



COMUNICACIONES

La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?



Yareli Rojas-Aguirre*, Karina Aguado-Castrejón e Israel González-Méndez

Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Recibido el 25 de marzo de 2016; aceptado el 25 de julio de 2016

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Nanotecnología;
Liberación
de fármacos;
Cáncer

Resumen El término nanotecnología hace referencia a una serie de disciplinas que estudian y manipulan la materia a nivel de la nanoescala. Una de las áreas más importantes de la nanotecnología es la nanomedicina, la cual está enfocada en gran medida en el diseño de nanosistemas de liberación de fármacos que prometen revolucionar las terapias convencionales, especialmente aquellas dirigidas al tratamiento del cáncer. En este trabajo se presentan los aspectos fundamentales de la nanomedicina y el desarrollo de nanoacarreadores de fármacos anticancerígenos, así como los retos y las perspectivas a considerar para que las nanoterapias se conviertan en una realidad.

Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

KEYWORDS

Nanotechnology;
Drug delivery;
Cancer

Nanomedicine and drug delivery systems: the (r)evolution of cancer therapy?

Abstract The term nanotechnology refers to a number of disciplines intended to study materials and structures at the nanoscale. One of the most important areas of nanotechnology is nanomedicine, which is focused in great extent on the design and development of drug delivery systems. These drug delivery platforms can display very sophisticated properties and unique features, and are considered as the revolution of the conventional chemotherapies, specifically those to treat cancer. In this work we review the concept of nanomedicine and its application on the design of nanocarriers of antineoplastic drugs and highlight some aspects that have to be addressed to translate the drug delivery platforms in to devices with possibilities to reach clinical trials.

All Rights Reserved © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ryareli@unam.mx (Y. Rojas-Aguirre).

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Introducción

El término *nanotecnología* hace referencia a un campo multidisciplinario que se encarga del estudio, el diseño, la síntesis y la aplicación de materiales y sistemas funcionales a través del control de la materia a nivel de la nanoescala ([National Nanotechnology Initiative, 2016](#)). Más que el gusto por manipular la materia a escalas de tamaño reducidas, lo interesante de la nanotecnología es el estudio de las propiedades físicas y químicas únicas de las nanoestructuras (por ejemplo propiedades de superficie, reología, conductividad eléctrica y magnetismo, entre otras). En los últimos años, la nanotecnología ha impactado enormemente distintas áreas de investigación. Tal es el caso de la biología y la medicina.

La convergencia de la nanotecnología con otras disciplinas como las ciencias de los materiales, la biología celular y molecular, las ciencias farmacéuticas y la medicina ha resultado en toda una revolución tecnológica que se vislumbra como la de mayor impacto en el futuro debido a sus potenciales aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades ([Kumar, Mansour, Friedman y Blough, 2013](#)). No sorprende el hecho de que la combinación de tantas disciplinas persiguiendo un mismo fin haya buscado también ser identificada, clasificada o nombrada. Nace el concepto de *nanomedicina* ([Freitas y Freitas, 2005](#)). En unos cuantos años, el término «*nanomedicina*» ganó gran popularidad, pero también vino acompañado de un poco de confusión y problemas de interpretación, por lo cual, la organización The European Science Foundation, después de intensos debates, estableció la siguiente definición ([Duncan y Gaspar, 2011](#)):

Nanomedicina: la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades y, en consecuencia, al entendimiento de los procesos patofisiológicos que intervienen en el origen y curso de una enfermedad determinada.

Esta definición abarca las 3 áreas principales que la nanotecnología debe satisfacer para fines médicos.

