

بخش ۴: دندریمر به عنوان نانوحامل در دارورسانی هدفمند

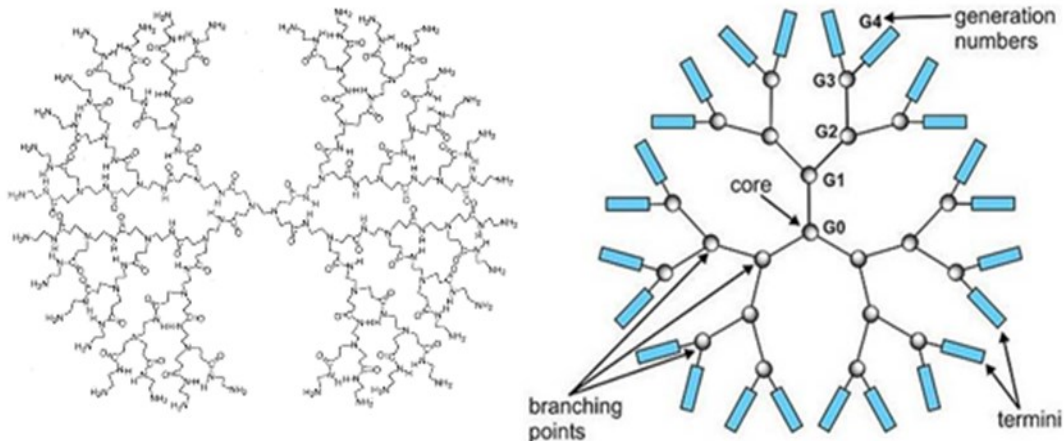
نویسندگان: علی انصاری، سیده معصومه قاسمی نژاد

مقدمه

با پیشرفت روزافزون نانودارورسانی، شاهد استفاده از دندریمرها به عنوان حامل مناسبی برای داروها هستیم. در این بخش به بررسی کلیاتی از ساختار و ویژگی‌های دندریمر و روش‌های سنتز آن می‌پردازیم و سپس خواهیم دید که چگونه می‌توان داروها را از طریق دندریمر در بدن منتقل کرد و رسانش دارویی هدفمند و موثرتری داشت.

۱- دندریمر چیست؟

دندریمر (درخت‌سان) از واژه‌ی یونانی "دندرون" به معنی درخت و "مر" به معنی بخش گرفته شده است. دندریمرها مولکول‌های صفربعدی منشعبی در ابعاد نانو هستند که از یک هسته‌ی مرکزی تشکیل می‌شوند که شاخه‌های زیادی مرحله به مرحله و به صورت تکرارشونده مشابه شاخه‌های درخت از آن منشعب شده است (شکل ۱). هر گروه از دندریمرها از نظر اندازه، شکل، طول شاخه‌ها، گروه‌های عاملی سطحی و خواص سطحی بسیار به هم مشابه‌اند. دندریمرها می‌توانند مولکول‌های مختلف را با توجه به اندازه، خواص سطحی (مانند بار الکتریکی) و گروه‌های عاملی آنها در میان شاخه‌های خود حبس کرده و از تاثیر عوامل خارجی بر آنها جلوگیری کنند. همچنین می‌توانند با توجه به شرایط محیط، مولکول‌های درون خود را آزاد سازند. با استفاده از دندریمرها می‌توان مولکول‌های آب‌گریز را در محیط آب‌دوست منتقل کرد و برعکس. با توجه به موارد ذکر شده، دندریمرها نقش مهمی را در انتقال و رسانش هدفمند داروها ایفا می‌کنند. آنها به واسطه‌ی گروه‌های عاملی متعدد در سطح خود می‌توانند انواع مولکول‌ها را به سطح خود متصل و حمل کرده و در نهایت رها سازند که از این ویژگی می‌توان در جهت هدفمندسازی رسانش دارو به یک منطقه‌ی خاص از بدن نیز استفاده کرد.



