

# عنوان:

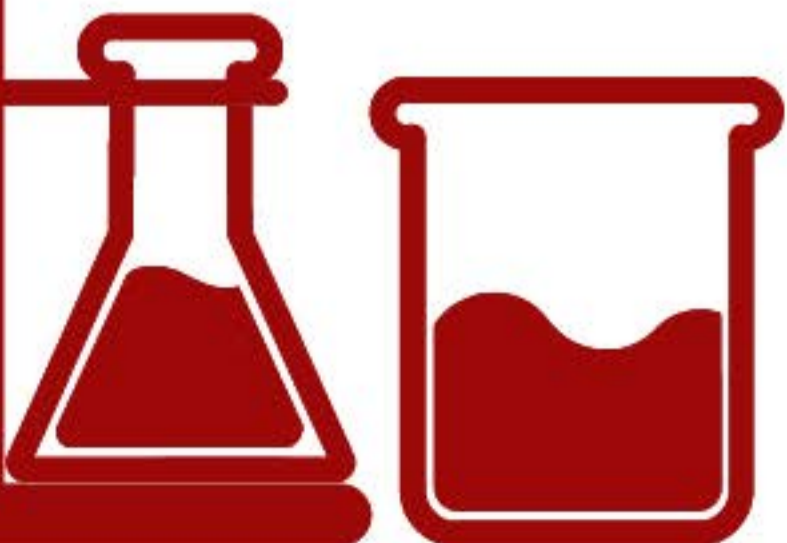


نانوحامل‌های پلیمری به عنوان سیستم‌های محرک برای درمان تومور هدف (سرطان)

تاریخ انتشار: ۲۰۲۰

مجله: ScienceDirect

مترجم: کیمیا محمدی آذری



نانوحامل‌های پلیمری به عنوان سیستم‌های محرک برای درمان تومور هدف (سرطان):

<<پیشرفت‌های اخیر در تحویل دارو>>

چکیده:

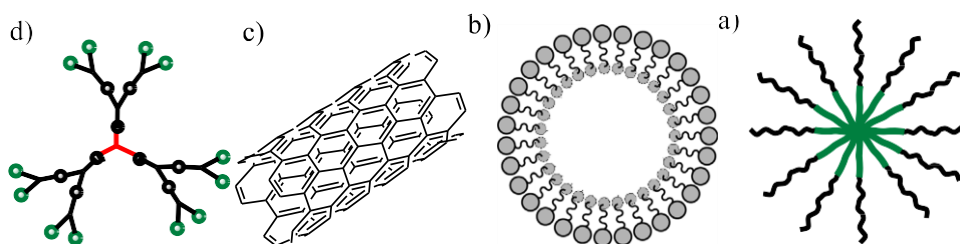
در دهه گذشته، توجه قابل توجهی به استفاده از مواد پلیمری قابل تجزیه زیستی به عنوان حامل‌های بالقوه تحویل دارو اختصاص داده شده است. با این حال، فراهمی زیستی و رهش دارو در محل بیماری حتی با استفاده از نانو حامل‌های پلیمری نیز غیرقابل کنترل است. برای پرداختن به این موضوع، روش‌های موفقی برای سنتز نانوحامل‌های پلیمری همراه با مناطقی که پاسخ به محرک‌هایی مانند پتانسیل اکسایش، دما، pH و نور دارند، ایجاد شده است. نانوحامل‌های پلیمری پاسخ دهنده به محرک‌ها، به دلیل توانایی آنها در افزایش فراهمی زیستی داروها در محل بیماری، وعده‌های شگرفی را در برنامه‌های دارویی نشان داده‌اند. در چنین سیستم‌هایی، رهاسازی دارو در پاسخ به محرک‌های خاص، برونزا یا درونزا کنترل می‌شود. در بررسی پیشرفت‌های اخیر در طراحی نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده محرک‌ها برای تحویل دارو در سرطان درمانی گزارش شده است. به طور خاص، روش‌های مصنوعی بررسی شده، تا به امروز برای معرفی انواع مختلف عناصر محرک پاسخگو در مواد زیستی شرح داده شده است. درک کافی از این نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده محرک‌ها امکان ایجاد یک سیستم دارویی بهتر را فراهم می‌کند که به ما امکان حل چالش‌های پیش رو در درمان سرطان هدفمند را بدهد.

(۱) معرفی:

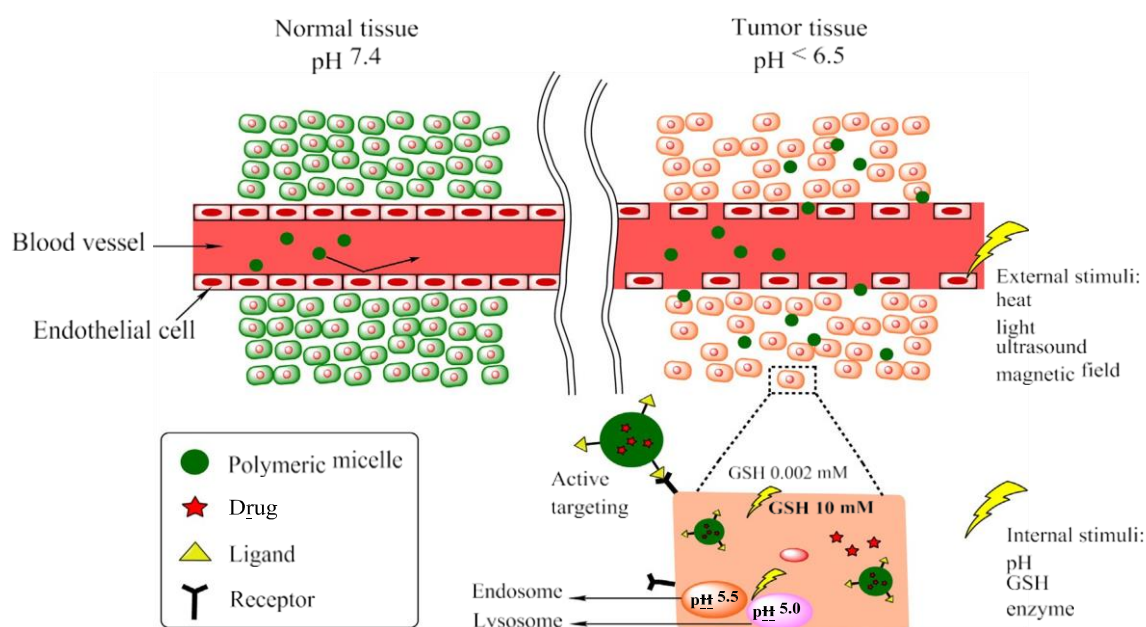
سرطان؛ شامل بیش از ۸۰ بیماری؛ با رشد کنترل نشده سلول‌های غیرطبیعی با قابلیت گسترش به سایر قسمت‌های بدن مشخص می‌شود. علی‌رغم در دسترس بودن چندین روش درمانی (شیمی درمانی، پرتودرمانی و یا جراحی)، درمان موثر سرطان همچنان یک چالش اساسی است. استقامت شیمی درمانی به عنوان یکی از کارآمدترین روش‌ها در سرطان درمانی منجر به طراحی داروهای ضد سرطان شیمی درمانی موثر مانند داکسوروبیسین و پاکلی تاکسل شده است که سلول‌های سرطانی را که به سرعت تقسیم می‌شوند.

با این حال، پتانسیل درمانی این داروها توسط سمیت سلولی آنها محدود می‌شود، زیرا خاصیت سلول‌های سرطانی را ندارد و در نتیجه باعث آسیب جدی به سلول‌های طبیعی می‌شود. در نتیجه، لازم است گزینه‌هایی مانند سیستم‌های انتقال داروی هدفمند مبتنی بر فناوری نانو برای کاهش عوارض جانبی این داروها و افزایش سودمندی درمانی آنها ایجاد شود.

طی دهه گذشته، انواع مختلفی از سیستم‌های انتقال دارو با طرح‌های مختلف برای درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفته‌است، از جمله میسل‌های پلیمری (میسل‌ها واحدی از ساختار ساخته شده از مولکول‌های پلیمری یا یون‌ها: مانند: یک منطقه مرتب در فیبر (مانند سلولز یا ریون) و یک جمع مولکولی که یک ذره کلوئیدی تشکیل می‌دهد)، لیپوزوم‌ها، دندریمرها و نانولوله‌های کربنی (شکل ۱). در این میان، حامل‌های پلیمری به دلیل ساختار هسته-پوسته‌ای قابل تنظیم، توجه قابل توجهی را برای درمان سرطان به خود جلب کرده‌اند که می‌تواند برای کپسوله سازی فیزیکی یا داروهای کونژوگه شیمیایی درون هسته آنها مورد استفاده قرار گیرد..



شکل ۱) انواع مختلف نانوحامل‌ها برای سیستم‌های انتقال دارو در سرطان درمانی. (الف) میسل‌های پلیمری، (ب) لیپوزوم‌ها، (ج) نانولوله‌های کربنی و (د) دندریمرها



شکل ۲) انتقال نانوحامل‌های پلیمری محرک پاسخگو از طریق بافت‌های طبیعی (چپ) و تومور (راست) از طریق چندین استراتژی تحویل پاسخ‌دهنده محرک‌ها

این نانوحامل‌های پلیمری، هنگامی که برای پاسخگویی به محرک‌های خاص خارجی طراحی شده‌اند، به عنوان حامل‌های داروی بسیار امیدوارکننده در نظر گرفته می‌شوند. علاوه، این سیستم‌ها حد حلالیت داروها را افزایش می‌دهند، فارماکوکینتیک دارو را بهبود می‌بخشند و تجمع آنها در تومورها را از طریق افزایش نفوذپذیری و اثر احتباس ای پی آر (شکل ۲) تسهیل می‌کنند، که یک ویژگی متمایز در بیشتر تومورها است که تجمع ترجیحی نانوحامل‌های پلیمری را امکان پذیر می‌کند. اندازه‌های خاص در تومور در مقایسه با بافت‌های طبیعی در حالت ایده‌آل، نانوحامل‌های دارویی نه تنها باید داروهای ضد سرطان آگریز را حل کنند بلکه برای مدت طولانی در گردش منظم باقی بمانند تا در بافت تومور وارد شوند و بنابراین اثربخشی درمان سرطان را بهبود ببخشند. پوشش سطح نانوحامل‌ها با یک پلیمر آب‌دوست، متداول‌ترین رویکرد اتخاذ شده برای طولانی شدن زمان گردش نانوحامل‌های پلیمری در جریان خون است. پلی (اتیلن گلیکول) پی ای بی جی پلیمری است که بیشتر برای پوشاندن نانوحامل‌ها استفاده می‌شود، فرایندی که به پلی اتیلن گلیکول معروف می‌شود. این روش تعامل نانوحامل با اجزای مایعات بیولوژیکی موجود در جریان خون را به حداقل می‌رساند و از تشخیص آنها توسط سیستم فاگوسیتیک تک هسته‌ای و ترخیص بعدی توسط کلیه‌ها جلوگیری می‌کند.

با این حال، با وجود استفاده از نانوحامل‌های پلیمری، کنترل رهش دارو هنوز دشوار است. برای تأمین کارایی بهتر و عوارض جانبی کمتر سرطان درمانی، الزامات خاصی وجود دارد که نانوحامل‌های پلیمری باید آنها را برآورده کنند. به عنوان مثال، پروفایل ترشح دارو باید در پاسخ به عوامل داخلی در محیط محیطی یک بیماری خاص، محرک‌های خارجی یا هر دو در برخی موارد کنترل شود. بنابراین، نانوحامل‌های پلیمری طراحی شده برای آزادسازی محموله‌های دارویی در یک مکان مناسب با سرعت ثابت در پاسخ به برخی محرک‌ها (معروف به پلیمرهای پاسخ‌دهنده به محرک‌ها) مانند pH، دما، میدان مغناطیسی، آنزیم‌ها یا فرا صوت به ویژه جذاب هستند. در این پلیمرهای به اصطلاح "هوشمند"، آزاد سازی دارو توسط چندین محرک ایجاد می‌شود، با چنین پاسخی محرک‌های سودمندی، نانوحامل‌ها را افزایش می‌دهد و امکان تحویل دارو به مناطق پاتولوژیک را می‌دهد. محرک‌هایی که باعث ترشح دارو از نانوحامل‌ها می‌شوند را می‌توان با توجه به سیستم‌های بیولوژیکی مرتبط به دو دسته اصلی طبقه‌بندی کرد: داخلی (به عنوان مثال تغییر در pH، شیب ردوکس و غلظت آنزیم) یا خارجی (به عنوان مثال گرما، نور، فراصوت، میدان مغناطیسی) و میدان الکتریکی که از خارج بدن به طور مصنوعی اعمال می‌شوند) (شکل ۲).

