

## ESTUDIO DE NANOCARRIERS PARA LA VEHICULIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

### RESUMEN

El uso de nanopartículas en la administración de fármacos está aumentando enormemente porque ofrece varias ventajas, entre las que se incluyen la mejora del perfil farmacocinético del fármaco, la liberación controlada y sostenida del fármaco y la reducción de la toxicidad. El presente capítulo resume los nanocarriers aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency), y proporciona información de algunos nanocarriers que se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase I, fase II, fase III o fase IV. Los nanocarriers se han dividido en dos grandes grupos según su uso, los nanocarriers de terapia génica (entrega de ácido nucleico) y otros nanocarriers. Y también se clasifican según su composición: micelas poliméricas, virus y nanopartículas inorgánicas, proteicas, poliméricas, cristalinas y lipídicas.

### INTRODUCCIÓN

Definimos las nanomedicinas como agentes terapéuticos o de imagen que incorporan nanopartículas (1-100 nm) para controlar la biodistribución, mejorar la eficacia o reducir la toxicidad de un fármaco o agente biológico.<sup>1,2</sup> Típicamente, las nanopartículas se conjugan con fármacos existentes cambiando sus propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas. En la mayoría de los casos, estos conjugados de nanopartículas/medicamentos logran sus efectos a través de la focalización pasiva, que se basa en la acumulación inespecífica en el tejido enfermo (generalmente tumores).<sup>3</sup> La focalización de células específicas que sobreexpresan ciertos receptores de la superficie celular también puede lograrse mediante la inmovilización de ligandos (por ejemplo, proteínas, anticuerpos, pequeñas moléculas) en la superficie de la nanopartícula, lo que conduce a una focalización activa que resulta en una acumulación seguida de una absorción específica de la nanomedicina en el tejido de interés. Suelen administrarse por vía oral o intravenosa, pero también existen ejemplos de administración tópica, pulmonar y nasal (por ejemplo, Estrasorb™, una emulsión de estradiol utilizada en la terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia).<sup>4</sup> La principal ventaja de estos nanomateriales es la selectividad en un determinado tejido u órgano, este efecto reduce la concentración del fármaco en la sangre, reduce los efectos adversos y permite un aumento de los niveles de concentración en el tejido a tratar, reduciendo la citotoxicidad en tejidos no dañados.<sup>5-9</sup>

Estas ventajas han llevado al desarrollo de nuevas clases de biomoléculas terapéuticas, cuya eficacia terapéutica se basa directamente en sistemas eficientes de administración a nanoescala (por ejemplo, ácidos nucleicos, proteínas y otras bioterapias).<sup>10-12</sup> Estas moléculas representan un alto potencial terapéutico, al silenciar un gen específico o desencadenar la producción de proteínas, pero son sensibles a la degradación y/o incapaces de cruzar la membrana celular. Los sistemas a nanoescala presentan una opción ideal para la administración de esta nueva clase de bioterapéuticos que a menudo requieren transporte intracelular para lograr un efecto terapéutico, pero que no pueden cruzar la membrana celular solos debido a su hidrofiliencia y/o cargas negativas (es decir, ácidos nucleicos). Además, la encapsulación en nanopartículas ayuda a estabilizar y proteger biomoléculas sensibles de la degradación, como los ácidos nucleicos que son altamente sensibles a las nucleasas.<sup>13</sup>

El uso de nanoformulaciones para el tratamiento de muchas enfermedades está aumentando rápidamente porque ofrecen una serie de ventajas sobre las formulaciones de fármacos convencionales. Especialmente para el cáncer, pero también para otras enfermedades, la utilidad de estos materiales ha sido probada con muy buenos resultados, mejorando su selectividad

cuando el portador es biofuncionalizado. Al igual que los medicamentos tradicionales, la autorización previa a la comercialización está regulada por las agencias farmacéuticas (por ejemplo, la FDA y la EMA) y, por lo tanto, las nanomedicinas están sujetas a la gama habitual de validación preclínica y clínica. Todo el proceso de aprobación toma alrededor de 10-15 años y su costo es de aproximadamente \$1 billón por cada nuevo medicamento.<sup>14</sup>

### **Del banco al mercado**

La aprobación de un nuevo portador o una nueva aplicación para un portador combina varios desafíos (como toxicidad, eficacia y eficiencia del medicamento y del portador) que deben superar. En la mayoría de los casos, esto sólo es aceptable cuando tanto el portador como el medicamento están bien descritos como sustancias de bajo riesgo. Son pocos los productos que justifican el uso de nuevos excipientes y requieren estudios de toxicidad costosos y lentos.<sup>15</sup>

Una cuestión importante en la aplicación clínica y la aprobación de nanopartículas es la seguridad de estas formulaciones con respecto a la toxicidad aguda, pero más importante a largo plazo. Aunque las nanopartículas terapéuticamente relevantes se fabrican a partir de materiales biodegradables, sólo demuestran una deposición limitada en el interior del cuerpo humano, pero en las indicaciones incluso una baja toxicidad y una lenta degradación son aceptables. Además, deben evaluarse las propiedades fisicoquímicas de los materiales a granel y algunas características específicas de las nanoformulaciones. Parámetros como la relación superficie/volumen y algunas propiedades de la superficie tienen una fuerte influencia en las interacciones biológicas, la farmacocinética y la actividad farmacológica del compuesto; pocos cambios en estas propiedades pueden tener un impacto importante en la seguridad del medicamento.<sup>16</sup>

Es ampliamente conocido que el tamaño y la forma de las partículas tienen una fuerte influencia en la captación celular de los nanocarriers.<sup>17</sup> Por lo tanto, el tamaño y la distribución del tamaño de las partículas representan un aspecto importante en el desarrollo de las nanoformulaciones. La distribución y eliminación del cuerpo también depende del tamaño de las partículas, además de las propiedades de la superficie. Si no son eliminados por el riñón, los estudios de biodistribución<sup>18</sup> demuestran que la mayor parte de las partículas pequeñas se acumulan en el hígado.<sup>19</sup>

Existe otro mecanismo con fuerte influencia en la biodistribución: El efecto EPR describe la mayor acumulación de macromoléculas en tumores sólidos.<sup>20-22</sup> La inflamación y las lesiones del lecho vascular permiten que las macromoléculas y los coloides se acumulen dentro del espacio intersticial.<sup>22</sup> Esta acumulación es diferente dependiendo de los tipos de tumores, especies e individuos.

Estas son sólo algunas de las características que hay que tener en cuenta para desarrollar un nanocarrier, pero hay muchas otras como la temperatura de transición de fase, carga neta, estabilidad y liberación, etc. Es por eso que todas las formulaciones deben ser probadas *in vitro* e *in vivo* (investigación preclínica) antes de ser probadas en humanos. Y, después de eso, estos compuestos van a la investigación clínica para estudiar las formas en que el medicamento interactuará con el cuerpo humano.

Los ensayos clínicos tienen una estructura establecida, de modo que el medicamento pasa por varias fases antes de ser aprobado para su lanzamiento al mercado.

- Fase I: Se necesita un pequeño número de voluntarios sanos y personas con la enfermedad deseada (20-100) para estudiar la dosis y la seguridad del compuesto. Esta fase dura unos meses y es superada por la mayoría de los medicamentos.
- Fase II: Se necesitan hasta varios cientos de personas con la enfermedad para comprobar la eficacia y los efectos secundarios del compuesto. Esta fase puede durar hasta dos años y sólo el 33% de los medicamentos pasan por ella.

- Fase III: Se necesitan entre 300 y 3000 personas con la enfermedad deseada para demostrar si un producto ofrece o no un beneficio de tratamiento. Esta fase es más grande y de mayor duración (1 a 4 años), por lo que muestra efectos secundarios raros o a largo plazo. Aproximadamente el 25-30% de los medicamentos pasan a la siguiente fase.
- Fase IV: Estos ensayos se llevan a cabo en miles de voluntarios que tienen la enfermedad una vez que el medicamento ha sido aprobado, durante el Post-Market Safety Monitoring.

## **Tipos de nanotransportadores**

Hay muchos tipos de nanopartículas y pueden organizarse de diferentes maneras basadas en diferentes criterios. En este caso, la clasificación se realizará en función del material del que esté compuesto el nanocarrier.

### **Nanopartículas poliméricas**

Las nanopartículas poliméricas (PNP) se emplean ampliamente como biomateriales debido a sus características favorables: son fácilmente sintetizadas y aplicables en casi todos los aspectos de la nanomedicina debido a su biocompatibilidad. Las PNP son capaces de llevar los fármacos directamente al lugar deseado en el cuerpo humano, con una eficiencia excelente. Los nanomedicamentos poliméricos se clasifican principalmente en dos categorías: conjugados de fármacos poliméricos para aumentar la vida media y la biodisponibilidad del fármaco, y arquitecturas de polímeros degradables para aplicaciones de liberación controlada. Además, la alta superficie (debido a su tamaño nano) permite una mayor área de contacto entre la nanopartícula y el objetivo biológico y garantiza una rápida tasa de adsorción.

### **Micelas poliméricas**

Las micelas poliméricas pueden utilizarse en la administración controlada de fármacos hidrofóbicos debido a su núcleo interno hidrofóbico y su superficie exterior polar, lo que hace posible su dilución en solución acuosa. Además, el tamaño y la morfología de las micelas ensambladas pueden controlarse debido al equilibrio hidrofóbico/hidrófilo. Además, estos materiales tienen mayor estabilidad en comparación con las micelas tradicionales a base de tensoactivos.

### **Nanopartículas lipídicas**

El tipo más utilizado de nanopartículas basadas en lípidos son los liposomas, que son el tipo de nanopartícula más fácilmente sintetizada que puede integrar los ligandos de destino en portadores de fármacos liposomas, creando nuevas combinaciones potenciales para mejorar la administración terapéutica. Tienen una bicapa fosfolípida que rodea un núcleo acuoso que químicamente permite la rápida integración de múltiples moléculas con diferentes propiedades físicas y químicas. Los avances han facilitado la focalización activa mediante la conjugación de los ligandos de los receptores de la superficie celular con la superficie liposomal. Los medicamentos aprobados con alta toxicidad o baja biodisponibilidad se benefician de la naturaleza estabilizadora y de una mejor distribución de los liposomas en circulación. Las principales ventajas de los liposomas incluyen el control de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, una biodisponibilidad mejorada y una toxicidad limitada. En conjunto, estos factores confieren a los liposomas la capacidad de superar las limitaciones de la terapia convencional. Ha habido muchas mejoras en la fabricación y carga de estos sistemas que permiten el suministro de compuestos hidrofóbicos e hidrófilos que van desde pequeñas bases débiles hasta grandes macromoléculas.

### **Nanopartículas de proteínas**

Las primeras nanopartículas de proteínas utilizaban las propiedades naturales de las proteínas que circulaban en el suero, lo que permitía la disolución y el transporte de compuestos de

medicamentos en la sangre durante la circulación.<sup>21</sup> La proteína natural se combinaba con medicamentos conocidos para reducir la toxicidad. Además, la PEGylation of proteins se desarrolló a principios de la década de 1970 como una estrategia para prolongar su vida sanguínea y reducir su inmunogenicidad.<sup>22</sup> Hasta el momento, las nanopartículas de proteínas incluyen diferentes clases de nanomedicina: fármacos conjugados con portadores de proteínas, proteínas de ingeniería en las que la terapéutica activa es la propia proteína y plataformas complejas combinadas que dependen de motivos proteínicos para la administración terapéutica dirigida.

