

## مروری بر مهم‌ترین مکانیسم‌ها و سیستم‌های دارورسانی هدفمند

سید محمدجواد حسینی‌زاده\*

دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده گیاهان و مواد اولیه دارویی، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۹/۱۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۲۵)

### چکیده

دارورسانی یکی از مهم‌ترین و پیچیده‌ترین شاخه‌های داروسازی است که امروزه به لطف به کارگیری علوم دیگر گسترش چشم‌گیری داشته است. این پیشرفت‌ها به ویژه در حوزه مکانیسم‌ها و سیستم‌های دارورسانی بسیار تاثیرگذار و راه‌گشا است. در این مقاله مکانیسم‌های هدف‌گیری فیزیکی همراه با نمونه‌هایی عملی از کاربرد آن از جمله استفاده از میدان مغناطیسی، نور و امواج فراصوت؛ هدف‌گیری غیرفعال با بررسی کاربرد آن در دارورسانی به بافت‌های توموری و هدف‌گیری فعال با توجه به اختصاصات مربوط به این نوع هدف‌گیری مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین سیستم‌های دارورسانی توسط نانوحامل‌ها در کنار توجه به مهم‌ترین ساختارهای حامل نانویی از جمله نانولیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی، نانوذرات لیپیدی جامد و دندریمرها توضیح داده شده است. در پایان پیش‌داروها و حامل‌های سلولی و پیشرفت‌های آن‌ها به عنوان دو نمونه دیگر از سیستم‌های دارورسانی توضیح داده شده است.

### کلیدواژگان

پیش‌داروها، حامل‌های سلولی، سیستم‌های دارورسانی هدفمند، هدف‌گیری غیرفعال، هدف‌گیری فعال، هدف‌گیری فیزیکی، مکانیسم‌های دارورسانی هدفمند، نانوحامل‌ها.



## مقدمه

سلولی است. به همین دلیل ساخت موفق یک حامل و یک لیگاند هدف‌گذاری شده باعث رساندن دارو به سلول هدف درست می‌شود.

### مکانیسم‌های هدف‌گذاری دارو

دارورسانی هدفمند را می‌توان با استفاده از روش‌های متفاوت از ساده (استفاده موضعی) تا پیچیده (حامل‌های هدف‌گذاری شده اختصاصی توسط لیگاندها) انجام داد. به طور کلی مکانیسم‌های دارورسانی به سه دسته‌ی هدف‌گیری فیزیکی، هدف‌گیری انفعالی و هدف‌گیری فعال تقسیم می‌شوند (۲).

#### هدف‌گیری فیزیکی

هدف‌گیری فیزیکی توسط نیروهای مختلف خارجی نظیر میدان مغناطیسی (۳)، فراصوت (۴)، نور (۵)، حرارت (۶) و میدان الکتریکی (۷) به منظور تجمع یا پراکنده سازی عامل دارویی در محل مورد نظر انجام می‌شود. به نظر می‌رسد از بین این موارد استفاده از میدان مغناطیسی، نور و امواج فراصوت کاربرد گسترده‌تری پیدا کرده است که از این بین میدان مغناطیسی به سبب ارزان بودن و راحتی استفاده کاربردهای تجاری گسترده‌ای پیدا کرده است. اگرچه ذرات حامل مغناطیسی از دهه‌ی ۷۰ در دارورسانی به کار برده شد (۸) ولی تا دهه‌ی ۸۰ چندان توجهی به آن نشد (۹). در سال‌های اخیر و با گسترش فناوری نانو و ورود آن به عرصه دارورسانی تحقیقات زیادی بر روی کاربرد نانو ذرات مغناطیسی در دارورسانی متمرکز شده است.

خصوصیات منحصر به فرد نانوذرات مغناطیسی آنها را به پلتفرمی جذاب برای دارورسانی هدفمند تبدیل نموده است. مزایای نانوذرات مغناطیسی

دارورسانی هدفمند در اصطلاح مجموعه فعالیت‌هایی است که منجر به تجمع مواد دارویی در یک منطقه خاص از بدن می‌شود. بسته به محل بیماری این فعالیت‌ها ممکن است باعث رسیدن دارو به عضوی خاص، نوع خاصی از سلول و یا حتی برخی از اندام‌های درون سلولی باشد. اصلی‌ترین مزیت استفاده از دارورسانی هدفمند افزایش اثرات درمانی دارو بدون القای عوارض جانبی بر روی اندام‌ها، بافت‌ها و یا سلول‌های سالم است. ایده اصلی دارورسانی نخستین بار نزدیک به صدسال پیش توسط پائول ارلیچ (Paul Ehrlich) بنیانگذار «شیمی درمانی» با بیان نظریه انقلابی «جعبه‌های جادویی» شکل گرفت. استدلال او در این مفهوم فرضی، این بود که با هدف قرار دادن گیرنده‌های پاتوژن‌ها می‌توان از آسیب به بافت‌های سالم جلوگیری نمود (۱). در طول این سال‌ها دارورسانی کم کم جایگاه خود را پیدا کرده و اهمیت آن آشکار شده است به طوری که امروزه بسیاری از دانشمندان تحقیقات خود را به توسعه استراتژی‌های دارورسانی هدفمند برای درمان بیماری‌های تهدیدکننده بشر اختصاص داده‌اند و چندین مورد آن نیز به بازار مصرف دارو وارد شده است. از لحاظ تئوری هر سیستم تحویل هدفمند دارو باید دو ویژگی داشته باشد: (۱) افزایش کارایی دارو در بافت بیمار، (۲) کاهش سمیت دارو در دیگر بافت‌های سالم. در عصر جدید داروسازی، دانش‌های مختلفی نظیر فناوری نانو، شیمی پلیمر و زیست‌شناسی ملکولی با دارورسانی هدفمند ترکیب شده‌اند تا بتوانند این سیستم‌ها را توسعه دهند.

