

## Nanostructured Drug Delivery Systems for Targeted Therapy of Cancer

**Leila Barghi<sup>1</sup>**

1. Assistant Professor, Department of pharmaceutics, school of pharmacy, Urmia University of Medical sciences, Urmia, Iran. (Corresponding Author), Tel: +98-44-32754996, Email: leila.barghi@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-0548-5241

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Recently, nanostructured drug delivery systems have been investigated as delivery systems for chemotherapeutic agents in cancer treatment. The aim of this study was to review nanostructured carriers for targeted drug delivery of chemotherapeutic agents.

**Materials and Methods:** Data of this review article were collected by searching PubMed and WOS (Web of Science) using the keywords of cancer, nanomedicine, nanoparticles, liposome and solubility.

**Results:** Among the various nanostructured drug delivery systems, liposomes, solid lipid nanoparticles (SLNs), nanostructured lipid carriers (NLCs), polymeric nanoparticles, micelles, albumin nanoparticles and drug-polymer conjugates have been used to develop the efficient delivery systems of chemotherapeutics for cancer treatment. Many chemotherapeutic drugs are highly hydrophobic with low aqueous solubility. Furthermore, non-specificity, toxicity and drug resistance are the main drawbacks of cancer treatment with chemotherapeutic drugs. Use of nanostructured delivery systems is the main approach to overcome drug resistance, reduce side effects and improve treatment efficacy. Additionally nanostructures containing two or more drugs for combination therapy of cancer are challenging issues that can increase the treatment efficiency by synergistic effects and decreasing drug resistance.

**Conclusion:** Although the development of various nanostructured drug delivery systems for chemotherapeutics are under investigation, few number of these systems have been used in clinical studies and entered the pharmaceutical market as approved nanomedicines.

**Keywords:** Cancer, Nanomedicine, Nanoparticles, Liposome, Solubility

**Received:** May 26, 2022

**Accepted:** July 11, 2023

How to cite the article: Leila Barghi. Nanostructured Drug Delivery Systems for Targeted Therapy of Cancer. *ŠJKU* 2023;28(5):122-130.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal



## مقدمه

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان بوده و بیشترین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان در سال ۲۰۱۸ مربوط به تومورهای پستان، ریه، کولون و پروستات است (۱ و ۲). معمول ترین و اصلی ترین راه درمان انواع سرطان ها، شیمی درمانی است. با اینکه عوامل شیمی درمانی مختلف مکانیسم های متفاوتی دارند؛ ولی عملکرد اصلی آن ها از بین بردن سلول های در حال رشد شامل سلول های سرطانی و نرمال است؛ بنابراین به علت عدم اختصاصی بودن، سمیت سلولی بالایی داشته و باعث عوارض جانبی متعدد از جمله مهار مغز استخوان، ریزش مو و مشکلات گوارشی می شوند (۳ و ۴). همچنین اکثر داروهای شیمی درمانی هیدروفوب و نامحلول در آب می باشند که باید در حلال های آلی همچون دی متیل سولفو کساید، کرموفور، اتانول و غیره رقیق شوند که منجر به افزایش سمیت آن ها می گردد (۵). از آنجا که توزیع این داروها به بافت های سرطانی پایین است دوزهای بالایی از این داروها باید تجویز شود که منجر به افزایش سمیت در سلول های طبیعی و ایجاد مقاومت دارویی می شود؛ بنابراین طراحی سیستم های دارورسانی جهت هدف درمانی سلول های سرطانی از طریق هدف درمانی فعال و غیرفعال می تواند منجر به کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی درمانی آن ها شود. حامل های دارویی در مقیاس نانو برای داروهای شیمی درمانی می توانند باعث بهبود کارایی درمانی و همچنین کاهش سمیت در سلول های طبیعی از طریق هدف درمانی غیر فعال و تجمع در محل تومور با استفاده از اثر افزایش نفوذپذیری و نگهداری (enhanced permeability and retention) شوند (۶-۸). هدف درمانی فعال از طریق کوئز و گاسیون نانو حامل های حاوی داروهای شیمی درمانی به مولکول های اتصال یابنده به آنتی ژن هایی که در سطح سلول های توموری بیان می شوند میسر می شود (۶). دارورسانی هدفمند داروهای ضد سرطان از طریق سیستم های دارورسانی بر پایه لیپید شامل لیپوزوم ها

