



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

پلیمرهای هوشمند و کاربرد آن ها به عنوان مواد زیستی

چکیده

سیستم های زنده به محرک های خارجی با سازش خود در برابر شرایط در حال تغییر پاسخ می دهند. دانشمندان پلیمر در حال تلاش برای تقلید و پیروی از این رفتار به مدت دو دهه اخیر بوده و پلیمر هایی موسوم به پلیمرهای هوشمند تولید کرده اند. پلیمر های هوشمند، پلیمرهایی هستند که در پاسخ به تغییرات خارجی کوچک در شرایط محیطی نظیر درجه حرارت، اسیدیته، نور، میدان الکتریکی و مغناطیسی، فاکتورهای یونی و مولکول های زیستی تحت بارهای شیمیایی، فیزیکی بزرگ و برگشت ناپذیر قرار می گیرند. پلیمرهای هوشمند دارای کاربرد های بسیار مفیدی در زمینه بیوشیمی به عنوان سیستم های تحویل

عوامل درمانی، مهندسی یافت، پشتیبانی از کشت سلولی، ابزارهای تفکیک زیستی، و سیستم های سنجنده و محرک می باشند. این فصل بر پلیمرهای حساس به اسیدیته و درجه حرارت و نیز کاربرد های اخیر آن ها به عنوان مواد زیستی در سیستم های دارورسانی و مهندسی بافت متمرکز است. مواد حساس به محرک مضاعف نیز به دلیل پتانسیل بالای خود در زمینه درمان زیستی ارائه خواهند گردید.

لغات کلیدی: پلیمر های حساس به محرک، دارورسانی، مهندسی بافت.

مقدمه

سیستم های پلیمری حساس به محرک یا هوشمند، پلیمرهایی هستند که می توانند بر تغییرات فزاینده خواص در پاسخ به تغییرات کوچک در محیط غلبه کنند. مهم ترین سیستم های از نقطه نظر درمان زیستی، سیستم های حساس به اسیدیته و درجه حرارت می باشند.

بدن انسان در امتداد دستگاه گوارشی خود و نیز در برخی مناطق خاص نظیر بافت ها و مناطق توموری یا بخش های زیر سلولی تحت تغییرات اسیدیته قرار می گیرند. پلیمر های حساس حرارتی با مقدار T بحرانی نزدیک به مقدار فیزیولوژیک یعنی پلی (N - ایزوپروپیل آکریلامید) دارای نقش های مهمی در زمینه زیست درمانی می باشند که در این مقاله نشان داده خواهند شد.

فعل و انفعالات پلیمر-پلیمر و پلیمر-حلال (حلال در کاربرد های زیست درمانی عمدتاً آب خواهد بود) حاکی از وجود تعدیل مجدد ناگهانی در طیف های کوچک اسیدیته یا درجه حرارت بده و این را می توان به حالت گذر زنجیره ای بین حالت های فشرده و آزاد سیم پیچ تفسیر کرد. در رابطه با پلیمر های حساس به اسیدیته، عنصر کلیدی سیستم، وجود مواد بازی و یا اسیدی ضعیف قابل یونیزه در ساختار آب گریز می باشد. با یونیزه

شدن، زنجیره های پیچشی به طور فزاینده ای به دفعه های الکترواستاتیک بارهای تولید شده (انیون ها و کاتیون ها) پاسخ می دهد.

پلیمرهای حساس به حرارت دارای یک تعادل آب دوست - آب گریز در ساختار خود می باشند و تغییرات دمایی کوچک حول درجه حرارت بحرانی موجب فروپاشی زنجیره ها و یا افزایش پاسخ در برابر تعدیلات جدید فعل و انفعالات آب دوست و آب گریز بین زنجیره های پلیمری و محیط آبی می شود.

پاسخ ماکروسکوپی پلیمر بساتگی به حالت فیزیکی زنجیره ها دارد که می توانید آن را در جدول 2 مشاهده کنید. در صورتی که زنجیره های ماکرومولکولی به صورت خطی و قابل انحلال باشند، محلول از حالت تک فازی به دو فازی به دلیل رسوب پلیمر تغییر می کند.

