

نانوحامل‌های پلیمری هوشمند پاسخ‌پذیر به pH و گیرنده فولات در دارورسانی هدفمند ضدسرطانی: مروری بر پیشرفت‌های اخیر

آزاده معصومی^{۱*}، مسعود همایونی تبریزی^۱، سینا عرفانی نجاران یزدی^۱

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مشهد، ایران

رایانامه نویسنده مسئول: azade.masoumi1998@gmail.com

رایانامه نویسنده دوم: mhomayouni6@gmail.com

رایانامه نویسنده سوم: sinaerfani3921@gmail.com

خلاصه

استفاده از داروهای شیمی درمانی در درمان سرطان با محدودیت‌هایی مانند توزیع غیراختصاصی و سمیت سیستمیک همراه است. نانوحامل‌های پلیمری هوشمند با قابلیت پاسخ دهی به محرک‌های محیطی، به ویژه تغییرات pH، امکان آزادسازی کنترل شده و هدفمند دارو در بافت‌های سرطانی و اندوزوم‌ها را فراهم می‌کنند و بدین ترتیب کارایی درمانی را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند. علاوه بر پاسخ دهی به pH، هدف گیری فعال از طریق گیرنده فولات، که در بسیاری از سلول‌های سرطانی دارای افزایش بیان است، موجب افزایش جذب سلولی و تجمع دارو در تومور می‌شود. در این مطالعه، با انجام یک مرور تحلیلی-توصیفی بر مقالات منتشرشده اخیر، پیشرفت‌های طراحی نانوحامل‌های پلیمری حساس به pH و هدف گیر فولات، مکانیسم آزادسازی دارو، و عملکرد آن‌ها در مدل‌های سلولی و حیوانی بررسی شده است. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که این سامانه‌ها با کاهش سمیت سیستمیک و افزایش کارایی درمانی، پتانسیل بالایی برای ترجمه بالینی دارند؛ هرچند چالش‌هایی مانند پایداری در گردش خون و کنترل دقیق آزادسازی همچنان مطرح است.

کلمات کلیدی: نانوحامل‌های پلیمری، دارورسانی حساس به pH، هدف گیری با اسید فولیک، درمان هدفمند سرطان.

رهایش کنترل شده دارو، کاهش سمیت سیستمیک

۱. مقدمه

سرطان همچنان یکی از چالش‌های بنیادین حوزه سلامت عمومی بشمار می‌رود و درمان‌های سیستمیک متداول نظیر شیمی درمانی، به واسطه توزیع غیراختصاصی دارو و ایجاد سمیت در بافت‌های سالم، از اثربخشی محدود برخوردارند. در چنین شرایطی، تنها مقدار ناچیزی از دوز تجویزی قادر به رسیدن به بافت توموری و اعمال اثر مطلوب درمانی است، در حالی که بخش عمده دارو پیش از رسیدن به هدف در گردش خون یا بافت‌های سالم دچار متابولیسم یا دفع می‌شود [۱، ۲]. با توجه به محدودیت‌های ذاتی بسیاری از داروهای ضدسرطان—مانند پایداری کم، توزیع غیرهدفمند و ایجاد سمیت سیستمیک—توسعه نانوسیستم‌های پیشرفته دارورسانی به‌عنوان یک ضرورت فزاینده مطرح شده است. در این میان، نانوحامل‌های پلیمری به دلیل امکان اصلاح سطح، زیست‌سازگاری مطلوب و امکان کنترل دقیق بر الگوی رهایش دارو، به عنوان بستری چند منظوره برای بهبود ویژگی‌های فارماکوکینتیکی/فارماکودینامیکی و ارتقای شاخص درمانی شناخته می‌شوند [۱، ۳].

نسل جدید نانوحامل‌ها به سمت سامانه‌های هوشمند پاسخ‌پذیر به محرک‌ها^۱ توسعه یافته است تا رهایش دارو بطور موضعی و برانگیخته کنترل شود. از جمله محرک‌های به کاررفته در این سیستم‌ها می‌توان pH، ردوکس^۲، آنزیم و هیپوکسیا^۳ را نام برد [۴-۶]. در این زمینه، pH نقش محوری دارد، زیرا ریزمحیط تومور و اندوزوم/لیزوزوم‌ها نسبت به خون اسیدی‌تر هستند (تقریباً ۶.۵ در مقابل ۷.۴). این تفاوت اجازه می‌دهد که نانوحامل‌ها در شرایط فیزیولوژیک پایدار باقی بمانند و رهایش دارو به طورانتخابی در محیط اسیدی انجام شود [۷، ۸]. در عمل، این ویژگی با بهره‌گیری از پیوندهای حساس به اسید (مانند هیدرازون^۴ و اورتوستر^۵) و یا پلی‌الکترولیت‌های کاتیونی در بستر پلیمرهای زیست تجزیه‌پذیر نظیر پلی لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید^۶، پلی کاپرولاکتون^۷ و کیتوزان^۸ پیاده سازی می‌شود [۷، ۸].

برای افزایش انتخاب پذیری سلولی، از هدف گیری فعال مبتنی بر گیرنده بهره گرفته می‌شود. یکی از برجسته‌ترین اهداف، گیرنده فولات (FR، عمدتاً FR α) است که در بسیاری از سرطان‌های اپیتلیال مانند پستان، تخمدان و ریه، سطح آن به طور قابل توجهی بالاتر از بافت‌های سالم است. متصل سازی اسید فولیک به سطح نانوحامل، اندوسیتوز وابسته به گیرنده و تجمع درون سلولی دارو را تقویت می‌کند [۹-۱۱]. علاوه بر این، استراتژی‌های نوین، از جمله Folate Receptor Targeting Chimeras (FRTACs)، برای استفاده از گیرنده فولات در مطالعات پیش‌بالینی معرفی شده‌اند [۱۲].

¹stimuli-responsive²redox³hypoxia⁴hydrazone⁵Ortho ester⁶PLGA⁷PCL⁸chitosan

ادغام ویژگی پاسخ پذیری به pH با هدف گیری فعال گیرنده فولات در ساختار پلیمرهای زیست تجزیه پذیر، منجر به طراحی نانوحامل‌های پلیمری هوشمند دوگانه شده است که ضمن افزایش جذب اختصاصی سلول‌های توموری، رهایش هدفمند دارو در محیط اسیدی را نیز امکان پذیر می‌سازند. شواهد گزارش شده برای سیستم‌های PLGA - کیتوزان- فولات^۱ نشان می‌دهد که این رویکرد، پایداری کلوتیدی و کارایی ورود سلولی را بهبود بخشیده و اثرات ضد توموری را در مدل‌های *in vivo* و *in vitro* تقویت می‌کند [۱۳، ۱۴]. برای مطالعه‌ای جامع درباره نانوذرات کیتوزان اصلاح شده با فولات و کاربردهای ضدسرطانی آن‌ها، به مطالعه‌ی Kesharwani و همکاران مراجعه کنید. [۱۵].

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، ترجمه بالینی نانوذرات هنوز با چالش‌هایی مواجه است؛ از جمله ناهمگنی تومور و محدودیت‌های اثر نفوذپذیری و بازدارندگی افزوده^۲ که باعث توزیع ناکامل نانوذرات در بافت توموری می‌شود، همچنین مسائل مقیاس پذیری تولید، پایداری درون تنی و ایمنی بلندمدت. مطالعات اخیر بر استانداردسازی مشخصه‌یابی، طراحی پیش‌بینی پذیر و مسیرهای تنظیمی شفاف برای نانوداروها تأکید دارند [۱، ۳، ۱۶].