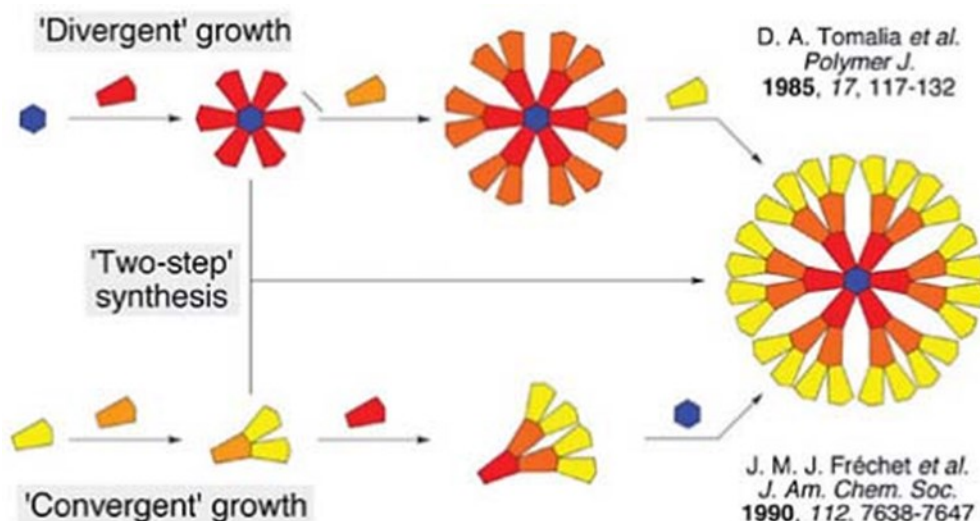
شکل ۱: دندریمر - راست: شکل شماتیک، چپ: ساختار مولکولی

۲- سنتز دندریمرها

سنتز دندریمرها به دو روش کلی واگرا و همگرا انجام می‌شود (شکل ۲).

- روش واگرا: از هسته‌ی مرکزی به شاخه‌دار کردن شروع شده و مرحله به مرحله ادامه می‌یابد. هر لایه‌ی مولکولی که به هسته یا لایه‌ی زیرین متصل می‌شود یک نسل نام دارد. به مرور جرم مولکولی افزایش یافته و دندریمر با گروه‌های عاملی مشخص به دست می‌آید. این روش برای تولید مقادیر زیاد دندریمرها مناسب‌تر است. مشکل این روش، واکنش‌های جانبی یا کامل‌نشده در خلال فرآیند سنتز است.
- روش همگرا: از سطح ذره و به شکل همگرا، سنتز و اتصال گروه‌های عاملی مختلف انجام می‌گردد و در نهایت هسته‌ی مرکزی که تمام شاخه‌ها را به هم متصل می‌کند، اضافه می‌شود. مزیت این روش آن است که محصول خالص و بدون واکنش‌های جانبی خواهیم داشت.

دندریمرها بسته به تعداد نسل‌ها در روش‌های مختلف سنتز می‌توانند اندازه‌های مختلفی داشته باشند.



شکل ۲: روش‌های سنتز نانوذرات - بالا: روش واگرا، پایین: روش همگرا

۳- کاربرد دندریمرها در دارورسانی هدفمند

همان‌طور که گفته شد، هسته‌ی مرکزی و واحدهای داخلی دندریمر می‌توانند به عنوان محیط داخل حفره برای قرارگیری دارو در دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گیرند. با اتصال گروه‌های عاملی هدفمند به سطح این مولکول‌ها نیز می‌توان حلالیت و رفتار شیمیایی آنها را کنترل کرد. حامل‌های دندریمری می‌توانند از طریق اتصالات مختلف مولکولی، دارو را به یک بخش خاص از بدن مانند ریه، چشم، پوست و ... برسانند.

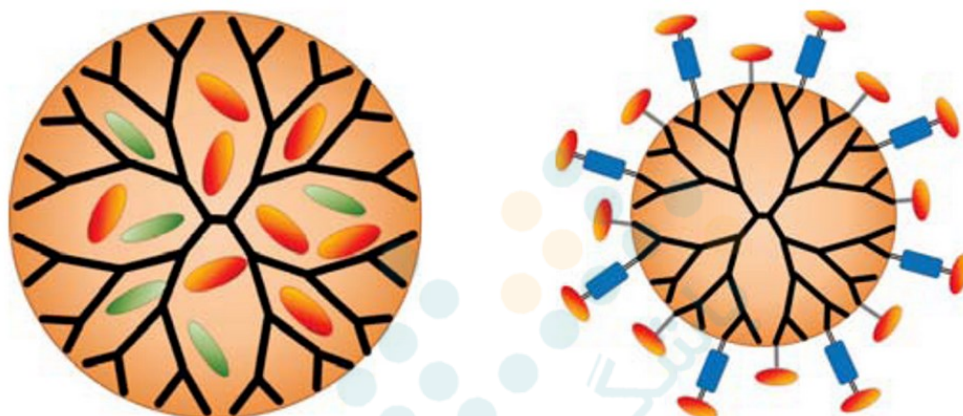
اکنون سوال این‌جاست که داروها با چه مکانیسمی در حامل دندریمری بارگیری می‌شوند؟

در جواب این سوال باید گفت دارو به دو روش کلی کپسوله شدن فیزیکی و اتصال شیمیایی به حامل دندریمری متصل می‌شود (شکل ۳).

