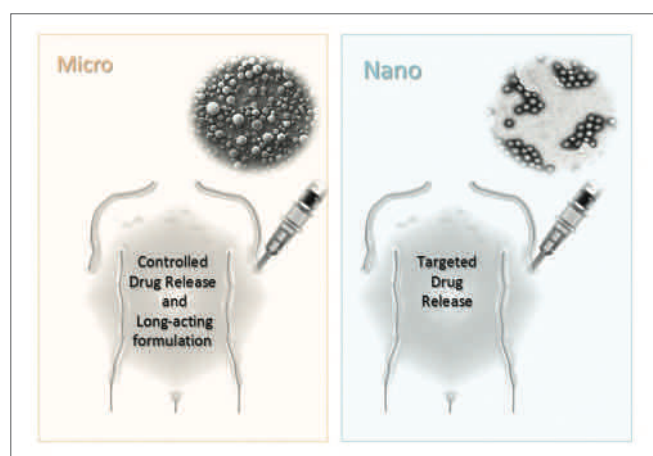


SISTEMI TERAPEUTICI MICRO E NANOPARTICELLARI INIETTABILI

Attualmente l'area del drug delivery ha raggiunto un ragguardevole sviluppo ed i sistemi terapeutici innovativi, alcuni dei quali consolidati ed ormai sul mercato, altri tuttora in studio, hanno portato a diversi miglioramenti nelle terapie, quali incremento nell'efficacia e diminuzione degli effetti collaterali e tossici di farmaci. L'articolo prende in esame due sistemi terapeutici iniettabili: microsferi e nanoparticelle costituite da poli-alfa-idrossiacidi.



Il termine drug delivery si riferisce a sistemi terapeutici progettati e sviluppati per rilasciare il principio attivo nelle quantità e nei tempi necessari ad ottimizzarne l'azione terapeutica, nonché direttamente al sito d'azione. La tecnologia dei sistemi terapeutici permette quindi di ottimizzare l'efficacia terapeutica di un attivo, diminuendone gli effetti collaterali e migliorandone la *compliance* da parte del paziente. Tutto ciò porta a degli innegabili vantaggi, soprattutto per quei principi attivi che presentano criticità dovute alla loro bassa solubilità e stabilità e, come accade spesso per i nuovi attivi di origine biotecnologica, con elevata attività.

L'importanza dei sistemi terapeutici è nota e consolidata. I primi studi in questo ambito, attorno al 1960, evidenziano l'utilità di ottenere un rilascio costante di farmaci per anestesia [1]. Langer e Folkman sono stati tra i primi ricercatori ad ottenere il rilascio controllato di macromolecole con attività anticancro ed a dimostrarne i vantaggi nella terapia oncologica [2]. Negli anni Ottanta del XX secolo si sviluppa in modo

esponenziale la ricerca su sistemi terapeutici microparticellari per rilascio controllato di farmaci, finalizzata soprattutto ad ottenere sistemi terapeutici in grado di promuovere cinetiche di rilascio costanti di ordine zero. Tali studi portano allo sviluppo, a partire dagli anni Novanta, di sistemi terapeutici e prodotti farmaceutici caratterizzati da dimensioni micrometriche. Contemporaneamente, sempre in questo periodo, nascono gli studi su sistemi terapeutici di dimensioni nanometriche.

La letteratura è estremamente ampia e si riferisce in particolare a: sistemi microparticellari a base polimerica, sistemi vescicolari (liposomi) a base fosfolipidica, micelle, polimeri dendritici multifunzionali, cristalli liquidi, nanocapsule e nanosfere (Fig. 1). Data la numerosità e la varietà dei sistemi terapeutici in studio, questa breve review foca-

