

## مروری بر نانوذرات و کاربرد آن‌ها در انتقال دارو در بیماری سرطان: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۷/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۷/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۴/۲۳

امروزه علم نانو در زمینه‌های مختلف پزشکی و درمانی از جمله درمان سرطان بسیار رشد و توسعه یافته است. از سوی دیگر، بیماری سرطان و انواع مختلف آن بسیار شایعه شده است و افراد زیادی از آن رنج می‌برند. در حال حاضر، روش‌های درمانی موجود از جمله شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و غیره نیز همراه با بعد درمانی، عوارضی ایجاد می‌کنند که برای بیمار ناخوشایند می‌باشد. از این‌رو دانشمندان و پژوهشگران به دنبال توسعه و بهبود هر چه بیشتر راه‌های درمانی برای مقابله با این بیماری مهلک می‌باشند. در این میان علم نانو و فناوری نانو به‌سیار گسترش یافته است و زمینه‌های مختلف آن از جمله نانوذرات به‌صورت گسترده برای انواع برنامه‌های کاربردی، به‌ویژه برای تحویل دارو و موارد تشخیصی و تصویربرداری مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر تعداد زیادی از سیستم‌های تحویل دارو از نانوذرات ساخته شده‌اند و مواد مختلف به‌عنوان عوامل تحریک کننده دارو و یا تقویت کننده برای بهبود اثربخشی درمان و دوام و ثبات و همچنین ایمنی داروهای ضد سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مواد مورد استفاده برای رهایش داروهای سرطانی به دسته‌های مختلف پلیمری، مغناطیسی، بیومولکول‌ها تقسیم شده‌اند. همچنین این مواد می‌توانند تغییرات و اصلاحات سطحی مانند اتصال به آنتی‌بادی‌ها و لیگاندهای هدف را نیز فراهم کنند تا نانوذرات به‌طور هدفمند عمل کنند تا اثربخشی درمان افزایش یابد. این مقاله، نگاهی اجمالی به بیماری سرطان و داروهای سرطانی و نانوذرات و سهم آن‌ها در درمان سرطان خواهد داشت.

**کلمات کلیدی:** بیماری، رهایش دارو، نانوذرات، پلیمر.

فرزانه ناصریان<sup>۱</sup>، فاطمه حشمتی<sup>۲</sup>

مریم مهدی‌زاده عمرانی<sup>\*۲</sup>

رضا سالاریان<sup>۲</sup>

۱- گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۲- گروه مهندسی پزشکی بیومتریال، دانشگاه مازیار، رویان، ایران.

\*نویسنده مسئول: رویان، دانشگاه مازیار، گروه مهندسی پزشکی بیومتریال.

تلفن: ۰۱۱-۴۴۹۰۴

E-mail: m.mahdzadeh@maziar.ac.ir

از جمله کاربردهای نانوذرات در رهایش دارو می‌توان به حامل‌های دارو در بیماری‌های چون سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی، آلزایمر اشاره کرد. استفاده از این نانو حامل‌ها برای بیماری‌های عصبی چون آلزایمر بسیار کارساز می‌باشد چرا که این نانوذرات به خاطر اندازه‌های که دارند می‌توان از سد خونی- مغزی عبور کنند که این سد همیشه مانعی برای عبور داروها به مکان آسیب دیده در این نوع از بیماری‌های مخرب مغزی بوده است. به‌دلیل اندازه کوچک، نانوذرات می‌توانند در سرطان‌های مغزی نیز کاربرد داشته باشند.<sup>۴</sup> هدف اصلی در ساخت

امروزه نانوذرات به‌دلیل کاربردهای وسیعشان در زمینه‌های مختلف بیولوژیکی، دارو و پزشکی بسیار محبوب شده‌اند. از نظر ساختاری اندازه آن‌ها در محدوده ۱۰۰ نانومتر می‌باشد. محدوده وسیعی از داروها همچون داروهای کوچک آبدوست و آبگریز، واکسن‌ها و مولکول‌های بیولوژیکی به‌وسیله این نانوذرات می‌توانند هدایت شوند.<sup>۱-۳</sup> نانوذرات کاربرد وسیعی در بهبود درمان و تشخیص بیماری‌ها دارند. نانوذرات به شکل‌های نانولپوزوم، نانو لوله‌های کربنی، نانوفیبرها، نانوکره‌ها برای حامل‌های دارو و ساخت داربست سلولی کاربرد گسترده‌ای داشته‌اند.

پلیمری پوشانده می‌شود. نانوسفرها سیستم‌های ماتریکسی هستند که دارو و پلیمر در آن به صورت همگن پخش و با روی سطح آن‌ها جذب می‌شوند.<sup>۱۵</sup> پلیمرهایی که به‌عنوان نانوذره استفاده می‌شوند با داروهایی که دارای هدف درمانی خاص برای بیماری مشخص از جمله سرطان می‌باشد، همراه هستند، که این داروها به دو طریق با نانوحامل‌ها همراه می‌شوند. ۱- دارو در نانو حامل انکپسوله (حبس) می‌شود. ۲- داروها بر سطح نانو ذره کونژوگه (پیوند شیمیایی) یا جذب می‌شوند.<sup>۱۶،۱۷</sup> تاکنون پلیمرهای زیادی از جمله: پلی‌آمید، پلی‌آمینو اسید، پلی‌آلکیل-آلفا-سیانوآکریلات، پلی‌استر، پلی‌اورتو استر، پلی‌یورتان، پلی‌اکریل آمید، پلی‌کاپرولاکتون به‌عنوان حامل دارو استفاده شده‌اند. بین آن‌ها پلی‌استرهای آلیفاتیک ترموپلاست (گرم‌نرم) مانند پلی‌لاکتیک اسید (PLA) و پلی‌گلایکولیک اسید (PGA) و کوپلیمر این دو پلیمر با نام پلی‌لاکتیک گلایکویک اسید (PLGA) به‌دلیل خواص زیست‌سازگاری بالا و زیست تخریب‌پذیری عالی استفاده بیشتری نسبت به سایر پلیمرها داشته‌اند، همچنین کیتوسان نیز به‌دلیل ویژگی‌های زیست‌سازگاری و داروسازگاری بسیار مورد توجه قرار گرفت.<sup>۱۸</sup> پروفوسور Langer و Folkman اولین کسانی بودند که رهایش کنترل شده ماکرومولکول‌ها را از طریق پلیمرها نشان داده‌اند که این اقدام موجب دست‌یابی و پیشرفت سیستم رهایش داروی ضدسرطان برای بیماری سرطان گردید.<sup>۱۸</sup> نانوذرات پایه پلیمری وسیله خوبی برای هدایت بیومولکول‌ها، داروها، ژن‌ها و واکسن‌ها می‌باشند. با انکپسوله شدن این داروها در این نانوذرات، حلالیت و ماندگاری داروها بهبود خواهد یافت. هدف اصلی، انتقال هدفمند دارو در غلظت مشخص و در محدوده پنجره درمانی و در نهایت رضایت بیمار می‌باشد.<sup>۱۹</sup> حامل‌های پلیمری، به‌دلیل عملکردهای چندگانه و توانایی عامل‌دار شدن،<sup>۲۰</sup> در چند دهه گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. به‌طور کلی، نانوذرات پلیمری سیستم‌های جامد کلوییدی با سایز کوچکند که دارو در آن‌ها به‌صورت فیزیکی پخش یا حل شده و یا به‌صورت شیمیایی به زنجیره‌ی اصلی پلیمری آن‌ها متصل می‌شود. از مزایای استفاده از نانوذرات پلیمری به‌عنوان نانوحامل‌های دارویی این است که حلالیت و پایداری داروها افزایش می‌یابد. بنابراین، نانوذرات پلیمری جزو پرکاربردترین سیستم‌های رهایش دارو به‌شمار می‌روند. تاکنون پلیمرهای متفاوتی با توجه به ویژگی‌هایشان بررسی شده‌اند که به برخی از آن‌ها اشاره می‌کنیم.<sup>۲۱</sup>