1. Liberación de fármacos e ingeniería de tejidos. Esta área se enfoca en el desarrollo de biomateriales nanoestructurados para construir sistemas que transporten y entreguen fármacos de manera controlada. O bien, en combinación con la biología celular, se puedan usar en el campo de la medicina regenerativa para reparar o reemplazar tejidos u órganos dañados ([Duncan, 2003; Duncan y Gaspar, 2011](#)).
2. Diagnóstico. Esta rama de la nanomedicina se enfoca en el diseño de nanodispositivos con la finalidad de identificar una enfermedad a nivel celular o molecular por medio de nanosistemas de imagen o nanobiosensores, los cuales contienen un componente biológico capaz de detectar en tiempo real y con una alta sensibilidad un análisis determinado ([Duncan y Gaspar, 2011](#)).
3. Terapia y diagnóstico (teranósticos). Aquí se busca diseñar y aplicar nanomateriales que identifiquen una patología y liberen moléculas terapéuticas simultáneamente y de manera controlada ([Janib, Moses y MacKay, 2010](#)).

El objetivo de este trabajo consiste en presentar los aspectos fundamentales de la nanomedicina aplicada al desarrollo de nanoacarreadores de fármacos anticancerígenos. Así mismo se discuten algunos de los desafíos de las nanoterapias para que puedan ser trasladables a la clínica.

Los nanosistemas de liberación de fármacos

Históricamente, los sistemas de liberación se han desarrollado para modificar la vía de administración en beneficio del paciente, mejorar la biodisponibilidad, cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación para una nueva presentación y línea de venta. En contraste, la nanomedicina propone que los sistemas de liberación se deben desarrollar para identificar el sitio blanco, el cual puede ser un órgano, una célula, un compartimento celular (núcleo, citoplasma) o incluso, un organelo ([Maity y Stepensky, 2015](#)), dirigirse a él y entregar selectivamente su carga terapéutica. Además, que la entrega del fármaco deberá ser de manera controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético) ([Mura, Nicolas y Couvreur, 2013](#)) y que se podrán transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas (péptidos, proteínas y ácidos nucleicos). Los sistemas más sofisticados, llamados también plataformas multifuncionales de liberación de fármacos, incluirán componentes que permitirán rastrearlo por técnicas de imagen y servirán también para diagnosticar e identificar el estadio de una determinada patología ([Mura et al., 2013; Kemp, Shim, Heo y Kwon, 2015; Mura y Couvreur, 2012](#)).

Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos, pero se pueden clasificar de manera muy general en 2 grandes grupos ([fig. 1](#)) ([Torchilin, 2014](#)):

- a. Nanoestructuras orgánicas. En este grupo se encuentran los materiales poliméricos con los que se construyen nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco.
- b. Nanoestructuras inorgánicas. Bajo esta clasificación están las nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa y nanotubos de carbono.

El estudio y la manipulación de las propiedades físico-químicas propias de cada una de estas tecnologías, junto con diversas estrategias de química de conjugación en combinación con la biología molecular, ha dado lugar a la construcción de plataformas altamente sofisticadas. La [figura 2](#) representa una nanoplataforma ideal que transporta un fármaco convencional y ácidos nucleicos que pueden ser ADN o ARN (terapia génica) para tener un efecto sinérgico en el tratamiento de algún padecimiento. Esta plataforma está compuesta de 3 sistemas poliméricos. Uno de ellos será el que reaccione ante un estímulo interno o externo, otro permitirá hacer el sistema biocompatible y un tercero brindará estabilidad fisicoquímica al sistema coloidal. La versatilidad de los polímeros permite además anclar marcadores fluorescentes y/o radioligandos para diagnosticar o estudiar la biodistribución del acarreador en diferentes órganos y tejidos. El anticuerpo permitirá que la

