Polymer nanoparticles as a useful tool for controlled and targeted release of anticancer drugs: A review article

Fariba Nokhodi[1]، Mohammad Taghi Goodarzi[2*]، Mehdi Nekoei[1]

1. Department of Chemistry، Shahrood Branch، Islamic Azad University، Shahrood، Iran
2. Department of Biochemistry، Shahrood Branch، Islamic Azad University، Shahrood، Iran

Abstract

In recent decades، many new methods using nanoparticles to diagnose، deliver، and treat cancer have been explored. Accordingly، the potential of nanoparticles as carriers for the delivery of anticancer drugs is very significant، because the treatment of cancer with nanoparticles has led to the improvement of some drug delivery limitations such as low circulation time and bioavailability، and insolubility in water. In addition، nanoparticles protect drugs against enzymatic degradation and can lead to targeted and / or controlled drug release. One of the most widely nanomaterial type used in nanomedicine is polymer nanoparticles. These compounds have been highly regarded for their biocompatibility and biodegradability، their ability to release drugs in a controlled manner، and their ability to form nanoparticles of ideal size in drug delivery. The present study focuses on the potential of polymer-based nanoparticles that can assist in the targeted or controlled delivery of anticancer agents for cancer treatment.

Keywords: Polymeric Naoparticles، Cancer، Targeted Release، Encapsulation، . Iau Science.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

Corresponding author:
Department of Biochemistry، Shahrood Branch، Islamic Azad University، Shahrood، Iran
Email: mtgoodarzi@yahoo.com

نانوذرات پلی‌مری به‌عنوان ابزاری سودمند جهت رهایش کنترل شده و هدفمند داروهای ضد سرطان: یک مقاله مروری

فریبا نخودی[۱]، محمدتقی گودرزی[۲*]، مهدی نکویی[۱]

۱. گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران
۲. گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران

چکیده

در دهه‌های اخیر، بسیاری از روش‌های جدید با استفاده از نانوذرات برای تشخیص، دارورسانی و درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بر این اساس، پتانسیل نانوذرات به‌عنوان حامل برای تحویل داروهای ضد سرطان بسیار قابل توجه است، زیرا درمان سرطان با نانوذرات منجر به بهبود برخی از محدودیت‌های دارورسانی مانند زمان گردش خون پایین و فراهم سازی زیستی، عدم حلالیت در آب، دارو شده است. علاوه‌بر این، نانوذرات از داروها در برابر تخریب آنزیمی محافظت می‌کند و می‌تواند منجر به آزادسازی هدفمند یا/و کنترل شده دارو شوند. از پرکاربردترین نانومواد مورد استفاده در نانوپزشکی می‌توان به نانوذرات پلی‌مری اشاره نمود. این ترکیب‌ها به‌علت زیست سازگار و زیست تخریب بودن، توانایی در رهایش کنترل شده داروها و نیز توانایی ایجاد نانوذراتی با اندازه ایده آل در زمینه انتقال دارو بسیار مورد توجه بوده‌اند. بررسی حاضر بر پتانسیل نانوذرات با رویکرد پلیمری تمرکز دارد که می‌توانند به تحویل هدفمند یا کنترل شده عوامل ضد سرطان برای درمان سرطان کمک کنند.

واژگان کلیدی: نانوذرات پلی‌مری، سرطان، رهایش هدفمند، کپسوله کردن، Iau Science.

مقدمه

سرطان یکی از مرگ‌بارترین بیماری‌های حال حاضر در دنیا است. آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۱۳ میزان مرگ و میر ناشی از سرطان در هر سال را در حدود ۱۴/۱ میلیون نفر اعلام کرد و طبق پیش‌بینی‌ها این عدد تا سال ۲۰۲۵ به ۱۹/۳ میلیون نفر در سال می‌رسد؛ بنابراین تحقیقات بسیاری بر توسعه روش‌های درمانی سرطان متمرکز شده است (۱). جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی از جمله درمان‌های اصلی سرطان هستند که به‌منظور عمومی استفاده می‌شوند. در این میان استفاده از شیمی‌درمانی بسیار متداول است، ولی به‌دلیل خواص نامطلوب عوامل شیمی‌درمانی همانند حلالیت ضعیف، پنجره درمانی کوچک و سمیت برای سلول‌های سالم که ممکن است در برخی از موارد موجب شکست درمان شود؛ کاربرد آن‌ها محدود شده است (۳، ۲). در سال‌های اخیر فناوری نانو راهکارهای جدید در درمان و تشخیص سرطان ارائه و توجه بسیاری را به‌خود جلب کرده است. نانوسامانه‌ها خصوصیت‌های منحصر به فردی هم‌چون نسبت سطح به حجم بالا دارند که موجب تمایز آن‌ها از سایر روش‌های درمانی می‌شود. نانوسامانه‌ها برای رسانش هدفمند دارو به محل تومورها مورد استفاده قرار گرفته‌اند، زیرا موجب افزایش تأثیر درمان به‌دلیل بهبود اختصاصی، افزایش ورود به سلول و رهاسازی درون سلولی می‌شوند و در نتیجه، اثرهای جانبی نامطلوب داروها کاهش پیدا می‌کند (۴،۳). درمیان نانوسامانه‌ها، نانوحامل‌های پلی‌مری به‌عنوان سامانه‌هایی مؤثر در رسانش انواع داروهای سرطانی مورد استفاده قرار گرفته و در این کاربرد خواص مطلوبی هم‌چون پایداری ترمودینامیکی و تجمع بالا در محل تومور با استفاده از پدیده اثر افزایش تراوایی و زمان ماند، از خود نشان داده‌اند (۵). به‌منظور تجمع دارو در محل تومور و برای جلوگیری از اثرهای جانبی ناخواسته آن بر روی سلول‌های سالم، لازم است که دارو را به‌صورت هدفمند و فقط به مکان ضایعه منتقل کرد و به‌همین دلیل از نانوذرات برای انتقال هدفمند دارو به سلول‌های توموری استفاده می‌شود. برای هدف‌گیری تومورها با نانوذرات پلی‌مری از دو نوع روش استفاده می‌شود؛ هدف‌گیری غیر فعال که در این

نویسنده مسئول:
گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران
پست الکترونیکی: mtgoodarzi@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۱

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

روش براساس پدیده EPR[1] نانوذرات را به تومور هدایت می‌کنند و هدف‌گیری فعال که در این روش با استفاده از لیگاندهای مولکولی که به‌صورت اختصاصی به سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند نانوذرات پلیمری را به تومورها هدایت می‌کنند (۶). یکی دیگر از رویکردهای جدید در نانو حامل‌های پلی‌مری، استفاده از نانوذرات هوشمند است که در پاسخ به یک محرک داخلی یا خارجی، داروی بارگذاری شده خود را آزاد می‌کند. از جمله محرک‌هایی که تا به امروز برای توسعه این نانو حامل‌ها استفاده شده‌اند، می‌توان به دما، اشعه فرابنفش، آنزیم، نور، اکسایش و pH اشاره کرد. در میان این متحرک‌ها، تغییر در اسیدیته می‌تواند برای دارورسانی به سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار گیرد، زیرا شبکه برون سلولی تومورها (pH ۵/۷-۷/۲) و لیزوزوم و اندوزوم درون سلولی (pH ۴/۵-۵/۵)، pH پایین‌تری از بافت سالم (pH ۷/۴) دارند. بنابراین با به‌کارگیری نانوذره حساس به pH می‌توان دارو را در محل مشخص آزاد نمود و از اثرهای جانبی داروها در تجویز سامانه‌ای کم کرد (۲-۴).

روش‌های درمانی سرطان

جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی سه روش رایج برای درمان سرطان است (۷). عمل جراحی برای خارج کردن بافت سرطانی انجام می‌شود و عوارضی هم‌چون درد، خطر عفونت محل عمل و کندی بهبودی زخم را در پی دارد (۹،۸). هدف از پرتودرمانی بهبود کامل بیماری و یا کاهش علایم و عوارض آن است که به‌طور معمولی پس از عمل جراحی برای از بین بردن باقی‌مانده توده‌توموری و کاهش احتمال عود مجدد و قبل از عمل جراحی با هدف کاهش حجم تومور و خطرهای جراحی استفاده می‌شود. تجویز هم‌زمان شیمی‌درمانی با پرتودرمانی سبب بالا بردن بهره درمانی آن می‌شود. اشعه تابیده شده در پرتو درمانی با ایجاد رادیکال‌های آزاد و نیز صدمه مستقیم به DNA سلول‌ها، می‌تواند آن‌ها را به سمت مرگ برنامه‌ریزی شده سلول سوق دهد. با توجه‌به این‌که سلول‌های سرطانی رشد و تقسیم زیادی دارند، نسبت‌به سلول‌های سالم حساسیت بیش‌تری به اشعه نشان می‌دهند و در اثر تابش اشعه از بین می‌روند. ولی به هر حال سایر سلول‌های سالم نیز که در حال تقسیم هستند اگر در معرض اشعه قرار بگیرند آسیب می‌بینند (۱۱،۱۰). اما رایج‌ترین روش در درمان سرطان شیمی‌درمانی است. از زمانی که نخستین داروها برای درمان سرطان خون و تومورها، توسط سازمان غذا و دارو آمریکا[2] در دهه ۴۰ و ۵۰ تأیید شد، داروهای شیمی‌درمانی بسیاری برای درمان مؤثر سرطان توسعه پیدا کرد (۱۲). داروهای شیمی‌درمانی ترکیب‌های سمی هستند که به‌صورت پایه‌ای رشد سریع سلول‌های توموری را متوقف می‌کنند، ولی درعین‌حال این داروها مانع از رشد سریع موردنیاز برای فولیکول‌های[3] مو، مغز استخوان و سلول‌های روده‌ای و معده‌ای شده و درنتیجه منجر به اثرهای جانبی ناخواسته در طی درمان می‌شود (۱۲). اما در این میان، کاربرد بسیاری از داروهای ضد سرطان به‌دلیل ماهیت آب‌گریز آن‌ها و خواص فیزیکی - شیمیایی و فارموکینتیک نامطلوب آن‌ها محدود و یا کم شده است. ناپایداری، حلالیت محدود، زیست دسترس‌پذیری[4] پایین و توزیع زیستی[5] غیراختصاصی در بدن و اختصاصی نبودن برای سلول‌های توموری، که منجر به سمیت برای سلول‌های سالم و اثرهای جانبی جدی می‌شود، مزایای درمانی آن‌ها را محدود کرده است (۱۳،۳). از دیگر دلایل اصلی استفاده از داروهای شیمی درمانی، ناتوانی اکثریت داروهای ضد سرطان در گزینش سلول‌های توموری است زیرا این داروها سلول‌های سالم را همانند سلول‌های توموری تخریب می‌کنند (۱۴). هم‌چنین از دیگر مشکلات شایع که به‌صورت گسترده مشاهده می‌شود، گسترش تومورهای مقاوم‌به دارو[6] (ذاتی و یا اکتسابی) است که تأثیرات منفی بر بازدهی ضد توموری داروهای شیمی‌درمانی دارد. استفاده طولانی‌مدت از یک عامل شیمی‌درمانی سمی می‌تواند یک مقاومت در برابر دامنه گسترده‌ای از داروهای ضد سرطان ایجاد کند (۱۴). بنابراین، تلاش‌های بسیاری بر افزایش بازدهی درمانی داروهای پاد سرطان و کاهش اثرات جانبی آن‌ها متمرکز شده است. کشف داروهای جدید می‌تواند این خواص ناخواسته را بهبود بخشد. با این وجود کشف و توسعه داروهای جدید فرآیندی بسیار طولانی با هزینه‌های گزاف است. در ایالات متحده، متوسط زمان برای کشف، توسعه و بهبود یک داروی جدید در حدود ۱۴/۲ سال و هزینه‌ای در حدود ۸۰۲ میلیون دلار است. از این‌رو طراحی مناسب یک سامانه دارورسانی با بهبود خواص داروهای موجود می‌تواند هزینه و زمان توسعه داروهای جدید را کاهش دهد (۱۵).

سامانه‌های نوین دارورسانی

استفاده از دارو به‌روش سنتی و متداول، می‌تواند مشکلاتی را به‌همراه داشته باشد. هنگام مصرف دارو به‌صورت قرص،

[1] Enhanced Permeability and Retention
[2] Food and Drug Administration (FDA)
[3] Follicle
[4] Bioavailability
[5] Biodistribution
[6] Tumor Multidrug Resistance (MDR)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

کپسول و یا تزریق، بدن به‌طور ناگهانی با غلظتی از دارو که بیش از دوز مؤثره است روبرو می‌شود و پس از مدتی که دارو تحلیل رفته - جذب بدن و یا دفع می‌شود- غلظتش از حد دوز مؤثره پایین‌تر شده و بیمار مجبور است به دفعات در فاصله‌های معینی، دارو مصرف کند. بنابراین هر بار بدن با نوسان‌های شدید در غلظت دارو روبه‌رو می‌شود، که برای فرد مضر است. هم‌چنین مقدار داروی مصرف شده نیز بیش از حد نیاز است، در حالی‌که اگر دارو در یک سامانه دارویی اهسته رهش(سامانه تخریب پذیر) قرار داشته باشد، رهایش دارو از آن تابع نرخ تخریب پیکره سامانه خواهد بود و لذا رهایش دارو قابل کنترل بوده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد (۱۷،۱۶).

رهایش کنترل شده دارو

رهایش کنترل شده‌ی دارو دارای مزایایی چون توانایی حفظ غلظت دارو در حدی به‌نسبت ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم نرخ رهایش دارو وابسته به محل دارورسانی، امکان رساندن دارو به یک عضو یا بافت خاص، توانایی رساندن چندین ماده دارویی با یک فرمولاسیون و امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری است (۱۶). این سامانه‌ها عیب‌هایی نیز دارند که از آن جمله می‌توان به ایجاد واکنش‌های ناخواسته سامانه با عوامل زیستی بدن، امکان تداخل سامانه دارورسانی با عامل دارویی و ایجاد تغییر در خواص دارو، افزایش قیمت تمام شده محصول و نیاز به دانش فنی بالا و تجهیزات تولید خاص اشاره کرد (۱۸). به‌طور کلی اساس ساختاری سامانه‌های کنترل کننده رهایش دارو، شامل یک ماده‌ی فعال (به‌طور عمومی دارو) و یک حامل (به‌طور معمول یک ماده پلی‌مری) است که باید اجازه رهایش ماده فعال را در یک محدوده زمانی معین و با نرخ کنترل شده بدهد (۱۶). سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات می‌توانند عوارض جانبی عوامل ضد سرطانی را با تغییر توزیع زیستی داروها و دارورسانی مستقیم به سلول‌های توموری، کاهش دهند (۴).

کاربرد نانوذرات به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی

در سال‌های اخیر فناوری نانو و به‌ویژه نانوذرات، انقلابی در علم پزشکی و داروسازی بوده است (۱۹). نانوذرات را با توجه‌به دانش‌نامه فناوری دارویی[1] و دانش‌نامه علوم و فناوری نانو[2] می‌توان به‌صورت زیر تعریف کرد: نانوذرات برای اهداف دارویی، به ذرات کلوئیدی[3] در اندازه ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر گفته می‌شود که متشکل از مواد ماکرومولکولی است و یک عامل فعال بیولوژیکی و یا دارو در آن حل، محبوس و محصور شده و یا به ذره متصل و یا جذب آن شده است (۲۰). نانوذرات از اوایل سال ۱۹۷۰ با بهبود فرآیندهای تهیه نانوذرات و توانایی کنترل اندازه ذرات و درنتیجه کاهش خطر آمبولی[4]، در صنایع پزشکی مورد استفاده قرار گرفتند (۱۹). نانوذرات امکان تهیه از مواد متنوعی هم‌چون پلی‌مرها، لیپیدها، پروتئین‌ها، فلزات یا شبه رساناها را دارند. شکل فیزیکی آن‌ها نیز دارای تنوع زیادی است و می‌توانند به‌صورت کره، میله، لوله و سایر شکل‌های پیچیده تهیه شوند. نانوذراتی که در حال حاضر در درمان تومورها کاربرد دارند در سه دسته کلی قرار می‌گیرند (۲۱) که شامل: ۱) نانوذرات آلی (مانند نانوذرات جامد لیپیدی، درخت‌سان‌ها[5]، مایسل‌ها، نانوذرات پلی‌مری و لیپوزوم‌ها[6])؛ ۲) نانوذرات غیر آلی (مانند نانوذرات اکسید آهن، طلا، نانوبلورهای نیمه‌رسانا، نانوذرات سرامیکی، نانولوله‌های کربنی)؛ ۳) نانوذرات ترکیبی، هستند.

