نانو و صنعت

مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو • گزارش شماره ۲۵۹

بهداشت، سلامت و پزشکی

اثرات فناوری نانو بر صنایع داروسازی و روند بهبود درمان

INDnano.ir

ستاد توسعه فناوری‌های نانو و میکرو • www.nano.ir

شناسنامه

ستاد توسعه فناوری‌های نانو و میکرو
گروه رصد و تولید محتوای بخش ترویج صنعتی

طراحی و اجرا: توسعه فناوری مهرویژن
نظارت: داود قرابلو
صندوق پستی: ۳۴۴-۱۴۵۶۵
پست الکترونیک: IND@nano.ir
سال انتشار: ۱۴۰۳
نویسنده: عاطفه کاظم‌پور؛ شرکت توسعه مهندسی الماس‌واره دانش

تلفن: ۰۲۱-۶۳۱۰۰
نمابر: ۰۲۱-۶۳۱۰۶۳۱۰
پایگاه اینترنتی: www.nano.ir
www.INDnano.ir
اینستاگرام نانو و صنعت: @INDnano.ir

محتواهای صنعتی و فناورانهٔ خود را از طریق پست الکترونیک و پایگاه اینترنتی نانو و صنعت (INDnano.ir) ارسال نمایید.

فهرست مطالب

مقدمه ۳
سازوکار نانوداروها و داروسازی هدفمند ۳
مزیت‌ها و کاربردهای نانوداروها و دارورسانی هدفمند ۴
اندازه بازار جهانی نانوپزشکی و نانوداروها ۸
شرکت‌های جهانی فعال در نانوپزشکی ۹
شرکت‌های داخلی فعال در نانوپزشکی ۱۰
نتیجه‌گیری ۱۱
پی‌نوشت‌ها ۱۱
منابع ۱۲

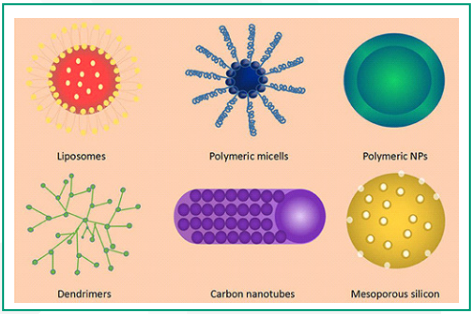
مقدمه

کاربرد فناوری نانو در علوم زیست‌پزشکی و مراقبت‌های بهداشتی، «نانوپزشکی[1]» نامیده می‌شود و به‌عنوان یکی از حوزه‌های در حال رشد و داغ فناوری نانو در نظر گرفته می‌شود. در طول چند دهه گذشته، FDA[2] امریکا، تجاری‌سازی ۱۰۰ محصول نانوپزشکی را تأیید کرده است [۱]. این امر نشان می‌دهد که امروزه فناوری نانو نقش بسیار زیادی در علم زیست پزشکی ایفا می‌کند. در نتیجه، دولت امریکا بیش از ۱٫۴ میلیارد دلار بودجه به محصولات فناوری نانو تخصیص داده‌اند که اهمیت فناوری نانو را در این کشور نشان می‌دهد. فناوری نانو در سراسر جهان توجه زیادی را به خود جلب کرده است. بر اساس گزارش اخیر فوربس، فناوری نانو یکی از پنجمین فناوری‌های رو به رشد است که در دهه اخیر شاهد آن هستیم. در نتیجه این علاقه رو به رشد، به نظر می‌رسد توجه به نانوداروهای تأیید شده فعلی امری ضروری باشد [۲].

از سال ۱۹۸۰، انقلابی در فناوری نانو و نانوپزشکی در حال رخ دادن است. تعداد قابل توجهی محصولات دارویی و مکملی مبتنی بر نانو تأیید شده است. مقالات مختلفی وجود دارد که چشم‌انداز آینده فناوری نانو را در کاربردهای پزشکی پوشش می‌دهد. در اینجا، جدیدترین پیشرفت‌ها در نانوداروها و روند بازار، به همراه چالش‌های عمده سیستم‌های تحویل داروی مرسوم (DDSs[3]) موردبررسی قرار می‌گیرند. مهم‌ترین مزایا و معایب فناوری نانو در کاربردهای دارویی، نانوحامل‌های رایج که برای کاربردهای پزشکی مورداستفاده قرار می‌گیرند، نانوداروهایی که قبلاً تجاری شده‌اند و اندازه بازار جهانی نانوداروها بررسی می‌شود. در نهایت، روندهای فعلی بازار و چالش‌های موجود در مسیر ورود نانوداروها به بازار به اختصار مورد بحث قرار می‌گیرد [۳].

