Review Article

DOI: 10.22034/ijche.2025.504209.1495

This journal is an open access journal licensed under an Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license(CC BY-NC-ND 4.0).

Zwitterionic Polymers and Their Applications in Drug Delivery

M. A. Nazmi Karkaj[1], A. Ghavipanjeh Ghasriki[1], S. Rezvantalab[2*]

1- BSc. in Chemical Engineering, Urmia University of Technology

2- Assistant Professor of Chemical Engineering, Urmia University of Technology

Email: s.rezvantalab@uut.ac.ir

Abstract

Zwitterionic polymers have emerged as suitable candidates in drug delivery systems due to their unique molecular structures, which feature both positive and negative charges within monomers. The simultaneous presence of opposing charges in the repeating units results in an overall neutral charge for the polymers while also enhancing their interactions with biological systems. This reduces protein adsorption, minimizes nonspecific interactions, prolongs drug circulation time, improves therapeutic targeting, and enhances drug delivery efficacy making them a promising alternative to traditional drug carriers. The unique structure of zwitterionic polymers enables controlled release and targeted drug delivery while facilitating the overcoming of physiological barriers that typically hinder effective treatment. This article introduces zwitterionic polymers and discusses their properties, such as responsiveness to temperature, salt, pH, and antifouling properties. Furthermore, the exceptional capabilities of these polymers as nanoscale drug carriers are examined, including reduced immune opsonization, inhibition of cellular uptake, prolonged in vivo circulation, improved stability, critical micelle concentration, and blood-brain barrier penetration. The presented prospects highlight the tremendous potential of these materials in this field. This review article offers a comprehensive perspective to researchers in the field, to develop and commercialize such technologies for the benefit of the medical community.

Received: 2 February 2025
Accepted: 9 June 2025
Page Number: 96-112

Keywords:
Zwitterionic Polymer,
Drug Delivery,
Carboxybetaine,
Sulfobetaine,
Phosphobetaine

Please Cite this Article Using:

Ghavipanjeh Ghasriki, A., & Rezvantalab, S. (2026). Zwitterionic Polymers and Their Applications in Drug Delivery. *Iranian Chemical Engineering Journal*, *25*(144), 96-112, [In Persian].

مقـــالـــــه مـــــروری

DOI: 10.22034/ijche.2025.504209.1495

This journal is an open access journal licensed under an Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license(CC BY-NC-ND 4.0).

پلیمرهای یون دوقطبی و کاربرد آن‌ها در دارورسانی

محمدعلی نظمی کرکج[۱]، اشکان قوی‌پنجه قصریکی[۱]، سیما رضوان‌طلب[۲*]

۱- کارشناس مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه

۲- استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه

پیام‌نگار: s.rezvantalab@uut.ac.ir

چکیده

پلیمرهای یون دوقطبی[۱] به‌دلیل داشتن ساختارهای مولکولی یگانه‌ای که دارای بارهای مثبت و منفی در یک واحد تکرارشوندهٔ زنجیرهٔ پلیمری است، به‌عنوان یکی‌از پلیمرهای مناسب در سامانه‌های دارورسانی مطرح‌شده‌است. وجود هم‌زمان بارهای متضاد در واحدهای تکرارشونده منجربه بار خنثای کلی پلیمرها می‌شود و هم‌چنین، تعامل آن‌ها را با سامانه‌های زنده نیز تقویت‌می‌کند، جذب پروتئین را کاهش‌می‌دهد، تعاملات غیراختصاصی را به حداقل می‌رساند، درنتیجه، زمان گردش دارو در بدن و هدف‌گیری درمانی را بهتر می‌کند، اثربخشی دارورسانی را بهبودمی‌بخشد و آن‌ها را به گزینه‌های امیدوارکننده به‌جای حامل‌های دارویی سنتی تبدیل‌می‌کند. ساختار پلیمرهای یون‌دوقطبی به آن‌ها اجازهٔ رهایش کنترل‌شده و دارورسانی هدفمند می‌دهد و هم‌چنین، عبور از موانع زیستی را که معمولاً درمان مؤثر را مختل‌می‌کنند، تسهیل‌می‌کند. در این مقاله، پلیمرهای یون‌دوقطبی معرفی شده و خواص آن‌ها، مانند: پاسخ‌گویی به دما، نمک، اسیدیته و نیز خواص ضدرسوبی بحث‌شده‌است. هم‌چنین، قابلیت ویژهٔ این پلیمرها به‌عنوان نانوحامل‌های دارویی، شامل: کاهش پوشش‌دهی ایمنی[۲]، مهار جذب سلولی[۳]، افزایش زمان گردش در خون، بهبود پایداری و غلظت بحرانی مایسل[۴]، عبور از سد خونی- مغزی[۵] بررسی‌شده‌است. چشم‌اندازهای ارائه‌شده، نشان‌دهندهٔ ظرفیت فوق‌العادهٔ این مواد در این حوزه است. این مقالهٔ مروری، یک بینش کلی را به محققان فعال در این زمینه- برای توسعه و تجاری‌سازی چنین فناوری‌هایی درراستای بهره‌مندی جامعهٔ پزشکی- ارائه‌می‌کند.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۹

شماره صفحات: ۹۶ تا ۱۱۲

کلیدواژه‌ها:

جذب واکنش‌دار،

یون‌دوقطبی،

دارورسانی،

کربوکسی‌بتائین[۶]،

سولفوبتائین[۷]،

فسفوبتائین[۸]

1. Zwitterionic Polymer
2. Immune Opsonization
3. Cellular Uptake
4. Critical Micelle Concentration (CMC)
5. Blood-Brain Barrier
6. Carboxybetaine
7. Sulfobetaine
8. Phosphobetaine

* ارومیه، دانشگاه صنعتی ارومیه، گروه مهندسی شیمی

استناد به مقاله:

قوی‌پنجه قصریکی، اشکان، و رضوان‌طلب، سیما. (۱۴۰۵). پلیمرهای یون دوقطبی و کاربرد آن‌ها در دارورسانی، *نشریه مهندسی شیمی ایران*، ۲۵ (۱۴۴)، ۹۶-۱۱۲.

۱. مقدمه

در سال‌های اخیر پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌دلیل ساختار بی‌همتا، عملکرد مناسب و آلودگی بسیار کم، به یکی‌از جریان‌های تحقیقاتی درزمینهٔ مواد زیستی تبدیل‌شده‌است[۱]. اولین‌نمونهٔ پلی‌بتائین در سال ۱۹۵۷ گزارش‌شد، ولی توسعهٔ اساسی پلیمرهای یون‌دوقطبی در طول دهه‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۰ میلادی انجام‌گرفته‌است. پلیمرهای یون‌دوقطبی دسته‌ای از پلیمرها است که هر دو گروه کاتیونی و آنیونی را در ساختار خود دارد که درحالت کلی، یک بار خنثای خالص ایجادمی‌کند. اصطلاح «یون‌دوقطبی» به وجود بارهای مثبت و منفی در یک مولکول اشاره‌دارد و باتوجه‌به این واقعیت، به آن‌ها نمک داخلی[1] نیز گفته‌می‌شود[۲,۳]. این پلیمرها به‌طور معمول دارای واحد تکرار شونده‌ای هستند که از یک بخش کاتیونی و یک بخش آنیونی تشکیل‌شده‌است که با یک گروه فاصله‌دهنده به‌هم متصل‌شده‌اند. پلیمرهای یون‌دوقطبی شامل دسته‌های متعدد، مانند: ترکیبات بتائینی (شامل گروه‌های کاتیونی و آنیونی در یک واحد تکرارشونده)، پلیمرهای مشتق‌شده‌از اسیدهای آمینه و پلیمرهای متشکل‌از بارهای مخلوط[2] (مانند دی‌متیل‌آمینواکسید[3]) هستند. ترکیبات بتائینی دستهٔ اصلی پلیمرهای یون‌دوقطبی هستند که عمدتاً از زیرمجموعه‌های پلی(کربوکسی‌بتائین)، پلی (سولفوبتائین)، پلی (فسفوبتائین) تشکیل‌می‌شوند[۴,۵].

پلیمرهای یون‌دوقطبی پایداری و خواص رهاسازی کنترل‌شدهٔ عالی دارند و مطالعات گسترده‌ای برای به‌کارگیری این پلیمرها درحوزهٔ دارورسانی، تصویربرداری پزشکی و زیست‌پزشکی انجام‌شده‌است[۱]. توزیع بار متعادل، ممانعت فضایی و دافعهٔ الکترواستاتیکی ایجادمی‌کند و از تجمع و تخریب دارو جلوگیری‌می‌کند. این ویژگی باعث افزایش پایداری حامل دارویی می‌شود و از دارو محافظت‌می‌کند[۶]. هم‌چنین، می‌توان با اصلاح پلیمرها یا افزودن مواد حساس به محرک‌ها، رهایش دارو را بهتر کنترل‌کرد. درنتیجه، این پلیمرها به تغییراتی مانند pH، دما یا مقدار آنزیم‌ها واکنش نشان‌می‌دهند[۷]. یکی‌از برتری‌های قابل توجه پلیمرهای یون‌دوقطبی در دارورسانی، توانایی آن‌ها در طولانی‌کردن زمان گردش حامل دارو در جریان خون است[۸,۹]. این پلیمرها مقاومت قابل توجهی دربرابر جذب پروتئین و چسبندگی سلولی دارند که احتمال پاک‌سازی به‌وسیلهٔ سامانهٔ ایمنی را کاهش‌می‌دهد[۱۰,۱۱]. پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌دلیل تنوع در گروه‌های باردار و شیمیایی، ساختارهای بسیار متنوعی دارند، اما نبود دانش کافی دربارهٔ این مواد، انتخاب گزینهٔ مناسب را از بین این مجموعهٔ گسترده برای کاربردهای خاص، دشوار می‌کند[۱۲].

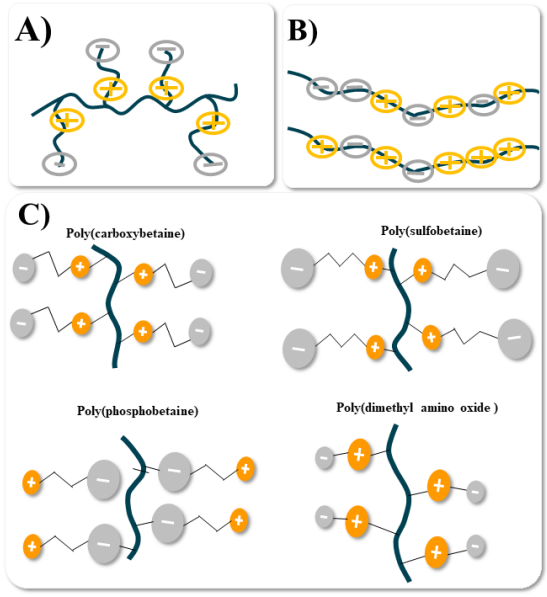
در این مقاله، پلیمرهای یون‌دوقطبی و خواص ویژهٔ آن‌ها معرفی شده و درادامه، دو سؤال اساسی پاسخ‌داده‌می‌شود. ابتدا، ویژگی‌های اصلی پلیمرهای یون‌دوقطبی چه اهمیتی در زیست‌پزشکی دارند؟ به‌عبارتی، چه برتری‌هایی نسبت‌به مواد متعارف در دارورسانی دارند که برای تحقیق و توسعهٔ کاربرد آن‌ها ترغیب ایجادشود؟ دوم، تفاوت‌های بین مواد مختلف یون‌دوقطبی چیست؟ پاسخ به این دو سؤال نه‌تنها پدیده‌ها و خواص منحصربه‌فرد آن‌ها را در زیست‌پزشکی توضیح‌می‌دهد، بلکه به طراحی مواد جدید یون‌دوقطبی با خواص دلخواه کمک‌می‌کند[۱۲].

