



مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم  
طبیعی پوهنتون کابل، ۲۰ (۳) ۱۳۹۹

## مطالعه سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا

پوهنیار عظیم‌الله ستانکزى<sup>۱</sup>  
تقریظ‌دهنده: پوهاند گلالی بابک

### چکیده

سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا یکی از سیستم‌های خاص تحویل‌دهی دوا می‌باشد. طوری‌که ماده‌ی دوا به شکل انتخابی به محل تأثیر انتقال یافته و جذب می‌گردد ولی در عضو، انساج و حجرات غیر هدف جذب نمی‌گردد. در این سیستم‌ها غلظت ماده‌ی دوا به انساج مورد علاقه بیشتر گردیده در حالی‌که غلظت ماده‌ی دوا به انساج دیگر کاهش می‌یابد، بنابراین، باعث افزایش مؤثریت و کاهش عوارض ناخواسته‌ی دوا می‌گردد. به‌طور وسیع از دو روش جهت هدف قرار دادن عضو یا انساج استفاده می‌گردد که عبارت از روش غیر فعال و فعال می‌باشد. ذرات نانو دارای اندازه‌ی بسیار کوچک بوده‌اند سیستم‌های تحویل‌دهی با اندازه‌ی نانو در تحویل‌دهی دواهای که انحلالیت کم‌تر در آب داشته، استفاده گردیده و هم‌چنان با استفاده از این سیستم‌ها از عبور اول کبیدی دوا نیز جلوگیری می‌گردد. در این سیستم‌ها ماده‌ی دوا به مدت طولانی داخل جریان خون باقی می‌ماند. بناءً، سبب تغییر کم‌تر در پلازماى خون شده و هم‌چنان باعث کاهش عوارض جانبی می‌گردد.

اصطلاحات کلیدی: سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا؛ حامل‌های نانو‌ذرات؛ حامل‌های حجراتی؛ میکانیزم سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا

## On Overview of Targeted Drug Delivery Systems

Jr. Teaching Asstt. Azimullah Stanekzai

### Abstract

Targeted drug delivery system is a special form of drug delivery system where the medicament is selectively targeted or delivered only to its site of action or absorption and not to the non target organs or tissues or cells. Targeted drug delivery seeks to concentrate the medication in the tissues of interest while reducing the relative concentration of the medication in the remaining tissues, hence improves efficacy and reduce side effects. Two strategies are widely used for drug targeting to the desired organ/tissue: passive targeting and active targeting. Nanoparticles are very small in size, nano drug delivery can allow for the delivery of drugs with poor solubility in water and also aid in avoiding the first pass metabolism of liver. In this system the drug can remain in blood circulation for a long time, thereby leading to lesser fluctuations in plasma levels and therefore, minimal side effects.

Keywords: Targeted drug delivery system; Nanoparticle vehicles; Cellular vehicles; Mechanism of targeted drug delivery systems

### ارجاع

ستانکزى، عظیم‌الله. (۱۳۹۹). مطالعه سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا. مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۲ (۳)، صص ۱۸۵ - ۱۹۶.