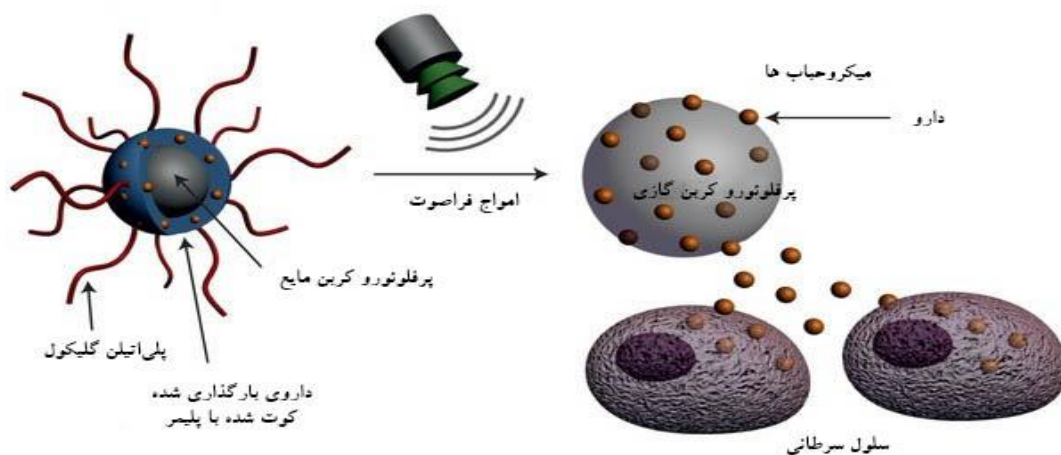
به طور کلی یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل یک دارو، یک حامل و یک لیگاند هدف‌گذاری شده است. رفتار بیولوژیک حامل و لیگاند تعیین‌کننده چگونگی جذب، توزیع، متابولیسم و جذب



میدان فراصوت خارجی انجام می‌شود (۱۱). میکرو حباب‌ها ساختاری دو لایه دارند و شامل یک هسته‌ی گازی شکل (عموماً پرفلوئورو کربن یا PFC) و یک غشاء پلیمری یا لیپیدی هستند. این ذرات به تغییرات فشار حساس هستند (۱۲). هنگامی که این ذرات در معرض امواج فراصوتی قرار می‌گیرند، حباب‌های ریزی درون غشاء آن‌ها تولید می‌شوند و کم‌کم به تعداد آن‌ها افزوده می‌شود. این پدیده که به حفره‌زایی (Cavitation) مشهور است ادامه می‌یابد تا جایی که حامل تحمل افزایش بیشتر فشار داخلی را ندارد و در نتیجه یا دارو را از خود جدا می‌کنند و یا اینکه حامل می‌ترکد و داروها آزاد می‌شوند. به این ترتیب دارو در محل مطلوب خود مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲). این امر به صورت شماتیک در شکل ۱ به نمایش در آمده است.

عبارتند از: ۱) برهمکنش دوقطبی‌های مغناطیسی تحت تاثیر یک میدان مغناطیسی خارجی منجر به تجمع نانوذرات در بافت مورد نظر خواهد شد. ۲) مواد مورد استفاده در تولید نانوذرات مغناطیسی می‌توانند برای افزایش سازگاری زیست محیطی بهینه شوند. ۳) نانوذرات را می‌توان با استفاده از لیگاندهای هدف‌گذاری شده اختصاصی‌تر نمود. مهم‌ترین و موفق‌ترین نانوذره‌ای که تا به حال استفاده شده است نانوذره‌ی سوپر پارامغناطیس اکسید آهن است که مورد تأیید انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) نیز قرار گرفته است. به عنوان مثال فرموکسیدها نانوذره اکسید آهن پوشش داده شده با دکستران با ابعاد ۴۸-۵۶ نانومتر هستند (۱۰).

دارو رسانی به واسطه امواج فراصوت نیز یکی دیگر از روش‌های جدید دارورسانی است که از ترکیب تکنولوژی فراصوت با میکرو حباب‌های حاوی ترکیبات دارویی و تسهیل جذب سلولی با استفاده از یک



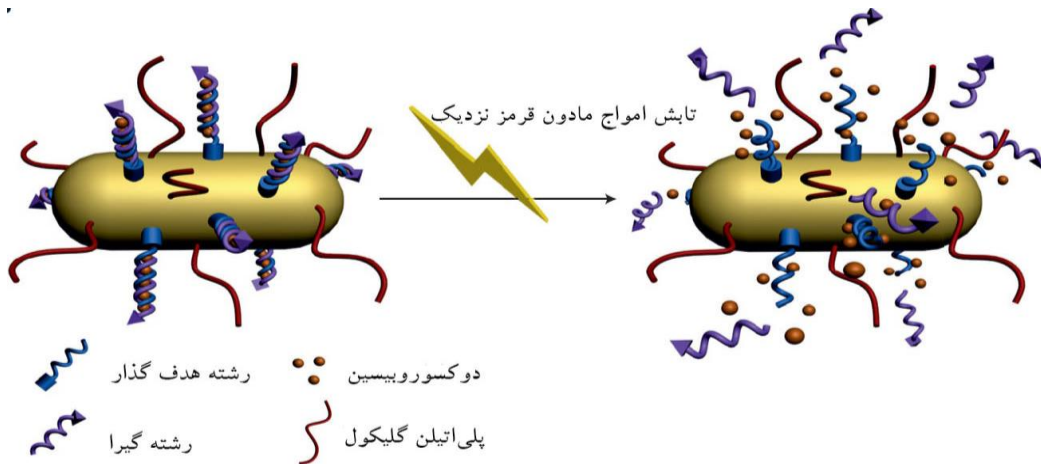
شکل ۱- ارسال امواج فراصوتی به میکرو حباب و آزاد شدن دارو در بافت سرطانی

