

مروری بر نانوساختارهای فلزی - آلی مورد استفاده در دارورسانی

محمدعلی قاسم‌زاده*، مریم اصفهانیان، مهسا محبی فروزان

دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

چکیده

چارچوب‌های فلزی-آلی (Metal-Organic Frameworks: MOFs) به دلیل مسیر سنتزی ساده و داشتن ساختمان هندسی جالب و ساختارهای مولکولی متنوع و کاربردهای مختلفی مانند جذب سطحی، تبادل یون، خواص کاتالیزگری و خواص دارویی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. دانشمندان به دستاوردهای قابل توجهی در زمینه استفاده از چارچوب‌های فلزی-آلی در حمل دارو رسیده‌اند. در حالت عادی پس از مصرف دارو، دوز زیادی از مواد دارویی وارد بدن شده که پس از گذشت چند ساعت میزان آن کاهش می‌یابد و فرد مجبور می‌شود مجدداً مقدار زیادی دارو را یکباره مصرف کند تا ظرف چند ساعت آینده مقدار آن کاهش یابد و این چرخه ادامه دارد. با پیشرفت تکنولوژی روش‌های جدیدی برای حل این مشکل ابداع شده است. در این روش بیمار پس از مصرف دارو، دوز بالایی از دارو را دریافت نمی‌کند. بلکه پس از مصرف دارو، سیستم رهایش دارو شروع به تراوش دوز تعریف شده ای می‌کند و این مقدار در طول مدت، ثابت باقی می‌ماند. در این مقاله به بررسی مختصری از نحوه عملکرد برخی از چارچوب‌های فلزی-آلی در تحویل کنترل شده دارو پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: چارچوب-های فلزی-آلی، خواص کاتالیزگری، خواص دارویی.

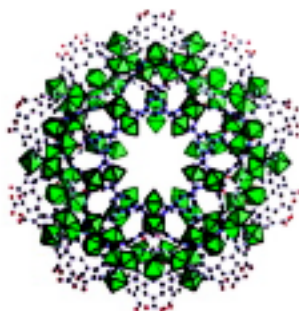
ایمیل نویسنده مسئول: gasemzadeh@qom-iau.ac.ir

۱-مقدمه

سرطان یک بیماری پیچیده است که جامعه امروزی را تهدید می‌کند و برای درمان آن هنوز شیمی درمانی روش غالب می‌باشد، تزریق مستقیم دارو به دلیل محدودیت‌هایی از جمله: عوارض جانبی نامطلوب و تقسیم بندی بیولوژیکی ضعیف امکان پذیر نمی‌باشد، به همین دلیل دانشمندان تلاش‌های بسیار زیادی در زمینه یافتن حامل‌هایی مناسب برای دارو انجام داده‌اند که بتواند دارو را به صورت کنترل شده رها کند و به کاهش عوارض جانبی و افزایش اثر دارو کمک کند.

در طی سالیان گذشته انواع زیادی از نانو ذرات را به همین منظور تولید و بررسی کردند از جمله: لیپوزومها، مایسلها، دندریمر، نانو ذرات-سرامیکی و نانو ذرات فلزی، که هر کدام دارای مزایا و معایبی هستند.

سیستم حامل دارویی باید دارای این ویژگی‌ها باشد: ۱-ظرفیت بارگذاری بالا، ۲-اندازه ای در مقیاس نانو، ۳-زیست تخریب پذیری و ۴-غیر سمی بودن یا داشتن حداقل سمیت [۱]. در میان حامل‌های دارویی مختلفی که در سیستم‌های دارورسانی نوین مورد استفاده هستند، چارچوب‌های فلزی-آلی با نام اختصاری MOFs که هیپریدی از مواد متخلخل آلی و معدنی شامل یک بخش فلزی و یک بخش رابط (که قادر به خود تجمعی هستند) می‌باشند. در این مواد متخلخل اندازه ی منافذ کاملاً وابسته به اندازه و طول لینکرها است. هر چه طول لینکرها بزرگتر باشد اندازه ی منافذ نیز افزایش می‌یابد. می‌یابد. انواع بسیار متعددی از این مواد سنتز شده و در دارورسانی به کارگرفته شده‌اند، چارچوب‌های فلزی-آلی حاصل بهره‌گیری از هر دو گروه از مواد آلی و غیرآلی هستند و به دلیل داشتن ویژگی‌های ممتاز هر دو دسته، از جمله ترکیبات بهینه در دارورسانی محسوب می‌شوند. قابلیت تنظیم اندازه ی منافذ، داشتن گروه‌های



