

بررسی استفاده از هیدروژل های نانو ساختار در دارو رسانی

فاطمه رمضان نسب شومیا^۱، بهرام ناصرزاد^۲

^۱ کارشناسی ارشد مهندسی شیمی گرایش نانوفناوری، دانشگاه صنعتی امیرکبیر (پلی تکنیک تهران)، تهران، ایران
^۲ عضو هیئت علمی و ریاست دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

چکیده:

نانوذرات هیدروژل، به دلیل ادغام خصوصیات هیدروژل ها مثل آب دوست بودن، انعطاف پذیری، تطبیق پذیری، توانایی جذب حجم بسیار زیاد آب و زیست سازگاری، با خصوصیت بارز ذرات نانو، یعنی اندازه ی مناسب آن ها، یکی از بهترین حامل های کاربردی در سامانه های دارورسانی هدفمند و کنترل شده هستند. هدف این مقاله بررسی استفاده از هیدروژل های نانو ساختار در دارورسانی است. به منظور گردآوری اطلاعات از روش کتابخانه ای و بررسی کتب و مقالات در ارتباط با موضوع و ابزار فیش برداری استفاده شد. در این تحقیق، به نانو هیدروژل های هوشمند یا حساس به محرکه بیشترین توجه را در تحقیقات مختلف به خود جلب کرده اند، پرداخته شده است. نانو هیدروژل های تهیه شده از پلیمرهای زیستی مانند کیتوسان و آلجینیات و پلیمرهای سنتزی نظیر پلی وینیل الکل، پلی اتیلن اکساید، پلی اتیلن ایمین، پلی وینیل پیرولیدین و پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) که پرکاربردترین پلیمرها در تهیه نانوحامل های دارو هستند، معرفی شدند و پژوهش های انجام گرفته بر روی آن ها تحلیل و واکاوی شد. توموردرمانی، پروتئین رسانی، تحویل انسولین، زمینه های تحقیقاتی هستند که در این مطالعه توجه زیادی به آن ها شده است.

واژه های کلیدی: دارورسانی، کنترل زمان، سرعت، محل رهایش دارو، نانو هیدروژل

۱- مقدمه

سامانه‌های دارورسانی قدیمی با مشکلاتی نظیر ایجاد عوارض جانبی، عملکرد نه‌چندان رضایت‌بخش در برخی موارد و محدودیت در کاربرد روبرو هستند. با پیشرفت دارورسانی در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های چشم‌گیری در زمینه کنترل رهایش دارو حاصل شده است. سامانه‌های جدید با ایده‌ی رهایش کنترل‌شده و هدفمند کردن محل رهایش، ایجاد شده‌اند. این سامانه‌ها توانایی آزادسازی دارو در یک محل مشخص در بدن، در زمان مشخص و با سرعت مشخص را دارا هستند؛ در نتیجه عوارض جانبی دارو به حداقل رسیده، کارایی آن بیشتر می‌شود و بطور کلی درمان موثرتری انجام می‌شود. در این سامانه‌ها از یک حاملکه یک ماده پلیمری است، برای انتقال دارو به بافت هدف استفاده می‌شود. پلیمر حامل دارو باید در درجه اول زیست‌سازگار باشد و وارد کردن آن به بدن، سمیت ایجاد نکند، قابلیت حفظ دارو در داخل بدن و رهایش موثر آن در محل موردنظر را داشته باشد و در نهایت باید زیست‌تخریب‌پذیر باشد تا پس از آزادسازی دارو به راحتی دفع شود. هیدروژل‌ها که شبکه‌های سه‌بعدی از زنجیرهای پلیمری آب‌دوست هستند، تمامی این ویژگی‌ها را داشته و به‌عنوان بهترین حامل‌های دارو و در دارورسانی مطرح هستند. از این‌رو هدف این مقاله تحلیل استفاده از هیدروژل‌های نانو ساختار در دارورسانی است.

۲- روش تحقیق

مقاله حاضر به لحاظ هدف کاربردی، به لحاظ ماهیت توصیفی - تحلیلی است. به منظور گردآوری اطلاعات از روش کتابخانه ای و بررسی کتب و مقالات در ارتباط با موضوع و ابزار فیش برداری استفاده شد.

۳- هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها شبکه‌های ماکرومولکولی هستند که در آب یا سیالات دیگر متورم می‌شوند. هیدروژل‌ها برحسب ماهیت شبکه، به شبکه‌های گره‌خورده، شبکه‌های کووالانسی و شبکه‌هایی که به‌وسیله نیروهای ثانویه تشکیل می‌شوند، تقسیم‌بندی می‌شوند. اهمیت هیدروژل‌ها در کاربردهای پزشکی اولین بار در سال ۱۹۵۰ با استفاده از ژل پلی ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات (PHEMA) در ساخت عدسی‌های تماسی نرم آشکار شد. این ژل خاصیت ترشوندگی بسیار خوب، رفتار الاستیکی بالا و زیست‌سازگاری مناسبی از خود نشان داد. به این جهت نسبت به سایر پلیمرهای سنتزی شباهت خوبی با بافت‌های طبیعی بدن داشت. پس از آن تحقیقات زیادی در جهت توسعه هیدروژل‌ها در کاربردهای پزشکی صورت گرفت. همان‌طور که اشاره شد، موفقیت یک زیست‌ماده به میزان زیست‌سازگاری آن بستگی دارد. فاکتورهای بسیاری بر زیست‌سازگاری یک ماده مؤثر بوده و بررسی تمام منابع موجود نشان می‌دهد که هیدروژل‌ها موادی زیست‌سازگار هستند (دولت‌آبادی فراهانی، ۱۳۸۴).

۴- هیدروژل‌ها در سامانه‌های رهایش دارو

هیدروژل‌ها در مطالعات بالینی و آزمایشگاهی در کاربردهای مختلف شامل مهندسی بافت، درمان احیاکننده، تشخیص، بی‌حرکتی سلولی، جداسازی زیست‌مولکول‌ها یا سلول‌ها و به‌عنوان حائل برای تنظیم چسبندگی بیولوژیکی به کار می‌روند (هواری و کوهانی، ۲۰۰۸).

خواص فیزیکی منحصربه‌فرد هیدروژل‌ها، تمایل زیادی برای استفاده از این ماده در دارورسانی ایجاد کرده است. ساختار به‌شدت متخلخل آن‌ها را می‌توان با کنترل کردن چگالی (مقدار) اتصالات عرضی در ژل و میزان به‌هم‌پیوستگی هیدروژل‌ها در محیط آبی که در آن قرار دارند تنظیم کرد. تخلخل موجود در ساختار هیدروژل، امکان بارگذاری دارو درون هیدروژل و سپس آزادسازی آن با نرخی وابسته به ضریب نفوذ مولکول‌های کوچک یا درشت‌مولکول‌ها در شبکه‌ی ژل را فراهم می‌کند.

هیدروژل‌ها به‌طور کلی بسیار زیست‌سازگار هستند، همان‌طور که تجربه‌ی موفق استفاده از هیدروژل به‌عنوان صفاق^۱، این را نشان داده است (چانچ و رایبسون، ۱۹۹۰).

نخستین کاربرد هیدروژل‌ها به‌عنوان مواد زیستی، استفاده از آن‌ها به‌عنوان عدسی‌های تماسی نرم توسط ویچترل^۲ و لیم^۳ بوده است (ویچترلی و لیم، ۱۹۶۰).

۴-۱- مکانیسم آزاد شدن دارو از هیدروژل

بیشتر هیدروژل‌ها در حالتی که هیچ آبی جذب نکرده‌اند، شیشه‌ای هستند و عموماً آزادسازی دارو شامل جذب هم‌زمان آب و دفع دارو تحت یک مکانیسم کنترل‌شده توسط تورم است. عامل کنترل‌کننده‌ی سرعت آزادسازی دارو، مقاومت پلیمر در برابر افزایش حجم و تغییر شکل است. (دولت‌آبادی فراهانی، ۱۳۸۴)

۴-۱-۱- هیدروژل‌های حساس به محرک

برای آزادسازی دارو در شرایط محیطی بدن و آزادسازی داروهای پروتئینی، از هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده یا هوشمند استفاده می‌شود. چنین سامانه‌ای باید به نیازهای بدن پاسخ دهد و مطابق با تغییر شرایط محیطی، میزان آزادسازی دارو را تغییر دهد. هیدروژل‌های هوشمند می‌توانند در پاسخ به محرک‌های مختلف مانند PH، دما، نور، میدان الکتریکی یا مغناطیسی، تغییرات زیادی در رفتار تورم و استحکام مکانیکی خود ایجاد کنند؛ آن‌ها به‌صورت برگشت‌پذیر با تغییرات کوچک در شرایط محیطی متورم یا چروکیده می‌شوند. وقتی هیدروژل در تماس با آب و محلول‌های آبی قرار می‌گیرد، مولکول‌های آب گروه‌های آب‌دوست هیدروژل را هیدرولیز می‌کنند و فرآیند جذب تا رسیدن به تورم تعادلی ادامه می‌یابد. با تورم هیدروژل، اگر شبکه یا اتصالات عرضی تخریب‌پذیر باشند، شروع به قطعه‌قطعه شدن و انحلال می‌کند. آزادسازی دارو شامل جذب هم‌زمان آب و خروج دارو تحت مکانیسم کنترل‌شده توسط تورم است. تعدادی از هیدروژل‌های حساس به محرک و مکانیسم آزادسازی دارو از آن‌ها در جدول ۱- آمده است (دولت‌آبادی فراهانی، ۱۳۸۴). شکل ۱- شمایی کلی از این سامانه‌ها را نشان می‌دهد (مونتر و همکاران، ۲۰۱۳).