مادون قرمز نزدیک) رهایش یابد گسترش یافته است. از طرفی استراتژی‌های زیادی برای رهش یکباره و یا چندباره دارو بر اساس ساختارهای حساس به نور متصل شده به نانوذرات تدوین شده است. مهم‌ترین عیب این روش محدود بودن عمق نفوذ نور به بدن است یعنی از این روش تنها در بافت‌هایی

دارورسانی هدفمند توسط نور نیز به دلیل غیرتهاجمی بودن و امکان کنترل از راه دور فضایی و زمانی مورد توجه زیادی واقع شده است. در طی چندسال گذشته طیف وسیعی از سیستم‌های حساس به منظور دستیابی به دستیابی به دارویی که در پاسخ به طول موج مشخصی از نور (فرابنفش، مرئی یا

قرمز به حرارت به روند آزادسازی دارو کمک خواهد کرد. به عنوان مثال دوکسوروبیسین (doxorubicin) بارگیری شده در نانوکره‌های توخالی طلا هنگامی که در معرض تابش ۸۰۸ نانومتر قرار می‌گیرند باعث افزایش فعالیت ضدسرطانی و کاهش سمیت سیستماتیک نسبت به داروی آزاد می‌گردند. تبدیل تابش به حرارت به واسطه تابش مادون قرمز نزدیک (شکل ۲) باعث رهایش سریع‌تر ترکیب‌های دارویی گیرانداخته شده باعث دِهیریدازیسون رشته‌های دئوکسی ریبونوکلیتیک اسیدی متصل شده به نانومیله‌های طلا می‌شوند (۱۴).

می‌توان استفاده نمود که امکان تابش مستقیم این امواج بر روی ناحیه تحت مداوا (مانند پوست و چشم) فراهم باشد. لازم به ذکر است که در برخی مواقع این محدودیت با استفاده از موادی که به طول موج‌های بالاتری حساس هستند و یا بهره برداری از تکنولوژی‌های دو فوتونی و استفاده از لیزر مادون قرمز نزدیک قابل رفع است. استفاده از لیزر مادون قرمز نزدیک برای مصارف کلینیکی بسیار مناسب‌تر است چراکه این نوع تابش علاوه بر عمق نفوذ بالاتر باعث کاهش پراش اشعه و کم شدن احتمال آسیب بافتی می‌گردد. از طرفی تبدیل شدن امواج مادون



شکل ۲- تابش اشعه مادون قرمز نزدیک و ره‌اشدن دوکسوروبیسین محبوس شده درون رشته‌های DNA.

بافت توموری به منظور غلبه بر این مشکل، فرایند رگ زایی را شروع می‌کند. از ویژگی‌های این پدیده، می‌توان به ناهنجاری در غشای پایه، فقدان پرست‌های پوشش دهنده اندوتلیال و در نتیجه شکل گیری رگ‌های نشت کننده حاوی منافذ و پنجره‌های به اندازه بین ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ نانومتر اشاره کرد. اندازه منافذ با توجه به نوع تومور متفاوت است. به علاوه به دلیل فقدان سیستم لنفاتیک کارآمد در بافت توموری، فشار میان بافتی در مرکز تومورها بیشتر از محیط اطراف است. این افزایش فشار داخلی، موجب ایجاد جریان رو به بیرون سیال میان بافتی می‌گردد و در نتیجه انتشار دارو به مرکز تومور را کاهش می‌دهد.

## هدف‌گیری غیرفعال

هدف‌گیری غیرفعال زمانی است که بافت مورد نظر ویژگی‌های فیزیولوژیکی منحصر به فردی نسبت به سایر بافت‌ها داشته باشد که براساس آن بتوان شرایط رقم زد که منجر به تجمع انتخابی دارو در بافت گردد. نانوسیستم‌ها قادر به استفاده از ویژگی‌های ساختاری بافت تومور، برای هدف‌گیری غیرفعال هستند. هنگامی که حجم تومور ۲ میلی‌متر مکعب یا بیشتر می‌رسد، دچار محدودیت نفوذپذیری می‌گردد. این محدودیت، بر روی قابلیت جذب غذا، مواد زائد و اکسیژن رسانی به سلول‌ها، اثر می‌گذارد.



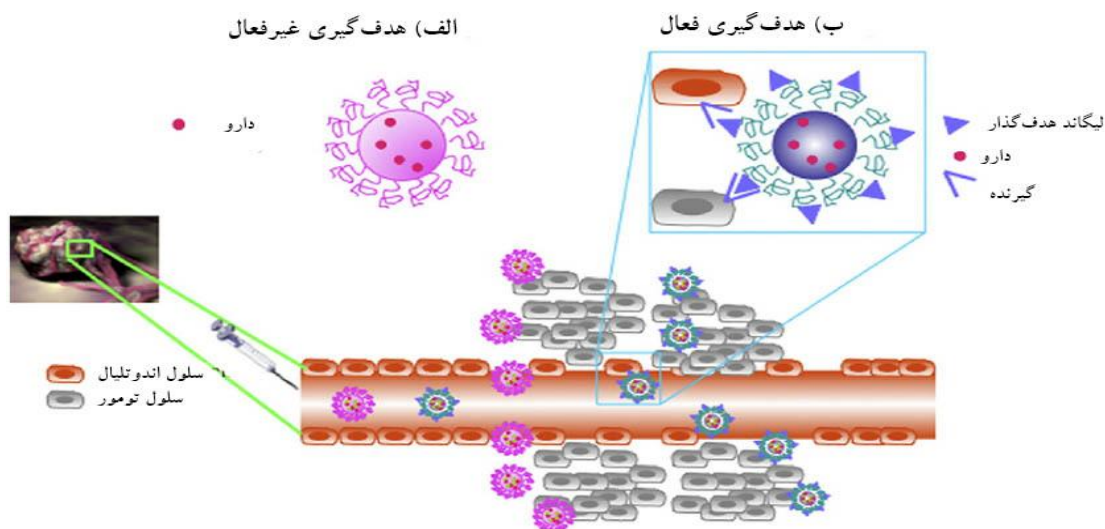
دیگری که به اختصاصات بافت تحت درمان وابسته است، انجام می‌شود (۱۶). نکته جالب توجه در مورد همه این گزینه‌ها، ارتباط بسیار نزدیک این ویژگی‌ها با درمان تومورهای سرطانی است چراکه بافت‌های سرطانی عمدتاً به دلیل تقسیم سلولی زیاد اختصاصات زیادی در این زمینه‌ها دارند.