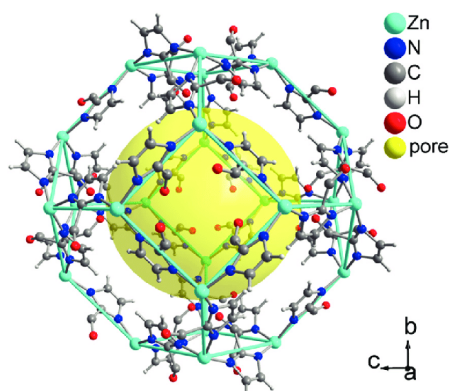
ب

شکل ۱: الف) ساختار MIL-100 ب) ساختار MIL-101

۱-۲- چارچوب‌های حساس به pH

در بین چارچوب‌های فلزی-آلی چارچوب‌های حساس به pH به طور گسترده تری به خصوص در مورد حمل داروهای ضد سرطان مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

در سال ۲۰۱۷ ژانگ و همکارانش چارچوب فلزی-آلی به نام ZIF-90 را با استفاده از نمک روی ساختند و برای تحویل دو داروی ضد سرطان ۵-فلوروپوراسیل^۱ (5-Fu) و دوکسوروبیسین^۲ (DOX) استفاده کردند، داروی DOX با اتصال کووالانسی به سطح MOF متصل می‌شود و 5-FU به داخل ساختار کپسوله می‌شود. در این راستا مقدار بارگذاری شده به ترتیب ۳۶٫۳۵٪ و ۱۳٫۵٪ برای داروهای 5-FU و DOX بوده است. رهاسازی دارو در pH: 5.5 که مشابه pH محیط تومور می‌باشد انجام شده است که ۹۵٪ دارو در کمتر از ۱۶ ساعت آزاد شد. این گزارش اولین مطالعه چارچوب فلزی-آلی برای حمل دو دارو به صورت همزمان بود (شکل ۲) [۵].



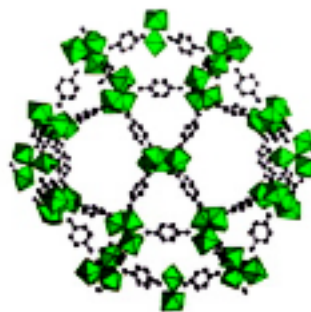
الف

عاملی در تخلخل‌ها، سازگاری زیستی بالا، جذب مقدار بالایی از دارو و کنترل مناسب رهش، داشتن ساختاری منحصر به فرد از جمله ویژگی‌های ارزنده این ترکیبات متخلخل هستند. یکی از موانع به کارگیری آنها اندازه ی کوچک منافذ است که معمولا در محدوده ی مواد میکرو متخلخل است و باعث محدودیت در میزان حداکثر بارگیری دارو می‌شوند. برای حل این مشکل محققین ساخت ترکیبات فلزی-آلی با تخلخل مزو را در صدر اهداف بهینه کردن دارورسانی با این سامانه ها قرار دادند. به نحوی که امروزه اکثر ترکیبات سنتز شده برای این منظور مزو متخلخل می به بقیه مواد میکرومتخلخل، از سطح مخصوص بالاتری نیز برخوردارند. قالب‌های فلزی-آلی از نظر ساختاری اساسا پلیمرهای منسجمی هستند که از پلیمرهای پیوندی آلی و یون‌های فلزی ساخته شده‌اند [۲-۳].

چارچوب های مورد استفاده در تحویل دارو انواع مختلفی دارد که شامل: چارچوب های حساس به pH، چارچوب های حساس به دما، چارچوب های مغناطیسی می باشند. در ادامه این مقاله شرحی بر بعضی از انواع چارچوب‌های فلزی-آلی مختلف در دارورسانی هدفمند خواهیم داشت.