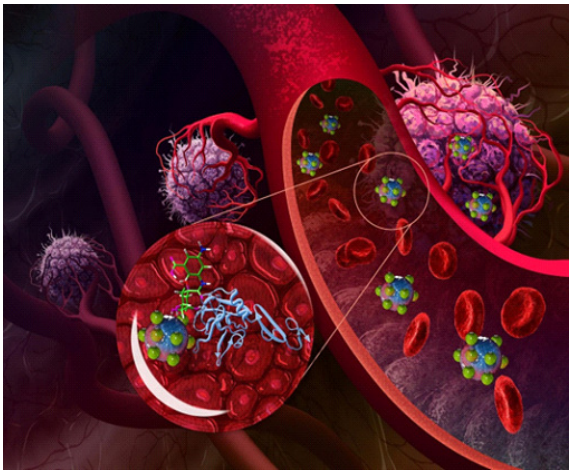
سازوکار نانوداروها و دارورسانی هدفمند

طبق قانون پنج لیپینسکی[4]، مولکول‌های داروها معمولاً در آب نامحلول هستند و دارای خصوصیت نسبتاً چربی‌دوست هستند؛ بنابراین حلالیت ضعیف دارو به‌عنوان یک چالش بزرگ پیش روی DDSهای معمولی در نظر گرفته می‌شود. با تولید ذرات در مقیاس نانومتری نسبت سطح به حجم افزایش یافته و در نتیجه سرعت انحلال دارو افزایش می‌یابد و فراهمی زیستی بالاتری حاصل می‌شود. امروزه، محققان انواع مختلفی از نانومواد مانند نانوکریستال‌ها، لیپوزوم‌ها و نانوذرات لیپیدی، نانوداروهای پلیمری، نانوذرات مبتنی بر پروتئین و نانوذرات مبتنی بر فلز را برای توسعه حامل‌های دارویی بهبودیافته، کارآمد و زیست‌سازگار به کار برده‌اند [۴].



شکل ۱- انواع مختلف نانومواد مورداستفاده به‌عنوان حامل‌های دارویی

اخیراً ساخت داروهای «هوشمند» یا پاسخگو به عوامل محرک که قادر به پاسخگویی به محرک‌های داخلی یا خارجی، فیزیکی یا شیمیایی خاص هستند، حوزه جدیدی در علم نانوداروها بوده است. در میان محرک‌های فیزیکی ممکن، نور و دما از اهمیت بالایی برخوردارند. علاوه بر این، استراتژی‌های پیچیده هدف‌گیری غیرفعال یا فعال نیز می‌تواند برای حمل داروهای مختلف به بدن مورداستفاده قرار گیرد. لیگاندها یا عوامل هدف‌گیری مختلف می‌توانند به سطح نانوحامل متصل شوند تا آن را به سمت سلول‌ها یا بافت‌های خاص بر اساس استراتژی‌های شناسایی مولکولی هدایت کنند. استراتژی هدف‌گیری فعال به‌طور گسترده برای درمان سرطان به کار گرفته شده است. در واقع امروزه دارورسانی به‌ویژه تحویل داروهای شیمی‌درمانی به‌عنوان اصلی‌ترین کاربرد نانوداروها مطرح می‌شود. نانوداروهای هوشمند PH اسیدی و دمای بالا را در محل‌های تومور حس می‌کنند و به آن پاسخ می‌دهند، عوامل هدف‌گیری که نشانگرهای زیستی خاص تومور را تشخیص می‌دهند و در عین حال محموله‌های دارویی را با تکنولوژی آب‌گریزی می‌پوشانند، همین امر آن‌ها را به یک انتخاب ایده‌آل برای هدف‌گیری تومور تبدیل کرده است [۵].