### هدف‌گیری فعال

پیشرفته‌ترین رویکرد هدف‌گیری در دارورسانی هدف‌گیری فعال است که با اتصال مولکول‌های هدف‌گیرنده به سامانه‌های دارورسانی امکان پذیر شده است. در این روش می‌توان دارو را بصورت کاملاً اختصاصی به بافت مورد درمان، اندامک‌های درون سلولی و یا مولکول‌های اختصاصی منتقل کرد. به طور کلی در این مکانیسم حامل‌های دارویی (لیگاندها، نظیر آنتی بادی‌ها یا قطعات مونوکلونال، پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک (آپتامرها) و یا مولکول‌های کوچک (مانند قندها و اسیدهای فولیک) را به سمت گیرنده‌ها هدایت می‌کنند (شکل ۳-ب) و بیشتر در درمان تومورهای اولیه ای که هنوز متاستاز نکرده اند، مورد توجه است (۴).

مشخص شده است که بافت توموری قادر است پرتین‌های پلاسما را به دام بیاورد و از محصولات حاصل از تجزیه آنها جهت رشد خود استفاده کند. متداول‌ترین نمونه‌ی هدف‌گیری غیرفعال درمان تومور با ویژگی «افزایش نفوذپذیری و نگهداری» (Enhanced Permeation Retention) این ویژگی بر پایه دو خصوصیت بافت توموری است: (۱) چینش سلول‌های اندوتلیال مویرگ در بافت بدخیم، نامنظم‌تر از بافت‌های سالم است و نفوذپذیری بالاتری نسبت به ماکرومولکول‌ها دارد. (۲) عدم وجود تخلیه لنفاوی در بستر تومور منجر به گیر افتادن دارو در این ناحیه می‌شود (شکل ۳-الف). در نتیجه با اتصال داروی شیمی درمانی به پلیمر یا حامل مناسب می‌توان تجمع دارو در بافت هدف را به میزان ۱۰-۱۰۰ برابر نسبت به داروی آزاد افزایش داد (۱۵).

علاوه بر این شیوه، روش‌های دیگری نیز برای هدف‌گیری غیرفعال وجود دارد. روش‌هایی مانند هدف‌گیری غیرفعال آنزیمی (در اثر تبدیل فرم غیرفعال دارو به فرم فعال در اثر حضور یک آنزیم خاص)، اسیدیته محیط (رهش دارو در اثر تفاوت شرایط pH در بافت مورد درمان)، تفاوت دمایی (با توجه به شرایط دمایی بافت مورد نظر) و روش‌های



شکل ۳- مقایسه شماتیک هدف‌گیری غیر فعال و فعال



### نانولیپوزوم

نانولیپوزوم‌ها، نانوساختارهای خود تشکیل شونده ای هستند که از کنار هم قرار گرفتن مولکول‌های لیپیدی، در محلول آبی حاصل می‌شوند. مولکول‌های چربی دوست فسفولیپید، به گونه ای در کنار هم قرار می‌گیرند که، گروه‌های آب گریزشان به سمت داخل کره و گروه‌های آب دوستشان به سمت خارج کره جهت گیری کرده باشد. به این ترتیب یک غشای کروی دولایه تشکیل می‌شود. این نحوه جهت گیری، امکان بارگیری داروهای آب دوست در هسته، و داروهای آب گریز در پوسته لیپوزوم‌ها را امکان پذیر می‌سازد.

امروزه این نانوساختارها به عنوان حامل‌های دارو، ژن و همچنین مدل‌سازی غشاهای سلولی چه در حیوان و چه در انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. توانایی این نانوساختارها در کپسوله نمودن مقدار زیاد دارو، به حداقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، اثربخشی بالا و سمیت پایین توانسته علاقه محققین را به این نانوساختار جلب کند. علاوه بر این از دیگر مزایای نانولیپوزوم‌ها می‌توان به سهولت تولید در حجم‌های صنعتی، کیفیت عالی ساخت، تنوع در اندازه ی ذره ای، ترکیب شیمیایی و بار الکتریکی اشاره کرد. لیپوزوم‌ها دارای دامنه اندازه ذره ای گسترده ای هستند که شامل ماکرولیپوزوم‌های با اندازه میکرونی تا لیپوزوم‌های با اندازه نانو می‌شود. در صنعت داروسازی عمدتاً از نانولیپوزوم (لیپوزوم‌های با اندازه کمتر از ۲۰۰ نانومتر) استفاده می‌شود. این لیپوزوم‌ها قادر خواهند بود براحتی از انواع سدها و موانع پیش رویشان از جمله سدهای خونی عبور کنند (۱۹). به عنوان مثال داروی دوکسوروبیسن لیپوزومی که توسط شرکت Zeneus با نام تجاری Myocet تولید می‌شود، یکی از مهم‌ترین داروهای درمان کننده سرطان متاستاز دهنده سینه است.

از بین این لیگاندها آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اولین و کارآمدترین گروه مولکول‌های هدف گیرنده هستند که قابلیت اتصال به آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور را دارند. توسعه آنتی‌بادی‌های ضدسرطان در گرو شناسایی آنتی‌ژن‌های مناسب است. آنتی‌ژنی برای این کار مناسب است که در سطح همه سلولهای سرطانی بیان می‌شود، اما در سطح سلول‌های سالم وجود ندارد. به عنوان مثال آنتی‌بادی trastuzumab در درمان سرطان سینه استفاده می‌شود و به گیرنده Her2 متصل می‌شود و بیان بالایی (حدود ۲۰-۳۰ درصد) در زنان مبتلا به سرطان سینه نشان می‌دهد (۱۷، ۱۸).

