دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال سیزدهم، شماره‌ی ۴۸
زمستان ۱۴۰۰، صفحات ۴۵-۳۳

انتقال دارو به منظور درمان سرطان با استفاده از ابزارهای نانوفناوری

مینا نیوشا
گروه ژنتیک، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
سعیده ابراهیمی اصل
گروه شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
Email:ebrahimi.asl@iau_ahar.ac.com

ارسال: ۱۴۰۱/۰۶/ ۳۰ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۷/۲۰ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۵

چکیده

نانو فناوری در زمینه انتقال دارو به سرعت در حال توسعه می‌باشد تا محدودیت‌های متعددی از سیستم‌های تحویل سنتی دارو را از بین ببرند و به عنوان یک درمان ممتاز برای درمان سرطان به کار روند. شیمی درمانی متعارف دارای برخی عوارض جانبی جدی از جمله آسیب سیستم ایمنی بدن و سایر اندام‌ها به علت هدف‌گیری غیر اختصاصی، عدم حلالیت، عدم توانایی نفوذ دارو به هسته توموری است که موجب اختلال در درمان می‌شود. نانوفناوری، فرصتی برای دسترسی مستقیم به سلول‌های سرطانی به صورت انتخابی با افزایش جذب سلولی و اثربخشی دارو را فراهم کرده است. ابزار نانو فناوری را می‌توان برای شناخت سلول‌های سرطانی و تحویل داروهای انتخابی و دقیق بدون اجتناب از تعامل با سلول‌های سالم به کاربرد. در این مطالعه توانایی و کاربرد ابزار نانوفناوری با استراتژی‌های مختلف و با ویژگی‌های شناسایی منحصر به فرد در تشخیص سلول‌های سرطانی و در انتقال دارو و تحویل داروهای خاص در داخل سلول‌های اختصاصی، بحث شده است که بر اساس تحقیقات موفق که در این زمینه صورت گرفته است نشان می‌دهد ابزارهای نانو فناوری جهت حذف عوارض جانبی درمان‌های سرطانی متداول و همچنین افزایش اثربخشی دارو مناسب است.

کلیدواژه: ابزار نانوفناوری، انتقال دارو، درمان سرطان.

مقدمه

نانو فناوری در واقع استفاده از نانوتکنولوژی در علوم زیستی است. بیش‌ترین برنامه‌های کاربردی مهم در مراقبت‌های بهداشتی در تشخیص، انتقال دارو و توسعه نانو پزشکی از جمله روش‌های نانو جراحی است. این فن آوری‌ها برای بهبود انتقال دارو و برای غلبه بر برخی از مشکلات انتقال دارو در سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. انتقال دارو در سرطان برای بهینه‌سازی اثر داروها و کاهش عوارض جانبی سمیت دارو مهم است چندین نانو فناوری، اکثریت مبنی بر نانوذرات، برای تسهیل انتقال دارو در سرطان استفاده شده است. اگر چه بیش‌تر تحقیقات اولیه در زمینه نانو فناوری در محیط تحقیقاتی انجام شده است، اما پیشرفت قابل توجهی در جهت کاربرد انتقال دارو در محیط صنعتی شده است. علیرغم بهبود مستمر استراتژی‌های مبارزه با سرطان، بدخیمی‌ها یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. در طی دهه‌های اخیر تعدادی از ترکیبات جدیدی که به وسیله القاء آپوپتوز، اختلال در چرخه سلولی، رونویسی ژن و مهار آنژیوژنز انجام می‌شود، ارائه شده است با این وجود، درمان سرطان هنوز براساس روش‌های جراحی، تشعشع و شیمی درمانی است. چرا که استفاده از این داروهای مذکور به علت سمیت داروهای ضد سرطان، اثر محدود، احتمال بازگشت سرطان و القاء سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو محدود است. اما تعداد روزافزون مطالعات در این زمینه تایید کرده است که بخش بزرگی از این محدودیت-ها با استفاده از ابزارهای جدید مبنی بر نانو فناوری می تواند برطرف شود.

انواع نانوساختارها شامل پلیمرهای قابل تجزیه مصنوعی مانند پلی-لاکتیک -گلیکولیک اسید، لیپیدها، لیپوزوم‌ها، نانوذرات‌ها، نانوذرات سیلیکا، میسل‌ها، نقاط کوانتومی، نانولوله‌های کربنی و نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در این مطالعه تعداد زیادی از انواع نانوذرات و سایر فن‌آوری‌هایی که در زمینه انتقال دارو برای درمان سرطان صورت گرفته است مورد بررسی قرار گرفته است [۲-۱].

مواد و روش‌ها

- دندریمرها

دندریمرها ماکرومولکول‌هایی سه بعدی درمقیاس نانو هستند که نقش مهمی در پدیدار شدن زمینه نانوپزشکی ایفا می‌کند. دندریمرها ساختار کروی فشرده دارند که شاخه-های جانبی اطراف یک هسته داخلی قرار گرفتند. به عبارتی دندریمرها دارای حفره داخلی خالی و ترکیبی باز دارند که این ساختار آن‌ها را قادر می‌سازد مولکول‌های دارویی هیدروفوب را به صورت کپسولی درآورد. به علاوه در مقایسه با ماکرومولکول‌های معمولی چگالی گروه‌های عملکردی سطحی بالاتری دارند که این گروه‌های عملکردی قابلیت دندریمرها در حل کردن بسیاری از داروها را افزایش می‌دهند. علاوه بر آن، این گروه‌های عملکردی فعالیت بالایی دارند و قادر هستن با داروها یا بسیاری از ماکرومولکول‌ها کنژوگه شده و آن‌ها را در محفظه‌ای هیدروفوب در دندریمرها به صورت کپسول درآورد. این خاصیت دندریمرها را جهت انقال دارو مناسب می‌سازد [۳].

ترکیب داروهای ضد سرطان به پلیمرهای مصنوعی یک رویکرد امیدوار کننده در جهت بهبود اثربخشی و کاهش عوارض جانبی این داروها است. ثابت شده است پلیمرهای فعال شده و حساس به پتانسیل هیدروژنی یک سیستم حمل و نقل دارو موفق هستند، در مطالعه‌ای که توسط لی و همکارانش انجام شد، اثرات سیتوتوکسیک داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین از طریق دندریمرهای پلی آمیدآمین منتقل شدند مورد ارزیابی یافت. برای سنتز دندریمر پلی آمید وآمینی کنژوگه شده با داروی دوکسوروبیسین، ۶ میلی گرم.

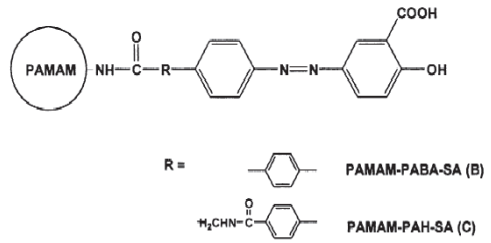
دندریمر پلی آمید وآمین محلول در دی متیل سولفوکسید و ۷/۴ میلی گرم ۳ - متیل آمینوپروپیل و ۰/۵ میلی گرم-N هیدروکسی بنزوتریزول مونوهیدرات را مخلوط کرده و در

دمای۰ درجه سانتی‌گراد همزده به صورت محلول در آوردند سپس به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار دادند. در مرحله بعد با داروی دوکسوروبیسین محلول در بافر فسفات (۳/۴گرم در ۵/۸ میکرومولار) مخلوط کردند. این دندریمر حامل داروی دکسوربیسین می‌باشد. در این مطالعه در هر دو استرتژی درونسازی فتوشیمیایی (قبل از نور و بعد از نور) سمیت دکسوربیسین آزاد در غلظت بالا روی سل لاین Ca9-22 بهبود یافت ولی در نهایت منجر به انباشته شدن دارو در سلول و مرگ سلولی شد [۴].

