

واژه‌های کلیدی:

دارورسانی موضعی
ابزارهای کاشتنی
حامل‌های تجزیه پذیر
حامل‌های تجزیه ناپذیر
رهایش هوشمند

رهایش کنترل شده موضعی دارو با استفاده از کاشتنی‌های پلیمری

زهرا مزیدی، سید مرتضی نقیب*

تهران، دانشگاه علم و صنعت، دانشکده فناوری‌های نوین، گروه نانوفناوری

چکیده ...

مصرف دارو به روش متداول آن اغلب حساسیت‌زا بوده، باعث ایجاد تراکم در بافت سالم و نیازمند مراجعه مکرر و موجب بروز مشکلات دیگر است. از این رو محققان روش‌های مختلفی را برای کاهش عوارض و مشکلات ارائه داده‌اند. یکی از این روش‌ها دارورسانی موضعی با استفاده از حامل‌های کاشتنی در محل مورد نظر است. به‌طور مثال در درمان سرطان بعد از عمل جراحی به دلیل ایجاد عفونت، جلوگیری از عود تومور و داروهای دیگر، لازم است در محل جراحی رهایش داروهای انجام شود؛ اما این رهاسازی دارو تحت عوامل مختلفی با کنترل از خارج بدن یا تغییر عوامل داخل بدن انجام می‌شود که هرکدام به نوبه خود دارای معایب و مزایایی هستند. در رهایش کنترل شده موضعی دارو، برای ساخت حامل‌ها می‌توان از پلیمرهای تجزیه پذیر و تجزیه ناپذیر متناسب با نوع بیماری و محل کاشت استفاده کرد.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

Naghieb@iust.ac.ir

۱ مقدمه

دارو، استرس مربوط به حریم خصوصی و موانع فرهنگی در انتقال دارو از طریق مقعد، محدودیت مولکول‌های مناسب برای رهایش پوستی دارو و در زمینه دارورسانی از طریق چشم جذب ضعیف داروها و فراهمی زیستی پایین (>۵٪) مشکل ساز است به همین جهت محققان روش‌های مختلفی را برای کاهش عوارض و مشکلات ارائه داده‌اند [۳]. یکی از این روش‌ها رهایش کنترل شده موضعی دارو است که در ادامه راجع به آن به تفصیل بحث خواهیم کرد.

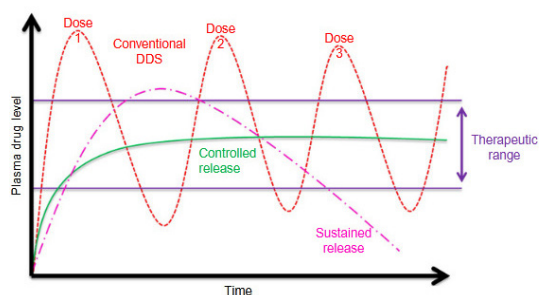
رهایش کنترل شده موضعی دارو فرایندی است که در آن حامل مناسب به طور حساب شده‌ای با دارو یا عامل فعال ترکیب می‌شود تا عامل فعال در بدن به طرز از پیش تعیین شده و دلخواه از این ماده رها شود. با وجود چنین سامانه‌هایی امکان ایجاد غلظت پلاسمایی ثابت و یکنواخت از داروها برای مدت زمان معین در خون وجود دارد و نوسانات تجویز سیستمی دارو حذف شده، عوارض جانبی کمتر، کارایی بیشتر و راحتی بیمار را به دنبال دارد.

سامانه رهایش کنترل شده موضعی دارو به دو طریق قابل تزریق و قابل کاشت انجام می‌شود که در این مطالعه به بررسی سامانه قابل کاشت می‌پردازیم. در سامانه رهایش موضعی قابل کاشت؛ کاشتنی موردنظر را با محتوای یک یا چند عامل درمانی در قسمت تعیین شده کاشته، سپس تحت عوامل برون یا دورن تنی (فعال-منفعل)، درمان دقیقاً در محل موردنظر انجام می‌شود. از آن جایی که دارو دقیقاً در محل موردنظر آزاد می‌شود باعث افزایش جذب، اثر بخشی، کنترل دوز مورد نیاز، کاهش اثر تهجمی و آسیب به بافت اطراف به خصوص در مواردی که تمامی تومور قابل جراحی و برداشتن نیست می‌شود و با آزادسازی داروی ضدسرطان می‌تواند سلول‌های سرطانی، رگ‌های خونی تأمین کننده مواد مغذی و اکسیژن حمایت کننده از رشد تومور را هدف قرار داده، همچنین از پیشروی تومور

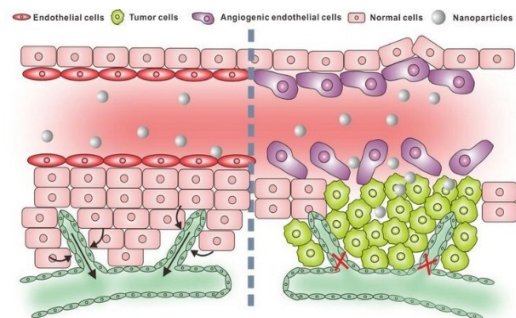
متأسفانه در چند دهه‌ی اخیر سرطان یکی از علل شایع مرگ انسان‌ها بوده است. تشخیص ندادن به موقع و درمان‌های ناکارآمد باعث شده تا پزشکان فرصت کافی برای مقابله با سرطان را نداشته باشند. امروزه نانوپزشکی، حوزه جدیدی از دانش که حاصل ادغام علوم نانو و پزشکی است، گام بزرگی در جهت پیشگیری، درمان و مراقبت‌های بعد از درمان برداشته است. نانساختارها به دلیل عبور از موانع زیستی، ماندگاری بالا، نفوذپذیری مناسب (ویژگی افزایش نفوذپذیری و نگه‌داری (Enhanced Permeation and Retention (EPR)) به درون تومور برای درمان سرطان بسیار کارآمد هستند (شکل ۱) [۱].