### سیستم‌های دارورسانی هدفمند

مطالعات بالینی و پیش بالینی اخیر نشان داده که سیستم دارورسانی هدفمند راه فوق العاده ای برای درمان بیماری‌های مختلف تهدید کننده زندگی است. دارورسانی هوشمند به دسته‌های ذیل تقسیم می‌شود:

#### ۱. حامل‌های با مقیاس نانو

در سال‌های اخیر شاهد رشد بی سابقه ای در زمینه تحقیقات و کاربردهای نانوفناوری به ویژه در درمان سرطان هستیم. دارورسانی با استفاده از نانوحامل‌ها به علت قطر بسیار اندک آن‌ها (۱۰-۱۰۰۰ نانومتر) بسیار مطلوب است و کمک شایانی به بهبود بهره وری درمان توسط داروهای انکپسوله (encapsulated) می‌نماید. در سال‌های اخیر ساختارهای نانومتری زیادی با اهداف دارورسانی بررسی و تولید شده‌اند که در ادامه چند نمونه از مهم‌ترین ساختارهایی که در ابعاد نانومتری به عنوان حامل مورد استفاده قرار می‌گیرند بررسی می‌شوند، این ساختارها عبارتند از: نانولیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی جامد و دندریمرها.



## نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری به عنوان حامل‌های دارویی هم از پلیمرهای زیست تخریب پذیر و هم از انواع غیر زیست تخریب پذیر ساخته می‌شوند. در سال‌های اخیر، نوع زیست تخریب پذیر آن‌ها به سبب توانایی در رهش ملایم دارو، امکان بارگذاری مقادیر بالای مواد دارویی و جلوگیری از تخریب دارو توجه قابل ملاحظه‌ای را به عنوان سیستم‌های بالقوه مناسب برای دارورسانی به خود اختصاص داده‌اند.

در این سیستم، دارو هم به صورت به دام افتاده و یا اتصال یافته توسط پیوند کووالانسی به ماتریس پلیمری بارگذاری می‌شوند. علاوه بر این نانوذرات پلیمری به منظور بهبود کیفیت سطح که می‌تواند باعث افزایش کارایی جذب دارویی شود نیز به کار برده می‌شوند. پلی اتیلن گلابکول‌های اصلاح شده به طور گسترده‌ای در نانوذرات پلیمری به منظور بهبود پخش زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۰).

به طور کلی پلیمرهای مورد استفاده در تهیه این ساختارها به دو دسته: پلیمرهای طبیعی مانند کیتوزان، آلبومین و هپارین و (۲) پلیمرهای سنتزی مانند  $N$ - (۲-هیدروکسی پیریل) - مت‌آکریل‌آمید کوپلیمر (HPMA)، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی-L-گلوتامیک اسید (PGA) و پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) تقسیم می‌شوند (۲۱). البته با توجه به اهمیت زیست تخریب پذیری و ایمنی ترجیحا از پلیمرهای طبیعی برای رساندن طیف وسیعی از داروها (از ماکرومولکول‌ها تا ملکول‌های کوچک) استفاده می‌شود. به عنوان نمونه آلبومین در تهیه نانوحامل برای پاکلی تاکسول (Abraxis Abraxane: Bioscience, Los Angeles, CA) به منظور افزایش حلالیت و بهبود رسانش دارو به سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار گرفته است (۲۲، ۲۳).

## نانوذرات لیپیدی جامد

نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) ساختارهایی کلوئیدی هستند که می‌توان آن‌ها را با کمک امولسیون سازی تهیه نمود و با استفاده از نیروهای مکانیکی مانند انرژی فراصوت و هموژنایزر به اندازه‌ی زیر میکرومتر رسانند. این سیستم‌ها با جایگزینی فاز روغنی امولسیون w/o با یک روغن جامد یا مخلوطی از روغن‌های جامد، یعنی مخلوطی از ذرات ماتریکس لیپیدی که در دمای اتاق و در بدن جامد می‌باشند، تشکیل می‌شوند. نانوذرات لیپیدی جامد از ۰/۱ تا ۳۰ درصد چربی جامد که در فاز مایع پراکنده شده است تشکیل می‌شود و در صورت لزوم از ۰/۵ تا ۵ درصد سورفکتانت نیز درتهیه آن استفاده می‌گردد. میانگین ذرات SLN محدوده‌ای بین ۴۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر را در بر می‌گیرد. مطالعات نشان داده که ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و پایداری داروهای که در SLN بارگیری شده‌اند وابسته به خواص داروها و اجزاء به کار رفته در آن می‌باشد (۲۴).

این ساختارها توانایی حمل داروها و مواد فعال را در قسمت لیپیدی خود دارند که همین امر موجب محافظت ماده‌ی مورد نظر از آسیب‌های محیطی می‌شود. در نتیجه این طیف از نانوذرات می‌توانند در حمل داروها و طولانی نمودن اثربخشی آن‌ها مورد استفاده قرار گیرند (۲۵).

دارورسانی توسط نانوذرات لیپیدی جامد به عوامل مختلفی مانند راه تجویز نمونه‌ها، نوع لیپید و ماده‌ی فعال مورد استفاده و نیز نوع تعامل بدن با ذرات بستگی دارد. مهم‌ترین آنزیمی که در بدن بر این ساختارها اثر می‌گذارد لیپاز (lipase) است. سرعت تخریب لیپیدهای مختلف با این آنزیم متفاوت است. به طور مثال هرچه طول زنجیره‌ی لیپیدی طولانی‌تر باشد، اثر آنزیم در تخریب آن آهسته‌تر خواهد بود. در



حضور برخی از امولسیون کننده‌ها نیز سرعت تخریب کم می‌شود و امولسیون کننده به عنوان محافظ لیپید عمل می‌نماید (۲۶).

