

Potensi Polimer *Poly-Lactic-co-Glicoly Acid* untuk Terapi Kanker dan Perkembangan Uji Kliniknya

Patihul Husni

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. *Poly-Lactic-co-Glicoly Acid* (PLGA) merupakan salah satu polimer yang mampu terurai secara biologis (*biodegradable*) yang sering digunakan sebagai nanokarier yang efektif untuk penghantaran obat ke dalam sel. PLGA bersifat *biodegradable* karena diuraikan menjadi senyawa endogen yaitu asam laktat dan asam glikolat dan mudah dimetabolisme oleh tubuh melalui siklus Krebs sehingga memiliki sifat toksisitas sistemik yang rendah serta telah disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi pada manusia. Banyak obat antikanker yang dienkapsulasi menggunakan PLGA dan telah dilakukan uji *in vitro*, *in vivo* dan uji klinik. Artikel *review* ini bertujuan untuk mengetahui potensi PLGA untuk terapi kanker dan perkembangan uji kliniknya saat ini. Metode penulisan artikel *review* ini dilakukan melalui penelusuran pustaka. Hasil *review* dari 38 artikel menunjukkan bahwa polimer PLGA sangat berpotensi dalam penghantaran obat antikanker baik secara pasif maupun aktif. Beberapa produk sedang berada dalam tahap uji *in vitro*, *in vivo* dan klinik. Namun, produk yang telah beredar di pasaran menunjukkan bahwa PLGA terbukti berpotensi dan aman sebagai polimer untuk menghantarkan obat ke sel kanker prostat.

Kata kunci: PLGA, uji klinik, polimer, *biodegradable*, kanker

Biodegradable Polymer Potential of Poly-Lactic-co-Glicoly Acid for Cancer Therapy and Its Clinical Trial

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In 2012, cancer causes death of about 8.2 million people. Poly-Lactic-co-Glicoly Acid (PLGA) is one of the biodegradable polymers that is often used as an effective nanocarrier for drug delivery into cells. PLGA is biodegradable because it is decomposed into endogenous compounds namely lactic acid and glycolic acid and easily metabolized by the body through the Krebs cycle, so it has low systemic toxicity properties and has been approved by Food and Drug Administration (FDA) for human therapy. Many anticancer drugs are encapsulated using PLGA and have been tested *in vitro*, *in vivo* and clinical trial. This review article aimed to determine the potential of PLGA for cancer therapy and the development of current clinical trials. Data in this review article is obtained from library search. The review result of 38 articles indicate that the PLGA polymer is highly potential in delivering anticancer drugs either passively or actively. Some products are undergoing *in vitro* test, *in vivo* test, and clinical trials. However, marketed products show that PLGA is proven to be potential and safe as a polymer to deliver drugs into prostate cancer cells.

Keywords: PLGA, clinical study, polymer, biodegradable, cancer

Korespondensi: Patihul Husni, M.Si., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email*: patihul.husni@unpad.ac.id

Naskah diterima: 8 Januari 2018, Diterima untuk diterbitkan: 2 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Salah satu penyebab kematian utama di dunia adalah penyakit kanker. Kanker merupakan penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang pada tahun 2012. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2018 di Amerika Serikat diperkirakan terjadi kasus baru kanker sebanyak 1.735.350 dan 609.640 kematian akibat kanker.¹ Penyebab kematian yang diakibatkan kanker terbanyak setiap tahunnya yaitu kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara.²

Pada terapi kanker, zat antikanker harus dihantarkan hingga mencapai sel kanker agar dapat bekerja dengan optimal.³ Salah satu pendekatan yang digunakan guna mencapai tujuan tersebut adalah pengobatan berbasis nanopartikel. Sistem penghantaran obat dengan menggunakan teknologi nanopartikel memiliki potensi untuk menghantarkan obat ke dalam sel. Nanopartikel merupakan suatu pendekatan yang dapat digunakan untuk penghantaran intraseluler molekul-molekul kecil dan molekul besar seperti asam nukleat, peptida atau protein yang tidak stabil pada kondisi fisiologis dan secara umum tidak dapat melewati membran sel.⁴ Nanopartikel berbasis *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* (PLGA) telah banyak diteliti untuk terapi kanker dan menggambarkan kondisi kanker atau *cancer imaging*. Nanopartikel menggunakan polimer PLGA mampu menembus membran endosom dan menghantarkan obat yang dienkapsulasi ke dalam sel.³