جدول ۱- برخی هیدروژل‌های حساس به محرک و مکانیسم آزادسازی دارو از آن‌ها (دولت‌آبادی فراهانی، ۱۳۸۴)

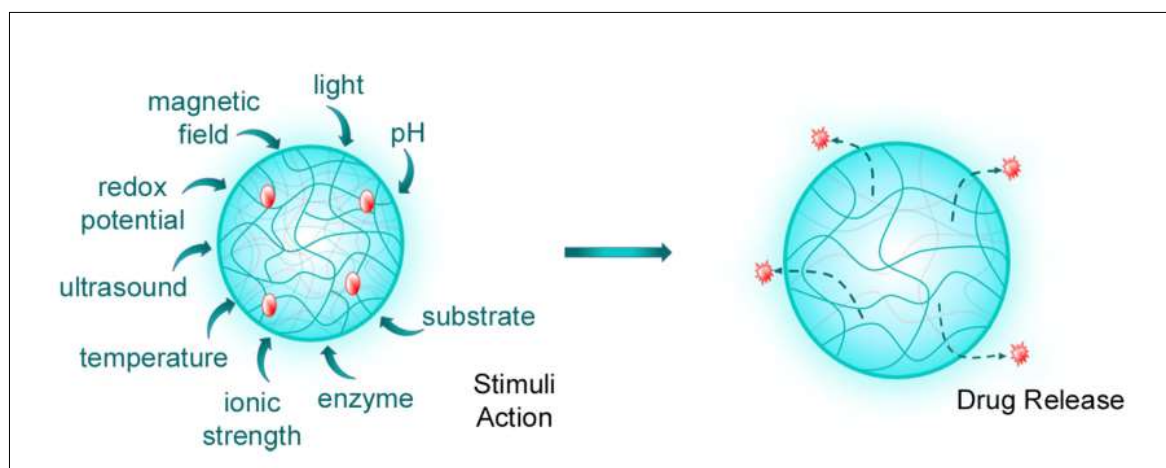
مکانیسم	هیدروژل	محرک
تغییر PH- تورم- آزادسازی دارو	هیدروژل بازی یا اسیدی	PH
تغییر قدرت یونی- تغییر غلظت یون‌ها درون ژل- تغییر در میزان تورم- آزادسازی دارو	هیدروژل یونی	قدرت یونی
ترکیبات دهنده الکترون- تشکیل کمپلکس بار- تغییر در میزان تورم- آزادسازی دارو	هیدروژل‌های شامل گروه‌های گیرنده الکترون	گروه‌های شیمیایی
اثر آنزیم روی هیدروژل- تغییر در میزان تورم- آزادسازی دارو	هیدروژل‌های شامل آنزیم تثبیت‌شده	جزء آنزیمی
اعمال میدان مغناطیسی- تغییر اندازه	ذرات مغناطیسی پخش‌شده در	ذرات مغناطیسی

¹Pritoneum

²Wichterle

³Lim

ریزکره‌ها	خلل و فرج‌ها- تغییر در میزان تورم- آزادسازی دارو
دما	تغییر دما- تغییر نیروهای درون مولکولی بین پلیمر/پلیمر و پلیمر/آب- تغییر در میزان تورم- آزادسازی دارو
امواج صوتی	امواج صوتی- افزایش دما- آزادسازی دارو



شکل ۱- شمایی از رهائش دارو در هیدروژل‌های حساس به محرک (مونترو و همکاران، ۲۰۱۳)

۴-۲- نانوذرات هیدروژل (نانوژلTMها)

این سامانه‌ها به‌عنوان دسته‌ای از سامانه‌های نوین دارورسانی مطرح هستند که قابلیت رهائش کنترل‌شده، دارورسانی هدفمند، محافظت دارو از عوامل مخرب بیولوژیک و ... را دارا هستند. در مطالعات این سامانه‌ها به اشکال مختلفی که قابلیت تجویز خوراکی، وریدی، داخل عضلانی، وراپوستی، داخل چشمی، داخل بینی، ریوی و... را داشته باشند تهیه و خصوصیات دارورسانی آن‌ها با مطالعات برون‌تن و درون‌تن بررسی می‌شود. از آن‌جاکه تجویز داروهای پیتیدی و پروتئینی همواره با تهدید تخریب توسط آنزیم‌های بدن مواجه است، سامانه‌ای که بتواند این داروها را حفظ و به محل اثر برساند، ایده‌آل است. نانوذرات هیدروژلی به‌عنوان پایه‌ای در رساندن داروهای پروتئینی به جایگاه‌های عمل آن‌ها در بدن کاربرد دارند. هرچند که باوجود تحقیقات عمده و گسترده هنوز نیاز به مطالعات بیشتر احساس می‌گردد و با توسعه تحقیقات، جنبه‌های دیگری از این زمینه نوین دارورسانی نمایان می‌شود (گامیت و همکاران، ۲۰۰۰).

۵- مروری بر تحقیقات انجام‌شده

هیدروژل‌ها را می‌توان هم از پلیمرهای سنتزی و هم از پلیمرهای طبیعی تهیه کرد. هرکدام از آن‌ها مزایا و معایب خاص خود را دارند. در بین پلیمرهای طبیعی، کیتوسان و آلجینات^۴ به‌صورت گسترده‌ای به‌منظور ساخت نانو هیدروژل‌ها استفاده شده است. در بین پلیمرهای سنتزی نیز بیشتر گزارش‌ها درباره‌ی نانو هیدروژل‌های ساخته‌شده از پلی‌وینیل‌الکل^۵، پلی‌اتیلن‌اکساید^۶

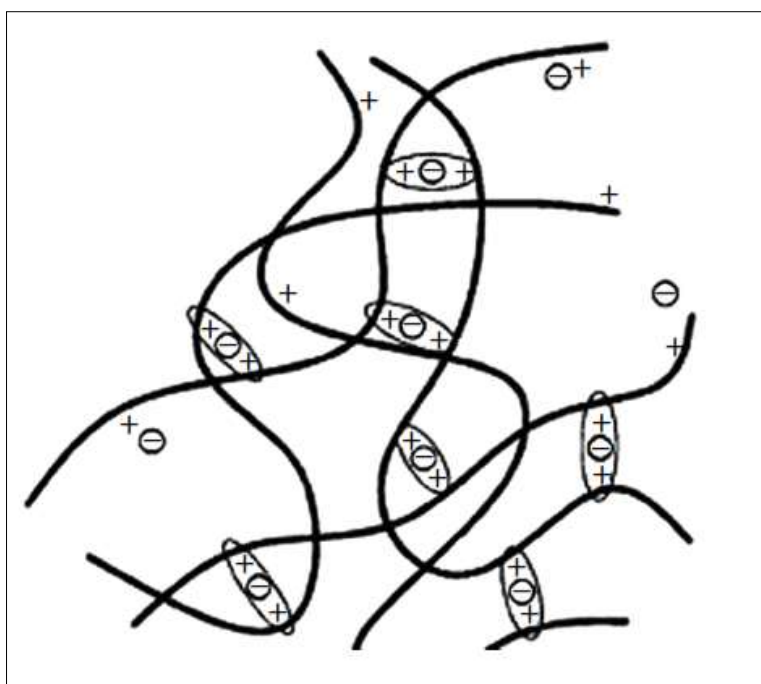
⁴Alginate

⁵Poly(Vinyl Alcohol) (PVA)

پلی اتیلن ایمین^۷، پلی وینیل پیرولیدین^۸ و پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) بوده است. در اینجا به ویژگی‌های هر کدام از این نانوذله‌ها و کاربردهای آن‌ها در دارو رسانی و همچنین به تحقیقات انجام گرفته بر روی دیگر نانوذله‌ها اشاره می‌شود.

