

Utilização de nanopartículas poliméricas no sistema de Drug-Delivery para tratamento quimioterápico

DOI: 10.5281/zenodo.14010563

Victoria Pires da Silva ^{a*}

Cancer is a disease of high incidence and growing global concern and, among the available treatments, chemotherapy remains one of the main options. However, the effectiveness of this procedure is often limited by its high toxicity and lack of specificity, resulting in extensive and severe side effects. This limitation can compromise the quality of life of patients and lead them to discontinue treatment, in addition to contributing to the resistance of tumor cells and the recurrence of tumors. Recently, research has been focused on the development of drug release systems based on polymeric nanoparticles, which offer an innovative approach to overcome these limitations. Polymers sensitive to pH and temperature have been distinguished by their ability to structural change in response to specific conditions of the tumor environment, such as acidic pH and elevated temperature. The application of these nanopolymers can offer a more accurate and safe solution, potentially reducing adverse effects and improving the efficiency of chemotherapy. This article explores the operation, advantages and recent advances regarding the use of polymer nanoparticles for directed drug delivery systems in cancer treatment.

O câncer é uma enfermidade de alta incidência e crescente preocupação global e, entre os tratamentos disponíveis, a quimioterapia permanece como uma das principais opções. Contudo, a eficácia desse procedimento é frequentemente limitada por sua alta toxicidade e falta de especificidade, resultando em efeitos colaterais amplos e severos. Essa limitação pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes e levá-los ao abandono do tratamento, além de contribuir para a resistência das células tumorais e a reincidente dos tumores. Recentemente, a pesquisa tem se voltado para o desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos baseados em nanopartículas poliméricas, que oferecem uma abordagem inovadora para superar essas limitações. Polímeros sensíveis ao pH e à temperatura têm se destacado por sua capacidade de alteração estrutural em resposta às condições específicas do ambiente tumoral, como pH ácido e temperatura elevada. A aplicação desses nanopolímeros pode oferecer uma solução mais precisa e segura, potencialmente reduzindo efeitos adversos e melhorando a eficiência da quimioterapia. Este artigo explora o funcionamento, as vantagens e os recentes avanços relativos ao uso de nanopartículas poliméricas para sistemas de liberação direcionada de medicamentos no tratamento do câncer.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: vickiprs@gmail.com

Palavras-chave: Drug-Delivery Systems; nanopartículas; polímeros; células cancerígenas; quimioterapia.

Recebido em 09 de setembro de 2024,
Aprovado em 15 de outubro de 2024,
Publicado em 31 de outubro de 2024.

Introdução

O câncer é uma doença com alto índice de incidência em todo o globo. De acordo com o relatório sobre o câncer elaborado pela American Cancer Society (ACS) em colaboração com a International Agency for Research on Cancer (IARC), em 2022 houve 20 milhões de novos casos de câncer no mundo e estima-se que, até 2050, o número de novos casos aumente cerca de 77%.¹ Alguns tratamentos, como a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia em tecidos e órgãos afetados, são utilizados muitas vezes concomitantemente. Contudo, apesar de se mostrarem efetivos, esses procedimentos por vezes não são o suficiente para a cura e seu uso está associado a amplos e severos efeitos colaterais que afetam diretamente a qualidade de vida do paciente.

O câncer é caracterizado pela presença de tumores malignos, que são neoplasias com características específicas, como células com diferentes níveis de diferenciação, proliferação descontrolada e irregular, capacidade de invadir e destruir tecidos e células vizinhas e metástase.² A previsão da evolução do câncer e a classificação do estágio em que ele se encontra ocorrem por meio da análise do desenvolvimento da capacidade de invasão, destruição e metástase das células cancerígenas, sendo esses aspectos fortemente relacionados às fatalidades ocasionadas por essa enfermidade.²

Entre os diversos tratamentos para a doença, a quimioterapia segue sendo amplamente escolhida pelos profissionais oncológicos, mesmo que sua ocorrência se dê simultaneamente a outras técnicas.³ Esse tratamento pode ser implementado com diferentes objetivos, como a eliminação de todas as células cancerígenas por meio da quimioterapia

curativa, a prevenção da recorrência da doença com a eliminação, após procedimento cirúrgico, de quaisquer células cancerígenas restantes que não possam ser detectadas por meio da quimioterapia adjuvante, a redução do tamanho do tumor para que uma cirurgia menos invasiva possa ser feita por meio da quimioterapia neoadjuvante e, por fim, o retardar do avanço da doença e alívio de sintomas em pacientes que possuem câncer em estágio terminal, por meio da quimioterapia paliativa.⁴

