

## مقاله مروری

## مروری بر کاربرد نانوذرات کیتوسان در درمان انواع سرطان و بررسی سمیت سلولی آنها

الهام رستمی\*

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

\*مستول مکاتبات: e.rostami@scu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۴

DOI: 10.22034/ascij.2023.1989804.1505

## چکیده

کیتوسان یکی از مناسب‌ترین بیوپلیمرها با امکانات گسترده برای بهبود بخشیدن ویژگی‌های جدید نانو دارو و استفاده در زمینه‌های زیست‌دارویی است که از کیتین دی‌استیل و آمینوپلی‌ساکارید ساخته شده است. ویژگی‌های متنوع دارو از جمله خاصیت کاتیونی و رهایش کنترل‌شده به دلیل وجود گروه عاملی آمینی نوع اول در کیتوسان است. این ویژگی‌های عالی، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و ظرفیت بارگذاری، راه‌حل کارآمدی برای جلوگیری از واکنش‌های نامطلوب می‌باشند. با اصلاح نانوذرات کیتوسان که بطور رایج به عنوان حامل دارو تولید و استفاده می‌شوند، سمیت و عوارض جانبی ناشی از تجویزات کاهش داده می‌شوند. دستیابی به رسانش هدفمند دارو، با استفاده از پپتیدها، آنتی‌بادی‌ها، آپتامر یا مولکول‌های کوچک میسر می‌شود. روش‌های ذکر شده دوز میزان استفاده از داروی لازم را کاهش می‌دهند. بعلاوه، آنها دارو را به سمت بافت هدف هدایت می‌کنند. این مقاله مروری با هدف نشان دادن اهمیت ویژگی‌های نانوذرات متصل به آنتی‌بادی، مغناطیسی، کیتوسان مزدوج حساس به pH، در انتقال هدفمند دارو انجام شد. همچنین اثر انواع این نانوذرات بر رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی، سمیت سلولی انواع نانوذرات و فارماکوکینتیک آنها مورد بررسی قرار گرفته است. روش گردآوری اطلاعات استفاده از پایگاه‌های علمی Elsevier, Scopus و PubMed می‌باشد.

کلمات کلیدی: انتقال هدفمند دارو، کیتوسان، نانوذرات، سمیت سلولی.

## مقدمه

شامل سلولز، کیتوسان، آلژینات، ژلاتین، نشاسته، پکتین و صمغ هستند و همچنین از انواع پلیمرهای سنتزی شامل پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌وینیل الکل، پلی-هیدروکسی پروپیل متآکریل آمید، پلی آکرلیک اسید هستند. این نانوحامل‌ها با توجه به کارایی کپسوله‌سازی و ظرفیت بارگیری قادر به انتقال عوامل درمانی به قسمت‌های مورد نظر بدن هستند. پتانسیل کیتوسان و نانوذرات مشتقات آن برای تحویل هدفمند دارو با موفقیت ثبت شده است. نانوذرات کیتوسان مزایای زیادی نسبت به نانوذرات مصنوعی دارند که آنها را

در دهه‌های گذشته، تلاش‌های زیادی در علم نانو برای ایجاد استراتژی‌های جدید در تولید سیستم‌های دارورسانی هدفمند و هوشمند انجام شده است. در این زمینه، سعی می‌شود عوامل رادیویی و/یا شیمی درمانی با حداقل سمیت سلولی و عوارض جانبی به بافت‌های سرطانی بدن منتقل شود. یکی از امیدوارکننده‌ترین دستاوردها در دارورسانی هدفمند، استفاده از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، زیست-سازگار، غیرسمی، نانوذرات لیپیدی جامد، میسل‌ها و غیره به عنوان حامل دارو می‌باشد. پلیمرهای طبیعی

همچنین غیرسمی و مقرون به صرفه بوده، پایداری، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری بیشتری نشان می‌دهند (۴۹). نانوکامپوزیت‌های کیتوسان می‌توانند در ساختارهای فیزیکی مختلفی مانند فیلم‌ها، پودر، فیبر، تور، ریسمان، غشاها، قالب‌های متخلخل و هیدروژل‌ها استفاده شوند زیرا دارای پایداری گرمایی و مکانیکی هستند (۳، ۲۷). کیتوسان بطور گسترده در سیستم‌های انتقال دارو استفاده می‌شود زیرا می‌تواند بطور وسیع فرمول‌بندی و تنظیم شود. علاوه بر این، کیتوسان به عنوان منعقدکننده‌ی خون، ضد سرطان، ضد کلستریمی، مهارکننده‌ی رشد قارچ و باکتری کاربرد دارد (۲۷). کیتوسان در ساختارهای مختلفی استفاده می‌شود که وابسته به کارایی مورد علاقه و روش‌های تهیه از جمله نانوذرات، میکروکره‌ها، کپسول‌ها، هیدروژل‌ها، زوج‌ها و... است. برخی از ویژگی‌های کیتوسان‌های سیستم انتقال دارو مانند اندازه‌ی ذرات، سمیت، پایداری گرمایی و شیمیایی، یافتن سینتیک‌ها، به شدت به روش تهیه آنها وابسته است (۶۴). نانوذرات کیتوسان می‌توانند به منظور هدف قرار دادن بافت مشخصی دچار تغییر و اصلاح شوند. از این رو، هدف‌گذاری یک سلول خاص برای نانوذرات کیتوسان، به نظر یک راه حل قابل قبول برای جلوگیری از برهمکنش‌های نامشخص، افزایش غلظت داروی محل مورد نظر، کاهش سمیت و اثرات جانبی تجویز سیستمی می‌باشد (۳۰). انتقال هدفمند می‌تواند با استفاده از بهبود نانوذرات بوسیله‌ی پپتیدها، آنتی‌بادی‌ها، آپتامر یا مولکول‌های کوچک به موفقیت برسد. این استراتژی‌های هدفمند کردن نانوذرات نه تنها باعث کاهش دوز داروی مورد نیاز می‌شود، بلکه آنها را به گیرنده‌ها هدایت می‌کنند. شکل ۲ به صورت شماتیک کیتوسان‌های برپایه‌ی حامل هدفمند دارو برای درمان سرطان را نشان می‌دهد.

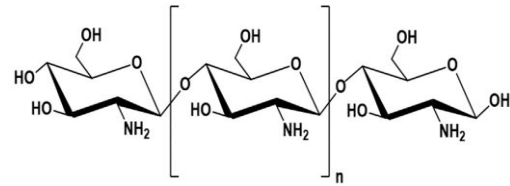
برای انتقال دارو مناسب می‌کند. این نانوذرات می‌توانند عوامل درمانی را در داخل خود پوشانده و با توجه به شرایط دلخواه، آنها را در ناحیه مناسب بدن آزاد کنند. این نانوذرات نه تنها از مولکول‌های دارو در برابر تخریب بیولوژیکی محافظت می‌کنند، بلکه سلول‌های در معرض را از عوارض جانبی غیرمطلوب نیز در امان نگه می‌دارند.