هافمن و همکاران در یک پروژه مفصل ، اثبات کردند که عمل یک گیرنده آنزیمی را می توان زمانی تعدیل کرد که این نوع پلیمر به محل فعال خود نزدیک بوده و یا الحاق شده باشد. آن ها قادر به روشن خاموش کردن گیرنده با استفاده از تغییر بین حالت مولکول های فشرده و آزاد بودند(2). پلیمر های حساس به دما و اسیدیته که بر تغییرات موقت بین شرایط فیزیولوژیک فائق می آیند (37 درجه و اسیدیته فیزیولوژیکی) به عنوان سیستم های قابل تزریق مهاجم شناخته شده اند. سیستم های محلول را به آسانی می توان تزریق کرد، با این حال آن ها در محیط آزاد رسوب کرده و یا به صورت ژل در می آیند و تشکیل پیوند مفیدی برای سیستم های دارورسانی(DDS) یا کاربرد های مهندسی بافت می دهند.(3-6).

جدول 1: اشکال فیزیکی زنجیره های پلیمری هوشمند همراه با نوع پاسخی که آن ها می

دهند و نمونه هایی از کاربرد های احتمالی آن ها

Physical form of the chains	Type of response	Examples and references
Uncrosslinked free linear chains (Conjugates)	Solubilization/precipitation	Use of polymer-active compound conjugates.
	Sol-gel transition (reversible physical gel formation)	Injectable <i>in situ</i> gel forming formulations. BST-Gel® (BioSyntech) and ReGel® of Macromed.
Amphiphilic (uncrosslinked) block and graft copolymers	Micellization	Pluronic or Poloxamers (PEO-PPO-PEO) [50]
Chemically cross-linked hydrogels	Swelling-deswelling response	Pulsed drug delivery [9;10]
Modified surfaces	Responsive interfaces	New substrates for cell culture [11-14]

هیدروژل های برگشت پذیر سول-ژل معمولاً توسط هم بسپارها (کو پلیمرها) ی بلوکی یا

پیوندی نظیر پلارونیکس ها و آن چه که اخیراً گزارش شده است یعنی پلی استر قابل

تجزیه پذیر زیستی PEO(PLGA-PLLA-PCL) تشکیل می شوند. این سیستم ها قبلاً در

بازار به عنوان سیستم های محلول های قابل تزریق مهاجم حداقل وجود داشته اند (BST-

Gel از بیوسینتک و ReGel از ماکرومود). کوپلیمر های بلوکی یا پیوندی دارای دیگر

انواع به غیر از پلیمرهای محلول هستند که در فرایند رسوب میسل تشکیل می شوند (7-).

(8). این رفتار ارتباط تنگاتنگی با سول ژل های برگشت پذیر دارند زیرا در برخی موارد

میسل ها به عنوان اشکال اصلی ژله مطرح می شوند.

اگر پلیمر حساس بخشی از شبکه پیوسته نامحدود باشد، سازمان دهی مجدد زنجیره به معنی

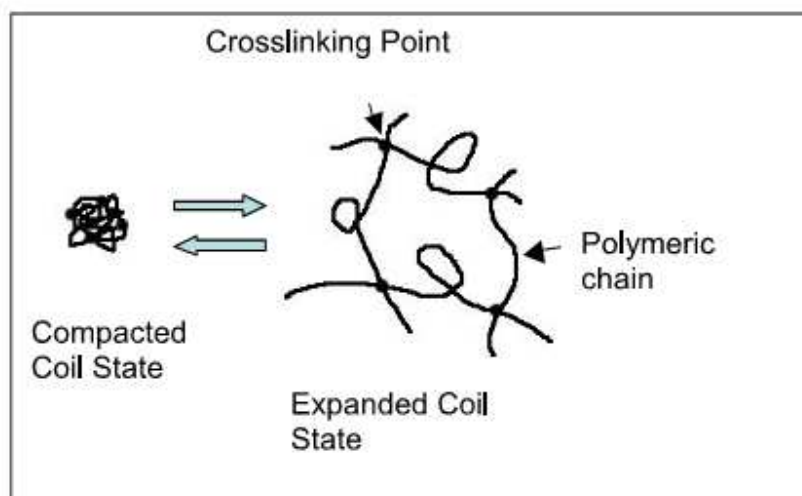
قرار گرفتن ژل بیت حالت انبساطی و فروریخته و حالت چروکیده و متورم خواهد

بود (شکل 1). اختلاف بین این دو حالت می توان دارای دامنه بزرگی باشد. این رفتار برای

تهیه DDS پالس دار بسیار مطلوب بوده است (9-10).