به‌طورکلی نانوذرات نسبت سطح به حجم بالایی دارند که در ظرفیت بارگیری بالای آن‌ها مؤثر است. نانوذرات در نقش یک سامانه دارورسانی، موجب بهبود حلالیت و پایداری دارو، افزایش زمان نیمه‌عمر در گردش خون و رهایش کنترل‌شده می‌شود و فرصت جدیدی را برای ارزیابی دوباره کارآمدی داروهایی که به‌دلیل خواص فارماکوکینتیکی ضعیفشان رها شده بودند را فراهم می‌آورد. این سامانه‌ها با هر دو نوع داروی آب‌دوست و آب‌گریز می‌توانند تطابق پیدا کنند و موجب بهبود خواص آن‌ها در گردش سراسری‌شان در بدن شوند. اندازه کوچک‌شان به آن‌ها امکان غلبه بر موانع بیولوژیکی و جذب درون‌سلولی را می‌دهد. افزون بر این، دو رویکرد هدف‌گیری غیرفعال (افزایش تراوایی و زمان‌ماند) و هدف‌گیری فعال (لیگاندها[7] که به گیرنده خاص روی سلول‌های توموری متصل می‌شود و یا حساسیت نانوذرات به عوامل محیطی) در نانوحامل‌ها، می‌تواند موجب افزایش کارایی رسانش دارو به محل تومور و کاهش اثرهای جانبی شود. افزون بر تجویز سامانه‌ای، نانوحامل‌ها می‌توانند به‌صورت موضعی نیز تجویز شوند (۲۲،۱۲).

انواع نانوحامل‌های پلی‌مری مورد استفاده در

[1] Encyclopedia of Pharmaceutical Technology
[2] Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology
[3] Colloidal
[4] Emboli
[5] Dendrimer
[6] Liposome
[7] Ligand

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

سامانه‌های دارورسانی

پلی‌مرهای زیستی که از آن‌ها می توان جهت ساخت نانوذرات پلی‌مری استفاده کرد بر اساس منبع استخراج به دو دسته پلی‌مرهای طبیعی و مصنوعی تقسیم می‌شوند. برخی از پلی‌مرهای طبیعی شامل کیتوزان (CS)، آلژینات (Alg)، پلولان (Pul)، دکستران (Dex)، هیالورونیک اسید (HA) هستند و پلی‌مرهای مصنوعی شامل پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA)، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL) و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) هستند. این پلی‌مرها در محیط فیزیولوژیکی تجزیه می‌شوند و محصول‌های جانبی آن‌ها برای بدن سمی نیستند. نانوحامل‌های پلی‌مری، ذرات کلوئیدی با اندازه کم‌تر از یک میکرون هستند که عامل داروی ضد سرطان می‌تواند روی سطح یا درون آن‌ها جذب، کپسوله یا متصل شود (۲۳). در ادامه برخی از این پلی‌مرها که در ساخت نانوذرات پلی‌مری مورد استفاده قرار می‌گیرند به‌صورت مختصر معرفی می‌گردند:

پلی‌مرهای طبیعی

کیتوزان

کیتوزان یک پلی‌مر طبیعی است که از استیل‌زدایی گسترده کیتین به‌دست می‌آید. CS یک پلی‌مر خطی کاتیونی است که از واحدهای D-گلوکوزامین و N-استیل-D-گلوکزامین تشکیل شده است. به‌دلیل سمیت کم، پایداری، زیست سازگاری و خواص تجزیه زیستی، CS دارای تأییدیه غذا و داروی آمریکا برای توسعه کاربردهای زیست پزشکی هست و لذا طی چند سال گذشته توجه زیادی را به خود جلب کرده است. درجه استیل‌زدایی، وجود هر گروه عاملی اضافی و وزن مولکولی (MW) می‌تواند بر ویژگی فیزیکوشیمیایی CS تأثیر می‌گذارد. CS NPs در بدن توسط آنزیم‌های خاص مانند لیزوزیم‌ها و کیتوزاناز هیدرولیز و تجزیه می‌شوند. هم‌چنین برخی آنزیم‌های غیر اختصاصی (سلولازها، لیپازها، پکتینازها) نیز می‌توانند منجر به تجزیه کیتوران گردند. قطعه‌های تجزیه شده توسط کلیه دفع می‌گردند. نانوذرات CS به‌عنوان نانوحامل داروهای ضد تومور در بسیاری از مطالعه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته اند (۲۵،۲۴).

آلژینات

آلژینات به‌عنوان پلی‌مر طبیعی یک پلی‌ساکارید آنیونی خطی است که از اسید D-مانورونیک (M-block) متصل‌به اسید L-گولورونیک (G-block) تشکیل شده است. خواص فیزیکی و شیمیایی آلژینات، مانند جذب آب و انتقال سل‌ژل به مقدار بلوک‌های M و G و وزن مولکولی بستگی دارد. تجزیه‌پذیری Alg در بدن انسان نیاز به مطالعه‌ها و بررسی‌های بیش‌تر دارد، اما به‌دلیل عدم وجود آنزیم تجزیه کننده Alg، این پلی‌مر در بدن تجزیه نمی‌شود. با این حال، تغییر در یون‌های چند ظرفیتی که ساختار هیدروژل، ریزذره یا NP را تشکیل می‌دهند با یون سدیم تک ظرفیتی در محیط‌های فیزیولوژیکی، به برش ساختار آن کمک می‌کنند. فرآورده‌های جانبی حاصل از تخریب آلژینات محلول و زیست سازگار بوده و در نهایت توسط کلیه از بدن دفع می‌شوند (Alg با وزن مولکولی کم‌تر از ۵۰ کیلو دالتون توسط کلیه از بدن خارج می‌شود). وزن مولکولی، پیوند متقاطع و ساختار ذرات Alg بر سرعت تخریب آن تأثیر می‌گذارد. به‌دلیل غیرسمی بودن، ایمنی‌زایی کم، بهره‌برداری از تعامل لیگاند-گیرنده، حلالیت در آب، توانایی ژل شدن و تأیید FDA، نانوذرات Alg کاندیدای مناسبی جهت تحویل دارو، به‌ویژه برای تحویل رهش پایدار و کنترل شده هستند. علاوه‌بر این، به‌دلیل وجود گروه‌های مشتق پذیر مختلف در زنجیره مولکولی، Alg را می‌توان به‌راحتی برای کاربردهای زیست پزشکی تغییر داد (۲۶).

پلولان

پلولان یکی دیگر از پلی ساکاریدهای طبیعی محلول در آب است که به‌عنوان یک نانوحامل برای انتقال ژن، داروی ضد سرطان و پروتئین استفاده شده است. Pul از واحدهای تکرار شونده مالتوتریوز تشکیل شده است که از طریق پیوندهای α-1، 4 گلیکوزیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. تجزیه زیستی این پلی‌مر نیز توسط آنزیم‌های پولولاناز و کلاژناز I از طریق هیدرولیز این پیوندهای گلیکوزید و متابولیسم گلوکز انجام می‌شود. پلولان با وزن مولکولی پایین دارای سمیت بالا، التهاب و پاک‌سازی سریع از خون توسط کلیه است، اما پلولان با وزن مولکولی بالا سمیت کم‌تری داشته و در کبد انباشته می‌شود. به‌دلیل ویژگی‌هایی مانند امکان اصلاح با گروه‌های عاملی، غیرسمی بودن، غیر ایمنی‌زایی، زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و تأیید FDA، Pul یکی دیگر از پلی‌مرهای زیستی رایج برای کاربردهای زیست پزشکی مانند انتقال داروی ضد سرطان است. با توجه‌به میل ترکیبی این پلی‌مر به گیرنده‌های لکتین و اسیال گلیکوپروتئین، می‌توان از آن برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی طحال، ریه و به‌ویژه کبد استفاده کرد (۲۷).

دکستران

دکستران با گستره‌ای از وزن مولکولی از (۳ تا ۲۰۰۰ کیلو دالتون) یکی دیگر از پلی‌ساکاریدهای طبیعی رایج در

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

کاربردهای زیست پزشکی است که توسط سویه‌های مختلف باکتری مانند استافیلوکوک‌ها، اسینتوباکتر و ساکارومایسس تولید می‌شود. Dex از مولکول‌های گلوکز تشکیل شده است با زنجیره‌های منشعب به‌طور عمده از نوع D-گلوکوپیرانوزهای که با پیوندهای α-(1→6) یا در موارد کم‌تر با پیوندهای α-(1→3)، بسته‌به منبع باکتریایی که آن را سنتز می‌کند، به یکدیگر متصل شده‌اند. دکستران در ابتدا به‌عنوان یک افزایش دهنده حجم پلاسما و ضد ترومبوتیک استفاده می‌شد و به‌دلیل خواصی مانند بی‌اثر در سیستم‌های بیولوژیکی، زیست سازگاری، تجزیه‌پذیری زیستی و محلول در آب به‌عنوان یک حامل در دارورسانی مورد توجه قرار گرفته است. Dex با وزن مولکولی بالا (> ۴۰ کیلودالتون) توسط سیستم رتیکولواندوتلیال (RES) تجزیه می‌شود و در قسمت‌های مختلف بدن مانند طحال، کبد و روده بزرگ با آنزیم‌های دکستراناز (α- D - گلوکوزیداز) متابولیزه می‌شود، در حالی‌که دکستران با وزن مولکولی کم دارای نیمه کوتاه است. سرعت تخریب ساختارهای دکسترانی بر اساس نوع و چگالی پیوند متقابل تشکیل دهنده آن کنترل می‌شود. دکستران مشابه سایر پلی‌ساکاریدها، دارای گروه‌های هیدروکسیل زیادی در زنجیره اصلی خود است که از طریق آن‌ها می‌تواند با سایر پلی‌مرها یا داروها میان‌کنش داده و برای تحویل هدفمند داروها استفاده گردد (۲۸).

هیالورونیک اسید

HA یک پلی‌ساکارید طبیعی آب‌دوست با بار منفی است که در ماتریکس خارج سلولی وجود دارد و از اسید گلوکورونیک تکرار شونده و N-استیل-D-گلوکزامین تشکیل شده است که متناوب با پیوندهای گلیکوزیدی β-1،4 و β-1،3 به یکدیگر متصل می‌شوند. زیست سازگاری، غیرسمی بودن، پتانسیل بالای آن برای اصلاح فیزیکوشیمیایی و به‌ویژه توانایی آن در اتصال به سلول‌های سرطانی مختلف که گیرنده CD44 را بیش از حد بیان می‌کنند، هیالورونیک را برای کاربردهای دارورسانی جذاب کرده است. HA از طریق فرآیندهای شیمیایی، فیزیکی و آنزیمی تجزیه می‌شود. تجزیه آنزیمی HA در محیط بیولوژیکی توسط آنزیم‌های هیالورونیداز از طریق هیدرولیز پیوندهای β-1،4 گلیکوزیدی و تبدیل HA با وزن مولکولی بالا به الیگوساکاریدهای کوچک‌تر انجام می‌شود. سپس، این محصول‌ها توسط آنزیم‌های β - D-گلوکورونیداز و β - M -استیل-هگزوزامینیداز تجزیه می‌شوند. HA به‌سرعت از طریق کبد و طحال از بدن خارج می‌شود، اما اصلاح آب-گریزی HA و اتصال اسید آمینه به گروه‌های کربوکسیل یا هیدروکسیل زنجیره آن باعث افزایش زمان گردش خون و مقاومت در برابر تخریب آنزیمی این پلی‌مر می‌شود. هیالورونیک با وزن مولکولی کم حاوی ۶-۲۰ واحد ساکارید با التهاب همراه است، اما HA با وزن مولکولی بالا ضد التهاب، ضد رگ‌زایی و ضد سرطان است. علاوه بر این، وزن مولکولی HA یک عامل مهم در سیگنالینگ سلولی با واسطه CD44 است. به‌عنوان مثال، HA با وزن مولکولی بالا در مقایسه با HA با وزن مولکولی پایین، تمایل بیش-تری به CD44 دارد (۳۰،۲۹).

پلی‌مرهای مصنوعی

پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید

PLGA یک پلی‌مر مصنوعی رایج است که به‌طور گسترده در سیستم‌های دارورسانی استفاده شده است. این پلی‌مر از PLA و پلی‌گلیکولیک اسید (PGA) با ترکیب‌های مختلف تشکیل شده است به‌عنوان مثال PLGA 50:50 به یک کوپلی‌مر با ۵۰٪ اسید لاکتیک و ۵۰٪ اسید گلیکولیک اشاره دارد. نسبت این مونومرها بر روی آب دوستی، تجزیه زیستی و در نتیجه مشخصات نانوذرات و رهاسازی دارو تأثیر می‌گذارد. نسبت بالاتر PGA منجر به آب‌دوستی بیش‌تر PLGA می‌شود. پلی‌مر PLGA یک پلی‌مر زیست سازگار، زیست تخریب‌پذیر، غیر سمی و مورد تأیید FDA است که امکان طراحی سیستم تحویل داروی دلخواه و پایدار را دارد. علاوه‌بر این، توانایی اصلاح سطح برای هدف‌گیری و تحویل مؤثر، و محافظت از دارو در برابر تخریب آنزیم، منجر به استفاده از این پلی‌مر به‌عنوان حاملی برای داروهای ضد سرطان، ژن، پروتئین و تحویل پپتید شده است. PLGA را می‌توان برای تحویل داروهای مختلف آب‌دوست و آب‌گریز با هر اندازه مولکولی استفاده کرد. تا به امروز، گزارش‌های زیادی در مورد کاربرد نانوذرات مبتنی‌بر PLGA جهت رهایش دارو از طریق هدف گیری فعال تومور ارائه شده است. تخریب PLGA و مدت انتشار دارو بسته‌به عوامل زیادی مانند وزن مولکولی، نسبت مونومرها (PLA/PGA)، نوع دارو، روش فرآوری و pH محیط رهاسازی از هفته به سال متفاوت است. محصول‌های جانبی هیدرولیز PLGA در سیستم بیولوژیکی PLA و PGA هستند که از نظر بیولوژیکی برای سلول‌ها بی اثر هستند و از طریق مسیر متابولیک از بدن خارج می شوند (۳۲،۳۱).

پلی‌لاکتیک اسید

پلی‌لاکتیک اسید یک بیوپلی‌مر خطی و آب‌گریز است که به خانواده پلی‌استرها تعلق دارد. PLA غیر سمی، زیست

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

سازگار، غیر ایمنی زا است که توسط FDA برای کاربردهای زیست پزشکی مانند مهندسی بافت و تحویل دارو تأیید شده است. خواص PLA به وزن مولکولی ان، بلورینگی و ایزومرهای تشکیل دهنده اجزای آن بستگی دارد. PLA به‌صورت هیدرولیتیکی در محیط زیستی تجزیه می شود که ممکن است توسط آنزیم کاتالیز شود. این تخریب با جدا شدن پیوندهای استری اتفاق می افتد و فرآورده‌های آن یعنی دی اکسید کربن و آب به‌صورت داخل سلولی متابولیزه می‌شوند و یا توسط کلیه حذف می‌شوند. با این حال، آب‌گریزی نسبی و تبلور بالای PLA میزان تخریب آن را کاهش می‌دهد. اما امکان اصلاحات سطحی این بیوپلی‌مر استفاده از آن را بسیار مطلوب کرده است. در بسیاری از مطالعه‌ها PLA به‌طور عمده با پلی‌مرهایی اصلاح شده است که دارای یک گروه عاملی مانند گروه‌های آمینو و کربوکسیلیک اسید مانند PEG و پلی ساکاریدها هستند (۳۳).