### دندریمرها

دندریمرها خانواده‌ای از پلیمرهایی سه بعدی و در ابعاد نانو هستند که در محلول، با ساختار کروی فشرده مشخص می‌شوند. به جای دندریمر واژه مولکول‌های آبخاری نیز استفاده می‌شد اما بهترین واژه همان "دندریمر" است. با اینکه می‌توان منشأ دندریمرها را پلیمرهای خطی و سپس پلیمرهای منشعب دانست، اما ویژگی‌های ساختاری شگفت‌انگیز دندریمرها و ماکرومولکول‌های با شاخه‌های زیاد، کاملاً با ویژگی‌های پلیمرهای سنتی متفاوت است. با وجود استفاده پلیمرها در سیستم‌های دارورسانی، دندریمرها در مقایسه با آنها حائز منافع بیشتری هستند. آنها چند پاشیدگی (polydispersity) محدود و ابعادی در حد نانومتر دارند که موجب عبور آسانتر از سدهای بیولوژیکی می‌شود. دندریمرها می‌توانند مولکول‌های میهمان را به وسیله گیرنده‌ها موجود در سطح خود حمل و یا درون حفرات موجود در بین شاخه‌ها کپسوله کنند (۲۷).

برخلاف پلیمرهای خطی، دندریمرها ماکرومولکول‌هایی هستند که از یک هسته منشعب می‌شوند و همه انشعابات در نهایت به یک هسته مرکزی می‌رسند. در ساخت دندریمرها اندازه و جرم مولکولی آنها به طور دقیق قابل کنترل است. حضور تعداد زیادی انشعاب انتهایی موجب افزایش انحلال پذیری و اختلاط پذیری و واکنش پذیری دندریمرها می‌شود. انحلال پذیری دندریمرها به شدت تحت تاثیر طبیعت گروه‌های سطحی قرار دارد برای مثال وجود گروه‌های آب دوست باعث می‌شود که دندریمرها در حلال‌های قطبی محلول باشند و گروه‌های انتهایی آبریز موجب انحلال پذیری بیشتر

دندریمرها در حلال‌های غیرقطبی می‌شود. اهمیت دندریمرها در اینجا مشخص می‌شود که تاثیر گذاری درمانی هر دارویی به انحلال پذیری خوب آن در محیط آبی بدن وابسته است. تعداد زیادی از مواد با خاصیت درمانی قوی موجوداند اما به دلیل نامحلول بودن، برای اهداف درمانی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. دندریمرهای محلول در آب قابلیت اتصال به مولکول‌های آبریز با خواص ضدقارچی یا ضدباکتریایی را دارند. احتمال آزادسازی داروی متصل شده بر اثر تماس با موجودات زنده مورد هدف وجود دارد و بنابراین این کمپلکس‌ها به عنوان سیستم‌های تحویل دهنده دارو لحاظ می‌شوند (۲۸).

### ۲. پیش داروهای هدفمند

پیش داروها ترکیبات بیولوژیک غیرفعال هستند که بعد از مواجه با یک سد فیوزیولوژیک خاص به شکل فعالشان تبدیل می‌شوند. پیش داروها با هدف بهبود پارامترهایی نظیر کاهش عوارض، حلالیت، پایداری، زیست تخریب پذیری، سمیت، متابولیسم سیستمی ایجاد شده‌اند. در سال‌های اخیر گروهی از پیش داروها، به نام پیش داروهای هدفمند مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. به طور کلی یک پیش داروی هدفمند حاوی یک داروی والد یا مشتقات آن، یک پیوند قابل شکستن در اثر فعالیت شیمیایی یا آنزیمی (مانند آمید و استر)، یک اسپیسر قابل شکستن آنزیمی یا شیمیایی و یک ساختار هدف‌گذار هستند. انتخاب درست پیوند شکستنی و ساختار هدف‌گذار نقش تعیین کننده‌ای در ساخت پیش داروی هدفمند دارد. پیوندهای شکستنی که معمولاً در ساخت پیش داروها استفاده می‌شوند عبارتند از: آمیدها، استرها، پیوندهای دی سولفیدی و فسفات استرها که از میان آنها استر و آمید کاربرد بیشتری پیدا کرده است. پیوند استری معمولاً توسط آنزیم استراز که پراکنش زیادی در بدن دارد شکسته





می‌شود. این مشکل پایداری را می‌توان با جایگزینی کربوکسیل استرها یا فسفات استرها با کربامات استرها حل نمود (۲۹).

پیوندهای قابل شکستن دیگر مانند اکسیم‌ها/ایمین‌ها و پیوند غیرقابل شکستن تیواتر هستند که در ساخت پیش داروهای هدفمند کاربرد دارند. انتخاب لینکر بستگی به کاربرد پیش دارو دارد. به عنوان نمونه پیوند دی سولفید معمولاً برای هدف قرار دادن بافت سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرد زیرا گلوکوتاتیون موجود در این نوع بافت‌ها باعث شکسته شدن این پیوند می‌شود. به طور مشابه پیوندهای حساس به اسید هیدرازون باعث آزاد شدن داروها درون ساختارهای اندوزومی که pH پایین است، می‌شود. یکی از متداول‌ترین داروها برای رفع التهاب دستگاه فوقانی، التهاب حاد سینوس‌ها، التهاب نای و نایژه، خروسک و کنترل سرفه‌های خشک ناشی از گلودرد خفیف و تحریک ناشی از سرما خوردگی به صورت قرص، شربت و قطره خوراکی استفاده می‌شود که طی متابولیسم در بدن به شکل دکستروفان در می‌آید (۳۰، ۳۱).