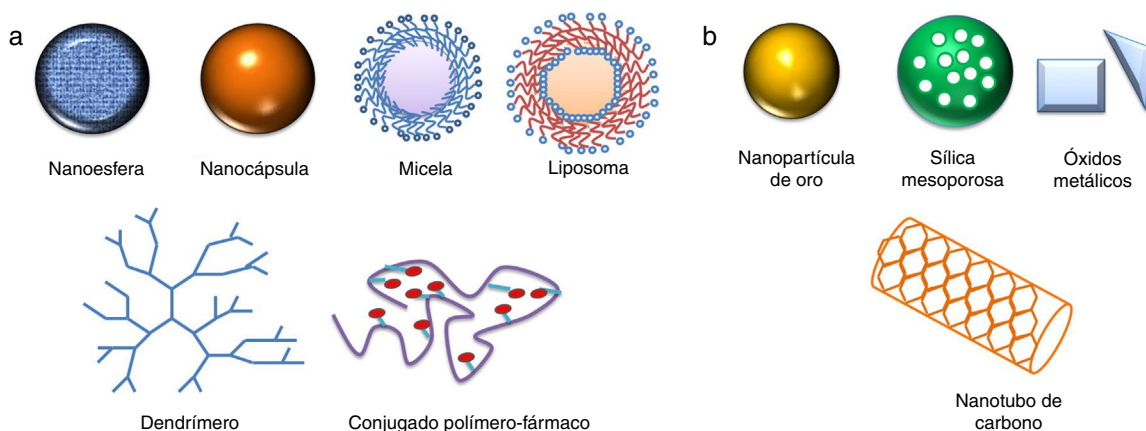


Figura 1 Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) para el transporte y liberación de fármacos.

nanoplateforma reconozca e interactúe específicamente con la célula blanco.

Nanomedicina y cáncer

El cáncer comienza como una enfermedad localizada, que posteriormente se disemina a sitios distantes de donde comenzó (metástasis), proceso que involucra una serie de cambios bioquímicos que hace del cáncer un padecimiento muy complejo (Floor, Dumont, Maenhaut y Raspe, 2012). Su tratamiento recae en gran medida en la quimioterapia. El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos se basa en la interferencia de la proliferación celular para evitar la división celular descontrolada de las células cancerosas. Sin embargo, las células sanas también se encuentran en constante proceso de proliferación (en este caso regulada), por lo que un antineoplásico no discriminará entre una célula sana y una maligna, traduciéndose en efectos adversos muy severos durante el tratamiento.

Sin duda alguna, la nanomedicina se vislumbra como la puerta de entrada a una serie de estrategias de diagnóstico y tratamiento que superen muchos de los obstáculos que enfrentan las terapias convencionales. Las razones por las cuales se considera que la nanomedicina enfocada al diagnóstico y los sistemas de liberación revolucionará los tratamientos contra el cáncer son (Misra, Acharya y Sahoo, 2010):

1. Debido a su estructura y tamaño, los nanosistemas se pueden «cargar» con una gran cantidad de fármaco, creando sistemas tipo reservorio, con lo cual se podría disminuir el número de dosis en un tratamiento. Por otro lado, manipulando la estructura y las propiedades físico-químicas, se pueden cargar 2 fármacos diferentes en un solo sistema para dar lugar a terapias de combinación (Zhang, Wong, Xue, Eoh y Wu, 2016).
2. Debido a su versatilidad química, los nanosistemas pueden ser funcionalizados en su superficie con moléculas que reconozcan selectivamente a la célula cancerígena (péptidos, proteínas, anticuerpos) y con polímeros que optimicen su farmacocinética (Liu y Auguste, 2015).
3. Los nanoacarreadores se pueden diseñar para superar o evitar la resistencia a los fármacos que transportan (Bao et al., 2016).
4. Se pueden construir plataformas multifuncionales para diagnosticar y tratar un proceso tumoral simultáneamente (Mura y Couvreur, 2012).

Idealmente, después de su administración, el nanoacarreador deberá ser capaz de alcanzar el tejido tumoral librando todas las barreras biológicas presentes y, una vez en el blanco, liberar el fármaco pero, ¿cómo sucede?

Numerosos trabajos han demostrado que los nanosistemas de liberación se pueden localizar en el tumor y permanecer en el mismo debido a su tamaño nanométrico, ya sea por acumulación pasiva o activa. A continuación, se describen estos mecanismos.

