

*Artigo de Revisão*

# NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA ENTREGA DE FÁRMACOS AO CÉREBRO POR ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL: UMA BREVE REVISÃO

**Polymeric nanoparticles for intranasal drug delivery to the brain: a brief review**

**Kaique A. B. Pereira<sup>1\*</sup>, Claudia R. E. Mansur<sup>1</sup> e Patrícia Barbosa Jurgilas<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, RJ, Brasil

<sup>2</sup>Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Submetido em: 24.07.2024; Aceito em: 07.08.2024; Publicado em: 26.08.2024.

**\*Autor para correspondência:** [kaiquebrayner@gmail.com](mailto:kaiquebrayner@gmail.com)

**Resumo:** a barreira hematoencefálica (BHE) é um grande desafio biológico para o direcionamento de fármacos ao cérebro pela via sistêmica, o que diminui a eficiência terapêutica de inúmeros fármacos. Nesse contexto, a via nasal pode ser utilizada para perpassar a BHE pelos nervos olfatório e trigêmio presentes na cavidade nasal, porém, ainda assim, apresenta limitações, principalmente, relacionadas a degradação do fármaco no ambiente da mucosa nasal e o efeito de depuração. Dessa forma, nanopartículas têm sido utilizadas para contornar essas limitações e tornar a administração de fármacos através do nariz mais eficiente. Dentre as nanopartículas existentes, as nanopartículas poliméricas oferecem algumas vantagens devido a sua liberação controlada e a sua superfície passível de funcionalização para favorecer o direcionamento. Diante do exposto, esse trabalho buscou fazer um levantamento das principais características das nanopartículas poliméricas possíveis para o direcionamento intranasal, os principais polímeros utilizados, assim como algumas das moléculas e biomoléculas utilizadas como agentes de funcionalização.

**Palavras-chave:** nanopartículas poliméricas; direcionamento ao cérebro; administração intranasal; liberação controlada.

**Abstract:** The blood-brain barrier (BBB) is a major biological challenge to systemic drug delivery to the brain, reducing the therapeutic efficacy of many drugs. In this context, the nasal route can be employed to bypass this barrier through the olfactory and trigeminal nerves present in the nasal cavity. However, this approach is subject to limitations, primarily due to degradation of the drug in the environment of the nasal mucosa and to clearance effect. Nanoparticles have been employed to address these limitations and make nasal drug delivery more efficient. Among the existing nanoparticles, polymeric nanoparticles offer some advantages, including controlled release and surface functionalization for target delivery. This study aimed to review the main characteristics of polymeric nanoparticles that can be used for intranasal targeting, the principal polymers used, as well as some of the molecules and biomolecules used as functionalization agents.

**Keywords:** Polymeric nanoparticles; Brain targeting; Intranasal administration; Controlled release.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as doenças cerebrais têm se tornado cada vez mais presentes, como, por exemplo, os tumores no cérebro, as doenças neurodegenerativas e as doenças psiquiátricas (DONG, 2018; COX *et al.*, 2019; BAAZAOUÍ & IQBAL, 2022). Porém, o desenvolvimento de terapias voltadas para essas doenças é desafiador devido à complexidade dos tratamentos, aos efeitos colaterais e à barreira hematoencefálica (BHE), o que confere uma crescente demanda por estratégias para o aprimoramento dessas terapias (PAWAR *et al.*, 2022). Nesse contexto, destacam-se o uso da administração intranasal para perpassar a BHE e o uso de nanopartículas como sistemas carreadores de fármacos.

O transporte de fármacos para o cérebro é um grande desafio, principalmente, devido a presença da BHE (LIMA & MORTARI, 2022). Essa barreira impede que substâncias entrem no parênquima cerebral de maneira indiscriminada, como o caso das toxinas e outras substâncias nocivas presentes no sangue (PARDRIDGE, 2005). Além disso, ela atua como um filtro altamente seletivo a nutrientes essenciais ao cérebro e à saída dos resíduos metabólicos (MYRTILL *et al.*, 2010; KHAN *et al.*, 2017; NAIR *et al.*, 2018). Estima-se que 98% de todas as moléculas não são capazes de atravessar a BHE (NAIR *et al.*, 2018).

Posto isso, a via de administração intranasal pode ser utilizada para a administração direta de fármacos ao cérebro pela mucosa olfativa, perpassando a BHE (DJUPESLAND *et al.*, 2014; MIGNANI *et al.*, 2021; BORRAJO & ALONSO, 2022). Essa via é considerada não-invasiva, de fácil administração, de rápida absorção e evita o efeito de primeira passagem da metabolização (ALEX *et al.*, 2014; BOURGANIS *et al.*, 2018). Contudo, ainda assim, alguns fatores limitam a sua utilização, como, por exemplo, a depuração e a degradação dos fármacos (LIMA & MORTARI, 2022; HUANG *et al.*, 2024).

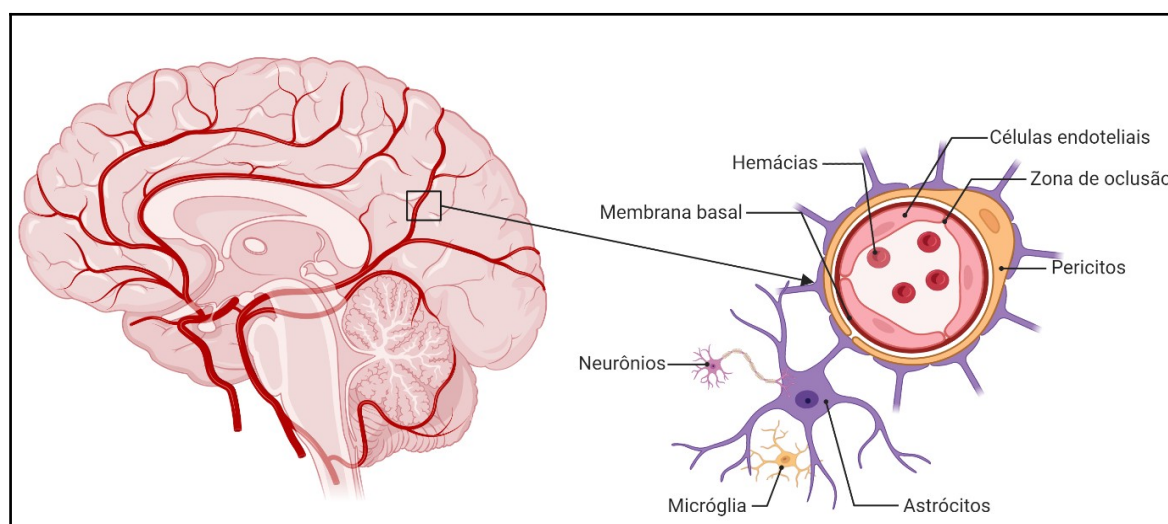
Para contornar essas limitações, a nanotecnologia tem sido utilizada em muitos estudos para aprimorar essa via de administração e produzir melhores efeitos terapêuticos (KHAN *et al.*, 2016; JUNIOR *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2021; SAHA *et al.*, 2023). Por exemplo, as nanopartículas poliméricas (PNPs) têm sido utilizadas como carreadores de fármacos para esse fim (GOMES *et al.*, 2016; CEÑA & JÁTIVA, 2018; KUMARASAMY & SOSNIK, 2019; PERINELLI *et al.*, 2019; SAHA *et al.*, 2023). No mais, essas nanopartículas precisam apresentar características físico-químicas que favoreçam a absorção pela mucosa nasal e a entrada pela anatomia do nariz.

Sendo assim, este trabalho teve o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico sobre nanopartículas poliméricas que possivelmente poderiam ser utilizadas para o direcionamento de fármacos ao cérebro pela via intranasal.

O transporte de fármacos para o cérebro é um grande desafio devido a presença de barreiras biológicas, o que dificulta a efetividade terapêutica (LIMA & MORTARI, 2022). Nesse contexto, a barreira hematoencefálica (BHE) é a principal barreira, sendo imprescindível para a proteção contra substâncias neurotóxicas presentes no sangue e a manutenção da homeostase do sistema nervoso central (SNC). Estima-se que cerca de 98% dos fármacos não ultrapassam esta barreira (PARDRIDGE, 2005).

## A barreira hematoencefálica e o transporte de fármacos ao cérebro

A sua estrutura é composta por pequenos vasos cerebrais, formados com células endoteliais estreitamente unidas por uma membrana basal, pericitos, astrócitos e micróglia, conforme demonstrado na Figura 1. Ela atua como uma barreira de difusão, impedindo substâncias presentes no sangue periférico de entrarem no parênquima cerebral (SONAR & LAL, 2018; LAMPTEY *et al.*, 2022; MARKOWICZ-PIASECKA *et al.*, 2022). Além disso, essa barreira exerce outras funções biológicas, como a troca de compostos metabólicos, íons, moléculas e células entre o sangue e o SNC, criando-se um ambiente adequado para a função neural, bem como para proteger o SNC de lesões e doenças (DANEMAN, 2012; SONAR & LAL, 2018; MARKOWICZ PIASECKA *et al.*, 2022).



**Figura 1.** Representação transversal dos pequenos vasos sanguíneos presentes no cérebro. Esquematização das principais células que compõem a barreira hematoencefálica. Fonte: Elaborada pelo autor (criado com BioRender.com).