مقاله حاضر مروری تحلیلی بر پیشرفت‌های نانوحامل‌های پلیمری هوشمند پاسخ پذیر به pH و هدف گیر فولات ارائه می‌دهد و با جمع بندی اصول طراحی و شواهد کارایی، شکاف‌های دانشی و مسیرهای آینده ترجمه بالینی را برجسته می‌کند.

۲. تعریف و ویژگی‌های کلی نانوحامل‌های پلیمری

نانوحامل‌های پلیمری^۳ به عنوان یکی از پیشرفته‌ترین پلتفرم‌های دارورسانی مطرح هستند که از پلیمرهای زیست سازگار و زیست تجزیه پذیر ساخته می‌شوند. این نانوساختارها با فراهم کردن حفاظت مؤثر از دارو، بهبود پایداری درون تنی، و امکان کنترل دقیق زمان، مکان و سرعت رهایش، به طور چشمگیری کارایی درمانی را افزایش می‌دهند و چشم‌انداز امید بخشی برای کاربردهای نوین در طب شخصی و درمان سرطان ایجاد کرده‌اند [۱۷].

نانوذرات پلیمری معمولاً در بازه‌ی ۱۰ تا ۴۰۰ نانومتر ساخته می‌شوند و به دلیل نسبت بالای سطح به حجم، توانایی قابل توجهی در بارگذاری دارو و برقراری برهم‌کنش‌های مؤثر با سلول‌ها نشان می‌دهند. در حوزه‌ی درمان سرطان، به کارگیری چنین نانوحامل‌هایی باعث افزایش پایداری دارو، ارتقای نفوذ به بافت توموری، کاهش سمیت سیستمیک و بهبود پروفایل فارماکوکینتیکی دارو می‌شود [۱، ۱۷].

^۱ PLGA/CS-FA

^۲ Enhanced Permeability and Retention, EPR

^۳ Polymeric nanocarriers

از منظر مکانیسم‌های هدف‌گیری، نانوحامل‌های پلیمری می‌توانند از دو مسیر اصلی عمل کنند. در هدف‌گیری غیرفعال^۱، تجمع نانوذرات عمدتاً بر پایه‌ی اثر نفوذ و و بازداري افزوده در بافت‌های توموری رخ می‌دهد. در مقابل، هدف‌گیری فعال^۲ با بهره‌گیری از لیگاندهای اختصاصی که به گیرنده‌های بیان شده بر سطح سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند، موجب افزایش قابل توجه جذب سلولی و بهبود ورود نانوذرات به محیط داخل سلولی می‌گردد [۱۷].

در میان پلیمرهای مورد استفاده در سامانه‌های نوین دارورسانی، PLGA به‌عنوان یکی از مطرح‌ترین و پرکاربردترین مواد پلیمری شناخته می‌شود. این پلیمر به دلیل زیست تجزیه پذیری مطلوب، الگوی تخریب قابل کنترل و ایمنی تأیید شده از سوی سازمان FDA، جایگاه ویژه‌ای در توسعه نانوفرمولاسیون‌های دارویی و محصولات بالینی بدست آورده است [۱۸]. در مقابل، کیتوزان یک پلی‌الکترولیت کاتیونی طبیعی است که به دلیل بار مثبت خود چسبندگی زیستی و ماندگاری در مخاط را افزایش می‌دهد. این پلیمر قابلیت اصلاح سطحی با لیگاندهایی مانند فولات یا پپتیدها را دارد، که از طریق اتصال به گیرنده‌های اختصاصی سلول‌های هدف، عملکرد هدف‌گیری سلولی را بهبود می‌بخشد [۱۹]. افزون بر این، پوشش‌دهی نانوذرات با پلی‌اتیلن گلیکول^۳ به‌عنوان یکی از راهبردهای کلیدی در طراحی نانوحامل‌های مخفی‌کار^۴ شناخته می‌شود. این پوشش‌دهی با ممانعت از جذب پروتئین‌های سرمی و کاهش برداشت توسط ماکروفاژها، موجب افزایش زمان ماندگاری نانوذرات در گردش خون و بهبود کارایی دارورسانی می‌گردد [۲۰]. با این حال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که PEGylation بیش از حد می‌تواند موجب کاهش برهم‌کنش‌های سلولی و کاهش جذب نانوذرات در محل هدف شود؛ بنابراین، انتخاب نسبت بهینه میان پایداری و توانایی ورود به سلول از اهمیت بالایی برخوردار است [۲۰، ۲۱].

از منظر عملکردی، نانوحامل‌های پلیمری می‌توانند به صورت هوشمند طراحی شوند تا رهایش دارو صرفاً در پاسخ به محرک‌های محیطی مشخص رخ دهد. این محرک‌ها می‌توانند شامل تغییرات PH، دما، غلظت آنزیم‌ها یا شرایط اکسید-احیا باشند و چنین ویژگی‌ای موجب افزایش اختصاصیت درمانی، کاهش سمیت سیستمیک و بهبود پروفایل فارماکوکینتیک داروها می‌گردد [۲۲]. محیط‌های توموری و اندوزومی معمولاً اسیدی‌تر از جریان خون هستند و این خصوصیت، امکان طراحی نانوحامل‌های حساس به pH را فراهم می‌کند، به گونه‌ای که دارو در شرایط خنثی پایدار مانده و تنها در محیط اسیدی تومور آزاد گردد [۲۳، ۷]. در طراحی چنین نانوذراتی، معمولاً از پیوندهای حساس به اسید مانند هیدرازون، ارتواسترو- β کیتوال استفاده می‌شود تا ساختار نانوذرات در شرایط اسیدی محیط تومور به طور انتخابی تجزیه شده و رهایش هدفمند دارو امکان‌پذیر گردد [۲۴]. تحلیل مطالعات

¹ Passive targeting

² Active targeting

³ PEGylation

⁴ Stealth nanocarriers

اخیر نشان می‌دهد که ترکیب پلیمرهای زیست تجزیه پذیر همچون PLGA و کیتوزان، به همراه سامانه‌های PEGylated یا هیبریدی، مسیر نویدبخشی برای ارتقای پایداری نانوحامل‌ها، کنترل رهایش دارو، افزایش نفوذ به بافت تومور و کاهش سمیت خارج‌هدف فراهم می‌آورد [۱، ۱۷].

با این حال، چالش‌هایی همچون تکرارپذیری سنتز، استانداردسازی روش‌های مشخصه یابی و ترجمه بالینی نانوحامل‌ها در مقیاس صنعتی همچنان از مهم‌ترین موانع توسعه عملی این سامانه‌ها به شمار می‌روند [۲۵، ۲۶].

۳. انواع نانوحامل‌های پلیمری

نانوحامل‌های پلیمری، به دلیل تنوع ساختاری، زیست سازگاری بالا و امکان اصلاح سطحی، نقش کلیدی در دارورسانی هدفمند ضدسرطانی ایفا می‌کنند. بسته به منشأ و ویژگی‌های شیمیایی، این نانوحامل‌ها معمولاً به چهار گروه اصلی تقسیم می‌شوند: پلیمرهای زیست تجزیه پذیر مصنوعی (مانند PLGA و PCL)، پلیمرهای طبیعی (مانند کیتوزان)، پلیمرهای سنتزی آب‌دوست (مانند PEG) و سامانه‌های هیبریدی چندپلیمری [۲۷، ۲۸].