شکل ۲- نانوذرات در داروررسانی هدفمند

مزیت‌ها و کاربردهای نانوداروها و داروررسانی هدفمند

داروررسانی هدفمند به مهندسی تحویل مؤثر دارو گفته می‌شود به‌گونه‌ای که سیستم تحویل دارویی، عوارض جانبی و میزان دوز مصرفی داروها را به حداقل برساند. به تازگی، نانوذرات به دلیل کاربرد بالقوه‌شان برای تحویل مؤثر دارو، موردتوجه قرار گرفته‌اند. نانومواد خواص شیمیایی و فیزیکی مختلف و اثرات بیولوژیکی را ارائه می‌دهند که می‌توانند برای سیستم‌های تحویل دارو بسیار مؤثر باشند. برخی از مزایای مهم نانوذرات که در پزشکی و داروررسانی موردتوجه قرار گرفته است، عبارت‌اند از: نسبت بالای سطح به حجم، قابلیت شبیه‌سازی شیمیایی و

هندسی و توانایی آن‌ها برای تعامل با مولکول‌های زیستی برای تسهیل جذب در غشای سلولی. فناوری نانو نقش به‌سزایی در زمینه دارو و دارورسانی ایفا می‌کند که عمدتاً به دلیل محدودیت‌ها و مشکلات عمده‌ای است که بر عوامل دارویی متداول و فرمولاسیون‌ها و سیستم‌های تحویل قدیمی وجود دارد. محدودیت داروهای متداول، مواد غیرقابل تجزیه زیستی است که در بدن بیمار باقی می‌ماند و می‌تواند باعث سمیت شود. علاوه بر این، در اکثر آن‌ها بلافاصله پس از مصرف دارو رهایش دارو اتفاق می‌افتد. نانوداروها می‌توانند راه‌حل‌های امیدوارکننده‌ای برای مشکلات فوق باشند. در مقایسه با DDSهای معمولی، دارورسانی با استفاده از نانوذرات (NPs[5]) دارای مزیت‌های زیر است:

- نانوذرات ایمنی و کارایی بهتری دارند [۶]؛
- نانوداروها می‌توانند به مراتب ارزان‌تر از داروهای مرسوم باشند [۷]؛
- آزادسازی دارو می‌تواند با سرعت ثابتی در بازه زمانی موردنظر رخ دهد [۶]؛
- نانوذرات بسیار کوچک‌تر از واحد مواد اولیه داروهای فرموله شده متداول هستند. با متصل کردن عوامل درمانی مولکولی کوچک به این نانوذرات، می‌توان نانوداروها را تشکیل داد [۸]؛
- فرمولاسیون نانوداروها یکی از راهکارها برای رساندن دقیق‌تر عوامل دارویی به بافت هدف و کاهش دوز داروها و عوارض جانبی بالقوه و سمیت آن‌هاست [۹]؛
- اثر نفوذپذیری و احتباس افزایش‌یافته (EPR) می‌تواند به هدف‌گیری و تجمع نانوداروها در تومورهای بدخیم سرطانی منجر شود [۱۰]؛
- فرمولاسیون‌های نانوسایز، در مقایسه با فرمولاسیون‌های میکرو سایز معمولی، منجر به افزایش غلظت فعال داروها می‌شوند [۱۱].

برخی از نانوداروهای رایج و کاربردهای آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- نانوداروهای رایج و کاربردهای آن‌ها

نوع	تعریف	مزایا	کاربردها
نانوکریستال‌ها	ذرات کریستالی تولید شده با روش‌های مختلف مانند آسیاب گلوله‌ای، همگن‌سازی فشار بالا (HPH)، فرایند رسوب‌گذاری	• بهبود سرعت انحلال داروها • بهبود حلالیت اشباع • ترکیب ایمن • مناسب برای تزریق داخل وریدی • فراهمی زیستی دارو بالا	• درمان سرطان • کنترل سطح‌تری گلیسیرید و کلسترول • هایپرترمیک • شیمی‌درمانی