O procedimento quimioterápico utiliza altas doses de medicamentos cuja finalidade é a interrupção da proliferação das células atípicas e provocar sua morte.⁵ Apesar de sua eficácia e utilidade, essas drogas possuem efeitos secundários, como náuseas, vômitos, alopecia, imunossupressão e supressão da função medular, que reduzem consideravelmente a qualidade de vida de pacientes oncológicos, o que desencadeia, muitas vezes, o abandono do tratamento.^{6,7} Com o intuito de reduzir essas reações adversas e ampliar a eficácia da quimioterapia, profissionais da saúde e pesquisadores especializados da área de nanomedicina têm explorado o uso de sistemas de liberação de medicamentos antitumorais, incluindo nanopartículas poliméricas.^{8,4}

Metodologia

No presente artigo, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente para explorar os avanços no tratamento do câncer com foco em sistemas de liberação de medicamentos utilizando nanopartículas poliméricas. A metodologia envolveu a utilização das palavras-chave “câncer”, “quimioterapia”, “Drug-Delivery Systems”, “nanopartículas” e “polímeros”. A busca foi conduzida em várias plataformas e bases de dados, incluindo o Periódicos Capes através do acesso café, o Elsevier e a *National Library of Medicine* (PubMed).

Foram selecionados artigos relevantes e atualizados que abordam a eficácia e inovação dos sistemas de liberação de drogas, com especial atenção às nanopartículas e polímeros sensíveis ao pH e à temperatura. A análise incluiu a avaliação de estudos experimentais, revisões sistemáticas e meta-análises para garantir uma visão abrangente dos desenvolvimentos atuais. Além disso, foram considerados critérios de inclusão e exclusão para filtrar artigos que não atendiam aos padrões de qualidade ou relevância para o tema. A revisão buscou identificar tendências emergentes e oportunidades no campo dos tratamentos quimioterápicos direcionados.

Resultados e discussão

O sistema de administração de medicamentos, ou *Drug-Delivery System* (DDS), refere-se a aplicações tecnológicas de compostos e dispositivos visando o armazenamento de moléculas de medicamentos. Esses sistemas permitem um controle mais preciso da interação entre o medicamento e o corpo humano, por meio do gerenciamento da liberação e do direcionamento ao local de ação. Como resultado, há uma melhora na eficácia e na segurança do uso do medicamento, uma vez que são necessárias menores quantidades para alcançar o mesmo efeito, e a liberação direta no sistema é reduzida, diminuindo também o acúmulo dessas drogas no corpo humano.⁹

Com o avanço da nanotecnologia na medicina, o uso de nanopartículas como nanocarregadores em sistemas de administração de medicamentos tornou-se altamente relevante e mostra um grande potencial. Essas nanopartículas podem ser selecionadas e modificadas para aprimorar características do sistema, como o controle da liberação do medicamento. A composição das nanopartículas permite ajustar tanto a quantidade quanto a velocidade de liberação das moléculas do medicamento. Além disso, esse controle também está relacionado à melhora do direcionamento e do reconhecimento do local de ação. Outro aspecto de aprimoramento importante é o aumento da biodisponibilidade do medicamento, que é alcançado através da melhoria da solubilidade e da penetração nas membranas presentes na matriz celular.^{9,10}

Dentre os diversos tipos de nanopartículas que podem ser utilizadas como nano carregadores estão as nanopartículas poliméricas, que apresentam grandes vantagens devido às características associadas aos compostos poliméricos. Os polímeros são macromoléculas formadas pela repetição de monômeros. Existem diversos tipos de polímeros, tanto sintéticos como naturais, e ambos podem ser modificados com o intuito de adquirir polímeros com propriedades específicas.¹⁰

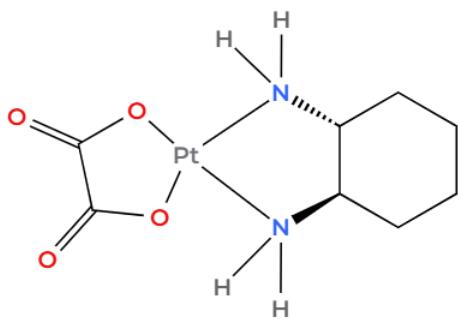
Um dos tipos de DDS é o sistema autorregulado, ou seja, que responde de forma adaptativa ao ambiente em que está inserido. Esses sistemas podem utilizar diferentes estímulos para a liberação do medicamento, que podem ser elétricos, ultrassônicos, de luz, de temperatura e de pH. Esses dois últimos citados são de grande interesse em DDS com nanopartículas poliméricas, uma vez que há polímeros térmicos e sensíveis ao pH que são de grande interesse para essa aplicação.¹¹

