REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA

DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMICA CORRESPONENT
IL·LUSTRE SRA. DRA. ELENA SÁNCHEZ LÓPEZ
CELEBRAT EL DIA 27 DE NOVEMBRE DE 2023

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMICA NUMERÀRIA
EXCEL·LENTÍSSIMA SRA. DRA. MARÍA LUISA GARCÍA

BARCELONA
2023

NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN NANOPARTÍCULAS BIODEGRADABLES

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent
Il·lustre Sra. Dra. Elena Sánchez López
Celebrat el dia 27 de novembre de 2023

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària
Excel·lentíssima Sra. Dra. María Luisa García

Barcelona
2023

L'Acadèmia no es fa solidària de les opinions que s'exposen en les publicacions, de les quals és responsable l'autor.

Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

Amb la col·laboració del Departament de Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-19475-2023
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. María Luisa García

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i senyors,

En primer lloc voldria agrair a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, l'encàrrec de presentar a la Dra. Elena Sánchez López com a acadèmica corresponent d'aquesta noble corporació.

Sempre es una gran satisfacció el poder presentar una nova acadèmica, però, en aquesta ocasió, em sento especialment feliç perquè es tracta de l'Elena, a qui conec des de petita ja que és la meva afillada i de qui vaig contribuir a la seva formació científica i vaig co-dirigir la seva tesi doctoral.

Elena Sánchez va néixer al barri de Gràcia de Barcelona, el quatre d'abril de 1988. Encara que el seu ambient familiar no estigués directament relacionat a l'àmbit de la Farmàcia Científica, a l'hora d'escollir la carrera no va tenir cap dubte, i es va decantar per la de Farmàcia, que va finalitzar l'any 2012, amb un bon expedient acadèmic. Amb la finalitat de millorar la seva formació acadèmica, es va matricular en el Màster Universitari de Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments, que va finalitzar el 2013 i més endavant en el Màster Experimental en Ciències Farmacèutiques, que s'impartien a la Universitat de Barcelona.

Mentre cursava el Grau de Farmàcia va obtenir una beca de col·laboració en Departaments Universitaris del Ministeri d'Educació i

va començar la seva trajectòria a la Secció Departamental de Fisicoquímica del Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Fisicoquímica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, on es va incorporar al nostre grup de recerca de *Sistemes nanoestructurats d'alliberament controlat de fàrmacs* i on va dur a terme la seva Tesi doctoral, amb una beca de Formació de Personal Investigador. Durant aquest temps l'Elena ha desenvolupat una nova línia de recerca, basada en l'aplicació de nanopartícules biodegradables pel tractament de les malalties neurodegeneratives, que ha contribuït a millorar significativament la recerca del grup.

Per completar la seva formació investigadora va fer dues estades predoctorals de tres mesos, en centres de recerca estrangers.

- La primera, a la Universitat de Trás-os Montes e Alto Douro (UTAD), Vila Real, Portugal, finançada per una beca de la Fundació Universitària Agustí Pedro i Pons. L'activitat investigadora desenvolupada durant aquesta estada, realitzada del 29 de juliol al 29 d'octubre de 2015, sota la direcció de la Dra. Lopes da Silva, especialista en cultius cel·lulars, li va permetre conèixer els procediments per dur a terme estudis de citotoxicitat i permeació cel·lular.

- La segona, la va fer a Institute of Opthalmology de l'University College of London (UCL), al Regne Unit, del 6 de juny al 8 de setembre de 2016, dins del grup de recerca de la Professora Cordeiro, experta de reconegut prestigi, especialitzat en el tractament del glaucoma, on a realitzar assajos d'eficàcia *in vivo* en models animals de glaucoma.

A l'any següent va realitzar una estada, com a becària, de set mesos (13/02/-14/07/2017) a la indústria farmacèutica, al Centre d'excellència Liofilització de Reig i Jofré, on es va formar en el procés de liofilització de nanopartícules, d'interès per mantenir l'estabilitat d'aquests sistemes.

El dia 21 de setembre de l'any 2017, va presentar la seva **tesi doctoral** amb el títol: *Nanostructured systems for therapeutic treatment of neurodegenerative diseases*, que va merèixer la qualificació d'excellent "*cum laude*" i la menció internacional

L'activitat professional fonamental la va dur a terme a la Secció departamental de Fisicoquímica a la Facultat de Farmàcia de Barcelona de la UB com a Professora Associada entre 2019 y 2020 i com a Lectora des de 2020. Actualment ha obtingut un Ajut de requalificació del personal docent i investigador per dur a terme una estada de dos anys a l'Institut de Química Avançada de Catalunya del Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC).

En **relació amb la docència**, ha impartit classes de grau i màster, participant en la docència i coordinació d'una assignatura del màster de Nanociència i Nanotecnologia que s'imparteix en anglès. A més, la seva docència no s'ha limitat únicament a les matèries impartides en la Secció Departamental de Fisicoquímica sinó que també va participar, com a professora col·laboradora, en l'ensenyament d'Infermeria de la Fundació Universitària del Bages, on va impartir docència de Farmacologia.

Ha participat en sis projectes d'innovació docent (dos com IP), i en tres de recerca en docència, els quals han donat lloc a tres publicacions docents i cinc presentacions a congressos docents.

A part d'aquesta activitat docent, no hem d'oblidar **la seva important tasca de recerca**, centrada en el camp de la nanofarmacoteràpia, basada en la incorporació d'actius en sistemes nanoparticulars biodegradables per a l'alliberament perllongat de fàrmacs per diferents vies d'administració.

L'any 2018 va realitzar una estada postdoctoral de sis mesos a Portugal a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Coïmbra, sota la direcció de la Dra. Eliana Souto, especialista mundial en el camp de les nanopartícules lipídiques on va dur a terme estudis de liofilització i citotoxicitat d'aquests sistemes.

La Dra. Sánchez ha dirigit, en els darrers anys nombrosos treballs d'estudiants de fi de grau i de fi de màster a l'àmbit de la nanotecnologia, als que va ajudar a la seva formació, aprofitant la seva àmplia experiència en aquest camp. Ha dirigit fins ara dues Tesis doctorals, que han merescut la màxima qualificació d'excel·lent *cum laude* i actualment col·labora en la co-direcció d'altres sis.

És editora de dos números especials de les revistes Nanomaterials i Pharmaceutics així com membre del *topical advisory pannel* de la revista Pharmaceutics.

Ha participat en vuit projectes de recerca competitius (dos d'aquests com IP). Els resultats d'aquestes investigacions han donat lloc actualment a 100 publicacions en revistes científiques de factor d'impacte elevat (74 de primer quartil (JCR) i 11 de primer decil), 7 capítols de llibre, 4 proceedings i 67 comunicacions a congressos nacionals i internacionals, una d'elles va obtenir el premi Federació Farmacèutica a la millor comunicació del congrés.

Un aspecte important de la seva recerca és la transferència dels resultats de la investigació a la indústria per a l'aplicació en la millora de la salut de la societat. En aquest sentit, ha establert convenis amb les indústries punteres del sector (participant en 11 projectes 5 d'aquest com IP) i té concedides dues patents.

La seva formació acadèmica i trajectòria professional li va permetre obtenir a l'any 2018 les acreditacions de Lector de l'Agència per a la Qualitat del Sistema Universitari de Cataluña (AQU), i de Professor Ajudant Doctor, de l'Agència Nacional d'Avaluació de la Qualitat i Acreditació (ANECA), per la qual va obtenir, l'acreditació per a l'accés als cossos docents universitaris com a Professor Titular d'Universitat.

Tota aquesta activitat científica i professional desenvolupada per la Dra. Elena Sánchez, no hauria estat possible sense el suport de la seva família i la col·laboració i ajut del seu marit, el Guillem, amb qui ha tingut una filla, la Nura, que esperem algun dia ampliï el nucli farmacèutic familiar.

Per tot el que s'ha exposat en aquesta breu presentació, crec que la Dra. Elena Sánchez té mèrits més que suficients per ser admesa com a acadèmica corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya; per la qual cosa, una vegada hagi llegit el discurs reglamentari, prego al Excm. Sr. President li faci entrega del diploma i la medalla que l'acrediten com a membre d'aquesta Corporació.

Gràcies per la seva atenció.

NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN NANOPARTÍCULAS BIODEGRADABLES

ÍNDICE

1. Introducción 15

2. Tipos de nanopartículas biodegradables 16
2.1. Nanopartículas poliméricas 16
2.1.1. Nanopartículas poliméricas formadas por polímeros naturales 17
2.1.2. Polímeros sintéticos 19
2.2. Nanopartículas lipídicas 21
2.2.1. Nanopartículas lipídicas sólidas 22
2.2.2. Sistemas lipídicos nanoestructurados 22

3. Funcionalización de nanopartículas 22
3.1. Funcionalización con péptidos 23
3.2. Funcionalización con anticuerpos 23
3.3. Funcionalización con pasiva 24

4. Aplicaciones biofarmacéuticas de las nanopartículas biodegradables 26
4.1. Aplicaciones dérmicas 26
4.1.1. Enfermedades dérmicas con carácter inflamatorio 26
4.1.2. Enfermedades cutáneas no inflamatorias 29
4.2. Aplicaciones oftálmicas 32
4.2.1. Enfermedades oculares inflamatorias 36
4.2.2. Enfermedades oculares no inflamatorias 36
4.3. Aplicaciones odontológicas 37
4.4. Aplicaciones para enfermedades neurodegenerativas cerebrales 42
4.4.1. Enfermedad de Alzheimer 42
4.4.2. Enfermedad de Párkinson 46
4.4.3. Esclerosis lateral amiotrófica 46
4.5. Aplicaciones antitumorales 47

5. Conclusiones 48

6. Bibliografía 48

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i senyors,

Abans de procedir a la lectura del discurs m'agradaria expressar la meva admiració més profunda cap als i les il·lustres Acadèmics i Acadèmiques que amb la seva benevolència han fet possible el meu ingrés com a Acadèmica Corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia. De manera especial m'agradaria agrair als il·lustres acadèmics Dra. María Luisa García, Dr. Oriol Valls, i Dra. Beatriz Artalejo per donar suport a la meva candidatura. És un honor per a mi ingressar com a membre de la Reial Acadèmia de Farmàcia i espero resultar mereixedora de tan elevada distinció dedicant múltiples esforços a exalçar l'Acadèmia. Aquest reconeixement és per a mi un repte i espero complir les responsabilitats que comporta, com també les tasques que l'Acadèmia em vulgui confiar.

M'agradaria expressar el meu agraïment als professors que he tingut al llarg de tota la meva vida d'estudiant tant pel que fa al grau de Farmàcia com als dos Màsters cursats a la Facultat. De tots he après coneixements que m'han marcat durant tota la meva trajectòria professional. Además, se merecen una mención especial aquellos profesores e investigadores que me han introducido y guiado en el ámbito de la investigación como son la Dra. Maria Luisa García, la Dra. María Antonia Egea, la Dra. Marta Espina, el Dr. Antonio Camins, la Dra. Ana Calpena, la Dra. Josefa Badía y el Dr. Diego Muñoz-Torrero. Mención especial para los miembros del grupo *Sistemas Nanoestructurados para la liberación controlada de fármacos*, quienes me han visto crecer en todos los ámbitos y siempre me han tendido una mano cuando la he necesitado.

Entre todos ellos, la Dra. María Luisa García merece una mención especial ya que, sin su inestimable ayuda y soporte tanto en lo personal como en lo profesional, hubiera sido imposible llegar hasta aquí. Ella es mi referente y ha sido quien ha guiado mi camino y su ayuda es inestimable.

Agrair a tots els companys de la secció de Fisicoquímica del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Fisicoquímica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. He après diferents àmbits de recerca, així com eines docents i excel·lents qualitats humanes. Especialment a les Dres. Yolanda Cajal, Maria Teresa Montero y María Antonia Busquets; gràcies per veure'm créixer, per comptar amb mi i sempre estar disponibles per parlar i solucionar dubtes. Sou un referent professional i docent amb una qualitat personal immillorable.

A las doctorandas (ahora ya doctoras y grandes investigadoras) que en el primer momento que estuve en el departamento estuvieron a mi lado, enseñándome las técnicas con paciencia y dedicación: Fany, Veva y Eli. Sin ver vuestros progresos y esfuerzo no hubiera sido posible iniciarme en la investigación. Una mención especial a todos aquellos estudiantes que realizaron el doctorado en mi mismo período de tiempo y que hicieron del laboratorio una segunda casa: Roberto, Paulina, Amanda, Camilla, Miren, Alexander y Mireia, sin vosotros el camino hubiera sido mucho más arduo. Concretamente, Miren con quien trabajamos intensamente desde la tesis hasta la actualidad, agradecerte la posibilidad de aprender y crecer juntas. Una mención especial a nivel personal y profesional para Amanda y Paulina, quienes a lo largo de los años han demostrado que son excelentes científicas, así como inmejorables personas capaces de sostenerte en los momentos difíciles. Sin vosotras dos la vida perdería gran parte de su color.

Agradezco a los doctorandos a los que he dirigido la tesis doctoral, Ana y Firas, sé que a veces el camino ha sido duro pero no podía haber tenido unos mejores estudiantes con los que iniciar mi camino como directora. A los doctorandos que están actualmente bajo mi supervisión, Gerard, Lorena, los Xavis, Jordi, Mayra, Aizea y Thiru, mil gracias por hacer que cada día vaya a trabajar con una sonrisa, así como por vuestra inestimable labor científica.

Una mención especial a mis mentoras del *Institut de Química Avançada de Catalunya* (IQAC-CSIC), las Dras. Isabel Haro y Maria José Gómara, de vosotras estoy aprendiendo unos valores personales y profesionales increíbles y agradezco infinitamente todos los conocimientos que estoy adquiriendo en vuestro grupo.

També mencionar el grup de *Biomembranes* liderat por la Dra. Montserrat Pujol. Montse ets una científica excel·lent i voldria agrair-te el teu suport constant tant professional com personal, sempre fas una estona per mi quan ho necessito i voldria agrair-te el teu suport incondicional. També agraeixo a la resta de membres del grup, les Dres. Alba Ortiz, Josefina Prat y Montserrat Muñoz, moltes gràcies per explicar-me les coses especialment a nivell docent amb paciència i sempre amb un somriure. Encara no em crec com he pogut tenir tanta sort de tenir-vos com a companyes i mentores.

Un especial agradecimiento al Dr. José Antonio González de la Universidad Internacional de Cataluña, el cual representa una inestimable ayuda a nivel profesional y personal. Su espíritu de innovación y su positividad constante representan un ejemplo a seguir.

Também gostaria de agradecer especialmente a Doutora Eliana B. Souto. Agradecer a oportunidade de fazer um estágio no seu grupo de investigação e a sua ajuda continua, a nossa colaboração é inestimável e o seu valor profissional é altíssimo. Além disso, agradeço também a doutora Amélia. Días da Silva pela a sua supervisão durante o meu estagio no seu laboratório, ela ensinou-me a trabalhar com cultivos celulares e foi como uma mãe nessa altura e foi graças a ela que eu lembro dessa época com um carinho infinito e muitas saudades de Vila real.

Also, I would like to thank Professor Francesca Cordeiro of the University College of London, who introduced me in the field of glaucoma and gave me the opportunity to carry out an stage in her group. Thanks to her I learned a lot and also I am grateful to have met great friends in London like Nivi, Jonathan and Ben.

También me gustaría agradecer al doctor Joan Manils por su colaboración en los proyectos de aplicación dérmica de las nanopartículas,

su valor científico ha aportado mucho en los proyectos que se están llevando a cabo.

Also, I would like to thank Professor Anna Glycirrisnka, who is being an invaluable asset in the development of antitumoral formulations and who is always supporting me on every step of the way. Moreover, I would like to thank Professor Claudia Carbone for our collaboration on ocular delivery studies.

Finalmente, quiero mencionar a las personas que han ocupado un lugar especial en mi vida como son mis padres, Pilar y José Antonio, quienes son mi referencia y ejemplo a seguir. Sé que ellos siempre estarán para sostenerme cada vez que me caiga y sin ellos la vida sería infinitamente más difícil. También agradecer al resto de mi familia el cariño infinito recibido siempre por su parte, sin esas bases no sería posible desarrollar mi trabajo con amor y empatía.