### **Nanopartículas inorgánicas**

Las nanopartículas inorgánicas desempeñan un papel importante como portadoras de fármacos o genes debido a su alta capacidad de captación celular, su respuesta no inmunogénica y su baja toxicidad. Se sabe que algunas de las propiedades (como las propiedades electromagnéticas, ópticas y catalíticas) de las nanopartículas de metales nobles, como el oro, la plata y el platino, están fuertemente influenciadas por la forma y el tamaño. Los nanoconjugados de base metálica tienen muchas aplicaciones biomédicas: se utilizan como sondas para microscopía electrónica con el fin de visualizar componentes celulares, en la administración de fármacos (proteínas, péptidos, plásmidos, ADN, miARN, etc.), detección, diagnóstico y terapia (dirigida y no dirigida) de muchas enfermedades. Además, muchos de los compuestos inorgánicos que sirven como material para la fabricación de nanopartículas se han utilizado durante mucho tiempo en la clínica para diversas aplicaciones terapéuticas.

### **Nanopartículas cristalinas**

Este tipo de nanopartículas están totalmente compuestas de fármacos, sin ningún sistema de nanocarrier asociado. Esto lleva a aumentar la superficie de disolución, lo que aumenta la velocidad de disolución y la solubilidad de saturación (debido a un menor tamaño de partícula). La producción de nanopartículas cristalinas se ha aplicado tanto a fármacos orgánicos como a materiales inorgánicos. De hecho, algunos problemas de solubilidad de una serie de compuestos de fármacos se han resuelto mediante su conversión en nanocristales.

### **Virus**

Se considera que los virus son buenos portadores para la administración de medicamentos, ya que infectan de forma natural y entregan su contenido genético (genoma del ADN o del ARN) a las células huésped. Las partículas similares a los virus suelen consistir en miles de moléculas de proteínas que se ensamblan para formar una cubierta para los ácidos nucleicos. Los portadores virales derivados de plantas y bacterias, no sólo son biocompatibles y biodegradables, sino también no son tóxicos y no infecciosos en humanos, y tienen una fácil funcionalización debido, entre otras cosas, a su estructura simétrica. La estructura de los portadores virales puede manipularse de tal manera que su cavidad interna contenga moléculas de drogas o reactivos de imagenología, mientras que la superficie externa puede soportar ligandos dirigidos.<sup>36</sup> Varios ensayos clínicos han fracasado debido al problema de seguridad de los vectores virales, por lo que, idealmente, los componentes de infección deberían trasplantarse de los virus a las nanopartículas para evitar la toxicidad.<sup>37</sup>

## **NANOCARRIERS APROBADOS**

A partir de la clasificación realizada anteriormente, se clasificarán las nanopartículas que se encuentran actualmente en el mercado (véanse las tablas siguientes). Además, algunas de ellas se explicarán con más detalle para comprender mejor su función.

### **Nanopartículas poliméricas**

Las nanoformulaciones basadas en polímeros comprenden un grupo muy heterogéneo de nanoterapéuticas de tamaño nanométrico (Tabla 1).<sup>89,90</sup> El mejor ejemplo es Copaxone®, un copolímero aleatorio compuesto de cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-alanina, L-lisina y L-tirosina).<sup>91</sup> El acetato de glatiramer (Copaxone®) es una proteína sintética que simula la proteína básica de la mielina, un componente de la mielina que aísla las fibras nerviosas en el cerebro y la médula espinal. Inicialmente aprobado en 1996, Copaxone® fue un tratamiento

revolucionario que actúa como inmunomodulador en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Por lo general, los medicamentos se adhieren a un polímero hidrófilo para aumentar la circulación o mejorar la biocompatibilidad/solubilidad.<sup>92</sup> El polímero más bien establecido es el polietilenglicol (PEG). Tales sistemas incluyen el exitoso medicamento Neulasta® (factor estimulante de colonias de granulocitos PEGilados), que ha sido aprobado por la FDA desde 2002 para la neutropenia inducida por quimioterapia. En este caso, la PEGylation resultó en un aumento significativo en la vida media biológica del plasma.<sup>93</sup>

Más recientemente, la FDA aprobó nuevos medicamentos biológicos PEGilados. En 2014, Plegridy® (interferón PEGilado gamma beta-1a) fue aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente (EM). La adición de PEG a la proteína terapéutica mejoró la vida media biológica y la exposición en comparación con la proteína sola.<sup>94</sup> En comparación con Copaxone® y otros tratamientos para la EM basados en IFN que a menudo se administran diariamente, Plegridy® puede administrarse cada 2-4 semanas.

En 2015, Adynovate (factor VIII antihemofílico PEGilado) fue aprobado para el tratamiento de la hemofilia A, tanto en términos de prevención de episodios hemorrágicos como de tratamiento de hemorragias agudas. El factor antihemofílico es una proteína natural en la sangre que ayuda a la coagulación de la sangre. La deficiencia de factor VIII antihemofílico es la causa de la hemofilia A, por lo que Adynovate, un factor antihemofílico recombinante, actúa elevando temporalmente los niveles de factor VIII en la sangre para ayudar a la coagulación.

Table 1: Approved polymeric nanoparticles

Name	Material description	Application	Year approved
<b>Cancer</b>			
Oncaspar/pegaspargase (Enzon Pharmaceuticals)	PEGylated L-asparaginase	Acute lymphoblastic leukemia	1994
Eligard (Tolmar)	Leuprolide acetate incorporated in nanoparticles composed of PLGH copolymer	Prostate cancer	2002
<b>Cardiovascular diseases</b>			
Adynovate (Baxalta)	Polymer-protein conjugate	Hemophilia	2015
<b>Other diseases</b>			
Adagen /pegademase bovine (Sigma-Tau Pharmaceuticals)	PEGylated adenosine deaminase	Severe combined immunodeficiency disease (SCID)	1990
Copaxone /Glatopa (Teva)	Polypeptide composed of four amino acids	Multiple sclerosis (MS)	1996
Renagel [sevelamer hydrochloride]/Renagel [sevelamer carbonate] (Sanofi)	Cross-linked poly allylamine hydrochloride	Chronic kidney disease, Hyperphosphatemia	2000
PegIntron (Merck)	PEGylated interferon alfa-2b	Hepatitis C	2001
Pegasys (Genentech)	PEGylated	Hepatitis B y C	2002

Neulasta/pegfilgrastim (Amgen)	interferon alfa-2b PEGylated filgrastim	Febrile neutropenia, chemotherapy induced	2002
Somavert/pegvisomant (Pfizer)	PEGylated human growth hormone receptor antagonist	Acromegaly, second line therapy	2003
Macugen/ Pegaptanib (Bausch & Lomb)	PEGylated anti-VEGF aptamer	Macular degeneration, neovascular age-related	2004
Mircera/Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Hoffman-La Roche)	PEGylated epoetin beta (erythropoietin receptor activator)	Anemia associated with chronic kidney disease in adults	2007
Cimzia/certolizumab pegol (UCB)	PEGylated antibody	Crohn's disease, Rheumatoid arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis	2008
Krystexxa/pegloticase (Horizon)	Polymer-protein conjugate	Chronic gout	2010
Plegridy (Biogen)	Polymer-protein conjugate	Multiple sclerosis	2014

### Micelas poliméricas

Entre todas las micelas poliméricas aprobadas (Tabla 2), la anfotericina B convencional (desoxicolato Fungizone® AMB) ha sido utilizada y considerada el "patrón dorado" de la terapia para tratar las infecciones micóticas sistémicas invasivas desde principios de la década de 1960.95, 96 Fungizone® es un preparado que consiste en una mezcla polvorienta seca de AMB insoluble en agua y desoxicolato sódico. Al añadir el tampón, el desoxicolato solubiliza el fármaco formando micelas polidispersas.97 A pesar de su actividad de amplio espectro, el uso clínico de Fungizone® está limitado por tener altas tasas de toxicidad. Este efecto adverso se vuelve particularmente importante cuando se usa en pacientes por largos períodos de tiempo (dosis acumulativa), si hay deterioro de la función renal al inicio del estudio, y/o si se usa concomitantemente con otros agentes nefrotóxicos.98

Una de las últimas micelas poliméricas aprobadas por la FDA es una formulación micelar tradicional de estradiol (Estrasorb™). Está indicado como tratamiento tópico para los síntomas vasomotores moderados a severos de la menopausia. La administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso y también los efectos secundarios gastrointestinales, lo que conduce a niveles séricos estables durante 8-14 días.99

Otra aplicación de las micelas poliméricas es la inducción y mantenimiento de la anestesia o sedación. Para ello, Diprivan fue aprobado en 1989. Es un sedante-hipnótico intravenoso cuyo componente activo es propofol, un fenol esotérico[Thompson 2000]

Table 2: Approved polymeric micelles

Name	Material description	Application	Year approved
<b>Cancer</b>			
Genexol-PM (Samyang	Polymeric micelle	Metastatic breast	2001

Biopharmaceuticals)	formulation of paclitaxel	cancer, pancreatic cancer	
<b>Other diseases</b>			
Fungizone (Bristol Meyers Squibb)	Lyophilized powder of amphoterecin B with added sodium deoxycholate	Systemic fungal infections	1966
Diprivan (Astra-Zeneca)	Oil-in-water emulsion of propofol in soybean oil/glycerol/egg lecithin	Sedative-hypnotic agent for induction and maintenance of anesthesia	1989
Estrasorb (Novavax)	Emulsion of estradiol in soybean oil, polysorbate 80, ethanol, and water	Hormone replacement therapy during menopause	2003

### Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas basadas en lípidos se utilizan en gran medida en un amplio conjunto de aplicaciones clínicas (Tabla 3). Dentro de ellas, la terapia del cáncer representa la más importante. Por ejemplo, Doxil (doxorubicina liposomal PEGilada) fue la primera nanomedicina para el cáncer aprobada por la FDA; su principal característica fue la presencia de cadenas de polietilenglicol (PEG) en la superficie liposomal, 100 lo cual es una estrategia muy exitosa para aumentar la longevidad de los liposomas en el sistema circulatorio. 101-103 Poco después, otras formulaciones liposomales como daunorubicina liposomal (DaunoXome), 104, 105 vincristina liposomal (Marqibo), 106 y más recientemente irinotecán liposomal (Onivyde) 107 fueron aprobadas por la FDA, mientras que la doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet) 108 y la mifamurtida liposomal (Mepact) 109 fueron aprobadas por la EMA.

Onivyde® es un inhibidor de la topoisomerasa I para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. Está aprobado como tratamiento de segunda línea para el cáncer de páncreas metastásico. Al igual que todos los sistemas liposomales aprobados anteriormente, Onivyde® se basa en la focalización pasiva. 110, 111

Myocet® es un DOX liposomal no pegilado que ha sido aprobado en combinación con ciclofosfamida para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama. 112 Myocet® fue desarrollado para reducir la cardiotoxicidad del DOX al mismo tiempo que mantiene su eficacia antitumoral. 113, 114 Mepact® es una mifamurtida (MFT) que contiene liposomas, y fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de tumores óseos de alto grado, resecables y no metastásicos combinados con quimioterapia combinada postoperatoria en niños, adolescentes y adultos jóvenes que han pasado por una resección quirúrgica macroscópica completa.