As células neurais que formam as paredes dos vasos sanguíneos diferenciam-se das células endoteliais de tecidos não-neurais, principalmente, pela sua estrutura altamente polarizada e a presença de junções estreitas (em inglês, *tight junctions*); essa característica confere o papel altamente seletivo (DANEMAN, 2012; BANKS, 2016). Dessarte, os seus mecanismos de transporte conhecidos envolvem estruturas transportadoras exclusivas de toxinas lipofílicas, as quais difundem passivamente substâncias pela membrana celular; e transportadores específicos, que deslocam nutrientes essenciais para o cérebro (DANEMAN, 2012).

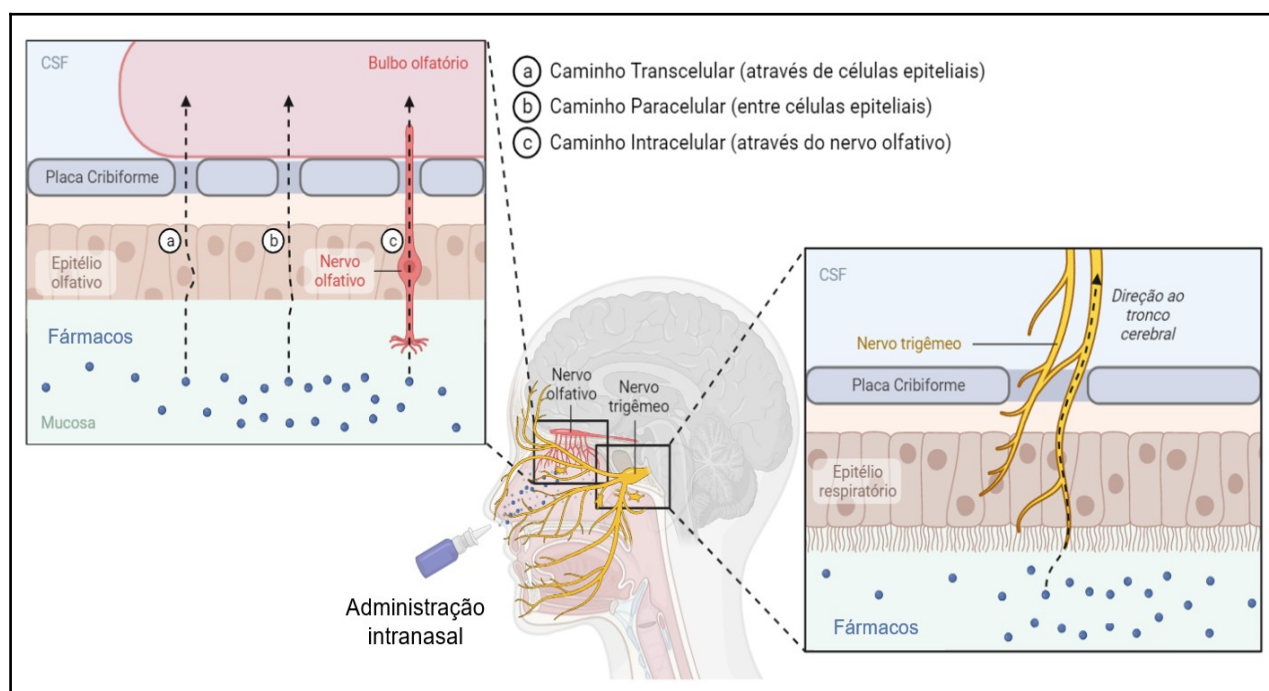
No mais, atrelado a essa complexidade biológica para transportar fármacos para o SNC, destaca-se, ainda, que esses fármacos estão sujeitos a outros fatores capazes de prejudicar a efetividade terapêutica, como a diluição, a metabolização, a depuração (em inglês, *clearance*) e a degradação. Dessa forma, podem agravar os efeitos adversos e a toxicidade (LIMA & MORTARI, 2022).

Portanto, estratégias que contribuem para direcionar efetivamente moléculas terapêuticas para o cérebro são fundamentais no desenvolvimento de medicamentos que atuam no SNC.

## O uso da via intranasal para o direcionamento de fármacos

Durante décadas, diferentes formas de direcionamento foram utilizadas para entregar fármacos ao cérebro, como, por exemplo, as injeções intracerebroventricular e intratecal, mas são procedimentos invasivos e de custo elevado (HERSH *et al.*, 2016; FURTADO *et al.*, 2018; LEE & MINKO, 2021). Nesse contexto, a via de administração nariz para o cérebro (em inglês, nose-to-brain) ou via intranasal, destaca-se por permitir a administração direta de fármacos através da conexão anatômica da cavidade nasal (MIGNANI *et al.*, 2021). Entretanto, ainda assim, há fatores que limitam a sua utilização.

A via intranasal é considerada uma via não-invasiva, possibilita reduzir os efeitos sistêmicos (de metabolização), os quais são muitas vezes indesejados. Nessa via, os fármacos são direcionados pela mucosa olfativa por meio do epitélio olfativo ou respiratório, perpassando a BHE, conforme a Figura 2 (DJUPESLAND *et al.*, 2014; BORRAJO & ALONSO, 2022).



**Figura 2.** Possíveis rotas de transporte de fármacos para o cérebro pelos nervos olfativo e trigêmeo. Fonte: Elaborada pelo autor (adaptado de “Direct Pathways of Nose-to-Brain Biomolecule Delivery”, com BioRender.com).

De acordo com essa figura, observa-se três possíveis mecanismos: (a) transcelular – através das células epiteliais, (b) paracelular – entre os espaçamentos das células epiteliais e (c) intracelular – diretamente pelo nervo olfativo; sendo (a) e (c) os mais comuns no deslocamento por transcitose. Também, indiretamente, a administração por via intranasal pode acarretar a entrada na via sistêmica e, posteriormente, no cérebro. O epitélio respiratório é considerado o principal caminho para essa última via (BORRAJO & ALONSO, 2022).



Contudo, a via intranasal apresenta fatores limitantes para a sua utilização. Dentre esses fatores, constam-se: a limitação do volume máximo administrado – que é cerca de 0,4 ml para humanos e de 0,03 ml para camundongos (LOFTS *et al.*, 2022); a extensa atividade enzimática no epitélio olfativo – a qual prejudica a penetração na mucosa (OLIVEIRA *et al.*, 2016; YOKEL *et al.*, 2022); e o efeito de depuração mucociliar (GANGER & SCHINDOWSKI, 2018; LIMA & MORTARI, 2022). Portanto, o uso da nanotecnologia visa contornar esses fatores limitantes, favorecer a administração intranasal como via de entrega de fármaco ao cérebro e, conseqüentemente, aprimorar o efeito farmacológico do que está sendo veiculado.

Diante do exposto, muitos estudos têm demonstrado o crescente interesse na incorporação de fármacos em nanopartículas para administração intranasal, como forma de otimizar formulações para produzir melhores efeitos terapêuticos (ESKANDARI *et al.*, 2011; ALEX *et al.*, 2014; JAIN *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2016; JUNIOR *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2024).

### **Nanopartículas como sistema de administração de fármacos para o cérebro**

Nas últimas décadas, a nanotecnologia tem se destacado em diferentes áreas da ciência, em especial para o desenvolvimento de nanopartículas. Essas nanopartículas podem ser utilizadas como sistemas de administração de fármacos para o transporte ao cérebro, como demonstrado em inúmeros trabalhos (XIA *et al.*, 2011; XIA *et al.*, 2012; MUSUMECI *et al.*, 2014; GAO, 2016; SARAIVA *et al.*, 2016; RASSU *et al.*, 2017; AHMAD *et al.*, 2018; BOURGANIS *et al.*, 2018; CEÑA & JÁTIVA, 2018; SELVARAJ *et al.*, 2018; SONVICO *et al.*, 2018; DHAS & MEHTA, 2020; LEE & MINKO, 2021; SASTRI *et al.*, 2022). Um levantamento no banco de dados de artigos científicos do Science Direct, utilizando as palavras-chave ("nanoparticles" e "brain delivery"), demonstrou que nos últimos anos a quantidade de trabalhos publicados cresceu consideravelmente (Figura 3). Por exemplo, no ano de 2023, foram publicados 4900 artigos científicos nesse assunto, demonstrando a relevância desta pesquisa para a comunidade científica. Diante disso, pode-se inferir que o estudo de nanopartículas é uma área de interesse para aprimorar o direcionamento de fármacos ao cérebro.