برای درمان سرطان و رهایش داروی مورد نظر راهکارهای مختلفی متناسب با شرایط بیمار در نظر گرفته شده است. رهایش دارو به مجموعه عملکردها و فنون برای انتقال داروی ترکیبی در بدن با هدف افزایش اثر درمان گفته می‌شود. عملکرد این مجموعه به دو طریق سیستمی و موضعی انجام می‌شود.

در روش سیستمی دارو از طریق سامانه‌های مخاطی، دستگاه گوارش (دهانی و معقد)، ریوی، پوستی، چشمی و تزریقی وارد سامانه گردش خون شده، وسیله نانوحامل‌های خود مانند، وزیکول‌ها، لیپوزوم‌ها، دندریمرها، آپتامرها و نانوذرات لیپیدی جامد (Solid Lipid Nanoparticle (SLN)) اثر خود را بر بدن می‌گذارد. در این روش پس از مصرف دارو دوز زیادی وارد بدن می‌شود و به علت عدم کنترل بر میزان آزادسازی، مقدار زیادی از دارو در ابتدا آزاد شده، با کاهش غلظت دارویی موثر بعد از مدت کوتاهی نیاز به استفاده مکرر از دارو وجود دارد (شکل ۲). به همین دلیل مصرف دارو به روش متداول آن اغلب حساسیت‌زا بوده، باعث ایجاد تراکم در بافت سالم و نیازمند مراجعه مکرر و موجب بروز مشکلات دیگر است. برای مثال در انتقال خوراکی دارو، احتمال فراموشی در مصرف به موقع



شکل ۲ تغییرات غلظت دارو نسبت به زمان در روش سیستمی (خطوط قرمز) [۴].



شکل ۱ نفوذ نانوذرات در سمت راست: بافت سرطانی و سمت چپ: بافت سالم [۲].

جلوگیری کنند [۵]. در ادامه تعدادی از این محرک های برون و درون تنی را نام برده، توضیح می دهیم.

۲-۲ سامانه های حساس به آنزیم

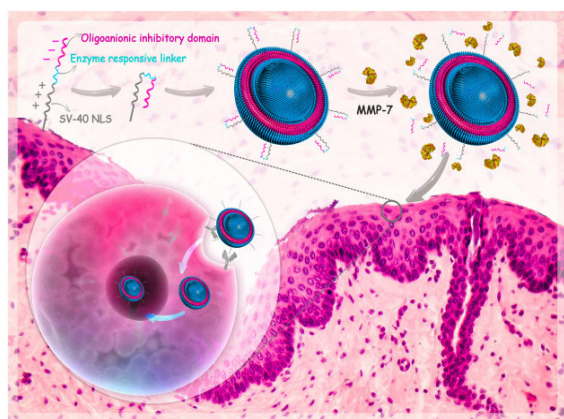
آنزیم ها یکی از مهم ترین اجزای بدن هستند که به روند دارورسانی کمک کرده، باعث تسریع واکنش های شیمیایی می شوند. از آنزیم ها به عنوان محرک برای در معرض قرار گرفتن لیگاندهای هدف استفاده شده (شکل ۴)، باعث تجمع در بافت تومور و در نتیجه جلوگیری از آسیب رسیدن به سلول سالم می شود. همچنین می توانند سرعت تولید برخی از مواد را تسهیل کنند. برای جاسازی مواد حساس به آنزیم ها، می توان از نانوذرات پلیمری مانند (PEG)، لیپوزوم ها و نانوذرات هیبریدی استفاده کرد [۸].

۲-۳ سامانه های حساس به pH

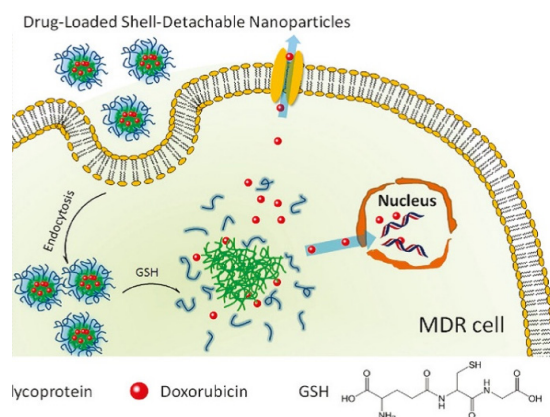
میکرو محیط فیزیکی تومور می تواند وضعیت بخصوصی را برای غلبه بر مقاومت به توده جامد تومور فراهم کند. به علت هیپوکسی و فعالیت بالا گلیکولیتیک در میکرو محیط اطراف مقدار زیادی H^+ و لاکتات تولید می شود. بنابراین محیط اطراف تومور اسیدی شده، pH بافت تومور پایین تر از خون در بافت طبیعی می شود. با ساخت نانوحامل های حساس به محیط اسیدی در اثر از بین رفتن پوشش حامل دارو، دارو به تدریج در نزدیکی تومور آزاد می شود. حامل های مناسب برای این روش می تواند هیدروژل های پلیمری حاوی اسیدهای ضعیف ($-COOH$) یا گروه های اصلی ($-NH_2$) مانند کربوکسیل، پیریدین، سولفونیک، فسفات آمین سوم (Tertiary Amine Phosphates)، مواد معدنی مانند نانوذرات سیلیس مزو متخلخل بر پایه نانوذرات فسفات کلسیم یا نانوساختارهای بر پایه کربن را می توان بدین