در مطالعه‌ای دیگر که توسط رودکورن و همکارانش انجام شد دندریمر پلی آمید وآمین محلول در آب برای انتقال ۵-آمینوسالیسیلیک اسید طراحی شد. برای سنتزاین دندریمر ابتدا محلول دندریمر پلی آمید وآمین متانولیک را زیر بخار نیتروژن خشک کرده سپس محلول‌های آمینوبنزوییک اسید و کربودیل-دی-ایمیدازول را اضافه کردند. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. کنژوگه پلی آمید وآمین - آمینوبنزوییک اسید از طریق دیالیز در آب مقطر خالص‌سازی شد سپس به صورت فریز خشک شده و کنژوکه پلی آمید وآمین - آمینوبنزوییک اسید به صورت جامد سفید مشاهده شد. محلول کنژوگه پلی آمید وآمین - آمینوبنزوییک اسید در ۴ میلی لیتر آب به مدت ۱۵ دقیقه در حمام یخ هم زده شده و با اسید کلرید ۳مولار اسیده شد.از طرف دیگر محلول سالیسیلیک اسید در ۲۰ میلی لیتر از هیدروکسید ۰/۵ مولار در حمام یخ هم زده شده.

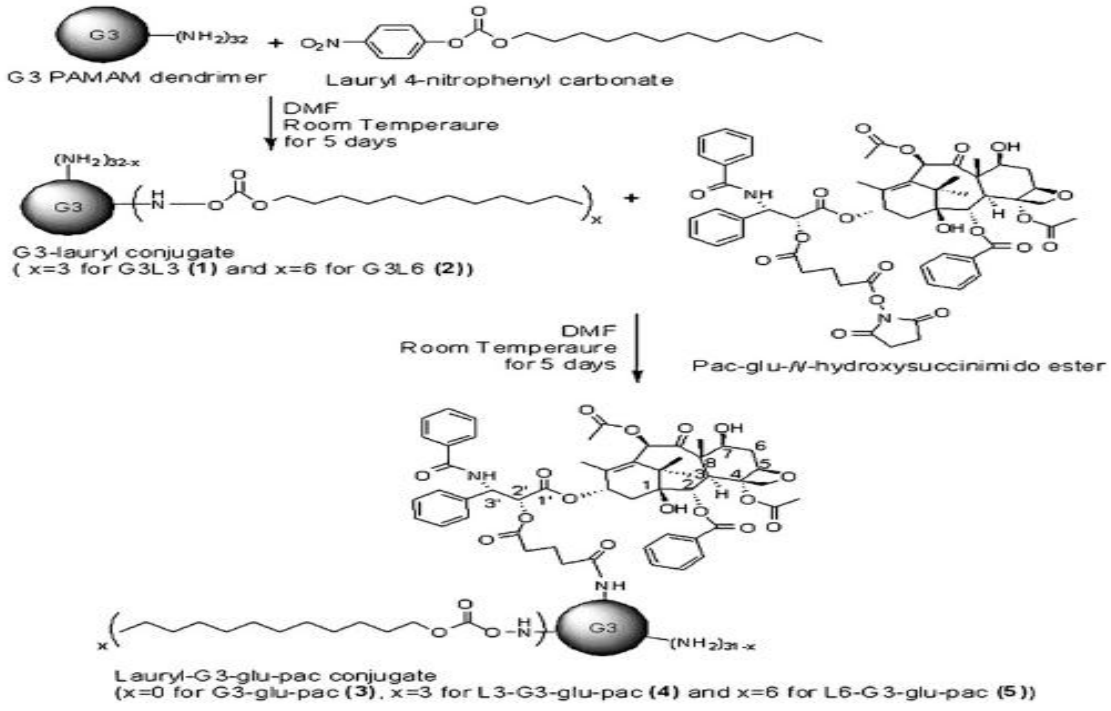
محلول نمک دیازونیوم به این محلول اضافه شده و پتانسیل هیدروژنی محلول با استفاده از هیدروکسید ۱ مولار به ۱۰ رسانده شد. محلول قهوه‌ای مایل به قرمز رنگی حاصل شده که به مدت ۳۰ دقیقه همزده شده است. در نهایت کنژوگه پلی آمید وآمین - آمینوبنزوییک اسید مشاهده حاصل شد (شکل۱) که توسط آن داروی ۵-آمینوسالسیلیک اسید را انتقال دادند.

کنژوگه‌های دندریمر پلی آمید وآمین که دارای ۲ فضای آمینوبنزوییک اسید و آمینوهیپوریک اسید بودند با محتویات مدفوع موش انکوبه شدند. به تدریج با گذشت زمان دارو از کنژوگه آزاد شد .مقدار دارو آزاد شده در ۲۴ ساعت به ترتیب، ۴۵/۶ و ۵۷٪ بود. در مقایسه انتشار دارو از پرولین تجاری، سولفاسالازین به طور قابل توجهی سریع‌تر از هر دو کنژوگه بود. نتایج نشان دادند که کنژوگه پلی آمید وآمین- آمینوبنزوییک اسید پتانسیل انتقال دارو۵-آمینوسالیسیلیک اسید به طور اختصاصی به کلون را دارند [۵].



شکل۱: کنژوگه دندریمر آمینوبنزوییک اسید و کربودیل-دی-ایمیدازول

سال هاست که تلاش در جهت ابداع سیستم انتقال دارویی است که قادر به عبور از موانع سلولی برای انتقال موثر دارو باشد. اما چالش ها در زمینه انتقال دارو با کم بودن حلالیت و نفوذپذیری داروها مواجه هستند. تغییرات شیمیایی یکی از راه‌های افزایش دهنده نفوذپذیری و حلالیت دارو می تواند باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که توسط توئی و همکارانش صورت گرفته است که پلی آمید وآمین نسل ۳ سنتز کردند که نفوذپذیری پاکلیتاکسل را افزایش داده که بتواند بر موانع سلولی فائق آید. سنتز کنژوگه دندریمر-پاکلیتاکسل در شکل ۲ نشان داده شده است زنجیره لوریل به سطح دندریمرهای پلی آمید وآمین ۳ بعدی به صورت کوانتومی متصل شده است.



شکل ۲: کنژوگه دندریمر پلی آمید و آمین و داروی پاکلیتاکسل

زنجیره لوریل برای ایجاد ۴-نیتروفنیل کربنات لوریل، فعال شده و سپس با سطح آمین گروه‌های دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۳ واکنش داده پاکلیتاکسل به دندریمرهای ۳ بعدی از طریق لینک دهنده انیدرید گلوتاریک کنژوگه شد.

ابتدا پاکلیتاکسل برای تولید ۲-گلوتاریک/ پاکلیتاکسل با آنیدرید گلوتاریک واکنش داده شد. داروی لینکر به استرگلوتاریک/ پاکلیتاکسل سوکسینامیدیل تبدیل شد و به دنبال آن با دندریمرهای نسل۳ و یا پلی آمید وآمین نسل ۳ لوریل کنژوگه شد و دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۳/گلوتاریک، دندریمر پلی آمید وآمین نسل۳/ گلوتریک/ لوریل۳ و دندریمر پلی آمید وآمین نسل۳/ گلوتلاریک/ لوریل۶ تولید شد. دندریمر دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۳ و کنژوگه‌های دندریمر و پاکلیتاکسل توسط طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR) کربن و پروتون تشخیص داده شد. گلوتاریک/ پاکلیتاکسل توسط طیف سنجی جرم یونیزاسیون الکترو اسپری (ESI-MS) تشخیص داده شد. سیستم های تحویل دارویی مبتنی بر دندریمر شامل دندریمر پلی آمید وآمین نسل۳، زنجیره لوریل، (یک لینک دهنده) آنیدرید گلوتاریک و پاکلیتاکسل با موفقیت سنتز و مشخص شد. کنژوگه‌های دندریمر بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون پایداری خوبی نشان دادند.