۲. ساختار پلیمرهای یون‌دوقطبی

ترکیبات بتائینی دارای هر دو گروه کاتیونی و آنیونی در یک واحد تکرارشونده (شکل (۱)-a) است که بخش کاتیونی، مانند آمونیوم چهارتایی و نیمه‌آنیونی کربوکسیلات، سولفونات، یا فسفونات است. درنتیجه باتوجه‌به نیمه‌های آنیونی، آن‌ها را به دسته‌های کربوکسی بتائین، سولفوبتائین و یا فسفوبتائین تقسیم‌می‌کنند[۱۳]. باتوجه‌به حضور هم‌زمان بارهای مثبت و منفی در هر واحد تکرارشونده، بار کلی آن‌ها در pH زیستی خنثی است. این ویژگی منجربه آب‌دوستی بالا و تشکیل لایهٔ آب محکم در سطح پلیمر می‌شود، که به‌نوبهٔ خود باعث مقاومت عالی دربرابر جذب غیراختصاصی پروتئین‌ها و باکتری‌ها می‌شود[۱۴]. از طرفی، پلی‌آمفولیت‌ها[4] پلیمرهایی هستند که هم‌زمان گروه‌های کاتیونی و هم آنیونی را در ساختار خود دارند (شکل (۱)-b)، اما برخلاف ترکیبات بتائینی، تعادل بار دائمی در آن‌ها لزوماً وجودندارد. توزیع بارهای مثبت و منفی در پلی‌آمفولیت‌ها درطول زنجیرهٔ پلیمری متغیر است و باعث تشکیل مناطقی با بار مثبت یا منفی می‌شود. درنتیجه، رفتار آن‌ها به‌شدت تحت تأثیر pH و قدرت یونی محیط قرارمی‌گیرد[۱۵]. این حساسیت به محرک‌های محیطی، پلی‌آمفولیت‌ها را به مواد هوشمند

1. Inner Salt
2. Mixed-Charge Polymers
3. Dimethyl Amino Oxide (DMAO)
4. Polyampholyte

مناسبی برای کاربردهایی مانند رهایش کنترل‌شدهٔ دارو تبدیل‌می‌کند. بااین‌حال، به‌دلیل تغییرات بار سطحی، ممکن است در برخی شرایط جذب پروتئین را تجربه‌کند. به‌عبارتی، پلی‌آمفولیت‌ها بسته‌به شرایط محیطی ممکن‌است که پروتئین‌ها را جذب و یا دفع‌کنند[۱۶]. بنابراین، اگر پایداری در محیط‌های مختلف و مقاومت طولانی‌مدت دربرابر جذب زیستی مد نظر باشد، پلیمرهای یون‌دوقطبی گزینهٔ بهتری هستند. این پلیمرها دارای زیست‌سازگاری، پایداری و کنترل بار سطحی بهتری هستند[۱۷].



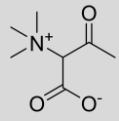
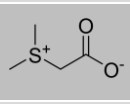
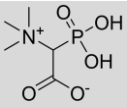
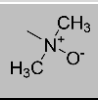
شکل ۱. (a) پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌ویژه پلی‌بتائین، (b) پلی‌آمفولیت، (c) آرایش ساختاری پلیمرهای یون‌دوقطبی

Figure 1. (a) Zwitterionic polymers, particularly polybetaines, (b) Polyampholytes, (c) Structural arrangement of zwitterionic polymers.

پلیمرهای یون‌دوقطبی موجود در طبیعت، اغلب به‌عنوان بخش‌های اصلی تهیهٔ گونه‌های مصنوعی به‌کارمی‌آیند که در جدول (۱) نشان‌داده‌شده‌است. سه بخش ساختمانی یون دوقطبی که معمولاً مورد استفاده قرارمی‌گیرد، هر کدام شامل یک آنیون متفاوت هستند. این ساختارهای یون‌دوقطبی را می‌توان با اتصال به زنجیرهٔ هیدروکربنی و سپس، پلیمریزاسیون (بَسپارش) به پلیمرهای یون‌دوقطبی تبدیل‌کرد. ترکیبات کربوکسی‌بتائین، سولفوبتائین، دی‌متیل‌آمینو اکسید، و دی‌متیل‌سولفوپروپیونات[1] گروه آنیونی را دورتر از زنجیرهٔ هیدروکربنی حمل‌می‌کنند، درحالی‌که در ساختار فسفوبتائین گروه آنیونی در نزدیکی زنجیرهٔ اصلی پلیمری قراردارد (شکل (۱)-c). کربوکسی‌بتائین حاوی یک آنیون کربوکسیلات و معمولاً دو اتم کربن بین بارها است، درحالی‌که پلی (سولفوبتائین) حاوی یون سولفیت بزرگ‌تر و یک پیوند سه‌کربنی طولانی‌تر است. پلی (فسفوریل‌کولین[2]) شامل یک یون فسفات است که به‌وسیلهٔ دو کربن از کاتیون آن جداشده‌است، درحالی‌که پلیمر دی‌متیل‌آمینو اکسید اتم کربنی بین آنیون و کاتیون ندارد. هم‌چنین، ازآنجایی‌که بارهای سطحی مثبت برهم‌کنش‌های مطلوبی را با غشاهای سلولی آنیونی نشان‌می‌دهند، فسفوریل‌کولین ساختار متداول یون‌دوقطبی برای افزایش جذب سلولی است[۱۸].

جدول ۱. ساختار شیمیایی پلیمرهای یون‌دوقطبی

Table 1. Chemical structure of zwitterionic polymers.

Structure	Molecular structure
Carboxybetaine	
Sulfobetaine	
Phosphobetaine	
DMAO	

۳. خواص پلیمرهای یون‌دوقطبی

پلیمرهای یون‌دوقطبی درپاسخ‌به عوامل مختلف، نظیر pH، تغییر دما، تغییر مقاومت یونی و حضور نمک با تغییر آرایش خود و درنتیجه، خواص شیمیایی خود به این محرک‌ها پاسخ‌می‌دهند. هم‌چنین، خواص دیگری مانند ضدرسوبی یا رسانایی الکتریکی دارند که آن‌ها را برای استفاده در کاربردهای متعدد جذاب‌می‌کند. در این بخش، خواص مهم این پلیمرها بررسی‌می‌شود.

۳-۱ حساسیت به pH

مواد حساس به pH کاربردهای گسترده‌ای در دارورسانی دارند[۱۹]. در این میان، پلیمرهای یون‌دوقطبی معمولاً به pH حساس هستند،

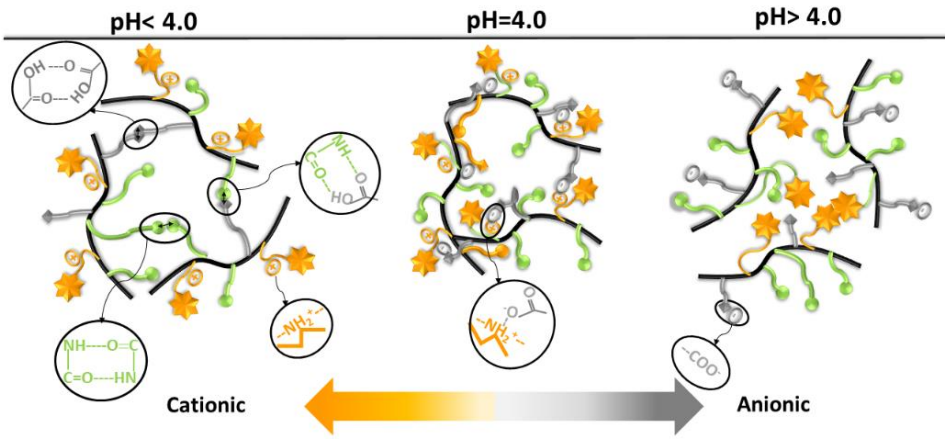
1. Dimethylsulfonio Propionate (DMSP)

2. Phosphorylcholine

زیرا pH محیط به‌راحتی با جابه‌جایی بارهای مثبت و منفی روی زنجیره‌های پلیمری، برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی را بین پلیمرهای یون‌دوقطبی و سایر مواد متأثرمی‌سازد. به‌طور معمول، عاملی که باعث یونش[1] می‌شود pH است. وابستگی یونش به pH را برای پلیمرهای یون‌دوقطبی می‌توان با یافتن نقطهٔ بی‌بار[2] مشاهده‌کرد، که در آن pH پلیمر ازنظر الکتریکی خنثی است. هنگامی‌که pH بالاتر از نقطهٔ بی‌بار است، پلیمر به‌تدریج به یک پلی‌الکترولیت آنیونی تبدیل‌می‌شود. هنگامی‌که pH کمتر از نقطهٔ بی‌بار است، پلیمر خواص یک پلی‌الکترولیت کاتیونی را دارد. در انحراف از نقطهٔ بی‌بار، با افزایش درجهٔ انحراف، به‌تدریج گروه‌های روی زنجیرهٔ پلیمری به‌داشتن بار یکسان متمایل‌شده، درنتیجه دافعهٔ الکترواستاتیکی ایجادمی‌شود (شکل (۲))[۲۰]. با کاهش یا افزایش pH، محلول‌های آبی از خنثی به اسیدی یا بازی تبدیل‌می‌شوند؛ بنابراین، بارهای مثبت یا منفی بیشتری ممکن است در دافعهٔ الکترواستاتیکی در زنجیرهٔ پلیمری درگیرشود و جاذبهٔ الکترواستاتیکی بین گروه‌های باردار را تضعیف‌کند و درنتیجه، محلول از کدر به شفاف تغییرکند. pH محیط بر نسبت تورم ژل‌های پلیمری یون‌دوقطبی نیز مؤثر است[۲۱]. نسبت تورم ژل پلیمری یون‌دوقطبی در نقطهٔ بی‌بار به حداقل می‌رسد، زیرا برهم‌کنش الکترواستاتیک قوی بین گروه‌های آنیونی و کاتیونی روی زنجیره وجوددارد. درنتیجهٔ این برهم‌کنش‌ها، زنجیره‌های پلیمری به‌هم جذب‌می‌شوند و درهم می‌پیچند. با تغییر گروه‌های بی‌بار روی زنجیرهٔ پلیمری به‌دلیل انحراف‌از نقطهٔ بی‌بار جاذبه الکترواستاتیکی بین بارها تضعیف‌می‌شود و دافعهٔ الکترواستاتیک بین بارها افزایش‌می‌یابد و به‌تدریج غالب‌می‌شود، درنتیجه، میزان تورم افزایش‌می‌یابد.

۳-۲ حساسیت به نمک

یکی‌از ویژگی‌های پلیمرهای یون‌دوقطبی حساسیت ویژهٔ آن‌ها به نمک است که به آن اثر ضدپلی‌الکترولیت نیز می‌گویند. هنگامی‌که یک پلیمر یون‌دوقطبی در محیط بدون نمک قراردارد، برهم‌کنش‌های دوقطبی- دوقطبی و برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی بین زنجیره‌های پلیمری وجوددارد که ساختار فشرده‌ای به‌وجودمی‌آورند. با افزودن نمک، این برهم‌کنش‌ها، تضعیف و زنجیره‌ها بازمی‌شوند؛ زیرا افزودن نمک به محلول‌های آبی پلیمرهای یون‌دوقطبی باعث کاهش فاصله‌ای می‌شود که یون‌ها می‌توانند یکدیگر را حس‌کنند. این تغییر ساختار باعث افزایش حلالیت و گران‌روی پلیمر می‌شود[۱۷]. علاوه‌براین، یون‌های نمک با گروه‌های باردار پلیمر برهم‌کنش دارند و باعث ایجاد بار خالص روی زنجیره‌ها می‌شوند. این بار خالص باعث دافعهٔ بین زنجیره‌ها شده، ساختار پلیمر بازتر می‌شود[۷].