Keuntungan utama PLGA adalah PLGA mengalami biodegradasi sempurna dalam media berair, sedangkan keuntungan lainnya adalah: (1) biokompatibel dan *biodegradable*; (2) telah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicine Agency* (EMA) sebagai suatu sistem

penghantaran obat; (3) dapat digunakan untuk merancang pelepasan berkesinambungan (*sustained release*); (4) modifikasi permukaan dapat dilakukan agar tidak dikenali sebagai partikel asing dan terjadi interaksi biologis yang efektif;^{5,6,7} (5) perlindungan obat dari degradasi; (6) pendekatan dalam pembuatan dan sintesis untuk berbagai jenis obat misalnya molekul kecil hidrofilik atau hidrofobik atau makromolekul; dan (7) memungkinkan untuk dibuat agar dihantarkan ke organ/sel spesifik.^{3,8}

Terdapat banyak obat antikanker yang dienkapsulasi ke dalam nanopartikel PLGA.³ Sistem penghantaran obat-obatan berbasis nanoteknologi PLGA tersebut telah dievaluasi dengan baik pada penelitian di laboratorium menggunakan hewan percobaan baik secara *in vitro* dan *in vivo* maupun uji kliniknya.⁸ Produk yang telah berhasil melewati uji klinik dan beredar di pasaran serta menggunakan PLGA sebagai polimer adalah obat untuk kanker prostat.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini yaitu dengan penelusuran pustaka seperti jurnal dan artikel mengenai PLGA, polimer *biodegradable* dan uji klinik PLGA dengan menggunakan situs pencari yaitu *Google Scholar*. Selain itu pencarian jurnal acuan juga dilakukan pada situs jurnal yang terpercaya seperti NCBI, *Sciencedirect*, *Springer* dan beberapa situs lainnya. Kata kunci yang digunakan antara lain “PLGA”, “*biodegradable polymer*”, “*clinical study of PLGA*”. Pustaka diinklusi dan eksklusi berdasarkan kriteria jurnal internasional terakreditasi. Selain itu pustaka yang diinklusi yaitu pustaka dengan tema penelitian tentang PLGA sebagai polimer untuk menghantarkan obat ke sel kanker. Pencarian menghasilkan 38 jurnal dan setelah dilakukan skrining, jumlah jurnal yang digunakan yaitu 17 jurnal utama dan 21 jurnal pendukung.

Tabel 1 Contoh Nanopartikel Berbasis PLGA yang Dikembangkan Saat Ini sebagai Sistem Penghantaran Obat untuk Terapi Kanker.³

Tipe Nanopartikel	Ligan	Zat Terapeutik	Status
Nanopartikel Tak Bertarget (Untargeted Nanoparticles)	-	Paclitaxel	Preklinik ⁹
	-	9-nitro-camptothecin	In vitro ¹⁰
	-	Rh-G-CSF	In vitro ¹¹
	-	siRNA targeting MBD1	In vitro ¹²
	-	shRNA targeting AnxA2	Preklinik ¹³
Nanopartikel Bertarget (Targeted Nanoparticles)	cLABEL	Doxorubicin	In vitro ¹⁴
	Folat	Paclitaxel	Preklinik ¹⁵
	LyP-1	-	Preklinik ¹⁶
	PSMA	Cisplatin	Preklinik ¹⁷
	RGD	Paclitaxel	Preklinik ¹⁸
	AS1411	Paclitaxel	In vivo ¹⁹
	rhuMAbHER2	PE38KDL	Preklinik ²⁰

Hasil

Banyak nanopartikel dengan berbasis PLGA yang dikembangkan untuk menghantarkan obat-obat antikanker. Pada Tabel 1 diuraikan mengenai tipe-tipe nanopartikel yang berbasis PLGA yang telah dikembangkan saat ini.