<sup>۱</sup> استاد پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل

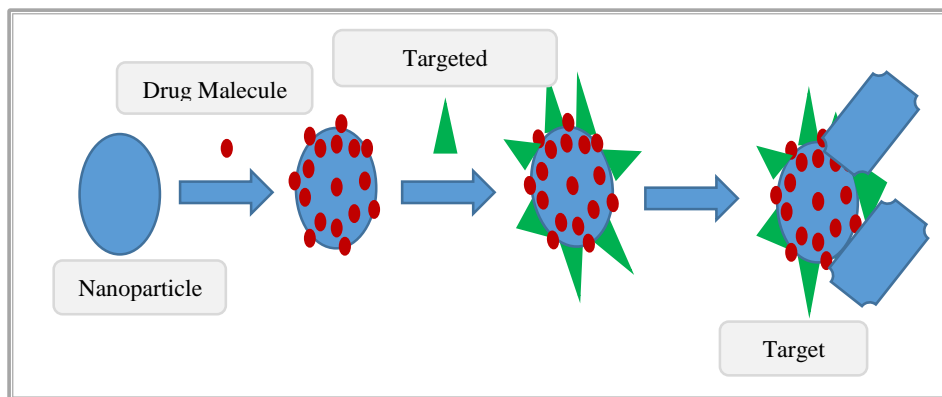
## مقدمه

سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند در اصطلاح مجموعه فعالیت‌هایی است که منجر به انتقال مواد دوائی در یک محل خاص از بدن می‌شود. نظر به موقعیت مریضی این فعالیت‌ها ممکن است باعث رسیدن دوا به عضوی خاص، نوع خاصی از حجرات و یا حتی برخی از مواد داخل حجرات باشد. مهم‌ترین مزیت استفاده از سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا افزایش مؤثریت دوا و کاهش عوارض جانبی بالای حجرات سالم عضویت می‌باشد. اساس این سیستم‌ها برای اولین بار نزدیک به صد سال پیش توسط (Paul Ehrlic) شکل گرفت. استدلال موصوف این بود که با هدف قرار دادن حجرات مرضی می‌توان از آسیب به حجرات سالم جلوگیری نمود، در جریان این سال‌ها سیستم‌های هدف‌مند آهسته آهسته جایگاه خویش را تثبیت نمود و اهمیت آن آشکار گردید. طوری که امروز بسیاری از دانش‌مندان تحقیقات خود را با استفاده از این سیستم‌ها برای علاج امراض تهدیدکننده‌ی بشر اختصاص داده‌اند و چندین مورد آن به بازار دوائی وارد گردیده است.

از لحاظ تیوری هر سیستم هدف‌مند دوائی باید دو ویژگی خاص داشته باشد؛ یکی افزایش کارایی ماده‌ی دوائی در حجرات مرضی و دوم کاهش سمیت ماده دوائی بالای حجرات سالم عضویت. در عصر حاضر بیشتر بالای نانو پارتیکل‌ها، پولی‌میرها و سیستم‌های هدف‌مند توجه بیشتر صورت گرفته است تا بتواند این سیستم‌ها را توسعه دهد. به‌طور کلی یک سیستم تحویل‌دهی هدف‌مند شامل ماده دوائی، حامل و یک لیگاند هدف‌گذاری شده می‌باشد، طوری که خواص بیولوژیک حامل و لیگاند نقش اساسی در جذب، توزیع و میتابولیزم حجرات دارد. به همین دلیل ساخت مناسب یک حامل و لیگاند هدف‌گذاری شده باعث انتقال ماده‌ی دوائی به حجرات مورد هدف می‌باشد (۱)

## سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این سیستم‌ها در تداوی امراض مختلف تهدیدکننده‌ی حیات به‌خصوص در امراض سرطانی، از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشند. محققان دواهای مختلف به‌خصوص ادویه سرطانی را به شکل لایپوزوم فرمولیشن نموده‌اند. (شکل ۱) میکانیزم سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا را بیان می‌نماید. طوری که ذرات نانو بشکل حامل عمل نموده، مالیکول‌های دوا به سطح ذرات نانو با عمل متقابل فزیک و کیمیاوی نصب گردیده است. بعداً مالیکول هدف‌مند مانند یک انتی بادی یا لیگاند به دوا نصب می‌گردد و در نهایت مستقیماً به آخذہ یا انتی جن که به سطح حجرات توموری قرار دارد، نصب می‌گردد.



شکل ۱: مکانیزم سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا

سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا به دسته‌های ذیل تقسیم می‌شود:

### ۱. حامل‌های با اندازه‌ی نانو

در سال‌های اخیر شاهد رشد بی‌سابقه‌ی در زمینه‌ی تحقیقات و کاربرد نانوتکنالوژی به خصوص در تداوی امراض سرطانی می‌باشیم، در عصر حاضر سیستم‌های تحویل‌دهی نانو به خصوص نانو حامل‌ها به علت قطر بسیار کوچک (۱۰۰-۱۰۰۰) نانومتر، از اهمیت خاص برخوردار بوده و کمک بیشتر در بهبود و تداوی توسط دواهای انکپسوله (Encapsulated) می‌نماید. در سال‌های اخیر ساختارهای نانومتری زیادی به اهداف تحویل‌دهی بررسی و تولید شده‌اند که ذیلاً چند نمونه از مهم‌ترین ساختارهایی که دارای اندازه‌ی نانومتر اند مورد بررسی قرار گرفته که این ساختارها عبارت‌اند از نانولایپوزوم‌ها، نانوذرات پولیمیری، نانوذرات لیپیدی جامد و دندرایمرها.