الف) نانوحامل‌های مبتنی بر PLGA

PLGA یکی از پلی‌استرهای زیست تجزیه پذیر شناخته شده و مورد تأیید FDA است که از طریق هیدرولیز به مونومرهای طبیعی لاکتیک و گلایکولیک اسید تجزیه می‌شود. این مونومرها در مسیر متابولیک کربس سوخت و ساز شده و بنابراین، PLGA به عنوان پلیمر فاقد سمیت تجمعی شناخته می‌شود [۲۹]. نانوذرات PLGA به دلیل پایداری بالا و قابلیت کنترل نرخ تخریب، به طور گسترده برای رهایش داروهای ضدسرطان مانند Doxorubicin, Paclitaxel و Cisplatin استفاده می‌شوند. ترکیب آن‌ها با پلیمرهای آب‌دوست (PEG) یا کاتیونی (کیتوزان) امکان ساخت نانوحامل‌های هوشمند و پاسخ‌پذیر به pH را فراهم کرده و نفوذ دارو به تومور و هدف‌گیری اختصاصی گیرنده‌های فولات را بهبود می‌بخشد [۲۰].

ب) نانوحامل‌های مبتنی بر کیتوزان

کیتوزان، پلی ساکاریدی طبیعی که از فرآیند داستیله سازی کیتین بدست می‌آید، به دلیل وجود گروه‌های آمینی کاتیونی، قابلیت چسبندگی زیستی و زیست سازگاری بالا، بطور گسترده در طراحی نانوحامل‌های دارویی هدفمند مورد استفاده قرار می‌گیرد و امکان اصلاح سطح آن با لیگاندی‌هایی مانند فولات برای بهبود هدف‌گیری سلولی فراهم است [۱۵]. بار سطحی مثبت کیتوزان

موجب برهمکنش الکترواستاتیکی با غشاهای سلولی دارای بار منفی می‌شود، که این امر به افزایش جذب سلولی و ارتقای انتقال ترانس‌سیتوزی^۱ دارو کمک می‌کند. این ویژگی باعث می‌شود نانوذرات کیتوزانی گزینه‌ای مناسب برای افزایش نفوذ دارو به درون سلول‌ها و بهبود کارایی سامانه‌های دارورسانی هدفمند باشند [۳۰، ۳۱]. علاوه بر این، اصلاح سطح کیتوزان با لیگاندهایی مانند اسید فولیک^۲، پپتیدهای RGD^۳ و یا آنتی‌بادی‌ها، راهکاری مؤثر برای هدف‌گیری اختصاصی گیرنده‌های سلولی فراهم می‌آورد و جذب سلولی نانوذرات را در بافت‌های توموری بطور چشمگیری افزایش می‌دهد [۹، ۱۰، ۱۵].

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نانوذرات کیتوزان اصلاح شده با فولات می‌توانند در خطوط سلولی MCF-۷ (سرطان سینه) و HeLa (سرطان دهانه رحم) میزان آپوپتوز القا شده را افزایش داده و سمیت غیرهدفمند دارو را کاهش دهند [۱۵].

ج) نانوحامل‌های مبتنی بر پلی‌کاپرولاکتون

PCL یک پلی‌استر آلیفاتیک نیمه بلورین است که به واسطه ساختار شیمیایی پایدار خود، با سرعتی به مراتب کندتر از پلیمرهایی مانند PLGA تجزیه می‌شود. این ویژگی موجب می‌شود PCL به‌عنوان بستر مناسبی برای طراحی سامانه‌های دارورسانی با رهایش پایدار و طولانی مدت، به ویژه در درمان‌های ضدسرطان، مورد توجه قرار گیرد [۲۹]. ماهیت آب‌گریز PCL امکان بارگذاری کارآمد داروهای هیدروفوب را فراهم می‌سازد. افزوده شدن پلیمرهای آب‌دوست، به ویژه PEG، به ماتریس PCL موجب بهبود پایداری کلوئیدی نانوذرات، ارتقای زیست‌سازگاری و فراهم شدن کنترل دقیق‌تر بر سینتیک رهایش دارو می‌شود [۲۹]. شواهد پژوهشی نشان می‌دهد که نانوذرات مبتنی بر PCL پس از اصلاح سطح با پلیمرهای آب‌دوست مانند PEG یا لیگاندهایی نظیر فولات، نه تنها ویژگی هدفمندسازی سلول‌های توموری را بدست می‌آورند، بلکه در محیط اسیدی تومور رفتار پاسخ‌پذیر به pH نیز از خود بروز می‌دهند. این ویژگی‌ها موجب تسریع رهایش دارو در pH پایین و افزایش دقت درمانی در بافت تومور می‌شود [۷-۱۰، ۲۲].

د) نانوحامل‌های PEGylated

پوشش دهی سطح نانوذرات با PEG یکی از مؤثرترین راهکارها برای تقویت پایداری فیزیکیوشیمیایی، افزایش زمان ماندگاری در جریان خون و کاهش برداشت ماکروفاژها به شمار می‌رود، افزودن لایه PEG به سطح نانوذرات با ایجاد اثر «stealth» سبب می‌شود این سامانه‌ها از شناسایی و برداشت توسط سیستم ایمنی اجتناب کرده و در نتیجه نیمه عمر سیستمیک آن‌ها به طور محسوسی افزایش یابد [۲۰]. نانوذرات PLGA-PEG-FA به‌عنوان یکی از پیشرفته‌ترین سامانه‌های دارورسانی هدفمند، با ترکیب ویژگی پاسخ‌دهی به pH و قابلیت هدف‌گیری گیرنده فولات، در مدل‌های *in vivo* توانسته‌اند تجمع دارو در بافت تومور را

^۱ transcytotic drug transport

^۲ Folic acid(FA)

^۳ Arginine-Glycine-Aspartic acid

افزایش دهند و رشد سلول‌های سرطانی را مهار کنند. اصلاح سطح این نانوذرات با پلی‌اتیلن گلیکول و لیگاند فولات نه تنها پایداری سیستمیک و نیمه‌عمر دارو را بهبود می‌بخشد، بلکه دقت و کارایی هدف‌گیری درمانی را نیز ارتقا می‌دهد [۹، ۱۰، ۲۰].

ه) نانوحامل‌های هیبریدی^۱

سامانه‌های هیبریدی، با تلفیق پلیمرهای طبیعی و سنتزی، با هدف هم‌افزایی مزایای زیست‌سازگاری، پایداری و کنترل رهایش دارو در یک پلتفرم واحد طراحی می‌شوند. ترکیب PLGA با کیتوزان باعث افزایش چسبندگی سلولی و ایجاد رهایش پاسخ دهنده به pH می‌شود، در حالی که افزودن PEG به این ماتریس، پایداری سیستمیک نانوذرات را بهبود می‌بخشد و عملکرد درمانی آن‌ها را ارتقا می‌دهد [۲۸]. نانوذرات هیبریدی چند پلیمری اغلب با لیگاندهایی مانند فولات یا ترانسفرین اصلاح می‌شوند تا هدف‌گیری دوگانه در سطح مولکولی (گیرنده‌های سطحی سلول‌های سرطانی) و ریزمحیطی (pH پایین تومور) ممکن شود. مطالعات *in vivo* نشان داده‌اند که سامانه‌های هیبریدی PEG-FA PLGA/CS با رفتار pH-responsive، نه تنها تجمع دارو در بافت تومور را افزایش می‌دهند، بلکه سمیت سیستمیک را نیز کاهش می‌دهند و عملکرد درمانی بهینه‌ای ارائه می‌کنند [۹، ۱۰، ۲۰، ۲۸].

