

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

چکیده

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

امروزه علم نانو در زمینه‌های مختلف پژوهشی و درمانی از جمله درمان سرطان بسیار رشد و توسعه یافته است. از سوی دیگر، بیماری سرطان و انواع مختلف آن بسیار شایع شده است و افراد زیادی از آن رنج می‌برند. در حال حاضر، روش‌های درمانی موجود از جمله شیمی درمانی، 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 مهلهک می‌باشند. در این میان علم نانو و فناوری نانو بسیار گسترش یافته است و زمینه‌های مختلف آن از جمله نانوذرات به صورت گسترشده برای انواع برنامه‌های کاربردی، بهویژه برای تحويل دارو و موارد تشخیصی و تصویربرداری مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر تعداد زیادی از سیستم‌های تحويل دارو از نانوذرات ساخته شده‌اند و مواد مختلف به عنوان عوامل تحریک کننده دارو و یا تقویت کننده برای بهبود اثربخشی درمان و دوام و ثبات و همچنین اینمی 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 به طور 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^۱، فاطمه حشمتی^۲

مریم مهدی‌زاده عمرانی^۲

رضا سالاریان^۲

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

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

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

تلفن: ۰۴۴۹۰۴-۱۱-۰۰
E-mail: m.mahdizadeh@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 اندازه‌ای که دارند می‌توان از سد خونی- مغزی عبور کنند که این سد همیشه مانع برای عبور داروها به مکان آسیب دیده در این نوع از بیماری‌های مخرب مغزی بوده است. بدليل اندازه کوچک، نانوذرات می‌توانند در سرطان‌های مغزی نیز کاربرد داشته باشند.^۳ هدف اصلی در ساخت

امروزه نانوذرات به دلیل کاربردهای وسیعشان در زمینه‌های مختلف بیولوژیکی، دارو و پژوهشی بسیار محبوب شده‌اند. از نظر ساختاری اندازه آن‌ها در محدوده ۱۰۰ نانومتر می‌باشد. محدوده وسیعی از داروها همچون داروهای کوچک آبدوست و آبگرین، واکسن‌ها و مولکول‌های بیولوژیکی به وسیله این نانوذرات می‌توانند هدایت شوند.^{۱-۳} نانوذرات کاربرد وسیعی در بهبود درمان و تشخیص بیماری‌ها دارند. نانوذرات به شکل‌های نانولیپوزوم، نانولوئه‌های کربنی، نانوفیرها، 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 یا روی سطح آن‌ها جذب می‌شوند.^{۱۵} پلیمرهایی که به عنوان 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 نانو حامل‌ها همراه می‌شوند. ۱- دارو در نانو حامل انکپوسله (حبس) می‌شود.^۲- داروها بر سطح نانو ذره کوئژوگه (پیوند شیمیایی) یا جذب می‌شوند.^{۱۶}- تاکنون پلیمرهای زیادی از جمله: پلی‌آمید، پلی‌آلکیل-آلکا-سیانواکریلات، پلی‌استر، پلی‌اورتو استر، پلی‌یورتان، پلی‌اکریل آمید، پلی‌کاپرولاکتون به عنوان حامل دارو استفاده شده‌اند. بین آن‌ها پلی‌استرهای آلفاگلیک ترمومپلاست (گرماترم) مانند پلی‌لاکتیک اسید (PLA) و پلی‌گلایکولیک اسید (PGA) و کوپلیمر این دو پلیمر با نام پلی‌لاکتیک گلایکوکویک اسید (PLGA) به دلیل خواص زیست‌سازگاری بالا و زیست تخریب‌پذیری عالی استفاده بیشتری نسبت به سایر پلیمرها داشته‌اند، همچنین کیتوسان نیز به دلیل ویژگی‌های زیست‌سازگاری و داروسازگاری بسیار مورد توجه قرار گرفت.^{۱۷} پروفیسور 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 دارویی ضدرگزایی برای بیماری سرطان گردید.^{۱۸} نانوذرات اپایه پلیمری و سیله خوبی برای هدایت بیومولکول‌ها، داروها، ژن‌ها و واکسن‌ها می‌باشند. با انکپوسله شدن این داروها در این نانوذرات، حلالیت و ماندگاری داروها بهبود خواهد یافت. هدف اصلی، انتقال هدفمند دارو در غلظت مشخص و در محدوده پنجه درمانی و درنهایت رضایت بیمار می‌باشد.^{۱۹}