(liposomes)، نانو ذرات لیپیدی جامد (solid – lipid

nanoparticles) و نانوحامل های با ساختار لیپیدی

(nanostructured lipid carriers)، همچنین نانو ذرات

پلیمری (polymeric nanoparticles)، میسلها

(micelles)، نانو ذرات پروتئینی (protein

nanoparticles) و کوئز و گاهای دارو – پلیمر (drug –

polymer conjugates) امکان پذیر است. علیرغم

پیشرفت های گسترده در طراحی انواع داروهای ضد سرطان،

مقاومت دارویی یکی از بزرگ ترین موانع موجود در مؤثر

بودن دارودرمانی سرطان است (۲). مقاومت دارویی می تواند

به دو صورت ذاتی قبل از شروع درمان و اکتسابی بعد از

شروع درمان ایجاد شود و به این ترتیب می تواند باعث رشد

تومور و گسترش آن حتی در حین درمان شود. درمان

ترکیبی سرطان یکی از استراتژی های مطلوب جهت ایجاد

اثر سینرژیستی، کاهش عوارض جانبی و کاهش مقاومت

دارویی است که منجر به افزایش کارایی درمان سرطان

می شود؛ بنابراین تهیه فرمولاسیون های نانو ساختار جهت

رساندن هم زمان دو یا چند دارو مورد توجه محققان

قرار گرفته و مطالعاتی در این خصوص صورت گرفته است.

(۹). در این مطالعه مروری، سیستم های دارورسانی نوین

جهت درمان سرطان بررسی خواهد شد.

## مواد و روش ها

داده های این مقاله مروری با جستجو در پایگاه های

PubMed و web of science با استفاده از واژگان کلیدی

سرطان (cancer)، نانو دارو (nanomedicine)، نانو

ذرات (nanoparticles)، لیپوزوم (liposome) و

محلولیت (solubility) گردآوری شده است.

## نتایج

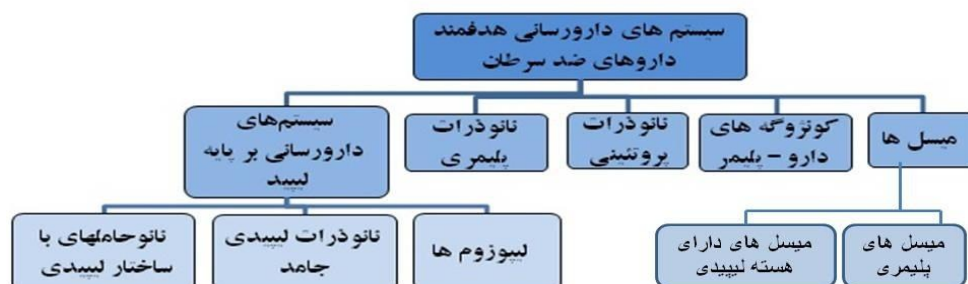
دارورسانی هدفمند داروهای ضد سرطان از طریق

سیستم های دارورسانی بر پایه لیپید شامل لیپوزوم ها، نانو

ذرات لیپیدی جامد و نانو حامل های با ساختار لیپیدی،

همچنین نانو ذرات پلیمری، میسلها، نانو ذرات پروتئینی و

کونژوگه های دارو - پلیمر امکان پذیر است که در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. انواع سیستم های دارورسانی هدفمند برای داروهای ضد سرطان

سیستم های دارورسانی بر پایه لیپید: در سال های اخیر ایده استفاده از سیستم های دارورسانی بر پایه لیپید شامل لیپوزوم ها، نانو ذرات لیپیدی جامد و نانو حامل های با ساختار لیپیدی جهت بهبود محلولیت و افزایش فراهمی زیستی داروهایی با محلولیت پایین گسترش پیدا کرده است. مقایسه خصوصیات انواع سیستم های دارورسانی لیپیدی در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. مقایسه انواع سیستم های دارورسانی لیپیدی

نوع سیستم های دارورسانی لیپیدی	مزایا	معایب
لیپوزوم	امکان بارگیری همزمان داروهای هیدروفیل و لیپوفیل	کلیرانس سریع و زمان گردش کوتاه در سیستم گردش خون
نانو ذرات لیپیدی جامد	پایداری بالاتر نسبت به لیپوزوم ها، هزینه تولید پایین و تسهیل تولید صنعتی	کارایی بارگیری کمتر دارو نسبت به حامل های لیپیدی نانو ساختار
حامل های لیپیدی نانو ساختار	کارایی بارگیری بیشتر دارو نسبت به نانو ذرات لیپیدی جامد	-