ادامه جدول ۱- نانوداروهای رایج و کاربردهای آن‌ها

نوع	تعریف	مزایا	کاربردها
نانوذرات پلیمری	می‌توان آن را به‌صورت نانوکره یا نانوکپسول با روش‌های مختلفی مانند نانورسوب، امولسیون مضاعف، پوشش پلیمری تهیه کرد.	• می‌تواند از طریق انفوزیون، انواع مختلف تزریقی یا خوراکی تجویز شود • ویژگی‌های قابل تنظیم • قادر به حمل عوامل چندمنظوره، • بهبود پایداری ترمودینامیکی محموله • نفوذ عمیق به سلول‌ها و بافت‌ها	• تحویل دارو • تحویل ژن • مهندسی بافت
لیپوزیم‌ها	وزیکول‌های مصنوعی از دولایه لیپیدی تشکیل شده‌اند که به دو گروه تقسیم می‌شوند: تک‌لایه و چندلایه که قادر به حل هم‌زمان داروهای محلول در آب (داخلی) و محلول در چربی (دولایه) هستند.	• هدف‌گیری غیرفعال • تحویل کارآمد دارو • کاهش سمیت	• تحویل انواع مولکول‌های زیستی مانند: آنزیم‌ها، هورمون‌ها، الیگونوکلئوتیدهای ضدحس، ریبوزیم‌ها، پروتئین‌ها/ پپتیدها، DNA و داروهای ضدسرطان
نانوذرات مغناطیسی	این نوع از نانوسیستم‌ها می‌توانند به میدان‌های مغناطیسی خارجی در ابعاد نانو پاسخ دهند.	• تجمع در مکان‌های موردنظر از طریق هدایت با استفاده از میدان مغناطیسی • یک انتخاب امیدوارکننده برای کاربرد MRI	• عملکرد سطح • استفاده به‌عنوان ماده کنتراست • تحویل ژن

ادامه جدول ۱- نانوداروهای رایج و کاربردهای آن‌ها

نوع	تعریف	مزایا	کاربردها
میسل‌ها	نانوذرات کوپلیمر آمفی‌فیل کروی که توسط مونتاژ فوق مولکولی تشکیل شده‌اند، دارای ساختار پوسته هسته‌ای با درونی آب‌گریز هستند که از قسمت بیرونی آبی جدا شده است.	• ظرفیت بارگیری بالا • ثبات خوب در خون • زمان گردش طولانی‌مدت • تعداد کم عوارض جانبی • محافظت داروهای داخلی از تخریب	• حمل انواع آب داروهای نامحلول از جمله: پاکلی‌تاکسل، SN-38، دوکسوروبیسین، C6-ceramide
دندریمرها	ماکرومولکول‌های مصنوعی به شکل درخت که دارای ساختار سه‌بعدی تک پراکنده با شاخه‌های گسترش‌یافته از یک مولکول مرکزی هستند.	• MW تعریف شده • شکل یکنواخت • ویژگی‌های به دام افتادن میزبان - مهمان • پراکندگی بسیار کم	• حمل انواع داروها شامل: پیروکسیکام، پاکلی‌تاکسل کتوپروفن، متوترکسات
نانوسیلیکا	شکل مزوپور ذرات سیلیکا در اندازه‌های نانو با سطح بزرگ و ساختار جامد	• ظرفیت بارگیری بالا • قابلیت حفاظت خوب از محموله دارو مولکول‌های داخل منافذ • توانایی کنترل شده رهاسازی دارو	• انتقال دارو و ژن • سنجش زیستی • تحویل هدفمند • عامل تشخیصی • عوامل ضدسم
نانولوله‌های کربنی	حامل‌های سوزنی مانند که می‌توانند به‌راحتی با سوراخ شدن در غشای سلولی پخش شوند. CNTها به‌عنوان SWCNTs دسته‌بندی می‌شوند که دارای جذب نوری مادون‌قرمز نزدیک بالا هستند و MWCNTها دارای خواص فیزیکی منحصربه‌فرد هدایت الکتریکی هستند.	• مدول الاستیک و استحکام مکانیکی بسیار بالا • هدایت الکتریکی و حرارتی بالا • زمان گردش طولانی‌مدت • نفوذپذیری غشای سلولی • نسبت سطحی بالا که امکان بارگیری بالای دارو را فراهم می‌کند	• استفاده در داربست برای حمایت از رشد سلول‌های استخوانی • شیمی‌درمانی فتوترمال • تحویل واکسن • درمان سرطان • درمان گلیومای مغز • ترمیم آسیب نخاعی

