میسل‌ها، لیپوزوم‌ها، درخت‌واره‌ها یا نانوذرات لیپید جامد، معمول نیست [۱۶]. شبکه نانوزل از تخریب و حذف درون‌تنی مولکول‌های زیستی کپسولی شده محافظت کرده، آن‌ها را به طور فعال طی فرایند رهایش توزیع می‌کند تا پاسخ کنترل شده و انگیزشی در موضع هدف، حاصل شود. این کار به علت خواص مشخصه هیدروژل‌ها نظیر تورم، رفتار پاسخگو به عامل تحریک و انعطاف‌پذیری آن‌هاست. نانوزل‌ها خصوصیات و مزایای هیدروژل‌ها و ویژگی‌های فرمول‌بندی‌های نانومقیاس را پوشش می‌دهند. برخی از ویژگی‌های مشخصه این مواد در شکل ۱ آمده است [۱۷].

نانوزل‌ها در مقایسه با سایر سامانه‌های دارورسانی، مزایای منحصر به فردی دارند. آن‌ها دارای قابلیت هدف‌گیری موضع و رهایش کنترل شده مواد زیست‌فعال را با کاهش عوارض جانبی دارند.



شکل ۱ مزایای فرمول‌بندی‌های نانوزل‌ها [۱۷].

نقاط کوانتومی، عوامل کنتراست MRI و سایر عوامل تشخیصی به کار گرفته شده‌اند. تنوع سامانه‌های پلیمری و آسانی طراحی مشخصه‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها سبب بروز مزایای مختلفی برای فرمول‌بندی نانوزل‌ها شده است. نانوزل‌ها به عنوان سامانه دارورسانی می‌توانند برای ترکیبات چندگانه داروها برای سرطان‌های مختلف و سایر اختلالات ایمنی استفاده شوند [۱،۴].

سامانه نانوزل برای دربرگیری مواد زیست‌فعال با خواص عملکردی و شیمیایی متفاوت مانند واکسن‌ها، رهایش سیتوکین، واکسن‌های دماغی، نوکلئیک اسید، ایجاد درمان جدید سرطان و بیماری‌های خودایمنی در کاربردهای آینده طراحی می‌شوند. نانوزل‌های استفاده شده در زیست‌پزشکی زمینه نوینی از پژوهش با توسعه روزافزون است. اکنون پژوهشگران روی برخی از جنبه‌های مرتبط با نوع شبکه‌ای شدن و مشخصه‌های اصلی ساختارهای نانوزل متمرکز شده‌اند که آن‌ها را برای بسیاری از کاربردها مناسب می‌سازد. در پژوهش‌های اخیر به استفاده از نانوزل‌ها به عنوان نانوحامل‌ها در رهایش مواد ژنتیکی، رهایش پروتئین هدف و واکسن‌ها توجه ویژه‌ای شده است [۳،۴].

۲ نانوزل‌ها در دارورسانی

نانوزل‌ها سامانه‌های زیست‌پزشکی امیدبخش و نوینی هستند که به عنوان پراکنه‌هایی از نانوذرات هیدروژلی به دست آمده از شبکه‌های پلیمری در نظر گرفته می‌شوند. به این سامانه‌های نسل بعدی سامانه‌های دارورسانی نیز گفته می‌شود که به خاطر ظرفیت کپسولی کردن زیاد داروها، تنوع داروهای کپسولی شونده، یکنواختی، اندازه قابل تنظیم، آسانی تهیه، حداقل سمیت، پایداری حضور در سرم خون و پاسخگویی به تحریک خارجی است. نانوزل‌های مشتق شده طبیعی را می‌توان از پلیمرهای پروتئینی نظیر کلاژن، آلبومین و فیبرین و پلیمرهای پلی‌ساکاریدی مانند کیتوسان، هیالورونیک اسید (HA)، هپارین، کندروایتین سولفات، آگاروز و آلژینات تهیه کرد [۱].

پلی‌لاکتیک اسید، کوپلیمرهای پلی‌لاکتیک-پلی‌گلیکولیک، پلی‌آکریلات‌ها و پلی‌متاکریلات‌ها و پلی‌(ε-کاپرولاکتون) چند نمونه از پلیمرهای سنتزی در تهیه نانوزل‌ها است. نانوزل‌ها اغلب ذرات کروی شکل هستند؛ اما پیشرفت‌های اخیر در روش‌های سنتز به ساخت شکل‌های مختلفی

داروی مطلوب را تحت تأثیر قرار دهد. از این رو، انتخاب پیش ماده‌های نانوژل باید به طور مناسب انجام گیرد تا موجب دفع سریع محصولات تخریب از کلیه شود. همچنین، برای تنظیم تخریب پذیری نانوژل‌ها، پیوندهای ناپایداری که در پیکره پلیمر یا پیوندهای عرضی شبکه هیدروژل به هنگام قرار گرفتن در محیط کاهشی درون سلول‌ها تمایل به گسستن دارند، پایدارسازی می‌شوند. نانوژل‌ها بسیار پایدارند، زیرا آن‌ها از درون شبکه‌ای شده‌اند. آن‌ها می‌توانند بسیار آب دوست باشند و در محیط‌های زیستی متورم شده، مقادیر زیادی از آب-سیالات بدن، آن‌ها را زیست سازگار می‌کند [۲۱].

اصولاً ظرفیت‌های بارگذاری بیشتر ماده زیست فعال برای نانوژل‌ها در مقایسه با سایر نانوحامل‌ها انتظار می‌رود؛ زیرا نانوژل‌ها در حالت متورم دارای فضای داخلی بیشتری برای بارگذاری داروها یا درشت مولکول‌ها هستند. ساختار نرم نانوژل‌ها مشخصه بارز دیگر آن‌ها است. Hendrickson و همکاران نشان دادند اگر نیرویی نزدیک به فشار تصفیه کلیوی به نانوژل‌ها اعمال شود به دلیل ساختار نرمشان، می‌توانند از منافذی ۱۰ برابر کوچک‌تر از اندازه آن‌ها عبور کنند [۲۲]. نرمی نانوژل‌ها اثر مستقیمی روی زیست توزیع و زمان گردش در بدن دارد.

در عین حال، اندازه قابل تنظیم کوچک‌تر، شرایط را برای افزایش زمان گردش خون پس از اعمال نانوژل فراهم می‌آورد، با این امکان که می‌توان به طور فعال یا غیرفعال موضع عمل مطلوب را هدف قرار داد. مهم‌ترین سامانه‌های نانوژل از دیدگاه زیست پزشکی آن‌هایی هستند که به دما و/یا pH حساسند. ظرفیت تورم و رمبش (Collaps) نانوژل‌ها مشخص بوده، مزایای چندگانه‌ای برای طراحی بارگذاری و رهایش بهینه دارو فراهم می‌کند. از این رو، شبکه‌های نانوژل موجب رهایش کنترل شده ترکیبات زیست فعال کپسولی می‌شوند که شامل داروها و سایر زیست پلیمرها است. در شکل ۲ فرایند تورم-جمع شدگی شبکه نانوژل با تحریک محیطی و رهایش کنترل شده مواد زیست فعال نشان داده شده است [۲۳].