لیپوزوم ها: لیپوزوم ها وزیکول های کروی هستند که دیواره آن ها از غشا دو لایه لیپیدی تشکیل شده که یک هسته مرکزی توخالی هیدروفیل را احاطه می کند. در نتیجه امکان حمل همزمان داروهای هیدروفیل و لیپوفیل توسط این سیستم ها امکان پذیر است. جهت رفع این مشکل می توان پلیمرهای هیدروفیل همچون پلی اتیلن گلیکول را به سطح لیپوزوم ها اضافه کرد که منجر به تهیه لیپوزوم های مخفی (stealth liposomes) می شود. این نوع لیپوزوم ها به علت سطح هیدروفیلشان از دسترس سیستم فاگوسیتی تک هسته ای خارج می شوند که منجر به کلیرانس آهسته آن ها از جریان خون می شود (۱۰). دریک مطالعه لیپوزوم های

گالاکتوزیله ارلوتینیب با روش جایگزینی حلال جهت درمان سرطان ریه تهیه شدند که نویسندگان مدعی شدند این لیپوزوم ها با استفاده از هدف درمانی می توانند منجر به افزایش فراهمی زیستی ارلوتینیب شوند (۱۱).

نانو ذرات لیپیدی جامد

نانو ذرات لیپیدی جامد دسته دیگری از سیستم های دارو رسانی بر پایه لیپید می باشند که متشکل از ماتریکس لیپیدی جامد و سورفکتانت می باشند که نسبت به لیپوزوم های عادی و مخفی دارای مزایای قابل توجهی می باشند. این مزایا شامل بهبود پروفایل بی خطری و ایمن بودن، پایداری بالاتر نسبت به لیپوزوم ها، رهش کنترل شده، هزینه تولید پایین و تسهیل تولید صنعتی است. به عنوان مثال ارلوتینیب به عنوان داروی مهار کننده تیروزین کیناز در نانو ذرات لیپیدی جامد انکپسوله شده و کارایی درمانی و بی خطری آن بر روی رده سلول های اپیتلیال آدنوکارسینوما انسانی به اثبات رسیده است. (۱۲).

حامل های لیپیدی نانو ساختار

حامل های لیپیدی نانو ساختار دسته جدیدتر از سیستم های دارورسانی بر پایه لیپید می باشند که برخلاف نانو ذرات لیپیدی جامد که فقط از لیپیدهای جامد تشکیل شده اند در ساختار حامل های لیپیدی نانو ساختار، لیپیدهای مایع نیز همراه با لیپیدهای جامد به کار گرفته می شود. این حامل ها علیرغم به کارگیری لیپیدهای مایع در ساختارشان در دمای بدن به حالت جامد می باشند. ظرفیت بارگیری داروها در این سیستم ها نسبت به نانو ذرات لیپیدی جامد بالاتر است (۱۳). مقایسه دو فرمولاسیون با پایه لیپید از ایندومتاسین نشانگر درصد بارگیری، کارایی لودینگ و نفوذ چشمی مطلوب تر حامل های لیپیدی نانو ساختار حاوی ایندومتاسین نسبت به نانو ذرات لیپیدی جامد آن است (۱۴).

نانو ذرات پلیمری:

نانو ذرات پلیمری از پلیمرهای طبیعی، سنتزی و نیمه سنتزی با روش های متنوعی قابل تهیه می باشند. این سیستم های دارورسانی منجر به رهش کنترل شده داروها، افزایش نیمه