نانوذره به‌عنوان سیستم رهایش دارو، کنترل اندازه ذره، خواص سطحی و رهایش داروی مشخص و کارا در مکان و بازه زمانی مشخص برای اثرگذاری هرچه بیشتر دارو می‌باشد. نانوذراتی که برای رهایش دارو استفاده می‌شوند باید دارای خواص زیست‌سازگاری، داروسازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری باشند، همچنین متناسب با زمان آزاد شوند و خواص مکانیکی مطلوب و فرآیند ساخت آسان داشته باشند.<sup>۲۲</sup> نانوذرات کاربرد وسیعی در داربست‌های مهندسی بافت، رهایش هدفمند دارو و در تشخیص بیماری دارند.<sup>۲۳</sup> متاسفانه نانوذرات در هنگام ورود به بدن از طریق سیستم گردش خون و یا فاگوسیتوز، گیر می‌افتند که می‌توان این مشکل را از طریق اصلاح سطح حل کرد و آن‌ها را از بیگانه‌خواری و حذف از طریق سیستم گردش خون نجات داد.<sup>۲۴،۲۵</sup> نانوذره‌ها را می‌توان به روش‌های مختلفی دسته‌بندی کرد. از نظر اندازه، شکل، مواد سازنده می‌توانند متفاوت باشند. حتی روش‌های تهیه نانو ذرات نیز می‌تواند انواع مختلفی از نانوذرات را ایجاد کند. هرکدام از این نانوذرات ظرفیت بارگیری دارو، رهایش، و ماندگاری متفاوت دارند.<sup>۹</sup> نانوذرات از نظر شکل ظاهری به انواع زیر تقسیم شده‌اند.

درختسان‌ها (Dendrimers)، نانوسفرها (Nanospheres)، نانوکپسول‌ها (Nanocapsules)، لیپوزوم‌ها (Liposomes)، میسل‌ها (Micelles) فولرن‌ها و نانولوله‌ها (Fullerenes and nanotubes)، پلیمرزوم‌ها (Polymersomes).<sup>۱۰،۱۱</sup>

در مطالعاتی دیگر، نانوذرات از نظر ماده سازنده آن‌ها به دو دسته آلی و معدنی تقسیم شده‌اند که در دسته آلی، مولکول‌های آلی به‌عنوان جز اصلی سازنده نانو ذره می‌باشند و در دسته معدنی، فلزات (آهن-طلا و ...) و عناصر معدنی نقش اصلی را در ساختار نانوذره دارند. لیپوزوم‌ها، دندریمرها، نانو تیوب‌های کربنی، نانو ذرات لیپید جامد، پلیمرها در دسته ذرات آلی قرار می‌گیرند و نانو ذرات معدنی کمابیش دارای یک هسته مرکزی از جنس عناصر معدنی و فلزی می‌باشند که توسط یک پوشش از جنس مواد آلی پوشانده می‌شوند. این هسته‌ها دارای خواص فلوروسنس، مغناطیسی، الکتریکی می‌باشند.<sup>۱۲-۱۴</sup>

در دسته‌بندی دیگر، نانوذرات از مواد ماکرومولکولی و یا پلیمری، طبیعی یا سنتزی تهیه می‌شوند که بر اساس روش ساخت آن‌ها، به دو نوع نانوسفرها (Nanosphere) و نانوکپسول‌ها (Nanocapsules) طبقه‌بندی می‌شوند. نانوکپسول ساختاری کیسه‌ای هستند که دارو در محفظه‌ای در مرکز آن‌ها قرار می‌گیرد و اطراف آن توسط یک لایه

شدند. نانوذرات کیتوسان-پلورونیک با داروی تاموکسیفن بارگیری شده و دارای خون سازگاری خوبی بودند و نشان داده شد که این نانوذرات می‌توانند به‌عنوان یک حامل رهایش دارو موثر برای درمان سرطان سینه استفاده شوند.<sup>۲۶</sup> در پژوهشی دیگر نانوذرات کیتوسان و اسیدهای نوکلئیک کاتالیزوری (DNAzym) در درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفتند. هدف از این بررسی، بررسی ژن درمانی شامل کپسوله کردن DNAzym و siRNA (Small interfering RNA) RNA مداخله‌ای کوچک، داخل نانوذرات کیتوسان بوده است که نتایج حاکی از بهبود فرآیند درمان توسط این عوامل درمانی به همراه نانوحامل کیتوسان بود.<sup>۲۷</sup> در مطالعه‌ای دیگر نانوذرات آلبومین به همراه پوششی از کیتوسان، افزایش جذب سلولی siRNA را نشان داده‌اند. تجویز siRNA در *In vivo* با استفاده از نانوذرات مبتنی بر کیتوزان موجب کاهش ۸۰٪ در بیان ژن هدف شده است و در نتیجه موجب مرگ سلول سرطانی شده است.<sup>۴</sup>