اگرچه انواع نانوحامل‌ها در حال توسعه هستند، این بررسی برای درک بهتر روش‌های مختلف به کار رفته در ترکیب عناصر محرک پاسخ‌دهنده در نانوحامل‌های پلیمری برای اهداف سرطان درمانی، به جای پوشش دادن زمینه پلیمرهای پاسخ‌دهنده محرک‌ها، نانوحامل‌ها به طور کامل در نظر گرفته شده است. به طور خاص، این

بررسی در درجه اول بر روی نانوحامل‌های پلیمری با مکانیزم‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها با توجه به pH ، پتانسیل اکسایش ردوکس، آنزیم‌ها، نور و دما به عنوان محرک‌های اصلی متمرکز است، که براساس نمونه‌های منتخب ادبیات بحث خواهد شد.

۲) نانوحامل‌های پلیمری واکنش‌پذیر به pH:

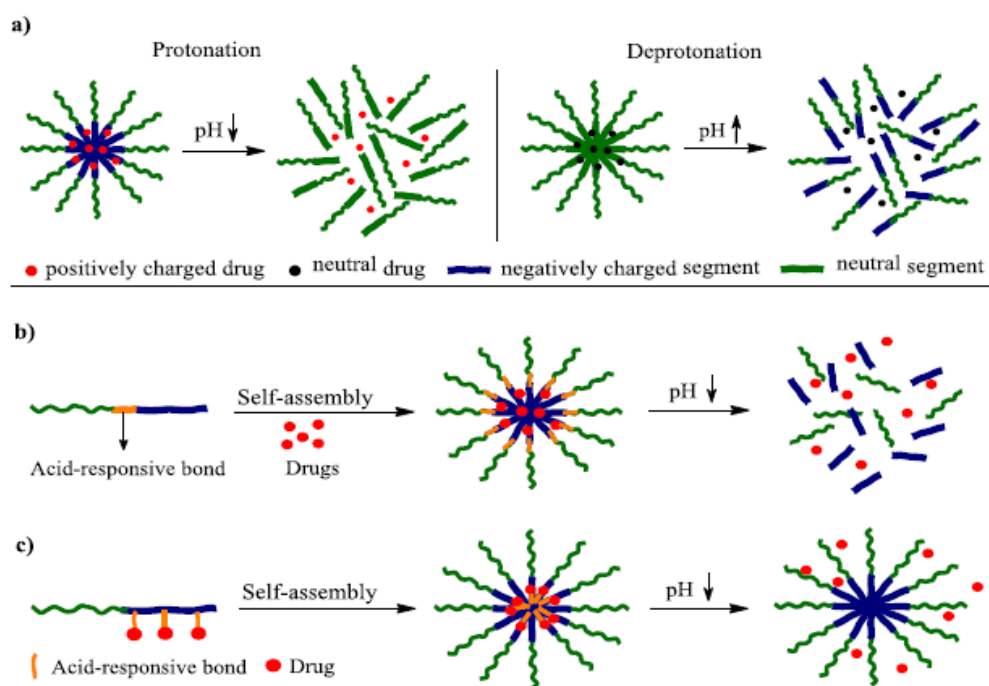
مقدار تغییر یافته pH مشاهده شده در شرایط پاتولوژیک از جمله سرطان یا التهاب به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌است تا باعث ترشح مولکول‌های دارو در اندام بیولوژیکی مورد نظر (به عنوان مثال دستگاه گوارش) یا محفظه داخل سلولی (به عنوان مثال لیزوزوم یا آندوزوم) شود. مدت‌هاست که مشخص شده‌است که مقدار pH مناطق بیمار مانند تومور و بافت‌های التهابی ذاتاً اسیدی هستند ۶,۵ pH ، تقریباً یک واحد pH کامل زیر میزان خون طبیعی ۷,۴ pH.

علاوه بر این، کاهش pH به ترتیب در محفظه‌های داخل سلولی، مانند اندوسوم و لیزوزوم با مقادیر pH -۵,۵ ، مشاهده می‌شود. از این شیب‌های pH می‌توان برای طراحی سیستم‌های انتقال دارو استفاده کرد که در pH فیزیولوژیکی پایدار باقی‌مانند، اجازه می‌دهد حداقل نشت داروهای محبوس شده در هسته آگریز در طول گردش خون طولانی وجود داشته باشد، در حالی که در محیط pH پایین حامل‌ها پاسخ می‌دهند و در آزادسازی انتخابی مختل می‌شوند داروی ضد سرطان آنها را در محل عمل خاص حمل می‌کند، بنابراین فعالیت ضد توموری را به دست می‌آورد.

برای تسهیل پاسخ به محیط‌های اسیدی در تومورها، دو استراتژی عمده برای طراحی نانوحامل‌های پلیمری پیشنهاد شده‌است. اولین استفاده از پلیمرهایی با گروه‌های عملکردی است که می‌توانند به عنوان اهداکننده یا پذیرنده پروتون در پاسخ به تغییر pH محیط عمل کنند. در pH فیزیولوژیکی، این پلیمرها از پروتون خارج می‌شوند در حالیکه در محیط‌های اسیدی پروتون می‌شوند، و باعث آسیب ساختاری و تغییر آگریزی پلیمرها می‌شوند، که منجر به آزادسازی بار ویژه آنها می‌شود (شکل ۳ الف).

از پلیمرهای حاوی گروه‌های یونیزه از جمله اسیدهای ضعیف (به عنوان مثال اسیدهای کربوکسیلیک) یا بازهای ضعیف (به عنوان مثال آمین‌ها) به طور گسترده‌ای برای ساخت نانوحامل‌های واکنش‌دهنده pH استفاده می‌شود تا باعث ایجاد اختلال در میسل‌های پلیمری در محیط‌های اسیدی در داخل و یا سلول‌های خارجی سلول‌های تومور شود. به عنوان مثال، پلیمرهای پایه کربوکسیلیک اسید اغلب برای ساخت استفاده می‌شوند، نانوحامل‌های پلیمری پاسخ‌دهنده به pH، مانند پلی (اسید اکریلیک) PAA، پلی (اسید متاکریلیک) PMAA و پلی (اسید گلوتامیک) PGA.

با استفاده از این پلیمرها، در pH اسیدی، با کاهش فعل و انفعالات الکترواستاتیک یک داروی کاتیونی (مانند دوکسوروبیسین) و یک پلیمر آنیونی از طریق پروتون گروه‌های کربوکسیلات پلیمری، ترشح بار تحریک می‌شود. به عنوان مثال، ژانگ نانورودز (یک مورفولوژی از اجسام در مقیاس نانو هستند) مبتنی بر پلی پپتید را متشکل از آنیونی متوکسی پلی پلی اتیلن گلیکول پلی (اسید گلوتامیک) (mPEG-PGA) و مثبت داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین هیدروکلراید (DOX HCl) برای درمان سرطان استفاده کرد. تعامل الکترواستاتیک بین DOX کاتیونی و پلیمر آنیونی (mPEG-PGA) برای تولید یک کپسول داروی کارآمد پیدا شد. کوپلیمر بلوک به نمایش گذاشته شده است که توانایی آزادسازی دارو در داخل سلول که باعث pH می‌شود، است. علاوه بر این، سمیت سلولی در شرایط درون‌کشتگاهی نشان داد که نانورودزهای DOX بارگذاری شده مهار تومور بیشتری را در مقایسه با محلول DOX HCl آزاد نشان می‌دهند.



شکل ۳) نمایش شماتیک مکانیسم‌های واکنش‌پذیر pH برای آزادسازی دارو که با تغییر در محیط pH آغاز شده است. (الف) پروتون زدگی (چپ) یا دیپروتوناسیون (راست) پلیمرها منجر به آسیب ساختاری نانوحامل‌ها می‌شود. (ب) شکستن پیوندهای پاسخ‌دهنده به اسید در داخل پلیمر در pH اسیدی باعث آسیب به بلوک‌های آمفیفیلیک می‌شود. (ج) شکستن پیوند واکنش‌پذیر به اسید بین داروی ضد سرطان و پلیمر.

علاوه بر این، از پلیمرهای تحمل‌کننده گروه‌های جانبی آمین و ایمیدازول به طور گسترده‌ای برای تولید کوپلیمرهای میسل تشکیل استفاده شده‌است.

به طور خاص، پلیمرهای مبتنی بر آمینو می‌توانند پروتئین‌زدایی شده و در جریان گردش خون پایدار باشند، در حالی که می‌توانند پروتون شوند و در حضور یک محیط اسیدی بیولوژیکی باعث ایجاد تغییر ساختار شوند، و به دنبال آن انتشار قابل توجهی از داروهای ضد سرطان دستگیر شده که یک pH-کوپلیمر بلوک پلی (اتیلن گلیکول) -b-poly ۲- (دی ایزوپروپیل‌آمینو) اتیل متاکریلات) پاسخگو (MPEGPPDA)، که خود جمع شده و به منظور تشکیل میسل برای انتقال درون سلولی DOX تشکیل می‌شود. میسل‌ها در شرایط طبیعی فیزیولوژیکی همراه با قابلیت تبدیل واکنش‌پذیر به pH بین مونتاژ و جداسازی قطعات از ثبات قابل توجهی برخوردار هستند. یک مطالعه رها سازی دارو به دلیل پروتونا سیون کل عملکردهای آمینه، که ممکن است باعث جدا شدن میسل‌های کوپلیمر شود، انتشار سریع تر در pH ۵ را نشان داد. علاوه بر این، مطالعه نشان داد که میسل‌های DOX بارگذاری شده در مقایسه با داروی رایگان سمیت سلولی بالاتری را نشان می‌دهند.

استراتژی دوم معرفی پیوندهای قابل پاسخ به اسید قابل جدا شدن در ساختار نانوحامل‌ها است. این پیوندها بین دارو و پلیمر یا درون کوپلیمرهای بلوک آمفیفیلیک می‌توانند در pH اسیدی شکسته شوند و به طور خاص داروی محموله متصل به نانوحامل‌ها را آزاد کنند (شکل ۳ب، ج). پیوندهای قابل پاسخ به اسید قابل تجزیه که می‌توانند در نانوحامل‌های پلیمری ترکیب شوند شامل پیوندهای هیدرازون، هیدرازید، ایمین، استال، اکسیم، ارتو استر و وینیل اتر هستند. به طور خاص، میسل‌های حاصل از خود مونتاژ کوپلیمرهای بلوکی می‌توانند توسط پیوندهای شیمیایی واکنش‌پذیر به pH متصل شوند. در محیط‌های اسیدی، پیوندهای پاسخ‌دهنده به اسید روی این پلیمرها، که معمولاً در pH ۷,۴ پایدار هستند، هیدرولیز می‌شوند، بنابراین ساختار میسل هسته-کرونا را مختل می‌کند و داروهای کپسوله شده را آزاد می‌کند (شکل ۳ب). به عنوان مثال، ژانگ، یک پلیمر بلوک آمفیفیلیک قابل پاسخگویی به pH قابل تجزیه (mPEG-Hyde-PLGA) تهیه کرد که به عنوان یک سیستم تحویل دارو برای DOX خدمت می‌کرد. پیوند هیدرازون واکنش‌پذیر به ستون فقرات کوپلیمر بلوک، اتصال PEG آب‌دوست و پلی آگریز (اسید لاکتیک-کو- گلیکولیک) گنج‌انیده شد. تحقیقات در آزمایش آزمایشگاهی نشان داد که انتشار DOX از میسل‌ها به دلیل پیوند قابل تجزیه اسید، تحت تأثیر pH محیطی قرار می‌گیرد، با ترشح سریعتر دارو در pH ۴ و ۵ در مقایسه با pH ۷,۴ مشاهده می‌شود. برای هیبریدهای پلیمر دارویی، که در آن دارو به ستون فقرات پلیمری متصل است، قسمت پاسخ‌دهنده معمولاً برای اتصال مستقیم مولکول‌های دارویی به ستون فقرات پلیمر استفاده می‌شود (شکل ۳ج). بر این اساس، لیائو از طریق استفاده از پیوندهای هیدرازون به عنوان بخش‌های اتصال‌دهنده

واکنش دهنده pH برای ترکیب داروی ضد سرطان DOX سنتز پیوندی هیکسید هیالورونیک اسید- هیدرازون (HA-hyd-DOX) در pH ۷,۴ ، این هیبریدها پایدار بودند اما دارو را با سرعت بیشتری در pH ۵ آزاد کردند.