پلی کاپرولاکتون اسید

پلی کاپرولاکتون اسید مشابه PLA و PLGA، متعلق‌به پلی‌استرهای خطی است که مواد زیستی بسیار رایج مورد تأیید FDA برای کاربردهای زیست پزشکی مانند مهندسی بافت و تحویل دارو هستند. تجزیه زیستی، زیست سازگاری، داشتن سمیت کم و خواص نفوذپذیری بالا، PCL را به‌عنوان یک پلی‌مر مطلوب برای سیستم‌های تحویل نانوحامل ضد سرطان تبدیل کرده است. این پلی‌مر با هیدرولیز پیوندهای استری آن در شرایط فیزیولوژیکی تجزیه می‌شود و محصول‌های جانبی آن توسط مایعات بدن حل شده و از طریق فاگوسیتوز خارج می‌شوند. به‌طورکلی، با جدا شدن باند استری، PCL به محصول‌های غیر سمی تجزیه می‌شود که در نهایت به آب و CO_2 متابولیزه می‌شود. به‌دلیل وجود آنزیم لیپاز، تخریب در داخل بدن سریع‌تر از تجزیه آزمایشگاهی رخ می‌دهد. تجزیه PCL مانند PLA و PLGA بستگی‌به وزن مولکولی، محتوای مونومر و بلورینگی دارد، اما تجزیه آن کندتر از این پلی‌مرها است و لذا سرعت تخریب آهسته آن برای سیستم‌های دارورسانی طولانی مدت مطلوب است. هم‌چنین به‌دلیل آب‌گریزی بالای نانوذرات PCL، این نانوذرات تمایل به تجمع در محیط فیزیولوژیکی دارند و لذا توسط RES سریع جذب می‌شوند. بنابراین، PEGylation نانوذرات PCL به‌منظور افزایش زمان گردش خون و دست‌یابی به پروفایل آزادسازی داروی مناسب در بسیاری از مطالعه‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۳۴).

پلی اتیلن گلایکول

پلی اتیلن گلایکول یک پلی اتر خطی، غیریونی و آب‌دوست از اتیلن گلیکول است که توسط FDA برای استفاده بالینی تأیید شده است. مشابه HA، PEG برای پوشش نانوذرات استفاده می‌شود. PEG دارای خواص زیادی مانند زیست سازگاری، ایمنی‌زایی کم و حلالیت در آب است. پوشش نانوذرات با PEG باعث کاهش سمیت دارویی، حذف سریع و تمایل به تجمع در محلول‌های بیولوژیکی به‌دلیل وجود یک لایه PEG هیدروفیل محافظ روی سطح نانوذره است. علاوه‌بر این، PEG به‌طور معمولی برای شبح کردن نانوذرات نیز استفاده می‌شود، به‌دلیل مخفی کردن نانوذرات از سیستم RES و کاهش اپسونیزاسیون برای جلوگیری از فاگوسیتوز و شناسایی توسط سیستم ایمنی که باعث افزایش پایداری نانوذره در گردش خون می‌شود. برخی مطالعه‌ها نشان داده است که پوشش‌دار کرد نانوذرات حاوی دارو با PEG باعث می‌شوند که زمان گردش دارو در شرایط درون تنی هشت برابر بیش‌تر از داروی برهنه گردد (۳۵).

انواع ساختارهای نانوحامل‌های پلی‌مری

انواع ساختار نانوحامل‌های پلی‌مری مورد استفاده در سامانه‌های دارورسانی شامل نانوکره‌ها[1]، نانوکپسول‌ها[2]، مایسل‌های پلی‌مری[3]، درخت سان‌ها، هیدروژل‌ها و پلی‌مرزوم‌ها[4] هستند (۳۶). هر یک از این دسته‌ها مزایا و محدودیت‌های خاص خود را دارد که به‌طور خلاصه در جدول ۱ آورده شده است.

مایسل‌ها[5]

مایسل‌ها یکی دیگر از حامل‌هایی هستند که به‌طور گسترده در دارورسانی هدفمند به‌کار می‌روند. مایسل‌ها از تجمع خود به‌خودی کوپلی‌مرهای دوگانه دوست[6] در محلول‌های آبی به‌وجود می‌آیند. در حقیقت مایسل‌ها دارای یک سر آب‌دوست (قطبی) و یک دم آب‌گریز (غیرقطبی) هستند که در محلول‌های آبی به‌صورت خودبه‌خودی تجمع می‌یابند (۳۷)؛ از این‌رو می‌توان داروهای آب‌گریز را با قرارگیری آن‌ها در داخل مایسل، به بافت هدف رساند و اثرات جانبی موجود را کاهش داد. با این حال به‌دلیل پایداری کم، ساخت دشوار پلیمر، نرخ پایین رهایش دارو و امکان ایجاد سمیت مزمن کبدی، استفاده از مایسل‌ها

[1] Nanospheres
[2] Nanocapsules
[3] Polymeric Micelles
[4] Polymersomes
[5] Micelle
[6] Amphiphilic

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

به‌عنوان حامل کم‌تر شده است(۳۸).

درختسان‌ها[1]

درختسان‌ها بزرگ مولکول‌هایی با ساختار سه بعدی پرشاخه و منظم هستند که به‌تازگی توجه دانشمندان را در زمینه‌های مختلف و کاربردهای متنوع به خود جلب نموده‌اند. جنس داخلی آن‌ها می‌تواند مشابه قسمت سطحی یا بسیار متفاوت از آن باشد. بر این اساس، خواص شیمیایی و فیزیکی آن‌ها هم‌چون واکنش‌پذیری، قابلیت تشکیل مواد ترکیبی، تشکیل نمک و آب‌دوستی آن‌ها متنوع است. با اتصال گروه‌های عاملی هدفمند به سطح این بزرگ مولکول‌ها، می‌توان حلالیت و رفتار شیمیایی آن‌ها را کنترل کرد (۳۹)، اما با توجه‌به سمیت این مولکول‌ها، دشواری و هزینه بالای ساخت آن و آزادسازی دارو در محیط بیولوژیکی، استفاده از این مولکول‌ها نیز بسیار محدود است (۴۰).

پلی‌مرزوم‌ها

پلی‌مرزوم‌ها نانو ساختارهایی متشکل از بلوک‌های کوپولی-مری آمفی‌فیلیک هستند که اندازه بین ۵۰ نانومتر تا ۵ میکرومتر دارند (۴۱). پلی‌مرزوم‌ها شباهت بسیاری با لیپوزوم‌ها دارند اما در مقایسه با آن‌ها با ثبات‌تر بوده و نفوذپذیری کم‌تری نسبت‌به مولکول‌های کوچک محلول در آب دارند و این غشاء پلی‌مری به‌عنوان یک مانع محافظتی برای داروها و سایر موادی که داخل آن‌ها قرار دارند عمل نموده و آن‌ها را از تخریب شدن توسط عوامل بیولوژیکی حفظ می‌کند (۴۲). علاوه‌بر این انعطاف پذیری غشاء پلی-مرزوم‌ها آن‌ها را قادر به هدف قرار دادن و کنترل آزاد سازی داروها می‌نماید (۴۳). از جمله سیستم‌های دارورسانی به‌وسیله پلی‌مرزوم‌ها می‌توان به PolyDox (پلی‌مرزوم حاوی داکسوروبیسین) اشاره کرد که در دارورسانی به سلول‌های سرطانی پستان که بیان بالا گلیکوپروتئین CD44دارند اشاره نمود (۴۴).

هیدروژل‌ها[2]

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلی‌مری سه بعدی و آب‌دوست هستند که می‌توانند تا چندین برابر حجم و وزن خود آب و مایعات زیستی را جذب کنند. ساختار آن‌ها از پلی‌مرهای تک مونومری یا دو مونومری ساخته شده که با توجه‌به پیوندهای عرضی شیمیایی و فیزیکی آن، قابلیت حل شدن در آب را ندارند، اما با توجه‌به سازگاری ترمودینامیکی با آب، قابلیت این را پیدا می‌کنند که در محیط آبی متورم شوند. از هیدروژل‌ها به‌عنوان تنظیم کننده رهایش دارو در سامانه‌های مخزنی[3]، کنترل رهایش یا به‌عنوان حامل در سامانه‌های کنترل شده با تورم استفاده می‌شود (۳۹).

نانوکره و نانوکپسول

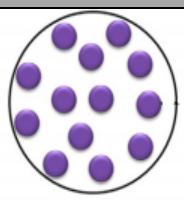
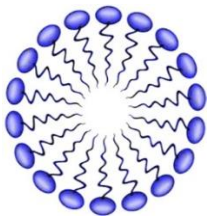
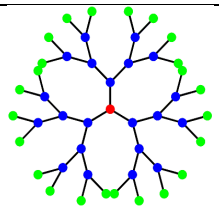
نانوذرات پلیمری به شکل نانوکره یا نانوکپسول، سامانه‌های بسیار کوچکی هستند که قطر آن‌ها بین ۱۰ تا ۹۹۹ نانومتر است. این نانوذرات از انواع پلی‌مرهای طبیعی و مصنوعی تهیه می‌شوند و به‌طور کلی زیست‌تخریب پذیر هستند. این حامل‌ها قادر هستند که دارو را جذب و یا پوشینه‌دار[4] کرده و آن را در مقابل تخریب آنزیمی و شیمیایی محافظت نمایند (۳۹). به‌طور کلی این نانوساختارها، ذرات کلوئیدی پلی‌مری هستند که دارو مورد نظر توسط ساختارهای ماتریس پلی‌مری‌شان پوشانده شده و یا برروی سطحشان جذب یا جفت شده‌اند (۴۵). در جدول ۱ به برخی از مزایا و معایب این نوع از نانوذرات پلی‌مری اشاره شده است.

همان‌طور که در بالا اشاره شد، انواع متنوعی از پلی‌مرهای مختلف، چه مصنوعی (PEI ،PLA[6]،PLGA[5]) و چه طبیعی (کیتوسان[7]، ژلاتین[8]، کلاژن[9]، آلبومین[10]) (۴۸-۵۰)، برای فرمول‌بندی نانوکپسول‌های پلی‌مری زیست‌تخریب‌پذیر استفاده شده‌اند. این پلی‌مرها در بدن دست‌خوش هیدرولیز می‌شوند و بخش‌هایی زیست‌سازگار و قابل متابولیزه شدن تشکیل می‌دهند که در نهایت طی چرخه اسید سیتریک از بدن حذف می‌شوند. محصولات زیست‌تجزیه‌شده پلی‌مری با نرخ بسیار کندی تشکیل می‌شوند بنابراین بر عملکرد طبیعی سلول تأثیر نمی‌گذارند. این پلی‌مرها در مطالعه‌های گسترده بر روی حیوانات از لحاظ سمیت و ایمن بودن بررسی شده‌اند و امروزه برای انسان‌ها در بخیه‌های قابل جذب، پیچ ها و ایمپلنت‌های استخوانی و ایمپلنت‌های ضدبارداری استفاده می‌شوند. این پلی‌مرها هم‌چنین به‌عنوان مواد پیوندی برای اعضای مصنوعی، و به‌تازگی به‌عنوان داربست نگه‌دارنده در تحقیقات مهندسی بافت به‌کار برده می‌شوند (۱۳).

[1] Dendrimers
[2] Hydrogel
[3] Reservoir-base
[4] Encapsulation
[5] Poly (D,L-lactide-co-glycolide)(PLGA)
[6] Polyacrylates
[7] Chitosan
[8] Gelatin
[9] Collagen
[10] Albumine

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

جدول ۱ . انواع نانوحامل¬های مورد استفاده در سامانه‌های دارورسانی

نوع نانوحامل ها	شکل	مزایا	معایب
نانوکره‌ها		پایداری بالا در تزریق درون‌رگی (۴۰)	پیچیدگی آماده‌سازی و فرآیند کپسوله کردن؛ هزینه‌ی تولید بالا؛ خطر ایجاد پاسخ ایمنی و آلرژی؛ از بین رفتن نانوذرات به علت فعالیت سلول‌های بیگانه‌خوار تک‌هسته‌ای (۴۰).
نانوکپسول‌ها		پایداری بالا در تزریق درون‌رگی (۴۰)	پیچیدگی آماده‌سازی و فرآیند کپسوله کردن؛ هزینه‌ی تولید بالا؛ خطر ایجاد پاسخ ایمنی و آلرژی؛ از بین رفتن نانوذرات به علت فعالیت سلول‌های بیگانه‌خوار تک‌هسته‌ای (۴۰)؛ محدودیت تهیه در مقیاس بالا به‌دلیل محصولات جانبی سمی و دشواری در حذف آن‌ها (۴۶).
مایسل‌های پلی‌مری		حلالیت بالای آن‌ها؛ هدف‌گیری انتخابی؛ میزان بالای سازگاری با میزبان؛ تخریب پذیری مناسب؛ تعداد بالای گروه‌های عاملی برای اتصال به دارو؛ مهار جریان P–گلیکوپروتئین ها؛ اندازه کوچک (۴۰).	پایداری کم؛ دشواری در تهیه‌ی پلیمر؛ محدود بودن به داروهای آب‌گریز؛ امکان ایجاد سمیت کبدی مزمن با توجه به‌سرعت پایین سوخت و ساز(۴۰)
درخت‌سان‌ها		امکان تعیین خواص برای نیاز درمانی مشخص؛ امکان اتصال گروه‌های عاملی بی‌شمار که می‌توانند برای متصل شدن به دارو و یا عوامل هدف‌گیری مورداستفاده قرار گیرند؛ اندازه‌ی کوچک (۱۰-۱۰۰ηm) (۴۰).	سمیت (۴۰)؛ دشواری سنتز و هزینه‌بر بودن آن؛ آزادسازی دارو در محیط بیولوژیکی(۴۶).
پلی‌مرزوم‌ها		پایداری بالا؛ خواص سطحی قابل تنظیم؛ قابلیت بارگذاری انواع مختلف دارو شامل داروهای آب‌گریز، آب‌دوست و یا یونیزه شده (۴۷).	نفوذپذیری پایین؛ پایداری پایین؛ نشت دارو؛ محدودیت تهیه در مقیاس بالا به‌دلیل محصولات جانبی سمی و دشواری در حذف آن‌ها (۴۶).

نانوسیستم ایده‌آل جهت دارورسانی

تحقیقات کنونی برای شناسایی «نانو سیستم‌های ایده‌آل» به بررسی خواص ساختاری فیزیکی و شیمیایی و برهم‌کنش بیولوژیکی می‌پردازند. به‌طورکلی، هندسه ساختار، روند ساخت نانوحامل و مواد انتخاب شده به‌عنوان حامل، پارامترهای مشابه‌ای هستند که در این زمینه تحقیقاتی در نظر گرفته می‌شوند (۵۱). پاسخ سلول‌ها و جذب نانوذرات به‌شدت تحت تأثیر این پارامترها قرار دارند. این پاسخ‌ها و در نهایت تغییرهایی در رفتار سلول وابسته‌به تماس این نانوحامل‌ها و تعاملات پروتئین با لیگاند و گیرنده‌های سلولی است. تمام این پاسخ‌های سلولی به ترکیب شیمیایی و نحوه میان‌کنش نانوذرات بستگی دارد (۵۲). در مقاله مروری که توسط Albanese و همکاران منتشر شده است، سیر تکاملی سیستم‌های مبتنی‌بر نانوذرات برای کاربردهای زیست پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مقاله از این عرصه تحقیقاتی به‌عنوان دانشی جدید حاصل از فرآیندهای نوآورانه و طراحی‌های نوین یاد شده است که دربرگیرنده سه نسل است. مطالعه‌های نسل اول نانوذرات به زیست‌سازگاری و سمیت نانوذرات براساس نوع طراحی اشاره دارد؛ مطالعه‌های نسل دوم به بررسی بهینه‌سازی شیمی سطح، افزایش پایداری سامانه‌ها و هدفمندسازی بیش‌تر پرداختند و مطالعه‌های نسل سوم به گسترش نانومواد هوشمند و پویا با طراحی و توسعه سیستم‌های پاسخگو محیطی برای بهبود مکانیزم‌های هدفمندسازی و

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

توانایی‌های درمانی پرداخته‌اند (۵۳). به‌طور کلی مهم‌ترین چالش‌های مورد توجه در استفاده از نانوذرات پلی‌مری را می‌توان در موارد زیر خلاصه نمود:

اندازه نانوذرات

شکل نانوساختار، نسبت ابعاد و اندازه ذرات به‌طور مستقیم بر جذب سلولی، خواص فارماکودینامیک و فارما کوکینتیک به‌عنوان مثال زمان حضور در جریان خون، زمان پاک‌سازی و حذف از خون و نحوه تمایز فراسلولی نانوذرات تأثیر می‌گذارد (۵۴). حفظ یک‌نواختی در ساختار و اندازه ذرات ازجمله دیگر چالش‌های تولید نانوداروها در مقیاس تجاری است. ساختار و تأثیرهای اندازه بر روی فرم‌گیری پروتئین کرونا در بدو ورود نانوذرات به سیستم بیولوژیک، تأثیر به‌سزایی دارد (۵۲).