عمر و طولانی شدن زمان گردش داروها در جریان خون می شوند. افزایش محلولیت و فراهمی زیستی داروهای کم محلول در آب از مزایای دیگر این سیستم ها است. در این سیستم های دارورسانی، رنج وسیعی از داروها شامل داروهای محلول در آب، داروهای نامحلول در آب، داروهای کوچک مولکول و حتی درشت مولکول می توانند در ماتریکس پلیمری پراکنده شده یا به سطح نانو ذرات پلیمری متصل شوند. هدف درمانی غیرفعال از طریق اثر افزایش نفوذپذیری و نگهداری و هدف درمانی فعال از طریق اتصال گروه های هدف به سطح نانو ذرات امکان پذیر است. نانو ذرات ارلوتینیب با استفاده از کوپلیمر پلی کاپرولاکتون - اتیلن گلیکول - کاپرولاکتون و با استفاده از روش جایگزینی حلال تهیه شده اند که پتانسیل استفاده موضعی جهت تزریق داخل توموری را دارند (۱۵-۱۶). همچنین نانو ذرات پلیمری این دارو با استفاده از پلیمر پلی لاکتاید - کوگلیکولید نیز تهیه شده که نانو ذرات تهیه شده سمیت تحت حاد کمتری نسبت به داروی خالص نشان دادند (۱۷).

میسله ها:

میسله ها نیز جز نانو ذرات پلیمری خود متصل شونده طبقه بندی می شوند و بر اساس ترکیبات موجود در ساختارشان اندازه، میزان بارگیری و خصوصیات رهش متفاوتی خواهند داشت. میسلها هسته داخلی هیدروفوب دارند در نتیجه با وارد کردن داروهایی با محلولیت ضعیف در هسته میسلها محلولیت آبی داروها افزایش می یابد. جنکسول پی ام (Genexol - PM) یک فرمولاسیون میسلی از داروی پاکلیتاکسل است که در ساختار آن از پلیمر متوکسی - پلی اتیلن گلیکول پلی دی و ال لاکتاید استفاده شده است. این نانو دارو که در کره جنوبی برای درمان سرطان پستان متاستاز داده شده مورد تأیید قرار گرفته، اثرات ضد توموری بیشتری از تاکسول نشان داده است (۱۸).

نانو ذرات پروتئینی:

برای تهیه نانو ذرات دارویی علاوه بر لیپیدها و پلیمرها می توان از پروتئین ها نیز بهره برد. به عنوان مثال آلبومین دارای خصوصیات مطلوبی است که می تواند به عنوان حامل داروهای انکولوژی مورد استفاده قرار گیرد. آلبومین در بدن به عنوان حامل طبیعی مولکول های هیدروفوب درون زاد از جمله ویتامین ها و هورمون ها است؛ بنابراین مولکول های نامحلول در آب می توانند با پیوندهای غیرکووالان برگشت پذیر به آلبومین متصل شوند و با هدف درمانی فعال و غیرفعال منجر به انتقال عوامل شیمی درمانی به محل تومور شوند (۱۹). در یک مطالعه جم سیتاین به عنوان خط اول درمان سرطان پانکراس در نانو پارسیکل های آلبومین وارد شده و اثرات مهارکننده علیه رشد رده سلول های توموری پانکراس به صورت درون تن و برون تن نشان داد (۲۰).

کونژوگه های دارو - پلیمر:

برای افزایش محلولیت و دارورسانی به محل های هدف، کونژوگه های دارو - پلیمر طراحی شده اند که دارو از طریق پیوند کووالان به یک پلیمر متصل می شود و اندازه این کونژوگه ها زیر ۱۰۰ نانومتر است. معمولاً داروها از طریق یک اتصال دهنده که می تواند ساختار استری یا آمیدی داشته باشد به پلیمر هیدروفیل با ساختار طبیعی یا سنتزی متصل می شود. از مزایای این سیستم ها می توان افزایش محلولیت و فراهمی زیستی، افزایش نیمه عمر پلاسمایی، محافظت در برابر تخریب آنزیمی، کاهش ایمنوژنیسته و هدف درمانی را ذکر کرد (۲).

سیستم های دارورسانی جهت درمان ترکیبی سرطان:

درمان ترکیبی سرطان منجر به ایجاد اثر سینرژیستی، کاهش عوارض جانبی و مقاومت دارویی، کاهش هزینه درمان و افزایش پذیرش بیمار می شود؛ بنابراین تهیه فرمولاسیون های نانو ساختار جهت رساندن هم زمان دو یا چند دارو یکی از استراتژی های مطلوب جهت بهبود کارایی درمانی داروهای ضد سرطان است (۲۱). در میسل های تهیه شده از کوپلیمرهای دی بلاک پلی اتیلن گلیکول و پلی لاکتیک