پیوند استر و لینکر کنژوگه‌ها در شرایط فیزیولوژیکی حتی بعد از ۱۰ روز انکوباسیون پایداری نشان دادند. مطالعات سایتوتوکسیسیتی نشان داد که دندریمر دندریمر پلی آمید وآمین نسل۳ آزاد تقریبا غیرسمی بود تا زمانی که زنجیره لیریل و مولکول پاکلیتاکسل روی دندریمر پلی آمید وآمین نسل۳ کنژوگه شدند و سمیت در هر دو سلول Caco-2 و PBECsرا افزایش دادند. همچنین افزایش نفوذ کنژوگه دندریمر دندریمر پلی آمید وآمین نسل۳ اصلاح شده با لوریل و پاکلیتاکسل روی سلول Caco-2 و مونوکلونال PBEC نیز نشان داده شد. بر اساس نتایج دندریمرهای پلی آمید وآمین نسل۳ اصلاح شده می‌توانند به عنوان ریز حامل‌های قوی برای افزایش نفوذپذیری

داروهای محلول در آب ضعیف از جمله پاکلیتاکسل عمل کنند [۶].

دندریمرهای پلی آمید وآمین دارای شاخه‌های زیاد با ساختارهای شیمیایی به خوبی شناخته شده هستند.

دندریمر پلی آمید وآمین را می‌توان به راحتی اصلاح کرده و کنژوگه‌ای از عوامل متعدد مانند ماکرو مولکول‌های هدف، عوامل تصویربرداری، داروها ساخت. این دندریمرها محلول در آب، سازگار با محیط زیست هستند که توسط کلیه‌ها خون پاک می‌شوند. که نیاز به تجزیه زیستی را از بین می برد. به خاطر این خواص مطلوب دندریمر پلی آمید وآمین به طور گسترده‌ای برای انتقال دارو، ژن درمانی و برنامه‌های تصویربرداری استفاده شده است.

در مطالعه‌ای که توسط ژانگ و همکارانش انجام شد که پیش داروی ضدسرطانی دندریمری که کنژوگه‌ای از دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۵ و داروی فولیک اسید و متوتروکساد است سنتز شد.

این کنژوگه طی یک مرحه سنتز شد و لازم به ذکر است که میزان نسبت اسید فولیک و متوتروکساد متصل شده جهت رسیدن به درمان مورد نظر قابل تنظیم می‌باشد.

دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۵ که انتهایش آمینه شده توسط دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۵ که به انتهایش گروه هیدروکسیل متصل شده بود سنتز شد. بدین صورت که ۵۰۰ میلی‌گرم دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۵ که انتهایش آمینه شده در ۱۰ میلی لیتر متانول حل شد سپس ۴۴۲ میلی گرم گلیسیدول اضافه شد و مخلوط در دمای اتاق زیر نیتروژن به مدت شبانه روز هم زده شد و مخلوط توسط غشای دیالیز سلولوزبه مدت ۴۸ ساعت دیالیز شد و سپس به روش لیوفیلیزیشین به مدت ۳ روز خشک شد و دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۵ که به انتهایش گروه هیدروکسیل متصل شده بود به صورت جامد سفید تولید شد.

بعد از تولید آن محلولی متشکل از ۲۰۰ میلی‌گرم دندریمر پلی آمید وآمین نسل ۵ که به انتهایش گروه هیدروکسیل متصل شده و ۱/۳۴ میلی‌گرم متوتروکساد و ۷/۱۷ میلی‌گرم اسید فولیک در ۱۵ میلی لیتر دی متیل فلوکسید تهیه شد و در دمای اتاق زیر نیتروژن همزده شد. به محلول بدست آمده ۳/۳۵ میلی گرم ۲-کلرو-۱-متیل پیریدینیوم یدید و ۷/۳۳ میلی‌گرم ۴ -دی متیل آمینو پیریدین اضافه شد.

مخلوط در دمای اتاق به مدت یک شبانه روز هم زده شد. محلول در مقابل بافر فسفات سالین ایزوتونیک دیالیز شد سپس توسط غشای سلولوزی به مدت ۴۸ ساعت دیالیز شد. در نهایت محصول به روش لیوفیلیزیشین خشک شد و کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک به صورت جامد زرد تولید شد .در مطالعه In vitro که صورت گرفت که اتصال کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک تازه سنتز شده به رسپتور اسید فولیک سلول-های سرطانی کراتین امتحان شد.

بدین صورت که از کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک که به روش کلاسیک سنتز شده بود همچنین رنگ فلورسنت FITC روی دندریمر کنژوگه شده بود استفاده شد. در یک غلظت ثابت کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک با رنگ فلورسنت و کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک که در یک مرحله ساده سنتز شده بود، برای اتصال رقابت نشان داد .از نتایج چنین استنباط شد که اتصال کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک به رسپتور اسید فولیک مشابه یا کمی بهتر از کنژوگه دندریمر نسل ۵ و متوتروکساد و اسید فولیک سنتز شده با روش کلاسیک است.

همچنین سایتوتوکسیتی کنژوگه تازه سنتز شده سنجش شد و در مقایسه با کنژوگه‌ای که توسط شرکت کمبریکس به روش کلاسیک سنتز شده بود مقایسه شد و نشان داده شد که سایتوتوکسیتی محصولی که در این مطالعه سنتز شد با کنژوگه ساخته شده توسط شرکت کمریکس مشابه است. بنابراین روش جدید این امکان را فراهم می‌کند که کنژوگه دندریمرها و عوامل هدفمند، داروها و حتی یک عامل تصویربرداری در یک مرحه ساده سنتز شود [۷].

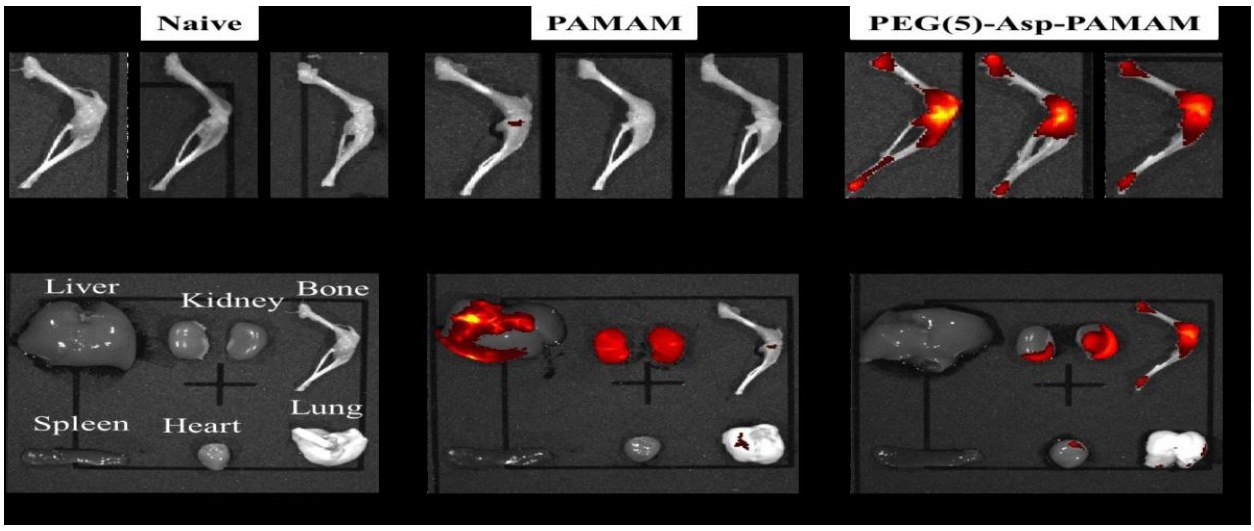
در مطالعه ای دیگر دندریمر پلی اتیلن گلیکول با ساختار هسته اتیلن دی آمین توسط یاماشیتا و همکارانش سنتز شد. ۳۲/۵ مولار از استر اسپارتیک اسید بوتیل یا استر گلوتاریک اسید بوتیل در دی متیل فرمامید دهیدرات شامل تریتیل آمین ریخته و به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق انکوبه شده سپس مخلوط تبخیر شده در کلروفرم حل شد.