حامل‌های پلیمری، به دلیل عملکردهای چندگانه و توانایی عامل‌دار شدن^{۲۰} در چند دهه گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. به طور کلی، نانوذرات پلیمری سیستم‌های جامد کلوبیدی با سایز کوچک‌کد که دارو در آن‌ها به صورت فیزیکی پخش یا حل شده و یا به صورت شیمیایی به زنجیره‌ی اصلی پلیمری آن‌ها متصل می‌شود. از مزایای استفاده از نانوذرات پلیمری به عنوان نانو حامل‌های دارویی این است که حلالیت و پایداری داروها افزایش می‌یابد. بنابراین، نانوذرات پلیمری جزو پرکاربردترین سیستم‌های رهایش دارو به شمار می‌روند. تاکنون پلیمرهای متفاوتی با توجه به ویژگی‌هایشان بررسی شده‌اند که به برخی از آن‌ها اشاره می‌کیم.^{۲۱}

نانوذره به عنوان 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، زیست تخریب‌پذیری باشند، همچنین مناسب با زمان آزاد شوند و خواص مکانیکی مطلوب و فرآیند ساخت آسان داشته باشند.^{۲۲} نانوذرات کاربرد وسیعی در داریست‌های مهندسی بافت، رهایش هدفمند دارو و در تشخیص بیماری دارند.^{۲۳} متاسفانه نانوذرات در هنگام ورود به بدن از طریق سیستم گردش خون و یا فاگوسیتوز، گیر می‌افتد که می‌توان این مشکل را از طریق اصلاح سطح حل کرد و آن‌ها را از بیگانه خواری و حذف از طریق سیستم گردش خون نجات داد.^{۲۴}^{۲۵} نانوذره‌ها را می‌توان به روش‌های مختلفی دستبهبندی کرد. از نظر اندازه، شکل، مواد سازنده می‌توانند متفاوت باشند. حتی روش‌های تهیه نانو ذرات نیز می‌توانند انواع مختلفی از نانوذرات را ایجاد کنند. هر کدام از این نانوذرات ظرفیت بارگیری دارو، رهایش، و ماندگاری متفاوت دارند.^۹

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)^{۱۱}^{۱۰}

در مطالعاتی دیگر، نانوذرات از نظر ماده سازنده آن‌ها به دو دسته آلی و معدنی تقسیم شده‌اند که در دسته آلی، مولکول‌های آلی به عنوان 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 کمایش 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 فلوریورسنس، مغناطیسی، الکتروسی می‌باشند.^{۱۲-۱۴}

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 به عنوان یک حامل رهایش دارو موثر برای درمان سرطان سینه استفاده شوند.^{۶۶} 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 RNA (Small interfering RNA) siRNA و DNAzym کپسوله کردن و مداخله‌ای کوچک، داخل نانوذرات کیتوسان بوده است که نتایج حاکی از بهبود فرآیند درمان توسط این عوامل درمانی به همراه نانوحامل کیتوسان بود.^{۷۷} 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 ۸٪ در بیان ژن هدف شده است و در نتیجه موجب مرگ سلول سرطانی شده است.^۴

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 منورهای متاپولیت اسید لاکتیک و گلایکولیک اسید می‌شود و این دو منور اندرورژن هستند و به راحتی از طریق بدن و توسط چرخه کربس متاپولیزه می‌شوند به این دلیل PLGA با مسمومیت سیستمیک ناچیزی همراه است. نانوذرات PLGA می‌توانند از دارو در برابر تخریب محافظت کنند و پایداری آن‌ها را افزایش دهند. این سیستم‌ها همچنین دارای برخی معایین 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 شده دارو در آزمایشات بالینی می‌باشد. در نتیجه، به پیشرفت‌های بیشتری برای تبدیل مفهوم تکنولوژی نانوذرات PLGA بارگیری شده 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.^{۷۸} نانوذرات PLGA به عنوان سیستم رهایش داروی ۵-فلوروراسیل (FU-5) که نتیجه آن بیشترین اثر لیز سلولی و هدفگیری بهتر بوده است.^{۷۹} همچنین نانوذرات PLGA به عنوان سیستم

