

نانوپلی‌الکترولیت‌ها و کاربرد آن‌ها در پزشکی و دارورسانی

علی ماجدی

دانشجوی دکتری نانومواد معدنی، دانشگاه تهران، دانشکده علوم، دانشکده شیمی، Alimajedi20051@gmail.com

چکیده

چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی یا نانوپلی‌الکترولیت‌ها، نانواواکنش‌گرهای دارای آتیه‌ای هستند که می‌توانند طیف وسیعی از کاربردها را داشته باشند و ضخامت و ترکیب آن‌ها به آسانی تعدیل می‌شود. در این مقاله به معرفی این دسته از مواد پرداخته می‌شود. نانوپلی‌الکترولیت‌ها را می‌توان از طریق تکنیک رسوب‌دهی لایه به لایه تهیه نمود. از جمله کاربرد این مواد، استفاده از آن‌ها به عنوان حامل در دارورسانی است. برای تهیه‌ی این کپسول‌ها از قالب‌هایی به عنوان هسته استفاده می‌شود که پلی‌الکترولیت در اطراف آن به صورت پوسته تشکیل می‌شود. سپس با استفاده از روش‌های مختلف، هسته‌ها از بین برده شده و کپسول مورد نظر تشکیل می‌شود. در ادامه، به محرک‌هایی که به منظور کنترل رهایش دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند، پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: نانو پلی‌الکترولیت، نانو کپسول، دارو رسانی

۱- مقدمه

پلی الکترولیت‌ها، پلیمرهایی هستند که واحدهای تکراری آن‌ها دارای گروه الکترولیتی است. این گروه‌های الکترولیتی می‌توانند در محلول آبی از یکدیگر جدا شده و پلیمرهای باردار ایجاد کنند. بر این اساس پلی الکترولیت‌ها دارای خواص الکترولیت‌ها (نمک‌ها) و پلیمرها هستند و به این علت به آن‌ها پلی نمک^۱ نیز گفته می‌شود. محلول‌های پلی الکترولیتی، مشابه نمک‌ها، جریان الکتریسیته را عبور می‌دهند و مانند پلیمرها، دارای ویسکوزیته هستند. این زنجیره‌های مولکولی باردار در بسیاری از سیستم‌ها در تعیین ساختار، پایداری و برهمکنش‌های مختلف خودآرایی مولکولی نقش دارند. این مواد در سیستم‌های زیستی و بیوشیمیایی نقش اساسی ایفا می‌کنند.

بسیاری از مولکول‌های زیستی پلی الکترولیت هستند. برای مثال پلی پپتیدها و پروتئین‌ها و DNA، پلی الکترولیت هستند [۱]. پلی الکترولیت‌ها را می‌توان بر اساس قدرت تفکیک آن‌ها در محیط آبی به دو دسته‌ی ضعیف و قوی تقسیم کرد. نوع قوی در اغلب pHها به طور کامل تفکیک می‌شود. اما نوع ضعیف دارای ثابت تفکیک اسیدی یا بازی (pK_a یا pK_b) در بازه‌ی بین ۲ تا ۱۰ است. کسر بار پلی الکترولیت‌ها را می‌توان به وسیله‌ی تغییر pH محلول، غلظت کنترا یون و قدرت یونی تنظیم کرد. اخیراً، پلی الکترولیت‌ها به منظور تشکیل انواع جدیدی از مواد به نام چند لایه‌های پلی الکترولیتی PEM^۲ به کار می‌روند. این فیلم‌های نازک با استفاده از تکنیک رسوب‌دهی لایه به لایه LBL^۳ تهیه می‌شوند. در این فرآیند، یک بستر رشد مناسب (معمولاً باردار) به طور پشت سر هم در حمام‌های محلول‌های پلی الکترولیتی منفی و مثبت فرو برده شده و بیرون آورده می‌شود. در طی هر غوطه‌وری، اندکی پلی الکترولیت روی سطح بستر جذب سطحی شده و بار سطحی معکوس می‌شود که باعث تشکیل یک فیلم الکترواستاتیکی از لایه‌های پلی آنیونی، پلی کاتیونی می‌شود. فیلم‌های LBL همچنین می‌توانند با جایگزینی گونه‌های باردار مانند نانوذرات و صفحات خاک رسی تشکیل شوند.

دسته‌ی جدیدی از حامل‌ها، شامل نانوپوسته‌ها و کپسول‌هایی هستند که با کمک چند لایه‌های پلی الکترولیتی زیست تخریب‌پذیر ساخته می‌شوند و توانایی آزادسازی بار حمل کننده‌ی خود را در پاسخ به محرک خارجی تعریف شده دارند. در ادامه، به بررسی نانوپوسته‌ها و کپسول‌های چند لایه‌ی پلی الکترولیتی به عنوان حامل‌های دارورسانی پرداخته می‌شود [۲].

۲-۱- روش تهیه‌ی میکرو و نانوکپسول‌های پلی الکترولیتی

برای تهیه‌ی میکرو و نانو کپسول‌های پلی الکترولیتی از قالب‌های فلزی و معدنی مختلفی به عنوان هسته استفاده می‌شود که پلی الکترولیت در اطراف آن به صورت پوسته تشکیل می‌شود. سپس، با استفاده از روش‌های مختلف، هسته‌ها از بین برده شده و کپسول مورد نظر تشکیل می‌شود. هسته‌های ملامین فرم آلدهید (MF) با اتصالات جانبی ضعیف، نانوذرات طلا، ذرات پلی لاکتیک اسید (PLA)، هسته‌های کربناتی، ذرات سیلیکا و حتی سلول‌ها، نمونه‌ایی از قالب‌های مورد استفاده هستند. قالب‌های بر پایه‌ی سلول‌های زیستی، شکل‌ها و اندازه‌های مختلفی دارند. برای حل کردن آن‌ها، سلول‌های

پوشش یافته باید در محلول هیپوکلریت خوابانده شود که می‌تواند باعث اکسید شدن قسمت‌های پلی‌الکترولیتی شود. بر خلاف هسته‌های آلی، قالب‌های معدنی مانند CdCO_3 ، CaCO_3 ، MnCO_3 و SiO_2 و همچنین نانوذرات طلا به خوبی در محلول‌های آبی حل می‌شوند و محصولات یونی با وزن مولکولی پایین ایجاد می‌کنند که می‌تواند کپسول را ترک کند. معایب هسته‌های کربناتی، توزیع غیر یکنواخت و شکل‌های غیر کروی آن‌ها است. از سوی دیگر مزایای هسته‌های کربناتی، تخلخل بالای آن‌ها است که می‌توان به وسیله‌ی جذب سطحی ساده آن‌ها را کپسوله کرد. ذرات سیلیکا، ذرات بسیار کروی و صیقلی هستند. آن‌ها دارای پراکندگی یکنواخت بوده و در ابعاد مختلفی در دسترس هستند. معایب آن‌ها انحلال‌پذیر بودن در محلول HF و پتانسیل آگلومره شدن آن‌ها است. ذرات طلا با توزیع یکنواخت تنها در بازه‌ی نانومتری وجود دارند. این هسته‌ها باید در محلول خطرناک KCN حل شوند. همچنین پلیمرهای مختلفی به عنوان پلی‌الکترولیت برای ساخت کپسول‌های PEM مورد استفاده قرار گرفته است. در حقیقت، پلی‌الکترولیت‌های سنتزی، پلی‌انیون‌های زیست سازگار پروتئین‌ها، اسید داکسی ریبونوکلیک (DNA)، لیپیدها، یون‌های چند ظرفیتی، مولکول‌های رنگی کوچک، نانوذرات باردار، دندریمرها، ویروس‌ها، نانولوله‌ها، نانوسیم‌ها و نانوبشقاب‌ها، همچنین پلی‌الکترولیت‌های عامل‌دار شده‌ی مختلف، در دیواره‌ی کپسول مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳].