جداسازی مایع با استفاده از کربنات سدیم ۵ % و سالین اشباع شده انجام شد. فاز آلی تبخیر شده و رسوب داده شد توسط اتر نفتی. رسوبات در وکیوم قرار داده شد و در دمای اتاق خشک شد و سپس در کلروفرم حل شده و با استفاده از تریتیل آمین محافظت شد. بعد از اینکه به مدت ۱ ساعت هم زده شد مخلوط تبخیر شد سپس با اتر اتیل اتر رسوب داده شد و آسپارتات پلی اتیلن گلیکول و یا گلوتاریک پلی اتیلن گلیکول بدست آمد.

ترکیبات و آسپارتات پلی اتیلن گلیکول و یا گلوتاریک پلی اتیلن گلیکول حاصل با پلی اتیلن گلیکول در دی متیل سولفوکسید توسط اضافه شدن تریتیل آمین فعال شد و بعد از ۲۴ ساعت و در نهایت پلی اتیلن گلیتورات آسپارتات پلی اتیلن گلیکول و یا پلی اتیلن گلیتورات گلوتاریک پلی اتیلن گلیکول به دست آمد. مخلوط حاصل توسط آب شستشو داده شد.

از این دنریمر که حامل داروی کربوکسیلیک اسید به منظور درمان بیماری‌های استخوان سنتز شد. مورد هدف قرار دادن استخوان توسط دندریمر پلی اتیلن گلیکول حامل کربوکسیلیک اسید موفقیت آمیز بود. همچنین پیوستگی دندریمر به هیدروکسی آپاتیت مونوکلینیک از طریق شلات متصل شونده به کلسیم تخمین زده شد. ترکیب آسپارتات و پلی اتیلن گلیتورات یک دستاورد بهینه برای اثر در استخوان هدف نشان داد. آنالیز توزیع درون استخوان نشان داد که دندریمر پلی اتیلن گلیکول /آسپارتات/ پلی اتیلن گلیتورات عمدتا روی سطوح ساکن و ساییده شده انباشته می شود.

بنابراین این مطالعه اطلاعات پایه مفیدی در مورد طراحی مولکولی از حاملین دارو با استفاده از کربوکسیلیک اسید اصلاح شده جهت مورد هدف قرار دادن کارآمد استخوان در in vivo فراهم می‌کند شکل(۳) [۸].



شکل ۳: مقایسه روند محل تاثیر دارو بعد از تزریق

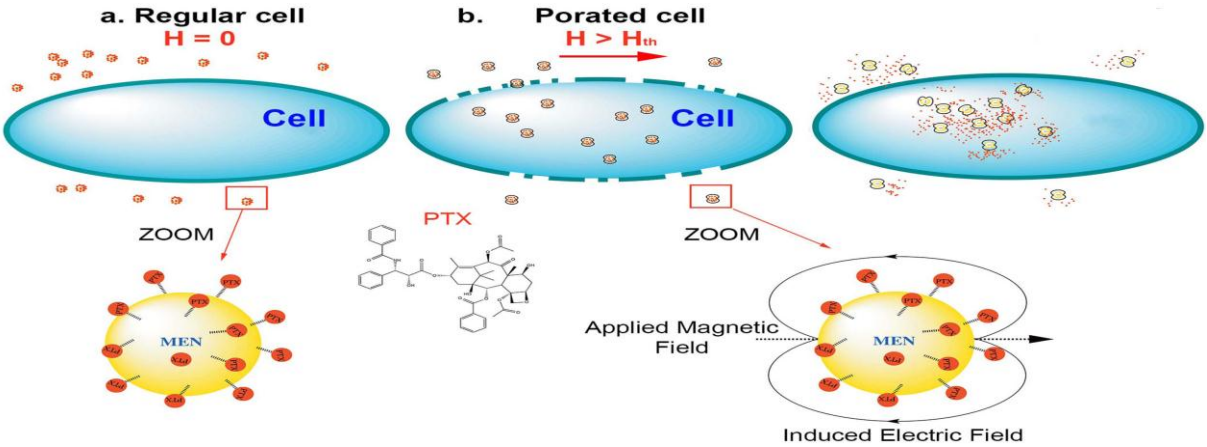
نتایج و بحث

- نانوذرات

نانوذرات خواص مغناطیسی، حرارتی، اپتیکی و الکتریکی دارند. نانوذرات توسعه یافته و به عنوان ناقل دارو استفاده می‌شود، زیرا آن‌ها می توانند داروی شیمی درمانی را به بافت تومور بدون آسیب رساندن به اندام‌های طبیعی منتقل کنند. ناقل‌های نانوذرات باید زیست تخریب پذیر، پایدار، غیر ایمنی، آسان ساخت، مقرون به صرفه، و قادر به آزاد کردن بارهای خود تنها در محل هدف باشد [۹]. نانوفناوری که قادر به انتقال داروهای ضد نئوپلاستیک با اختصاصیت بالا است، به طور کلی پیشرفت قابل توجهی در زمینه سرطان و به ویژه سرطان تخمدان داشته است. از ۲ ویژگی می‌توان در زمینه عملکرد اختصاصی نانوذرات برای انتقال دارو به محل خاص بهره‌مند شد. ۱)خواص الکتریکی غشایی که بین سلول‌های توموری و سلول‌های نرمال متفاوت است. ۲) قابلیت نانوذرات الکترومغناطیسی به عنوان مبدل انرژی مغناطیسی راه دور به انرژی الکتریکی ذاتی نانوذرات الکترومغناطیسی. این توانایی این امکان را فراهم می سازد که میدان الکتریکی غشایی از راه دور کنترل شود و رها شدن دارو با اختصاصیت محلی بالا انجام شود. در این تحقیق مطالعه‌ای توسط راکش و همکارانش در حالت in vitro روی سلول‌های کارسینومای تخمدان و سلول‌های نرمال صورت گرفت. ابتدا نانوذرات الکترومغناطیسی که با کبالت فریت-باریم تیتانات پوشیده شده تهیه شد به این صورت که ۰/۰۵۸ گرم هگزا هیدرات نیترات کبالت ۲ و ۰/۱۶ گرم نانو هیدرات نیترات آهن ۳ در ۱۵ میلی‌لیتر آب مقطر و از طرف دیگر ۰/۲ گرم پلی وینیل پیرولیدون در ۵ میلی‌لیتر محلول آبی حاوی ۰/۹ گرم سدیم بروم هیدرید در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۱۲ ساعت حل شدند. برای اینکه داروی پاکلیتاکسل را وارد نانوذرات الکترومغناطیسی کنند ابتدا سطح آن‌ها را با گلیسیرول مونولیات پوشش دادند.