کیتوسان یک پلی‌ساقارید طبیعی فراوان است که به عنلت خواص بسیار مفید آن به عنوان یک حامل نانوذرات شناخته شده است. در مقایسه با پلیمرهای مصنوعی، کیتوسان بدلست آمده توسط استیبلزایی کیتین، به دلیل زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب پذیری و پایداری بهتر و سمیت کم برای تشکیل نانوژل‌ها مناسب است.^{۷۰} با این حال حلالیت پایین کیتوسان در محیط قلیابی و خشی 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 پژوهکی می‌شود. در نتیجه تعداد قابل توجهی از اصلاحات مختلفی از کیتوسان به کار گرفته شده‌اند،^{۷۱} 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 رتیکولاندوتیال می‌شود.^{۷۲}

در یک مطالعه، اتصال mPEG-Chitosan به عنوان سیستم رهایش کنترل شده برای بارگذاری داروی FU-5 (داروی سرطانی) انجام شد که در آن کیتوسان به عنوان Cross linker استفاده شد و mPEG به عنوان کومنور هیدروفیلی طراحی شد. آزمایش‌ها نشان داد نانوژل‌های به دست آمده، به شکل کروی و با قطر حدود ۲۰–۵۰ nm بودند و اگرچه مشخصه هندسی نانوژل‌ها امیدی را برای بارگذاری دارو نشان داد، اما کارایی انکپسولیشن ۵-FU به نسبت کم بود. همچنین مشخص شد که هر چه درصد mPEG از کیتوسان بیشتر باشد، رفتار رهایش دارو سریعتر است. این نانوژل‌ها غیرسمی و سازگار با سلول‌اند. بنابراین نانوژل‌های mPEG-Chitosan دارای پتانسیلی برای توسعه مناسب حامل‌های نانو دارو در درمان سرطان است.^{۷۴}

در مطالعه‌ای دیگر کورکومین در O-کربوکسی متیل کیتوسان (OCMCs) O-carboxymethyl chitosan هیدروفیلیک و رهایش دارو، انکپسوله شده است. مشاهده شد که این نانوذرات در آب بسیار محلول‌اند. میکروسکوپ کافنرکال این قضیه را تایید کرد که کورکومین انکپسوله شده توسط پلیمر OCMCs به طور چشمگیری جذب سلولی سرطانی را افزایش می‌دهد.^{۷۵} در پژوهشی دیگر نانوذرات کیتوسان-پلورونیک توسط روش ژلاسیون یونی آمده

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.^{۳۳} 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 حالی که همراه با آلبومین تاثیر خوبی گذاشت و سلول‌ها گرد شدند.

این دارو به همراه نانو حامل، می‌توانند ضد رگزا باشد زیرا سلول‌های اندوتیال تحت تاثیر آن هستند. اثر دارو بر فیربولاست طبیعی کمتر از سلول‌های سرطانی و سلول‌های اندوتیال بود و در کل نتیجه مطلوبی نسبت به کورکومین تنها در مقابله با سلول‌های سرطانی از خود نشان داد.^{۳۴} در پژوهش دیگر، سرم پایدار طولانی‌مدت نانوذرات پلیمری برای کورکومین (یک آنتی‌اکسیدان قوی) تهیه شد. نانوذرات پلی‌اتیلن گلیکول-آلبومن-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 صورتی که پس از تزریق داخل وریدی کورکومین خالص، این دارو به سرعت در پلاسمما ناپدید شد و ظرف مدت یک ساعت دارو کاملاً در پلاسمما ناپدید شد. همچنین نانوذرات خالی اثرات سایتو توکسیک نشان ندادند. در نتیجه PEG-آلبومن-کورکومین را می‌توان به راحتی در سرطان پستان با کارایی بهتر نسبت به درمان‌های معمولی و به عنوان جایگزینی بر فناوری نانوذرات آلبومین متخلخل مورد استفاده قرار داد.^{۳۵} داشمندان دریافتند که تاموکسیفن برای سلول‌های سرطانی، سممی است و در برابر سرطان سینه استفاده می‌شود. با این حال، ممکن