شکل ۲. نمایش طرحواره از بار پلیمرهای یون‌دوقطبی در pH های مختلف.

Figure 2. Schematic representation of the charge on zwitterionic polymers at different pH levels.

1. Ionization
2. Isoelectric Point

برهم‌کنش بین زنجیره‌های پلیمری یون‌دوقطبی به‌شدت به غلظت نمک و گونه‌های یونی وابسته‌است. با افزایش غلظت نمک درنتیجهٔ افزودن پیوستهٔ نمک در مرحلهٔ اولیه، قدرت یونی محلول به‌تدریج افزایش‌می‌یابد و برهم‌کنش الکترواستاتیکی و برهم‌کنش‌های دوقطبی- دوقطبی بین زنجیره‌های پلیمری یون‌دوقطبی ضعیف می‌شود. به‌طور هم‌زمان، زنجیره‌های پلیمری به یک ساختار شبکه‌ای تبدیل‌می‌شود[۲۲]. در محلول‌های شور مانند محیط‌های زنده، گروه‌های باردار روی پلیمرها می‌توانند یون‌های مخالف را از محلول، جذب و نیروی الکترواستاتیک داخلی پوشش‌های یون‌دوقطبی را خنثی‌کنند، که این موضوع باعث تغییر ساختار آن‌ها از حالت منقبض به حالت کشیده می‌شود[۲۳]. قدرت یونی با برهم‌کنش بین زنجیره‌های پلیمری یون‌دوقطبی رابطهٔ معکوس دارد[۲۴].

۳-۳ حساسیت به دما

حلالیت یک پلیمر در یک حلال خاص معمولاً وابسته‌به دما است، به‌طوری‌که برخی‌از پلیمرها دارای بیشترین دمای حلالیت بحرانی[۱]، برخی از پلیمرها دارای کمترین دمای حلالیت بحرانی[۲] و برخی پلیمرها دارای هر دو هستند. بیشترین دمای حلالیت بحرانی یک محلول، دمایی است که در بالای آن اجزای تشکیل‌دهنده کاملاً محلول هستند، درحالی‌که کمترین دمای حلالیت بحرانی حد بالایی برای حلالیت کامل است[۲۵]. پلیمرهای یون‌دوقطبی معمولاً خواص بیشترین دمای حلالیت بحرانی دارند که برای آزادسازی دارو فقط در مناطقی که دما از بیشترین دمای حلالیت بحرانی است، استفاده‌می‌شود. بیشترین دمای حلالیت بحرانی معمولاً با تغییر وزن مولکولی پلیمر تغییرمی‌کند که کنترل آن برای تنظیم بارگذاری و رهایش دارو ضروری است. برای پلیمرهای یون‌دوقطبی، افزودن یک گروه جانبی آب‌گریز به زنجیرهٔ پلیمری باعث افزایش بیشترین دمای حلالیت بحرانی می‌شود، درحالی‌که افزودن الکترولیت‌ها باعث کاهش بیشترین دمای حلالیت بحرانی می‌شود[۲۶]. بنابراین، دما نیز می‌تواند برای تحریک پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌دلیل گذار فاز پلیمری بالاتر از دمای بحرانی بالای محلول استفاده‌شود[۲۷]. سازوکار پاسخ به گرما بدین‌شکل‌است که در دماهای پایین‌تر از دمای بحرانی بالای محلول، زنجیره‌های پلیمری در آب نامحلول است و به‌دلیل جاذبهٔ الکترواستاتیک بین گروه‌های باردار مثبت و منفی، به‌صورت فشرده درکنار هم قرارمی‌گیرند، اما با افزایش دما به بالاتر از دمای بحرانی محلول، این جاذبه‌های الکترواستاتیک ازبین‌می‌رود و زنجیره‌های پلیمری در آب حل‌می‌شوند و گسترش‌می‌یابند که موجب افزایش اندازهٔ زنجیره‌های پلیمری می‌شود. باید خاطرنشان‌کرد که این فرایند کاملاً برگشت‌پذیر است[۲۸].

پلی (سولفوبتائین متاکریلات) یک پلیمر یون‌دوقطبی است که نسبت‌به دما حساس است و دارای دمای بحرانی بالای محلول است. این ویژگی باعث‌می‌شود که اندازهٔ متوسط نانوذرات آن با تغییر دما متغیر باشد. ازآنجایی‌که این نانوذرات در آب متورم می‌شوند، اندازه‌گیری دقیق تغییرات اندازهٔ آن‌ها در دماهای مختلف دشوار است. به‌همین‌دلیل، تغییرات اندازهٔ این نانوذرات در حلال هگزان (غلظت ~۰/۱٪ وزنی) و در دماهای متفاوت با روش پراکندگی نور دینامیکی[۳] سنجیده‌شد تا رفتار حرارتی آن‌ها ارزیابی‌شود. نتایج نشان‌داد که با افزایش دما از ۲۰°C به ۵۰°C، اندازهٔ متوسط نانوذرات از ۱۷۸ نانومتر به ۱۴۲ نانومتر کاهش‌می‌یابد و بیشترین تغییر در ۳۵°C تا ۴۰°C رخ‌می‌دهد. این نشان‌می‌دهد که دمای بحرانی بالای محلول این نانوذرات حدود ۳۵°C است. هم‌چنین، نتایج حاکی‌از این است که زنجیره‌های پلیمری در پوسته در ۲۵°C محکم به‌هم متصل هستند و تمایل به گسترش در حلال هگزان را دارند و منجربه تورم نانوذرات یون‌دوقطبی می‌شوند؛ وقتی دما به ۴۰°C افزایش‌می‌یابد- که بالاتر از دمای بحرانی بالای محلول است- برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک بین زنجیره‌های پلیمری ضعیف می‌شود و زنجیره‌های پلیمری به گسترش درداخل محلول فسفات متمایل می‌شوند که منجربه جمع‌شدن نانوذرات می‌شود. درنتیجه، وقتی دما از ۲۵°C به ۴۰°C افزایش‌یافت اندازهٔ متوسط نانوذرات از ۱۷۸ نانومتر به ۱۴۲ نانومتر کاهش‌یافت[۲۹].

۴-۳ خواص ضدرسوبی

خواص ضدرسوبی پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌دلیل آب‌دوستی فوق‌العادهٔ[۴] ساختار آن‌ها است. این گروه‌ها یک گشتاور دوقطبی قوی ایجادمی‌کنند که به پلیمر اجازه‌می‌دهد با برهم‌کنش‌های

1. Upper Critical Solution Temperature (UCST)
2. Lower Critical Solution Temperature (LCST)
3. Dynamic Light Scattering (DLS)
4. Superhydrophilicity

الکترواستاتیک و پیوندهای هیدروژنی، به‌شدت با مولکول‌های آب ارتباط‌برقرارکند. درنتیجه، پلیمرهای یون‌دوقطبی می‌توانند یک لایهٔ آبی متراکم و پایدار روی سطوح خود تشکیل‌دهند که منجربه ترشوندگی استثنایی با زوایای تماس آب اغلب نزدیک به صفردرجه می‌شود. این ساختارها با برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک، یک لایهٔ آبی قوی ایجادمی‌کند که به‌عنوان یک سد فیزیکی و انرژی‌زا عمل‌می‌کند و پروتئین‌ها، سلول‌ها، باکتری‌ها و سایر عوامل رسوب‌زا را دفع‌می‌کند[۳۰,۳۱]. ماهیت آب‌دوستی پلیمرهای یون‌دوقطبی، همراه‌با توانایی آن‌ها در اتصال محکم به مولکول‌های آب، از چسبیدن مولکول‌های زیستی و ریزاندامگان[1] جلوگیری‌می‌کند. این امر به‌دلیل انرژی بالای مورد نیاز برای جابه‌جایی لایهٔ آب متصل‌به‌سطح است که باعث‌می‌شود، چسبیدن عوامل رسوب‌زا ازنظر ترمودینامیکی نامطلوب باشد. مطالعات نشان‌داده‌اند که پلیمرهای یون‌دوقطبی مانند پلی (سولفوبتائین متاکریلات) و پلی (کربوکسی‌بتائین متاکریلات) مقاومت بالاتری دربرابر جذب پروتئین و چسبندگی باکتری‌ها درمقایسه‌با مواد سنتی مبتنی‌بر پلی (اتیلن‌گلیکول)[2] دارند. به‌عنوان مثال، پوشش‌های پلیمری یون‌دوقطبی به‌طور مؤثری جذب پروتئین و چسبندگی باکتری‌ها را بیش‌از ۹۰٪ درمقایسه‌با سطوح بدون پوشش کاهش‌می‌دهند[۳۲]. پایداری و دوام بلندمدت پلیمرهای یون‌دوقطبی در محیط‌های زیستی و حتی دریایی، آن‌ها را به گزینهٔ مناسبی برای پوشش‌های مقاوم دربرابر رسوب‌زیستی درطولانی‌مدت تبدیل‌کرده‌است[۳۳]. این ویژگی‌ها به توانایی پلیمرهای یون‌دوقطبی در تشکیل یک لایهٔ آب دوستی پایدار، ماهیت غیرسمی و مقاومت آن‌ها دربرابر تخریب نسبت‌داده‌می‌شود و آن‌ها را به جایگزینی امیدوارکننده برای مواد ضدرسوب متعارف تبدیل‌کرده‌است.

۴. قابلیت‌های پلیمرهای یون‌دوقطبی در دارورسانی

پلیمرهای یون‌دوقطبی که پیش‌تر ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها را بررسی کردیم، دسته‌ای مناسب از مواد برای دارورسانی هستند. درادامه برتری‌ها و اثرات ویژهٔ استفاده‌از این پلیمرها به‌عنوان حامل‌های دارو و نتایج محققان مختلف بررسی‌می‌شود.

۴-۱ کاهش پوشش‌دهی ایمنی، مهار جذب سلولی و افزایش زمان گردش در خون

با ورود نانوذره به محیط زیستی پروتئین‌ها به‌سرعت جذب آن شده، یک لایهٔ پروتئینی اطراف آن تشکیل‌می‌شود. این لایهٔ پروتئینی ترکیب سطحی نانوذره را عوض‌می‌کند و هویت زیستی جدیدی به آن می‌دهد که این هویت جدید پاسخ بدن را تعیین‌می‌کند. تأثیر عمدهٔ لایهٔ پروتئینی بر نانوذرات، حذف ناخواسته و سریع آن‌ها ازراه سامانهٔ بیگانه‌خوار[3] به‌وسیلهٔ سامانهٔ فاگوسیت تک‌هسته‌ای[4] است که به سامانهٔ تورینهٔ درون‌پوشه‌ای[5] نیز معروف است. طی چندین فرایند متوالی، کیسهٔ بلع[6] تشکیل شده، نانوذرات را می‌بلعد و درون خود جذب‌می‌کند. درنتیجه، منجربه کاهش قابل توجه زمان ماند در گردش خون، کاهش شدید دسترسی‌زیستی و توزیع ناخواستهٔ نانوذرات می‌شود. علاوه‌بر این، پوشش پروتئینی ممکن‌است مولکول‌های هدف‌گذاری نانوذرات را بپوشاند و توانایی هدف‌گذاری آن‌ها را به‌شدت مختل‌کند. هم‌چنین، ممکن‌است باعث ناپایداری نانوذرات شود و به تجمع یا آسیب ساختاری آن‌ها منجرشود. نانوذرات معمولاً با پلیمرهای آب‌دوست مانند پلی (اتیلن‌گلیکول) و پلیمرهای یون‌دوقطبی پوشش‌داده‌می‌شوند تا از جذب غیرضروری پروتئین‌ها جلوگیری‌کنند و پایداری آن‌ها را افزایش دهند[۳۴,۳۵]. در چنین حامل‌هایی، مشاهده‌شد که پلیمرهای یون‌دوقطبی درمقایسه‌با پلی (اتیلن‌گلیکول) می‌توانند بسیاری‌از مشکلات حوزهٔ دارورسانی را مانند مقاومت بالا دربرابر جذب غیراختصاصی پروتئین‌ها در محیط‌های پیچیده، برطرف‌کنند[۳۶].