ژائو از محیط pH اسیدی در گلیومها برای پپتید ۲ (R<sup>۲</sup>) H<sup>۷</sup>K به عنوان لیگاند هدف قرار گرفت. لیپوزومهای حساس به ۲ (R<sup>۲</sup>) H<sup>۷</sup>K pH اصلاح شده حاوی دوکسوروبیسین (۲ (R<sup>۲</sup>) DOX-PSL-H<sup>۷</sup>K) در سلولهای توموری گلیوما و در موشهای دارای سلولهای توموری گلیوما طراحی و ارزیابی شدند. نویسندگان آزمایش آزمایشگاهی ترشح دوکسوروبیسین از لیپوزومهای حساس به pH را انجام دادند. فعالیت ضد توموری داخل بدن-DOX ۲ (R<sup>۲</sup>) PSL-H<sup>۷</sup>K نیز در موشهای دارای تومور C<sup>۶</sup> و در موشهای برهنه تومور ارتوتوپیک U<sup>۸۷</sup>-MG مورد بررسی قرار گرفت. نویسندگان گزارش کردند که یک اثر هدف گذاری خاص ایجاد شده توسط pH اسیدی در آزمایشات آزمایشگاهی در سلولهای گلیومای C<sup>۶</sup> و U<sup>۸۷</sup>-MG ایجاد شده است. فعالیت‌های ضد توموری ۲ (R<sup>۲</sup>) DOX-PSLH<sup>۷</sup>K در تومور C<sup>۶</sup> دارای موش و تومور ارتوتوپیک U<sup>۸۷</sup>-MG دارای موش برهنه در داخل بدن مورد مطالعه مشاهده شد. فعالیت ضد سرطانی ۲ (R<sup>۲</sup>) DOX-PSL-H<sup>۷</sup>K نیز در تومور C<sup>۶</sup> دارای موش ایجاد شد. نویسندگان ادعا کردند (R<sup>۲</sup>) H<sup>۷</sup>K لیپوزومهای حساس به pH ۲ اصلاح شده به عنوان یک ابزار امیدوارکننده برای داروهای ضد تومور در گلیوم است.

۳) نانوحامل‌های پلیمری واکنش پذیر به دما:

مواد پاسخگو به دما به دلیل رفتار انتقال فاز آنها با توجه به تغییر دما به طور گسترده ای برای کاربردهای هوشمند انتقال دارو مورد بررسی قرار گرفته است. دما یا می تواند به عنوان یک محرک خارجی عمل کند (به عنوان مثال گرما از خارج اعمال می شود) یا هنگامی که افزایش درجه حرارت موضعی ناشی از شرایط پاتولوژیک باشد (به عنوان مثال تومور یا التهاب) می تواند داخلی باشد. به عنوان مثال ، بافت های تومور کمی بیش از حد گرمایی دارند (یعنی ۱-۳ درجه سانتیگراد گرمتر از بافت طبیعی).

پلیمرهای پاسخگو به دما، یک مرحله انتقال فاز وابسته به دما را که در آن محلول یا نامحلول می شوند، به عنوان دمای محلول بحرانی (CST- منطقه زمانی مرکزی) نشان می دهند. انتقال حرارتی از حالت محلول تر به حالت محلول کمتر به عنوان حالت تعریف شده است.

دمای بحرانی محلول پایین تر (LCST)، با اکثر پلیمرهای پاسخگو به دما با توجه به این ویژگی خاص سنتز شده اند. تغییرات تورم پلیمرها توسط تعادل آبدوست / آبگریز ماده نانوحامل اداره می شود. اگر دمای موضعی اطراف نانوحامل ها کمی بیشتر از LCST باشد، زنجیره پلیمری کم آب می شود، بنابراین آبگریزتر خواهد شد و سپس فرو میریزد، که باعث آزاد شدن داروی کپسوله می شود ( شکل ۴). به عنوان مثال، هو و همکاران

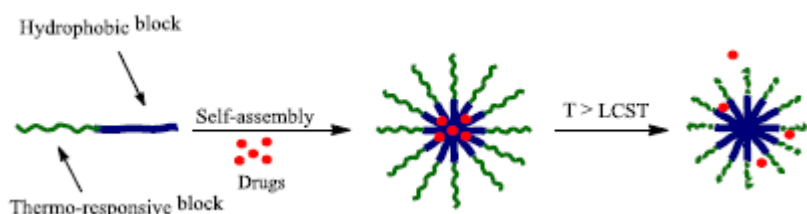


کوپلیمرهای سه بلوکی آمفیفیلیک پاسخ‌دهنده دما [۲- (۲-متوکسی اتوکسی) اتیل متاکریلات-کولیگو (اتیلن گلیکول) متاکریلات (۲-methoxyethoxy) -b-poly (L-lactide) -b-poly [متیل اتیل متاکریلات-الیگو (اتیلن گلیکول) متاکریلات (MEO<sub>2</sub>MA-co-OEGMA) -b-PLLA-bP (MEO<sub>2</sub>MA) ] (P (MEO<sub>2</sub>MA-co-OEGMA) co- OEGMA) که خود به عنوان یک نانوحامل پاسخ‌دهنده دما برای کورکومین داروی ضد سرطان آنگریز مونتاژ می‌شوند، بررسی کرد. نتایج تجربی نشان داد که مقدار داروی ترشح شده در ۴۱ درجه سانتیگراد تقریباً ۲۰ درصد بیشتر از ۳۷ درجه سانتیگراد بود. در مطالعه دیگری، ژانگ یک پلیمر ستاره‌ای واکنش پذیر در برابر درجه حرارت polyTEGDA-b-poly-NIPAM-co-NMA، با دی اکریلات پلی تترا (اتیلن گلیکول) (polyTEGDA) به عنوان هسته آنگریز و پلی (methyrolacrylamide) (پلی (NIPAM-co-NMA)) به عنوان بازوهای آب‌دوست ایجاد کرد. در آزمایش آزمایشگاهی رهاسازی دارو نشان می‌دهد که میزان انتشار به طور قابل توجهی بالاتر از LCST نسبت به زیر LCST افزایش یافته است. علاوه بر این، پلیمرهای بارگذاری شده با DOX مهار ضد تومور بهتری نسبت به سلولهای SKOV<sub>3</sub> سرطان تخمدان در ۴۲ درجه سانتیگراد در مقایسه با آن در ۳۷ درجه سانتیگراد نشان دادند.

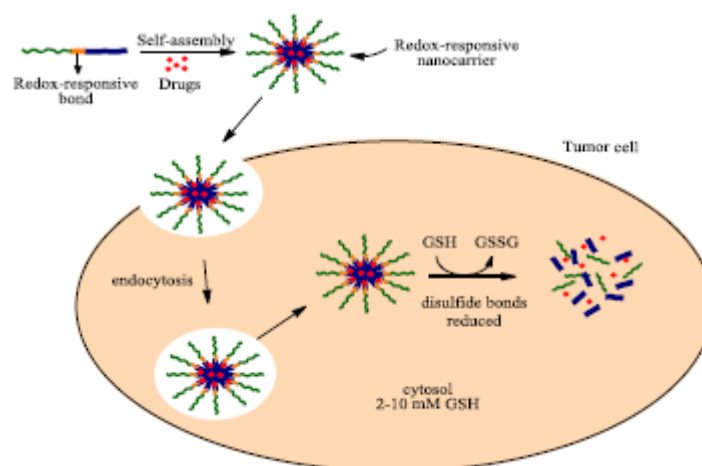
#### ۴) نانوحامل‌های پلیمری واکنش‌پذیر پتانسیل ردوکس:

نانوحامل‌های پلیمری پاسخ‌دهنده ردوکس نمونه قابل تغییر دیگری از سیستم‌های تحویل پاسخگو با کاربردهای مفید در استفاده از کنترل داروی کنترل شده را نشان می‌دهند. اختلاف پتانسیل اکسایش اکسیداسیون بین فضای خارج سلولی اکسیدکننده و فضای داخل سلولی کاهش‌دهنده به عنوان یک محرک بالقوه برای ترشح داروهای دارویی عمل می‌کند. قابل توجه است، به دلیل فراوانی گلوتاتیون (GSH) کاهش یافته، که دارای غلظت متوسط خارج سلولی تقریباً ۲ لیتر است، البته غلظت داخل سلولی حدود ۱۰ میلی‌متر، سیتوزول دارای پتانسیل اکسایش کم است. علاوه بر این، غلظت GSH در افراد سالم نسبت به بافت‌های توموری کمتر است. این اختلافات در پتانسیل اکسایش ردوکس را می‌توان برای تحویل داروی داخل سلولی ردوکس پاسخ داد. معیارهای طراحی این نانوحامل‌های پلیمری ردوکس پاسخگو به شیمی واحدهای ردوکس مربوطه مانند پیوندهای دی سولفید است که ثابت بالاتری در اکسیداسیون محیط‌های خارج سلولی دارند. در مقابل، در یک محیط کاهنده، پیوند دی سولفید برای تولید گروه‌های تیول کاهش می‌یابد. در مقابل، در یک محیط کاهنده، پیوند دی سولفید برای تولید گروه‌های تیول کاهش می‌یابد. در نتیجه، نانوحامل‌های پلیمری با حضور گلوتاتیون اضافی در داخل سلول جدا می‌شوند و عوامل فعال بیولوژیکی را آزاد می‌کنند (شکل ۵). در این سیستم‌ها، می‌توان یک دارو را در نانوحامل‌های پلیمری حامل پیوندهای دی سولفید کپسوله یا متصل کرد. تا به امروز، چندین نانومواد ردوکس پاسخ‌دهنده از جمله

کوپلیمرهای بلوک، پلیمرهای دندریتیک و پلیمرهای تجزیه پذیر قابل واکنش اکسایش ردوکس مورد بررسی قرار گرفته‌اند.



شکل ۴) نمایش شماتیک مکانیسم‌های پلیمری آمفیفیلیک پاسخ‌دهنده به دما برای آزاد سازی دارو که با تغییر در دمای اطراف آغاز شده است. در زیر LCST پوسته پاسخ‌دهنده به دما هیدراته شده و آب دوست است. هنگامی که درجه حرارت (T) کمی بالاتر از LCST باشد، تاج آب دوست سقوط می‌کند، که باعث آزاد شدن دارو می‌شود.



شکل ۵) تصویر شماتیک از مکانیسم عملکرد میسل‌های ردوکس پاسخگو. نانوحامل ردوکس بارگذاری شده توسط دارو توسط اندوسیتوز به سلول سرطانی منتقل شده و عامل فعال بیولوژیکی را به دلیل جدا شدن جدا شده از طریق GSH به طور فعال در سیتوزول داخل سلول آزاد می‌کند.

قابل ذکر است، نانوحامل‌های دارویی قابل تجزیه زیست تجزیه پذیر می‌توانند به طور موثر از ضعف در متابولیسم داخل بدن و از بین بردن ویژگی‌های دیگر فرمولاسیون‌های نانوحامل جلوگیری کنند. بنابراین،

می‌توان از طریق قرار دادن پیوندهای دی سولفید در پلیمرهای قابل تجزیه، نانوحامل‌های پلیمری را با سیگنال‌های محرک و تجزیه بیولوژیکی طراحی کرد. اخیراً، دوان یک روش مصنوعی یک گلدان کارآمد از نانوحامل‌های تحویل داروی پلیمری گلوکاتینون پاسخگو (DOX DSDAPEG) را گزارش کرده‌است.

به طور خاص، واکنش علاوه بر مایکل برای اتصال یک آمینوپلی اتیلن گلیکول مونومیل اتر (PEG) با DOX و دیاکریلات مبتنی بر دی سولفید (DSDA) اتخاذ شد، و ویژگی خواص واکنش‌پذیر اکسایش این نانوحامل‌های پلیمری برای درمان تومور مورد بررسی قرار گرفت. پروفایل‌های انتشار دارو در شرایط درون‌کشتگاهی از این میسل‌های ردوکس واکنش نشان داد که میزان انتشار DOX می‌تواند به خوبی توسط غلظت GSH کنترل شود، که نشان‌دهنده کاربرد بالقوه زیست پزشکی این سیستم‌های تحویل دارو بر روی تقاضا است. پس از ۷۲ ساعت و در غلظت بالای GSH ۳,۲۵ میلی متر، انتشار DOX از نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده گلوکاتینون DOX-DSDA-PEG به ۶۷,۹٪ رسید، در حالی که بدون GSH فقط به ۵,۷٪ رسید. علاوه بر این، مطالعات جذب سلول و زنده ماندن سلول نشان داد که میسل‌های پاسخ‌دهنده گلوکاتینون می‌توانند توسط سلول‌های A ۵۴۹ گرفته شوند و تحت غلظت بالای GSH در بافت‌های تومور مختل شوند. این نتایج تأیید کرد که DOX-DSDA-PEG می‌تواند به عنوان یک داروی موثر در پاسخ به گلوکاتینون با فعالیت‌های زیست تخریب‌پذیر عمل کند.

پیوندهای دی سولفید همچنین می‌توانند به عنوان عوامل اتصال عرضی استفاده شوند که می‌توانند در هسته یا پوسته میسل‌های پلیمری قرار بگیرند، که منجر به جداسازی سریع نانو سیستم‌های پلیمری و به دنبال آن انتشار خاص سلول‌های سلولی می‌شود. به عنوان مثال، ژانگ نانوحامل‌های واکنش‌پذیر اکسیدکننده به شبکه متصل بر پایه پلیمر (CC-RRNs) را سنتز کرده‌است. در این مطالعه، بر روی واکنش سیکلوداکتید ۱,۳ دو قطبی بین کوپلیمر بلوک آمفیفیلیک مبتنی بر آلکین (PMPC) n (MPC) PEG-b-poly، آزید با مشتق اسید لیپوئیک (LA) و مشتق اسید ۶-برومو هگزانوئیک کلیک کنید (AHE). در نسبت‌های مختلف با معرفی شبکه‌های پیوند متقابل از طریق مقدار کاتالیزوری دیتیوتریتول (DTT) برای تهیه یک سری جدید از CCRRN ها برای کاربرد تحویل دارو، دنبال شد. گنجاندن پیوند دی سولفید در پیوند دهنده، CCRRN های آماده را قادر می‌سازد تا با قرار گرفتن در معرض GSH به راحتی تخریب شوند. علاوه بر این، بررسی رهش دارو از این نانوحامل‌های واکنش‌دهنده اکسیداسیون ردوکس به این نتیجه رسید که میزان آزادسازی DOX از نانوحامل‌ها به نسبت LA-to-AHE پلیمرهای مبتنی بر PMPC و غلظت GSH وابسته است. در غلظت‌های بالای GSH ۱۰ میلی متر، می‌توان سرعت آزادسازی سریعتر DOX از واکنش‌ناپذیر CC-RRN ها را مشاهده کرد.