Agrair també a la meva parella, amic de l'ànima i company de viatge, el Guillem, un somni fet realitat que em recolza en cada pas i amb el que anem fent camí sempre junts. A la meva filla Nura, ets l'alegria de la meva vida i la meva raó per viure, cada cop que veig el teu somriure s'il·lumina el meu dia.

A todos los aquí presentes, compañeros, compañeras, amigos, amigas y familiares, que han dejado sus actividades diarias para acompañarme en este momento, mi gratitud más sincera.

A continuación, procederé a leer el discurso que trata sobre aproximaciones terapéuticas basadas en nanopartículas biodegradables.

1. Introducción

La administración de compuestos activos para el tratamiento de enfermedades constituye una de las bases de la medicina actual. En este sentido, es de vital importancia la correcta formulación de los principios activos en preparados farmacéuticos capaces de ser administrados de manera cómoda al paciente, así como de llegar al lugar de acción. Por ello, es relevante considerar que los fármacos necesitan una concentración mínima para ejercer su efecto sin alcanzar valores que generen toxicidad y esto debe ser garantizado por el preparado farmacéutico administrado. En este sentido, los sistemas tradicionales poseen diversas deficiencias como una reducida adherencia terapéutica por parte de los pacientes, una vida media de los fármacos reducida en muchos casos así como un pico de concentración inicial de fármaco que puede llevar a efectos tóxicos [1].

Para paliar estos problemas, las nanopartículas son sistemas novedosos de tamaño nanométrico capaces de encapsular una gran variedad de compuestos activos como son fármacos, proteínas, extractos de plantas o material génico [2–10]. Estos sistemas pueden administrarse por diferentes vías y proporcionan una liberación específica de compuestos en el lugar de acción obteniendo así un efecto terapéutico prolongado y evitando que el fármaco llegue a otros órganos causando efectos adversos. Entre los diversos tipos de nanopartículas, las nanopartículas biodegradables constituyen una opción segura para el organismo humano, especialmente para la encapsulación de fármacos que requieren administraciones continuadas.

Además, a nivel industrial la nanotecnología está actualmente en auge. La base de datos de productos nanotecnológicos calcula que existen 10.726 productos nanotecnológicos. Entre ellos, mas de 1.200 son para fines médicos y 989 para aplicaciones cosméticas. Por lo tanto, ya existen en el mercado nanomedicinas disponibles, aunque en número limitado, que están formados por nanopartículas para la liberación de fármacos ya sea para el tratamiento o prevención de enfermedades. Un ejemplo reciente es la vacuna contra el coronavirus tanto de Pfizer BioNTech como de Moderna, formadas por nanopartículas lipídicas que encapsulan mRNA [11].

A continuación, se detallan los diversos tipos de nanopartículas biodegradables, sus estrategias de funcionalización más utilizadas, así como las aplicaciones terapéuticas de mayor relevancia.

2. Tipos de nanopartículas biodegradables

Las nanopartículas tienen una gran importancia en la investigación farmacológica, ya que pueden administrar una amplia variedad de medicamentos a diferentes áreas del cuerpo durante un periodo sostenido de tiempo [12].

Entre los diversos tipos que existen, las nanopartículas biodegradables son partículas coloidales que tienen uno o diversos fármacos de interés encapsulados en el interior de una matriz polimérica. Son producidos a partir productos biocompatibles y biodegradables evitando así fenómenos tóxicos asociados a otros sistemas nanoestructurados.

2.1. Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas son sistemas coloidales con un tamaño que generalmente oscila entre 1 y 500 nm. Estos sistemas pueden formularse utilizando diferentes métodos dependiendo de las características fisicoquímicas tanto del polímero, como del fármaco y de la vía de administración [13–16].

Si se parte de polímeros preformados, para la obtención de nanopartículas encapsulando fármacos lipófilos el método más utilizado es el método del desplazamiento del disolvente que consiste en la disolución del polímero y el fármaco en una fase orgánica y su adición sobre una fase acuosa conteniendo uno o varios tensioactivos sobre la que ocurre un fenómeno de precipitación [17–19]. Por otro lado, para la encapsulación de fármacos hidrófilos suele utilizarse el método de la doble emulsión, donde el fármaco se disuelve en una fase acuosa y el polímero en una orgánica que forman una emulsión inicial utilizando energía de ultrasonidos. Posteriormente la adición de una segunda fase acuosa genera una doble emulsión [20,21].

En el caso de la formulación partiendo de monómeros, se aplica el

método de emulsión-polimerización dispersando el monómero con un iniciador y combinando una fase acuosa y una orgánica formando una emulsión [22].

En general, las nanopartículas poliméricas se clasifican en dos grandes subfamilias: nanocápsulas y nanoesferas (Figura 1), que difieren en su morfología. Las primeras forman un sistema tipo reservorio, compuesto por un núcleo, donde generalmente se disuelve el fármaco, revestido por una matriz polimérica que permite controlar el perfil cinético de liberación del fármaco [23]. Por otro lado, las nanoesferas se basan en sistemas matriciales donde el fármaco se encuentra disperso en su interior [6]. El fármaco se libera por un proceso de difusión, por un mecanismo de degradación o por la combinación de ambos mecanismos. Es importante destacar que ambas nanopartículas pueden tener el fármaco adsorbido en su superficie, promoviendo así una rápida liberación inicial [24–27]

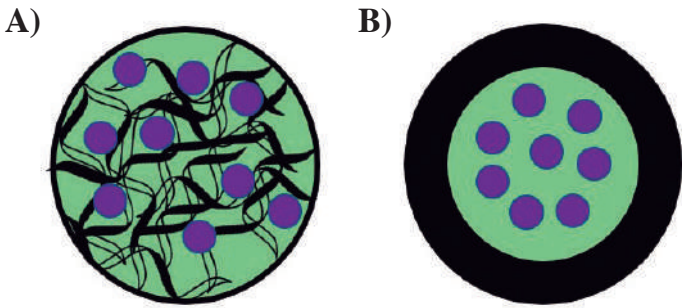

Figura 1. Tipos de nanopartículas poliméricas. A) Nanocapsulas, B) Nanoesferas.

Existe una gran variedad de biopolímeros que pueden formar el núcleo de la matriz de las nanopartículas [14,28]. A continuación, se clasifican los polímeros más utilizados según sean de origen natural o sintético.

2.1.1. Nanopartículas poliméricas formadas por polímeros naturales

Este grupo de polímeros está formado por proteínas, oligosacáridos y polisacáridos de origen natural como plantas, bacterias, animales y hongos. Este tipo de polímeros ha demostrado una alta biocompati-

bilidad y biodegradabilidad, esta última mediada por reacciones de degradación enzimática. Estas características hacen que los polímeros naturales constituyan una excelente opción para aplicaciones terapéuticas. Sin embargo, este tipo de polímeros presenta un gran problema derivado de la variabilidad que puede existir entre los distintos lotes, lo que puede ser perjudicial para su aplicación en nanomedicina debido a las variaciones de las propiedades fisicoquímicas que pueden ocurrir [1,27,29]. Los polímeros naturales más utilizados en la preparación de nanopartículas poliméricas son los siguientes:

- El quitosano, que se produce a partir de un proceso de desacetilación controlada en un medio básico de quitina, es un polímero que se encuentra abundantemente en los exoesqueletos de crustáceos e insectos, así como en la pared celular de los hongos. El quitosano es un copolímero formado por una cadena lineal de polisacáridos a través del enlace entre la D-glucosamina y la N-acetilglucosamina. Este polímero se puede modificar cambiando el grado de acetilación y el peso molecular para obtener las propiedades deseadas. En general, el quitosano es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, así como en soluciones ácidas a pH <6,5 [30].

  El quitosano presenta un gran potencial para aplicaciones biomédicas, ya que se trata de un polímero no tóxico. Permite la biodegradación mediada por proteasas que producen oligosacáridos que pueden reutilizarse como componentes de glicoproteínas o excretarse. Finalmente, debido a la reacción de desacetilación utilizada durante su síntesis, este polímero adquiere carga positiva, lo que le permite mejorar la absorción celular, la adhesión y la posterior permeabilidad en la mucosa. Presentan un gran potencial para administrar medicamentos por vía oral y aumentar su permeabilidad intestinal [31].

- El dextrano es un glucano complejo de origen microbiano, formado por enlaces glucosídicos de unidades ramificadas de α-D-glucosa. Es un polímero con una gran cantidad de grupos hidroxilo, ofreciendo propiedades hidrofílicas. El elevado número de cadenas hidroxilo permite modificaciones químicas para variar sus propiedades, como por ejemplo la acetilación

para transformarlo en un polímero hidrofóbico [26,32,33].

- El alginato se obtiene mediante un proceso de purificación de algas. Es un polisacárido hidrofóbico lineal formado por enlaces entre monómeros de ácido β-D-manurónico y ácido α-L glucurónico. Las propiedades fisicoquímicas de este polímero están condicionadas por la secuencia y proporción de estos monómeros. Se considera un polímero muy versátil que permite modificaciones gracias a la gran cantidad de grupos hidroxilo y carboxílicos. Es un polímero de interés en la industria biomédica por su alta biocompatibilidad, no inmunogenicidad ni toxicidad, buena biodegradación y alta mucoadhesividad [34,35].

- Otros polímeros naturales utilizados son la poli-L-lisina (PLL) y la gelatina derivada del colágeno, que es una proteína que se encuentra en mayor cantidad en los animales, especialmente en el tejido epitelial y óseo [26,27,36].

2.1.2. Polímeros sintéticos

Este grupo comprende polímeros diseñados con propiedades fisicoquímicas específicas para cumplir el objetivo deseado, que pueden optimizarse dependiendo de la patología a tratar, las moléculas a encapsular o la vía de administración. Presentan numerosas ventajas, como alta pureza y poca variabilidad entre diferentes lotes, solventando así uno de los principales problemas de los polímeros naturales. Estos polímeros deben ser biocompatibles con los tejidos receptores y, además, deben ser medianamente estables en un medio fisiológico [24,27,37].

- El ácido poliláctico (PLA) es ampliamente utilizado en aplicaciones biomédicas gracias a su biocompatibilidad y biodegradabilidad, dando como resultado ácido láctico que luego será metabolizado y excretado del organismo. Además, este polímero se puede cargar positivamente mediante la introducción de nuevos grupos funcionales como las aminas. Se utiliza especialmente para el transporte de fármacos, proteínas y secuencias génicas. Sin embargo, de este polímero se han descrito algunas limitaciones con respecto a su baja eficiencia de encapsulación [37,38].

- El poliácido láctico-co-glicólico o PLGA es uno de los polímeros sintéticos biodegradables mejor caracterizados en la actualidad. Procede de la reacción de polimerización de los dímeros heterocíclicos de ácido láctico y ácido glicólico, por lo que se combinan PLA y ácido poliglicólico PGA. Existen diferentes tipos de PLGA dependiendo de la ratio PLA/PGA. Esto permite modular su peso molecular y la velocidad de degradación del polímero para poder ajustar la cinética de liberación de la sustancia encapsulada. Este polímero tiene alta estabilidad y baja toxicidad. Al metabolizarse se degrada en ácido láctico y ácido glicólico para luego transformarse en CO_2 y agua. Además, el PLGA permite la modificación de su superficie con la adición de grupos catiónicos para mejorar la eficiencia de encapsulación de ciertas moléculas. Este polímero está aprobado por las diferentes agencias farmacéuticas para la administración de fármacos con efecto prolongado [27,39,40].

- La poly-ε-caprolactona (PLC) es un biopolímero hidrofóbico sintetizado a partir de la polimerización de la ε-caprolactona. Se considera un polímero semicristalino que a temperatura ambiente es soluble en solventes orgánicos. Este polímero, por su buena estabilidad en fluidos biológicos, su baja toxicidad y alta permeabilidad, constituye un gran candidato para aplicaciones en el campo de la nanomedicina. Posee enlaces éster que se hidrolizan fácilmente en condiciones fisiológicas y no produce metabolitos ácidos. Sin embargo, al final de su metabolización se excreta en forma de CO2, hecho que lo convierte en un polímero ideal de larga duración para implantes [41]. La PLC es un polímero que generalmente se emplea junto con otros polímeros para modular los procesos de degradación [42].

- El poli (β-amino éster) (PBAE) es un polímero sintético obtenido mediante la adición conjugada de amina a acrilamida, que permite modificar el esqueleto del polímero mediante la adición de diferentes terminaciones, con el fin de modificar sus propiedades, como carga, hidrofobicidad o peso molecular. Este biopolímero, además de su baja toxicidad, destaca por su insolubilidad a pH fisiológico pero su alta solubilidad a pH más ácidos (por debajo de 6,5). Este factor le confiere una alta

especificidad para la liberación intracelular, debido a que hasta que no se fagociten las nanopartículas o dentro de un endosoma donde se acidifique el pH, el polímero no comenzará a solubilizarse y liberar el contenido [43,44].

- Finalmente, otro polímero sintético es el poli (butil-cianoacrilato) (PBCA), este es un polímero aprobado por la FDA para el cierre de heridas quirúrgicas. Es un polímero de bajo peso molecular formado principalmente por cadenas de aproximadamente 4 kDa. Es uno de los biopolímeros sintéticos que se degrada más rápido por hidrólisis mediada por enzimas de los grupos éster, dando como resultado compuestos solubles en agua [45,46].

2.2. Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas surgieron como una combinación de las propiedades beneficiosas de las nanopartículas con las emulsiones parenterales a base de lípidos. Así se forma una matriz sólida que permite la liberación controlada del fármaco.

Estos sistemas poseen una capacidad sigilosa contra los macrófagos, lo que les otorga una mayor biocompatibilidad. Además, debido a su pequeño tamaño y naturaleza lipídica, tienen una gran capacidad para penetrar en barreras altamente restrictivas [47].

Tal y como se observa en la Figura 2, las nanopartículas lipídicas se dividen en nanopartículas lipídicas sólidas (*solid lipid nanoparticles*, SLN) y transportadores lipídicos nanoestructurados (*nanostructurated lipid carriers*, NLC) [48].

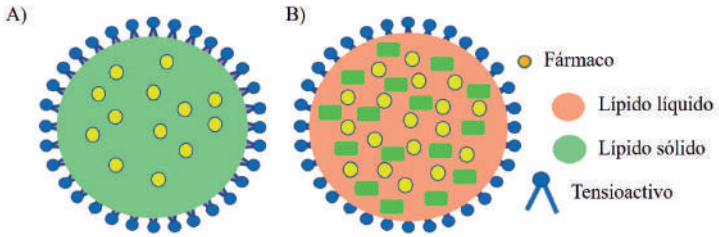

Figura 2. Estructura de las nanopartículas lipídicas. A) Nanopartículas lipídicas sólidas (Solid lipid nanoparticles, SLN), B) Transportadores lipídicos nanoestructurados (nanostructured lipid carriers, NLC).

2.2.1. Nanopartículas lipídicas sólidas

La primera generación de nanopartículas lipídicas, las SLN, se elaboraron a partir de lípidos que son sólidos a la temperatura corporal, como alcoholes grasos, ésteres de glicerol, ácidos grasos y ceras. Las SLN permiten una liberación controlada de fármacos, tienen una gran estabilidad en condiciones de esterilización, protegen el compuesto encapsulado contra la degradación química, pueden incorporar fármacos hidrofílicos y lipofílicos y su proceso de fabricación se puede escalar fácilmente [49,50]. Como las SLN están formadas por sistemas de emulsión de lípidos sólidos fisiológicos, muestran una gran biocompatibilidad, lo que las convierte en un sistema adecuado para la mayoría de las vías de administración [51]. Aunque las SLN muestran excelentes propiedades, su estabilidad está restringida. Su matriz lipídica cristaliza durante el almacenamiento, dando lugar a una estructura lipídica más ordenada que favorece la expulsión del fármaco encapsulado. Además, las SLN presentan otras desventajas, como una baja carga útil de fármacos y un alto contenido de agua [52].