مرور جامع پژوهش‌های انجام شده طی سال‌های اخیر (۲۰۱۹-۲۰۲۵) نشان می‌دهد که نانوحامل‌های پلیمری — شامل سامانه‌های مبتنی بر PLGA، PCL، کیتوزان، ساختارهای PEGylated و سامانه‌های هیبریدی چند پلیمری — به‌عنوان ستون فقرات فناوری نانوداروهای نسل جدید در درمان سرطان مطرح هستند. این نانوحامل‌ها با فراهم کردن ویژگی‌هایی نظیر پایداری دارویی، هدف‌گیری سلولی، کنترل رهایش و زیست‌سازگاری بهبود یافته، نقش کلیدی در افزایش اثربخشی درمان‌های ضد سرطانی ایفا می‌کنند [۱، ۲، ۱۶]. پیشرفت‌های اخیر در مهندسی پلیمرها و توسعه پلیمرهای چندعاملی با قابلیت‌های همزمان زیست‌تجزیه پذیری و پاسخ‌دهی به محرک‌های مختلف، مانند pH، ردوکس و آنزیم‌ها، مسیر طراحی سامانه‌های دارورسانی هوشمند و هدفمند را به طور قابل توجهی هموار ساخته است. این پیشرفت‌ها امکان کنترل دقیق‌تر رهایش دارو و افزایش اثربخشی درمان‌های ضدسرطانی را فراهم می‌کنند [۵، ۶، ۳۲]. اتصال لیگاندهای هدف‌گیر مانند اسید فولیک (FA)، پپتیدهای RGD و ترانسفرین (Tf) به سطح نانوذرات موجب افزایش قابل توجه اختصاصیت سلولی، نفوذ به تومور و اثربخشی ضدسرطانی این سامانه‌ها شده است [۹-۱۱، ۲۸].

پیشرفت‌های اخیر در طراحی نانوحامل‌های پلیمری نشان می‌دهد که این سامانه‌ها ظرفیت بالایی برای ترجمه بالینی و توسعه درمان‌های شخصی سازی شده سرطان دارند، به ویژه زمانی که با فناوری‌های نوظهور نظیر ایمنی درمانی و ژن درمانی هدفمند ترکیب شوند [۱۵، ۲۰، ۲۸].

¹ Hybrid Polymeric Nanocarriers

۴. مکانیسم‌های رهایش دارو در نانوحامل‌های پلیمری

مکانیسم رهایش دارو از نانوحامل‌های پلیمری به ساختار شیمیایی پلیمر، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ماتریس و نوع تعامل دارو-پلیمر وابسته است. به طور کلی، دارو می‌تواند از این سامانه‌ها از طریق سه فرآیند اصلی آزاد شود: نفوذ، تورم و تخریب یا فرسایش پلیمر. این مکانیزم‌ها ممکن است به صورت مستقل یا هم‌زمان عمل کنند [۳۳، ۳۴]. در سامانه‌های دارورسانی با ماتریس‌های پلیمری متخلخل، آزادسازی دارو عمدتاً از طریق نفوذ در مجاری آبی و فضاهای میان زنجیره‌ای پلیمر انجام می‌شود. رفتار رهایش در این ساختارها معمولاً با مدل‌های سینتیکی Higuchi و Korsmeyer-Peppas توصیف می‌گردد. همچنین افزایش تخلخل یا کاهش درجه بلورینگی پلیمر، مسیرهای نفوذی را گسترش داده و در نتیجه سرعت آزادسازی دارو را به طور محسوسی افزایش می‌دهد [۳۵].

در سامانه‌های مبتنی بر پلیمرهای آب دوست یا شبکه‌های ژلی، جذب آب موجب تورم ساختار و افزایش فاصله میان زنجیره‌ای می‌شود؛ فرایندی که با ایجاد مسیرهای نفوذی تازه، خروج دارو را تسهیل می‌کند. در پلیمرهایی با گروه‌های به شدت هیدروفیل — نظیر کیتوزان و پلی‌وینیل‌الکل — این تورم نقش مهمی در مرحله دوم رهایش ایفا کرده و می‌تواند سرعت و الگوی آزادسازی را تحت تأثیر قرار دهد [۳۶]. در پلیمرهای زیست تجزیه پذیر، به ویژه پلی‌استرهایی مانند PLGA و PCL، فرآیند رهایش دارو اغلب تحت تأثیر تخریب یا فرسایش ماتریس قرار دارد. در این سامانه‌ها، هیدرولیز پیوندهای استری موجب کاهش وزن مولکولی، ایجاد ریزمنفذ و در نهایت تجزیه تدریجی ساختار پلیمری می‌شود. این فرسایش کنترل شده، مسیر مناسبی برای آزادسازی پیوسته و تدریجی دارو فراهم می‌سازد و الگوی رهایش را به طور قابل توجهی تنظیم می‌کند [۳۷].

مطالعات سینتیکی و مدل سازی‌های تجربی اخیر نشان داده‌اند که فرسایش PLGA عمدتاً از نوع فرسایش توده ای^۱ است. در طول هیدرولیز پیوندهای استری، محصولات حاصل — شامل اسید لاکتیک و گلاکولیک — درون ماتریس تجمع یافته و ریزمحیطی اسیدی ایجاد می‌کنند. این محیط اسیدی با مکانیزم خود کاتالیزوری، تجزیه زنجیره‌های پلیمری مجاور را تسریع می‌کند و نهایتاً باعث گذار سینتیکی از مرحله نفوذ کنترل شده به فرسایش محور می‌شود. شواهد حاصل از تصویربرداری و مدل سازی‌های *in vitro* و *in silico* نشان می‌دهند که این اثر خود کاتالیز در مرکز ذرات PLGA قوی‌تر است، چرا که نفوذ آهسته اسید به محیط خارجی موجب انباشت تدریجی پروتون‌ها و افزایش چشم گیر نرخ تخریب می‌شود [۳۷-۳۹].

ترکیب مونومری پلیمر نقش تعیین کننده‌ای در سینتیک رهایش دارو ایفا می‌کند. به طور خاص، افزایش نسبت گلاکولید موجب افزایش آب دوستی ماتریس و تسریع فرسایش می‌شود، در حالی که پلیمرهای با زنجیره *ester-terminated* نسبت به انواع *acid-terminated* نرخ فرسایش آهسته تری از خود نشان می‌دهند [۴۰]. بسیاری از نانوذرات PLGA و PLA^۲، الگوی رهایش

^۱ bulk erosion^۲ Poly(lactic Acid) nanoparticles

دومرحله‌ای^۱ را نشان می‌دهند، که شامل فاز اولیه‌ی سریع^۲ ناشی از داروی سطحی یا کم‌عمق و فاز دوم آزادسازی تدریجی^۳ مرتبط با تخریب ماتریس است. این رفتار که گاهی نامطلوب تلقی می‌شود، می‌تواند با اصلاح سطح ذرات، PEGylation یا بهینه سازی نسبت پلیمر به دارو به طور موثری کنترل شود [۴۰، ۳۴].

در سال‌های اخیر، توسعه سامانه‌های پاسخ پذیر به محرک‌ها نقش مهمی در افزایش اختصاصیت دارورسانی و کنترل زمانی رهایش دارو ایفا کرده است. این سامانه‌ها می‌توانند در پاسخ به محرک‌های درون‌زا مانند تغییرات pH، غلظت گلوکوتائون، فعالیت آنزیم‌ها و شرایط اکسید-احیا، یا محرک‌های بیرونی شامل دما، نور و میدان مغناطیسی، الگوی رهایش دارو را به‌طور دقیق تنظیم کنند [۷، ۴۱]. در سامانه‌های پاسخگو به pH، ریزمحیط تومور (pH ≈ ۶.۵-۶.۸) و اندوزوم‌ها (pH ≈ ۴.۵-۶.۰) نسبت به خون سالم (pH ≈ ۷.۴) اسیدی‌تر است، و این اختلاف به‌عنوان یک سیگنال طبیعی برای رهایش انتخابی دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. در چنین سامانه‌هایی، پیوندهای شیمیایی حساس به اسید—نظیر هیدرازون، آرتواستر و کیتوآستال^۴—در محیط اسیدی شکسته شده و موجب آزادسازی هدفمند دارو می‌شوند [۳۲، ۳]. افزون بر این، طراحی نانوذرات PLGA-PEG-FA یا کیتوزان-فولات با ویژگی‌های ترکیبی (حساس به pH و هدف‌گیر گیرنده‌ای) در مطالعات in vivo و in vitro نشان داده است که می‌تواند نفوذ به بافت تومور را افزایش داده و سمیت سیستمیک را کاهش دهد [۲۰].