#### الف: نانولایپوزوم

نانولایپوزوم‌ها ساختارهایی به اندازه‌ی نانو هستند که از مالیکول‌های لیپیدی و محلول آبی حاصل می‌شوند، مالیکول‌های لیپوفیل فاسفولیپید به گونه‌ای در کنار هم قرار می‌گیرند که قسمت هایدروفوب شان به سمت داخل و قسمت هایدروفیل شان به سمت خارج جهت‌گیری نموده است. به این ترتیب یک غشای کروی دولایه را تشکیل می‌دهد. بارگیری مواد دوايي هایدروفیل در هسته و مواد هایدروفوب در سطح لایپوزوم‌ها صورت می‌گیرد. در حال حاضر از نانولایپوزوم‌ها به عنوان حامل‌های دوايي جین و مدل‌سازی غشاهای حجرات چه در حیوان و چه در انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. توانایی این سیستم‌ها در کپسوله نمودن مقدار زیاد دوا، به حد اقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، مؤثریت بیشتر و سمیت کم‌تر توانسته علاقه‌ی محققین را بیشتر جلب نماید، علاوه بر این،

یکی از مزایای نانولایپوزومها سهولت در تولید به حجمهای صنعتی، کیفیت عالی ساخت، تنوع در اندازهی ذرات و ترکیب کیمیایی، می باشد. اندازهی لایپوزوم متفاوت می باشد که شامل ماکرولایپوزومها با اندازهی مایکرون و لیپوزومهای با اندازهی نانو می باشد. در صنعت دواسازی عمدتاً از نانو لایپوزومها (لایپوزومهای به اندازهی کمتر از ۲۰۰ نانومتر) استفاده می شود. این لایپوزومها قادر خواهند بود تا به سهولت از موانع مختلف عبور نمایند (۲). مثلاً، دمای دوکسورویسن لایپوزومی که توسط شرکت Zeneus با نام تجارتي Myocet تولید می شود، یکی از مهم ترین دواهای است که در تداوی سرطان متاستازدهنده ثدیه استفاده می گردد.

### ب: نانوذرات پولیمیری

نانوذرات پولیمیری یکی از حامل های دوائی می باشد که از پولیمیرهای قابل تخریب توسط بدن و پولیمیرهای غیر قابل تخریب ساخته شده اند. در سال های اخیر از پولیمیرهای قابل تخریب نسبت به داشتن توانایی در آزادسازی مناسب دوا، امکان بارگیری مقادیر بیشتر مواد دوائی و جلوگیری از تخریب مواد دوائی توجه قابل ملاحظه ای را به عنوان سیستم های مناسب تحویل دهی دوا به خود اختصاص داده است. در این سیستم ها مواد دوائی با پیوند کووالانسی با ماتریس پولیمیری بارگذاری می شود. علاوه بر این، نانوذرات پولیمیری به منظور بهبود کیفیت سطح که می تواند سبب افزایش جذب مواد دوائی شود، نیز مورد علاقه قرار گرفته است. پولی اتلین گلایکول های اصلاح شده به طور کسترده ای در نانو ذرات پولیمیری استفاده می شود، بطور کلی پولیمیرهای مورد استفاده به دو دسته: ۱- پولیمیرهای طبیعی مانند کیتوزان، البومین و هیپارن. ۲- پولیمیرهای سنتتیک مانند مت اکریل آمید کوپولیمیر (HPMC)، پولی لاکتیک اسید (PLA)، پولی گلو تامیک اسید (PGA) و پولی لاکتیک کو گلیکولیک اسید (PLGA) تقسیم می شوند (۳). با توجه به اهمیت حیات، پولیمیرهای تخریب پذیری و ایمنی ترجیحا پولیمیرهای طبیعی برای رساندن طیف وسیع مواد دوائی (ماکرومالیکول ها و مایکرومالیکول ها) استفاده می شود. به طور مثال البومین در تهیه نانو حامل ها برای پاکلی تاکسول به منظور افزایش انحلالیت و بهبود انتقال مادهی دوائی به حجرات سرطانی مورد استفاده قرار گرفته است (۴، ۵).

### ج: نانوذرات لیپیدی جامد

نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) عبارت از ساختمان های کلوییدی اند که می توان آن ها را به کمک امولشن سازی تهیه نمود و با استفاده از قوه های میخانیکی مانند انرژی ماورای صوت و هموجینازر به اندازهی کوچک تر از مایکرون تهیه نمود. در تهیهی این سیستم ها از مخلوط روغن جامد یعنی

مخلوط از ذرات ماتریکس لیپیدی که در حرارت اتاق و در بدن جامد می‌باشد، تشکیل می‌شود. نانوذرات لیپیدی جامد از ۰,۱ الی ۳۰ درصد چربی جامد در فاز مایع پراکنده و تشکیل می‌گردد و در صورت ضرورت از ۰,۵ الی ۵ درصد سورفکتانت نیز در تهیه آن استفاده می‌شود. اندازه‌ی ذرات SLN از ۴۰ الی ۱۰۰۰ نانومتر می‌باشد. به اثر تحقیقات واضح گردیده که خواص فزیک و کیمیاوی و پایداری مواد دوائی که در SLN بارگیری شده است، وابسته به خواص مواد دوائی و اجزای به‌کار رفته در آن می‌باشد (۶).