۲-۱ سامانه های حساس به اکسایش-کاهش

میکرو محیط تومورها نقش مهمی در شکل گیری، آغاز و پیشرفت تومورها و حتی درمان آن ها بر عهده دارد. سلول های سرطانی با دسترسی به مواد مغذی و مصرف اکسیژن اطراف و ایجاد رگ زایی بقای خود را تأمین می کنند. با مصرف اکسیژن محیط، تعادل روند اکسایش-کاهش را بهم زده، باعث تولید گونه های فعال اکسیژن می شوند. در این بین آنتی اکسیدان ها که سازوکار دفاعی در برابر عوامل اکسیدکننده هستند وارد عمل می شوند. یکی از آنتی اکسیدان ها گلوتاتیون (Glutathion (GSH)) است که میزان آن در اطراف تومور ۴ برابر بیشتر از بافت معمولی است؛ از این رو در روش موشک گونه (Rocket-mimetic) این نانوحامل بر اساس نانوذرات ترکیبی دی سولفید یا هیبرید گانوسیلیس-میسلار (Ganosilica-micellar Hybrid) و اصلاح عملکرد دوگانه با پلی اتیلن-گلیکول (PEG) پیوند شده به دی سولفید و پلی اتیلن آمین (PEI) متصل به امید ساخته می شود. در مرحله اول PEG به وسیله GSH شکسته شده، سپس PEI در معرض بار مثبت قرار می گیرد و پیوندهای دی سولفید از سیلیسکویوکسان شکسته شده و دارو آزاد می شود و به دلیل فعل و انفعالات الکترواستاتیک و وجود GSH بالا در تجزیه مرحله دوم نانوحامل ها از اندوزوم فرار کرده، به سیتوپلاسم می روند (شکل ۳). مورد دیگر استفاده از بدنه فلزی-آلی (MOF) (Metal-organic Frameworks (MOF)) است. MOF حساس به نور در بدن کاشته می شود. عامل حساس کننده به نوری که در تومور قرار دارد نور را جذب و نوعی از اکسیژن فعال تولید



شکل ۴ طرح واره سامانه های حساس به آنزیم [۸].



شکل ۳ طرح واره عملکرد رهایش دارو در نانوحامل های حساس به اکسایش-کاهش [۷].

منظور استفاده کرد.

به عنوان مثال، سازوکار دستگاه نانو در سیلیس مزومتخلخل برای درمان سرطان استخوان به این طریق است:
الف) یک لایه پاسخگو به pH متشکل از اسید پلی اکریلیک (PAA) که می تواند از طریق اتصال دهنده استال قابل تجزیه با اسید به سطح برسد.

ب) اتصال لیگاند هدف، Concanavalin A Lectin (ConA)، متصل به PAA، برای سهولت انتخاب نانوذرات به سمت سلول های سرطانی و حفظ سلامت بافت های سالم [۹].

۲-۴ سامانه های حساس به دما

میکرو محیط اطراف سلول سرطانی به دلیل فعل و انفعالات غیرطبیعی و زیاد دمای بالاتری نسبت به سایر بافت های بدن دارد. بنابراین می توان از این ویژگی برای رهایش دارو استفاده کرد. بدین گونه که با ساخت حامل های دارویی حساس به دمای بالاتر از دمای طبیعی بدن منجر به رهاسازی دارو در اثر دلایلی از جمله برگشت به حالت طبیعی حامل و تورم شویم [۱۰].

۲-۵ رهایش قابل تنظیم به وسیله فراصوت

درمان در این سامانه های حلقه باز، مستقل از محیط فیزیولوژیکی هستند و مولکول های فعال بیولوژیکی را در پاسخ به تحریک خارجی آزاد می کنند؛ به این صورت که تنظیم و انتخاب دوز دقیق، توسط پزشک یا بیمار در مراحل مختلف بیماری در دوره زمانی انجام می شود. استفاده از فراصوت به دلایل کارآمدی مناسب، غیرتماسی و غیرتهاجمی بودن به ویژه با استفاده از فراصوت متمرکز با شدت بالا (High Intensity Focused Ultrasound) (HIFU) برای انتشار دارو و تصویربرداری مناسب است. بسامد متداول مورد استفاده برای رهایش دارو از kHz تا MHz بسته به نوع بافت و مدل ارگانسیم متفاوت است. این روش می تواند نقش خود را به دو شکل انجام دهد: اثر حرارتی و ایجاد اثر حفره صوتی. از اثر حرارتی برای هایپرترمیا و فرسایش تومور استفاده می شود. هایپرترمیا جریان خون را افزایش داده، باعث افزایش نفوذپذیری عروق می شود، بنابراین با افزایش جریان خون، نانوحامل ها به راحتی به سمت تومور جامد حرکت کرده، رهایش دارو را انجام می دهند. فرسایش تومور با تأمین انرژی برای نکروز موضعی سلول های توموری در نتیجه فرسایش پرتو رادیوگرافی (RFA)، فرسایش با پرتو مایکروویو (MWA) و فراصوت با شدت بالا HIFU به سرعت (در چند ثانیه یا چند دقیقه) مکان مورد نظر را گرم می کند. وقتی دمای بافت محلی به دمای بالاتر از ۶۰ درجه سانتی گراد برسد، باعث نکروز انعقادی

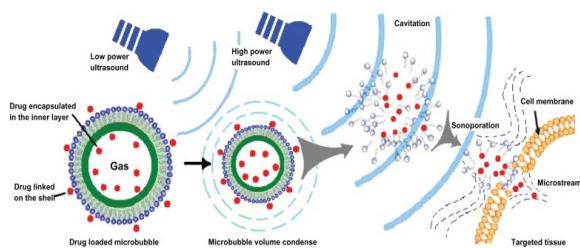
و مرگ سلولی می شود. در روش ایجاد حفره صوتی، حامل از هسته گازی و غشای لیپیدی تشکیل شده است که اعمال فراصوت، باعث ایجاد حفره هایی در غشا می شود که این پدیده به حفره زایی (Cavitation) معروف است. فشار ناشی از ایجاد این حفره ها در غشا باعث ترکیدن و آزاد سازی دارو می شود (شکل ۵) [۱۱].

۲-۶ رهایش قابل تنظیم با NIR

برای استفاده در رهاسازی دارو، نور به دلیل مولفه های قابل تنظیم مانند فاصله، شدت، طول موج و غیره بسیار کارآمد است. اما به دلیل اثرات سمی که بیشتر فلزات در اثر تابش نور ایجاد می کنند مانند سرطان زایی، طیف NIR را به دلیل نفوذ به اندازه، عدم آسیب رسانی، خاصیت فلورسانس کمتر، دسترسی به طیف طول موج گسترده و کاهش پراکندگی نور جایگزین کردند. در میان نانومواد حساس به NIR می توان به نانولوله های کربنی (CNTs)، اکسید گرافن، تحریک دو فوتونی (Two-photon Excitation (TPE))، نانوذرات با قابلیت تبدیل (Upconversion Nanoparticles (UCNP))، نیمه هادی ها، نانوذرات هیبریدی، سولفورها اشاره کرد. به عنوان مثال، در پلیمرها، نانوذرات دارویی حساس به نور می توانند با استفاده از میسل های پلیمری که دارای بخش فتوکرومیک هستند با تابش NIR از آب گریزی به آب دوستی تغییر کرده، بر اثر این جداسازی عوامل فتوکرومیک در زنجیره پلیمری، دارو آزاد می شود [۱۳].