مواد یون‌دوقطبی با خواص غیرچسبندگی، پایداری بیشتری را به نانوحامل‌ها دربرابر پروتئین‌های خون می‌بخشند. این پلیمرها، می‌توانند نانوحامل‌های دارویی را مثل مایسل‌ها و لیپوزوم‌ها[7] در پلاسما و سرم[8] پایدارکنند[۳۷]. کائو و همکارانش[۳۸] پایداری نانوذرات پلیمرهای ترکیبی پلی (لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید)-پلی (کربوکسی‌بتائین) را بررسی‌کردند. این نانوذرات در سرم ۱۰۰٪ به‌مدت بیش‌از ۵ روز تغییر اندازهٔ قابل‌توجهی نشان‌ندادند. درمقابل، نانوذرات پلی (لاکتیک- کو- گلایکولیک اسید) بدون بخش

1. Microorganism
2. Poly(*E*thylene *G*lycohol)
3. Phagocytosis
4. Mononuclear Phagocyte System
5. Reticuloendothelial
6. Phagosome
7. Liposome
8. Serum

یون‌دوقطبی بلافاصله پس‌از غوطه‌وری در سرم دچار تجمع شدید شدند. لو و همکارانش[۳۹] با اتصال پلی (کربوکسی‌بتائین) به لیپید (DSPE)[1]، پلیمری با قطبیتی شدید تولیدکردند که با بارگذاری داروی ضدسرطانی دوستکسل[2] پایداری بسیار خوبی را در سرم گاوی[3] به‌مدت بیش‌از ۷۲ ساعت نشان‌داد. اثرات مشابهی نیز برای مایسل‌های یون‌دوقطبی و نانوذرات آلی و غیرآلی اصلاح‌شده‌با پلیمرهای یون‌دوقطبی گزارش‌شده‌است[۴۰,۴۱]. بهبود پایداری در خون و مهار جذب سلولی منجربه خواص برتر حامل‌های دارویی یون‌دوقطبی در بدن می‌شود[۳۹,۴۲]. حامل‌های لیپیدی اصلاح‌شده‌با پلی (کربوکسی‌بتائین) نسبت‌به حامل‌های لیپیدی اصلاح‌شده‌با پلی (اتیلن‌گلیکول) دارای گردش خون طولانی‌مدت با نیمه‌عمر مشابه یا بیشتر هستند[۴۳]. مایسل‌های لیپیدی-پلی(کربوکسی بتائین) حامل دوستکسل مدت زمان گردش خون طولانی‌تری نسبت‌به نمونه‌های دیگر، ازجمله لیپیدی- پلی (اتیلن‌گلیکول) حاوی دوستکسل، پلی‌سوربات ۸۰ -تاکسوتر[4] حاوی دوستکسل نشان‌دادند[۳۹]. ژانگ و همکارانش[۴۴] رفتار گردش درون‌بدنی نانوژل‌های پلی (کربوکسی بتائین) با پیوندهای عرضی[5] را مطالعه‌کردند. نتایج نشان‌داد که در اندازه‌ای در حدود ۱۲۰ نانومتر، نانوژل‌های نرم‌تر با تراکم پیوندهای عرضی پایین‌تر معمولاً نیمه‌عمر گردش طولانی‌تری دارند. درحالی‌که نانوژل‌های با تراکم پیوندهای عرضی کمتر از ۲٪، نیمه‌عمری درحدود ۲۰ ساعت ازخود نشان‌دادند. نانوژل‌های نرم‌تر هم‌چنین تجمع کمتری در طحال داشتند.

۴-۲ بهبود پایداری و غلظت بحرانی مایسل

علاوه‌بر ناپایداری ناشی‌از پوشش پروتئینی، پایداری نانوذرات پلیمری دربرابر تجمع و تجزیه نیز یکی‌از عوامل کلیدی برای موفقیت در تحویل دارو است. نانوذرات باید درطول فرایند تولید و نگهداری پایدار باقی‌بمانند. بخش‌های پلیمر یون‌دوقطبی به‌دلیل قطبیت بالای خود، تضاد زیادی با بخش‌های آب‌گریز در یک کوپلیمر ایجادمی‌کنند که پایداری آن‌ها را افزایش‌می‌دهد[۳۸,۴۳,۴۵]. نانوذرات ترکیبی پلی (لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید)-پلی(کربوکسی‌بتائین) برای حداقل ۵ روز به‌طور کلوئیدی پایدار بودند و حتی‌پس از جداسازی با نیروی گریز از مرکز با سرعت بالا و معلق‌سازی مکرر[6]، اندازه و توزیع خود را حفظ‌کردند[۳۸]. نانوذرات پلی (لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید)-پلی(کربوکسی‌بتائین) می‌توانند بدون نیازبه افزودنی‌ها برای ذخیره‌سازی طولانی‌مدت منجمد و خشک‌شوند. اندازهٔ ذرات و شاخص پراکندگی اندازهٔ[7] نانوذرات پلی (لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید)- پلی (کربوکسی‌بتائین) خشک‌شده را می‌توان با معلق‌سازی مجدد به‌راحتی به‌طور کامل بازیابی‌کرد که به‌طور قابل توجهی تولید و نگهداری آن‌ها را تسهیل‌می‌کند. چائو و همکارانش[۴۳] نشان‌دادند که حباب‌های لیپیدی اصلاح‌شده‌با پلی (کربوکسی بتائین) بدون نیاز به افزودنی‌ها، پایداری بسیار خوبی دارند.

زمانی‌که غلظت محلول از غلظت بحرانی مایسل‌ها کمتر شود، به پلیمرهای آب‌دوست- آب‌گریز[8] آزاد تجزیه‌می‌شوند. زمانی‌که به جریان خون تزریق‌می‌شوند، غلظت آن‌ها ممکن است به‌سرعت به زیر غلظت بحرانی کاهش‌یابد و منجربه تجزیهٔ نانوحامل‌ها شود و داروهای بارگذاری‌شده پیش‌از رسیدن به هدف آزاد شوند، که به‌طور چشم‌گیری از اثربخشی آن‌ها می‌کاهد. برای مقابله‌با این مشکل، لو و همکارانش[۴۶] مایسل‌هایی با تضاد قطبیت شدید برپایهٔ پلی (کربوکسی بتائین)- لیپید(DSPE) تهیه‌کردند که دارای غلظت بحرانی بسیار پایینی کمتر از حد تشخیص ($۲/۷\times۱۰^{-۳}$ میلی‌مول) بود، که حداقل ۳ مرتبه کمتر از مقادیر غلظت بحرانی مایسل‌های معمولی است (معمولاً بیشتر از $۱۰^{-۶}$ میلی‌مول). نتایج نشان‌داد که این مایسل‌ها قادربه حفظ ظرفیت خود برای نگهداری بارهای دارویی در شرایط رقیق‌شدهٔ شدید هستند. هنگام استفاده در بدن، پایداری بالای آن‌ها به‌دلیل حضور پلیمرهای یون‌دوقطبی در ترکیب آن‌ها می‌تواند اثرات درمانی را به‌طور قابل توجهی افزایش‌دهد.

۴-۳ نفوذ بهتر در مخاط و بافت پوششی

مخاط[9] و بافت پوششی[10] دو لایهٔ محافظ برای جلوگیری‌از ورود مواد خارجی به بدن هستند. این دو لایه هم‌چنین، موانع اصلی برای تحویل هدفمند دارو ازراه خوراکی و استنشاقی محسوب‌می‌شوند که

1. 1,2-Distearoyl-Sn-Glycero-3-Phosphoethanolamine (DSPE)
2. Docetaxel
3. Fetal Bovine Serum
4. Polysorbate80-Taxotere
5. Cross-Linking Densities
6. Resuspension
7. Polydispersity Index (PDI)
8. Amphiphilic
9. Mucus
10. Epithelial

منجربه زیست‌فراهمی[1] (بخشی‌از دارو که پس‌از مصرف، به‌صورت فعال وارد سامانهٔ گردش خون می‌شود و برای ایجاد اثر درمانی دردسترس بدن قرارمی‌گیرد) پایین و عملکرد درمانی ضعیف‌می‌شوند. بنابراین، توانایی نفوذ به این دو لایه برای طراحی حامل‌های دارویی بسیار اهمیت دارد. مخاط، یک لایهٔ چسبناک و کشسان است که از موسین‌های به‌شدت متصل (پروتئین‌های اصلی در مخاط) تشکیل شده که می‌تواند به‌طور مؤثری ذرات خارجی را به‌دام‌اندازد و به‌سرعت آن‌ها را پاک‌سازی‌کند[۴۷]. در طبیعت، ویروس کپسید[2] می‌تواند بدون مانع ازراه مخاط نفوذکند و به‌راحتی بافت پوششی مخاطی را آلوده‌کند. بررسی‌ها نشان‌داده‌اند که این ویروس دارای سطحی با بار مخالف، اما خنثی و بدون هیچ ناحیهٔ آب‌گریز است که ویژگی‌های معمول یون‌دوقطبی را نشان‌می‌دهد[۴۸]. با الهام از طبیعت، از مواد یون‌دوقطبی برای افزایش نفوذ حامل‌های دارویی در مخاط استفاده‌می‌شود که از خاصیت عدم چسبندگی و مقاومت بالای آن‌ها دربرابر چسبندگی مخاط بهره‌می‌برند[۴۹,۵۰]. در یک مطالعهٔ علمی، نمونه‌ای از نانوحامل‌های پلی (کربوکسی بتائین) را برای رساندن دارو به‌صورت خوراکی ازراه مخاط معدهٔ خوک بازسازی‌شده، بررسی و مسیر انتشار آن را ردیابی‌کردند. نتایج نشان‌داد که این نانوحامل‌ها بسیار سریع‌تر از نانوژل‌های ساخته‌شده از پلی (اتیلن‌گلیکول)، پلیمرهای کاتیونی و پلیمرهای آنیونی پخش‌می‌شود. میانگین هندسی جابه‌جایی[3] ناموحامل‌های یون‌دوقطبی به‌ترتیب حدود ۶/۷ برابر پلی (اتیلن‌گلیکول)، ۱۰۰ برابر پلیمرهای آنیونی و بیش‌از ۱۰۰ برابر پلیمرهای کاتیونی بود. مایسل‌های پلی (کربوکسی بتائین)-لیپید(DSPE) نفوذ بهتری در مخاط نشان‌دادند که تقریباً ۱۲ برابر سریع‌تر از مایسل‌های پلی‌سوربات۸۰ در مخاط پخش‌شدند[۴۹]. فوجی و همکارانش[۵۱] نشان‌دادند که نانوذرات برپایهٔ پلی (فسفوبتائین متاکریلات)، پلی (سولفوبتائین متاکریلات)، پلی (کربوکسی‌بتائین متاکریلات) درمقایسه‌با نانوذرات برپایهٔ پلی (اتیلن‌گلیکول) عمیقاً به‌داخل سلول‌های سرطانی نفوذمی‌کنند. نکتهٔ جالب توجه این بود که حتی افزودن فقط ۱۰٪ مولی از این پلیمرهای یون‌دوقطبی بتائینی به ترکیب نانوذرات پلی (اتیلن‌گلیکول) به‌شدت نفوذ آن‌ها را افزایش‌می‌دهد.

