

مروری بر نانوفناوری در دارورسانی هوشمند: نقش نانوحامل‌ها و اثر محرک‌ها بر بهبود کارایی سیستم‌های درمانی

یگانه عباسی^۱، سارا سحری^۲

۱- دانشجوی کارشناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات Yeganeh.aa1384@gmail.com

۲- دانشجوی کارشناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه sahary.sarah@gmail.com

چکیده

نانوفناوری تحولی در طراحی سامانه‌های دارورسانی هوشمند ایجاد کرده است. نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌ها قادرند داروها را به صورت هدفمند و کنترل‌شده در محیط تومور و سلول‌های سرطانی رهاسازی کنند و در نتیجه اثر درمانی را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند. بررسی عملکرد انواع نانوحامل‌ها نشان می‌دهد که توسعه و بهینه‌سازی این سیستم‌ها، با تمرکز بر پاسخ‌دهی به محرک‌ها، موجب بهبود دقت و کارایی دارورسانی شده است. در این مقاله، مروری بر نانوحامل‌های تحریک‌پذیر و سیستم‌های دارورسانی ارائه شده و نقش نانوفناوری در ارتقای عملکرد درمانی مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: نانوفناوری در دارورسانی، دارورسانی هوشمند، نانوحامل‌های پاسخگو به محرک

۱- مقدمه

درمان بیماری‌هایی مانند سرطان و تومورها نیازمند راهبردهای درمانی دقیق با تحویل هدفمند دارو به سلول‌ها و بافت‌های بیمار است تا ضمن افزایش اثرگذاری درمانی، عوارض جانبی به حداقل برسد. با این حال، روش‌های درمانی و سامانه‌های دارورسانی کلاسیک با محدودیت‌هایی از جمله رهاسازی کنترل‌نشده دارو، سمیت سیستمیک، نفوذ ناکافی در بافت تومور، اثرگذاری غیراختصاصی و بروز عوارض جانبی گسترده همراه هستند که کارایی آن‌ها را کاهش می‌دهد. [۱] مطالعات نشان می‌دهند که بخش قابل توجهی از داروها پیش از رسیدن به محل هدف تخریب شده یا بر بافت‌های سالم و طبیعی بدن اثر نامطلوب گذاشته و در نتیجه بازده درمانی کاهش می‌یابد. با توجه به چالش‌ها و محدودیت‌های ذکرشده، استفاده از روش‌های درمانی و داروهای کلاسیک در درمان بسیاری از بیماری‌ها، به‌ویژه سرطان‌ها، با محدودیت‌های قابل توجهی همراه بوده و در بسیاری از موارد کارایی مطلوب درمانی را فراهم نمی‌کند. [۲]

در این میان، توسعه سیستم‌های دارورسانی هوشمند مبتنی بر نانوفناوری چشم‌انداز داروسازی را به‌طور قابل توجهی متحول کرده است. طی چند دهه اخیر، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه استفاده از نانوفناوری برای طراحی داروها و سامانه‌های درمانی هوشمند انجام شده است. از مهم‌ترین مزایای این فناوری می‌توان به افزایش دقت هدف‌گیری، ظرفیت بالا در بارگذاری دارو، بهبود سرعت و کارایی دارورسانی، کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمان اشاره کرد. این ویژگی‌ها ناشی از قابلیت مهندسی و برنامه‌ریزی نانوذرات در مقیاس مولکولی است. [۳] به‌ویژه، توسعه و برنامه‌ریزی نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌های درون‌زا یا برون‌زا نقش مهمی در ارتقای عملکرد سیستم‌های دارورسانی ایفا کرده است. این نانوحامل‌های هوشمند می‌توانند به محرک‌هایی مانند pH، دما، نور، واکنش‌های اکسایش-کاهش، آنزیم‌ها و امواج فراصوت پاسخ دهند و رهایش دارو را به‌صورت دقیق و کنترل‌شده ممکن کنند. تفاوت شرایط فیزیولوژیکی محیط تومور و سلول‌های سرطانی با بافت‌های طبیعی بدن، مانند تغییرات pH یا دما، امکان فعال‌سازی انتخابی این سامانه‌ها را فراهم می‌کند. در چنین شرایطی، ساختار نانوحامل دچار تغییر شده و آزادسازی دارو صرفاً در محیط هدف برنامه‌ریزی شده انجام می‌شود [4, 5].