پلیمر Poly (lactic-co-glycolic acid) یکی از موفق‌ترین پلیمرهای استفاده شده برای کاربردهای رهایش دارو است. به دلیل برخی مزایا از جمله: زیست‌سازگاری، سازگاری با دارو، خواص مکانیکی، فرآیند تولید آسان و همچنین هیدرولیز آن منجر به ایجاد منومرهای متابولیت اسید لاکتیک و گلایکولیک اسید می‌شود و این دو منومر اندروژن هستند و به راحتی از طریق بدن و توسط چرخه‌ی کربس متابولیزه می‌شوند به این دلیل PLGA با مسمومیت سیستمیک ناچیزی همراه است.<sup>۳</sup> نانوذرات PLGA می‌توانند از دارو در برابر تخریب محافظت کنند و پایداری آن‌ها را افزایش دهند. این سیستم‌ها همچنین دارای برخی معایندها از جمله: بارگذاری کم دارو برای بسیاری از داروها، هزینه تولید بالا و مشکل افزایش مقیاس. بارگذاری به نسبت کم دارو، احتمالاً مانع اصلی استفاده از نانوذرات PLGA بارگیری شده‌ی دارو در آزمایشات بالینی می‌باشد. در نتیجه، به پیشرفت‌های بیشتری برای تبدیل مفهوم تکنولوژی نانوذرات PLGA بارگیری شده‌ی دارو به یک برنامه عملی واقع بینانه به عنوان نسل جدیدی از سیستم‌های رهایش دارو با هدف اصلی افزایش اثرات درمانی و حداقل رساندن عوارض جانبی، نیاز است. به نمونه‌هایی از سیستم رهایش دارو با استفاده از PLGA می‌توان اشاره کرد.<sup>۲۸</sup> نانوذرات PLGA به‌عنوان سیستم رهایش داروی ۵- فلوروراسیل (FU-5) که نتیجه آن بیشترین اثر لیز سلولی و هدفگیری بهتر بوده است.<sup>۲۹</sup> همچنین نانوذرات PLGA به‌عنوان سیستم

کیتوسان یک پلی‌ساکارید طبیعی فراوان است که به‌علت خواص بسیار مفید آن به‌عنوان یک حامل نانوذرات شناخته شده است. در مقایسه با پلیمرهای مصنوعی، کیتوسان بدست آمده توسط استیل‌زایی کیتین، به دلیل زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و پایداری بهتر و سمیت کم برای تشکیل نانوذله‌ها مناسب است.<sup>۲۲</sup> با این حال حلالیت پایین کیتوسان در محیط قلیایی و خنثی به دلیل وجود تعداد بسیار زیادی از گروه‌های آمینو در زنجیره‌ی آن و تشکیل پیوندهای هیدروژنی قوی و ساختار بلوری پایدار، سبب محدودیت آن در کاربردهای دارویی و زیست پزشکی می‌شود. در نتیجه تعداد قابل توجهی از اصلاحات مختلفی از کیتوسان به‌کار گرفته شده‌اند،<sup>۳۳</sup> اما این اصلاحات ممکن است مسایل مربوط به سمیت را شامل شوند. برای غلبه بر این اشکالات، Poly(ethylene glycol) methyl ether (پلی‌اتیلن گلیکول متیل اتر) یک پلیمر هیدروفیلی عالی است که پیوند آن به زنجیره کیتوسان نه تنها زیست‌سازگاری کیتوسان را بهینه می‌سازد بلکه سبب اجتناب از جذب پروتئین و فرار از سیستم رتیکیلواندوتیلیال می‌شود.<sup>۳۳،۳۲</sup>

در یک مطالعه، اتصال mPEG-Chitosan به‌عنوان سیستم رهایش کنترل‌شده برای بارگذاری داروی FU-5 (داروی سرطانی) انجام شد که در آن کیتوسان به‌عنوان Cross linker استفاده شد و mPEG به‌عنوان کومونومر هیدروفیلی طراحی شد. آزمایش‌ها نشان داد نانوذله‌های به‌دست آمده، به شکل کروی و با قطر حدود ۲۰-۵۰ nm بودند و اگرچه مشخصه هندسی نانوذله‌ها امیدی را برای بارگذاری دارو نشان داد، اما کارایی انکپسولیشن FU-5 به نسبت کم بود. همچنین مشخص شد که هر چه درصد mPEG از کیتوسان بیشتر باشد، رفتار رهایش دارو سریعتر است. این نانوذله‌ها غیرسمی و سازگار با سلول‌اند. بنابراین نانوذله‌های mPEG-Chitosan دارای پتانسیلی برای توسعه مناسب حامل‌های نانو دارو در درمان سرطان است.<sup>۲۴</sup>

در مطالعه‌ای دیگر کورکومین در O-کربوکسی متیل کیتوسان (O-carboxymethyl chitosan) (OCMCs) برای افزایش قابلیت هیدروفیلیک و رهایش دارو، انکپسوله شده است. مشاهده شد که این نانوذرات در آب بسیار محلول‌اند. میکروسکوپ کانفوکال این قضیه را تایید کرد که کورکومین انکپسوله شده توسط پلیمر OCMCs، به‌طور چشمگیری جذب سلولی سرطانی را افزایش می‌دهد.<sup>۲۵</sup> در پژوهشی دیگر نانوذرات کیتوسان-پلورونیک توسط روش ژلاسیون یونی آماده

برای تحویل دارو است. در مطالعه‌ای نانوذرات آلبومین سرم گاو بارگیری شده‌ی ۵-فلوروراسیل توسط روش جدایش فازی تهیه شدند. نتایج نشان داد که سوسپانسیون نانوذرات BSA بارگیری شده‌ی دارو، رهایش پایدار دارو را برای ۲۰ ساعت تحت شرایط آزمایشگاهی حفظ می‌کنند. این قضیه، نشان‌دهنده‌ی قدرت حامل کلوییدی به رهایش دارو در یک روش پایدار است.<sup>۳۳</sup> در مطالعه‌ی دیگر کورکومین همراه با سرم آلبومین جهت افزایش میزان حلالیت محلول بدون تاثیر دارو بر روی سلول‌های سرطانی استفاده شد. دستگیری سلولی در تمام موارد به جز سلول‌های K652 (لوسمی) مشاهده شد. اثر کورکومین خالص ناچیز بود، در حالی‌که همراه با آلبومین تاثیر خوبی گذاشت و سلول‌ها گرد شدند.

این دارو به‌همراه نانو حامل، می‌تواند ضد رگزا باشد زیرا سلول‌های اندوتلیال تحت تاثیر آن هستند. اثر دارو بر فیبروبلاست طبیعی کمتر از سلول‌های سرطانی و سلول‌های اندوتلیال بود و در کل نتیجه مطلوبی نسبت به کورکومین تنها در مقابله با سلول‌های سرطانی از خود نشان داد.<sup>۳۴</sup> در پژوهش دیگر، سرم پایدار طولانی‌مدت نانوذرات پلی‌پلمری برای کورکومین (یک آنتی‌اکسیدان قوی) تهیه شد. نانوذرات پلی‌اتیلن گلیکول-آلبومین-کورکومین (PAC) با استفاده از سرم آلبومین و همچنین پلی‌اتیلن گلیکول با استفاده از روش محلول زدایی تهیه شد. سازگاری مواد با استفاده از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه تعیین شد. آزادسازی و حلالیت دارو از نانوذرات در آزمایشگاه مشخص شد.