بافت پوششی مانع بزرگ دیگری است که برای افزایش نفوذ در آن، بازکردن اتصالات محکم پوشش داخلی رگ‌های روده با تقویت‌کننده‌های جذب، مانند مایعات یونی و مواد سطحی فعال پیشنهادشده‌است[۵۲]. بااین‌حال، آسیب به این اتصالات محکم می‌تواند منجربه رشته‌ای از عوارض جانبی، مانند: عفونت باکتریایی، بیماری‌های خودایمنی و یا التهابی روده شود. بنابراین، راه‌بردی که امکان نفوذ بدون بازکردن اتصالات محکم را فراهم‌کند، ترجیح‌داده‌می‌شود[۵۳]. در این راستا، هان و همکارانش[۴۹] نشان‌دادند که مایسل‌های پلی(کربوکسی بتائین)- لیپید (DSPE) قادربه عبور از بافت پوششی روده، بدون نیازبه بازکردن اتصالات محکم هستند. این فرایند به‌وسیلهٔ پروتئین انتقال‌دهنده‌ای به‌نام PAT1[4] انجام‌می‌شود که در لایهٔ سلولی روده وجوددارد و مسئول انتقال موادی، مانند بتائین‌ها و مشتقات آن است. مهم‌تر این‌که، تجویز مکرر (دو بار در روز به‌مدت ۱۴ روز) از این مایسل‌ها به موش‌ها هیچ آسیبی به بافت رودهٔ کوچک واردنکرد و التهاب قابل توجهی مشاهده‌نشد. این مایسل‌ها زیست‌فراهمی قابل‌توجهی درحدود ۴۲/۶٪ از انسولین بارگذاری‌شده نشان‌دادند که نتایج حاصل به توانایی نفوذ آن‌ها در لایه‌های مخاطی و پوششی روده نسبت‌داده‌شد. درحالی‌که زیست‌فراهمی انسولین بارگذاری‌شده در پلی‌سوربات ۸۰ و یا انسولین آزاد به‌ترتیب ۸/۳۵٪ و ۰٪ اندازه‌گیری‌شد. نتایج تصویربرداری نیز تأییدکرد که ماندگاری و جذب روده‌ای انسولین در حامل‌های برپایهٔ پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌طور قابل توجهی درمقایسه‌با نمونه‌های مشابه بهبودیافته‌است[۴۹].

۴-۴ عبور از سد خونی- مغزی

برای درمان بیماری‌های سامانهٔ عصبی مرکزی[5] مانند تومورهای مغزی، بیمارهای آلزایمر و یا پارکینسون، سد خونی- مغزی یکی‌از موانع حیاتی است که عملکرد تحویل دارو را محدودمی‌کند. سد خونی- مغزی یک مانع غشایی بسیار گزینشی میان سامانهٔ عصبی مرکزی و خونِ درحال گردش است که از مغز دربرابر مواد موجود در خون محافظت‌می‌کند. برای انتقال مؤثر دارو به سامانهٔ عصبی مرکزی، ضروری است که حامل‌های دارویی توانایی عبور از این سد

1. Bioavailability
2. Capsid
3. Mean Squared Displacement
4. Proton-Assisted Amino Acid Transporter 1
5. Central Nervous System

را داشته‌باشند. نانوذرات پلی (متاکریلوکسی‌اتیل فسفوریل کولین)[1] به‌دلیل شباهت ساختاری با کولین و استیل‌کولین- دو مولکول طبیعی که قادربه عبور از سد خونی- مغزی ازراه حامل‌های کولین و گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین[2] هستند- موفق به عبور از این سد شده‌اند[۵۴,۵۵]. پلی (متاکریلوکسی‌اتیل فسفوریل کولین) به‌طور گسترده‌ای در طراحی سامانه‌های تحویل دارو برای درمان‌های پروتئینی درمقابله‌با بیماری‌های سامانهٔ عصبی مرکزی بررسی‌شده‌است. نانوژل مبتنی‌بر این پلیمر برای بارگذاری و انتقال داروی ریتوکسیماب[3] برای درمان لنفومای سامانهٔ عصبی مرکزی اولیه و عودکننده به‌کاررفته‌است. آزمایش‌های درون‌تنی برروی موش‌ها نشان‌داد که یک دوز واحد تزریق وریدی این سامانهٔ نانویی باعث افزایش سطح دارو در سامانهٔ عصبی مرکزی و بافت مغز به‌میزان ۸ تا ۱۰ برابر نسبت‌به ریتوکسیماب بدون پوشش شده‌است. علاوه‌بر حامل‌های کولین و گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین، حامل‌های بتائین و گاما- آمینوبوتیریک اسید[4] نوع ۱ نیز در سد خونی- مغزی وجوددارند و به انتقال بتائین کمک‌می‌کنند. اخیراً نشان‌داده‌شده‌است که برس‌های پلیمری استوانه‌ای[5] ساخته‌شده‌از پلی (کربوکسی بتائین) و اتم فلور می‌تواند به‌راحتی با حامل‌های بتائین و گاما- آمینوبوتیریک اسید نوع ۱، از سد خونی- مغزی عبورکند[۵۶]. این برس‌ها درمقایسه‌با نوع مشابه ساخته‌شده از پلی (اتیلن‌گلیکول) پس‌از تزریق وریدی به‌سرعت در مغز تجمع‌یافتند. بررسی سازوکار بااستفاده‌از سلول‌های مثبت حامل‌های بتائین و گاما- آمینوبوتیریک اسید نوع ۱ و زیرلایه‌های آن تأییدکرد که این حامل‌ها جذب سلولی را بهبودمی‌بخشند. افزودن اتم فلوئور، قابلیت عبور آن‌ها را از سد خونی- مغزی ازراه افزایش آب‌گریزی و کاهش انرژی سطحی بهبودبخشید. بابهره‌گیری‌از این قابلیت، برس‌های پلیمری فلوئوردار توانستند ۰/۵٪ از غلظت داروی دوکسوروبیسین[6] را به‌ازای هر گرم بافت مغز، طی ۷۲ ساعت به مغز موش‌های سالم برسانند[۵۷].

۴-۵ تجمع زیستی حامل‌های دارویی برپایهٔ پلیمرهای یون‌دوقطبی

تجمع زیستی[7] نانوذرات عاملی کلیدی در تعیین اثربخشی و ایمنی سامانه‌های نانویی در کاربردهای زیست‌پزشکی، به‌ویژه در دارورسانی و درمان سرطان محسوب‌می‌شود. تجمع زیستی کارامد، امکان تحویل هدفمند عوامل درمانی به بافت‌های بیمار را فراهم‌می‌کند و درعین حال، اثرات خارج‌از هدف را به حداقل می‌رساند، که این امر منجربه بهبود نتایج درمان می‌شود[۵۸,۵۹]. در این راستا، پلیمرهای یون دوقطبی باتوجه‌به خواص خارق العاده‌ای که دارند، می‌توانند برای افزایش تجمع زیستی نانوذرات دارویی در محیط تومور شوند. برای نمونه، ژائو و همکارانش[۶۰] مایسل‌های فوق‌العاده کوچک مبتنی‌بر پلی کربنات‌های پرشاخه با گروه‌های جانبی یون‌دوقطبی و آکریلویل را برای تحویل داروی پکلیتکسل به تومور مدل 4T1 تهیه کردند. آن‌ها مایسل‌های پلیمری و مایسل‌های شبکه‌ای‌شدهٔ (بااستفاده‌از نور ماورابنفش) حاوی دارو با قطر ۷ نانومتر را بررسی و مشخص‌کردند که نوع شبکه‌ای‌نشدهٔ آن در اثر رقیق‌شدن می‌تواند به واحدهای تکرارشونده، تجزیه‌شود. هم‌چنین، برای مقایسهٔ مایسل‌های شبکه‌ای‌شده‌با گروه‌های سطحی پلی (اتیلن‌گلیکول) با قطر ۶/۸ نانومتر نیز به‌عنوان شاهد بررسی‌شدند. مطالعات درون‌تنی نشان‌داد که بیشترین تجمع مایسل‌های شبکه‌ای‌شدهٔ یون‌دوقطبی در تومور بوده‌است، درحالی‌که بیشترین تجمع مایسل‌های پلی (اتیلن‌گلیکول) در کبد و طحال اندازه‌گیری‌شد. درنتیجه، کمترین رشد تومور در نمونه‌های مربوط‌به استفاده‌از مایسل‌های شبکه‌ای‌شدهٔ یون‌دوقطبی برای تحویل دارو بود. نتایج مشاهده‌شده را می‌توان به اثر هم‌زمان اندازهٔ فوق‌العاده کوچک (۷ نانومتر)، و خواص یون‌دوقطبی پلیمرها نسبت‌داد که منجربه تجمع بالا در تومور و نفوذ عمیق دارو در آن می‌شود. در مطالعهٔ دیگری ساکوری و همکارانش[۶۱] نانوذرات شبکه‌ای‌شده را برپایهٔ پلی (گلوتامین متاکریلات)[8] تهیه‌کردند که توانایی نفوذ به سلول‌های سرطانی بالایی داشت. نتایج آزمایش‌های برون‌تنی نشان‌داد که این مایسل‌ها تجمع بیشتری در بافت سرطانی درمقایسه‌با نمونه‌های مشابه‌با ترکیب پلی (اتیلن‌گلیکول) - متاکریلات[9] دارند. در مطالعهٔ دیگری[۶۲] نانوژل برپایهٔ سولفون

1. Poly(2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine)
2. Nicotinic Acetylcholine Receptors
3. Rituximab(RTX)
4. γ-Amino Butyric Acid
5. Cylindrical Polymer Brushes
6. Doxorubicin
7. Bioaccumulation
8. Poly(Glutamine Methacrylate) (pGlnMA)
9. Poly(Polyethylene Glycol Methacrylate) (pPEGMA)

آمیدی[1] با داروی دوکسروبیسن و لیگاند ترنسفرین[2] تجمع و نفوذ بسیار بیشتری در تومور درمقایسه‌با نانوذرات برپایهٔ پلی‌اتیلن نشان‌دادند.

نانوذرات یون‌دوقطبی به‌طور کلی، سمیت سلولی[3] کمتری درمقایسه‌با نانوذرات بدون پوشش و یا با پوشش پلی (اتیلن‌گلیکول) نشان‌می‌دهند که این امر ناشی‌از خواص فوق‌العاده ضد جذب پروتئین و کاهش برهم‌کنش‌های غیراختصاصی با سامانه‌های زیستی است[۶۳]. سطوح یون‌دوقطبی لایه‌ای بسیار آب‌دوست تشکیل‌می‌دهند که به‌طور مؤثر از جذب پروتئین جلوگیری‌می‌کند و جذب سلولی به‌وسیلهٔ درشت‌خوارها[4] را به حداقل می‌رساند[۶۴,۶۵]. درنتیجه، شناسایی ایمنی و پاسخ‌های التهابی کاهش‌می‌یابد. درمقابل، نانوذرات با پوشش پلی (اتیلن‌گلیکول)، اگرچه به‌طور گسترده برای خواص گریز[5] از سامانهٔ ایمنی بدن استفاده‌می‌شوند، می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ضد پلی (اتیلن‌گلیکول) و درنتیجه، پاک‌سازی سریع خون پس‌از تجویز مکرر را تحریک‌کنند که بخشی‌از آن به‌دلیل تخریب اکسیدی زنجیره‌های پلی (اتیلن‌گلیکول) است[۶۶,۶۷]. مطالعات نشان‌داده‌اند که نانوذرات یون‌دوقطبی تولید گونه‌های فعال اکسیژن[6] کمتر و اختلال کمتری در غشای سلولی درمقایسه‌با نانوذرات پلی (اتیلن‌گلیکول) یا باردار ایجادمی‌کنند که منجربه زیست‌سازگاری بهتر می‌شود[۶۸,۶۹]. علاوه‌بر این، همان‌طورکه در بالا اشاره‌شد، پوشش‌های یون‌دوقطبی اغلب زمان گردش طولانی‌تر و تجمع کمتر در کبد و طحال را به‌همراه دارند که این موضوع نیز مؤید پروفایل سمیت سلولی پایین‌تر آن‌ها است[۷۰,۷۱]. به‌طورکلی می‌توان گفت که پلیمرهای یون‌دوقطبی برتری‌هایی در به حداقل رساندن فعال‌سازی ایمنی و سمیت سلولی دارند که آن‌ها را به جایگزینی امیدوارکننده برای پلی (اتیلن‌گلیکول) درکاربردهای زیست‌پزشکی تبدیل‌می‌کند.