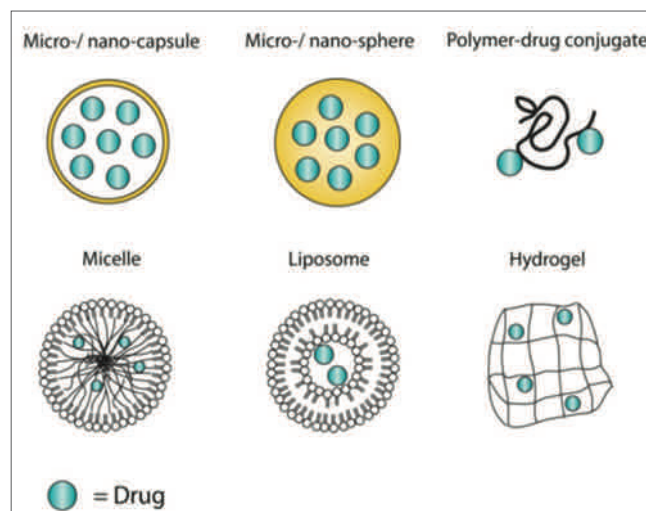


Fig. 1 - Differenti strutture di sistemi terapeutici micro e nano dimensionati (da M. Jansen, 2014)



lizza l'attenzione ai sistemi terapeutici micro e nanoparticellari a base di poli-alfa-idrossiacidi, loro derivati e copolimeri per uso iniettabile. Questi polimeri hanno ottenuto un ampio riscontro come prodotti farmaceutici in commercio. Il polimero gioca un ruolo fondamentale nella progettazione di un sistema micro e nanoparticellare perché permette di modulare la farmacocinetica e la sitospecificità del sistema terapeutico e quindi del farmaco [3]. In particolare, nel caso di sistemi terapeutici per somministrazione iniettabile biodegradabilità e biocompatibilità del polimero rappresentano dei requisiti essenziali unitamente alla sterilità del prodotto finito.

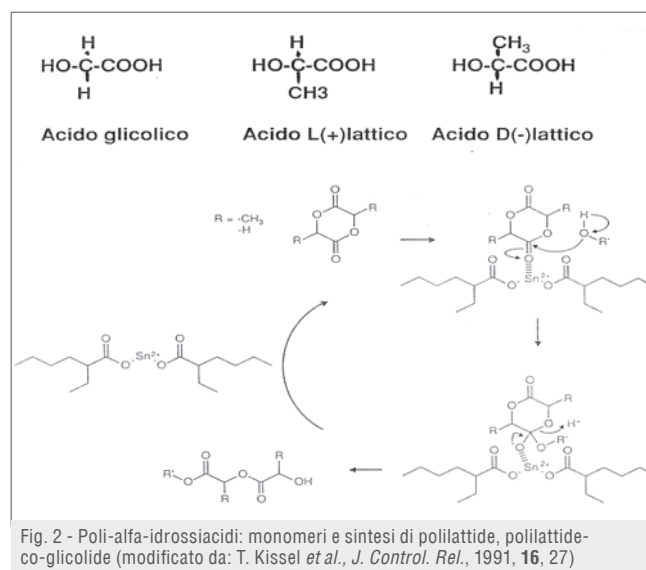
In questi anni si è passati da sistemi terapeutici in grado di agire come *carriers* passivi con prevalente funzione di rilascio prolungato dell'attivo e di protezione dello stesso con aumento della sua stabilità (sistemi di prima generazione), a sistemi terapeutici sensibili a stimoli fisiologici (sistemi di seconda generazione) ed a sistemi in grado di direzionare attivamente il farmaco e rilasciarlo al sito d'azione (terza generazione). La distinzione tra micro e nanoparticelle fa riferimento alla dimensione del carrier, rispettivamente micrometrica e nanometrica. Va tuttavia considerato che la differenza dimensionale determina differenze a molti livelli, dalla formulazione, all'impiego *in vivo*, al meccanismo d'azione del sistema terapeutico.