۲-۲- محرک‌های مورد استفاده برای کپسوله کردن و رهایش

استفاده از یک محرک خارجی باعث تأثیرگذاری بر نفوذپذیری کپسول‌ها و نانوپوسته‌ها و بنابراین کنترل میزان رهایش دارو می‌شود. محرک‌های خارجی در سه نوع محرک‌های شیمیایی، فیزیکی و زیستی وجود دارند که در شکل ۱ نشان داده شده است. علاوه بر رهایش دارو، به منظور وارد نمودن ماکرومولکول‌ها به درون کپسول‌های چند لایه‌ی پلی‌الکترولیتی، با کمک این محرک‌ها، می‌توان از دو روش استفاده کرد؛ در روش اول، جذب سطحی پیش از ساخته شدن انجام می‌شود. مولکول‌ها درون یا روی قالب‌ها قرار داده شده و با استفاده از پوشش‌دهی LBL کپسول‌های حاوی مولکول‌ها تهیه می‌شوند. در دومین روش که واردسازی بعد از ساخت نامیده می‌شود، مواد مورد علاقه پس از ساخت کپسول‌ها با استفاده از محرک‌های فیزیکی و شیمیایی و با تحت تأثیر قرار دادن برهمکنش پلی‌الکترولیت‌ها و تغییر نفوذپذیری پوسته، درون آن‌ها قرار داده می‌شوند [۴].

۲-۳- محرک‌های شیمیایی برای تغییر نفوذپذیری

محرک‌های شیمیایی شامل؛ pH، قدرت یونی، حلال و پاسخ‌های شیمیایی و الکتروشیمیایی هستند.

۲-۳-۱-pH

کپسول‌های PEM تشکیل یافته از پلی‌الکترولیت‌های ضعیف به علت دارا بودن خاصیت پروتونه و دیپروتونه شدن گروه‌های عاملی، به pH حساس هستند. بزرگ‌ترین مزیت این روش قابلیت برگشت‌پذیری آن است. در نتیجه به وسیله‌ی تعدیل اسیدیته‌ی محیط پیرامون، بارهای واحدهای تکراری پلیمر و در نتیجه برهمکنش بین پلیمرهای باردار قابل کنترل می‌شود [۵]. با استفاده از این خاصیت می‌توان ضخامت PEM را به وسیله‌ی pH کنترل نمود. هنگامی که pH نسبت به pK_a بخش‌های پلی‌الکترولیت دیواره‌های کپسول تغییر می‌کند، پروتونه و دیپروتونه شدن گروه‌های باردار اتفاق می‌افتد. تجمع بارهای اضافی، مانند پروتون‌ها، باعث ایجاد دافعه‌ی قوی‌تری شده و باعث متورم شدن کپسول‌ها و در نتیجه افزایش نفوذپذیری آن‌ها می‌شود. از طرف دیگر دیپروتونه شدن باعث کاهش برهمکنش بین پلیمرها شده و سبب جمع شدن و کاهش نفوذپذیری می‌شود [۶].

PAA و PMA^۲ نمونه‌هایی از این پلیمرها هستند که به صورت گسترده به عنوان پلی‌الکترولیت ضعیف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۷]. پایداری چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی و میکروکپسول‌های ساخته شده از این پلی‌الکترولیت‌های ضعیف بستگی به بازه‌ی pH دارد. در کنار پایداری الکترواستاتیکی، پیوند هیدروژنی بین اسید کربوکسیلیک‌های غیر باردار، عوامل آمینی و گروه‌های هیدروکسیل نیز می‌تواند باعث پایداری کپسول شود. ماویسر و همکارانش تهیه‌ی میکروکپسول‌ها از دو پلی‌الکترولیت PAH^۱ و PMA را توضیح دادند [۸]. این پوسته‌های چند لایه از خود خواص حساس به pH را نشان داده و در بازه‌ی گسترده‌ای از pH (۲/۵-۱۱/۵) پایدار هستند. علاوه بر این کپسول‌های PAH/PMA یک برهم‌کنش چگالی بار، جاذبه و دافعه‌ی وابسته به بار از خود نشان می‌دهند. به وسیله‌ی تغییر pH، امکان تغییر برگشت‌پذیر بین حالت‌های مختلف کپسول‌ها وجود داشته و باعث تورم و یا انقباض در آن‌ها می‌شود (شکل ۲).

شکل ۲، تغییر در پوسته‌های پلی‌الکترولیت به عنوان تابعی از pH را نشان می‌دهد. تورم کپسول‌ها و انحلال در pH بالای ۱۱/۵ و پایین ۲/۵ به علت کمبود برهمکنش الکترواستاتیک بین پلیمرهای پایدارکننده‌ی کپسول‌ها مشاهده می‌شود. میکروسکوپ لیزری روبشی هم‌کانون (CLSM) اندازه‌ی کپسول‌ها در pH ۶ و ۲/۵ را نشان می‌دهد. از شکل ۲-a می‌توان مشاهده نمود که هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای در قطر کپسول در pH بالای ۲/۷ و پایین ۱۱ مشاهده نمی‌شود.

۲-۳-۲-قدرت یونی

نفوذپذیری و تغییرات در مورفولوژی فیلم‌های چند لایه و کپسول‌های القا شده به وسیله‌ی نمک‌ها گزارش شده است [۹]. در مقایسه با فیلم‌های صفحه‌ای، میکروکپسول‌ها سیستم‌های ایده‌آلی هستند، زیرا چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی از هر دو طرف به وسیله‌ی مایع احاطه می‌شوند. کپسول‌های چند لایه‌ی پلی‌الکترولیتی به علت اینکه در اثر برهمکنش‌های الکترواستاتیکی بین پلیمرهای پلی‌الکترولیت تشکیل شده‌اند، به قدرت یونی نمک‌های یونی حساس هستند. کپسول‌ها

می‌توانند، در حضور نمک، به وسیله مولکول‌های مورد مطالعه پر شده و مولکول‌های کپسوله شده بعداً به وسیله عملیات مشابهی با نمک رها شوند. با این وجود، بازده بارگذاری با این روش تا حدی پایین است و از محدودیت‌های این نوع کپسوله نمودن به شمار می‌آید. تغییرات نفوذپذیری القا شده به وسیله نمک می‌تواند به وسیله کاهش برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک درون چند لایه‌ها یا تشکیل نقص‌ها و توخالی‌هایی درون شبکه‌ی چند لایه توضیح داده شود. تأثیر قدرت یونی بر کپسول‌های چند لایه‌ی پلی‌الکترولیتی، به وسیله نفوذ یک مولکول رنگی به عنوان تابعی از تغییرات غلظت نمک، ردیابی گردیده است [۱۰]. بر طبق یافته‌ها، ضریب نفوذ وابستگی غیر خطی به نمک دارد. در حالت کلی افزایش نمک باعث افزایش نفوذپذیری لایه‌ی پلی‌الکترولیتی می‌شود. با این وجود، اگر پلیمر دارای گروه‌های هیدروفوبی باشد نفوذپذیری می‌تواند کاهش یابد. PSS^۱ مثالی از این دسته است که با افزایش قدرت یونی، برهم‌کنش بین گروه‌های باردار کاهش یافته و به گروه‌های هیدروفوب PSS اجازه می‌دهد تا PSS را منقبض نماید. بر این اساس، گروهی از محققان کپسوله نمودن بیوماکرومولکول‌های دکستران به وسیله باز کردن و دوباره بستن کپسول‌های ساخته شده از PSS و PDADMAC^۱ قالب‌گیری شده روی ذرات MF را گزارش کردند [۱۱].