به‌طور خلاصه، رهایش دارو در نانوحامل‌های پلیمری معمولاً تابع یک مدل ترکیبی شامل نفوذ اولیه، تورم ماتریس و تخریب تدریجی پلیمر است. درک دقیق این مکانیسم‌ها برای طراحی سامانه‌های کنترل شده، پاسخ‌پذیر و قابل ترجمه به محیط بالینی حیاتی است؛ چرا که تعیین مدل سینتیکی مناسب اساس پیش‌بینی دوز، زمان‌بندی و اثربخشی دارو در سامانه‌های هوشمند را فراهم می‌کند [۳۶، ۳۷].

۵. سامانه‌های هوشمند پاسخ‌پذیر به pH و هدف‌گیر فولات در دارورسانی ضدسرطانی

در دهه اخیر، توسعه نانوحامل‌های پلیمری هوشمند با قابلیت پاسخ پذیری به محرک‌های زیستی—به ویژه تغییرات pH و حضور گیرنده‌های سطحی توموری—به‌عنوان یکی از رویکردهای پیشرفته در دارورسانی هدفمند ضدسرطانی مطرح شده است. اساس این فناوری بر این است که نانوذرات بتوانند در مواجهه با محرک‌های مشخص محیط تومور، ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی خود را تغییر داده و آزادسازی دارو را به صورت فضایی و زمانی کنترل کنند [۳۲، ۳]. نانوحامل‌های پلیمری حساس به pH به دلیل اسیدی‌تر بودن ریزمحیط تومور (pH ≈ ۶.۵-۶.۸) و اندوزوم/لیزوزوم (pH ≈ ۴.۵-۶.۰) نسبت به بافت سالم، به‌عنوان سامانه‌ای برای

¹ biphasic release

² burst release

³ sustained release

⁴ Keto acetal

رهایش انتخابی دارو کاربرد دارند. این پلیمرها معمولاً حاوی پیوندهای حساس به اسید مانند هیدرازون، آرتوستر و β -کیتوآستال هستند که در محیط اسیدی شکسته شده و آزادسازی هدفمند دارو را تسهیل می‌کنند [۳۲، ۴۲].

پلیمرهایی مانند PLGA، PCL، کیتوزان و PEG به دلیل زیست تجزیه پذیری، زیست‌سازگاری و قابلیت اصلاح شیمیایی بالا، از مهم‌ترین بسترها برای توسعه سامانه‌های دارورسانی پاسخ پذیر محسوب می‌شوند. به‌ویژه، PLGA با پوشش PEG و اتصال لیگندهای فولات (PLGA-PEG-FA) نه تنها پایداری کلوئیدی و زمان ماندگاری در خون را افزایش می‌دهد، بلکه امکان هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های توموری را نیز فراهم می‌سازد [۲۰، ۳۷]. هدف‌گیری فولات‌محور یکی از موفق‌ترین روش‌های دارورسانی هدفمند است. گیرنده فولات ($FR\alpha$) در سلول‌های سرطانی مانند MCF-7 و HeLa بیش بیان شده و در سلول‌های سالم کم‌تر است. بنابراین، نانوذرات FA-اصلاح‌شده می‌توانند از طریق اندوسیتوز واسطه گیرنده به‌طور انتخابی وارد سلول‌های توموری شده و نفوذ محدودی در بافت سالم داشته باشند [۱۵].

نانوذرات پلیمری ترکیبی مانند PLGA-PEG-FA و کیتوزان-FA با ترکیب دو ویژگی هوشمند—پاسخ‌پذیری به pH و هدف‌گیری گیرنده‌ای—در مطالعات *in vitro* و *in vivo* توانسته‌اند جذب سلولی، تجمع در تومور و شاخص‌های آپوپتوز را به طور قابل توجهی افزایش دهند. به‌عنوان مثال، در مدل‌های حیوانی، این سامانه‌ها تا ۲۰۵ برابر افزایش تجمع در بافت تومور و کاهش چشمگیر سمیت سیستمیک نسبت به نانوذرات بدون لیگاند فولات نشان داده‌اند [۲۰، ۲۸]. سامانه‌های دوگانه پاسخ‌پذیر (GSH و pH) با پیوندهای دی‌سولفیدی، امکان آزادسازی سریع دارو در سیتوزول را فراهم می‌کنند. ترکیب این ویژگی با هدف‌گیری فولات‌محور، منجر به پلتفرم‌های دوگانه هدف‌گیر با رهایش چندمرحله‌ای و قابل تنظیم شده است [۷، ۴۱].

به طور کلی، ادغام پاسخ‌پذیری شیمیایی با هدف‌گیری زیستی در طراحی نانوحامل‌های پلیمری هوشمند، راه را برای توسعه دارورسانی‌های اختصاصی، ایمن و مؤثر هموار کرده است. این سامانه‌ها با افزایش دقت فضایی-زمانی در رهایش دارو، بهبود نفوذ در بافت تومور و کاهش سمیت غیرهدفمند، چشم‌اندازی امیدوارکننده برای ترجمه بالینی نانوداروهای نسل آینده فراهم می‌کنند [۱۵، ۲۰].

۶. مقایسه کارایی نانوحامل‌های فولات‌دار و غیرفولات‌دار در مدل‌های سلولی و حیوانی

یکی از رویکردهای کلیدی در بهبود کارایی سامانه‌های دارورسانی نانویی، اصلاح سطح نانوحامل‌های پلیمری با لیگندهای زیستی با قابلیت هدف‌گیری است که به طور اختصاصی با گیرنده‌های بیش بیان‌شده در سلول‌های سرطانی تعامل می‌کنند. در این زمینه، گیرنده فولات (Folate Receptor α , $FR\alpha$) یکی از پرکاربردترین اهداف است و در سلول‌های سرطانی MCF-7 (پستان)، A549 (ریه)، HeLa (دهانه رحم) و SKOV-3 (تخمدان) بیش بیان شده، در حالی که در سلول‌های طبیعی بیان حداقلی دارد [۱۱].

نانوذرات PLGA-PEG-FA نسبت به نانوذرات فاقد فولات، در خطوط سلولی FR α -مثبت مانند MCF-7 و HeLa، افزایش چشمگیر جذب سلولی ($\approx 2-3$ برابر) و کاهش قابل توجه IC₅₀ داروهای بارگذاری شده (نظیر دوکسوروبیسین یا کورکومین) را نشان می‌دهند. این اثر ناشی از اندوسیتوز واسطه گیرنده فولات و هم‌افزایی PEGylation در افزایش پایداری و ماندگاری سامانه است [۱۵، ۲۱، ۴۳، ۴۴]. بررسی‌های تصویربرداری فلورسانسی و فلوسایتومتری نشان داده‌اند که جذب نانوذرات فولات‌دار به صورت اختصاصی از طریق FR α صورت می‌گیرد، در حالی که نانوذرات غیرفولات‌دار عمدتاً از طریق انتشار غیرفعال یا اندوسیتوز غیرانتخابی وارد سلول می‌شوند. این تفاوت مکانیسمی، افزایش دقت هدف‌گیری و کاهش سمیت سیستمیک سامانه‌های فولات‌دار را توجیه می‌کند [۴۳، ۴۴].