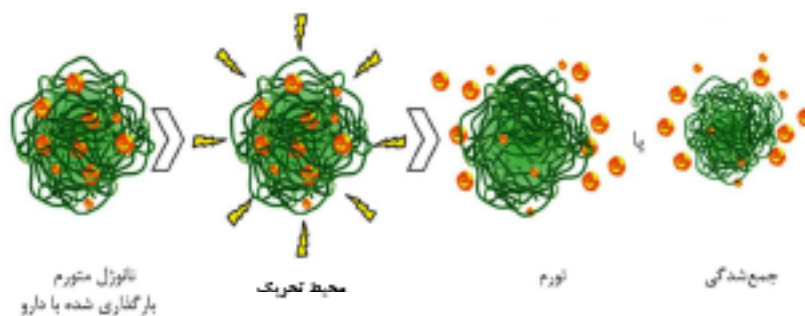
مشخصه‌های شبکه نانوژل مانند چگالی پیوند عرضی شبکه ژل، وزن مولکولی پلیمر، سرعت تخریب شبکه ژل و برهم کنش دارو-زیست مولکول با زنجیرهای پلیمر در شبکه ژل، رهایش دارو را کنترل می‌کند [۴].

زمینه رهایش مواد زیست فعال، آن‌ها مانند هیدروژل‌ها از مشخصه‌های مهمی چون مقدار جذب آب زیاد، تورم پذیری، آب دوستی، زیست سازگاری، اندازه ذرات قابل تنظیم و خواص طراحی شده فیزیکی-شیمیایی-مکانیکی برخوردارند [۱۸].

Soni و Yadav نشان دادند، معادل با نانوذراتی نظیر میسل‌ها، نانوذرات زیست تخریب پذیر، لیپوزوم‌ها یا نانوکپسول‌ها، نانوژل‌ها ظرفیت بارگذاری بسیار زیاد دارو و رهایش کنترل شده با تنظیم چگالی‌های شبکه‌ای شدن مختلف در پلیمرها (تا ۵۰% بازده بارگذاری) به وجود می‌آورند [۱۹]. افزون بر این، Vinogradov و همکاران نوعی سامانه دارورسانی برای شیمی-درمانی تهیه کردند که در آن نوکلئوسید ۵'-تری فسفات (NTP) به عنوان مدل دارو استفاده شد. NTP در نانوژل پلیمری، کپسولی می‌شود که متشکل از مولکول‌های PEI شاخه دار و پلی اتیلن گلیکول-پلارونیک است. NTP نوعی عامل درمانی است که به عنوان شکل فعال هم ساختارهای (Analog) ناکلئوسید (NA) شناخته می‌شوند که می‌توانند از فعالیت پلیمرهای DNA (RNA) در تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری کند [۲۰].

عیب عمده آن، ناپایداری دارو و تخریب سریع در جریان خون است. ابتدا سایر سامانه‌های رهایش مانند لیپوزوم‌ها برای به کارگیری در کپسولی کردن این عامل درمانی در نظر گرفته شده بودند. اما، مطالعات مختلف نشان داد، نفوذ سریعی از میان دولایه لیپوزوم تشکیل شده از مولکول‌های آب دوست کوچک و مشابه نظیر ara-C و ۵-فلوئوریدین انجام می‌گیرد. بنابراین همان طور که قبلاً توسط Vinogradov و همکاران اظهار شده بود، شبکه نانوژل در افزایش پایداری دارو برخلاف لیپوزوم و پلیمر موفق بوده، از تخریب آنزیمی عامل درمانی جلوگیری می‌کند [۲۱].

به هر حال، نظیر سایر سامانه‌های دارورسانی، نانوژل‌ها هم محدودیت‌هایی در ارتباط با بهینه سازی زیست توزیع، سازوکار تخریب و سمیت اجزا نشان می‌دهند. بر مشکل اول می‌توان با افزایش نسبت میان اجزا غلبه کرد. بنابراین، از ناپدید شدن سریع نانوژل‌ها از جریان خون در نتیجه جذب RES-ماکروفاژ پس از اعمال سامانه جلوگیری می‌شود. سایر جزئیاتی که لازم است در نظر گرفته شوند در سازوکار تخریب اجزای نانوژل نهفته است که می‌تواند سمیت سامانه و رهایش



شکل ۲ طرح‌واره ره‌ایش دارو از شبکه نانوزل [۲۳].

۳ روش‌های سنتز نانوزل‌ها

در این بخش، روش‌های تهیه نانوزل‌ها شرح داده می‌شود. این روش‌ها به طور عمده مبتنی بر دو گروهند: (۱) تهیه نانوزل‌ها از پیش‌ماده‌های پلیمری (۲) ساخت شبکه‌های نانوزل از راه پلیمرشدن ناهمگن مونومرها.

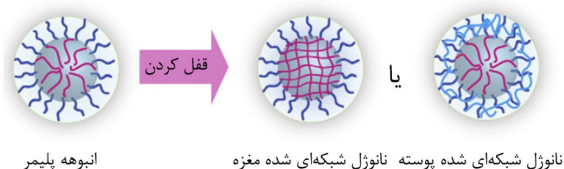
این دو روش در شکل ۳ نشان داده شده‌اند [۱].

۳-۱-۱ تهیه نانوزل‌ها از پیش‌ماده‌های پلیمری

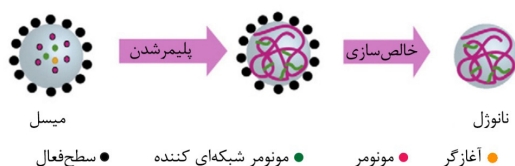
کوپلیمرهای دوگانه دوست با خودگردایش در محلول، تشکیل ساختارهایی در ابعاد نانو می‌دهند. از این رو، پایه‌ای برای سنتز نانوزل‌ها به وجود می‌آورند. در اینجا مثال‌های متعددی از تهیه نانوزل‌ها به وسیله این روش ارائه خواهد شد. همچنین جزئیات آن‌ها بر پایه انواع واکنش‌های پیوندزنی عرضی شرح داده می‌شود.

۳-۱-۱-۱ شبکه‌ای کردن بر پایه دی‌سولفید

این پلیمرها دارای پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان واحدهای آب‌دوست و پیریدیل دی‌سولفید (PDS) به عنوان واحد قابل اتصال عرضی و آب‌گریز بوده، مجموعه‌های در مقیاس نانو در محلول‌های آبی تشکیل می‌دهند. افزودن مقادیر کافی از دی‌تیوتریتول (DTT)، مقدار کنترل شده گروه‌های PDS به تیول‌ها را کاهش می‌دهد که در پی آن با گروه‌های PDS باقی‌مانده تبادل انجام داده، نانوزل شبکه‌ای را به وجود می‌آورد. نانوزل‌ها در اندازه‌های مختلف به آسانی با شبکه‌ای کردن مجموعه‌های پلیمری به دست می‌آیند. اندازه آن‌ها با تغییر غلظت پلیمر و استفاده از رفتار حداقل دمای بحرانی محلول (LCST) پلیمرها تنظیم می‌شود. نانوزل‌های بر پایه تبادل تیول با استفاده از لیپوئیک اسید دارای دکستران (Dex-LAs) با روش مشابه‌ای سنتز می‌شود (شکل ۴).



نانوزل تهیه شده از پیش‌ماده پلیمری تجمعی



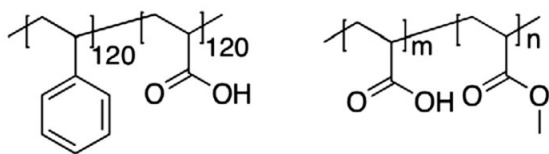
نانوزل سنتز شده از میکروامولسیون-امولسیون معکوس

شکل ۳ روش‌های سنتز نانوزل: روش‌های پیش‌ماده پلیمری و امولسیون [۱].