Mir *et al.* (2017) melaporkan bahwa beberapa produk berupa mikropartikel dan mikrosfer dengan berbasis PLGA yang sudah dipasarkan, serta beberapa produk berbasis nanopartikel PLGA juga dalam penyelidikan uji klinis. Contoh-contoh produk tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Pembahasan

PLGA adalah kopolimer sintetik yang terdiri dari monomer asam glikolat dan asam laktat (Gambar 1) serta merupakan salah satu jenis polimer *biodegradable* yang paling berhasil digunakan. PLGA telah disetujui oleh FDA

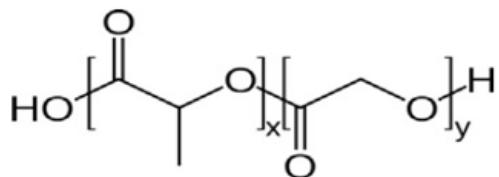
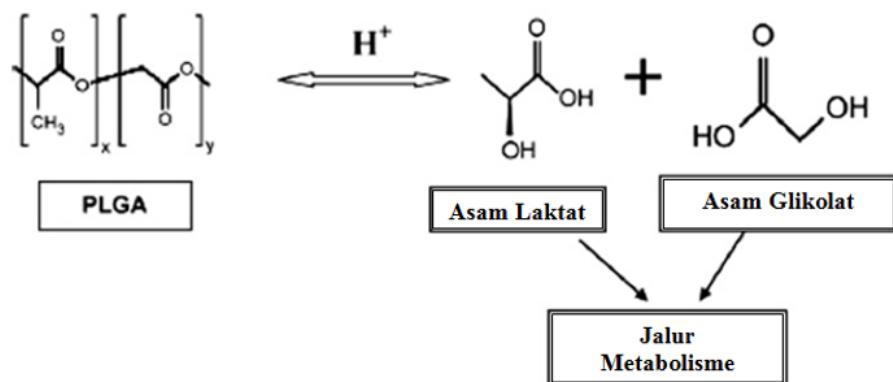
dan EMA untuk berbagai sistem penghantaran obat pada manusia. Polimer PLGA tersedia secara komersial dengan berat molekul dan komposisi kopolimer yang berbeda. Waktu degradasi PLGA bervariasi dari beberapa bulan hingga tahun, tergantung pada berat molekul dan perbandingan kopolimernya.^{27,28}

PLGA dihidrolisis menjadi metabolit berupa monomernya yaitu asam laktat dan asam glikolat (Gambar 2). Kedua monomer tersebut bersifat endogen dan juga mudah dimetabolisme di dalam tubuh melalui siklus Krebs sehingga toksitas sistemik akan minim apabila dikaitkan dengan penggunaan PLGA untuk penghantaran obat.^{3,30}

Nanopartikel PLGA diinternalisasi ke dalam sel sebagian dengan melalui cairan fase pinositosis dan juga melalui endositosis yang diperantara klatrin (*clathrin-mediated endocytosis*). Nanopartikel PLGA dengan cepat berpindah dari endolisosom dan masuk sitoplasma dalam waktu 10 menit inkubasi