Essas características e vantagens associadas ao sistema de administração de medicamentos utilizando nanopolímeros impulsionaram diversos estudos acerca da sua utilização no tratamento quimioterápico como meios de aumentar a eficácia do mesmo e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Os medicamentos utilizados na quimioterapia são compostos de drogas citoestáticas ou citotóxicas, que interrompem a replicação de células cancerígenas por meio de sua genotoxicidade.^{10, 12} Essas substâncias atuam de forma que sua dose e o dano às células tumorais são diretamente proporcionais. As drogas citoestáticas possuem diferentes mecanismos de ação nas células e podem ser classificadas de acordo com essas diferenças em agentes alquilantes, nitrosoureas, antibióticos antitumorais, antimetabólitos, inibidores da topoisomerase e inibidores mitóticos.¹³ Além dessas, há algumas drogas que não se enquadram perfeitamente nessas classificações estabelecidas.¹³

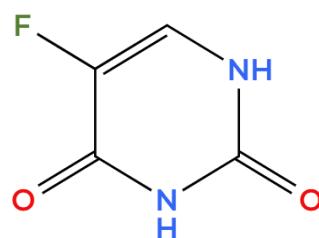
Como um dos primeiros fármacos utilizados no tratamento quimioterápico, os agentes alquilantes são capazes de atuar em todas as fases do ciclo celular. Eles reagem com o DNA da célula, o danificando e impedindo a proliferação das células cancerígenas.^{13, 14, 15} A oxaliplatina é um exemplo de agente alquilante à base de platina, cujo mecanismo de ação está relacionado às ligações cruzadas formadas entre o átomo de platina e o DNA, impossibilitando a transcrição do mesmo.¹⁶ Esse medicamento é recomendado como tratamento para câncer no cólon e pâncreas, sendo geralmente administrado concomitantemente a outro medicamento, como o fluorouracil, um antimetabólito.^{5, 16}

Figura 1. Estrutura molecular da Oxaliplatina.



Essa droga é utilizada no tratamento paliativo de alguns tipos de câncer, tais como câncer de cólon, pâncreas, mama e renal.^{5, 13, 17}

Figura 2. Estrutura molecular do Fluorouracil.



As nitrosoureas são agentes alquilantes que diferem da maioria pela sua alta lipossolubilidade e consequente capacidade de agir no cérebro, tratando tumores cerebrais.¹³ Os antibióticos antitumorais atuam impedindo a cópia do DNA dentro da célula tumoral. Os inibidores da topoisomerase atuam dentro da célula inibindo essa enzima capaz de separar os filamentos do DNA. Por fim, os inibidores mitóticos interferem no processo de mitose da célula, impedindo sua divisão celular.¹⁸

Contudo, mesmo com essas particularidades, esses medicamentos, embora afetem preferencialmente células neoplásicas, apresentam baixa especificidade e frequentemente afetam células normais. Apesar da capacidade de regeneração celular de células normais, essa inespecificidade ocasiona diversos efeitos colaterais relacionados à toxicidade e acúmulo dessas drogas no organismo do paciente, tais como alopecia, diarreia, náusea e diminuição da resposta imunológica.^{6, 19, 20}

Além dos efeitos adversos que diminuem a qualidade de vida do indivíduo em tratamento quimioterápico, uma outra preocupação está relacionada a alta incidência de desenvolvimento de mecanismos em células tumorais que levam à resistência aos medicamentos e consequente reaparecimento do tumor.⁶