### ۳. حامل‌های سلولی

اخیراً سلول‌های مختلفی نظیر مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، اریتروسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریت و سلول‌های بنیادی به عنوان حامل‌های دارویی جدید مورد استفاده قرار می‌گیرند. سیستم‌های دارورسانی سلولی دارای مزایای متعددی از قبیل سازگاری زیست محیطی، کاهش ایمنی زایی، نیمه عمر طولانی و کنترل شده و هدفمندی ذاتی به سوی سلول‌های ملتهب، مجروح و سلول‌های سرطانی است. سلول‌های تک هسته ای مانند سلول‌های دندریت، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها تمایل زیادی به بلعیدن مواد خارجی و جمع آوری سلول‌های آسیب دیده، ملتهب و سرطانی دارند. سیتوکینازهای رها

شده از این قسمت‌های آسیب دیده به ویژه در شرایط کمبود اکسیژن باعث جذب مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد. هم چنین این سلول‌ها می‌توانند از موانع نفوذناپذیری مانند سد خونی مغزی عبور کنند. بنابراین این سلول‌ها برای دارورسانی هدفمند و به منظور بهبود و افزایش اثر یک دارو بدون القای واکنش‌های ایمنی بسیار مناسب هستند. به طور معمول سلول‌ها به سه طریق می‌توانند در زمینه دارو رسانی به کار برده شوند. در روش اول مواد دارویی به صورت تروجان به درون سلول‌ها وارد شده و به محل آسیب رسانده می‌شوند. نشان دادن ملکول‌های دارویی بر روی سطح سلول و آزاد شدن آن پس از رسیدن به بافت آسیب دیده روش دوم است و رویکرد سوم با استفاده از سلول‌های اصلاح ژنتیکی شده به عنوان کارخانه‌های بیولوژیک است که در محل آسیب پروتئین‌های درمانی آزاد می‌کنند (۳۲، ۳۳).

علی‌رغم آنچه در مورد دارورسانی توسط سلول‌ها گفته شده، این روش هنوز هم با چالش‌های متعددی روبه رو است. نخستین چالش، وارد شدن مقدار کافی مواد دارویی به سلول میزبان بدون تخریب در محیط داخلی آن است. دوم، مواد دارویی نسبت به سلول میزبان ایجاد سمیت نکنند و در نهایت منتشر شدن دارو در جایگاه درست به چالشی مهم بدل شده است. اولین و دوم چالش با انکپسوله کردن داروها درون نانوذراتی که به درون این سلول‌ها وارد می‌شوند قابل حل است البته وارد کردن داروها به نانوحامل‌ها آن‌ها را کاملاً از آسیب محافظت نمی‌کند اما می‌تواند کارآیی بارگذاری را افزایش دهد. اما در حال حاضر راه حل عملی و مناسبی برای چالش سوم ارائه نشده است مگر در بعضی موارد خاص که ذکر آن در این مجال امکان پذیر نیست (۳۴).



## بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به آنچه گفته شده، آشنایی با مکانیسم‌های دارورسانی و سیستم‌های آن، اهمیت بسیار زیادی در طرح ریزی پژوهش‌های بنیادی و ارائه نظریات علمی در باب توسعه روش‌های نوین دارورسانی دارد. در نظر داشتن مکانیسم‌های متفاوت دارورسانی نقش بی‌بدیلی در تعیین کارایی دارو دارد. در حوزه هدف‌گیری فیزیکی گسترش روش‌های متفاوت کنترل خارجی داروها با کمک‌گیری از دانش‌های فیزیکی و ایجاد ارتباط بین ساختارهای دارویی و عوامل کمک‌دهند خارجی نقش به‌سزایی در هدایت و رهش دارو ایفا می‌نماید. در هدف‌گیری غیرفعال اهمیت بررسی اختصاصات بافتی به‌ویژه در بافت‌های آسیب‌دیده کاملاً آشکار است چراکه به نظر می‌رسد در اختیار داشتن این اختصاصات کمک‌شایانی به بهبود روش‌های دارورسانی خواهد نمود. در زمینه هدف‌گیری فعال نیز کشف لیگاندهای هدف‌گذار مشخص و فراهم‌آوری شرایط رهش آن‌ها در منطقه مناسب کمک‌شایانی به بهبود کیفیت دارورسانی از خود نشان داده است.

بررسی چگونگی گسترش سیستم‌های دارورسانی

چند نکته را آشکار می‌سازد. نخست آنکه در این مسیر نیازمند ارتباط تنگاتنگ بین رشته‌های مختلف علمی هستیم. دوم آنکه، برای طرح ریزی طرح‌های توسعه‌دهنده‌ی دارورسانی هدفمند نیاز مستمری به رصد مجموعه فعالیت‌های مرتبط با این حوزه و الگوگیری از آن‌ها احساس می‌شود چراکه این دستاوردهای علمی علاوه بر بهبود نگرش به سامانه‌های دارورسانی در امر تبدیل مستقیم ایده‌ها به طرح‌های بنیادی و کاربردی بسیار پرکاربردند. سوم، به نظر می‌رسد رشد گرایش سیستم‌های دارورسانی به سمت حامل‌های سلولی و رفع چالش‌های آن احتمالاً مهم‌ترین ره‌نشان رسیدن به داروهای اختصاصی و پرکاربرد است و دست‌کم از لحاظ تئوری خلاقانه‌ترین و پرامیدترین روش دارورسانی خواهد بود ولی به هر صورت، همانطور که پیش از این نیز به آن اشاره شده است رهیافت نهایی آن‌ها به سوی الگوهای بهینه‌ی دارورسانی مستلزم کوشش‌های بسیار به‌ویژه برای رفع نواقص سیستماتیک آن است و به اعتبار بسیار بالا احتمالاً در آینده کوشش‌های متمرکزی در این زمینه انگیزه‌دهنده محققان خواهد شد.