2.2.2. Sistemas lipídicos nanoestructurados

Para superar las limitaciones de las SLN, se desarrollaron NLC. Los NLC incorporan un lípido líquido formando una matriz sólida amorfa, que potencia las propiedades de la formulación, principalmente aumentando la estabilidad [53,54]. Su matriz lipídica suele estar formada por compuestos naturales, y entre los lípidos líquidos seleccionados para la formulación de NLC, uno de los ácidos grasos más utilizados es el ácido oleico, pero también se emplean monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos [55].

3. Funcionalización de nanopartículas

Las nanopartículas biodegradables están formadas por una matriz que puede ser funcionalizada con el objetivo de incrementar la especificidad de estos sistemas hacia un órgano o tipo de célula diana concreto. Existen diversas estrategias de funcionalización divididas en *active targeting*, mediante la adición de diversos ligandos o moléculas (anticuerpos, carbohidratos, enzimas, folatos, péptidos o vitaminas) en la

superficie de estos sistemas que interaccionan con receptores específicos, o *passive targeting*, mediante la unión no covalente de moléculas o tensioactivos [56].

A continuación, se detallan las estrategias más empleadas para funcionalizar nanopartículas biodegradables con aplicaciones terapéuticas. Estas estrategias pueden usarse de manera combinada obteniendo nanopartículas multifuncionales (Figura 3) [57].

3.1. Funcionalización con péptidos

Los péptidos de penetración celular (CPP), también conocidos como secuencias de translocación de membrana o dominios de transducción de proteínas, son péptidos catiónicos o anfipáticos cortos con secuencias conservadas específicas (entre 7 y 30 residuos de aminoácidos) que se han utilizado ampliamente en la administración de fármacos [58], [59], [10]. De hecho, pueden atravesar las membranas celulares y penetrar en la barrera hematoencefálica, y así facilitar la penetración celular.

La incorporación de grupos maleimido reactivos en las cadenas de PLGA permite la conjugación eficiente de CPP a la superficie de estas nanopartículas. De hecho, la reacción de maleimido-tiol se usa con frecuencia para la funcionalización de partículas debido a su selectividad formando un enlace tioéter relativamente estable. Además, el grupo tiol de los residuos de cisteína presentes de forma natural en péptidos y proteínas (o que se introducen fácilmente en estas moléculas) facilita esta reacción [60], [61]. Otra estrategia es el acoplamiento EDC-NHS, que también se puede usar para conjugar péptidos. Tras la exposición de EDC/NHS a los grupos carboxilo, se espera que se formen ésteres reactivos. Por lo tanto, cuando el grupo amino primario del péptido entra en contacto con el éster, se forma un enlace amida covalente [62], lo que permite una conjugación peptídica eficaz [63].

3.2. Funcionalización con anticuerpos

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son moléculas producidas por el organismo de manera intrínseca cuando detectan un antígeno concreto. Son glicoproteínas altamente específicas producidas por el sistema

inmune. Cada monómero tiene una estructura básica en forma de Y formada por dos cadenas ligeras idénticas de 25 kDa y dos cadenas pesadas idénticas de 50 a 70 kDa, unidas por enlaces disulfuro. Los anticuerpos son bifuncionales, con las cadenas polipeptídicas formando dos regiones de reconocimiento de antígenos (fragmentos Fab) vinculados a una región Fc con funciones efectoras [64].

Estas moléculas pueden unirse a la superficie de las nanopartículas para diseñar vehículos que actúen de manera dirigida y específica. Es relevante destacar que la orientación correcta de los anticuerpos en la unión con las nanopartículas constituye un factor clave para conservar la capacidad de unión. En este sentido las estrategias de unión más utilizadas son a través de grupos tiol, de proteínas de unión a biotina, a través de las cadenas de azúcares o a la región Fc del anticuerpo [64].

Esta estrategia se ha utilizado especialmente para el tratamiento de enfermedades como el cáncer o la enfermedad de Alzheimer [56], [65]. De esta manera se aprovechan receptores sobreexpresados ya sea en células tumorales o las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y se utilizan anticuerpos, como por ejemplo el OX26 que interacciona con el receptor de la transferrina, ayudando a cruzar la barrera hematoencefálica (una de las más restrictivas del organismo).

3.3. Funcionalización pasiva

Una de las estrategias de funcionalización mediante *passive targeting* es la adición de polietilenglicol (PEG) en la superficie de las nanopartículas aumentando así su hidrofobicidad y reduciendo su inmunogenicidad. El PEG es el polímero más utilizado para crear una capa hidrofílica que rodea las nanopartículas e impide que las biomacromoléculas penetren en la capa de polímero mediante estabilización estérica [66].
Como resultado, los recubrimientos de PEG en las nanopartículas aumentan la hidrofilia y la solubilidad de la formulación, protegiendo la superficie de la agregación, la opsonización y la fagocitosis por parte del sistema reticuloendotelial, lo que prolonga el tiempo de circulación sanguínea [67]. Para escapar de la interacción con las proteínas séricas y con las células del sistema de fagocitos mononucleares, las cadenas de PEG que rodean las nanopartículas deberían proporcio-

nar una capa suficientemente gruesa para el impedimento estérico. Dado que el peso molecular de las cadenas de PEG es directamente proporcional a la longitud de la cadena polimérica, este parámetro es fundamental para una protección eficaz de la superficie [67], [17]. Comúnmente se requiere un peso molecular de PEG de 2 kDa o mayor para proteger la superficie de la nanopartícula de la adsorción de proteínas y reducir el reconocimiento de los fagocitos, aumentando así la vida media en sangre de las nanopartículas. Esto puede deberse, en parte, a la mayor flexibilidad de cadena de las cadenas de PEG de mayor peso molecular [68]. Sin embargo, a pesar de la mejora de la farmacocinética, la PEGilación también puede inducir la degradación de las nanoparticulas de PLGA y promover la fuga del fármaco o una liberación más rápida [69], [70].

Las nanopartículas pueden ser funcionalizadas mediante *passive targeting* utilizando moléculas que se adhieran a su superficie. En este sentido, las nanopartículas recubiertas con Tween 80, son capaces de mediar la endocitosis de fármacos a través de la barrera hematoencefálica debido a la interacción del Tween con las células endoteliales [71]. Se ha descrito que las nanopartículas recubiertas con Tween 80 adsorben apolipoproteína-E imitando las lipoproteínas intrínsecas de baja densidad y siendo diana de receptores en la superficie de las células endoteliales.

Este recubrimiento también puede ser efectuado por polímeros como el quitosano recubriendo nanopartículas con carga negativa para que la mucoadhesión e interacción con las membranas celulares sean mayores [72].

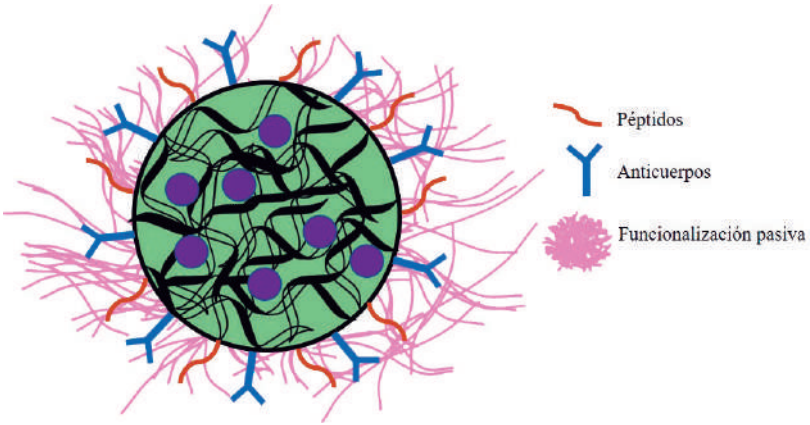

Figura 3. Estrategias de funcionalización de nanopartículas.

4. Aplicaciones biofarmacéuticas de las nanopartículas biodegradables

Las nanopartículas biodegradables han sido utilizadas en un amplio rango de aplicaciones terapéuticas y vías de administración. A continuación, se detallan las aplicaciones más relevantes de las nanopartículas biodegradables.

4.1. Aplicaciones dérmicas

La piel humana es el órgano más grande del cuerpo humano y actúa como una barrera frente los factores externos que dañan los tejidos más profundos y los órganos internos. La piel consta de tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis (o tejido subcutáneo), pero cada una con diferente composición celular [73]. De esta manera la penetración y retención de fármacos en la piel constituye un reto ya que este efecto protector cutáneo restringe su entrada. Por ello se han desarrollado diferentes sistemas basados en nanopartículas biodegradables, especialmente dirigidos a enfermedades cutáneas con componentes inflamatorios como la psoriasis o el acné.

4.1.1. Enfermedades dérmicas con carácter inflamatorio

La vía dérmica es una de las vías de administración más ampliamente

estudiadas debido a su elevada extensión y su gran aceptación por parte de los pacientes. Sin embargo, la penetración de fármacos a través de la piel supone un reto a nivel del desarrollo de formas farmacéuticas [74]. En este sentido, las nanopartículas, y especialmente las nanopartículas lipídicas, constituyen un vehículo idóneo debido a su elevada superficie específica, capacidad de fusión con las membranas cutáneas y la posibilidad de dispersarse en una formulación mucoadhesiva como un gel o crema.

En este contexto, Pradhan et. al. [75] formularon SLN para ser utilizados como sistema de administración para una liberación cutánea de acetónido de fluocinolona (un tipo de corticoesteroide). El tamaño de partícula y la eficiencia de encapsulación de la formulación optimizada fueron 107,4 nm y 87 % respectivamente y se observó una liberación prolongada del fármaco encapsulado [76,77]. Además, se demostró un aumento de la concentración de fármaco en la epidermis en comparación con la suspensión, demostrando la adecuación de estos sistemas para administración dérmica.

Además de las SLN, los NCL poseen propiedades oclusivas evitando la pérdida de agua transepidérmica y aumentando la hidratación de la piel, mediante la formación de una película lipídica sobre la superficie de la piel (Figura 4) [78]. Estas características han despertado un gran interés en el uso de NCL en nuevos tratamientos para enfermedades dérmicas como la psoriasis (en la Tabla 1 se pueden observar los últimos avances en nanopartículas biodegradables para esta enfermedad), la dermatitis atópica o el acné.

En este sentido, Avasatthi et al. [79] desarrollaron NLC encapsulando Metotrexato, uno de los fármacos más utilizados para la psoriasis, en una formulación de nanopartículas dispersadas en un gel [79]. La fórmula optimizada tenía un tamaño de partícula promedio de 278 nm y una eficacia de encapsulación del 22 %. Se demostró que el uso de la formulación de nanogel tenía una mayor efectividad para la psoriasis. En este área, Carvajal-Vidal et al. [80] desarrollaron NLC encapsulando halobetasol para la inflamación dérmica, capaces de proporcionar un efecto anti-inflamatorio prolongado, lo que disminuiría los efectos adversos de este corticoesteroide [80].

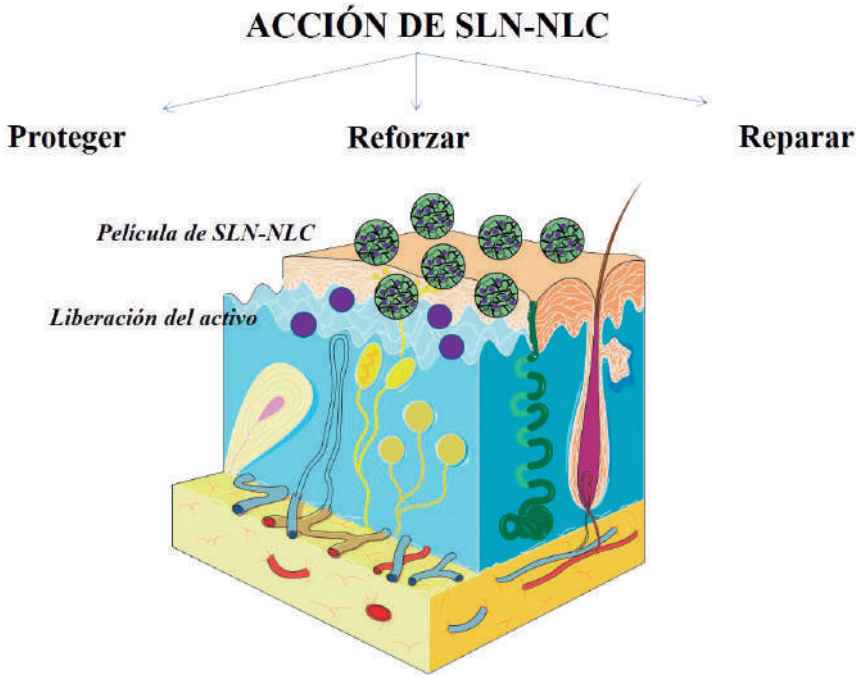

Figura 4. Propiedades oclusivas de las nanopartículas lipídicas.

De manera similar, Marchiori et al. [81] formularon nanocápsulas cargadas con dexametasona para la administración tópica de fármacos [81]. La composición de las nanocápsulas consistió en una fase oleosa en el núcleo formada por triglicéridos y una cubierta de policaprolactona en un gel de Carbopol, obteniendo un tamaño de partícula de 201 nm con una encapsulación superior al 95 %. Estos sistemas demostraron ser estables y liberaron dexametasona de manera prolongada. Recientemente, Folle et al. [82] desarrollaron una formulación de nanoesferas de PLGA encapsulando Timol para el tratamiento del acné [82]. Esta fue funcionalizada obteniendo una mayor penetración cutánea *ex vivo* así como mayor eficacia anti-inflamatoria, antioxidante y de curación de heridas *in vitro* [72].

Además, Batheja et al [83] prepararon nanoesferas derivadas de tirosina (tiroesferas) cargadas en un gel obteniendo resultados significativos que demuestran una absorción mejorada en estudios *in vitro* e *in vivo* [83].

4.1.2. Enfermedades cutáneas no inflamatorias

Las nanopartículas también se han utilizado para la administración de compuestos que no tienen carácter anti-inflamatorio por vía dérmica. Un ejemplo es su uso para la administración de vitaminas como vitaminas, vitamina A, E, C, y sus derivados.

En este sentido, de Souza et al. [84] desarrollaron NLC encapsulando vitamina E conteniendo a su vez tres aceites líquidos (aceite de aguacate, aceite de coco y triglicéridos de cadena media) que se mezclaron con ácido esteárico y tensioactivos no iónicos [73]. Esta formulación fue optimizada para ser aplicada en piel obteniendo parámetros idóneos para su administración. Otros estudios también han encapsulado vitaminas en diversos vehículos como por ejemplo las tiroesferas. En este sentido, el uso de tiroesferas de tamaño nanométrico para la encapsulación de vitamina D3 ha demostrado una mayor absorción dérmica del compuesto que se atribuye al vehículo [85].

Además, Chen at al. [86] formularon resveratrol y vitamina E, en nanopartículas lipídicas para proporcionar un efecto antioxidante potente y duradero. Los estudios de penetración en la piel mostraron que las formulaciones mejoraron la penetración del resveratrol a través del estrato córneo. Además, estas formulaciones brindaron una protección adecuada contra la degradación inducida por los rayos UV [73].

Además de utilizar la aplicación dérmica para ejercer una acción local, es posible realizar la administración transdérmica. Esta es una de las aplicaciones más estudiadas para que el fármaco llegue a la circulación sistémica a través de la piel y puede ser empleada para diversas enfermedades y tratamientos, así como en el desarrollo de vacunas. Un ejemplo del desarrollo de estos sistemas para administración transdérmica es la optimización y escalado industrial de sistemas lipídicos encapsulando progesterona que han resultado en una liberación prolongada *in vivo* [87]. Además, se ha empleado esta administración en el tratamiento de la artritis reumatoide encapsulando cloroquina en SLN. Los estudios realizados *in vivo* con estos sistemas muestran una mejora significativa de la enfermedad disminuyendo los efectos adversos de la vía oral [88].

Tabla 1. Avances recientes en el ámbito de las nanopartículas biodegradables para el tratamiento de la psoriasis. Basado en [74].