اسید حاوی دو داروی پاکلیتاکسل و لاپاتینیب، اثر ضد سرطانی پاکلیتاکسل در استفاده همزمان با لاپاتینیب افزایش یافت (۲۲). همچنین در مطالعه دیگری برای دارورسانی همزمان این دو دارو، نانو ذرات پاکلیتاکسل و میکرو ذرات لاپاتینیب در هیدروژل های حساس به دما جهت تزریق داخل توموری وارد شدند (۲۳). حامل های لیپیدی نانو ساختار حاوی ایماتینیب و کورکومین کونژوگه شده با لیپوپروتئین های با دانسیته بالا جهت هدف قرار دادن رسپتورهای نوع B-1 سلول های لنفوما طراحی شدند. نتایج تحقیق نشان داد سیستم دارورسانی لیپیدی نانو ساختار حاوی ایماتینیب و کورکومین در درمان لنفومای سلول های B می تواند از استفاده ایماتینیب به تنهایی مؤثرتر باشد (۲۴). در یک مطالعه دارورسانی همزمان راپاماسین با پیپرین که مهارکننده پمپ p-گلیکوپروتئین است توسط طراحی به فرم نانو ذرات پلیمری باعث بهبود کارایی درمانی سرطان پستان شد (۲۵). در استفاده از نانو ذرات پلیمری حاوی ۵ فلورواوراسیل و کریسین که یک ماده طبیعی برای افزایش اثر شیمی درمانی سرطان کولون است، افزایش اثرات مهار رشد ۵ فلورواوراسیل مشاهده شد (۲۶).

نانو داروهای تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا جهت درمان هدفمند سرطان:

اولین نانو داروی تأیید شده داکسیل است که لیپوزوم های پگیله (روکش داده شده با پلی اتیلن گلیکول) دوکسوروبیسین است که در سال ۱۹۹۵ برای درمان سارکوما در بیماران مبتلا به ایدز تأیید شد. این نانو دارو سمیت قلبی کمتری نسبت به داروی خالص نشان داد و در حال حاضر علاوه بر اندیکاسیون اولیه در درمان سرطان پستان، تخمدان و میلوما کاربرد دارد (۲۷ و ۲۸). داروی بعدی ابراکسان بود که نانو ذرات آلبومین حاوی پاکلیتاکسل است که در سال ۲۰۰۵ برای درمان سرطان پستان متاستاز داده شده تأیید شد. پاکلیتاکسل داروی بسیار هیدروفوبی است که جهت انحلال آن از روغن کرچک پلی اتوکسیله با نام تجاری کرموفور ای ال استفاده می شد که این ماده باعث

کرد. اولین نانو داروی دو دارویی ویزنوس<sup>®</sup> می باشد که در سال ۲۰۱۷ برای درمان لوسمی میلوئید حاد تأیید شد که لیپوزوم های حاوی داروهای سیتارابین و دانوروبیسین است (۳۱). لیست برخی از نانو داروهای تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا جهت درمان هدفمند سرطان در جدول ۲ آورده شده است.

سمیت نورولوژیک می شد. با حذف کرموفور در ابراکسان پروفایل بی خطری آن بهبود یافت. همچنین امکان تجویز دوزهای بالاتر بدون ایجاد عوارض جانبی و افزایش کارایی درمانی امکان پذیر شد (۲۹ و ۳۰). از داروهای دیگر می توان به انکسپار<sup>®</sup> (کونزوگه ال آسپاراژیناز - پلیمر پگیله)، میوست<sup>®</sup> (لیپوزوم دوکسوروبیسین)، دپوسیت<sup>®</sup> (لیپوزوم سیتارابین) و الیگارد<sup>®</sup> (نانو ذرات پلیمری لوپروئید) اشاره

جدول ۲. برخی از نانو داروهای تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا جهت درمان هدفمند سرطان

اسم تجاری	نوع سیستم دارورسانی	دارو
داکسیل	لیپوزوم پگیله	دوکسوروبیسین
ابراکسان	نانو ذرات آلبومین	پاکلیتاکسل
انکسپار	کونزوگه دارو - پلیمر	آسپاراژیناز
میوست	لیپوزوم	دوکسوروبیسین
دپوسیت	لیپوزوم	سیتارابین
الیگارد	نانو ذرات پلیمری	لوپروئید
ویزنوس	لیپوزوم	سیتارابین و دانوروبیسین
جنگسول - پی ام	میسل	پاکلیتاکسل