Además de la terapia contra el cáncer, los liposomas también se han utilizado como nanocarrier para las vacunas. Algunos de ellos han sido aprobados en muchos países europeos. Por ejemplo, Epaxal® para la vacunación contra la hepatitis A (actualmente abolida) 115 e Inflexal® V para la vacunación contra la gripe 116, que utilizan su plantilla viral glicoproteína-liposomal como coadyuvante primario. 117

En otras aplicaciones, las nanopartículas de base lipídica han sido aprobadas para infecciones micóticas y parasitarias. Por ejemplo, el fármaco antimicótico altamente tóxico anfotericina B, utilizado para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, ha sido formulado en liposomas (AmBisome) 118 reduciendo su toxicidad y mejorando la farmacocinética y la distribución tisular. Además, existen otras formulaciones lipídicas de anfotericina B aprobadas por la FDA, como Abelcet y Amphotec. 119 A pesar de que son formulaciones lipídicas de anfotericina B, han

mostrado diferentes comportamientos: Se ha reportado que AmBisome®, la más pequeña (diámetro de 60-70 nm) de las tres nanoformulaciones, tiene concentraciones de cuatro a siete veces más altas en el tejido cerebral que cualquiera de las otras formulaciones, mientras que Abelcet® parece tener una perfusión pulmonar superior en comparación con los otros agentes.<sup>120</sup>

Visudyne® es una formulación liposomal activada por luz de verteporfina para la degeneración macular húmeda.<sup>121,122</sup> La encapsulación liposomal proporciona una mayor captación en las células que proliferan, lo que mejora la focalización y la captación por parte de las áreas neovasculares objetivo, que, después de la estimulación lumínica, daña el endotelio y bloquea los vasos sanguíneos locales para prevenir y tratar la neovascularización.<sup>123</sup>

Otro uso de las nanopartículas lipídicas que se emplea ampliamente es como contraste de ultrasonido. Las partículas como Optison y SonoVue han sido aprobadas para este propósito. En estos casos, las partículas son microburbujas<sup>[133,134]</sup> que proporcionan un medio para mejorar el contraste estabilizando y encapsulando las burbujas de aire (reflectores perfectos de ultrasonido).

Table 3: Approved lipid based nanoparticles

Name	Material description	Application	Year approved
<b>Cancer</b>			
Doxil (Sequus Pharmaceuticals)	Doxorubicin encapsulated into PEGylated liposomes	Karposi's Sarcoma; Ovarian cancer; multiple myeloma; breast cancer	1995
DaunoXome (NeXstar Pharmaceuticals)	Liposomal daunorubicin	Karposi's Sarcoma	1996
Myocet (Elan Pharmaceuticals)	Doxorubicin encapsulated into oligolamellar liposomes	Metastatic breast cancer	2000
Mepact (Takeda Pharmaceutical Limited)	Mifamurtide incorporated into a large multilamellar liposomes	Non- metastasizing resectable osteosarcoma	2004
Marqibo (Talon Therapeutics, Inc.)	Vincristine sulfate encapsulated into liposomes	Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia	2012
Onivyde (Merrimack Pharmaceuticals Inc.)	Irinotecan encapsulated in a liposome	Metastatic pancreatic cancer	2015
VYEXOS, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals)	Liposomal formulation of cytarabine: daunorubicin	Leukemias	2017
<b>Respiratory diseases</b>			



Curosurf/Poractant alpha (Chiesi)	Liposome-proteins SP-B and SP-C	Respiratory Distress Syndrome	1999
<b>Other diseases</b>			
Abelcet/Amphocil (Sigma-Tau Pharmaceuticals)	Amphoterecin B complex 1:1 with DMPC and DMPG	Fungal infections Systemic fungal infections	1995
Amphotec (Ben Venue Laboratories Inc)	Amphotericin B complex with cholesteryl sulfate	Infectious diseases	1996
AmBisome (Astellas Pharma)	Anphoterecin B liposomes	Infectious diseases	1997
Optison (GE Healthcare) (1997)	Human serum albumin stabilized perflutren microspheres	Ultrasound contrast agent	1997
Inflexal V (Crucell)	Influenza virus antigens on surface of liposomes	Influenza vaccine	1997
DepoCyt (SkyPharma Inc.)	Cytarabine encapsulated in multivesicular liposomes	Lymphomatous meningitis	1999
Visudyne (Novartis)	Verteporfin in liposomes	Photodynamic therapy of wet age-related macular degeneration, pathological myopia, ocular histoplasmosis syndrome	2000
Definity (Lantheus Medical Imaging)	Perflutren lipid microspheres	Ultrasound contrast agent	2001
SonoVue (Bracco Imaging)	Phospholipid stabilized microbubble	Ultrasound contrast agent	2001
Restasis (Allergan)	Nanoemulsion of Cyclosporine A	Dry eye syndrome	2002
DepoDur (SkyPharma Inc.)	Morphine sulfate encapsulated in multivesicular liposomes	Analgesia (post-operative), chronic pain	2004
Durezol (Sirion Therapeutics)	Nanoemulsion of difluprednate	Eye infalammation, uveitis	2008

Exparel (Pacira Pharmaceuticals, Inc.)	Bupivacaine in liposomes	Pain management	2011
Ikervis (Santen)	Nanoemulsion of Cyclosporine A	Dry eye syndrome	2015

## Nanopartículas de proteínas

En los últimos años, la albúmina ha ganado una atención significativa como portadora de agentes terapéuticos porque mejora el perfil farmacocinético del fármaco libre. Al igual que otros nanocarrier, las partículas de albúmina pasivas se acumulan en el sitio de los tumores sólidos. Además, tras la disociación de la nanopartícula de proteína en moléculas individuales de albúmina portadoras de fármacos, se han discutido mecanismos específicos de captación celular mediada por receptores de albúmina.<sup>124,125</sup> Un número cada vez mayor de terapias basadas en la albúmina se encuentran actualmente en ensayos clínicos,<sup>126</sup> pero el fármaco basado en la albúmina más representativo es Abraxane®, que son nanopartículas preparadas a partir de la albúmina con paclitaxel conjugado.<sup>127</sup> Fue aprobado por la FDA en 2005, y fue el primer fármaco basado en un portador de albúmina. Abraxane® tiene ventajas sobre el paclitaxel, incluyendo el aumento de la vida media en la circulación y la falta de hipersensibilidad,<sup>128,129</sup> ha ejemplificado las nanopartículas de fármacos proteicos como excelentes nanomateriales para mejorar la toxicidad y la entrega pasiva a un objetivo deseado.

Table 4: Approved protein nanoparticles

Name	Material description	Application	Year approved
<b>Cancer</b>			
Abraxane (Celgene)	Nanoparticles formed by albumin with conjugated paclitaxel	Metastatic breast cancer, non-small cell lung cancer, metastatic pancreatic cancer	2005

## Nanopartículas inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas son un campo bien estudiado, con un gran número de portadores inorgánicos siendo investigados para tratamientos terapéuticos y de imagenología (Tabla 5).

Algunas partículas inorgánicas (como el óxido de hierro), debido a que son materiales magnéticos, son usadas para la resonancia magnética (RM) generando contraste en cánceres y otras patologías.<sup>130,131,132</sup> Sin embargo, la mayoría de los materiales aprobados por la FDA están formulados como terapias de aumento de hierro.<sup>135</sup> Hay muchos compuestos aprobados indicados para tratar la anemia relacionada con la enfermedad renal crónica (Venofer®, Ferrlecit®, etc.).<sup>136-138</sup> Están compuestos por un núcleo de óxido de hierro, recubierto con polímeros hidrófilos (por ejemplo, sacarosa, dextrano) que proporcionan una lenta disolución del hierro. Esto permite una administración rápida de grandes dosis sin aumentar el hierro libre en la sangre a un nivel que cause toxicidad.<sup>139</sup> También hay algunas partículas (Feraheme®)<sup>140,141</sup> bajo investigación para más de una aplicación, como MRI y anemia.<sup>142-144</sup>

Por otro lado, NanoTherm® fue aprobado en 2010. NanoTherm® son SPIONs (nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro) recubiertas de aminosilano diseñadas para la terapia tumoral (glioblastoma) utilizando hipertermia tisular local.<sup>145</sup> Aquí, las nanopartículas se inyectan directamente en la masa sólida del tumor, y luego la exposición a un campo magnético alterno se

utiliza para calentar selectivamente las partículas, resultando en un calentamiento local del ambiente del tumor (las temperaturas alcanzan los 40-45°C), llevando a la muerte celular programada y no programada.146 Dependiendo de la duración de la exposición al campo magnético oscilante, las temperaturas intratumorales alcanzables varían y destruyen directamente las células tumorales (ablación térmica) o las sensibilizan para la quimioterapia (hipertermia). Dado que la mayoría de las nanopartículas permanecen en el área de tratamiento, es posible realizar tratamientos de seguimiento.

Table 5: Approved inorganic nanoparticles

Name	Material description	Application	Year approved
<b>Cancer</b>			
Nanotherm (MagForce)	Aminosilane-coated superparamagnetic iron oxyde	Local ablation in glioblastoma, prostate and pancreatic cancer	2010
<b>Other diseases</b>			
CosmoFer/ INFeD/Ferrisat (Sanofi Avertis)		Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD). Iron deficient anemia.	1957
DexIron/Dexferrum (Sanofi Avertis) (1957):	Iron dextran	Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD)	1957
Feridex/Endorem (AMAG pharmaceuticals)	Iron Oxide Nanoparticles (SPION) coated with dextran	Imaging of liver lesions	1996
Ferrlecit (Sanofi Avertis)	Sodium ferric gluconate	Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD)	1999
Venofer (Luitpold Pharmaceuticals)	Iron sucrose	Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD)	2000
GastroMARK; Lumirem (AMAG pharmaceuticals)	SPION coated with silicone	Imaging agent	2001
Feraheme /Ferumoxytol (AMAG pharmaceuticals)	Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION) coated with dextran	Iron deficiency in patients with chronic kidney disease	2009
Resovist (Bayer Schering Pharma)/Cliavist (2009)	Iron carboxydextran colloid	Imaging of liver lesions	2009

Monofer (Pharmacosmos)	Iron isomaltose colloid	Iron deficiency anemia when iron delivery is required immediately	2010
Injectafter/ Ferinject (Vifor)	Iron carboxymaltose colloid	Iron deficient anemia	2013

## Nanopartículas cristalinas

Las nanopartículas cristalinas aprobadas por la FDA tienen diferentes usos como sustitutos del injerto e inmunosupresores (Tabla 6). Rapamune® fue el primer nanocrystal aprobado por la FDA y comercializado en el año 2000.<sup>147</sup> Contiene el componente activo rapamicina, un inmunosupresor.<sup>148</sup> Rapamune® está indicado para prevenir el rechazo de órganos después del trasplante, específicamente para riñones. La naturaleza cristalina del compuesto proporciona al fármaco poco soluble un perfil de liberación prolongada constante muy adecuado para las indicaciones en curso<sup>149</sup>.