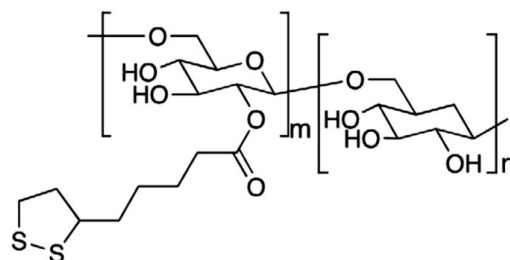
بارگذاری شده با دوکسورابی سین (Dox) از گردایش Dex-LAs تهیه می‌شود که با مقادیر کاتالیزوری DTT بلافاصله شبکه‌ای می‌شود [۲۴].

۳-۱-۲ شبکه‌ای شدن بر پایه آمین

گروه‌های آمینی نیز معمولاً در تهیه نانوزل‌ها استفاده می‌شوند. این موضوع به دلیل واکنش‌پذیری آن‌ها نسبت به کربوکسیلیک اسیدها، استرهای فعال شده، ایزوسیانات‌ها، یدیدها و غیره است. کوپلیمرهای دسته‌ای متنوعی سنتز شده‌اند که در آن‌ها پلی (آکرلیک اسید) به عنوان دسته آب‌دوست و قابل شبکه‌ای شدن استفاده شده است (شکل ۵) [۱، ۲۵]. آمیددار کردن کربوکسیلیک اسید با شبکه‌ای‌کننده‌های دی‌آمینی و



شکل ۵ کopolymerهای دسته‌ای دارای پلی (آکریلیک اسید) شبکه‌ای شده با شبکه‌ای کننده دی آمین [۲۵].



شکل ۴ ساختار پیش ماده پلیمری Dex-LA [۲۴].

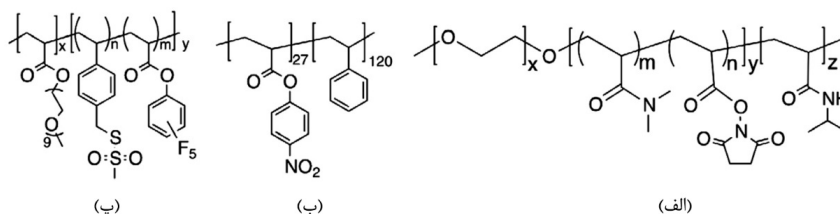
در پی آن خودگردایش کopolymerهای دسته‌ای موجب شبکه‌ای شدن مجموعه‌های میسلی می‌شود. گروه‌های کربوکسیلیک باقی مانده می‌توانند به سایر گروه‌های عاملی در اصلاح سطح تبدیل شوند. همان‌طور که در شکل ۶ دیده می‌شود، استرهای فعال شده مانند N-آکریلوکسی ساکسی نیمد (NAS)، پنتا فلورو فینیل آکریلات (PFPA) و پارانیتروفینیل آکریلات به عنوان واحدهای قابل شبکه‌ای شدن به کopolymerها وارد می‌شوند تا میسل‌های شبکه‌ای شده ایجاد کنند [۲۶].

۳-۱-۳ شبکه‌ای شدن بر پایه شیمی کلیک

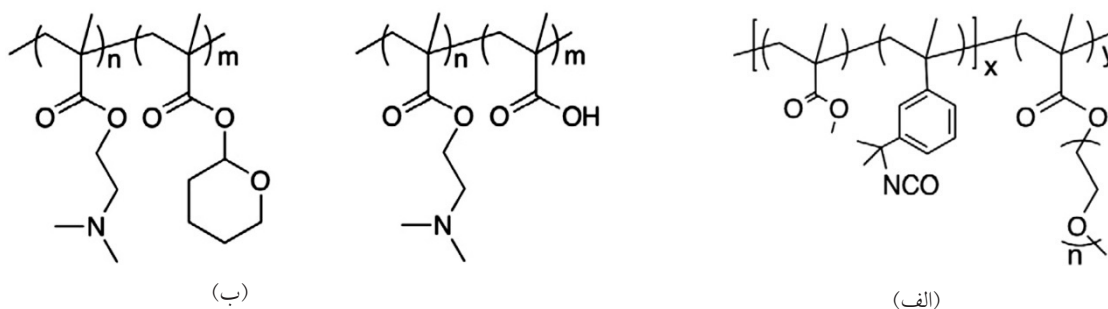
افزون بر این، واکنش با ایزوسیانات روش دیگری از شبکه‌ای کردن است که نانوذله‌ها را به وجود می‌آورد. میسل‌های شبکه‌ای شده پاسخگو به pH از افزودن مقادیر اضافی ۸،۱-دی آمینواکتان به انبوهه‌های میسلی کopolymerهای مقید ۳-ایزوپروپیل- $\alpha\alpha$ -دی متیل بنزیل ایزوسیانات حاصل می‌شوند (شکل ۷-الف) [۲۷]. Armes و همکاران سنتز پوسته یون دوقطبی (Zwitterionic) میسل‌های شبکه‌ای شده را از طریق چهارتایی شدن آمین پیش ماده‌ای کopolymer دودسته‌ای ۲-(دی-متیل آمینو) اتیل متاکریلات-۲-تراهیدروپیرانیل متاکریلات (DMAEMA-

THPMA) (شکل ۷-ب) با ۲،۱-بیس-(۲-یودواتوکسی) اتان (BIEE) و آب کافت THP گزارش کرده‌اند. با تغییر دادن توالی پیوندهای عرضی و آبکافت THP بار هسته و پوسته می‌تواند جایگزین شود [۲۷].

Woolley, Hawker و همکاران روش سنتز نانوذله‌ای را بر مبنای استفاده از شیمی کلیک گزارش کرده‌اند [۲۸]. گروه‌هایی آلکینیل مقید به آمینو روی کرونیل میسل‌های تجمع یافته تثبیت می‌شوند. این میسل‌ها از کopolymerهای دودسته‌ای دوگانه-دوست پلی (آکریلیک اسید) B-پلی استیرن از طریق آمیدار کردن گروه‌های آکریلیک اسید به دست می‌آیند (شکل ۸). واکنش‌های کلیک بعدی میان میسل‌های آماده شده با کلیک درخت‌واره‌های آزیدو، میسل‌ها را به‌طور کووالانسی شبکه‌ای کرده که به شبکه‌های نانوذله منجر می‌شود. Liu و همکاران از شیمی کلیک برای تهیه میسل‌های کمپلکس پلی یونی شبکه‌ای شده با کرونهاای پاسخگو به گرما و بسیار پایدار در برابر عامل تحریک pH نمک استفاده کرده‌اند (شکل ۹) [۲۹].



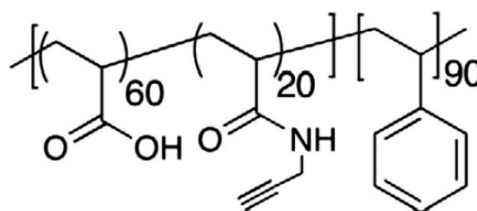
شکل ۶ ساختارهای: (الف) N-آکریلوکسی ساکسیدیمید، (ب) p-نیتروفینیل آکریلات و (پ) پنتاfluوروفینیل آکریلات دارای پلیمرهای پیش ماده [۲۶].