## نتیجه گیری

اکثر داروهای شیمی درمانی دارای محلولیت و سرعت انحلال پایین بوده همچنین به علت عدم اختصاصیت، سمیت سلولی بالایی دارند که منجر به ایجاد عوارض جانبی نامطلوب در بیماران می شود. سیستم های دارورسانی جدید شامل نانو ساختارهای حاوی داروهای شیمی درمانی از طریق هدف درمانی فعال و غیرفعال منجر به بهبود کارایی درمان سرطان می شوند. همچنین نانو ساختارهای حاوی دو یا چند دارو جهت درمان ترکیبی سرطان نیز از موضوعات چالش برانگیز است که می توانند از طریق کاهش مقاومت دارویی و ایجاد اثرات سینرژیستی باعث افزایش کارایی درمان انواع سرطان ها شوند. اگرچه توسعه سیستم های

دارورسانی مختلف نانو ساختار جهت داروهای شیمی درمانی تحت مطالعه و بررسی می باشند؛ اما تعداد کمی از این سیستم ها به صورت نانو داروهای تأیید شده، مطالعات بالینی را پشت سر گذاشته و وارد بازار دارویی شده اند.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه حمایت مالی ویژه ای از سوی سازمان یا نهادی دریافت نکرده است. همچنین نویسنده این مقاله مروری، تعارض منافی برای انتشار آن ندارد.

## منابع

1.Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur. J. Cancer. 2018;103:356-38. Available from: URL doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.

2. Ulldemolins A, Seras-Franzoso J, Andrade F, Rafael D, Abasolo I, Gener P, et al. Perspectives of nano-carrier drug delivery systems to overcome cancer drug resistance in the clinics. *Cancer Drug Resist.* 2021;4(1):44-68. Available from: URL doi: 10.20517/cdr.2020.59.
3. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(1):59-73. Available from: URL doi: 10.1038/nri2216.
4. Yao Y, Zhou Y, Liu L, Xu Y, Chen Q, Wang Y, et al. Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front. Mol. Biosci.* 2020;7: 193. Available from: URL doi: 10.3389/fmolb.2020.00193.
5. Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(2):141-160. Available from: URL doi: 10.20517/cdr.2019.10.
6. Senapati S, Mahanta AK, Kumar S, Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct Target Ther.* 2018;3(1):7. Available from: URL doi: 10.1038/s41392-017-0004-3.
7. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J. Control. Release.* 2000;65(1):271-284. Available from: URL doi: 10.1016/s0168-3659(99)00248-5.
8. Koo H, Huh MS, Sun I-C, Yuk SH, Choi K, Kim K, et al. In Vivo Targeted Delivery of Nanoparticles for Theranosis. *Acc. Chem. Res.* 2011;44(10):1018-1028. Available from: URL doi: 10.1021/ar2000138.
9. Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, Shirjang S, Baradaran B. The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(3):339-348. Available from: URL doi: 10.15171/apb.2017.041.
10. Fülöp T, Kozma GT, Vashegyi I, Mészáros T, Rosivall L, Urbanics R, et al. Liposome-induced hypersensitivity reactions: Risk reduction by design of safe infusion protocols in pigs. *J. Control Release.* 2019;309:333-338. Available from: URL doi: 10.1016/j.jconrel.2019.07.005.
11. Xu H, He C, Liu Y, Jiang J, Ma T. Novel therapeutic modalities and drug delivery – erlotinib liposomes modified with galactosylated lipid: in vitro and in vivo investigations. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(8):1902-1907. Available from: URL doi: 10.1080/21691401.2017.1396222.
12. Bakhtiary Z, Barar J, Aghanejad A, Saei AA, Nemati E, Ezzati Nazhad Dolatabadi J, et al. Microparticles containing erlotinib-loaded solid lipid nanoparticles for treatment of non-small cell lung cancer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2017;43(8):1244-1253. Available from: URL doi: 10.1080/03639045.2017.1310223.
13. Salvi VR, Pawar P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019;51: 255-267. Available from: URL doi: 10.1016/j.jddst.2019.02.017.
14. Balguri SP. Topical ophthalmic lipid nanoparticle formulations (SLN, NLC) of indomethacin for delivery to the posterior segment ocular tissues. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;109:224-235. Available from: URL doi: 10.1016/j.ejpb.2016.10.015.
15. Barghi L, Aghanejad A, Valizadeh H, Barar J, Asgari D. Modified synthesis of erlotinib hydrochloride. *Adv Pharm Bull.* 2012;2(1):119-122. Available from: URL doi: 10.5681/apb.2012.017.
16. Barghi L, Asgari D, Barar J, Nakhband A, Valizadeh H. Synthesis, characterization and in vitro anti-tumoral evaluation of Erlotinib-PCEC nanoparticles. *APJCP.* 2015;15(23):10281-10287. Available from: URL doi: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10281.
17. Marslin G, Sheeba CJ, Kalaichelvan VK, Manavalan R, Neelakanta Reddy P, Franklin G. Poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) Nanoencapsulation Reduces Erlotinib-Induced Subacute Toxicity in Rat. *J Biomed Nanotechnol.* 2009;5(5):464-471. Available from: URL doi: 10.1166/jbn.2009.1075.
18. Werner ME, Cummings ND, Sethi M, Wang EC, Sukumar R, Moore DT, et al. Preclinical evaluation of Genexol-PM, a nanoparticle formulation of paclitaxel, as a novel radiosensitizer for the treatment of non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;86(3):463-468. Available from: URL doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.009.
19. Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J Control Release.* 2015;200:138-157. Available from: URL doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.030.