لی با بهره‌گیری از محرک‌های اکسیداتیو پاسخ‌دهنده، توانست کامپتوسین را در گلیوم آزاد کند. نویسندگان، داروی نانو کامپتوسین را تهیه و توصیف کردند. نانوپارودار به سرعت توسط استراز کبد خوک و با سرعت کم، با تخریب هیدرولیتیک تحریک شد. به طور قابل توجهی، فعال‌سازی هیدرولیتیک قبل از اکسیداسیون ناچیز بود، اما پس از اکسیداسیون نصفه اسید لیپوئیک به طور قابل توجهی افزایش یافت، که نشان‌دهنده یک فعال‌کننده پاسخ‌دهنده محرک‌های اکسیداتیو پیش دارو است. داروی نانو کامپتوسین اثر مہاری قابل توجهی در تکثیر سلول‌های گلیومای U<sup>87</sup>-MG با IC<sub>50</sub> ۲۰ نانومولار نشان داد.

(۵) نانوحامل‌های پلیمری پاسخ‌دهنده آنزیم:

ترشح داروی واکنش‌پذیر آنزیم نیز مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. آنزیم‌ها هم در فرایندهای بیولوژیکی و هم در روند سوخت و ساز بدن انسان نقش حیاتی دارند. سرطان، که به عنوان یکی از تهاجمی‌ترین بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود، با بیان بیش از حد انواع مختلف آنزیم‌ها (مانند گلیکوزیدازها و پروتئازها) که یا به غشا پیوند دارند و یا ترشح می‌شوند، مشخص می‌شود. بهره‌برداری از آنزیم‌ها به عنوان محرک‌های بیولوژیکی طبیعی که باعث ترشح دارو با شکستن پیوندهای خاص و در نتیجه ایجاد تجزیه یا تخریب ساختار میسل می‌شود، استراتژی‌های جدیدی برای ساخت سیستم‌های انتقال دارو برای سرطان درمانی ارائه می‌دهد.

طراحی نانوحامل‌های حاوی خواص پاسخ‌دهنده به آنزیم را می‌توان با قرار دادن بخش‌های خاصی یا در زنجیره اصلی یا گروه‌های جانبی برای ایجاد ساختارهای خود مونتاژ، که می‌تواند توسط آنزیم خاصی شکافته شود، به دست آورد. به عنوان مثال، زو یک PEG<sup>2000</sup>-peptide-PTX را به عنوان مخلوط مخلوط داروی پلیمر / داروی حاوی یک پپتید قابل تجزیه توسط متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP)، آنزیمی که در حمله سرطان و متاستاز نقش دارد، بین PEG و پاکلیتاکسل (PTX) سنتز کرد. در این مطالعه، از پپتید فعال‌کننده رونویسی غیر فعال (TATp) و فسفو اتانول آمین (PE) نیز برای بزرگنمایی درونی سازی سلول هدف و نفوذ سلول و بدست آوردن TAT-PEG<sup>1000</sup>-PE و PEG<sup>1000</sup>-PE به عنوان سیستم‌های تحویل PTX استفاده شد. این نانوحامل‌ها نه تنها PTX را به عنوان یک داروی فعال آزاد کردند بلکه TAT پنهان را برای داخلی سازی سلول موثر نشان دادند، که باعث افزایش فعالیت ضد سرطانی و درونکشتگاهی می‌شود.

لیزوزوم‌ها، به عنوان وزیکول‌های متصل به غشا، دارای آنزیم‌های گوارشی فراوانی از جمله سولفاتازها و گلیکوزیدازها هستند. بنابراین، پیوستن داروها با پپتیدهای لیزوزومی قابل تجزیه به عنوان جداکننده نیز علاقه قابل توجهی را به خود جلب کرده است. این نانوحامل‌ها در طول گردش خون پایدار هستند اما تحت تأثیر آنزیم‌های خاص محموله خود را آزاد می‌کنند، به عنوان مثال، پنگ و کوپک یک ترکیب آنزیمی (دو-N-هیدروکسی پروپیل) -متاکریل آمید (HPMA) کوپلیمر-DOX مزدوج (P-DOX-PLGLAG-iRGD) را ترکیب کردند که در آن DOX با پلیمر HPMA از طریق GFLG ترکیب شد، کاتپسین B تراکپتید فاصله

دهنده GFLG قابل جدا شدن و iRGD به HPMA مرتبط شد کopolymer از طریق اتصال دهنده تجزیه پذیر PLGLAG-2 MMP. این مطالعه نشان داد که ترکیب کووالانسی iRGD از طریق پیوندهای پاسخ دهنده MMP-2 باعث افزایش نفوذ، تجمع تومور، همراه با سمیت سلولی در سلول های سرطانی پروستات در فرهنگ D<sub>2</sub> و D<sub>3</sub> می شود. اخیراً، گای (محقق) ساخت نانوحامل های پلی تیروزین ساخته شده از کopolymer بلوک پلی (اتیلن گلیکول-L)-b-poly (تیروزین) ساخته شده است که به عنوان نانو حامل های پاسخ دهنده آنزیم برای DOX عمل می کند. نانوحامل های DOX بارگذاری شده در مواد مخدر به میزان قابل توجهی بالا بود که به ۶۳،۱ درصد وزنی رسیده و در شرایط فیزیولوژیکی ثبات کلئیدی خوبی از خود نشان دادند، اما به سرعت توسط پروتئیناز K جدا شدند و باعث افزایش فعالیت ضد تکثیر در مقایسه با فرمولاسیون های DOX لیپوزومی علیه هر دو HCT-۱۱۶ انسان شدند. سلول های سرطانی روده بزرگ و سلول های RAW ۲۶۴،۷. این نمونه های نماینده، پتانسیل نانوحامل های پاسخ دهنده آنزیم را در درمان سرطان در مقایسه با سایر نانوحامل های پاسخ دهنده محرک ها، برجسته می کند. با این وجود، برای توسعه کامل چنین سیستم هایی، هنوز کار اضافی لازم است. امید است که این بررسی باعث ایجاد ایده های بدیع شود و انگیزه ادامه تحقیقات در این زمینه تحقیق جدید را فراهم آورد.

#### ۶) نانوحامل های پلیمری واکنش پذیر:

نانومواد پاسخگو به نور بخاطر عدم تهاجم بودن، به راحتی برای رهاسازی بار درخواستی و وضوح بالقوه بالاتری برای فضا سازی، توجه قابل توجهی را در برنامه های زیست پزشکی به خود جلب کرده اند. کنترل آزادی زمانی و مکانی به این ویژگی متکی است که به موجب آن عوامل درمانی مزدوج / کپسوله شده، تنها هنگامی که از خارج از بدن در معرض تابش زیاد (اشعه ماورا بنفش UV / نور یا مادون قرمز [NIR] قرار بگیرند) قرار می گیرند. پاسخ به نور غالباً در نانوحامل ها از طریق اتصال دهنده ای ایجاد می شود که می تواند پس از قرار گرفتن در معرض تابش نور با طول موج مناسب، شکسته شود. به عنوان مثال، نانوحامل های پلی-اتیلن گلیکول-b-poly (ethanedi thiol-alt-nitrobenzyl)-b-poly (اتیلن گلیکول) نانوحامل کopolymer تری بلاک سنتز ساخته شده به منظور تولید o-nitrobenzyl (نیتروبنزیل) به عنوان یک نور قابل تجزیه پیوند همراه با اتصالات b-thiopropionate (تیو پروپیونات) حساس به اسید - سایپرز، باشگاه دانش بارگذاری DOX منجر به نانوحامل هایی شد که در مقایسه با فعالیت های سیستم های غیر پرتوده، در اثر برخورد با اشعه ماورا بنفش، ترشح سریعتر دارو و فعالیت ضد سرطانی در برابر سلول های A ۵۴۹ را نشان می دهند.

علاوه بر سیستم هایی که باعث از بین رفتن اتصالات هستند، از نور ماورا بنفش نیز به عنوان محرک برای ایجاد آزاد سازی عوامل درمانی با ایجاد اختلال در نانوحامل ها با کمک کلید مولکولی مانند آزوبنزن، اسپروبنزو پیران یا نیتروبنزن استفاده شده است. در نتیجه، تلاش مشخصی برای بررسی ایزومرهای سیس

ترانس برگشت‌پذیر این ترکیبات، از طریق ترکیب آنها انجام شده است. تابشی که توسط اشعه ماورا بنفش و / یا نور مرئی، باعث تغییر در قطبیت آنها می‌شود. به عنوان مثال، چند روش سنتز پس از اصلاح را برای سنتز پلی (اتیلن اکسید) -بلاک پلی [(الیگوتیلن گلیکول) متاکریلات تصادفی - (۲ - دیازو-۱،۲ نفتوکینون الیگوتیلن گلیکول) متاکریلات (PEO-b- P(OEGMA-r-DNQMA) بررسی کرد. تابش میسل‌ها توسط نور ماورا بنفش در ۳۶۵ نانومتر منجر به تبدیل قطعه آگریز ۲-دیازو-۱،۲-نفتوکینون به اسید آب‌دوست ۳- ایندنی کاربوکسیلیک می‌شود. علاوه بر این، توانایی میسل‌ها در آزادسازی داروی کپسوله شده با استفاده از داروی مدل آگریز کومارین نانوحامل‌های دارای بار ۱۰۲ تأیید شد.

برای چنین کاربردهای زیست‌پزشکی، انتخاب طول موج مورد استفاده برای فعال کردن واکنش‌های حیاتی است. به عنوان مثال، تابش اشعه ماورا بنفش استفاده شده در مطالعات قبلی توضیح داده شده برای ایجاد عکس‌العمل‌های غیرقابل برگشت یا برگشت‌پذیر ناشی از عکس برای برنامه‌های زیست‌پزشکی به دلیل آسیب وارد شده به بافت‌های سالم همراه با محدودیت نفوذ بافت، که احتمالاً به دلیل قوی بودن آن است، برای برنامه‌های پزشکی نامناسب است. پراکنده شدن توسط بافت‌های نرم با این حال، استفاده از نور نزدیک قرمز مادون قرمز (NIR) با طول موج‌های مختلف از ۷۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر بیانگر محلولی است که اجازه نفوذ عمیق‌تر و پراکندگی کمتر توسط بافت‌های نرم را می‌دهد. علاوه بر این، هنگام استفاده از نور مادون قرمز، آسیب قابل توجهی به سلول‌ها یا بافت‌ها در منطقه مورد استفاده مشاهده نشد. به طور خاص، ژانگ از نانوذرات قابل تبدیل (UCNPs) در تهیه نانو حامل‌های رهاسازی داروی واکنش‌پذیر نور استفاده کرد. UCNP ها با یک کوپلیمر دوبلاک آمفیفیلیک پوشانده شده‌اند که هسته آن شامل پلی هیدروفوبیک پاسخ‌دهنده اشعه ماورا بنفش (متاکریلات ۴،۵- PNB-dimethoxy-۲-nitrobenzyl) و پوسته از پلی آب دوست (methoxy پلی اتیلن گلیکول (POEG) (monomethacrylate) است. این مطالعه نشان داد که با تابش نور مادون قرمز ۹۸۰ نانومتر، هسته PNB نور ماورا بنفش ساطع شده توسط یک UCNP را جذب می‌کند، که باعث تجزیه گروه‌های o-nitrobenzyl می‌شود. در نتیجه، آب دوستی هسته PNB به دلیل ایجاد اسید کربوکسیلیک به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. این تغییر در قطبیت باعث تغییر تعادل آب‌دوست و آگریز شد، که منجر به جدا شدن میسل شد و بنابراین داروی آگریز محصور شده آزاد می‌شود.