۴-۶ سازوکار کاهش سمیت در نانوحامل‌های پلیمری یون‌دوقطبی

پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌دلیل ساختار یون‌دوقطبی، سمیت کمتری نسبت‌به پلیمرهای متداول مانند پلی (اتیلن‌گلیکول) و پلیمرهای کاتیونی دارند. این امر، محققان را بر آن داشته‌است که سازوکار کاهش سمیت نانوحامل‌های یون‌دوقطبی را بررسی‌کنند. برای نمونه، هاریجان و همکاران[۳۶] گزارش‌کردند که پلی (کربوکسی‌بتائین)، برخلاف پلی (اتیلن‌گلیکول) که گاهی پروتئین جذب‌می‌کند، با تشکیل پوشش آبی[7]، جذب پروتئین و چسبندگی سلولی را کاهش‌می‌دهد و در آزمایش‌های درون‌تنی، پاسخ‌های التهابی را به حداقل می‌رساند. ژانگ و همکارانش[۷۲] نشان‌دادند که پلی (سولفوبتائین) با خنثی‌سازی بار، تعاملات غیراختصاصی با غشای سلولی را کاهش‌می‌دهد، درحالی‌که پلیمرهای کاتیونی به‌دلیل بار مثبت، غشا را تخریب و سمیت سلولی ایجادمی‌کنند. نتایج تأییدکردند که پلی (کربوکسی‌بتائین)، برخلاف پلی (اتیلن‌گلیکول) که سامانهٔ مکمل ایمنی[8] را تحریک و التهاب ایجادمی‌کند، پاسخ ایمنی را در آزمایش‌های درون‌تنی به‌طور قابل‌توجهی کاهش‌می‌دهد. سان و همکارانش[۷۳] نشان‌دادند که نانوذرات پلی‌سولفوبتائین زیست‌تخریب‌پذیر- برخلاف پلیمرهای غیرزیست‌تخریب‌پذیر که تجمع سمی در بدن ایجاد می‌کنند- در محیط اسیدی تومور، تجزیه‌می‌شوند و در آزمایش‌های برون‌تنی سمیت ناچیزی دارند. ایشیهارا و همکارانش[۷۴] گزارش‌کردند که پلی‌فسفوریل‌کولین با شبیه‌سازی ساختار غشای سلولی برای کاهش پاسخ ایمنی، برخلاف پوشش‌های پلیمری متداول که لخته‌زایی را افزایش‌می‌دهند، تشکیل لختهٔ خون را در لوله‌های نگهدارندهٔ عروقی داروی زوتارولیموس[9] کاهش‌می‌دهد و زیست‌سازگاری را در آزمایش‌های بالینی بهبودمی‌بخشد. لو و همکارانش[۷۵] نیز نشان‌دادند که هیدروژل‌های پلی (سولفوبتائین)، برخلاف پلیمرهای متداول که مستعد چسبندگی باکتریایی هستند، در آزمایش‌های برون‌تنی با مقاومت دربرابر باکتری‌ها، خطر عفونت و سمیت را کاهش‌می‌دهند. به‌طور کلی، می‌توان گفت که سازوکار کاهش سمیت این پلیمرها، ناشی‌از پوشش آبی روی سطح آن‌ها، خنثی‌سازی بار، زیست‌تخریب‌پذیری و شبیه‌سازی غشای سلولی است که پلیمرهای یون‌دوقطبی را به گزینه‌ای ایمن‌تر از پلیمرهای متداول تبدیل‌می‌کند.

1. (2-((2-(Methacryloyloxy)Ethyl)Dimethylammonio)Acetyl)(Phenylsulfonyl) Amide (MEDAPA)
2. Transferrin (Tf)
3. Cytotoxicity
4. Macrophages
5. Stealth
6. Reactive Oxygen Species (ROS)
7. Hydration Shell
8. Complement System
9. Zotarolimus

۵. ارزیابی نقش عملکردی انواع پلیمرهای یون‌دوقطبی در دارورسانی

باتوجه‌به مطالبی که در بخش‌های قبلی شرح‌شد، یک جمع‌بندی کلی از کابردهای پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌عنوان مواد نوین عرصهٔ دارورسانی ارائه‌می‌شود. پلی (کربوکسی‌بتائین) که به‌نام پلی‌بتائین نیز شناخته‌می‌شود، به‌دلیل حضور گروه‌های کربوکسیلات در ساختار، در محیط‌های آبی به‌خوبی حل‌می‌شود و زیست‌سازگاری بالایی ازخود نشان‌می‌دهد. مهم‌ترین برتری آن، مقاومت فوق‌العاده دربرابر جذب غیراختصاصی پروتئین‌های سرم است که این ویژگی، زمان گردش آن را در خون به‌طور قابل توجهی افزایش‌می‌دهد. ازاین‌رو، این مواد گزینه‌ای آرمانی برای طراحی نانوحامل‌های دارویی با زمان ماند بلند در سامانهٔ گردش خون محسوب‌می‌شود. هم‌چنین، پاسخ‌گویی این پلیمرها به محرک‌هایی مانند pH، آن‌ها را برای رهایش هدفمند دارو در بافت‌های توموری مناسب ساخته‌است. ساختار پلیمرهای سولفوبتائین از پایداری بالایی در محیط‌های آبی برخوردار است که منجربه پایداری کلوئیدی آن- حتی در محیط‌های با قدرت یونی بالا مانند سرم خون- می‌شود[۷۶,۷۷]. این ویژگی ناشی‌از ساختار یون‌دوقطبی قوی، جذب یون‌های آب در اطراف آن و تشکیل مؤثر لایهٔ آبی در سطح آن است. پلی (سولفوبتائین) درمقایسه‌با پلی‌بتائین، مقاومت بیشتری دربرابر تجمع ناشی‌از نمک‌های موجود در مایعات زیستی ازخود نشان‌می‌دهد[۷۸]. این ویژگی باعث‌شده‌است تا از آن به‌طور گسترده در نانوحامل‌های دارویی استفاده‌شود که باید در محیط‌های زیستی با غلظت بالای یون پایدار بماند. هم‌چنین، این مواد در کاهش جذب پروتئین‌های سرم عملکرد بسیار خوبی دارد[۷۸].

پلی(فسفوبتائین) به‌دلیل وجود گروه‌های فسفات در ساختار خود، شباهت زیادی به فسفولیپیدهای غشای سلولی دارد. این ویژگی منحصربه‌فرد باعث شده تا این مواد از سازگاری سلولی بسیار بالایی برخوردار باشد و حداقل سمیت را ایجادکنند[۷۹,۸۰]. پلی (فسفوبتائین) به‌دلیل ساختار شبه‌فسفولیپیدی خود، می‌تواند به‌خوبی با غشای سلولی ادغام‌شود و برای سامانه‌های دارورسانی که نیاز به برهم‌کنش مستقیم با سلول‌ها دارد (مانند تحویل دارو به میان‌یاخته‌ها[1]) گزینه مناسبی است[۷۹,۸۱,۸۲]. ازطرفی، این مواد نیز مانند سایر پلیمرهای یون‌دوقطبی دارای خواص ضد جذب پروتئین است. درمقایسه‌با خانوادهٔ بتائین‌ها، دی‌متیل‌آمینو اکسید دارای ساختار ساده‌تری است و درنتیجه، گروه آمینو اکسید به‌عنوان یک عامل فعال سطحی[2] ملایم عمل‌می‌کند. این گونه تعادل منحصربه‌فردی بین حلالیت آبی و پایداری کلوئیدی ایجادمی‌کند[۱۸,۸۳]. جدول (۲) خلاصه‌ای از خواص و برتری‌های هر یک را نمایش‌می‌دهد.

جدول ۲. ویژگی‌های پلیمرهای یون‌دوقطبی برای کاربردهای دارورسانی.

Table 2. Properties of zwitterionic polymers for drug delivery applications.

	Poly (carboxybetaine)	Poly (phosphobetaine)	Poly (sulfobetaine)	Poly (DMAO)
Hydration Capacity	High	Most	Very high	Moderate
Biocompatibility	Excellent	Best	Excellent	Good
Antifouling	High	Very high	Very high	Moderate
pH-Responsiveness	Yes	No	No	No
Drug Loading	High	High	High	Moderate
Controlled release	with pH	With salt	With salt and pH	Limited
Stability in blood	Good	Moderate	Excellent	Week
Cell interaction	Moderate	Excellent	Moderate	Week
Degradability	Good	Excellent	Good	Excellent

1. Cytoplasm
2. Surfactant

پلیمرهای یون‌دوقطبی به‌دلیل تنوع ساختاری و عملکردی گسترده، انعطاف‌پذیری بالایی در طراحی سامانه‌های دارورسانی پیشرفته ارائه‌می‌دهد. انتخاب بین این مواد باید براساس معیارهای خاصی مانند هدف دارورسانی (سیستمی یا سلولی)، نوع دارو و شرایط زیستی مورد نظر انجام‌شود. ترکیب این مواد در سامانه‌های دارورسانی نیز می‌تواند راه‌کار مناسبی برای دستیابی‌به عملکرد بهینه باشد. به‌طورکلی، هر سه گروه بتائین‌ها به‌دلیل ساختار یون‌دوقطبی خود، خواص ضد جذب پروتئین و زیست‌سازگاری عالی ازخود نشان‌می‌دهند، اما تفاوت‌های ساختاری آن‌ها باعث ایجاد ویژگی‌های متمایزی شده‌است. پلی‌بتائین‌ها برای دارورسانی با گردش طولانی در خون و هم‌چنین، پوشش نانوذرات برای افزایش زمان‌ماند در خون مناسب است. باتوجه‌به پایداری ساختاری سولفوبتائین‌ها، این دسته برای کاربردهایی که به پایداری در محیط‌های یونی بالا و پایداری در سرم خون نیازدارند، گزینهٔ بهتری است. فسفوبتائین‌ها برای سامانه‌هایی که نیازمند تعامل مؤثر با غشای سلولی هستند، گزینه‌ای بهینه محسوب‌می‌شود. پلیمرهای حاوی دی‌متیل‌آمینو اکسید برای داروهای آب‌گریز و نیز ساختارهای مایسلی برای حمل آن‌ها پیشنهادمی‌شود. انتخاب بین این مواد باید براساس نیازهای خاص سامانهٔ دارورسانی و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی داروی مورد نظر، هزینه‌های تولید و نیز عوامل متعددی انجام‌شود.