در این مقاله، مروری بر پیشرفت‌های اخیر نانوفناوری در طراحی نانوحامل‌های تحریک‌پذیر و نقش آن‌ها در بهینه‌سازی سیستم‌های دارورسانی ارائه شده است. همچنین، انواعی از نانوحامل‌های کلیدی معرفی و تأثیر محرک‌های مختلف بر عملکرد آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۲- سیستم دارورسانی و نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌ها

در سال‌های اخیر، توسعه سامانه‌های دارورسانی هوشمند مبتنی بر نانوفناوری تأثیر قابل توجهی بر پیشرفت علوم داروسازی و درمان بیماری‌ها داشته است. یکی از مراحل کلیدی در فرآیند درمان، انتقال مؤثر دارو به محل هدف با دوز و زمان‌بندی مناسب است. به‌طور کلی، فرآیند دارورسانی شامل گردش دارو در جریان خون، تجمع در محل بیماری، نفوذ به بافت هدف، درون‌سازی سلولی و در نهایت آزادسازی دارو در محل مورد نظر می‌باشد. تحقق موفق این مراحل نقش مهمی در افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی ایفا می‌کند [6].

سامانه‌های دارورسانی متداول به دلیل محدودیت‌هایی از جمله گزینش‌پذیری پایین، توزیع زیستی نامطلوب و آزادسازی غیرکنترل‌شده دارو، کارایی محدودی در درمان هدفمند دارند. در این میان، نانوفناوری با فراهم‌سازی امکان طراحی و مهندسی نانوحامل‌ها در مقیاس نانومتری، راهکارهای نوینی برای غلبه بر این چالش‌ها ارائه داده است. نانوحامل‌ها به دلیل ویژگی‌هایی نظیر ظرفیت بالای بارگذاری دارو، افزایش دقت هدف‌گیری، بهبود سرعت و کارایی دارورسانی و کاهش سمیت سیستمیک، به‌عنوان گزینه‌های امیدوارکننده در سامانه‌های درمانی نوین مطرح شده‌اند [7].

علاوه بر این، قابلیت برنامه‌ریزی ساختاری و شیمیایی نانوحامل‌ها امکان طراحی سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به محرک‌ها را فراهم می‌کند. این سامانه‌ها قادرند در پاسخ به محرک‌های خاص فیزیکی یا شیمیایی دچار تغییر شده و

منجر به آزادسازی کنترل شده دارو شوند. محرک‌های مؤثر بر این نانوحامل‌ها به‌طور کلی به دو دسته درون‌زا و برون‌زا تقسیم می‌شوند. محرک‌های درون‌زا شامل تغییرات pH، فعالیت آنزیم‌ها، دما و شرایط اکسایش-کاهش هستند، در حالی که محرک‌های برون‌زا شامل نور، میدان مغناطیسی و امواج فراصوت می‌باشند. این ویژگی‌ها موجب افزایش اثربخشی درمان و کاهش آسیب به بافت‌های سالم می‌شود [4, 8].

۳- نانوزل‌ها

پلی‌ساکاریدها دسته‌ای از کربوهیدرات‌ها هستند که با ساختارهای پلیمری متشکل از واحدهای الیگوساکاریدی و تنوع بالای پیکربندی مشخص می‌شوند. نانوزل‌های مبتنی بر پلی‌ساکاریدها به‌عنوان رویکردی نوین در حوزه سیستم‌های دارورسانی، توجه گسترده‌ای را در توسعه نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌های مختلف به خود جلب کرده‌اند [۹]. به‌طور کلی، پلی‌ساکاریدها و نانوزل‌های مبتنی بر آن‌ها به‌دلیل زیست‌سازگاری مناسب، پایداری بالا و ظرفیت قابل توجهی برای بارگذاری دارو و آب دوستی مطلوب، به یکی از موضوعات مهم و مورد توجه در مطالعات دارورسانی تبدیل شده‌اند. [۹، ۱۰] این نانوذرات قابلیت مهندسی ساختاری برای پاسخ‌دهی به محرک‌های مختلف از جمله pH، نور، دما، واکنش‌های اکسایش-کاهش و امواج فراصوت را دارند و در نتیجه می‌توان انتظار هدف‌گیری دقیق‌تری در رسانش دارو از طریق آن‌ها داشت. [۱۱] علاوه بر این، این نانوذرات معمولاً پاسخ‌های ایمنی نامطلوب در بدن ایجاد نمی‌کنند [۱۲] که این ویژگی، چشم‌انداز استفاده از آن‌ها را در درمان بیماری‌ها تقویت می‌نماید. نانوزل‌های نوظهور با بهره‌گیری از دقت در مقیاس نانو و توانایی پاسخ به محرک‌ها، موجب بهبود هدف‌گیری درمانی و افزایش کارایی سامانه‌های دارورسانی می‌شوند [۱۳].