لی یک سیستم تحویل داروی هوشمند زیست سازگار را با استفاده از دوکسوروبیسین لنگر داده شده در نانوذرات آبی پروس مغناطیسی توخالی توصیف کرد. همانطور که از نظر نویسندگان انجام شده است، سیستم نشان می‌دهد که در تابش لیزر نزدیک مادون قرمز (NIR) به ترموژن بالا (< ۵۰ درجه سانتیگراد) وابسته است. این روش با استفاده از تابش لیزر مادون قرمز به سادگی قادر به آزادسازی دارو بود. علاوه بر این، نویسندگان ادعا کردند تومور درمانی ترکیبی کموفوتوترمی در داخل بدن با تابش لیزر ۸۰۸ نانومتر به مدت

۵ دقیقه در ۱,۲ وات بر سانتی‌مترمربع. این روش در مقایسه با شیمی درمانی یا فتوترمال به تنهایی در مهار تومور بهتر بود. این سیستم همچنین با توجه به میزان مرگ و میر سازگار است. چنانچه اثر مادون قرمز را در آزادسازی مولکول تحریک شده و درمان شیمی درمانی-فتوترمال مطالعه کرد. آنها نانوذرات پلیمری  $Au/Fe_3O_4$  تولید کردند و ظرفیت بارگیری آنها را برای دوکسوروبیسین آزمایش کردند. همچنین بر روی موش‌های برهنه حامل تومور HT-۲۹ با کاهش وزن بدن کمتر آزمایش شدند و با انتشار داروی مختلف در تابش‌های مختلف مادون قرمز پیدا شدند. علاوه بر این، تصویربرداری FTIR مبتنی بر سنکرون و تصویربرداری کانفلوئال نشان‌دهنده بازتاب مستقیم شیمی درمانی بر اثر سلول‌های  $MCF7 / ADR$ ،  $MCF7$  و HT-۲۹ است که پس از اشعه مادون قرمز نزدیک باعث تخلیه DOX می‌شود. ژانگ و همکارانش نانوذرات ترکیبی (AuNR / PEG-PCL cRGD-HNs) هدایت شده، NIR پاسخگو و قوی را تولید کردند. نویسندگان از آنها برای استفاده از شیمی درمانی گز گلبول انسان در موش‌ها استفاده کردند. (گلیوما نوعی سرطان مغز است که اغلب اما نه همیشه بدخیم است. در برخی موارد، سلول‌های تومور به طور فعال تولید مثل نمی‌شوند و به بافت‌های مجاور حمله نمی‌کنند، و این باعث می‌شود که آنها غیر سرطانی باشند. با این حال، در بیشتر موارد، گلیوم سرطانی است و احتمال گسترش دارد.)

cRGD-HN ها از پایداری کلوئیدی برجسته‌ای برخوردار بودند. مطالعات آزادسازی آزمایشگاهی نشان داد که رهاسازی دارو از cRGD-HN های لنگر دارنده دوکسوروبیسین (cRGD-HN-DOX) در شرایط طبیعی فیزیولوژیکی اندک بود اما با استفاده از تابش NIR تراکم کم قدرت ۰,۲ وات / سانتی‌مترمربع به طور قابل توجهی افزایش یافت. سنجش MTT نشان داد که فعالیت ضد توموری cRGD-HN-doxorubicin در اینتگرین  $\alpha v \beta 3$  نسبت به سلول‌های بیان شده گلیوبلاستوما انسانی  $U87MG$  بسیار زیاد با تابش کمی NIR افزایش یافته است، که به طور قابل ملاحظه‌ای موثرتر از مکمل دوکسوروبیسین HN بدون هدف در شرایط مشابه بود و معادل یا بهتر با دوکسوروبیسین آزاد بود که کمک به گیرنده مکانیسم آندوسیتوز را تسهیل می‌کرد. (اینتگرین‌ها گیرنده‌های اصلی هستند که توسط سلول‌های حیوانی برای اتصال به ماتریکس خارج سلول استفاده می‌شود). آزمایش‌های فارماکوکینتیک درون‌کشنگاهی نشان داد که cRGD-HN-doxorubicin زمان گردش خون بسیار طولانی‌تر از دوکسوروبیسین آزاد است. در تصویربرداری داخل بدن و توزیع بیولوژیکی، سنجشها نشان داد که cRGD-HN-DOX ممکن است به طور فعال گزنه پیوند گلیوما  $U87MG$  انسان را در موش‌های برهنه هدف قرار دهد. نویسندگان ادعا کردند که کار آنها به عنوان یک بستر جذاب برای شیمی درمانی سرطان در داخل بدن است. زنوگرافت گلیوما (گز گلبول) نشان داد که cRGD-HN-DOX در مخلوط با تابش NIR رشد تومور را کاملاً کاهش داده و عوارض جانبی پایینی را نشان می‌دهد. نویسندگان ادعا کردند که کار آنها به عنوان یک بستر جذاب برای شیمی درمانی سرطان در داخل بدن است.

(۷) نانوحامل‌های پلیمری دو پاسخگو:

طی چندین سال گذشته نانوحامل‌های پلیمری محرک پاسخگو توجه قابل توجهی را در زمینه‌های زیست‌پزشکی برای تحویل کنترل شده دارو جلب کرده‌اند. آنها به طور فزاینده‌ای برای محصور کردن عامل درمانی ساخته شده‌اند در حالی که به طور همزمان از انتقال خاص به مکان‌های مورد نظر و یا در زمان مناسب اطمینان حاصل می‌کنند. در تلاش برای افزایش بیشتر میزان پاسخ و دستیابی کامل به رهاسازی دارو در مکان‌های مورد نظر، اخیراً نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده دوگانه که به ترکیبی از دو سیگنال پاسخ می‌دهند، یعنی pH/دما، pH/ردوکس و عکس/دما توسعه یافته است.

به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که توسط هون انجام شد، نانوحامل مخصوص تومور جامد با واکنش pH/ردوکس توصیف شد. نانوحامل دو پاسخ‌دهنده با قرار دادن پیوند دی سولفید ردوکس-پاسخ بین دندریمرهای پلی (آمیدوآمین) (PAMAM) (و بخش‌های PEG)، که برای بارگذاری داروی ضد سرطان DOX، افزایش زمان گردش خون و کنترل ترشح داروی داخل سلول استفاده شده بود، تهیه شد. این دارو برای بدست آوردن سیستم تحویل دارو PAMAM-SS-PEG / DOX هسته PSSP / DOX در هسته میسل‌ها بارگیری شد. تحقیقات مربوط به رهاسازی داروی درون‌کشتگاهی به وضوح یک پروفایل آزادسازی دارو با دو واکنش کاهش pH را نشان داد که با افزایش درجه PEGylation (فرآیند پیوست کووالانسی و غیر کووالانسی یا ادغام پلی اتیلن گلیکول) افزایش می‌یابد. بررسی درون‌کشتگاهی سیستم تحویل دارو در موش‌های تومور دار B16 نشان داد که PSSP / DOX می‌تواند به طور چشمگیری اثر ضد توموری را بهبود بخشد. بنابراین نشان داده شده است که این نانوحامل‌های کاملاً مشخص و پاسخگو، دو بستر امیدوارکننده‌ای برای رهاسازی دارو و کنترل تومور جامد را تشکیل می‌دهند.

از ترکیب چندین محرک نیز برای ساخت نانوحامل‌های چند پاسخ با سیگنال‌های مختلف استفاده شده است. در همین راستا، زی (محقق) یک نانوحامل سه محرک ساخته شده بر اساس مونتاژ کوپلیمر پیوند ساخت. پلی کربنات آمفیفیلیک از تترا اتیلن گلیکولی پلی (کربنات تری متیلن) به عنوان یک زیرلايه و پلی واکنش دهنده نور (متاکریلات ۲-نیتروبنزیل) به عنوان یک زنجیره جانبی متصل شده توسط یک اتصال دهنده دی سولفید ردوکس-پاسخ دهنده، یک نانوحامل برای داروی آگریز نایل رد (nile red) که به صورت خودی جمع شده در محیط آبی تشکیل شده بود، تشکیل شد. (نایل رد یا قرمز نیل یک لکه چربی دوست است. قرمز نیل قطرات چربی داخل سلول را زرد رنگ می‌کند. در بیشتر حلال‌های قطبی، قرمز نیل فلورس نمی‌کند. با این حال، هنگامی که در یک محیط غنی از چربی وجود دارد، با رنگ‌های مختلف از قرمز عمیق تا انتشار شدید طلای زرد می‌تواند به شدت فلورسنت باشد.) مطالعات آزادسازی دارو، پاسخ خوبی به دما، عامل کاهش دهنده و نور نشان داد. اخیراً، ژانگ یک کوپلیمر تترابلاک پاسخ‌دهنده محرک‌های سه گانه، pH،



کاهش و دما را به عنوان یک نانوحامل برای DOX طراحی کرد. در محلول آبی، نانوحامل‌های ساخته شده بر روی پلی کوپلیمر تترابلاک (پلی اتیلن گلیکول متاکریلات) - پلی [۲ - (دی متیل آمینو) متاکریلات اتیل] - پلی (N-ایزوپروپیل‌اسیلامید) - پلی (اسید متاکریلیک) به صورت خودکار جمع می‌شوند و به صورت میکرولیک‌های بدون اتصال متقابل ساخته می‌شوند. این مطالعه نشان داد که سرعت انتشار DOX با تحریک منفرد یا ترکیبی تسهیل می‌شود. علاوه بر این، بارگذاری DOX منجر به میسل‌هایی شد که افزایش مهار تکثیر سلولی HepG<sub>2</sub> را به نمایش می‌گذارند. علاوه بر این، به عنوان سیستم‌های تحویل داروی دو یا چند پاسخ‌دهنده، زمان گردش عالی و کنترل انتشار داروی داخل سلول نشان می‌دهد، انتظار می‌رود نسل بعدی محرک‌ها نانوحامل‌های دارویی پاسخگو ترکیبی از دو یا چند محرک را در یک نانوحامل استفاده می‌کنند. با این حال، پیچیدگی چنین نانوحامل‌هایی به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد و هنوز برای اثبات کارایی بالینی این سیستم‌ها به کار نیاز است. انواع مختلف نانوحامل‌های پلیمری به عنوان سیستم‌های پاسخ‌دهنده به محرک برای درمان تومور (سرطان) در جدول ۱ خلاصه شده است.

**Table 1**  
The different types of polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor (cancer) therapy.

S. No	Polymeric nanocarriers	Drugs loaded	Stimuli responses	Types of studies	Refs.
1.	Poly(ethylene glycol)-poly(aspartate hydrazide adriamycin)	Adriamycin	pH	In vitro and in vivo studies	Bae, et al. (2005)
2.	Mono-2,4,6-trimethoxybenzylidene-pentaerythritol carbonate (TMBPEC, 2a) & mono-4-methoxybenzylidene-pentaerythritol carbonate	Paclitaxel and doxorubicin	pH	in vitro	Chen et al. (2009)
3.	Stearoyl-PEG-polySDM copolymer	Gemcitabine	pH	MCF-7 tumour cells	Bensani et al. (2014)
4.	Poly(ethylene glycol) (PEG) and biodegradable polycarbonate	Doxorubicin	pH	Nude mice bearing BT-474 xenografts	Teo et al. (2017)
5.	Four-arm star copolymer [poly( $\epsilon$ -caprolactone)-b-poly(poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate-co-p-(2-methoxyethoxy) benzaldehyde)] <sub>4</sub> [4-AS-PCL-P(PEGMA-co-MAEBA)]	Camptothecin	pH	HepG2 tumor cells	Xiong et al. (2017)
6.	Hydrophilic poly(ethylene glycol) (PEG) and hydrophobic poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) (PBLG)	Doxorubicin	pH	SCC7 cancer cells	Thambi et al. (2011)
7.	Polypeptide-based nanonoids comprising anionic methoxypolyethylene glycol-poly	Doxorubicin	pH	A549 cells	Zhang et al. (2016)
8.	Poly(ethylene glycol)-b-poly(2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate) block copolymer	Doxorubicin	pH	In vitro	Xu et al. (2017)
9.	Amphiphilic block polymer	Doxorubicin	pH	In vitro	Xu, J. et al. (2018)
10.	Hyaluronic acid-hydrazide linkage-doxorubicin	Doxorubicin	pH	In vitro	Liao et al. (2018)
11.	HTK(R <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -modified-sensitive liposomes	Doxorubicin	pH	Glioma tumor cells	Zhao et al. (2016)
12.	Poly[2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate-co-oligo(ethylene glycol) methacrylate]-b-poly(L-lactide)-b-poly[2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate-co-oligo(ethylene glycol) methacrylate]	Curcumin	Temp.	In vitro	Hu et al. (2015)
13.	Polymer poly(TEGDA-b-poly(NIPAM-co-NMA), with poly tetra(ethylene glycol) diacrylate as the hydrophobic core and poly(N-isopropylacrylamide-co-N-methylolacrylamide) (poly(NIPAM-co-NMA)) as the hydrophilic arms	Doxorubicin	Temp.	Ovarian carcinoma SKOV3 cells	Xu, N. et al. (2018)
14.	Glutathione-responsive polymeric	Doxorubicin	Redox potential	A549 cells	Duan et al. (2018)
15.	Core-cross linked polymer	Doxorubicin	Redox potential	HepG2 cells	Xia et al. (2018)
16.	Folate-conjugated poly(ethylene glycol)-b-copolycarbonates (FA-PEG-b-P(MAC-co-DTC)) and methoxy poly(ethylene glycol)-b-copolycarbonates (mPEG-b-P(MAC-co-DTC))	Doxorubicin	Redox potential	In vitro	Lvet al. (2018)
17.	Poly(ethylene glycol)-block-poly(2-(methacryloyloxy)ethyl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate) diblock copolymers	Doxorubicin	Redox potential	In vitro	Maif et al. (2018)
18.	Hyperbranched poly(2-((2-(acryloyloxy)ethyl)disulfanyl)ethyl 4-cyano-4-((propylthio)carbonyloxy)thio)pentanoate-co-poly(ethylene glycol) methacrylate) (HPAEG)	Doxorubicin	Redox potential	In vitro	Zhuang et al. (2016)
19.	PEG2000-peptide-PDK	Paclitaxel	Enzyme	In vitro	Zhu et al. (2013)
20.	N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide	Doxorubicin	Enzyme	DU-145 cells	Peng and Kopeček (2015)
21.	Poly(ethylene glycol)-b-poly(L-tyrosine) block copolymer	Doxorubicin	Enzyme	RAW 264.7 cells and HCT-116 human colorectal cancer cells	Gu et al. (2018)
22.	Poly(ethylene glycol)-b-poly(ethanedithiol- <i>alt</i> -nitrobenzyl)-b-poly(ethylene glycol)	Doxorubicin	Light	A549 cells	Jin et al. (2014)
23.	Poly(ethylene oxide)-block-poly(oligoethylene glycol) methacrylate-random-(2-diazo-1,2-naphthoquinone oligoethylene glycol) methacrylate	Coumarin	Light	In vitro	Chen et al. (2011)
24.	Hollow magnetic Prussian blue nanoparticles	Doxorubicin	Light	In vitro	Li et al. (2017)
25.	Au/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @polymer	Doxorubicin	Light	In vitro	Chen et al. (2017)
26.	Gelatin/poly(acrylic acid)	Cisplatin	Light	In vitro	Ding et al. (2012)
27.	Hollow mesoporous silica (HMS) nanoparticles modified with spiroopyran-containing light-responsive copolymer (PRMS-FA)	Spiroopyran	Light	In vitro	Xing et al. (2014)
28.	Poly(amidoamine) dendrimers (PAMAM) and PEG segments	Doxorubicin	pH/redox	B16 tumor-bearing mice	Hu et al. (2016)
29.	Tetraethylene glycolyl poly(trimethylene carbonate) as a substrate and light-responsive poly(2-nitrobenzyl methacrylate) as a side chain	Nile Red	Temp./light	In vitro	Xie et al. (2016)
30.	Tetra block copolymer poly(poly(ethylene glycol) methacrylate)-poly[2-(dimethylamino)ethyl methacrylate]-poly(N-isopropylacrylamide)-poly(methacrylic acid) self-assembled into non-crosslinked micelles	Doxorubicin	pH/temp.	HepG2 cell	Zhang et al. (2018)