### کیتوسان

کیتوسان، یک کوپلیمر متشکل از واحدهای  $N$ -استیل  $d$ -گلوکوزآمین و  $D$ -گلوکوزآمین با یک گروه آمینو ( $NH_2$ ) و دو گروه هیدروکسیل ( $OH$ ) در هر واحد تکرار شونده‌ی گلیکوزید است (شکل ۱). اولین بار بوسیله‌ی روژت در ۱۸۵۹ به عنوان یک ترکیب استیل‌زدایی شده، از پلیمر طبیعی کیتین معرفی و تهیه شد (۳۹) و در کاربردهای پزشکی، به عنوان پوشاننده-ی زخم (۵) لاغر کننده (۳۱) و مهندسی بافت (۴۸) در اوایل ۱۹۹۰ مورد استفاده قرار گرفت. کیتوسان یک زیست‌پلیمر با گستره‌ی کاربرد فراوان است زیرا دارای گروه‌های آمینو فعال است که اجازه‌ی متصل شدن گروه‌های عاملی متنوعی بوسیله‌ی واکنش‌های ملایم را می‌دهد (شکل ۱). همچنین، این گروه‌های آمینو باعث بوجود آمدن طبع کاتیونی و ویژگی حلالیت در آب در  $pH$  پایین را می‌دهد (۱۰). کیتوسان به عنوان زیست‌ماده‌ی موثر و سازگار، فعالیت ضد میکروبی، ایمنی‌زایی پایین، زیست‌سازگاری استثنایی و زیست‌تخریب‌پذیری از خود نشان می‌دهد. علاوه بر این، گروه‌های نوع اول آمینو در کیتوسان مسئول انتقال کنترل‌شده‌ی دارو، چسبندگی موکوسی، انتشار، مهارکننده‌ی پمپ‌های بیرون‌ران (افلوکسی) هستند (۱۳). نانوکامپوزیت‌های کیتوسان، بطور کلی با میانگین ذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر، برای مصارف بیولوژیکی مناسب هستند.

فلزها تشکیل کمپلکس می‌دهد (۱۶). در ادامه به برخی از ویژگی‌های کیتوسان اشاره می‌شود.

**ویژگی‌های شیمی فیزیکی:** کیتوسان به دلیل طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های متمایز خود مانند کیلیت شونده، گرانی، حل‌ناپذیری، حلالیت در مواد گوناگون، تشکیل فیلم و چسبندگی مخاطی، رفتار پلی‌الکترولیت و تشکیل پلی اکسی نمک، شناخته شده است. گرانی کیتوسان را می‌توان با تغییر شرایط استیل زدایی تغییر داد. ساختار کیتوسان از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا بر ویژگی‌های شیمی فیزیکی آن تأثیر می‌گذارد. ویژگی متمایز کیتوسان درجه بالای استیل زدایی و محتوای کم نواحی بلوری آن است. این ویژگی آن را به یک نامزد جذاب برای چندین کاربرد عملی، مانند داروسازی و زیست فناوری، تبدیل می‌کند. ویژگی‌های شیمی فیزیکی کیتوسان تحت تأثیر عوامل بسیاری مانند درجه استیل زدایی (DD)، بلورینگی، وزن مولکولی و روش‌های تجزیه آن است (۱۶). منظور از درجه استیل زدایی در واقع همان درصد تبدیل گروه‌های استیل در کیتین به گروه‌های آمین در کیتوسان است. مشخص شد که سرعت تجزیه کیتوسان با DD نسبت وارونی دارد و به ترتیب و توزیع گروه‌های استیل نیز بستگی دارد. DD بالاتر، به طور قابل توجهی نرخ تخریب کمتری را نشان می‌دهد، درحالی که DD پایین تر نرخ تخریب سریع‌تری را نشان می‌دهد. بسته به وزن مولکولی آن، کیتوسان تجاری موجود را می‌توان به عنوان کیتوسان با وزن مولکولی بالا و کیتوسان با وزن مولکولی پایین گروه‌بندی کرد. کیتوسان با وزن مولکولی بالا بین ۱۹۰ تا ۳۷۵ کیلودالتون با DD بیشتر از ۷۵ درصد است، درحالی که کیتوسان با وزن مولکولی پایین بین ۲۰ تا ۱۹۰ کیلو دالتون با DD کمتر از ۷۵ درصد است (۱۰)، (۴۰). ماهیت فرایند انحلال کیتوسان در اسید رقیق این است که گروه عاملی آمین موجود در زنجیره



شکل ۱- ساختار پلیمر زیستی کیتوسان

#### انتقال هدفمند دارو



شکل ۲- کیتوسان‌های برپایه‌ی حامل هدفمند دارو

#### ویژگی‌های کیتوسان

کیتوسان دارای برخی خواص ویژه است که آن را برای کاربردهای چندمنظوره مناسب می‌کند. ولی استفاده از آن در بخش پزشکی و دارویی به سرعت رشد کرده است و در حال حاضر به دلیل ویژگی‌های غیرسمی بودن، زیست‌تخریب‌پذیری، عملکرد، زیست‌سازگاری، ویژگی‌های ضد میکروبی بسیار و ضد سرطان از سوی پژوهشگران در سراسر جهان مورد توجه قرار گرفته است. به دلیل این ویژگی‌های بی نظیر، کیتوسان به عنوان یک ماده بسته بندی برای نگهداری مواد غذایی برای حفظ کیفیت غذا و ایمنی میکروبی‌شناسی ظرفیت دارد. با وجود این مزایا، حلالیت کم در آب، کاربرد کیتوسان را محدود می‌کند (۶۶). کیتوسان به دلیل ویژگی بار سطحی کاتیونی آن در محیط اسیدی، میل ترکیبی زیادی با رنگ‌ها و یون‌های فلزی نشان می‌دهد. در پاک‌سازی آلاینده‌های سامانه‌های آبی، به دیگر بسپارهای زیستی مانند سلولز، دکسترین، پکتین، آگار، کاراگینان و آگارز ترجیح داده می‌شود. افزون‌بر آن، کیتوسان به دلیل تبادل یونی و جاذبه الکترواستاتیکی می‌تواند با رنگ‌ها و

پیچیده می‌شوند و حل شدن آنها دشوار است (۵۸). سه ساختار بلوری متفاوت آلفا، بتا و گاما در کیتین و کیتوسان وجود دارد (۳۳). در میان آنها ساختار آلفا به صورت پاد موازی با پیوند هیدروژنی درون و بین زنجیره مجاور چیده شده است، درحالی که بتا-کیتین به صورت موازی با پیوندهای هیدروژنی درون زنجیره ای تشکیل می‌شود. بتا-کیتین به دلیل برهمکنش بین مولکولی شکننده‌اش می‌تواند به عنوان یک بسپار زیستی مفید باشد. جهت‌گیری زنجیره‌ها در مورد ساختار گاما-کیتین به صورت تصادفی است (۴۴). جدول ۱ منابع اصلی و میزان فراوانی آلفا، بتا و گاما کیتین بیان شده است.

مولکولی آن با پروتون‌های هیدروژن موجود در محلول آبی ترکیب می‌شود و آن را به یک پلی‌الکترولیت با بار مثبت تبدیل می‌کند. از این رو، وجود کاتیون‌ها، پیوندهای هیدروژنی اصلی بین مولکول‌های کیتوسان را از بین می‌برد و موجب حل شدن آنها در آب می‌شود. افزون بر آن، حلالیت کیتوسان تحت تأثیر وزن مولکولی و DD آن است. به طور کلی، هرچه DD کیتوسان بالاتر باشد، درجه پروتون دار شدن گروه‌های عاملی آمین در زنجیره مولکولی بالاتر است و راحت‌تر حل می‌شود. هر چه وزن مولکولی کیتوسان بزرگ‌تر باشد، تعداد زیادی پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی در زنجیره بسپاری آن تشکیل می‌شود و زنجیره‌های مولکولی آن با یکدیگر درهم

جدول ۱- منابع اصلی، پیکربندی و میزان فراوانی آلفا، بتا و گاما کیتین (۱۴)

نوع کیتین	منشا اصلی کیتین	میزان فراوانی
آلفا-کیتین	شاخه بندپایان، مخمر، قارچ‌ها، پوست میگو، جلبک، پوریفرا، صدف، تاندون خرچنگ، تک باخته‌ها	بیشترین فراوانی
بتا-کیتین	قلم ماهی مرکب، دیاتوم‌ها، سرپایان، خارهای آنلید، جلبک، تک باخته	کمترین فراوانی
گاما-کیتین	قارچ‌ها، سوسک پتینوس، دیاتوم‌ها، نرم‌تنان	فراوانی کم تا متوسط

زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری افزایش می‌یابد. به طور کلی، کیتین با DD بیش از ۵۰ درصد را می‌توان کیتوسان نامید (۳۲).