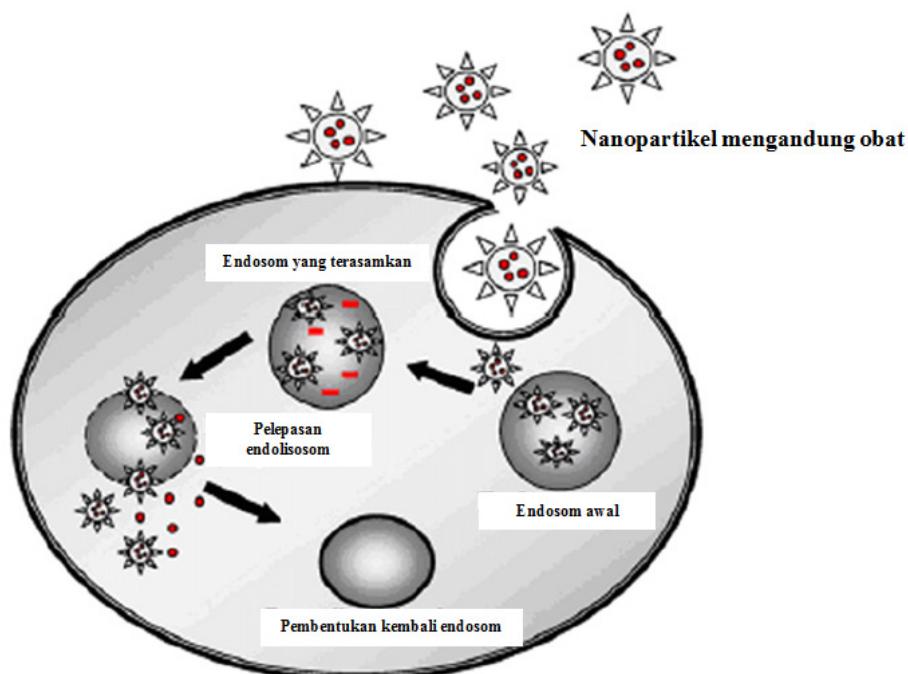
Tabel 2 Beberapa Obat Berbasis PLGA pada Tahap Uji Klinik⁸

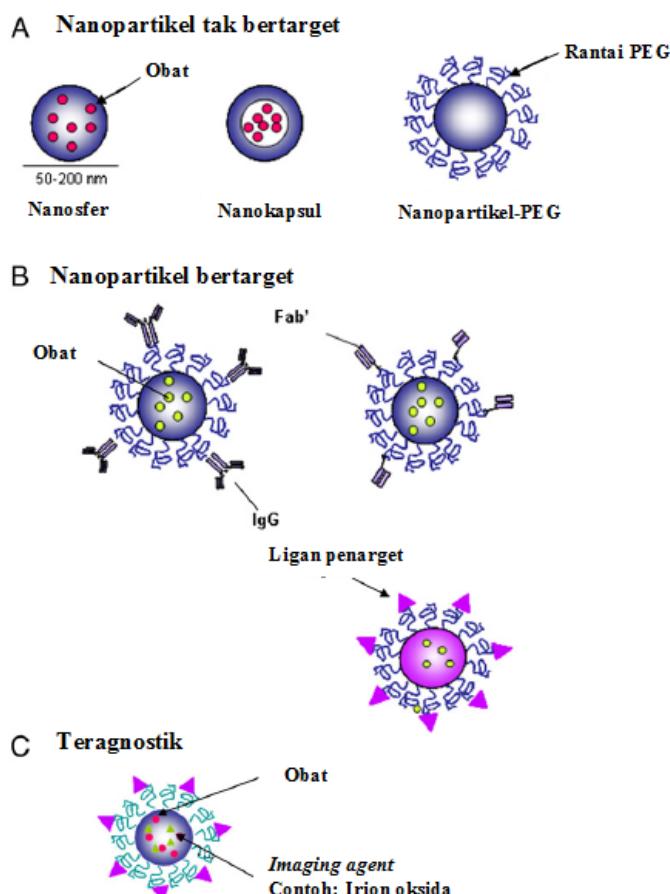
Nama Produk	Obat Kanker	Jenis Kanker	Status
Lupron depot®	Leuproreotide asetat ²¹	Kanker prostat	Telah dipasarkan ²²
BIND-014	Docetaxel	Kanker metastatik atau tahap lanjut	Uji klinik fase I ^{23,24,25}
Oncogel™	Paclitaxel	Kanker kerongkongan	Uji klinik fase II ²⁶

Gambar 1 Struktur PLGA²⁹Gambar 2 Hidrolisis PLGA^{3,30}

(Gambar 3). Hal ini memfasilitasi interaksi antara nanopartikel dengan membran vesikular sehingga terjadinya destabilisasi membran dan menyebabkan pelepasan nanopartikel ke dalam sitosol.^{3,31} Nanopartikel berbasis

PLGA telah diteliti untuk terapi kanker baik secara pasif (nanopartikel tak bertarget) atau secara aktif (nanopartikel bertarget) dan juga digunakan untuk menggambarkan kondisi kanker (*cancer imaging*) (Gambar 4).³