برای این منظور ۱ میلی گرم گلیسیرول مونولیات با ۵ میلی-گرم نانوذرات الکترومغناطیسی در ۵ میلی‌لیتر بافر فسفات حل شد و به مدت ۱۲ ساعت انکوبه شد و برای ایجاد محیط یکنواخت روی صفحه چرخان قرار داده شد پس از اتمام فرایند انکوباسیون، نانوذرات به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰۰ سانتریفوژ شد. رسوب در محلول اتیل استات استون شستشو داده شد. دوباره سانتریفوژ شد و پروسه شستشو به طور کامل سه بار تکرار شد تا گلیسیرول مونولیات اضافی متصل نشده حذف شدند. در نهایت، رسوب به دست آمده به مدت ۴۸ ساعت لیوفیلیز شد. آنتی بادی‌های نشاندار گیرنده‌های فاکتور رشد شماره ۲ به صورت کووالانسی به سطح نانوذرات الکترومغناطیسی با پوشش گلیسیرول مونولیات متصل شدند. به این صورت که ۱ میلی‌گرم نانوذرات الکترومغناطیسی با پوشش گلیسیرول مونولیات به ۵۰۰ میلی لیتر بافر فسفات اضافه شد و سپس ۲۵ میکرولیتر ان-۳ دی متیلیل آمینوپروپیل-ان ۹-اتیل-هیدروکلرید کربودآمید و ۲۵ میکرولیتر ان-هیدروکسی سوکسینید اضافه شد سپس به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد تا به آرامی حل شود سپس با ۱۴۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شد شستشو با بافر فسفات ۳ بار تکرار شد برای اتصال آنتی بادی به گیرنده‌های فاکتور رشد شماره ۲ نانوذرات الکترومغناطیسی فعال شده ۱۰ میکرو لیتر آنتی بادی به رسوب که در ۳۰۰ میکرولیتر بافر فسفات حل شده بود اضافه شد و محلول به مدت ۲ ساعت روی صفحه چرخان انکوبه شد سپس به مدت یک شبانه روز در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد .محلول با دور ۱۴۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد این عمل شستشو ۳ بار با بافر فسفات تکرار شد. رسوب حاصل در ۳۰۰ میکرولیتر بافر فسفات حل شد. ۵۰ میکروگرم داروی پاکلیتاکسل به ۱۰۰ میکرولیتر از ترکیب حاصل و ۹۰۰ میکرولیتر بافر فسفات اضافه شد سپس به مدت ۳ ساعت انکوبه شد و به آرامی همزده شد تا اتصالات یکنواخت حاصل شود سپس با سرعت ۱۴۰۰۰ به مدت ۱۰

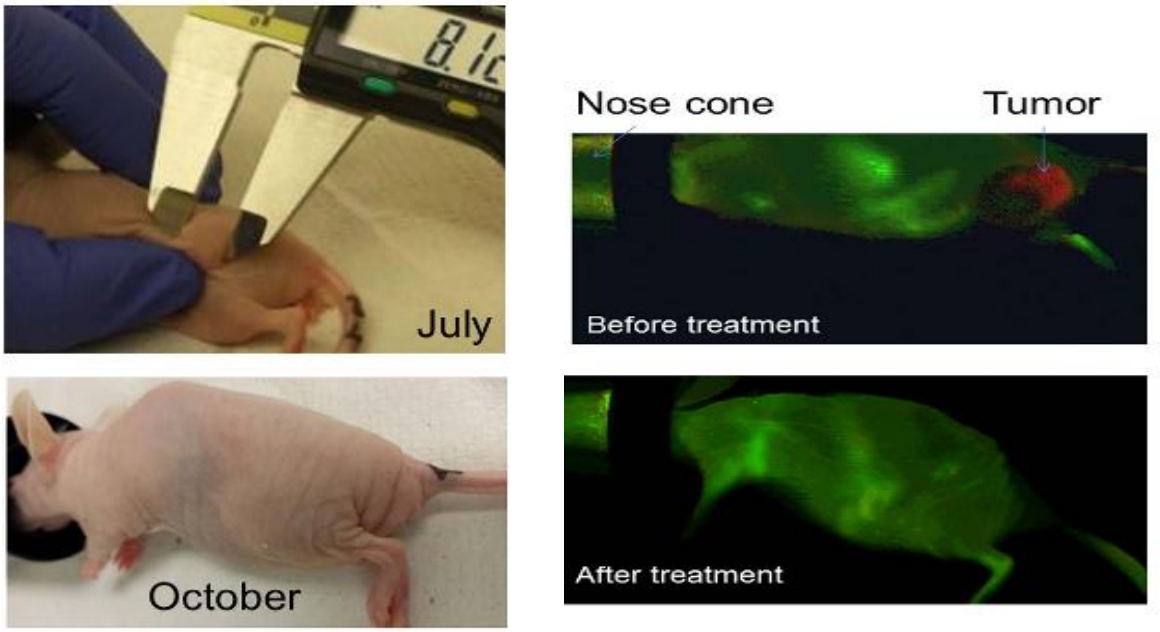
دقیقه سانتریفیوژ شد تا داروهایی که متصل نشده اند حذف شوند. بدین صورت نانوذرات الکترومغناطیسی حامل داروی پاکلیتاکسل برای درمان سلول های سرطانی تخمدان به کار برده شد که با اختصاصیت بالا عمل کرده و به راحتی از راه دور از طریق میدان مغناطیسی کنترل شده و به سلول‌های سرطانی تخمدان منتقل شده و سلول‌های سرطانی از بین برده شدند [۱۰].



شکل ۴: کنترل انتقال اختصاصی داروی پاکلیتاکسل توسط نانوذرات الکترومغناطیسی از طریق میدان مغناطیسی نشان داده شده است

یک چالش مهم در درمان سرطان به طور کلی یافتن یک تکنولوژی برای کنترل دارویی هدفمند و آزاد شدن دارو جهت از بین بردن سلول‌های تومور بدون آسیب به سلول های نرمال است. سیستم گردش، خون دارو را تقریبا به همه سلول‌های بدن می رساند بنابراین انتقال دارو به سلول‌های اختصاصی و آزاد شدن دارو به داخل غشا سلول‌های سرطانی بدون تأثیر بر سلول‌های نرمال وظیفه قابل ملاحظه ای است. در مطالعه‌ای که توسط الکساندرو و همکارانش روی نانوذرات الکترومغناطیسی انجام شد همانطور که درمطالعه قبلی اشاره شد نانوذرات الکترومغناطیسی ناقل پاکلیتاکسل سنتز شد. در این تحقیق طی مطالعه In Vivo حدود ۶ ماه طول کشید تا توموری به سایز mm^3 ۲۰۰ از طریق تزریق کارسینومای تخمدان انسانی SKOV-3 در سمت راست موش‌های برهنه رشد کرد. وقتی اندازه تومور به اندازه بحرانی یعنی بزرگتر از mm^3 ۲۰۰ رسید موش‌ها تحت درمان هفتگی با تزریق داخل وریدی و زیر جلدی قرار گرفتند به موش‌ها نانوذرات الکترومغناطیسی ناقل پاکلیتاکسل و یا یکی از ۳ ریزحامل‌های کنترلی (۱ نانوذرات پلی لاکتیکو گلیکولیک اسید که با آنتی بادی مونوکلونال گیرنده‌های فاکتور رشد شماره ۲ انسانی فعال کنژوگه شده بود (۲ نانوذرات پلی لاکتیکو گلیکولیک اسید خالص بدون هیچ عنصر فعال (۳ نانوذرات فرومغناطیسی اشباع تقریبا زیاد اما بدون اثر الکترومغناطیسی .با بکار بردن میدان مغناطیس d.c نانوذرات الکترومغناطیسی ناقل پاکلیتاکسل به سلول‌های سرطانی تحویل داده شد. با بکارگیری میدان a.c داروی نانوذرات به داخل سلول‌های سرطانی آزاد شدند. محتوای لیزات سلولی با میکروسکوپ اسکن پروب و اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. نانوذرات الکترومغناطیسی و کنترل نانوذرات فرومغناطیسی و پلیمری که با آنتی بادی-های مونوکلونال گیرنده‌های فاکتور رشد شماره ۲ انسانی کنژوگه شده بود، همه لود شده بودند و پاکلیتاکسل هر هفته به صورت داخل وریدی تجویز شد. فقط موش هایی که نانوذرات الکترومغناطیسی‌های ناقل پاکلیتاکسل تزریق شده

بود در مدت سه ماه به طور کامل درمان شدند، که از طریق تصویربرداری مادون قرمز و مطالعات باف شناسی پس از التهاب با استفاده از طیف سنجی انرژی اشعه و ایمونوهیستوشیمی تایید شده است [۱۱].