۲-۷ رهایش قابل تنظیم به وسیله الکتریسته

سامانه های حساس به الکتریسته به عنوان کاشتنی های پزشکی، به صورت فیلم نازک یا نانوذرات، مورد استفاده قرار می گیرند. در این روش میدان الکتریکی (معمولاً کمتر از ۱۰ ولت) باعث واکنش های اکسایش یا یونش می شوند، در نتیجه منجر به شکاف پیوندها یا تغییر در حالت حامل ها می شود. اصلاح



شکل ۵ پدیده حفره زایی. اعمال فراصوت تشکیل حباب و سپس رهاسازی [۱۲].

۳-۱ کنترل رهایش با فرایند نفوذ

نفوذ عبارت است از انتقال خودبه خودی مولکول های یک ماده از مکان هایی با فعالیت شیمیایی بیشتر (غلظت بالا) به مناطق با فعالیت شیمیایی کمتر از طریق یک یا چند محیط همسانگرد. این فرایند نقش مهمی در رهایش دارو دارد زیرا نفوذ، سازوکار مهم (و اغلب اولیه) برای ورود مواد دارویی فعال (Active Drug Substances (API)) در غشای زیستی است. بنابراین این فرایند برای دستیابی به فراهمی زیستی مناسب مهم است. در این نوع سامانه، مخزن مورد نظر متشکل از هسته و دارویی است که اطراف آن با یک پوسته پلیمری احاطه شده، میزان انتشار دارو متناسب با تخریب این لایه است. سرعت رهایش دارو می تواند با ضخامت و نفوذپذیری غشا متناسب باشد که تحت تأثیر گرادیان غلظت، فاصله نفوذ و سرعت واپلیمر شدن (Depolymerization) است [۱۶].

۳-۲ کنترل رهایش با تورم

در سامانه های کنترل رهایش دارو با تورم، پلیمرهای استفاده شده در این روش، رفتاری هوشمندانه ندارند؛ یعنی به محرک های خارجی و داخلی پاسخ نمی دهند، اما در برابر تماس با آب یا مایعات زیستی واکنش نشان داده، ساختار پلیمر تغییر یافته، دارو را آزاد می کنند. رهایش دارو با متورم شدن ماتریس یا انحلال پلیمر کنترل می شود؛ به طوری که دو پدیده در این فرایند رخ می دهد: (۱) نفوذ آب و (۲) رهایش و جداسازی زنجیره پلیمر که مقدار داروی آزاد شده متناسب با میزان جذب آب است. ظرفیت تورم، میزان و سرعت رهایش به واکنش های آب دوست و آب گریز، میزان جذب آب هیدروژل، ضخامت پلیمر و پیوند عرضی هیدروژل بستگی دارد [۱۷].

۳-۳ کنترل رهایش با پدیده اسمزی

این سامانه ها که برای درمان از طریق جاگذاری کاشتنی ها یا داروهای خوراکی استفاده می شود، شامل هسته و غشا نیمه تراوا است. در صورت جذب آب توسط هسته، حجم آن افزایش یافته و دارو را به سمت خروجی سوق می دهد (شکل ۶). ترشح دارو در این سامانه تا حد زیادی مستقل از pH و سایر عوامل فیزیولوژیکی است و امکان تغییر و تنظیم خصوصیات آن با بهینه سازی ویژگی آن امکان پذیر است. سرعت آزادسازی دارو توسط سامانه تحویل دارویی اسمزی به حلالیت، وزن مولکولی، ضریب حلالیت ماده حل شونده بستگی دارد. مزایای سامانه های تحویل دارویی اسموزی به شرح زیر است: (۱) قابلیت تنظیم میزان رهایش دارو.

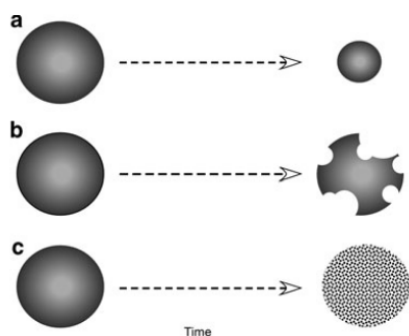
نفوذپذیری غشای سلولی کاربرد غالب میدان های الکتریکی پالسی است که بعضاً الکتروپوراسیون (Electroporation) نامیده می شود که باعث کاهش اندازه تومور، مرگ سلول ها به وسیله آپوپتوز، نکروز و القای مرگ سلول های ایمنی می شود. محرک های الکتریکی چندین مزیت نسبت به روش های دیگر دارند: الف) برای تولید علائم (Signals) الکتریکی نیاز به تجهیزات پیچیده ای نیست، ب) قابلیت کوچک سازی دستگاه های الکتریکی و ج) علائم الکتریکی به راحتی با تغییر ولتاژ، جریان و مدت زمان پالس قابل تنظیم هستند [۱۴].

۲-۸ سامانه های قابل تنظیم با میدان مغناطیسی

نانوذرات مغناطیسی (Magnetic Nano Particles (MNP)) به دلیل ویژگی های منحصر به فرد و امکان کنترل از راه دور در دارورسانی و تصویربرداری های پزشکی کاربردهای فراوانی دارند. سامانه های حساس به میدان مغناطیسی غالباً از هماتیت (Fe_3O_4) مگنتیت (Fe_2O_3) ، فریت ها با ترکیب عمومی (M) Fe_2O_4 (که M می تواند کاتیون دو ظرفیتی شامل Ni, Co, Mg و Zn باشد) یا $(\gamma-Fe_3O_4)$ به شکل نانوذرات یا لیپوزوم های مغناطیسی یا نانوکپسول های فلزی متخلخل تشکیل شده اند. این ذرات به طور معمول در شکل فیزیکی خاص و حالت اعوجاج قرار گرفته اند که تحت جریان مغناطیسی اعمال شده از خارج برگشت پذیر هستند. این گروه از نانوحامل ها دارای اجزای پارامغناطیس یا سوپرمغناطیس هستند که در زنجیره پلیمر آلی جاسازی شده اند و باعث آزاد شدن دارو تحت محرک مغناطیسی خارجی می شوند یا به عنوان واسطه حرارتی برای درمان سرطان با استفاده از میدان های مغناطیسی متناوب (Alternating Magnetic Field (AMF)) استفاده می شود. هائپرترمیا، روش مناسب برای درمان موضعی است. سلول های سرطانی نسبت به سلول های سالم حساسیت بیشتری نسبت به گرما دارند، نانوذرات مغناطیسی در ناحیه تومور قرار گرفته، به عنوان عامل گرمایشی از آن استفاده می شود تا دمای موضعی را افزایش داده، منجر به مرگ سلول شود [۱۵].