۲- چارچوب‌های تحویل دارو

در سال ۲۰۰۶ فری و همکارانش پیشنهاد استفاده از چارچوب های فلزی-آلی را برای حمل دارو دادند. آنها دو چارچوب مبتنی بر Cr به نام MIL-100 و MIL-101 را ساختند و برای تحویل داروی ایبوپروفن (IBU) از آن ها استفاده کردند. در پژوهش صورت گرفته داروی ایبوپروفن در مایع شبیه سازی شده بدن در دمای C ° ۳۷ مورد مطالعه قرار گرفت و مشاهده گردید که انتشار کامل IBU از MIL-100 پس از ۳ روز و از MIL-101 پس از ۶ روز رخ می‌دهد (شکل ۱) [۴].



الف

^۱ 5-Fluoro uracil

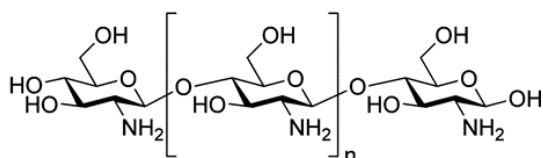
^۲ Doxorubicin

در سال ۲۰۱۷ مهسا رضایی و همکارانش از ساختار MIL-100(Fe) به عنوان حامل برای داروی ضدسرطان داکستاکسل (DTX) استفاده نموده، رهاسازی دارو را در دو pH انجام داده اند. در pH:7.4 بعد از گذشت ۹۶ ساعت تنها ۵٪ از دارو آزاد شده بود، درحالی که در pH:5.5 حدود ۱۵٪ دارو آزاد شد [۷].

۳-۲- چارچوب‌های اصلاح شده با پلیمر

کومار و همکارانش در سال ۲۰۱۷ حامل Fe-MIL-88B-NH_2 را ساختند، در این ساختار حامل دارو شامل گروه آمین دار می‌باشد که نه تنها به عنوان عامل ساختاری عمل می‌کنند، بلکه باعث افزایش راندمان بارگیری داروهای درمان سرطان می‌شود. آنها چارچوب را با پلیمر طبیعی کیتوسان پوشش دادند و مشاهده کردند که بعد از قرارگیری کیتوسان، چارچوب در pH اسیدی تخریب بهتری دارد که این پدیده باعث می‌شود آزادسازی داروی DOX در pH اسیدی بهتر انجام شود.

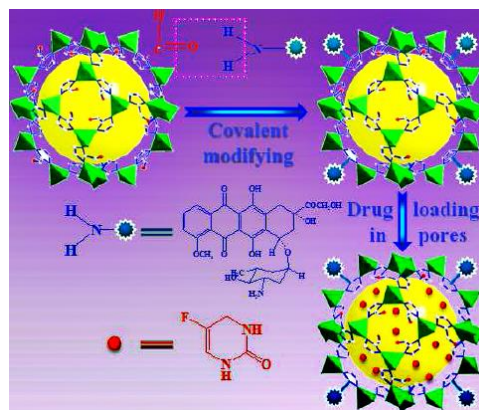
- **پلیمر طبیعی:** کیتوسان با فرمول شیمیایی $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4)$ از استیل زدایی کیتین به دست می‌آید. کیتوسان به دلیل غیرسمی بودن، خاصیت جذب بالا، امکان تجزیه در طبیعت، سازگاری با محیط زیست، مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی، توانایی حذف محدوده وسیعی از رنگ ها و فلزات، سینتیک سریع و در نهایت امکان تهیه مشتقات فراوان از آن بسیار مورد توجه قرار گرفته است. از کیتوسان به عنوان یک حامل دارویی قرن ۲۱ نام برده می شود (شکل ۵) [۸].



شکل ۵: ساختار کیتوسان

پلیمر پوششی کیتوسان روی MOF قرار می‌گیرد تا علاوه بر نقش محافظتی به شکاف ساختار MOF در محیط اسیدی کمک کند، در نتیجه این حامل به آزادسازی انتخابی دارو در محیط اسیدی کمک می‌کند [۹].

در سال ۲۰۱۳، هانگ رن و همکارانش، ZIF-8 را با پلی آکرلیک اسید اصلاح نموده و داروی DOX را روی این حامل بارگذاری کردند. در پژوهش صورت گرفته حدود ۹۵٪ دارو روی چارچوب بارگذاری شد که درصد بارگذاری بالا می‌تواند به دو دلیل باشد: ۱- تعامل الکتروستاتیک بین گروه‌های اسیدکربوکسیلیک منفی و DOX مثبت. ۲- پیوند کوردیناسیون Zn-DOX . همچنین رها سازی دارو را در دو pH انجام شده است، در pH:7.4 رهاسازی آهسته انجام گردیده به طوری که در ۶۰ ساعت ۳۵،۶٪ دارو آزاد