Gambar 3 Proses Internalisasi Nanopartikel ke Dalam Sel^{3,32}

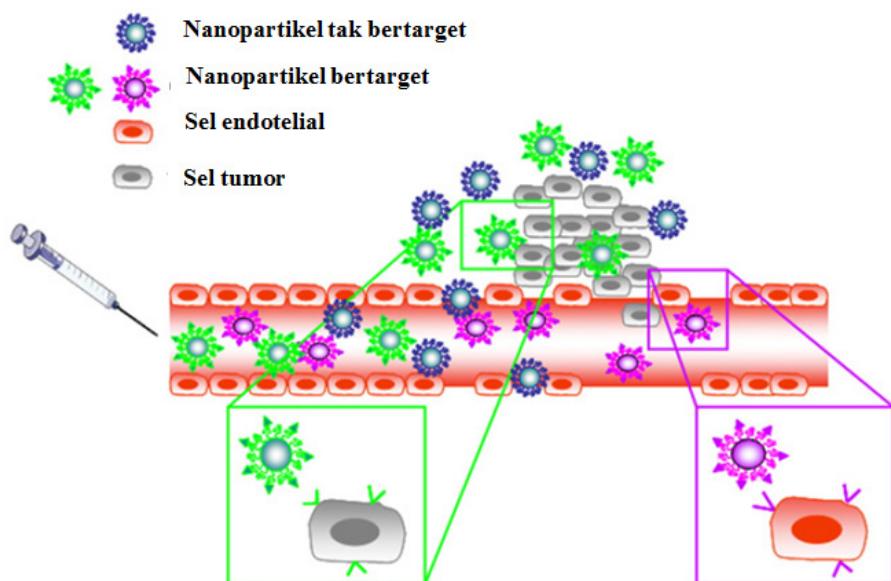


Gambar 4 Nanopartikel³

Secara pasif (Gambar 5) dipengaruhi oleh ukuran nanopartikel dan kelainan anatomi dan patologis yang unik pada pembuluh darah tumor. Nanopartikel dapat terakumulasi di dalam ruang interstisial sehingga terjadi “peningkatan permeabilitas” atau “enhanced permeability”. Selain itu, pembuluh getah bening tidak terdapat atau tidak efektif dalam tumor sehingga menyebabkan drainase yang tidak efisien pada jaringan tumor. Hal ini menyebabkan suatu “peningkatan retensi” atau “enhanced retention”. Kedua fenomena ini membentuk efek *enhanced permeability and retention* (EPR) yang dianggap sebagai standar dalam desain sistem penghantaran obat antikanker baru.³³

Pada penargetan aktif (Gambar 5), ligan untuk penargetan diikatkan pada permukaan

n nanopartikel.³⁴ Ligan tersebut dipilih untuk dapat mengikat pada suatu reseptor spesifik yang diekspresikan secara berlebihan oleh sel tumor atau oleh pembuluh darah tumor dan tidak diekspresikan oleh sel normal. Faktor penting lainnya dalam pemilihan ligan adalah homogenitas ekspresi reseptor pada semua sel target. Namun, informasi ini seringkali kurang. Target seluler dibedakan menjadi dua, yaitu sel kanker dan sel endotelial tumor (Gambar 5). Untuk menargetkan sel kanker, beberapa reseptor yang diekspresikan secara berlebihan yaitu seperti reseptor transferrin, reseptor folat, glikoprotein, reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) atau integrin. Untuk menargetkan endoteliun tumor, ligan harus dapat mengenali reseptor spesifik seperti reseptor faktor pertumbuhan endotelial