۳ سازوکار رهایش کنترل شده موضعی دارو

یکی از مسائل مهم در مصرف داروها نحوه رهایش دارو در بدن و سرعت آن است. رهایش دارو به صورت کنترل شده دارای سرعت تقریباً ثابت از درجه صفر است. در این سامانه، رهایش دارو با سازوکارهای مختلفی صورت می گیرد که از این سازوکارها می توان کنترل رهایش با فرایند نفوذ، تورم، پدیده اسمزی و فرسایش نام برد.



شکل ۷ فرسایش (a) سطحی همگن (b) سطحی غیرهمگن (c) توده‌ای متناسب با زمان [۱۹].

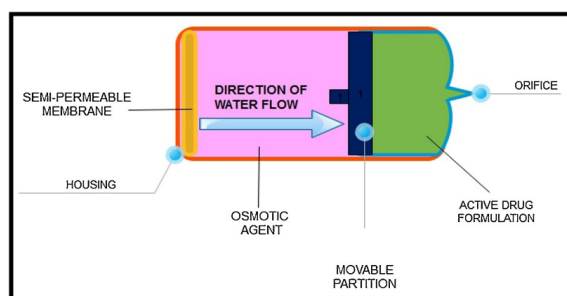
عوامل برون یا درون‌تنی، رهایش کنترل‌شده‌ای داشته باشد. برای ساخت کاشتنی‌ها از مواد مختلف در شکل‌های مختلفی استفاده می‌شود. این مواد شامل سرامیک‌ها، فلزات، سیلیکون‌ها و پلیمرها می‌شوند. در این میان پلیمرها بسیار قابل توجه هستند. زیرا در انواع زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌تخریب‌ناپذیر با ویژگی‌های ساختاری و مکانیکی در حالت‌های مختلف هیدروژل، میسل یا به صورت صلب استفاده می‌شود [۲۰].

۴-۱ پلیمرها

توسعه و تولید زیست‌پلیمرها در پزشکی در هزاره سوم رو به فزونی است. مواد پلیمری به دلیل خواص منحصر به فردشان مانند زیست‌سازگاری زیست‌تخریب‌پذیری و قابلیت عامل‌دار شدن دارای کاربردهای فراوانی در دارورسانی هستند. به این ترتیب پلیمرها از یک سو باعث محافظت ترکیب فعال دارویی شده از سوی دیگر امکان هدفمند سازی دارورسانی و آزادسازی کنترل‌شده و قابل پیش‌بینی دارو را پس از تجویز، چه به صورت موضعی و چه به صورت سیستمی فراهم می‌سازد.

پلیمرها به صورت گسترده به عنوان عامل‌های فعال به شکل‌های مختلف ماتریسی، لایه‌ای و فیلمی در دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این صورت می‌توانند رهایش دارو را در دوره طولانی مدت کنترل کرده، باعث جلوگیری از تکرار مصرف آن شوند. همچنین می‌توانند به صورت ناقل‌های دارویی به ویژه در مورد داروهای کم‌محلول مورد استفاده قرار گیرند [۲۱].

دسته‌بندی‌های متعددی برای پلیمرها در نظر گرفته شده است که می‌توان به دو گروه طبیعی و مصنوعی یا تجزیه‌پذیر و تجزیه‌ناپذیر تقسیم کرد. پلیمرهای مصنوعی به پلیمرهایی گفته می‌شود که از طبیعت به دست نیامده، در فرایند سنتز



شکل ۶ طرح‌واره ساده پمپ اسمزی [۱۸].

- (۲) سرعت انتشار در سامانه‌های اسمزی در مقایسه با سایر سامانه‌ها بیشتر است.
- (۳) امکان تغییر مولفه‌های فرایند اسمزی.
- (۴) در روش خوراکی، این سامانه مستقل از pH معده و شرایط هیدرودینامیکی است [۱۸].

۳-۴ کنترل رهایش دارو با فرسایش

فرسایش را انحلال فیزیکی پلیمر در نتیجه تخریب آن تعریف می‌کنند. بیشتر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر که برای رهایش دارو استفاده می‌کنند با آبکافت زنجیره تخریب می‌شوند. آبکافت واکنشی بین مولکول‌های آب و پیوندهای موجود در زنجیره پلیمر است. به‌طور کلی فرسایش با دو سازوکار توده‌ای و سطحی انجام می‌شود. اگر ماتریس پلیمری همگن باشد فرسایش سطحی به صورت یکنواخت انجام می‌شود. در صورتی که ماتریس پلیمر غیرهمگن باشد به صورت غیریکنواخت تخریب انجام می‌شود. در تخریب توده‌ای، کل ماتریس تخریب شده، رهایش انجام می‌شود (شکل ۷). به‌طور کلی فرسایش ماتریس پلیمر در بدن ترکیبی از همه این سازوکارها است [۱۹].