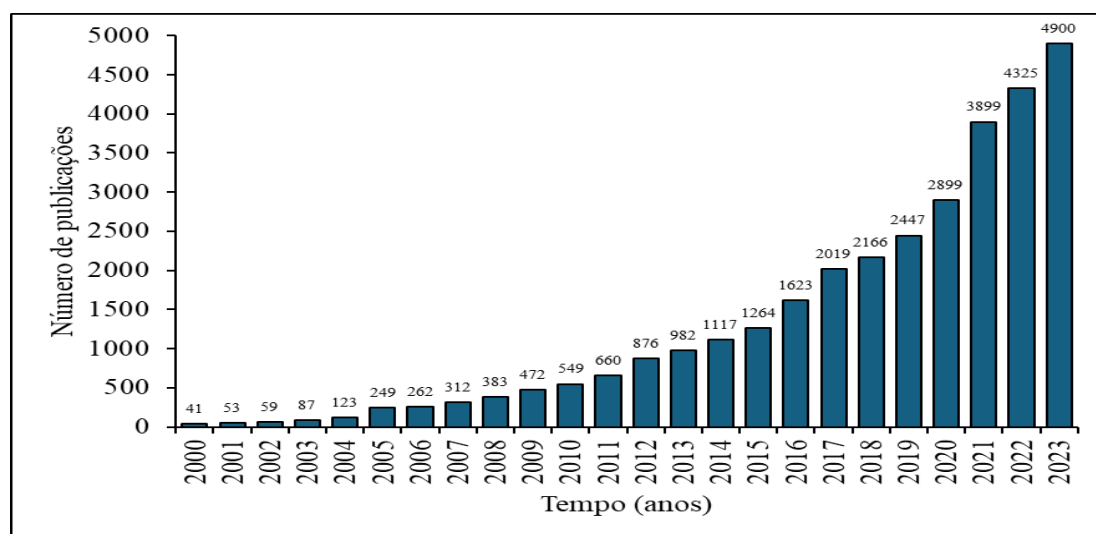
### **Nanopartículas para o direcionamento ao cérebro**

A Organização Internacional de Padronização (ISO) descreve as nanopartículas como nanoestruturas compreendidas entre 1 e 100 nm. Entretanto, muitos trabalhos publicados na área da nanomedicina adotam esse mesmo conceito para partículas maiores, cujos tamanhos foram observados entre 1 e 1000 nm (KHAN *et al.*, 2016; SONVICO *et al.*, 2018; COX *et al.*, 2019; JUNIOR *et al.*, 2020; LEE & MINKO, 2021).

O uso dessas nanopartículas no direcionamento de fármacos tem sido amplamente difundido devido a capacidade de ultrapassar barreiras biológicas e de entregar fármacos para diferentes regiões do corpo (BISWAS *et al.*, 2014; BLANCO *et al.*, 2015). Destaca-se que a crescente utilização das nanopartículas se deve a maior superfície de contato, a qual modifica inúmeras propriedades.

Por exemplo, com relação a solubilidade, a liberação controlada, a biodisponibilidade e a imunogenicidade (KAKKAR *et al.*, 2017; PATRA *et al.*, 2018). Além disso, sua estrutura pode propiciar a interação com receptores celulares, alterando a permeabilidade e a absorção por células (GILL *et al.*, 2007; KOU *et al.*, 2018). Também, atua na proteção de fármaco contra a rápida degradação (RIZVI & SALEH, 2018).

Portanto, pode-se observar que as nanopartículas têm se destacado por aprimorar o efeito farmacológico e permitir o uso de vias alternativas de administração, principalmente, com avanços no direcionamento de fármacos para o SNC.



**Figura 3.** Número de trabalhos publicados no Science Direct com as palavras-chave “nanoparticle” e “brain delivery” ao longo dos anos. Fonte: Elaborada pelo autor.

### Principais características das nanopartículas para a administração intranasal

Diferentes características físico-químicas podem influenciar no mecanismo de absorção da nanopartícula pela mucosa nasal, as quais se relacionam estritamente com a sua atuação para a administração intranasal. Dessarte, destaca-se que o tamanho, a composição e o revestimento superficial são características imprescindíveis, que foram consideradas relevantes por inúmeros trabalhos na literatura (XIA *et al.*, 2011; MUSUMECI *et al.*, 2014; GARTZIANDIA *et al.*, 2015; RASSU *et al.*, 2017; JOJO *et al.*, 2019; DHAS & MEHTA, 2020).

Primeiramente, o tamanho é uma característica a se considerar para o desenvolvimento de um nanossistema. Alguns trabalhos consideram que este deve ser inferior a 200 nm, pois é o tamanho do nervo olfativo, que corresponde a um dos caminhos propostos para a passagem pela cavidade nasal (MADANE & MAHAJAN, 2016; GARTZIANDIA *et al.*, 2016; CROWE *et al.*, 2018; EMAD *et al.*, 2021; LOFTS *et al.*, 2022). Contudo, como esta rota não é exclusiva, verificou-se que nanopartículas de outros tamanhos também podem atingir o cérebro (30 nm – 400 nm), como demonstrado por alguns autores (GARTZIANDIA *et al.*, 2015; KUMARASAMY & SOSNIK, 2019; DHAS & MEHTA, 2020; SHRESTHA *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2021). Além disso, o tamanho da partícula pode influenciar na farmacocinética, como o tempo de circulação, a absorção e a biodistribuição (FORMICA *et al.*, 2022).

Ainda, a carga superficial pode exercer um papel essencial na administração intranasal. Haja visto que as membranas da mucosa nasal têm cargas negativas (provenientes de mucinas), as partículas com cargas positivas têm maior probabilidade de interagir com a mucosa através da interação eletrostática (LAW *et al.*, 2001), aumentando o tempo de permanência e de adesão no epitélio nasal. Por isso, muitos trabalhos utilizam do potencial positivo na superfície para aumentar a biodisponibilidade de fármaco (KANAZAWA *et al.*, 2011; XIA *et al.*, 2011; HE *et al.*, 2014; GARTZIANDIA *et al.*, 2015; VARAN & BILENSOY, 2017). Por outro lado, nanopartículas com cargas neutras ou negativas diminuem o potencial de internalização (GRIFFITHS *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2022).

Além disso, as nanopartículas no meio biológico podem ser rapidamente reconhecidas e eliminadas pelas células do sistema fagocitário, o que impede o seu acúmulo nas regiões de interesse. Desta forma, o polietilenoglicol (PEG) costuma ser utilizado para atribuir a propriedade furtiva e aumentar o tempo de circulação. Também, previne a agregação dessas nanopartículas (SUK *et al.*, 2016).

Portanto, diferentes características das nanopartículas precisam ser consideradas para otimizar o direcionamento de fármacos ao cérebro pela via intranasal.

### **Nanopartículas poliméricas**

As nanopartículas poliméricas são partículas de dimensões nanométricas compostas principalmente por materiais poliméricos. Diversos trabalhos relatam o seu uso para tratamento de doenças no cérebro (ESKANDARI *et al.*, 2011; JAIN *et al.*, 2014; GARTZIANDIA *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2016; HINGE *et al.*, 2023). Elas podem ser classificadas em micelas poliméricas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, dentre outras (AWAD *et al.*, 2022); destacam-se essas últimas, que apresentam estruturas versáteis para modificação química e ajuste de propriedades, de acordo com a forma de administração.

Nesse contexto, as nanopartículas poliméricas podem apresentar a morfologia em forma de nanocápsulas ou de nanoesferas (HRUBÝ *et al.*, 2015; ELSABAHY & WOOLEY, 2012). As nanocápsulas são compostas por um núcleo de fármaco rodeado pelo invólucro polimérico, enquanto as nanoesferas apresentam uma matriz polimérica contínua com o fármaco disperso (SUFFREDINI *et al.*, 2014; ZIELINSKA *et al.*, 2020).

Assim como os outros tipos de partículas, as NPs apresentam vantagens, que incluem a liberação controlada do fármaco, a proteção do fármaco e o direcionamento específico (NASIR *et al.*, 2015; CRUCHO & BARROS, 2017; ZIELINSKA *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021). Todas essas vantagens contribuem para a melhoria da biodisponibilidade do fármaco. Contudo, também apresentam desvantagens, como o elevado custo de produção, as interações imunológicas e a agregação das partículas (RAO & GECKELER, 2011; BHARDWAJ & JANGDE, 2023).

Primeiramente, uma das principais vantagens é a capacidade de liberação controlada de fármacos (KAMALY *et al.*, 2016). Essa característica está relacionada à biodegradação dos polímeros, isto é, à medida que o polímero é degradado, os fármacos encapsulados são liberados, proporcionando uma ação terapêutica prolongada. A duração dessa degradação pode demorar de horas a dias, o que depende do polímero utilizado, da massa molecular ou da estrutura da nanopartícula (HAKKARAINEN *et al.*, 2002; LIU *et al.*, 2010; STEWART *et al.*, 2018).

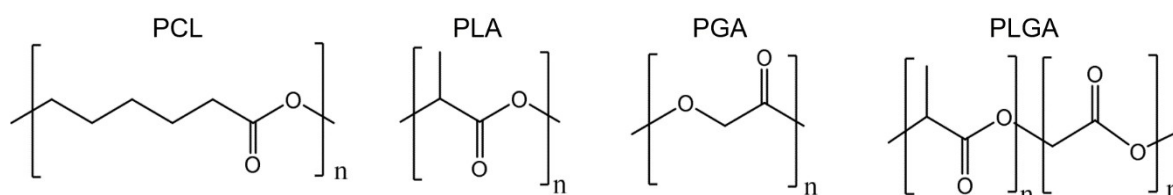
Ainda, as NPs contribuem para a proteção do fármaco da degradação química, física e biológica. Haja visto que alguns fármacos são susceptíveis a degradação química e física, as NPs podem envolver esses compostos, promovendo a sua proteção. Além disso, em meio biológico, os fármacos podem ser degradados rapidamente, provocando efeitos adversos (LIMA & MORTARI, 2022; CHENG *et al.*, 2021). No mais, elas podem ser utilizadas para a função de direcionamento específico para regiões de interesse e, até mesmo, através de barreiras biológicas (KOU *et al.*, 2018).

No que concerne às desvantagens, o elevado custo de produção está associado, principalmente, ao uso de polímeros com elevada pureza e de características específicas. Também, o desencadeamento de resposta imunológica para o processo de opsonização, que pode afetar a eficácia das nanopartículas (OWNES & PEPPAS, 2006; MU *et al.*, 2014; SUK *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2022). Ainda, as NPs podem apresentar problemas de baixa estabilidade físico-química, principalmente, em meio aquoso e por períodos de armazenamento prolongados (ZIELINSKA *et al.*, 2020).