**روش شیمیایی:** تهیه شیمیایی کیتوسان رایج‌ترین روش مورداستفاده در تولید صنعتی است. مواد خام (مانند پوسته میگو و خرچنگ) برای به دست آوردن کیتین، کلسیم زدایی، پروتئین‌زدایی و رنگ‌زدایی و سپس با NaOH ۴۰ تا ۵۰ درصد مخلوط می‌شوند تا استیل حذف شود و کیتوسان به دست آید. کیتوسان با درجه‌های گوناگون استیل‌زدایی شده را می‌توان با توجه به غلظت محلول قلیایی، زمان واکنش، دما و نسبت محلول کیتین به باز به دست آورد. روش تخریب شیمیایی، روشی ساده و با به کارگیری آسان و بازده بالا است. افزون بر این، واپایش فرایند تولید

**ویژگی‌های نانو ساختارهای کیتوسان:** نانو ساختارهای کیتوسان ویژگی‌های آبدوستی و زیست‌تخریب‌پذیری، ماهیت غیرسمی و توانایی بالایی در حذف پساب‌های رنگ‌زای صنعتی را دارند. جاذب‌های در اندازه نانو در مقایسه با جاذب‌های در اندازه میکرو، عملکرد بهتری برای فرایند جداسازی دارند (۶).

#### روش‌های تهیه کیتوسان از کیتین

کیتین به دست آمده از سخت پوستان، نرم‌تنان، اسکلت بیرونی حشرات و دیواره سلولی قارچ به دلیل سطوح بالای گروه‌های استیل، ساختارهای بلوری سفت و سخت و حلالیت ضعیف در محلول‌های آبی، کاربرد محدودی دارد (۴۳). با حذف جزئی گروه‌های استیل کیتین، حلالیت در آب افزایش می‌یابد و

**روش ژلسازی یونی:** در مقایسه با سایر روش‌ها، روش ژلسازی یونی برپایه برهمکنش الکترواستاتیکی بین گروه‌های عاملی آمین کیتوسان و گروه فسفات با بار منفی سدیم تری پلی فسفات (STPP) از شرایط ملایم‌تری استفاده می‌کند. به طور معمول، تهیه نانوذرات کیتوسان با ژلسازی یونی شامل افزودن قطره‌ای STPP به محلول بسیاری کیتوسان با ترکیب توده ای آهسته و واپایش نشده است. این روش، اگرچه ایمن و سازگار با محیط زیست است، ولی نانوذره‌های با اندازه‌های ۲۵۰ تا ۴۰۰ نانومتر و بار متغیر +۲۵ تا +۵۴ میلی ولت تولید می‌کند (۲۲). STPP در واقع یک نمک سدیم با بار منفی است که در آن تمام گروه‌های یونی در برهمکنش با گروه‌های عاملی آمین کیتوسان شرکت می‌کنند. جفت یونی، کیتوسان را به یک مولکول دوخصلتی تبدیل می‌کند که چسبندگی پروتئین و ویژگی لنگر انداختن نانو ذره‌ها را افزایش می‌دهد (۲۳).

**روش ریشال معکوس:** این روش در مقایسه با روش‌های دیگر، به تشکیل نانوذره‌های با اندازه بسیار کوچک (کوچکتر از ۱۰ نانومتر) کمک می‌کند. این روش شامل استفاده از مخلوط پایدار ترمودینامیکی آب، روغن و ماده سطح فعال چربی دوست است. یک محلول ماده سطح فعال (سدیم بیس (اتیل هگزیل) سولفوسوکسینات یا ستیل تری متیل آمونیم برومید) در یک حلال آلی (n-هگزان) تهیه می‌شود که در آن محلول کیتوسان به همراه سایر مواد فعال تحت همزدن ثابت در طول شب قرار می‌گیرد. حلال آلی تبخیر می‌شود و در نتیجه توده خشک شفاف تشکیل می‌شود. سپس این توده در آب پراکنده و به دنبال آن نمک مناسبی افزوده می‌شود که به فرایند ترسیب ماده سطح فعال کمک کند (۲۳، ۴۲).

**روش غربال‌گری (الک کردن):** این روش کاربرد عمده‌ای در پژوهش‌های گوناگون دارد. در اینجا،

آسان است. با این حال، استیل‌زدایی شیمیایی موجب مصرف انرژی زیاد و آلودگی زیست محیطی جدی می‌شود. بنابراین، روش آنزیمی به عنوان روشی کارآمدتر می‌تواند جایگزین روش شیمیایی برای رفع این معایب شود (۵۴).

**روش آنزیمی:** روش استیل‌زدایی آنزیمی روشی برای تبدیل کیتین به کیتوسان با آنزیم کیتین دیاستیلاز است. این روش نه تنها در مصرف انرژی صرفه‌جویی می‌کند، بلکه از محیط زیست نیز محافظت می‌کند. با این حال، سختی‌های انتخاب، پرورش، استخراج و کشت باکتری‌های عالی تولیدکننده آنزیم، کاربرد روش‌های آنزیمی را محدود می‌کند. بنابراین، انتخاب سویه‌های مناسب که تولید کیتین دیاستیلاز بسیار بادوام را افزایش می‌دهد، کاربرد ارزشمندتری است. برای مثال، جستجوی باکتری‌های تولیدکننده کیتین دیاستیلاز جایگزین سویه‌های قارچی فعلی می‌شوند. در سامانه‌های تخمیر بزرگ، باکتری‌ها سریع‌تر از قارچ‌ها رشد می‌کنند. بنابراین، سویه‌های باکتریایی ممکن است توان بیشتری داشته باشند (۶۰).

#### تهیه نانوذرات کیتوسان

تعدادی روش برای تهیه نانوذره‌های بر پایه کیتوسان وجود دارد. نانوذره‌های کیتوسان نخستین بار توسط آلونسو و همکارانش با روش ژلسازی یونی کیتوسان با آنیونهای سدیم تری پلی فسفات (TPP) تهیه شد (۷). امروزه افزون بر ژلسازی یونی، روش‌های دیگری مانند پیوند عرضی، ریشال‌های معکوس، روش غربال‌گری و روش خشک کردن با افشانه برای تهیه نانوکیتوسان مورد استفاده قرار می‌گیرند. انتخاب روش به طور عمده وابسته به اندازه ذره‌های ویژه، شکل، سطح پایین سمیت، پایداری گرمایی و سیستیک آزادسازی مواد فعال فرآورده نهایی است (۲۳).

ی نانوذرات به عنوان یک استراتژی برای رهاسازی کنترل شده‌ی دارو در میکروفزای اسیدی تومور مورد استفاده قرار گیرد (۸، ۹) (شکل ۳). با در نظر داشتن فرضیات ذکر شده، ژانگ و همکارانش، مجموعه‌ای از کربوکسی متیل کیتوسان/ دانورویسین که هسته-پوش شده است را بوسیله‌ی یک هیدرازون پیوندی که حساس به اسید می‌باشد را در حساسیت به هیدرولیز در pH ۵-۶ را سنتز کرد (۶۲). بدین صورت بود که میسل‌های شدیداً حساس، پایداری خود را در شرایط محیط اسیدی pH ۵ و در pH ۶/۵ و ۷/۴ در محیط خنثی، حفظ می‌کند (۲۶). علاوه بر این، سمیت سلول‌های زوج دانورویسین نانوذرات بر سلول‌های HeLa تقریباً دو برابر دانورویسین به تنهایی بود (۶۲). کربوکسی متیل کیتوسان در اتصال بین پلیمری با استفاده از گلوکار آلدهید به عنوان یک حامل بالقوه برای رساندن اورنیدازول به سلول‌های روده‌ی بزرگ استفاده شد. علاوه بر این، آزمایش‌های آزمایشگاهی نشان داد که تورم و آزادسازی اورنیدازول وابسته به pH با سینتیک انتشار غیر فیکیان در pH بالاتر است (۵۰). هو و همکارانش، یک سیستم پاسخ گوی pH را بوسیله‌ی زوج کربوکسی متیل کیتوسان و دکسروویسین که در محیط اسیدی (pH = ۵) پاسخ می‌دهد را بخاطر پیوندهای کووالانسی باز شیف بین کربوکسی‌متیل‌کیتوسان پیوندی و مولکول‌های بار شده از دارو را طراحی کردند. در حقیقت، مشخص شد که زوج نانوذرات ذکر شده قادر به رهاسازی دکسروویسین در هسته‌ی سلول‌های سرطانی SKOV3 تاثیر به‌سزایی نسبت به دکسروویسین خالص دارد (۲۰). آئیرودهان و همکارانش یک نانوکامپوزیت سازگار با خون برای انتقال داروی از نانو ذره کیتوسان-ژلاتین با آمین‌دار کردن سیلیکا آلژینیک/ فولیک اسید برای رهاسازی ثابت و پایدار ۵-فلورو اوراسیل و بیس-دی متیل