شکل ۷ پیش‌ماده‌های: (الف) پلیمری با گروه فعال آویزان ایزوسیانات فعال شده و (ب) کوپلیمرهای دسته‌ای DMAEMA شبکه‌ای شده با چهارتایی شدن آمین‌ها برای ایجاد نانوزل‌های شبکه‌ای شده هسته یا پوسته [۲۷،۲۸].

طول موجی بیش از ۳۱۰ nm دایمر می‌شوند، تجمع یافته و میسل‌ها را تشکیل می‌دهند و به دنبال آن در اثر تابش نور، شبکه‌ای می‌شوند [۳۰]. نانوزل‌های سنتز شده LCST فنارهای خاص LCST و حداکثر دمای بحرانی محلول (UCST) را نشان می‌دهند. UCST دمای بحرانی است که در بیش از آن اجزای مخلوط امتزاج پذیرند.

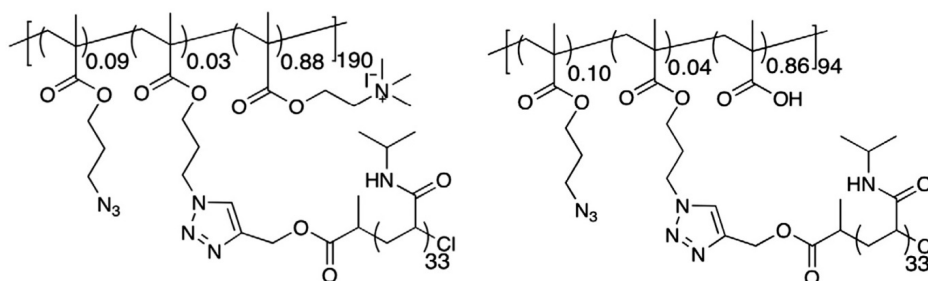
عاملیت حساس به نور را وارد ساختارهای درخت‌واره کرده تا رهایش دارو را در پاسخ به تحریک نور القا کنند [۳۱]. برخی از پژوهشگران، کومارین را به عنوان شبکه‌ای‌کننده برگشت پذیر وارد ساختارهای درخت‌واره کردند تا دسترس پذیری بستر را در این مجموعه کنترل کنند (شکل ۱۲) [۳۲]. هنگامی که محلول در معرض نور UV (۳۶۵ nm) قرار گرفت، تخریب آنزیمی زمینه به شدت متوقف شد، به طوری که گروه‌های استر در درون مجموعه محدود شد. عمل آوری مجموعه شبکه‌ای



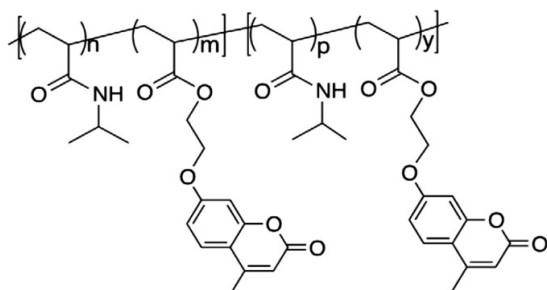
شکل ۸ پیش‌ماده پلیمری آلکینیل برای شبکه‌ای شدن با استفاده از شیمی کلیک [۲۹].

۳-۱-۴ شبکه‌ای شدن نورالقایی

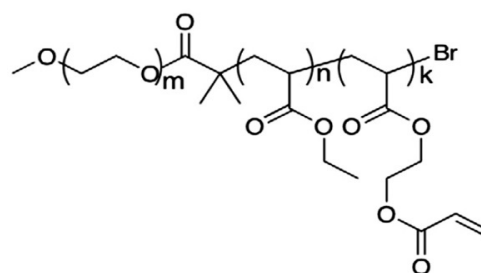
شبکه‌ای شدن نورالقایی به عنوان جایگزینی برای فنون پیش‌گفته در پایدارسازی مجموعه‌های پلیمری استفاده شده است که با واحدهای قابل پلیمر شدن یا دایمر شدن عامل دار می‌شوند (شکل ۱۰). به عنوان مثال، کوپلیمرهای دسته‌ای آب‌دوست دوگانه دارای کومارین (شکل ۱۱) که به هنگام عمل آوری با نور فرابنفش در



شکل ۹ پیش‌ماده‌های پلیمری آزیدوی به کار رفته در تهیه میسل‌های شبکه‌ای شده هسته [۲۹].



شکل ۱۱ پلیمرهای دارای کومارین با قابلیت ایجاد نانوذلهای شبکه‌ای شونده بازگشت پذیر [۳۰].

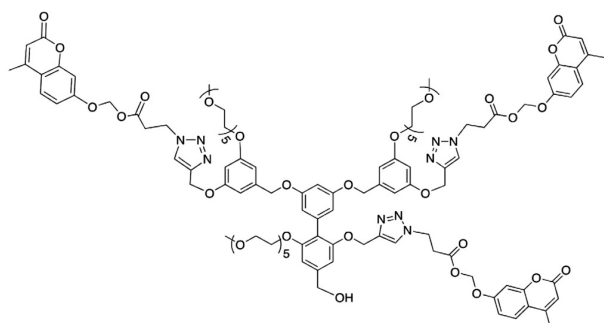


شکل ۱۰ پیش ماده پلیمری با گروه عاملی قابل نورپلیمرشدن [۳۰].

مینی امولسیون‌های روغن یا مینی-امولسیون‌های معکوس ایجاد کنند. گروه‌های عاملی دارای پروتئین، به‌طور ویژه به عنوان آغازگر کمکی در ATRP استفاده شدند تا پلیمر شدن مونومرهای پراکنده پایدار را در سامانه مینی امولسیون معکوس آغاز کنند [۳۴].

۴ نانوذلهای سامانه رهایش دارو

نانوذلهای نشان داند که آینده روشنی به عنوان سامانه‌های رهایش دارند. این موضوع مخصوصاً به پایداری کیسولی شدن، افزون بر انحلال پذیری در آب و زیست سازگاری آن‌ها بازمی‌گردد. این نانوحامل‌ها در بسیاری از زمینه‌ها از جمله رهایش داروی سرطان کاربرد یافته‌اند. در اینجا نمونه‌هایی از مقالات، مطالعه شده‌اند که نشانگر تعدد کاربردها و تنوع سامانه‌های رهایش



شکل ۱۲ محدودیت دسترسی آنزیمی به ذرات درخت‌واره شبکه‌ای شده با گروه عاملی کومارین شبکه‌ای شده [۳۲].

شده با نور UV (۲۵۰ nm) در اثر باز شدن شبکه دایمر کومارین، کنش آنزیمی را بازیابی می‌کند.