Particolare importanza rivestono gli studi relativi alle tecniche di preparazione e successivo scale-up per la fabbricazione industriale di sistemi terapeutici micro e nanoparticellari. Infatti il metodo di fabbricazione deve essere studiato opportunamente in funzione del polimero e del farmaco impiegati, in modo da garantire l'uniforme distribuzione del farmaco nella matrice polimerica, l'incapsulazione di una congruente quantità di farmaco, una buona resa di processo. Inoltre deve essere un metodo di preparazione che garantisca la riproducibilità del processo e sia facilmente scalabile a livello industriale. Lo scale-up risulta particolarmente critico nella produzione industriale di sistemi terapeutici nanoparticellari. I metodi tradizionali per la preparazione di micro e nanoparticelle sono molteplici, quali: emulsione (singola o doppia) con evaporazione del solvente, spray-drying, solvent displacement. Metodi di preparazione innovativi ed attualmente in fase di studio sono: microfluidic based nanoassembler, electrospinning. Saranno qui discussi i seguenti aspetti relativi a sistemi terapeutici micro e nanoparticellari a base di poli-alfa-idrossiacidi: tipi di polimeri e caratteristiche che ne influenzano la scelta e l'impiego; microsfe, caratteristiche, metodi di produzione, sterilità e problematiche legate alla sterilizzazione, prodotti in commercio; nanoparticelle, caratteristiche, metodi di preparazione, criticità principali, prodotti in studio ed in commercio.

I poliesteri biodegradabili

Polilattide e polilattide-co-glicolide sono stati in assoluto i polimeri biodegradabili di sintesi più studiati nello sviluppo di micro e nanoparticelle per il drug delivery, date le loro proprietà molto vantaggiose quali: l'elevata biocompatibilità, l'assenza di potenziali rischi di trasmissione di infezioni, assenza di reazioni immunologiche, approvazione FDA per l'uso nell'uomo, biodegradazione modulabile [4, 5].

L'acido polilattico (PLA) a basso peso molecolare si può ottenere per policondensazione dell'acido lattico, che a sua volta è prodotto per fermentazione batterica di zuccheri estratti da farina di granturco, barbabietole da zucchero o amido di frumento [6]. Questo tipo di reazione non permette di ottenere polimeri con pesi molecolari elevati né di con-



trollare la stereoregolarità della catena polimerica. Pertanto, per sintetizzare PLA ad elevato peso molecolare (>10.000 Da) si utilizza una reazione di polimerizzazione per apertura dell'anello del dimero dilattide in presenza di un catalizzatore, quale lo stagno octoato o l'alluminio.

In generale la nomenclatura differenzia i polimeri ottenuti dall'acido lattico per policondensazione, definiti acido polilattico, da quelli ottenuti per polimerizzazione del lattide, definiti polilattidi. Con sintesi simile, partendo da lattide e glicolide ciclici, si produce il copolimero polilattide-co-glicolide (PLGA) (Fig. 2). Gli studi preliminari nel campo del drug delivery considerarono anche l'acido poliglicolico (PGA), un polimero ugualmente biodegradabile e biocompatibile, altamente cristallino, scarsamente solubile in solventi organici [6, 7]. La rapida degradazione in soluzione acquosa o *in vivo* del PGA (circa 2 settimane a seconda del peso molecolare) unitamente alla solubilità dello stesso solo in solventi organici altamente tossici, quali esafluoroisopropanolo (HFIP) ed esafluoroacetone sesquidrato (HFASH), ne ha limitato l'uso per problemi legati alla produzione su larga scala ed alla scarsa stabilità dei sistemi microparticellari.

PLA e PLGA sono polimeri termoplastici, vetrosi a temperatura ambiente e con una temperatura di transizione vetrosa nell'intervallo compreso tra 45-60 °C. La degradazione dei poli-alfa-idrossiacidi avviene per scissione idrolitica casuale della catena polimerica, i monomeri acido lattico ed acido glicolico generati dal processo di degradazione entrano nel ciclo di Krebs e vengono eliminati mediante le normali vie metaboliche. La velocità di degradazione di questi polimeri può essere estremamente lenta (fino a 6-8 mesi), essa dipende dal peso molecolare del polimero, dalla sua composizione (nel caso del copolimero) e dalla percentuale di cristallinità della molecola. L'acido poli-D,L-lattico (PDLLA) è un polimero amorfo mentre il poli-L,L-lattico (PLLA) è cristallino, ne consegue che, a parità di peso molecolare il PDLLA degrada più rapidamente rispetto al PLLA. Anche se i poli-alfa-idrossiacidi si definiscono generalmente idrofobi, la presenza dell'acido glicolico nella molecola del polilattide-co-glicolide rende quest'ultimo meno idrofobo. L'idrofilia del copolimero e, di conseguenza, in parte anche la sua velocità di degradazione, aumentano all'aumentare della percentuale di