محلول اسیدی آبی کیتوسان با استفاده از گلوکار آلدهید با تشکیل یک توده‌ی ژله‌ای ضخیم به هم پیوند می‌خورند. پس از پیوند عرضی، توده غیرچسبنده از الک با مش مناسب برای به دست آوردن ریزذره‌ها عبور داده می‌شود. با استفاده از محلول سدیم هیدروکسید ۰/۱ نرمال، ریزذره‌های به دست آمده شسته می‌شوند تا گلوکار آلدهید اضافی که بدون واکنش باقی مانده است، جدا شود. ریزذره‌ها به مدت یک شب در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد خشک می‌شوند. این روش به دلیل تشکیل ریزذره‌های با اندازه نامنظم از ۵۴۳ تا ۶۹۸ میکرومتر کارآمد نیست (۱).

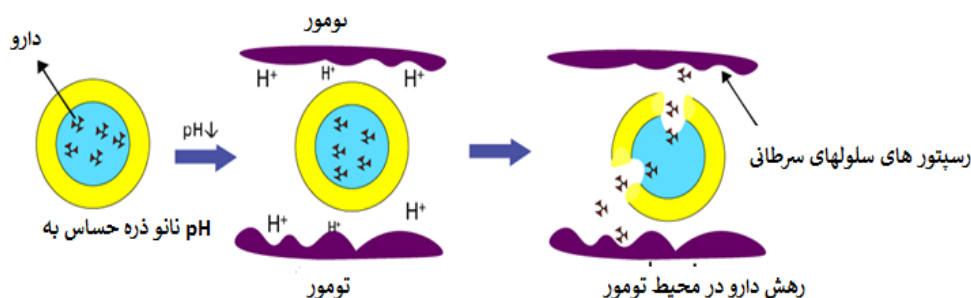
**روش خشک کردن با افشانه:** این روش به طور گسترده‌ای برای تولید پودر، توده، گلوله و گرانول از محلول و تعلیق کیتوسان استفاده می‌شود. این یک روش همه‌کاره است که از داروهای با حساسیت بالا یا پایین گرما و حلالیت بالا یا پایین در آب استفاده می‌کند. در این روش محلول کیتوسان در استیک اسید با گلوکار آلدهید یا STPP به صورت عرضی پیوند می‌خورند و به دنبال آن سایر مواد فعال افزوده می‌شوند. برای ذره‌سازی محلول به دست آمده از جریان هوای گرم استفاده می‌شود. با این ذره‌سازی، قطره‌های کوچکی تشکیل شده و حلال تبخیر می‌شود که منجر به تشکیل نانوذره‌های آزاد می‌شود. اندازه ذره‌ها به طور عمده به درجه پیوند و دمای هوا بستگی دارد (۱۲).

#### نانوذرات کیتوسان هدفمند با حساسیت بالا به pH

یکی از مهمترین چالش‌های درمان سرطان، مهندسی نانوحامل‌های هوشمند با امکان درمان تلفیقی مولکول‌ها با ظرفیت بارگذاری بالا و رهاسازی کنترل شده در محل هدف می‌باشد (۸). در اطراف تومور، مقدار کم pH عمدتاً توسط متابولیسم غیرهوازی گلوکز تحت کنترل است. این ویژگی می‌تواند بوسیله

پلیمری رادیکال آزاد برای افزایش دسترسی زیستی به داروی ۵-فلورو اوراسیل برای سلول‌های روده سنتز شد. این گروه تحقیقاتی بیان کردند که گروه‌های کربوکسیلی کربوکسی متیل کیتوسان متورم و رهاسازی ۵-فلورو اوراسیل در مقادیر pH بالاتر را بهبود می‌بخشند (۲۴). یک نانوسیستم کیتوسان جدید که اساس آن ژلاسیون یونی تری پلی‌فسفات با کیتوسان بود، برای کپسوله کردن داروی ۵-فلورو اوراسیل معرفی شدند. بدین ترتیب، نانوذرات ۵-فلورو اوراسیل/ کیتوسان (با حدود ۷۰ درصد از ۵-فلورو اوراسیل کپسول شده) با ویژگی حساسیت بالا به pH سنتز شدند (۸). دانه‌های کیتوزان حاوی دگزامتازون با یک کمپلکس بین پلیمری وابسته به pH برای دارورسانی خاص کولون پوشش داده شده‌اند (۱۵).

اتوکسی کورکومین در ردیف سلولی سرطان روده را معرفی کردند (۴). پلی‌الکترولیت زیست‌تخریب‌پذیر بصورت میکرودانه تشکیل شده از بیوپلیمرهای آلزینیک اسید، کیتوسان، و کاپا کاراژنان (KC) به منظور رساندن ۵-فلورو اوراسیل به روده بزرگ تهیه شد. به این ترتیب Alg/ chitosan/kC ذکر شده، ۵-فلورو اوراسیل در نانو ذره بارگذاری شده و در محیط معده و روده رهاسازی می‌شود (۴۵). پارک و همکارانش، یک نانوذره حساس به pH تجویزی هیدروژلی که از راه دهان برای سیستم انتقال دارو بوسیله‌ی کیتوسان با اتصالات بین پلیمری با گاما پلی-گلوتامیک اسید برای رساندن دارو به روده‌ی بزرگ طراحی کرد (۳۷). در گزارشی دیگر، یک هیدروژل تشکیل شده از کربوکسی متیل کیتوسان، آکرلیک اسید، و اتیلن گلیکول دی متیل، بوسیله‌ی واکنش



شکل ۳- رهاسازی دارو توسط نانوذرات کیتوسان در محیط تومور

گروه‌های عملکردی برای تجمع نانوحامل‌های مغناطیسی و رهایش دارو در محل تومور می‌باشند (۵۹). اخیراً مایع مغناطیسی هایپرترمیک برای درمان سرطان با استفاده از گرمای بیش از حد ۲۰ الی ۶۰ دقیقه برای از بین بردن سلول‌های تومور استفاده شده است و افزایش کارایی شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در آزمایشات بالینی شده است که نشان‌دهنده کارایی بالای نانوذرات مغناطیسی در هایفوتراپی می‌باشد (۲). نانوذرات مغناطیسی می‌تواند عوارض هایفوتراپی را از

### نانوذرات کیتوسان مغناطیسی هدفمند

در طی دو دهه‌ی گذشته از نانوذرات مغناطیسی برای اهداف پزشکی استفاده شده است (۲۸). نانوحامل مغناطیسی با استفاده از میدان مغناطیسی نسبتاً قوی در قسمت‌های مورد نظر بدن تجمع پیدا می‌کنند (۴۱). ساختار نانوذرات مغناطیسی مورد استفاده در سیستم انتقال دارو، بطور عمده شامل هسته مغناطیسی و پوشش‌های سطحی می‌باشند. تجمع نانوذرات مغناطیسی تحت شرایط فیزیولوژیکی و ایجاد