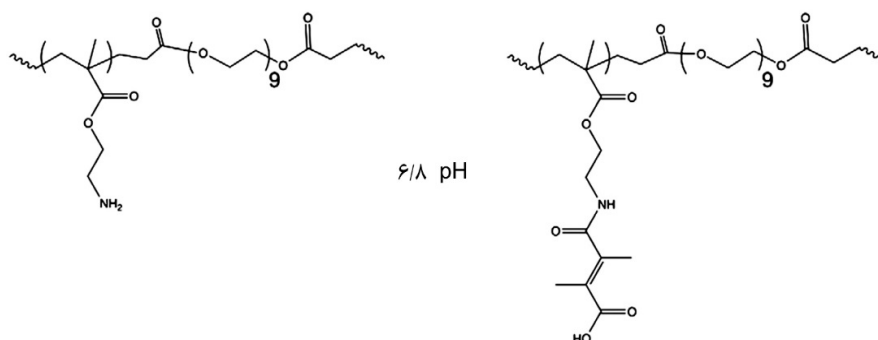
۳-۱-۵ شبکه‌ای شدن فیزیکی

تا کنون نانوذلهای سنتز شده با شبکه‌ای شدن فیزیکی متعددی گزارش شده‌اند. در سال ۱۹۹۳، Akyoushi از تهیه نانوذلهای تک پرانسی خبر داد که با استفاده از پلی ساکاریدهای اصلاح شده با کلسترول تهیه شده بودند. در این نانوذلهای، برهم کنش‌های آب گریز گروه‌های کلسترول موجب شبکه‌ای شدن فیزیکی شده بود. نیروهای رانش به غیر از برهم کنش‌های آب گریز برای ایجاد نانوذلهای شبکه‌ای شده فیزیکی شامل برهم کنش‌های مهمان-میزبان و الکترواستاتیکی است [۳۳].

۳-۲ ساخت شبکه‌های نانوذلهای پلیمر شدن

ناهمگن مونومرها

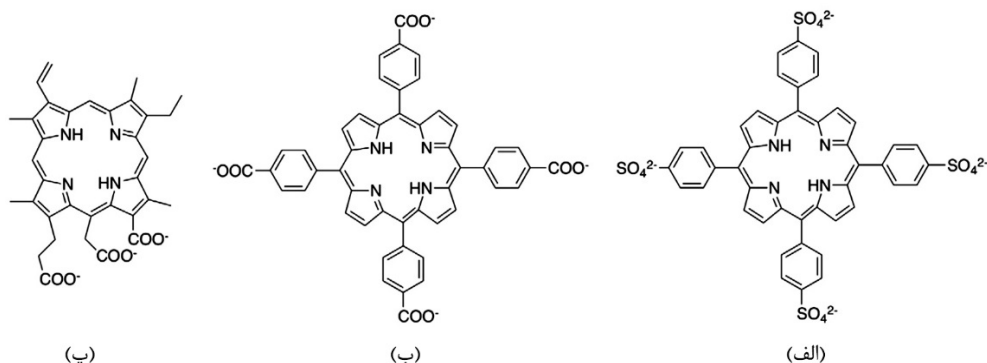
پلیمر شدن امولسیون را می‌توان بر مبنای فاز پیوسته به دو گروه پلیمر شدن امولسیون و امولسیون معکوس دسته‌بندی کرد. هنگامی که مونومرهای دو عاملی در پلیمر شدن مشارکت کرده، واکنش در این گونه سامانه‌های کلئیدی ناهمگن آغاز می‌شود، نانوذلهای را می‌توان به‌طور شیمیایی سنتز کرد. Matyjaszewski و همکاران اخیراً پلیمر شدن رادیکالی با انتقال اتم (ATRP) و پلیمر شدن امولسیون را برای دستیابی به نانوذلهای زیست تخریب پذیر ترکیب کردند. آن‌ها این کار را با وارد کردن مونومرهای دو عاملی پل‌های دی سولفیدی انجام دادند. همچنین، این پژوهشگران از پروتئین‌ها به‌طور کووالان در هیدروژل‌ها استفاده کردند تا هیبریدهای پروتئین-نانوذلهای را با استفاده از ATRP در آب در



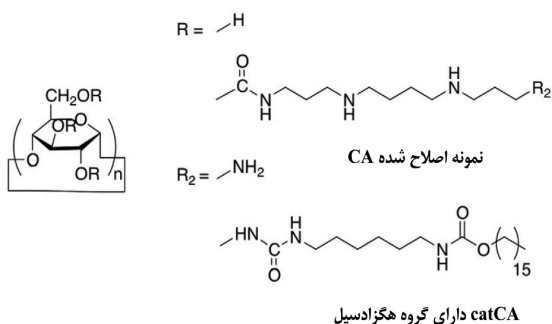
شکل ۱۳ آب کافت نانوژل‌های PAMA-DMMA در pH برابر ۶/۸ [۳۵].

در کاربرد دیگری، رهایش مولکول‌های درمانی برای درمان اختلالات التهابی نظیر آرتريت روماتوئیت مطالعه شده‌اند. در درمان نوردینامیکی این نوع اختلال، سلول‌های ماکروفاژ سامانه ایمنی، هدف هستند. Schmitt و همکاران نوعی نانوژل‌هایی بر پایه کیتوسان توسعه دادند که با هیالورونات بارگذاری می‌شوند تا ماکروفاژها را هدف قرار دهند. سپس این نانوژل‌ها با یکی از ۳ ماده نورحساس کننده مختلف نظیر تترافنیل پورفیرین-تتراسولفونات (TPPS4)، تترافنیل کلر-تتراکربوکسیلات (TPCC4) و کلر e6 (Ce6) بارگذاری شدند (شکل ۱۴) [۳۶]. آن‌ها دریافتند، نانوژل‌های TPPS4 و TPCC4 هنگامی که در معرض ماکروفاژهای موشی RAW 264.7 و انسانی THP-1 در تاریکی قرار می‌گیرند، غیرسمی هستند. نانوژل‌های Ce6 نسبتاً سمی هستند که به سمیت ظاهری آن باز می‌گردد. مطالعات بیشتر نشان داد، نانوژل‌های PS به سرعت (کمتر از ۴ ساعت) به وسیله سلول‌های هدف جذب شده و در سیتوپلاسم و اندامک‌های آن‌ها تجمع

آن‌هاست. در سال ۲۰۱۰، Du و همکاران نوعی نانوژل پاسخگو به pH با بار متغیر را طراحی کردند تا بتواند سلول‌های تومور را جذب کرده، داروی دوکسورابیسین (Dox) را رها کند [۳۵]. این نانوژل‌ها از پلی (۲-آمینواتیل متاکریلات هیدروکلرید) (PAMA) تهیه شده و در پی آن با ۳،۲-دی‌متیل‌مالئیک انیدرید (DMMA) عمل‌آوری شدند تا نانوژلی با بار منفی تشکیل دهند (شکل ۱۳). پتانسیل زتای این نانوژل‌ها نشان می‌دهد که آن‌ها بار منفی درخورد توجهی (-17 mV) دارند که طی ۳۵ دقیقه در شرایط اسیدی به 0 mV می‌رسد. نانوژل‌های PAMA-DMMA بارگذاری شده با Dox در pH کاهش یافته، افزایش سرعت رهایش را نشان می‌دهند. افزون بر این، مطالعات زیست‌پذیری سلول برای سلول‌های MDA-MB-۴۳۵ که با نانوژل‌های بارگذاری شده با Dox در مرحله رشد قرار گرفته‌اند، نشان می‌دهد که در pH برابر ۶/۸ نسبت به pH برابر ۷/۴ و Dox آزاد، سمیت سلولی بیشتری دارند.

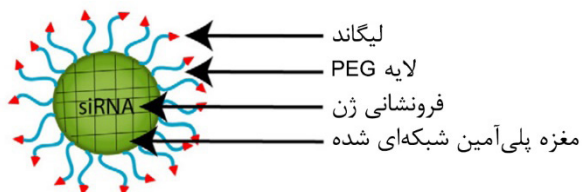


شکل ۱۴ ساختارهای شیمیایی نورحساس کننده‌ها: (الف) تترافنیل پورفیرین-تتراسولفونات (TPPS4)، (ب) تترافنیل کلر-تتراکربوکسیلیک اسید (TPCC4) و (پ) کلر e6 (Ce6) [۳۶].