Acumulación pasiva. Una de las características más importantes que distingue al tejido tumoral es que, para que las células crezcan rápida y descontroladamente, debe haber una estimulación de la angiogénesis, lo cual da lugar a una arquitectura defectuosa con fenestraciones que van de los 10 a los 800 nm. Esta patofisiología única, en combinación con un pobre drenaje linfático, se conoce como efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR por sus siglas en inglés, *enhanced permeability and retention effect*) (Ferrari, 2005). Así, los sistemas de tamaño nanométrico llegan al tejido tumoral por difusión pasiva, se internan a través de las fenestras y permanecen allí por un tiempo prolongado debido al escaso drenaje linfático (fig. 3a). De esta manera, se pueden alcanzar concentraciones del

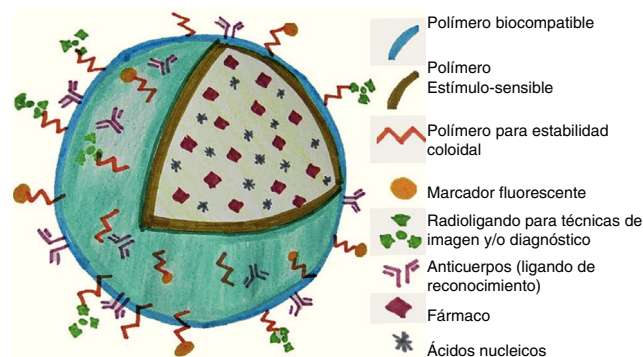


Figura 2 Representación de una nanoplateforma multifuncional para terapia y diagnóstico.

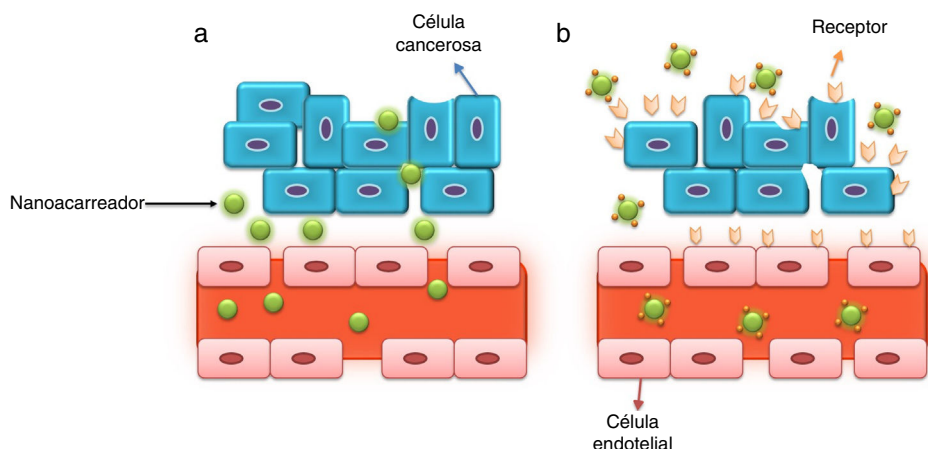


Figura 3 Representación de la acumulación pasiva (a) y activa (a) de un nanoacarreador en el tejido tumoral.

nanosistema hasta 10 veces más altas en el tumor en comparación con el tejido sano (Misra et al., 2010).

Acumulación activa. Las células tumorales suelen sobreexpresar algunos tipos de receptores de membrana que promueven su crecimiento descontrolado. Si el nanoacarreador se «decora» con un ligando (péptido, proteína o anticuerpo) que reconozca al receptor, se dirigirá y acumulará preferentemente en el tejido tumoral, en donde deberá liberar su carga terapéutica (fig. 3b) (Wicki, Witzigmann, Balasubramanian y Huwyler, 2015).