زمانی که مستقیماً به تومورها تزریق می‌شود، کاهش می‌دهد (۱۷). در این راستا یک سیستم حامل هایفو تراپی مغناطیسی محرک دوگانه با افزودن پلی-آمین-ایزوپروپیل آکریل آمید به نانوذرات کیتوسان هدفمند حساس به حرارت و pH ایجاد شده است. نانوذرات ذکر شده توسط اسید فولیک و فلورسئین توسط واکنش نینروژن-هیدروکسی سوکسین ایمید و اتیل-۳-دی متیل آمینو پروپیل) کربادیمید هدایت شده است. سیستم کورکومین از طریق روش تبخیر حلال با بازدهی ۸۶ درصد بارگذاری شد (۵۶). کیم و همکارانش، مزو-۲ و ۳-دی-مرکاپتوسوکسینیک اسید اصلاح شده با  $MnFe_2O_4$ ، نانوذرات کیتوسان هدفمند مغناطیسی برای درمان سرطان با استفاده از کربادیمید به عنوان یک عامل ارتباطی طراحی و ساخته شد (۲۵). در گزارشی دیگر آمده است که نانوذرات کیتوسان پوشش دار شده با  $MnFe_2O_4$  قادر به پراکندگی در محلول‌های آبی و مقدار داروی بارگذاری شده ی بالا هستند و با غلظت کربادیمید مورد استفاده برای اتصال واکنش به راحتی کنترل می‌شود (۱۹). کوپولیمیزاسیون اسید اکریلیک و ان-ایزوپروپیل آکریل آمید برای کیتوسان اصلاح شده توسط سنتز درجا از آزیدهای مغناطیسی  $Fe_3O_4$  برای تشکیل کامپوزیت هیدروژل و پاسخگویی بالا به دما و pH انجام شد. بررسی آزمایشگاهی موارد ذکر شده، نانو کامپوزیت بازده بارگیری بالا بطور کنترل شده و رهایش یکباره دکسروبیسین را نشان داد (۵۵). وانگ و همکارانش با ساختار  $Fe_3O_4-CdTe@SiO_2$  فلورسنت مغناطیسی پوسته- هسته چند منظوره نانو حامل‌های کیتوسان برای دکسروبیسین را طراحی کردند (۵۱). این حامل‌ها دارای ویژگی‌های منحصر به فردی هستند، راندمان کپسول‌سازی خوب، قابلیت جابجایی مغناطیسی و پایداری کلوئیدی در یک محیط فیزیولوژیکی و همچنین آزادسازی داروی در pH های

اسیدی به خوبی ابررسی گردید (۳۸). نانو حامل‌های سیلیس پوشش داده شده با کیتوسان هدفمند حساس به pH که شامل داروهای دکسروبیسین و متوترکسات بود ایجاد شد (۳۸). محتوای بالای گروه‌های آمین و اسیدهای کربوکسیلیک از نانوذرات مغناطیسی سیلیس پوشش داده شده با کیتوسان باعث می‌شود بازده بارگیری بالای دکسروبیسین و متوترکسات از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیکی و انتشار دارو در شرایط اسیدی سرطانی (pH برابر ۴/۵ و ۴/۰) انجام می‌شود (۶۱)؛ از طرف دیگر، یک نانوسفر مغناطیسی کیتوسان با متوترکسات برای انتقال هدفمند دارو از طریق پیوندهای پپتیدی بین متوترکسات و کیتوسان و روش اتصال با گلو تار آلدهید تهیه شد. علاوه بر این، آزمایشات رهایش داروی متوترکسات از نانوسفرهای مغناطیسی کیتوسان حساس به pH را در pH های اسیدی نشان داد (۱۱).

#### نانو ذرات کیتوسان هدفمند متصل به آنتی بادی

مهمترین مسأله در دارورسانی هدفمند اتصال اختصاصی نانو حامل‌ها به قسمت‌های مربوطه در بدن است. برای دستیابی به این هدف، پاسخ ایمنی میزبان به آنتی‌ژن‌های خاص تومور که دارای سمیت سلولی ناچیز هستند، ممکن است مفید باشد. انتقال هدفمند دارو در این حالت باعث کمترین اثرات جانبی برای بافتهای دیگر می‌گردد (۱۸). تولید داروهای بیولوژیکی و بیوفارماکولوژی نقطه عطفی برای توسعه دارورسانی هدفمند بود که به عنوان مثال می‌توان پروتئین‌های نوترکیب، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا مواد مبتنی بر اسید نوکلئیک مورد تایید توسط سازمان غذا و دارو (FDA)، به عنوان دستگاه‌های پزشکی طبقه‌بندی می‌شوند (۳۴). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، برترین ویژگی مولکول‌های خاص برای انتقال هدفمند، به بافت‌ها و سلول‌های سرطانی باشند زیرا



و همکاران یک سیستم با واسطه آنتی‌بادی برای انتقال دکسروویسین معرفی کردند. نانوذرات با دکسروویسین-کیتوسان مزدوج شده و سپس با افزودن تراستوزوماب مونوکلونال از طریق اتصال متقابل آندرید سوکسینیک و تیولاسیون باقی‌مانده‌های لیزین سنتز شدند. نتایج نشان داد که اتصال تراستوزوماب به نانوذرات باعث افزایش انتخاب CS- دکسروویسین-mAb توسط سلول‌های سرطانی سینه و تخمدان (HER2+) در مقایسه با گروه‌های کنترل می‌شود (۵۷). هم‌افزایی شیمی‌درمانی ترکیبی دوگانه‌ی نانو-حامل با تزئین ضد HER2+ آنتی‌بادی بر روی سطح مونتاژ آلدئید اسید هیالورونیک و نانوذرات کیتوسان هیدروکسی اتیل طراحی شده است. به منظور دستیابی به هسته داخلی نانوذرات، به ترتیب از طریق واکنش پایه شیف و کلاته، دکسروویسین و سیس پلاتین به اسید آلدئید هیالورونیک اضافه شدند. هسته داخلی توسط هیدروکسی اتیل کیتوسان پوشانده شد (۳۵). یکی دیگر از نانوذرات مبتنی بر کیتوسان آنتی هسته HER2 با استفاده از کربادیمید - نینروژن- هیدروکسی سوکسین ایمید به عنوان عوامل اتصال متقابل برای انتقال هدفمند دکسروویسین با بازده کپسوله‌کردن ۷۳.۶۹ درصد ساخته شد. مطالعه آزادسازی دارو در آزمایشگاه، انتشار دکسروویسین دو فازی را با انفجار اولیه و به دنبال آن انتشار مداوم در pH های اسیدی و خنثی نشان داد. با این حال، روش سمیت سلولی نانوذرات ضد HER2 نشان دهنده IC50 پایین است که به عنوان افزایش کارایی دکسروویسین برای HER2 + درمان سرطان سینه تفسیر می‌شود (۵۳). وانگ و همکاران یک سیستم جدید انتقال دارویی برای ۵-فلورو اوراسیل متشکل از کیتوسان پوشش داده شده با اسید هیالورونیک برای هدف قرار دادن سلول‌های تومور CD44 معرفی کردند، زیرا اسید هیالورونیک توانایی اتصال خاص

با اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌های سلول‌های سرطانی، می‌تواند دارو را در محل هدف آراستاری کنند همچنین از دیگر مزایای آنها می‌توان اندازه کوچک مولکول‌های آنتی‌بادی با مولکول‌های دارو، که منجر به افزایش اندازه‌ی در حامل‌ها نمی‌شود، اشاره کرد. همچنین، برای بهبود این مسأله، کل یا فقط بخش Fab آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از نظر شیمیایی به نانوذرات متصل می‌شوند. اتصال آنتی‌بادی‌ها به سطح سیستم‌های نانویی، میل آنها را به محل‌های هدف افزایش می‌دهد و باعث جذب موثرتر سلول می‌شود (۳۳). در این رابطه، مونسالو و همکارانش، پلی‌اتیلن‌گلیکول با نانوذرات محافظت شده کیتوسان اصلاح شده توسط پلی‌اتیلن‌گلیکول را به عنوان یک سیستم انتقال دارو از طریق سد خونی مغز معرفی کردند. نانوذرات دارای بار مثبت حاصل در اندازه‌های مناسب (در محدوده ۱۴۰-۲۰۰ نانومتر) بودند و ثابت کلوییدی ۳۰ روزه را در pH ۶/۰ نشان دادند. علاوه بر این، مشخص شد که جذب مغزی نانوذرات اصلاح شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول در مقایسه با موارد اصلاح نشده بیشتر است، که عمدتاً به دلیل تعامل بین کیتوسان کاتیونی و اندوتلیوم مغز با بار منفی است (۳۳). ژو و همکاران، آلفا-هدرین ( $\alpha$ -hed)، ساپونین القا کننده آپوپتوتیک را در زنجیره‌های پلیمری کیتوسان بارگذاری کرده و نانوذرات  $\alpha$ -hed-chitosan را تشکیل دادند و پس از آن اصلاحات بعدی از طریق گروه کربوکسیل آنتی‌بادی مونوکلونال CD147 از طریق روش کربادیمید- نینروژن-هیدروکسی سوکسین ایمید برای تشکیل نانوذرات کروی با اندازه متوسط ۱۴۸/۲۳ نانومتر انجام شد (۶۵). نانوذرات بارگذاری شده تجمع بیشتری در رده‌های سلولی سرطان کبد انسان در مقایسه با نانوذرات خالی نشان می‌دهند که عمدتاً به دلیل جذب سلولی ناشی از آنتی‌بادی مونوکلونال CD147 است. (۶۵). یوسف‌پور

بنابراین، از نانوذرات بیوتینیله می‌توان برای دارورسانی هدفمند استفاده کرد. از این رو، تیان و همکارانش نانوذرات کیتوسان بیوتینیله شده را برای بارگذاری داروی ضد سرطان بوفالین، در سلول‌های سرطانی سینه طراحی کردند. مقایسه با بولفالین آزاد باعث آپوپتوز می‌شوند (۳۵). همه این مطالعات تأیید می‌کنند که داروی هدفمند با واسطه آنتی‌بادی می‌تواند به عنوان امیدوارکننده‌ترین روش انتقال نانویی دارو در نظر گرفته شود.

### نتیجه‌گیری

خصوصیات بیوفیزیکوشیمیایی حامل‌های نانو، نحوه‌ی کاربرد آنها را مشخص می‌کند. نانو سیستم‌های مبتنی بر کیتوسان برای درمان سرطان هدفمند ایجاد شده‌اند زیرا آنها از پلیمرهای زیست‌سازگار و قابل تجزیه هستند و می‌توانند به راحتی اصلاح شوند تا واکنشی مشخص و واضح انجام دهند. اگرچه مطالعات زیادی در مورد سیستم‌های انتقال مزدوج کیتوسان وجود دارد، اما هنوز تحقیقات گسترده‌ای برای تشکیل یک روش تحویل داروی مبتنی بر کیتوسان لازم است. باید در نظر گرفته شود که به دلیل حل نشدن آب، گرانیوی زیاد و تمایل به تجمع با پروتئین در pH بالا، کاربردهای کیتوسان اصلاح‌نشده به شدت محدود می‌شوند. به منظور غلبه بر این مشکلات، فرمولاسیون‌های مختلف کیتوسان با مواد غیر آلی ایجاد شده است که باعث افزایش حلالیت داروهای نامحلول و تشکیل کمپلکس پایدار می‌شود و باعث می‌شود مسیرهای انتقال ایمن به مکان‌های خاص ایجاد شود.

### تقدیر و تشکر

نویسنده این مقاله مروری از دانشگاه شهید چمران بجهت تامین هزینه با گرنت به شماره SCU.SC1400.31316 قدرانی و تشکر می‌نماید.

گیرنده‌های CD44 را دارد. مشخص شد که نانوذرات پوشش داده شده با اسید هیالورونیک ۵-فلورو اوراسیل بارگذاری دو فازی را برای ۵-فلورو اوراسیل (۷۵~) در ۴۸ ساعت پایدار نگه داشته‌اند. علاوه بر این، بیان شد که تجمع ۵-فلورو اوراسیل در سلول‌های A549 با بیان بیش از حد CD44 افزایش یافته است (۵۲).—به منظور دستیابی به نانوذرات کارآمد برای درمان سرطان، میسل‌های هیدروکسی اتیل کیتوسان با استفاده از گیرنده‌های پلی اتیلن گلیکول-چربی-سوماتوستاتین برای انتقال هدفمند دکسروبیسین بیان شدند. نتایج فلوسیتومتری تأیید کرد که میسل‌های هیدروکسی اتیل کیتوسان را می‌توان با استفاده از اندوسیتوز با واسطه SSTR به سلول‌های تومور انتخاب کرد. از طرف دیگر، آزمایشات حیوانی، تجمع دکسروبیسین بر روی موش‌های دارای زئونگرافت سرطان MCF-7، افزایش اثر ضد توموری و کاهش سمیت سیستمیک دکسروبیسین را نشان داد. نتایج تایید کرد که نانوذرات ذکر شده می‌توانند به عنوان یک درمان امیدوار کننده ضد سرطان سینه مورد استفاده قرار گیرند (۲۱). مایا و همکاران با استفاده از تکنیک ژلاسیون یونی ساده سیستم انتقال داروی پاکلیتاکسل با بار منفی را با استفاده از کیتوسان کربوکسی متیل مزدوج تهیه کردند. نمودارهای انتشار الگوی پایدار و کنترل شده با ۷۰-۸۰ درصد پاکلیتاکسل در ۱۰ روز نشان داد (۲۹). در سنجه‌های سلولی، ۸۰ درصد مرگ سلولی و افزایش جذب سلولی نانوذرات توسط رده سلول‌های سرطانی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال نشان داده شده است که نشانگرانتقال هدفمند نانو ذرات و آزادسازی مناسب دارو می‌باشد (۴۷). بیوتین سلول‌ها را از طریق اتصال به رسپتور مولتی‌ویتامین وابسته به سدیم از سطح سلول وارد می‌کند و به دلیل نیاز به بیوتین برای رشد سریع تومور، در سلول‌های تومور بسیار بیان می‌شود.