Nome commerciale	Produttore	Polimero	Principio attivo	Indicazione terapeutica	Intervallo di somministrazione
Enantone 3,75, 11,75 (Lupron Depot® in USA)	Takeda	PLA o PLGA	Leuprolide	Cancro alla prostata	1, 3, 4, 6, mesi
Trelstar™ Depot	Pfizer	PLGA	Triptorelina	Cancro alla prostata	1 mese
Decapeptyl® SR	Ipsen-Beaufour	PLA o PLGA	Triptorelina	Cancro alla prostata	1-3 mesi
Suprecur® MP	Aventis	PLGA	Buserelina	Cancro alla prostata	2-3 mesi
Nutropin Depot®	Genentech	PLGA	Ormone della crescita (HGH)	Deficienza nella crescita	15 giorni
Sandostatin® LAR	Novartis	PLGA-glucose	Octreotide	Acromegalia	1 mese
Somatuline® LA	Ipsen-Beaufour	PLGA	Lancreotide	Acromegalia	10-28 giorni
Parlodel SRO		PLGA	Bromocriptina	Iperprolattinemia	1 mese
Arestin®	OraPharma	PLGA	Minociclina	Periodontite	>21 giorni
Risperdal Consta®	Janssen Pharmaceutica	PLGA	Risperidone	Schizofrenia	15 giorni
Bydureon®	Astra Zeneca	PLGA	Exanetide	Diabete tipo2	1 settimana
Vivitrol®	Alkermes Inc.	PLGA	Naltrexone	Alcolismo	mese

Tab. 1 - Prodotti farmaceutici in commercio, in Europa e Stati Uniti, costituiti da microsfele di PLA and PLGA (l'elenco non è esaustivo)

acido glicolico presente nella molecola.

Poli-alfa-idrossiacidi di grado medico, altamente purificati, molto noti ed utilizzati per la produzione di microsfele iniettabili sono i Resomer®, prodotti a livello mondiale da Evonik. Diversi studi hanno riguardato modifiche chimiche dei poli-alfa-idrossiacidi focalizzate a permettere un rilascio di farmaco più controllato, evitando il *burst effect*, come per esempio i poli-alfa-idrossiacidi ramificati in cui le catene polimeriche sono legate ad un nucleo centrale costituito da una molecola di glucosio, mannitolo, β-ciclodestrina [8], o polilattide legato a poli(ammido-ammina) dendrimeri [9].

Di particolare interesse risultano i poli-alfa-idrossiacidi pegilati (PEG), quali i copolimeri a blocchi PLA-PEG e PLGA-PEG, la presenza delle catene di PEG conferisce proprietà *stealth* alle micro e nano-particelle [10-12]. Questa strategia permette di modulare ulteriormente l'attività del sistema terapeutico in quanto la micro-nanoparticella a base di PLA-PEG viene fagocitata più lentamente dai macrofagi e permettendo di prolungare ulteriormente l'effetto del farmaco.

Microsfele

I sistemi microparticellari biodegradabili a base di poli-alfa-idrossiacidi per uso iniettabile sono a tutti gli effetti dei sistemi depot iniettabili che permettono di ottenere rilasci di farmaco estremamente prolungati, fino a 3 mesi. La letteratura in questo ambito è estremamente ampia e si è sviluppata maggiormente dagli anni Ottanta del XX secolo. Questi studi hanno portato all'immissione

in commercio di diversi prodotti farmaceutici, come riportato in Tab. 1. Si tratta di prodotti prevalentemente per la terapia oncologica o per terapie ormonali, che veicolano molecole di natura peptidica/proteica con ridotta emivita plasmatica. La somministrazione avviene per iniezione intramuscolare, ad eccezione del prodotto Arestin che prevede somministrazione locale nella tasca periodontale. Il termine microsfele, utilizzato per identificare questi sistemi microparticellari, sta ad indicare la loro struttura a matrice polimerica, all'interno della quale è omogeneamente disperso il principio attivo solido o solubilizzato (soluzione solida), e si differenzia dal termine microcapsule utilizzato per indicare