۴ انواع کاشتنی‌ها

کاشتنی‌ها به دسته‌ای از ابزارهای کاشتنی در بدن گفته می‌شود که هم می‌توانند نقش حامل دارو را به نقطه مورد نظر داشته، هم به عنوان جایگزین عضوی از بدن قرار بگیرند. مهم‌ترین ویژگی این کاشتنی‌ها زیست‌سازگاری آن‌ها است؛ به طوری که توسط سامانه ایمنی بدن شناخته نشده، از پس‌زدگی آن جلوگیری شود. علاوه بر این در صورت استفاده از کاشتنی برای انتقال دارو، باید دارو با غلظت و فاصله مناسب از تومور رها شود. در مبحث دارورسانی در درمان سرطان بعد از جراحی تومور، امکان برگشت مجدد یا عفونت ناحیه برداشته شده وجود دارد؛ بنابراین با حمل داروهای ضدسرطان یا آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توان کاری کرد که داروی مورد نظر متناسب با شرایط حامل توسط

اثر جراحی هیدروژل ایجاد شده جاسازی می شود. کاشت این نوع هیدروژل می تواند تا حد زیادی از برگشت تومور و متاستاز جلوگیری کند [۲۴]. در ادامه دو نوع از کاشتنی های رایج را توضیح خواهیم داد.

۴-۲ ووفرها (wafers)

متاسفانه در سرطان مغز به دلیل محدودیت آناتومیک، احتمال متاستاز و برگشت مجدد، زیاد است. ووفر GLIADe اولین مدل برای تحویل دارو برای درمان و جلوگیری از برگشت است. ووفر Gliadel (Polifeprosan 20) نوعی حامل داروی کارموستین کوچک و قابل تجزیه است که عمدتاً از پلی (کربوکسی فنوکسی پروپان/اسید سباسییک/پلی هیدرید) ساخته شده است و می تواند پس از جراحی برداشتن تومور مغز (حداکثر ۸ ووفر) در حفره قرار گرفته، در آن باقی بماند و امکان انتقال مستقیم دارو به محل تومور مغز را فراهم می کند که میزان داروی دریافتی به اندازه حفره و تعداد ووفرهای کاشته شده بستگی دارد. به دلیل نفوذ آب، پیوندها در مدت ۱۰ ساعت آب کافت شده، سپس از بین رفته و دارو آزاد می شود. این کاشتنی می تواند دارو را برای مدت طولانی (تقریباً ۵ روز) آزاد کرده، ساختار آن به تدریج طی ۶ تا ۸ هفته تخریب می شود [۲۵].

۴-۳ میکروتراشه ها

این سامانه ها از دستگاه های کوچک و قابل برنامه ریزی که توانایی ذخیره و آزادسازی مواد شیمیایی در صورت تقاضا را دارند، تشکیل شده است. این سامانه ها می توانند به تشخیص بیماری، تجزیه و تحلیل، درمان و رهایش دارو، کاهش عوارض جانبی، دارورسانی موثر، سهولت استفاده و هزینه کمتر کمک کند. این دستگاه ها به دو دسته فعال و منفعل تقسیم می شوند. دستگاه های فعال توسط محرک های خارجی مانند میدان مغناطیسی، میدان الکتریکی و غیره داروها را تحریک و آزاد می کنند و در دارورسانی منفعل به وسیله عوامل درونی بدن که تحت کنترل از خارج از بدن نیست رهایش دارو انجام می شود. همچنین با ادغام میکروتراشه و سامانه حسگرهای پزشکی پس از کارگذاری در بدن در صورتی که حسگر موجود در دستگاه، مولفه های محیطی را شناسایی کند، در صورت نیاز مقادیر مورد نیاز دارو را در فواصل کنترل شده متناسب با برنامه در طول مدتی مشخص آزاد می کند [۲۶].

۵ چالش ها

داروها معمولاً عوارضی جانبی به همراه دارند؛ به خصوص

آزمایشگاهی ساخته شده اند. پلی اتیلن گلیکول، پلی کاپرولاکتون، پلی گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک اسید نمونه ای از این پلیمرها است. در کاربردهای زیستی به نظر می رسد که پلیمرهای طبیعی اولین انتخاب باشند، زیرا از زیست سازگاری خوبی برخوردار بوده، خواص مکانیکی منحصر به فردی دارند. همچنین این پلیمرها با سازوکارهای آنزیمی یا آبکافتی زیست تخریب پذیر هستند. از دیگر مزایای پلیمرهای طبیعی در دسترس بودن آنها، مقرون به صرفه بودن، حلالیت در آب، توانایی تشکیل هیدروژل، ساختار و خواص وسیع آنها است. به علاوه اکثر پلیمرهای طبیعی می توانند به سهولت اصلاح شوند، زیرا گروه های فعالی در زنجیره های پلیمری آنها وجود دارد. پلیمرهای طبیعی به دلیل اجزای خارج سلولی (ECM) (Extracellular Components) که حاوی حوزه های خاص سلولی RGD (Arg-Gly-Asp) هستند، از نظر زیستی سازگارتر از پلیمرهای مصنوعی هستند. زیست پلیمرهای طبیعی عمدتاً در سه دسته؛ منابع گیاهی (سلولز)، باکتریایی (پولولان، کفیران) یا حیوانی (ابریشم، کیتوزان) تقسیم بندی می شوند [۲۲].

همان طور که گفته شد پلیمرها می توانند در حالت های مختلفی از جمله هیدروژل باشند. هیدروژل اولین بار توسط ویچرل (Wichterle) و لیم (Lim) در سال (۱۹۶۰) معرفی شد. هرگاه حلال درون شبکه ژل، آب یا محلول های آبی باشد، ژل را هیدروژل می گویند. برخلاف سایر سامانه های کاشتنی که آب گریز هستند، این حالت از مواد دارای ویژگی آب دوستی هستند و به دلیل خواص مختلف از جمله تجزیه پذیری، زیست سازگاری، خواص مکانیکی قابل قبول و قابلیت جذب بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. هیدروژل، شبکه سه بعدی آب دوستی است که در پزشکی کاربردهای بسیار از جمله آزادسازی دارو، ایجاد داربست ها (ساختار آنها شبیه ماتریس خارج سلول بسیاری از بافت ها است)، حسگرهای زیستی، لنزهای تماسی و غیره دارد. کاشتنی هیدروژلی از ماتریس و دارویی که در آن پراکنده یا حل می شود تشکیل شده است و با قرار گرفتن در محیط زیستی تا ۵۰٪ آب را جذب کرده، در پی متورم شدن آن دارو آزاد می شود. خواص انتشار چنددارویی (Multi-drug Release)، کاهش مقاومت برای رهایش دارو کاهش احتمال متاستاز از جمله مزایای استفاده از این ساختار است [۲۳]. ژوانگ و همکاران برای کنترل موضعی رهایش ژمستابین (GEM) و دوکسوروبیسین (DOX) با هدف جلوگیری از برگشت تومور، هیدروژلی طراحی کردند که پس از مخلوط شدن با اسید آلدئید هیالورونیک (HA-CHO) و کربوکسی متیل کیتوزان (CM-CS) بلافاصله در حفره ای که در