روش ۱: گاهی دارو در حفره‌ی درونی دندریمر با برهمکنش‌های غیرکوالانسی مانند نیروهای آب‌گریز، پیوندهای هیدروژنی یا نیروهای الکترواستاتیک قرار داده می‌شود که به این روش کپسوله شدن دارو در دندریمر گویند. مثلاً داروی آب‌گریز به هسته‌ی آب‌گریز دندریمر متصل و پس از رسیدن دارو به محل مورد نظر از طریق برهمکنش‌های غیرکوالانسی به خصوص ممانعت فضایی و نیروهای الکترواستاتیک آزاد می‌شود. در این روش، ساختار دندریمر خصوصاً ساختار حفره‌ی درونی از نظر تعداد نسل دندریمر، ترکیب درونی، بار الکتریکی سطحی و نوع عامل دار شدن سطحی بسیار مهم است.

روش ۲: در روش دوم یعنی اتصال شیمیایی، دارو به گروه‌های سطحی دندریمرها متصل شده و این گروه‌ها برای حمل و آزادسازی کنترل‌شده‌ی دارو استفاده می‌شود. دندریمرها به دلیل گروه‌های سطحی زیاد و

متنوع توانایی اتصال شیمیایی به داروهای مختلف را دارند. گاهی این اتصالات شیمیایی به صورت اتصال حساس به PH تنظیم می‌شوند. این امر کمک به آزادسازی دقیق‌تر دارو به خصوص داروهای ضد سرطان در محل مورد نظر می‌کند. PH طبیعی و پایدار بدن برابر ۷/۴ است و در این شرایط دارو به دندریمر متصل است اما pH اطراف سلول‌های سرطانی متفاوت است، بنابراین دارو موجود در دندریمر در مجاورت آنها رها شده و به سلول‌های سالم آسیب بسیار کم‌تری وارد می‌کند.



شکل ۳: راست: اتصال شیمیایی دارو به دندریمر، چپ: کپسوله شدن فیزیکی دارو در دندریمر

دندریمرها به دلیل اندازه‌ی نانومتری می‌توانند به آسانی از سدهای زیستی عبور کنند و سبب رهاسازی موثرتر انواع داروهای شوند که از طریق پوست، ریه، دهان و روده و چشم جذب می‌شوند. برای مثال در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده که آزادسازی داروی کتوپروفن با حامل دندریمری بر پوست موش صحرائی ۴/۳ برابر بیشتر از آزادسازی دارو بدون حامل است. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که زمان ماندگاری داروی پیلوکارپین در چشم با استفاده از دندریمر با گروه‌های عاملی سطحی کربوکسیل یا هیدروکسیل افزایش یافته است. این نتیجه بسیار حائز اهمیت است، زیرا ماندگاری اغلب داروهای چشمی به دلیل خروج از چشم توسط اشک و... پایین است.

۴- نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب مطرح شده یکی از زمینه‌های بسیار ارزشمند و مفید برای تحقیقات پژوهشی، بهبود و کاربردی سازی دارورسانی هدفمند با استفاده از دندریمرها برای درمان بیماری‌ها است. انواع دندریمرها به

دو روش کلی همگرا و واگرا سنتز می‌شوند و با توجه به اندازه، شکل، طول شاخه‌ها، گروه‌های عاملی سطحی و خواص سطحی دندریمرها می‌توان داروها را به دو روش کپسوله کردن فیزیکی یا اتصال شیمیایی در دندریمرها بارگیری کرده و در آزادسازی هدفمند دارو از آن استفاده کرد. امید است در آینده شاهد کاربرد گسترده‌تر این روش‌ها در دارورسانی باشیم.

منابع

1- http://edu.nano.ir/index.php?actn=papers_view&id=50

2- http://edu.nano.ir/index.php/index.php?actn=papers_view&id=51

۳- کتاب "نانو از نو"

۴- "اخبار و مقالاتی از تحولات نانو تکنولوژی جهان"، به نقل از کمیته‌ی مطالعات سیاست نانو تکنولوژی، شماره ۸، نیمه اول بهمن ۱۳۸۰