A utilização de sistemas de administração de medicamentos (DDS) com nanopartículas poliméricas para encapsular e transportar moléculas de drogas antitumorais representa um avanço significativo no tratamento oncológico. O uso de nanopolímeros sensíveis ao pH do meio surge como uma alternativa promissora, pois permite direcionar o DDS para o ambiente extracelular do tumor, que apresenta um pH naturalmente ácido, criando uma diferença de pH entre os tecidos tumorais e os tecidos normais. Para essa aplicação, os polímeros utilizados devem conter grupos ligeiramente ácidos ou básicos. Quando o pKa do polímero se aproxima do pH do ambiente, ocorre a protonação dos polímeros, gerando repulsão entre cargas ou transição de fases, resultando na ruptura das

n nanopartículas e liberação do medicamento antitumoral no local desejado. Alguns desses nanopolímeros permanecem parcialmente intactos e penetram no tumor.²¹ No entanto, ao contrário do ambiente extracelular ácido, o ambiente intracelular é alcalino e possui cargas negativas. Devido à presença de carga nos nanopolímeros, há uma elevada absorção pelos endossomos, que possuem pH ácido, provocando a ruptura das nanopartículas remanescentes.²¹

Além do uso de polímeros sensíveis ao pH, as nanopartículas contendo polímeros termossensíveis também apresentam um grande potencial em sistemas de liberação de medicamentos. Os polímeros térmicos podem ser classificados em dois tipos com base na sua resposta à temperatura: polímeros de temperatura crítica superior da solução (UCST) e polímeros de temperatura crítica inferior da solução (LCST). Os polímeros UCST mudam sua conformação quando são resfriados abaixo de uma certa temperatura. Nesse processo, eles passam de um estado monofásico homogêneo e solúvel em água (hidrofílico) para um estado bifásico heterogêneo e não solúvel em água (hidrofóbico).²²

Os polímeros LCST são aqueles de interesse em sistemas de liberação de medicamentos (DDS) com nanopartículas. Esses polímeros mudam sua conformação quando a temperatura é elevada acima de um determinado valor. Durante esse processo, assim como os polímeros UCST, eles passam de um estado monofásico, homogêneo e solúvel em água (hidrofílico) para um estado bifásico, heterogêneo e não solúvel em água (hidrofóbico), porém essa transição ocorre com o aumento da temperatura. Os nanocarregadores termossensíveis permitem uma liberação controlada e direcionada dos medicamentos, ativada pela hipertermia.²²

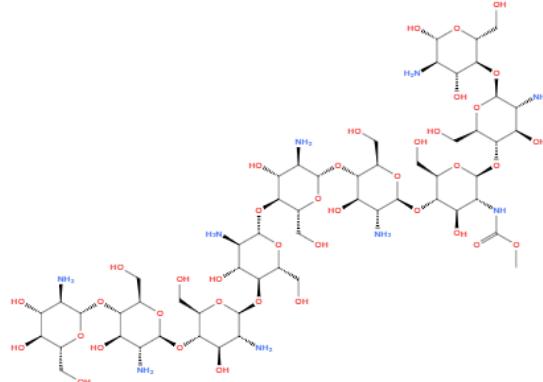
Em comparação com os tecidos normais e saudáveis, o ambiente tumoral apresenta uma temperatura ligeiramente mais alta devido à sua elevada taxa de atividade metabólica celular.²² Além disso, quando aquecidos, os tumores tendem a atingir temperaturas mais altas do que os tecidos ao redor. Isso ocorre porque, em tecidos saudáveis, os vasos sanguíneos se dilatam com o aumento da temperatura, permitindo um maior fluxo sanguíneo para dissipar o calor. No entanto, devido à vascularização defeituosa dos tumores, essa dissipação não ocorre de maneira eficiente, resultando em um acúmulo de calor e um aumento mais rápido da temperatura.²² Outras vantagens do uso da hipertermia incluem a necrose do tecido tumoral pela desintegração das células cancerígenas, o aumento da acidez e sensibilidade dessas células, dificultando

sua sobrevivência e atividades, além da maior absorção de drogas antitumorais.²³

Esse aquecimento, para que ocorra a liberação do medicamento, deve ser gerenciado de forma que sua ocorrência seja diferente entre tecidos saudáveis e cancerígenos. Para isso, uma técnica atualmente estudada se refere ao uso do ultrassom focalizado guiado por ressonância.

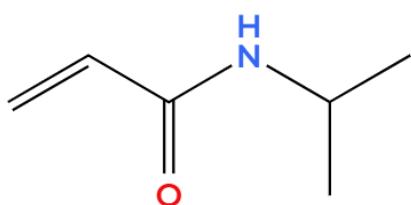
A copolimerização entre polímeros termossensíveis e polímeros sensíveis ao pH apresenta um grande potencial para um maior desempenho em sistemas de liberação de fármacos (DDS). Alguns estudos têm explorado o potencial da nanopartícula copolímérica CS-g-PNIPAAm como hidrogéis carregadores de medicamentos, como o Fluorouracil e a Oxaliplatinina.^{24, 25} O monômero quitosana e o polímero N-isopropilacrilamida são utilizados na formação desse copolímero.^{24, 25} A quitosana é um monômero biocompatível sensível ao pH do meio devido às suas aminas que, em meio ácido, como no caso dos tumores, tendem a protonar-se, obtendo um maior caráter polar e tornando-se mais solúvel em água.^{24, 25}

Figura 3. Estrutura molecular da Quitosana.