۳.۱- محرک‌های مؤثر در عملکرد نانوزل‌ها

همان‌گونه که پیش‌تر بیان شد، نانوزل‌ها را می‌توان به‌گونه‌ای مهندسی کرد که به محرک‌های درونی بدن، از جمله تغییرات pH یا واکنش‌های زیستی، پاسخ دهند یا به محرک‌های بیرونی نظیر دما، نور، میدان مغناطیسی و امواج مختلف حساس باشند. به‌طور کلی، این نانوزل‌ها قابلیت تنظیم و طراحی به‌نحوی را دارند که در حضور محرک‌های مشخص، به اهداف برنامه‌ریزی شده دست یابند. در سامانه‌های دارورسانی، این ویژگی با انتقال مؤثر مولکول دارویی به بافت هدف و کاهش عوارض جانبی دارو، نقش قابل توجهی در بهبود فرآیند درمان بیماری‌ها ایفا می‌کند. در ادامه، برخی از محرک‌های مؤثر در افزایش کارایی نانوزل‌ها در دارورسانی را بررسی می‌کنیم [11, 14].

۳.۱.۱- محرک PH

نانوزل‌های پاسخگو به تغییرات pH به‌گونه‌ای طراحی و مهندسی می‌شوند که در مواجهه با تغییرات pH محیط قادر به تورم، انقباض یا حتی تجزیه ساختاری باشند و از این طریق آزادسازی دارو را به همراه دارند. این ویژگی امکان رهایش دارو

در محیط‌ها و بافت‌های مناسب را فراهم می‌سازد. به‌عنوان مثال، تفاوت pH میان سلول‌های سرطانی و ریزمحیط تومور نسبت به بافت‌های سالم بدن، یکی از دلایل اصلی بهره‌گیری از این سازوکار در درمان سرطان محسوب می‌شود. در واقع به دلیل اینکه در محیط تومور محیط اسیدی‌تر است پیوند‌ها در این محیط از بین رفته و دارو آزاد می‌شود این تغییرات محیطی، کنترل دقیق فرآیند آزادسازی دارو توسط نانوحامل‌ها را امکان‌پذیر کرده و در نهایت می‌تواند با کاهش انتشار غیراختصاصی دارو، اثرگذاری آن بر سایر بافت‌های بدن و سمیت را کاهش دهد. [۹، ۱۱، ۱۵]

۳.۱.۲- محرک دما

نانوژل‌ها در پاسخ به تغییرات دمایی می‌توانند دچار انقباض یا انبساط شوند و از این طریق فرآیند آزادسازی دارو را القا کنند. تغییر در میزان تورم نانوژل‌ها موجب تنظیم رهایش دارو می‌گردد. از آنجا که بافت‌های بیمار معمولاً به‌دلیل التهاب دارای دمای بالاتری نسبت به بافت‌های سالم هستند، آزادسازی دارو می‌تواند به‌صورت انتخابی و متناسب با شرایط دمایی بافت هدف انجام شود. این ویژگی سبب می‌شود دارو عمدتاً در محل مورد نظر آزاد شده و در نتیجه، اثرات نامطلوب آن بر سایر بافت‌های سالم بدن به حداقل برسد [9, 11].

۳.۱.۳- محرک نور

نانوژل‌های پاسخگو به نور به‌عنوان سامانه‌های هوشمند دارورسانی، امکان آزادسازی هدفمند و کنترل‌پذیر دارو را فراهم می‌کنند. در این سیستم‌ها، از نور فرابنفش (UV) با طول موج ۱۰۰ تا ۳۸۰ نانومتر به‌دلیل انرژی بالاتر و توانایی مؤثر در تحریک آزادسازی دارو استفاده می‌شود. علاوه بر این، نور نزدیک به مادون قرمز (NIR) نیز با ایجاد تغییرات ساختاری در نانوذرات حامل دارو، موجب رهایش دارو در بافت هدف می‌گردد. تابش نور با طول موج مشخص باعث تغییر در ساختار نانوژل‌ها شده و آزادسازی دارو را به‌صورت کنترل‌شده و برنامه‌ریزی‌شده امکان‌پذیر می‌سازد. این رویکرد با کاهش انتشار غیراختصاصی دارو، اثرات جانبی آن بر سایر بافت‌ها را به حداقل می‌رساند. با این حال، به‌دلیل سمیت نوری، کاربرد نور فرابنفش در درمان‌های بالینی با محدودیت‌هایی همراه است [9, 14].