در مطالعات *in vivo*، داده‌ها با نتایج سلولی کاملاً منطبق بودند. به ویژه، در مدل‌های BALB/c MCF-7 xenograft، نانوذرات FA-PLGA و PLGA-PEG-FA تا حدود سه برابر تجمع در تومور نسبت به نانوذرات غیرفولات‌دار نشان دادند. این افزایش، ناشی از نفوذ و اتصال اختصاصی به گیرنده فولات (FR α) و کاهش برداشت در اندام‌های فاقد گیرنده است. همچنین، تصویربرداری فلورسانسی *ex vivo* توزیع بالاتر دارو در تومور و کاهش تجمع در کبد و کلیه را تأیید کرد. بدین ترتیب، این سامانه‌ها با افزایش شاخص درمانی و کاهش سمیت سیستمیک، عملکرد ضد توموری بهتری نسبت به نانوذرات فاقد هدف‌گیری فولات ارائه می‌کنند [۱۴، ۱۵، ۲۱، ۴۳]. از نظر فارماکوکینتیکی، ترکیب PEG و لیگاند فولات موجب افزایش نیمه عمر پلاسمایی و کنترل رهایش دارو می‌شود و در سامانه‌های دوگانه پاسخ‌پذیر، آزادسازی دارو فقط در محیط‌های اسیدی توموری یا اندوزومی رخ می‌دهد، در حالی که در شرایط فیزیولوژیک پایدار باقی می‌ماند [۳].

نانوحامل‌های پلیمری فولات‌دار با افزایش اختصاصیت سلولی، نفوذ در بافت تومور و کارایی دارورسانی ضدسرطانی، همراه با بهبود پایداری و کاهش سمیت سیستمیک، مسیر توسعه نسل آینده نانوحامل‌های هوشمند را هموار کرده‌اند [۱۱، ۱۵، ۴۵، ۴۶].

۷. چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده در توسعه نانوحامل‌های فولات‌دار هوشمند

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در نانوحامل‌های فولات‌دار، کاربرد بالینی آن‌ها همچنان با چالش روبه‌رو است. یکی از مهم‌ترین موانع، تشکیل کرونا پروتئینی^۱، پس از ورود نانوذرات به خون است که با پوشاندن لیگاند فولات، ویژگی‌های نانوذره را تغییر داده و موجب اختلال در اندوسیتوز وابسته به گیرنده فولات و کاهش کارایی هدف‌گیری فعال می‌شود [۴۷]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مهندسی سطح نانوذرات از طریق پوشش‌های آب دوست یا لایه‌های گلیکوزیله می‌تواند ترکیب کرونا پروتئینی را کنترل کرده و به بازیابی اختصاصیت هدف‌گیری کمک کند [۴۸، ۴۹].

¹ protein corona

یک چالش مهم دیگر در کاربرد نانوذرات فولات‌دار، ناهمگونی بیان گیرنده‌های فولات در انواع مختلف تومورها و حتی در بخش‌های مختلف یک توده توموری است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که حتی در سرطان‌هایی با بیان بالای گیرنده فولات، میزان بیان درون توموری می‌تواند متفاوت باشد و این امر ممکن است منجر به برداشت غیراختصاصی و کاهش اختصاصیت درمانی شود. چنین ناهمگونی‌ای در بیان FR در بخش‌های مختلف تومور و بین بیماران، یک محدودیت کلیدی برای طراحی نانوحامل‌های هدف‌گیری شده با فولات ایجاد می‌کند [۵۰-۵۲].

استفاده از نانوحامل‌های دو لیگاندی^۱ که فولات را با لیگاندهای مکمل مانند RGD یا ترانسفرین ترکیب می‌کنند، می‌تواند جذب سلولی و هدف‌گیری توموری را بهبود بخشد. برای نمونه، نانوذرات سیلیکا مشبک با دو لیگاند RGD و فولات ورود کارآمدتری به سلول‌های MCF-۷ نشان دادند و نانوگرافن اکسید cRGD-FA-nGO تجمع توموری و اثر فوتوترمال^۲ مؤثرتری در مدل‌های حیوانی داشت. مطالعات روی نانو ساختارهای طلایی دو لیگاندی نیز افزایش هدف‌گیری و رهایش داروی مؤثر در محیط توموری پاسخ‌پذیر به pH را نشان داده‌اند [۵۳، ۵۴]. کنترل دقیق رهایش دارو در محیط پیچیده و متغیر تومور هنوز چالشی اساسی است. اگرچه سامانه‌های پاسخ‌پذیر به محرک‌ها مانند pH اسیدی، سطح بالای گلوکوتایون یا آنزیم‌های توموری توسعه یافته‌اند، اما بهینه‌سازی رهایش دارو از نظر زمان و مکان در شرایط درون‌تنی همچنان نیازمند پیشرفت است [۵۵].

در آینده، سامانه‌های چندپاسخ‌پذیر همراه با مدل‌سازی محاسباتی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین می‌توانند رفتار رهایش دارو را دقیق‌تر پیش‌بینی و کارایی درمانی را افزایش دهند. از نظر فناوری ساخت، مقیاس‌پذیری و تکرارپذیری سنتز نانوحامل‌ها چالشی مهم است؛ حتی تغییرات جزئی در نسبت پلیمر-لیگاند یا شرایط امولسیون‌سازی می‌تواند اندازه، بار سطحی و رفتار زیستی نانوذرات را به شدت تحت تأثیر قرار دهد [۲۵]. بهره‌گیری از فناوری‌های نوین مانند میکروفلوئیدیکس و خودآرایی کنترل شده، امکان تولید یکنواخت نانوذرات و انطباق با استانداردهای GMP را فراهم می‌کند [۲۶، ۵۶].

در مرحله پیش‌بالینی، مدل‌های حیوانی سنتی دقت کافی در پیش‌بینی پاسخ انسانی ندارند؛ بنابراین، استفاده از مدل‌های مشتق از بیمار (PDX) و ارگانوئیدهای سه بعدی برای بررسی زیست توزیع، نفوذ توموری و ایمنی زیستی ضروری است [۱۵]. در افق آینده، نانوحامل‌های فولات‌دار نسل جدید به سمت پلتفرم‌های ترانوآگستیک^۳ حرکت می‌کنند که همزمان امکان دارورسانی هدفمند، تصویربرداری مولکولی و پایش لحظه‌ای پاسخ درمانی را فراهم می‌کنند [۵۷]. افزون بر این، ادغام هوش مصنوعی، یادگیری ماشینی و تحلیل‌های چندآمیک در طراحی نانوذرات، امکان پیش‌بینی چگالی لیگاند، ترکیب سطحی و عملکرد درون‌تنی نانوحامل‌ها را فراهم می‌کند [۵۸].

به‌طور کلی، آینده نانوحامل‌های فولات‌دار هوشمند بر پایه درک عمیق از رابط زیستی-نانویی، طراحی سامانه‌های چند پاسخ‌پذیر، توسعه فرآیندهای تولید مقیاس‌پذیر و بهره‌گیری از ابزارهای داده‌محور و هوش مصنوعی استوار است. تحقق این رویکردها

¹ dual-ligand nanocarriers² Photothermal effect³ theranostic platforms

امکان تولید نانوداروهای هوشمند با قابلیت ترجمه بالینی، درمان دقیق و شخصی‌سازی شده را فراهم می‌کند و مسیر توسعه نسل جدید پلتفرم‌های ترانواگستیک را هموار می‌سازد [۲۵، ۲۶، ۵۵، ۵۷، ۵۸].