آزادسازی دارو در محیط *In vivo*، جذب بافت و جذب سلول کوپفر توسط فرمولاسیون نانو در موش‌های صحرایی پس از تزریق داخل وریدی بهینه شد. نتایج نشان داد که انتشار آهسته کورکومین از نانوذرات PAC در سطح پلاسمای پایدار به مدت ۳۵ روز باقی ماند در صورتی‌که پس از تزریق داخل وریدی کورکومین خالص، این دارو به سرعت در پلاسمای ناپدید شد و ظرف مدت یک ساعت دارو کاملاً در پلاسمای ناپدید شد. همچنین نانوذرات خالی اثرات سایتوتوکسیک نشان ندادند. در نتیجه PEG-آلبومین-کورکومین را می‌توان به راحتی در سرطان پستان با کارایی بهتر نسبت به درمان‌های معمولی و به‌عنوان جایگزینی بر فناوری نانوذرات آلبومین متخلخل مورد استفاده قرار داد.<sup>۳۵</sup> دانشمندان دریافتند که تاموکسیفن برای سلول‌های سرطانی، سمی است و در برابر سرطان سینه استفاده می‌شود. با این حال، ممکن

رهایش داوری اتوپوزاید (Etoposide) به‌کار گرفته شد، به این طریق که نانوذرات بارگیری شده‌ی اتوپوزاید جهت بهبود قابلیت زیستی دهانی به‌عنوان یک فرمولاسیون رهایش پایدار برای جایگزینی درمان مرسوم تزریق داخل وریدی آماده شدند و این نانوذرات توسط روش تبخیر امولسیون حلال با فشار بالای همگن با استفاده از منبعی به‌عنوان فریز در طول لیوفیلیزاسیون آماده شدند. مطالعه رهایش دارو نشان داد که اتوپوزاید بارگذاری شده بر روی نانوذرات PLGA، آزادسازی دارو را تا ۷۲ ساعت حفظ می‌کنند. همچنین این مطالعه نشان داد که بهتر است فرمولاسیون نانوذرات در Freeze-drying در  $8^{\circ}\text{C}$  تا  $2^{\circ}\text{C}$  ذخیره شوند شرایطی که آن‌ها در هر دو مقدار پایدارند و محتوای دارو تا سه ماه باقی خواهد ماند.<sup>۳۶</sup> در مطالعه‌ی دیگر پلیمر پلی‌لاکتیک اسید به همراه پلی‌اتیلن گلیکول و پلورنیک به صورت مایسل تهیه شده و داوری دوستاکسل (Docetaxel) در آن بارگیری شده است و نشان داده شد که این نانو حامل حاوی دارو، زمان گردش دوستاکسل را طولانی‌تر کرده است و نسبت به داروی Taxotere® (نام تجاری دوستاکسل) موثر تر بوده و رشد تومور را کاهش می‌دهد.<sup>۳۱</sup>

پروتئین‌ها از منابع مواد طبیعی خیلی خوب برای ساخت سیستم‌های نانوذرات هستند. پروتئین‌های گوناگونی مانند ژلاتین و آلبومین و کورکومین برای تحویل دارو، به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. با طراحی ذهنی نانوذرات پروتئین بر اساس رفتار آن‌ها در محیط میکروسکوپی و براساس سلول‌های سرطانی تومور، بهبود کارایی و ایمنی درمان سرطان می‌تواند امیدوارکننده باشد. افزون‌براین، نانوذرات پروتئینی که قادر به حمل مواد درمانی و تشخیصی هستند، در حال حاضر برای مدیریت موثر سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند. اگرچه استفاده از نانوذرات پروتئین برای درمان در حال حاضر نتایجی همچنان انگیز را به ارمغان آورده و کارایی‌های بیشتری در آینده به دست می‌آورد، در مقایسه‌های عملکردی و بازدهی درمانی، پروتئین‌ها و دیگر سیستم‌های تحویل موجود هنوز هم نقص‌هایی دارند و نشان دهنده بررسی و مطالعه بیشتر در این زمینه است.<sup>۳۲</sup> آلبومین (Human serum albumin) فراوانترین پروتئین پلاسمای (۵۰-۳۵ g/l سرم انسان) با نام اختصار HSA با متوسط نیمه عمر ۱۹ روزه است. هنگامی که HSA شکسته شود اسید آمینه غذا را به بافت‌های محیطی عرضه می‌کند. این خواص و همچنین جذب تدریجی آن در بافت‌های تومور و همچنین بافت‌های یافته، تجزیه‌پذیری زیستی و غیرسمیت بودن آن، امر ایده‌آل

فولات اتفاق می‌افتد.<sup>۴۱</sup> دکسوروبیسین یکی از موثرترین مولکول‌های ضد توموری در درمان سرطان متاستاتیک پستان، می‌باشد که همراه حامل‌های کلوییدی نانوذرات پلی (بوتیل سیانوآکریلات) زیست تخریب‌پذیر (PBCA NP) تهیه شد و سنجش سمیت سلولی نانوذرات با DOX بارگذاری شده در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از خطوط سلول‌های تومور پستان (MCF-7) و سرطان موش (E0771) انجام شد، و در داخل بدن ارزیابی فعالیت ضد توموری در سیستم ایمنی بدن موش انجام شد. نتیجه نشان داد که DOX بارگذاری شده با PBCA NPها باعث مهار تومور شد که ۴۰٪ بیشتر DOX آزاد بود و بنابراین سمیت DOX را در طول درمان کاهش داد. این نتایج نشان می‌دهد که DOX بارگذاری شده با PBCA NPها دارای پتانسیل بالایی برای بهبود کارایی درمان DOX در برابر سرطان‌های پیشرفته پستان است.<sup>۴۱</sup> در مطالعه‌ای، مشاهده شد که میسل‌های بارگیری شده‌ی پلی‌بنزل آسپارات-پلی‌اتیلن گلایکول (PEG-poly(benzyl aspartate) با داروی کامپتوتسین (Camptothecin) به اختصار با نام CPT، سطوح دارو در پلاسما را پنج برابر و بافت‌های تومور پانزده برابر نسبت به CPT آزاد افزایش می‌دهند و در نهایت نتایج نشان داد که میسل‌های بارگیری‌شده‌ی CPT (کامپتوتسین) در سرکوب رشد تومور قوی‌تر هستند.<sup>۴۲</sup> سیستم‌های دارورسانی هدفمند (Targeting drug delivery system) در این سیستم‌ها از سیگنال پپتید، برهمکنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن و یا لیگاند-گیرنده استفاده می‌شود. یعنی مولکولی را در سطح حامل قرار می‌دهند تا به سلول سرطانی مورد نظر هدایت شود.<sup>۴۳</sup>