Tipo de sistema de liberación	Compuesto activo encapsulado	Ventajas
Nanoesferas	Vitamina D3	Incremento de la solubilidad, liberación prolongada del fármaco y mejora de la absorción, biocompatible
	Betametasona	
Nanocápsulas	Tretinoina	Incremento de la permeabilidad cutánea, liberación prolongada del fármaco, biocompatible
	Dexametasona	
Lipoesferas	Tacrolimus y curcumina	Biocompatible, naturaleza anfifílica y fácil modificación de la superficie
SLN	Acetónido de fluocinolona	Biocompatible, flexibilidad de tamaño
	Capsaicina	
	Betametasona dipropionato y Calcipotriol	
NLC	Metotrexato	Biodegradable, biocompatible, reduce la expulsión del fármaco durante el almacenamiento, alta eficiencia de encapsulación.
	Riluzol	

Limitaciones	Referencias
Eficiencia de encapsulación limitada, posible aglomeración y problemas de almacenamiento, así como problemas en la producción a gran escala	[85]
	[89]
Eficiencia de encapsulación limitada, posible aglomeración y problemas de almacenamiento, así como problemas en la producción a gran escala	[90]
	[81]
Capacidad de carga débil, fuga rápida de fármacos, estabilidad física y química limitada durante el almacenamiento	[91]
Estabilidad limitada, baja reproducibilidad entre lotes, dificultades de esterilización y baja carga de fármaco	[92]
	[93]
	[94]
Dificultades de esterilización	[79]
El fármaco posee actividad angiogénica, aunque las NLCs evitan esta acción	[95]

4.2. Aplicaciones oftálmicas

La administración oftálmica de fármacos sigue siendo un desafío debido a las características anatómicas y fisiológicas especiales del ojo, un órgano complejo, que implica diferentes barreras defensivas que se deben superar para lograr que el fármaco llegue a los tejidos intraoculares [96]. A pesar de su aparente accesibilidad, el ojo está bien protegido contra la penetración de agentes externos por diferentes barreras y por mecanismos eficientes, como el parpadeo, la renovación lagrimal y el drenaje, que producen una rápida eliminación de los medicamentos de la superficie del ojo.

El ojo es una estructura esférica que consta de una capa fibrosa externa, la esclerótica (que en su parte anterior es transparente y constituye la córnea), una capa vascular media, la úvea (iris, ciliar coroides) y una capa interna de tejido nervioso, la retina (Figura 5) [97], [98]. Además, tres cámaras separan las diferentes estructuras: la cámara anterior, que se encuentra entre la córnea y el iris; la cámara posterior, situada entre el iris y el cristalino, y la cámara vítrea que se extiende desde el cristalino hasta la retina. El humor acuoso, llena las cámaras anterior y posterior, mientras que el humor vítreo humecta la cámara vítrea [97].

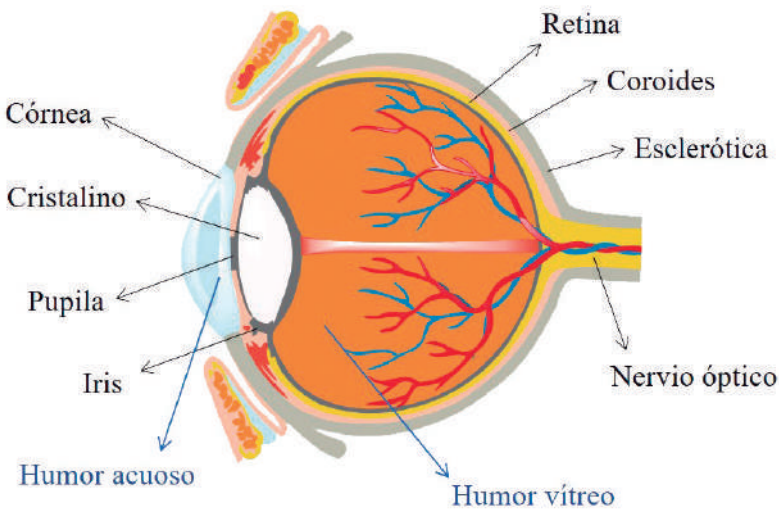

Figura 5. Estructura del globo ocular.

Una gran desventaja de los fármacos administrados tópicamente es su baja biodisponibilidad como resultado principalmente de un corto tiempo de retención en el área precorneal [99,100]. Las formas de dosificación clásicas (soluciones, suspensiones o ungüentos) se eliminan rápidamente de la superficie del ojo mediante movimientos de párpados y el recambio lagrimal o a través de la vía conjuntival. Como consecuencia, solo un 3-5% de la dosis administrada se absorbe en el ojo, alcanzando los tejidos intraoculares [101]. Esta administración es especialmente difícil en el segmento posterior del ojo (Tabla 2).

Debido a que un gran número de patologías oftálmicas cursan con un componente inflamatorio, los compuestos activos anti-inflamatorios y su encapsulación en nanopartículas biodegradables han sido ampliamente estudiados para ser administrados a nivel ocular.

Tabla 2. Avances recientes en tratamientos basados en nanopartículas lipídicas para el segmento posterior del ojo.

Tipo de sistema de liberación	Enfermedad	Fármaco encapsulado
SLN	Degeneración macular	Atorvastatina
SLN		Pentamethil-6-cromanol
Multilayer lip-id membrane	Degeneración macular y edema	Dexametasona
SLN	Retinopatía diabética	siRNA
NLC	Uveitis	Triamcinolona
SLN	Glaucoma	Timolol
SLN		Metazolamida
SLN and NLC		Brominidina
NLC		Betaxolol
SLN		Pilocarpina
NLC		Melatonina

Mecanismo farmacológico	Vía de administración	Referencia
Protección vascular de las arterias. Previene la modificación, oxidación y agregación de algunas proteínas del ojo.	Gotas oftálmicas	[102]
Antioxidante Protege la RPE	-	[103]
Corticoide (anti-inflamatorio)	Inyección intravítrea	[104,105]
Inhibe el aumento anormal de VEGF en la retina	Inyección intravítrea	[106]
Corticoid	Gotas oftálmicas	[107]
Beta-bloqueante	Gotas oftálmicas	[108]
Inhibidor de la anidrasa carbónica	Gotas oftálmicas	[109]
Agonista alfa	Gotas oftálmicas	[110]
Bloqueador selectivo de los receptores β1 y bloqueador de los canales de calcio	Gotas oftálmicas	[111]
Agonista Muscarinico	Gotas oftálmicas	[112]
Disminuir la presión intraocular	Gotas oftálmicas	[113]

4.2.1. Enfermedades oculares inflamatorias

Los anti-inflamatorios esteroideos han sido los tratamientos estándar utilizados para la inflamación ocular. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios, los anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) están aumentando su aplicación oftálmica [114]. La ventaja del uso de AINEs tópicos es evitar los efectos secundarios de los corticoesteroides como la disminución de la respuesta inmunológica a la infección, la formación de cataratas o el aumento de la presión intraocular. Sin embargo, los AINEs pueden provocar efectos adversos gastrointestinales. Con el objetivo de mejorar la penetración ocular y disminuir / minimizar los efectos secundarios adversos, se han desarrollado diversos sistemas nanoestructurados.

Respecto a la encapsulación de AINEs, nuestro grupo ha desarrollado nanopartículas de PLGA encapsulando Dexibuprofeno [17,115]. Estas fueron aplicadas en forma de gotas oftálmicas, demostrando una liberación prolongada y un efecto antinflamatorio duradero. También se ha encapsulado Flurbiprofeno en nanopartículas funcionalizadas con *cell penetrating peptides*, demostrando la mejora producida por la funcionalización en la eficacia antiinflamatoria e internalización celular [116]. Esta estrategia de funcionalización también se ha empleado en el desarrollo de nanopartículas de PLGA encapsulando corticoesteroides como la Fluorometalona. En este estudio, González-Pizarro et al. [117] demostraron una mejor eficacia terapéutica y liberación prolongada con las nanopartículas marcadas con *cell penetrating peptides* y polietilenglicol [117].

Además, existen otros compuestos con propiedades antiinflamatorias que se han examinado en base a su potencial por vía oftálmica y encapsulado en nanopartículas de PLGA como son la Licochalcona o la Lactoferrina, entre otros [59], [9].

4.2.2. Enfermedades oculares no inflamatorias

Entre las diversas patologías oculares no inflamatorias, el glaucoma es especialmente relevante ya que es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial que constituye la segunda causa de ceguera a nivel mundial [118]. Esta enfermedad se asocia, en la mayoría de casos, a

un incremento de la presión intraocular, y en todos los casos a una degeneración de las células ganglionares de la retina, así como del nervio óptico. En este sentido, para mejorar los tratamientos actuales, los sistemas nanoestructurados se focalizan o bien en mejorar el perfil biofarmacéutico de los agentes que disminuyen la presión intraocular o bien en vehiculizar compuestos capaces de tratar la neurodegeneración a nivel del segmento posterior del ojo.

Respecto a la encapsulación de agentes que disminuyen la presión intraocular, el Latanoprost ha sido encapsulado en nanopartículas de PLA-PEG para su administración subconjuntival. Estos sistemas fueron capaces de disminuir la tensión ocular *in vivo* en un modelo de roedor y garantizar una liberación prolongada del Latanoprost sin que se produjeran efectos adversos [119]. Otras estrategias menos agresivas han sido encapsular Latanoprost en geles termosensibles de aplicación tópica formados por quitosano [120]. Además, en este caso se co-encapsuló curcumina como agente neuroprotector obteniendo un doble efecto terapéutico. En este sentido, nuestro grupo ha desarrollado nanopartículas de PLGA encapsulando memantina como una estrategia potencial contra la neurodegeneración asociada al glaucoma siendo testadas in vivo y obteniendo resultados muy prometedores [121].

4.3. Aplicaciones odontológicas

Las aplicaciones de las nanopartículas biodegradables en el sector de la odontología constituyen un avance reciente denominado como *nanodentristry*. Entre las diferentes áreas, estas nanopartículas son especialmente relevantes en el campo de la desinfección endodóntica (Tabla 2) ya que entre un 2 y un 5 % de los pacientes sufren fallos en el proceso de desinfección endodóntica [122,123]. Principalmente, la causa de la ineficiencia de la terapia se debe a la formación de biofilms bacterianos difíciles de erradicar en el canal dental [124–126].

Las nanopartículas biodegradables han llamado la atención entre los ortodoncistas debido a sus propiedades adecuadas para el canal dental y la disminución de los efectos secundarios. Uno de los polímeros más utilizados en endodoncia es el quitosano cuya estructura es similar a los componentes de la matriz extracelular pudiendo reforzar

las construcciones de colágeno [123]. Este polímero se puede cargar con diferentes compuestos activos como la Clorhexidina, que ha dado grandes resultados en la eliminación de bacterias y biofilms en enfermedades bucales [127]. El quitosano tiene una carga positiva, lo que podría conducir a la atracción electrostática con las membranas celulares bacterianas cargadas negativamente. Esta atracción conduciría a una alteración de la permeabilidad de la pared celular, lo que provocaría la ruptura celular, la fuga de proteínas y componentes intracelulares y, en última instancia, la muerte de la especie microbiana [128]. En esta área, las nanopartículas de quitosano, han demostrado su potencial para ser administradas en los túbulos dentinarios de un conducto radicular infectado para mejorar la desinfección de dicho conducto, superando sus complejidades anatómicas. Además, se observó que el efecto de las nanopartículas de quitosano no disminuyó cuando se usaron junto con inhibidores de la bomba de expulsión, un mecanismo de resistencia del biofilm a los agentes antimicrobianos [129].

La eficacia de las nanopartículas de quitosano para mejorar la desinfección del conducto radicular ha sido también evaluada en dientes infectados por la dentina y tratados con *Enterococcus faecalis*. En este estudio, se observó que la dentina tratada con las nanopartículas de quitosano resultó en una adherencia significativamente menor de *Enterococcus faecalis* que la dentina no tratada, constatándose una penetración significativa de las nanopartículas en los túbulos dentinarios [130]. Además, se ha evaluado la capacidad de las nanopartículas de quitosano para evitar la formación de biopelículas. Se utilizaron biopelículas de *Streptococcus oralis, Prevotella intermedia y Actinomyces naeslundii* para infectar secciones de dentina y la aplicación de las nanopartículas de quitosano redujo significativamente la actividad antimicrobiana y demostró la mayor penetración en los canales radiculares [65]. En otro estudio, Carpio-Perochena et al. [131] también evaluaron el efecto antibiopelícula de las nanopartículas de quitosano a través de secciones de dentina bovina y se observó que las secciones tratadas tenían la mitad del frotis de dentina y la recolonización bacteriana inhibida [131]. Además, Soto Barreras et al. [132] diseñaron nanopartículas con Clorhexidina que mostraron una reducción significativa de unidades formadoras de colonias [132]. Todos estos estudios confirman que las nanopartículas de quitosano

presentan un potencial significativo en la desinfección del conducto radicular. Sin embargo, aún existen diferentes barreras que se deben superar, como el tiempo de tratamiento requerido para lograr una eliminación bacteriana efectiva utilizando estos nanosistemas [123].

Otros polímeros biodegradables muy utilizados en endodoncia son los poliésteres biodegradables (PLA, PLGA, PCL y PHB) aunque no poseen propiedades antibacterianas por sí mismos [133–135]. El mecanismo de acción para la eliminación de los microorganismos es principalmente la fusión con la membrana celular microbiana y posterior liberación del agente antimicrobiano [136]. En esta área, nuestro grupo ha desarrollado recientemente nanopartículas de PLGA cargando hidróxido de calcio, un compuesto antibacteriano, obteniendo una liberación prolongada de hidróxido de calcio capaz de distribuirse a lo largo de los conductos radiculares [137]. Además, las nanopartículas mostraron una capacidad superior para penetrar dentro de los túbulos dentinarios en comparación con el hidróxido de calcio comercializado. En otro estudio, Wang et al. [138] también desarrollaron nanopartículas de PLGA encapsulando hidróxido de calcio, que tras su aplicación en modelos infectados de dentina fueron capaces de producir una disminución en la carga bacteriana y sus subproductos [138]. Además del hidróxido de calcio, el triclosán constituye un agente antimicrobiano con alta eficacia contra las bacterias formadoras de placa que se ha utilizado a nivel bucal. Para aumentar su eficacia, se ha encapsulado Triclosán en nanopartículas de PLGA y PLA [139] [88], evaluando su eficacia en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Ambas formulaciones dieron como resultado una penetración significativa en los túbulos dentinarios, siendo superiores en el caso de las nanopartículas de PLGA. Además, se observó una liberación rápida de triclosán de las nanopartículas atribuida a la gran superficie específica junto con una disminución de la inflamación gingival [140].

En la Tabla 3 se puede encontrar un resumen de las nanopartículas biodegradables utilizadas en endodoncia.

Tabla 3. Nanopartículas biodegradables para desinfección endodóntica. Basado en [141].