اندازه ذرات می‌تواند به‌وسیله چندین فاکتور مختلف مانند نوع پلی‌مر، سورفکتانت و غلظت و پارامترهای مختلف روش سنتز مانند نوع متد، قطر نازل، سرعت جریان، آغازگر انتخابی، مونومر انتخابی، پلی‌مریزاسیون و نوع امولسیون تحت تأثیر قرار بگیرد. طبق تحقیقات انجام شده، فرآیند سیگنالینگ و فرآیند نقل و انتقال برون سلولی در مقیاس نانو صورت می‌پذیرد. علاوه‌بر این، کارآیی رهایش، هدفمندسازی، نرخ تخریب و تجزیه، سمیت، تنفس و مکانیسم جذب سلولی همگی با اندازه ذرات ارتباط مستقیم دارند. تعاملات غشاء سلولی با نانوذرات بر نحوه جذب نانوذرات توسط سلول تأثیرگذار است و در دو مرحله متوالی تعریف می‌شود؛ در مرحله اول فرآیند اتصال ذره به غشای سلولی و در مرحله دوم فرآیندهای درون‌سلولی اتفاق می‌افتد. اندازه نانوذرات به‌طور قابل توجهی بر نحوه فرآیند اتصال و تعاملات درون سلولی مؤثر است (۵۵). در تحقیقات علمی که پیش‌تر توسط Win و Feng برای آنالیز سایز و پوشش‌دهی سطح نانوذرات پلی‌مری (مانند پلی‌وینیل الکل و ویتامین ETPGS) بر کارآیی جذب سلول‌ها جهت شیمی‌درمانی برای داروهای خوراکی انجام شده بود، اندازه مؤثر نانوذرات برای جذب توسط سلول‌های لاین سلولی کارسینومای کلون (Caco-2) بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر گزارش شد. نانوذرات کوچک‌تر به‌طور معمول کارایی جذب سلولی بالاتری داشته و اندازه ۵۰ نانومتر به‌عنوان حد آستانه جذب سلولی تعریف شده است (۵۶). He و همکاران تأثیرهای تغییرهای اندازه و بار سطحی نانوذرات پلی‌مری بر روی جذب توسط سلول‌های سرطانی را به‌صورت هم-زمان مورد بررسی قرار دادند. پلی‌مریزاسیون متیل متا کریلات با مشتقات کیتوسان برای تعیین اثرهای جذب سلولی بر روی سلول‌های فاگوسیتیک و غیر فاگوسیتیک و بررسی توزیع بیولوژیک آن‌ها، توسط این دانشمندان انجام شد. برای ماکروفاژها (به‌عنوان مثال، سلول‌های فاگوسیتیک) این محققین نتیجه گرفتند که بار سطحی بالا برای جذب سلولی نانوذرات بزرگ‌تر تأثیر به‌سزایی دارد زیرا در مورد جذب سلولی نانوذرات پلی‌مری بزرگ‌تر توسط سلول‌های غیر فاگوسیتیک نیاز به صرف انرژی بیش‌تر بوده و با بزرگ‌ترشدن اندازه نانوذره میزان جذب سلولی نیز کاهش پیدا می‌کند. کات آف جذب نانوذرات با مکانیسم اندوسیتوز غیراختصاصی برای نانوذرات پلی‌مری ۱۵۰ نانومتر تعیین شده است (۵۵). Kulkarni و Feng به بررسی اندازه نانوذرات پلی‌استایرنی در محدوده اندازه ۲۵ تا ۵۰۰ نانومتر جهت دارورسانی و عبور از سد خونی مغزی (BBB) پرداختند. نانوذرات با اندازه کوچک‌تر از ۲۰۰ نانومتر به‌وسیله لاین‌های سلولی Caco2 و-Madin Darby جذب می‌شوند. بالاترین کارایی جذب در مورد نانوذرات با اندازه ۱۰۰ نانومتر گزارش شده است و نانوذرات با اندازه ۵۰۰ نانومتر با درصد بسیار کم جذب شدند. نانوذرات کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر به‌وسیله سیستم RES[1] پاک‌سازی می‌شوند که باعث کاهش کارآیی جذب سلولی و کاهش مدت زمان ماندگاری در گردش خون می‌شود. به‌علاوه نانوذرات کوچک‌تر دارای انرژی سطحی کم‌تری هستند و حداقل انرژی موردنیاز برای اتصال و فرآیند اندوسیتوز را فراهم نمی‌کنند. نوع فرآیند جذب سلولی ارتباط مستقیم با اندازه نانوذرات دارد. مقالات منتشر شده توسط محققین مختلف پیشنهاد می‌کنند که نانوذرات کوچک‌تر با استفاده از گیرنده‌های سلولی جذب می‌شوند و نانوذرات بزرگ‌تر با مکانیسم فاگوسیتوز جذب می‌شوند. در میان مقالات علمی متنوعی که تاکنون گزارش شده‌اند اندازه ایده‌آل نانوذرات در مقادیر بسیار متفاوتی گزارش شده‌اند (۵۷). تحقیقات متنوعی بر روی گزارش‌های علمی متعددی، نتایج متضادی را براساس نوع سلول انتخاب‌شده، خواص نانوذرات و خواص سطحی، مقادیر متفاوت شاخص پراکندگی و غیره را ارائه کرده است. پیدا کردن راه حلی مناسب برای چالش اندازه مناسب نانوذرات به‌علت پیچیدگی‌های زیاد برهم‌کنش نانوبیولوژیک بسیار سخت است. بنابراین، تعیین اندازه بهینه نانوذرات برای کاربردهای خاص دشوار است (۵۸).

کرونا پروتئین

هنگامی‌که یک سیستم بیولوژیک در معرض نانوذرات قرار

[1] Reticuloendothelial System

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

می‌گیرد، یک سری برهم‌کنش‌های نانو ذره-پروتئین صورت گرفته و جذب سلولی رخ می‌دهد. سطح نانوذرات می‌تواند نقش یک داربست برای اتصال لیگاندها یا پروتئین‌ها را بازی کند که درنهایت به شکل‌گیری آنچه (کرونا) نانوذرات-پروتئین نامیده می‌شود ختم می‌شود (۵۲). Nel و همکاران برهم‌کنش نانوبیو را به‌عنوان تعاملات فیزیکی و شیمیایی پویا، سینتیک و مبادلات ترمودینامیکی بین سطوح نانومواد و سطوح مایعات بیولوژیکی توصیف می‌کنند. این لایه پروتئینی دور نانوذرات به‌عنوان یک هویت بیولوژیک که مسئول اصلی برهم‌کنش با سلول‌های زنده است، عمل می‌کند. متأسفانه اطلاعات کمی راجع به پروتئین کرونا و پروتئین‌های دخیل در شکل‌گیری آن وجود دارد. جذب سلولی به‌احتمال باعث ایجاد تغییرهایی بر روی کنفورماسیون پروتئین‌ها، فعل و انفعالات غشاء، پدیده انتقال، تجمع و سیگنالینگ در سلول‌ها می‌شود (۵۹). پروتئین کرونا منجر به تغییر در خواص سطحی می‌شود، به‌طور اساسی یک ماده جدید با خواص مختلف بیولوژیک با توجه‌به پروتئین‌های جذب شده ایجاد می‌شود. مکانیزم پروتئین کرونا به‌صورت کامل مشخص نیست و نمی‌توان به‌صورت قطعی مطرح کرد که هنگامی‌که نانوذره به سلول می‌رسد پروتئین کرونا تغییر پیدا می‌کند و یا ساختار و کنفورماسیون پروتئین‌ها دست‌خوش تغییرها می‌شوند و یا غشای سلولی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و یا پدیده ناشناخته دیگری اتفاق می‌افتد (۶۰).

پایداری نانوذرات

پایداری فرمولاسیون نانوذرات و یک‌پارچگی ساختاری و ترکیب شیمیایی روی سمیت و توزیع بیولوژیکی نانوذرات در سراسر بدن تأثیر می‌گذارند. محققان سطح ذرات را با پوشش‌های مختلف برای تغییرهای شیمیایی سطح و در نهایت پایداری نانوذرات پلی‌مری مدل‌سازی، می‌کنند. پایداری دارو و رهایش هدفمند آن از چالش‌های اصلی نانومواد مورد استفاده در نانوپزشکی است. رهایش انفجاری مواد بارگذاری شده در نانوذرات اثر منفی بر روی پروسه تحویل دارو دارد، زیرا که رهایش تدریجی داروها یکی از اصول اولیه رهایش هدفمند دارو است. اگر سیستم رهایش از پایداری لازم برخوردار نباشد رهایش دارو نیز تدریجی و کنترل شده نخواهد بود و لذا اثرگذاری مطلوب را ایجاد نخواهد کرد (۵۳).

توزیع زیستی

توزیع نانوذرات شامل دو چالش مرتبط در زمینه انباشت نانو مواد در مکان‌های ناخواسته و تشخیص اشتباه بافت هدف است. سدها و موانع مختلفی که در بدن وجود دارند، امکان ایجاد چنین اشتباهاتی را فراهم می‌کنند (۶۱). توزیع بیولوژیکی و فعالیت ذرات در نهایت بر روی پروتئین کرونا تأثیر می‌گذارند که در ابتدا با تماس نانومواد با ترکیب‌های مختلف بیولوژیکی بدن تشکیل می‌شود. پروتئین کرونا براساس زمان گردش خون در مقیاس مولکولی تغییر می‌کند و بنابراین شکل‌گیری آن در شرایط درون تنی و شرایط برون تنی میان گونه‌های مختلف متفاوت است. خواص سدها و موانع مختلف در بدن می‌تواند نقش تعیین کننده‌های بر انباشت یا توزیع نانومواد داشته باشد و درنتیجه ممکن است دوز لازم دارو آزاد نشود. محیط بیولوژیک سد خونی مغزی و محوطه تومورهای سرطانی ازجمله چالش برانگیزترین بافت‌های هدف برای رهایش هدفمند داروها با استفاده از نانوذرات هستند. برای غلبه بر چالش‌های انتقال دارو در برابر سدهای دفاعی بدن، از لیگاندها و پپتیدهای دارای برهم‌کنش با گیرنده‌های سطحی سلول به‌عنوان راه‌کار استفاده می‌شود.

تصفیه از گردش خون

برای حفظ نانوذرات در سیستم گردش خون از تکنیک‌های مهندسی سطح بهره گرفته می‌شود. به‌طور معمول حذف نانوذرات از خون توسط سیستم رتیکولواندوتلیال (RES) رخ می‌دهد. ذراتی که پلی اتیلن گلایکول یا PEG به سطح آن‌ها اضافه شده است نیمه عمر بالاتری را نسبت به نانوذرات غیرپگیله شده از خود نشان می‌دهند. این امر باعث می‌شود احتمال این‌که ذرات به بافت هدف دسترسی پیدا کرده و به‌طور مؤثر درمان را بهبود ببخشند به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کند (۶۲).

یکی از مهم‌ترین کاربردهای بیومدیکال نانومواد پلی‌مری زیست‌تخریب پذیر، درزمینه‌ی تحویل دارو است. نانوذرات پلی‌مری مزایای متعددی دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد: (۱) مدل رهایش کنترل شده از ساختار ماتریس را به یک بخش به‌خصوص بافت از بدن ارائه می‌دهند؛ (۲) مولکول‌های ناپایدار (مانند DNA ، RNA و پروتئین‌ها) را پوشش داده و از تخریب آن‌ها جلوگیری می‌کنند؛ (۳) مناسب برای مهندسی سطح با لیگاند و (۴) در شرایط In vitro و In vivo پایدار هستند (۶۳). تحویل کنترل شده دارو زمانی اتفاق می‌افتد که داروی مورد نظر از ماتریس پلی‌مری به روش طراحی شده-ای آزاد شود. طی چندین سال اخیر، پلی‌مرهای زیست‌تخریب‌پذیر با مورفولوژی متنوع مانند نانوفیبرها و نانوذرات، ساخته شده و برای تحویل دارو به‌کار گرفته شدند. نانوذرات مزایای متعددی را جهت تحویل هدفمند دارو نشان داده‌اند. این مزایا عبارت‌اند از: (۱) هدف‌گیری

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

انتخابی، (۲) کنترل آزاد، (۳) حفاظت از مواد مورد نظر جهت تحویل و (۴) افزایش زمان ماندگاری در گردش خون (۶۴).

نانوذرات پلی‌مری و تحویل هدفمند دارو

رویکردهای جدید در زمینه نانوپزشکی به‌خصوص در مورد سیستم‌های رهایش دارو استفاده از سیستم‌های رهایش هدفمند است. هدف‌گیری دارویی به معنای حمل انتخابی دارو به مکان‌های فیزیولوژیک خاصی است که فعالیت دارویی در آن‌ها مورد نیاز است. در صورتی که دارو به اندام غیرهدف برسد موجب ایجاد اثرهای سمی و جانبی می‌شود؛ بنابراین تلاش‌ها در پژوهش‌های سال‌های اخیر، طولانی کردن زمان تماس دارو با اندام هدف، برهم‌کنش محافظت شده با بافت بیمار و بالا بردن غلظت دارو در عضو هدف در مقایسه با سایر اعضا است، که این امر خود موجب کاهش اثر سمی، عوارض جانبی و هم‌چنین کاهش دوز داروی مورد نیاز است (۶۵). دارورسانی هدفمند به دو دسته هدف‌گیری فعال و غیر فعال تقسیم می‌شود. تفاوت این دو نوع هدف‌گیری در چگونگی اختصاصی کردن نانوحامل‌ها برای رسیدن به‌محل مورد نظر است. مایسل‌های پلی‌مری توانایی بالایی در دارورسانی هدفمند در هر دو رویکرد فعال یا غیر فعال دارند.

هدف‌گیری غیر فعال یا Passive

زمانی که یک تومور بدخیم به اندازه‌ای بیش از ۲ تا ۳ میلی‌متر رشد می‌کند، رسانش اکسیژن و مواد غذایی محدود شده و تشکیل عروق خونی جدید برای تأمین نیازهای تومور در حال رشد ضروری می‌شود. این نیاز با آزادسازی فاکتورهای رگ‌سازی[1] به‌وسیله بافت‌های نئوپلاستیک[2] و افزایش عروق خونی تأمین می‌شود تا تومور بتواند به رشد آهسته خود ادامه دهد. نتیجه این رگ‌زایی ایجاد عروق خونی با منافذ و خلل و فرج‌های متعدد در میان سلول‌های اندوتلیال[3] آن‌ها است. عروق خونی بافت‌های سالم دارای اتصال‌های سلولی در سطح خود هستند که برای مولکول‌هایی با اندازه بزرگ‌تر از ۲-۴ نانومتر نفوذ ناپذیرند. بنابراین برای نانوذرات امکان ورود به آن‌ها وجود ندارد و در گردش خون باقی می‌مانند؛ در حالی که عروق خونی بافت‌های سرطانی به ماکرومولکول‌هایی حتی با قطر ۶۰۰ نانومتر هم اجازه ورود می‌دهند و از آنجایی‌که تومورها سامانه لنفاوی[4] کاملی ندارند نانوذرات وارد شده به بافت سرطانی امکان خروج را نمی‌یابند. این پدیده عروق خونی نشت‌پذیر و سامانه لنفاوی معیوب به‌عنوان اثر افرایش تراوایی و زمان ماند (EPR) شناخته می‌شود (۶۶). در این میان نانوحامل‌های پلی‌مری به‌عنوان یکی از حامل‌های امید بخش در هدف‌گیری غیرفعال با کمک پدیده‌ی EPR شناخته می‌شوند که با توجه به اندازه‌شان (۱۰-۲۰۰ نانومتر) به آسانی می‌توانند در محل تومور انباشته شده و داروی مورد نظر را آزاد کند. بر همین اساس اثرات درمانی داروهای پادسرطان کپسوله شده در نانوحامل‌های هدف‌دار شده بر پایه‌ی پدیده‌ی EPR به میزان زیادی افزایش یافته است. با وجود نتایج مطلوب و بهبودیافته‌ی نانوحامل‌های هدف‌دار شده به‌صورت غیر فعال در مقایسه با داروهای آزاد، ولی همچنان این نانوحامل‌ها با مشکلاتی در ورود به درون سلول و هم‌چنین آزادسازی دارو روبه‌رو بوده‌اند، بنابراین برای رفع این مشکلات هدف‌گیری فعال مورد توجه قرار گرفت (شکل ۱ قسمت A).