Tricor® y Triglide® son formulaciones de nanopartículas de fenofibrato. El fenofibrato es un activador alfa del receptor proliferador de peroxisomas y se utiliza como complemento de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. El fenofibrato es un fármaco inactivo que una vez hidrolizado forma ácido fenofibrico.<sup>150</sup> El ácido fenofibrico reduce el colesterol total (TC), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos (TG) y las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad; y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).<sup>151,152</sup>

Entre otros, las nanopartículas inorgánicas también se utilizan como sustitutos óseos. Algunos compuestos como Vitoss, Ostim o EquivaBone han sido aprobados para este propósito. Son sistemas de fosfato de calcio (hidroxiapatita) que actúan sobre la remodelación ósea. [52 del[4]]

Además, las nanopartículas cristalinas se utilizan para un propósito menos común, Ryanodex es un relajante muscular esquelético de la droga indicada para la hipertermia maligna.

Table 6: Approved crystalline nanoparticles

Name	Material description	Application	Year approved
<b>Cardiovascular diseases</b>			
Tricor (Lupin Atlantis)	Fenofibrate as nanocrystals	Hypercholesterolemia, hyperglyceridemia	2004
Triglide (Casper Pharma)	Fenofibrate as insoluble drug-delivery microparticles	Hypercholesterolemia, hyperglyceridemia	2005
<b>Other diseases</b>			
Rapamune (Wyeth Pharmaceuticals)	Rapamycin (sirolimus) as nanocrystals formulated in tablets	Immunosuppressant	2000
Megace ES (Par Pharmaceuticals)	Megestrol acetate as nanocrystal	Anorexia, cachexia	2001

Avinza (Pfizer)	Morfine sulfate	Psychostimulant	2002
Ritalin LA (Novartis)	Metilphenidate HCl	Psychostimulant	2002
Zanaflex (Acorda)	Tiazinidine HCl	Muscle relaxant	2002
Emend (Merk)	Aprepitant as nanocrystals	Emesis, antiemetic	2003
Vitoss (Stryker)	Calcium phosphate	Bone substitute	2003
OsSatura (IsoTis Orthobiologics)	Hydroxyapatite	Bone substitute	2003
Ostim (Heraseus Kulzer)	Hydroxyapatite	Bone substitute	2004
Focalin XR (Novartis)	Dexamethyl-phenidate HCl	Psychostimulant	2005
NanOss (Rti Surgical)	Hydroxyapatite	Bone substitute	2005
EquivaBone (Zimmer Biomet)	Hydroxyapatite	Bone substitutive	2009
Invega Sustenna (Janssen Pharms)	Paliperidone palmitate	Schizoffective disorder	2009
Ryanodex (Eagle Pharmaceuticals)	Dantrolene sodium	Malignant hyperthermia	2014

## NANOCARRIERS EN ESTUDIO

Dado el éxito de estos nanocarriers y como algunos de ellos fueron aprobados hace años, no es de extrañar que estas nanopartículas actualmente aprobadas estén siendo investigadas en un gran número de ensayos clínicos en curso. Estos ensayos se basan en cada una de las indicaciones actuales de las nanopartículas individuales al buscar la aprobación de enfermedades adicionales, una terapia combinada con otros agentes terapéuticos, o para mejorar su uso de una terapia secundaria a una terapia primaria de primera línea. Pero también hay nuevas formulaciones de nanopartículas que están buscando aprobación.

### Nanopartículas poliméricas

La eficacia de los polímeros en la mejora de la ventaja terapéutica y diagnóstica, sobre los medicamentos convencionales, es evidente viendo los nanocarrier poliméricos aprobados para la administración de fármacos. Lo demuestra la continuación de sus investigaciones en ensayos clínicos (Tabla 7), especialmente para el cáncer.

A modo de ejemplo, el pegol etirinotecano (NKTR-102) es un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada desde la camptotecina (fármaco citotóxico). Consiste en el inhibidor de la topoisomerasa I irinotecan unido a un núcleo de polietilenglicol por un ligador biodegradable.<sup>153</sup> El ligador hidroliza lentamente in vivo para formar SN38, la fracción activa de NKTR-102.<sup>154</sup> El fármaco proporciona una exposición continua a SN38 a la vez que reduce las toxicidades

asociadas con concentraciones plasmáticas excesivamente altas de irinotecan y SN38 reportadas en pacientes que reciben irinotecan directamente.<sup>155,156</sup> Los estudios clínicos en las fases II y III del irinotecán pegilado mostraron una actividad prometedora,<sup>157</sup> proporcionando evidencias de mayor actividad antitumoral y menos toxicidad hematopoyética que la exposición directa al irinotecán.<sup>158-164</sup>

Usando el mismo medicamento (camptotecina), las nanopartículas basadas en ciclodextrina (CRLX101) están siendo probadas con resultados clínicos que indican buena tolerabilidad<sup>165</sup> y reducción del tumor en la mayoría de los pacientes.<sup>166</sup> CRLX101 ha logrado ensayos (fases I y II) en pacientes con cáncer rectal, ovárico, tubárico y peritoneal reduciendo la toxicidad y aumentando la eficacia de la camptotecina.<sup>167</sup>

También para el tratamiento del cáncer, un polímero conjugado de paclitaxel y ácido poliglutámico (paclitaxel poliglumex, PPX) está mostrando buenos resultados (ensayos en fase III) para los pacientes que se someten al tratamiento con paclitaxel para el cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>168</sup> El PPX es un polímero macromolecular conjugado que vincula el paclitaxel a una estructura polimérica biodegradable que consiste en residuos de ácido L-glutámico.<sup>169</sup> Debido a esta estructura, reduce la exposición sistémica a las concentraciones máximas de paclitaxel libre.<sup>170</sup>

Otra nanopartícula polimérica importante es la BIND-014, que se dirige al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). Este antígeno se expresa en muchos tumores como las células de cáncer de próstata o de pulmón.<sup>171</sup> Estas nanopartículas están compuestas de un núcleo polimérico de ácido poliláctico hidrofóbico, que encapsula docetaxel (agente citotóxico) y una corona de polietilenglicol hidrofílica decorada con ligandos PSMA de moléculas pequeñas. Los resultados clínicos (estudio de fase II) destacan la eficacia del BIND-014 en la reducción de tumores, incluso en tumores que típicamente muestran una respuesta mínima al docetaxel.<sup>171</sup>

Table 7: Polymeric nanoparticles in clinical trials

Name	Material description	Investigated application	Phase
<b>Cancer</b>			
AZD2811 (AstraZeneca with BIND Therapeutics) <sup>100</sup>	Aurora B kinase inhibitor in BIND therapeutics polymer particle accurin platform	Small cell lung cancer, advanced solid tumors, acute myeloid leukemia, high-risk myelodysplastic syndrome	Phases I/II
BIND-014 (BIND Therapeutics) <sup>171</sup>	Prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeted (via ACUPA) docetaxel PEG-PLGA or PLA-PEG particle	Prostate, metastatic, non small cell lung (NSCLC), cervical, head and neck, or KRAS positive lung cancers	Phase II (Completed)
CRLX101 (Cerulean) <sup>165-167</sup>	Cyclodextrin based nanoparticlecamptothecin conjugate	Ovarian, renal cell, small cell lung, or rectal cancers	Phases I/II
CRLX301 (Cerulean) <sup>100</sup>	Cyclodextrin based nanoparticledocetaxel conjugate	Dose escalation study in advanced solid tumors	Phases I/II

NKTR-102 (Nektar Therapeutics) <sup>153-164</sup>	PEGylated etirinotecan	Breast cancer	Phases II/III
PPX (CTI BioPharma) <sup>168-170</sup>	Polymer-drug conjugate of paclitaxel and polyglutamic acid	Non small cell lung cancer (NSCLC)	Phase III

## Micelas poliméricas

Al igual que las nanopartículas poliméricas, se están estudiando una gran cantidad de micelas para la administración de fármacos (Tabla 8), especialmente para el tratamiento del cáncer. Se han utilizado nanopartículas micelares para administrar docetaxel (fármaco contra el cáncer) a diversos tumores sólidos utilizando partículas de CriPec®. Aquí, los bloques hidrofóbicos degradables a base de lactato se unieron a los bloques hidrófilos a base de PEG, y la terapia resultante se incorporó a través de un enlazador degradable en la micela.<sup>172</sup> El docetaxel se libera y se activa al separarse de varios enlazadores a una tasa predeterminada y controlada. A su vez, el docetaxel activo y no conjugado se une a la subunidad beta de la tubulina, estabiliza los microtúbulos e inhibe el desmontaje de los mismos, lo que previene la mitosis y provoca la muerte de las células tumorales. Se ha demostrado, en un estudio de fase I, que en comparación con la administración de docetaxel solo, esta formulación es capaz de aumentar la eficacia del docetaxel a la vez que evita la exposición sistémica, lo que minimiza su toxicidad.<sup>173</sup>

NC-6004 es una fracción activa de cisplatino que contiene micelas poliméricas.<sup>174</sup> La nanopartícula proporciona una liberación sostenida de la fracción activa y utiliza el efecto mejorado de permeabilidad y retención para dirigir la liberación de platino a los tumores.<sup>175</sup> Los datos actualmente disponibles (estudio de fase I) sugieren que NC-6004 tiene el potencial de ser más activo que el cisplatino, con una mayor tolerabilidad.<sup>176</sup>

El DACH-platino (un metabolito antineoplásico del platino) es altamente hidrofóbico y tóxico cuando se administra sistémicamente. El uso de micelas poliméricas que incorporan DACH-platino puede aumentar la permeabilidad celular y mejorar la retención del agente, lo que permite una vida media prolongada en la circulación sanguínea y una acumulación selectiva y alta de DACH-platino en los sitios tumorales. Un estudio de fase I ilustra que esto resulta en un aumento de la eficacia anticancerosa a la vez que reduce los efectos secundarios debidos a la toxicidad por DACH-platino.<sup>177</sup>

Table 8: Polymeric micelles in clinical trials

Name	Material description	Investigated application	Phase
<b>Cancer</b>			
Genexol-PM (Samyang Biopharmaceuticals) <sup>100</sup>	Paclitaxel polymeric micelle nanoparticle	Advanced solid tumors, lung, biliary or pancreatic cancers	Phases II/III
NC-6004 Nanoplatin (Nanocarrier) <sup>174-176</sup>	Polyamino acid, PEG, and cisplatin derivative micellar nanoparticle	Head and neck or breast cancer	Phase I
NC-4016 DACH-Platin micelle (Nanocarrier) <sup>177</sup>	Polyamino acid, PEG, and oxaliplatin micellar nanoparticle	Advanced solid tumors or lymphomas	Phase I (Completed)
NK105 (Nippon	Paclitaxel micelle	Breast cancer	Phase III

Kayaku) <sup>100</sup>			(Completed)
Docetaxel-PM DOPNP201 (Samyang Biopharmaceuticals) <sup>100</sup>	Docetaxel micelle	Head and neck cancer and advanced solid tumors	Phase I (Completed)
CriPec <sup>®</sup> (Cristal Therapeutics) <sup>172,173</sup>	Docetaxel micelles	Solid tumors	Phase I