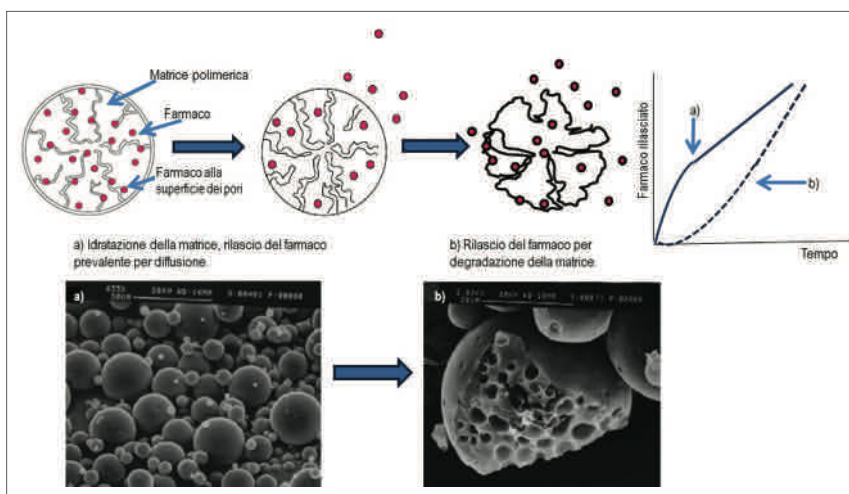


Fig. 3 - Meccanismi di rilascio di farmaci da microsfele di poli-alfa-idrossiacidi. Immagini al microscopio elettronico (SEM) di microsfele di PLA: a) immediatamente dopo incubazione; b) dopo 20 giorni di incubazione in condizioni fisiologiche simulate



i sistemi microparticellari costituiti da una membrana polimerica all'interno della quale è presente il principio attivo. Il termine microsfera si riferisce a particelle di dimensione comprese tra 1-1000 μm , la dimensione particellare rappresenta un parametro critico in quanto:

- i) influenza la velocità ed i tempi di cessione del principio attivo;
- ii) deve essere controllato e dimensionato in funzione della modalità di somministrazione della formulazione iniettabile.

Per iniezione intramuscolare (i.m.) e sottocutanea (s.c.) si utilizzano microsfele di dimensione compresa tra 50-100 μm , l'iniezione intra-arteriale utilizzata nella chemioembolizzazione richiede microsfele di dimensioni maggiori (300-500 μm).

Data la sensibilità all'umidità dei poli-alfa-idrossiacidi, una criticità è la stabilità allo stoccaggio della formulazione microparticellare. I prodotti farmaceutici sono perciò formulati e commercializzati come polvere o liofilizzato da risospingere estemporaneamente; generalmente la formulazione è costituita dalle microsfele, da un agente sospendente (es. carbossimetil cellulosa) e/o un agente formante massa e da un crioprotettore (es. PVP).

Il rilascio del farmaco da microsfele biodegradabili a base di poli-alfa-idrossiacidi avviene con due meccanismi che intervengono a tempi diversi dopo la somministrazione (Fig. 3): diffusione dell'attivo dalla matrice polimerica e degradazione della stessa. Nella prima fase, a seguito dell'iniezione, la microsfera si idrata ed il principio attivo viene ceduto per diffusione. Questa fase di rilascio è regolata dalla solubilità in acqua del principio attivo e dalla sua presenza nella zona superficiale della matrice polimerica; quest'ultima può portare al "burst effect", cioè al rilascio entro le prime 6 ore dalla somministrazione di una quantità di farmaco anche $\geq 20\%$ del contenuto totale.

Nella seconda fase la diffusione del farmaco è influenzata dalla degradazione della matrice polimerica della microsfera. La velocità con cui compare e procede la degradazione della matrice polimerica dipende dalle proprietà del polimero utilizzato (peso molecolare e composizione del polimero) e dalla porosità della matrice e dalla dimensione delle microsfele. Questi parametri devono essere definiti in fase di progettazione del sistema microparticellare e sono controllabili selezionando il metodo di produzione e condizioni di processo idonee.