Compuesto activo	Matriz de las nanopartículas	Principales propiedades
-	Quitosano	Atracción electrostática con membranas celulares bacterianas Compuesto versátil Excelentes propiedades antibacterianas y eficacia antibiofilm Alta penetración en el conducto radicular
Clorhexidina	Quitosano	Amplio efecto antibacteriano de los microroganismos de la cavidad oral
-	Quitosano	Mejora de la resistencia a las cargas de fatiga en dientes tratados endodónticamente
Hidróxido de calcio	PLGA	Bioabsorbible por simple filtración o metabolismo Liberación prolongada Alta penetración radicular
Triclosano	PLGA y PLA	Potentes efectos antinflamatorios
Clorhexidina	PLGA	Potentes efectos antibacterianos
Azul de metileno	PLGA	Potentes efectos antibacterianos

Estudios realizados	Referencias
Adherencia de *E. faecalis* a la dentina provocando la muerte bacteriana y disminución de la adherencia Las secciones de dentina infectadas demostraron la actividad antibioflm y una alta penetración	[130], [142]
Inhibición del crecimiento de *E. faecalis*	[132]
Las secciones de dentina del conducto radicular se sometieron a nanoindentaciones antes / después del tratamiento, mostrando una disminución del estrés radicular	[143]
Mayor penetración de las nanopartículas en dientes humanos. Disminución de las especies bacterianas y sus subproductos en dientes infectados con *E. faecalis*	[137], [138]
Estudios realizados en Beagles con periodontitis inducida mostraron una disminución de la inflamación gingival al tratarse con nanopartículas	[140]
Los dientes extraídos se conectaron a una configuración experimental que simulaba la presión hidrostática pulpar, el resultado fue una potente eficacia antibacteriana y un patrón de degradación gradual.	[144]
Los conductos radiculares infectados con *E. faecalis* fueron tratados e irradiados con luz roja obteniendo unos niveles de unidades formados de colonias significativamente inferiores.	[145]

4.4. Aplicaciones para enfermedades neurodegenerativas cerebrales

Las enfermedades neurodegenerativas representan un problema social de gran relevancia debido al envejecimiento de la población. Estas constituyen un grupo complejo de enfermedades incapacitantes y sin una cura disponible. Por lo tanto, el desarrollo de tratamientos crónicos que sean efectivos y fáciles de administrar sigue siendo un gran desafío. Esto es debido a que los fármacos deben atravesar la barrera hematoencefálica (Figura 6) que filtra y controla el paso de sustancias de la sangre al cerebro. Esta barrera posee uniones estrechas entre cada célula endotelial, lo que limita el paso cerebral de la mayoría de compuestos (el 98% de las sustancias no pueden atravesarlo) [146].

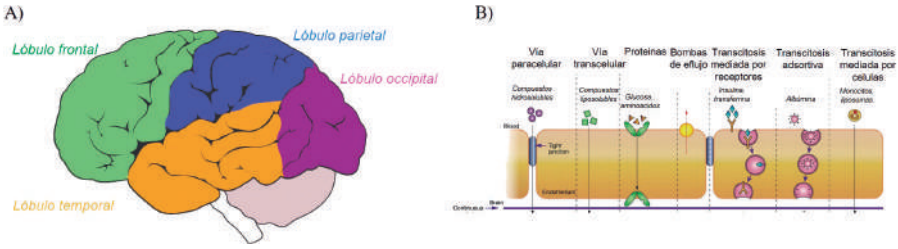

Figura 6. A) Estructura del cerebro, B) Transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Basado en [147].

Entre las enfermedades más comunes se encuentran la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica [146].

4.4.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer constituye la causa más frecuente de demencia. En este sentido, se han implementado diversas estrategias terapéuticas para la encapsulación de fármacos enfocadas a la mejora de los tratamientos actuales (Tabla 3) [63].

En este campo, M. Raju et al. [148] desarrollaron un estudio en el que prepararon NLC que contenían berberina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [148]. La berberina es un alcaloide que

provoca la inhibición de la acetilcolinesterasa, de la monoaminooxidasa (MAO), la reducción de los niveles de Aβ y posee actividad antioxidante. Los NLC encapsulando berberina mostraron una mejora de la memoria y de la cognición en roedores [148]. Utilizando también un modelo de roedor, nuestro grupo ha desarrollado diversas formulaciones de nanopartículas de PLGA funcionalizadas con PEG y/o Tween 80, que encapsulan fármacos como el dexibuprofeno, la memantina o el epigalocatequin galato, demostrando una mejora en el comportamiento y mecanismos moleculares implicados en la enfermedad [18,149,150].

Tabla 4. Nanopartículas funcionalizadas para el tratamiento de la enfermedad de

Matriz de las nanopartículas	**Activo encapsulado**	**Funcionalización**	**Parámetros fisicoquímicos**
PLGA-PEG	-	Angiopep-2	~170 nm ~ –25 mV
PLGA	Co-Q10	TMC	146,7 ± 5,1 nm 21,0 ± 2,9 mV
PLGA-PEG	6-cumarina	Pep-TGN	~100 nm Entre –18 y –24 mV
PLGA	6-cumarina	P80/P188/ quitosano	396,2 ± 14,4 nm (P80) 231,7 ± 9,1nm (P188) 252,2 ± 7,3 nm (quitosano) 20,3 mV (P80) 19,0 mV (P188) 6,1 mV (quitosano)
PLGA	6-cumarina	DMAB	50–300 nm ~57 mV
PLGA	Curcumina	péptido Tet-1	150–200 nm –30 to –20 mV
PLGA	Curcumina	péptido g7	204 ± 10 nm –13 ± 2 mV
PLGA-PEG	Curcumina	GSH	158,7 ± 12,8 nm –4,5 ± 0,35 mV
PLGA-PEG	Curcumina	Péptido B6	50–250 nm 3,83 ± 0,89 mV
PLGA-PEG	Curcumina and S1 péptido	Péptido CRT	139,8 nm –25,7 mV
PLGA, TMC	Huperzina A	Lactoferrina	153,2 ± 13,7 nm +35,6 ± 5,2 mV 73,8% ± 5,7%
PLGA	Péptido iAβ5	Anticuerpos OX26 y DE2B4	166 ± 2 nm –13 ± 1 mV
PLGA-PEG	Memantina	-	152,6 ± 0,5 nm –22,4 ± 0,5 mV

Alzheimer. Basado en [63].

	Modelo utilizado	Resultados	Referencias
	Ratones C57BL/6	Clara acumulación de nanopartículas en el parénquima cerebral	[141]
	Ratones APP/PS1	No citotóxicos, aumento de la permeabilidad de la berra hematoencefálica, gran reducción del deterioro de la memoria	[179]
	Células bEnd.3 y ratones nude	Captación celular mejorada, acumulación cerebral mejorada	[154]
	Ratas wistar	Circulación sanguínea prolongada, aumento de la captación celular, mayor distribución cerebral	[168]
	Células Caco-2 and HT-29	Aumento de la captación celular con un tamaño de partícula óptimo de 100 nm	[182]
	Células de glioma	No citotóxico, aumento de la captación neuronal, detuvo la agregación de placas amiloides y alteró los agregados ya formados	[153]
	Neuronas primarias del hipocampo de rata	Sin toxicidad aparente, aumento de la afinidad celular por las células neuronales, disminución significativa de agregados de Aβ	[83]
	Células SK-N-SH	Aumento de la captación celular, mejora del tráfico celular	[177]
	Células HT22 y ratones APPswe/PS1dE9	Biocompatible y toxicidad relativamente baja, aumento de la captación celular, mejora notable del deterioro cognitivo	[150]
	Células bEnd.3 y ratones APP/PS1dE9	Aumento de la captación celular, mejora significativa de la memoria espacial y el reconocimiento	[142]
	Células SH-SY5Y	Aumento de la captación celular, mejora de la administración de fármacos al cerebro	[172]
	Células endoteliales capilares cerebrales porcinas	No tóxico, aumento de la captación celular	[188]
	Células bEnd.3, astrocitos y ratones transgénicos APPswe/PS1dE9	No citotóxico, disminución mejorada del deterioro de la memoria, reducción de las placas β-amiloide e inflamación	[117]

4.4.2. Enfermedad de Párkinson

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común afectando a neuronas dopaminérgicas en regiones específicas y formando los denominados cuerpos de Lewy [163].

Se han ensayado diversos compuestos neuroprotectores encapsulados en nanopartículas, especialmente de PLGA, como es el caso de la Schisantherina A o la Rasagilina [164]. En este sentido se han preparado nanopartículas de PLGA encapsulando Schisantherina A de 70,6 nm, que al ser administradas por vía oral mostraron una absorción rápida aumentando la concentración de compuesto en el cerebro [146]. De manera similar Bali y Salve [165] demostraron que las nanopartículas de PLGA encapsulando Rasagilina también incrementaron la concentración de fármaco en el cerebro, en este caso después de su administración transdérmica [165]. La liberación sostenida de la Rasagilina demostró, en un modelo *in vivo* de Parkinson, capacidad de inhibir la enzima MAO-B y evitar el daño causado por el estrés oxidativo asociado a la enfermedad [165].

4.4.3. Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad idiopática del sistema motor [166]. Es una enfermedad que afecta a nivel mundial y es más común en hombres que en mujeres. La única medicación actualmente aprobada es el Riluzol, que ejerce un efecto moderado, y en la actualidad hay diversos ensayos clínicos que incluyen diferentes aproximaciones terapéuticas.

En este ámbito, los sistemas nanoestructurados son capaces de vehiculizar los fármacos hacia la médula espinal y ofrecer una liberación prolongada lo cual implica ventajas a nivel del tratamiento. En el caso del Riluzol serían especialmente útiles debido a su dificultad para llegar a la diana terapéutica. En este sentido, Bondi et al [167] desarrollaron SLN capaces de aumentar la cantidad de fármaco en el cerebro y disminuirlo en otros órganos, reduciendo así los efectos adversos [167]. Otro estudio encapsulando Riluzol en sistemas nanoestructurados fue desarrollado por Shanmukhapuvvada y Vankayalapati [168], que encapsularon el fármaco en nanopartículas de quitosano,

sin embargo no se obtuvieron datos respecto a la eficacia terapéutica de estos sistemas [168].

4.5. Aplicaciones antitumorales

El cáncer es un término genérico para un conjunto de enfermedades caracterizadas por la división celular aleatoria y descontrolada y una elevada invasividad [169]. Es una de las enfermedades que causan una mayor mortalidad a nivel mundial, para la que no existe cura ni se conoce la causa exacta del desarrollo de los procesos tumorales [170].

En este sentido, existen diversos estudios enfocados a vehiculizar los efectos adversos de los fármacos antitumorales mediante una liberación dirigida y específica hacia las células cancerosas. Un ejemplo son las nanopartículas funcionalizadas de manera que únicamente liberan el fármaco cuando están en contacto con enzimas específicos presentes en las células tumorales. En este sentido, se han utilizado secuencias peptídicas unidas a polímeros que son hidrolizadas por enzimas concretas permitiendo la entrada a la células tumorales y liberando fármacos antitumorales como el Paclitaxel [171]. Otra aproximación consiste en el desarrollo de nanopartículas de poli(carpolactona) unida a polietilenglicol para la encapsulación de antitumorales como el Docetaxel. En este sentido, en un modelo preclínco de cancer hepático, estas nanopartículas demostraron mayor concentración en el tumor y menor en otros órganos consiguiendo disminuir el tamaño del tumor [172]. Un vehículo similar (Docetaxel encapsulado en policaprolactona pegilada) atrapado en ciclodextrinas fue utilizado por otros investigadores para el tratamiento del cáncer de mama. Estos sistemas mostraron en modelos animales una mejora de la supervivencia y unos efectos antitumorales similares a la formulación comercial de Docetaxel [173].

Además, se ha observado que los procesos tumorales están directamente relacionados con la inflamación así como una mejora en algunos casos relacionada con fármacos anti-inflamatorios [170]. En este sentido, se han desarrollado nanopartículas que permiten una liberación prolongada de estos fármacos. Un ejemplo son las nanopartículas de PLGA encapsulando Diclofenaco, las cuales han demostrado capacidad antitumoral y anti angiogénica inhibiendo la forma-

ción de nuevos vasos sanguíneos [174]. También utilizando AINEs se ha comprobado su potencial efecto antitumoral en estudios *in vitro*, demostrando eficacia especialmente en células de cáncer de mama [175].

5. Conclusiones

Los sistemas nanoestructurados y, especialmente las nanopartículas biodegradables, son sistemas de liberación prolongada de fármacos idóneos para el tratamiento de diversas enfermedades. En este sentido, tanto las nanopartículas poliméricas como las lipídicas son sistemas versátiles que permiten su modificación química para ser funcionalizados e interaccionar con receptores específicos. Estos transportadores de tamaño nanométrico tienen una elevada superficie específica y son capaces de dirigir los fármacos a los tejidos diana disminuyendo sus efectos adversos en otros órganos. Se han utilizado en diversas aplicaciones farmacéuticas y vías de administración y son especialmente relevantes para el transporte de fármacos a través de barreras altamente restrictivas como son la barrera hematoencefálica o la barrera hematoretiniana, así como para enfermedades donde los fármacos actuales presentan efectos adversos importantes, como es el caso del cáncer.

Aunque en el mercado se encuentran algunos productos conteniendo nanopartículas, su uso está aún altamente limitado. Aun así, en los últimos años se ha observado un incremento del número de estudios enfocados al desarrollo de estos sistemas que, probablemente, llevará a un aumento en el número de ensayos clínicos y de forma que en un futuro próximo sea posible utilizar nanopartículas biodegradables para el tratamiento de un amplio abanico de patologías.

6. Bibliografía

1. Idrees, H.; Zaidi, S.Z.J.; Sabir, A.; Khan, R.U.; Zhang, X.; Hassan, S.U. A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1–22, doi:10.3390/nano10101970.

2. Cano, A.; Ettcheto, M.; Chang, J.H.; Barroso, E.; Espina, M.; Kühne, B.A.; Barenys, M.; Auladell, C.; Folch, J.; Souto, E.B.; et al. Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease mice model. *J. Control. Release* **2019**, *301*, 62–75, doi:10.1016/j.jconrel.2019.03.010.

3. Papadimitriou, S.; Bikiaris, D.; Avgoustakis, K. Chitosan nanoparticles loaded with dorzolamide and pramipexole. *Carbohydr. Polym.* **2008**, *73*, 44–54, doi:10.1016/j.carbpol.2007.11.007.

4. Gonzalez-Pizarro, R.; Carvajal-Vidal, P.; Halbault Bellowa, L.; Calpena, A.C.; Espina, M.; García, M.L. In-situ forming gels containing fluorometholone-loaded polymeric nanoparticles for ocular inflammatory conditions. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2019**, *175*, 365–374, doi:10.1016/j.colsurfb.2018.11.065.

5. Granja, P.L.; Silva, A.M.; Garcia, M.L.; Souto, E.B. Customized cationic nanoemulsions loading triamcinolone acetonide for corneal neovascularization secondary to inflammatory processes. **2022**, *623*, doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121938.

6. Silva-Abreu, M.; Calpena, A.C.; Espina, M.; Silva, A.M.; Gimeno, A.; Egea, M.A.; García, M.L. Optimization, biopharmaceutical profile and therapeutic efficacy of pioglitazone-loaded PLGA-PEG nanospheres as a novel strategy for ocular inflammatory disorders. *Pharm. Res.* **2018**, *35*, 11.

7. Teixeira, M.C.; Carbone, C.; Sousa, M.C.; Espina, M.; Garcia, M.L.; Sanchez-Lopez, E.; Souto, E.B. Nanomedicines for the delivery of antimicrobial peptides (Amps). *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1–23, doi:10.3390/nano10030560.

8. Sánchez-López, E.; Gómara, M.J.; Haro, I. Nanotechnology-Based Platforms for Vaginal Delivery of Peptide Microbicides. *Curr. Med. Chem.* **2020**, *28*, 4356–4379, doi:10.2174/0929867328666201209095753.

9. López-Machado, A.; Díaz, N.; Cano, A.; Espina, M.; Badía, J.; Baldomà, L.; Calpena, A.C.; Biancardi, M.; Souto, E.B.; García, M.L.; et al. Development of topical eye-drops of lactoferrin-loaded biodegradable nanoparticles for the treatment of ante-

rior segment inflammatory processes. *Int. J. Pharm.* **2021**, *609*, 121188, doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121188.

10. Schiroli, D.; Gómara, M.J.; Maurizi, E.; Atkinson, S.D.; Mairs, L.; Christie, K.A.; Cobice, D.F.; McCrudden, C.M.; Nesbit, M.A.; Haro, I.; et al. Effective In Vivo Topical Delivery of siRNA and Gene Silencing in Intact Corneal Epithelium Using a Modified Cell-Penetrating Peptide. *Mol. Ther. - Nucleic Acids* 2019, *17*, 891–906, doi:10.1016/j.omtn.**2019**.07.017.

11. Mazayen, Z.M.; Ghoneim, A.M.; Elbatanony, R.S.; Basalious, E.B.; Bendas, E.R. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Futur. J. Pharm. Sci.* **2022**, *8*, doi:10.1186/s43094-022-00400-0.

12. Anwar, M.; Muhammad, F.; Akhtar, B. Biodegradable nanoparticles as drug delivery devices. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **202**1, *64*, 102638, doi:10.1016/j.jddst.2021.102638.