### Nanopartículas lipídicas

Varias nanopartículas de base lipídica se han aplicado con éxito en la clínica, mientras que otras formulaciones liposomales se encuentran en diferentes fases de investigación clínica (Tabla 9). Además, algunas de las nanopartículas basadas en lípidos aprobadas por la FDA están actualmente en ensayos clínicos para otras enfermedades o para mejorar su uso como terapia combinada. Por ejemplo, Visudyne<sup>®</sup> fue aprobado para tratar la neovascularización, pero actualmente se está investigando en ensayos clínicos combinándolo con otras terapias de neovascularización.<sup>110</sup> AmBisome<sup>®</sup>, también aprobado hace años, todavía se estudia en la clínica en busca de infecciones bacterianas/fúngicas adicionales y en cuanto a su tolerabilidad y eficacia en pacientes con otras enfermedades o complicaciones.<sup>110</sup>

Los nanocarrier lipídicos también se emplean en las enfermedades respiratorias: Arikace<sup>™</sup> es una formulación liposomal de amikacina (AMK) de liberación prolongada para inhalación, desarrollada utilizando tecnología avanzada de liposomas pulmonares. AMK actúa inhibiendo la producción de proteínas bacterianas, por lo que Arikace<sup>™</sup> está indicado en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas graves,<sup>178</sup> especialmente para el tratamiento específico de infecciones pulmonares graves. Arikace<sup>™</sup> recibió el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) en pacientes con Fibrosis Quística (FQ). También recibió el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento de la bronquiectasia no asociada con *Pseudomonas* y para otras infecciones pulmonares. Actualmente el producto se encuentra en fase I/II/III de ensayos clínicos para estas indicaciones<sup>179</sup> obteniendo resultados muy prometedores.<sup>180-182</sup>

Para el tratamiento del cáncer hay muchas nanopartículas basadas en liposomas actualmente en estudios clínicos. Stimuvax<sup>®</sup>, conocida anteriormente con el nombre de vacuna liposomal BLP25, es una vacuna terapéutica indicada para ciertos tipos de cáncer que expresan antígenos tumorales específicos (TSA, por sus siglas en inglés).<sup>183</sup> Esta vacuna incorpora un lipopéptido antigénico, es decir, tecemotida (TCM, por sus siglas en inglés), en un sistema de administración liposomal. La MTC se dirige a la mucina 1 (MUC1), que está sobreexpresada en diferentes células cancerosas, incluyendo cáncer de mama, próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer colorrectal. Fue el primer producto perteneciente a la clase de vacunas contra el cáncer que entró en las fases II/III de ensayos clínicos avanzados.<sup>184,185</sup> Otro nanocarrier basado en lípidos para el cáncer es Lipoplatin<sup>™</sup>, una formulación liposomal patentada de cisplatino (CPT), un agente citotóxico ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer. El producto se ha presentado como Lipoplatin<sup>™</sup> para el tratamiento del cáncer de páncreas y Nanoplatin<sup>™</sup> para el cáncer de pulmón. La encapsulación de la fisioterapia en liposomas ofrece varias ventajas como una alta eficiencia de encapsulación, circulación a largo plazo *in vivo*, capacidad de alcanzar una concentración mucho mayor en los tumores en comparación con la fisioterapia sola y capacidad de penetrar en la membrana celular.<sup>186</sup> El producto se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase I para el derrame pleural maligno.<sup>187</sup> Lipoplatin<sup>™</sup> ha reducido considerablemente los efectos adversos asociados con la fisioterapia, incluyendo la toxicidad y la neuropatía periférica.<sup>188</sup>

Otro medicamento interesante en el estudio de fase III para el tratamiento del cáncer es ThermoDox<sup>®</sup>, que es una formulación liposomal de doxorribicina sensible a la temperatura.<sup>189</sup>



ThermoDox® está formulado con lípidos termosensibles que degradan la bicapa cuando se expone a altas temperaturas, lo que permite la liberación específica del medicamento en el sitio.190 Indicado en el cáncer primario de hígado (carcinoma hepatocelular) y también en el cáncer recurrente de mama de la pared torácica.191

Liprostin™ son liposomas encapsulados con prostaglandina E-1 (PGE-1) formulados para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares como la restenosis posterior a la angioplastia. La restenosis se asocia con un nuevo bloqueo de los vasos sanguíneos en el corazón y las piernas después de la intervención con catéter, que es un problema médico muy costoso. El PGE-1 actúa como un potente vasodilatador, inhibidor de plaquetas, antiinflamatorio y antitrombótico.192 Liprostin™ mejoró la dinámica del medicamento y mejoró el índice terapéutico de varias dolencias incluyendo enfermedad oclusiva, salvamento de extremidades, claudicación y artritis.193 Este es el primer estudio clínico en el que se ha utilizado una hormona vasoactiva (PGE1) como tratamiento complementario junto con el procedimiento de angioplastia,194 y se encuentra en estudios de fase II/III/IV.

Table 9: Lipid based nanoparticles in clinical trials

Name	Material description	Investigated application	Phase
<b>Cancer</b>			
Stimuvax® (Merck KgaA) <sup>183-185</sup>	Antigenic lipo-peptide (TCM)	Non-small cell lung cancer (NSCLC)	Phase II/III
Lipoplatin™ (Regulon Inc.) <sup>186-188</sup>	Liposomal formulation of Cisplatin	Pleural malignancies	Phase I
Promitil (Lipomedix Pharmaceuticals) <sup>100</sup>	Pegylated liposomal mitomycin-C	Solid tumors, metastatic colorectal cancer	Phase I
ThermoDox® (Celsion) <sup>189-191</sup>	Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin	Hepatocellular carcinoma	Phase III
VYEXOS, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals) <sup>195,196</sup>	Liposomal formulation of cytarabine: daunorubicin	Leukemias	Phase I/II/III
Oncoprex (Genprex) <sup>100</sup>	FUS1 (TUSC2) encapsulated liposome	Lung cancer	Phase II
Halaven E7389-LF (Eisai) <sup>100</sup>	Liposomal eribulin mesylate	Solid tumors	Phase I
Mitoxantrone Hydrochloride Liposome (CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology) <sup>100</sup>	Mitoxantrone liposome	Lymphoma and leukemia	Phases I/II
JVRS-100 (Colby Pharma) <sup>197,198</sup>	Cationic liposome incorporating plasmid DNA complex for immune system stimulation	Leukemia	Phase I

Lipocurc (SignPath Pharma) <sup>100</sup>	Liposomal curcumin	Advanced cancer	Phases I/II
LiPlaCis (LiPlasome Pharma) <sup>199-201</sup>	Liposomal formulated cisplatin with specific degradation-controlled drug release via phospholipase A2 (PLA2)	Advanced or refractory solid tumors, metastatic breast cancer or skin cancer	Phases I/II
MM-302 (Merrimack Pharmaceuticals) <sup>202</sup>	HER2-targeted liposomal doxorubicin (PEGylated)	Breast cancer	Phase I
LIPUSU <sup>®</sup> (Nanjing Luye Sike Pharmaceutical Co., Ltd.) <sup>100</sup>	Paclitaxel Liposome	Lung squamous cell carcinoma	Phase IV
<b>Respiratory diseases</b>			
Arikace <sup>™</sup> (Transave, Inc.) <sup>178-182</sup>	Amikacin (AMK) liposomal formulation	Bronchiectasis, pseudomonas aeruginosa infection	Phases I/II/III (Completed)
CAL02 (Combioxin SA) <sup>203</sup>	Sphingomyelin and cholesterol liposomes for toxin neutralization	Pneumonia	Phase I (Completed)
<b>Cardiovascular diseases</b>			
Sonazoid <sup>100</sup>	F-butane encapsulated in a lipid shell	Contrast enhanced ultrasound for estimating portal hypertension or for imaging hepatocellular carcinoma, skeletal muscle perfusion	Phases I/II/IV
Nanocort (Enceladus in collaboration with Sun Pharma Global) <sup>100</sup>	Liposomal Prednisolone (PEGylated)	Renal dialysis, hemodynamics, vascular remodeling	Phase II
Liprostin <sup>™</sup> (AngioSoma) <sup>192-194</sup>	Prostaglandin E-1 (PGE-1)-encapsulated liposomes	Veno-occlusive disease, arteriosclerosis, coronary microvascular perfusion in patients with ischemic heart disease	Phase II/III/IV

### Nanopartículas proteicas

Como tal, varias nanopartículas ligadas a la albúmina (NABs), han sido introducidas en ensayos clínicos (Tabla 10) buscando mejorar la eficiencia terapéutica de otros fármacos.

En estudios preclínicos de fase I, la nab-rapamicina (ABI-009) ha mostrado una excelente eficacia y perfil de seguridad; redujo la viabilidad celular y disminuyó la señalización aguas abajo en varios modelos de cáncer xenoinjerto, incluyendo cáncer pancreático, colorrectal, mieloma múltiple y cáncer de mama.<sup>204-207</sup> La unión de la rapamicina insoluble en agua a la nanopartícula de albúmina permite la endocitosis mediada por albúmina de la rapamicina por células tumorales y células endoteliales. Además, en los modelos de xenoinjerto de mama humano, la nab-rapamicina sola produjo un 75% de inhibición del crecimiento tumoral sin pérdida de peso y la actividad antitumoral fue aún mayor con la combinación con otros fármacos.<sup>208</sup>

Por otro lado, ABI-011 es una nueva formulación aglutinante de albúmina de IDN 5404 (un análogo de tiocolchicina). El fármaco activo, IDN 5404, está relacionado con la familia de la colchicina de los compuestos ligantes de la tubulina que se ha descubierto que tienen actividad disruptora vascular in vivo. Los estudios en fase I están tratando de determinar si el IDN 5404 tiene actividad disruptiva vascular. Como dímero, IDN 5404 tiene una actividad adicional como inhibidor de la topoisomerasa I, una enzima crítica en los mecanismos de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN).<sup>209</sup>

Table 10: Protein nanoparticles in clinical trials

Name	Material description	Investigated application	Phase
<b>Cancer</b>			
ABI-011 (NantBioScience) <sup>204-208</sup>	Albumin bound thiocolchicine analog (IDN 5405)	Neoplastic diseases	Phase I
<b>Respiratory diseases</b>			
ABI-009 (Aadi with Celgene) <sup>209</sup>	Albumin bound rapamycin	Pulmonary hypertension	Phase I

## Nanopartículas inorgánicas

Algunas de las partículas inorgánicas ya aprobadas están actualmente en estudio para otras aplicaciones. Este es el caso del Ferumoxytol (Feraheme o Rienso), que fue aprobado para terapias de reemplazo de hierro y actualmente es ampliamente investigado para aplicaciones de imagenología en la clínica, especialmente enfocado en la imagenología de cánceres.<sup>210</sup> Y también hay otras formulaciones nuevas bajo estudio para la administración de medicamentos (Tabla 11).

AuroLase® son nanoconchas de sílica-oro recubiertas con (poli)etilenglicol (PEG) diseñadas para extirpar térmicamente tumores sólidos después de la estimulación con una fuente de energía cercana al infrarrojo.<sup>211</sup> El núcleo de sílice sirve como núcleo dieléctrico, la cubierta de oro garantiza la capacidad de ablación térmica después de la absorción intensa de la luz cercana al infrarrojo (NIR), y la capa de PEG proporciona estabilidad general de las partículas.<sup>212</sup>

AuroLase® podría ser usado para inducir la muerte de células fototermales después de la estimulación con una fuente de energía NIR y para aumentar la temperatura del tumor sólido para inducir daño térmico irreversible.<sup>212</sup> En estudios de fase II, fue usado para el tratamiento de ablación térmica de cánceres de cerebro <sup>213</sup> y próstata <sup>214</sup>.