9. Chu X.Y., Huang W., Wang Y.L., Meng L.W., Chen L.Q., Jin M.J., 2019. Improving antitumor outcomes for palliative intratumoral injection therapy through lecithin-chitosan nanoparticles loading paclitaxel-cholesterol complex. *International Journal of Nanomedicine*, 14:689.
10. Dash M., Chiellini F., Ottenbrite R.M., Chiellini E. 2011. Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 36(8):981-1014.
11. Ding Y., Shen S.Z., Sun H., Sun K., Liu F., Qi Y., 2015. Design and construction of polymerized-chitosan coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles and its application for hydrophobic drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 48:487-498.
12. Drioli E., Giorno L. 2016. *Encyclopedia of Membranes*, Springer, Berlin, 886-887.
13. Dünhaupt S., Barthelmes J., Rahmat D., Leithner K., Thurner C.C., Friedl H., 2012. S-protected thiolated chitosan for oral delivery of hydrophilic macromolecules: evaluation of permeation enhancing and efflux pump inhibitory properties. *Molecular Pharmaceutics*, 9(5):1331-1341.
14. Ehrlich H. 2010. Chitin and collagen as universal and alternative templates in biomineralization. *International Geology Review*, 52(7-8):661-699.
15. García-Couce J., Bada-Rivero N., López Hernández O.D., Nogueira A., Caracciolo P.C., Abraham G.A., 2019. Dexamethasone-loaded chitosan beads coated with a pH-dependent interpolymer complex for colon-specific drug delivery. *International Journal of Polymer Science*, 2019:4204375.
16. Ghosh A., Ali M.A. 2012. Studies on physicochemical characteristics of chitosan derivatives with dicarboxylic acids. *Journal of Materials Science*, 47:1196-1204.
- منابع
1. Agnihotri S.A., Mallikarjuna, N.N., Aminabhavi T.M. 2004. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Control Release*, 100(1):5-28.
2. Albinali K.E., Zagho M.M., Deng Y., Elzatahry A.A. 2019. A perspective on magnetic core-shell carriers for responsive and targeted drug delivery systems. *International Journal of Nanomedicine*, 14:1707.
3. Ali A., Ahmed S. 2018. A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 109:273-286.
4. Anirudhan T., Nair S.S. 2019. Polyelectrolyte complexes of carboxymethyl chitosan/alginate based drug carrier for targeted and controlled release of dual drug. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51:569-582.
5. Archana D., Singh B.K., Dutta J., Dutta P. 2013. In vivo evaluation of chitosan-PVP-titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. *Carbohydrate Polymers*, 95(1):530-539.
6. Bilal M., Zhao Y., Rasheed T., Ahmed I.; Hassan S.T.S., Nawaz M.Z., Iqbal H.M.N. 2019. Magnetic nanoparticles as versatile carriers for enzymes immobilization: A review. *International Journal of Environ Res Public Health*. 16(4):1-14.
7. Calvo P., Remuñan-López C., Vila-Jato J.L., Alonso M.J. 1997. Chitosan and Chitosan/Ethylene Oxide-Propylene Oxide Block Copolymer Nanoparticles as Novel Carriers for Proteins and Vaccines. *Pharmaceutical Research*, 4(10):1431-1436.
8. Chen Y., Qi Y., Liu B. 2013. Polyacrylic acid functionalized nanographene as a nanocarrier for loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride. *Journal of Nanomaterials*, 2013:345738.

*International Journal of Polymer Science*, 2019: 6579239.

25. Kim D.H., Nikles D.E., Brazel C.S. 2010. Synthesis and characterization of multifunctional chitosan-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for magnetic hyperthermia and drug delivery. *Materials*, 3(7):4051-4065.

26. Lim E.K., Huh Y.M., Yang J., Lee K., Suh J.S., Haam S. 2011. pH-triggered drug-releasing magnetic nanoparticles for cancer therapy guided by molecular imaging by MRI. *Advanced Materials*, 23(21):2436-2442.

27. Ma Q., Gao Y., Sun W., Cao J., Liang Y., Han S. 2020. Self-Assembled chitosan/phospholipid nanoparticles: from fundamentals to preparation for advanced drug delivery. *Drug Delivery*, 27(1):200-215.

28. Mahmoudi K., Bouras A., Bozec D., Ivkov R., Hadjipanayis C. 2018. Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma: a review of the therapy's history, efficacy and application in humans. *International Journal of Hyperthermia*, 34(8):1316-1328.

29. Maya S., Kumar L.G., Sarmiento B, Rejinold N.S., Menon D., Nair S.V., Jayakumar R. 2013. Cetuximab conjugated O-carboxymethyl chitosan nanoparticles for targeting EGFR overexpressing cancer cells. *Carbohydrate Polymers*, 93(2):661-669.

30. Mazzotta E., De Benedittis S., Quattieri A., Muzzalupo R. 2020. Actively targeted and redox responsive delivery of anticancer drug by chitosan nanoparticles. *Pharmaceutics*, 12(1):26.

31. Meler J., Grimling B., Pluta J. 2012. Studies of Norfloxacin adsorption on chitosan. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*, 17:103-110.

32. Mohammadi F., Safari J. 2022. Properties, modification methods and applications of chitosan, Nano chitosan and

17. Gupta R, Sharma D. 2019. Evolution of magnetic hyperthermia for glioblastoma multiforme therapy. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(3):1157-1172.

18. Havemeyer A., Bittner F., Wollers S, Mendel R., Kunze T., Clement B. 2012. Self-Assembled Targeted Nanoparticles: Evolution of Technologies and Bench to Bedside Translation. *Drug Metabolism Reviews*, 44(sup1):6-28.

19. Hosseinzadeh S., Hosseinzadeh H., Pashaei S., Khodaparast Z. 2019. Synthesis of stimuli-responsive chitosan nanocomposites via RAFT copolymerization for doxorubicin delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 121:677-685.

20. Hu R., Zheng H., Cao J., Davoudi Z., Wang Q. 2017. Synthesis and in vitro characterization of carboxymethyl chitosan-CBA-doxorubicin conjugate nanoparticles as pH-sensitive drug delivery systems. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13(9):1097-1105.

21. Huang W.T, Larsson M, Wang Y.J, Chiou S.H, Lin H.Y, Liu D.M. 2015. Demethoxycurcumin-carrying chitosan-antibody core-shell nanoparticles with multitherapeutic efficacy toward malignant A549 lung tumor: From in vitro characterization to in vivo evaluation. *Molecular Pharmaceutics*, 12(4):1242-1249.

22. Kamat V., Marathe I., Ghormade V., Bodas D., Paknikar K. 2015. Synthesis of Monodisperse Chitosan Nanoparticles and in Situ Drug Loading Using Active Microreactor. *ACS Appl Mater Interfaces*, 7(41):22839-22847.

23. Kashyap P.L., Xiang X., Heiden P. 2015. Chitosan nanoparticle based delivery systems for sustainable agriculture. *International Journal of Biological Macromolecules*, 77:36-51.

24. Khan S., Anwar N. 2019. Highly porous pH-responsive carboxymethyl chitosan-grafted-poly (acrylic acid) based smart hydrogels for 5-fluorouracil controlled delivery and colon targeting.