13. Su, S.; Kang, P.M. Systemic review of biodegradable nanomaterials in nanomedicine. *Nanomaterials* **2020**, *10*, doi:10.3390/nano10040656.

14. Rao, J.P.; Geckeler, K.E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 887–913, doi:10.1016/j.progpolymsci.2011.01.001.

15. Marin, E.; Briceño, M.I.; Caballero-George, C. Critical evaluation of biodegradable polymers used in nanodrugs. *Int. J. Nanomedicine* **2013**, *8*, 3071–3091, doi:10.2147/IJN.S47186.

16. Gómez-Gaete, C. Polymeric nanoparticles: technologie and pharmaceutical applications. *Rev. Farm. Chile* **2014**, *7*, 7–16.

17. Sánchez-López, E.; Esteruelas, G.; Ortiz, A.; Espina, M.; Prat, J.; Muñoz, M.; Cano, A.; Calpena, A.C.; Ettcheto, M.; Camins, A.; et al. Dexibuprofen biodegradable nanoparticles: One step closer towards a better ocular interaction study. *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1–24, doi:10.3390/nano10040720.

18. Sánchez-López, E.; Ettcheto, M.; Egea, M.A.; Espina, M.; Calpena, A.C.; Folch, J.; Camins, A.; García, M.L. New potential strategies for Alzheimer's disease prevention: pegylated biodegradable dexibuprofen nanospheres administration to APPswe/

PS1dE9. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **2017**, *13*, 1171–1182.

19. Sánchez-López, E.; Egea, M. a. a.; Cano, A.; Espina, M.; Calpena, A.C.C.; Ettcheto, M.; Camins, A.; Souto, E.B.; Silva, A.M.; García, M.L.L. PEGylated PLGA nanospheres optimized by design of experiments for ocular administration of dexibuprofen– in vitro, ex vivo and in vivo characterization. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2016**, *145*, 241–250, doi:10.1016/j.colsurfb.2016.04.054.

20. Sánchez-López, E.; Ettcheto, M.; Egea, M.A.; Espina, M.; Cano, A.; Calpena, A.C.; Camins, A.; Carmona, N.; Silva, A.M.; Souto, E.B.; et al. Memantine loaded PLGA PEGylated nanoparticles for Alzheimer 's disease : in vitro and in vivo characterization. *J. Nanobiotechnology* **2018**, *16:32*, 1–16.

21. Sánchez-López, E.; Egea, M.A.; Davis, B.M.; Guo, L.; Espina, M.; Silva, A.M.; Calpena, A.C.; Souto, E.M.B.; Ravindran, N.; Ettcheto, M.; et al. Memantine-Loaded PEGylated Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Glaucoma. *Small* **2018**, *14*, 1–12.

22. Sahoo, S.; Gopalan, A.; Ramesh, S.; Nirmala, P.; Ramkumar, G.; Agnes Shifani, S.; Subbiah, R.; Isaac Joshuaramesh Lalvani, J. Preparation of Polymeric Nanomaterials Using Emulsion Polymerization. *Adv. Mater. Sci. Eng.* **2021**, *2021*, 1–9, doi:10.1155/2021/1539230.

23. Barbosa, T.C.; Dias, É.; Bani, C.; Almeida, T.; Nery, M.; Santos, R.S.; Fernandes, A.R.; Nalone, L.; Souto, E.B. Development, Cytotoxicity and Eye Irritation Profile of a New Sunscreen Formulation Based on Benzophenone-3-poly(ε -caprolactone) Nanocapsules. *Toxics* **2019**, *7*, 1–12.

24. Zielinska, A.; Carreiró, F.; Oliveira, A.M.; Neves, A.; Pire, B.; Venkatesh, D.N.; Durazzo, A.; Lucarini, M.; Eder, P.; Silva, A.M.; et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology Aleksandra. *Princ. Nanomedicine* **2019**, 195–240, doi:10.1201/9780429031236-8.

25. Nazila, K.; Yameen, B.; Wu, J.; Farokhzad, O.C. Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release. *Chem Rev.* **2016**, *116*,

2602–2663, doi:10.1021/acs.chemrev.5b00346.Degradable.

26. Rai, R.; Alwani, S.; Badea, I. Polymeric nanoparticles in gene therapy: new avenues of design and optimization for delivery applications. *Polymers (Basel)*. **2019**, *11*, 745, doi:10.3390/POLYM11040745.

27. Karlsson, J.; Vaughan, H.J.; Green, J.J. Biodegradable polymeric nanoparticles for therapeutic cancer treatments. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2018**, *9*, 105–127, doi:10.1146/annurev-chembioeng-060817-084055.

28. Derman 1, S.; Katmıs 1, A.; Fide 1, S.; Karaismailoglu 1, S. Synthesis and characterization methods of polymeric nanoparticles. *Charact. Appl. Nanomater.* **2018**, *1*, 1–7, doi:10.24294/can.v0i0.791.

29. Anwunobi, A.P.; Emeje, M.O. Recent Applications of Natural Polymers in Nanodrug Delivery. *J. Nanomed. Nanotechnol.* **2011**, *s4*, 2–7, doi:10.4172/2157-7439.s4-002.

30. Manek, E.; Darvas, F.; Petroianu, G.A. Use of biodegradable, chitosan-based nanoparticles in the treatment of alzheimer's disease. *Molecules* **2020**, *25*, 1–26, doi:10.3390/molecules25204866.

31. Jana, S.; Maiti, S. *Chitosan-based nanoparticulate systems for oral drug delivery*; Elsevier Inc., **2017**; ISBN 9780323477215.

32. Wasiak, I.; Kulikowska, A.; Janczewska, M.; Michalak, M.; Cymerman, I.A.; Nagalski, A.; Kallinger, P.; Szymanski, W.W.; Ciach, T. Dextran nanoparticle synthesis and properties. *PLoS One* **2016**, *11*, 1–17, doi:10.1371/journal.pone.0146237.

33. Foerster, F.; Bamberger, D.; Schupp, J.; Weilbächer, M.; Kaps, L.; Strobl, S.; Radi, L.; Diken, M.; Strand, D.; Tuettenberg, A.; et al. Dextran-based therapeutic nanoparticles for hepatic drug delivery. *Nanomedicine* **2016**, *11*, 2663–2677, doi:10.2217/nnm-2016-0156.

34. Venkatesan, J.; Anil, S.; Singh, S.K.; Kim, S.K. *Preparations and Applications of Alginate Nanoparticles*; Elsevier Inc., **2017**; ISBN 9780128098172.

35. Choukaife, H.; Doolaanea, A.A.; Alfatama, M. *Alginate nano-*

formulation: Influence of process and selected variables; **2020**; Vol. 13; ISBN 6014225560.

36. Yang, D.H.; Kim, H.J.; Park, K.; Kim, J.K.; Chun, H.J. Preparation of poly-l-lysine-based nanoparticles with ph-sensitive release of Curcumin for targeted imaging and therapy of liver cancer in vitro and in vivo. *Drug Deliv.* **2018**, *25*, 950–960, doi :10.1080/10717544.2018.1461957.

37. Hamid Akash, M.S.; Rehman, K.; Chen, S. Natural and synthetic polymers as drug carriers for delivery of therapeutic proteins. *Polym. Rev.* **2015**, *55*, 371–406, doi:10.1080/15583724.2014.995806.

38. Casalini, T.; Rossi, F.; Castrovinci, A.; Perale, G. A Perspective on Polylactic Acid-Based Polymers Use for Nanoparticles Synthesis and Applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2019**, *7*, 1–16, doi:10.3389/fbioe.2019.00259.

39. Sharma, S.; Parmar, A.; Kori, S.; Sandhir, R. PLGA-based nanoparticles: A new paradigm in biomedical applications. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2016**, *80*, 30–40, doi:10.1016/j.trac.2015.06.014.

40. Essa, D.; Kondiah, P.P.D.; Choonara, Y.E.; Pillay, V. The Design of Poly(lactide-co-glycolide) Nanocarriers for Medical Applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 1–20, doi:10.3389/fbioe.2020.00048.

41. Varela-Fernández, R.; Lema-Gesto, M.I.; González-Barcia, M.; Otero-Espinar, F.J. Design, development, and characterization of an idebenone-loaded poly-ε-caprolactone intravitreal implant as a new therapeutic approach for LHON treatment. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2021**, *168*, 195–207, doi:10.1016/j.ejpb.2021.09.001.

42. Guarino, V.; Gentile, G.; Sorrentino, L.; Ambrosio, L. *Polycaprolactone: Synthesis, Properties, and Applications*; **2017**; ISBN 0471440264.

43. Devalapally, H.; Shenoy, D.; Little, S.; Langer, R.; Amiji, M. Poly(ethylene oxide)-modified poly(beta-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of

hydrophobic drugs: Part 3. Therapeutic efficacy and safety studies in ovarian cancer xenograft model. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59*, 477–484, doi:10.1007/s00280-006-0287-5.

44. Iqbal, S.; Qu, Y.; Dong, Z.; Zhao, J.; Rauf Khan, A.; Rehman, S.; Zhao, Z. Poly (β-amino esters) based potential drug delivery and targeting polymer; an overview and perspectives (review). *Eur. Polym. J.* **2020**, *141*, 110097, doi:10.1016/j.eurpolymj.2020.110097.

45. Wilson, B. Brain targeting PBCA nanoparticles and the blood-brain barrier. *Nanomedicine* **2009**, *4*, 499–502, doi:10.2217/nnm.09.29.

46. Koczera, P.; Appold, L.; Shi, Y.; Liu, M.; Dasgupta, A. PBCA-based Polymeric Microbubbles for Molecular Imaging and Drug Delivery. *Control Release* **2017**, 128–135, doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.006.PBCA-based.

47. Tapeinos, C.; Battaglini, M.; Ciofani, G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *J. Control. Release* **2017**, *264*, 306–332.

48. Scioli Montoto, S.; Muraca, G.; Ruiz, M.E. Solid lipid nanoparticles for drug delivery: pharmacological and biopharmaceutical aspects. *Front. Mol. Biosci.* **2020**, *7*, 319, doi:10.3389/FMOLB.2020.587997/BIBTEX.

49. Borges, A.; de Freitas, V.; Mateus, N.; Fernandes, I.; Oliveira, J. Solid lipid nanoparticles as carriers of natural phenolic compounds. *Antioxidants* **2020**, *9*, 998, doi:10.3390/antiox9100998.

50. da Silva Santos, V.; Badan Ribeiro, A.P.; Andrade Santana, M.H. Solid lipid nanoparticles as carriers for lipophilic compounds for applications in foods. *Food Res. Int.* **2019**, *122*, 610–626, doi:10.1016/j.foodres.2019.01.032.

51. Satapathy, M.K.; Yen, T.L.; Jan, J.S.; Tang, R.D.; Wang, J.Y.; Taliyan, R.; Yang, C.H. Solid lipid nanoparticles (SLNs): an advanced drug delivery system targeting brain through BBB. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1183, doi:10.3390/pharmaceutics13081183.

52. Bonilla, L.; Espina, M.; Severino, P.; Cano, A.; Ettcheto, M.; Camins, A.; García, M.L.; Souto, E.B.; Sánchez-López, E. Lipid nanoparticles for the posterior eye segment. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 90, doi:10.3390/pharmaceutics14010090.

53. Salvi, V.R.; Pawar, P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2019**, *51*, 255–267, doi:10.1016/j.jddst..2019.02.017.

54. Haider, M.; Abdin, S.M.; Kamal, L.; Orive, G. Nanostructured lipid carriers for delivery of chemotherapeutics: a review. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 288, doi:10.3390/pharmaceutics12030288.

55. Subramaniam, B.; Siddik, Z.H.; Nagoor, N.H. Optimization of nanostructured lipid carriers: understanding the types, designs, and parameters in the process of formulations. *J. Nanoparticle Res.* **2020**, *22*, 1–29, doi:10.1007/S11051-020-04848-0/tables/4.

56. Guo, Y.; Huang, L.; Zhang, Z.; Fu, D. Strategies for Precise Engineering and Conjugation of Antibody Targeted-nanoparticles for Cancer Therapy. *Curr. Med. Sci.* **2020**, *40*, 463–473.

57. Mahapatro, A.; Singh, D.K. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines. *J. Nanobiotechnology* **2011**, *9*, 55, doi:10.1186/1477-3155-9-55.

58. Yan, L.; Wang, H.; Jiang, Y.; Liu, J.; Wang, Z.; Yang, Y.; Huang, S.; Huang, Y. Cell-penetrating peptide-modified PLGA nanoparticles for enhanced nose-to-brain macromolecular delivery. *Macromol. Res.* **2013**, *21*, 435–441, doi:10.1007/s13233-013-1029-2.

59. Galindo, R.; Elena, S.; Espina, M.; Ettcheto, M.; Cano, A.; Haro, I.; Camins, A. Development of Peptide Targeted PLGA-PEGylated Nanoparticles Loading Licochalcone-A for Ocular Inflammation. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 285, doi:10.3390/pharmaceutics14020285.

60. Martínez-Jothar, L.; Doulkeridou, S.; Schiffelers, R.M.; Sastre Torano, J.; Oliveira, S.; van Nostrum, C.F.; Hennink, W.E. Insights into maleimide-thiol conjugation chemistry: Conditi-

ons for efficient surface functionalization of nanoparticles for receptor targeting. *J. Control. Release* **2018**, *282*, 101–109, doi:10.1016/j.jconrel.2018.03.002.

61. Vamisetti, G.B.; Satish, G.; Sulkshane, P.; Mann, G.; Glickman, M.H.; Brik, A. On-Demand Detachment of Succinimides on Cysteine to Facilitate (Semi)Synthesis of Challenging Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19558–19569, doi:10.1021/jacs.0c07663.

62. Wu, R.H.; Nguyen, T.P.; Marquart, G.W.; Miesen, T.J.; Mau, T.; Mackiewicz, M.R. A facile route to tailoring peptide-stabilized gold nanoparticles using glutathione as a synthon. *Molecules* **2014**, *19*, 6754–6775, doi:10.3390/molecules19056754.

63. Amo, L. Del; Cano, A.; Ettcheto, M.; Souto, E.B.; Espina, M.; Camins, A.; García, M.L.; Sánchez-López, E. Surface functionalization of plga nanoparticles to increase transport across the bbb for alzheimer's disease. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, doi:10.3390/app11094305.

64. Mateo, C.; Grazu, V.; Guisan, J.M. *Immobilization of enzymes on monofunctional and heterofunctional epoxy-activated supports*; **2013**; Vol. 1051; ISBN 9781627035491.

65. Cai, Q.; Wang, L.; Deng, G.; Liu, J.; Chen, Q.; Chen, Z. Systemic delivery to central nervous system by engineered PLGA nanoparticles. *Am. J. Transl. Res.* **2016**, *8*, 749–764.

66. Yang, Q., & Lai, S.K. Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology* **2015**, *7*, 655–677, doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040.

67. Suk, J.S.; Xu, Q.; Kim, N.; Hanes, J.; Ensign, L.M.; Sciences, H.; Sciences, M. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Av. drug Deliv. Rev.* **201AD**, *99*, 28–51, doi:10.1016/j.addr.2015.09.012.PEGylation.

68. Owens, D.E.; Peppas, N.A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 93–102, doi:10.1016/j.ijpharm.2005.10.010.

69. Rezvantalab, S.; Drude, N.I.; Moraveji, M.K.; Güvener, N.;

Koons, E.K.; Shi, Y.; Lammers, T.; Kiessling, F. PLGA-based nanoparticles in cancer treatment. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 1–19, doi:10.3389/fphar.2018.01260.

70. Rafiei, P., & Haddadi, A. Docetaxel-loaded PLGA and PLGA-PEG nanoparticles for intravenous application: pharmacokinetics and biodistribution profile. *Int. J. Nanomedicine* **2017**, *12*, 935–947, doi:10.2147/IJN.S121881.

71. Mazibuko, Z.; Choonara, Y.E.; Kumar, P.; Du Toit, L.C.; Modi, G.; Naidoo, D.; Pillay, V. A Review of the Potential Role of Nano-Enabled Drug Delivery Technologies in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Lessons Learned from Other Neurodegenerative Disorders. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 1213–1229, doi:10.1002/jps.24322.