NBTR3 es un novedoso potenciador de radio que utiliza una nanopartícula de óxido metálico de alta densidad de electrones (óxido de hafnio) para aumentar la eficacia de la radioterapia sin aumentar la dosis de tejido circundante.<sup>215</sup> La incorporación de un material de alta densidad de electrones maximiza las interacciones de rayos X produciendo un mayor número de electrones excitados y a su vez formando especies radicales más reactivas.<sup>216</sup> La captación aumenta al ajustar el tamaño de las partículas y las propiedades de la superficie, maximizando el daño celular local cuando las partículas son irradiadas.<sup>215</sup> NBTR3 está bajo estudio (fases I/II/III)

para el uso de sarcoma de tejido blando, cáncer de cabeza, cuello y recto.

Los puntos Cornell (puntos C) son nanopartículas de sílice inorgánica diseñadas para aplicaciones de imágenes de fluorescencia. Diseñado para el mapeo de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer, estas partículas comprenden una fracción objetivo, una capa de polímero antiincrustante y un núcleo de sílice interno etiquetado con un colorante fluorescente cercano al infrarrojo (NIR), Cy5.5. Los péptidos cíclicos se emplearon como el agente objetivo que se une al tumor y a las células endoteliales del tumor. El diseño de las partículas conduce a una nanopartícula que es más brillante y más estable que el colorante constituyente en solución, por lo que los ensayos indican buenos resultados como agente de imagenología tumoral.<sup>217</sup>

Table 11: Inorganic nanoparticles in clinical trials

Name	Material description	Investigated application	Phase
<b>Cancer</b>			
AuroLase <sup>®</sup> (Nanospectra Biosciences) <sup>211-214</sup>	PEG-coated silica-gold nanoshells for near infrared light facilitated thermal ablation	Photothermal cell death, Neoplasms of the prostate	Phase II
NBTXR3 PEP503 (Nanobiotix) <sup>215,216</sup>	Hafnium oxide nanoparticles stimulated with external radiation to enhance tumor cell death via electron production	Head and neck squamous cell carcinoma, adult soft tissue sarcoma or rectal cancer	Phases I/II/III
Cornell Dots <sup>217</sup>	Silica nanoparticles with a NIR fluorophore, PEG coating, and a <sup>124</sup> I radiolabeled cRGDY targeting peptide	Imaging of melanoma and malignant brain tumors	
Magnablate	Iron nanoparticles	Thermal ablation for prostate cancer	Phase 0 (Completed)

## CONCLUSIÓN

Esta revisión destaca la importancia de las nuevas nanoformulaciones en el tratamiento de un gran número de enfermedades. También puede ver cómo se está estudiando un gran número de nanomateriales que están demostrando su eficacia en la lucha contra las distintas enfermedades. En su mayor parte, las nuevas nanopartículas son partículas relativamente simples que basan su éxito en formulaciones previamente conocidas y aprobadas (por ejemplo, los liposomas PEGlyated), lo que facilita su liberación al mercado. Pero también vemos que hay una evolución y expansión en términos del tipo de partículas y su complejidad. Por lo tanto, es razonable suponer

que esta tendencia continuará y que el número de aprobaciones aumentará, dado que el número de ensayos clínicos registrados ha aumentado considerablemente en los últimos años. Por lo tanto, el uso de nanopartículas en la clínica tiene un gran potencial de crecimiento y un futuro prometedor y desafiante en la academia, la industria y, por supuesto, en la clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pillai G. Nanomedicines for cancer therapy: An update of FDA approved and those under various stages of development. *SOJ Pharm Sci* 2014;1(2),13.
2. Kakkar A, Traverso G, Farokhzad OC, Weissleder R, Langer R. Evolution of macromolecular complexity in drug delivery systems. *Nature Reviews Chemistry* 2017;1, 0063.
3. Duncan R, Sat YN. Tumour targeting by enhanced permeability and retention (EPR) effect. *Annals of Oncology* 1998;9:39.
4. Lu H, Wang J, Wang T, Zhong J, Bao Y, Hao H. Recent progress on nanostructures for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials* 2016;Article ID 5762431, 12 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5762431>.
5. Anselmo AC, Mitragotri S. An overview of clinical and comercial impact of drug delivery systems. *J Control Release* 2014;190: 15–28.
6. Babu A, Templeton AK, Munshi A, Ramesh R. Nanodrug delivery systems: a promising technology for detection, diagnosis, and treatment of cancer. *AAPS Pharm Sci Tech* 2014;15(3):709–721.
7. BCC Research, Nanotechnology in medical applications: the global market, 2015.
8. Choi KY, Liu G, Lee S, and Chen XY. Theranostic nanoplatfoms for simultaneous cancer imaging and therapy: current approaches and future perspectives. *Nanoscale* 2012; 4(2): 330–342.
9. Blanco E, Hsiao A, Mann AP, Landry MG, Meric-Bernstam F, Ferrari M. Nanomedicine in cancer therapy: innovative trends and prospects. *Cancer Sci* 2011;102, 1247–1252.
10. Tibbitt MW, Dahlman JE, Langer R. Emerging Frontiers in Drug Delivery., *J. Am. Chem. Soc* 2016;138, 704–717.
11. Yin H, Kanasty RL, Eltoukhy AA, Vegas AJ, Dorkin JR, Anderson DG. Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nat. Rev. Genet* 2014;15, 541–555.
12. Colombo S, Zeng X, Ragelle H, Foged C. Complexity in the therapeutic delivery of RNAi medicines: an analytical challenge. *Expert Opin. Drug Deliv* 2014;1–15.
13. Ragelle H, Danhier F, Preat V, Langer R, Anderson DG. Nanoparticle-based drug delivery systems a commercial and regulatory outlook. *Expert Opin. Drug Deliv* 2017;14(7):851-864
14. Bobo D, Robinson K, Islam J, Thurecht K, Corrie S. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research* 2016; 33. 10.1007/s11095-016-1958-5.
15. Wacker M. Nanocarriers for intravenous injection–The long hard road to the market. *International Journal of Pharmaceutics* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.08.079>
16. Petros RA, DeSimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9, 615-627.
17. Albanese A, Tang PS, Chan WCW. The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering* 2012;14, 1-16.
18. Owens III DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 2006;307, 93-102.
19. Hirn S, Semmler-Behnke M, Schleh C, Wenk A, Lipka J, Schäffler M, Takenaka S, Müller W, Schmid G, Simon U, Kreyling W.G. Particle size dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010;77, 407-416.

20. Maeda H, Sawa T, Konno T. Mechanism of tumor-targeted delivery of macromolecular drugs, including the EPR effect in solid tumor and clinical overview of the prototype polymeric drug SMANCS. *Journal of Controlled Release* 2001;74, 47-61.
21. Matsumura Y, Maeda H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs. *Cancer Research* 1986; 46, 6387-6392.
22. Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2011;63, 131-135.
23. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> 2018 Accessed 01.06.2018
24. El-Say KM, El-Sawy HS. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2017;528(1-2),675-691.
25. Kayser O, Lemke A, Hernández-Trejo N. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems. *Curr. Pharm. Biotechnol* 2005;6, 3–5. doi:10.2174/1389201053167158.
26. Xu W, Ling P, Zhang T. Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs. *J Drug Deliv* 2013; 2013:340315. doi: 10.1155/2013/340315.
27. Oerlemans C, Bult W, Bos M, Storm G, Nijssen JFW, Hennink WE. Polymeric Micelles in Anticancer Therapy: Targeting, Imaging and Triggered Release. *Pharm Res- Dordr* 2010;27(12):2569-89.
28. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion Of Univalent Ions Across Lamellae Of Swollen Phospholipids. *Journal of Molecular Biology* 1965;13(1):238.
29. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use: An updated review. *Pharmaceutics* 2017;9(2).
30. Date AA, Joshi MD, Patravale VB. Parasitic diseases: Liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles. *Adv. Drug Deliv* 2007;Rev. 59, 505–521. doi:10.1016/j.addr.2007.04.009
31. He C, Yin L, Tang C, Yin C. Multifunctional polymeric nanoparticles for oral delivery of TNF $\alpha$  siRNA to macrophages. *Biomaterials* 2013;34, 2843–2854. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.01.033
32. Paul W, Sharma C.P. Inorganic nanoparticles for targeted drug delivery. *Biointegration of Medical Implant Materials: Science and Design*. 2010;204-235. 10.1533/9781845699802.2.204.
33. Anselmo AC, Mitragotri S. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles. *The AAPS Journal* 2015;17(5):1041-54.
34. Huang H-C, Barua S, Sharma G, Dey SK, Rege K. Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *J Control Release* 2011;155(3):344–57.
35. Na HB, Song IC, Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Adv Mater* 2009;21(21):2133–48.
36. Li Z, Barnes JC, Bosoy A, Stoddart JF, Zink JI. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. *Chem Soc Rev* 2012;41(7):2590–605.
37. Giljohann DA, Seferos DS, Daniel WL, Massich MD, Patel PC, Mirkin CA. Gold nanoparticles for biology and medicine. *Angew Chem Int Ed* 2010;49(19):3280–94.
38. McCarthy JR, Weissleder R. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(11):1241–51.
39. Harper BW, Krause-Heuer AM, Grant MP, Manohar M, Garbutcheon-Singh KB, Aldrich-Wright JR. Advances in platinum chemotherapeutics. *Chemistry* 2010;16(24):7064–77.
40. Zhang CX, Lippard SJ. New metal complexes as potential therapeutics. *Curr Opin Chem Biol* 2003;7(4):481–9.
41. Junghanns JU, Muller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine* 2008;3(3):295–309.

42. Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part I): Products on the market. *Int J Nanomedicine* 2014;9:4357-4373.
43. Ma Y, Nolte RJM, Cornelissen JJLM. Virus-based nanocarriers for drug delivery. *Advanced drug delivery reviews* 2012;64(9):811-825.
44. Khodabandehloo H, Zahednasab H, Hafez AA. Nanocarriers usage for drug delivery in cancer therapy. *Iran J Cancer Prev* 2016;9(2): e3966.
45. Zhang W, Xu C, Yin G-Q, Zhang X-E, Wang Q, Li F. Encapsulation of Inorganic Nanomaterials inside Virus-Based Nanoparticles for Bioimaging. *Nanotheranostics*. 2017;1(4):358-368. doi:10.7150/ntno.21384.
46. Somiya M, Liu Q, Kuroda S. Current Progress of Virus-mimicking Nanocarriers for Drug Delivery. *Nanotheranostics*. 2017;1(4):415-429. doi:10.7150/ntno.21723.
47. Chaudhuri RG, Paria S. Core/Shell Nanoparticles: Classes, Properties, Synthesis Mechanisms, Characterization, and Applications. *Chemical Reviews* 2012;112(4):2373-433.
48. Cimalla P, Werner T, Gaertner M, Mueller C, Walther J, Wittig D, et al. Magnetomotive imaging of iron oxide nanoparticles as cellular contrast agents for optical coherence tomography. *Proc Spie* 2013;8802.
49. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998;50(3):701-8.
50. Alconcel SNS, Baas AS, Maynard HD. FDA-approved poly(ethylene glycol)-protein conjugate drugs. *Polymer Chemistry* 2011;2(7):1442-8.
51. Benbrook DM. Biotechnology and biopharmaceuticals: transforming proteins and genes into drugs, 2nd edition. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60(2):331-2.
52. Hu X, Miller L, Richman S, Hitchman S, Glick G, Liu SF, et al. A Novel PEGylated Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis: Safety, Pharmacology, and Biology. *Journal of Clinical Pharmacology* 2012;52(6):798-808.
53. Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018; doi: 10.1111/hae.13403.
54. Alphandéry E, Grand-Dewyse P, Lefèvre R, Mandawala C, Durand-Dubief M. Cancer therapy using nanoformulated substances: scientific, regulatory and financial aspects, *Expert Review of Anticancer Therapy* 2015; 15:10, 1233-1255, DOI: 10.1586/14737140.2015.1086647.
55. Howard DH. Effect of mycostatin and fungizone on the growth of *Histoplasma capsulatum* in tissue culture. *J Bacteriol* 1960;79:442-449.
56. Perlman D, Giuffre NA, Brindle SA. Use of Fungizone in control of fungi and yeasts in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;106:880-883.
57. Lamy-Freund MT, Ferreira VF, Schreier S. Polydispersity of aggregates formed by the polyene antibiotic amphotericin B and deoxycholate. A spin label study. *Biochim Biophys Acta* 1989;981(2):207-212.
58. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1402-1407.
59. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2008;110(1):13-21.
60. Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 4:S400-4.
61. Aliabadi HM, Lavasanifar A. Polymeric micelles for drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery* 2006; 3:1, 139-162, DOI: 10.1517/17425247.3.1.139.
62. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *Bioeng Transl Med* 2016;

1(1):10-29.

63. Barenholz YC. Doxil®—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release* 2012;160(2):117–134.

64. Sanchez-Moreno P, Ortega-Vinuesa JL, Peula-Garcia JM, et al. Smart Drug-Delivery Systems for Cancer Nanotherapy. *Curr Drug Targets* 2018;19(4):339-359.

65. Klibanov AL, Maruyama K, Torchilin VP, Huang L. Amphipathic polyethyleneglycols effectively prolong the circulation time of liposomes. *FEBS Lett* 1990;268(1):235–237.

66. Petre CE; Dittmer, D.P. Liposomal daunorubicin as treatment for Kaposi's sarcoma. *Int. J. Nanomed* 2007, 2, 277.

67. Fox JL. FDA advisors okay NeXstar's DaunoXome. *Nat Biotechnol* 1995;13(7):635–636.

68. Silverman JA, Deitcher SR. Marqibo®(vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(3):555–564.

69. Carnevale J, Ko AH. MM-398 (nanoliposomal irinotecan): emergence of a novel therapy for the treatment of advanced pancreatic cancer. *Future Oncol* 2016;12:453–464.

70. Leonard R, Williams S, Tulpule A, Levine A, Oliveros S. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy: focus on liposomal doxorubicin (Myocet™). *Breast* 2009;18(4):218– 224.

71. Ando K, Mori K, Corradini N, Redini F, Heymann D. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(2):285–292.

72. Saif Ur Rehman S, Lim K, Wang-Gillam A. Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid: a new treatment option in metastatic pancreatic cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2016.

73. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2016;387(10018):545-57.

74. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics* 2017;9(2).

75. Balazsovits J, Mayer L, Bally M, Cullis P, McDonnell M, Ginsberg R, Falk R. Analysis of the effect of liposome encapsulation on the vesicant properties, acute and cardiac toxicities, and antitumor efficacy of doxorubicin. *Cancer Chemother. Pharmacol* 1989;23, 81–86. [CrossRef] [PubMed]

76. Kanter P, Bullard G, Pilkiewicz F, Mayer L, Cullis P, Pavelic Z. Preclinical toxicology study of liposome encapsulated doxorubicin (TLC D-99): Comparison with doxorubicin and empty liposomes in mice and dogs. *In Vivo* 1992;7, 85–95.

77. Bovier PA. Epaxal®: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:1141–1150.

78. Herzog C, Hartmann K, Kunzi V, et al. Eleven years of Inflexal® V —a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine* 2009;27(33): 4381–4387.

79. Lee S, Nguyen MT. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. *Immune Netw* 2015;15(2):51–57.

80. Boswell G, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): a comparative review. *J Clin Pharmacol* 1998;38(7):583–592.

81. Rust DM, Jameson G. The novel lipid delivery system of amphotericin B: drug profile and relevance to clinical practice. *Oncol. Nurs. Forum* 1998;25:35–48.

82. Groll A, Giri N, Gonzalez C. Penetration of lipid formulations of amphotericin B into cerebrospinal fluid and brain tissue. 37th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997; Toronto, Ontario. p. A90.

83. Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;17(3):161-9.



84. Arnold J, Kilmartin D, Olson J, Neville S, Robinson K, Laird A, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *American Journal of Ophthalmology* 2001;131(5):541-60.
85. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(3):195–214.
86. Schutt EG, Klein DH, Mattrey RM, Riess JG. Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: the key role of perfluorochemicals. *Angew Chem Int Ed* 2003;42(28):3218–3235.
87. Klibanov AL. Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol* 2006;41(3):354–362.
88. Foote M. Using nanotechnology to improve the characteristics of antineoplastic drugs: improved characteristics of nab-paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel. *Biotechnol Annu Rev* 2007;13:345–357.
89. Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1317–1324.
90. Elsadek B, Kratz F. Impact of albumin on drug delivery – new applications on the horizon. *J Control Release* 2012;157(1):4–28.
91. Hawkins MJ, Soon-Shiong P, Desai N. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008;60(8):876–885.
92. Nyman DW, Campbell KJ, Hersh, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(31),7785–7793.
93. Lohcharoenkal W, Wang L, Chen Y, Rojanasakul Y. Protein Nanoparticles as Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy. *BioMed research international* 2014.
94. Na HB, Song IC, Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Adv Mater* 2009;21(21):2133–2148.
95. Laurent S, Forge D, Port M, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem Rev* 2008;108(6): 2064–2110.
96. Clément O, Siauve N, Cuénod CA, Frija G. Liver imaging with ferumoxides (Feridex): fundamentals, controversies, and practical aspects. *Top Magn Reson Imaging* 1998;9(3):167–182.
97. Coyne DW, Auerbach M. Anemia management in chronic kidney disease: intravenous iron steps forward. *Am J Hematol* 2010;85(5): 311–312.
98. Macdougall IC. Evolution of iv iron compounds over the last century. *J Renal Care* 2009;35(suppl 2):8–13.
99. Borchard G, Flühmann B, Mühlebach S. Nanoparticle iron medicinal products—requirements for approval of intended copies of nonbiological complex drugs (NBCD) and the importance of clinical comparative studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64(2):324–328.
100. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(suppl 2):S93–S98.
101. Salah EDTA, Bakr MM, Kamel HM, Abdel KM. Magnetite nanoparticles as a single dose treatment for iron deficiency anemia. *Google Patents*; 2010.
102. Lu M, Cohen MH, Rieves D, Pazdur R. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol* 2010;85(5):315–319.
103. Prince MR, Zhang HL, Chabra SG, Jacobs P, Wang Y. A pilot investigation of new

- superparamagnetic iron oxide (ferumoxytol) as a contrast agent for cardiovascular MRI. *J Xray Sci Technol* 2003;11(4):231–240.
104. Bashir MR, Bhatti L, Marin D, Nelson RC. Emerging Applications for Ferumoxytol as a Contrast Agent in MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;41(4):884-98.
105. Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 2005; 26(18):3995–4021.
106. Wang Y-XJ, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol* 2001;11(11):2319–2331.
107. Thiesen B, Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int J Hyperther* 2008;24(6):467-74.
108. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro- Oncology* 2011;103(2):317-24.
109. Junghanns J-UAH, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *International Journal of Nanomedicine* 2008;3(3):295-309.
110. Sirolimus: AY 22989, NSC 226080, NSC 606698, Rapamycin, Rapamune. *Drugs in R & D* 1999;1(1):100-7.
111. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;399(1):129-39.
112. Ling H, Luoma JT, Hilleman D. A review of currently available fenofibrate and fenofibric acid formulations. *Cardiol Res* 2013;4(2):47–55.
113. Downing NS, Ross JS, Jackevicius CA, Krumholz HM. Avoidance of generic competition by Abbott Laboratories' fenofibrate franchise. *Arch Intern Med* 2012;172(9):724–730.
114. Sauron R, Wilkins M, Jessent V, Dubois A, Maillot C, Weil A. Absence of a food effect with a 145 mg nanoparticle fenofibrate tablet formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(2):64–70.
115. Sokolova V, Epple M. Bioceramic nanoparticles for tissue engineering and drug delivery. *Tissue Engineering Using Ceramics and Polymers*. Elsevier 2014;2,633–647.
116. Awada A, Garcia AA, Chan S, Jerusalem GHM, Coleman RE, Huizing MT, et al. Two schedules of etirinotecan pegol (NKTR-102) in patients with previously treated metastatic breast cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology* 2013;14(12):1216-25.
117. Awada A, Garcia AA, Chan S, et Al. Two schedules of etirinotecan pegol (NKTR-102) in patients with previously treated metastatic breast cancer: A randomised phase 2 study. *The lancet oncology* 2013;14. 10.1016/S1470-2045(13)70429-7.
118. Von Hoff DD, Jameson GS, Borad MJ, et al. First phase I trial of NKTR-102 (PEG irinotecan) reveals early evidence of broad antitumor activity in three schedules. *Eur J Cancer* 2008; 6 (suppl): 595.
119. Jameson GS, Hamm JT, Weiss GJ, et al. A multicenter, phase 1, open-label, dose-escalation study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of NKTR-102 in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 268–78.
120. Perez E, Hillman DW, Mailliard JA, et al. Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2849–55.
121. Antonian L, Burton K, Goodin R, Bentley M, Eldon MA. PEGylation governs the disposition and metabolism of irinotecan following administration of a novel PEG-irinotecan conjugate. *Eur J Cancer* 2007; 5 (suppl): 115.
122. Eldon MA, Antonian L, Staschen CM, et al. Anti-tumor activity and pharmacokinetics of a

novel PEGylated-irinotecan, in irinotecan-resistant colorectal tumors implanted in mice. *Eur J Cancer* 2007; 5 (suppl): 114.

123. Eldon MA, Staschen CM, Viegas T, Bentley M. NKTR-102, a novel PEGylated irinotecan conjugate, results in sustained tumor growth suppression in mouse models of human colorectal and lung tumors that is associated with increased and sustained tumor SN38 exposure. *Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*; San Francisco, CA, USA; 22–26 Oct, 2007. Abstr C157.

124. Persson H, Antonian L, Staschen CM, Viegas T, Bentley M. Polyethylene glycol conjugation of irinotecan improves its anti-tumor activity in three mouse xenograft models. *Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*; San Francisco, CA, USA; 22–26 Oct, 2007. Abstr C10.