- Structure and Dynamics*, 38(10):2945-2954.
42. Sheikholeslami Z.S., Salimi-Kenari H., Imani M., Ata M., Nodehi A. 2017. Exploring the effect of formulation parameters on the particle size of carboxymethyl chitosan nanoparticles prepared via reverse micellar crosslinking. *Journal of Microencapsulation*, 34(3):270-279.
43. Sivaramakrishna D., Bhuvanachandra B., Mallakuntla M.K., Das S.N., Ramakrishna B., Podile A.R. 2020. Pretreatment with KOH and KOH-urea enhanced hydrolysis of  $\alpha$ -chitin by an endo-chitinase from *Enterobacter cloacae* subsp. *cloacae*. *Carbohydrate Polymers*, 235:115952.
44. Subhpradha N., Shanmugam A. 2017. Chitosan nanoparticles from marine squid protect liver cells against N-diethylnitrosoamine-induced hepatocellular carcinoma. *International Journal of Biological Macromolecules*, 94:194-201.
45. Sun X., Liu .C, Omer A., Yang L.Y., Ouyang X.K. 2019. Dual-layered pH-sensitive alginate/chitosan/kappa-carrageenan microbeads for colon-targeted release of 5-fluorouracil. *International Journal of Biological Macromolecules*, 132:487-494.
46. Tan H, Chu CR, Payne KA, Marra KG. 2009. Injectable in situ forming biodegradable chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 30(13):2499-2506.
47. Tian X., Yin H., Zhang S., Luo Y., Xu K., Ma P. 2014. Bufalin loaded biotinylated chitosan nanoparticles: an efficient drug delivery system for targeted chemotherapy against breast carcinoma. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87(3):445-453.
48. Tsai W.H., Yu K.H., Huang Y.C., Lee C.I. 2018. EGFR-targeted photodynamic therapy by curcumin-encapsulated chitosan/TPP nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 13:903.
- their derivatives. *Journal of applied research in chemisry*, 16(1):1-19.
33. Monsalve Y., Tosi G., Ruozi B., Belletti D., Vilella A., Zoli M. 2015. PEG-g-chitosan nanoparticles functionalized with the monoclonal antibody OX26 for brain drug targeting. *Nanomedicine*, 10(11):1735-1750.
34. Muller R.H., Keck C.M. 2004. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs—a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *Journal of Biotechnology*, 113(1-3):151-170.
35. Nagpal K., Singh S.K., Mishra D.N. 2010. Chitosan nanoparticles: a promising system in novel drug delivery. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(11):1423-1430.
36. Naruphontjirakul P., Viravaidya-Pasuwat K. 2019. Development of anti-HER2-targeted doxorubicin-core-shell chitosan nanoparticles for the treatment of human breast cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 14:4105.
37. Park B.G., Kang H.S., Lee W., Kim J.S., Son T.I. 2013. Reinforcement of pH-responsive  $\gamma$ -poly (glutamic acid)/chitosan hydrogel for orally administrable colon-targeted drug delivery. *Journal of Applied Polymer Science*, 127(1):832-836.
38. Rahimi M., Safa K.D., Alizadeh E., Salehi R. 2017. Dendritic chitosan as a magnetic and biocompatible nanocarrier for the simultaneous delivery of doxorubicin and methotrexate to MCF-7 cell line. *New Journal of Chemistry*, 41(8):3177-3189.
39. Rouget C. 1859. Des substances amylicées dans les tissus des animaux, spécialement des Articulés (chitine). *Comptes Rendus*, 48:792-795.
40. Sarmiento B., das Neves J. 2012. Targeting and polymer therapeutics. John Wiley and Sons, U.K.
41. Sharifi M., Rezayat S.M., Akhtari K., Hasan A., Falahati M. 2020. Fabrication and evaluation of anti-cancer efficacy of lactoferrin-coated maghemite and magnetite nanoparticles. *Journal of Biomolecular*

- delivery. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 380:315-20.
57. Yousefpour P, Atyabi F, Vasheghani-Farahani E, Movahedi A-AM, Dinarvand R. 2011. Targeted delivery of doxorubicin-utilizing chitosan nanoparticles surface-functionalized with anti-Her2 trastuzumab. *International Journal of Nanomedicine*, 6:1977.
58. Zargar V., Asghari M., Dashti A. 2015. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. *ChemBioEng Reviews*, 2(3):204-226.
59. Zavisova V., Koneracka M., Gabelova A., Svitkova B., Ursinyova M., Kubovcikova M. 2019. Effect of magnetic nanoparticles coating on cell proliferation and uptake. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 472:66-73.
60. Zhang H., Mardyani S., Chan W.C., Kumacheva E. 2006. Design of biocompatible chitosan microgels for targeted pH-mediated intracellular release of cancer therapeutics. *Biomacromolecules*, 7(5):1568-1572.
61. Zhang X., Chen F., Ni J. 2009. A novel method to prepare magnetite chitosan microspheres conjugated with methotrexate (MTX) for the controlled release of MTX as a magnetic targeting drug delivery system. *Drug Delivery*, 16(5):280-288.
62. Zhang X., Zhang H., Yin L., Hu R., Qiu T., Yin Y. 2016. A pH-sensitive nanosystem based on carboxymethyl chitosan for tumor-targeted delivery of daunorubicin. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 12(8):1688-1698.
63. Zhang E., Xing R., Liu S., Li K., Qin Y., Yu H. 2019. Vascular targeted chitosan-derived nanoparticles as docetaxel carriers for gastric cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126:662-672.
64. Zhao L.M., Shi L.E., Zhang Z.L., Chen J.M., Shi D.D., Yang J. 2011. Preparation and application of chitosan nanoparticles
49. Turon P., Del Valle L.J., Alemán C., Puiggalí J. 2017. Biodegradable and biocompatible systems based on hydroxyapatite nanoparticles. *Applied Sciences*, 7(1):60.
50. Vaghani S.S., Patel M.M., Satish C. 2012. Synthesis and characterization of pH-sensitive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan for colon targeted delivery of ornidazole. *Carbohydrate Research*, 347(1):76-82.
51. Wang G., Jin L., Dong Y., Niu L., Liu Y., Ren F. 2014. Multifunctional Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-CdTe@ SiO<sub>2</sub>-carboxymethyl chitosan drug nanocarriers: synergistic effect towards magnetic targeted drug delivery and cell imaging. *New Journal of Chemistry*, 38(2):700-708.
52. Wang T., Hou J., Su C., Zhao L., Shi Y. 2017. Hyaluronic acid-coated chitosan nanoparticles induce ROS-mediated tumor cell apoptosis and enhance antitumor efficiency by targeted drug delivery via CD44. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1):7.
53. Wang Y., Qian J., Yang M., Xu W., Wang J., Hou G. 2019. Doxorubicin/cisplatin co-loaded hyaluronic acid/chitosan-based nanoparticles for in vitro synergistic combination chemotherapy of breast cancer. *Carbohydrate Polymers*, 225:115206.
54. Wang, W.; Xue, C.; Mao, X.; 2020. Chitosan: Structural modification, biological activity and application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164:4532-4546.
55. Xie M., Zhang F., Peng H., Zhang Y., Li Y., Xu Y. 2019. Layer-by-layer modification of magnetic graphene oxide by chitosan and sodium alginate with enhanced dispersibility for targeted drug delivery and photothermal therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 176:462-470
56. Yadavalli T., Ramasamy S., Chandrasekaran G., Michael I., Therese H.A., Chennakesavulu R. 2015. Dual responsive PNIPAM-chitosan targeted magnetic nanoparticles for targeted drug

66. Zhou W., He Y., Liu F., Liao L., Huang X., Li R., Zou Y., Zhou L., Zou L., Liu Y. 2021. Carboxymethyl chitosan-pullulan edible films enriched with galangal essential oil: Characterization and application in mango preservatin . *Carbohydrate Polymers*, 256:117579.

and nanofibers. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 28(3):353-362.

65. Zhu R., Zhang C.G., Liu Y., Yuan Z.G., Chen W.L., Li J.Z. 2015. CD147 monoclonal antibody mediated by chitosan nanoparticles loaded with  $\alpha$ -hederin enhances antineoplastic activity and cellular uptake in liver cancer cells. *Scientific Reports*, 5:17904.

## **An Overview of Application of Different Nanoparticles in the Treatment of Various Types of Cancer and Investigation of their Cytotoxicity**

**Elham Rostami\***

Department of Chemistry, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

### **Abstract**

Chitosan, made of deacetylated of chitin and the amino polysaccharide, is one of the greatest convenient biopolymers, which has large possibilities to be modified for new features of nano-medicine and being used in biomedical fields. Having responsibility of various features such as cationic nature and controlled drug release, are to the primary amine functional groups in chitosan. There are great properties, such as biocompatibility, biodegradability, loading capacity and an efficient way to avoid undesirable reactions, since the toxicity and side effects of systemic administration are reduced by adjusting Chitosan NPs, they are commonly synthesized as drug carriers. Achieving targeted delivery of drug is due to using peptides, antibodies, aptamer or small molecules. Mentioned methods lower using dosage of adequate drugs. Additionally, they lead the drugs to the targets. Also, the cytotoxicity studies of various nanoparticles and their pharmacokinetic studies have been carried out. The purpose of this review article is to show the importance of the characteristics of antibody-bound, magnetic, pH-sensitive conjugated chitosan nanoparticles in targeted drug delivery and to investigate the effect of these nanoparticles on different types of cancer cells.

**Keywords:** Targeting drug delivery, Chitosan, Nanoparticles, Cell toxicity.