شکل 1: طرحی شماتیک از ژل در حالت های متورم و چروکیده. خطوط و نقطه ها به

ترتیب نشاندهنده زنجیره های پلیمری و نقاط کراس لینک می باشند.



تغییرات سطحی با این نوع پلیمرها موجب تهیه سطوح حساس شده که این سطوح رفتار کاملاً متفاوتی را در پاسخ به یکی از این تغییرات کوچک در پارامترهای زیست محیطی نشان می‌دهند. ممکن است این سطوح از حالت آب‌گریز به حالت آب‌دوست تغییر کنند (11-14) و در صورتی که غشا تحت تغییرات و اصلاح شیمیایی قرار گیرد، ممکن است اندازه خلل و فرج آن تغییر کند (15-17).

با توجه به این طرح کلی، بافت‌های مختلف در این فصل مورد بررسی قرار می‌گیرند که تحت تعدیلات و تغییرات این پاسخ‌ها (تغییرات دمایی و حرارتی، سرعت تغییر)

با کنترل ساختار زنجیره های پلیمری قرار می گیرند. لذا اظهارات و توصیه هایی در خصوص کارایی پلی اکشن ها جهت حمل و تحویل ژن ها نیز مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت. توجه خاصی بایستی به پلیمر های هوشمند حساس به محرک یا پلیمر هایی که همزمان قادر به پاسخ به دو پارامتر اسیدیته و دما می باشند مبذول گردد.

پلیمر های حساس به اسیدیته: ملاحظات کلی

پلیمر های حساس به اسیدیته، پلی الکترولیت هایی هستند که در ساختار خود دارای گروه های بازی یا اسیدی ضعیف می باشند که پروتون ها را در پاسخ به تغییرات محیطی اسیدیته پذیرش یا آزاد می کنند. گروه های اسیدی و بازی روی پلی الکترولیت ها همانند گروه های تک اسیدی یا تک بازی تحت یونیزاسیون قرار می گیرند. با این حال، یونیزاسیون کامل روی پلی الکترولیت ها به دلیل اثرات الکترواستاتیک اعمال شده توسط دیگر گروه های یونیزه مجاور بسیار سخت است. این

موجب به وجود آمدن ثابت های انفصال K_a کاملاً متفاوت از تک بازها یا تک اسیدها می شود.

با تولید بارهایی در امتداد ساختار اصلی پلیمری، دافعه الکترواستاتیکی موجب افزایش در حجم هیدرودینامیکی پلیمر می شود (10). این تغییر و حالت گذر بین حالات پیچشی و انبساطی تحت تاثیر هر گونه شرایط تغییر دهنده دافعه الکترواستاتیکی نظیر اسیدیته، مقاومت یونی و نوع نیروها قرار می گیرد. تغییر از حالت چر.و کیده به حالت انبساطی را می توان با تغییرات در فشار اسمزی اعمال شده توسط نیروهای سیار خنثی کننده بارهای شبکه توجیه کرد (18). دامنه تغییرات اسیدیته که یک حالت تغییر برگشت پذیر است عمدتاً توسط دو راهبرد تنظیم می شود:

1- انتخاب بارهای قابل یونیزه با PK_a مطابق با دامنه مطلوب اسیدیته. از این رو، انتخاب مناسب بین پلی باز و پلی اسید را بایستی برای کاربردهای مطلوب در نظر گرفت.

2-2- گنجاندن قطب های آب گریز در اسکلت بندی پلیمر و کنترل ماهیت، مقدار و

توزیع آن ها. هنگامی که گروه های قابل یونیزه تحت نیرو های دافعه

الکترواستاتیک و نیز غیر یونیزه خنثی قرار می گیرند، در شبکه پلیمر ناپدید شده و

اثرات متقابل آب گریزی غالب می شوند. استفاد از قطب های آب گریز بیشتر می

تواند موجب ایجاد فشردگی متعادل در حالت های بدون بار شده و احتمال رویداد

حالت گذر افزایش پیدا می کند. آب گریزی این پلیمر ها را می توان توسط هم

بسپارش مونومرهای قابل یونیزه آب دوست با مونومر های آب گریز تر همراه و

بدون قطب های حساس به اسیدیته نظیر 2- هیدروکسیل اتیل متاکریلات، متیل

متاکریلات و انیدرید مالیک کنترل کرد.