Gambar 5 Nanopartikel Tak Bertarget (Pasif) dan Nanopartikel Bertarget (Aktif)³

Nanokarier dapat mencapai sel tumor secara selektif melalui kebocoran vaskular di sekitar tumor. Ligand yang diikatkan pada permukaan nanokarier terikat pada reseptör-reseptör yang diekspresikan berlebihan oleh sel-sel kanker (hijau) atau sel-sel endotelial angiogenik (merah muda).³

vaskular (VEGFR-1 dan VEGFR-2), integrin ($\alpha\beta_3$, $\alpha_5\beta_1$), molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1) atau metaloproteinase matriks (MMPs). Penghancuran endoteliun tumor dapat menyebabkan kematian tumor tersebut yang diakibatkan kekurangan oksigen dan nutrisi.³⁵ Dengan demikian dalam strategi ini, nanokarier bertarget ditujukan secara langsung untuk membunuh pembuluh darah angiogenik dan secara tidak langsung membunuh sel-sel tumor.³⁴

Pada kemoterapi kanker, terdapat banyak obat antikanker yang telah dienkapsulasi dalam nanopartikel PLGA dan telah dievaluasi secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengobati berbagai jenis kanker (Tabel 1). Contohnya pada nanopartikel PLGA tak bertarget yaitu penggunaan klinis jangka panjang dari doksorubisin (DOX), suatu antrasiklin yang sangat kuat yang disetujui untuk digunakan melawan tumor-tumor yang disebabkan oleh toksitas, kardiomiopati dan gagal jantung kongestif. Nanopartikel PLGA-PEG yang mengenkapsulasi DOX meningkatkan efisiensi obat anti tumoral DOX dibandingkan dengan

obat tanpa enkapsulasi. Nanopartikel DOX-PLGA dilapisi poloxamer 188 ditemukan melintasi sawar darah otak dan secara efektif menurunkan pertumbuhan tumor pada tikus.³⁶ Paclitaxel (PTX), suatu inhibitor mitosis yang digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, mempunyai indeks terapeutik rendah dan kelarutan yang rendah. Enkapsulasi PTX dalam nanopartikel PLGA meningkatkan efek sitotoksik obat dibandingkan dengan Taxol® *in vitro*³⁷ dan *in vivo*.⁹ 9-nitrocamptothecin (9-NC) merupakan suatu obat antikanker yang menargetkan enzim Topoisomerase I. 9-NC mempunyai ketidakstabilan pH biologis dan kelarutan air yang rendah. Nanopartikel PLGA yang mengenkapsulasi 9-NC menunjukkan pelepasan yang berkesinambungan (*sustained release*) sampai 160 jam.¹⁰

Pada nanopartikel bertarget, nanopartikel PLGA yang menargetkan sel tumor atau endoteliun tumor telah terbukti lebih aktif pada studi praklinis dibandingkan dengan nanopartikel tak bertarget. Sebuah peptida siklik, yaitu siklo-(1,12)-penITDGEATDSGC (cLABL), telah terbukti dapat menghambat

LFA-1/ICAM-1 melalui pengikatan ke ICAM-1. Selain itu, cLABL terbukti diinternalisasi setelah mengikat ICAM-1. Peptida siklik ini dikonjugasikan ke PLGA nanopartikel untuk penghantaran DOX. cLABL-nanopartikel terbukti dibawa ke dalam sel epitel paru-paru A549 lebih cepat dibandingkan nanopartikel tak bertarget. Studi sitotoksitas cLABL-nanopartikel dan nanopartikel tak bertarget dibandingkan DOX bebas menunjukkan nilai IC₅₀ serupa yang menandakan bahwa aktivitas DOX dipertahankan.¹⁴ Nanopartikel Folat-PLGA PLGA menginduksi *uptake* seluler 1,5 kali lebih tinggi oleh sel MCF-7 dibandingkan nanopartikel tak bertarget.³⁸ Baru-baru ini, nanopartikel PLGA-PEG yang dikonjugasikan dengan folat menunjukkan sitotoksitas yang lebih besar terhadap sel kanker HEC-1A baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.¹⁵