نانوذرات لیپیدی توانایی حمل مواد فعال را در قسمت لیپیدی خود دارند که باعث محافظت ماده‌ی مورد نظر از عوامل محیطی می‌شود. در نتیجه نانوذرات می‌تواند در انتقال دواها و طولانی نمودن تأثیر آن‌ها مورد استفاده قرار گیرند (۷). تحویل دهی دوا توسط نانوذرات لیپیدی جامد به عوامل مختلف مانند طرق تجویز، نوع لیپید، ماده‌ی فعال و نوع تعامل بدن با ذرات بستگی دارد. مهم‌ترین انزایمی که در بدن بر نانوذرات لیپیدی اثر می‌گذارد انزایم لپاز می‌باشد. سرعت تخریب لیپیدهای مختلف با این انزایم متفاوت است. به‌طور مثال؛ هر قدر طول زنجیر لیپیدی طولانی‌تر باشد، تأثیر انزایم در تخریب آن کم‌تر خواهد بود. در حضور بعضی از سورفکتانت‌ها نیز سرعت تخریب کم می‌شود و مواد امولشن‌کننده به عنوان محافظ لیپید عمل می‌نمایند (۸).

#### ۵: دندرایمرها

دندرایمرها عبارت از پولیمیرهای سه‌بعدی و در ابعاد نانو هستند که در محلول، با ساختار کروی فشرده مشخص می‌شوند. بعضاً به عوض دندرایمر اصطلاح مالیکول‌های آب‌شاری نیز استفاده می‌شود ولی بهترین واژه همان دیندرایمر می‌باشد. منشأ دندرایمرها را پولیمیرهای خطی و بعداً پولیمیرهای منشعب دانستند، اما ساختمان شگفت‌انگیز دندرایمرها و ماکرومالیکول‌های شاخه‌های زیاد، کاملاً با ویژگی‌های پولیمیرهای سنتی متفاوت می‌باشد. با وجود استفاده از پولیمیرها در سیستم‌های تحویل دهی دوا، دندرایمرها در مقایسه با آن‌ها حایز اهمیت بیشتر می‌باشد. طوری که دندرایمرها قابلیت چندپاشندگی (Polydispersity) محدود و اندازه‌ی نانومتر دارند که موجب عبور آسان‌تر از موانع بیولوژیکی می‌شود. دندرایمرها می‌توانند مالیکول‌های دوائی را به وسیله‌ی آخذه‌های موجود در بین شاخه‌ها کپسوله‌کننده (۹). برخلاف پولیمیرهای خطی دندرایمرها ماکرومالیکول‌های هستند که از یک هسته منشعب می‌شوند و همه انشعابات در نهایت به یک هسته‌ی مرکزی می‌رسند. حضور تعداد زیادی انشعاب انتهایی سبب افزایش انحلالیت دندرایمرها می‌گردد. انحلالیت دندرایمرها تحت تأثیر گروپ‌های سطحی قرار دارد، مثلاً وجود گروپ‌های هایدروفیل

باعث می‌شود تا دندرایمر در محللات قطبی حل باشد و گروه‌های هایدروفوب موجب انحلالیت بیشتر در محللات غیر قطبی شود. یکی از مزایای عمده‌ی دندرایمرها انحلالیت بیشتر دواها می‌باشد که تأثیر مستقیم بالای مؤثریت دوا دارد، زیرا تعداد زیاد از مواد دوائی با تأثیرات تداوی قوی وجود دارند اما بدلیل انحلالیت کم‌تر، به اهداف تداوی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. دندرایمرها منحل در آب قابلیت اتصال با مالیکول‌های هایدروفوب با خواص ضد فنگسی یا ضد باکتریایی را دارند. احتمال آزادسازی ماده‌ی دوائی متصل شده به اثر تماس با موجودات حیه مورد هدف وجود دارد، بنابراین، این مغلق‌ها به عنوان سیستم‌های تحویل‌دهی دوائی محسوب می‌گردد (۱۰).