وقتی درمان برای از بین بردن سلول‌های سرطانی باشد. بنابراین برخورد با سامانه ایمنی بدن هنگام مواجهه با عامل درمانی در موضع موردنظر حائز اهمیت است. به علاوه رسانش هدفمند داروهای حل‌ناپذیر در آب همواره یک چالش بوده است. بسیاری داروهای با ارزش بالقوه که به نظر خوش آتیه می‌رسند، متأسفانه، خیلی در آب قابل حل نیستند و کاربردهای بالینی آن‌ها به خاطر ضعف آن‌ها در ورود به جریان خون بسیار محدود است [۲۷].

حداقل پاسخ فوری میزبان (بدن) به کاشتنی، مربوط به تشکیل زخم، جذب پروتئین غیراختصاصی، رسوب فیبرینوژن، تشکیل ماتریس موقت مشتق از خون، تخریب اسیدی، عفونت در محل تومور است و در صورت عدم پذیرش کاشتنی از سوی بدن، می‌تواند منجر به جراحی‌هایی مانند قطع عضو، آرتروپلاستی مفصل یا التهاب و فیبروز شود. بایوفولینگ (رسوب و تجمع باکتری‌ها) یکی از دلایل اصلی عفونت است. ابتدا با جذب پروتئین باعث تشکیل رسوب شده، سپس به دلیل آب‌گیری باکتری‌ها منجر به تشکیل فیلم می‌شود [۲۸].

برای جلوگیری از بایوفولینگ، روش‌های مختلفی وجود دارد. یکی از این روش‌ها استفاده از مولکول زیستی NO است. اکسیدنیتریک (NO) مولکول رادیکال آزادی است که دارای الکترون جفت‌نشده و واکنش‌پذیری بسیار بالا است؛ به طوری که قادر به واکنش با اکسیژن و سایر گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن به عنوان مثال سوپراکسید (O_2^-) برای تشکیل گونه‌های کشنده‌تر مانند دی‌اکسیدنیتروژن (NO_2)، دی‌نیتروژن‌تری‌اکسید (N_2O_3) و نیتريت پراکسید ($-OONO$) است. NO توسط علائم زیستی در بدن تولید می‌شود. برخی از عملکردهای فیزیولوژیکی آن جلوگیری از چسبیدن پلاکت به رگ‌های خونی، تنظیم فشار خون با گشاد شدن رگ‌ها است و با ماکروفاژ (بیگانه‌خواری) پاتوژن‌ها را از بین برده و دارای خواص آنتی‌بیوفیلم است. تعدادی از اهداکنندگان NO که تحت شرایط فیزیولوژیکی NO آزاد می‌کنند عبارتند از

۶ نتیجه‌گیری

اگرچه تحقیقات گسترده‌ای در زمینه سامانه‌های انتقال دارو موضعی در حال انجام است اما بسیاری از این روش‌ها هنوز در مرحله آزمایش اولیه به منظور بررسی تجزیه‌پذیری و زیست‌سازگار بودن مواد، سببیتیک رهایش دارو و دیگر موارد هستند. از آنجایی که بعد از قرارگیری کاشتنی‌ها احتمال عفونت، نپذیرفتن جسم خارجی و پس زدن آن توسط سامانه ایمنی بدن و در نهایت جراحی مجدد وجود دارد. چالش‌های بسیاری را برای انتخاب جنس، شکل و اندازه کاشتنی به وجود آورده است. این سامانه‌ها باید توانایی بارگیری به‌اندازه، رهاسازی به‌موقع، هدایت به سمت هدف موردنظر، رهایش در زمان و غلظت مناسب را داشته باشد. در این میان با توجه به بحث‌های انجام شده پلیمرها مخصوصاً پلیمرهای طبیعی به دلیل ویژگی‌های ذاتی غیرسمی و قابلیت ترکیب و عوض کردن ویژگی‌های فیزیکی آن‌ها بسیار پرطرفدار بوده است. همچنین در زمینه انواع کاشتنی‌ها استفاده از فناوری MEMS برای سامانه‌های رهایش دارو همراه با حسگر برای تشخیص هر چه دقیق‌تر میزان و زمان رهایش دارو بسیار مفید خواهد بود. امید است با استفاده از این روش‌ها امکان تحویل داروهای درمانی با نرخ دلخواه در مدت زمان موردنظر، نیاز به دوزهای متعدد را از بین برده، باعث کاهش هزینه‌های درمانی و افزایش اثر بخشی داروها شود.