۶. نتیجه‌گیری

پلیمرهای یون دوقطبی به‌دلیل ویژگی‌های یگانه، ازجمله: قابلیت برهم‌کنش قوی با مولکول‌های دارو، کنترل دقیق رهایش دارو و بهبود حلالیت و پایداری داروها، به‌عنوان موادی امیدوارکننده درحوزهٔ دارورسانی شناخته‌شده‌است. این پلیمرها امکان رهایش کنترل‌شدهٔ دارو را در بافت‌ها یا سلول‌های هدف فراهم و عوارض جانبی داروها را کم می‌کند. هم‌چنین، می‌تواند در بهبود حلالیت و زیست‌فراهمی داروهایی با حلالیت کم، به‌ویژه داروهای ضد سرطان و مولکول‌های کوچک، نقش مهمی ایفاکند. پلیمرهای یون دوقطبی می‌تواند با تشکیل کمپلکس‌های پایدار با این داروها، حلالیت و زیست‌فراهمی آن‌ها را افزایش‌دهد. این ویژگی به‌ویژه در تهیهٔ داروهای خوراکی و تزریقی اهمیت‌دارد. در آینده، پلیمرهای یون‌دوقطبی می‌توانند در فناوری‌های نوین دارورسانی، مانند: نانوذرات، هیدروژل‌ها، مایسل‌ها و لیپوزوم‌ها به‌کاررود. این سامانه‌ها قادر خواهندبود داروها را به‌طور مؤثر و هدفمند به بافت‌های مورد نظر برسانند و اثربخشی درمان را افزایش‌دهند؛ به‌ویژه در درمان بیماری‌های پیچیده، مانند سرطان، بیماری‌های التهابی و عفونت‌های مقاوم به دارو، این پلیمرها می‌توانند تحول‌آفرین‌باشند.

بااین‌حال، هنوز چالش‌هایی مانند سمیت احتمالی، نیازبه مطالعات بیشتر درزمینهٔ زیست‌سازگاری در مدل‌های حیوانی و انسانی و سازوکارهای دقیق رهایش دارو وجوددارد. باتوجه‌به پیچیدگی تهیهٔ این پلیمرها باید روش‌های تهیهٔ پیشرفته برای پلیمرهای یون‌دوقطبی با آرایش کنترل‌شدهٔ بخش‌های آنیونی و کاتیونی و درنتیجه، دارای ویژگی‌های دقیق توسعه‌داده‌شوند. برای حل این مشکلات، پژوهش‌های آینده در قدم اول باید بر توسعه و ساخت پلیمرهای زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر تمرکزکنند. در ادامه، انجام آزمایش‌های بالینی گسترده برای تأیید ایمنی و اثربخشی این سامانه‌ها ضروری است. به‌طور کلی، پلیمرهای یون‌دوقطبی آینده‌ای روشن درحوزهٔ دارورسانی دارد و می‌تواند نقش کلیدی در تحول درمان بیماری‌ها و بهبود کیفیت زندگی بیماران ایفاکند. با پیشرفت‌های بیشتر در این زمینه، این مواد به یکی‌از اجزای اصلی فناوری‌های نوین دارورسانی تبدیل‌خواهدشد.

مراجع

[1] Zhang, M., Yu, P., Xie, J., & Li, J. (2022). Recent advances of zwitterionic-based topological polymers for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, *10*(14), 2338-2356.

[2] Lowe, A. B., & McCormick, C. L. (2002). Synthesis and solution properties of zwitterionic polymers. *Chemical reviews*, *102*(11), 4177-4190.

[3] Schlenoff, J. B. (2014). Zwitteration: coating surfaces with zwitterionic functionality to reduce nonspecific adsorption. *Langmuir*, *30*(32), 9625-9636.

[4] Yuan, Y. Y., Mao, C. Q., Du, X. J., Du, J. Z., Wang, F., & Wang, J. (2012). Surface charge switchable nanoparticles based on zwitterionic polymer for enhanced drug delivery to tumor. *Advanced materials*, *24*(40), 5476-5480.

[5] Li, Y., Liu, R., Shi, Y., Zhang, Z., & Zhang, X. (2015). Zwitterionic poly (carboxybetaine)-based cationic liposomes for effective delivery of small interfering RNA therapeutics without accelerated blood clearance phenomenon. *Theranostics*, *5*(6), 583.

[6] Jin, Q., Chen, Y., Wang, Y., & Ji, J. (2014). Zwitterionic drug nanocarriers: A biomimetic strategy for drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 124*, 80-86.

[7] Qu, K., Yuan, Z., Wang, Y., Song, Z., Gong, X., Zhao, Y., Mu, Q., Zhan, Q., Xu, W., & Wang, L. (2022). Structures, properties, and applications of zwitterionic polymers. *ChemPhysMater, 1*(4), 294-309.

[8] Kane, R. S., Deschatelets, P., & Whitesides, G. M. (2003). Kosmotropes form the basis of protein-resistant surfaces. *Langmuir, 19*(6), 2388-2391.

[9] Wang, Y., Luo, Y., Zhao, Q., Wang, Z., Xu, Z., & Jia, X. (2016). An enzyme-responsive nanogel carrier based on PAMAM dendrimers for drug delivery. *ACS applied materials & interfaces, 8*(31), 19899-19906.

[10] Ladd, J., Zhang, Z., Chen, S., Hower, J. C., & Jiang, S. (2008). Zwitterionic polymers exhibiting high resistance to nonspecific protein adsorption from human serum and plasma. *Biomacromolecules, 9*(5), 1357-1361.

[11] Zhang, Z., Chao, T., Chen, S., & Jiang, S. (2006). Superlow fouling sulfobetaine and carboxybetaine polymers on glass slides. *Langmuir, 22*(24), 10072-10077.

[12] Shao, Q., & Jiang, S. (2015). Molecular understanding and design of zwitterionic materials. *Advanced materials, 27*(1), 15-26.

[13] Ladenheim, H., & Morawetz, H. (1957). A new type of polyampholyte: Poly (4-vinyl pyridine betaine). *Journal of Polymer Science, 26*(113), 251-254.

[14] Ye, H., Wang, L., Huang, R., Su, R., Liu, B., Qi, W., & He, Z. (2015). Superior antifouling performance of a zwitterionic peptide compared to an amphiphilic, non-ionic peptide. *ACS applied materials & interfaces, 7*(40), 22448-22457.

[15] Kudaibergenov, S. E. (2021). Synthetic and natural polyampholytes: Structural and behavioral similarity. *Polymers for Advanced Technologies, 32*(3), 906-918.

[16] Zurick, K. M., & Bernards, M. (2014). Recent biomedical advances with polyampholyte polymers. *Journal of Applied Polymer Science, 131*(6).

[17] Li, M., Zhuang, B., & Yu, J. (2020). Functional zwitterionic polymers on surface: structures and applications. *Chemistry–An Asian Journal, 15*(14), 2060-2075.

[18] Erfani, A., Seaberg, J., Aichele, C. P., & Ramsey, J. D. (2020). Interactions between biomolecules and zwitterionic moieties: a review. *Biomacromolecules, 21*(7), 2557-2573.

[19] Nedaei, L., & Shokrkar, H. (2025). Application and Importance of pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery. *Iranian Chemical Engineering Journal, 24*(138), 53-64.

[20] Kawano, S., Lie, J., Ohgi, R., Shizuma, M., & Muraoka, M. (2021). Modulating polymeric amphiphiles using thermo-and pH-responsive copolymers with cyclodextrin pendant groups through molecular recognition of the lipophilic dye. *Macromolecules, 54*(11), 5229-5240.

[21] Zhao, D., Rajan, R., & Matsumura, K. (2019). Dual thermo-and pH-responsive behavior of double zwitterionic graft copolymers for suppression of protein aggregation and protein release. *ACS applied materials & interfaces, 11*(43), 39459-39469.

[22] Xiao, S., Ren, B., Huang, L., Shen, M., Zhang, Y., Zhong, M., Yang, J., & Zheng, J. (2018). Salt-responsive zwitterionic polymer brushes with anti-polyelectrolyte property. *Current opinion in chemical engineering, 19*, 86-93.

[23] Zhou, L. -Y., Zhu, Y. -H., Wang, X. -Y., Shen, C., Wei, X. -W., Xu, T., & He, Z. -Y. (2020). Novel zwitterionic vectors: Multi-functional delivery systems for therapeutic genes and drugs. *Computational and Structural Biotechnology Journal, 18*, 1980-1999.

[24] Petroff, M. G., Garcia, E. A., Herrera-Alonso, M., & Bevan, M. A. (2019). Ionic strength-dependent interactions and dimensions of adsorbed zwitterionic copolymers. *Langmuir, 35*(14), 4976-4985.

[25] Seuring, J., & Agarwal, S. (2012). Polymers with upper critical solution temperature in aqueous solution. *Macromolecular rapid communications, 33*(22), 1898-1920.

[26] Niskanen, J., & Tenhu, H. (2017). How to manipulate the upper critical solution temperature (UCST)? *Polymer Chemistry, 8*(1), 220-232.

[27] Sun, Z., Li, Y., Zheng, S. Y., Mao, S., He, X., Wang, X., & Yang, J. (2021). Zwitterionic nanocapsules with salt-and thermo-responsiveness for controlled encapsulation and release. *ACS Applied Materials & Interfaces, 13*(39), 47090-47099.

[28] Sun, Z., Wu, Q., Li, L., Cai, C., Xue, L., Ye, C., & Gao, C. (2020). Structure-controlled zwitterionic nanocapsules with thermal-responsiveness. *Nanotechnology, 31*(42), 425710.

[29] Sun, Z., Yang, L., Xu, C., Cai, C., & Li, L. (2023). Zwitterionic nanocapsules with pH-and thermal-responsiveness for drug-controlled release. *Nanotechnology, 34*(15), 155101.

[30] Chen, Z. (2022). Surface hydration and antifouling activity of zwitterionic polymers. *Langmuir, 38*(15), 4483-4489.

[31] Liu, Z. -Y., Jiang, Q., Jin, Z., Sun, Z., Ma, W., & Wang, Y. (2019). Understanding the antifouling mechanism of zwitterionic monomer-grafted polyvinylidene difluoride membranes: a comparative experimental and molecular dynamics simulation

study. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *11*(15), 14408-14417.

[32] Moayedi, S., Xia, W., Lundergan, L., Yuan, H., & Xu, J. (2024). Zwitterionic polymers for biomedical applications: Antimicrobial and antifouling strategies toward implantable medical devices and drug delivery. *Langmuir*, *40*(44), 23125-23145.

[33] Zhang, Y., Liu, Y., Ren, B., Zhang, D., Xie, S., Chang, Y., Yang, J., Wu, J., Xu, L., & Zheng, J. (2019). Fundamentals and applications of zwitterionic antifouling polymers. *Journal of Physics D: Applied Physics*, *52*(40), 403001.

[34] Cao, Z., & Jiang, S. (2012). Super-hydrophilic zwitterionic poly (carboxybetaine) and amphiphilic non-ionic poly (ethylene glycol) for stealth nanoparticles. *Nano Today*, *7*(5), 404-413.

[35] Li, N., Wang, Z., Zhang, L., Nian, L., Lei, L., Yang, X., Zhang, H., & Yu, A. (2014). Liquid-phase extraction coupled with metal–organic frameworks-based dispersive solid phase extraction of herbicides in peanuts. *Talanta*, *128*, 345-353.

[36] Harijan, M., & Singh, M. (2022). Zwitterionic polymers in drug delivery: A review. *Journal of Molecular Recognition*, *35*(1), e2944.

[37] Li, Y., Cheng, Q., Jiang, Q., Huang, Y., Liu, H., Zhao, Y., Cao, W., Ma, G., Dai, F., & Liang, X. (2014). Enhanced endosomal/lysosomal escape by distearoyl phosphoethanolamine-polycarboxybetaine lipid for systemic delivery of siRNA. *Journal of controlled release*, *176*, 104-114.

[38] Cao, Z., Yu, Q., Xue, H., Cheng, G., & Jiang, S. (2010). Nanoparticles for drug delivery prepared from amphiphilic PLGA zwitterionic block copolymers with sharp contrast in polarity between two blocks. *Angewandte Chemie*, *22*(122), 3859-3864.