Já a N-isopropilacrilamida é um polímero termossensível conhecido, com uma LSCT de 32°C. Estudos de Archana S. Patil *et al.*, apontam que o copolímero CS-g-PNIPAAm apresenta uma LSCT de 39,1°C, uma temperatura maior que a do polímero N-isopropilacrilamida e ligeiramente acima da temperatura corporal, o que é vantajoso, uma vez que a temperatura em tumores também é mais elevada em comparação com os tecidos saudáveis.^{24, 25}

Figura 4. Estrutura molecular da N-isopropilacrilamida,



Conclusões

O câncer é uma doença de grande preocupação mundial devido à sua alta incidência na população, que tende a aumentar no futuro. Diversos tratamentos estão disponíveis para essa condição, sendo a quimioterapia o mais recomendado pelos profissionais de saúde, mesmo que de forma concomitante a outros procedimentos. Esse tratamento utiliza drogas citotóxicas para interromper a divisão celular e a consequente proliferação das células cancerígenas. No entanto, devido à alta toxicidade e falta de especificidade desses medicamentos, eles frequentemente afetam não apenas os tecidos tumorais, mas também os saudáveis, resultando em efeitos colaterais significativos que comprometem a qualidade de vida do paciente oncológico e, em alguns casos, levam ao abandono do tratamento. Além disso, a reincidente do tumor e a maior dificuldade de tratamento podem ocorrer devido à eficácia limitada da quimioterapia e à resistência desenvolvida pelas células tumorais.

Para melhorar a eficácia e a qualidade de vida dos pacientes em tratamento quimioterápico, os sistemas de administração de drogas com nanopartículas poliméricas têm ganhado relevância e interesse entre os pesquisadores da área biomédica. Graças à alta versatilidade e possibilidade de personalização dos nanopolímeros, esses sistemas aprimoraram o direcionamento do medicamento ao local alvo, reduzem a liberação sistêmica e aumentam a absorção e eficácia das drogas. Essas características ajudam a diminuir a toxicidade e o acúmulo dos medicamentos no corpo, reduzindo os efeitos adversos e, possivelmente, a necessidade de doses maiores, além de melhorar a eficácia da ação desejada.

Polímeros sensíveis ao pH e à temperatura têm ganhado destaque para essa aplicação, pois sua mudança de conformação em resposta ao ambiente os torna excelentes carregadores direcionados. As células e tecidos tumorais apresentam características distintas das células saudáveis, como um pH mais baixo e uma temperatura mais alta, seja naturalmente ou devido ao aquecimento. Esses polímeros

podem ser projetados para se adaptar especificamente a essas condições, melhorando o direcionamento e a eficácia do tratamento. O avanço na pesquisa e aprimoramento desses sistemas é crucial não apenas para enfrentar o câncer de maneira mais assertiva, mas também para garantir que os pacientes tenham acesso a um tratamento quimioterápico que minimiza efeitos colaterais e maximiza a eficácia. Este desenvolvimento possibilita uma abordagem mais personalizada e segura, representando um avanço significativo no tratamento oncológico.

Contribuições por Autor

A escrita do presente artigo e a revisão bibliográfica feita são de Victoria Pires da Silva.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradeço ao PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) por todo o apoio concedido através do Programa de Educação Tutorial. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 New report on global cancer burden in 2022 by world region and human development level, <https://www.iarc.who.int/news-events/new-report-on-global-cancer-burden-in-2022-by-world-region-and-human-development-level>, (accessed 9 September 2024).
- 2 Maria Inez Pordeus Gadelha, Renata Erthal Knust, Emilia Tomassini, and Tereza Filomena Lourenço Faillace, Manual de bases técnicas da oncologia, Ministério da saúde, 2022.
- 3 Treatment for Cancer - NCI, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>, (accessed 9 September 2024).
- 4 S. Gavas, S. Quazi and T. M. Karpiński, Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges, *Nanoscale Res Lett*, 2021, **16**, 173.