Normalmente, essas partículas são fabricadas com diversos tipos de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, os quais podem ser de origem natural ou sintética. Dessa forma, alguns polímeros empregados para uso farmacêutico encontram-se disponíveis comercialmente (ELSABAHY & WOOLEY, 2012; XU *et al.*, 2015; BHARDWAJ & JANGDE, 2023).

### Polímeros utilizados no preparo de nanopartículas

As NPs são compostas principalmente pelos ligantes presentes na superfície, pelos surfactantes e pelos polímeros, os quais formam a matriz da nanopartícula. Estes polímeros podem ser classificados em polímeros naturais como, por exemplo, quitosana, alginato, albumina, colágeno, que estão presentes na natureza, ou polímeros sintéticos, que incluem principalmente os poliésteres, como poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) e poli(caprolactona) (PCL), que são sintetizados em laboratório (Figura 4) (ZIELINSKA *et al.*, 2020).



**Figura 4.** Estrutura química dos principais polímeros sintéticos utilizados no preparo de nanopartículas poliméricas. Fonte: Elaborado pelo autor.

De maneira geral, observa-se que os polímeros naturais apresentam grau de pureza inferior aos polímeros sintéticos e grande variabilidade nas suas propriedades (NIZA *et al.*, 2021). Embora sejam utilizados em muitos trabalhos (KHALIL *et al.*, 2012; GARTZIANDIA *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2016; ALMALIK *et al.*, 2017), o seu uso no desenvolvimento de nanopartículas para direcionamento de fármacos pode desfavorecer a reprodutibilidade dos resultados de caracterização e desempenho das nanoestruturas.



Em contrapartida, os polímeros sintéticos exibem maior grau de pureza, o que permite maior reprodutibilidade. Ainda, destaca-se que apresentam excelente biocompatibilidade, segurança e baixa toxicidade. Sendo assim, atualmente, as indústrias químicas têm comercializado inúmeros poliésteres alifáticos para o desenvolvimento de nanopartículas, haja visto que são polímeros aprovados pela Agência Americana reguladora da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (SINHA *et al.*, 2004; PERINELLI *et al.*, 2019). Diante disso, muitos trabalhos vêm sendo desenvolvidos para avaliar a capacidade de direcionamento específico, a absorção através de mucosa e a liberação controlada de fármacos. Na tabela 1, apresenta-se alguns dos trabalhos que avaliaram o desempenho das nanopartículas até a atividade *in vivo*.

Pode-se observar que os estudos estão em evolução para atender a demanda de tratamento de diferentes doenças, seja pelo aprimoramento da entrega de fármaco, aprimoramento da atividade terapêutica, maior estabilidade do fármaco, dentre outras (MAINARDES *et al.*, 2010; MARTÍNEZ-JOTHAR *et al.*, 2018; JOJO *et al.*, 2019).

Diante do exposto, constata-se que o avanço na pesquisa das NPs ao longo do tempo, propiciou o desenvolvimento de diferentes formas de preparo de NPS e de novos polímeros, os quais incluem os peguilados e os adicionados de grupos funcionais, como o grupo maleimida, que podem ser utilizados para desenvolver diferentes estratégias de conjugação.

**Tabela 1.** Artigos relevantes com uso de nanopartículas poliméricas desenvolvidas com polímeros sintéticos.

Referência	Nanopartícula	Forma de preparo	Tamanho/Potencial zeta	Aplicação	Resultados
Li <i>et al.</i> , 2011	PLGA-PEG funcionalizada com peptídeo TGN (sequência TGNYKALHPHNG)	Emulsão/evaporação de solvente	121,46 ± 0,76 nm -18,25±0,88	Administração intranasal em camundongos (sem especificação)	- Aumento da eficiência de direcionamento das nanopartículas funcionalizadas com peptídeo TGN
Xia <i>et al.</i> , 2011	PLA-PEG funcionalizada com protamina de baixa massa molecular (LMWP)	Emulsão/evaporação de solvente	110,77 ± 5,61 nm 2,42 mV	Administração intranasal em ratos Sprague Dawley	- Melhor entrega das nanopartículas funcionalizadas com LMWP
Wen <i>et al.</i> , 2011	PLGA-PEG funcionalizadas com Odorranalectina e contendo Urocortina	Dupla emulsificação/evaporação de solvente	89,6 ± 7,1 nm -24,7 mV	Administração intranasal em camundongos (sem especificação)	- Aumento da entrega das nanopartículas funcionalizadas com Odorranalectina ao cérebro
Liu <i>et al.</i> , 2013	PCL-PEG funcionalizadas com Lactoferrina contendo NAP	Emulsificação/evaporação de solvente	88,4 ± 7,8 nm - 23,56 mV	Administração intranasal em ratos (sem especificação)	- Aumento do direcionamento das nanopartículas funcionalizadas com Lactoferrina
Gambaryan <i>et al.</i> , 2014	PLGA contendo Dopamina	Dupla emulsificação/evaporação de solvente	250 ± 50 nm ZP não informado	Administração intranasal em ratos <i>Wistar</i>	- Aumento da meia-vida e da biodisponibilidade
Bi <i>et al.</i> , 2016	PLGA-PEG funcionalizadas com lactoferrin e contendo Rotigotina	Nanoprecipitação	160 nm - 22 mV	Administração intranasal em camundongos de Kunming	- Aumento da entrega das nanopartículas funcionalizadas com Lactoferrina - Distribuição heterogênea

## Métodos de preparo de nanopartículas poliméricas

Nas últimas décadas, várias técnicas para o preparo das NPs à base de poliésteres foram publicadas. A escolha do método apropriado para o preparo de nanopartículas depende do caráter físico-químico do polímero (por exemplo, solubilidade e massa molar), do material biologicamente ativo a ser veiculado e a aplicação (LIU *et al.*, 2010; PAL *et al.*, 2011; CRUCHO & BARROS, 2017; DHAS & MEHTA, 2020). De maneira geral, as duas principais estratégias de síntese das NPs envolvem a dispersão de polímeros pré-formados ou a polimerização dos monômeros (RAO & GECKELER, 2011; MAHALINGAM & KRISHNAMOORTHY, 2015).

As abordagens que fazem o uso de polímeros pré-formados necessitam de técnicas para extração do solvente para o isolamento das partículas, as quais dão o nome do método, tais como: salting-out, spray drying, diálise, nanoprecipitação, emulsificação e evaporação/difusão de solvente, liofilização, fluido supercrítico (RAO & GECKELER, 2011; NASIR *et al.*, 2015; CRUCHO & BARROS, 2017; ESSA *et al.*, 2020). Em contrapartida, nos casos de polimerização direta com monômeros, costuma-se utilizar técnicas de microemulsão e nanoemulsão, polimerização em emulsão com adição de espécies formadoras de radicais livres e polimerização interfacial (VAUTHIER & BOUCHEMAL, 2009; NASIR *et al.*, 2015).

Por exemplo, no caso das reações de polimerização, os monômeros reagem para formar o polímero na forma de partícula através de técnicas de polimerização em emulsão ou polimerização interfacial. Porém, a principal desvantagem envolve a presença de resíduos tóxicos, como monômeros e iniciadores de reação, que podem permanecer no produto, precisando de um trabalho minucioso de purificação para gerar produtos aceitáveis para uso biológico. Outro obstáculo é a necessidade de se utilizar radicais livres ou luz UV para desencadear a reação de polimerização, o que geralmente veta a adição de proteínas ou peptídeos durante a reação (CRUCHO & BARROS, 2017). Com isso, as técnicas que envolvem o uso de polímeros pré-formados pode ser uma boa alternativa para contornar esses problemas.

Portanto, os métodos de emulsão (evaporação de solvente ou difusão) são bastante utilizados para preparar NPs a partir de polímeros pré-formados. Essas metodologias envolvem o preparo de soluções poliméricas em uma pequena quantidade de solvente orgânico volátil, que é emulsionado em fase aquosa (emulsão do tipo óleo em água - O/A) com emulsificantes (por exemplo, poli(álcool vinílico) (PVA), polisorbato 80, polaxâmeros, etc), utilizando homogeneização de alta intensidade. Consequentemente, a emulsão origina NPs sólidas com a remoção do solvente, que pode ser removido por difusão pela fase contínua da emulsão ou redução da pressão (RAO & GECKELER, 2011; MAHALINGAM & KRISHNAMOORTHY, 2015). Por último, as NPs podem ser coletadas por ultracentrifugação e lavadas em água destilada para remoção de aditivos, como surfactantes, e ao término são liofilizadas.

Outra abordagem desse método envolve dupla emulsão (A/O/A) que permite encapsular fármacos hidrofílicos (LIU *et al.*, 2010; MCCALL & SIRIANNI, 2013). Nesse caso, o ativo é solubilizado em água e adicionado a um solvente orgânico contendo o polímero, formando inicialmente uma emulsão do tipo água em óleo (A/O). Depois, um pequeno volume dessa emulsão é adicionado a uma segunda fase aquosa contendo emulsificante para estabilizar as partículas. Por fim, as nanopartículas de polímero contendo o fármaco hidrofílico são obtidas por evaporação do solvente orgânico.