الف ب

شکل ۵: موش در طول درمان. (a) عکس های تومور در اوج خود در ۱۱ جولای و بعد از درمان در ۱۳ اکتبر (بدون تومور). (ب) تصاویر مادون قرمز قبل از درمان (بالا) و پس از اتمام درمان

در مطالعه ای مشابه که توسط کوکبک و همکارانش انجام شده است نانوذرات ایمنی پلی لاکتیکو گلیکولیک اسید که به آنتی بادی مونوکلونال پوشش داده شده اند سنتز شد. بدین صورت که نانوذرات در بافر فسفات با پتانسیل هیدروژنی برابر ۵ پراکنده شدند و ۶۰۰ میکرولیتر از آن با ۲۰۰ میکرولیتر از محلول آنتی بادی مونوکلونال مخلوط شد. آنتی بادی مونوکلونال ها به نانوذرات در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و طی ۲۴ ساعت جذب شد.

سپس با سرعت ۱۰۰۰۰ دور به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شده و بدین صورت نانوذرات ایمنی از آنتی بادی مونوکلونال های آزاد جدا شدند. رسوب با بافر فسفات با پتانسیل هیدروژنی برابر ۴/۷ شستشو داده شده و سپس در ۵۰۰ ماکرولیتر بافر فسفات حل شد.

آنتی بادی مونوکلونال به عنوان یک آدرس دهنده به سطح نانوذرات به صورت کوانتومی یا غیر کوانتومی متصل شدند. هر دو گروه سلولی neoT و Caco-2 کشت داده شدند و در معرض هم نانوذرات دارای آنتی بادی و هم نانوذرات بدون پوشش قرار داده شدند. نانو ذرات بدون پوشش به هر دو نوع سلول وارد شده بودن ولی نانوذرات آنتی بادی دار فقط به سلول های NeoT وارد شده بودند. با نانوذرات ایمنی حاصل سلول‌های توموری اپیتلیال سینه مورد هدف قرار داده شد بنابراین این نانوذرات جدید توانایی تشخیص و مورد هدف قرار دادن اختصاصی آنتی ژن‌های روی خط سلولی سرطانی اپیتلیال سینه را دارند. چنین سیستم های انتقال نانوذرات اصلاح شده می تواند ابزار مناسب برای انتقال اختصاصی دارو به سلول ها ی خاص، به خصوص در مواردی که هداف، داخل سلول باشد فراهم کند و این یک برنامه کاربردی بسیار ارزشمند در درمان سرطان می‌تواند ایجاد کند، زیرا انتقال هدفمند دارو، عوارض جانبی و اثر دارو به بافت های سالم را کاهش می‌دهد.

این رویکرد مناسب برای انتقال داروهای ضد تومور اعم از داروهای با وزن مولکولی کوچک تا بیومولکول‌های بزرگ، مناسب می باشد و پتانسیل درمان ضد توموری بسیار موثری را ارائه می‌دهد [۱۲].

نانولوله‌های کربنی

نانولوله‌های کربنی با توجه به خصوصیات الکتریکی، مکانیکی، نوری، حرارتی و خواص شیمیایی منحصر به فردی که دارند بسیار مورد بررسی قرار گرفته اند. در زمینه مهندسی بیو پزشکی، نانولوله های کربنی به عنوان عوامل تشخیصی در زمینه فتوشاپی و تصویربرداری فتوترمال از تومورها به دلیل اینکه منطقه جذب آن‌ها در نزدیکی مادون قرمز قرار دارد، عمل می‌کنند.

چندین مطالعه در مورد کاربرد نانولوله‌های کربنی تک ضلعی به منظور تصویربرداری فتوشاپی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

به عنوان مثال مطالعه این توسط وانگ و همکارانش صورت گرفته است که کنژوگه اسید آرژینیل گلیسیلسراتیک با نانوذرات طلا که با سیلیکا پوشش داده شده سنتز کردند. ابتدا نانولوله‌های کربنی چند ضلعی کربوکسیله تهیه شد که برای این منظور که ۰/۵۲۳ گرم از نانولوله‌های کربنی چند ضلعی به ۲۰ میلی‌لیتر محلول اسید نیتریک اضافه شد سپس مخلوط در حمام اولتراسونیک ۴۰ کیلوهرتزی به مدت ۴۰ دقیقه قرار داده شد و سپس به مدت ۴۸ ساعت همزده شد. بعد مخلوط با غشای پلی کربنات با منافذ به اندازه ۰/۲۲ میلی‌متر فیلتر شد و متعاقبا ۳ بار با آب مقطر شستشو داده شد تا پتانسیل هیدروژنی به ۷ برسد. جامد حاصل از فیلتر به مدت ۴۸ ساعت در ۷۲ درجه خشک شد تا نانولوله‌های کربنی چند ضلعی کربوکسیله حاصل شد. از طرف دیگر ۲۰ میلی‌لیتر از محلول نانوذرات طلا با سرعت ۹۶۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد.

مایع رویی که شامل استیل تری ال آمونیوم برومید بود خارج شد و رسوب در ۲۰ میلی لیتر اتانول بدون آب حل شد و پتانسیل هیدروژنی با آمونیوم به ۱۰ رسید بعد از آنکه سیستم به مدت ۳۰ دقیقه سونیکیت شد ۴ میلی لیتر تتراتیل اورتوسیلیکات به محیط اضافه شد و سیستم به مدت ۲۰ ساعت همزده شد در نهایت ۱۰ میلی لیتر APTS اضافه شد و به محلول حاصل در ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ ساعت فرصت داده شد تا واکنش داد. محصول حاصل از جداسازی با سانتریفیوژ با سرعت بالا چندین بار با آب دیونیزه شستشو داده شد سپس در دمای ۶۰ درجه به مدت ۳ ساعت در کوره خلا خشک شد تا نانوذرات طلا حاصل شدند. برای به دست آوردن هیبرید نانوذرات طلا و نانولوله-های کربنی چند دیواره ابتده با استفاده از واکنش ان-اتیل-ان-۳-دی متیل آمینو-پروپیل کربوآمید/ ان-هیدروکسی سوکسینامید اتصال کووالانسی بین نانوذرات سیلیکا با پوشش طلا و نانولوله های کربنی چند ضلعی فراهم شد.

گروه کربوکسیل سطح نانولوله های کربنی چند ضلعی توسط محلول واکنش ان-اتیل-ان-۳-دی متیل آمینو-پروپیل کربوآمید/ ان-هیدروکسی سوکسینامید به مدت ۳۰ دقیقه فعال شد متعاقبا ۱ میلیگرم نانوذرات سیلیکا با پوشش طلا به مخلوط اضافه شد و به مدت ۶ ساعت فرصت داده شد تا واکنش انجام شود سپس پپتید های اسید آرژینیل گلیسیلسراتیک به مخلوط اضافه شد و دوباره ۶ ساعت فرصت داده شد تا واکنش انجام شد. محصول حاصل توسط سانتریفیوژ با سرعت بالا جدا شد و ۳ بار با آب دیونیزه شستشو داده شد و سپس در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

به طور خلاصه، برای اولین بار نانولوله‌های کربنی چند ضلعی اسید آرژینیل گلیسیلسراتیک با نانوذرات طلا با پوشش سیلیکا طراحی و آماده شد که نشان داده شده است که نانوذرات طلا که با پوشش سیلیکا می‌تواند سیگنال پلی آدنیلاسیون از نانوتیوپ‌های کربنی چند ضلعی را افزایش دهد بنابراین نانولوله‌های کربنی چند ضلعی و با نانوذرات طلا با پوشش سیلیکا سازگاری خوبی دارند.

در مطالعه In vivo رگ‌های توموری را مورد هدف قرار دادند و تصویر سیگنال پلی آدنیلاسیون افزایش یافته و

نانوتیوپ‌های کربنی چند ضلعی در تصویربرداری رگ‌های توموری تشخیص داده شدند [۱۳].