در کمابیش ۲۰٪ از بیماران، سلول‌های سرطانی سینه دارای تعداد بسیار زیادی گیرنده‌ی پروتئینی به نام (HER2) گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسان هستند. این نوع سرطان که آن را HER2 مثبت می‌نامند، گرایش دارد سریعتر از دیگر شکل‌های سرطان سینه گسترش یابد. یکی از روش‌های درمان این بیماری، استفاده از داروهای هدفمند مانند تراستوزوماب اماتانسین (TDM-1) است. TDM-1 ترکیب دارو آنتی‌بادی است که دارای تراستوزوماب با خواص ضد توموری هدفمند HER2 است که به تشخیص سلول‌های سرطانی در بدن بیمار کمک می‌کند و عامل دیگر DM1 است که دارای فعالیت سیتوتاکسیک (سمیت سلولی) مهارکننده میکروتوبولی است. آنتی‌بادی و عامل سیتوتاکسیک به وسیله‌ی یک لینکر پایدار به هم متصل شده‌اند. وقتی TDM-1 به سلول‌های سرطانی برخورد می‌کند با تزریق سم به آن‌ها

است منجر به نارسایی احتقانی (لخته‌زایی) قلب خطر ابتلا به عفونت، ریزش مو، تهوع، استفراغ، از دست دادن اشتها، زخم دهان یا لب، اسهال، بی‌قاعدگی شود. به منظور اجتناب از این عوارض جانبی مضر و بهبود کارایی درمانی تاموکسیفن، تاموکسیفن لخته شده-کیتوزان را با (آلبومین سرم انسانی) HSA توسعه دادند. نانوذرات HSA بهبود یافته با کیتوسان سازگاری زیستی و ایمنی ساختار دارد. در نهایت، کیتوسان بهبود یافته با نانوذرات HSA نشان دهنده پتانسیل برای توسعه به یک حامل موثر برای داروهای ضد سرطان است.<sup>۳۶</sup>

پلی‌گلوتامیک اسید (Poly(L-glutamic acid) همراه با داروی پاکلی تاکسل (Paclitaxel) به‌طور اختصاری با نام PTX استفاده شده است و نشان داده شد که این دارو به همراه این پلیمر، قادر به القای آپتوز در سلول‌های سرطانی شده‌اند.<sup>۳۷</sup> همچنین این دارو همراه با دکستران (Dextran) نیز استفاده شد و نشان داده شد که همراهی این ترکیب با اسید فولیک اثر ضد سرطانی این دارو را دو تا سه برابر بیش‌تر کرد.<sup>۳۸</sup> همچنین پاکلی تاکسل با کوپلیمر لاکتیک-ونیل پرولیدین (block-poly(d,l-lactide))-Poly(N-vinylpyrrolidone) (PVP-b-PDLLA)) نیز استفاده شده و در هر دو محیط حیوانی (In vivo) و آزمایشگاهی (In vitro) بر روی سه رده‌ی سلول سرطانی مختلف بررسی شد و فعالیت ضد تومور مورد ارزیابی قرار گرفت. بارگذاری دارو بر روی این ترکیب بسیار نتایج خوشایندی در برابر سلول‌های سرطانی نشان داد.<sup>۳۹</sup>

داروی دوکسوروبیسین (Doxorubicin) به اختصار DOX نیز یکی دیگر از داروهای سرطانی است که در مطالعات به همراه دکستران استفاده شد و مشخصه‌ی رهایش DOX از نانوکپسول DXT-DOX در محیط In vitro و توسط روش دیالیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج یک رهایش سریع DOX را به دنبال یک رهایش آهسته پایدار نشان داد که منجر به انتشار ۳۲٪ از DOX وارد شده در عرض ۱۵ روز می‌شود که نتیجه مطلوبی بوده است.<sup>۳۹</sup> همچنین این دارو به همراه پلیمر پرکاربرد پلی‌اتیلن گلایکول نیز استفاده شد که مجموعه DOX در مقایسه نانو با استفاده از ترکیب فولات و پلی‌اتیلن گلایکول (DOX-PEG-FOL) تهیه شد. یافته‌ها نشان داد که نانوذرات DOX دارای میزان جذب داخل سلولی بیشتری در برابر سلول‌های سرطانی همراه با گیرنده فولات نسبت به سلول‌های بدون گیرنده فولات دارند که نشان داد جذب سلول از طریق یک مکانیزم آندوسیزی متصل به گیرنده

پلی اتیلن گلاکول تشکیل شده‌اند. در محلول آبی با داروهای هیدروفوبیک، تلودندریمرها می‌توانند به میسل‌های نانومتری خودآرایی شوند که در آن اسید کولیک آمفیفیلک هسته را جهت بارگیری داروهای هیدروفوبیک تشکیل می‌دهد و برای سنتز میسل‌هایی که سرطان مثانه را هدف قرار دهند، انتهای دیگر PEG با یک لیگاند اختصاصی سرطان مثانه به نام PLZ4 جفت می‌شود.

با اینکه این میسل‌ها امیدی برای هدفگیری سرطان خاص و مشخصات سمیت را نشان دادند، یک نقص عمده‌ی این میسل‌ها این است که پس از تزریق داخل وریدی، نیروی مکانیکی گردش خون و اثر پاک‌کنندگی لیپوپروتئین‌ها می‌تواند این میسل‌ها را بشکند و سبب رهایش پیش از موعد داروی بارگیری شده شود و افزون‌براین چون این نانومیسل‌ها دارای اکتامرهای اسید کولیک هیدروفوب در یک انتها و PLZ4 و PEG هیدروفیلک در انتهای دیگرند، تلودندریمرهای پلیمری ساختمان نانومیسل‌ها به‌عنوان یک پاک‌کننده عمل کرده و سبب همولیز می‌شوند. برای غلبه بر این مشکلات، سیستمی به تلودندریمرها معرفی می‌شود و پس از این‌که تلودندریمرها میسل‌ها را تشکیل می‌دهند، سیستمی از تلودندریمرهای مجاور، پیوند دی‌سولفیدی را تشکیل می‌دهد که باعث نگه‌داشتن تلودندریمرها با یکدیگر و پایداری میسل‌ها در برابر گردش خون می‌شود و پس از ورود به سلول‌های هدف پیوند دی‌سولفیدی می‌تواند کاهش یابد و تحت کاهش محیط داخل سلولی باز شود و داروی بارگیری شده را به داخل سلول‌های هدف رها کند.