Beberapa produk nanopartikel berbasis PLGA telah dilakukan uji klinis dan dipasarkan (Tabel 2). Sistem penghantaran obat-obatan berbasis nanoteknologi PLGA tersebut telah dievaluasi secara *in vitro* maupun *in vivo*. Namun, untuk mendapatkan profil keamanan yang lengkap, uji klinis sangat penting dan harus dilakukan.⁸ Mikropartikel dan mikrosfer berbasis PLGA yang sudah dipasarkan antara lain Atridox® untuk pengobatan periodontal, Sandostatin® untuk akromegali dan Lupron depot® untuk obat kanker prostat.²² Beberapa produk berbasis nanopartikel PLGA masih berada dalam penyelidikan uji klinis, seperti nanopartikel PEG-PLGA-PMS mengandung Docetaxel saat ini berada pada tahap uji klinik fase I. Nanopartikel ini dikembangkan untuk mengobati kanker yang bersifat metastasis atau tahap lanjut (*metastatic or advanced cancer*). Riset tersebut diberi nama BIND-014.^{23,24,25} PLGA-PEG-PLGA mengandung Paclitaxel adalah suatu sistem termo sensitif yang dikembangkan untuk mengobati kanker kerongkongan dan diberi nama *intratumoral OncoGel™*, serta telah dilakukan uji klinik

fase IIb untuk mengevaluasi efikasinya.²⁶ Sejumlah besar nanopartikel PLGA yang baru masih menunggu hasil evaluasi kliniknya untuk dapat dipasarkan.⁸

Simpulan

Polimer PLGA telah digunakan dalam proses penghantaran obat antikanker baik secara pasif maupun aktif. Uji klinik telah membuktikan bahwa PLGA sangat berpotensi dan aman sebagai polimer untuk menghantarkan obat ke sel kanker prostat.

Pendanaan

Penelitian ini dilakukan tanpa bantuan/hibah dari manapun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods, and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin*. 2018;68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442
3. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *J Control Release*. 2012; 161 (2):505–22. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
4. Hillaireau H, Couvreur P. Nanocarriers' entry into the cell: Relevance to drug delivery. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(17):

- 2873–96. doi: 10.1007/s00018-009-0053-z
- 5. Peres C, Matol AL, Connio J, Sainz V, Zupancic E, Silva JM, et al. Poly (lactic acid)-based particulate systems are promising tools for immune modulation. *Acta Biomater.* 2017;48:41–57. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.012.
 - 6. Locatelli E, Franchini MC. Biodegradable PLGA-b-PEG polymeric nanoparticles: Synthesis, properties, and nanomedical applications as drug delivery system. *J Nanoparticle Res.* 2012;14(12):1–17. doi: 10.1007/s11051-012-1316-4.
 - 7. Ratzinger G, Agrawal P, Körner W, Lonkai J, Sanders HM, Terreno E, et al. Surface modification of PLGA nanospheres with Gd-DTPA and Gd-DOTA for high-relaxivity MRI contrast agents. *Biomaterials.* 2010;31(33):8716–23. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.095.
 - 8. Mir M, Ahmed N, Rehman AU. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;159:217–31. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.038
 - 9. Danhier F, Lecouturier N, Vroman B, Jerome C, Marchand-Brynaert J, Feron O, et al. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: In vitro and in vivo evaluation. *J Control Release.* 2009;133(1):11–7. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.09.086
 - 10. Derakhshandeh K, Erfan M, Dadashzadeh S. Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: Factorial design, characterization and release kinetics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;66(1):34–41. doi: 10.1016/j.ejpb.2006.09.004
 - 11. Choi SH, Park TG. G-CSF loaded biodegradable PLGA nanoparticles prepared by a single oil-in-water emulsion method. *Int J Pharm.* 2006;311(1–2):223–8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.023
 - 12. Luo G, Jin C, Long J, Fu D, Yang F, Xu J, et al. RNA interference of MBD1 in BxPC-3 human pancreatic cancer cells delivered by PLGA-poloxamer nanoparticles. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(7):594–8. doi: 10.4161/cbt.8.7.7790
 - 13. Braden AR, Kafka MT, Cunningham L, Jones H, Vishwanatha JK. Polymeric nanoparticles for sustained down-regulation of annexin A2 inhibit prostate tumor growth. *J Nanosci Nanotechnol.* 2009;9(5):2856–65. doi: 10.1166/jnn.2009.028
 - 14. Chittasupho C, Xie SX, Baoum A, Yakovleva T, Siahaan TJ, Berkland CJ. ICAM-1 targeting of doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles to lung epithelial cells. *Eur J Pharm Sci.* 2009;37(2):141–50. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.008
 - 15. Liang C, Yang Y, Ling Y, Huang Y, Li T, Li X. Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(13):4057–66. doi: 10.1016/j.bmc.2011.05.016
 - 16. Luo G, Yu X, Jin C, Yang F, Fu D, Long J, et al. LyP-1-conjugated nanoparticles for targeting drug delivery to lymphatic metastatic tumors. *Int J Pharm.* 2010;385(1–2):150–6. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.014
 - 17. Dhar S, Gu FX, Langer R, Farokhzad OC, Lippard SJ. Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGAPEG nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2008;105(45):17356–61. doi: 10.1073/pnas.0809154105
 - 18. Danhier F, Vroman B, Lecouturier N, Crokart N, Pourcelle V, Freichels H, et al. Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with paclitaxel. *J Control Release* 2009;140(2):166–73. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.08.011