هدف‌گیری فعال یا Active

قصد از هدف‌گیری فعال افزایش رسانش دارو به محل هدف با استفاده از یک خصوصیت بیولوژیکی خاص آن محل است. در حال حاضر حامل‌ها به‌وسیله اتصال لیگاندها و یا افزودن یک بخش حساس به محرک‌های محیطی بر اساس ویژگی‌های بیولوژیکی بافت تومور، مهندسی و هدف داری می‌شوند. هدف‌گیری فعال باعث افزایش بازدهی درمان و کاهش اثرات جانبی دارو می‌شود (۶۷).

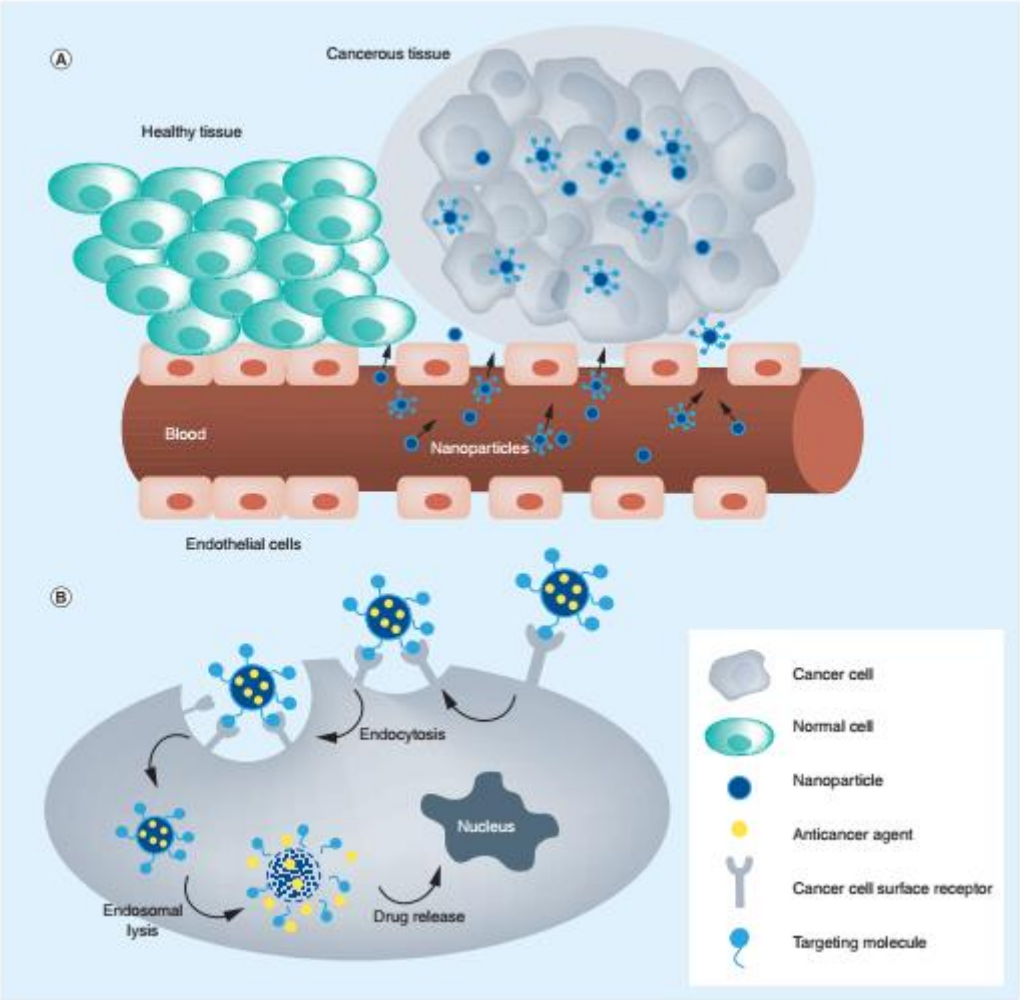
هدف‌دار کردن نانوحامل‌های پلی‌مری به‌وسیله لیگاندها

در این نوع هدف‌گیری، سامانه دارویی از یک نانوحامل دارویی متصل به لیگاند تشکیل شده است و این ساختار تهیه شده با اتصال زیستی به گیرنده مناسب در سلول سرطانی ورود به سلول را آسان می‌کند (شکل ۱ قسمت B). استفاده از این روش غلظت بالای دارو را درون تومور تضمین کرده و افزون بر این دارو نمی‌تواند به درون خون بازگردد (۶۹). مهم‌ترین عامل در انتخاب لیگاند برای هدف‌گیری فعال، عدم پاسخ ایمنی بدن به آن و بیان بالای گیرنده آن توسط سلول‌های تومور و بیان نشدن در سلول‌های سالم است. افزون بر این گیرنده‌های هدف باید به‌طور یکنواخت در تمامی سلول‌های هدف بیان شود (۷۰). به‌عنوان مثال هیالورونیک اسید (HA)، یک گلیکوزامینوگلیکان طبیعی است که نقش ساختار خارج سلولی را بازی می‌کند. HA در مناطقی با تقسیم سلولی و

[1] Angiogenic Factors
[2] Neoplastic Tissue
[3] Endothelial Cells
[4] Lymphatic System

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

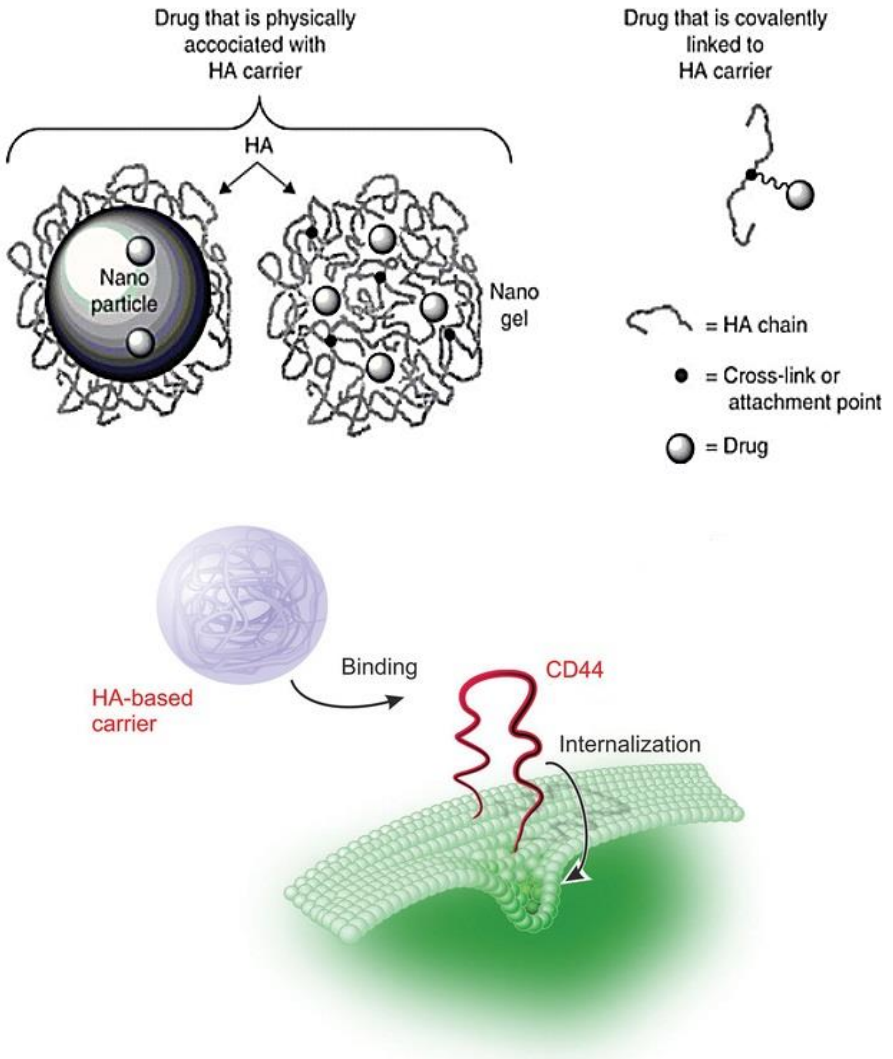
تهاجم بالا (به‌عنوان مثال سرطان) متمرکز است. علاوه‌بر نقش ساختاری، HA نقش مهمی را از طریق گیرنده‌های HA در سطح سلولی (به‌طور عمده CD44 و RHAMM) ایفا می‌کند (۷۱). HA یک پلی‌مر زیست سازگار، زیست تخریب‌پذیر، غیر سمی و غیر التهاب است که به‌عنوان یک حامل دارو مورد توجه قرار گرفته است (۷۲). به‌طور کلی، تاکنون سه سیستم اصلی از نانوذرات مبتنی‌بر HA مورد استفاده قرار گرفته است؛ ۱) کونژوگه‌های HA با وزن مولکولی پایین به دارو؛ ۲) حامل‌های نانوذرات که HA در سطح و دارو به‌صورت فیزیکی درون توده قرار می‌گیرند؛ ۳) نانوژل‌های HA، که از دیدگاه ساختاری، یک سیستم ما بین دوحالت قبل هستند (شکل ۲) (۷۲،۳۰).



شکل ۱. دارورسانی به سلول های تومور توسط فرم های غیر فعال (A) و فعال (B) نانوذرات. در مورد غیرفعال، نانوذرات به دلیل افزایش نفوذپذیری و اثر احتباس (EPR) به بافت تومور نفوذ می‌کنند، در حالی‌که نانوذرات شکل فعال توسط ترکیب‌هایی (مانند هیالورونیک اسید) که برای نشانگرهای سطح سلولی تومور (مانند آنتی ژن CD44) هدف قرار می‌گیرند، اصلاح شده و عامل‌دار می‌شوند (۶۸).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]



شکل ۲. سیستم رهایش دارو برمبنای میانکنش هیالورونیک اسید و CD44. یا نانوذرات پلیمری حامل دارو با HA پوشش داده شده اند یا دارو مستقیم بصورت کووالان به HA متصل می گردد (۶۸).

به‌طور خاص HA و به‌طور کلی پلی‌ساکاریدها به‌عنوان مواد پوشش‌دهنده برای چندین حامل کلوئیدی دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. بدین صورت که با ایجاد خاصیت دافعه‌ی پروتئین روی سطح نانو حامل‌ها باعث افزایش زمان اقامت در خون و کاهش فاگوسیتوز و / یا تنظیم توزیع بیولوژیکی نانوذرات به‌منظور هدف قرار دادن یک محل خاص در بدن که در آن گیرنده‌های HA بیش از حد بیان شده‌اند می‌شوند. همان‌طور که در بالا اشاره شد CD44 به‌عنوان شایع‌ترین گیرنده مشخص شده HA، یک پروتئگلیکان سطح سلولی است که شامل یک گروه ناهمگن گیرنده با ایزوفرم‌های مختلف است که از اندازه ۸۰ تا ۲۵۰ کیلو دالتون است (۷۳). نشان داده شده است که CD44، گیرنده اصلی HA، در شرایط خاصی مانند برخی تومورهای جامد (۷۴، ۷۵) و سلول‌های التهابی (۷۶، ۷۷) بیش از حد بیان می‌شود. این باعث می‌شود که اتصال و درونی‌سازی[1] داروهای متصل به HA با استفاده از گیرنده اندوسیتوز افزایش یابد. فرآیند فوق ممکن است قدرت اتصال دارو (یا بارگیری دارو) را با دو روش افزایش دهد: اول، افزایش قدرت با افزایش جذب از طریق CD44 و یا دور زدن پمپ‌های مقاوم در برابر چند دارو[2]. دوم، فعالیت ذاتی دارو می‌تواند با تغییر مکان آن در درون سلول افزایش یابد (۷۸). در حقیقت، عمده نانو درمان‌های دارویی مبتنی‌بر HA برای رهایش CD44-mediated توسعه داده شده‌اند.

با توجه‌به توضیحات ارائه شده در این مقاله، در جداول زیر به برخی از مطالعه‌ها که در آن‌ها نانوذرات پلی‌مری به‌عنوان حامل داروهای ضدسرطان در شرایط برون تنی و درون تنی و به‌صورت فعال و یا غیر فعال مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفته اند اشاره می‌گردد. جدول ۲ شامل مطالعه‌های انجام گرفته با استفاده از نانوذرات پلی‌مری ساخته شده با پلی-مرهای طبیعی است و جدول ۳ شامل مطالعه‌هایی است که نانوذرات با استفاده از پلی‌مرهای مصنوعی ساخته شده‌اند.

[1] Internalization

[2] Multidrug Resistance

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، انواع مختلف نانوذرات پلیمری مورد استفاده برای تحویل هدفمند یا/و کنترل شده عوامل ضد سرطان مورد بحث قرار گرفت. به‌طور کلی، اگرچه نانوذرات ها پتانسیل قابل توجهی در رساندن دارو به بافت‌ها و اندام‌های هدف دارند، فعال‌سازی خاص آن‌ها علیه سلول‌های هدف، مانند سلول‌های سرطانی، می‌تواند در بهبود عملکرد درمانی آن‌ها مؤثر باشد. امروزه فناوری نانو در زمینه‌های مختلف درمانی مانند درمان سرطان پیشرفت قابل توجهی کرده است و زمینه‌های مختلف آن از جمله نانوذرات حامل به‌طور گسترده‌ای برای کاربردهای مختلف، به‌ویژه برای تحویل هدفمند و کنترل شده داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد به‌طوری‌که از دهه ۱۹۹۰، فهرست محصولات مبتنی‌بر فناوری نانو که توسط FDA تأیید شده است رو به گسترش بوده و آزمایش‌های بالینی بسیاری نیز با استفاده از نانوذرات پلی‌مری طبیعی و مصنوعی که اغلب در ترکیب با داروها یا عوامل بیولوژیک هستند، جهت دارورسانی هدفمند درحال انجام هستند. در این میان نانوذرات پلی‌مری به‌دلیل فرآیند تولید آسان، زیست تخریب‌پذیری و زیست سازگاری بیش‌تر مورد توجه قرارگرفته اند. لازم‌به توضیح است که دارورسانی هدفمند قادر است دوز مورد نیاز یک داروی ضد سرطانی را برای مدت زمان طولانی به محل تومور ارائه دهد و می-تواند عوارض جانبی سیستمیکی را که ممکن است با افزایش تجمع دارو در محل تومور به بافت و اندام‌های طبیعی آسیب برساند به حداقل برساند. بنابراین، مهندسی نانوذرات پلیمری با گیرنده‌های سطحی سلولی، روشی مؤثر است که می‌تواند در آینده پیشرفت‌های چشم‌گیری در زمینه دارورسانی داشته باشد. با این حال، سرمایه‌گذاری کم و هزینه بالای ساخت سیستم‌های دارورسانی هدفمند، استفاده از نانوذرات را کاهش می‌دهد. این محدودیت‌ها با انتخاب روش مقرون‌به صرفه‌تر جهت تولید می‌تواند برطرف گردد. در نهایت، نانوذرات پلی‌مری چشم‌انداز خوبی برای درمان سرطان با پتانسیل و مزیت بالا نسبت‌به روش سنتی ارائه می دهند، اما نیاز به مطالعه‌های بیش‌تر در داخل بدن و ارائه استانداردهای بالینی دارند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

جدول ۲. برخی از مطالعه‌های صورت گرفته جهت رهایش دارو علیه سلول های سرطانی بر پایه حامل‌های نانوذره ساخته شده از پلی‌مرهای طبیعی