شکل ۱۵ ساختار شیمیایی مشتق C16-catCA [۳۷].

رهایش pDNA در سیتوپلاسم می‌شود. نتایج نشان داد که سطوح بیان پروتئین در اثر رهایش pDNA با رهایش کمکی PLA2 با استفاده از سامانه هیدروژل‌های سلول‌های قرمز خون گوسفند نشان می‌دهد که فعالیت PLA2 بومی به هنگام رهایش هم‌زمان با pDNA در نانوژل‌ها باقی می‌ماند. این مطالعات نشان دادند که رهایش هم‌زمان فسفولیپازها می‌تواند فن موثری برای افزایش فرار اندوزومی وسایل دارورسانی باشد. Tamura و همکاران رهایش siRNA را با استفاده از کمپلکس پلی‌یونی بر پایه نانوژل‌های پلی‌آمینسی PEG دار شده‌ای مطالعه کردند که دارای هسته شبکه‌ای شده شیمیایی بود (شکل ۱۶) [۳۷]. در رهایش نوکلئیک اسید، کمپلکس‌های میان حامل‌های پایه آمینی و داروهای نوکلئیک اسید به صورت نسبت آمین‌های حامل به تعداد فسفات‌های پیکره نوکلئیک اسید تعریف شده است. این نسبت به شکل N/P نوشته می‌شود. مقدار N/P زیاد نشانگر تعداد بیشتر عوامل کمپلکس‌کننده پایه آمینی به ازای نوکلئیک اسید است. فرونشانی فعالیت



شکل ۱۶ طرح‌واره کمپلکس نانوژل پلی‌یون siRNA [۳۷].

می‌یابند. مطالعات درون تنی با استفاده از مدل موش درباره آرتربیت‌های القا شده با پادژن (AIA) حاکی از آن بود که پس از تزریق، حساس‌کننده کپسولی شده نانوژل‌زمان بازدارنده بیشتری در مفاصل ملتهب در مقایسه با حساس‌کننده‌های آزاد دارند. مطالعات نشان دادند درمان نوردینامیکی با استفاده از نانوژل‌های هیالورونات-کیتوسان در معالجه مفاصل آرتربیتی ملتهب موثرند.

نانوژل‌ها برای رهایش موضعی داروهای بی‌حس‌کننده (Anesthetic) نیز استفاده می‌شوند. Yin و همکاران نوعی سامانه رهایش زیست‌تخریب‌پذیر را طراحی کردند که در آن لیدوکائین در نانوذرات پلی(ε-کاپرولاکتون)-پلی(اتیلن گلیکول)-پلی(ε-کاپرولاکتون) (PCL-PEG-PCL یا PCEC) کپسولی شده بود [۳۷]. حامل‌ها با هیدروژل‌های پلارونیک ۱۲۷-F که گرماساس و آب‌گریز بوده پوشش یافته‌اند تا سامانه نانوژل حامل کامپوزیتی ایجاد کنند. مقدار نفوذ ماده بی‌حس‌کننده برای نانوذرات PCEC بارگذاری شده با لیدوکائین (لیدونانو)، لیدوکائین در هیدروژل‌های پلارونیک گرماساس (لیدونانو) و نانوذرات PCEC بارگذاری شده با لیدوکائین (لیدوژل) در هیدروژل‌های پلارونیک (لیدونانوژل) اندازه‌گیری شد. آن‌ها دریافتند که لیدونانوژل در مقایسه با لیدوژل (۱۵۰ دقیقه) و لیدونانو (۱۸۰ دقیقه) نفوذ طولانی‌مدت داروی بی‌حس‌کننده در حدود ۳۶۰ دقیقه ایجاد می‌کند. به علت زیست‌سازگاری اجزای سازنده حامل‌ها هیچگونه سمیت مربوط به سامانه یا تحریکات پوستی مشاهده نشد. از تخریب نانوذرات PEG، PCEC و PCL با وزن مولکولی کم که به زیست‌سازگاری معروفند و پلارونیک ۱۲۷-F حاصل می‌شود که استفاده از آن در بدن انسان از طرف سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) مجاز اعلام شده است. بنابراین نانوژل‌ها به‌طور موثر برای آثار درازمدت این بی‌حس‌کننده‌ها در زخم نفوذ می‌کنند که برای درمان پس از عمل جراحی بسیار مفیدند.

نانوژل‌های شبکه‌شده فیزیکی از گروه‌های هگزادسیل احاطه شده با سیکلوآمیلوز کاتیونی تشکیل شده‌اند که برای رهایش pDNA توسعه یافته‌اند (شکل ۱۵). سیکلوآمیلوز حلقه سیکلودکسترین کاتیونی بزرگ است که برای کمپلکس‌سازی pDNA استفاده می‌شوند. فسفولیپاز A2 با pDNA به‌طور هم‌زمان رهایش می‌یابند تا به گسیختگی اندوزوم کمک کنند. این کار با آبکافت کاتالیزوری غشای فسفولیپیدها انجام می‌شود که موجب

مختلف پلیمر پیش شکل یافته انجام می‌پذیرد. فنون پلیمر شدن متداول و نوین موجب تهیه نانوزل‌ها با معماری‌های مختلف شامل ذرات نانوزل هسته-پوسته توخالی، شیمی کلیک، شبکه‌ای شدن آمید و شبکه‌ای شدن نورالقایی شده‌اند. همه این روش‌ها رویکردهای سنتزی مناسبی هستند که با پیش ماده‌های پلیمری آغاز می‌شوند. اگر چه کنترل صحیح متغیرهای تجربی برای تنظیم دقیق ابعاد نهایی ذرات بسیار حیاتی است. به طور کلی، اندازه ذرات باید به ده‌ها نانومتر با توزیع اندازه ذرات باریک محدود شود [۳۸].

رویکردهای سنتزی در برهه اخیر، متوسل به رادیولیز پالسی محلول‌های آبی پلیمر نیمه رقیق شده‌اند که بر مبنای ورودی پرانرژی برای تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل در توده محلول است که به نوبه خود، باعث تشکیل رادیکال‌ها روی زنجیرهای پلیمر پیش تشکیل یافته از طریق جذب هیدروژن می‌شوند. بازترکیب درون و بین مولکولی مراکز فعال شبکه‌ای شدن، پلیمر را رشد می‌دهد. این روش مسیر سریعی برای تهیه نانوزل‌های بسیار خالص با اندازه ذرات کنترل شده است. شبکه‌ای شدن موثر پلی (وینیل پیرولیدون) (PVP) [۳۸]، کوپلیمرهای PVP [۳۹] و سایر پلیمرها [۴۰] گزارش شده است. از معایب عمده این روش آن است که فرایندهای تابش پرانرژی به آسانی در خطوط تولید فعلی اجرا شدنی نیستند که تولید انبوه آن‌ها را محدود می‌سازد.