Esses métodos têm sido amplamente aplicados para o desenvolvimento de PNPs com as características desejadas na área farmacêutica. Por exemplo, Mainardes e colaboradores (2010) desenvolveram NPs por emulsão dupla com uma mistura de 75% do homopolímero PLA com 25% do copolímero PLA-PEG para o encapsulamento de Zidovudina (fármaco antiviral) e aplicação pela via intranasal direcionada ao cérebro. As nanopartículas obtidas apresentaram tamanhos médios de 328,1 nm e eficiência de encapsulação (EE%) de 52%, que aumentaram a meia-vida média do fármaco em aproximadamente 7 horas.

Alex e colaboradores (2014) prepararam NPs de PCL carregadas com Carboplatina (fármaco antineoplásico) para o tratamento de glioma cerebral a partir da técnica de emulsão dupla (A/O/A) e evaporação de solvente. O trabalho resultou na obtenção de nanopartículas de tamanhos médios de 311,6 nm e potencial zeta de -16,3 mV e com EE% de 27,95 %. Os resultados do estudo de permeabilidade nasal em ovelhas revelaram que as nanopartículas PCL carregadas de Carboplatina exibiram uma melhor absorção nasal em comparação com a solução de Carboplatina pura.

### **Papel do polietilenoglicol (peg) na composição de nanopartículas**

A despeito das PNPs serem uma abordagem promissora para a veiculação de fármacos, as características da superfície são imprescindíveis quando o objetivo é o direcionamento específico, por exemplo, pela administração intranasal (NAIR *et al.*, 2018). Nesse contexto, é importante destacar o uso de polímeros inertes que atribuem propriedades furtivas às nanopartículas, como, por exemplo, o poli (etileno glicol) (PEG) (MU *et al.*, 2014; ABOUELMAGD, 2016; SUK *et al.*, 2016; PERINELLI *et al.*, 2019).

O PEG é um polímero de carga neutra que é muito utilizado para diminuir a opsonização, pois forma uma camada de hidratação superficial que é resistente à adsorção de proteínas (LI; HUANG, 2009). Com isso, essa propriedade, denominada propriedade furtiva, ajuda a aumentar o tempo de circulação de nanopartículas (SHIRAIISHI & YOKOYAMA, 2019). Ainda, pode contribuir para a não-agregação das nanopartículas e o seu direcionamento através da mucosa nasal (VILA *et al.*, 2004; SARAIVA *et al.*, 2016). Também, auxilia na resistência química, na biocompatibilidade e na não-toxicidade (SHIRAIISHI & YOKOYAMA, 2019).

Xu e colaboradores (2015) demonstraram o efeito da quantidade de PEG de PNPs nas interações com mucinas. De acordo com seus resultados, as PNPs de PLGA puro aumentaram o tamanho de 109 nm para 208 nm no teste, enquanto as PNPs de 5-25% m/m PLGA-PEG se mantiveram estáveis durante todo o período de incubação. Outros pesquisadores observaram resultados semelhantes, os quais 5-10% m/m PCL-PEG mantiveram a estabilidade de PNPs, melhorando o perfil farmacocinético de liberação do fármaco (JUNIOR *et al.*, 2020).

Vale, ainda, destacar que o PEG atua como espaçador do polímero principal (por exemplo, PLA, PLGA ou PCL, dentre outros) de forma que as cadeias de PEG se estendem para o ambiente aquoso. Essa exposição pode ser utilizada para disponibilizar grupos funcionais pela superfície de nanopartículas, os quais são utilizados para acoplar ligantes específicos. Dessarte, estruturam-se nanossistemas para direcionamento biológico (PERINELLI *et al.*, 2019).

Portanto, diferentes formas de funcionalização de PNPs podem ser exploradas com a conjugação de moléculas ligantes, dentre surfactantes, peptídeos, proteínas, anticorpos e aptâmeros, visando a proteção da nanopartícula e a interação com receptores celulares (ARAVIND *et al.*, 2012; KROL, 2012; ELLAH & ABOUELMAGD, 2016; SUK *et al.*, 2016; COX *et al.*, 2019).

## Funcionalização de nanopartículas poliméricas

Embora a nanotecnologia possa melhorar significativamente o endereçamento, a via intranasal pode ser dificultada pelo ambiente biológico e pela permeabilidade da mucosa nasal (AWAD *et al.*, 2022; EMAD *et al.*, 2021; FORMICA *et al.*, 2022). Com isso, torna-se importante melhorar a capacidade de permeabilização dessa mucosa, sendo, uma das maneiras, propiciar o aumento do tempo de adesão das PNPs com mucinas via interação eletrostática, ligação covalente ou interações fracas (HUANG *et al.*, 2024).

Primeiramente, vale destacar que o principal mecanismo associado a via nariz-cérebro envolve o processo de transporte por transcitose/endocitose, necessitando primordialmente da adesão às células endoteliais, que apresentam carga negativa, localizadas na superfície de membranas no cérebro. Para isso, muito se utiliza de ligantes que apresentam carga potencialmente positiva (XIA *et al.*, 2012; ELLAH & ABOUELMAGD, 2016).

Na última década, trabalhos foram desenvolvidos com o uso de diferentes estratégias para o aprimoramento da administração intranasal, como, por exemplo, o uso de polímeros mucoadesivos, peptídeos penetradores celulares (PPCs), e direcionadores específicos (KANAZAWA *et al.*, 2011; XIA *et al.*, 2012; ISLAM *et al.*, 2020).

Como exemplo de PPCs, a protamina de baixa massa molar (PBMM) possui grande potencial de intermediar o deslocamento dos fármacos pelas células e pode ser produzida em quantidades diretamente proporcionais à protamina nativa, enquanto outros PPCs devem ser sintetizados quimicamente (XIA *et al.*, 2011; GU *et al.*, 2013).

A PBMM pode ser funcionalizada na superfície de PNPs para proporcionar uma entrega segura e eficiente de agentes terapêuticos ao cérebro. Outro trabalho sintetizou NPs à base de PLA-PEG, funcionalizadas com PBMM através de ligação com grupos maleimidas, que foram direcionadas ao cérebro para determinar a sua eficiência na captação. Os resultados indicaram que a atuação das PBMM-NPs proporcionou maiores concentrações de Donepezil na região do cérebro, o que poderia auxiliar no tratamento neurológico (MD *et al.*, 2014).

Guo e colaboradores (2011) desenvolveram PEG-PLGA NPs conjugadas com aptâmeros AS141 para facilitar a entrega do fármaco Paclitaxel, anti-glioblastomas. Os carreadores exibiram tamanho de partículas de  $156,0 \pm 54,8$  nm com o potencial zeta de  $-32,93$  mV e tiveram a interação testadas em uma linhagem de células C6 de glioma. Como resultado, a funcionalização promoveu o aumento da liberação do fármaco no local do tumor.

Xia e colaboradores (2012) elaboraram NPs de PEG-PLA funcionalizadas com penetratina (um tipo de PPCs), através da reação de acoplamento maleimida-tiol, para obter perfis farmacocinéticos e de biodistribuição desejáveis para o fornecimento de medicamentos ao cérebro. As penetratina-NPs demonstraram tamanho de partícula de 100 nm e potencial zeta de  $-4,42$  mV, o que contribuiu para o aumento da captação cerebral e uma redução da acumulação nos órgãos não-alvos.

Lalani e outros pesquisadores (2013) funcionalizaram com NPs à base de PLGA com transferrina (Tf) e lactoferrina (Lf) para a entrega de Tramadol (fármaco analgésico) de forma mais eficiente ao cérebro pelo mecanismo de endocitose mediada por receptores. Os resultados indicaram que tanto Tf-PLGA NPs ou Lf-PLGA NPs foram eficientes no direcionamento cerebral e na liberação do fármaco, evidenciado pelo efeito analgésico prolongado.



Salvalaio *et al.* (2016) desenvolveram PLGA-NPs modificadas com um glicopeptídeo 7-aminoácido (G7-NPs) que demonstrou ser eficiente para o direcionamento de albumina em células neuronais de camundongos. Segundo os autores, esses resultados favorecem o uso de G7-NPs para fornecer quantidades suficientes do medicamento ao cérebro.

## CONCLUSÃO

O uso de nanopartículas tem mostrado ser uma ferramenta essencial para propiciar melhor eficácia terapêutica. Em especial, as nanopartículas poliméricas se mostram relevantes para essa aplicação, principalmente, pela diversidade de polímeros existentes e a versatilidade estrutural que apresentam. Essas características permitem o desenvolvimento de diferentes estratégias de funcionalização para beneficiar o direcionamento específico para diferentes regiões.