۵-۱- نانوهیدروژل‌های کیتوسان

کیتوسان پلی ساکاریدی کاتیونی، زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و خطی است و محصولات تخریب آن، قطعات زیست‌تخریب‌پذیر کیتوسان با طول‌های مختلف هستند. در ۲۵ سال گذشته کیتوسان در مهندسی بافت‌هایی مانند پوست، استخوان، غضروف، کبد، عصب و رگ خونی به‌طور وسیع استفاده شده است. کیتوسان در اشکال مختلف مانند ساختارهای متخلخل، نانوالیاف و هیدروژل‌ها ساخته شده است. هیدروژل‌های کیتوسان نسبت به عوامل تحریک خارجی حساس هستند (نیک‌فرجام، ۱۳۹۳).



شکل ۲- شبکه‌ای شدن کیتوسان با پیوندهای عرضی یونی (نیک‌فرجام، ۱۳۹۳)

اوهیا^۹ و همکارانش (۱۹۹۴)، اولین گزارش را در زمینه استفاده از نانوکوره‌های کیتوسان در کاربردهای دارورسانی ارائه دادند، آن‌ها یک امولسیون آب در روغن^{۱۰} تهیه کردند و سپس با افزودن گلوتارآلدئید^{۱۱}، اتصالات عرضی بین گروه‌های آمین کیتوسان به‌وجود آوردند. در نهایت نانوکورهایی تشکیل شد و داروی ضدسرطان ۵-فلوئوروراسیل^{۱۲} در آن‌ها بارگذاری شد. از آن‌جایی که مشتقات 5-FU در فرمولاسیون خود دارای گروه انتهایی آمین هستند، افزودن گلوتارآلدئید سبب می‌شود بین

⁶Poly(Ethylene Oxide) (PEO)

⁷Poly(Ethyleneimine) (PEI)

⁸Poly (Vinyl Pyrrolidone) (PVP)

⁹Ohya

¹⁰Water-in-oil (W/O) Emulsion

¹¹Glutaraldehyde

¹²5-fluorouracil (5-FU)

کیتوسان و دارو پیوندهایی مشابه پیوندهای عرضی خود زنجیرهای کیتوسان تشکیل شود، در نتیجه به جای کپسوله شدن، دارو به زنجیرهای پلیمر متصل شده و کاملاً بی حرکت می شود. این مطالعات امکان سنتز نانوذرات پایدار و تکرارپذیر کیتوسان که توانایی نگهداری و تحویل دارو را داشته باشند، ثابت کرد.

همانطور که اشاره شد، کیتوسان در آب قابل حل بوده و دارای ذات کاتیونی است؛ این ویژگیها کیتوسان را قادر می کند که به محض تماس با پلیمرها یا ماکرومولکولهایی که ذات آنیونی دارند و حتی برخی پلی آنیونهای مشخص در محیط آبی، برهم کنش داشته باشد. این برهم کنشها و سل-ژل حاصل از آن، به منظور ساخت نانوذرات کیتوسان استفاده می شود. توانایی ژل شدن به محض تماس با برخی پلی آنیونهای مشخص از ویژگیهای جالب توجه کیتوسان است، فرآیندی که به آن ژل شدن یونی^{۱۳} گفته می شود. این فرآیند تشکیل ژل، به دلیل تشکیل پیوندهای عرضی درون زنجیری و بین زنجیری است که به واسطه وجود پلی آنیون ایجاد می شوند. شناخته شده ترین نوع این واکنش، واکنش کیتوسان با TPP است (حمیدی و همکاران، ۲۰۰۸).

ژل شدن یونی با آنیونهای تری پلی فسفات (TPP) به عنوان عامل ایجاد پیوند عرضی، به منظور تهیه نانوهیدروژل های کیتوسان شناخته شده ترین روش تهیه نانوهیدروژل کیتوسان است. این روش برای اولین بار توسط بادمیر^{۱۴} و همکارانش (۱۹۸۴) استفاده شد.

در پژوهشی، نانوذرات کیتوسان بارگذاری شده با انسولین، از طریق اختلاط انسولین با محلول TPP و سپس اضافه کردن این ترکیب به محلول کیتوسان در حال هم زده شدن، تهیه شدند (فماندیز-یورسون و همکاران، ۱۹۹۹) با استفاده از این روش، میزان بارگذاری انسولین بهینه شده و به بازدهی ۵۵ درصد رسید. تحقیقات زیادی هستند که ثابت می کنند زیست فراهمی پپتیدها و پروتئینهایی که از راه دهان مصرف می شوند، با این روش بهبود می یابد. در این تحقیقات همچنین ادعا شده است که خاصیت زیست چسبندگی کیتوسان سبب بهبود چسبندگی داروها به روده نیز می شود. ژو^{۱۵} و همکارانش (۲۰۰۳)، فرمولاسیونهای متفاوت از نانوذرات کیتوسان که به روش ژل شدن یونی کیتوسان و TPP تهیه شده بودند را مورد مطالعه قرار دادند، تصاویر TEM نشان داد که شکل ذرات کروی بوده و قطر ذرات حاصل بین ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر بود.

کیتوسان توانایی ویژه ای برای چسبیدن به سطوح مخاطی موجود در بدن دارد، ویژگی ای که توجه ها به این پلیمر را در دارورسانی مخاطی به خود جلب کرده است. از این توانایی ویژه ی کیتوسان در باز کردن اتصالات تنگ بین سلول های مخاطی استفاده شده است (جانز و همکاران، ۲۰۰۱؛ آرتورسون و همکاران، ۱۹۹۴؛ بورچارد و همکاران، ۱۹۹۶؛ سچپیر و همکاران، ۱۹۹۶).

خصوصیات دارویی جالب توجه کیتوسان در کنار زیست سازگاری و سمیت کم آن، موجب شده است مقالات فراوانی در ارتباط با قابلیت این پلیمر در کاربردهای دارویی منتشر شود (کاتو و همکاران، ۲۰۰۳؛ دودانی و ویلیوالام، ۱۹۹۸؛ پاول و شارما، ۲۰۰۰).

۵-۲- نانوهیدروژل های آلجینات

اسید آلجینیک^{۱۶} یک پلیمر زیستی آنیونی تشکیل شده از زنجیرهای خطی با ویژگی هایی نظیر حلالیت در آب، تمایل به ژل شدن با تخلخل زیاد در شرایط مناسب، زیست سازگاری و غیرسمی بودن است. با افزودن ضد یون^{۱۷} به آلجینات، شبکه ای شدن مرحله ای اتفاق افتاده و میکروذرات و نانوذرات هیدروژلی مناسب برای حامل های دارو تشکیل می شود. هر جزء کاتیونی

¹³ Ionotropic Gelation

¹⁴ Bodmeier

¹⁵ Xu

¹⁶ Alginic Acid

¹⁷ Counter-ion

می‌تواند شروع‌کننده مراحل شبکه‌ای شدن باشد، اما کلسیم کلراید پراستفاده‌ترین ماده در بیشتر تحقیقات است. در روش‌های مختلف تهیه، باتوجه به فاکتورهای مختلفی مثل غلظت آلجینات، گرانیوی، غلظت ضد یون، سرعت افزودن محلول ضد یون به محلول آلجینات و غیره، اندازه‌های موردنظر به‌دست می‌آیند (حمیدی و همکاران، ۲۰۰۸).

در تحقیقی در سال ۱۹۹۳ یک حامل داروی جدید از سدیم آلجینات با اندازه ذرات ۸۵۰-۲۵۰ نانومتر ساخته شد (رجاونریونی و همکاران، ۱۹۹۳). آن‌ها از دوکسوروبیسین^{۱۸} به‌عنوان دارو استفاده کردند و گزارش کردند که میزان بارگذاری دارو به‌ازای ۱۰۰ میلی‌گرم آلجینات، می‌تواند بیشتر از ۵۰ میلی‌گرم باشد. از سال ۱۹۹۰ تا الآن، تعداد تحقیقات شامل نانوذرات آلجینات رو به افزایش است، در این تحقیقات از انسولین (سرمینتو و همکاران، ۲۰۰۶؛ سرمینتو و همکاران، ۲۰۰۷؛ ریس و همکاران، ۲۰۰۷). و داروهای ضد سل و ضد قارچ (احمد و همکاران، ۲۰۰۶؛ پاندی و خولر، ۲۰۰۶؛ احمد و همکاران، ۲۰۰۷؛ زهور و همکاران، ۲۰۰۵). به‌عنوان دارو استفاده شده است. این نانوهیدروژل‌ها در ژن‌درمانی نیز به‌کار برده شده‌اند (دوگلاس و همکاران، ۲۰۰۶).