نوع پلی‌مر	نوع تغییرات سطحی نانوذره	دارو	نوع سلول سرطانی	نوع هدفمندسازی	مزیت‌های سیستم مورد نظر	نوع مطالعه	رفرنس
Chitosan (CS)	N-acetyl histidine & arginine	Doxorubicin (DOX)	Breast (MCF-7)	Passive	Enhance cellular uptake & Great cytotoxicity	*In vitro*	۷۹
	Trimethyl & Folic Acid (FA)	Paclitaxel (PTX)	*Hepatoma(H22)& Colon (Caco-2)*	Active	Prolong blood retention، enhance tumor accumulation and uptake of drug & inhibit tumor growth	*In vitro & In vivo*	۸۰
	Trimethyl & floate	DOX & interleukin-2	*Lung (A549)، Liver (*SMMC-7721) & *Hepatoma (H22)*	Active	Delay tumor growth & increase the serum immunoglobulin G (IgG) level and the amount of tumor infiltrated cytotoxic T lymphocytes	*In vitro & In vivo*	۸۱
	d-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) & transferrin	Docetaxel (DTX)	Brain (C6 Glioma)	active	Enhance cytotoxicity and cellular uptake & Prolong circulation time	*In vitro & In vivo*	۸۲
	Ag_2S (quantum dot)	DOX	Cervical (Hela)	Passive	High antitumor efficacy& ability to monitoring distribution of NPs in the body	*In vitro & In vivo*	۸۳
	Carboxymethyl-dextran	DOX & Snail siRNA	Colorectal (HCT-116)	Passive	Dual delivery، inhibit tumor growth، proliferation & migration of cancer cells	*In vitro*	۸۴
	TPGS & Trastuzumab	DTX	Breast (SK-BR-3)	Active	Enhance cellular uptake، bioavailability & prolong half-life of DTX	*In vitro & In vivo*	۸۵
		Suramin & DOX	Breast (MDA-MB231)	Passive	Inhibit breast cancer، lung metastasis & not inducing cardio and renal toxicity	*In vitro & In vivo*	۸۶
	Carboxymethyl -dextran	DOX & IL17RB siRNA	Breast (MDA-MB361)	Passive	Dual delivery، decrease viability، growth، proliferation and migration of cancer cells	*In vitro*	۸۷
	Hyaluronic Acid (HA) & Sulphobutyl-ether-β-cyclodextrin	Curcumin (CUR)	Colon (HT29)	Passive	High cytotoxicity، cellular uptake& reduce proliferation of cancer cells	*In vitro*	۸۸
Alginate		DOX	Melanoma (B16)	Passive	High cellular uptake، cytotoxicity، accumulate in tumor & inhabit tumor growth	*In vitro & In vivo*	۸۹
	Polyethylenimine (PEI) & FA	CUR	Cervical (Hela)	Active	pH sensitive release & target drug delivery	*In vitro*	۹۰
		Resveratrol & CUR	Prostate (DU145)	Passive	Dual delivery & not produce hemolysis	*In vitro*	۹۱
		DOX	Cervical (Hela) & Liver (Hep-G2)	Passive	Selective release in cancer cells & no cardiotoxicity	*In vitro & In vivo*	۹۲
		Cisplatin & Gold NPs	Colon (CT26)	Passive	Synergic effect of combination of chemotherapy and radiotherapy، High tumor growth inhibitation & enhance survival prolongation of mice	*In vitro & In vivo*	۹۳
		PTX	Breast	Passive	Increase hydrophobicity and solubility over PTX alone & promote cell-cycle arrest، reduce viability، and induce apoptosis	*In vitro*	۹۴
	Glycyrrhetinic Acid	Tetravalent Platinum	Liver (Hep-G2) & Lung (A549)	Active	Specially tumor selectivity، strong cytotoxicity and cellular uptake & prolong blood circulation time	*In vitro & In vivo*	۹۵
	CS	DOX	Breast (MCF-7)	Passive	High cytotoxicity & inhibit growth of cancer cells	*In vitro*	۹۶

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

Pullualn	Arabinogalactan (ASGPR ligand)	DOX	Liver (Hep-G2)	Active	Low toxicity، significant reduce tumor volume & inhibit tumor growth	*In vitro & in vivo*	۹۷
	PreS1 (targeting peptide)	DOX	Liver (Hep-G2)	Active	High cell selectivity، target drug delivery & long blood circulation	*In vitro & In vivo*	۹۸
		PTX	Liver (SMMC-7721)	Active	Long circulation half-life & great cytotoxicity	*In vitro & In vivo*	۹۹
		DOX-Nanodiamond	Liver (Hep-G2)	Active	High tumor accumulation، promote tumor vascular penetration of NPs through ultrasound& improve therapeutic efficacy with synergistic pathway	*In vitro & In vivo*	۱۰۰
	Floate & PEI	DOX & shRNA of Beclin1	Cervical (Hela) & Liver (Hep-G2)	Active	High cellular uptake، cytotoxicity & inhibit tumor growth	*In vitro & In vivo*	۱۰۱
	PEI & mercaptosuccinic acid (MSA)	DOX	Glioma (C6)	Passive	Superior uptake، enhance transfection efficiency & retention drug	*In vitro*	۱۰۲
	FA	PTX	Liver(SMMC-7721)	Active	Low toxicity & prolong *in vivo* retention	*In vitro & In vivo*	۱۰۳
Dextran		Cyclooxygenase (COX)-2 siRNA	Breast (MDA-MB231)	Passive	Biocompatibility، pH sensitive، successfully accumulation and First cationic carrier for COX-2 delivery in tumor & downregulated of it expression	*In vitro & In vivo*	۱۰۴
	FA	DOX	Breast (4T1)	Active	High tumor inhibition growth and reduce side effect associated with DOX & prolong median survival rate	*In vitro & In vivo*	۱۰۵
	Albumin	PTX	Colorectal (CT-26)	Passive	Significantly inhibit cell proliferation ،growth of tumor and induce apoptosis& prolong circulation time of PTX	*In vitro & In vivo*	۱۰۶
	indomethacin	PTX	Breast (MCF-7)	Passive	More cellular uptake، enhance cytotoxicity، prolong circulation time، slower plasma elimination & great inhibition of tumor growth	*In vitro & In vivo*	۱۰۷
	FA	Resveratrol	Lung (A549)	Active	Enhance cellular uptake and apoptosis	*In vitro*	۱۰۸
		DOX	lymphoma	Passive	Less cardiac toxicity، high induce apoptosis، enhance intracellular DOX concentration & inhibit cell and tumor growth	*In vitro & In vivo*	۱۰۹
HA	CS	5-fluorouracil	Lung (A549)& Liver (HepG2)	Active	Enhance drug accumulation& cell apoptosis	*In vitro*	۱۱۰
	Poly Lactic co Glycolic Acid (PLGA)	PTX & CUR	Breast (MCF-7)	Active	Increase accumulation، prolong circulation & enhance therapeutic efficiency	*In vitro & in vivo*	۱۱۱
	Poly-ε–CaproLactone (PCL)-CS	Naringenin	Lung (A549)	Active	Enhance drug uptake، cell apoptosis & inhibit tumor growth	*In vitro & in vivo*	۱۱۲
	Silica	5-Fluorouracil	Colon (HT29)	Active	Significant high cytotoxicity and reduction tumor burden & high accumulation in tumor	*In vitro & in vivo*	۱۱۳
	Silica	PTX	Breast (MCF-7)	Active	Increase accumulation، minimize toxic side effect & strong tumor suppression	*In vitro & in vivo*	۱۱۴
		Gemcitabine (GEM) & DOX	Breast (MDA-MB-231& 4T1)	Active	Dual delivery & effectively inhibit the growth of tumor model	*In vitro & In vivo*	۱۱۵
	PLGA	PTX	Breast (MDA-MB-231)	Active	Improve cellular uptake & great potential to decrease the IC_{50} of PTX	*In vitro*	۱۱۶
		GEM & Baicalein	Pancreatic (AsPC1)	Active	Significant tumor growth inhibition & high cytotoxicity	*In vitro & In vivo*	۱۱۷

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

	PLGA	DTX	Lung (A549)	Active	Prolong elimination half-life، high accumulation in tumor & effective tumor suppression	*In vitro & In vivo*	۱۱۸
	Polyamidoamine (PAMAM)	Cisplatin & DOX	Breast (MDA-MB231& MCF-7)	Active	High cell cytotoxicity at low concentration & inhibit tumor growth without apparent toxicity of DOX	*In vitro & In vivo*	۱۱۹
	Silica-PEI	TWIST-siRNA	Ovarian (Ovcar-8)	Active	Tumor targeting & reduce tumor burden، growth and cancer cell survival	*In vitro & In vivo*	۱۲۰

Alg: Alginate; ASGPR: Asialoglycoprotein receptor; COX: Cyclooxygenase; CS: Chitosan; CUR: Curcumin; Dex: Dextran; DOX: Doxorubicin; DTX: Docetaxel; FA: Folic acid; GEM: Gemcitabine; HA: Hyaluronic acid; MSA: Mercaptosuccinic acid; NP: Nanoparticle; PAMAM: Polyamidoamine; PCL: Poly-ε-caprolactone; PEG: Polyethylene glycol; PEI: Polyethylenimine; PLA: Polylactic acid; PLGA: Poly-lactic-*co*-glycolic acid; PTX: Paclitaxel; Pul: Pullulan; TPGS: D--Tocopherol polyethylene glycol1000 succinate.

جدول ۳. برخی از مطالعه‌های صورت گرفته جهت رهایش دارو علیه سلول‌های سرطانی بر پایه حامل‌های نانوذره ساخته شده از پلی‌مرهای سنتزی

نوع پلی‌مر	نوع تغییرهای سطحی نانوذره	دارو	نوع سلول سرطانی	نوع هدفمندسازی	مزیت های سیستم مورد نظر	نوع مطالعه	رفرنس
Poly Lactic -co-Glycolic Acid (PLGA)	Floate-Polyethylene glycol (PEG)	Gemcitabine (GEM) & Docetaxel (DTX)	Ovarian (SKOV-3)	Active	Sustain release، improve cytotoxicity and accumulation drug in tumor & significant reduce tumor volume	*In vitro & In vivo*	۱۲۱
		Corectin	Breast (MCF-7)	Passive	Increase the cytotoxicity & induce apoptosis	*In vitro*	۱۲۲
		Dual peptide (P20 & combined peptide C)	Melanoma (B16F10)	Passive	High inhibitory activity & synergistic effect of dual delivery	*In vitro & In vivo*	۱۲۳
	PEG	GEM & betulinic	pancreatic (PANC-1)	Passive	hydrophilic and hydrophobic drug delivery، high cytotoxicity، reduce tumor volume without change body weight & prolong half-life of drugs	*In vitro & In vivo*	۱۲۴
	Transferrin	Paclitaxel (PTX)	Breast (MCF-7) & Brain (U87)	Active	High cellular uptake efficiency & great antiproliferative effect on cells	*In vitro*	۱۲۵
	Chondroitin sulphate	Doxorubicin (DOX)	Glioma (U251)	Active	High cellular uptake، cytotoxicity and plasma concentration، inhibit tumor growth، low cardiotoxicity of DOX & low body clearance compare free DOX	*In vitro & In vivo*	۱۲۶
	Biotin	SN-38	Breast (4T1)	Active	Prolong circulation time & high cytotoxicity	*In vitro*	۱۲۷
	PEG	Curcumin (CUR)	Glioblastoma (RG2 tomur model)	Passive	significant cytotoxicity & effective reduction of tumor size	*In vivo*	۱۲۸
PolyLactic Acid (PLA)	Hydroxyethyl starch	DOX	Liver (H22)	Passive	Inhibit tumor growth، significantly prolong plasma half-life time & much slower clearance rate of drug	*In vitro & In vivo*	۱۲۹
	PEG	Galbanic acid	Colon (C26)	Passive	Significant cellular uptake and reduce tumor size، low systemic toxicity & inhibit	*In vitro & In vivo*	۱۳۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

					tumor growth and angiogenesis		
	mPEG-Cholesterol	CUR	Melanoma (B16F10)& Breast (MDA-MB-231)	Passive	High cytotoxicity & high rate of reduction of tumor volume	*In vitro & In vivo*	۱۳۱
		Fisetin	Colon (HCT116) & Breast (4T1)	Passive	Effective cytotoxicity، lower IC_{50}، increase half-life and mean residence time (MRT) value of drug & notable reduce tumor volume	*In vitro & In vivo*	۱۳۲
	PEG	DTX	Ovarian (SKOV-3)	Passive	High inhibitory effect on tumor growth	*In vitro & In vivo*	۱۳۳
	PEG	Methotrexate	Colon (Caco-2 & SW480)	Active	High cytotoxicity، increase cell cycle arrest & high apoptotic effect	*In vitro*	۱۳۴
	Folic Acid (FA)-PEG	PTX	Ovarian (SKOV-3)	Active	Slow drug release and clearance from blood circulation، high cellular uptake and cytotoxicity & reduce tumor growth	*In vitro & In vivo*	۱۳۵
	PEG	Erlotinib & DOX	Breast (MDA-MB-468)	Passive	Enhance the therapeutic efficacy by dual delivery & high accumulation in the tumor	*In vitro & In vivo*	۱۳۶
	Galactosamine-Polydopamine-d-α tocopherol PEG 1000 succinate (TPGS)	Barbaloin	Gastric (SGC-7901 & MGC-803)	Active	High cellular uptake and significantly reduce cancer cells viability، greater apoptosis، autophagy and reactive oxygen species (ROS) & reduce tumor volume and weight	*In vitro & In vivo*	۱۳۷
	PEG	CUR & Bortezomib	Cervical (Hela) & Breast (MDA-MB-231 & MCF-7)	Passive	High cellular uptake and cytotoxicity	*In vitro*	۱۳۸
Poly-ε–CaproLactone (PCL)	PEG	Gambogic acid	Gastric (MKN-45)	Passive	Enhance cellular uptake، apoptotic cells & inhibit the proliferation of cancer cells	*In vitro & In vivo*	۱۳۹
	PEG	CUR	Liver (HepG2)	Active	Efficient cellular uptake & long circulation time *in vivo*	*In vitro & In vivo*	۱۴۰
	Hyaluronic acid (HA)-Chitosan (CS)	Capsaicin	Lung (A549)	Active	Enhance cytotoxicity، antiproliferation، apoptotic and accumulation of drug in tumor، reduce tumor volume & improve animal survival	*In vitro & In vivo*	۱۴۱
	PEG	Artemisinin	Breast (MCF-7& 4T1)	Passive	Significantly increase drug accumulation in tumor، specific toxicity، inhibit the growth of cancer cells & enhance systemic circulation	*In vitro & In vivo*	۱۴۲
	Biotin-PEG	Artemisinin	Breast (MCF-7& 4T1)	Active	Increase accumulation of drug in tumor، inhibit growth cancer cells & reduce volume of tumor	*In vitro & In vivo*	۱۴۳
	TPGS	Sorafenib	Liver (HepG2)	passive	Effectively suppress cancer cells & delay tumor growth in *ex vivo*	*In vitro & In vivo*	۱۴۴

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

		5-fluorouracil	Colon (Caco-2)	Passive	High antiproliferative effect	*In vitro*	۱۴۵
	mPEG	Thalidomide	Lung (A549)	Passive	Inhibit cell proliferation of cells and reduce tumor volume & decrease tumor tissue microvessel density	*In vitro & In vivo*	۱۴۶
	polyaspartic acid peptide (Asp)8 &PEG	CUR	Osteosarcoma Breast (MG-63)، Cervical (MCF-7)، (HeLa)	Active	Strong antitumorigenic ability	*In vitro & In vivo*	۱۴۷
PEG	Anti CD24& PLGA	DTX	Prostate (PC3، PC3M-luc)،LNCaP	Active	High accumulation in tumor & reduce tumor mass and tumor viability	*In vitro & In vivo*	۱۴۸
	Glycyrrhetinic acid –PCL	CUR	Liver (HepG2)	Active	High cytotoxicity because of its selectivity	*In vitro*	۱۴۹
		DOX & CUR	Cervical (Hela) & Liver (HepG2)	Passive	Prolong blood circulation time، elevate local drug accumulation & increase tumor penetration	*In vitro & in vivo*	۱۵۰
	Lactoferrin-PLGA	shikonin	Glioma (C6)	Active	High concentration of drug in tumor، decrease survival of C6 cells & prolong residence and circulation time	*In vitro & in vivo*	۱۵۱
	Silica	Mitoxantrone	Breast (MDA-MB-231)	Passive	Effective cell killing	*In vitro*	۱۵۲
	PLGA-LFC131 (a peptide inhibitor of CXCR4)	Sorafenib & metapristone	Liver (HepG2، Huh7، & SMMC-7721)	Active	Promote apoptosis، suppress cancer cell proliferation and tumor growth، prolong circulation & high accumulation in tumor	*In vitro & in vivo*	۱۵۳
		RICK peptides	Brain (U87)	Passive	Low accumulation in Liver and kidney، increase life time & improve bioavailability	*In vitro & In vivo*	۱۵۴
	FA-PLGA	miRNA-204-5p	Colon (HT-29& HCT-116)	Active	induce apoptosis، Inhibit cell proliferation and colony formation & decrease tumor size and growth	*In vitro & In vivo*	۱۵۵
		DTX & GEM	Breast (MCF-7 & MDA-MB-231)	Passive	High cellular uptake، significant reduction in tumor volume & lower hepato and nephron-toxicity	*In vitro & In vivo*	۱۵۶
	HN-1 (12-amino acid peptide)	DOX	Oral Squamous (CAL-27& SCC-25)	Active	High cellular uptake، cytotoxicity & efficiently inhibit tumor growth	*In vitro & In vivo*	۱۵۷

Alg: Alginate; ASGPR: Asialoglycoprotein receptor; COX: Cyclooxygenase; CS: Chitosan; CUR: Curcumin; Dex: Dextran; DOX: Doxorubicin; DTX: Docetaxel; FA: Folic acid; GEM: Gemcitabine; HA: Hyaluronic acid; MSA: Mercaptosuccinic acid; NP: Nanoparticle; PAMAM: Polyamidoamine; PCL: Poly-ε-caprolactone; PEG: Polyethylene glycol; PEI: Polyethylenimine; PLA: Polylactic acid; PLGA: Poly-lactic-*co*-glycolic acid; PTX: Paclitaxel; Pul: Pullulan; TPGS: D--Tocopherol polyethylene glycol1000 succinate.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

منابع

1. Masood, F.، *Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy.* Materials Science and Engineering: C, 2016. **60**: p. 569-578.