۴- نانو حامل‌های مبتنی بر فلزات از جمله پلاتین

در دهه‌های اخیر درمان سرطان با داروهای مبتنی بر ترکیبات پلاتینی بسیار مورد توجه قرار گرفته اما به دلیل چالش‌هایی مانند مقاومت دارویی، تجمع سلولی دارو در بدن به دلیل وجود پلاتین که مستقیماً به سمیت سلول‌ها مرتبط می‌شود استفاده از آنها را در درمان‌های بالینی بسیار محدود کرده است توسعه نانوحامل‌های پلاتینی در مطالعات اخیر خبر از برطرف کردن بخشی از محدودیت‌ها در درمان بیماری‌هایی مانند سرطان می‌دهد [۱۶]

استفاده از این سیستم ها باعث مهار مقاومت دارویی میشود همچنین حلالیت دارو را بهبود میبخشد ، منجر به افزایش نیمه عمر دارو شده و وسیله برای حفظ و تحریک آزادسازی داروهای واکنشی فراهم میکند و تحویل دو یا چند دارو را به طور همزمان ممکن میکنند ؛ علاوه بر اینها دارو با هدفمندی و دقت بیشتر به سمت تومور حرکت میکند سیستم دارورسانی تحریکی میتواند با ایجاد تغییرات در پاسخ به محرک های بیرونی و درونی امکان رهایش کنترل شده دارو را فراهم کند.[۱۷-۱۹]

با توجه به ماهیت شیمیایی ترکیبات پلاتینی و نانو ذرات مبتنی بر آن و همچنین مسیر های فعالسازی آنها در محیط داخلی بدن در این بخش به محرک های PH و واکنش های اکسایش-کاهش به عنوان محرک های کلیدی میپردازیم

۴.۱- محرک redox

در داخل سیتوزول سلول، میزان گلوتاتیون احیاشده (GSH) نسبت به محیط خارج سلولی بسیار بیشتر است (حدود ۵۰۰۰ برابر) و این اختلاف غلظت، یکی از عوامل کلیدی در فعال سازی نانوذرات پاسخگو به محرک رداکس برای درمان سرطان محسوب می شود. علاوه بر این، غلظت GSH در سلول های سرطانی به مراتب بالاتر از سلول های سالم است. [۱۸]

داروهای مبتنی بر پلاتین معمولاً از طریق پیوندهای دی سولفیدی پایدار می شوند. این پیوندها پس از ورود نانوذره به داخل سلول، در اثر حضور میزان بالای GSH شکسته شده و به گروه های تیول تبدیل می شوند.

گونه های Pt(IV) که به صورت پایدار داخل نانوذره نگه داشته شده اند، در محیط کاهنده داخل سلول به Pt(II) احیا می شوند، که فرم فعال داروی پلاتینی است. از آنجا که میزان عوامل کاهنده در سلول های سرطانی بیشتر است، احیای Pt(IV) به Pt(II) و رهایش کنترل شده دارو در این سلول ها شدت بیشتری دارد. این مکانیسم باعث کاهش آزادسازی ناخواسته دارو در خارج از سلول و بافت های غیرهدف شده و امکان طراحی یک درمان هدفمند و اختصاصی را فراهم می کند [16, 20].

۴.۲- محرک PH

در سلول های سرطانی وبافت های تومور به جهت رفع نیاز به انرژی برای تقسیم سلولی بالا میزان غلظت اسیدلاکتیک به مقدار قابل توجهی افزایش یافته و محیط نسبت به بافت های سالم و طبیعی اسیدیته بیشتری داری در نتیجه طراحی داروهایی با حساسیت به PH به یکی از راهبرد های مهم در درمان سرطان تبدیل شده است. [۲۰]

به طور مثال در یک مطالعه برای درمان سرطان تخمدان (OC) نانوذرات پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) حاوی Pt(II) توسعه داده شده اند که با هدف گیری اختصاصی پروتئین MUC1 که در بیش از ۹۰٪ موارد سرطان تخمدان پیشرفته بیش از حد بیان می شود طراحی شده اند این نانوذرات با آپتامرهای فسفولیپید DNA که ضد MUC1 میباشد و از یکی از

مشتقات PEG حساس به PH و پیوند هیدرازونی حساس به اسید برای کپسوله کردن Pt(II) برای درمان سرطان دارد. PEG حساس به pH در محیط طبیعی بدن پایدار میماند و از تجزیه Pt(II) جلوگیری می‌کند، اما در محیط اسیدی مانند ریزمحیط تومور، پیوندهای آن شکسته شده و دارو آزاد میشود. این مکانیسم باعث می‌شود نانوذرات با کارایی بالاتری لیگاند های MUC1 را هدف قرار دهند و رهایش Pt(II) به صورت کنترل شده و اختصاصی انجام شود، که اثربخشی درمان سرطان تخمدان را افزایش می‌دهد [18, 21].