## ۲. دواهای غیرفعال هدف‌مند

عبارت از ترکیبات بیولوژیک غیر فعال هستند که بعد از مواجه شدن به عضویت زنده به شکل فعال تبدیل می‌گردند. این سیستم‌ها به منظور کاهش عوارض جانبی، انحلالیت، پایداری، سمیت و میتابولیزم سیستمیک ایجاد شده‌اند. در سال‌های اخیر گروه دواهای غیرفعال هدف‌مند مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. به‌صورت عموم یک دوا غیرفعال هدف‌مند حاوی ماده‌ی دوائی، یک پیوند قابل شکستن در اثر فعالیت کیمیای یا انزیمی (مانند امید و استر)، یک سپیسر قابل شکستن انزیمی یا کیمیای و یک ساختار هدف‌گذار می‌باشد. انتخاب درست پیوند شکستنی و ساختار هدف‌گذار نقش تعیین‌کننده‌ای در ساخت دواهای غیر فعال هدف‌مند دارد. پیوند شکستنی که معمولاً در ساخت این سیستم استفاده می‌شود، عبارت‌اند از: امیدها، پیوندهای دی سولفیدی و فسفات استرها که از میان آن‌ها استر و امید کاربرد بیشتر دارد، پیوند استری معمولاً توسط انزیم استراز که انتقال زیادی در بدن دارد، شکسته می‌شود. این مشکل پایداری را می‌تواند با جای‌گزینی کاربوکسیل استرها یا فسفات استرها با کربامات استرها حل نمود (۱۱). یکی از متداول‌ترین دواها ضد التهاب و کنترل سرفه‌های خشک ناشی از گلودردی خفیف بشکل تابلیت، شربت و قطره فمی استفاده می‌شود که در اثر میتابولیزم در بدن به شکل دکستروفان تبدیل می‌گردد (۱۲، ۱۳).

## ۳. حامل‌های حجراتی

اخیراً حجرات مختلفی مانند مونوسیت‌ها، مکروفاژها، اریتروسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، حجرات دندریت و حجرات بنیادی به عنوان حامل‌های دوائی جدید مورد استفاده قرار گرفته است. این سیستم‌ها دارای مزایای متعددی از قبیل سازگاری با محیط زیست، نیمه عمر طولانی و کنترل شده، هدف‌مندی ذاتی به طرف حجرات ملتهب، مجروح و حجرات سرطانی می‌باشند. حجرات حاوی یک هسته، مانند حجرات دندریت، مونوسیت‌ها، و مکروفاژها تمایل زیادی به بلعیدن مواد خارجی و جمع‌آوری

حجرات آسیب‌دیده، التهابی و سرطانی دارند. سیتوکینازهای رها شده از قسمت‌های آسیب‌دیده به ویژه در شرایط کم‌بود اکسیجن باعث جذب مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد.

هم‌چنان این حجرات می‌تواند از موانع مختلف مانند مانع دمای عبور نماید. بنابراین، از این حجرات برای تحویل‌دهی هدف‌مند و به منظور بهبود و افزایش اثر یک دوا بدون عمل متقابل استفاده می‌گردد. به‌طور معمول حجرات به سه طریق به منظور تحویل‌دهی دوا استفاده می‌گردد؛ در طریقه اول مواد دوائی به طریقه‌ی تروجان به داخل حجرات وارد می‌گردد و به محل آسیب‌دیده رسانیده می‌شوند. در طریقه دوم نصب مالیکول‌های دوائی بر سطح حجرات و آزاد شدن آن پس از رسیدن به انساج آسیب‌دیده می‌باشد و طریقه سوم با استفاده از حجرات اصلاح‌جنتیکی شده به عنوان کارخانه‌های بیولوژیکی است که در محل آسیب‌دیده پروتئین‌های دوائی را آزاد می‌کند (۱۴، ۱۵).

برعلاوه این روش هنوز هم با مشکلات متعددی روبرو است. مثلاً؛ وارد شدن مقدار کافی مواد دوائی به حجرات میزبان بدون تخریب در محیط داخلی، ماده‌ی دوائی نسبت به حجره میزبان نباید سمیت ایجاد نماید و در نهایت آزاد شدن ماده‌ی دوائی در محل مورد هدف یکی از چالش‌های عمده بشمار می‌رود. مشکل اول و دوم با آن کپسوله کردن ماده دوائی داخل نانوذراتی که به داخل این حجرات وارد می‌شوند قابل حل است. البته باید یادآور گردید که داخل کردن ماده‌ی دوائی به نانوحامل‌ها آن‌ها را کاملاً از آسیب محافظت نمی‌کند اما در حال حاضر راه‌حل عملی و مناسب برای چالش سوم ارایه نشده است (۱۶).