2. Naziris, N., et al.، *Stimuli-responsive drug delivery Nanosystems: from bench to clinic.* Current Nanomedicine (Formerly: Recent Patents on Nanomedicine), 2016. **6**(3): p. 166-185.

3. Manchun, S., C.R. Dass، and P. Sriamornsak, *Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems.* Life sciences, 2012. **90**(11-12): p. 381-387.

4. Thambi, T., et al.، *Hypoxia-responsive polymeric nanoparticles for tumor-targeted drug delivery.* Biomaterials, 2014. **35**(5): p. 1735-1743.

5. Gothwal, A.، I. Khan، and U. Gupta, *Polymeric micelles: recent advancements in the delivery of anticancer drugs.* Pharmaceutical research, 2016. **33**(1): p. 18-39.

6. Cole، A.J., V.C. Yang، and A.E. David, *Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles.* Trends in biotechnology, 2011. **29**(7): p. 323-332.

7. Yao،، X., et al.،، *Intercellular pH-responsive histidine modified dextran-g-cholesterol micelle for anticancer drug delivery.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2014. **121**: p. 36-43.

8. Qarro, A.، et al.، *La chirurgie conservatrice dans le cancer du rein.* African J. Urology, 2013. **19**(4): p. 205-210.

9. Orii, T., et al.، *Long-term survival after sequential chemotherapy and surgery for advanced gastric cancer.* International j. surgery case reports, 2013. **4**(11): p. 976-980.

10. van Dongen, J.A., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial.* J. the National Cancer Institute, 2000. **92**(14): p. 1143-1150.

11. Fisher, B., et al.، *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.* New England J. Medicine، 2002. **347**(16): p. 1233-1241.

12. Pérez-Herrero, E. and A. Fernández-Medarde, *Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy.* European j. pharmaceutics and biopharmaceutics, 2015. **93**: p. 52-79.

13. Liu, R., et al., *Nanoparticle tumor localization, disruption of autophagosomal trafficking, and prolonged drug delivery improve survival in peritoneal mesothelioma.* Biomaterials, 2016. **102**: p. 175-186.

14. Li, X., et al., *A folate modified pH sensitive targeted polymeric micelle alleviated systemic toxicity of doxorubicin (DOX) in multi-drug resistant tumor bearing mice.* European J. Pharmaceutical Sciences, 2015. **76**: p. 95-101.

15. Soliman, G.M.، *Polysaccharide-based Polyion Complex Micelles as New Delivery Systems for Hydrophilic Cationic Drugs.* 2010.

16. Ummadi, S., et al.، *Overview on controlled release dosage form.* System, 2013. **7**(8).

17. Perrie, Y. and T. Rades، *FASTtrack Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting*. 2012: Pharmaceutical press.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

18. Baker, R., *Controlled Release of Bioactive Materials* 1ed. 2012: elsevier.

19. Couvreur, P., *Nanoparticles in drug delivery: past، present and future.* Advanced drug delivery reviews, 2013. **65**(1): p. 21-23.

20. Kreuter, J., *Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know?* Advanced drug delivery reviews, 2014. **71**: p. 2-14.

21. Cheng, Y., et al.، *Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy.* Advanced drug delivery reviews, 2014. **66**: p. 42-57.

22. Kang، L.، et al.، *Nanocarrier-mediated co-delivery of chemotherapeutic drugs and gene agents for cancer treatment.* Acta Pharmaceutica Sinica B، 2015. **5**(3): p. 169-175.

23. Taghipour-Sabzevar, V., T. Sharifi، and M.M. Moghaddam, *Polymeric nanoparticles as carrier for targeted and controlled delivery of anticancer agents.* Therapeutic delivery, 2019. **10**(8): p. 527-550.

24. Azmana, M., et al., A review on chitosan and chitosan-based bionanocomposites: Promising material for combatting global issues and its applications. International J. biological macromolecules, 2021. 185: p. 832-848.

25. Ghavimishamekh, A., et al.، Study of insulin-loaded chitosan nanoparticle effects on tgf-β1 and *fibronectin expression in kidney tissue of type 1 diabetic rats.* Indian J. Clinical Biochemistry, 2019. **34**(4): p. 418-426.

26. Dodero, A., et al.، *An Up-to-Date Review on Alginate Nanoparticles and Nanofibers for Biomedical and Pharmaceutical Applications.* Advanced Materials Interfaces, 2021. **8**(22): p. 2100809.

27. Ganie, S.A., L.J. Rather، and Q. Li, *A review on anticancer applications of pullulan and pullulan derivative nanoparticles.* Carbohydrate Polymer Technologies and Applications, 2021. **2**: p. 100115.

28. Hu, Q., Y. Lu, and Y. Luo، *Recent advances in dextran-based drug delivery systems: From fabrication strategies to applications.* Carbohydrate polymers, 2021. **264**: p.117999.

29. Chiesa, E., et al.، *Hyaluronic acid-based nanoparticles for protein delivery: Systematic examination of microfluidic production conditions.* Pharmaceutics, 2021. **13**(10): p. 1565.

30. Nokhodi, F., M. Nekoei، and M.T. Goodarzi، *Hyaluronic acid-coated chitosan nanoparticles as targeted-carrier of tamoxifen against MCF7 and TMX-resistant MCF7 cells.* J. Materials Science: Materials in Medicine،، 2022. **33**(2): p. 1-14.

31. Chatterjee, M. and N. Chanda, *Formulation of PLGA Nano-carrier: Specialized modification for cancer therapeutic applications.* Materials Advances, 2022.

32. Ghandehari, S., et al.، *Evaluation of cytotoxicity, apoptosis، and angiogenesis induced by Kombucha extract-loaded PLGA nanoparticles in human ovarian cancer cell line (A2.780)* Biomass Conversion and Biorefinery, 2022: p. 1-13.

33. Idumah, C.I., J.T. Nwabanne، and F.A. Tanjung, *Novel trends in poly (lactic) acid hybrid bionanocomposites.* Cleaner Materials, 2021. **2**: p. 100022.

34. Łukasiewicz, S., et al., *Polycaprolactone nanoparticles as promising candidates for nanocarriers in novel nanomedicines.* Pharmaceutics, 2021. **13**(2): p. 191.

35. Shi, L., et al.، *Effects of polyethylene glycol on the surface of nanoparticles for targeted drug*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

delivery. Nanoscale, 2021. **13**(24): p. 110764-0748.

36. Bari, H., *A prolonged release parenteral drug delivery system-an overview.* Int J Pharm Sci Rev Res, 2010. **3**(1): p. 1-11.

37. Lindman, B. and H. Wennerström, *Micelles.* Micelles, 1980: p. 1-83.

38. Mahmud, A.، et al.، *Polymeric micelles for drug targeting.* J. Drug Targeting, 2007. **15**(9): p. 553-584.

39. Reddy, P.D. and D. Swarnalatha, *Recent advances in novel drug delivery systems.* International J. PharmTech Research, 2010. **2**(3): p. 2025-2027.

40 Bhujbal, S.V.، P. de Vos، and S.P. Niclou, *Drug and cell encapsulation: alternative delivery options for the treatment of malignant brain tumors.* Advanced drug delivery reviews, 2014. **67**: p. 142-153.

41. Discher، B.M., et al., *Polymersomes: tough vesicles made from diblock copolymers.* Science, 1999. **284**(5417): p. 1143-1146.

42. Discher, B.M.، et al., *Cross-linked polymersome membranes: vesicles with broadly adjustable properties.* The J. Physical Chemistry B. 2002. **106**(11): p. 2848-2854.

43. Levine, D.H., et al.. *Polymersomes: a new multi-functional tool for cancer diagnosis and therapy.* Methods, 2008. **46**(1): p. 25-32.

44. Upadhyay, K.K., et al., *The intracellular drug delivery and anti tumor activity of doxorubicin loaded poly (γ-benzyl l-glutamate)-b-hyaluronan polymersomes* .Biomaterials, 2010. **31**(10): p. 2882-2892.

45. Suk, J.S., et al.، *PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery.* Advanced drug delivery reviews, 2016. **99**: p. 28-51.

46. Soussan, E., et al.، *Drug delivery by soft matter: matrix and vesicular carriers.* Angewandte Chemie International Edition, 2009. **48**(2): p. 274-288.

47. Meng, F., Z. Zhong، and J. Feijen، *Stimuli-responsive polymersomes for programmed drug delivery.* Biomacromolecules, 2009. **10**(2): p. 197-209.

48. Dang, J.M. and K.W. Leong, *Natural polymers for gene delivery and tissue engineering.* Advanced drug delivery reviews, 2006. **58**(4): p. 487-499.

49. Elgadir, M.A.، et al., *Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review.* journal of food and drug analysis, 2015. **23**(4): p. 619-629.

50. Kalam, M.A.، *Development of chitosan nanoparticles coated with hyaluronic acid for topical ocular delivery of dexamethasone.* International journal of biological macromolecules, 2016. **89**: p. 127-136.

51. Su, Y, et al.، *Design strategies and applications of circulating cell-mediated drug delivery systems.* ACS biomaterials science & engineering, 2015. **1**(4): p. 201-217.

52. Banik, B.L., P. Fattahi, and J.L. Brown, *Polymeric nanoparticles: the future of nanomedicine.* Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2016. **8**(2): p. 271-299.

53. Albanese, A., P.S. Tang، and W.C. Chan، *The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems.* Annual review of biomedical engineering, 2012. **14**: p. 1-16.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

54. Tao, L., et al.، *Shape-specific polymeric nanomedicine: emerging opportunities and challenges.* Experimental Biology and Medicine, 2011. **236**(1): p. 20-29.

55. He, C., et al., *Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles.* Biomaterials, 2010. **31**(13): p. 3657-3666.

56. Win, K.Y. and S.-S. Feng, *Effects of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs.* Biomaterials, 2005. **26**(15): p. 2713-2722.

57. Kulkarni, S.A. and S.-S. Feng, *Effects of particle size and surface modification on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles for drug delivery.* Pharmaceutical research, 2013. **30**(10): p. 2512-2522.

58. Tang, L., et al., *Investigating the optimal size of anticancer nanomedicine.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014. **111**(43): p. 15344-15349.

60. Gagner, J.E., et al., *Engineering nanomaterials for biomedical applications requires understanding the nano-bio interface: a perspective.* The journal of physical chemistry letters, 2012. **3**(21): p. 3149-3158.

59. Nel, A.E., et al., *Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface.* Nature materials, 2009. **8**(7): p. 543.

61. Duncan, R. and M.J. Vicent, *Polymer therapeutics-prospects for 21st century: the end of the beginning.* Advanced drug delivery reviews,2013. **65**(1): p. 60-70.

62. Twibanire, J.d.A.K. and T.B. Grindley, *Polyester dendrimers: smart carriers for drug delivery.* Polymers, 2014. **6**(1): p. 179-213.

63 Oltra, N.S., P. Nair، and D.E. Discher, *From stealthy polymersomes and filomicelles to "self" peptide-nanoparticles for cancer therapy.* Annual review of chemical and biomolecular engineering, 2014. **5**: p. 281-299.

64. Vijayan, V., et al., *Optimization and charaterization of repaglinide biodegradable polymeric nanoparticle loaded transdermal patchs: In vitro and in vivo studies.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013. **111**: p. 150-155.

65. Koo, O.M., I. Rubinstein، and H. Onyuksel, *Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review.* Nanomedicine: Nanotechnology، Biology and Medicine, 2005. **1**(3): p. 193-212.

66. Bazak, R., et al., *Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature.* Molecular and clinical oncology, 2014. **2**(6): p. 904-908.

67. Kedar, U., et al.، *Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting.* Nanomedicine: Nanotechnology، Biology and Medicine, 2010. **6**(6): p. 714-729.

68. Rios de la Rosa, J.M., et al., *Binding and Internalization in Receptor-Targeted Carriers: The Complex Role of CD44 in the Uptake of Hyaluronic Acid-Based Nanoparticles (siRNA Delivery).* Advanced Healthcare Materials, 2019. **8**(24): p. 1901182.

69. Werengowska-Ciećwierz, K., et al.، *The chemistry of bioconjugation in nanoparticles-based drug delivery system.* Advances in Condensed Matter Physics, 2015. **2015**.

70. Danhier, F., O. Feron, and V. Préat، *To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery.* Journal of Controlled Release, 2010. **148**(2): p. 135-146.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

71. Kiang, T., et al.، *The effect of the degree of chitosan deacetylation on the efficiency of gene transfection.* Biomaterials, 2004. **25**(22): p. 5293-5301.

72. Knudson, C.B. and W. Knudson, *Hyaluronan-binding proteins in development، tissue homeostasis, and disease.* The FASEB Journal, 1993. **7**(13): p. 1233-1241.

73. Toole, B.P .and M.G. Slomiany. *Hyaluronan: a constitutive regulator of chemoresistance and malignancy in cancer cells*. in *Seminars in cancer biology*. 2008. Elsevier.

74. Toole, B.P. and M.G. Slomiany, *Hyaluronan, CD44 and Emmprin: partners in cancer cell chemoresistance.* Drug Resistance Updates, 2008. **11**(3): p. 110-121.

75. Ghosh, S.C., S. Neslihan Alpay, and J. Klostergaard، *CD44: a validated target for improved delivery of cancer therapeutics.* Expert opinion on therapeutic targets, 2012. **16**(7): p. 635-650.

76. Negi, L.M., et al., *Role of CD44 in tumour progression and strategies for targeting.* J. drug targeting, 2012. **20**(7): p. 561-573.

77. Katoh، S.، et al.، *Cutting edge: an inducible sialidase regulates the hyaluronic acid binding ability of CD44-bearing human monocytes.* The Journal of Immunology، 1999. **162**(9): p. 5058-5061.

78. Katoh, S., et al.، *Glycosylation of CD44 negatively regulates its recognition of hyaluronan.* J. Experimental Medicine, 1995. **182**(2): p. 419-429.

79. Raja, M.A., et al., *Synthesis and evaluation of pH-sensitive, self-assembled chitosan-based nanoparticles as efficient doxorubicin carriers.* J. biomaterials applications, 2017. **31**(8): p. 1182-1195.

80. He, R. and C. Yin، *Trimethyl chitosan based conjugates for oral and intravenous delivery of paclitaxel.* Acta Biomaterialia, 2017. **53**: p. 355-366.

81. Wu, J., C. Tang، and C. Yin، *Co-delivery of doxorubicin and interleukin-2 via chitosan based nanoparticles for enhanced antitumor efficacy.* Acta biomaterialia, 2017. **47**: p. 81-90.

82. Agrawal, P., et al., *TPGS-chitosan cross-linked targeted nanoparticles for effective brain cancer therapy.* Materials Science and Engineering: C, 2017. **74**: p. 167-176.

83. Tan, L, et al.، *Chitosan-based core-shell nanomaterials for pH-triggered release of anticancer drug and near-infrared bioimaging.* Carbohydrate polymers, 2017. **157**: p. 325-334.