رهایش داوری اتوپوزاید (Etoposide) به کار گرفته شد، به این طریق که نانوذرات بارگیری شده‌ی اتوپوزاید جهت بهبود قابلیت زیستی دهانی به عنوان 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 به عنوان فریز در طول لیوفیلیزاسیون آماده شدند. مطالعه رهایش نانوذرات دارو 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 $^{\circ}\text{C}$ ۲-۸ ذخیره شوند شرایطی که آن‌ها در هر دو مقدار پایدارند و محتواهای دارو تا سه ماه باقی خواهد ماند.^{۳۶} در مطالعه‌ی دیگر پلیمر پلی‌لакتیک اسید به همراه پلی‌اتیلن گلیکول و پلورونیک به صورت مایسل تهیه شده و داروی دوستاکسل (Docetaxel) در آن بارگیری شده است و نشان داده شد که این نانو حامل حاوی دارو، زمان‌گردش دوستاکسل را طولانی تر کرده است و نسبت به داروی Taxotere® (نام تجاری دوستاکسل) موثر تر بوده و رشد تومور را کاهش می‌دهد.^{۳۷}

پروتئین‌ها از منابع مواد طبیعی خوب برای ساخت سیستم‌های نانوذرات هستند. پروتئین‌های گوناگونی مانند ژلاتین و آلبومین و کورکومین برای تحویل دارو، به طور 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. افزون براین، 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 تاییجی هیجان 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 نقش‌هایی دارند و نشان دهنده برسی و مطالعه بیشتر در این زمینه است.^{۳۸} آلبومین (Human serum albumin) فراوانترین پروتئین پلاسمما (۳۵-۵۰ g/l سرم انسان) با نام 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.^۴ دکسوریسین یکی از موثرترین مولکول‌های ضد توموری در درمان سرطان متاستاتیک پستان، می‌باشد که همراه حامل‌های کلوبیدی 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 سلولی 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 بالای برای بهبود کارایی درمان DOX در برابر سرطان‌های پیشرفته پستان است.^۴ در مطالعه‌ای، مشاهده شد که میسل‌های بارگیری شده پلی‌بنزل آسپارات-پلی‌اتیلن گلایکول (PEG-poly(benzyl aspartate) با داروی کامپتوتین (Camptothecin) به اختصار با نام CPT، سطوح دارو در پلاسمما را پنج برابر و بافت‌های تومور پانزده برابر نسبت به CPT آزاد افزایش می‌دهند و در نهایت نتایج نشان داد که میسل‌های بارگیری شده CPT (کامپتوتین) در سرکوب رشد تومور قوی‌تر هستند.^۴ سیستم‌های دارورسانی هدفمند (Targeting drug delivery system) در این سیستم‌ها از سیگنال پیتید، برهمه‌کنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن و یا لیگاند-گیرنده استفاده می‌شود. یعنی مولکولی را در سطح حامل قرار می‌دهند تا به سلول سرطانی مورد نظر هدایت شود.^۳

در کمایش 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 امتانسین (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 بهوسیله‌ی 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 نانوذرات HSA نشان دهنده پتانسیل برای توسعه به یک حامل موثر برای داروهای ضد سرطان است.^۳

پلی‌گلوتامیک اسید (Poly(L-glutamic acid) همراه با داروی پاکلی تاکسل (Paclitaxel) به طور اختصاری با نام PTX استفاده شده است و نشان داده شد که این دارو به همراه این پلیمر، قادر به القای آپاپتوز در سلول‌های سرطانی شده‌اند.^۷ 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.^۸ همچنین پاکلی‌تاکسل با کوپلیمر لاکتیک-ونیل (block-poly(d,L-lactide))-Poly(N-vinylpyrrolidone) پرولیدین (In vivo) نیز استفاده شده و در هر دو محیط حیوانی (In vitro) 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.^۹

داروی دوکسوریسین (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.^۹ همچنین این دارو به همراه پلیمر پرکاربرد پلی‌اتیلن گلایکول نیز استفاده شد که مجموعه DOX در مقایس 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 آندوسیوزی متصل به گیرنده