Ainda, pode-se destacar o papel dessas nanoestruturas visando o direcionamento de fármacos ao cérebro pela administração intranasal. Essa abordagem tem se mostrado promissora, permitindo implementar tratamentos não invasivos para a região cerebral, o que tem levado ao número crescente de trabalhos desenvolvidos nessa área, buscando soluções e inovações.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, N; AHMAD, R; ALAM, MA; AHMAD, FJ. Quantification and Brain Targeting of Eugenol-Loaded Surface Modified Nanoparticles Through Intranasal Route in the Treatment of Cerebral Ischemia. **Drug Res. (Stuttg)** **68**(10), 584-595, 2018.
- ALEX, AT; JOSEPH, A; SHAVI, G; RAO, JV; UDUPA, N. Development and evaluation of carboplatin-loaded PCL nanoparticles for intranasal delivery. **Drug Deliv.** **23**(7), 2144-2153, 2014.
- ALMALIK, A; ALRADWAN, I; KALAM, MA; ALSHAMSAN, A. Effect of cryoprotection on particle size stability and preservation of chitosan nanoparticles with and without hyaluronate or alginate coating. **Saudi Pharm J.** **25**(6), 861-867, 2017.
- ARAVIND, A; JEYAMOHAN, P; NAIR, R; VEERANARAYANAN, S; NAGAOKA, Y; YOSHIDA, Y. AS1411 aptamer tagged PLGA-lecithin-PEG nanoparticles for tumor cell targeting and drug delivery. **Biotechnol Bioeng.** **109**(11), 2920-2931, 2012.
- AWAD, R; AVITAL, A; SOSNIK, A. Polymeric nanocarriers for nose-to-brain drug delivery in neurodegenerative diseases and neurodevelopmental disorders. **Acta Pharm Sin B.** **13**(5), 1866-1886, 2023.
- BAAZAOU, N; IQBAL, K. COVID-19 and Neurodegenerative Diseases: Prion-Like Spread and Long-Term Consequences. **J Alzheimers Dis.** **88**(2), 399-416, 2022.
- BANKS, WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. **Nat Rev Drug Discov.** **15**(4), 275-292, 2016.
- BHARDWAJ, H; JANGDE, RK. Current updated review on preparation of polymeric nanoparticles for drug delivery and biomedical applications. **Next Nanotechnology** **2**, 100013, 2023.
- BI, C; WANG, A; CHU, Y; LIU, S; MU, H; LIU, W; WU, Z; SUN, K; LI, Y. Intranasal delivery of rotigotine to the brain with lactoferrin-modified PEG-PLGA nanoparticles for Parkinson's disease treatment. **Int J Nanomedicine** **11**, 6547-59, 2016.
- BISWAS, AK; ISLAM, MR; CHOUDHURY, ZS; MOSTAFA, A; KADIR, MF. Nanotechnology based approaches in cancer therapeutics. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology** **5**(4), 043001, 2014.
- BLANCO, E; SHEN, H; FERRARI, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nat Biotechnol.** **33**(9), 941-951, 2015.
- BORRAJO, ML; ALONSO, MJ. Using nanotechnology to deliver biomolecules from nose to brain - peptides, proteins, monoclonal antibodies and RNA. **Drug Deliv Transl Res.** **12**(4), 862-880, 2022.
- BOURGANIS V, KAMMONA O, ALEXOPOULOS A, KIPARISSIDES C. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. **Eur J Pharm Biopharm.** **128**, 337-362, 2018.
- CEÑA, V; JÁTIVA, P. Nanoparticle crossing of blood-brain barrier: a road to new therapeutic approaches to central nervous system diseases. **Nanomedicine (Lond).** **13**(13), 1513-1516, 2018.

- COSTA, CP; MOREIRA, JN; LOBO, JMS; SILVA, AC. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of. **Acta Pharm Sin B.** **11**(4), 925-940, 2021.
- COX, A; VINCIGUERRA, D; RE, F; MAGRO, RD; MURA, S; MASSERINI, M. Protein-functionalized nanoparticles derived from end-functional polymers and polymer prodrugs for crossing the blood-brain barrier. **Eur J Pharm Biopharm.** **142**, 70-82, 2019.
- CROWE, TP; GREENLEE, MHW; KANTHASAMY, AG; HSU, WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. **Life Sci.** **195**, 44-52, 2018.
- CRUCHO, CIC; BARROS, MT. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Mater Sci Eng C Mater. Biol Appl.** **80**, 771-84, 2017.
- DANEMAN R. The blood-brain barrier in health and disease. **Ann Neurol.** **72**(5), 648-72, 2012.
- DE LIMA, LS; MORTARI, MR. Therapeutic nanoparticles in the brain: A review of types, physicochemical properties and challenges. **Int J Pharm.** **612**:121367, 2022.
- DHAS, N; MEHTA, T. Cationic biopolymer functionalized nanoparticles encapsulating lutein to attenuate oxidative stress in effective treatment of Alzheimer's disease: A non-invasive approach. **Int J Pharm.** **586**, 119553, 2020.
- DJUPESLAND, PG; MESSINA, JC; MAHMOUD, RA. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview. **Ther Deliv.** **5**(6), 709-733, 2014.
- DONG X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. **Theranostic.** **8**(6), 1481-1493, 2018.
- ELSABAHY, M, WOOLEY, KL. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. **Chem Soc Rev.** **41**(7), 2545-2561, 2012.
- ELLAH, ANH; ABOUELMAGD, SA. Surface functionalization of polymeric nanoparticles for tumor drug delivery: approaches and challenges. **Expert Opin Drug Deliv.** **14**(2), 201-214, 2016.
- EMAD, NA; AHMED, B; ALHALMI, A; ALZOBAYDI, N; AL-KUBATI, SS. Recent progress in nanocarriers for direct nose to brain drug delivery. **J Drug Deliv Technol.** **64**, 102642, 2021.
- ESKANDARI, S; VARSHOSAZ, J; MINAIYAN, M; TABBAKHIAN, M. Brain delivery of valproic acid via intranasal administration of nanostructured lipid carriers: in vivo pharmacodynamic studies using rat electroshock model. **Int J Nanomedicine.** **6**, 363-71, 2011.
- ESSA, D; CHOONARA, YE; KONDAH, PPD; PILLAY, V. Comparative Nanofabrication of PLGA-Chitosan-PEG Systems Employing Microfluidics and Emulsification Solvent Evaporation Techniques. **Polymers (Basel).** **12**(9), 2020.
- FORMICA, ML; REAL, DA; PICCHIO, ML; CATLIN, E, DONNELLY, RF; PAREDES, AJ. On a highway to the brain: A review on nose-to-brain drug delivery using nanoparticles. **Appl Mater Today.** **29**, 101631, 2022.
- FURTADO, D; BJÖRNMALM, M; AYTUN, S; BUSH, AI; KEMPE, K; CARUSO, F. Overcoming the Blood-Brain Barrier: The Role of Nanomaterials in Treating Neurological Diseases. **Adv Mater.** **30**(46), e1801362, 2018.
- GAMBARYAN, PY; KONDRASHEVA, IG; SEVERIN, ES; GUSEVA, AA; KAMENSKY, AA. Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Based L-DOPA Delivery System. **Exp Neurobiol.** **23**(3), 246-252, 2014.
- GÄNGER, S; SCHINDOWSKI, K. Tailoring Formulations for Intranasal Nose-to-Brain Delivery: A Review on Architecture, Physico-Chemical Characteristics and Mucociliary Clearance of the Nasal Olfactory Mucosa. **Pharmaceutics** **10**(3), 2018.
- GAO H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. **Acta Pharm Sin B.** **6**(4), 268-286, 2016.
- GARTZIANDIA, O; EGUSQUIAGUIRRE, SP; BIANCO, J; PEDRAZ, JL; IGARTUA, M; HERNANDEZ, RM; PRÉAT, V; BELOQUI, A. Nanoparticle transport across in vitro olfactory cell monolayers. **Int J Pharm.** **499**(1-2), 81-89, 2016.
- GARTZIANDIA, O; HERRAN, E; PEDRAZ, JL; CARRO, E; IGARTUA, M; HERNANDEZ, RM. Chitosan coated nanostructured lipid carriers for brain delivery of proteins by intranasal administration. **Colloids Surf B Biointerfaces.** **134**, 304-313, 2015.
- GILL, S; LÖBENBERG, R; KU, T; ROA, W; PRENNER, E. Nanoparticles: Characteristics, Mechanisms of Action, and Toxicity in Pulmonary Drug Delivery—A Review. **J Biomed Nanotechnol.** **3**, 107-119, 2007.
- GOMES, MJ; MENDES, B; MARTINS, S; SARMENTO, B. Nanoparticle Functionalization for Brain Targeting Drug Delivery and Diagnostic. In: Aliofkhaezai M, editor. **Handbook of Nanoparticles.** Cham: Springer International Publishing, 941-959, 2016.
- GRIFFITHS, PC; CATTOZ, B; IBRAHIM, MS; ANUONYE, JC. Probing the interaction of nanoparticles with mucin for drug delivery applications using dynamic light scattering. **Eur J Pharm Biopharm.** **97**(Pt A), 218-222, 2015.