### میکانیزم‌های سیستم‌های هدف‌مند دوا

تحویل‌دهی هدف‌مند دوا را می‌توان به طریقه‌های متفاوت، ساده (استفاده موضعی) مغلق (حامل‌های هدف‌گذاری شده اختصاصی توسط لیگاند) انجام داد، به‌صورت عموم میکانیزم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند به سه میکانیزم، میکانیزم فزیکیمی، میکانیزم غیر فعال و میکانیزم فعال تصنیف می‌گردد (۱۷).

#### ۱. میکانیزم فزیکیمی

میکانیزم فزیکیمی به طرق مختلف مانند مقناطیسی، نور، حرارت و ساحه‌ی الکتریکی، به‌منظور تجمع یا پراکندگی ماده‌ی دوائی در محل مورد هدف صورت می‌گیرد. از بین موارد ذکر شده استفاده از ساحه مقناطیسی، نور و امواج کاربرد بیشتر دارد. طوری که استفاده از ساحه‌ی مقناطیسی به نسبت ارزان بودن و کاربرد آسان در ساحه‌ی تولید، بیشتر گردیده است (۱۸). در سال‌های اخیر با افزایش

استفاده از تکنالوژی نانو، کاربرد ذرات نانو مقناطیسی و ورود آن در بخش تحویل دهی، بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۱۹).

مزایای نانو ذرات مقناطیسی عبارت اند از:

الف: عمل متقابل دو قطبی های مقناطیسی تحت تأثیر ساحه‌ی مقناطیسی خارجی سبب تجمع نانوذرات در حجرات مورد هدف می‌گردد؛

ب: مواد مورد استفاده برای تولید نانو ذرات مقناطیسی بالای محیط زیست کد ام اثری سو ندارد؛

ج: نانو ذرات را می‌توان با استفاده لیگاندهای هدف گذاری شده اختصاصی تر نمود. مهم ترین نانوذرات که تا اکنون مورد استفاده قرار گرفته است، نانوذرات سوپر پارا مقناطیسی اکساید آهن می‌باشد که مورد تأیید سازمان غذا و دواى امریکا (FDA) نیز قرار گرفته شده است. مثلاً؛ فورموکسیدهای نانو ذرات اکسید آهن پوش داده شده با دکستران با ابعاد ۴۸ الی ۵۶ نانومتر (۲۰).

## ۲. میکانیزم غیرفعال

از این میکانیزم زمانی استفاده می‌گردد که انساج مورد نظر خصوصیات فزیولوژیکی منحصر به فردی نسبت به سایر انساج داشته باشد که به اساس آن منجر به تجمع انتخابی ماده‌ی دواى در نسج گردد. نانو سیستم‌ها به شکل غیرفعال در تداوى انساج توموری استفاده می‌گردد. زمانی که حجم تومور به دو میلی متر مکعب و یا بیشتر از آن می‌رسد، سبب محدودیت در نفوذپذیری می‌گردد. این محدودیت بالای قابلیت جذب غذا و انتقال اکسیجن به انساج تأثیر می‌نماید. انساج توموری به منظور غلبه به این مشکل سبب توسعه‌ی اوعیه شده، در نتیجه شکل‌گیری و اندازه‌ی منافذ انساج توموری به ۱۰۰ الی ۱۲۰۰ نانومتر می‌رسد. اندازه‌ی منافذ با توجه به نوع تومور متفاوت است.

به دلیل فقدان سیستم لمفاوی کارآمد در انساج توموری، فشار در مرکز تومورها بیشتر از محیط اطراف می‌گردد. این افزایش فشار داخلی موجب ایجاد جریان به طرف بیرون سیال میان انساج می‌گردد که در نتیجه‌ی انتشار ماده‌ی دواى به مرکز تومور کاهش می‌یابد. به اثبات رسیده است که انساج توموری قادر به جذب پروتین‌های پلازما شده و از محصولات حاصل از تجزیه‌ی آن‌ها جهت رشد خود استفاده می‌نماید. متداول ترین نمونه‌ی هدف‌گیری غیرفعال اصلاح تومور (افزایش نفوذپذیری و نگه‌داری) با ویژگی (Enhanced Permeation Retention) می‌باشد.