پلی اتیلن گلایکول تشکیل شده‌اند. در محلول آبی با داروهای هیدروفوییک، تلودندریمرها می‌توانند به میسل‌های نانومتری خودآرایی شوند که در آن اسید کولیک آمفیفیلیک هسته را جهت بارگیری داروهای هیدروفوییک 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 سمتی را نشان دادند، یک نقص عمدی این میسل‌ها این است که پس از تزریق داخل وریدی، نیروی مکانیکی گردش خون و اثر پاک‌کنندگی لیپوپروتین‌ها می‌تواند این میسل‌ها را بشکند و سبب رهایش پیش از موعد داروی بارگیری شده شود و افزونبراین چون این نانومیسل‌ها دارای اکتمارهای اسید کولیک هیدروفوپر در یک انتهای و PLZ4 و PEG هیدروفویلیک در انتهای دیگرند، تلودندریمرها پلیمری ساختمان نانومیسل‌ها به عنوان یک پاک‌کننده عملکرد و سبب همولیز می‌شوند. برای غلبه بر این مشکلات، سیستین به تلودندریمرها معرفی می‌شود و پس از این‌که تلودندریمرها میسل‌ها را تشکیل می‌دهند، سیستین 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 داخل سلولی باز شود و داروی بارگیری شده را به داخل سلول‌های هدف رها کند.

نتایج در محیط In vivo توسط موش‌های حامل زنوگرفت 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 گلوتاتیون (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 به طور چشمگیری تاخیر می‌اندازد و سبب بقای طولانی مدت این موش‌ها می‌شود نانوفرمولاسیون می‌تواند به طور چشمگیری باعث کاهش سمتی شود و سبب رهایش هدفمند دارو شود. در مطالعه‌ای دیگر مایسلی ساخته شده از دو پلیمر پلی‌اتیلن فسفات و پلی‌کاپرولاکتون

باعث از بین رفتنشان می‌شود.^{۴۴} خلاصه‌ای از مطالعات اخیر با استفاده از TDM-1 نشان داد که TDM به طور چشمگیری دارای بقای بدون پیشرفت و بقای کل طولانی‌مدت با سمتی کمتری نسبت به لاپاتینیب به اضافه کپسیتایبن در بیماران با سرطان پستان متاستاتیک (HER2+) است که پیش‌تر تراستوزوماب و تاکسان دریافت کرده بودند. همچنین سرعت پاسخ هدف با TDM بیشتر بود و زمان پیشرفت عالیم به طور چشمگیری با TDM به تأخیر افتاد. افزونبراین نرخ عوارض جانبی در سراسر جمعیت ناهمگن بیماران، برای درمان پیشرفتی سرطان سینه با HER2+ که در طی یا پس از درمان با تراستوزوماب و تاکسان پیشرفت کرده است، TDM دارای پتانسیل درمانی است.^{۴۵} در پژوهشی، نانوذرات پلیمری PLGA بارگیری شده را پامايسین 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 برسی سمتی سلولی در محیط *In vitro*، راپامايسین طبیعی، نانوذرات بارگیری شده راپامايسین و نانوذرات بارگیری شده راپامايسین جفت شده با آنتی‌بادی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال، در رده سلول‌های سرطانی بدخیم پستان 7 MCF مورد ارزیابی قرار گرفتند. این آزمایش نشان داد فعالیت ضد تکثیر نانوذرات بارگیری شده راپامايسین جفت شده با آنتی‌بادی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال بیشتر از بقیه‌ی موارد است. این به دلیل جذب سلولی بیشتر در سلول‌های سرطانی سینه بدخیم است.^{۴۶} سرطان مثانه چهارمین سرطان شایع در مردان و دوازدهمین سرطان شایع در زنان است.^{۴۷}

پاکلی تاکسل یکی از داروهایی است که کمایش به عنوان شیمی درمانی نجات دهنده با نرخ پاسخ حدود ۲۰٪ استفاده می‌شود.^{۴۸} پاکلی تاکسل بسیار هیدروفوپر بوده و برای کاربردهای کلینیکی در حلal تاکسول (Taxol®) حل می‌شود. از این‌رو گاهی به علت حلal، با واکنش شدید آلرژیک همراه است، حتی اگر از داروهای پیش شیمی درمانی آنتی‌هیستامین و استرویید 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 پلی‌اتیلن گلایکول جفت شده با اکتمارهای دندریتیک اسید کولیک در یک انتهای

folic acid conjugate می‌دهند. این نانوذرات می‌توانند ۸۸/۹٪ از میزان مهار تومور را به دست آورند. نانوذرات می‌توانند سمیت دوکسوربیسین را کاهش دهنده با منجر به افزایش قابل توجهی از مدت زمان زندگی در مقایسه با دوکسوربیسین آزاد و همچنین نانوذرات بدون اسید فولیک می‌شوند.^{۳۰} در مقایسه با تاکسول، میسل‌های پلۇنوریک کوتژوگه با فولات- Folate-conjugated Pluronic P123/F127 مدت زمان گردنش پاکلی تاکسل را طولانی کردند. مشاهده شد که پاکلی تاکسل حمل شده توسط این میسل‌ها، قوی‌ترین سرکوب را در رشد تومور اعمال می‌کند.^{۳۱}