در یک مطالعه که به‌منظور ارزیابی سینتیک دارویی^{۱۹} و توزیع در بافت داروهای ضدسل به‌صورت آزاد (بدون حامل) و کپسوله شده در دُزهای مختلف انجام شد، نانوذرات آلجینات حامل ایزونیاژید^{۲۰}، ریفامپین^{۲۱}، پیرازین‌آمید^{۲۲} و اتامبوتول^{۲۳} کاملاً در بدن موش‌های موردآزمایش توزیع شد. زیست‌فراهمی تمامی داروهای کپسوله‌شده در نانوذرات آلجینات، به شکل قابل‌ملاحظه‌ای بیشتر از داروهای بدون حامل بود (احمد و همکاران، ۲۰۰۷).

۵-۳- نانوهیدروژل‌های پلی‌وینیل‌الکل

در دهه ۹۰، نانوذرات PVA با هدف حمل داروهای پروتئینی/پپتیدی و با استفاده از یک امولسیون آب در روغن انجماد-ذوب تهیه شد در این پژوهش، امولسیون در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد منجمد و سپس با افزایش دما به دمای محیط ذوب شد، ضمن این‌که از هیچ امولسیون‌کننده‌ای^{۲۴} در این امولسیون استفاده نشد. متوسط اندازه نانوذرات در این روش $675/5 \pm 42/7$ نانومتر بود. سرم آلبومین گاوی^{۲۵}، با باردهی قابل توجه ۹۶/۲ درصد در این نانوذرات بارگذاری شد. در این سامانه، رهایش تحت کنترل نفوذ انجام شد (لی و همکاران، ۱۹۹۸).

تهیه‌ی نانوذرات PVA کپسوله‌شده با میکروکره‌های پلی (لاکتید-کو-گلیکول اسید)^{۲۶} (وانگ و همکاران، ۱۹۹۹). تهیه و ارزیابی سینتیک رهایش نانوذرات پلی (N-وینیل کاپرولاکتون)^{۲۷} بارگذاری شده با ناندولول^{۲۸}، پروپرانولول^{۲۹} و تاکرین^{۳۰} (ویهلا و همکاران، ۲۰۰۲)، تلاش‌ها برای ایزونیاژید^{۳۱} با استفاده از نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر تهیه شده از پلی‌استر پلی‌استر شاخه‌دار (دایلی و همکاران، ۲۰۰۳) (DEAPA-PVA-g-PLGA)^{۳۱}، نانوحامل‌های DNA تهیه‌شده به روش جایگزینی حلال^{۳۲} (استر و همکاران، ۲۰۰۶) و مطالعه روی تحویل موضعی داروی ضدسرطان پاکلی‌تاکسل^{۳۳} با استفاده از

¹⁸Doxorubicin

¹⁹Pharmacokinetic

²⁰Isoniazid (INH)

²¹Rifampin (RIF)

²²Pyrazinamide (PZA)

²³Ethambutol EMB

²⁴Emulsifier

²⁵Bovine Serum Albumin (BSA)

²⁶Poly(Lactide-co-Glycolic Acid) (PLGA)

²⁷Poly (N-Vinyl Caprolactone)

²⁸Nandolol

²⁹Propranolol

³⁰Tacrine

³¹Diethylaminopropyl Amine-Poly (Vinyl Alcohol)-Grafted-Poly(Lactide-co-glycolide)

³²Solvent Displacement

³³Paclitaxel

نانوذرات PVA-g-PLGA (وستیت و همکاران، ۲۰۰۷). از جمله تحقیقاتی هستند که در زمینه‌ی استفاده از نانوهیدروژل‌های PVA یا مشتقات آن انجام شده‌اند.

۵-۴- نانوهیدروژل‌های پلی‌وینیل‌پیرولیدین

پلی‌وینیل‌پیرولیدون یک پلیمر آب‌دوست بوده و در FDA به‌عنوان یک ترکیب زیست‌سازگار و غیر آنتی‌ژن^{۳۴} تایید شده است، بنابراین برای آزمایش‌های بیولوژیکی ایمن است. بحارلی^{۳۵} و همکاران (2003)، با استفاده از هسته‌های آبدار از قطره‌های میسل معکوس^{۳۶} به‌عنوان نانو رآکتور، پروسه‌ای را برای تهیه‌ی نانوهیدروژل‌های PVP با قطر نهایی کمتر از ۱۰۰ نانومتر ارائه دادند. از آنجایی‌که قطره‌های مایسل وارونه یک‌اندازه هستند و اندازه قطرات را می‌توان به‌خوبی کنترل کرد؛ نانوذرات تهیه‌شده با روش مایسل وارونه، یک‌دست بوده و توزیع اندازه‌ی باریکی دارند.

گوآوی^{۳۷} و همکارانش (2007)، یک سامانه‌ی دارورسانی مغناطیسی براساس هیدروژل PVP، در حضور PVA به‌عنوان عامل ایجاد اتصالات عرضی تهیه کردند. نانوذرات مغناطیسی PVP، رهایش غیرفعال دارو را از خود نشان دادند که می‌تواند به‌منظور بهبود بازدهی درمانی مورد بهره‌برداری قرار گیرد. نتایج نشان داد که نانوکره‌های مغناطیسی PVP قابلیت استفاده به‌عنوان حامل دارو در شیمی‌درمانی مغناطیسی را دارند.

۵-۵- نانوهیدروژل‌های پلی-N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید

پلی-N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید^{۳۸} شاید شناخته‌شده‌ترین عضو خانواده پلیمرهای عکس‌العملی است. زنجیرهای آزاد PNIPAM در آب، دمای بحرانی محلول کمی نشان می‌دهند. هوانگ و همکاران (۲۰۰۴)، در مطالعاتشان نانوذرات شبکه‌ای PNIPAM-co-allylamine و PNIPAM-co-acrylic را با اتصالات عرضی از نوع کووالانسی تهیه و به منظور حمل داروی دکستران از آن استفاده کردند. گن^{۳۹} و لیون^{۴۰} (۲۰۰۱)، از PNIPAM نانوذرات هسته-پوسته پاسخ‌دهنده به حرارت تهیه کردند. در مطالعات آن‌ها، اثر اختلاف شیمیایی بین پلیمرهای هسته و پوسته روی سینتیک تغییر فاز و رفتار ترمودینامیکی مورد آزمایش قرار گرفت.

۵-۶- نانوهیدروژل‌های تهیه‌شده از پلیمرهای دیگر

سامانه‌های هیدروژلی عکس‌العملی، بخش بزرگی از مبحث دارورسانی را به خود اختصاص داده‌اند. ساهو^{۴۱} و همکاران (۱۹۹۸)، نانوذرات هیدروژلی حساس به PH و دما را از کوپلیمرهایی شامل وینیل‌پیرولیدین و آکرلیک‌اسید که با N,N متیلن بیس آکریل‌آمید^{۴۲} شبکه‌ای شدند را تهیه کردند. این نانوذرات دارای حداکثر قطر ۵۰ نانومتر بوده و در آن‌ها ترکیب نشان‌گذاری شده‌ی دکستران (FITC-dextran) بارگذاری شد. رهایش FITC-dextran در محلول اسیدی آرام بود، اما با افزایش PH، افزایش قابل‌ملاحظه‌ی نشان داد. همچنین سرعت رهایش با افزایش دما، افزایش پیدا کرد.