Diversi metodi sono stati studiati per la preparazione di microsfele a base di poli-alfa-idrossiacidi, quali: emulsione (singola o doppia) con evaporazione del solvente, spray-drying, spray congealing, separazione di fase, estrusione, criomacinazione, fluidi supercritici. Tutti i metodi di fabbricazione, ad eccezione di estrusione, criomacinazione, fluidi supercritici, coinvolgono l'impiego di solventi organici a volte tossici (es. cloruro di metilene, classe 2 Linee Guida ICH) e sottopongono polimero e principio attivo a condizioni relativamente stressanti (emulsione, spray drying) che possono portare a degradazione dell'attivo. L'ottenimento del requisito di sterilità, richiesto per prodotti iniettabili, rappresenta una criticità per questi sistemi terapeutici. Infatti non è possibile sottoporre le microsfele a sterilizzazione terminale con calore in quanto il polimero è sensibile a tale trattamento. Una possibilità è la lavorazione in asepsi partendo da materie prime sterili, operatività complessa e non consigliata dalla linee guida EMA. Un'altra possibilità è la sterilizzazione terminale del prodotto finito con radiazioni ionizzanti gamma o beta. Vari ed approfonditi studi sull'effetto della sterilizzazione con radiazioni ionizzanti [13] hanno evidenziato una relativa sensibilità dei poli-alfa-idrossiacidi all'irraggiamento che porta ad una

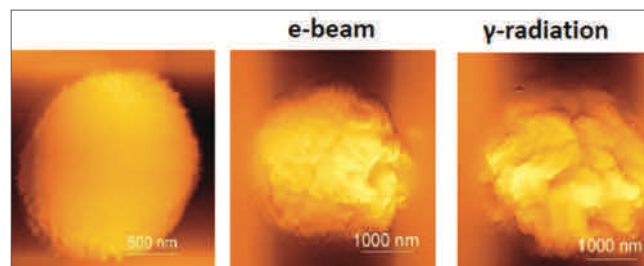


Fig. 4 - Immagini AFM di microsfele di PLGA: a) non irraggiate, b) dopo irraggiamento β , c) dopo irraggiamento γ (da: L. Montanari et al., 2003)

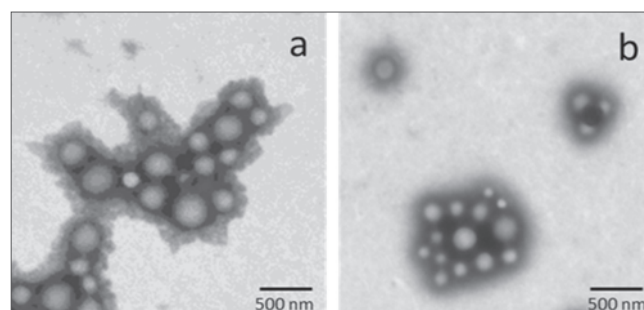


Fig. 5 - Immagini al microscopio elettronico a trasmissione (TEM) di nanoparticelle di PLGA: a) prima della liofilizzazione, b) dopo liofilizzazione

riduzione del peso molecolare del polimero con aumento della modifica della velocità di idrolisi e della morfologia superficiale delle microsfele, rendendola più rugosa, come evidenziato dai risultati di analisi AFM riportati in Fig. 4 [14]. Di conseguenza il processo di sterilizzazione per irraggiamento può influenzare la velocità di cessione del principio attivo [11, 15-17] ed in alcuni casi il principio attivo può interagire con il polimero, agendo come radical scavenger e riducendone l'entità della degradazione [18].

Nanoparticelle a base di poli-alfa-idrossiacidi

I sistemi terapeutici nanoparticellari rappresentano attualmente l'ultima frontiera del drug delivery. Sono costituiti da particelle solide, colloidali di dimensione variabile da 10 nm a 1.000 nm (Fig. 5). Oltre ai vantaggi noti già evidenziati per le microsfele, la peculiarità ed il grande potenziale vantaggio di questi sistemi è la possibilità del loro direccionamento al sito d'azione e il trasporto intracellulare di attivi.