۵- نانوکامپوزیت ها

برای افزایش دارورسانی و آزادسازی هدفمند و کنترل شده دارو در محیط هدف، نانوکامپوزیت های حساس به محرک برای ویژگی های پاتولوژیک بیماری های مختلف توسعه داده شده اند. بیوپلیمرهای مختلف ساختارهای شیمیایی و فیزیکی، هدف گیری، حساسیت به دما، بار و سایر ویژگی های متفاوتی دارند که همین تفاوت ها موجب تفاوت در ساخت و کاربرد نانوکامپوزیت ها میشود. پیش بینی میشود که نانوکامپوزیت های مبتنی بر بیوپلیمر مشکلاتی که در دارورسانی سنتی به سختی قابل حل بودند مثل دقت کم در هدف گیری، مشکل در حلالیت در آب و سمیت زیاد را به سهولت بیشتری رفع کند. [۶]

۵.۱ – نانوکامپوزیت های پلیمری پاسخگو به چند محرک

در بدن افراد مختلف، ممکن است پاسخگویی به محرک های درون‌زا برای یک بیماری دچار تغییراتی شوند و آنطور که مورد انتظار بود عمل نکنند. از طرفی محرک های برون‌زا به تجهیزات گران قیمت احتیاج دارند و ممکن است به اندازه کافی نتوانند به عمق بافت ها نفوذ کنند، در نتیجه نانوکامپوزیت هایی توسعه یافته اند که در آنها امکان همزیستی محرک های چندگانه وجود دارند که این امر موجب دارورسانی هدفمندتر از طریق کنترل بهتر موقعیت مکانی و افزایش دقت و انعطاف پذیری میشود. پس امروزه میتوان نانوکامپوزیت ها را طوری ساخت که به صورت همزمان یا متوالی به چند محرک پاسخگو باشند. در نانوکامپوزیت های پلیمری پاسخگو به چند محرک، ترکیب چند محرک، بر مشکلات مختلفی اثر میگذارند. [۶]

۵.۲ – نانوکامپوزیت های هیدروژل

هیدروژل ها از جمله مواد کاربردی در دارورسانی هستند و کاربرد هیدروژل ها در مواردی است که در تماس با بافت های زنده میباشد، علت آن هم طبیعت نرم و انعطاف پذیر و وجود آب زیاد در هیدروژل ها است. هیدروژل ها از زنجیره های پلیمری تشکیل شده اند که بین آنها برهمکنش فیزیکی یا شیمیایی وجود دارد در نتیجه وجود زنجیره های پلیمری و برهمکنش بین آنها ساختار سه بعدی تشکیل میشود که این ساختار ها خاصیت آب دوستی

فراوانی دارند. همچنین برای اینکه خاصیت آب دوستی هیدروژل‌ها افزایش یابد میتوان به آن گروه‌های عاملی آبدوست اضافه کرد مثل آمین، هیدروکسیل و کربوکسیل.

هیدروژل‌ها قابلیت برگشت به حالت قبل از تورم و جذب آب را دارند. زیرا هیدروژل‌ها با اینکه قادر به جذب محلول‌های آبی هستند اما، از انحلال آنها جلوگیری میکنند. این عدم انحلال، با برهمکنش بین زنجیره‌های شبکه افزایش پیدا میکند. [۲۳، ۲۲]

۵.۳- هیدروژل‌های هوشمند

دسته‌ای از هیدروژل‌ها توانایی پاسخ‌دهی به محرک‌ها را دارند که به آنها هیدروژل‌های هوشمند گفته میشود. اگر این هیدروژل‌های هوشمند تحریک شوند ساختار شبکه پلیمری آنها و به دنبال آن ساختار کلی هیدروژل تغییر میکند که این تغییر میتواند به صورت تخریب، انحلال یا تورم رخ دهد.

میزان تاثیرگذاری دارو و پاسخ‌دهی آن به محرک به لحظه رهاسازی دارو بستگی دارد و کنترل رهاسازی دارو تحت تاثیر نحوه قرارگیری و ورود دارو به ماتریس هیدروژل است. [۲۴، ۲۵]

برای اینکه رهاسازی دارو انجام شود باید پیوند بین دارو و هیدروژل شکسته شود؛ اگر دارو از طریق پیوند کوالانسی و به طور شیمیایی به هیدروژل متصل شده باشد، قطع پیوند به وسیله واکنش‌های شیمیایی مثل واکنش آنزیمی، تغییر در PH یا محرک خارجی مثل نور انجام میتواند انجام شود؛ اگر دارو به صورت فیزیکی و از کنار هم قرار گرفتن پیوند‌های غیرکوالانسی تشکیل شده باشد قطع پیوند و رهایش دارو به وسیله واکنش شیمیایی و مخصوصاً فیزیکی مثل انقباض در ساختار انجام میشود که این انقباض میتواند توسط تغییرات در PH، دما و سایر محرک‌های فیزیکی حاصل شود. [۲۳، ۲۶]

یکی از راه‌های اصلی ساخت و بهبود خواص هیدروژل‌های هوشمند جهت رهاسازی هدفمند دارو، استفاده از نانو مواد و قرار دادن آنها در هیدروژل هاست.