در سال ۲۰۱۰، دو^{۴۳} و همکارانش، نانوذلهای تبدیل بار پاسخ‌دهنده به PH را برای رسانش دوکسوروبیسین^{۴۴} و سلول‌های

³⁴Non-Antigenic Compound

³⁵Baharli

³⁶Reverse Micellar Droplets

³⁷Guowie

³⁸Poly-N-Isoropylacrylamide (PNIPAM)

³⁹Gan

⁴⁰Lyon

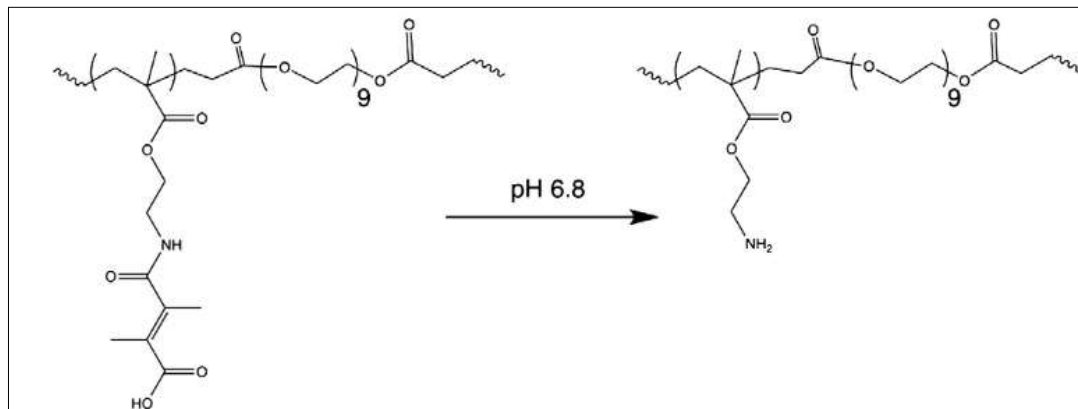
⁴¹Sahoo

⁴²N,N methylene Bis Acrylamide (MBA)

⁴³Du

⁴⁴Doxorubicin

توموری طراحی کردند. این نانوذله‌ها از پلی (۲-آمینواتیل متاکریلات هیدروکلراید)^{۴۵} تهیه شدند و سپس با استفاده از ۲,3-دی‌متیل مالئیک‌انیدرید^{۴۶} به منظور تولید نانوذله با بار منفی اصلاح شدند (شکل ۳) (چاکو و همکاران، ۲۰۱۲).



شکل ۳- آبکافت نانوذله‌های PAMA-DMMA در PH ۶/۸ (چاکو و همکاران، ۲۰۱۲)

پتاسیل زتا^{۴۷} (اختلاف پتانسیل الکتریکی بین سطح یک ذره جامد غوطه‌ور در یک مایع رسانا مثل آب و توده‌ی آن مایع) نانوذله‌ها نشان داد که در شرایط اسیدی، دارای یک بار منفی قابل‌ملاحظه (۱۷- میلی‌ولت) می‌شوند که بعد از ۳۵ دقیقه به صفر می‌رسد. نانوذله‌های PAMA-DMMA بارگذاری شده با دکس^{۴۸} نشان داد که با کاهش PH، سرعت رهایش بیشتر می‌شود. علاوه بر این، مطالعات روی سلول‌های MDA-MB-435s نشان داد که سلول‌هایی که مورد حمله‌ی نانوذله‌های حاوی Dox قرار گرفتند در PH 6.8 سمیت بیشتری نسبت به PH 7.4 داشتند.

در کاربرد دیگری، تحویل مولکول‌های درمانی به ناهنجاری‌های التهابی در آرتروز رماتیسمی مورد بررسی قرار گرفت. برای درمان این بیماری، سلول‌های ماکروفاژ^{۴۹} سیستم ایمنی بدن، هدف درمان فتودینامیک^{۵۰} قرار گرفتند. اشمیت^{۵۱} و همکاران، نانوذله‌های کیتوسان اصلاح شده با هیالورونات را به منظور هدف‌گیری ماکروفاژها که بعداً با یکی از سه حساسگر^{۵۲} مختلف یعنی TPCC4، TPPS4 و Ce6 بارگذاری شدند، طراحی کردند (شکل ۴) (سچمیت و همکاران، ۲۰۱۰).

⁴⁵Poly(2-Aminoethyl Methacrylate Hydrochloride) (PAMA)

⁴⁶2,3-Dimethyl Maleic Anhydride (DMMA)

⁴⁷Zeta Potential

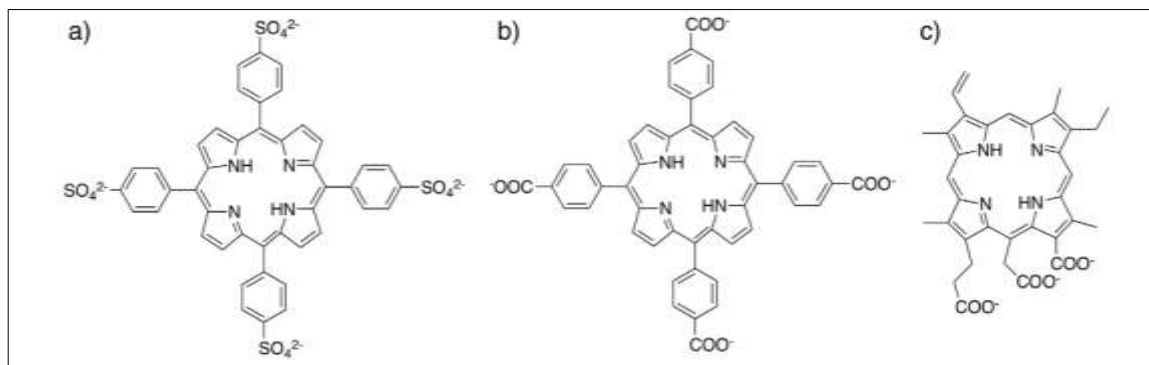
⁴⁸Dox

⁴⁹Macrophage

⁵⁰Photodynamic

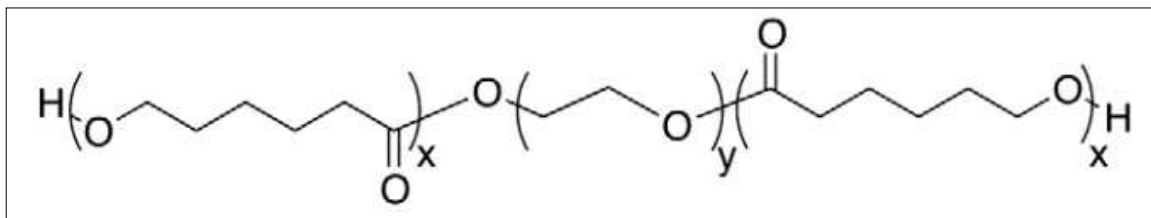
⁵¹Schmit

⁵²Photosensitizer



شکل ۴- ساختار شیمیایی حساسگرهای نوری (a) TPPS4b (TPCC4c) Chlorine6 (سچمیت و همکاران، ۲۰۱۰).

نانوژل‌ها در تحویل موضعی داروهای بی‌حسی نیز استفاده می‌شوند. بین ^{۵۳} و همکاران، سامانه‌ی زیست‌سازگاری طراحی کردند که در آن لیدوکائین ^{۵۴} در نانوذرات پلی (ε-کاپرولاکتون)-پلی (اتیلن گلیکول)-پلی (ε-کاپرولاکتون) ^{۵۵} کپسوله شدند (شکل ۵) (ین و همکاران، ۲۰۰۹).



شکل ۵- ساختار شیمیایی PCEC (ین و همکاران، ۲۰۰۹)

نانوهیدروژل‌های بر پایه پولولان ^{۵۶} نیز به‌عنوان حامل در دارورسانی استفاده شده‌اند. کازوناری ^{۵۷} و همکارانش (۱۹۹۸) در تحقیقی، نانوهیدروژل‌های خودفراهم از پولولان حامل کلاسترول ^{۵۸}، با اندازه ۲۰ تا ۳۰ نانومتر تولید کردند. آن‌ها تشکیل کمپلکس با انسولین و پایداری انسولین را بررسی کردند و ثابت کردند که در حین تشکیل کمپلکس، جدایش خودبه‌خودی انسولین از کمپلکس به شکل موثری متوقف شد. در تحقیق دیگری گوپتا و همکارانش (۲۰۰۴)، روشی برای بهبود تحویل مولکول‌های اسید نوکلئیک به سلول‌ها با کپسوله کردن آن‌ها در نانوذرات پولولان ارائه دادند. در این تحقیق، نانوذرات حامل پلاسمید ^{۵۹} در داخل قطره‌های آب‌دار میکروامولسیون روغن در آب، قرار داده شدند. تصاویر TEM نشان داد که این سامانه‌ها ذراتی کروی با قطر نزدیک به ۴۵ نانومتر هستند.

کیم و همکارانش (۲۰۰۰)، نانوژل‌های خودفراهم تشکیل شده از دکستران و ماکرومرهای پلی‌اتیلن‌گلیکول را از طریق پلیمری شدن رادیکال آزاد گلیسیدل متاکریلات دکستران (GMD) و دی‌متیل‌متاکریلات پلی‌اتیلن‌گلیکول (DMP) تهیه و به‌عنوان سامانه دارورسانی استفاده کردند؛ همچنین تهیه‌ی نانوذرات پلیمری پایدار از پلی‌اتیلن‌گلیکول و Poloxamer407 به روش پلیمری شدن نوری مایسل معکوس ^{۶۰}، موجب کپسوله شدن موفق دکسوروبیسین ^{۶۱} با درصد بازدهی ۸/۷٪ شد (میسیرلیس و همکاران، ۲۰۰۶).