Le microsfele (25-100 micron) dopo iniezione tendono a rimanere nel sito di iniezione ed a cedere il principio attivo con la progettata cinetica, o si direccionano passivamente ad alcuni organi preferenziali (es. fegato e polmoni) in funzione della loro dimensione. Questa proprietà è sfruttata, per esempio per occludere i vasi nella chemioembolizzazione di carcinomi epatocellulari.

La dimensione delle nanoparticelle determina la distribuzione delle stesse *in vivo*: nanocarriers di dimensione 1-20 nm hanno tempi di permanenza nell'organismo lunghi con lenta extravasazione dal sistema circolatorio; quelli di dimensione tra 30-100 nm sono sufficientemente piccole da evitare la fagocitosi da parte del sistema reticolendoteliale, mentre per dimensioni maggiori si ha un'efficiente clearance attraverso tale sistema.

La funzionalizzazione di superficie dei sistemi nanoparticellari consente di controllare l'estensione della localizzazione ai siti interstiziali e

limitarne la *clearance*. Per esempio nanoparticelle pegilate (a base di PLGA-PEG) possono divenire sistemi di deposito circolanti di farmaco. La distribuzione *in vivo*, al sito d'azione, e l'efficacia terapeutica di nanoparticelle cariche di farmaco dipende anche dalla cinetica di rilascio del farmaco dal carrier, che deve essere progettata e controllata in modo che la nanoparticella ceda il farmaco solo una volta che ha raggiunto il sito d'azione. Questo parametro è fondamentale per l'efficacia della terapia. La piccola dimensione determina un elevato rapporto superficie/volume delle nanoparticelle rispetto alle microsfe, cosa che può modificare la farmacocinetica dell'attivo contenuto nelle nanoparticelle con conseguenti cinetiche di rilascio più rapide rispetto a microsfe costituite dallo stesso polimero. Questo fattore va considerato attentamente nella progettazione di sistemi nanoparticellari.

Alterazioni dell'endotelio possono modificare i parametri di distribuzione delle nanoparticelle. Stati infiammatori, tumori solidi e rottura deliberata dell'endotelio possono contribuire a creare dei varchi che facilitano l'accesso delle nanoparticelle a bersagli extravascolari. Nanoparticelle di dimensioni 100-150 nm tendono ad accumularsi nei tessuti tumorali a causa delle più ampie fenestrature del tessuto tumorale. Questo meccanismo passivo di direzionamento selettivo delle nanoparticelle nei tessuti tumorali è stato molto studiato e sfruttato nella formulazione di antitumorali [19].

In generale, il direzionamento passivo di nanoparticelle sfrutta la presenza di barriere fisiologiche che agiscono da filtri.

Il direzionamento attivo delle nanoparticelle ad un determinato sito d'azione è stato ampiamente investigato legando alla superficie della nanoparticella polimerica un marker biologico, come il peptide RGD, un anticorpo o un aptamero; la stessa molecola di direzionamento attivo può svolgere un'azione sinergica ed implementare il meccanismo di direzionamento passivo. Questo risulta particolarmente importante nella somministrazione di chemioterapici, la cui tossicità spesso ne limita il dosaggio con conseguente diminuita efficacia. I sistemi nanoparticellari, data la loro capacità di veicolare molecole anche complesse nei principali siti di metastasi come fegato, polmoni, linfonodi, presentano molte potenzialità in diagnosi e terapia di tumori metastatici. Il direzionamento di nanoparticelle polimeriche può essere ottenuto per sintesi di nanoparticelle direzionate biointegrate che, combinando polimeri con biomolecole quali peptidi, proteine o anticorpi monoclonali, permettono la progettazione di sistemi in scala nanometrica precisi e utili nel trattamento di patologie, quali il cancro e malattie di origine immunologica. La combinazione di biomolecole si può ottenere per adsorbimento, coniugazione o incapsulazione in materiali polimerici, può determinare l'uptake cellulare selettivo delle nanoparticelle con controllo della farmacocinetica, dell'attività e della sicurezza del sistema. La coniugazione chimica di peptidi/proteine a polimeri porta ad ingegnerizzazione precisa della superficie di nanoparticelle ed è un approccio promettente per formulare in modo riproducibile nanoparticelle direzionate.