[39] Lu, Y., Yue, Z., Xie, J., Wang, W., Zhu, H., Zhang, E., & Cao, Z. (2018). Micelles with ultralow critical micelle concentration as carriers for drug delivery. *Nature biomedical engineering*, *2*(5), 318-325.

[40] Encinas, N., Angulo, M., Astorga, C., Colilla, M., Izquierdo-Barba, I., & Vallet-Regí, M. (2019). Mixed-charge pseudo-zwitterionic mesoporous silica nanoparticles with low-fouling and reduced cell uptake properties. *Acta biomaterialia*, *84*, 317-327.

[41] Lin, W., Ma, G., Ji, F., Zhang, J., Wang, L., Sun, H., & Chen, S. (2015). Biocompatible long-circulating star carboxybetaine polymers. *Journal of Materials Chemistry B*, *3*(3), 440-448.

[42] Morimoto, N., Wakamura, M., Muramatsu, K., Toita, S., Nakayama, M., Shoji, W., Suzuki, M., & Winnik, F. M. (2016). Membrane translocation and organelle-selective delivery steered by polymeric zwitterionic nanospheres. *Biomacromolecules*, *17*(4), 1523-1535.

[43] Cao, Z., Zhang, L., & Jiang, S. (2012). Superhydrophilic zwitterionic polymers stabilize liposomes. *Langmuir*, *28*(31), 11625-11632.

[44] Zhang, L., Cao, Z., Li, Y., Ella-Menye, J.-R., Bai, T., & Jiang, S. (2012). Softer zwitterionic nanogels for longer circulation and lower splenic accumulation. *ACS nano*, *6*(8), 6681-6686.

[45] Zhao, G., Sun, Y., & Dong, X. (2020). Zwitterionic polymer micelles with dual conjugation of doxorubicin and curcumin: synergistically enhanced efficacy against multidrug-resistant tumor cells. *Langmuir*, *36*(9), 2383-2395.

[46] Saha, P., Ganguly, R., Li, X., Das, R., Singha, N. K., & Pich, A. (2021). Zwitterionic nanogels and microgels: An overview on their synthesis and applications. *Macromolecular Rapid Communications*, *42*(13), 2100112.

[47] Ensign, L. M., Schneider, C., Suk, J. S., Cone, R., & Hanes, J. (2012). Mucus penetrating nanoparticles: biophysical tool and method of drug and gene delivery. *Advanced materials*, *24*(28), 3887-3894.

[48] Cone, R. A. (2009). Barrier properties of mucus. *Advanced drug delivery reviews*, *61*(2), 75-85.

[49] Han, X., Lu, Y., Xie, J., Zhang, E., Zhu, H., Du, H., Wang, K., Song, B., Yang, C., & Shi, Y. (2020). Zwitterionic micelles efficiently deliver oral insulin without opening tight junctions. *Nature nanotechnology*, *15*(7), 605-614.

[50] Li, Y., Ji, W., Peng, H., Zhao, R., Zhang, T., Lu, Z., Yang, J., Liu, R., & Zhang, X. (2021). Charge-switchable zwitterionic polycarboxybetaine particle as an intestinal permeation enhancer for efficient oral insulin delivery. *Theranostics*, *11*(9), 4452.

[51] Liu, F., Su, H., Li, M., Xie, W., Yan, Y., & Shuai, Q. (2022). Zwitterionic modification of polyethyleneimine for efficient in vitro siRNA delivery. *International journal of molecular sciences*, *23*(9), 5014.

[52] Banerjee, A., Ibsen, K., Brown, T., Chen, R., Agatemor, C., & Mitragotri, S. (2018). Ionic liquids for oral insulin delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(28), 7296-7301.

[53] McCartney, F., Gleeson, J. P., & Brayden, D. J. (2016). Safety concerns over the use of intestinal permeation enhancers: A mini-review. *Tissue barriers*, *4*(2), e1176822.

[54] Xu, D., Wu, D., Qin, M., Nih, L. R., Liu, C., Cao, Z., Ren, J., Chen, X., He, Z., & Yu, W. (2019). Efficient delivery of nerve growth factors to the central nervous system for neural regeneration. *Advanced Materials*, *31*(33), 1900727.

[55] Wu, D., Qin, M., Xu, D., Wang, L., Liu, C., Ren, J., Zhou, G., Chen, C., Yang, F., & Li, Y. (2019). A

bioinspired platform for effective delivery of protein therapeutics to the central nervous system. *Advanced Materials, 31*(18), 1807557.

[56] Zhou, Y., Holmseth, S., Hua, R., Lehre, A. C., Olofsson, A. M., Poblete-Naredo, I., Kempson, S. A., & Danbolt, N. C. (2012). The betaine-GABA transporter (BGT1, slc6a12) is predominantly expressed in the liver and at lower levels in the kidneys and at the brain surface. *American Journal of Physiology-Renal Physiology, 302*(3), F316-F328.

[57] Wang, R., Yang, S., Xiao, P., Sun, Y., Li, J., Jiang, X., & Wu, W. (2022). Fluorination and Betaine Modification Augment the Blood–Brain Barrier-Crossing Ability of Cylindrical Polymer Brushes. *Angewandte Chemie, 134*(19), e202201390.

[58] Duan, X., & Li, Y. (2013). Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking. *Small, 9*(9-10), 1521-1532.

[59] Ernsting, M. J., Murakami, M., Roy, A., & Li, S.-D. (2013). Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles. *Journal of controlled release, 172*(3), 782-794.

[60] Zhao, C., Wen, S., Pan, J., Wang, K., Ji, Y., Huang, D., Zhao, B., & Chen, W. (2023). Robust construction of supersmall zwitterionic micelles based on hyperbranched polycarbonates mediates high tumor accumulation. *ACS Applied Materials & Interfaces, 15*(2), 2725-2736.

[61] Fujii, S., & Sakurai, K. (2022). Zwitterionic amino acid polymer-grafted core-crosslinked particle toward tumor delivery. *Biomacromolecules, 23*(9), 3968-3977.

[62] Peng, S., Wang, H., Zhao, W., Xin, Y., Liu, Y., Yu, X., Zhan, M., Shen, S., & Lu, L. (2020). Zwitterionic polysulfamide drug nanogels with microwave augmented tumor accumulation and on-demand drug release for enhanced cancer therapy. *Advanced Functional Materials, 30*(23), 2001832.

[63] Jiang, S., & Cao, Z. (2010). Ultralow-fouling, functionalizable, and hydrolyzable zwitterionic materials and their derivatives for biological applications. *Advanced materials, 22*(9), 920-932.

[64] Zhang, L., Cao, Z., Bai, T., Carr, L., Ella-Menye, J. -R., Irvin, C., Ratner, B. D., & Jiang, S. (2013). Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nature biotechnology, 31*(6), 553-556.

[65] Ishihara, K., Nomura, H., Mihara, T., Kurita, K., Iwasaki, Y., & Nakabayashi, N. (1998). Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials, 39*(2), 323-330.

[66] Yang, Q., & Lai, S. K. (2015). Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 7*(5), 655-677.

[67] Elsadek, N. E., Lila, A. S. A., & Ishida, T. (2020). Immunological responses to PEGylated proteins: anti-PEG antibodies. In Polymer-Protein Conjugates 103-123, Elsevier.

[68] Basak, S., & Das, T. K. (2024). Zwitterionic, Stimuli-Responsive Liposomes for Curcumin Drug Delivery: Enhancing M2 Macrophage Polarization and Reducing Oxidative Stress through Enzyme-Specific and Hyperthermia-Triggered Release. *ACS Applied Bio Materials, 8*(1), 726-740.

[69] Tian, Y., Ma, Y., Kang, Y., Tian, S., Li, Q., Zhang, L., & Yang, J. (2024). Zwitterionic-hydrogel-based sensing system enables real-time ROS monitoring for ultra-long hypothermic cell preservation. *Acta Biomaterialia, 186*, 275-285.

[70] Ou, H., Cheng, T., Zhang, Y., Liu, J., Ding, Y., Zhen, J., Shen, W., Xu, Y., Yang, W., & Niu, P. (2018). Surface-adaptive zwitterionic nanoparticles for prolonged blood circulation time and enhanced cellular uptake in tumor cells. *Acta Biomaterialia, 65*, 339-348.

[71] Wang, J., Yuan, S., Zhang, Y., Wu, W., Hu, Y., & Jiang, X. (2016). The effects of poly (zwitterions) s versus poly (ethylene glycol) surface coatings on the biodistribution of protein nanoparticles. *Biomaterials science, 4*(9), 1351-1360.

[72] Jiang, A. Y., Lathwal, S., Meng, S., Witten, J., Beyer, E., McMullen, P., Hu, Y., Manan, R. S., Raji, I., & Langer, R. (2024). Zwitterionic Polymer-Functionalized Lipid Nanoparticles for the Nebulized Delivery of mRNA. *Journal of the American Chemical Society, 146*(47), 32567-32574.

[73] Sun, H., Chang, M. Y. Z., Cheng, W. -I., Wang, Q., Commisso, A., Capeling, M., Wu, Y., & Cheng, C. (2017). Biodegradable zwitterionic sulfobetaine polymer and its conjugate with paclitaxel for sustained drug delivery. *Acta Biomaterialia, 64*, 290-300.

[74] Ishihara, K. (2022). Biomimetic materials based on zwitterionic polymers toward human-friendly medical devices. *Science and technology of advanced materials, 23*(1), 498-524.

[75] Lv, W., Wang, Y., Fu, H., Liang, Z., Huang, B., Jiang, R., ... & Zhao, Y. (2024). Recent advances of multifunctional zwitterionic polymers for biomedical application. *Acta biomaterialia, 181*, 19-45.

[76] Valdeperez, D., Wutke, N., Ackermann, L.-M., Parak,

W. J., Klapper, M., & Pelaz, B. (2022). Colloidal stability of polymer coated zwitterionic Au nanoparticles in biological media. *Inorganica Chimica Acta*, *534*, 120820.

[77] Dong, Z., Mao, J., Yang, M., Wang, D., Bo, S., & Ji, X. (2011). Phase behavior of poly (sulfobetaine methacrylate)-grafted silica nanoparticles and their stability in protein solutions. *Langmuir*, *27*(24), 15282-15291.

[78] Lu, C., Liu, N., Gu, X., Li, B., Wang, Y., Gao, H., Ma, J., & Wu, G. (2014). Synthesis and characterization of biocompatible zwitterionic sulfobetaine polypeptides and their resistance to protein adsorption. *Journal of Polymer Research*, *21*, 1-8.

[79] Ohara, Y., Nakai, K., Ahmed, S., Matsumura, K., Ishihara, K., & Yusa, S. -i. (2018). pH-responsive polyion complex vesicle with polyphosphobetaine shells. *Langmuir*, *35*(5), 1249-1256.

[80] Braatz, D., Cherri, M., Tully, M., Dimde, M., Ma, G., Mohammadifar, E., Reisbeck, F., Ahmadi, V., Schirner, M., & Haag, R. (2022). Chemical approaches to synthetic drug delivery systems for systemic applications. *Angewandte Chemie International Edition*, *61*(49), e202203942.

[81] Goda, T., Goto, Y., & Ishihara, K. (2010). Cell-penetrating macromolecules: direct penetration of amphipathic phospholipid polymers across plasma membrane of living cells. *Biomaterials*, *31*(8), 2380-2387.

[82] Tayo, L. L. (2017). Stimuli-responsive nanocarriers for intracellular delivery. *Biophysical reviews*, *9*(6), 931-940.

[83] Nishimura, S.-n., & Tanaka, M. (2023). The intermediate water concept for pioneering polymeric biomaterials: A review and update. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *96*(9), 1052-1070.