⁵³Yin

⁵⁴Lidocaine

⁵⁵Poly(ε-Caprolactone)-Poly(Ethylene Glycol)-Poly(ε-Caprolactone) (PCL-PEG-PCL or PCEC)

⁵⁶Pullulan

⁵⁷Kazunari

⁵⁸Cholesterol-Bearing Pullulan (CHP)-Nanogels

⁵⁹Plasmid

⁶⁰Inverse Emulsion Photopolymerization

۵-۷- تومور درمانی

طی دهه‌های گذشته، سامانه‌های دارورسانی فراوانی برای غلبه بر محدودیت‌های شیمی‌درمانی معمولی از قبیل حلالیت کم، پنجره درمانی محدود^{۶۲} و سمیت سلولی بافت‌های سالم، بررسی شده‌اند. نانوذله‌ها به‌عنوان دسته‌ی ویژه‌ای از نانوذرات، شایستگی خود را برای استفاده در دارورسانی ضدتومور نشان داده‌اند (ژانگ و همکاران، ۲۰۱۶).

تخلخل موجود در شبکه‌ی نانوذله، محل ایده‌آلی برای بارگذاری داروها و جلوگیری از رهائش پیش از موعد آن‌ها و همچنین محافظت از آن‌ها در برابر تخریب و آسیب‌های محیطی است (یالاپو و همکاران، ۲۰۱۱). برای مثال نانوذله‌ها به شکل قابل توجهی سبب افزایش کارایی دسی‌تابین^{۶۳} شده‌اند که به دلیل قابلیت آن‌ها در عبور از ناقل‌های نوکلئوساید و پایداری بهبودیافته آن‌ها است. ویژگی مثبت دیگر نانوذله‌ها امکان تغییر شکل آن‌ها به‌عنوان حامل از اشکال کره‌ای تا بیضوی است که یادآور گلبول‌های قرمز است. این ویژگی در افزایش زمان گردش در جریان خون از طریق مویرگ‌ها حیاتی است. در نرخ‌های برش بالا، نانوذله‌ها ممکن است کشیده شده و گرانروی ظاهری خون را کاهش دهند. به‌علاوه، نانوذله‌ها می‌توانند بافت‌های تومور را به صورت فعال و غیرفعال هدف قرار دهند. هدف‌گیری فعال، با اضافه کردن برخی گروه‌های عاملی به نانوذله‌ها می‌تواند به دست بیاید (گان لیون، ۲۰۰۱).

برای مثال لو^{۶۴} و همکارانش (۲۰۱۳)، موفق شدند اسید فولیک^{۶۵} با بار مثبت را با موفقیت روی نانوذله‌های هیبریدی که از سه جزء تشکیل شده‌اند، بنشانند. این سه جزء شامل پلی‌آکریل‌آمید آب‌دوست (PAM) به عنوان ماتریس هیدروژل و همچنین برای فرار از ماکروفاژها^{۶۶}، متوترکسات^{۶۷} به‌عنوان دارو و همچنین یک لیگاند فعال و نانوذرات طلا برای تشکیل کمپلکس با متوترکسات و نیز به‌عنوان یک عامل ضدسرطان.

۵-۸- پروتئین‌رسانی

پروتئین‌های درمانی بیشتری روزبه‌روز شناخته می‌شوند و این پروتئین‌ها، توجه زیادی را در برخی بیماری‌های خاص مثل بیماری‌های ویروسی، خودایمنی و بدخیم جلب کرده‌اند (ستینمن و همکاران، ۲۰۱۲). رویکردهای جدیدی به منظور کپسوله کردن موثر داروهای پروتئینی در نانوذله‌ها گزارش شده‌اند. اوزاوا^{۶۸} و همکاران (۲۰۰۹)، به‌وسیله خودفراهمی مشتقات دکسترین شاخه‌ای که دارای نسبتی از کلسترول بودند (CH-CDex)، نانوذله‌هایی یک‌اندازه و پایدار که می‌توانند در حین شکل‌گیری، به طور خودبه‌خودی ۱۰ تا ۱۶ مولکول انسولین را در خود جای دهند، تولید کردند. کوبایاشی^{۶۹} و همکاران (۲۰۱۲)، موفق شدند دو پروتئین متفاوت (BMP2 و FGF18) را به محل شکستگی استخوان رسانده و رهائش پایداری این دو پروتئین از هیدروژل CHPOA را شاهد باشند. اخیراً استین‌هیلبیر^{۷۰} و همکارانش (۲۰۱۳)، برای اولین بار فرآیند نانو رسوب‌دهی به‌منظور تهیه‌ی نانوذرات پلی‌گلیسرول^{۷۱} آب‌دوست- ماکرومونومر را معرفی کردند. این نانوذله‌ها شامل ماکرومونومرهای پلی‌گلیسرول عامل‌دار شده با آلکین و آزید^{۷۲} و داروهای کپسوله شده لیزوزوم، آسپاراژیناز^{۷۳}، IgC بودند.

⁶¹Doxorubicin

⁶²Narrow Therapeutic Window

⁶³Decitabin

⁶⁴Lu

⁶⁵FolicAcid

⁶⁶Macrophages

⁶⁷Methotrexate (MTX)

⁶⁸Ozawa

⁶⁹Kobayashi

⁷⁰Steinhilber

⁷¹Polyglycerol

⁷²Azide

⁷³Asparaginase

مونومرها و اجزای دیگر مثل عامل ایجاد اتصالات عرضی، همگی در محلول آبی حل و بعد از آن به سرعت به استون در حال هم‌زده شدن افزوده شدند. به محض نفوذ فاز آبی به فاز استون، قالب ذره شکل گرفته و به دنبال آن نانوذرات رسوبی پلی‌گلیسرول بدست آمدند. در پلیمرهای شبکه‌ای قابل تورم در آب، پروتئین بدون ایجاد هیچ برهم‌کنشی با ماتریس، درون آن جایگیری می‌کند؛ در حالی که در پلی‌گلیسرول‌های شاخه‌ای با ساختار دندری^{۷۴}، سفتی پلیمر سبب کاهش نفوذ پروتئین و در نتیجه پایداری در انتقال دارو می‌شود. در تحقیق اشاره شده بازدهی کپسوله کردن بیشتر از ۹۹ درصد بود و فعالیت دارو و تمامیت ساختار آن نیز حفظ شد. به دلیل وارد کردن پیوندهای حلقوی بنزوآستال^{۷۵}، نانوذرات قادر به تنظیم رهایش دارو با تغییرات PH بود. با استفاده از این رویکرد جدید، آن‌ها ذرات نانوذرات بارگذاری شده با پروتئینی بدست آوردند که جایگزین خوبی برای استراتژی‌های رایج مثل اتصال زنجیرهای پلی‌اتیلن‌گلیکول به نانوذرات (PEGylation) است و می‌تواند محدوده کاربردی نانوذرات در درمان بیماری‌ها را گسترده‌تر کند.

۵-۹- لیپوزل و چشم‌انداز آینده نانوذرات

«لیپوزل» هیدروژلی است که یک آبدانک لیپیدی^{۷۶} به آن وصل است. لیپوزل نه تنها دارای بازدهی بارگذاری داروی بالایی است، بلکه خواص مکانیکی خوبی نیز داشته و ابعاد تعریف شده برای یک هیدروژل را داراست. در برخی گزارش‌ها از لیپوزوم صرفاً به عنوان یک قالب برای تهیه نانوذرات استفاده شد، در حالی که لیپیدهای دولایه^{۷۷} لیپوزل نقشی حیاتی در رهایش پایدار دارو و نیز در اصلاح سطح دارند (ژانگ و همکاران، ۲۰۱۶). در حوزه لیپوزل‌ها، هدفمند کردن این سامانه‌ها و نیز عکس‌العمل آن‌ها در برابر محرک‌های مختلف، مخصوصاً سامانه‌های حساس به چند محرک، می‌تواند مبنای مناسبی برای تحقیقات آتی باشد.