مراجع

1. Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., Campos E.V., Del Pilar Rodriguez-Torres M., Acosta-Torres L.S., Diaz-Torres L.A., Grillo R., Swamy M.K., Sharma S., Habtemariam S., Nano Based Drug Delivery Systems: Recen Developments and Future Prospects, *J. Nanobiotechnology*, 16, 1-33, **2018**.
2. Xie X., Zhang Y., Li F., Lv T., Li Z., Chen H., Jia L., Gao Y., Challenges and Opportunities from Basic Cancer Biology for Nanomedicine for Targeted Drug Delivery., *Current Cancer Drug Targets*, 19, 257-276, **2019**
3. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P., New Developments in Liposomal Drug Delivery., *Chem. Rev.*, 115, 10938–10966, **2015**.
4. Abu-Thabit N.Y., Makhlof A.S., Historical Development of Drug Delivery Systems: From Conventional Macroscale to Controlled, Targeted, and Responsive Nanoscale Systems., Woodhead Publishing, Holland, **2018**.
5. Weinberg B.D., Blanco E., Gao J., Polymer Implants for Intratumoral Drug Delivery and Cancer Therapy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 1681–1702, **2008**.
6. Jia X., He J., Shen L., Chen J., Wei Z., Qin X., Niu D., Li Y., Shi J., Gradient Redox-Responsive and Two-Stage Rocket -Mimetic Drug Delivery System for Improved Tumor Accumulation and Safe Chemotherapy, *Nano Lett.*, 19, 8690–8700, **2019**.
7. Yin Q., Shen J., Zhang Z., Yu H., Li Y., Reversal of Multidrug Resistance by Stimuli-Responsive Drug Delivery Systems for Therapy of Tumor, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 65, 1699–1715, **2013**.
8. Shahriari M., Zahiri M., Abnous K., Taghdisi SM., Ramezani M., Alibolandi M., Enzyme Responsive Drug Delivery Systems in Cancer Treatment, *J. Control. Release*, 308, 172–189, **2019**.
9. Zhu Y.J., Chen F., pH-Responsive Drug-Delivery Systems, *Chem. - An Asian J.*, 10, 284–305, **2015**.
10. Ding Y., Liu J., Li X., Xu L., Li C., Ma L., Liu J., Ma R., An Y., Huang F., Liu Y., Jianfeng L., Rational Design of Drug Delivery Systems for Potential Programmable Drug Release and Improved Therapeutic Effect, *Mater. Chem. Front.*, 3, 1159–1167, **2019**.
11. Staruch R., Chopra R., Hynynen K., Localised Drug Release Using MRI-Controlled Focused Ultrasound Hyperthermia, *Int J Hyperthermia*, 27, 156–171, **2011**.
12. Zhao Y.Z., Du L.N., Lu C.T., Jin Y.G., Ge S.P., Potential and Problems in Ultrasound-Responsive Drug Delivery Systems, *Int. J. Nanomedicine*, 8, 1621–1633, **2013**.
13. Duan L., Yang L., Jin J., Yang F., Liu D., Hu K., Wang Q., Yue Y., Gu N., Theranostics Micro / Nano-Bubble-Assisted Ultrasound to Enhance the EPR Effect and Potential Theranostic Applications, *Theranostics*, 10, 462-483, **2020**.
14. Lin A., Truong B., Patel S., Kaushik N., Choi E.H., Fridman G., Fridman A., Miller V., Nanosecond-Pulsed DBD Plasma -Generated Reactive Oxygen Species Trigger Immunogenic Cell Death in a549 Lung Carcinoma Cells Through Intracellular Oxidative Stress, *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 18-23, **2017**.
15. van den Bijgaart R.J., Eikelenboom D.C., Hoogenboom M., Fütterer J.J., den Brok M.H, Adema G.J., Thermal and Mechanical High – Intensity Focused Ultrasound: Perspectives on Tumor Ablation , Immune Effects and Combination Strategies, *Cancer Immunol. Immunother.*, 66, 247–258, **2017**.
16. Indermun S., Govender M., Kumar P., Choonara Y.E., Pillay V., Stimuli-Responsive Polymers as Smart Drug Delivery Dystems: Classifications Based on Carrier Type and Triggered-Release Mechanism, Elsevier Ltd., Holland, **2018**.
17. Pedacchia A., Adrover A., Swelling Kinetics of HPMC Tablets, *Chem. En. Comm.*, 202, 37–41, **2014**.
18. Das P., Singh K.K., Dutta S., Insight into Emerging Applications of Forward Osmosis Systems, *J. Ind. Eng. Chem.*, 72, 1–17, **2019**.
19. Rabin C.R., Siegel S.J., Delivery Systems and Dosing for Antipsychotics., *Current Antipsychotics*. Springer, Berlin, Heidelberg, 267-298, **2012**.
20. Wilhelm S., Tavares A.J., Dai Q., Ohta S., Audet J., Dvorak H.F., Chan W.C., Analysis of Nanoparticle Delivery to Tumours, *Nat. Rev. Mater.*, 1, 16014-16020, **2016**.
21. Talebian S., Foroughi J., Wade S.J., Vine K.L., Dolatshahi-Pirouz A., Mehrali M., Conde J., Wallace G.G., Biopolymers for Antitumor Implantable Drug Delivery Systems: Recent Advances and Future Outlook, *Adv. Mater.*, 30, 1–31, **2018**.
22. Jacob J., Haponiuk J.T., Thomas S., Gopi S., Biopolymer based Nanomaterials in Drug Delivery Systems: A Review, *Mater. Today Chem.*, 9, 43–55, **2018**.
23. Sepantafar M., Maheronnaghsh R., Mohammadi H., Radmanesh F., Hasani-Sadrabadi M.M., Ebrahimi M., Baharvand H., Engineered Hydrogels in Cancer Therapy and Diagnosis, *Trends Biotechnol.*, 35, 11, 1074–1087, **2017**.
24. Bahram M., Mohseni N., Moghtader M., An Introduction to

Hydrogels and Some Recent Applications, Intech Open, **2016**.

25. Li J., de Ávila B.E., Gao W., Zhang L., Wang J., Micro/Nanorobots for Biomedicine: Delivery, Surgery, Sensing, and Detoxification, *Sci. Robot.*, 2, 1–10, **2017**.

26. Sutradhar K.B., Sumi C.D., Implantable Microchip: The Futuristic Controlled Drug Delivery System, *Drug Deliv.*, 23, 1–11, **2016**.

27. Pan C., Zhou Z., Yu X., Coatings as the Useful Drug Delivery System for the Prevention of Implant-Related Infections, *J. Orthop. Surg. Res.*, 13, 1–11, **2018**.

28. Damodaran V.B., Murthy N.S., Bio-Inspired Strategies for Designing Antifouling Biomaterials, *Biomater. Res.*, 20, 1–11, **2016**.

29. Rong F., Tang Y., Wang T., Feng T., Song J., Li P., Huang W., Nitric Oxide-Releasing Polymeric Materials for Antimicrobial Applications: A Review, *Antioxidants*, 8, **2019**.

30. Hasan S., Thomas N., Thierry B., Prestidge C.A., Biodegradable Nitric Oxide Precursor-Loaded Micro- and Nanoparticles for the Treatment of Staphylococcus Aureus Biofilms, *J. Mater. Chem. B*, 5, 1005–1014, **2017**.