Los primeros nanofármacos en el mercado

A la fecha, existen 2 nanofármacos en el mercado para el tratamiento del cáncer: Doxil® y Abraxane®. Este último consiste en nanopartículas de albúmina cargadas con paclitaxel y se introdujo en el 2005 para el tratamiento de cáncer metastásico de mama, pulmón y páncreas. Abraxane® se considera un nanofármaco relativamente exitoso con un perfil de toxicidad razonable, no obstante, es preciso continuar las investigaciones sobre la interacción de la nanoformulación con diferentes tumores en distintos estadios de la enfermedad, así como la elucidación del mecanismo de acumulación y el proceso de liberación del paclitaxel (Abraxane, 2016).

Doxil®

La doxorubicina (Dox) es uno de los agentes anticancerígenos más efectivos que se conocen. Es activo contra más tipos de cáncer incluyendo leucemia, linfoma, pulmón, ovario y mama, que cualquier otro agente antineoplásico. Al igual que otros anticancerígenos, Dox actúa aleatoriamente en el organismo, provocando severos efectos adversos (náuseas, vómito, mielosupresión, alopecia). El más grave de ellos es la cardiotoxicidad irreversible dosis-dependiente, que va desde una arritmia hasta un paro cardíaco con una mortalidad a 2 años de hasta un 60%, hecho que limita enormemente su uso (Mitry y Edwards, 2016). En 1979, Gabizon y Bareholz comenzaron a investigar sobre la capacidad de los liposomas para encapsular, transportar y liberar Dox. Después de 17 años, en 1996, la Food and Drug Administration (FDA)

aprobó Doxil® (fig. 4), un sistema de liposomas funcionalizados con polietilenglicol encapsulando Dox, para tratar el sarcoma de Kaposi, padecimiento en donde demostró mayor eficacia en comparación con Dox libre. En 1998 se aprueba su uso en cáncer de ovario y en 2003 para cáncer de mama. En estos 2 últimos casos, se ha reportado que la eficacia es equivalente a los tratamientos convencionales pero que la intensidad de algunos efectos adversos, como la alopecia, se ve reducida (Barenholz, 2012). No obstante, la disminución de la cardiotoxicidad es un tema controversial (Xing, Yan, Yu y Shen, 2015). Es por esto que numerosos esfuerzos continúan en la búsqueda de acarreadores que entreguen selectivamente Dox a su blanco terapéutico y se reduzca o evite el daño a las células cardíacas (Dawidczyk et al., 2014).

Los nanofármacos en México

El seguimiento de Doxil® a 2 décadas de su introducción en el mercado ha permitido demostrar la eficacia del mismo en algunos tipos de cáncer; sin embargo, consideramos que aún no es posible evidenciar el impacto de este nanofármaco en la sociedad en comparación con Dox convencional. Para ello, estudios sobre la frecuencia de su uso, nanotoxicología e investigaciones sobre por qué Dox liposomal ha demostrado eficacia solo en el sarcoma de Kaposi y el cáncer de ovario deben continuar. En cuanto a la frecuencia del uso de Doxil® en comparación con Dox, no se encontraron reportes generales latinoamericanos ni

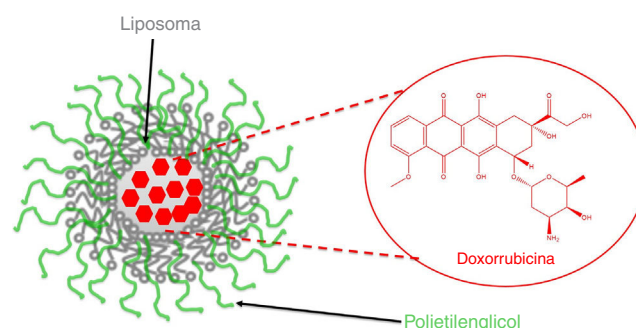


Figura 4 Representación de Doxil®.