۲-۳-۳- حلال

اگرچه آب به عنوان معمول‌ترین حلال برای ساخت و مطالعه‌ی نفوذپذیری فیلم‌ها و کپسول‌های PEM استفاده می‌شود، حلال‌های آلی نیز می‌توانند به منظور نفوذپذیری مورد استفاده قرار گیرند. به عنوان مثال با استفاده از مخلوطی از اتانول و آب می‌توان مواد مختلفی را درون کپسول بارگذاری نمود. Lvov و همکارانش اوره‌آز را درون کپسول‌های PSS/پلی‌آلیل‌آمین نمک هیدروکلرید سدیم (PAH) با استفاده از مخلوط ۱ به ۱ آب/اتانول کپسوله نمودند (شکل ۳). نقش اتانول در باز کردن کپسول‌ها به درستی مشخص نشده است اما این کار ممکن است ناشی از به برداشت جزئی آب بین پلی‌الکترولیت‌ها و جداسازی در شبکه‌ی پلی‌آنیون باشد. با این وجود حضور اتانول فعالیت اوره‌آز را تحت تأثیر قرار داد و مشخص شد که نسبت به اوره‌آز آزاد در محلول توده دارای فعالیت کم‌تری است [۱۲]. همچنین باید توجه داشت که حلال می‌تواند در تولید فیلم‌های ایجاد شده از طریق پیوند هیدروژنی نقش مهمی داشته‌باشد.

۲-۳-۴- محرک الکتروشیمیایی

محرک الکتریکی و الکتروشیمیایی در پژوهش‌ها و کاربردها به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی حالت احیاء فعال دارای قابلیت تورم از مثال‌های استفاده از محرک‌های الکتروشیمیایی هستند [۱۳]. با تحریک الکتروشیمیایی، جریان کانترايون‌ها و مولکول‌های حلال باعث افزایش فشار اسمزی در فیلم و انبساط حجمی

می‌شود. این سیستم محرک الکتروشیمیایی دارای پتانسیل کاربردهای پزشکی است. همچنین تحریک الکتروشیمیایی بر فیلم‌های LBL با NP می‌تواند به منظور کاربردهای حسگری مورد استفاده قرار گیرد [۱۴].

۲-۴- محرک‌های فیزیکی به منظور تأثیرگذاری بر نفوذپذیری

محرک‌های فیزیکی شامل: دما، نور، امواج ماورای صوت، میدان مغناطیسی و تغییر شکل مکانیکی است.

۲-۴-۱- دما

محرک دما از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا اجازه‌ی تولید کپسول‌های مستحکم مکانیکی را می‌دهد. در حقیقت دما یک پارامتر بعد از عملیات است که می‌تواند خواص ماده و تشکیل چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی را تحت تأثیر قرار دهد [۱۵ و ۱۶]. چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی از نظر سینتیکی پایدار هستند، بنابراین منطقی است که انتظار داشته باشیم افزایش دما بتواند انرژی حرارتی کافی به منظور غلبه بر سد انرژی لازم برای نوآرایی‌های فیلم را فراهم آورد. چند لایه‌های پلی‌الکترولیتی رسوب‌دهی شده روی بسترها تغییرات قابل توجهی در ضخامت در اثر حرارت از خود نشان نمی‌دهند. با این وجود اگر حرارت‌دهی شوند، منقبض می‌شوند که نشان‌دهنده‌ی واذب شدن آب آن‌ها است. در کپسول‌ها تغییرات قابل ملاحظه‌ای در نفوذ، تحت شرایط حرارتی اتفاق می‌افتد که به علت تأثیرگذاری روی نیروهای هیدروفوب و الکترواستاتیک است. بنابراین دما، نمک، pH و سایر محرک‌ها می‌توانند ساختار نانوپوسته‌ها و کپسول‌ها را تحت تأثیر قرار داده و آن‌ها را فشرده یا منبسط کنند. چنین محرک‌هایی، کپسوله نمودن و رهایش را ممکن می‌سازند و این کپسول‌ها به عنوان وسایل رهایش هوشمند اطلاق می‌شوند. یکی دیگر از روش‌های تغییر نفوذپذیری کپسول به وسیله‌ی عملیات حرارتی این است که دما تا بالای دمای انتقال شیشه‌ای Tg کمپلکس پلی‌الکترولیتی بالا برده شود. پاسخ ثانویه به انقباض حرارتی میکروکپسول‌ها به وسیله‌ی سفت‌شدگی دیوارها و بنابراین افزایش قدرت مکانیکی میکروکپسول‌ها انجام می‌شود. مشخص شده است حرارت‌دهی میکروکپسول‌های PDADMAC/(PSS)n (تعداد دولایه‌ها) باعث القای باز سازماندهی لایه‌های پلی‌الکترولیتی آرایش یافته به صورت ضعیف به یک ساختار چگال می‌شود [۱۷]. رفتار انقباضی می‌تواند به وسیله‌ی تعداد کلی دولایه‌ها یا به وسیله‌ی تعادل بار تعدیل شود. میکرو کپسول‌ها با تعداد لایه‌های زوج متورم می‌شوند، در حالی که آن‌هایی که دارای لایه‌های فرد هستند، منقبض می‌شوند. در این‌جا باید توجه داشت که دانستن تحرک پلیمری و نفوذ درونی، نه تنها در ساختن کپسول‌ها، بلکه برای پاسخ به محرک نیز ضروری است. Bedard و همکارانش گزارش کردند که وارد نمودن نانوذرات طلا درون دیوار میکروکپسول‌ها باعث افزایش سفتی دیواره‌ها می‌شود [۱۸]. همچنین میکروکپسول‌های حاوی نانوذرات طلا، نسبت به نمونه‌های فاقد این نانوذرات، در دماهای بالاتری منقبض می‌شوند [۱۹].