این ویژگی مربوط به دو خصوصیت انساج توموری می‌باشد:

الف: محکم گرفتن حجرات اندوتلیال اوعیه در انساج خطرناک، غیرمنظم‌تر نسبت به انساج سالم است و قابلیت نفوذپذیری بیشتر نسبت به مکرومالیکول‌ها دارد.

ب: عدم وجود تخلیه‌ی لمفاوی در بستر تومور منجر به قرار گرفتن مالیکول‌های دوایی در این ناحیه می‌شود، در نتیجه با اتصال مالیکول‌های دوایی با پولیمیر یا حامل مناسب می‌توان تجمع ماده‌ی دوایی را در انساج هدف ۱۰ الی ۱۰۰ برابر نسبت به دوایی آزاد افزایش داد.

علاوه بر این روش، طریقه‌های دیگری نیز جهت هدف‌گیری غیرفعال وجود دارد، مانند روش‌های هدف‌گیری غیرفعال انزیمی (در اثر تبدیل شکل غیرفعال به شکل فعال در موجودیت یک انزیم خاص)، اسیدپتید محیط (آزاد سازی ماده‌ی دوایی در اثر تفاوت شرایط pH در انساج مورد هدف)، تفاوت درجه حرارت (با توجه به درجه‌ی حرارت نسج مورد نظر) و روش‌های دیگری مرتبط به خصوصیات نسج تحت تداوی، انجام می‌شود. نکته‌ی مورد توجه در مورد همه‌ی این گزینه‌ها، ارتباط بسیار نزدیک این ویژگی‌ها با تداوی تومورهای سرطانی است. به‌خاطر آنکه انساج سرطانی عمدتاً به دلیل انقسام حجرات، خصوصیات متعدد در این زمینه‌ها دارند (۲۱).

### ۳. میکانیزم فعال

میکانیزم فعال پیشرفته‌ترین عمل کرد سیستم‌های تحویل‌دهی می‌باشد که با اتصال مالیکول‌های هدف‌گیرنده با سیستم‌های تحویل‌دهی دوا امکان‌پذیر شده است. در این روش می‌توان ماده‌ی دوایی را به صورت کاملاً اختصاصی به انساج مورد هدف و مواد داخل حجرات منتقل نمود. به صورت عموم در این میکانیزم حامل‌های دوایی (لیگاندها) مانند انتی بادی‌ها، پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک و یا مالیکول‌های کوچک (قندها و اسیدهای فولیک) را به سمت آخذه‌ها رهنمایی می‌کنند و بیشتر در تداوی تومورهای اولیه که هنوز متاستاز نگرده است، مورد توجه می‌باشند. در بین لیگاندها انتی بادی‌های مونوکلونال اولین گروه مالیکول‌های هدف‌گیرنده هستند که قابلیت اتصال به انتی‌جن‌های اختصاصی تومور دارند. توسعه‌ی انتی‌بادی‌های ضد سرطان در گروه شناسایی انتی‌جن‌های مناسب است که در سطح همه حجرات سرطانی بیان می‌شود، اما در سطح حجرات سالم وجود ندارد. مثلاً؛ انتی‌بادی Trastuzumab در تداوی سرطان ثدیه استفاده می‌شود طوری که به آخذه متصل شده که در حدود ۲۰ الی ۳۰ درصد نزد خانم‌های مصاب به سرطان ثدیه به اثبات رسیده است (۲۲، ۲۳).

## نتیجه‌گیری

سیستم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند در بخش هدف‌گیری فیزیکی گسترش روش‌های متفاوت کنترل خارجی دواها با استفاده از دانش فیزیکی و ایجاد ارتباط بین ساختارهای دوابی و عوامل کمک‌دهنده‌ی خارجی نقش به‌سزای در هدایت و آزادسازی ماده‌ی دوابی دارد. در هدف‌گیری غیرفعال اهمیت بررسی اختصاصات انساج مخصوص در انساج آسیب‌دیده کاملاً آشکار است، به‌خاطری‌که به نظر می‌رسد در اختیار داشتن این اختصاصات کمک شایانی به بهبود روش‌های تحویل‌دهی دوا خواهد نمود.

در زمینه هدف‌گیری فعال نیز کشف لیگاندهای هدف‌گذار مشخص و فراهم‌آوری شرایط آزادسازی ماده‌ی دوابی در محل موردنظر کمک زیادی به بهبود کیفیت سیستم تحویل‌دهی از خود نشان داده است. با توجه به آنچه که ذکر گردیده است، آشنایی با میکانیزم‌های تحویل‌دهی هدف‌مند دوا اهمیت بسیار زیادی در طرح‌ریزی تحقیقات بنیادی و ارایه‌ی نظریات علمی در خصوص توسعه‌ی روش‌های جدید تحویل‌دهی دوابی دارد. در نظر گرفتن میکانیزم‌های متفاوت تحویل‌دهی نقش ارزنده در تعیین مصؤونیت دوا دارد.