اخیراً روش‌های جایگزین بر پایه OH^* که نیازمند مجموعه‌های تولید ساده‌تر هستند، مطالعه شده‌اند. برای مثال شبکه‌ای شدن پلیمرهایی نظیر PVP و پلی اتیلن ایمین در آب با نورکافت آب و آب اکسیژنه (H_2O_2) با استفاده از تابش UVC انجام شده است [۴۰]. برای اجتناب از به کارگیری لامپ‌های گران قیمت UVC، برخی پژوهشگران شبکه‌ای شدن را به کمک فرایندهای فتون شیمیایی (Chemical Fenton) و فتون نوری (Photo-Fenton) انجام دادند. اثربخشی این فرایندها بر مبنای رخداد واکنش فتون میان H_2O_2 و Fe^{+2} در pH بهینه برابر ۲/۸ است. طی پژوهش‌های اخیر مشخص شد، فرایند الکتروفنتون (EF) روشی امیدبخش، آسان، موثر، کم هزینه و جایگزینی سازگار با محیط زیست برای سنتز نانوزل‌های پلیمری به عنوان نانوحامل‌های زیست سازگار در کاربردهای زیست پزشکی است [۳۸، ۳۹].

ژن در سلول‌های HuH-7 لوسیفراز کرم شب تاب نشان داد، کمپلکس‌های نانوزل‌ها -siRNA موجب بازده‌های تراآلودگی زیادی در نسبت‌های نیتروژن به فسفات کم در مقایسه با کمپلکس‌های شبکه‌ای نشده، می‌شود.

با این وجود معلوم شده است، جذب سلولی کمپلکس‌های نانوزل‌ها -siRNA کمتر از کمپلکس‌های اولیگوفکتامین-siRNA است. این موضوع به ممانعت استری میان زنجیرهای PEG و غشای سلول ارتباط داده شده است. نانوزل شبکه‌ای شده شیمیایی شامل پلی [۲-(N,N-دی اتیل آمینواتیل) متاکریلات] (PDEAMA) به عنوان گروه عاملی کمپلکس کننده siRNA و کمک به فرار ایدوزومی، اتیلن گلیکول متاکریلات دو عاملی به عنوان شبکه‌ای کننده و درشت-مونومر PEGA دو عاملی ناجور بود. اغلب سامانه‌های دارورسانی با توجه به اندازه آن‌ها توسط اندوسیت‌ها جذب سلول‌ها می‌شوند. اگر چه درون اندوزون‌ها ممکن است داروها غیر موثر شوند؛ زیرا مواضع عمل آن‌ها در سیتوزول بوده یا نهایتاً در لیزوزوم تخریب می‌شوند. بنابراین در بیشتر موارد به منظور دست یابی به رهایش موثر دارو، وسیله رهایش نه تنها باید به درون سلول وارد شود، بلکه باید قابلیت فرار اندوزوم را به طور موثر داشته باشد. برای دستیابی به فرار اندوزومی، گروه عاملی فوم پروتون باید وارد نانوزل شود به نحوی که طی ورود و در پی آن اسیدی شدن اندوزون این گروه عاملی، pH اندوزومی را بافر کرده، در نهایت منجر به گسیختگی اندوزون شود. این موضوع احتمالاً ناشی از افزایش نسبی در فشار اسمزی درون اندوزوم است. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد، هسته پلی آمین این نانوزل در نتیجه کاهش pH در بخش اندوزومی، پروتون دار شده، و فرار نانوحامل‌ها را به سیتوپلاسم از طریق اثر فوم پروتون تسهیل کند. از این رو، PEG دار شدن پلی آمین نانوزل‌های siRNA قابلیت کاربرد در درمان سرطان و معالجه اختلالات ژنتیکی را دارد [۱، ۴، ۳۵].

۵ روش‌های نوین سنتز نانوزل‌ها

روش معمول تولید نانوزل‌ها، شبکه‌ای شدن شیمیایی است. این روش شامل تشکیل پیوندهای کووالانسی میان زنجیرهای پلیمر، طی پلیمر شدن مونومرها با کومونومرهای دو یا چند عاملی (شبکه‌سازها) یا فرایندهای خودگردایش است که با استفاده از برهم کنش‌های

۶ نتیجه گیری

در این مقاله، جنبه های مهم سنتز و کاربرد نانوژل ها در دارورسانی مرور شد. پژوهشگران به دنبال یافتن نانوژل هایی با ساختارهای نوین و قابلیت های بیشتر هستند. به عبارتی آن ها به دنبال بهبود طراحی برای دستیابی به بارگذاری و رهایش مواد زیست فعال در زمانی مشخص با خواص هدف گیری مناسب، به منظور جذب گزینشی در عضو در حال درمان هستند. در حالی که طی سال های اخیر مفهوم نانوژل تکامل درخور توجهی

داشته، ضروری است که برای حصول داده های بالینی مرتبط، بر تعداد زیادی از مسائل اساسی حل نشده در باره دینامیک دارویی، متابولیسم و سینتیک دارویی، پیش از انتقال از مرحله بالینی آزمایشی به مرحله بالینی کاربردی، غلبه کرد. می توان گفت در آینده نزدیک، نانوژل ها به عنوان حامل های رهایش زیست فعال ها، به ویژه داروها، موجب بهبود مراقبت های پزشکی و درمان بیماری ها خواهند شد.