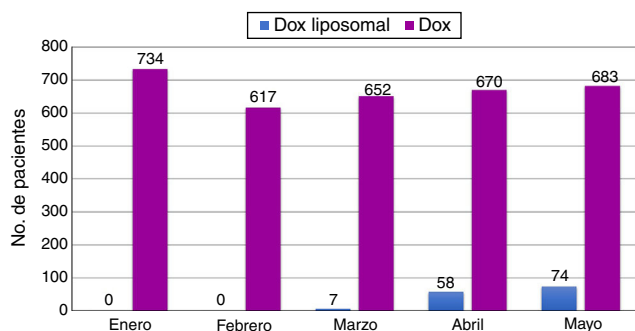


Figura 5 Suministro de Dox y Dox liposomal a pacientes del INCAN de enero a mayo del 2013.

a nivel mundial hasta el momento. Este hecho nos motivó a indagar sobre el uso actual de Dox liposomal en México. Encontramos que Dox liposomal está incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos de la Secretaría de Salud y su uso está indicado en el tratamiento de cáncer de mama, ovario y sarcoma de Kaposi (Cuadro básico de medicamentos, 2015). Posteriormente, realizamos una búsqueda en las bases de datos del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) para investigar la frecuencia de su uso (incan-mexico.org, 2013). La figura 5 muestra el número de pacientes que se trataron con Dox liposomal en el 2013, que es mínimo en comparación con los pacientes tratados con Dox convencional. No se encontraron registros que especificaran el tipo de cáncer para el cual se utilizó el nanofármaco ni ningún otro dato al respecto. En general, la información que se tiene registrada es muy escasa y no permite concluir si el poco uso de Doxil® está relacionado con la respuesta clínica, el costo, el abasto/desabasto o una brecha entre el mundo nano, los profesionales de la salud y la población en general.

Nanomedicina y cáncer: retos y perspectivas

Hasta diciembre del 2014, la base de datos Web of Science arrojaba 57,944 publicaciones con el criterio de búsqueda nanotecnología-cáncer. Un total de 1,381 nanosistemas de liberación se encontraban en estudios clínicos, siendo, la gran mayoría de ellos, modificaciones a los nanoacarreadores ya existentes (Abraxane® y Doxil®) (Wicki et al., 2015). Estos datos reflejan un abismo entre los nanosistemas cada vez más complejos que se construyen en un laboratorio de investigación y los que alcanzan a ser evaluados clínicamente. Desde nuestro punto de vista, es momento de hacer una pausa y reflexionar sobre el curso que debe seguir la nanomedicina aplicada al cáncer. Si bien el diseño de nanosistemas super-sofisticados genera una fuente de conocimiento invaluable, antes que seguir agregando más componentes a estas plataformas, es fundamental aprender de la historia de Doxil® y Abraxane® para profundizar en el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas críticas que impactan en el desempeño de los nanofármacos *in vivo* para optimizar las propiedades de los ya existentes o para el diseño racional de otros nanofármacos. Por otro lado, resulta esencial establecer y estandarizar técnicas analíticas que permitan la completa caracterización de los nanosistemas fisicoquímica y biológicamente. Así mismo es vital dar

un seguimiento al uso de los nanofármacos en la clínica para investigar el éxito real de estas terapias.

Conclusiones

La nanomedicina va avanzando a pasos agigantados y se vislumbra como una de las áreas más prometedoras para el tratamiento de distintas enfermedades, especialmente del cáncer. Un gran número de nanoplateformas que diagnostican, reconocen un blanco terapéutico y entregan uno o varios fármacos de manera controlada se han desarrollado. No obstante, el diseño racional y el estudio sistemático de las plataformas de liberación es fundamental para determinar si tienen posibilidades de llegar a la clínica.

Hoy en día, el concepto de nanomedicina se encuentra presente en centenares de publicaciones, libros y monografías. El conocimiento en este campo se ha ido acumulando de manera tan rápida que es preciso cuestionarnos sobre el camino que ha tomado la nanomedicina, el curso que seguirá y cómo impactará en la salud de la población. Para ello, es primordial analizar si con la nanomedicina esperamos una *revolución* o una *evolución* de las terapias para tratar los padecimientos que hasta ahora siguen siendo un reto para la medicina.