۸. جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

این مرور نشان داد که نانوحامل‌های فولات‌دار هوشمند توان بالایی در ارتقای هدف‌گیری فعال در درمان‌های ضد سرطانی دارند، اما چالش‌هایی مانند تشکیل کرونا پروتئینی پس از تزریق می‌تواند لیگاند فولات را بپوشاند و مسیر اندوسیتوز گیرنده فولات را مختل کند [۱۰]. علاوه بر این، ناهمگنی بیان گیرنده‌های فولات ($FR\alpha/FR\beta$) در بین انواع مختلف تومور و حتی در نواحی مختلف یک توده توموری، می‌تواند موجب برداشت غیراختصاصی دارو و کاهش اثربخشی درمان شود [۱۱]. کنترل دقیق رهایش دارو در میکرومحیط پیچیده تومور هنوز یک چالش اساسی است. با وجود توسعه سامانه‌های پاسخ‌پذیر به محرک‌ها، بهینه‌سازی کنترل زمانی و مکانی رهایش در شرایط درون تنی نیازمند پیشرفت بیشتر است [۵، ۵۵].

علاوه بر این، مقیاس‌پذیری و تکرارپذیری تولید صنعتی نانوحامل‌ها یکی از موانع اصلی ترجمه بالینی است؛ حتی تغییرات جزئی در نسبت لیگاند-پلیمر یا شرایط امولسیون‌سازی می‌تواند اندازه، بار سطحی و رفتار زیستی نانوذرات را به طور قابل توجهی تغییر دهد [۲۵، ۵۹]. چشم‌انداز آینده در زمینه نانوحامل‌های فولات‌دار روشن است: ترکیب هوش مصنوعی^۱ و یادگیری ماشینی^۲ با فرایندهای طراحی و ساخت نانوذرات به ویژه با استفاده از پلتفرم‌هایی مانند میکروفلوئیدیکس و طراحی فعال می‌تواند تولید نانوحامل‌های بهینه با قابلیت جذب سلولی بالا را تسریع کند. علاوه بر این، استفاده از مدل‌های پیش‌بالینی واقع‌گرایانه‌تر، از جمله ارگانوئیدهای مشتق از بیمار و مدل‌های xenograft مبتنی بر بیمار^۳، امکان ارزیابی دقیق توزیع دارو، نفوذ توموری و ایمنی زیستی را فراهم می‌آورد و مسیر ترجمه نانوداروها به کاربرد بالینی را هموار می‌کند [۶۰-۶۳].

در نهایت، تولید موفق نانوحامل‌های فولات‌دار هوشمند با قابلیت‌های بالینی نیازمند تغییر اساسی در رویکرد طراحی، از تجربه محور، به مبتنی بر داده است تا ضمن تضمین توزیع یکنواخت و عملکرد پیش‌بینی‌پذیر، ایمنی زیستی و انطباق با استانداردها و مقررات بین‌المللی نیز تأمین شود.

¹ artificial intelligence

² machine learning

³ patient-derived xenografts; PDX

مراجع:

۱. Xiao, X., et al., *Polymeric nanoparticles—Promising carriers for cancer therapy*. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2022. **10**: p. 1024143.
۲. Rizi, H.A.Y., D.H. Shin, and S.Y. Rizi, *Polymeric nanoparticles in cancer chemotherapy: a narrative review*. Iranian journal of public health, 2022. **51**(2): p. 226.
۳. Sun, L., et al., *Smart nanoparticles for cancer therapy*. Signal transduction and targeted therapy, 2023. **8**(1): p. 418.
۴. Bhattacharya, S., B.G. Prajapati, and S. Singh, *A critical review on the dissemination of PH and stimuli-responsive polymeric nanoparticulate systems to improve drug delivery in cancer therapy*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2023. **185**: p. 103961.
۵. Wei, D., et al., *Stimuli-responsive polymer-based nanosystems for cancer theranostics*. ACS nano, 2023. **17**(23): p. 23223–23261.
۶. Luo, S., et al., *Research progress on stimulus-responsive polymer nanocarriers for cancer treatment*. Pharmaceutics, 2023. **15**(7): p. 1928.
۷. Chu, S., et al., *pH-responsive polymer nanomaterials for tumor therapy*. Frontiers in oncology, 2022. **12**: p. 855019.
۸. AlSawaf, N.M., et al., *pH-responsive nanocarriers in cancer therapy*. Polymers, 2022. **14**(5): p. 936.
۹. Martín-Sabroso, C., et al., *Active targeted nanoformulations via folate receptors: State of the art and future perspectives*. Pharmaceutics, 2021. **14**(1): p. 14.
۱۰. Ebrahimnejad, P., et al., *An updated review of folate-functionalized nanocarriers: A promising ligand in cancer*. Drug discovery today, 2022. **27**(2): p. 471–489.
۱۱. Ahmadi, M., et al., *Package delivered: folate receptor-mediated transporters in cancer therapy and diagnosis*. Chemical Science, 2024. **15**(6): p. 1966–2006.
۱۲. Zhou, Y., et al., *Development of folate receptor targeting chimeras for cancer selective degradation of extracellular proteins*. Nature Communications, 2024. **15**(1): p. 8695.
۱۳. Teymouri, F. and E. Karimi, *Development of chitosan-folate modified PLGA nanoparticles for targeted delivery of diosgenin as an anticancer agent*. Discover Oncology, 2024. **15** (1): p. 100.
۱۴. Ramezani, F., et al., *Folic Acid-Decorated Chitosan-PLGA Nanobiopolymers for Targeted Drug Delivery to Acute Lymphoblastic Leukemia Cells: In Vitro Studies*. Technology in Cancer Research & Treatment, 2024. **23**: p. 15330338241308077.
۱۵. Kesharwani, P., et al., *Folate-engineered chitosan nanoparticles: next-generation anticancer nanocarriers*. Molecular Cancer, 2024. **23**(1): p. 244.

۱۶. Fan, D., et al., *Nanomedicine in cancer therapy*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023. **8**(1): p. 293.
۱۷. Beach, M.A., et al., *Polymeric nanoparticles for drug delivery*. Chemical Reviews, 2024. **124**(9): p. 5505–5616.
۱۸. Marquina, S., et al., *A review on PLGA particles as a sustained drug-delivery system and its effect on the retina*. Experimental eye research, 2023. **235**: p. 109626.
۱۹. Gagliardi, M., et al., *Crosslinked chitosan nanoparticles with muco-adhesive potential for intranasal delivery applications*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(7): p. 6590.
۲۰. Kesharwani, P., et al., *PEGylated PLGA nanoparticles: unlocking advanced strategies for cancer therapy*. Molecular Cancer, 2025. **24**(1): p. 205.
۲۱. Cardoso, M.M., I.N. Peça, and A. Bicho, *Impact of PEG Content on Doxorubicin Release from PLGA-co-PEG Nanoparticles*. Materials, 2024. **17**: (۱۴) p. 3544.
۲۲. Cong, X., J. Chen, and R. Xu, *Recent progress in bio-responsive drug delivery systems for tumor therapy*. Frontiers in bioengineering and biotechnology, 2022. **10**: p. 916952.
۲۳. Shinn, J., et al., *Smart pH-responsive nanomedicines for disease therapy*. Journal of pharmaceutical investigation, 2022. **52**(4): p. 427–441.
۲۴. Sonawane, S.J., R.S. Kalhapure, and T. Govender, *Hydrazone linkages in pH responsive drug delivery systems*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **99**: p. 45–6.
۲۵. Young, H., et al., *Toward the scalable, rapid, reproducible, and cost-effective synthesis of personalized nanomedicines at the point of care*. Nano letters, 2024. **24**(3): p. 920–928.
۲۶. Sammasagi, S.S., K.P. Sutar, and S. Hooli, *Scale-up and quality control challenges in the industrial manufacturing of nanoformulations: current trends and future perspectives*. IJSAT-International Journal on Science and Technology, 2025. **16**(۲)
۲۷. Eltaib, L., *Polymeric Nanoparticles in Targeted Drug Delivery: Unveiling the Impact of Polymer Characterization and Fabrication*. Polymers, 2025. **17**(7): p. 833.
۲۸. Yu, Z., et al., *Smart polymeric nanoparticles in cancer immunotherapy*. Pharmaceutics, 2023. **15**(3): p. 775.
۲۹. Wang, Z., et al., *Biodegradable polyester-based nano drug delivery system in cancer chemotherapy: a review of recent progress (2021–2023)*. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2023. **11**: p. 1295323.
۳۰. Aibani, N., et al., *Chitosan nanoparticles at the biological interface: implications for drug delivery*. Pharmaceutics, 2021. **13**(10): p. 1686.
۳۱. Yue, Z.-G., et al., *Surface charge affects cellular uptake and intracellular trafficking of chitosan-based nanoparticles*. Biomacromolecules, 2011. **12**(7): p. 2440–2446.