- (1) Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8 (6), pp 473-80.
- (2) Moghimipour E, Aghel N, Mahmoudabadi AZ, Ramezani Z, Handali S. Preparation and characterization of liposomes containing essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* leaf. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*. 2012; 7 (3), p 117.
- (3) Cho K, Wang XU, Nie S, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*. 2008; 14 (5), pp 1310-6.
- (4) Schwartzberg LS, Arena FP, Mintzer DM, Epperson AL, Walker MS. Phase II multicenter trial of albumin-bound paclitaxel and capecitabine in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2012 Apr 1; 12 (2), pp 87-93.
- (5) Demeure MJ, Stephan E, Sinari S, Mount D, Gately S, Gonzales P, Hostetter G, Komorowski R, Kiefer J, Grant CS, Han H. Preclinical investigation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as a potential treatment for adrenocortical cancer. *Annals of surgery*. 2012 Jan 1; 255 (1), pp 140-6.
- (6) Jain NK, editor. *Advances in controlled and novel drug delivery*. CBS Publishers & Distributors; 2008.
- (7) Aveling E, Zhou J, Lim YF, Mozafari MR. Targeting lipidic nanocarriers: Current strategies and problems. *Pharmakeftiki*. 2006; 19 (IV), pp 101-9.
- (8) Lim SJ, Kim CK. Formulation parameters determining the physicochemical characteristics of solid lipid nanoparticles loaded with all-trans retinoic acid. *International journal of pharmaceutics*. 2002 Aug 28; 243 (1-2), pp 135-46.
- (9) Frechet JM. Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2003 Dec 1; 41(23), pp 3713-25.
- (10) Caminade AM, Turrin CO. Dendrimers for drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014; 2(26), pp 4055-66.
- (11) Mahato R, Tai W, Cheng K. Prodrugs for improving tumor targetability and efficiency. *Advanced drug delivery reviews*. 2011 Jul 18; 63 (8), pp 659-70.
- (12) D'Souza AJ, Topp EM. Release from polymeric prodrugs: linkages and their degradation. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2004 Aug 1; 93 (8), pp 1962-79.
- (13) Tai W, Shukla RS, Qin B, Li B, Cheng K. Development of a peptide-drug conjugate for prostate cancer therapy. *Molecular pharmaceutics*. 2011 Jun 6; 8 (3), pp 901-12.
- (14) Batrakova EV, Gendelman HE, Kabanov AV. Cell-mediated drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*. 2011 Apr 1; 8 (4), pp 415-33.
- (15) Kelly C, Jefferies C, Cryan SA. Targeted liposomal drug delivery to monocytes and macrophages. *Journal of drug delivery*. 2011.

- (16) Jain S, Mishra V, Singh P, Dubey PK, Saraf DK, Vyas SP. RGD-anchored magnetic liposomes for monocytes/neutrophils-mediated brain targeting. *International journal of pharmaceutics*. 2003 Aug 11; 261 (1-2), pp 43-55.
- (17) Torchilin VP. Drug targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000 Oct 1; 11, pp 81-91.
- (18) Widder KJ, Senyei AE, Scarpelli DG. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1978 Jun; 158 (2), pp 141-6.
- (19) Pouliquen D, Perdrisot R, Ermias A, Akoka S, Jallet P, Le Jeune JJ. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a liver MRI contrast agent: contribution of microencapsulation to improved biodistribution. *Magnetic resonance imaging*. 1989 Nov 1; 7 (6), pp 619-27.
- (20) Faraji AH, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2009 Apr 15; 17 (8), pp 2950-62.
- (21) Simon RH, Ho SY, Lange SC, Uphoff DF, D'Arrigo JS. Applications of lipid-coated microbubble ultrasonic contrast to tumor therapy. *Ultrasound in medicine & biology*. 1993 Jan 1; 19 (2), pp 123-5.
- (22) Abou-Jawde R, Choueiri T, Alemany C, Mekhail T. An overview of targeted treatments in cancer. *Clinical therapeutics*. 2003 Aug 1; 25 (8), pp 2121-37.
- (23) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Feb 1; 20 (3), pp 719-26.