ادامه جدول ۱- نانوداروهای رایج و کاربردهای آن‌ها

نوع	تعریف	مزایا	کاربردها
نانوذرات طلا	برای اولین بار بیش از ۱۵۰ سال پیش سنتز شد و در کاربردهای دارورسانی استفاده گسترده‌ای دارد.	• سمیت سلولی کم • اندازه و سطح کنترل شده • سنتز آسان • نفوذپذیری سلولی بالا • قابلیت اتصال مولکول‌های زیاد روی سطح آن • ظرفیت بالای بارگیری دارو • تحویل دارو • تشخیص	• درمان بیماری‌های مختلف شامل: سرطان، آلزایمر، دیابت، آرتریت، گرفتگی قلب
نقاط کوانتمی	کریستال‌های نیمه‌هادی با ساختار تقریباً کروی؛ نیمه‌هادی کریستالی متالوئیدی که انتشار فلورسانس را کنترل می‌کند.	• اندازه کوچک • جذب خوب داخل سلولی و آزادسازی دارو • تغییرات آسان سطح	• تشخیص نوری بیولوژیکی • هدف‌گیری سلولی و درون‌سلولی

اندازه بازار جهانی نانوپزشکی و نانوداروها

نانوداروها به‌طور کلی دارای ارزش افزوده بالایی در مقایسه با داروهای سنتی هستند. در یک گزارش، حجم کل بازار نانوپزشکی در سال ۲۰۱۵ حدود ۱ تریلیون دلار بود. با توجه به نرخ رشد پیش‌رونده برخی از نانوداروها و نیاز روزافزون به داروهای کارآمدتر برای درمان سرطان، بیماری‌های سیستم ایمنی و سیستم عصبی و همچنین کاهش بیماری‌های عفونی مانند ایدز، انتظار می‌رود بازار جهانی نرخ رشد سالانه ترکیبی را نشان دهد. بر اساس گزارش جدید Grand View Research انتظار می‌رود بازار جهانی نانوپزشکی تا سال ۲۰۳۰ به ۴۲۷٫۱۸ میلیارد دلار برسد که CAGR ۱۱٫۷ درصدی در این بازه تخمین زده شده است [۱۲].

پیش‌بینی می‌شود که اندازه بازار برای نانوداروهای مبتنی بر پروتئین ۷±۱۴ میلیارد دلار، برای نانوداروهای مبتنی بر اسید نوکلئیک ۳±۷ میلیارد دلار و برای نانوداروهای مبتنی بر مولکول‌های کوچک ۳±۳ میلیارد دلار باشد. برای رشد بیشتر بازار، مسائل مربوط به ریسک باید موردتوجه قرار گیرد و اثرات اجتماعی باید ارزیابی شود. با توجه به قیمت بالای نانومواد و مواد واسطه نانو، تحلیل جدی مقرون‌به‌صرفه بودن و قدرت خرید موردنیاز کشورهای دارای سیستم‌های مراقبت بهداشتی متمرکز و کشورهای دارای سیستم‌های مراقبت بهداشتی بازار خصوصی باید انجام شود [۱۳].

شرکت‌های جهانی فعال در نانوپزشکی

PerOssal®® یک ماده جایگزین استخوان مصنوعی برای ترمیم و پر کردن نقایص استخوانی است. این دارو توسط شرکت آلمانی Osartis®® طراحی و تولید شده است. ساختار منحصربه‌فرد نانوکریستالی متخلخل جذب یکنواخت مواد مایع (مانند آنتی‌بیوتیک‌ها) و آزادسازی پایدار کنترل شده آن‌ها را تضمین می‌کند.
از مزایای این نانودارو می‌توان به تقویت رشد طبیعی استخوان‌ها، مناسب برای افزایش حجم با پیوند استخوان اسفنجی اتولوگ و مناسب به‌عنوان ماده حامل برای محلول‌های آبی (مانند آنتی‌بیوتیک‌ها) اشاره کرد [۱۴].