پلیمر های پلی اسیدی در اسیدیته پایین غیر متورم باقی می مانند زیرا گروه های

اسیدی پروتون گرفته و یونیزه می شوند. با افزایش اسیدیته، پلیمر های دارای بار منفی

متورم خواهند شد. رفتار مخالف در پلیمر های پلی بازی یا چند بازی دیده شده است

زیرا یونیزاسیون گروه های بازی زمانی افزایش خواهند یافت که اسیدیته پایین بیاید.

نمونه های رایج از پلیمر های حساس به اسیدیته با گروه های انیونی شامل پلی (

کربوکسیلیک اسید) و پلی اکریلیک اسید PAA یا پلی متاکریلیک اسید می باشند)

شکل 2). دیگر انواع پلیمر پلی اسیدی، پلی سولفانامید هومی باشند (مشتقات P-

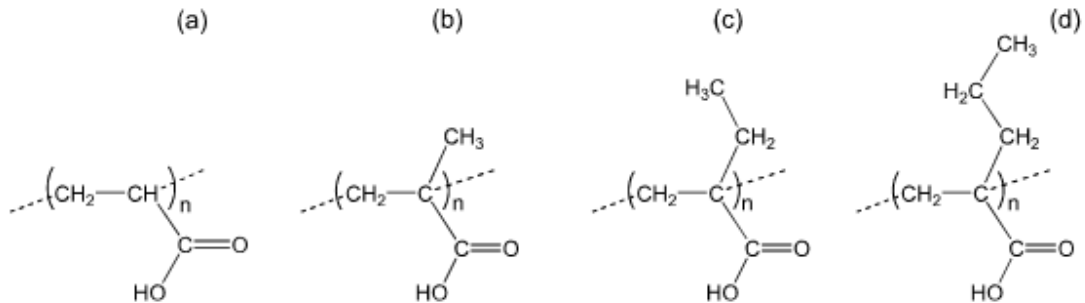
امینوبنزن سولفانامید)(شکل 3). این پلی اسید های ضعیف موجب ایجاد PKa شده که

بسته به ماهیت جذب الکتریکی روی نیتروژن بین 3 تا 11 متغیر است (19). مثال

هایی از پلی الکترو لیت های کاتیونی شامل پلی (N-N- دی اکیل آمینواتیل

متاکریلات)(شکل 4)، پلی لیزین (pI)، پلی اتیل انیمین (PEI) و کیتوزان می باشند.

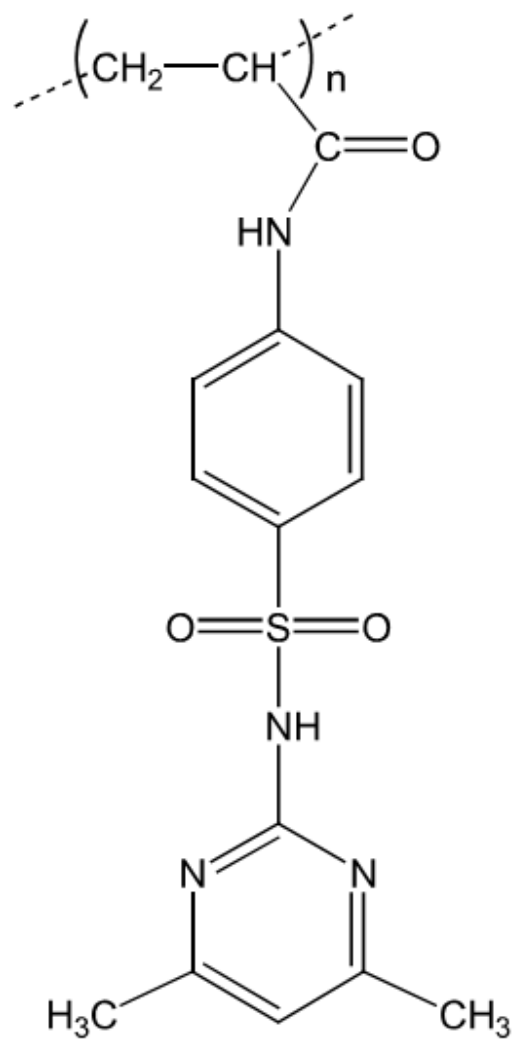
Polyacids



شکل 2: ساختار شیمیایی پلی اسید های حساس به اسیدیته a: اسید پلی اکریلیک b:

اسید پلی متاکریلیک c: پلی 2- اتیل اکریلیک اسید و d: پلی 2- پروپیل اکریلیک

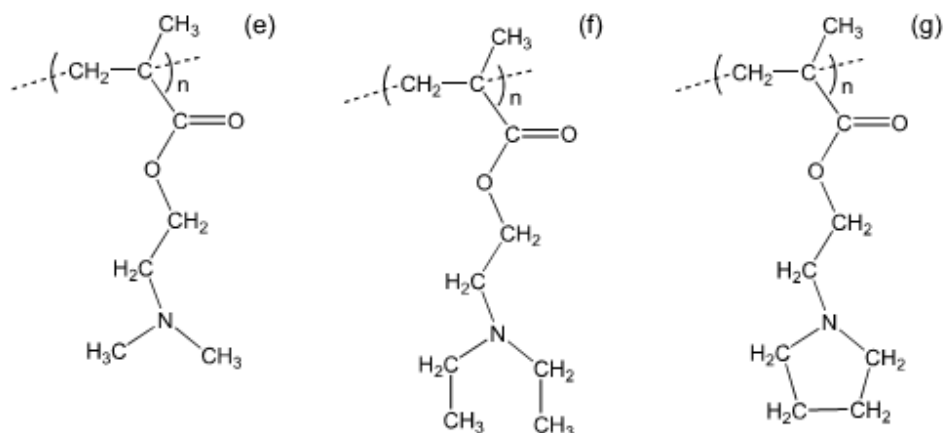
اسید.



شکل 3: ساختار شیمیایی 4-آمین-6-دی متیل-2-پیریدینیل-بنزن

سولفانامید حاوی پلیمر (78).

Polybases



شکل 4: ساختار شیمیایی پلی باز های حساس به اسید a: PDMAEMA :b PDE AEMA و

PEPYM:c

هنگامی که زنجیره های پلیمری حساس به اسیدیته ترکیب می شوند تشکیل هیدروژل

می دهند که رفتار آن نه تنها تحت تاثیر ماهیت گروه های یونیزه شده، ترکیب و ابگریزی

پلیمری است، بلکه تحت تراکم ترکیب نیز قرار می گیرد. این خود بر تراوایی مواد از

حیث انتشار ترکیبات فعال زیستی در کاربری های مختلف تاثیر می گذارد: افزایش تراکم

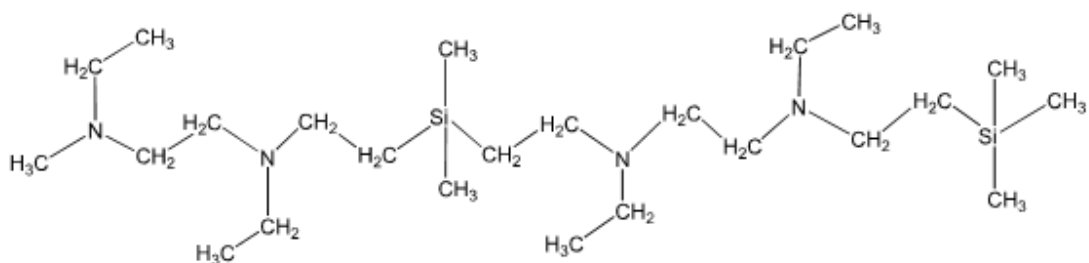
ترکیب موجب کاهش تراوایی شده که این مسئله در مواد دارای وزن مولکولی بالا صادق تر است.