125. Persson H, Barker T, Eldon M, Wolff R. NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, has a superior acute safety, tolerability, and pharmacokinetic profile compared to irinotecan in rats and dogs. *Proceedings of AACR Annual Meeting*; San Diego, CA, USA; April 12–16, 2008. Abstr 5742.

126. Persson H, Barker T, Eldon M, et al. NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, has an enhanced pharmacokinetic profile with reduced gastrointestinal and hematopoietic toxicity compared to irinotecan with repeat dosing in dogs. *Proceedings of AACR Annual Meeting*; San Diego, CA, USA; April 12–16, 2008. Abstr 5741.

127. Hoch U, Masuoka L, Maslyar D, et al. NKTR-102 demonstrates nonclinical and phase 1 clinical anti-tumor activity in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009; 7 (suppl): 454.

128. Weiss GJ, Chao J, Neidhart JD, et al. First-in-human phase 1/2<sup>a</sup> trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies. *Invest New Drugs* 2013;31(4):986–1000.

129. Pham E, Birrer MJ, Eliasof S, et al. Translational impact of nanoparticle-drug conjugate CRLX101 with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4):808–818.

130. Svenson S, Wolfgang M, Hwang J, Ryan J, Eliasof S. Preclinical to clinical development of the novel camptothecin nanopharmaceuticals CRLX101. *J Control Release* 2011;153(1):49–55.

131. Paz-Ares L, Ross H, O'Brien M, Riviere A, Gatzemeier U, Von Pawel J, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex vs docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer* 2008;98(10):1608-13.

132. Zhang Z, Mei L, Feng SS. Paclitaxel drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10(3):325-40.

133. Singer JW, Shaffer S, Baker B, Bernareggi A, Stromatt S, Nienstedt D, Besman M. Paclitaxel poliglumex (XYOTAX; CT-2103): an intracellularly targeted taxane. *Anticancer Drugs* 2005;16: 243–254

134. Hrkach J, Von Hoff D, Mukkaram Ali M, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Sci Transl Med* 2012;4(128):128ra139.

135. Rijcken CJF, Veldhuis TFJ, Ramzi A, Meeldijk JD, van Nostrum CF, Hennink WE. Novel fast degradable thermosensitive polymeric micelles based on PEG-block-poly(N-(2-hydroxyethyl)methacrylamide-oligolactates). *Biomacromolecules.* 2005;6(4): 2343-51.

136. NCI Drug Dictionary. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug>.

137. Plummer R, Wilson RH, Calvert H, et al. A phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 2011;104(4):593–598.

138. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7(8):573–584.

139. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med.* 1978;65(2):307–314.

140.

Li Z, Zhang Y, Wurtz W, Lee JK, Malinin VS, Durwas-Krishnan S, Meers P, Perkins WR. Characterization of nebulized liposomal amikacin (Arikace™) as a function of droplet size. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv* 2008;21:245–254. [CrossRef] [PubMed]

141. Clancy JP. Clinical trials of lipid-associated aerosolized amikacin: The arikace™ story. In *Pediatric Pulmonology*; Wiley-Liss Div JohnWiley & Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009.

142. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, Cipolli M, LaRosa M, Galeva I, Sole AA. Phase 3 efficacy and safety data from randomized, multicenter study of liposomal amikacin for inhalation (ARIKACE) Compared with TOBI in cystic fibrosis patients with chronic infection due to *Pseudomonas Aeruginosa*. *Pediatr. Pulmonol* 2013;48, 207–453.

143. Clancy J, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, Lymp J, Minic P, Quittner A, Rubenstein R. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax* 2013;68, 818–825. [CrossRef] [PubMed]

144. Gupta R, Daley CL, Winthrop KL, Ruoss S, Addrizzo-Harris DJ, Flume P, Dorgan D, Salathe MA, Olivier B, Brown-Elliott A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of liposomal amikacin for inhalation (Arikace®) in patients with recalcitrant nontuberculous mycobacterial lung disease. In *C27. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacteria Infections*; American Thoracic Society: New York, NY, USA, 2014; p. 4126.

145. Timmerman L. Oncothyreon Marches on with ‘Son of Stimuvax’ Cancer Vaccine. Available online: <https://www.xconomy.com/seattle/2012/04/10/oncothyreon-marches-on-with-son-of-stimuvax-cancer-vaccine/> (accessed on 01 June 2018).

146. Kroemer G, Zitvogel L, Galluzzi L. Victories and deceptions in tumor immunology: Stimuvax®. *Oncoimmunology* 2013; 2, e23687. [CrossRef] [PubMed]

147. Cart S, Alert NPR. Merck KGaA Starts Stimuvax Phase III Study INSPIRE in Asian Patients with Advanced NSCLC. Available online: <http://www.businesswire.com/news/home/20091210005488/en/Merck-KGaAStarts-Phase-III-Study> (accessed on 1 June 2018).

148. Sotirosrigatos ED, Viliotou V, Stathopoulos JG. Pharmacokinetics and adverse reactions of a new liposomal cisplatin (Lipoplatin): Phase I study. *Oncol. Rep* 2005;13, 589–595.

149. Mylonakis N, Athanasiou A, Ziras N, Angel J, Rapti A, Lampaki S, Politis N, Karanikas C, Kosmas C. Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin™) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68, 240–247. [CrossRef] [PubMed]

150. Boulikas T, Stathopoulos GP, Volakakis N, Vougiouka M. Systemic Lipoplatin infusion results in preferential tumor uptake in human studies. *Anticancer Res* 2005;25, 3031–3039. [PubMed]

151. Chen J, He C-Q, Lin A-H, Gu W, Chen Z-P, Li W, Cai B-C. Thermosensitive liposomes with higher phase transition temperature for targeted drug delivery to tumor. *Int. J. Pharm* 2014;475, 408–415. [CrossRef] [PubMed]

152. May JP, Li S-D. Hyperthermia-induced drug targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2013;10(4):511-27.

153. Palazzi M, Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori* 2010;96, 902. [PubMed]

154. Chang H-I, Yeh M-K. Clinical development of liposome-based drugs: Formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *Int. J. Nanomed.* 2012;7, 49–60.

155. Summers D, Ruff D, Smalling R, Cardoza D, Dottavio D, Lasic D. Administration of liprostin (TM) for the treatment of critical limb ischemia (CLI) and peripheral arterial disease (PAD). In *Journal of Liposome Research*; Marcel Dekker Inc.: New York, NY,

USA, 2003.

156. Li J, Wang B, Wang Y, Wu F, Li P, Li Y, Zhao L, Cui W, Ding Y, An Q. Therapeutic effect of liposomal prostaglandin E1 in acute lower limb ischemia as an adjuvant to hybrid procedures. *Exp. Ther. Med* 2013;5, 1760–1764. [PubMed]

157. Feldman EJ, Lancet JE, Kolitz JE, et al. First-in-man study of CPX- 351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(8):979–985.

158. Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015;121(2):234–242.

159. Chang S, Warner J, Liang L, Fairman J. A novel vaccine adjuvant for recombinant flu antigens. *Biologicals* 2009;37(3):141–147.

160. Keasey N, Herse Z, Chang S, et al. A non-coding cationic lipid DNA complex produces lasting anti-leukemic effects. *Cancer Biol Ther* 2010;10(6):625–631.

161. de Jonge MJ, Slingerland M, Loos WJ, et al. Early cessation of the clinical development of LiPlaCis, a liposomal cisplatin formulation. *Eur J Cancer* 2010;46(16):3016–3021.

162. Larsen JE, Henriksen JR, Bæksted M, Andresen TL, Jacobsen GK, Jürgensen K. Liposome-based drug delivery using secretory phospholipase A2 as a tumor-specific release mechanism: preclinical evaluation of efficacy, pharmacokinetics, and individual patient expression profiles. *Clin Cancer Res* 2006;12(suppl 19):B24–B24.

163. Kaiser E, Chiba P, Zaky K. Phospholipases in biology and medicine. *Clin Biochem* 1990;23(5):349–370.

164. Wickham T, Futch K. Abstract P5-18-09: a phase I study of MM- 302, a HER2-targeted liposomal doxorubicin, in patients with advanced, HER2-positive breast cancer. *Cancer Res* 2012;72(suppl 24):P5-18-09.

165. Henry BD, Neill DR, Becker KA, et al. Engineered liposomes sequester bacterial exotoxins and protect from severe invasive infections in mice. *Nat Biotechnol* 2015;33(1):81–88.

166. Kennecke H, Rahman M, Yip S, Woods R, Schaeffer D, Tai I. Effect of nab-rapamycin versus rapamycin in colorectal cancer cell lines and associations with KRAS and PI3K mutations. *J Clin Oncol*; Proceedings of the 47th American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 2011 June 3–7; Chicago, IL. 2011; p. abstr e13532

167. Trieu V, Ran S, Volk L, Stutzman A, D’Cruz O, Desai N. CNS safety, antitumor activity, and antiangiogenic activity of nab-rapamycin (ABI-009). *AACR*; Proceedings of the 100<sup>th</sup> American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR); 2009 Apr 18–22; Denver CO. 2009. p. abstr 136

168.

De T, Trieu V, Yim Z, Cordia J, Yang A, Beals B, et al. Nanoparticle albumin-bound (nab) rapamycin as an anticancer agent. *AACR*; Proceedings of the 98th American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR); 2007 Apr 14–18; Los Angeles CA. 2007. p. abstr 4719

169. Cirstea D, Hideshima T, Rodig S, Santo L, Pozzi S, Vallet S, et al. Dual inhibition of akt/ mammalian target of rapamycin pathway by nanoparticle albumin-bound-rapamycin and perifosine induces antitumor activity in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2010; 9:963–75.

170. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, Chawla S, Falchook G, et al. Weekly nab-Rapamycin in Patients with Advanced Nonhematologic Malignancies: Final Results of a Phase 1 Trial. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19): 5474–5484. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3110.

171. <https://clinicaltrials.gov/>

172. Bashir MR, Bhatti L, Marin D, Nelson RC. Emerging Applications for Ferumoxytol as

a Contrast Agent in MRI. J Magn Reson Imaging 2015;41(4):884-98.

173. Nanospectra. AuroLase® Therapy 2011. Accessed 1 June. 2018. Available from: <http://www.nanospectra.com/>

174. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(23):13549–54.

175. Schwartz JA, Shetty AM, Price RE, Stafford RJ, Wang JC, Uthamanthil RK, et al. Feasibility study of particle-assisted laser ablation of brain tumors in orthotopic canine model. Cancer Res. 2009;69(4):1659–67.

176. Stern JM, Stanfield J, Kabbani W, Hsieh JT, Cadeddu JA. Selective prostate cancer thermal ablation with laser activated gold nanoshells. J Urol. 2008;179(2):748–53.

177. Marill J, Anesary NM, Zhang P, Vivet S, Borghi E, Levy L, et al. Hafnium oxide nanoparticles: toward an in vitro predictive biological effect? Radiation Oncology. 2014;9(1):150-.

178. Pottier A, Borghi E, Levy L. New Use of Metals as Nanosized Radioenhancers. Anticancer Research. 2014;34(1B):443-53.

179. Phillips E, Penate-Medina O, Zanzonico PB, Carvajal RD, Mohan P, Ye YP, et al. Clinical translation of an ultras-small inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe. Science Translational Medicine. 2014;6(260).