Financiamiento

Facultad de Química, PAIP 5000-9157.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Química por el financiamiento de este trabajo (PAIP 5000-9157).

Referencias

- Abraxane (2016). Disponible en: <http://www.abraxane.com/> [consultado 7 Jul 2016].
- Bao, Y., Yin, M., Hu, X., Zhuang, X., Sun, Y., Guo, Y., et al. (2016). A safe, simple and efficient doxorubicin prodrug hybrid micelle for overcoming tumor multidrug resistance and targeting delivery. *Journal of Controlled Release*, 235, 182–194.
- Barenholz, Y. (Chezy). (2012). Doxil® —The first FDA-approved nanodrug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release*, 160 (2), 117–134.
- Cuadro básico de medicamentos (2015). Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5383936&fecha=02/03/2015 [consultado 7 Jul 2016].
- Dawidczyk, C. M., Kim, C., Park, J. H., Russell, L. M., Lee, K. H., Pomper, M. G., et al. (2014). State-of-the-art in design rules for drug delivery platforms: Lessons learned from FDA-approved nanomedicines. *Journal of Controlled Release*, 187, 133–144.
- Duncan, R. (2003). The dawning era of polymer therapeutics. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2(5), 347–360.
- Duncan, R. y Gaspar, R. (2011). Nanomedicine(s) under the Microscope. *Molecular Pharmaceutics*, 8(6), 2101–2141.
- Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges. *Nature Reviews Cancer*, 5(3), 161–171.

- Floor, S. L., Dumont, J. E., Maenhaut, C. y Raspe, E. (2012). Hallmarks of cancer: Of all cancer cells, all the time? *Trends in Molecular Medicine*, 18(9), 509–515.
- Freitas, R. A. y Freitas, J. (2005). What is nanomedicine? *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1(1), 2–9.
- Incan-mexico.org (2013). Disponible en: <http://incan-mexico.org/incan/docs/POT/cuadromed2013.pdf> [consultado 7 Jul 2016].
- Janib, S. M., Moses, A. S. y MacKay, J. A. (2010). Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(11), 1052–1063.
- Kemp, J. A., Shim, M. S., Heo, C. Y. y Kwon, Y. J. (2015). “Combo” nanomedicine: Co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.10.019>
- Kumar A., Mansour H.M., Friedman A. y Blough E. (Eds.) (2013). *Nanomedicine in drug delivery*. Boca Raton FL: CRC Press.
- Liu, D. y Auguste, D. T. (2015). Cancer targeted therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles. *Journal of Controlled Release*, 219, 632–643.
- Maity, A. R. y Stepensky, D. (2015). Delivery of drugs to intracellular organelles using drug delivery systems: Analysis of research trends and targeting efficiencies. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 268–274.
- Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K. (2010). Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 15(19-20), 842–850.
- Mitry, M. A. y Edwards, J. G. (2016). Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculture*, 10, 17–24.
- Mura, S. y Couvreur, P. (2012). Nanotheranostics for personalized medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13), 1394–1416.
- Mura, S., Nicolas, J. y Couvreur, P. (2013). Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature Materials*, 12(11), 991–1003.
- National Nanotechn, National Nanotechnology Initiative (2016). Disponible en: <http://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition> [consultado 7 Jul 2016].
- Torchilin, V. P. (2014). Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(11), 813–827.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V. y Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, 200, 138–157.
- Xing, M., Yan, F., Yu, S. y Shen, P. (2015). Efficacy and cardiotoxicity of liposomal doxorubicin-based chemotherapy in advanced breast cancer: A meta-analysis of ten randomized controlled trials. *PloS One*, 10(7), e0133569.
- Zhang, R. X., Wong, H. L., Xue, H. Y., Eoh, J. Y. y Wu, X. Y. (2016). Nanomedicine of synergistic drug combinations for cancer therapy —Strategies and perspectives. *Journal of Controlled Release*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.012>