نانولوله‌های کربنی تک ضلعی می‌توانند با حمل کردن داروی دوکسوروبیسین به بهبود کاربرد بالینی این عامل بسیار فعال درمانی، کمک کند. همچنین می‌توان داروی دوکسوروبیسین را با استفاده از آنتی بادی‌های ویژه سلول های توموری و یا با استفاده از جاذبه مغناطیسی از طریق اتصال نانوذرات به اکسید آهن به طور اختصاصی انتقال داد و عوارض جانبی غیر ضروری را کاهش داده و درمان موثر را افزایش داد.

در مطالعه ای که توسط آچراف آل و همکارانش انجام شده، اثربخشی in vitro و in vivo نانولوله‌های کربنی تک ضلعی بارگیری شده با داروی دوکسوروبیسین به عنوان نانو پروب-های تشخیصی و درمانی در سرطان پستان در مدل موش مورد بررسی قرار گرفت.

ابتدا کنژوگه نانولوله‌های کربنی تک ضلعی و آنتی بادی CD105 با خاصیت مغناطیسی سنتز شد.

به طور خلاصه نانولوله‌های کربنی تک ضلعی بسیار خالص اکسید شده و سپس توسط سونیکاتور به اندازه ۲۰۰-۳۰۰ نانومتر کوتاه شدند.

نانوتیوپ های کربنی تک ضلعی اکسید شده با پلیمر پلی وینیل پیرولیدون با سونیکه کردن به مدت کوتاهی کونژوگه شد تا همگن پایداری در آب حاصل شد. سپس در آب مقطر حاوی کلرید آهن ۲ و کلرید آهن ۳ در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تحت یک فضای نیتروژن به حالت تعلیق درآمدند و محلول هیدروکسید آمونیم به صورت آهسته در حالت هم زدن برای رشد بلورهای نانو ذرات اکسید آهن به منظور تولید نانولوله‌های کربنی تک ضلعی مغناطیسی افزوده شد.

جهت عملکرد اختصاصی ، نانولوله های کربنی تک ضلعی مغناطیسی با آنتی بادی منوکلونال اندوگلین/ CD105 موش به روش استر ۱- اتیلن-۳-کربودامید/ان-هیدروکسی سولفوسوکسینیمید فعال کنژوگه شد. برای ارزیابی کارایی نانولوله های کربنی تک ضلعی به عنوان نانوحامل های انتقال دارو به محل‌های تومور، داروی ضد سرطان داکسوروبیسین به کنژوگه نانولوله‌های کربنی تک ضلعی مغناطیسی با آنتی بادی منوکلونال اندوگلین/CD105 بارگیری شدند.

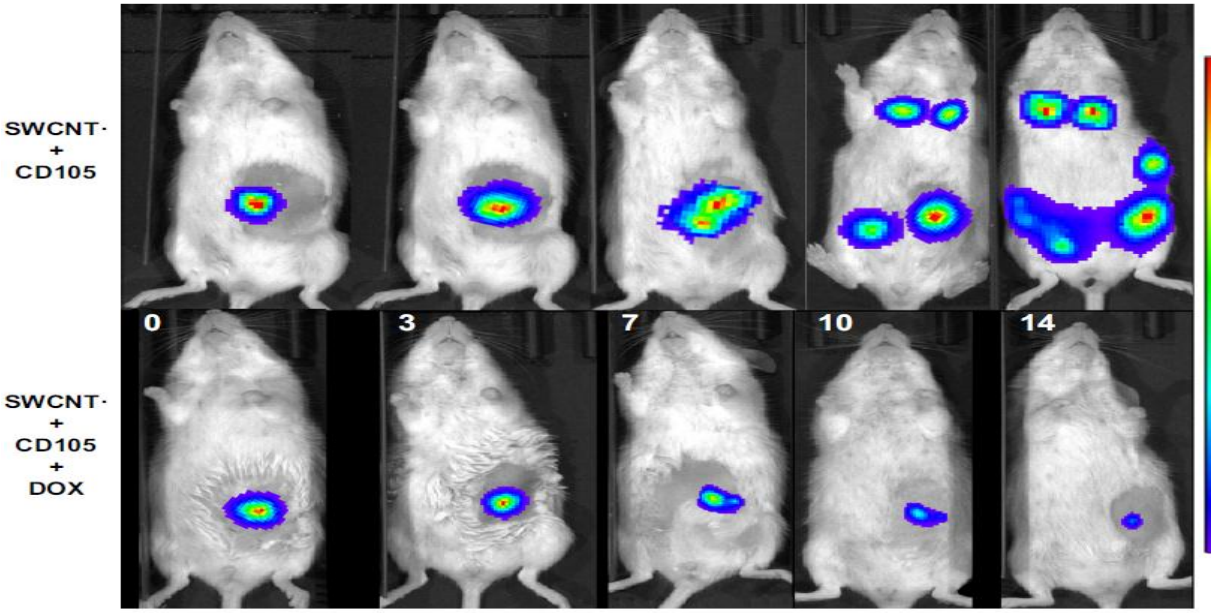
اتصال داروی داکسوروبیسین طی واکنش‌های فیزیکی و شیمیایی با سطوح نانولوله‌های کربنی تک ضلعی در مراحل مختلف انجام شد.

بدین صورت که ۱۵۰ میکرولیتر از نانولوله‌های کربنی تک ضلعی (۵ میلی‌گرم در میلی لیتر) در ۲۰ میلی‌متر بافر فسفات سدیم با پتانسیل هیدروژنی برابر ۹ و ۳ میلی لیتر هیدروکلراید داکسوروبیسین ۵ میلی مولار حل شد سپس این مخلوط در حمام آب به مدت ۱۵دقیقه سونیکه شده و به مدت یک شبانه روز در حالت هم زدن انکوبه شد.

داکسوروبیسین آزاد که به نانولوله ها متصل نشدند با استفاده از فیلترهای سانتریفیوژی ۳۰ کیلو دالتونی جدا و حذف شدند. در مطالعه in vitro این نانولوله‌های کربنی تک ضلعی حامل داروی داکسوروبیسین برای انتقال دارو در سرطان سینه مدل موشی آزمایش شد.

نتایج حاصل نشان داد که داروهایی که از طریق این مکانیسم انتقال داده می‌شود، در از بین بردن سلول های سرطانی موثرتر بوده و عوارض جانبی آن‌ها کاهش می یابد و نه تنها توانایی کاهش اندازه تومور را دارند، بلکه می توانند از پیشرفت متاستاز نیز جلوگیری کنند.

علاوه بر این، به عنوان یک نشانگر حساس تصویربرداری برای ارزیابی تغییرات ناشی از درمان در این مدل سرطان پستان موش کاربرد داشت [۱۴].



شکل ۶: مقایسه نتایج درمان با تزریق نانولوله های کربنی تک ضلعی مغناطیسی متصل به آنتی بادی و دوکوروبیسین با تزریق نانولوله های کربنی تک ضلعی مغناطیسی متصل به آنتی بادی و فاقد دوکسوروبیسین