- GU, G; XIA, H; HU, Q; LIU, Z; JIANG, M; KANG, T. PEG-co-PCL nanoparticles modified with MMP-2/9 activatable low molecular weight protamine for enhanced targeted glioblastoma therapy. **Biomaterials**. **34**(1), 196-208, 2013.
- GUO, J; GAO, X; SU, L; XIA, H; GU, G; PANG, Z. Aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery. **Biomaterials**. **32**(31), 8010-8020, 2011.
- HAKKARAINEN, M. Aliphatic Polyesters: Abiotic and Biotic Degradation and Degradation Products. Degradable Aliphatic Polyesters. Berlin, Heidelberg: **Springer Berlin Heidelberg**, 113-138, 2002.
- HE, H; YE, J; LIU, E; LIANG, Q; LIU, Q; YANG, VC. Low molecular weight protamine (LMWP): a nontoxic protamine substitute and an effective cell-penetrating peptide. **J Control Release** **193**, 63-73, 2014.
- HERSH, DS; WADAJKAR, AS; ROBERTS, N; PEREZ, JG; CONNOLLY, NP; FRENKEL, V; WINKLES, JA; WOODWORTH, GF; KIM, AJ. Evolving Drug Delivery Strategies to Overcome the Blood Brain Barrier. **Curr Pharm Des**. **22**(9), 1177-1193, 2016.
- HRUBÝ, M; FILIPPOV, SK; ŠTĚPÁNEK, P. Smart polymers in drug delivery systems on crossroads: Which way deserves following? **Eur Polym J**. **65**, 82-97, 2015.
- HUANG, Q; CHEN, Y; ZHANG, W; XIA, X; LI, H; QIN, M. Nanotechnology for enhanced nose-to-brain drug delivery in treating neurological diseases. **J Control Release**. **366**, 519-534, 2024.
- ISLAM, Y; LEACH, AG; SMITH, J; PLUCHINO, S; COXONL, CR; SIVAKUMARAN, M; JAMES, D; AMOS, AF; MERITXELL, T; TOURAJ, E. Peptide based drug delivery systems to the brain. **Nano Express**. **1**(1), 012002, 2020.
- JAIN, K; SOOD, S; GOWTHAMARAJAN, K. Optimization of artemether-loaded NLC for intranasal delivery using central composite design. **Drug Deliv**. **22**(7), 940-54, 2015.
- JOJO, GM; KUPPUSAMY, G; DE, A; KARRI, VVSN. Formulation and optimization of intranasal nanolipid carriers of pioglitazone for the repurposing in Alzheimer's disease using Box-Behnken design. **Drug Dev Ind Pharm**. **45**(7), 1061-72, 2019.
- KAKKAR, A; TRAVERSO, G; FAROKHZAD, OC; WEISSLEDER, R; LANGER, R. Evolution of macromolecular complexity in drug delivery systems. **Nat Rev Chem**. **1**(8), 2017.
- KAMALY, N; YAMEEN, B; WU, J; FAROKHZAD, OC. Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release. **Chem Rev**. **116**(4), 2602-2663, 2016.
- KANAZAWA, T; TAKI, H; TANAKA, K; TAKASHIMA, Y; OKADA, H. Cell-penetrating peptide-modified block copolymer micelles promote direct brain delivery via intranasal administration. **Pharm Res**. **28**(9), 2130-2139, 2011.
- KHALIL, SK; EL-FEKY, GS; EL-BANNA, ST; KHALIL, WA. Preparation and evaluation of warfarin- $\beta$ -cyclodextrin loaded chitosan nanoparticles for transdermal delivery. **Carbohydr Polym**. **90**(3), 1244-1253, 2012.
- KHAN, AR; LIU, M; KHAN, MW; ZHAI, G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. **J Control Release** **268**, 364-389, 2017.
- KHAN, A; IMAM, SS; AQIL, M; AHAD, A; SULTANA, Y; ALI, A; KHAN, K. Brain Targeting of Temozolomide via the Intranasal Route Using Lipid-Based Nanoparticles: Brain Pharmacokinetic and Scintigraphic Analyses. **Mol Pharm**. **13**(11), 3773-3782, 2016.
- KOU, L; BHUTIA, YD; YAO, Q; HE, Z; SUN, J; GANAPATHY, V. Transporter-Guided Delivery of Nanoparticles to Improve Drug Permeation across Cellular Barriers and Drug Exposure to Selective Cell Types. **Front Pharmacol**. **9**, 27, 2018.
- KRISHNAMOORTHY, K; MAHALINGAM, M. Selection of a suitable method for the preparation of polymeric nanoparticles: multi-criteria decision making approach. **Adv Pharm Bull**. **5**(1), 57-67, 2015.
- KUMARASAMY, M; SOSNIK, A. The Nose-To-Brain Transport of Polymeric Nanoparticles Is Mediated by Immune Sentinels and Not by Olfactory Sensory Neurons. **Adv Biosyst**. **3**(12), e1900123, 2019.
- LALANI, J; RATHI, M; LALAN, M; MISRA, A. Protein functionalized tramadol-loaded PLGA nanoparticles: preparation, optimization, stability and pharmacodynamic studies. **Drug Dev Ind Pharm**. **39**(6), 854-864, 2013.
- LAMPTEY, RNL; CHAULAGAIN, B; TRIVEDI, R; GOTHWAL, A; LAYEK, B; SINGH, J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. **Int J Mol Sci**. **23**(3), 2022.
- LAW, SL; HUANG, KJ; CHOU, HY. Preparation of desmopressin-containing liposomes for intranasal delivery. **J Control Release** **70**(3), 375-382, 2001.
- LEE, D; MINKO, T. Nanotherapeutics for Nose-to-Brain Drug Delivery: An Approach to Bypass the Blood Brain Barrier. **Pharmaceutics** **13**(12), 2021.
- LI, J; FENG, L; FAN, L; ZHA, Y; GUO, L; ZHANG, Q. Targeting the brain with PEG-PLGA nanoparticles modified with phage-displayed peptides. **Biomaterials** **32**(21), 4943-4950, 2011.

- LI, SD; HUANG, L. Nanoparticles evading the reticuloendothelial system: role of the supported bilayer. **Biochim Biophys Acta.** **1788**(10), 2259-2266, 2009.
- LIN, T; ZHAO, P; JIANG, Y; TANG, Y; JIN, H; PAN, Z; HE, H; YANG, VC; HUANG, Y. Blood-Brain-Barrier-Penetrating Albumin Nanoparticles for Biomimetic Drug Delivery via Albumin-Binding Protein Pathways for Antiglioma Therapy. **ACS Nano.** **10**(11), 9999-10012, 2016.
- LIU, J; LIU, Z; PANG, Y; ZHOU, H. The interaction between nanoparticles and immune system: application in the treatment of inflammatory diseases. **J Nanobiotechnology** **20**(1), 127, 2022.
- LIU, J; QIU, Z; WANG, S; ZHOU, L; ZHANG, S. A modified double-emulsion method for the preparation of daunorubicin-loaded polymeric nanoparticle with enhanced in vitro anti-tumor activity. **Biomed Mater.** **5**(6), 065002, 2010.
- LIU, Y; HARDIE, J; ZHANG, X; ROTELLO, VM. Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system. **Semin Immunol.** **34**, 25-32, 2017.
- LIU, Z; JIANG, M; KANG, T; MIAO, D; GU, G; SONG, Q. Lactoferrin-modified PEG-co-PCL nanoparticles for enhanced brain delivery of NAP peptide following intranasal administration. **Biomaterials** **34**(15), 3870-3881, 2013.
- LOFTS, A; ABU-HIJLEH, F; RIGG, N; MISHRA, RK; HOARE, T. Using the Intranasal Route to Administer Drugs to Treat Neurological and Psychiatric Illnesses: Rationale, Successes, and Future Needs. **CNS Drugs.** **36**(7), 739-70, 2022.
- MADANE, RG; MAHAJAN, HS. Curcumin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) for nasal administration: design, characterization, and in vivo study. **Drug Deliv.** **23**(4), 1326-34, 2016.
- MAINARDES, RM; KHALIL, NM; GREMIÃO, MP. Intranasal delivery of zidovudine by PLA and PLA-PEG blend nanoparticles. **Int J Pharm.** **395**(1-2), 266-271, 2010.
- MARKOWICZ-PIASECKA, M; MARKIEWICZ, A; DARLAK P; SIKORA, J; ADLA, SK; BAGINA, S. Current Chemical, Biological, and Physiological Views in the Development of Successful Brain-Targeted Pharmaceuticals. **Neurotherapeutics** **19**(3), 942-976, 2022.
- MARTÍNEZ-JOTHAR, L; DOULKERIDOU, S; SCHIFFELERS, RM; TORANO, JS; OLIVEIRA, S; VAN NOSTRUM, CF. Insights into maleimide-thiol conjugation chemistry: Conditions for efficient surface functionalization of nanoparticles for receptor targeting. **J Control Release** **282**, 101-119, 2018.
- MCCALL, RL; SIRIANNI, RW. PLGA nanoparticles formed by single- or double-emulsion with vitamin E-TPGS. **J Vis Exp.** **82**, 51015, 2013.
- MD, S; ALI, M; BABOOTA, S; SAHNI, JK; BHATNAGAR, A; ALI, J. Preparation, characterization, in vivo biodistribution and pharmacokinetic studies of donepezil-loaded PLGA nanoparticles for brain targeting. **Drug Dev Ind Pharm.** **40**(2), 278-287, 2014.
- ML, RD; PICCHIO, ML; CATLIN, E; DONNELLY, RF; PAREDES, AJ. On a highway to the brain: A review on nose-to-brain drug delivery using nanoparticles. **Appl Mater Today** **29**, 101631, 2022.
- MIGNANI, S; SHI, X; KARPUS, A; MAJORAL, JP. Non-invasive intranasal administration route directly to the brain using dendrimer nanoplatforms: An opportunity to develop new CNS drugs. **Eur J Med Chem.** **209**, 112905, 2021.
- MU, Q; JIANG, G; CHEN, L; ZHOU, H; FOURCHES, D; TROPSHA, A. Chemical basis of interactions between engineered nanoparticles and biological systems. **Chem Rev.** **114**(15), 7740-7781, 2014.
- MUSUMECI, T; PELLITTERI, R; SPATUZZA, M; PUGLISI, G. Nose-to-brain delivery: evaluation of polymeric nanoparticles on olfactory ensheathing cells uptake. **J Pharm Sci.** **103**(2), 628-635, 2014.
- MYRTILL, S; FIEDELER, U; GAZSÓ, A; NENTWICH, M. Can nanoparticles end up in the brain? **Nano trust dossiers** **10**(1), 1-4, 2010.
- NAIR, KGS; RAMAIYAN, V; SUKUMARAN, SK. Enhancement of drug permeability across blood brain barrier using nanoparticles in meningitis. **Inflammopharmacology** **26**(3), 675-684, 2018.
- NASIR, A; KAUSAR, A; YOUNUS, A. A Review on Preparation, Properties and Applications of Polymeric Nanoparticle-Based Materials. **Polymer-Plastics Technology and Engineering** **54**(4), 325-341, 2015.
- NIZA, E; OCAÑA, A; CASTRO-OSMA, JA; BRAVO, I; ALONSO-MORENO, C. Polyester Polymeric Nanoparticles as Platforms in the Development of Novel Nanomedicines for Cancer Treatment. **Cancers (Basel)** **13**(14), 2021.
- OLIVEIRA, P; FORTUNA, A; ALVES, G; FALCAO, A. Drug-metabolizing Enzymes and Efflux Transporters in Nasal Epithelium: Influence on the Bioavailability of Intranasally Administered Drugs. **Curr Drug Metab.** **17**(7), 628-647, 2016.
- OWENS, DE; PEPPAS, NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **Int J Pharm.** **307**(1), 93-102, 2006.