۲-۴-۲- نور لیزر

برای استفاده از امواج الکترومغناطیسی در کاربردهای پزشکی، باید این امواج دارای جذب حداقلی به وسیله سلول/بافت و جذب حداکثری به وسیله نانوذرات باشند. این امر به وسیله تعدیل طول موج در لیزر انجام می‌شود. مادون قرمز نزدیک بهترین ناحیه است. نور مادون قرمز آسیب کم‌تر و عمق نفوذ بیشتری در بافت‌ها نسبت به نور مرئی دارد [۲۰]. اگر میکروکپسول‌ها نزدیک سطح باشند پرتودهی می‌تواند به وسیله تشعشع مستقیم انجام شود و اگر کپسول‌ها در فاصله چندین میلی‌متر از سطح باشند می‌توان این کار را با استفاده از فیبرهای نوری انجام داد. کپسول‌های حساس به نور به وسیله محققان مختلفی ساخته شده‌اند [۲۱]. یکی از سازوکارها بر اساس حرارت‌دهی محلی نانوذرات بر مبنای قرارگیری در معرض نور است. زیرا نانوذرات فلزی به طور موثری انرژی لیزر را جذب کرده و آن را به حرارت تبدیل می‌کنند. غلظت و حالت آگلومره شدن این نانوذرات دو عامل مهم در جذب حرارت در نانوذرات است، زیرا اولاً، هنگامی که فاصله دو نانوذره مجاور، به اندازه ابعاد آن‌ها باشد، اثرات حرارتی تولید شده به وسیله نانوذرات مجاور افزایش می‌یابد. ثانیاً، برهمکنش بین نانوذرات قرار گرفته نزدیک یکدیگر باعث افزایش در IR نزدیک می‌شود [۲۲]. نانوذرات طلا خودشان به تنهایی به عنوان عوامل تصویربرداری و درمانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۲۳]. رهاسازی ماکرومولکول‌ها به وسیله تابش IR روی کپسول‌های پلی‌الکترولیتی عامل‌دار شده با نانوذرات طلا به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. Bedard و همکارانش انقباض و کپسوله شدن یک پلیمر دارای برچسب فلئورسانسی در یک میکروکپسول (PHA/پلی [۱]-۴-کربوکسی-۴-هیدروکسی فنیل آزو (بنزن سولفوآمیدو)-۲-اتانیدیل, نمک سدیمی [PAzo ((PAH)₃/پلی وینیل سولفونات) را گزارش نموده‌اند [۲۴]. کپسوله شدن به بازآرایی پلیمرها و تغییر در نفوذپذیری پوسته در اثر قرار گرفتن در معرض تابش نسبت داده شد. همچنین نشان داده شد که اثرات کپسوله نمودن نوری با افزایش زمان تابش افزایش می‌یابد. نور، میدان مغناطیسی و سایر محرک‌های فیزیکی می‌تواند برای تخریب پوسته مورد استفاده قرار گیرد و اگر خود آرایشی کنترل شود، رهایش پیشرفته به صورت چند مرحله‌ای می‌تواند امکان‌پذیر باشد.

۲-۴-۳- امواج ماورا صوت

امواج ماورای صوت (اولتراسونیک) روشی است که به طور گسترده در سنتز مواد، نانولوله‌های کربنی پوشش یافته و فلزات نجیب، رهاسازی گاز، تخریب پلیمرها و رهایش دارو از آن استفاده می‌شود [۲۵]. تأثیر اولتراسونیک به عنوان محرک رهایش ناشی از ایجاد حفرات صوتی در مایع تحت ارتعاش اولتراسونیک با فرکانسی بیشتر از ۲۰ kHz است. شیوه کار به این صورت است که موج‌های اولتراسونیک تولید شده باعث ایجاد میکرو حباب‌هایی در مایع شده که نوسان کرده و در انتها متلاشی می‌شوند و حفرات بیان شده را به وجود می‌آورند. حتی در انرژی‌های پایین، متلاشی شدن میکرو حباب‌ها انرژی زیادی را به وجود می‌آورد. هنگامی که کپسول‌ها در معرض اولتراسونیک قرار می‌گیرند تغییراتی در دیواره‌ی کپسول به علت

نیروهای برشی بین لایه‌های متوالی سیال به وجود می‌آید. این نیروها باعث ایجاد گسیختگی در غشای کپسول و رهایش محتوی آن می‌شود [۲۶]. به عنوان مثال امکان استفاده از عملیات اولتراسونیک برای باز کردن میکروکپسول‌های پلی الکترولیتی برای پوسته‌های PSS/PAH مورد بررسی قرار گرفته است. مشخص شد تقریباً ۱۰۰ درصد کپسول‌های تشکیل شده روی هسته‌ی CaCO_3 متخلخل پس از ده ثانیه در معرض امواج ماورای صوت با انرژی بین ۱۰۰-۲۰ W تخریب شدند [۲۷]. همچنین امواج ماورای صوت علاوه بر رهایش دارو، می‌تواند در کپسوله نمودن داروها نیز مورد استفاده قرار گیرد. دو داروی مدل^{۱۱} در نانوحامل‌های پروتئینی تهیه شده به وسیله‌ی سونیکیشن روغن در محلول آبی پروتئینی انجام گرفته است. گنجایش بارگذاری برای داروی آمفی‌فیلیک ریفامپسین ۰/۹ mg/ml و برای داروی هیدروفوب ایندومتاسین ۱۹ mg/ml است [۲۸].

۲-۴-۴- میدان‌های مغناطیسی

میکروکپسول‌ها با خواص مغناطیسی، حامل‌هایی هستند که می‌توانند به منظور رهایش از راه دور و کنترل شده‌ی محتوی درون خود استفاده شوند [۲۹]. روش معمول برای ایجاد خواص مغناطیسی کپسول‌ها، وارد نمودن نانوذرات Fe_3O_4 درون کپسول‌های چند لایه‌ی پلی‌الکترولیتی است. یکی از راه‌های معمول وارد نمودن این نانوذرات، پیش بارگذاری نمودن آن‌ها به وسیله‌ی هم‌رسوبی در هنگام تهیه‌ی قالب و به دنبال آن پوشش LBL روی قالب است. همه‌ی قالب‌ها، سازگار با ذرات مغناطیسی نیستند. حلالیت ذرات مغناطیسی در $\text{pH}=1$ ، قالب‌های MF را برای این منظور نامناسب می‌سازد. بنابراین تنها انتخاب‌هایی مانند PS، سیلیکا یا کربنات‌ها باقی می‌مانند. Lu و همکارانش نشان دادند که میدان مغناطیسی، نفوذپذیری میکروکپسول‌ها را به وسیله‌ی عمل کردن روی نانوذرات آگلومره تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۰]. نانوذرات کبات فرومغناطیسی حاوی یک لایه طلا (Co/Au) درون آرایش پوسته‌های چند لایه‌ای میکروکپسول‌های PSS، PAH وارد شدند. در ادامه با اعمال میدان‌های مغناطیسی متناوب با فرکانس‌های ۳۰۰-۱۰۰ Hz و قدرت ۱۲۰۰ Oe افزایش نفوذپذیری و رهایش محتوی کپسوله شده مشاهده شد. در پروژه دیگری Katagiri و همکارانش رهایش القا شده به صورت مغناطیسی از کپسول‌های هوشمند تشکیل یافته از پلی‌الکترولیت‌ها، دولایه‌های لیپیدی و نانوذرات مغناطیسی را بررسی کردند [۳۱]. رهایش به دلیل انتقال فاز غشای لیپیدی در اثر نانوذرات Fe_3O_4 تحت شرایط تحریک مغناطیسی انجام می‌شود.

۲-۴-۵- تغییر شکل مکانیکی

نیاز به کپسول‌های با پایداری مکانیکی بالا، دارای اهمیت بالایی است. زیرا کپسول‌ها غالباً در جریان جذب بین سلولی تغییر شکل می‌دهند که در نتیجه باعث از دست رفتن مقداری از ماده‌ی کپسوله شده‌ی آن‌ها می‌شود. قدرت مکانیکی

کپسول‌ها را می‌توان به وسیله‌ی عامل‌دار کردن کپسول‌ها به وسیله‌ی نانوذرات طلا، نانولوله‌های کربنی بهبود بخشید [۳۲]. همچنین شکست و رهاسازی از درون غشای پوسته می‌تواند به وسیله‌ی تغییر شکل مکانیکی انجام شود. این ایده روش جدیدی را برای مطالعه‌ی قدرت مکانیکی و رهایش فراهم می‌آورد. برای این کار می‌توان از یک نوک AFM و یک میکرومیکروسکوپ فلئوئورسانسی استفاده کرد. با استفاده از این روش رهایش مولکول‌های برچسب‌گذاری شده به صورت فلئوئورسانسی مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۴-ا) [۳۳]. این روش آزمایشی، اندازه‌گیری مستقل رهایش و آستانه‌ی تغییر شکل پلاستیکی را فراهم می‌آورد. در این کار نشان داده شده که رهایش محتوی فلئوئورسانسی از یک ۴ دو لایه‌ی کپسول PDADMAC/PSS در دمای 52°C در بالای تغییر نسبی کپسول به میزان ۱۸ درصد برانگیخته می‌شود (شکل ۴-ب).