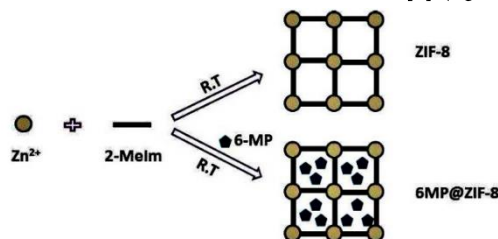


ب

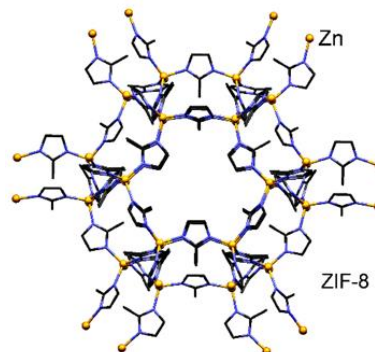
شکل ۲: الف: ساختار ZIF-90

ب: شبیه سازی سنتز 5-FU@ZIF-90-DOX

در سال ۲۰۱۷ موهانتا و همکارانش با استفاده از ۲-متیل ایمیدازول و زینک نیترات، چارچوب فلزی-آلی ZIF-8 را ساختند و از آن برای انتقال داروی ضد سرطان ۶-مرکاپتوپورین استفاده کردند. برای آزادسازی دارو از چارچوب، از فسفات بافر سالین (PBS) در دمای 37°C در pH:7.4 و pH:5 استفاده گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که آزاد سازی دارو در pH اسیدی سریع تر انجام می‌شود که نشان دهنده تخریب ساختار در محیط اسیدی می‌باشد این تخریب ساختار باعث می‌شود چارچوب ZIF-8 برای حمل داروهای سرطانی ایده آل باشد. (شکل ۳) [۶].



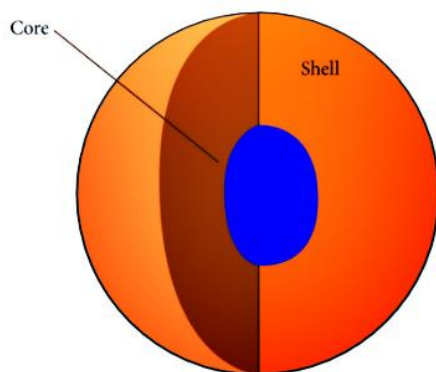
الف



ب

شکل ۳: الف: شبیه سازی تولید ZIF-8 و 6MP@ZIF-8

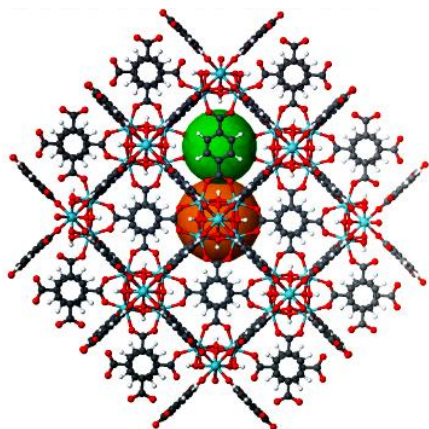
ب: ساختار ZIF-8



شکل ۷: ساختار پوسته-هسته (core-shell)

در سال ۲۰۱۴ گوان و همکارانش $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MIL-53(Al)}$ را برای انتقال دارو ایوپروفن ساختند که نتیجه آن آزاد شدن کامل دارو در طول ۷ روز و در ۳ مرحله بود [۱۱].

ژاو و همکارانش در سال ۲۰۱۶ چارچوب $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@UiO-66}$ را برای استفاده همزمان در تحویل دارو و تصویربرداری مغناطیسی ساختند و داروی دوکسوروبیسین را روی آن بارگذاری کردند سپس روی سلول سرطانی هلا^۳ تست کردند، داروی DOX بارگذاری شده روی چارچوب، پایداری سلول سرطانی هلا را نسبت به داروی DOX بارگذاری نشده بیش تر کاهش می‌دهد (شکل ۸) [۱۲].