۶- نتیجه‌گیری

دارو رسانی نوین با کنترل زمان، سرعت و محل رهایش دارو، عوارض جانبی معمول در درمان‌های سنتی را به حداقل رسانده، درمان موثرتری را ارائه می‌دهد و در معالجه بسیاری از بیماری‌ها نویدبخش بوده است. پلیمرها و به‌طور ویژه هیدروژل‌ها، پرکاربردترین حامل‌های مورد استفاده در سامانه‌های کنترلی انتقال دارو هستند که می‌توانند با مکانیسم‌های مختلفی از قبیل نفوذ، تخریب، واکنش شیمیایی، تورم، اسمز و پاسخ به محرک خارجی، دارو را به محل مورد نظر رسانده و آزاد کنند. نانوهیدروژل‌ها به دلیل ادغام خصوصیات هیدروژل‌ها مثل آب دوست بودن، انعطاف پذیری، تطبیق پذیری، توانایی جذب حجم بسیار زیاد آب و زیست‌سازگاری، با خصوصیت بارز ذرات نانو، یعنی اندازه‌ی مناسب آن‌ها، یکی از بهترین حامل‌های مورد استفاده در سامانه‌های دارورسانی هدفمند و کنترل شده هستند.

مهم‌ترین حوزه‌های استفاده از نانوهیدروژل‌ها را می‌توان در درمان سرطان، تحویل انسولین، پروتئین‌رسانی دانست. لیپوزل‌ها که نوع جدیدی از نانوهیدروژل‌ها هستند، می‌توانند در حمل داروهای سرطان بسیار موثر واقع شوند. استفاده از هیدروژل‌های نانوساختار در دارورسانی کنترل شده، بسیار امیدوارکننده بوده و علی‌رغم تحقیقات گسترده‌ای که در این زمینه در حال انجام است، هنوز در ابتدای راه خود قرار دارد. یا این وجود نتایج برخی پژوهش‌ها حاکی از اختلاف نتایج بدست آمده در شرایط آزمایشگاهی و بالینی است و به نظر می‌رسد برای اثبات موفقیت‌آمیز بودن بسیاری از پژوهش‌ها، به آزمایش‌های بالینی بیشتری نیاز است.

⁷⁴Dendritic Branched Structure

⁷⁵Benzoacetal

⁷⁶Lipid Vesicle

⁷⁷Lipid Bilayer

۷- منابع

۱. دولت‌آبادی فراهانی، طیبه؛ "هیدروژل کمپلکس پلی‌الکترولیت کیتوسان برای انتقال دارو در روده بزرگ"، رساله دکتری مهندسی پلیمر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۸۴.
۲. نیک‌فرجام، معصومه؛ "اثر نانوذره بر رهایش عسل از نانوهیدروژل کیتوسان حساس به دما و PH"، پایان‌نامه کارشناسی ارشد مهندسی پلیمر، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۹۳.
3. Artursson, P. Lindmark, T. Davis, S. S. and Illum, L. "Effect of chitosan on the permeability of monolayers of intestinal epithelial cells (Caco-2)", *Pharm. Res.*, vol. 11, no. 9, pp. 1358–1361, 1994.
4. Ahmad, Z. Pandey, R. Sharma, S. and Khuller, G. K. "Pharmacokinetic and pharmacodynamic behaviour of antitubercular drugs encapsulated in alginate nanoparticles at two doses", *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 27, no. 5, pp. 409–416, 2006.
5. Ahmad, Z. Sharma, S. and Khuller, G. K. "Chemotherapeutic evaluation of alginate nanoparticle-encapsulated azole antifungal and antitubercular drugs against murine tuberculosis", *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 3, no. 3, pp. 239–243, 2007.
6. Akiyoshi, K. Kobayashi, S. Shichibe, S. Mix, D. Baudys, M. Kim, S. W. and Sunamoto, J. "Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: complexation and stabilization of insulin", *J. Control. Release*, vol. 54, no. 3, pp. 313–320, 1998.
7. Bharali, D. J. Sahoo, S. K. Mozumdar, S. and Maitra, A. "Cross-linked polyvinylpyrrolidone nanoparticles: a potential carrier for hydrophilic drugs", *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 258, no. 2, pp. 415–423, 2003.
8. Borchard, G. Lueßen, H. L. de Boer, A. G. Verhoef, J. C. Lehr, C.-M. and Junginger, H. E. "The potential of mucoadhesive polymers in enhancing intestinal peptide drug absorption. III: Effects of chitosan-glutamate and carbomer on epithelial tight junctions in vitro", *J. Control. Release*, vol. 39, no. 2, pp. 131–138, 1996.
9. Chacko, R. T. Ventura, J. Zhuang, J. and Thayumanavan, S. "Polymer nanogels: A versatile nanoscopic drug delivery platform", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. 9, pp. 836–851, 2012.
10. Chang, R. and Robinson, J. R. "Sustained release from tablets and particles through coating", *Pharmaceutics Dos. form Tablets*, vol. 3, pp. 199–302, 1990.
11. Dailey, L. A. Kleemann, E. Wittmar, M. Gessler, T. Schmehl, T. Roberts, C. Seeger, W. and Kissel, T. "Surfactant-free, biodegradable nanoparticles for aerosol therapy based on the branched polyesters, DEAPA-PVAL-g-PLGA", *Pharm. Res.*, vol. 20, no. 12, pp. 2011–2020, 2003.
12. Douglas, K. L. Piccirillo, C. A. and Tabrizian, M. "Effects of alginate inclusion on the vector properties of chitosan-based nanoparticles", *J. Control. release*, vol. 115, no. 3, pp. 354–361, 2006.
13. Dodane, V. and Vilivalam, V. D. "Pharmaceutical applications of chitosan", *Pharm. Sci. Technol. Today*, vol. 1, no. 6, pp. 246–253, 1998.
14. Du, J. Sun, T. Song, W. Wu, J. and Wang, J. "A Tumor-Acidity-Activated Charge-Conversional Nanogel as an Intelligent Vehicle for Promoted Tumoral-Cell Uptake and Drug Delivery", *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 49, no. 21, pp. 3621–3626,

- 2010.
15. Fujioka-Kobayashi, M. Ota, M. S. Shimoda, A. Nakahama, K. Akiyoshi, K. Miyamoto, Y. and Iseki, S. "Cholesteryl group-and acryloyl group-bearing pullulan nanogel to deliver BMP2 and FGF18 for bone tissue engineering", *Biomaterials*, vol. 33, no. 30, pp. 7613–7620, 2012.
 16. Fernandez-Urrusuno, R. Calvo, P. Remuñán-López, C. Vila-Jato, J. L. and Alonso, M. J. "Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles", *Pharm. Res.*, vol. 16, no. 10, pp. 1576–1581, 1999.
 17. Garnett, M. C. Stolnik-Trenkic, S. and Davis, S. S. "Nanoparticles for Drug Delivery", *Inst. Nanotechnol.*, 2000.
 18. Guowei, D. Adriane, K. Chen, X. Jie, C. and Yinfeng, L. "PVP magnetic nanospheres: Biocompatibility, in vitro and in vivo bleomycin release", *Int. J. Pharm.*, vol. 328, no. 1, pp. 78–85, 2007.
 19. Gan, D. and Lyon, L. A. "Tunable swelling kinetics in core-shell hydrogel nanoparticles", *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 31, pp. 7511–7517, 2001.
 20. Gupta, M. and Gupta, A. K. "Hydrogel pullulan nanoparticles encapsulating pBUDLacZ plasmid as an efficient gene delivery carrier", *J. Control. release*, vol. 99, no. 1, pp. 157–166, 2004.
 21. Huang, G. Gao, J. Hu, Z. John, J. V. S. Ponder, B. C. and Moro, D. "Controlled drug release from hydrogel nanoparticle networks", *J. Control. Release*, vol. 94, no. 2, pp. 303–311, 2004.
 22. Hamidi, M. Azadi, A. and Rafiei, P. "Hydrogel nanoparticles in drug delivery", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 15, pp. 1638–1649, 2008.
 23. Hoare, T. R. and Kohane, D. S. "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges", *Polymer (Guildf)*, vol. 49, no. 8, pp. 1993–2007, 2008.
 24. Hastings, G. W. and Ducheyne, P. *Macromolecular Biomtls*. CRC Press I Llc, 1984.
 25. Janes, K. A. Calvo, P. and Alonso, M. J. "Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromolecules", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 47, no. 1, pp. 83–97, 2001.
 26. Kato, Y. Onishi, H. and Machida, Y. "Application of chitin and chitosan derivatives in the pharmaceutical field", *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 4, no. 5, pp. 303–309, 2003.
 27. Kim, I.-S. Jeong, Y.-I. and Kim, S.-H. "Self-assembled hydrogel nanoparticles composed of dextran and poly (ethylene glycol) macromer", *Int. J. Pharm.*, vol. 205, no. 1, pp. 109–116, 2000.
 28. Lu, S. Neoh, K. G. Huang, C. Shi, Z. and Kang, E.-T. "Polyacrylamide hybrid nanogels for targeted cancer chemotherapy via co-delivery of gold nanoparticles and MTX", *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 412, pp. 46–55, 2013.
 29. Li, J. K. Wang, N. and Wu, X. S. "Poly (vinyl alcohol) nanoparticles prepared by freezing–thawing process for protein/peptide drug delivery", *J. Control. release*, vol. 56, no. 1, pp. 117–126, 1998.
 30. Missirlis, D. Kawamura, R. Tirelli, N. and Hubbell, J. A. "Doxorubicin encapsulation and diffusional release from stable, polymeric, hydrogel nanoparticles", *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 29, no. 2, pp. 120–129, 2006.
 31. Montoro, S. R. Medeiros, S. de F. and Alves, G. M. *Nanostructured Hydrogels*. 2013.
 32. Ohya, Y. Shiratani, M. Kobayashi, H. and Ouchi, T. "Release behavior of 5-fluorouracil from chitosan-gel nanospheres immobilizing 5-fluorouracil coated with