نتایج در محیط *In vivo* توسط موش‌های حامل زونگرفت سرطان مثانه مشتق از انسان نشان داد: نانومیسل PLZ4 کراس لینک شده توسط پیوند دی‌سولفیدی در محلول سدیم دوکسیل سولفات پایدار بود اما در عرض پنج دقیقه پس از اضافه کردن گلو تاتیون (Glutathione) در غلظت فیزیولوژیکی داخل سلولی ۱۰ ml حل شد. در طول مدت بقای بدون پیشرفت، پاکلی تاکسل بارگذاری شده بر روی این نانومیسل‌ها، تاثیر بیشتری نسبت به پاکلی تاکسل آزاد در همان دوز داشته است. بارگذاری پاکلی تاکسل بر روی این نانومیسل‌ها رشد تومور را به‌طور چشمگیری تاخیر می‌اندازد و سبب بقای طولانی‌مدت این موش‌ها می‌شود نانوفرمولاسیون می‌تواند به‌طور چشمگیری باعث کاهش سمیت شود و سبب رهایش هدفمند دارو شود. در مطالعه‌ی دیگر مایسلی ساخته شده از دو پلیمر پلی اتیل اتیلن فسفات و پلی کاپرولاکتون

باعث از بین رفتنشان می‌شود.<sup>۴۴</sup> خلاصه‌ای از مطالعات اخیر با استفاده از TDM-1 نشان داد که TDM-1 به‌طور چشمگیری دارای بقای بدون پیشرفت و بقای کل طولانی‌مدت با سمیت کمتری نسبت به لاپاتینیب به اضافه کپسیتابین در بیماران با سرطان پستان متاستاتیک (HER2+) است که پیش‌تر تراستوزوماب و تاکسان دریافت کرده بودند. همچنین سرعت پاسخ هدف با TDM-1 بیشتر بود و زمان پیشرفت علائم به‌طور چشمگیری با TDM-1 به تاخیر افتاد. افزون‌براین نرخ عوارض جانبی در TDM-1 نسبت به لاپاتینیب به اضافه کپسیتابین کمتر بود. در نتیجه در سراسر جمعیت ناهمگن بیماران، برای درمان پیشرفته‌ی سرطان سینه با HER2+ که در طی یا پس از درمان با تراستوزوماب و تاکسان پیشرفت کرده است، TDM-1 دارای پتانسیل درمانی است.<sup>۴۵</sup> در پژوهشی، نانوذرات پلیمری PLGA بارگیری شده‌ی راپامایسین تهیه گردید و سطحشان با آنتی‌بادی‌های گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال جفت شد که بسیار در سلول‌های سرطانی سینه بیان شده است. برای تقویت تاثیر ضد سرطانی فرمولاسیون‌ها و برای بررسی سمیت سلولی در محیط *In vitro*، راپامایسین طبیعی، نانوذرات بارگیری شده‌ی راپامایسین و نانوذرات بارگیری شده‌ی راپامایسین جفت شده با آنتی‌بادی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال، در رده‌ی سلول‌های سرطانی بدخیم پستان MCF 7 مورد ارزیابی قرار گرفتند. این آزمایش نشان داد فعالیت ضد تکثیر نانوذرات بارگیری شده‌ی راپامایسین جفت شده با آنتی‌بادی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال بیشتر از بقیه‌ی موارد است. این به دلیل جذب سلولی بیشتر در سلول‌های سرطان سینه بدخیم است.<sup>۴۶</sup> سرطان مثانه چهارمین سرطان شایع در مردان و دوازدهمین سرطان شایع در زنان است.<sup>۴۷</sup>

پاکلی تاکسل یکی از داروهایی است که کمابیش به عنوان شیمی‌درمانی نجات دهنده با نرخ پاسخ حدود ۲۰٪ استفاده می‌شود.<sup>۴۸</sup> پاکلی تاکسل بسیار هیدروفوب بوده و برای کاربردهای کلینیکی در حلال تاکسول (Taxol®) حل می‌شود. از این‌رو گاهی به علت حلال، با واکنش شدید آلرژیک همراه است، حتی اگر از داروهای پیش‌شیمی‌درمانی آنتی‌هیستامین و استروئید هم استفاده شود. از این‌رو برای بهبود نتایج موثر درمان، میسل‌های نانومتری PLZ4 (لیگاند اختصاصی سرطان مثانه) کراس لینک شده توسط پیوند دی‌سولفید توسعه یافته‌اند. تلودندریمرهای پلیمری ساختمان میسل‌ها، از یک زنجیره پلی اتیلن گلاکول جفت شده با اکتامرهای دندریتیک اسید کولیک در یک انتهای

follic acid conjugate اجازه‌ی تزریق دوکسوریسین با دوز بالا را می‌دهند. این نانوذرات می‌توانند ۸۸/۹٪ از میزان مهار تومور را به‌دست آورند. نانوذرات می‌توانند سمیت دوکسوریسین را کاهش دهند که منجر به افزایش قابل‌توجهی از مدت زمان زندگی در مقایسه با دوکسوریسین آزاد و همچنین نانوذرات بدون اسید فولیک می‌شوند.<sup>۳۰</sup> در مقایسه با تاکسول، میسل‌های پلونیوریک کونژوگه با فولات-Folate conjugated Pluronic P123/F127 مدت زمان گردش پاکلی تاکسل را طولانی کردند. مشاهده شد که پاکلی تاکسل حمل شده توسط این میسل‌ها، قوی‌ترین سرکوب را در رشد تومور اعمال می‌کند.<sup>۵۲</sup> ترکیبی از تشخیص و درمان بیماری، اغلب به‌عنوان ترانوستیک شناخته شده است که به پزشکان اجازه‌ی نظارت بر پیشرفت درمان و تعیین دوز مناسب و مداخله‌ی به موقع را می‌دهد و شیمی‌درمانی جدیدی را برای سرطان با افزایش اثربخشی و کاهش سمیت ارائه می‌دهد.<sup>۵۳</sup>

سیستم‌های رهایش بر پایه‌ی نانوفناوری تاثیر چشمگیری بر رهایش سرطان ایجاد می‌کنند. پیشرفت در زمینه زیست مواد و علوم زیستی- مهندسی، در رویکردهای جدید نانوذرات مشارکت دارند که ممکن است روزه جدیدی را در بهبود بیماران مبتلا به سرطان ایجاد کند. نانوفناوری در سیستم رهایش دارو، تاثیر بسیار خوبی در شناخت انتخابی سلول‌های سرطانی، رهایش دارو هدفمند و غلبه بر محدودیت‌های شیمی‌درمانی مرسوم ایجاد کرده است. در این میان نانوذرات پلیمری به دلیل فرآیند تولید آسان، زیست‌سازگاری و زیست تخریب‌پذیری به‌عنوان گروه‌های برتر در حامل‌های نانوداروهای ضد سرطان سازماندهی شده‌اند. اگرچه بارگذاری ترکیبات آبدوست هنوز با محدودیت‌هایی روبه‌روست اما با توجه به تنوعی که در انواع ساختار نانوذرات وجود دارد، امکان انکپسوله کردن مولکول‌های مختلفی فراهم شده است.