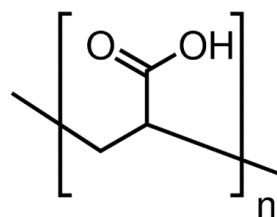
شکل ۸: ساختار UiO-66

گروه ژانگ در سال ۲۰۱۶ پلت فرم چندمنظوره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@OCMC@IRMOF-3/FA}$ را برای تحویل دارو به وسیله یک سری تغییرات سطحی روی MIL-101 معرفی کرد، آنها داروی DOX را روی این پلت فرم بارگذاری کردند، دو نوع پلت فرم با داروی بارگذاری شده را روی سلول هلا تست کردند و مشاهده کردند داروی بارگذاری شده روی پلت فرم حاوی فولیک اسید

گشته و در pH:5.5 در مدت ۶۰ ساعت حدود ۷۵% دارو آزاد شد. سرانجام تاثیر PAA@ZIF-8@DOX روی سلول های سرطانی توسط بررسی خط سلول سرطانی MCF-7 انجام گرفته که نتایج بدست آمده نشان داده که PAA@ZIF-8@DOX پایداری سلول سرطانی را بسیار کاهش می‌دهد (شکل ۶) [۱۰].



الف



ب

شکل ۶: الف: شبیه سازی تهیه و عملکرد PAA@ZIF-8

ب: ساختار پلی آکریلیک اسید

۴-۲- چارچوب‌های مغناطیسی

از چارچوب‌های مغناطیسی علاوه بر انتقال دارو، به عنوان تصویر بردار رزونانس مغناطیسی هم استفاده می‌کنند. این چارچوب‌ها معمولاً به صورت پوسته-هسته (core-shell) هستند (در این ساختارها معمولاً پوسته یک چارچوب فلزی- آلی و هسته یک ترکیب فوق العاده پارامغناطیسی می‌باشد). که در آنها اغلب Fe_3O_4 به عنوان هسته قرار می‌گیرد (شکل ۷) [۱].

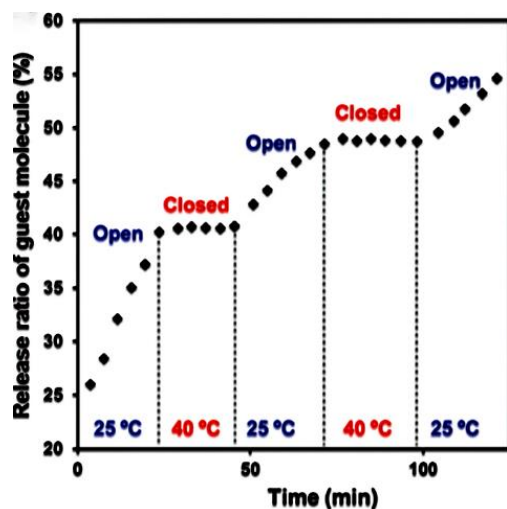
³ Hella cell

منگی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نانوذره ترکیبی $FCZ(Fe_3O_4@carbon@zeolitic)NPs$ را برای انتقال داروی DOX طراحی کردند که با توجه به متخلخل و حساس بودن ساختار ZIF-8 به pH، ظرفیت بالایی از بارگذاری دارو و همچنین رهاسازی آن در محیط اسیدی را نشان داد. رهاسازی دارو را با پراکنده کردن $FCZ@DOX$ در محلول PBS در pH:7.4 و pH:5.5 انجام گرفت، میزان رهاسازی دارو را توسط دستگاه UV-Vis اندازه گیری شد، نتایج بدست آمده به این صورت بود: میزان رهاسازی در pH:7.4 حدود ۳۷٪ و در pH:5.5 حدود ۹۴٪ بود که نشان دهنده این است که نانوذره حامل دارو در pH اسیدی قابلیت رهاسازی دارو را دارد و برای حمل داروهای سرطانی مناسب می‌باشد. برای انجام تست روی سلول سرطانی از خط سلولی A549 استفاده کردند که با مقایسه اندازه و وزن تومورها به این نتیجه رسیدند که اثربخشی درمانی $FCZ@DOX$ بسیار مطلوب بوده و اندازه تومور در مقایسه با داروی DOX به صورت آزاد کمتر شده است [۱۶].