- ۳۲ Singh, J. and P. Nayak, *pH-responsive polymers for drug delivery: trends and opportunities*. Journal of polymer science, 2023. **61**(22): p. 2828–2850.
- ۳۳ Bai, X., et al., *Sustained drug release from smart nanoparticles in cancer therapy: a comprehensive review*. Micromachines, 2022. **13**(1): p. 1623.
- ۳۴ Adepu, S. and S. Ramakrishna, *Controlled drug delivery systems: current status and future directions*. Molecules, 2021. **26**(19): p. 5905.
- ۳۵ Heredia, N.S., et al., *Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly (lactic-co-glycolic acid)*. PLoS One, 2022. **17**(3): p. e0264825.
- ۳۶ Bayer, I.S., *Controlled drug release from nanoengineered polysaccharides*. Pharmaceutics, 2023. **15**(5): p. 1364.
- ۳۷ Yang, J., et al., *Recent applications of PLGA in drug delivery systems*. Polymers, 2024. **16**(18): p. 2606.
- ۳۸ Lu, Y., et al., *Properties of poly (lactic-co-glycolic acid) and progress of poly (lactic-co-glycolic acid)-based biodegradable materials in biomedical research*. Pharmaceutics, 2023. **16**(3): p. 454.
- ۳۹ Rapier, C.E., K.J. Shea, and A.P. Lee, *Investigating PLGA microparticle swelling behavior reveals an interplay of expansive intermolecular forces*. Scientific reports, 2021. **11**(1): p. 14512.
- ۴۰ Lee, J.W., et al., *Sustained-Release Intra-Articular Drug Delivery: PLGA Systems in Clinical Context and Evolving Strategies*. Pharmaceutics, 2025. **17**(10): p. 1350.
- ۴۱ Rust, T., et al., *Stimuli-accelerated polymeric drug delivery systems*. Polymer International, 2023. **72**(1): p. 5–19.
- ۴۲ Rui, M., et al., *pH-responsive polymeric nanoparticles for peptide delivery: Synergistic STING pathway activation enhances tumor immunotherapy*. International Journal of Pharmaceutics: X, 2025: p. 100412.
- ۴۳ Vinothini, K., et al., *Enhanced doxorubicin delivery in folate-overexpressed breast cancer cells using mesoporous carbon nanospheres*. ACS omega, 2021. **6**(50): p. 34532–34545.
- ۴۴ Thulasidasan, A.K.T., et al., *Folic acid conjugation improves the bioavailability and chemosensitizing efficacy of curcumin-encapsulated PLGA-PEG nanoparticles towards paclitaxel chemotherapy*. Oncotarget, 2017. **8**(64): p. 107374.
- ۴۵ Ibrahim, M.A.I., et al., *Evaluation of folate-functionalized nanoparticle drug delivery systems—Effectiveness and concerns*. Biomedicines, 2023: p. 2080.
- ۴۶ Nasr, M., et al., *Folic acid grafted mixed polymeric micelles as a targeted delivery strategy for tamoxifen citrate in treatment of breast cancer*. Drug Delivery and Translational Research, 2024. **14**(4): p. 945–958.

- ۴۷ Bashiri, G., et al., *Nanoparticle protein corona: from structure and function to therapeutic targeting*. Lab on a Chip, 2023. **23**(6): p. 1432–1466.
- ۴۸ Miao, Y., et al., *Regulating protein corona on nanovesicles by glycosylated polyhydroxy polymer modification for efficient drug delivery*. Nature Communications, 2024. **15**(1): p. 1159.
- ۴۹ Hulugalla, K., et al., *GlycopolymERIC nanoparticles enrich less immunogenic protein coronas, reduce mononuclear phagocyte clearance, and improve tumor delivery compared to PEGylated nanoparticles*. ACS nano, 2024. **18**(44): p. 30540–30560.
- ۵۰ Liang, B., et al., *Heterogeneity and Scoring Reproducibility of Folate Receptor 1 Immunohistochemistry in High-grade Serous Carcinoma*. International Journal of Gynecological Pathology, 2025: p. 10.1097.
- ۵۱ Kfoury, M., et al., *Deciphering Folate Receptor alpha Gene Expression and mRNA Signatures in Ovarian Cancer: Implications for Precision Therapies*. International Journal of Molecular Sciences, 2024. **25**(22): p. 11953.
- ۵۲ Manning-Geist, B.L., et al., *Folate receptor alpha expression in low-grade serous ovarian cancer: Exploring new therapeutic possibilities*. Gynecologic Oncology, 2024. **188**: p. 52–57.
- ۵۳ Yan, H., et al., *Preparation of RGD peptide/folate acid double-targeted mesoporous silica nanoparticles and its application in human breast cancer MCF-7 cells*. Frontiers in Pharmacology, 2020. **11**: p. 898.
- ۵۴ Wang, J., et al., *Dual targeted and pH-responsive gold nanorods with improved chemotherapy and photothermal ablation for synergistic cancer treatment*. RSC advances, 2019. **9**(10): p. 5270–5281.
- ۵۵ Wang, T., et al., *Stimuli-responsive nanocarrier delivery systems for Pt-based antitumor complexes: a review*. RSC advances, 2023. **13**(24): p. 16488–16511.
- ۵۶ Shepherd, S.J., D. Issadore, and M.J. Mitchell, *Microfluidic formulation of nanoparticles for biomedical applications*. Biomaterials, 2021. **274**: p. 120826.
- ۵۷ Wang, L., et al., *Folate receptor targeted nanoparticles containing niraparib and doxorubicin as a potential candidate for the treatment of high grade serous ovarian cancer*. Scientific Reports, 2023. **13**(1): p. 3226.
- ۵۸ Cisneros, E.P., et al., *The role of patient-specific variables in protein corona formation and therapeutic efficacy in nanomedicine*. Journal of Nanobiotechnology, 2024. **22**(1): p. ۷۱۴.
- ۵۹ Bi, Y., et al., *Precise nanoscale fabrication technologies, the “last mile” of medicinal development*. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2025.
- ۶۰ Zhao, D.K., et al., *Organoids technology for advancing the clinical translation of cancer nanomedicine*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2023. **15**(5): p. e1892.

۶۱. Ortiz-Perez, A., et al., *Machine learning-guided high throughput nanoparticle design*. Digital Discovery, 2024. **3**(7): p. 1280–1291.
۶۲. Chen, L., et al., *Harnessing Organoid Platforms for Nanoparticle Drug Development*. Drug Design, Development and Therapy, 2025: p. 6125–6143.
۶۳. Chou, W.C., et al., *Machine learning and artificial intelligence in nanomedicine*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2025. **17**(4): p. e70027.