با اینکه هیدروژل‌ها پتانسیل خوبی برای دارورسانی دارند، اما در رهایش دارو چالش‌هایی داشتند که قرارگیری نانوذرات در ساختار هیدروژل‌ها به حل چالش‌ها کمک میکند. قرارگیری نانوذرات در هیدروژل‌ها توسط برهمکنش‌هایی از جمله کوالانسی، هیدروژنی، الکترواستاتیکی انجام میشود. همچنین نوع نانوذرات استفاده شده در ساختار هیدروژل، نوع محرک اثرگذار در هنگام رهایش دارو را تعیین میکند. انواع مختلفی از نانوذرات وجود دارند مثل نانوذرات معدنی، سرامیکی، نانوذرات بر پایه فلزات یا اکسید فلزات، نانوذرات بر پایه کربن و نانوذرات پلیمری که این نانو ذرات با شبکه پلیمری هیدروژل ترکیب شده و نانوکامپوزیت هیدروژل را میسازد. از جمله مزیت‌های استفاده از نانوذرات در هیدروژل‌ها میتوان به بهبود بارگذاری دارو به خصوص داروهای آبگریز، کنترل رهایش دارو، تشکیل سیستم‌های دارورسانی با قابلیت پاسخ‌گویی به چند محرک، بهبود خواص مکانیکی هیدروژل و تصویر برداری با وضوح بالا اشاره کرد. یکی از رویکردهای موثر در رهایش کنترل شده استفاده از مکانیسم تحریک است که تحریک فیزیکی از جمله دما، نور، الکتروسیسته، مغناطیس و تحریک شیمیایی از جمله PH اکسایش-کاهش را شامل میشود. [۲۲، ۲۳، ۲۷]

۵.۴ - اثر مغناطیس بر نانوکامپوزیت هیدروژل های حساس به مغناطیس

این محرک به عنوان یک محرک خارجی برای رهاسازی دارو عمل میکند. در طی تحقیقاتی که بر روی ترکیبی از نانوذرات آهن (|||) اکسید و هیدروژل پلی اتیلن گلاکول انجام شد تا تاثیر میزان اتصال دهنده متقابل در میزان رهاسازی دارو توسط میدان مغناطیسی متغیر بررسی شود، مشاهده شد که اگر درصد استفاده شده از اتصال دهنده متقابل زیاد باشد و دارو در ساختار مستحکم در کنار میدان مغناطیسی قرار گیرد، رهاسازی در نقطه موردنظر بهبود میابد. در طی آزمایش دیگری که توسط وانگ به منظور بارگذاری داروی ضدقارچ کتوکونازول روی نانوکامپوزیت هیدروژل آهن (|||) اکسید به همراه هیدروژل پلی کاپرولاکتون انجام شد نتیجه تحریک این نانوکامپوزیت هیدروژل با میدان مغناطیسی، این شد که میزان بیشتری از دارو در اثر وجود میدان مغناطیسی آزاد شده و در نتیجه بهبود عملکرد سیستم درمانی را به همراه دارد [۲۳، ۲۸].

۵.۵ - نانوکامپوزیت های حساس به الکتریسته

یکی دیگر از محرک های فیزیکی برای رهایش کنترل شده دارو، با استفاده از میدان الکتریکی خارجی است. این که چگونه از این محرک استفاده شود بستگی به این دارد که کدام یک از آنها برای رهایش داروی موردنظر بهتر است. روش های متفاوتی برای رهاسازی با استفاده از تحریک الکتریکی وجود دارد. مثلا قرار دادن نانوذرات حساس به الکتریسته با نانوذرات دیگری که به محرک های دیگری پاسخ گو هستند. این کار موجب میشود که نانوکامپوزیت ما توانایی پاسخ گویی چندگانه را داشته باشد.

اگر الکترولیت هایی که قابلیت یونیزه شدن دارند را در ساختار هیدروژل قرار دهیم، با تحریک الکتریکی موجب انقباض یا انبساط پلیمرهای موجود در نانوکامپوزیت ها و در نهایت تاثیر بر رهایش دارو میشوند. برای مثال در آزمایشی که به منظور رهاسازی کنترل شده دارو دصرع انجام شد، مشاهده شد که سطح یونیزاسیون در ساختاری که تحت تاثیر میدان الکتریکی بود افزایش یافت که علت آن وجود پلی الکترولیت سدیم ۴- و پنیل بنزن سولفونات بود. [۲۲، ۲۹]

۶ - چالش ها و چشم انداز آینده

نانومواد با وجود مزایای گسترده‌ای که در بخش‌های قبلی ذکر شد، محدودیت‌ها و چالش‌هایی نیز دارند که استفاده بالینی آن‌ها را محدود می‌کند. نانوذرات به دلیل نسبت بالای سطح به حجم خواص منحصر به فردی نسبت به ذرات بالک دارند، اما همین ویژگی باعث افزایش واکنش‌پذیری و سمیت احتمالی در بدن می‌شود. از مکانیسم‌های اصلی سمیت نانوذرات می‌توان به تشکیل رادیکال‌های آزاد اشاره کرد که منجر به استرس اکسیداتیو و آسیب به پروتئین‌ها و غشای سلولی می‌شود.

زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری این ذرات از مهم‌ترین چالش‌ها و محورهای پژوهشی آینده محسوب می‌شوند. برای مثال نانومواد زیست‌سازگار و مواد سرامیکی پیشرفته توانایی شناسایی سلول های غیرطبیعی و سرطانی را دارند در نتیجه پتانسیل بالایی برای مطالعه و درمان بیماری هایی مانند سرطان را در آینده دارند.

چالش‌های فعلی شامل مقیاس‌پذیری تولید صنعتی، محدودیت‌های نظارتی و یکپارچه‌سازی فناوری نانو با پزشکی شخصی است. مسیرهای آینده پژوهشی به ویژه بر بهینه‌سازی زیست‌سازگاری، کاهش سمیت و توسعه نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک متمرکز خواهند بود تا بتوانند در درمان بیماری‌های خودایمنی و سایر شرایط بالینی با ایمنی و کارایی بالاتر به کار گرفته شوند. [۳۰-۳۲]

۷- نتیجه‌گیری

توسعه سامانه‌های دارورسانی هوشمند مبتنی بر نانوفناوری نقش مهمی در بهبود کارایی درمان‌های دارویی ایفا کرده است. نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌ها با امکان رهایش کنترل‌شده و هدفمند دارو، توانسته‌اند بر بسیاری از محدودیت‌های سامانه‌های دارورسانی کلاسیک غلبه کنند و اثربخشی درمان را افزایش دهند.

در این مقاله، انواعی از نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌ها از جمله نانوذله‌ها، نانوذرات مبتنی بر پلاتین و نانوکامپوزیت‌های هیدروژل مورد بررسی قرار گرفت و تأثیر محرک‌های درون‌زا و برون‌زا بر عملکرد آن‌ها تحلیل شد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که طراحی هوشمند این نانوحامل‌ها امکان کنترل دقیق زمان و مکان رهایش دارو را فراهم می‌کند، با وجود مزایای قابل توجه، چالش‌هایی مانند کنترل ایمنی زیستی، پایداری نانوحامل‌ها و امکان تولید در مقیاس صنعتی همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

با این حال، پیشرفت‌های اخیر در مهندسی نانوحامل‌ها و شناخت بهتر از محرک‌های زیستی، چشم‌انداز روشنی را برای کاربرد بالینی سامانه‌های دارورسانی پاسخگو به محرک‌ها ترسیم می‌کند و انتظار می‌رود تحقیقات آینده نقش مهمی در انتقال این فناوری‌ها از مرحله آزمایشگاهی به درمان‌های بالینی ایفا کنند.

مراجع

۱. Katopodi, T., et al., *Engineered multifunctional nanocarriers for controlled drug delivery in tumor immunotherapy*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 1042125.
۲. Tapasya, K., et al., *Nanocarriers: the promising future to cancer diagnostics and treatment*. Biomedical and Pharmacology Journal, 2022. **15**(2): p. 785-802.
۳. Dang, Y. and J. Guan, *Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy*. Smart materials in medicine, 2020. **1**: p. 10-19.
۴. Mi, P., *Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, tumor imaging, therapy and theranostics*. Theranostics, 2020. **10**(10): p. 4557.
۵. Ganta, S., et al., *A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery*. Journal of controlled release, 2008. **126**(3): p. 187-204.
۶. Xiao, R., et al., *Recent advances on stimuli-responsive biopolymer-based nanocomposites for drug delivery*. Composites Part B: Engineering, 2023. **266**: p. 111018.
۷. Fang, Z., Y. Shen, and D. Gao, *Stimulus-responsive nanocarriers for targeted drug delivery*. New Journal of Chemistry, 2021. **45**(10): p. 4534-4544.
۸. Kaushik, N., et al., *Nanocarrier cancer therapeutics with functional stimuli-responsive mechanisms*. Journal of nanobiotechnology, 2022. **20**(1): p. 152.
۹. Damiri, F., et al., *Smart stimuli-responsive polysaccharide nanohydrogels for drug delivery: a review*. Journal of Materials Chemistry B, 2023. **11**(44): p. 10538-10565.
۱۰. Anwar, A., S.-Y. Teow, and Y.S. Wu, *Nanogel-based drug delivery system as a treatment modality for diverse diseases: Are we there yet?* Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2024. **91**: p. 105224.
۱۱. Jha, A., et al., *Temperature and pH-responsive nanogels as intelligent drug delivery systems: A comprehensive review*. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2021. **11**(12): p. 001-016.
۱۲. Pérez, M.L.S., et al., *Nanogel-Mediated antigen delivery: biocompatibility, immunogenicity, and potential for tailored vaccine design across species*. Vaccine, 2024. **42**(17): p. 3721-3732.
۱۳. Delgado-Pujol, E.J., et al., *Hydrogels and Nanogels: Pioneering the Future of Advanced Drug Delivery Systems*. Pharmaceutics, 2025. **17**(2): p. 215.
۱۴. Kumar, N., et al., *Single-, dual-, and multi-stimuli-responsive nanogels for biomedical applications*. Gels, 2024. **10**(1): p. 61.
۱۵. Ferozekhan, S., et al., *A comprehensive review of nanogel-based drug delivery systems*. Cureus, 2024. **16**.(۹)