84. Sadreddini, S., et al., *Chitosan nanoparticles as a dual drug/siRNA delivery system for treatment of colorectal cancer.* Immunology letters، 2017:181 .p. 79-86.

85. Mehata, A.K., et al.، *Trastuzumab decorated TPGS-g-chitosan nanoparticles for targeted breast cancer therapy.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2019. **173**: p. 366-377.

86. Cheng, B., et al., *Repurposing suramin for the treatment of breast cancer lung metastasis with glycol chitosan-based nanoparticles.* Acta biomaterialia, 2019. **84**: p. 378-390.

87. Alinejad, V., et al., *Co-delivery of IL17RB siRNA and doxorubicin by chitosan-based nanoparticles for enhanced anticancer efficacy in breast cancer cells.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016. **83**: p. 229-240.

88. Abruzzo, A., et al., *Chitosan nanoparticles for lipophilic anticancer drug delivery: Development، characterization and in vitro studies on HT29 cancer cells.* Colloids and Surfaces B: 0000000

89. Zhang, C., et al., *Redox-and light-responsive alginate nanoparticles as effective drug carriers for*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

combinational anticancer therapy. Nanoscale, 2017. **9**(9): p. 3304-3314.

90. Anirudhan, T.S., M.M. Anila, and S. Franklin, *Synthesis characterization and biological evaluation of alginate nanoparticle for the targeted delivery of curcumin.* Materials Science and Engineering: C, 2017. **78**: p. 1125-1134.

91. Saralkar, P. and A.K. Dash, *Alginate Nanoparticles Containing Curcumin and Resveratrol: Preparation, Characterization, and In Vitro Evaluation Against DU145 Prostate Cancer Cell Line.* AAPS PharmSciTech, 2017: p. 1-10.

92. Gao, C., et al., *Glutathione-responsive nanoparticles based on a sodium alginate derivative for selective release of doxorubicin in tumor cells.* J. Materials Chemistry B, 2017. **5**(12): p. 2337-2346.

93. Mirrahimi, M., et al., *Enhancement of chemoradiation by co-incorporation of gold nanoparticles and cisplatin into alginate hydrogel.* J. Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2019.

94. Markeb, A.A.، et al., *Synthesis، structural characterization, and preclinical efficacy of a novel paclitaxel-loaded alginate nanoparticle for breast cancer treatment.* International J. breast cancer، 2016. **2016**.

95. Wang, X., et al., *A conveniently synthesized Pt (IV) conjugated alginate nanoparticle with ligand self-shielded property for targeting treatment of hepatic carcinoma.* Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2019. **15**(1): p. 153-163.

96. Katuwavila, N.P., et al., *Chitosan-Alginate Nanoparticle System Efficiently Delivers Doxorubicin to MCF-7 Cells.* J. Nanomaterials, 2016. **2016**.

97. Pranatharthiharan, S., et al., *Asialoglycoprotein receptor targeted delivery of doxorubicin nanoparticles for hepatocellular carcinoma.* Drug delivery، 2017. **24**(1): p. 20-29.

98. Balasso, A., et al.، *Re-programming pullulan for targeting and controlled release of doxorubicin to the hepatocellular carcinoma cells.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **103**: p. 104-115.

99. Huang, L., et al., *Efficient delivery of paclitaxel into ASGPR over-expressed cancer cells using reversibly stabilized multifunctional pullulan nanoparticles.* Carbohydrate polymers, 201 :159.7 .p. 178-187.

100. Li, H., et al., *Ultrasound-enhanced Delivery of Doxorubicin-loaded Nanodiamonds from Pullulan-all-trans-Retinal Nanoparticles for Effective Cancer Therapy.* ACS applied materials & interfaces, 2019.

101. Chen, L., et al.، *Co-delivery of doxorubicin and shRNA of Beclin1 by folate receptor targeted pullulan-based multifunctional nanomicelles for combinational cancer therapy.* RSC advances, 2018. **8**(32): p. 17710-17722.

102. Priya, S. and M. Rekha, *Redox sensitive cationic pullulan for efficient gene transfection and drug retention in C6 glioma cells.* International Journal of Pharmaceutics, 2017.

103. Huang, L., et al., *Versatile redox-sensitive pullulan nanoparticles for enhanced liver targeting and efficient cancer therapy.* Nanomedicine: Nanotechnology، Biology and Medicine, 2018. **14**(3): p. 1005-1017.

104. Chen, Z., et al.، *Acid-degradable dextran as an image guided siRNA carrier for COX-2 downregulation.* Theranostics, 2018. **8**(1): p. 1.

105. Tang, Y., et al.، *Self-assembly of folic acid dextran conjugates for cancer chemotherapy.*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

Nanoscale, 2018. **10**(36): p. 17265-17274.

106. Zhang, X.، et al., *Albumin enhances PTX delivery ability of dextran NPs and therapeutic efficacy of PTX for colorectal cancer.* Journal of Materials Chemistry B, 2019.

107. Ji, W., et al., *Chemosensitizing indomethacin-conjugated dextran-based micelles for effective delivery of paclitaxel in resistant breast cancer therapy.* PloS one, 2017. **12**(7): p. e0180037.

108. Zhao, Q.-s.، et al.، *Resveratrol-loaded folic acid-grafted dextran stearate submicron particles exhibits enhanced antitumor efficacy in non-small cell lung cancers.* Materials Science and Engineering: C, 2017. **72**: p. 185-191.

109. Fang, Y., et al.، *Doxorubicin-loaded dextran-based nano-carriers for highly efficient inhibition of lymphoma cell growth and synchronous reduction of cardiac toxicity.* International J. nanomedicine, 2018. **13**: p. 5673.

110. Wang, T., et al.، *Hyaluronic acid-coated chitosan nanoparticles induce ROS-mediated tumor cell apoptosis and enhance antitumor efficiency by targeted drug delivery via CD44.* J. nanobiotechnology, 2017. **15**(1): p. 7.

111. Yang, Z., et al., *Hybrid nanoparticles coated with hyaluronic acid lipoid for targeted co-delivery of paclitaxel and curcumin to synergistically eliminate breast cancer stem cells.* J. Materials Chemistry B, 2017.

112. Parashar, P., et al., *Hyaluronic acid decorated naringenin nanoparticles: Appraisal of chemopreventive and curative potential for lung cancer.* Pharmaceutics:(1)10.2018, p. 33.

113. Jiang, H., et al., *Hyaluronidase enzyme-responsive targeted nanoparticles for effective delivery of 5-fluorouracil in colon cancer.* Pharmaceutical research, 2018. **35**(4): p. 73.

114. Li, J., et al.، *Hyaluronic acid–conjugated silica nanoparticles for breast cancer therapy.* Inorganic and Nano-Metal Chemistry، 2017. **47**(5): p. 777-782.

115. Vogus, D.R., et al.، *A hyaluronic acid conjugate engineered to synergistically and sequentially deliver gemcitabine and doxorubicin to treat triple negative breast cancer.* J. Controlled Release, 2017.

116. Cerqueira, B.B.S., et al., *Development of biodegradable PLGA nanoparticles surface engineered with hyaluronic acid for targeted delivery of paclitaxel to triple negative breast cancer cells.* Materials Science and Engineering: C, 2017. **76**: p. 593-600.

117. Lu, Z., et al., *Hyaluronic acid-coated, prodrug-based nanostructured lipid carriers for enhanced pancreatic cancer therapy.* Drug development and industrial pharmacy, 2017. **43**(1): p. 160 .170-

118. Wu, J., et al., *Hyaluronic acid coated PLGA nanoparticulate docetaxel effectively targets and suppresses orthotopic human lung cancer.* J. Controlled Release, 2017. **259**: p. 76-82.

119. Guo, X.-L., et al.، *Co-delivery of cisplatin and doxorubicin by covalently conjugating with polyamidoamine dendrimer for enhanced synergistic cancer therapy.* Acta biomaterialia, 2019. **84**: p. 367-377.

120. Shahin, S.A., et al.، *Hyaluronic acid conjugated nanoparticle delivery of siRNA against TWIST reduces tumor burden and enhances sensitivity to cisplatin in ovarian cancer.* Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2018. **14**(4): p. 1381-1394.

121. Li, S., et al., *Anti-tumor efficacy of folate modified PLGA-based nanoparticles for the co-delivery of drugs in ovarian cancer.* Drug design، development and therapy, 2019. **13**: p. 1271.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

122. Hafezi Ghahestani, Z., et al., *Evaluation of anti-cancer activity of PLGA nanoparticles containing crocetin.* Artificial cells، nanomedicine، and biotechnology, 2017.:(5)45 p. 955-960.

123. Arruda, D.C., et al., *Inhibition of melanoma metastasis by dual-peptide PLGA NPS.* Peptide Science, 2017.

124. Saneja, A., et al., *Gemcitabine and betulinic acid co-encapsulated PLGA− PEG polymer nanoparticles for improved efficacy of cancer chemotherapy.* Materials Science and Engineering: C, 2019. **98**: p. 764-771.

125. Cui, Y.-n., et al., *Enhanced intracellular delivery and controlled drug release of magnetic PLGA nanoparticles modified with transferrin.* Acta Pharmacologica Sinic:(6) 2017,38**.** p. 943.

126. Liu, P., et al.، *Preparation، characterisation and in vitro and in vivo evaluation of CD44-targeted chondroitin sulphate-conjugated doxorubicin PLGA nanoparticles.* Carbohydrate polymers, 2019. **213**: p. 17-26.

127. Mehdizadeh, M., et al., *Biotin decorated PLGA nanoparticles containing SN-38 designed for cancer therapy.* Artificial cells، nanomedicine، and biotechnology, 2017. **45**(3): p. 495-504.

128. Orunoğlu, M., et al., *Effects of curcumin-loaded PLGA nanoparticles on the RG2 rat glioma model.* Materials Science and Engineering: C, 2017. **78**: p. 32-38.

129. Yu, C., et al., *Enhancing Doxorubicin Delivery toward Tumor by Hydroxyethyl Starch-g-Polylactide Partner Nanocarriers.* ACS Applied Materials & Interfaces, 2017. **9**(12): p. 10481-10493.

130. Afsharzadeh, M.، et al.، *Formulation and evaluation of anticancer and antiangiogenesis efficiency of PLA–PEG nanoparticles loaded with galbanic acid in C26 colon carcinoma، in vitro and in vivo.* J. cellular physiology, 2019. **234**(5): p.6107-6099.

131. Kumari, P., et al.، *Cholesterol-conjugated poly (D, L-lactide)-based micelles as a nanocarrier system for effective delivery of curcumin in cancer therapy.* Drug delivery, 2017. **24**(1): p. 209-223.

132. Feng, C., et al., *Preparation and optimization of poly (lactic acid) nanoparticles loaded with fisetin to improve anti-cancer therapy.* International J. biological macromolecules, 2019. **125**: p. 700-710.

133. Qi, D., et al., *Design and Evaluation of mPEG-PLA Micelles Functionalized with Drug-Interactive Domains as Improved Drug Carriers for Docetaxel Delivery.* J. Biomaterials Science, Polymer Edition, 2017(just-accepted): p. 1-36.

134. Lima, S.A.C., et al.، *Multifunctional nanospheres for co-delivery of methotrexate and mild hyperthermia to colon cancer cells.* Materials Science and Engineering: C, 2017. **75**: p. 1420-1426.

135. Yao, S., et al., *Development and evaluation of novel tumor-targeting paclitaxel-loaded nano-carriers for ovarian cancer treatment: in vitro and in vivo.* Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2018. **37**(1): p. 29.

136. Zhou, Z., et al., *Sequential Delivery of Erlotinib and Doxorubicin for Enhanced Triple Negative Breast Cancer Treatment Using Polymeric Nanoparticle.* International J. Pharmaceutics, 2017.

137. Wang, Y.-R.، et al., *Barbaloin loaded polydopamine-polylactide-TPGS (PLA-TPGS) nanoparticles against gastric cancer as a targeted drug delivery system: Studies in vitro and in vivo.* Biochemical and biophysical research communications:(1) 499.2018, p. 8-16.

138. Medel, S., et al.، *Curcumin-bortezomib loaded polymeric nanoparticles for synergistic cancer therapy.* European Polymer Journal, 2017.

139. Zhang, D., et al., *Gambogic acid-loaded PEG–PCL nanoparticles act as an effective antitumor agent against gastric cancer.* Pharmaceutical Development and Technology, 2017: p. 1-8.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

140. Guo, F., et al., *Preparation of curcumin-loaded PCL-PEG-PCL triblock copolymeric nanoparticles by a microchannel technology.* European J. Pharmaceutical Sciences, 2017. **99**: p. 328-336.

141. Parashar, P., et al., *A facile approach for fabricating CD44-targeted delivery of hyaluronic acid-functionalized PCL nanoparticles in urethane-induced lung cancer: Bcl-2, MMP-9، caspase-9, and BAX as potential markers.* Drug delivery and translational research, 2019. **9**(1): p. 37-52.

142. Manjili, H.K., et al., *In vitro and in vivo delivery of artemisinin loaded PCL–PEG–PCL micelles and its pharmacokinetic study.* Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2017: p. 1-11.

143. Nosrati, H., et al.، *Biotin-functionalized copolymeric PEG-PCL micelles for in vivo tumour-targeted delivery of artemisinin.* Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2019. **47**(1): p. 104-114.

144. Tang, X., et al., *Therapeutic Effect of Sorafenib-Loaded TPGS-b-PCL Nanoparticles on Liver Cancer.* J. Biomedical Nanotechnology, 2018. **14**(2): p. 396-403.

145. Öztürk, K., et al.، *Preparation and in vitro evaluation of 5-fluorouracil-loaded PCL nanoparticles for colon cancer treatment.* Pharmaceutical development and technology, 2017. **22**(5): p. 635-641.

146. Chen, L.X., et al., *Preparation, characterization, in vitro and in vivo anti-tumor effect of thalidomide nanoparticles on lung cancer.* International J. nanomedicine, 201 :13.8 p. 2463.

147. Liu, J., et al., *Design of polyaspartic acid peptide-poly (ethylene glycol)-poly (ε-caprolactone) nanoparticles as a carrier of hydrophobic drugs targeting cancer metastasized to bone.* International j. nanomedicine, 2017. **12**: p. 3561.

148. Bharali, D.J., et al., *Anti-CD24 nano-targeted delivery of docetaxel for the treatment of prostate cancer.* Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2017. **13**(1): p. 263-273.

149. Feng, R., et al.، *Glycyrrhetinic acid-modified PEG-PCL copolymeric micelles for the delivery of curcumin.* Reactive and Functional Polymers, 2017. **111**: p. 30-37.

150. Zhang, Y., et al.، *Co-delivery of doxorubicin and curcumin by pH-sensitive prodrug nanoparticle for combination therapy of cancer.* Scientific reports, 2016. **6**.

151. Li, H., et al., *Lactoferrin functionalized PEG-PLGA nanoparticles of shikonin for brain targeting therapy of glioma.* International j. biological macromolecules, 2018. **107**: p. 204-211.

152. Wani, A., et al.، *Surface PEGylation of Mesoporous Silica Nanorods (MSNR): Effect on loading، release، and delivery of mitoxantrone in hypoxic cancer cells.* Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 2274.

153. Zheng, N., et al., *Co-delivery of sorafenib and metapristone encapsulated by CXCR4-targeted PLGA-PEG nanoparticles overcomes hepatocellular carcinoma resistance to sorafenib.* J. Experimental & Clinical Cancer Research، 2019. **38**(1): p. 232.

154. Aldrian, G., et al.، *PEGylation rate influences peptide-based nanoparticles mediated siRNA delivery in vitro and in vivo.* J. Controlled Release, 2017. **256**: p. 79-91.

155. Zheng, B., et al.، *Targeted delivery of miRNA-204-5p by PEGylated polymer nanoparticles for colon cancer therapy.* Nanomedicine, 2018. **13**(7): p. 769-785.

156. Kushwah, V., et al., *Co-delivery of docetaxel and gemcitabine using PEGylated self-assembled stealth nanoparticles for improved breast cancer therapy.* Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2018. **14**(5): p. 1629-1641.

157. Wang, Y.,et al., *PEGylated doxorubicin nanoparticles mediated by HN-1 peptide for targeted*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]

treatment of oral squamous cell carcinoma. International J. Pharmaceutics, 2017. **525**(1): p. 21-31.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1402.13.50.2.2]