## ۸ چشم اندازهای آینده:

شیمی درمانی هدفمند در درمان سرطان برای مدت طولانی دانشگاهیان، محققان، آنکولوژیست و افراد صنعتی را به خود جلب می‌کند. البته این یکی از گزینه‌های درمان دقیق، ایمن و هدفمند سلول‌های سرطانی است. برای این منظور، از برخی از حامل‌های دارویی استفاده می‌شود و در میان آن‌ها، نانو زنجیره‌ها به دلیل ویژگی منحصر به فرد خود، اهمیت پیدا می‌کنند. در میان انواع مختلف نانوکاردی‌ها، نانوحامل‌های پلیمری به دلیل ظرفیت‌های مناسب بارگذاری دارو، تجزیه بیولوژیکی و کنترل پاسخگو به محرک‌ها، بهترین آن‌ها

محسوب می‌شوند. مقالات زیادی در مورد نانوحامل‌های پلیمری در شیمی درمانی سرطان در دسترس است اما فقط چند مقاله که داروهای کنترل شده و از راه دور را توصیف می‌کنند، از طریق کنترل پاسخ‌دهنده محرک منتشر می‌شوند. همچنین مشاهده شد که کارهای زیادی انجام نشده است. چالش‌ها و موضوعات خاصی وجود دارد که شامل آماده‌سازی، اثر بخشی، سمیت و فراهمی زیستی آن‌ها می‌باشد. نیاز زیادی برای بررسی روش‌های موثر لنگراندازی داروهای ضدسرطان بر روی نانوحامل‌های پلیمری تحریک‌پذیر وجود دارد. داروهای آنگریز و عوامل کنترست می‌توانند با اتصال پیوند کووالانسی و فعل و انفعالات آنگریز به راحتی بر روی هسته میسل لنگر بیفتند. سمیت مرتبط با این فرمولاسیون‌های نانو را نمی‌توان نادیده گرفت و اطلاعات کمتری در مورد مسئله سمیت در بدن انسان موجود است. نفوذ بافت و فراهمی زیستی داروهای پلیمردار از دیگر نگرانی‌ها است. فقط چند مطالعه در مورد فراهمی زیستی داروهای لنگردار وجود دارد که برای پیشبرد فراهمی زیستی دارو به مطالعات بیشتری نیاز دارند.

برای هدف قرار دادن آینده درخشان شیمی درمانی، چالش‌های فوق‌الذکر باید حل و فصل شوند. پیشرفت‌ها در نانوحامل‌های پلیمری پاسخ‌دهنده به محرک‌ها باید این مسائل را حل و فصل کنند، یعنی ظرفیت بارگیری، نفوذ بافت، تجزیه‌پذیری زیست محیطی، رهش کنترل شده دارو و فراهمی زیستی. ذکر این نکته مهم است که نانوحامل‌های پلیمری پاسخ‌دهنده به محرک‌ها کاملاً توسعه نیافته‌اند و به پیشرفت‌های بیشتری نیاز دارند. ساختارهای ترکیبی این پلیمرها به سختی می‌توانند در تهیه آن‌ها مراقبت شوند. برنامه‌های تصویربرداری برای جلوگیری از سمیت بیماران نیاز به بهبود دارند. علاوه بر این، تغییر ویژگی‌های پلیمرها برای افزایش توانایی بار، فراهمی زیستی، تجزیه‌پذیری زیست و سازگاری زیستی مهم است. از بحث در این مقاله، متوجه شدیم که از انواع مختلف تغییرات سلول‌های سرطانی برای آزادسازی داروها تحت کنترل استفاده می‌شود اما هیچ یک از آن‌ها کامل نیستند. این بدان معناست که برای دستیابی به کمال در رهاسازی دارو با هدف و کنترل، تحقیقات بیشتری لازم است. اگر بتوانیم نانوحامل‌های پلیمری را که ممکن است تحت محرک‌های مختلف (pH، دما، پتانسیل اکسایش، آنزیم، نور و تابش) به طور همزمان واکنش نشان دهند - تغییر دهیم، بسیار عالی خواهد بود. اگر توفیق تهیه چنین نانوحامل‌هایی را داشته باشیم، مطمئناً ممکن است این موارد برای هدف‌گذاری عالی انتشار دارو و فراهمی زیستی بدون هیچگونه عارضه جانبی یا سمی مناسب باشد. این امر منجر به نتایج بهتر درمانی می‌شود، هیچ سمی برای اقتصاد ندارد.

(۹) نتیجه‌گیری:

در این بررسی، آخرین پیشرفت‌های ایجاد شده در نانوحامل‌های محرک پاسخگو برای تحویل دارو در سرطان درمانی متمرکز شده‌است. این سیستم‌های دارورسانی هوشمند به جای شرایط موجود در سلول‌های طبیعی، به تغییرات متمایز سلول‌های سرطانی مانند تغییرات در گرادیان pH و افزایش ترشح آنزیم‌های خاص پاسخ

می‌دهند. هدف قرار دادن تومورها با نانوحامل‌های محرک نه تنها می‌تواند فواید درمانی را افزایش دهد و سمیت مرتبط را به حداقل برساند، بلکه می‌تواند با رهاسازی خاص داروی ضد سرطان در یک حالت دقیق، از نظر زمانی و مکانی، اثر درمانی را نیز افزایش دهد.

روش‌های مختلف اتخاذ شده برای ترکیب عناصر پاسخ‌دهنده به محرک‌ها در نانوحامل‌های پلیمری، با تمرکز ویژه بر روی مواد پلیمری با مکانیزم‌های تحریک‌پذیر در پاسخ به pH، پتانسیل اکسایش، آنزیم‌ها، دما و نور مورد بحث قرار گرفت. علی‌رغم پیشرفت فوق‌العاده‌ای که در زمینه مهندسی مواد محرک پاسخ‌دهنده جدید حاصل شده است، هنوز هم چالش‌های متعددی وجود دارد که باید در رابطه با کاربردهای پزشکی نانورفع شود. به عنوان مثال، تجزیه بیولوژیکی و مشخصات سازگاری زیست محیطی آن‌ها باید قبل از استفاده در آزمایشات بالینی انسانی، به طور جدی بررسی شود. بسیاری از این سیستم‌ها فقط به عنوان اثبات آزمایشگاهی گزارش شده‌اند و کار پیگیری در مدل‌های پیش بالینی داخل بدن فقط برای چند مورد توصیف شده است. با این حال، در صورت در نظر گرفتن الزامات نظارتی آزمایش‌های بالینی انسانی، ممکن است ترجمه این سیستم‌های تحویل پاسخ‌دهنده محرک از نیمکت به بالین تسهیل شود.

با توجه به ویژگی‌های کلیدی که یک بیوپلیمر مناسب برای کاربردهای زیست پزشکی ارائه می‌دهد، مانند سازگاری زیستی، تجزیه بیولوژیکی، قابلیت بارگذاری بالای دارو، انتشار قابل برنامه‌ریزی، پایداری عالی در داخل بدن، عدم سمیت سلولی و توانایی پشتیبانی از هدف‌گذاری موثر. با توجه به پیشرفت‌های مداوم در زمینه بیوانوتکنولوژی همراه با دانش گسترده‌ای که طی سال‌های اخیر جمع آوری شده است، یقین حاصل شده است که تلاش‌های مشترک شیمی‌دانان، زیست‌شناسان و دانشمندان دارویی و دارویی انقلابی در طراحی مواد پلیمری پاسخگو برای درمان سرطان ایجاد می‌کند تا به طور قابل توجهی هم کیفیت و هم طول عمر بیماران مبتلا به سرطان بهبود یابد.

#### Acknowledgments

This work was supported by Taibah University, grant number- ۲۰۱۱۴, Saudi Arabia.

#### Declaration of Competing Interest

The author declare that he has no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### References

- Akita, H., Ishiba, R., Hatakeyama, H., Tanaka, H., Sato, Y., Tange, K., Arai, M., Kubo, K., Harashima, H., ۲۰۱۳. A neutral envelope-type nanoparticle containing pH-responsive and SS-cleavable lipid-like material as a carrier for plasmid DNA. *Adv. Health. Mat.* ۲ (۸), ۱۱۲۰-۱۱۲۵.