شکل ۳- نانودارو PerOssal ماده جایگزین استخوان مصنوعی

Rapamune®®، یکی از شرکت‌های تابعه Pfizer®®، ایالات‌متحده آمریکا به‌عنوان اولین داروی نوع نانوکریستالی با تأیید FDA در سال ۲۰۱۰ شناخته می‌شود که برای جلوگیری از رد پیوند کلیه استفاده می‌شود. ماده فعال Rapamune، سیرولیموس، یک آنتی‌بیوتیک ماکروسیکلیک تریین است که از باکتری Streptomyces hygroscopicus مشتق شده و به‌عنوان یک سرکوب‌کننده ایمنی عمل می‌کند.
نانوفرمولاسیون منجر به ذخیره‌سازی راحت‌تر می‌شود و محرک‌هایی را که ایجاد می‌شود، مسدود می‌کند و در نتیجه سیستم ایمنی سلولی ضعیف می‌شود که می‌تواند عضو پیوند شده را بپذیرد [۱۵].

شکل ۴- نانودارو Rapamune برای جلوگیری از رد پیوند کلیه

دانوروبیسین لیپوزومی با نام تجاری DaunoXome®® (UK) یکی از داروهایی است که می‌تواند در درمان سرطان‌ها استفاده شود. به دلیل اثربخشی و عوارض جانبی کمتر در مقایسه با داروهای سیتوتوکسیک مانند

آدریامایسین، بلئومایسین و وین کریستین، تأیید خود را به‌عنوان یک دارو سیتوتوکسیک پیشرفته دریافت کرده است. لیپوزوم‌ها قطر تقریبی ۴۵ نانومتر دارند و از دولایه لیپیدی تشکیل شده‌اند که از کلسترول و دی استئاروئیل فسفاتیدیل کولین و با نسبت مولی ۱:۲ تشکیل شده است [۱۶].

شکل ۵- نانوداروی DaunoXome برای درمان سرطان‌ها

از سایر شرکت‌های برجسته و اصلی در بازار جهانی نانوپزشکی می‌توان به شرکت‌های زیر اشاره کرد:

- Abbott؛
- Pfizer؛
- CombiMatrix Corporation؛
- GE Healthcare؛
- Celgene Corporation؛
- Johnson & Johnson Services؛
- Luminex Corporation؛
- Merck & Company.

شرکت‌های داخلی فعال در نانوپزشکی

از جمله دستاوردهای ارزنده و نویدبخش فناوری نانو، ساخت انواع نانوداروها برای کنترل و درمان بیماران سرطانی در داخل کشور است که سالانه از خروج میلیون‌ها دلار ارز جلوگیری کرده است. یکی از این تولیدات، نانوداروی شرکت اکسیر نانوسینا با نام «سینادوکسوزوم» است که به‌عنوان یک نانوداروی ضدتومور در درمان سرطان استفاده می‌شود. همچنین نانوداروی ضدسرطان «پاکلی نب»، برای درمان سرطان‌هایی مانند سینه، ریه و پانکراس با تلاش محققان کشورمان در شرکت نانودارو پژوهان پردیس تولید شده است. نانوداروی «سیناکورکومین» تولید شرکت اکسیر نانوسینا از ماده مؤثره زردچوبه به نام کورکومین گرفته شده است و یکی از مؤثرترین مواد در جلوگیری از سرطان HCC و التهاب است.