- 5 U. Anand, A. Dey, A. K. S. Chandel, R. Sanyal, A. Mishra, D. K. Pandey, V. De Falco, A. Upadhyay, R. Kandimalla, A. Chaudhary, J. K. Dhanjal, S. Dewanjee, J. Vallamkondu and J. M. Pérez de la Lastra, Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics, *Genes Dis*, 2022, **10**, 1367–1401.
- 6 Filipa Lemos Pereira and Saúl Campos Pereira Costa, Monografia, Universidade de Coimbra, 2015.
- 7 M. S. Weaver, S. C. Howard and C. G. Lam, Defining and distinguishing treatment abandonment in patients with cancer, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, **37**, 252–256.
- 8 L. Yan, J. Shen, J. Wang, X. Yang, S. Dong and S. Lu, Nanoparticle-Based Drug Delivery System: A Patient-Friendly Chemotherapy for Oncology, *Dose Response*, 2020, **18**, 1559325820936161.
- 9 T. C. Ezike, U. S. Okpala, U. L. Onoja, C. P. Nwike, E. C. Ezeako, O. J. Okpara, C. C. Okoroafor, S. C. Eze, O. L. Kalu, E. C. Odoh, U. G. Nwadike, J. O. Ogbodo, B. U. Umeh, E. C. Ossai and B. C. Nwanguma, Advances in drug delivery systems, challenges and future directions, *Helijon*, 2023, **9**, e17488.
- 10 B. Begines, T. Ortiz, M. Pérez-Aranda, G. Martínez, M. Merinero, F. Argüelles-Arias and A. Alcudia, Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects, *Nanomaterials*, 2020, **10**, 1403.
- 11 G. B. Heggannavar, D. Achari, C. Fernandes, G. R. Mitchell, P. Morouço and M. Y. Kariduraganavar, Smart Polymers in Drug Delivery Applications, *Applied Mechanics and Materials*, 2019, **890**, 324–339.
- 12 base.digital, DROGAS CITOTÓXICAS | Glossário, <https://grupooncoclinicas.com/glossario/drogas-citotoxicas/>, (accessed 9 September 2024).
- 13 How Does Chemo Work?, <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>, (accessed 26 October 2024).
- 14 V. L. de Almeida, A. Leitão, L. del C. B. Reina, C. A. Montanari, C. L. Donnici and M. T. P. Lopes, Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução, *Quím. Nova*, 2005, **28**, 118–129.
- 15 Uso da quimioterapia no tratamento do câncer, <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia/3701/50/>, (accessed 26 October 2024).
- 16 Oxaliplatin, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00526>, (accessed 26 October 2024).
- 17 Fluorouracil, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00544>, (accessed 26 October 2024).
- 18 Chemotherapy Drugs, <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/24323-chemotherapy-drugs>, (accessed 26 October 2024).
- 19 In InformedHealth.org [Internet], Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2022.
- 20 A. Suspiro and J. Prista, Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde, *Rev Port Saúde Pública*, 2012, **30**, 76–88.
- 21 Z. Imtiyaz, J. He, Q. Leng, A. K. Agrawal and A. J. Mixson, pH-Sensitive Targeting of Tumors with Chemotherapy-Laden Nanoparticles: Progress and Challenges, *Pharmaceutics*, 2022, **14**, 2427.
- 22 V. F. C. Dartora, J. S. Passos, L. V. Costa-Lotufo, L. B. Lopes and A. Panitch, Thermosensitive Polymeric Nanoparticles for Drug Co-Encapsulation and Breast Cancer Treatment, *Pharmaceutics*, 2024, **16**, 231.
- 23 W. H. Abuwatfa, N. S. Awad, W. G. Pitt and G. A. Husseini, Thermosensitive Polymers and Thermo-Responsive Liposomal Drug Delivery Systems, *Polymers (Basel)*, 2022, **14**, 925.
- 24 A. S. Patil, A. P. Gadad, R. D. Hiremath and S. D. Joshi, Biocompatible tumor micro-environment responsive CS-g-PNIPAAm co-polymeric nanoparticles for targeted Oxaliplatin delivery, *J Polym Res*, 2018, **25**, 77.

- 25 S. Lanzalaco, J. Mingot, J. Torras, C. Alemán and E. Armero, Recent Advances in Poly(*N*-isopropylacrylamide) Hydrogels and Derivatives as Promising Materials for Biomedical and Engineering Emerging Applications, *Adv Eng Mater*, 2023, **25**, 2201303.