20. Yu X, Di Y, Xie C, Song Y, He H, Li H, et al. An in vitro and in vivo study of gemcitabine-loaded albumin nanoparticles in a pancreatic cancer cell line. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6825-6834. Available from: URL doi: 10.2147/IJN.S93835.
21. Moradpour Z, Barghi L. Novel Approaches for Efficient Delivery of Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Pharm Pharm Sci*. 2019;22(1):37-48. Available from: URL doi: 10.18433/jpps29891.
22. Wei Y, Xu S, Wang F, Zou A, Zhang S, Xiong Y, et al. A novel combined micellar system of lapatinib and paclitaxel with enhanced antineoplastic effect against human epidermal growth factor receptor-2 positive breast tumor in vitro. *J. Pharm. Sci*. 2015;104(1):165-177. Available from: URL doi: 10.1002/jps.24234.
23. Hu H, Lin Z, He B, Dai W, Wang X, Wang J, et al. A novel localized co-delivery system with lapatinib microparticles and paclitaxel nanoparticles in a peritumorally injectable in situ hydrogel. *J Control Release*. 2015;220(Pt A):189-200. Available from: URL doi: 10.1016/j.jconrel.2015.10.018.
24. Setareh J, Jaleh V. Co-delivery of Curcumin and Imatinib by Nanostructured Lipid Carriers in the Treatment of Lymphoma. *Int Pharm Acta*. 2018;1(1):37-38. Available from: URL doi: 10.22037/ipa.v1i1.19945.
25. Katiyar SS, Muntimadugu E, Rafeeqi TA, Domb AJ, Khan W. Co-delivery of rapamycin- and piperine-loaded polymeric nanoparticles for breast cancer treatment. *Drug Deliv*. 2016;23(7):2608-2616. Available from: URL doi: 10.3109/10717544.2015.1039667.
26. Khaledi S, Jafari S, Hamidi S, Molavi O, Davaran S. Preparation and characterization of PLGA-PEG-PLGA polymeric nanoparticles for co-delivery of 5-Fluorouracil and Chrysin. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed*. 2020;31(9):1107-1126. Available from: URL doi: 10.1080/09205063.2020.1743946.
27. Ventola CL. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. *P&T*. 2017;42(12):742-755.
28. Gabizon A, Catane R, Uziely B, Kaufman B, Safra T, Cohen R, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res*. 1994;54(4):987-992.
29. Hamad I, Moghimi SM. Critical issues in site-specific targeting of solid tumours: the carrier, the tumour barriers and the bioavailable drug. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2008;5(2):205-219. Available from: URL doi: 10.1517/17425247.5.2.205.
30. Miele E, Spinelli GP, Miele E, Tomao F, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane® ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:99. Available from: URL doi: 10.2147/ijn.s3061.
31. Mayer LD, Tardi P, Louie AC. CPX-351: a nanoscale liposomal co-formulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution and tumor cell uptake properties. *Int J Nanomedicine*. 2019;14: 3819- 3830. Available from: URL doi: 10.2147/IJN.S139450.