شکل ۶- برخی از انواع نانودارو تولید شده در داخل کشور

نتیجه‌گیری

پیش‌بینی می‌شود که بازار نانوداروها در پنج سال آینده توسعه بیشتری خواهد یافت که عمدتاً به لطف پیشرفت‌های بیونانوفناوری و نانومهندسی، معرفی استانداردهای روشن در مورد داروهای جدید مبتنی بر فناوری نانو، دغدغه بیشتر در مورد مسائل محیط زیستی و شکل‌گیری مشارکت بین استارت‌آپ‌های نانوپزشکی یا دپارتمان‌های تحقیق و توسعه و شرکت‌های پیشرو در حوزه پزشکی و دارویی است. یکی دیگر از عوامل مهم که توجه محققان و شرکت‌ها را به خود جلب کرده است، نقش فزاینده‌ای است که سرطان در ارقام مرگ‌ومیر در سراسر جهان ایفا می‌کند. این مسئله و تعداد بالای سایر داروهای مرتبط با سرطان که طی سال‌های گذشته تأیید شده‌اند، نه تنها نیاز فوری به درمان‌های بهتر سرطان توسط بیماران را نشان می‌دهد، بلکه بازار عظیمی را برای درمان سرطان نشان می‌دهد. در مجموع، ما بر این باوریم که نرخ فزاینده مرگ‌ومیرهای مرتبط با سرطان، نیروهای محرکه افزایش مورد انتظار در اندازه بازار جهانی نانوپزشکی در سال‌های آینده است.

پی‌نوشت‌ها

۱ Nanomedicine
۲ Food and Drug Administration
۳ Drug-delivery Systems
۴ Lipinski
۵ Nanoparticles

منابع

۱ Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 9(1), 1–14 (2013).

۲ Desai PP, Rustomjee MT. Business potential of advanced drug delivery systems. Confocal Microscopy23, 29 (2018).

۳ Bhowmik D, Gopinath H, Kumar BP, Duraivel S, Kumar KS. Controlled release drug delivery systems. Pharma Innov. 1(10), (2012).

۴ Zhang M-Q, Wilkinson B. Drug discovery beyond the 'rule-of-five'. Curr. Opin. Biotechnol. 18(6), 478–488 (2007).

۵ Ige PP, Baria RK, Gattani SG. Fabrication of fenofibrate nanocrystals by probe sonication method for enhancement of dissolution rate and oral bioavailability. Colloids Surf. B. Biointerfaces 108, 366–373 (2013).

۶ Yih T, Al-Fandi M. Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems. J. Cell. Biochem. 97(6), 1184 1190 (2006).

۷ Liu L, Ye Q, Lu Metal. A new approach to reduce toxicities and to improve bioavailabilities of platinum containing anti-cancer nanodrugs. Sci. Rep. 5, 10881 (2015).

۸ Balakumar K, Raghavan CV, Abdu S. Self nanoemulsifying drug-delivery system (SNEDDS) of rosuvastatin calcium: design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation. Colloids Surf. B. Biointerfaces 112, 337–343 (2013).

۹ Karimi M, Sahandi Zangabad P, Baghaee-Ravari S, Ghazadeh M, Mirshekari H, Hamblin MR. Smart nanostructures for cargo delivery: uncaging and activating by light. J. Am. Chem. Soc. 139(13), 4584–4610 (2017).

۱۰ Bosetti R, Marneffe W, Vereeck L. Assessing the need for quality-adjusted cost–effectiveness studies of nanotechnological cancer therapies. Nanomedicine 8(3), 487–497 (2013).

۱۱ Karimi M, Eslami M, Sahandi-Zangabad P et al. pH-Sensitive stimulus-responsive nanocarriers for targeted delivery of therapeutic agents. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. 8(5), 696–716 (2016).

۱۲ Ige PP, Baria RK, Gattani SG. Fabrication of fenofibrate nanocrystals by probe sonication method for enhancement of dissolution rate and oral bioavailability. Colloids Surf. B. Biointerfaces 108, 366–373 (2013).

۱۳ Conde J, Artzi N. Are RNAi and miRNA therapeutics truly dead? 33, 141–144 (2015). 100. Shapira P, Wang J. From lab to market? Strategies and issues in the commercialization of nanotechnology in China. Asian Bus. Manag. 8(4), 461–489 (2009).

۱۴ Brandt J, Henning S, Michler G, Hein W, Bernstein A, Schulz M. Nanocrystalline hydroxyapatite for bone repair: an animal study. J. Mater. Sci. Mater. Med. 21(1), 283–294 (2010).

۱۵ Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA approved materials and clinical trials to date. Pharm. Res. 33(10), 2373–2387 (2016).

۱۶ Gill PS, Wernz J, Scadden DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J. Clin. Oncol. 14(8), 2353–2364 (1996).