- Ali, I., ۲۰۱۱. Nano anti-cancer drugs: pros and cons and future perspectives. *Cur. Can. Drug Targ.* ۱۱, ۱۳۱-۱۳۴.
- Ali, I., Haque, A., Saleem, K., Hsieh, M.F., ۲۰۱۳a. Curcumin-I Knoevenagel's condensates and their Schiff's bases as anticancer agents: synthesis, pharmacological and simulation studies. *Bioorg. Med. Chem.* ۲۱, ۳۸۰۸-۳۸۲۰.
- Ali, I., Wani, W.A., Saleem, K., Hsieh, M.F., ۲۰۱۳b. Design and synthesis of thalidomide based dithiocarbamate Cu(II), Ni(II) and Ru(III) complexes as anticancer agents. *Polyhedron* ۵۶, ۱۳۴-۱۴۳.
- Bae, Y., Nishiyama, N., Fukushima, S., Koyama, H., Yasuhiro, M., Kataoka, K., ۲۰۰۵. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy. *Biocon. Chem.* ۱۶ (۱), ۱۲۲-۱۳۰.
- Bae, Y.H., Okano, T., Kim, S.W., ۱۹۹۰. Temperature dependence of swelling of crosslinked poly(N, N'-alkyl substituted acrylamides) in water. *J. Poly. Sci. Part B: Poly. Phys.* ۲۸ (۶), ۹۲۳-۹۳۶.
- Bersani, S., Vila-Caballer, M., Brazzale, C., Barattin, M., Salmaso, S., ۲۰۱۴. pHsensitive stearyl-PEG- poly(methacryloyl sulfadimethoxine) decorated liposomes for the delivery of gemcitabine to cancer cells. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* ۸۸ (۳), ۶۷۰-۶۸۲.
- Bertrand, O., Gohy, J.-F., ۲۰۱۷. Photo-responsive polymers: synthesis and applications. *Poly. Chem.* ۸ (۱), ۵۲-۷۳.
- Binauld, S., Stenzel, M.H., ۲۰۱۳. Acid-degradable polymers for drug delivery: a decade of innovation. *Chem. Comm.* ۴۹ (۲۱), ۲۰۸۲-۲۱۰۲.
- Chang, G., Yu, L., Yang, Z., Ding, J., ۲۰۰۹. A delicate ionizable-group effect on selfassembly and thermogelling of amphiphilic block copolymers in water. *Poly.* ۵۰ (۲۵), ۶۱۱۱-۶۱۲۰.
- Chen, W., Meng, F., Li, F., Ji, S.-J., Zhong, Z., ۲۰۰۹. pH-responsive biodegradable micelles based on acid-labile polycarbonate hydrophobe: synthesis and triggered drug release. *Biomacromol.* ۱۰ (۷), ۱۷۲۷-۱۷۳۵.
- Chen, C.-J., Liu, G.-Y., Shi, Y.-T., Zhu, C.-S., Pang, S.-P., Liu, X.-S., Ji, J., ۲۰۱۱. Biocompatible micelles based on comb-like PEG derivates: formation, characterization, and photo-responsiveness. *Macromol. Rap. Comm.* ۳۲ (۱۴), ۱۰۷۷-۱۰۸۱.
- Chen, C.W., Syu, W.J., Huang, T.C., Lee, Hsiao, J.K., Huang, K.Y., Yu, H.P., Liao, M.Y., Lai, P.S., ۲۰۱۷. Encapsulation of Au/Fe<sup>3+</sup>O<sub>4</sub> nanoparticles into a polymer nanoarchitecture with combined near infrared-triggered chemo-photothermal therapy based on intracellular secondary protein understanding. *J. Mater. Chem. B* ۵, ۵۷۷۴-۵۷۸۲.
- Deng, B., Ma, P., Xie, Y., ۲۰۱۵. Reduction-sensitive polymeric nanocarriers in cancer therapy: a comprehensive review. *Nanoscale* ۷ (۳۰), ۱۲۷۷۳-۱۲۷۹۵.
- Ding, D., Wang, J., Zhu, Z., Li, R., Wu, W., Liu, B., Jiang, X., ۲۰۱۲. Tumor accumulation,

- penetration, and antitumor response of cisplatin-loaded gelatin/poly(acrylic acid) nanoparticles. *ACS Appl. Mater. Interfac.* 4 (3), 1838–1846.
- Du, C., Deng, D., Shan, L., Wan, S., Cao, J., Tian, J., Achilefu, S., Gu, Y., 2013. A pH-sensitive doxorubicin prodrug based on folate-conjugated BSA for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials* 34 (12), 3087–3097.
- Duan, R., Xia, F., Jiang, L., 2013. Constructing tunable nanopores and their application in drug delivery. *ACS Nano* 7 (10), 8344–8349.
- Duan, X., Bai, T., Du, J., Kong, J., 2014. One-pot synthesis of glutathione-responsive amphiphilic drug self-delivery micelles of doxorubicin-disulfide-methoxy polyethylene glycol for tumor therapy. *J. Mater. Chem. B* 2 (1), 39–43.
- Duan, X., Chen, H., Fan, L., Kong, J., 2016. Drug self-assembled delivery system with dual responsiveness for cancer chemotherapy. *ACS Biomater. Sci. & Eng.* 2 (12), 2347–2354.
- Engin, K., Leeper, D.B., Cater, J.R., Thistlethwaite, A.J., Tupchong, L., McFarlane, J.D., 1990. Extracellular pH distribution in human tumours. *Int. J. Hyperthermia* 11 (2), 211–216.
- Fehrenbacher, N., Jaattela, M., 2000. Lysosomes as targets for cancer therapy. *Can. Res.* 60 (8), 2993–2996.
- Felber, A.E., Dufresne, M.H., Leroux, J.C., 2012. pH-sensitive vesicles, polymeric micelles, and nanospheres prepared with polycarboxylates. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (11), 979–992.
- Fleige, E., Quadir, M.A., Haag, R., 2012. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: concepts and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (9), 866–884.
- Ganta, S., Devalapally, H., Shahiwala, A., Amiji, M., 2008. A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. *J. Cont. Release* 126 (3), 187–204.
- Gao, W., Chan, J.M., Farokhzad, O.C., 2010. pH-responsive nanoparticles for drug delivery. *Mol. Pharmaceut.* 3 (6), 913–920.
- Gillies, E.R., Frechet, J.M.J., 2003. A new approach towards acid sensitive copolymer micelles for drug delivery. *Chem. Comm.* 14, 1640–1641.
- Gu, X., Qiu, M., Sun, H., Zhang, J., Cheng, L., Deng, C., Zhong, Z., 2014. Polytyrosine nanoparticles enable ultra-high loading of doxorubicin and rapid enzymeresponsive drug release. *Biomater. Sci.* 2, 1026–1034.
- Helmlinger, G., Sckell, A., Dellian, M., Forbes, N.S., Jain, R.K., 2002. Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism. *Clin. Can. Res.* 8 (4), 1284–1291.
- Hu, Q., Katti, P.S., Gu, Z., 2014. Enzyme-responsive nanomaterials for controlled drug delivery. *Nanoscale* 6 (21), 12273–12286.
- Hu, Y., Darcos, V., Monge, S., Li, S., 2010. Thermo-responsive drug release from self-assembled micelles of brush-like PLA/PEG analogues block copolymers. *Int. J. Pharm.* 401 (1–2), 102–111.

- Hu, W., Qiu, L., Cheng, L., Hu, Q., Liu, Y., Hu, Z., Chen, D., Cheng, L., ۲۰۱۶. Redox and pH dual responsive poly(amidoamine) dendrimer-poly(ethylene glycol) conjugates for intracellular delivery of doxorubicin. *Acta Biomater.* ۳۶, ۲۴۱–۲۵۳.
- Huo, M., Yuan, J., Tao, L., Wei, Y., ۲۰۱۴. Redox-responsive polymers for drug delivery: from molecular design to applications. *Poly. Chem.* ۵ (۵), ۱۵۱۹–۱۵۲۸.
- Isaacson, K.J., Martin Jensen, M., Subrahmanyam, N.B., Ghandehari, H., ۲۰۱۷. Matrix metalloproteinases as targets for controlled delivery in cancer: an analysis of upregulation and expression. *J. Cont. Release.* ۲۵۹, ۶۲–۷۵.
- Jiang, T., Li, Y.M., Lv, Y., Cheng, Y.J., He, F., Zhuo, R.X., ۲۰۱۳. Amphiphilic polycarbonate conjugates of doxorubicin with pH-sensitive hydrazone linker for controlled release. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* ۱۱۱, ۵۴۲–۵۴۸.
- Jin, Q., Cai, T., Han, H., Wang, H., Wang, Y., Ji, J., ۲۰۱۴. Light and pH dual-degradable triblock copolymer micelles for controlled intracellular drug release. *Macromole. Rap. Commun.* ۳۵ (۱۵), ۱۳۷۲–۱۳۷۸.
- Johnson, R.P., John, J.V., Kim, I., ۲۰۱۴. Poly(l-histidine)-containing polymer bioconjugate hybrid materials as stimuli-responsive theranostic systems. *J. Appl. Poly. Sci.* ۱۳۱ (۱۸).
- Joseph, K., Robert, L., ۱۹۹۱. Responsive polymeric delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* ۶ (۱), ۱۹–۵۰.
- Kanamala, M., Wilson, W.R., Yang, M., Palmer, B.D., Wu, Z., ۲۰۱۶. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: a review. *Biomate.* ۸۵, ۱۵۲–۱۶۷.
- Karimi, M., Sahandi Zangabad, P., Ghasemi, A., Amiri, M., Bahrami, M., Malekzad, H., Ghahramanzadeh Asl, H., Mahdich, Z., Bozorgomid, M., Ghasemi, A., Rahmani Taji Boyuk, M.R., Hamblin, M.R., ۲۰۱۶. Temperature-responsive smart nanocarriers for delivery of therapeutic agents: applications and recent advances. *ACS Appl. Mate. Interfac.* ۸ (۳۳), ۲۱۱۰۷–۲۱۱۳۳.
- Khorsand, B., Lapointe, G., Brett, C., Oh, J.K., ۲۰۱۳. Intracellular drug delivery nanocarriers of glutathione- responsive degradable block copolymers having pendant disulfide linkages. *Biomacromole* ۱۴ (۶), ۲۱۰۳–۲۱۱۱.
- Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D., Schubert, U.S., ۲۰۱۰. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* ۴۹ (۳۶), ۶۲۸۸–۶۳۰۸.
- Kopec̃ek, J., Kopec̃ková, P., ۲۰۱۰. HEMA copolymers: origins, early developments, present, and future. *Adv. Drug Deliv. Rev.* ۶۲ (۲), ۱۲۲–۱۴۹.
- Laginha, K.M., Verwoert, S., Charrois, G.J.R., Allen, T.M., ۲۰۰۵. Determination of doxorubicin levels in whole tumor and tumor nuclei in murine breast cancer tumors. *Clin. Ca. Res.* ۱۱ (۱۹), ۶۹۴۴–۶۹۴۹.
- Lavon, I., Kost, J., ۱۹۹۸. Mass transport enhancement by ultrasound in nondegradable polymeric controlled release systems. *J. Cont. Release.* ۵۴ (۱), ۱–۷.
- Lee, E.S., Gao, Z., Bae, Y.H., ۲۰۰۸. Recent progress in tumor pH targeting nanotechnology. *J. Cont. Release* ۱۳۲ (۳), ۱۶۴–۱۷۰.

- Lee, B.S., Nalla, A.K., Stock, I.R., Shear, T.C., Black, K.L., Yu, J.S., ۲۰۱۰. Oxidative stimuli-responsive nanoprodruge of camptothecin kills glioblastoma cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* ۲۰ (۱۷), ۵۲۶۲–۵۲۶۸.
- Li, J., Zhang, F., Hu, Z., Song, W., Li, G., Liang, G., Zhou, J., Li, K., Cao, Y., Luo, Z., Cai, K., ۲۰۱۷. Drug “Pent-Up” in hollow magnetic prussian blue nanoparticles for nirinduced chemo-photothermal tumor therapy with trimodal imaging. *Adv. Healthcare Mater.* ۶ (۱۴), ۲۰۱۷۰۰۰۰۵.
- Liao, J., Zheng, H., Fei, Z., Lu, B., Zheng, H., Li, D., Xiong, X., Yi, Y., ۲۰۱۸. Tumortargeting and pH-responsive nanoparticles from hyaluronic acid for the enhanced delivery of doxorubicin. *Int. J. Biol. Macromol.* ۱۱۳, ۷۳۷–۷۴۷.
- Liu, J., Huang, Y., Kumar, A., Tan, A., Jin, S., Mozhi, A., Liang, X.J., ۲۰۱۴. pH-sensitive nanosystems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol. Adv.* ۳۲ (۴), ۶۹۳–۷۱۰.
- Liu, Y., Ding, X., Li, J., Luo, Z., Hu, Y., Liu, J., Dai, L., Zhou, J., Hou, C., Cai, K., ۲۰۱۵. Enzyme responsive drug delivery system based on mesoporous silica nanoparticles for tumor therapy in vivo. *Nanotechnology* ۲۶ (۱۴), ۰۹۵۷–۴۴۸۴.
- Luk, B.T., Zhang, L., ۲۰۱۴. Current advances in polymer-based nanotheranostics for cancer treatment and diagnosis. *ACS Appl. Mater. Interfac.*, ۲۱۸۵۹–۲۱۸۷۳
- Lv, Y., Yang, B., Li, Y.-M., He, F., Zhuo, R.-X., ۲۰۱۸. Folate-conjugated amphiphilic block copolymer micelle for targeted and redox-responsive delivery of doxorubicin. *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.* ۲۹ (۱), ۹۲–۱۰۶.
- Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K., ۲۰۰۰. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J. Control. Rel.* ۶۵ (۱–۲), ۲۷۱–۲۸۴.
- Maiti, C., Parida, S., Kayal, S., Maiti, S., Mandal, M., Dhara, D., ۲۰۱۸. Redox-responsive core-cross-linked block copolymer micelles for overcoming multidrug resistance in cancer cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces* ۱۰ (۶), ۵۳۱۸–۵۳۳۰.
- Masood, F., ۲۰۱۶. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Mater. Sci. Eng. C.* ۶۰, ۵۶۹–۵۷۸.
- Miatmoko, A., Kawano, K., Yoda, H., Yonemochi, E., Hattori, Y., ۲۰۱۷. Tumor delivery of liposomal doxorubicin prepared with poly-L-glutamic acid as a drugtrapping agent. *J. Lipos. Res.* ۲۷ (۲), ۹۹–۱۰۷.
- Mignani, S., El Kazzouli, S., Bousmina, M., Majoral, J.P., ۲۰۱۳. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* ۶۵ (۱۰), ۱۳۱۶–۱۳۳۰.
- Mo, R., Jiang, T., DiSanto, R., Tai, W., Gu, Z., ۲۰۱۴. ATP-triggered anticancer drug delivery. *Nat. Commun.* ۵ (۳۳۶۴).
- Mohammed, M.N., Yusoh, K.B., Shariffuddin, J.H.B.H., ۲۰۱۸. Poly(N-vinyl caprolactam) thermoresponsive polymer in novel drug delivery systems: a review. *Mater. Exp.* ۸ (۱), ۲۱–۳۴.
- Mura, S., Nicolas, J., Couvreur, P., ۲۰۱۳. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat. Mater.* ۱۲ (۱۱), ۹۹۱–۱۰۰۳.