۲-۵- چارچوب‌های پاسخ دهنده به دما

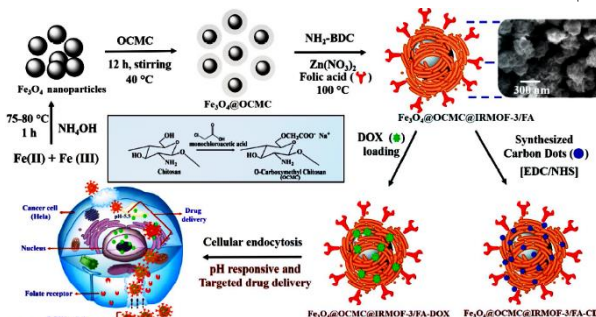
پلی (N-ایزوپروپیل آکرل آمید) (PNIPAM) یک ساختار خوب برای داروهای حساس به گرما و داروهای دارای دمای بحرانی کم می‌باشد.

سادا و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نانوحامل PNIPAM-UiO-66 را تهیه کردند و داروهای پروکائین آمید، کافئین و رزورفین را روی آن بارگذاری کردند و آزادسازی آنها را در دمای $25^{\circ}C$ و $40^{\circ}C$ بررسی کردند که این بررسی نشان می‌دهد که آزاد شدن دارو در دمای $25^{\circ}C$ افزایش می‌یابد و در دمای $40^{\circ}C$ متوقف می‌شود (شکل ۱۱) [۱۷].



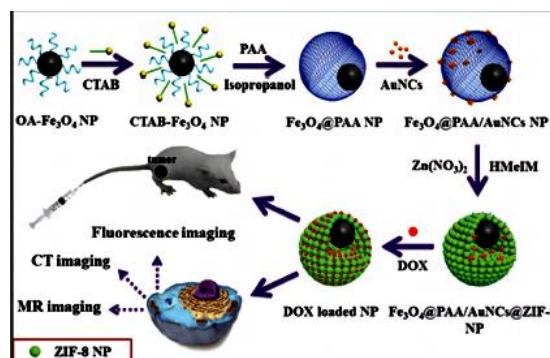
شکل ۱۱: آزادسازی دارو در دمای ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد

پایداری سلول سرطانی هلا را بیشتر از داروی لود شده روی پلت فرم فاقد فولیک اسید کاهش می‌دهد (شکل ۹) [۱۳].



شکل ۹: شبیه سازی تهیه پلت فرم چندمنظوره

در سال ۲۰۱۵ وانگ و همکارانش چارچوب چندمنظوره $Fe_3O_4@PAA/AuNCs/ZIF-8$ را برای تشخیص و درمان سرطان گزارش دادند، این سیستم نانومواد دارای ویژگی‌های زیادی از جمله: جداسازی مغناطیسی آسان، ظرفیت بارگذاری DOX بالا، تصویربرداری سه بعدی، مهار تومور در بدن می‌باشد. با انجام آنالیزهای بسیاری مانند X-Ray به این نتیجه رسیدند که این چارچوب دارای پتانسیل بالایی برای درمان بیماری می‌باشد (شکل ۱۰) [۱۴].



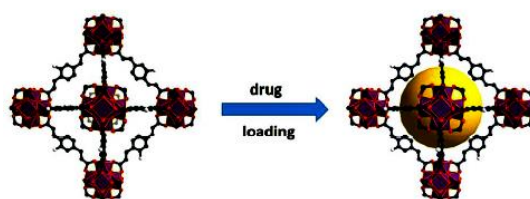
شکل ۱۰: شبیه سازی نانوذره $Fe_3O_4@PAA/AuNCs/ZIF-8$

در سال ۲۰۱۸، یانتائو و همکارانش چارچوبی با ساختار core-shell که برای شیمی درمانی فتوترمال سینرژیک که توسط نور مادون قرمز انجام می‌شود، طراحی کردند، این چارچوب نانوذره طلا پوشیده شده با ZIF-8 می‌باشد که ظرفیت بارگذاری بالای داروی DOX را دارد. نانوذره $AuNR@MOF$ توسط درمان سلولی و تخریب تومور با تزریق داخل وریدی در محیط *in vivo* و اثرات شیمیایی فتوترمال درمانی سینرژیک موثر را نشان داد [۱۵].