- PAL, SL; JANA, U; MANNA, PK; MOHANTA, GP; MANAVALAN, R. Nanoparticle: An overview of preparation and characterization. **J Appl Pharm Sci.** 1(06), 228-234, 2011.
- PARDRIDGE, WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. **NeuroRx.** 2(1), 3-14, 2005.
- PATRA, JK; DAS, G; FRACETO, LF; CAMPOS, EVR; RODRIGUEZ-TORRES, MDP, ACOSTA-TORRES, LS. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **J Nanobiotechnology** 16(1), 71, 2018.
- PAWAR, B; VASDEV, N; GUPTA, T; MHATRE, M; MORE, A; ANUP, N. Current Update on Transcellular Brain Drug Delivery. **Pharmaceutics** 14(12), 2022.
- PELAZ, B; DEL PINO, P; MAFFRE, P; HARTMANN, R; GALLEGO, M; RIVERA-FERNÁNDEZ, S; FUENTE, JM; NIENHAUS, GUPARAK, JK. Surface Functionalization of Nanoparticles with Polyethylene Glycol: Effects on Protein Adsorption and Cellular Uptake. **ACS Nano.** 9(7), 6996-7008, 2015.
- PERINELLI, DR; CESPI, M; BONACUCINA, G; PALMIERI, GF. PEGylated polylactide (PLA) and poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) copolymers for the design of drug delivery systems. **J Pharm Investig.** 49(4), 443-58, 2019.
- RAO, JP; GECKELER, KE. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. **Progress in Polymer Science** 36(7), 887-913, 2011.
- RASSU, G; SODDU, E; POSADINO, AM; PINTUS, G; SARMENTO, B; GIUNCHEDI, P. Nose-to-brain delivery of BACE1 siRNA loaded in solid lipid nanoparticles for Alzheimer's therapy. **Colloids Surf B Biointerfaces** 152, 296-301, 2017.
- RIZVI, SAA; SALEH, AM. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. **Saudi Pharm J.** 26(1), 64-70, 2018.
- SAHA, P; KATHURIA, H; PANDEY, MM. Intranasal nanotherapeutics for brain targeting and clinical studies in Parkinson's disease. **J Control Release** 358, 293-318, 2023.
- SALVALAIO, M; RIGON, L; BELLETTI, D; D'AVANZO, F; PEDERZOLI, F; RUOZI, B; MARIN, O; VANDELLI, MA; FORNI, F; SCARPA, M; TOMANIN, R; TOSI, G. Targeted Polymeric Nanoparticles for Brain Delivery of High Molecular Weight Molecules in Lysosomal Storage Disorders. **PLoS One** 11(5), e0156452, 2016.
- SARAIVA, C; PRAÇA, C; FERREIRA, R; SANTOS, T; FERREIRA, L; BERNARDINO, L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. **J Control Release** 235, 34-47, 2016.
- SASTRI, KT; GUPTA, NV; M, S; CHAKRABORTY, S; KUMAR, H; CHAND, P. Nanocarrier facilitated drug delivery to the brain through intranasal route: A promising approach to transcend bio-obstacles and alleviate neurodegenerative conditions. **J Drug Deliv Technol.** 75, 103656, 2022.
- SELVARAJ, K; GOWTHAMARAJAN, K; KARRI, VVSR. Nose to brain transport pathways an overview: potential of nanostructured lipid carriers in nose to brain targeting. **Artif Cells Nanomed Biotechnol.** 46(8), 2088-2095, 2018.
- SHARMA, N; BHANDARI, S; DESHMUKH, R; YADAV, AK; MISHRA, N. Development and characterization of embelin-loaded nanolipid carriers for brain targeting. **Artif Cells Nanomed Biotechnol.** 45(3), 409-413, 2017.
- SHIRAISHI, K; YOKOYAMA, M. Toxicity and immunogenicity concerns related to PEGylated-micelle carrier systems: a review. **Sci Technol Adv Mater** 20(1), 324-336, 2019.
- SHRESTHA, N; KHAN, S; NEUPANE, YR; DANG, S; MD, S; FAHMY, UA. Tailoring Midazolam-Loaded Chitosan Nanoparticulate Formulation for Enhanced Brain Delivery via Intranasal Route. **Polymers (Basel)** 12(11), 2020.
- SINGH, SK; DADHANIA, P; VUDDANDA, PR; JAIN, A; VELAGA, S; SINGH, S. Intranasal delivery of asenapine loaded nanostructured lipid carriers: formulation, characterization, pharmacokinetic and behavioural assessment. **RSC Advances** 6(3), 2032-2045, 2016.
- SINHA, VR; BANSAL, K; KAUSHIK, R; KUMRIA, R; TREHAN, A. Poly-epsilon-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. **Int J Pharm.** 278(1), 1-23, 2004.
- SONAR, SA; LAL, G. Blood-brain barrier and its function during inflammation and autoimmunity. **J Leukoc Biol.** 103(5), 839-853, 2018.
- SONVICO, F; CLEMENTINO, A; BUTTINI, F; COLOMBO, G; PESCIANA, S; STANISÇUASKI GUTERRES, S. Surface-Modified Nanocarriers for Nose-to-Brain Delivery: From Bioadhesion to Targeting. **Pharmaceutics** 10(1), 2018.
- STEWART, SA; DOMÍNGUEZ-ROBLES, J; DONNELLY, RF; LARRAÑETA, E. Implantable Polymeric Drug Delivery Devices: Classification, Manufacture, Materials, and Clinical Applications. **Polymers (Basel)** 10(12), 2018.
- SUFFREDINI, G; EAST, JE; LEVY, LM. New applications of nanotechnology for neuroimaging. **Am J Neuroradiol.** 35(7), 1246-1253, 2014.
- SUK, JS; XU, Q; KIM, N; HANES, J; ENSIGN, LM. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. **Adv Drug Deliv Rev.** 99(Pt A), 28-51, 2016.



- VARAN, C; BILENSOY, E. Cationic PEGylated polycaprolactone nanoparticles carrying post-operation docetaxel for glioma treatment. **Beilstein J Nanotechnol.** **8**, 1446-1456, 2017.
- VAUTHIER, C; BOUCHEMAL, K. Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles. **Pharm Res.** **26**(5), 1025-1058, 2009.
- VILA, A; GILL, H; MCCALLION, O; ALONSO, MJ. Transport of PLA-PEG particles across the nasal mucosa: effect of particle size and PEG coating density. **J Control Release.** **98**(2), 231-244, 2004.
- WEN, Z; YAN, Z; HU, K; PANG, Z; CHENG, X; GUO, L; ZHANG, Q; JIANG, X; FANG, L; LAI, R. Odorranalectin-conjugated nanoparticles: preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on Parkinson's disease following intranasal administration. **J Control Release** **151**(2), 131-138, 2011.
- XIA, H; GAO, X; GU, G; LIU, Z; HU, Q; TU, Y SONG, Q; YAO, L; PANG, Z; JIANG, X; CHEN, J; CHEN H. Penetratin-functionalized PEG-PLA nanoparticles for brain drug delivery. **Int J Pharm.** **436**(1-2), 840-850, 2012.
- XIA, H; GAO, X; GU, G; LIU, Z; ZENG, N; HU, Q. Low molecular weight protamine-functionalized nanoparticles for drug delivery to the brain after intranasal administration. **Biomaterials** **32**(36), 9888-9898, 2011.
- XU, Q; ENSIGN, LM; BOYLAN, NJ; SCHÖN, A; GONG, X; YANG, JC; LAMB, NW; CAI, S; YU, T; FREIRE, E; HANES, J. Impact of Surface Polyethylene Glycol (PEG) Density on Biodegradable Nanoparticle Transport in Mucus ex Vivo and Distribution in Vivo. **ACS Nano** **9**(9), 9217-9227, 2015.
- YOKEL, RA. Direct nose to the brain nanomedicine delivery presents a formidable challenge. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.** **14**(2), e1767, 2022.
- ZIELIŃSKA, A; CARREIRÓ, F; OLIVEIRA, AM; NEVES, A; PIRES, B; VENKATESH, DN; DURAZZO, A; LUCARINI, M; EDER, P; SILVA, AM; SANTINI, A; SOUTO, EB. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules.** 2020;25(16).