Le procedure di coniugazione e purificazione di biomateriali prefunzionalizzati sono facilmente scalabili con buona riproducibilità da lotto a lotto. La sfida principale di questi materiali "intelligenti" è l'interazione ottimale dei parametri biochimico-fisici che conferiscono il direzionamento molecolare, l'evasione dal sistema immunitario e il rilascio del farmaco idoneo al superamento delle barriere fisiologiche *in vivo* [20]. I metodi di preparazione delle nanoparticelle di poli-alfa-idrossiacidi si basano sulla variazione della solubilità del polimero in diversi sol-

venti che ne determina la precipitazione controllata ed, in generale, presentano criticità nello scale up industriale a causa principalmente delle basse rese di produzione. Alcuni nuovi metodi di produzione più facilmente scalabili e che permettano una maggiore riproducibilità di processo sono attualmente in studio, quali un metodo che si basa sulla tecnologia microfluidica [21] ed uno ottenuto modificando la tecnica di electrospinning [22].

La formulazione del prodotto finito deve prevedere la liofilizzazione delle nanoparticelle per ottenere un prodotto stabile nel tempo, facilmente conservabile e risospesibile al momento dell'uso (Fig. 5). Anche questa fase di produzione va studiata e ottimizzata in funzione delle caratteristiche delle nanoparticelle.

Nonostante le numerose pubblicazioni scientifiche, non sono ancora in commercio prodotti farmaceutici a base di nanoparticelle di poli-alfa-idrossiacidi, mentre sono in commercio alcuni prodotti costituiti da nanoparticelle a base di albumina (Ambraxane®) con paclitaxel per la terapia oncologica (cancro al seno, polmoni e metastasi pancreatiche).

BIBLIOGRAFIA

- [1] A.S. Hoffman, *J. Control. Release*, 2008, **132**, 153.
- [2] R. Langer, J. Folkman, *Nature*, 1976, **263**(5580), 797.
- [3] W.B. Liechty *et al.*, *Annu. Rev. Chem. Biomol.*, 2010, **1**, 149; M. Janssens *et al.*, *Polymers*, 2014, **6**(3), 799.
- [4] K.A. Athanasiou, G.G. Niederauer, C. Agrawal, *Biomaterials*, 1996, **17**(2), 93.
- [5] L.S. Nair, C.T. Laurencin, *Prog. Polym. Sci.*, 2007, **32**, 762.
- [6] D. Bendix, *Polymer Degradation and Stability*, 1998, **59**(1-3), 129.
- [7] S.-H. Hyon, K. Jamshidi, Y. Ikada, *Biomaterials*, 1997, **18**, 1503.
- [8] T. Kissel, *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1991, **16**, 27.
- [9] Q. Cai *et al.*, *Biomacromolecules*, 2003, **4**(3), 828.
- [10] <http://www.resomer.com/product/biodegradable-polymers/en/Pages/biomaterials.aspx>
- [11] R. Dorati *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 2005, **78**.
- [12] R. Dorati *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2015, **41**, 1182.
- [13] B. Conti *et al.*, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 2009, **19**(2), 99.
- [14] R. Dorati *et al.*, *Journal of Microencapsulation*, 2006, **23**(2), 123.
- [15] R. Dorati *et al.*, *AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**, No. 2.
- [16] R. Dorati *et al.*, *AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**, 1110.
- [17] R. Dorati *et al.*, *AAPS PharmSciTech*, 2015, **16**, 5.
- [18] L. Montanari *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 2003, **90**, 281.
- [19] D.S. Kohane, *Biotechnology and Bioengineering*, 2007, **96**, 203.
- [20] A. Schroeder *et al.*, *Nature Reviews: Cancer*, 2012, **12**, 39.
- [21] E. Chiesa *et al.*, Proc. of NanotechItaly 2015 International Conference.
- [22] C.L. Zhang, S.H. Yu, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 4423.

Injectable Micro and Nanoparticulate Drug Delivery Systems

The development of drug delivery technologies led to significant therapy improvements such as better efficacy, lower drug side effects and toxicity. The paper is focused on two types of injectable drug delivery systems based on poly-alfa-hydroxyacids: microspheres and nanoparticles.