پیوندخورده با ترانسفرین Transferrin-conjugated PCL-bpoly همراه با داروی پاکلی تاکسل بارگذاری شد و نتایج نشان داد، غلظت دارو در بافت مغز کمابیش دو برابر شده و توزیع زیستی پاکلی تاکسل در سایر بافت‌ها اساساً تغییر نیافته است. اثر ضد سرطانی پاکلی تاکسل بارگذاری شده با این میسل‌ها به‌طور چشمگیری نسبت به میسل‌های اصلاح نشده و Taxol® بالاتر بود. مشاهده شد که میسل‌های پلیمری کراس‌لینک شده زمان گردش بیشتری دارند و در مقایسه با میسل‌های غیرکراس‌لینک شده، در تومورهای SKOV-3 با سطح بالایی تجمع می‌یابند. در نتیجه، میسل‌های پلیمری کراس‌لینک شده برای پاکلی تاکسل به‌طور چشمگیری موثرتر از داروی آزاد و میسل‌های غیرکراس‌لینک شده بودند.<sup>۴۹</sup> در مقاله‌ای دیگر میکروبیوت بر پایه پکتین- پلی (وینیل پرولیدون) با استفاده از  $Ca^{2+}$  به‌عنوان یک پیونددهنده یونی تهیه گردید. دارو ۵- فلورواوراکسیل به‌وسیله روش ترکیبی در این دانه‌ها بارگیری شد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که دانه‌ها به‌طور بالقوه برای تحویل داروی خاصی برای سرطان کولون استفاده می‌شوند.<sup>۵۰</sup>

Thu و همکارانش سیستم‌های تحویل دارویی مبتنی بر فولیک ساختند که یکی از موثرترین حمل‌کننده‌های هدفمند هستند که به‌طور موثری به خاطر بیان بیش از حد آن در سطوح مختلف سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کورکومین برای برچسب زدن و شیمی‌درمانی استفاده شد. ارزیابی‌های زیستی روی سلول‌های سرطانی HeLa و HT29 پس از چهار و ۱۲ ساعت انجام شد. نتایج نشان دادند که اسیدفولیک به‌طور چشمگیری باعث افزایش راندمان هدف‌گیری و درونی‌سازی کورکومین به سلول‌های سرطانی می‌شود و در نتیجه فعالیت ضد توموری دارد.<sup>۵۱</sup> در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که نانوذرات (آلبومین- دکستران به همراه فولیک اسید) BSA-dextran-

## References

- Xu T, Zhang N, Nichols HL, Shi D, Wen X. Modification of nanostructured materials for biomedical applications. *Mater Sci Eng: C* 2007;27(3):579-94.
- Hans ML, Lowman AM. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. *Curr Opin Solid State Mater Sci* 2002;6(4):319-27.
- Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Pr at V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release* 2012;161(2):505-22.
- Omran MM, Ansari M, Kiaie N. Therapeutic effect of stem cells and nano-biomaterials on Alzheimer's disease. *Biointerface Res Appl Chem* 2016;6(6).

5. Mu L, Feng SS. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. *J Control Release* 2003;86(1):33-48.
6. Salarian M, Solati Hashjin M, Shafiei SS, Nemati A, Salarian R. Effect of hydrothermal temperature on the composition and morphology of surfactant-assisted hydrothermally synthesized hydroxyapatite nano particles. *Ind Eng Manag Sharif* 2009;25(47):69-75.
7. Lü JM, Wang X, Marin-Muller C, Wang H, Lin PH, Yao Q, et al. Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9(4):325-41.
8. Mahapatro A, Singh DK. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines. *J Nanobiotechnology* 2011;9:55.
9. Hu CM, Aryal S, Zhang L. Nanoparticle-assisted combination therapies for effective cancer treatment. *Ther Deliv* 2010;1(2):323-34.
10. Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urol Oncol* 2008;26(1):57-64.
11. Senior JH. Nanoparticulate drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34(1):116-.
12. Park JW. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* 2002;4(3):95-9.
13. Wu X, Liu H, Liu J, Haley KN, Treadway JA, Larson JP, et al. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2003;21(1):41-6.
14. Lidke DS, Nagy P, Heintzmann R, Arndt-Jovin DJ, Post JN, Grecco HE, et al. Quantum dot ligands provide new insights into erbB/HER receptor-mediated signal transduction. *Nat Biotechnol* 2004;22(2):198-203.
15. Allemann A, Gurny R, Doelker E. Drug-loaded nanoparticles: preparation methods and drug targeting issues. *Eur J Pharm Biopharm* 1993(39):173-91.
16. Labhasetwar V, Song C, Levy RJ. Nanoparticle drug delivery system for restenosis. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;24(1):63-85.
17. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(3):329-47.
18. Langer R, Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature* 1976;263(5580):797-800.
19. Dinarvand R, Sepehri N, Manoochehri S, Rouhani H, Atyabi F. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for controlled delivery of anticancer agents. *Int J Nanomedicine* 2011;6:877-95.
20. Omrani MM, Kiaie N, Ansari M, Kordestani SS. Enhanced protein adsorption, cell attachment, and neural differentiation with the help of amine functionalized polycaprolactone scaffolds. *J Macromolecular Sci Part B* 2016;55(6):617-26.
21. Rao JP, Geckeler KE. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Progress Polym Sci* 2011;36(7):887-913.
22. Chan P, Kurisawa M, Chung JE, Yang YY. Synthesis and characterization of chitosan-g-poly(ethylene glycol)-folate as a non-viral carrier for tumor-targeted gene delivery. *Biomaterials* 2007;28(3):540-9.
23. Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *J Control Release* 2004;100(1):5-28.
24. Nguyen DH. Potential 5-fluorouracil encapsulated mPEG-Chitosan nanogels for controlling drug release. *J Adv Med Pharm Sci* 2017;12(4):1-7.
25. Da Silva-Buzanello RA, De Souza MF, De Oliveira DA, Bona E, Leimann FV, Cardozo Filho L, et al. Preparation of curcumin-loaded nanoparticles and determination of the antioxidant potential of curcumin after encapsulation. *Polimeros* 2016;26(3):207-14.
26. Kim Thach N, Duc Vinh L, Dinh Ho D, Quang Huan L. Development of chitosan graft pluronic® F127 copolymer nanoparticles containing DNA aptamer for paclitaxel delivery to treat breast cancer cells. *Adv Nat Sci Nanosci Nanotechnol* 2016;7(2):025018.
27. Tan ML, Choong PF, Dass CR. Cancer, chitosan nanoparticles and catalytic nucleic acids. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(1):3-12.
28. Sadat Tabatabaei Mirakabad F, Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Yamchi MR, Milani M, Zarghami N, et al. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(2):517-35.
29. Boisdron-Celle M, Menei P, Benoit JP. Preparation and characterization of 5-fluorouracil-loaded microparticles as biodegradable anticancer drug carriers. *J Pharm Pharmacol* 1995;47(2):108-14.
30. Hao H, Ma Q, Huang C, He F, Yao P. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of doxorubicin loaded BSA nanoparticles with folic acid modified dextran surface. *Int J Pharm* 2013;444(1-2):77-84.
31. Mu CF, Balakrishnan P, Cui FD, Yin YM, Lee YB, Choi HG, et al. The effects of mixed MPEG-PLA/Pluronic copolymer micelles on the bioavailability and multidrug resistance of docetaxel. *Biomaterials* 2010;31(8):2371-9.
32. Lohcharoenkal W, Wang L, Chen YC, Rojanasakul Y. Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *Bio Med Res* 2014;2014:12.
33. Maghsoudi A, Shojaosadati SA, Vasheghani Farahani E. 5-Fluorouracil-loaded BSA nanoparticles: formulation optimization and in vitro release study. *AAPS PharmSciTech* 2008;9(4):1092-6.
34. Thomas C, Pillai LS, Krishnan L. Evaluation of albuminated curcumin as soluble drug form to control growth of cancer cells. *J Cancer Ther* 2014;5(7):47189.
35. Thadapakally R, Aafreen A1, Aukunuru J1, Habibuddin M2, Jogala S1. Preparation and characterization of PEG-albumin-curcumin nanoparticles intended to treat breast cancer. *Indian J Pharm Sci* 2016;78(1):65-72.
36. Singh R, Sankar C, Rajasree P. Human serum albumin nanoparticles for enhanced drug delivery to treat breast cancer: preparation and in vitro assessment. *Int J Pharm Life Sci* 2012;3(10).
37. Zhang SQ. Poly (L-glutamic acid)-paclitaxel conjugates for cancer treatment. *Biomed Sci Eng Technol: InTech*; 2012.
38. Nakamura J, Nakajima N, Matsumura K, Hyon SH. Water-soluble taxol conjugates with dextran and targets tumor cells by folic acid immobilization. *Anticancer Res* 2010;30(3):903-9.
39. Le Garrec D, Gori S, Luo L, Lessard D, Smith DC, Yessine MA, et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation. *J Control Release* 2004;99(1):83-101.
40. Yoo HS, Park TG. Folate-receptor-targeted delivery of doxorubicin nano-aggregates stabilized by doxorubicin-PEG-folate conjugate. *J Control Release* 2004;100(2):247-56.
41. Cabeza L, Ortiz R, Arias JL, Prados J, Ruiz Martínez MA, Entrena JM, et al. Enhanced antitumor activity of doxorubicin in breast cancer through the use of poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2015;10:1291-306.
42. Kawano K, Watanabe M, Yamamoto T, Yokoyama M, Opanasopit P, Okano T, et al. Enhanced antitumor effect of camptothecin loaded in long-circulating polymeric micelles. *J Control Release* 2006;112(3):329-32.
43. Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature* 1998;392(6679 Suppl):5-10.
44. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
45. Keith KC, Lee Y, Ewend MG, Zagar TM, Anders CK. Activity of trastuzumab-emtansine (tdm1) in her2-positive breast cancer brain metastases: a case series. *Cancer Treat Commun* 2016;7:43-6.
46. Acharya S, Dilnawaz F, Sahoo SK. Targeted epidermal growth factor receptor nanoparticle bioconjugates for breast cancer therapy. *Biomaterials* 2009;30(29):5737-50.



47. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30
48. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):937-40.
49. Zhang P, Hu L, Yin Q, Zhang Z, Feng L, Li Y. Transferrin-conjugated polyphosphoester hybrid micelle loading paclitaxel for brain-targeting delivery: Synthesis, preparation and in vivo evaluation. *J Control Release* 2012;159(3):429-34.
50. Sekhar EC, Reddy PRS, Rao KK, Raju RR. Development of Pectin-poly (vinyl pyrrolidone) blend micro beads for controlled release of 5-Fluorouracil. *Int J Drug Deliv* 2014;6(2):194-203.
51. Thu HP, Nam NH, Duong LQ, Tham NT, Quang BT, Thi HTM, et al. Targeting effect of folate on cancer cell through curcumin carrier nano-system. *Int J Drug R Deliv* 2015;6(4):351-58.
52. Zhang W, Shi Y, Chen Y, Ye J, Sha X, Fang X. Multifunctional Pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles loaded with paclitaxel for the treatment of multidrug resistant tumors. *Biomaterials* 2011;32(11):2894-906.
53. Lammers T, Aime S, Hennink WE, Storm G, Kiessling F. Theranostic nanomedicine. *Acc Chem Res* 2011;44(10):1029-38.
54. Chen W, Xu N, Xu L, Wang L, Li Z, Ma W, et al. Multifunctional magnetoplasmonic nanoparticle assemblies for cancer therapy and diagnostics (theranostics). *Macromol Rapid Commun* 2010;31(2):228-36.

## An overview of nanoparticles and their application to drug delivery in cancer: review article

### Abstract

Received: 06 Oct. 2017 Revised: 13 Oct. 2017 Accepted: 07 Jul. 2018 Available online: 14 Jul. 2018

Farzaneh Naserian M.Sc.  
Student<sup>1</sup>  
Fatemeh Heshmati M.Sc.  
Student<sup>2</sup>  
Maryam Mehdizadeh Omrani  
Ph.D. Student<sup>2\*</sup>  
Reza Salarian Ph.D.<sup>2</sup>

1- Department of Biomedical  
Engineering, Tehran University,  
Tehran, Iran.

2- Department of Biomedical  
Engineering, Maziar University,  
Royan, Iran.

Today, nanoscience has grown and developed in various medical and therapeutic areas, including cancer treatment. On the other hand, cancer and its types have been rumored and inclusive and many people suffer from this fatal and deadly disease. Currently, existing therapeutic method, including chemotherapy, radiotherapy, and etc., along with the therapeutic effect, cause complications that are unpleasant for patients. Hence, scientists and researchers are looking to develop and improve treatment options and methods to deal with this serious disease. Today, nanoscience and nanotechnology have become widespread, and its various fields, including nanoparticles, are widely used for a variety of applications, especially for delivery of drugs and diagnostic items and imaging cases. Nanotechnology-based release systems have a significant impact on the release of cancer drugs. Advances in bio-materials and bio-engineering are contributing to new approaches to nanoparticles that may create a new way for the improvement of cancer patients. Nano-technology in the drug release system has had a great impact on the selection of cancer cells, the release of a targeted drug, and overcoming the limitations of conventional chemotherapy. At the present many drug delivery systems are now made of nanoparticles, and various substances have been used as drug-stimulating agents or as a reinforcing agent to improve the efficacy of the treatment and durability and stability and also the safety of anticancer drugs. The materials used to release cancer drugs are divided into various categories such as polymer, magnetic, biomolecules. In the meantime, polymer nanoparticles have been organized in the carriers of anti-cancer nanoparticles due to the process of easy production, biocompatibility, and biodegradability. Although the loading of hydrophilic compounds is still confronted with limitations, due to the diversity of nanoparticle structures, it is possible to encapsulate various molecules. Also, surface changes and modification such as binding to antibodies and target ligands can also be applied to these materials, to act as target drug delivery to increase the effectiveness of treatment process. In this article, we will have an overview of cancer disease and cancer drugs and also nanoparticles and their contribution to cancer treatment.

**Keywords:** disease, drug delivery systems, nanoparticles, polymers.

\* Corresponding author: Department of  
Biomedical Engineering, Maziar  
University, Royan, Iran.  
Tel: +98- 11- 44904  
E-mail: m.mahdizadeh@maziar.ac.ir