اکثریت قریب به اتفاق مواد توصیف شده در منابع که به محرک های خارجی پاسخ می دهند، هیدروژل های آکرلیک هستند. در حالت متورم، هر زنجیره پلیمر توسط مولکول های حلال ایزوله شده و از این رو به عنوان یک واحد مولکولی منفرد در برابر نیروهای فشاری و برشی قرار گرفته که طی فرایندهای تغییر شکل ژل به وجود می آید. اکثریت ژل های پلی الکترولیت با افزایش درجه تورم کاهش معناداری را نشان می دهند. با این حال، پلی (سیلامین) (شکل 5) با تشکیل بلوک های مولکولی مستحکم توسط فعل و انفعالات یونی سخت تر می شود (20). سیستم توصیف شده توسط لو و همکاران از پلیمری دارای بنیان سیلیسم تشکیل شده که حاوی واحدهای متناوب N-N دی اتیل دی امین و 3-3 دیمتیل-3- سیلاپنتامیلن می باشد. میکروسفر های هیدروژل بر اساس این

خصوصیات که روی لایه پوستی بسیار پایدار ایجاد شده اند در محیط های اسیدی متورم

شدند(21). لایه خارجی پایدار پوست را می توان از حیث انرژی فعال سازی بالا در

انتداد انتقال حجمی پایین در لایه پوستی توجه کرد.



شکل 5: پلی زیلامین فاقد پروتون(21).

کاربرد ها: پلی مر های حساس به اسیدیته دارای کاربرد های مختلف زیست درمانی بوده

ند که مهم ترین آن ها، استفاده به عنوان سیستم های دارو و ژن رسانی و سنسور های

گلوکوز می باشد. بین همه سیستم های توصیف شده در منابع، ما در این بخش، جذاب

ترین نمونه های گزارش شده طی چند سال اخیر را ارائه می کنیم.

سیستم های دارورسانی (تحویل دارو)

اسیدیته دستگاہ گوارشی (GIT) بین 2 (در معده) تا 10 (در روده کور) متغیر است. این

شرایط موجب می شوند تا پلیمر های حساس به اسیدیته برای دارورسانی به راست روده

ایده ال و مطلوب واقع شوند. رایج ترین رویکرد، استفاده از پلیمر های درنی است که در

محیط اسیدی در برابر تجزیه مقاوم بوده و بتوانند دارو ها را در محیط قلیایی به دلیل تشکیل

نمک آزاد کنند. چندین نمونه از این پلیمر ها تاکنون تحت تجاری سازی قرار گرفته اند

که شامل Eudraight L-S از روم پارما GMBH (بر اساس متاکریلات متیل و اسید

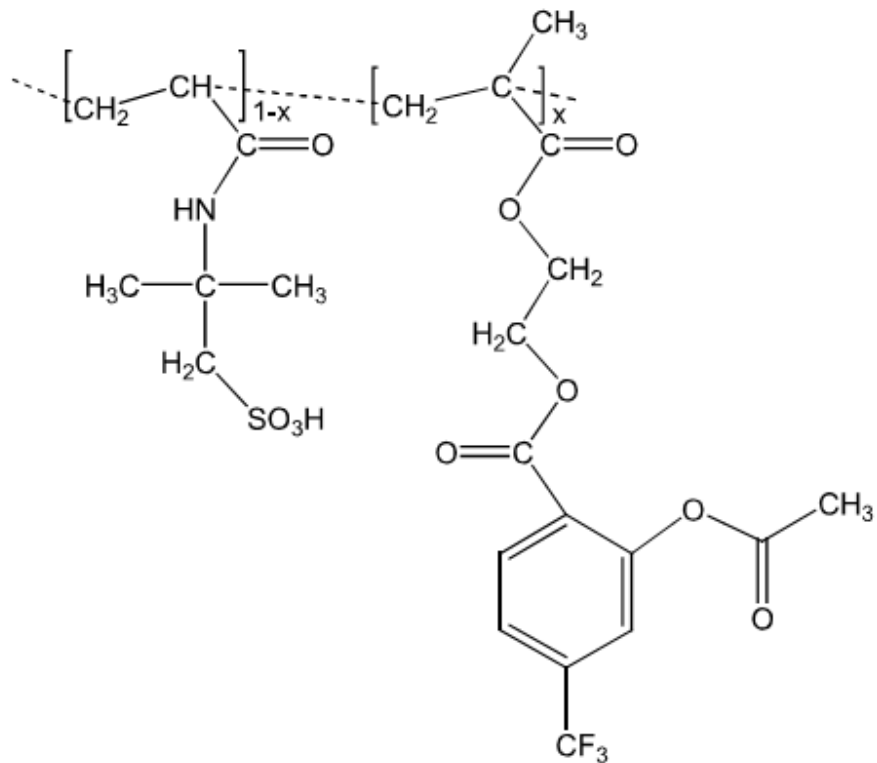
متاکریلیک) یا CMEC از فراند سانیکو، CAP از شرکت تولیدی مواد شیمیایی واکوپور،