- Oerlemans, C., Bult, W., Bos, M., Storm, G., Nijsen, J.F.W., Hennink, W.E., ۲۰۱۰. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting imaging and triggered release. *Pharmaceut. Res.* ۲۷ (۱۲), ۲۰۶۹–۲۰۸۹.
- Peng, Z.-H., Kopeċek, J., ۲۰۱۰. Enhancing accumulation and penetration of HPMA copolymer-doxorubicin conjugates in ۲D and ۳D prostate cancer cells via iRGD conjugation with an MMP-۲ cleavable spacer. *J. Am. Chem. Soc.* ۱۳۲ (۲۱), ۶۷۲۶–۶۷۲۹.
- Pérez-Herrero, E., Fernández-Medarde, A., ۲۰۱۰. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.* ۹۳, ۰۲–۷۹.
- Pillay, V., Tsai, T.S., Choonara, Y.E., Toit, L.C.D., Kumar, P., Modi, G., Naidoo, D., Tomar, L.K., Tyagi, C., Ndesendo, V.M.K., ۲۰۱۴. A review of integrating electroactive polymers as responsive systems for specialized drug delivery applications. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* ۱۰۲ (۶), ۲۰۳۹–۲۰۵۴.
- Prabhakar, U., Maeda, H., Jain, R.K., Sevick-Muraca, E.M., Zamboni, W., Farokhzad, O. C., Barry, S.T., Gabizon, A., Grodzinski, P., Blakey, D.C., ۲۰۱۳. Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology. *Can. Res.* ۷۳ (۸), ۲۴۱۲–۲۴۱۷.
- Quinn, J.F., Whittaker, M.R., Davis, T.P., ۲۰۱۷. Glutathione responsive polymers and their application in drug delivery systems. *Poly. Chem.* ۸ (۱), ۹۷–۱۲۶.
- Ramireddy, R., Raghupathi, K.R., Torres, D.A., Thayumanavan, S., ۲۰۱۲. Stimuli sensitive amphiphilic dendrimers. *New J. Chem.* ۳۶ (۲), ۳۴۰–۳۴۹.
- Raghupathi, K.R., Guo, J., Munkhbat, O., Rangadurai, P., Thayumanavan, S., ۲۰۱۴. Supramolecular disassembly of facially amphiphilic dendrimer assemblies in response to physical, chemical, and biological stimuli. *Acc. Chem. Res.* ۴۷ (۷), ۲۲۰۰–۲۲۱۱.
- Rastogi, S.K., Anderson, H.E., Lamas, J., Barret, S., Cantu, T., Zauscher, S., Brittain, W.J., Betancourt, T., ۲۰۱۸. Enhanced release of molecules upon ultraviolet (UV) light irradiation from photoresponsive hydrogels prepared from bifunctional azobenzene and four-arm poly(ethylene glycol). *ACS App. Mater. Interfaces* ۱۰ (۳۶), ۳۰۰۷۱–۳۰۰۸۰.
- Shen, M., Huang, Y., Han, L., Qin, J., Fang, X., Wang, J., Yang, V.C., ۲۰۱۲. Multifunctional drug delivery system for targeting tumor and its acidic microenvironment. *J. Cont. Rel.* ۱۶۱ (۳), ۸۸۴–۸۹۲.
- Sirsi, S.R., Borden, M.A., ۲۰۱۴. State-of-the-art materials for ultrasound-triggered drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* ۷۲, ۳–۱۴.
- Sun, T., Zhang, Y.S., Pang, B., Hyun, D.C., Yang, M., Xia, Y., ۲۰۱۴. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Edn.* ۰۳ (۴۶), ۱۲۳۲۰–۱۲۳۶۴.
- Sun, T., Li, P., Oh, J.K., ۲۰۱۰. Dual location dual reduction/photoresponsive block copolymer micelles: disassembly and synergistic release. *Macromole. Rapid Commun.* ۳۶ (۱۹), ۱۷۴۲–۱۷۴۸.
- Teo, J.Y., Chin, W., Ke, X., Gao, S., Liu, S., Cheng, W., Hedrick, J.L., Yang, Y.Y., ۲۰۱۷. pH

- and redox dual-responsive biodegradable polymeric micelles with high drug loading for effective anticancer drug delivery. *Nanomedicine* 13 (2), 431–442.
- Thambi, T., Deepagan, V.G., Yoo, C.K., Park, J.H., 2011. Synthesis and physicochemical characterization of amphiphilic block copolymers bearing acid-sensitive orthoester linkage as the drug carrier. *Polymer* 52 (21), 4703–4709.
- Torchilin, V., 2009. Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71 (3), 431–444.
- Torchilin, V.P., 2007. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharm. Res.* 24 (1), 1–16.
- Vasanth, V.A., Junhui, C., Wenguang, Z., van Herk, A.M., Parthiban, A., 2018. Reversible photo- and thermoresponsive, self-assembling azobenzene containing zwitterionic polymers. *Langmuir*. 3001470–1474.
- Vaupel, P., Kallinowski, F., Okunieff, P., 1989. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res.* 49 (23), 6449–6460.
- Wang, C., Wang, G., Wang, Z., Zhang, X., 2011. A pH-responsive superamphiphile based on dynamic covalent bonds. *Chem. – A Eur. J.* 17 (12), 3322–3320.
- Wang, Z., Deng, X., Ding, J., Zhou, W., Zheng, X., Tang, G., 2018. Mechanisms of drug release in pH-sensitive micelles for tumour targeted drug delivery system: a review. *Int. J. Pharmaceut.* 530 (1), 203–210.
- Xia, Y., Wang, N., Qin, Z., Wu, J., Wang, F., Zhang, L., Xia, X., Li, J., Lu, Y., 2018. Polycarbonate-based core-crosslinked redox-responsive nanoparticles for targeted delivery of anticancer drug. *J. Mate. Chem. B.* 6, 3348–3357.
- Xiang, J., Tong, X., Shi, F., Yan, Q., Yu, B., Zhao, Y., 2018. Near-infrared light-triggered drug release from UV-responsive diblock copolymer-coated upconversion nanoparticles with high monodispersity. *J. Mate. Chem. B.* 6 (21), 3031–3040.
- Xiao, P., Zhang, J., Zhao, J., Stenzel, M.H., 2017. Light-induced release of molecules from polymers. *Prog. Poly. Sci.* 74, 1–33.
- Xie, M., Yu, L., Li, Z., Zheng, Z., Wang, X., 2016. Synthesis and character of novel polycarbonate for constructing biodegradable multi-stimuli responsive delivery system. *J. Poly. Sci. Part A: Poly. Chem.* 54 (22), 3083–3092.
- Xing, Q., Li, N., Chen, D., Sha, W., Jiao, Y., Qi, X., Xu, Q., Lu, J., 2014. Light-responsive amphiphilic copolymer coated nanoparticles as nanocarriers and real-time monitors for controlled drug release. *J. Mate. Chem. B* 2 (9), 1182–1189.
- Xiong, D., Yao, N., Gu, H., Wang, J., Zhang, L., 2017. Stimuli-responsive shell crosslinked micelles from amphiphilic four-arm star copolymers as potential nanocarriers for “pH/redox-triggered” anticancer drug release. *Polymer* 114, 161–172.
- Xu, J.X., Tang, J.B., Zhao, L.H., Shen, Y.Q., 2009. Advances in the study of tumor pH-responsive polymeric micelles for cancer drug targeting delivery. *Yao. Xue. Xue. Bao.* 44 (12), 1328–1330.
- Xu, Z., Xue, P., Gao, Y.E., Liu, S., Shi, X., Hou, M., Kang, Y., 2017. pH-responsive

- polymeric micelles based on poly(ethyleneglycol)-b-poly( $\gamma$ -(diisopropylamino) ethyl methacrylate) block copolymer for enhanced intracellular release of anticancer drugs. *J. Colloid Interface Sci.* 490, 511–519.
- Xu, J., Qin, B., Luan, S., Qi, P., Wang, Y., Wang, K., Song, S., 2018. Acid-labile poly (ethylene glycol) shell of hydrazone-containing biodegradable polymeric micelles facilitating anticancer drug delivery. *J. Bioact. Compat. Poly.* 33 (5), 119–133.
- Xu, N., Huang, X., Yin, G., Bu, M., Pu, X., Chen, X., Liao, X., Huang, Z., 2018. Thermosensitive star polymer pompons with a core-arm structure as thermoresponsive controlled release drug carriers. *RSC Adv.* 8 (28), 15604–15612.
- Yan, X., Gemeinhart, R.A., 2005. Cisplatin delivery from poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) microparticles. *J. Cont. Rel.* 106 (1–2), 198–208.
- Yokoyama, M., 2010. Polymeric micelles as a new drug carrier system and their required considerations for clinical trials. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 7 (5), 145–158.
- Zhang, Y., Chan, H.F., Leong, K.W., 2013. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (1), 104–120.
- Zhang, L., Zhang, P., Zhao, Q., Zhang, Y., Cao, L., Luan, Y., 2016. Doxorubicin-loaded polypeptide nanorods based on electrostatic interactions for cancer therapy. *J. Colloid Interface Sci.* 464, 126–136.
- Zhang, X., Han, L., Liu, M., Wang, K., Tao, L., Wan, Q., Wei, Y., 2017. Recent progress and advances in redox-responsive polymers as controlled delivery nanoplatfoms. *Mate. Chem. Front.* 1 (5), 807–822.
- Zhang, K., Liu, J., Ma, X., Lei, L., Li, Y., Yang, H., Lei, Z., 2018. Temperature, pH, and reduction triple-stimuli-responsive inner-layer crosslinked micelles as nanocarriers for controlled release. *J. Appl. Poly. Sci.* 130 (4), 46714.
- Zhang, Z., Hadjichristidis, N., 2018. Temperature and pH-dual responsive AIE-active core crosslinked polyethylene–poly(methacrylic acid) multimiktoarm star copolymers. *ACS Macro Lett.* 9 (7), 886–891.
- Zhao, X., Kim, J., Cezar, C.A., Huebsch, N., Lee, K., Bouhadir, K., Mooney, D.J., 2011. Active scaffolds for on-demand drug and cell delivery. *PNAS* 108 (1), 77–82.
- Zhao, Wei, Ren, W., Zhong, T., Zhang, S., Huang, D., Guo, Y., Yao, X., Wang, C., Zhang, W.Q., Zhang, X., Zhang, Q., 2016. Tumor-specific pH-responsive peptidomified pH-sensitive liposomes containing doxorubicin for enhancing glioma targeting and anti-tumor activity. *J. Control. Rel.* 222, 56–66.
- Zhong, Y., Wang, C., Cheng, R., Cheng, L., Meng, F., Liu, Z., Zhong, Z., 2014. cRGDdirected, NIR-responsive and robust AuNR/PEG–PCL hybrid nanoparticles for targeted chemotherapy of glioblastoma in vivo. *J. Control. Rel.* 190, 63–71.
- Zhou, Y., Ye, H., Chen, Y., Zhu, R., Yin, L., 2018. Photoresponsive drug/gene delivery systems. *Biomacromole* 19 (6), 1840–1857.
- Zhou, Z., Li, G., Wang, N., Guo, F., Guo, L., Liu, X., 2018. Synthesis of temperature/pH dual-sensitive supramolecular micelles from b-cyclodextrin-poly(Nisopropylacrylamide) star polymer for drug delivery. *Colloid. Surf. B: Biointerfac.* 172, 136–142.

Zhu, L., Wang, T., Perche, F., Taigind, A., Torchilin, V.P., ۲۰۱۳. Enhanced anticancer activity of nanopreparation containing an MMP $\gamma$ -sensitive PEG-drug conjugate and cell-penetrating moiety. *Proc. Nat. Acad. Sci.* ۱۱۰ (۴۲), ۱۷۰۴۷–۱۷۰۵۲.

Zhuang, Y., Deng, H., Su, Y., He, L., Wang, R., Tong, G., He, D., Zhu, X., ۲۰۱۶. Aptamerfunctionalized

and backbone redox-responsive hyperbranched polymer for targeted drug delivery in cancer therapy. *Biomacromole* ۱۷ (۶), ۲۰۵۰–۲۰۶۲.

# ارتباط با ما



[@department\\_bme](https://www.instagram.com/department_bme)



[@department\\_bme](https://www.telegram.com/department_bme)



[@department\\_bme](https://www.twitter.com/department_bme)



[Info@dep-bme.ir](mailto:Info@dep-bme.ir)



[www.dep-bme.ir](http://www.dep-bme.ir)

دپارتمان مهندسی پزشکی