72. Folle, C.; Díaz-Garrido, N.; Sánchez-López, E.; Marqués, A.M.; Badia, J.; Baldomà, L.; Espina, M.; Calpena, A.C.; García, M.L. Surface-modified multifunctional thymol-loaded biodegradable nanoparticles for topical acne treatment. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, doi:10.3390/pharmaceutics13091501.

73. Khater, D.; Nsairat, H.; Odeh, F.; Saleh, M.; Jaber, A.; Alshaer, W.; Al Bawab, A.; Mubarak, M.S. Design, preparation, and characterization of effective dermal and transdermal lipid nanoparticles: A review. *Cosmetics* **2021**, *8*, 1–43, doi:10.3390/cosmetics8020039.

74. Petit, R.G.; Cano, A.; Ortiz, A.; Espina, M.; Prat, J.; Severino, P.; Souto, E.B.; García, M.L.; Sánchez-lópez, E. Psoriasis : From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4983, doi:10.3390/ijms22094983.

75. Pradhan, M.; Singh, D.; Singh, M.R. Development characterization and skin permeating potential of lipid based novel delivery system for topical treatment of psoriasis. *Chem. Phys. Lipids* **2015**, *186*, 9–16, doi:10.1016/j.chemphyslip.2014.11.004.

76. Pradhan, M.; Alexander, A.; Singh, M.R.; Singh, D.; Saraf, S.; Saraf, S.; Ajazuddin Understanding the prospective of nano-formulations towards the treatment of psoriasis. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *107*, 447–463, doi:10.1016/j.biopha.2018.07.156.

77. Siepmann, J.; Peppas, N.A. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *Int. J. Pharm.* **2011**, *418*, 6–12, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.051.

78. Shrotriya, S.N.; Ranpise, N.S.; Vidhate, B. V. Skin targeting of resveratrol utilizing solid lipid nanoparticle-engrossed gel for chemically induced irritant contact dermatitis. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2017**, *7*, 37–52, doi:10.1007/s13346-016-0350-7.

79. Avasatthi, V.; Pawar, H.; Dora, C.P.; Bansod, P.; Gill, M.S.; Suresh, S. A novel nanogel formulation of methotrexate for topical treatment of psoriasis: optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Pharm. Dev. Technol.* **2016**, *21*, 554–562, doi:10.3109/10837450.2015.1026605.

80. Carvajal-Vidal, P.; Fábrega, M.J.; Espina, M.; Calpena, A.C.; García, M.L. Development of Halobetasol-loaded nanostructured lipid carrier for dermal administration: Optimization, physicochemical and biopharmaceutical behavior, and therapeutic efficacy. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **2019**, *20*, 102026, doi:10.1016/j.nano.2019.102026.

81. Marchiori, M.L.; Lubini, G.; Dalla Nora, G.; Friedrich, R.B.; Fontana, M.C.; Ourique, A.F.; Bastos, M.O.; Rigo, L.A.; Silva, C.B.; Tedesco, S.B.; et al. Hydrogel containing dexamethasone-loaded nanocapsules for cutaneous administration: Preparation, characterization, and in vitro drug release study. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2010**, *36*, 962–971, doi:10.3109/03639041003598960.

82. Folle, C.; Marqués, A.M.; Díaz-Garrido, N.; Espina, M.; Sánchez-López, E.; Badia, J.; Baldoma, L.; Calpena, A.C.; García, M.L. Thymol-loaded PLGA nanoparticles: an efficient approach for acne treatment. *J. Nanobiotechnology* **2021**, *19*, 359, doi:10.1186/s12951-021-01092-z.

83. Batheja, P.; Sheihet, L.; Kohn, J.; Singer, A.J.; Michniak-Kohn, B. Topical drug delivery by a polymeric nanosphere gel: Formulation optimization and in vitro and in vivo skin distribution studies. *J. Control. Release* **2011**, *149*, 159–167, doi:10.1016/j.jconrel.2010.10.005.

84. de Souza, I.D.L.; Saez, V.; de Campos, V.E.B.; Mansur, C.R.E.

Size and Vitamin E Release of Nanostructured Lipid Carriers with Different Liquid Lipids, Surfactants and Preparation Methods. *Macromol. Symp.* **2019**, *383*, 1–7, doi:10.1002/masy.201800011.

85. Diering Polymeric Nanospheres for Topical Delivery of Vitamin D3. *Physiol. Behav.* **2018**, *176*, 139–148, doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040.

86. Chen, J.; Wei, N.; Lopez-Garcia, M.; Ambrose, D.; Lee, J.; Annelin, C.; Peterson, T. Development and evaluation of resveratrol, Vitamin E, and epigallocatechin gallate loaded lipid nanoparticles for skin care applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**, *117*, 286–291, doi:10.1016/j.ejpb.2017.04.008.

87. Esposito, E.; Sguizzato, M.; Drechsler, M.; Mariani, P.; Carducci, F.; Nastruzzi, C.; Cortesi, R. Data on scaling up and in vivo human study of progesterone lipid nanoparticles. *Data Br.* **2017**, *14*, 639–642.

88. Garcês, A.; Amaral, M.H.; Sousa Lobo, J.M.; Silva, A.C. Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, *112*, 159–167, doi:10.1016/j.ejps.2017.11.023.

89. Ishihara, T.; Kubota, T.; Choi, T.; Takahashi, M.; Ayano, E.; Kanazawa, H.; Higaki, M. Polymeric nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate with different release profiles and stealthiness. *Int. J. Pharm.* **2009**, *375*, 148–154.

90. Ourique, A.F.; Pohlmann, A.R.; Guterres, S.S.; Beck, R.C.R. Tretinoin-loaded nanocapsules : Preparation , physicochemical characterization , and photostability study. **2008**, *352*, 1–4, doi:10.1016/j.ijpharm.2007.12.035.

91. Jain, A.; Doppalapudi, S.; Domb, A.J.; Khan, W. Tacrolimus and curcumin co-loaded liposphere gel: Synergistic combination towards management of psoriasis. *J. Control. Release* **2016**, *243*, 132–145, doi:10.1016/j.jconrel.2016.10.004.

92. Müller, R.H.; Radtke, M.; Wissing, S.A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic

and dermatological preparations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 131–155, doi:10.1016/S0169-409X(02)00118-7.

93. Journal, A.I.; Agrawal, U.; Gupta, M.; Vyas, S.P. Capsaicin delivery into the skin with lipidic nanoparticles for the treatment of psoriasis Capsaicin delivery into the skin with lipidic nanoparticles for the. **2015**, *1401*, doi:10.3109/21691401.2013.832683.

94. Sonawane, R.; Harde, H.; Katariya, M.; Agrawal, S.; Sonawane, R.; Harde, H.; Katariya, M.; Agrawal, S. Solid lipid nanoparticles-loaded topical gel containing combination drugs : an approach to offset psoriasis Solid lipid nanoparticles-loaded topical gel containing combination drugs : an approach to offset psoriasis. **2014**, *5247*, doi:10.1517/17425247.2014.938634.

95. Llorente, X.; Esteruelas, G.; Bonilla, L.; Garnica, M.; Filgaira, I.; Lopez-Ramajo, D.; Gong, R.C.; Soler, C.; Espina, M.; Garcia, M.L.; et al. Riluzole-loaded nanostructured lipid carriers for hyperproliferative skin diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, accepted.

96. Sánchez-López, E.; Espina, M.; Doktorovova, S.; Souto, E.B.; García, M.L. Lipid nanoparticles (SLN, NLC): Overcoming the anatomical and physiological barriers of the eye – Part I – Barriers and determining factors in ocular delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**, *110*, 70–75.

97. Sánchez-López, E.; Espina, M.; Doktorovova, S.; Souto, E.B.; García, M.L. Lipid nanoparticles (SLN, NLC): Overcoming the anatomical and physiological barriers of the eye – Part I – Barriers and determining factors in ocular delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**, *110*, 70–75, doi:10.1016/j.ejpb.2016.10.009.

98. Souto, E.B.; Dias-Ferreira, J.; López-Machado, A.; Ettcheto, M.; Cano, A.; Camins Espuny, A.; Espina, M.; Garcia, M.L.; Sánchez-López, E. Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 460.

99. Kim, Y.C.; Chiang, B.; Wu, X.; Prausnitz, M.R. Ocular delivery of macromolecules. *J. Control. Release* **2014**, *190*, 172–81.

100. Patel, A.; Cholkar, K.; Agrahari, V.; Mitra, A.K. Ocular drug delivery systems: An overview. *World J. Pharmacol.* **2013**, *2*, 47–64.

101. Hughes, P.M.; Olejnik, O.; Chang-Lin, J.-E.; Wilson, C.G. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2010–32, doi:10.1016/j.addr.2005.09.004.

102. Yadav, M.; Schiavone, N.; Aranguez, A.I.G.; Giansanti, F.; Papucci, L.; Perez de Lara, M.J.; Singh, M.; Kaur, I.P. Atorvastatin-loaded solid lipid nanoparticles as eye drops: proposed treatment option for age-related macular degeneration (AMD). *Drug Deliv. Transl. Res.* **2020**, doi:10.1007/s13346-020-00733-4.

103. Anthoula Arta; Yu Su; Franco Aparecido Rossato; Gopalan Gnanaguru; Patricia A. D'Amore; Yin Shan Eric Ng; Andrew J Urquhart Solid lipid nanoparticles for the delivery of a sustained-release small molecule antioxidant for RPE protection in dry AMD | IOVS | ARVO Journals. *Investig. opthalmology Vis. Sci.* **2019**, *60*.

104. Madamsetty, V.S.; Mohammadinejad, R.; Uzieliene, I.; Nabavi, N.; Dehshahri, A.; García-Couce, J.; Tavakol, S.; Moghassemi, S.; Dadashzadeh, A.; Makvandi, P.; et al. Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2022**, doi:10.1021/acsbiomaterials.2c00026.

105. Bature, F.; Guinn, B.A.; Pang, D.; Pappas, Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open* **2017**, *7*, doi:10.1136/bmjopen-2016-015746.

106. Amadio, M.; Pascale, A.; Cupri, S.; Pignatello, R.; Osera, C.; D'Agata, V.; D'Amico, A.G.; Leggio, G.M.; Ruozi, B.; Govoni, S.; et al. Nanosystems based on siRNA silencing HuR expression counteract diabetic retinopathy in rat. *Pharmacol. Res.* **2016**, *111*, 713–720, doi:10.1016/j.phrs.2016.07.042.

107. Nirbhavane, P.; Sharma, G.; Singh, B.; Begum, G.; Jones, M.C.; Rauz, S.; Vincent, R.; Denniston, A.K.; Hill, L.J.; Katare, O.P. Triamcinolone acetonide loaded-cationic nano-lipoidal formulation for uveitis: Evidences of improved biopharmaceutical performance and anti-inflammatory activity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2020**, *190*, 110902, doi:10.1016/j.col-

surfb.2020.110902.

108. Ilka, R.; Mohseni, M.; Kianirad, M.; Naseripour, M.; Ashtari, K.; Mehravi, B. Nanogel-based natural polymers as smart carriers for the controlled delivery of Timolol Maleate through the cornea for glaucoma. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *109*, 955–962.

109. Attama, A.A.; Reichl, S.; Müller-Goymann, C.C. Sustained release and permeation of timolol from surface-modified solid lipid nanoparticles through bioengineered human cornea. *Curr. Eye Res.* **2009**, *34*, 698–705, doi:10.1080/02713680903017500.

110. Wang, F.; Chen, L.; Zhang, D.; Jiang, S.; Shi, K.; Huang, Y.; Li, R.; Xu, Q. Methazolamide-loaded solid lipid nanoparticles modified with low-molecular weight chitosan for the treatment of glaucoma: Vitro and vivo study. *J. Drug Target.* **2014**, *22*, 849–858, doi:10.3109/1061186X.2014.939983.

111. El-Salamouni, N.S.; Farid, R.M.; El-Kamel, A.H.; El-Gamal, S.S. Nanostructured lipid carriers for intraocular brimonidine localisation: development, in-vitro and in-vivo evaluation. *J. Microencapsul.* **2018**, *35*, 102–113, doi:10.1080/02652048.2018.1425753.

112. Hou, D.; Hu, S.; Huang, Y.; Gui, R.; Zhang, L.; Tao, Q.; Zhang, C.; Tian, S.; Komarneni, S.; Ping, Q. Preparation and in vitro study of lipid nanoparticles encapsulating drug loaded montmorillonite for ocular delivery. *Appl. Clay Sci.* **2016**, *119*, 277–283, doi:10.1016/j.clay.2015.10.028.

113. Liu, Z.; Zhang, X.; Wu, H.; Li, J.; Shu, L.; Liu, R.; Li, L.; Li, N. Preparation and evaluation of solid lipid nanoparticles of baicalin for ocular drug delivery system in vitro and in vivo. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2011**, *37*, 475–481, doi:10.3109/03639045.2010.522193.

114. Souto, E.B.; Doktorovova, S.; Gonzalez-Mira, E.; Egea, M.A.; Garcia, M.L. Feasibility of lipid nanoparticles for ocular delivery of anti-inflammatory drugs. *Curr. Eye Res.* **2010**, *35*, 537–552.

115. Sánchez-López, E.; Ettcheto, M.; Egea, M.A.; Espina, M.; Cal-

pena, A.C.; Folch, J.; Camins, A.; García, M.L. New potential strategies for Alzheimer's disease prevention: pegylated biodegradable dexibuprofen nanospheres administration to APPswe/PS1dE9. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **2017**, *13*, 1171–1182, doi:10.1016/j.nano.2016.12.003.

116. Vasconcelos, A.; Vega, E.; Pérez, Y.; Gómara, M.J.; García, M.L.; Haro, I. Conjugation of cell-penetrating peptides with poly(lactic-co-glycolic acid)-polyethylene glycol nanoparticles improves ocular drug delivery. *Int. J. Nanomedicine* **2015**, *10*, 609–631, doi:10.2147/IJN.S71198.

117. Gonzalez-pizarro, R.; Parrotta, G.; Vera, R.; Sánchez-lópez, E.; Galindo, R.; Kjeldsen, F.; Badia, J.; Baldoma, L.; Espina, M.; García, M.L. Ocular penetration of fluorometholone-loaded PEG-PLGA nanoparticles functionalized with cell-penetrating peptides. *Nanomedicine* **2019**, *14*, 3089–3104, doi:10.2217/nnm-2019-0201.

118. Doozandeh, A.; Yazdani, S. Neuroprotection in glaucoma. *J. Ophthalmic Vis. Res.* **2016**, *11*, 209–220, doi:10.4103/2008-322X.183923.

119. Giarmoukakis, A.; Labiris, G.; Sideroudi, H.; Tsimali, Z.; Koutsospyrou, N.; Avgoustakis, K.; Kozobolis, V. Biodegradable nanoparticles for controlled subconjunctival delivery of latanoprost acid: Invitro and invivo evaluation. Preliminary results. *Exp. Eye Res.* **2013**, *112*, 29–36.

120. Cheng, Y.; Ko, Y.; Chang, Y.; Huang, S. Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin- loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment. *Exp. Eye Res.* **2019**, *179*, 179–187.

121. Sánchez-López, E.; Egea, M.A.; Davis, B.M.; Guo, L.; Espina, M.; Silva, A.M.; Calpena, A.C.; Souto, E.M.B.; Ravindran, N.; Ettcheto, M.; et al. Memantine-Loaded PEGylated Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Glaucoma. *Small* **2018**, *14*, 1–12.

122. Gilbert, G.H.; Tilashalski, K.R.; Litaker, M.S.; McNeal, S.F.; Boykin, M.J.; Kessler, A.W. Outcomes of root canal treatment in dental PBRN practices. *Tex. Dent. J.* **2013**, *130*, 351–359.

123. Shrestha, A.; Kishen, A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *J. Endod.* **2016**, *42*, 1417–1426, doi:10.1016/j.joen.2016.05.021.