۲-۵- رهاسازی به وسیله‌ی راه‌انداز آنزیمی و به هدف رساندن به کمک گیرنده‌ها

روش دیگر به منظور رها ساختن مواد کپسوله شده درون سلول‌ها، استفاده از محرک‌های زیستی از نوع آنزیمی است. به عنوان مثال میکروکپسول‌های دارای اسید فنیل برونیک در هسته‌های خود به گلوکز حساس بوده و می‌تواند برای رهایش انسولین در بیماران دیابتی مورد استفاده قرار گیرد. در این حالت، رهایش وابسته به غلظت گلوکز است [۳۴]. کپسول‌های چندلایه‌ای پلی‌الکترولیتی زیست تخریب‌پذیر می‌توانند به منظور رهایش داروی دارای هدف بین سلولی، مانند اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها مفید باشند [۳۵]. در این زمینه تخریب کپسول‌ها با آنزیم‌ها از نظر عملی اهمیت بالایی پیدا می‌کند. De Geest و همکارانش در سال ۲۰۰۶ تجزیه‌ی کپسول‌ها به وسیله‌ی آنزیم‌ها را نشان دادند [۳۶]. در کار آن‌ها دو نوع کپسول قابل تجزیه حساس به آنزیم با استفاده از قالب‌های میکرو ذرات CaCO_3 گزارش شد. اولین نوع این میکروکپسول‌ها از pAGR به عنوان پلی‌کاتیون و DEXS به عنوان پلی‌آنیون تشکیل یافته‌اند. دومین نوع میکروکپسول‌ها، پلی (هیدروکسی پروپیل متاکریل آمید دی متیل آمینواتیل) و PSS/pHPMA به ترتیب به عنوان پلی‌کاتیون و پلی‌آنیون استفاده گردید. مشخص شده است که کپسول‌های پلی‌الکترولیتی تهیه شده از این دو گونه (DEXS/pAGR و PSS/pHPMA-DMAE) که حاوی پلی‌کاتیون‌های قابل تجزیه از نظر آنزیمی هستند این کپسول‌ها در سلول‌های VERO-1 متحمل تجزیه‌ی بین سلولی می‌شوند، درحالی‌که کپسول‌های پلی‌الکترولیتی حاوی PSS/PAH سنتزی ساخته شده، در مسیر جذب بین سلولی بدون تأثیر باقی می‌مانند. نمونه دیگر در این زمینه، میکرو کپسول‌های زیست تخریب‌پذیر گزارش شده به وسیله‌ی Itoh و همکارانش است [۳۷]. آن‌ها میکروکپسول‌های دکستران سولفات/کیتوسان را طراحی کردند که به آنزیم کیتوساناز حساس بوده و به وسیله‌ی آن تخریب می‌شود (شکل ۵). به جز روش فعال‌سازی میکروکپسول‌ها درون سلول‌های زنده به کمک لیزر، این روش تنها روشی است که تا به امروز برای دارورسانی و رهایش بین سلولی مورد استفاده قرار گرفته است. بزرگ‌ترین امتیاز کپسول‌های دارای قابلیت تخریب به کمک آنزیم‌ها، عدم نیاز به یک

محرک خارجی به منظور تخریب شدن است که به آن‌ها پتانسیل بالایی در دارورسانی در حالت *in vivo* می‌دهد. عیب اصلی چنین سیستمی دشواری تعیین زمان دقیق برای رهاسازی است.

دسته‌ی دیگری از محرک‌ها گیرنده‌ها هستند. این گروه، دسته‌ای از محرک‌ها هستند که اجازه‌ی هدف‌گیری به میکروکپسول‌ها و نانوپوسته‌ها را می‌دهد. با این وجود این عملکرد لزوماً منجر به تغییرات در نفوذپذیری نمی‌شود، بلکه هدف اصلی، رهاسازی بسته‌ها به مکان تعیین شده برای دارورسانی است. در اینجا مقصود از طراحی دارورسانی هدفمند عمدتاً شامل نانوپوسته‌ها می‌شود، زیرا تنها در سیستم گردش خون تنها مواد نانومقیاس قابلیت گردش دارند. ساده‌ترین گروه گیرنده‌ها آنتی‌بادی‌ها هستند که اجازه‌ی یک هدف‌گذاری ویژه را فراهم می‌آورند. آنتی‌بادی huA33 mAb آنتی‌ژن A33 که در سلول‌های سرطان روده‌ی بزرگ LIM1215 بیان می‌شود را هدف‌گیری می‌نماید [۳۸]. در ابتدا ذرات پلی‌استیرن (PS) با قطر ۴۸۸ nm با هشت لایه از پلی آلایل آمین هیدروکلرید (PAH) و پلی (سدیم ۴-استیرن سولفات) (PSS) پوشش داده می‌شود. سپس آنتی‌بادی به ذرات پایان یافته با PSS متصل شده، ذراتی با اندازه‌ی ۵۰۰ nm به دست می‌آید. شکل ۶، تصاویر میکروسکوپ روبشی لیزری هم‌کانون این ذرات ۵۰۰ nm پوشش یافته با آنتی‌بادی huA33 mAb روی سلول‌های سرطانی روده‌ی بزرگ در مقایسه این ذرات بدون پوشش و هنگام استفاده از آنتی‌بادی IgG موش به عنوان پوشش نشان داده شده است. اتصال آنتی‌بادی huA33 mAb باعث جذب گزینشی این ذرات درون سلول‌های سرطانی در مقایسه با حالت ذرات بدون پوشش و هنگام استفاده از آنتی‌بادی IgG موش شده است.

۳- نتیجه‌گیری

در این مقاله به بررسی نانوپلی‌الکترولیت‌ها و بعضی از فعالیت‌های انجام شده به وسیله‌ی میکرو و نانوکپسول‌های تهیه شده از آن‌ها در سیستم‌های دارورسانی پرداخته شد، و اصول اساسی در تحریک شیمیایی (pH، قدرت یونی، حلال و پاسخ‌های شیمیایی و الکتروشیمیایی)، فیزیکی (دما، نور، امواج ماورای صوت، میدان مغناطیسی و تغییر شکل مکانیکی) زیستی (محرک آنزیمی و گیرنده‌ها) مورد بررسی قرار گرفت. درک اصول و سازوکارهای تحریک برای توسعه مواد جدید و همچنین بهبود مقاومت مکانیکی میکرو و نانوکپسول‌های ساخته شده بر پایه‌ی نانوپلی‌الکترولیت‌ها بسیار ضروری است. نتایج، فرصت‌ها و امکانات بسیاری را در استفاده از نانوپلی‌الکترولیت‌ها در سیستم‌های دارورسانی نشان می‌دهد.

پی نوشت

1. Poly Salt
2. Polyelectrolyte Multilayer
3. Layer by Layer

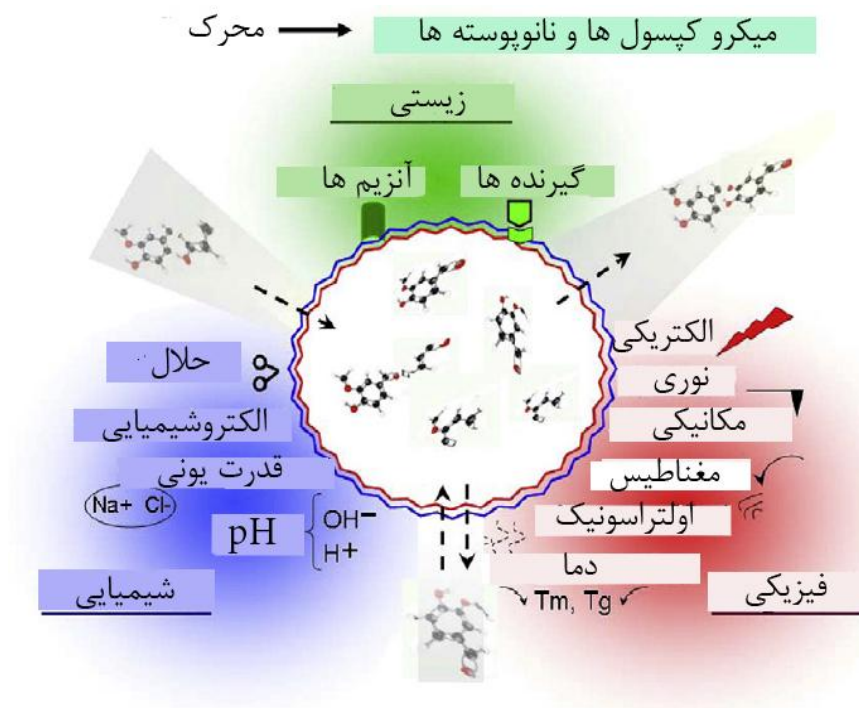
۴. هیدروژن فلورید
۵. سیانید پتاسیم
۶. پلی اکریلیک اسید
۷. پلی متاکریلیک اسید
۸. پلی آلایل آمین هیدروکلرید
۹. پلی استیرن سولفونات و نمک سدیم
۱۰. پلی دی آلایل دی آمونیوم کلرید
۱۱. ریفامپسین و ایندومتاسین

منابع

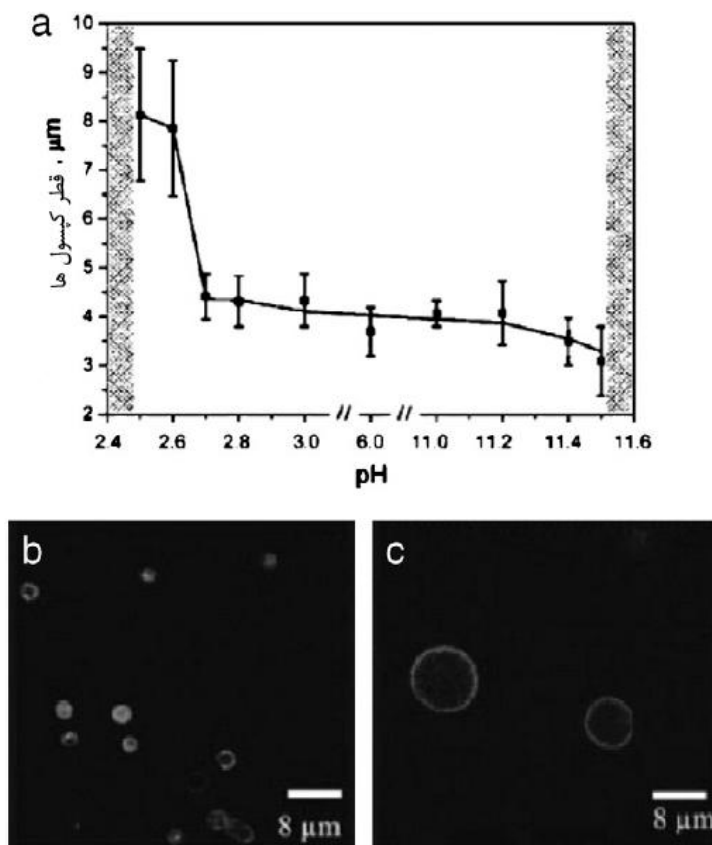
- [1] A. V. Dobrynin, M. Rubinstein, Theory of polyelectrolytes in solutions and at surfaces, Prog. Polym. Sci. 30 (2005) 1049.
- [2] K. Ariga, Y. Lvov, K. Kawakami, Q. Ji, J. Hill, Layer-by-layer self-assembled shells for drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews 63 (2011) 762.
- [3] A. G. Skirtach, O. Kreft, Nanotechnology in Drug Delivery, Springer, New York, 2009.
- [4] M. Delcea, H. Mohwald, A. G. Skirtach, Stimuli-responsive LbL capsules and nanoshells for drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews 63 (2011) 730–747.
- [5] Z. J. Sui, J. B. Schlenoff, Phase separations in pH-responsive polyelectrolytemultilayers: charge extrusion versus charge expulsion, Langmuir 20 (2004) 6026–6031.
- [6] S. S. Shiratori, M. F. Rubner, pH-dependent thickness behavior of sequentially adsorbed layers of weak polyelectrolytes, Macromolecules 33 (2000) 4213–4219.
- [7] S. E. Burke, C. J. Barrett, pH-responsive properties of multilayered poly (L-lysine) / hyaluronic acid surfaces, Biomacromolecules 4 (2003) 1773–1783.
- [8] T. Mauser, C. Dejumat, G. B. Sukhorukov, Reversible pH-dependent properties of multilayer microcapsules made of weak polyelectrolytes, Macromol. Rapid Comm. 25 (2004) 1781–1785.
- [9] R. A. McAloney, M. Sinyor, V. Dudnik, M. C. Goh, Atomic force microscopy studies of salt effects on polyelectrolyte multilayer film morphology, Langmuir 17 (2001) 6655–6663.
- [10] A. A. Antipov, G. B. Sukhorukov, H. Mohwald, Influence of the ionic strength on the polyelectrolyte multilayers' permeability, Langmuir 19 (2003) 2444–2448.
- [11] C. Gao, H. Mohwald, J. Shen, Enhanced biomacromolecule encapsulation by swelling and shrinking procedures, Chemphyschem 5 (2004) 116–120.
- [12] Y. Lvov, A. Antipov, A. Mamedov, H. Mohwald, G. B. Sukhorukov, Urease encapsulation in nanoorganized microshells, Nano Lett. 1 (2001) 125–128.
- [13] R. Zahn, J. Voros, T. Zambelli, Swelling of electrochemically active polyelectrolyte multilayers, Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 15 (2010) 427–434.

- [14] A. Baba, P. Taranekar, R. R. Ponnappati, W. Knoll, R. C. Advincula, Electrochemical surface plasmon resonance and waveguide-enhanced glucose biosensing with N-alkylaminated polypyrrole/glucose oxidase multilayers, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2 (2010) 2347–2354.
- [15] K. Buscher, K. Graf, H. Ahrens, C. A. Helm, Influence of adsorption conditions on the structure of polyelectrolyte multilayers, *Langmuir* 18 (2002) 3585–3591.
- [16] K. Kohler, D. G. Shchukin, H. Mohwald, G. B. Sukhorukov, Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules. 1. The effect of odd and even layer number, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 18250–18259.
- [17] C. Dejugnat, K. Kohler, M. Dubois, G. B. Sukhorukov, H. Mohwald, T. Zemb, P. Guttman, Membrane densification of heated polyelectrolyte multilayer capsules characterized by soft X-ray microscopy, *Adv. Mater.* 19 (2007) 1331–1336.
- [18] M. F. Badard, D. Braun, G.B. Sukhorukov, A. G. Skirtach, Towards self-assembly of nanoparticles on polymeric capsules: release threshold and permeability, *ACS Nano* 2 (2008) 1807–1816.
- [19] M. F. Bedard, A. Munoz-Javier, R. Mueller, P. del Pino, A. Fery, W. J. Parak, A. G. Skirtach, G. B. Sukhorukov, On the mechanical stability of polymeric microcontainers functionalized with nanoparticles, *Soft Matter* 5 (2009) 148–155.
- [20] B. G. De Geest, N. N. Sanders, G. B. Sukhorukov, J. Demeester, S. C. De Smedt, Release mechanisms for polyelectrolyte capsules, *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 636–649.
- [21] X. Tao, J. Li, H. Mohwald, Self-assembly, optical behavior, and permeability of a novel capsule based on an azo dye and polyelectrolytes, *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 3397–3403.
- [22] U. Kreibig, B. Schmitz, H. D. Breuer, Separation of plasmon–polariton modes of small metal particles, *Phys. Rev. B* 36 (1987) 5027–5030.
- [23] N. Reum, C. Fink-Straube, T. Klein, R.W. Hartmann, C. M. Lehr, M. Schneider, Multilayer coating of gold nanoparticles with drug-polymer coadsorbates, *Langmuir* 26 (2010) 16901–16908.
- [24] M. Bedard, A. G. Skirtach, G. B. Sukhorukov, Optically driven encapsulation using novel polymeric hollow shells containing an azobenzene polymer, *Macromol. Rapid Comm.* 28 (2007) 1517–1521.
- [25] E. Unger, *Drug and Gene Delivery with Ultrasound Contrast Agents*, Atlantic City, NJ, 1997.
- [26] A. G. Skirtach, B. G. De Geest, A. Mamedov, A. A. Antipov, N. A. Kotov, G. B. Sukhorukov, Ultrasound stimulated release and catalysis using polyelectrolyte multilayer capsules, *J. Mater. Chem.* 17 (2007) 1050–1054.
- [27] B. G. De Geest, A. G. Skirtach, A. A. Mamedov, Antipov, N. A. Kotov, S. C. De Smedt, G. B. Sukhorukov, (2007) Ultrasound-triggered release from multilayered capsules. *Small*, 3 (5) 804–808.
- [28] Y. S. Han, D. Shchukin, J. Yang, C. R. Simon, H. Fuchs, H. Mohwald, Biocompatible protein nanocontainers for controlled drugs release, *ACS Nano* 4 (2010) 2838–2844.
- [29] W. Wang, L. Liu, X. J. Ju, D. Zerrouki, R. Xie, L. H. Yang, L. Y. Chu, A novel thermoinduced self-bursting microcapsule with magnetic-targeting property, *Chemphyschem* 10 (2009) 2405–2409.
- [30] Z. Lu, M. D. Prouty, Z. Guo, V. O. Golub, C. S. S. R. Kumar, Y. M. Lvov, Magnetic switch of permeability for polyelectrolyte microcapsules embedded with Co@Au nanoparticles, *Langmuir* 21 (2005) 2042–2050.
- [31] K. Katagiri, M. Nakamura, K. Koumoto, Magnetoresponse smart capsules formed with polyelectrolytes, lipid bilayers and magnetic nanoparticles, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2

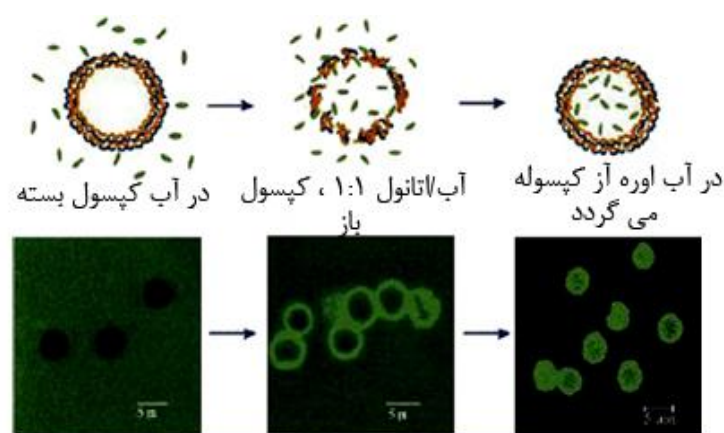
- (2010) 768–773.
- [32] M. M. Caruso, S. R. Schelkopf, A. C. Jackson, A. M. Landry, P. V. Braun, J. S. Moore, Microcapsules containing suspensions of carbon nanotubes, *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 6093–6096.
- [33] P. A. L. Fernandes, M. Delcea, A. G. Skirtach, H. Mohwald, A. Fery, Quantification of release from microcapsules upon mechanical deformation with AFM, *Soft Matter* 6 (2010) 1879–1883.
- [34] B. G. De Geest, A. M. Jonas, J. Demeester, S. C. De Smedt, Glucose-responsive polyelectrolyte capsules, *Langmuir* 22 (2006) 5070–5074.
- [35] N. G. Veerabadran, P. L. Goli, S. S. Stewart-Clark, Y. M. Lvov, D. K. Mills, Nanoencapsulation of stem cells within polyelectrolyte multilayer shells, *Macromol. Biosci.* 7 (2007) 877–882.
- [36] B. G. De Geest, R. E. Vandenbroucke, A. M. Guenther, G. B. Sukhorukov, W. E. Hennink, N. N. Sanders, J. Demeester, S. C. De Smedt, Intracellularly degradable polyelectrolyte microcapsules, *Adv. Mater.* 18 (2006) 1005–1009.
- [37] Y. Itoh, M. Matsusaki, T. Kida, M. Akashi, Enzyme-responsive release of encapsulated proteins from biodegradable hollow capsules, *Biomacromolecules* 7 (2006) 2715–2718.
- [38] C. Cortez, E. Tomaskovic-Crook, A. P. R. Johnston, B. Radt, S. H. Cody, A. M. Scott, E. C. Nice, J. K. Heath, F. Caruso, Targeting and uptake of multilayered particles to colorectal cancer cells, *Adv. Mater.* 18 (2006) 1998–2003.



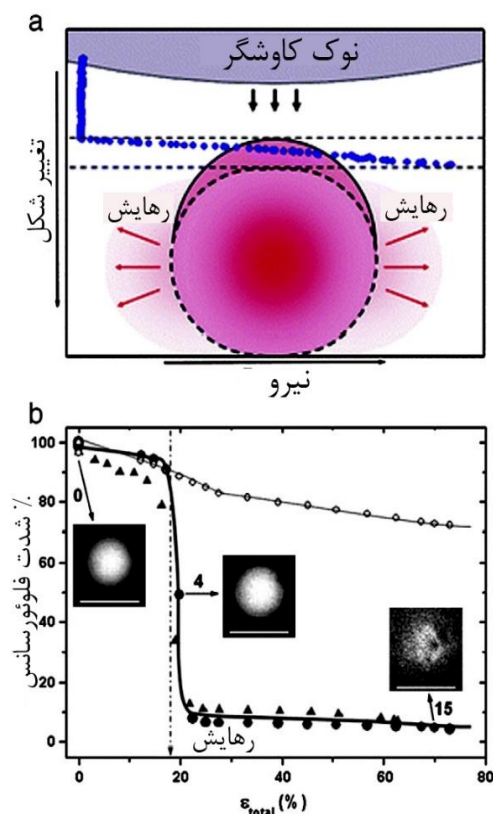
شکل ۱- طرح نمایشی محرک‌های برانگیزنده‌ی بارگذاری و ره‌ایش میکروکپسول‌ها. سه دسته‌ی اصلی محرک‌ها قابل‌شناسایی است؛ ۱- شیمیایی (pH، قدرت یونی و حلال)، ۲- فیزیکی (نور، تغییر شکل مکانیکی، میدان مغناطیسی و امواج مافوق صوت)، ۳- زیستی (آنزیم‌ها و گیرنده‌ها) [۴].



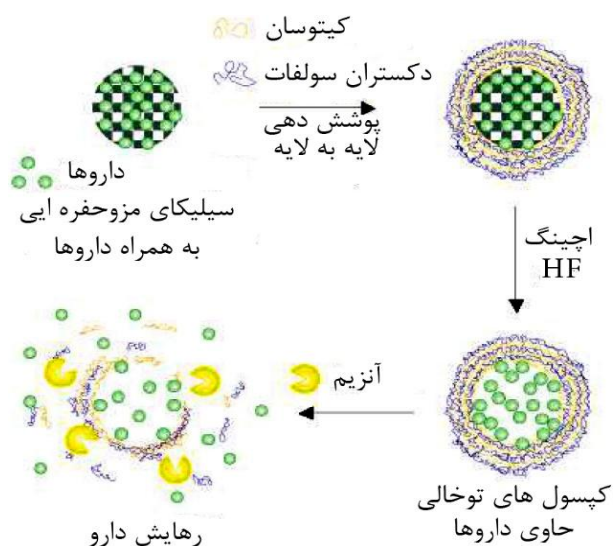
شکل ۲- a- قطر کپسول‌های (PAH/PMA) به عنوان تابعی از pH. b- نواحی هاشور خورده بیانگر مناطقی است که کپسول‌ها حل شده‌اند. c- تصاویر CLMS کپسول‌های مختلف در pH=۶. c- pH=۲/۵ [۸].



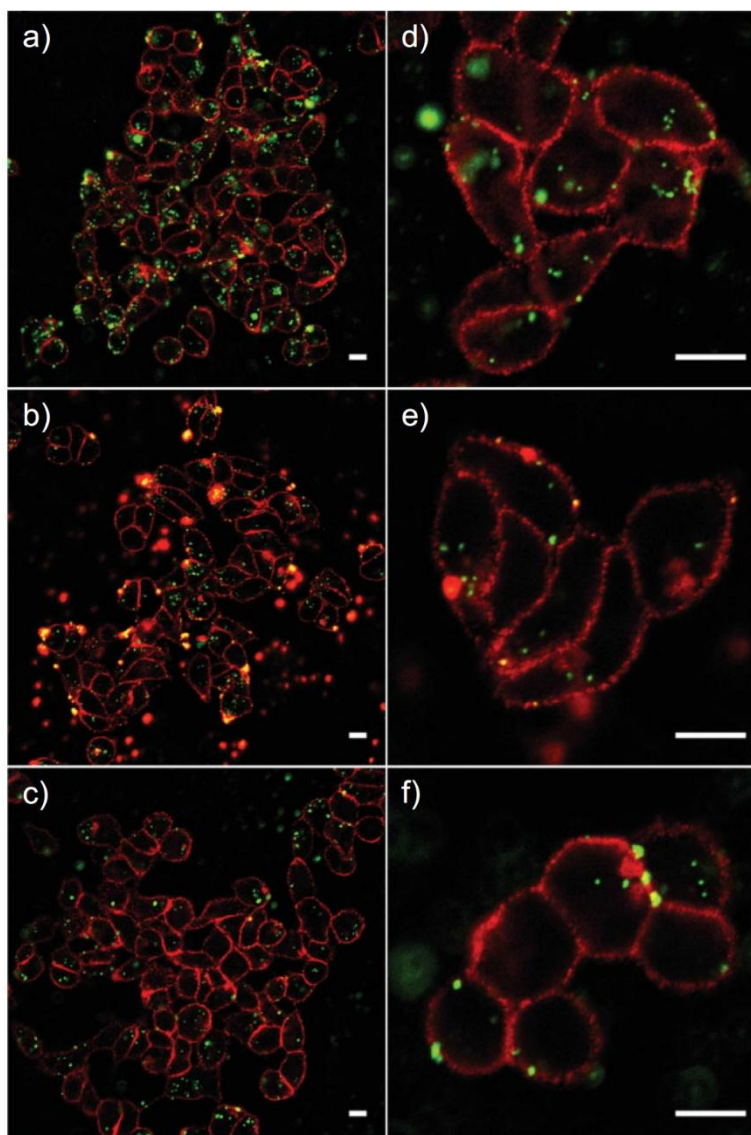
شکل ۳- طرح‌ها و تصاویر CLMS نشان‌دهنده نفوذ و کپسوله شدن FITC- اوره از درون کپسول‌های چند لایه‌ی پلی یونی است. تصویر سمت چپ در آب، تصویر وسط در مخلوط ۱ به ۱ آب/اتانول و تصویر سمت راست کپسول‌های کپسوله کننده اوره از دو مرتبه در آب را نشان می‌دهد [۱۲].



شکل ۴-ا- شماتیک کپسول پیش و پس از تماس با رویشگر b- میانگین شدت فلوئورسانس یک میکرو کپسول نوعی قرار گرفته در معرض تغییر شکل مکانیکی (دایره‌های توپر) و یک میکرو کپسول کنترل شده بدون تغییر شکل مکانیکی (کره‌های توخالی) محاسبه شده از تصاویر پس از هر سیکل فشردگی-کشش به عنوان تابعی از تغییر شکل کلی کپسول. خط نقطه چین آستانه‌ی تغییر شکل (۱۸ درصد) است که بیشتر از آن رهایش انجام می‌پذیرد [۳۳].



شکل ۵- طرح شماتیک تهیه‌ی کپسول‌های توخالی دکستروزان سولفات/کیتوسان به کمک قالب مزوحفره‌ای سیلیکای حاوی دارو و تجزیه‌ی کپسول در پایان به کمک آنزیم کیتوساناز [۳۷].



شکل ۶- جذب گزینشی ذرات ۵۰۰ nm فلئورسانسی هسته-پوسته‌ای پوشش یافته با huA33 mAb به وسیله سلول‌های LIM1215. تصاویر میکروسکوپ لیزری روبشی هم‌کانون (a و d)، ذرات فلئورسانسی پوشش یافته با huA33 mAb (b و e) ذرات فلئورسانسی پوشش یافته با IgG موش، (c و f) ذرات فلئورسانسی بدون پوشش. ذرات فلئورسانسی به رنگ سبز و غشای سلول‌های LIM1215 به رنگ قرمز در شکل مشخص هستند [۳۸].