۱۶. Wang, T., et al., *Stimuli-responsive nanocarrier delivery systems for Pt-based antitumor complexes: a review*. RSC advances, 2023. **13**(24): p. 16488-16511.
۱۷. Cheng, Q. and Y. Liu, *Multifunctional platinum-based nanoparticles for biomedical applications*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2017. **9**(2): p. e1410.
۱۸. Zhang, G., et al., *pH/redox sensitive nanoparticles with platinum (iv) prodrugs and doxorubicin enhance chemotherapy in ovarian cancer*. Rsc Advances, 2019. **9**(36): p. 20513-20517.
۱۹. Wang, X., et al., *Stimuli-responsive therapeutic metallodrugs*. Chemical reviews, 2018. **119**(2): p. 1138-1192.
۲۰. Zhao, X., J. Bai, and W. Yang, *Stimuli-responsive nanocarriers for therapeutic applications in cancer*. Cancer biology & medicine, 2021. **18**(2): p. 319-335.
۲۱. Wlodarczyk, M.T., et al., *Pt (II)-PLGA hybrid in a pH-responsive nanoparticle system targeting ovarian cancer*. Pharmaceutics, 2023. **15**:(۲)p. 607.
۲۲. Valentino, A., et al., *Smart Nanocomposite Hydrogels as Next-Generation Therapeutic and Diagnostic Solutions*. Gels, 2024. **10**(11): p. 689.
۲۳. . نانوکامپوزیت هیدروژل‌ها: روشی نوید بخش جهت توسعه سامانه‌های پاسخگو به تحریک و کاربرد et al صمدی, p. آن در دارورسانی هدفمند. ماهنامه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد, ۲۰۲۱. ۲۹(۷): 3877-3897.
۲۴. Bordbar-Khiabani, A. and M. Gasik, *Smart hydrogels for advanced drug delivery systems*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(7): p. ۳۶۶۵.
۲۵. Hajareh Haghighi, F., et al., *Peptide-hydrogel nanocomposites for anti-cancer drug delivery*. Gels, 2023. **9**(12): p. 953.
۲۶. Guo, X., et al., *Design and Application of Stimuli-Responsive Nanocomposite Hydrogels: A Review*. Macromolecular Rapid Communications, 2025: p. 2401095.
۲۷. Yoon, M.S., et al., *Dual-Drug Delivery Systems Using Hydrogel–Nanoparticle Composites: Recent Advances and Key Applications*. Gels, 2025. **11**(7): p. 520.
۲۸. Rezanejade Bardajee, G., et al., *Development of a Multi-Stimuli-Responsive Magnetic Nanogel–Hydrogel Nanocomposite for Prolonged and Controlled Doxorubicin Release*. Bioconjugate Chemistry, 2025.
۲۹. Kougkolos, G., et al., *Hydrogels with electrically conductive nanomaterials for biomedical applications*. Journal of Materials Chemistry B, 2023. **11**(10): p. 2036-2062.
۳۰. Prabhakar, P. and M. Banerjee, *Nanotechnology in drug delivery system: Challenges and opportunities*. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2020. **12**(4): p. 492-498.

- ۳۱ . Li, W., et al., *Research progress of nano-based drug delivery systems based on stimuli-responsive materials for the treatment of lung diseases*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2025. **13**: p. 1644007.
- ۳۲ . Mangla, B., et al., *Regulating nanomedicines: challenges, opportunities, and the path forward*. *Nanomedicine*, 2025. **20**(15): p. 1911-1927.