## منابع و مأخذ

1. Strebhardt, K. and A. Ullrich, *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress*. Nature Reviews Cancer, 2008, 8(6): p. 473-480.
2. Torchilin, V.P., *Drug targeting*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, 11: p. S81-S91.
3. Lübbe, A.S., C. Alexiou, and C. Bergemann, *Clinical applications of magnetic drug targeting*. Journal of Surgical Research, 2001, 95(2): p. 200-206.
4. Rapoport, N., D. Christensen, H. Fain, L. Barrows, and Z. Gao, *Ultrasound-triggered drug targeting of tumors in vitro and in vivo*. Ultrasonics, 2004, 42(1): p. 943-950.
5. Lin, H.-M., W.-K. Wang, P.-A. Hsiung, and S.-G. Shyu, *Light-sensitive intelligent drug delivery systems of coumarin-modified mesoporous bioactive glass*. Acta biomaterialia, 2010, 6(8): p. 325-365.
6. Meyer, D.E., B. Shin, G. Kong, M. Dewhirst, and A. Chilkoti, *Drug targeting using thermally responsive polymers and local hyperthermia*. Journal of controlled release, 2001, 74(1): p. 213-224.
7. Langer, R., *Drug delivery and targeting*. Nature, (۶۶۷۹)۳۹۲, ۱۹۹۸ p. 5-10.
8. Widder, K.J., A.E. Senyei, and D.G. Scarpelli, *Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo*. Experimental Biology and Medicine, 1978, 158(2): p. 141-146.
9. Pouliquen, D., et al., *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a liver MRI contrast agent: contribution of microencapsulation to improved biodistribution*. Magnetic resonance imaging, 1989, 7(6): p. 619-627.
10. Majumdar, S., S. Zoghbi, and J. Gore, *Pharmacokinetics of superparamagnetic iron-oxide MR contrast agents in the rat*. Investigative radiology, 1990, 25(7): p. 771-777.
11. Klibanov, A.L., *Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications*. Investigative radiology, 20 (۳)۴۱, ۰۶ p. 354-362.
12. Simon, R.H., S.-Y. Ho, S.C. Lange, D.F. Uphoff, and J.S. D'arrigo, *Applications of lipid-coated microbubble ultrasonic contrast to tumor therapy*. Ultrasound in medicine & biology, 1993, 19(2): p. 123-125.
13. Oerlemans, C., R. Deckers, G. Storm, W.E. Hennink, and J.F.W. Nijssen, *Evidence for a new mechanism behind HIFU-triggered release from liposomes*. Journal of Controlled Release, 2013, 168(3): p. 327-333.
14. Mura, S., J. Nicolas, and P. Couvreur, *Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery*. Nature materials, 2013, 12(11): p. 991-1003.
15. Hirsjarvi, S., C. Passirani, and J.-P. Benoit, *Passive and active tumour targeting with nanocarriers*. Current drug discovery technologies, 2011, 8(3): p. 188-196.
16. Gu, F.X., et al., *Targeted nanoparticles for cancer therapy*. Nano today, 2007, 2(3): p. 14-21.
17. Abou-Jawde, R., T. Choueiri, C. Alemany, and T. Mekhail, *An overview of targeted treatments in cancer*. Clinical therapeutics, 2003, 25(8): p. 2121-2137.
18. Vogel, C.L., et al., *Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2002, 20(3): p. 719-726.
19. Moghimipour, E., N. Aghel, A.Z. Mahmoudabadi, Z. Ramezani, and S. Handali, *Preparation and characterization of liposomes containing essential oil of Eucalyptus camaldulensis leaf*. Jundishapur journal of natural pharmaceutical products, 2012, 7(3): p. 117-122.



20. Faraji, A.H. and P. Wipf, *Nanoparticles in cellular drug delivery*. Bioorganic & medicinal chemistry, 2009, 17(8): p. 2950-2962.
21. Cho, K., X. Wang, S. Nie, and D.M. Shin, *Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer*. Clinical cancer research, 2008, 14(5): p. 1310-1316.
22. Schwartzberg, L.S., F.P. Arena, D.M. Mintzer, A.L. Epperson, and M.S. Walker, *Phase II multicenter trial of albumin-bound paclitaxel and capecitabine in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer*. Clinical breast cancer, 2012, 12(2): p. 87-93.
23. Demeure, M.J., et al., *Preclinical investigation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as a potential treatment for adrenocortical cancer*. Annals of surgery, 2012, 255(1): p. 140-146.
24. Utreja, S. and N. Jain, *Solid lipid nanoparticles*. Advances in controlled and novel drug delivery, 2001: p. 408-424.
25. Saupe, A. and T. Rades, *Solid lipid nanoparticles*, in *Nanocarrier Technologies*. 2006, Springer. p. 41-50.
26. Lim, S.-J. and C.-K. Kim, *Formulation parameters determining the physicochemical characteristics of solid lipid nanoparticles loaded with all-trans retinoic acid*. International journal of pharmaceutics, 2002, 243(1): p. 135-146.
27. Fréchet, J.M., *Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology*. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2003, 41(23): p. 3713-3725.
28. Caminade, A.-M. and C.-O. Turrin, *Dendrimers for drug delivery*. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2(26): p. 4055-4066.
29. Mahato, R., W. Tai, and K. Cheng, *Prodrugs for improving tumor targetability and efficiency*. Advanced drug delivery reviews, 2011, 63(8): p. 659-670.
30. D'souza, A.J.M. and E.M. Topp, *Release from polymeric prodrugs: linkages and their degradation*. Journal of pharmaceutical sciences, 2004, 93(8): p. 1962-1979.
31. Tai, W., R.S. Shukla, B. Qin, B. Li, and K. Cheng, *Development of a peptide-drug conjugate for prostate cancer therapy*. Molecular pharmaceutics, 2011, 8(3): p. 901-912.
32. Batrakova, E.V., H.E. Gendelman, and A.V. Kabanov, *Cell-mediated drug delivery*. Expert opinion on drug delivery, 2011, 8(4): p. 415-433.
33. Kelly, C., C. Jefferies, and S.-A. Cryan, *Targeted liposomal drug delivery to monocytes and macrophages*. Journal of drug delivery, 2011, 2011, 1-10.
34. Jain, S., et al., *RGD-anchored magnetic liposomes for monocytes/neutrophils-mediated brain targeting*. International journal of pharmaceutics, 2003, 261(1): p. 43-55.