- polysaccharides and their cell specific cytotoxicity”, *J. Macromol. Sci. Appl. Chem.*, vol. 31, no. 5, pp. 629–642, 1994.
33. Oster, C. G. Wittmar, M. Bakowsky, U. and Kissel, T. “DNA nano-carriers from biodegradable cationic branched polyesters are formed by a modified solvent displacement method”, *J. Control. release*, vol. 111, no. 3, pp. 371–381, 2006.
 34. Ozawa, Y. Sawada, S. Morimoto, N. and Akiyoshi, K. “Self-Assembled Nanogel of Hydrophobized Dendritic Dextrin for Protein Delivery”, *Macromol. Biosci.*, vol. 9, no. 7, pp. 694–701, 2009.
 35. Paul, W. and Sharma, C. P. “Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review”, *STP pharma Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 5–22, 2000.
 36. Pandey, R. and Khuller, G. K. “Nanotechnology based drug delivery system (s) for the management of tuberculosis”, *Indian J. Exp. Biol.*, vol. 44, no. 5, p. 357, 2006.
 37. Rajaonarivony, M. Vauthier, C. Couarraze, G. Puisieux, F. and Couvreur, P. “Development of a new drug carrier made from alginate”, *J. Pharm. Sci.*, vol. 82, no. 9, pp. 912–917, 1993.
 38. Reis, C. P. Ribeiro, A. J. Houg, S. Veiga, F. and Neufeld, R. J. “Nanoparticulate delivery system for insulin: design, characterization and in vitro/in vivo bioactivity”, *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 30, no. 5, pp. 392–397, 2007.
 39. Schipper, N. G. M. Vårum, K. M. and Artursson, P. “Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs. 1: Influence of molecular weight and degree of acetylation on drug transport across human intestinal epithelial (Caco-2) cells”, *Pharm. Res.*, vol. 13, no. 11, pp. 1686–1692, 1996.
 40. Schipper, N. G. M. Olsson, S. Hoogstraate, J. A. Vårum, K. M. and Artursson, P. “Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs 2: mechanism of absorption enhancement”, *Pharm. Res.*, vol. 14, no. 7, pp. 923–929, 1997.
 41. Sarmento, B. Ribeiro, A. Veiga, F. and Ferreira, D. “Development and validation of a rapid reversed-phase HPLC method for the determination of insulin from nanoparticulate systems”, 2006.
 42. Sarmento, B. Ribeiro, A. J. Veiga, F. Ferreira, D. C. and Neufeld, R. J. “Insulin-loaded nanoparticles are prepared by alginate ionotropic pre-gelation followed by chitosan polyelectrolyte complexation”, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 7, no. 8, pp. 2833–2841, 2007.
 43. Schmitt, F. Lagopoulos, L. Käuper, P. Rossi, N. Busso, N. Barge, J. Wagnières, G. Laue, C. Wandrey, C. and Juillerat-Jeanneret, L. “Chitosan-based nanogels for selective delivery of photosensitizers to macrophages and improved retention in and therapy of articular joints”, *J. Control. Release*, vol. 144, no. 2, pp. 242–250, 2010.
 44. Sahoo, S. K. De, T. K. Ghosh, P. K. and Maitra, A. “pH-and thermo-sensitive hydrogel nanoparticles”, *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 206, no. 2, pp. 361–368, 1998.
 45. Steinman, L. Merrill, J. T. McInnes, I. B. and Peakman, M. “Optimization of current and future therapy for autoimmune diseases”, *Nat. Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 59–65, 2012.
 46. Steinhilber, D. Witting, M. Zhang, X. Staegemann, M. Paulus, F. Friess, W. Kuchler, S. and Haag, R. “Surfactant free preparation of biodegradable dendritic polyglycerol nanogels by inverse nanoprecipitation for encapsulation and release of pharmaceutical biomacromolecules”, *J. Control. Release*, vol. 169, no. 3, pp. 289–295, 2013.
 47. Vihola, H. Laukkanen, A. Hirvonen, J. and Tenhu, H. “Binding and release of drugs into and from thermosensitive poly (N-vinyl caprolactam) nanoparticles”, *Eur. J.*

- Pharm. Sci.*, vol. 16, no. 1, pp. 69–74, 2002.
48. Wichterle, O, and Lim, D. "Hydrophilic gels for biological use", 117-118, 1960.
 49. Wang, N. Wu, X. S. and Li, J. K. "A heterogeneously structured composite based on poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres and poly (vinyl alcohol) hydrogel nanoparticles for long-term protein drug delivery", *Pharm. Res.*, vol. 16, no. 9, pp. 1430–1435, 1999.
 50. Westedt, U. Kalinowski, M. Wittmar, M. Merdan, T. Unger, F. Fuchs, J. Schäller, S. Bakowsky, U. and Kissel, T. "Poly (vinyl alcohol)-graft-poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles for local delivery of paclitaxel for restenosis treatment", *J. Control. release*, vol. 119, no. 1, pp. 41–51, 2007.
 51. Xu, Y. and Du, Y. "Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles", *Int. J. Pharm.*, vol. 250, no. 1, pp. 215–226, 2003.
 52. YIN, Q. Wu, L. GOU, M. QIAN, Z. ZHANG, W. and Liu, J. "Long-lasting infiltration anaesthesia by lidocaine-loaded biodegradable nanoparticles in hydrogel in rats", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 53, no. 9, pp. 1207–1213, 2009.
 53. Yallapu, M. M. Jaggi, M. and Chauhan, S. C. "Design and engineering of nanogels for cancer treatment", *Drug Discov. Today*, vol. 16, no. 9, pp. 457–463, 2011.
 54. Zahoor, A. Sharma, S. and Khuller, G. K. "Inhalable alginate nanoparticles as antitubercular drug carriers against experimental tuberculosis", *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 26, no. 4, pp. 298–303, 2005.
 55. Zhang, H. Zhai, Y. Wang, J. and Zhai, G. "New progress and prospects: The application of nanogel in drug delivery", *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 60, pp. 1–9, 2016.

Investigate the use nanostructure hydrogels in drug delivery

Fatima Ramazan ShumiaBahram Naser Nejad

*Master of Chemical Engineering, Major of Nanotechnology, Amir Kabir Industrial University (Tehran Polytechnic), Tehran, Iran
faculty member and dean of the Faculty of Chemical Engineering, Amirkabir Industrial University*

Abstract

Hydrogel nanoparticles, are one of the best applied vectors in targeted and controlled drug delivery systems due to integration the properties of hydrogels such as hydrophilic, flexibility, adaptability, ability to absorb large amounts of water and biocompatibility, with distinct properties of nano-particles means their right and proper size. This article aims to investigate the use of nano- structure hydrogels in drug delivery. The library method and check out books and articles on the topic and tools of note taking were used in order to collect information. It has been paid to investigate the smart or sensitive to stimuli NanoHydrogels, which have attracted the most attention in various studies in this study. NanoHydrogels prepared from biopolymers such as chitosan and Alginate and synthetic polymers such as alcohol Polyvinyl, oxide polyethylene, immune polyethylene, pyrrolidone polyvinyl and poly (N- isopropyl acrylamide) were introduced that are the most widely used polymers in the preparation of nano drug vectors and conducted researches on them were analyzed. Tumor therapy, protein delivery, insulin delivery are research areas that has been paid much attention to them in this study.

Keywords: drug delivery, control time, speed, location of drug release, NanoHydrogel