19. Guo J, Gao X, Su L, Xia H, Gu G, Pang Z, et al. Aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery. *Biomaterials*. 2011; 32(31):8010–20. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.004
20. Chen, H Gao J, Lu Y, Kou G, Zhang H, Fan L, et al. Preparation and characterization of PE38KDEL-loaded anti-HER2 nanoparticles for targeted cancer therapy. *J Control Release*. 2008;128(3):209–16. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.03.010
21. FDA. Lupron depot® [Accessed on: 4th December 2017]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020011s040lbl.pdf
22. Malik K, Singh I, Nagpal M, Arora S. Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system. *Der Pharm Sin.* 2010;1(1):74–81.
23. Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med.* 2012;63:185–98. doi: 10.1146/annurev-med-040210-162544
24. Prabhakar U, Maeda H, Jain RK, Eva M, Sevick-muraca, Zamboni W, et al. Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology. *Cancer Res.* 2013;73(8):2412–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4561
25. Guo S, Huang L. Nanoparticles containing insoluble drug for cancer therapy. *Biotechnol Adv.* 2014;32(4):778–88. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.002
26. Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *J Control Release*. 2012;159(1):14–26. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.11.031
27. Prokop A, Davidson JM. Nanovehicular intracellular delivery systems. *J Pharm Sci.* 2008;97(9):3518–90. doi: 10.1002/jps.21270
28. Vert M, Mauduit J, Li S. Biodegradation of PLA/GA polymers: Increasing complexity. *Biomaterials*. 1994;15(15):1209–13. doi: 10.1016/0142-9612(94)90271-2
29. Alshamsan A. Nanoprecipitation is more efficient than emulsion solvent evaporation method to encapsulate cucurbitacin I in PLGA nanoparticle. *Saudi Pharm J.* 2014; 22(3):219–22. doi: 10.1016/j.jsps.2013.1.2.002
30. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;75(1):1–18. doi: 10.1016/j.colsurfb.2009.09.001
31. Vasir JK, Labhsetwar V. Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:718–28. doi: 10.1016/j.addr.2007.06.003
32. Acharya S, Sahoo SK. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(3):170–83. doi: 10.1016/j.addr.2010.10.008
33. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res.* 1986;46:6387–92.
34. Danhier F, Feron O, Preat V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release*. 2010;148(2):135–46. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.08.027
35. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182–6. doi: 10.1056/NEJM197111182852108
36. Wohlfart S, Khalansky AS, Gelperina S, Maksimenko O, Bernreuther C, Glatzel M, et al. Efficient chemotherapy of rat glioblastoma using doxorubicin-loaded

- PLGA nanoparticles with different stabilizers. PLoS One. 2011;6(5):e19121. doi: 10.1371/journal.pone.0019121.
37. Fonseca C, Simoes S, Gaspar R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity. J Control Release. 2002;83(2):273–86.
38. Zhang Z, L.S. Huey LS, Feng SS. Folate-decorated poly(lactide-co-glycolide)-vitamin E TPGS nanoparticles for targeted drug delivery. Biomaterials. 2007;28(10): 1889–99. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.12.018