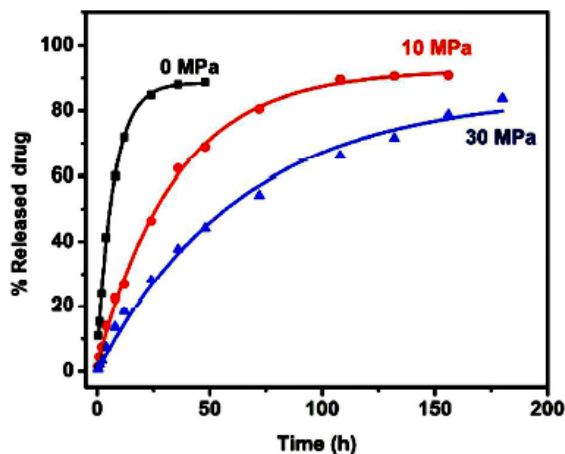
- [7] M, Rezaei; R, Varshochian; R, Dinarvand; M, Jeddi-Tehrani, *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 46, 1390-1401, (2017)
- [8] M,Yen; J,Yang; J,Mau, *Carbohydrate Polymers*. 75, 15- 21,(2009).
- [9] P, Sivakumara; S, Priyatharshni; K. B, Nagashanmugama; A, Thanigaivelana; K, Kumar, *Mater.Res. Express*, 4, (2017).
- [10] H, Ren; L, Zhang; J,An; T, Wang; L, Li; X,Si; L,He; X, Wu; C, Wang; Z, Su, *Chem. Commun.*,50, 1000-1002, (2014).
- [11] Y. N, Wu; M, Zhou; S, Li; Z, Li; J, Li; B, Wu; G, Li; F, Li; X, Guan, *Small*, 23, 2927-2936, (2014).
- [12] H, Zhao; Q, Zou; S, Sun; C, Yu; X, Zhang; R.J, Lia; Y, Fu, *Chem. Sci.*, 7, 5294-5301, (2016).
- [13] A, Chowdhuri; T, Singh; S, Ghosh; S, Sahu, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8, 16573-16583,(2016).
- [14] R, Bian; T, Wang; L, Zhang; L, Li; C, Wang, *Biomater. Sci.*, 3, 1270-1278, (2015).
- [15] Y, Li ; J, Jin; D,Wang ; J, Lv; K, Hou; Y, Liu; Ch, Chen; and Zh, Tang, *Nano Research*, 11, 3294-3305, (2018).
- [16] M, He; j, Zhou; j, Chen; F, Zheng, *J. Mater. Chem. B*, 3, 9033-9042, (2015).
- [17] S, Nagata; K, Kokado; K, Sada, *Chem. Commun.*, 51, 8614-8617, (2015).
- [18] K, Jiang; L, Zhang; Q, Hu; D, Zhao; T, Xia; W, Lin; Y, Yang; Y, Cui; Y, Yanga; G, Qian, *J. Mater. Chem. B*, 4, 6398-6401, (2016).

۲-۶- چارچوب‌های حساس به فشار

کیان و همکارانش در سال ۲۰۱۶ چارچوبی مبتنی بر Zr به نام ZJU-800 ساختند و داروی دیکلوفناک سدیم را روی آن بارگذاری کردند، آنها زمان آزاد سازی دارو را با استفاده از یک فرآیند فشرده سازی در ZJU-800 بین ۲-۸ روز تنظیم کردند، همچنین پیش بینی کردند که زمان انتشار دارو می تواند افزایش یابد اگر فشار بیش از ۳۰MPa شود (شکل ۱۲) [۱۸].



الف



ب

شکل ۱۲: الف: ساختار ZJU-800 و بارگذاری دارو

ب: نمودار آزاد سازی دارو در فشارهای مختلف

۳-منابع

- [1] Ming-Xue, Wu; Ying-Wei, Yang, *Adv. Mater.*, 29, 1606134, (2017).
- [2] B, Xiao; Q,Yuan, *Particuology*, 7, 129-140, (2009).
- [3] X,Gao; M,Zhai; W,Guan; Z, Liu; D, Alatangaoale, A. C. S, 9, 3455-3462,(2017).
- [4] P, Horcajada; C, Serre; M, Vallet-Regí; M, Sebban; F, Taulelle; G, Férey, *Angew. Chem.* 45, 5974-5978, (2006).
- [5] F, Zhang; H, Dong; X, Zhang; X, Sun; M, Liu; D, Yang; X, Liu; J, Wei, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 9, 27332-27337, (2017).
- [6] H, Kaur; G, Mohanta; V, Gupta; D, Kukkar; S, Tyagi, *J. Drug. Deliv. SCI. TEC*, 41, 106-112, (2017).