در مطالعه مشابه دیگری که توسط میشل و همکارانش انجام شد نانولوله‌های کربنی فعال شده با آنتی بادی نشاندار شده با مواد رادیواکتیو سنتز شد. نانولوله های کربنی یک ضلعی خام، با هضم اسید اکسیداتیو کوتاه و خالص شد. به طور خلاصه، ۶۰ میلی گرم نانوتیوپ به مدت ۴۸ ساعت در نیترات ۳ مولار ریفلاکس شد سپس به مدت نیم ساعت سونیکه شد. سپس اضافی شدن گروه جانبی آمینوبا استفاده از مسیر چرخه‌ای ایزومتینیل انجام شد و نانولوله‌های کربنی که انتهایشان آمینه شده محلول در آب حاصل شد.کسری از خصوصیات آمینو نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه با ترکیب شیمیایی ایزوتیوسیانات بنزیل /ترا آزا سیکلودودسین تترااستیک (DOTA-NCS) تغییر داده شد. DOTA-NCS به وسیله پیوند تیروئیدی به نانولوله‌های کربنی متصل شد. به این صورت که ۲۰ میلی گرم نانولوله های کربنی با انتهای آمینه در آب بدون فلز با ۰/۵ نانومول از DOTA-NCS در در بافر بی کربنات ۱ میلی مولار به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق مخلوط شد. محصول با استفاده از ستون DG10 با آب بدون فلز به عنوان فاز متحرک خالص شد سپس لیوفیلیز شد تا رسوب پودری کنژوگه نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و ترا آزا سیکلودودسین تترااستیک حاصل شد. گروه‌های آمین آزاد اضافی در نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و ترا آزا سیکلودودسین تترااستیک با استفاده از ۰/۵ از متصل کننده‌های سوکسیمینیدیل سیکلوهگزان-کربوکسی به ازای هر ۱ گرم از نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و ترا آزا سیکلودودسین تترااستیک در ان-ان-دی متیل فورمامید حذف شدند. با اضافه کردن سدیم بی کربنات به محیط واکنش پتانسیل هیدروژنی به ۷ رسید. واکنش در طی ۲ ساعت در دمای اتاق انجام شد. محصول نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و ترا آزا سیکلودودسین تترااستیک با استفاده از ستون DG10 با بافر EDTA/PBS خالص سازی شد. گروه های فعال سولفیدریل بر روی آنتی بادی های ریتوکسیماب و لینتوزوماب توسط واکنش با ۲-ایمنوتیولین -اسیدکلرید قرار گرفتند .۱۰ فولد از عنصر ترات به ۲ میلی گرم از آنتی بادی در ۰/۲۵ میلی لیتر بافر EDTA /PBS اضافه شد و پتانسیل هیدروژنی با بافر بی کربنات ۱ مولار تا۸-۹ افزایش داده شد. واکنش طی ۱ ساعت در دمای محیط انجام شد.آنتی بادی تیولات از عنصر ترات با استفاده از ستون DG10 خالص

سازی شد. آنتی بادی حاصل به نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک کنژوگه شد. بدین صورت که ۰/۰۵ مولار آنتی بادی تیولات به ازای هر گرم از نانولوله های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک در دمای اتاق به مدت ۲ ساعت واکنش داده شد سپس گروه‌های تیول که با آنتی بادی واکنش نداده با اضافه کردن اسید مالیمیدو بوتیریک حذف شدند. همین پروسه برای کنژوگه شدن ریتوکسیماب و لینتوزوماب به نانولوله-های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک تکرار شد. در نهایت کنژوگه نانولوله‌های کربنی و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک با ریتوکسیماب خالص سازی شد. لازم به ذکر است که اگر نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک ابتدا به پروب فلورسنت سامسا متصل شود، نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک با پروب سامسا حاصل می‌شود و یا اگر پروب رادیواکتیو-111 185- MBq ازکمپانی پرکین المر به نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک اضافه شود نانولوله‌های کربنی با انتهای آمینه و تترا آزا سیکلودودسین تترااستیک رادیواکتیوه حاصل می‌شود. دستاورد کلیدی در این مطالعه، توانایی مورد هدف قرار دادن اختصاصی تومور با استفاده از نانوتیوپ‌های کربنی که با فلورسنت نشاندار شده‌اند و یا با مواد رادیواکتیو نشاندار شده‌اند و یا آنتی بادی اختصاصی به آن‌ها متصل شده است، مورد تشویق قرار گرفت و پیشنهاد شد نانوتوپ‌های کربنی به عنوان یک سیستم انتقال دارو مورد مطالعه بیش‌تر قرار گیرد [۱۵].

منابع

[1] Jong, D.H.W. and Borm, P.J., 2008, Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards, International Journal of Nanomedicine, 3(2), pp 133–149.

[2] Jabir, N.R. and Tabrez, S. and Ashraf, G.M. and Shakil, S. and Damanhouri, G.A. and Kamal, M.A., 2012, Nanotechnology-based approaches in anticancer research, International Journal of Nanomedicine,7, pp 4391–4408.

[3] Agrawal, A. and Kulkarni, S., 2015, Dendrimer: A new generation carrier, International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences, 4 (5), pp 1700-1712.

[4] Lai, P.S. and Lou, P.J. and Peng, C.N. and Pai, C.L. and Yen, W.N. and Huang, M.Y. and Young, T.H. and Shieh, M.J., 2007, Doxorubicin delivery by polyamidoamine dendrimer conjugation and photochemical internalization for cancer therapy, Journal of Controlled Release, 122, pp 39–46.

[5] Wiwattanapatapee, R. and Lomlim, L. and Saramunee, K., 2003, Dendrimers conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. Journal of Controlled, 88, pp 1–9.

[6] Teow, H.M and Zhou, Z. and Najlah, M. and Yusof, SR. and Abbott, J. and Emanuele, A.D., 2013, Delivery of paclitaxel across cellular barriers using a dendrimer-based Nanocarrier, International Journal of Pharmaceutics, 441, 701– 711.

[7] Zhang, Y. and Thomas, T.P. and Desai, A. and Zong, H. and Leroueil, P.R. and Majoros, I.J. and Baker, R., 2010, Targeted Dendrimeric Anticancer Prodrug: A Methotrexate-Folic Acid-Poly(amidoamine) Conjugate and a Novel, Rapid, "One pot" Synthetic Approach, Bioconjug Chem, 17, 21(3), pp 489–495.

[8] Yamashita, S. and Katsumi, H. and Hibino, N. and Isobe, Y. and Yagi, Y. and Kusamori, K. and Sakane, T. and Yamamoto, A., 2017, Development of PEGylated carboxylic acid-modified polyamidoamine dendrimers as bone-targeting carriers for the treatment of bone diseases, Journal of Controlled Release.

[9] Yu, X. and Trase, I. and Ren, M. and Duval,K. and Guo, X. and Chen1, Z., 2016, Design of Nanoparticle-Based Carriers for Targeted Drug Delivery, Journal of Nanomaterials, 2016, pp 15.

[10] Guduru,R. and Liang, P. and Runowicz, C. Nair, M. and Atluri, V. Khizroev, S., 2013, Magneto-electric Nanoparticles to Enable Field-controlled High-Specificity Drug delivery to Eradicate Ovarian Cancer Cells, Scientific Reports, 3 , 2953.

[11] Rodzinski, A. Guduru, R. Liang, P. Hadjikhani, A. Stewart, T. and Stimphil, E. and Runowicz, C. and Cote, R. and Altman, N. and Datar, R. and Khizroev, S., 2015, Scientific Reports, 6, 20867.

[12] Kocbek, P. and Obermajer, N. Cegnar, M. and Kristl, J., 2007, Targeting cancer cells using PLGA nanoparticles surface modified with monoclonal antibody, Journal of Controlled Release, 120, pp18–26.S

[13] Wang, C. and Bao, C. and Liang, S. and Fu, H. and Wang, K. and Liao, Q. and Cui, D., 2014, RGD-conjugated silica-coated gold nanorods on the surface of carbon nanotubes for targeted photoacoustic imaging of gastric cancer, Wang et al. Nanoscale Research Letters, 9, 264, PP 2.

[14] Faraj, A.A. and Shaik, B.P. and Shaik, S.S., 2014, Magnetic single-walled carbon nanotubes as efficient drug delivery nanocarriers in breast cancer murine model: noninvasive monitoring using diffusion-weighted magnetic resonance imaging as sensitive imaging biomarker, International Journal of Nanomedicine.

[15] McDevitt, M.R. and Chattopadhyay, D. and Kappel, B.J. and Jaggi, J.S. and Schiffman, S.R and Antczak, C. and Njardarson, J.T. and Brentjens, R. and Scheinberg, D.A., 2017, Tumor Targeting with Antibody-Functionalized, Radiolabeled Carbon Nanotubes, J Nucl Med, 48, 1180–1189.