ترکیبی از تشخیص و درمان بیماری، اغلب به عنوان ترانوستیک شناخته شده است که به پزشکان اجازه نظرات بر پیشرفت درمان و تعیین دوز مناسب و مداخله‌ی به موقع را می‌دهد و شیمی درمانی جدیدی را برای سرطان با افزایش اثربخشی و کاهش سمیت ارایه می‌دهد.^{۳۲}

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 روزنه جدیدی را در بهبود بیماران مبتلا به سرطان ایجاد کند. نانوفناوری در سیستم رهایش دارو، تاثیر بسیار خوبی در شناخت انتخابی سلول‌های سرطانی، رهایش داروی هدفمند و غلبه بر محدودیت‌های شیمی درمانی مرسوم ایجاد کرده است. در این میان نانوذرات پلیمری به دلیل فرآیند تولید آسان، زیست‌سازگاری و زیست تخریب‌پذیری به عنوان گروههای برتر در حامل‌های نانوداروهای ضد سرطان سازماندهی شده‌اند. اگرچه بارگذاری ترکیبات آبدوست هنوز با محدودیت‌هایی روبروست اما با توجه به تنوعی که در انواع ساختار نانوذرات وجود دارد، امکان انکپسوله کردن مولکول‌های مختلفی فراهم شده است.

پیوند خورده با ترانسفیرین Transferrin-conjugated PCL-bpoly (PCL-PEEP) (ethyl ethylene phosphate) همراه با داروی پاکلی تاکسل بارگذاری شد و نتایج نشان داد، غلظت دارو در بافت مغز کمایش دو برابر شده و توزیع زیستی پاکلی تاکسل در سایر بافت‌ها اساساً تغییر نیافر است. اثر ضد سرطانی پاکلی تاکسل بارگذاری شده با این میسل‌ها به طور چشمگیری نسبت به میسل‌های اصلاح نشده شده زمان گردنش 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 به طور چشمگیری موثرتر از داروی آزاد و میسل‌های غیرکراس‌لینک شده بودند.^{۳۳} در مقاله‌ای دیگر میکروبیت بر پایه پکتین- پلی (وینیل پرولیدون) با استفاده از Ca²⁺ به عنوان یک پیوند دهنده یونی تهیه گردید. دارو ۵ - فلورواوراکسیل به وسیله روش ترکیبی در این دانه‌ها بارگیری شد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که دانه‌ها به طور بالقوه برای تحويل داروی خاصی برای سرطان کولون استفاده می‌شوند.^{۳۴}

و همکارانش سیستم‌های تحويل دارویی مبتنی بر فولیک Thu ساختند که یکی از موثرترین حمل کننده‌های هدفمند هستند که به طور موثری به خاطر بیان بیش از حد آن در سطوح مختلف سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کورکومین برای برچسب زدن و شیمی درمانی استفاده شد. ارزیابی‌های زیستی روی سلول‌های سرطانی HT29 پس از چهار و ۱۲ ساعت انجام شد. نتایج نشان دادند که اسید فولیک به طور چشمگیری باعث افزایش راندمان هدف‌گیری و درونی‌سازی کورکومین به سلول‌های سرطانی می‌شود و در نتیجه فعالیت ضد توموری دارد.^{۳۵} در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که نانوذرات (آلومین- 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, Préal V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release* 2012;161(2):505-22.
- Omrani 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, Shafei 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(3):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. Polylactide-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. *Polímeros* 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. Boisdon-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. Thadakapally 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, Zagari 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

Farzaneh Naserian M.Sc.

Student¹

Fatemeh Heshmati M.Sc.

Student²

Maryam Mehdizadeh Omrani

Ph.D. Student^{2*}

Reza Salarian Ph.D.²

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

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

Abstract

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

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 biomaterials 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.

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

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