HP-50 و ASM از شرکت سین استو (مشتق شده از سلولز) هستند. تعداد زیادی از پلی

ساکارید ها نظیر آمیلوز، صمغ گار، پکتین، کتوزان، اینولین، سیکلو دکسترین، سولفات

کندروتین، دکستران و صمغ اقاچیا نیز برای آزاد سازی دارو در روده کور مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته اند (22-23).

چندین گروه تولید پلیمر هایی کرده اند که با پیوند کوالان به زنجیره ماکرومولکولی ملحق شده و به کلیواژ هیدرولکتیک بسته به اسیدیته حساس بوده و از این رو برای سیستم های دارو رسانی به روده کور مناسب اند. این موارد شامل پلی (N-متاکرولی امینواتیل 15-امینوسیالیالمید) یا پلی (متاکرولایت و اتیل 5-امینو سالیسیلیک اسید) (24) یا سیستم های هم بسیار تولید شده بر اساس اسید سولفانیک 2- اکریلامید-2- متیل پروپان AMPS و مشتقات متاکریلیک موسوم به تری فلزوال (25) میباشند (شکل 6).



شکل 6: ساختار شماتیک از سیستم هم بسپارش بر اساس AMPS و مشتقات متاکریلیک

تری فوزال (29).

با این حال، اسیدیته در دستگاه گوارش بسته به رژیم غذایی، شرایط پاتولوژیکی متغیر

است که موجب ایجاد پروفیل دارو رسانی حساس به اسید در امتداد دستگاه گوارش

می شود. از این رو، راهبردی که بستگی به میکروارگانیسم های روده کور برای آزاد

سازی دارو های کپسولی دارد به نظر می رسد مناسب نباشد. فعالیت گلیکوزیدی میکروارگانسیم های روده کور عامل آزاد سازی دارو ها از پلیمر های گلیکوزیدی می باشد و حضور آزر دوکتاز از باکتری های بی هوازی کولون، نقش مهمی در آزاد سازی دارو از پلیمر ها دارد (26-27).

محققان پلیمر های حساس به اسیدیته پیچیده تر برای بهره وری بیشتر از تغییرات اسیدی طراحی و تولید کرده اند. این مواد توسط ارگانسیم های زنده تولید شدند چرا که از مکانسیم های پاسخ دهی آن ها تقلید شد. شار و همکاران 28 سنتز نانوحامل های توخالی حساس به اسید را تولید کردند. ابزارهای پلی اکریلیک اسید توسط پلیمریزاسیون وزیکولی و امولسیون سنتز شدند (با استفاده از ذرات لاتکس هسته دار). این نانو کپسول ها دارای توانایی حفاظتی نانوحامل ها همراه با تراوایی کنترل شده بوده و می توانند برای تحریک آزاد سازی مواد کپسوله شده از هسته درونی مورد استفاده قرار گیرند.

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی

بلمو و همکاران 29، نوع جدیدی از وزیکول های سنتتیک را با درجه بالایی از کنترل

ساختاری از کو پلی پتید های بلوک آمفی فیل تهیه کردند. بلوک هیدروفیل متشکل از

لیزین بود که با واحد های گلیکول اتیلن محلول در آب تزئین شده و بلوک آب گریز را

پتید های لئوسین تشکیل می داد. پلیمر سنتتیک تولید ساختار هی ابر مولکولی بسیار

حساس به سیگنال های محیطی کرده و قادر به پاسخ دقیق به تغییرات اسیدی بوده و می

تواند به عنوان حامل های دارو رسانی استفاده شوند.

اکثریت سیستم های هوشمند دارو رسانی دارای تغییرات حجمی فازی هستند. با این حال،

لیو و همکاران (30) تهیه میکروژل های سیکلودکسترین بتا را برای کاربرد های دارو

رسانی گزارش کردند.

پلیمر های حساس به اسیدیته