مراجع

1. Chacko R.T., Ventura J., Zhuang J., Thayumanavan S., Polymer Nanogels: A Versatile Nanoscopic Drug Delivery Platform, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 836–851, **2012**.
2. Etheridge M.L., Campbell S.A., Erdman A.G., The Big Picture on Nanomedicine: The State of Investigational and Approved Nanomedicine Products, *Nanomed: Nanotechnol Biol Med*, 9, 1–14, **2013**.
3. Neamtu I., Rusu A.G., Diaconu A., Nita L.E., Chiriac A.P., Basic Concepts and Recent Advances in Nanogels as Carriers for m Synthesis of Polymer Nanogels by Electro-Fenton Process: Investigation of the Effect of Main Operation Parameter-sedical Applications, *Drug Deliv.*, 24, 539-557, **2017**.
4. Lanzalacoa S., Sirésb I., Sabatino M.A., Dispenza C., Scialdonea O., Galiaa A., Synthesis of Polymer Nanogels by Electro-Fenton Process: Investigation of the Effect of Main Operation Parameters, *Electrochimica Acta*, 246, 812–822, **2017**.
5. Oh J.K., Drumright R., Siegwart D.J., Matyjaszewski K., The Development of Microgels/Nanogels for Drug Delivery Applications, *Prog. Polym. Sci.*, 33, 448–477, **2008**.
6. Ramos J., Forcada J., Hidalgo-Alvarez R., Cationic Polymer Nanoparticles and Nanogels: From Synthesis to Biotechnological Applications, *Chem. Rev.*, 114, 367–428, **2014**.
7. Elsabahy M., Heo G.S., Lim S.-M., Sun G., Wooley K.L., Polymeric Nanostructures for Imaging and Therapy, *Chem. Rev.*, 115, 10967–11011, **2015**.
8. Dispenza C., Adamo G., Sabatino M.A., Grimaldi N., Bulone D., Bondi M.L., Rigogliuso S., Ghersi G., Oligonucleotides-Decorated-Poly(N-Vinyl Pyrrolidone) Nanogels for Gene Delivery, *J. Appl. Polym. Sci.*, 131, 39974, **2014**.
9. Nagahama K., Sano Y., Kumano T., Anticancer Drug-based Multifunctional Nanogels Through Self-Assembly of Dextran–Curcumin Conjugates Toward Cancer Theranostics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 2519–2522, **2015**.
10. Adamo G., Grimaldi N., Campora S., Bulone D., Bondi M.L., Al-Sheikhly M., Sabatino M.A., Dispenza C., Ghersi G., Multi-Functional Nanogels for Tumor Targeting and Redox-Sensitive Drug and Sirna Delivery, *Molecules*, 21, 1594, **2016**.
11. Picone P., Ditta L.A., Sabatino M.A., Militello V., San Biagio P.L., Di Giacinto M.L., Cristaldi L., Nuzzo D., Dispenza C., Giacomazza D., Di Carlo M., Ionizing Radiation-Engineered Nanogels as Insulin Nanocarriers for the Development of a New Strategy for the Treatment of Alzheimer’s Disease, *Biomaterials*, 80, 179–194, **2016**.
12. Le Goff G.C., Srinivas R.L., Hill W.A., Doyle P.S., Hydrogel Microparticles for Biosensing, *Europ. Polym. J.*, 72, 386–412, **2015**.
13. Wu W., Zhou S., Hybrid Micro-/Nanogels for Optical Sensing and Intracellular Imaging, *Nano Rev.*, 1, 5730, **2010**.
14. Akl M.A., Sarhan A.A., Shoueir K.R., Atta A.M., Application of Crosslinked Ionic Poly(Vinyl Alcohol) Nanogel as Adsorbents for Water Treatment, *J. Dispers. Sci. Technol.*, 34, 1399–1408, **2013**.
15. Resmini M., Flavin K., Carboni D., Microgels and Nanogels with Catalytic Activity, *Top Curr. Chem.* 325, 307–342, **2012**.
16. Rolland J.P., Maynor B.W., Euliss L.E., Direct Fabrication and Harvesting of Monodisperse, Shape-Specific Nanobiomaterials., *J Am Chem Soc*, 127, 10096–100, **2005**.
17. Kersey F.R., Merkel T.J., Perry J.L., Effect of Aspect Ratio and Deformability on Nanoparticle Extravasation through Nanopores, *Langmuir*, 28, 8773–81, **2012**.
18. Nochi T., Yuki Y., Takahashi H., Nanogel Antigenic Protein-delivery System for Adjuvant-Free Intranasal Vaccines, *Nat Mater*, 9, 572–8, **2010**.
19. Soni G., Yadav K.S., Nanogels as Potential Nanomedicine Carrier for Treatment of Cancer: A Mini Review of the State of the Art, *Saudi Pharm J*, 24,133–9, **2016**.
20. Vinogradov S.V., Kohli E., Zeman A., Comparison of Nanogel Drug Carriers and their Formulations with Nucleoside 50-Triphosphates, *Pharm Res*, 23, 920–30, **2006**.
21. Wu H.Q., Wang C.C., Biodegradable Smart Nanogels: A New Platform for Targeting Drug Delivery and Biomedical Diagnostics, *Langmuir*, 32, 6211–25, **2016**.
22. Hendrickson G.R., Lyon L.A., Microgel Translocation through Pores under Confinement, *Angew Chem Int Ed*, 49, 2193–7, **2010**.
23. Yallapu M.M., Reddy M.K., Labhasetwar V., Nanogels: Chemistry to Drug Delivery In: Labhasetwar V, Pelecky LDL, eds. Biomedical apV. Butu, A.B. Lowe, N.C. Billingham, S.P. Armes, Synthesis of Zwitterionic Shell, **2007**.
24. Li Y.I., Zhu L., Liu Z., Cheng R., Meng F., Cui J.H., Ji S.J., Zhong Z., Reversibly Stabilized Multifunctional Dextran Nanoparticles Efficiently Deliver Doxorubicin in to the Nuclei of Cancer Cells, *Angew., Chem. Int. Ed.*, 48, 9144–9918, 2009.

25. Li Y., Du W., Sun G., Wooley K.L., pH-Responsive Shell Cross-Linked Nanoparticles with Hydrolytically Labile Cross-Links, *Macromolecules*, 41, 6605–6607, **2008**.
26. Duong H.T.T., Marquis C.P., Whittaker M., Davis T.P., Boyer C., Acid Degradable and Biocompatible Polymeric Nanoparticles for the Potential Codelivery of Therapeutic Agents, *Macromolecules*, 44, 8008–8019, **2011**.
27. Kim Y., Pourgholami M.H., Morris D.L., Stenzel M.H., Triggering the Fast Release of Drugs from Crosslinked Micelles in an Acidic Environment, *J. Mater. Chem.*, 21, 12777–12783, **2011**.
28. Joralemon M.J., O'Reilly R.K., Hawker C.J., Wooley K.L., Shell Click-Crosslinked (SCC) Nanoparticles: A New Methodology for Synthesis and Orthogonal Functionalization, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 16899–16899, **2005**.
29. Zhang J., Zhou Y., Zhu Z., Ge Z., Liu S., Polyion Complex Micelles Possessing Thermoresponsive Coronas and their Covalent Core Stabilization via “Click” Chemistry, *Macromolecules*, 41, 1444–1454, **2008**.
30. He J., Yan B., Tremblay L., Zhao Y., Both Core- and Shell-Cross-Linked Nanogels: Photoinduced Size Change, Intraparticle LCST, and Interparticle UCST Thermal Behaviors, *Langmuir*, 27, 436–444, **2011**.
31. Yesilyurt V., Ramireddy R., Thayumanavan S., Photoregulated Release of Noncovalent Guests from Dendritic Amphiphilic Nanocontainers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 3038–3042, **2011**.
32. Raghupathi K.R., Azagarsamy M.A., Thayumanavan S., Guest-Release Control in Enzymesensitive, Amphiphilic-Dendrimer-Based Nanoparticles through Photochemical Crosslinking, *Chem. Eur. J.*, 17, 11752–11760, **2011**.
33. Sasaki Y., Akiyoshi K., Nanogel Engineering for New Nanobiomaterials: From Chaperoning Engineering to Biomedical Applications, *Chem. Rec.*, 10, 366–376, **2010**.
34. Averick S.E., Magenau A.J.D., Simakova A., Woodman B.F., Seong A., Mehl R.A., Matyjaszewski K., Covalently Incorporated Protein–Nanogels Using AGET ATRP in an Inverse Miniemulsion, *Polym. Chem.*, 2, 1476–1478, **2011**.
35. Du J.Z., Sun T.M., Song W.J., Wu J., Wang J., A Tumor-Acidity-Activated Chargeconversional Nanogel as an Intelligent Vehicle for Promoted Tumoral-Cell Uptake and Drug Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 3621–3626, **2010**.
36. Yin Q.Q., Wu L., Gou M.L., Qian Z.Y., Zhang W.S., Liu J., Long-Lasting Infiltration Anaesthesia by Lidocaine-Loaded Biodegradable Nanoparticles in Hydrogel in Rats, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 53, 1207–1213, **2009**.
37. Toita S., Sawada S., Akiyoshi K., Polysaccharide Nanogel Gene Delivery System with Endosome-Escaping Function: Co-Delivery of Plasmid DNA and Phospholipase A2, *J. Control. Release*, 155, 54–59, **2011**.
38. Lanzalacoa S., Sirésb I., Sabatinoa M.A., Dispenzaa C., Scialdonea O., Galiaa A., Synthesis of Polymer Nanogels by Electro-Fenton Process: Investigation of the Effect of Main Operation Parameters, *Electrochimica Acta*, 246, 812–822, **2017**.
39. Ramos J., Forcada J., Hidalgo-Alvarez R., Cationic Polymer Nanoparticles and Nanogels: From Synthesis to Biotechnological Applications, *Chem. Rev.*, 114, 367–428, **2014**.
40. Elsbahy M., Heo G.S., Lim S.M., Sun G., Wooley K.L., Polymeric Nanostructures for Imaging and Therapy, *Chem. Rev.*, 115, 10967–11011, **2015**.