124. Mahamuni-Badiger, P.P.; Patil, P.M.; Badiger, M. V.; Patel, P.R.; Thorat-Gadgil, B.S.; Pandit, A.; Bohara, R.A. Biofilm formation to inhibition: Role of zinc oxide-based nanoparticles. *Mater. Sci. Eng. C* **2020**, *108*, 110319, doi:10.1016/j.msec.2019.110319.

125. Yang, L.; Liu, Y.; Wu, H.; Høiby, N.; Molin, S.; Song, Z.J. Current understanding of multispecies biofilms. *Int. J. Oral Sci.* **2011**, *3*, 74–81, doi:10.4248/IJOS11027.

126. Benoit, D.S.W.; Koo, H. Targeted, triggered drug delivery to tumor and biofilm microenvironments. *Nanomedicine* **2016**, *11*, 873–879, doi:10.2217/nnm-2016-0014.

127. Araujo, H.C.; da Silva, A.C.G.; Paião, L.I.; Magario, M.K.W.; Frasnelli, S.C.T.; Oliveira, S.H.P.; Pessan, J.P.; Monteiro, D.R. Antimicrobial, antibiofilm and cytotoxic effects of a colloidal nanocarrier composed by chitosan-coated iron oxide nanoparticles loaded with chlorhexidine. *J. Dent.* **2020**, *101*, doi:10.1016/j.jdent.2020.103453.

128. Rabea, E.I.; Badawy, M.E.T.; Stevens, C. V.; Smagghe, G.; Steurbaut, W. Chitosan as antimicrobial agent: Applications and mode of action. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1457–1465, doi:10.1021/bm034130m.

129. Upadya, M.; Shrestha, A.; Kishen, A. Role of efflux pump inhibitors on the antibiofilm efficacy of calcium hydroxide, chitosan nanoparticles, and light-activated disinfection. *J. Endod.* **2011**, *37*, 1422–1426, doi:10.1016/j.joen.2011.06.017.

130. Kishen, A.; Shi, Z.; Shrestha, A.; Neoh, K.G. An Investigation on the Antibacterial and Antibiofilm Efficacy of Cationic Nanoparticulates for Root Canal Disinfection. *J. Endod.* **2008**, *34*, 1515–1520, doi:10.1016/j.joen.2008.08.035.

131. del Carpio-Perochena, A.; Bramante, C.M.; Duarte, M.A.H.; de Moura, M.R.; Aouada, F.A.; Kishen, A. Chelating and antibacterial properties of chitosan nanoparticles on dentin. *Restor. Dent. Endod.* **2015**, *40*, 195, doi:10.5395/rde.2015.40.3.195.

132. Barreras, U.S.; Méndez, F.T.; Martínez, R.E.M.; Valencia, C.S.; Rodríguez, P.R.M.; Rodríguez, J.P.L. Chitosan nanoparticles enhance the antibacterial activity of chlorhexidine in collagen membranes used for periapical guided tissue regeneration. *Mater. Sci. Eng. C* **2016**, *58*, 1182–1187, doi:10.1016/j.msec.2015.09.085.

133. Manavitehrani, I.; Fathi, A.; Badr, H.; Daly, S.; Shirazi, A.N.; Dehghani, F. Biomedical applications of biodegradable polyesters. *Polymers (Basel)*. **2016**, *8*, doi:10.3390/polym8010020.

134. Coolen, A.L.; Lacroix, C.; Mercier-Gouy, P.; Delaune, E.; Monge, C.; Exposito, J.Y.; Verrier, B. Poly(lactic acid) nanoparticles and cell-penetrating peptide potentiate mRNA-based vaccine expression in dendritic cells triggering their activation. *Biomaterials* **2019**, *195*, 23–37, doi:10.1016/j.biomaterials.2018.12.019.

135. Zhao, J.; Weng, G.; Li, J.; Zhu, J.; Zhao, J. Polyester-based nanoparticles for nucleic acid delivery. *Mater. Sci. Eng. C* **2018**, *92*, 983–994, doi:10.1016/j.msec.2018.07.027.

136. Maghsoudi, S.; Shahraki, B.T.; Rabiee, N.; Fatahi, Y.; Dinarvand, R.; Tavakolizadeh, M.; Ahmadi, S.; Rabiee, M.; Bagherzadeh, M.; Pourjavadi, A.; et al. Burgeoning polymer nano blends for improved controlled drug release: A review. *Int. J. Nanomedicine* **2020**, *15*, 4363–4392, doi:10.2147/IJN.S252237.

137. Elmsmari, F.; González Sánchez, J.A.; Duran-Sindreu, F.; Belkadi, R.; Espina, M.; García, M.L.; Sánchez-López, E. Calcium hydroxide-loaded PLGA biodegradable nanoparticles as an intracanal medicament. *Int. Endod. J.* **2021**, *54*, 2086–2098, doi:10.1111/iej.13603.

138. Wang, Z.; Shen, Y.; Haapasalo, M. Effectiveness of endodontic disinfecting solutions against young and old Enterococcus faecalis biofilms in dentin canals. *J. Endod.* **2012**, *38*, 1376–1379, doi:10.1016/j.joen.2012.06.035.

139. Weatherly, L.M.; Gosse, J.A. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part B Crit. Rev.* **2017**, *20*, 447–469, doi:10.1080/10937404.2017.1399306.

140. Piñón-Segundo, E.; Ganem-Quintanar, A.; Alonso-Pérez, V.; Quintanar-Guerrero, D. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles for periodontal treatment. *Int. J. Pharm.* **2005**, *294*, 217–232, doi:10.1016/j.ijpharm.2004.11.010.

141. Roig-soriano, X.; Souto, E.B.; Elmsmari, F.; Garcia, M.L.; Espina, M.; Duran-sindreu, F.; Elena, S.; Antonio, J. Nanoparticles in Endodontics Disinfection : State of the Art. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1519.

142. Shrestha, A.; Kishen, A. Antibiofilm efficacy of photosensitizer-functionalized bioactive nanoparticles on multispecies biofilm. *J. Endod.* **2014**, *40*, 1604–1610, doi:10.1016/j.joen.2014.03.009.

143. Li, F.C.; Nicholson, E.; Singh, C.V.; Kishen, A. Microtissue Engineering Root Dentin with Photodynamically Cross-linked Nanoparticles Improves Fatigue Resistance of Endodontically Treated Teeth. *J. Endod.* **2020**, *46*, 668–674, doi:10.1016/j.joen.2020.01.021.

144. Priyadarshini, B.M.; Mitali, K.; Lu, T.B.; Handral, H.K.; Dubey, N.; Fawzy, A.S. PLGA nanoparticles as chlorhexidine-delivery carrier to resin-dentin adhesive interface. *Dent. Mater.* **2017**, *33*, 830–846, doi:10.1016/j.dental.2017.04.015.

145. Bernicker, E.; Gaur, P.; Desai, S.; Teh, B.S.; Blackmon, S.H. Chapter 7. Therapy. In *Diffuse Malignant Mesothelioma*; **2015**; Vol. 36, pp. 125–139 ISBN 9781493923748.

146. Cunha, A.; Gaubert, A.; Latxague, L.; Dehay, B. PLGA-Based nanoparticles for neuroprotective drug delivery in neurodegenerative diseases. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1042, doi:10.3390/PHARMACEUTICS13071042.

147. Chen, Y.; Liu, L. Modern methods for delivery of drugs across the blood – brain barrier. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 640–665.

148. Raju, M.; Kunde, S.S.; Auti, S.T.; Kulkarni, Y.A.; Wairkar, S. Berberine loaded nanostructured lipid carrier for Alzheimer's disease: Design, statistical optimization and enhanced in vivo performance. *Life Sci.* **2021**, *285*, 119990, doi:10.1016/J.LFS.2021.119990.

149. Sánchez-López, E.; Ettcheto, M.; Egea, M.A.; Espina, M.; Cano, A.; Calpena, A.C.; Camins, A.; Carmona, N.; Silva, A.M.; Souto, E.B.; et al. Memantine loaded PLGA PEGylated nanoparticles for Alzheimer's disease : in vitro and in vivo characterization. *J. Nanobiotechnology* **2018**, *16*, 1–16.

150. Cano, A.; Ettcheto, M.; Chang, J.; Barroso, E.; Espina, M.; Kühne, B.; Barenys, M.; Auladell, C.; Folch, J.; Souto, E.; et al. Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/ Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe / PS1dE9 Alzheimer' s disease mice model. *J. Control. Release* **2019**, *301*, 62–75.

151. Hoyos-Ceballos, G.P.; Ruozi, B.; Ottonelli, I.; Da Ros, F.; Vandelli, M.A.; Forni, F.; Daini, E.; Vilella, A.; Zoli, M.; Tosi, G.; et al. PLGA-PEG-Ang–2 nanoparticles for blood–brain barrier crossing: Proof-of-concept study. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 1–11, doi:10.3390/pharmaceutics12010072.

152. Wang, Z.H.; Wang, Z.Y.; Sun, C.S.; Wang, C.Y.; Jiang, T.Y.; Wang, S.L. Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *Biomaterials* **2010**, *31*, 908–915, doi:10.1016/j.biomaterials.2009.09.104.

153. Li, J.; Feng, L.; Fan, L.; Zha, Y.; Guo, L.; Zhang, Q.; Chen, J.; Pang, Z.; Wang, Y.; Jiang, X.; et al. Targeting the brain with PEG-PLGA nanoparticles modified with phage-displayed peptides. *Biomaterials* **2011**, *32*, 4943–4950, doi:10.1016/j.biomaterials.2011.03.031.

154. Tahara, K.; Miyazaki, Y.; Kawashima, Y.; Kreuter, J.; Yamamoto, H. Brain targeting with surface-modified poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles delivered via carotid artery administration. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2011**, *77*, 84–88, doi:10.1016/j.ejpb.2010.11.002.

155. Xu, A.; Yao, M.; Xu, G.; Ying, J.; Ma, W.; Li, B.; Jin, Y. A physical model for the size-dependent cellular uptake of nanoparticles modified with cationic surfactants. *Int. J. Nanomedicine* **2012**, *7*, 3547–3554, doi:10.2147/IJN.S32188.

156. Mathew, A.; Fukuda, T.; Nagaoka, Y.; Hasumura, T.; Morimoto, H.; Yoshida, Y.; Maekawa, T.; Venugopal, K.; Kumar, D.S. Cur-

cumin loaded-PLGA nanoparticles conjugated with Tet-1 peptide for potential use in Alzheimer's disease. *PLoS One* **2012**, *7*, doi:10.1371/journal.pone.0032616.

157. Barbara, R.; Belletti, D.; Pederzoli, F.; Masoni, M.; Keller, J.; Ballestrazzi, A.; Vandelli, M.A.; Tosi, G.; Grabrucker, A.M. Novel Curcumin loaded nanoparticles engineered for Blood-Brain Barrier crossing and able to disrupt Abeta aggregates. *Int. J. Pharm.* **2017**, *526*, 413–424, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.015.

158. Paka, G.D.; Ramassamy, C. Optimization of Curcumin-Loaded PEG-PLGA Nanoparticles by GSH Functionalization: Investigation of the Internalization Pathway in Neuronal Cells. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 93–106, doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00738.

159. Fan, S.; Zheng, Y.; Liu, X.; Fang, W.; Chena, X.; Liao, W.; Jing, X.; Lei, M.; Tao, E.; Ma, Q.; et al. Curcumin-loaded plga-peg nanoparticles conjugated with b6 peptide for potential use in alzheimer's disease. *Drug Deliv.* **2018**, *25*, 1044–1055, doi:10.1080/10717544.2018.1461955.

160. Huang, N.; Lu, S.; Liu, X.; Zhu, J.; Wang, Y. PLGA nanoparticles modified with a BBB-penetrating peptide co-delivering Aβ generation inhibitor and curcumin attenuate memory deficits and neuropathology in Alzheimer ' s disease mice. **2017**, *8*, 81001–81013.

161. Meng, Q.; Hua, H.; Jiang, Y.; Wang, Y.; Mu, H.; Wu, Z. Intranasal delivery of Huperzine A to the brain using lactoferrin-conjugated N-trimethylated chitosan surface-modified PLGA nanoparticles for treatment of alzheimer's disease. *Int. J. Nanomedicine* **2018**, *13*, 705–718.

162. Loureiro, J.A.; Gomes, B.; Fricker, G.; Coelho, M.A.N.; Rocha, S.; Carmo, M. Cellular uptake of PLGA nanoparticles targeted with anti-amyloid and anti-transferrin receptor antibodies for Alzheimer ' s disease treatment. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2016**, *145*, 8–13.

163. Blauwendraat, C.; Nalls, M.A.; Singleton, A.B. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 170–178, doi:10.1016/S1474-4422(19)30287-X.

164. Sa, F.; Zhang, L.Q.; Chong, C.M.; Guo, B.J.; Li, S.; Zhang, Z.J.; Zheng, Y.; Hoi, P.M.; Lee, S.M.Y. Discovery of novel anti-parkinsonian effect of schisantherin A in in vitro and in vivo. *Neurosci. Lett.* **2015**, *593*, 7–12, doi:10.1016/j.neulet.2015.03.016.

165. Hauser, R.A.; Abler, V.; Eyal, E.; Eliaz, R.E. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: A meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies. *Int. J. Neurosci.* **2016**, *126*, 942–946, doi:10.3109/00207454.2016.1154552.

166. Kiernan, M.C.; Vucic, S.; Cheah, B.C.; Turner, M.R.; Eisen, A.; Hardiman, O.; Burrell, J.R.; Zoing, M.C. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* **2011**, *377*, 942–955, doi:10.1016/S0140-6736(10)61156-7.

167. Bondì, M.L.; Craparo, E.F.; Giammona, G.; Drago, F. Brain-Targeted Solid Lipid Nanoparticles Containing Riluzole: Preparation. *Charact. Biodistribution. Nanomedicine* **2010**, *5*, 25.

168. Shanmukhapuvvada, Y.; Vankayalapati, S. Design and development of riluzole loaded chitosan nanoparticles by emulsification crosslinking. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 244–248.

169. Gavas, S.; Quazi, S.; Karpiński, T.M. Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. *Nanoscale Res. Lett.* **2021**, *16*, doi:10.1186/s11671-021-03628-6.

170. Thiruchenthooran, V.; Sánchez-López, E.; Gliszczyńska, A. Perspectives of the Application of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Cancer Therapy: Attempts to Overcome Their Unfavorable Side Effects. *Cancers (Basel).* **2023**, *15*, 475, doi:10.3390/cancers15020475.

171. Li, M.; Zhao, G.; Su, W.K.; Shuai, Q. Enzyme-Responsive Nanoparticles for Anti-tumor Drug Delivery. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 1–20, doi:10.3389/fchem.2020.00647.

172. Liu, Q.; Li, R.; Zhu, Z.; Qian, X.; Guan, W.; Yu, L.; Yang, M.; Jiang, X.; Liu, B. Enhanced antitumor efficacy, biodistribution and penetration of docetaxel-loaded biodegradable nanoparticles. *Int. J. Pharm.* **2012**, *430*, 350–358, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.04.008.

173. Palma, G.; Conte, C.; Barbieri, A.; Bimonte, S.; Luciano, A.;

Rea, D.; Ungaro, F.; Tirino, P.; Quaglia, F.; Arra, C. Antitumor activity of PEGylated biodegradable nanoparticles for sustained release of docetaxel in triple-negative breast cancer. *Int. J. Pharm.* **2014**, *473*, 55–63, doi:10.1016/j.ijpharm.2014.06.058.

174. Esteruelas, G.; Souto, E.B.; Espina, M.; García, M.L.; Świtalska, M.; Wietrzyk, J.; Gliszczyńska, A.; Sánchez-López, E. Diclofenac Loaded Biodegradable Nanoparticles as Antitumoral and Antiangiogenic Therapy. *Pharmaceutics* **2022**, *15*, 102, doi:10.3390/pharmaceutics15010102.

175. Thiruchenthooran, V.; Świtalska, M.; Bonilla, L.; Espina, M.; García, M.L.; Wietrzyk, J.; Sánchez-López, E.; Gliszczyńska, A. Novel Strategies against Cancer: Dexibuprofen-Loaded Nanostructured Lipid Carriers. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 11310, doi:10.3390/ijms231911310.

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA