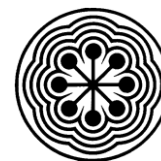




**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO**



ININ

FACULTAD DE QUÍMICA

“Estudio de sistemas de liberación modificada en el
tratamiento de enfermedades articulares crónico
degenerativas”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICAS

PRESENTA:

Q.F.B. ITZEL SANTILLAN INIESTA

Asesores académicos:

Dr. Enrique Morales Avila (UAEMex)

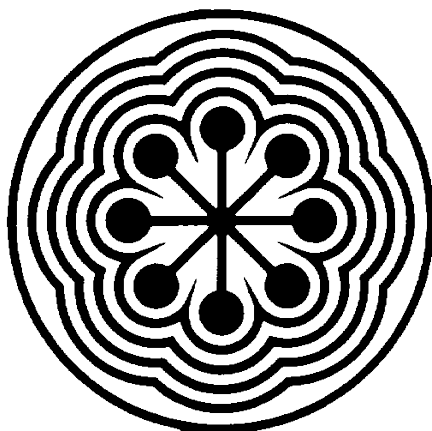
Dra. Blanca Elí Ocampo García (ININ)

Dra. Keila Isaac Olive (UAEMex)

Toluca, Estado de México

Febrero, 2021





ININ



CONTENIDO

ABREVIATURAS	8
1. RESUMEN.....	9
2. ABSTRACT.....	9
3. ANTECEDENTES.....	11
3.1 Enfermedades inflamatorias crónicas degenerativas más frecuentes	11
3.1.1 Artritis Reumatoide (AR).....	12
3.1.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)	13
3.1.3 Polimiositis y dermatomiositis	14
3.1.4 Esclerosis sistémica (esclerodermia).....	15
3.1.5 Espondilitis anquilosante (AS).....	16
3.1.6 Enfermedad articular degenerativa (osteoartritis)	17
3.1.7 Osteoporosis	17
3.2 Opciones terapéuticas en enfermedades articulares crónico degenerativas	18
3.2.1 Antiinflamatorios No Esteroides (AINE).....	19
3.2.2 Glucocorticoides.....	19
3.2.3 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME)	19
3.2.4 Quimioterapia.....	21
3.2.5 Radiosinovectomía	23
3.3 Fármacos en sistemas de liberación modificada aplicables en el tratamiento de las enfermedades crónicas degenerativas	25
3.4 Sistemas de liberación modificada empleados en el transporte de fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas	26
4. JUSTIFICACIÓN.....	29
5. RESULTADOS	31
6. CONCLUSIONES GENERALES	66
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del metotrexato	22
Figura 2. Proceso inflamatorio en AR y radiosinovectomía.	24
Figura 3. Respuesta a radiosinovectomía.	24

ABREVIATURAS

AR: Artritis Reumatoide

MTX: Metotrexato

PLGA: Ácido poli(láctico-co-glicólico)

DOTA: Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético

HA: Ácido hialurónico

¹⁷⁷Lu: ¹⁷⁷Lutecio

SSZ: Sulfasalazina

LEF: Leflunomida

HCQ: Hidroxicloroquina

DHFR: Dihidrofolato reductasa

RSO: Radiosinovectomía

1. RESUMEN

Los sistemas de liberación modificada desarrollados para enfermedades articulares crónico degenerativas son realizados con la finalidad de aumentar su eficacia y biodisponibilidad, a su vez reducir y/o evitar reacciones adversas y mejorar la calidad de vida del paciente en todos los ámbitos. La nanotecnología actualmente es una herramienta clave para lograr los propósitos anteriormente descritos, en el presente trabajo fueron recopilados algunos de los modelos de sistemas de liberación modificada representativos publicados recientemente.

2. ABSTRACT

The modified release systems developed for chronic degenerative joint diseases are made in order to increase their effectiveness and bioavailability, in turn reduce and / or avoid adverse reactions and improve the quality of life of the patient in all areas. Nanotechnology is currently a key tool to achieve the purposes described above; in the present work some of the recently published representative models of modified release systems were compiled.

MARCO TEÓRICO

3. ANTECEDENTES

3.1 Enfermedades inflamatorias crónicas degenerativas más frecuentes

La reumatología es una especialidad médica relacionada con el diagnóstico, manejo y evaluación de un amplio grupo de enfermedades que con frecuencia cursan con dolor o inflamación localizados o generalizados del aparato musculo esquelético, solos o asociados con diversas manifestaciones sistémicas (Daa, 2008). Las enfermedades inflamatorias crónicas degenerativas afectan frecuente y principalmente articulaciones clave en la movilidad del cuerpo, tales como las manos y pies, en este último caso soportando peso. Por lo anterior, se justifica una calidad de vida deteriorada con el paso del tiempo, ya que los efectos no están limitados a pocas semanas, sino que normalmente se extiende a lo largo del tiempo, incluso años.

Las enfermedades inflamatorias crónicas degenerativas comparten cuadro clínico, tal como el desarrollo y perpetuación de la respuesta inflamatoria, la cual es producto de la interacción sumamente compleja entre los agentes desencadenantes (físicos, químicos, mecánicos, inmunológicos, infecciosos, etc.), células blanco, células inmunocompetentes (linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales [NK, del inglés natural killer], etc.) y otras líneas celulares (como leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, plaquetas, etc.), eventos que después de su interacción entre ligandos y sus respectivos receptores de la membrana celular, o bien por contacto directo célula-célula, estas últimas se activan, y como consecuencia se produce la liberación de múltiples sustancias o mediadores que participan como mensajeros durante la respuesta inflamatoria. Es importante señalar que desde el inicio y durante la respuesta inflamatoria se producen numerosas sustancias con efectos opuestos, es decir, citocinas con propiedades antiinflamatorias, particularmente IL-10, IL-4 e IL-13, así como otros mediadores específicos con gran capacidad de inducir regeneración (como factores de crecimiento, factores angiogénicos, etc.).

El estudio de los padecimientos reumáticos puede dividirse en forma arbitraria en dos grandes grupos: la senfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), etc.), en donde el sistema inmunológico tiene un papel directo o indirecto en su generación, y un segundo grupo que comprende padecimientos en donde la función del sistema inmunológico parece ser maginal (enfermedad articular degenerativa, reumatismos de tejidos blandos, osteoporosis, etc.).

En este trabajo se describirán brevemente las principales enfermedades crónicas degenerativas que afectan a la sociedad en general.

3.1.1 Artritis Reumatoide (AR)

La AR es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica y con etiología genética compleja. Es una enfermedad que afecta a más mujeres que a hombres (3 a 5:1, respectivamente), se calcula que cerca del 1% de la población se encuentra afectada; su distribución es mundial. La etiología aún es desconocida; se considera un padecimiento autoinmune con base en la presencia del factor reumatoide, anticuerpos anticitrulina y otros autoanticuerpos en el suero y en el líquido sinovial, datos característicos de inflamación crónica que asemejan una reacción de origen inmunológico en la membrana sinovial. En su patogenia se encuentran interrelacionados factores genéticos, ambientales y hormonales que conducen a alteraciones inmunológicas, y éstas, al desarrollo de la enfermedad. La lesión característica de la AR es la sinovitis infamatoria, con hiperplasia y proliferación de las células sinoviales tipo A y B, neoformación vascular e infiltración linfocitaria intensa, predominantemente de linfocitos Th-1 (linfocitos CD4+ de memoria), linfocitos CD8 +, células dendríticas, macrófagos, fibroblastos, linfocitos B y células plasmáticas. Las articulaciones con más daño progresivo a lo largo de la enfermedad son en manos (metacarpofalángica (MCP) y interfalángica proximal (PIP)) y muñecas. Otras deficiencias incluyen fatiga, cansancio, pérdida de peso y rigidez matutina (Gobelet, Luthi, Chamberlain, & Al-Khodairy, 2007).

El tratamiento farmacológico se inicia con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de mayor confianza, ya sea de los inhibidores de COX-1 y COX-2 o de los selectivos para COX-2, a la dosis máxima recomendada por 3 o 4 semanas, junto con un analgésico simple. Si el cuadro persiste se debe valorar el uso de medicamentos de segunda línea, los llamados fármacos modificadores de la enfermedad (FARME). Estos fármacos ejercen su efecto después de 6-12 semanas de uso, de forma generalizada, inhibiendo diversas vías de activación de las células del sistema inmune, por lo cual son considerados inmunosupresores. Entre los fármacos más comunes en este grupo se encuentran el metotrexato, leflunomida, derivados de la cloroquina, sales de oro, penicilamina, sulfasalazina, azatioprina, ciclofosfomida y ciclosporina A. Sin embargo, los más recomendados son metotrexato, leflunomida, cloroquina/hidroxiclороquina y sulfasalazina, ya sea en monoterapia o de forma combinada. Dado el nivel de investigación, en años recientes se han propuesto productos biológicos obtenidos por la ingeniería genética con el fin de neutralizar las células del sistema inmune y las

citocinas en la patogenia de la enfermedad; de esta manera se han creado anticuerpos monoclonales dirigidos al TNF- α , al receptor de la IL-6, IL-17 entre otras citocinas.

Hasta el momento se han aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide los siguientes agentes biológicos: infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el TNF- α), adalimumab (anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el TNF- α), etanercept (proteína de fusión conformada por el fragmento Fc de la IgG y el receptor del TNF- α), anakinra (antagonista del receptor de IL-1), rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD-20 presente en los linfocitos B) y abatacept o CTL4Ig (del inglés Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 immunoglobulin fusion protein) proteína de fusión conformada por el fragmento Fc de la IgG y el dominio extracelular humano del antígeno CTLA-4 (CD152), molécula que se une al antígeno CD80 y a CD86 expresado sobre las células presentadoras de antígenos, bloquea las señales coestimuladoras entre estas últimas y los linfocitos T.

3.1.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)

Es una enfermedad de tipo inflamatorio caracterizada por manifestaciones clínicas en diversos órganos, la aparición de la misma se debe a la presencia de autoanticuerpos dirigidos a diferentes antígenos propios, los más importantes son los que reaccionan con proteínas del núcleo celular, los denominados anticuerpos antinucleares (AAN). Es observada en todas las edades, sin embargo es más común en mujeres que en hombres (9:1) (Daa, 2008). La etiología aún es desconocida; es considerada una enfermedad multifactorial donde se combinan alteraciones inmunológicas, predisposición genética, influencia hormonal y factores ambientales. Además, de los AAN antes mencionados, los pacientes con LES presentan anticuerpos que reaccionan con múltiples moléculas como los fosfolípidos, inmunoglobulinas, fragmentos del complemento y de la coagulación, así como determinantes antigénicos presentes en las membranas de eritrocitos, plaquetas, leucocitos (particularmente linfocitos), tiroides, neuronas, etc. La producción excesiva de esta variedad de autoanticuerpos es resultado de la ruptura de los mecanismos de tolerancia hacia los antígenos propios, misma que está claramente manifestada por hiperreactividad de los linfocitos B y T, además de la inmunorregulación entre las distintas células del sistema inmune.

Por otro lado, factores ambientales han sido relacionados con la aparición de la enfermedad; entre ellos se encuentra la luz ultravioleta B, la cual altera la estructura del ADN e induce apoptosis en células de la piel. Otros agentes ambientales identificados son algunos medicamentos y productos

químicos como la hidralazina, procainamida, isoniazida, etc., agentes infecciosos, bacterianos o virales que llegan a modificar la respuesta inmune dirigida hacia los antígenos propios a través de mimetismo molecular, perturbación de los mecanismos de inmunorregulación o alteración molecular de los antígenos propios.

El tratamiento actual de los pacientes con LES es principalmente basado en antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antipalúdicos, glucocorticoides e inmunosupresores. La dosis recomendada dependerá directamente del cuadro clínico que presenta el paciente. En pacientes con síntomas leves (mialgias, artralgias y síntomas generales), es posible emplear monoterapia con un sólo AINE.

Entre los inmunosupresores más utilizados se encuentran la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, metotrexato y micofenolato de mofetil, medicamentos que requieren vigilancia clínica y más tarde de laboratorio para detectar a tiempo efectos secundarios o en algunos casos señales de toxicidad. En años recientes, para su tratamiento, se ha reportado el desarrollo de recursos biológicos como el rituximab, un anticuerpo quimérico que reconoce y elimina linfocitos B que expresan en su membrana el receptor CD20, con ello se espera tener nuevas y eficaces alternativas para tratar la enfermedad.

3.1.3 Polimiositis y dermatomiositis

La polimiositis y la dermatomiositis forman parte del grupo heterogéneo de miopatías inflamatorias idiopáticas adquiridas, enfermedades que clínicamente son caracterizadas por debilidad muscular e histopatológicamente por infiltrado inflamatorio intenso en los músculos estriados. Ambas enfermedades son más comunes el sexo femenino, en una relación de 2:1 con el sexo masculino (Daa, 2008). La etiología de las miopatías inflamatorias es desconocida. Por sus similitudes con otras miopatías, los modelos en animales de experimentación, y las variaciones estacionarias en su presentación, se ha descrito la participación viral en su patogenia. Varios virus se han asociado al desarrollo de miopatías agudas y crónicas, entre ellos sobresale el virus de Epstein-Barr, coxsackievirus, parvovirus, paramixovirus, citomegalovirus y algunas bacterias como *Borrelia burgdorferi* y estreptococos; además, a pesar de utilizar técnicas muy sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) no se ha podido demostrar secuencias de su genoma en los músculos de pacientes con polidermatomiositis. En los músculos de pacientes con polidermatomiositis se encuentran evidencias de la expresión de diversas citocinas y quimiocinas.

Entre las citocinas encontradas están el interferón α y β , la IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el factor transformador del crecimiento β . Algunos de ellos, como el interferón γ y la IL-1 llegan a promover un efecto miocitotóxico, mientras otros, como el factor transformador del crecimiento β , fomentan inflamación crónica y fibrosis.

El medicamento por elección son los glucocorticoides, entre ellos principalmente tenemos a la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día, hasta que la CK disminuya a valores normales. Posteriormente y si la respuesta del paciente es favorable, se puede iniciar un descenso a razón de 10 mg cada 3 a 4 semanas. Con este esquema, cerca del 90% de los pacientes responderán adecuadamente, y en 70% se obtiene remisión total (Daa, 2008). Los inmunosupresores como la azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetil, ciclosporina A y ciclofosfamida se emplean en los casos que no responden a los glucocorticoides, o bien, como ahorradores de ellos o para mantener la remisión de la enfermedad.

3.1.4 Esclerosis sistémica (esclerodermia)

El término esclerodermia literalmente significa endurecimiento de la piel (esclerosis=endurecimiento/dermis = piel), es empleado para describir a un grupo de padecimientos que comparten presencia de fibrosis cutánea como manifestación de la enfermedad. Afecta más a la población femenina que a la masculina en proporción de 7:1. Al igual que otras enfermedades del tejido conjuntivo con las que comparte síntomas, su etiología es desconocida y además se ha descrito la relación sobretodo con factores genéticos además de los inmunológicos y ambientales.

Las alteraciones histológicas típicas en la esclerosis sistémica son principalmente el depósito excesivo de colágeno, daño microvascular e infiltrado inflamatorio perivascular y difuso de linfocitos activados, cambios que son particularmente prominentes en la piel, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón, tendones y ligamentos, etc., y que con ellos se justifica una elevada morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Respecto a la fibrosis, se publicado que los fibroblastos en estos pacientes se encuentran activados de forma permanente y así muestran patrones anormales de crecimiento, resistencia a la apoptosis y producen de 2 a 3 veces mayor cantidad de colágeno tipo I y III de lo normal, así como aumento en la producción de colágeno tipo VI a nivel perivascular y tipo VII, finalmente es capaz de producir citocinas con actividad paracrina y autocrina que promueven fibrosis. Es así como el exceso de fibras compactas de colágeno se

extiende más allá de lo normal y con el paso del tiempo progresivamente atrofia y resulta en fibrosis en los tejidos adyacentes.

Para el tratamiento, los medicamentos empleados se clasifican en dos categorías: los dirigidos a la modificación del proceso patogénico; entre ellos se encuentran metotrexato, penicilamina (medicamento que interfiere en el metabolismo del colágeno), ciclofosfamida (inmunosupresor) y colchicina (actividad antifibrótica); y por otro lado, los que disminuyen la sintomatología propia de la enfermedad y complicaciones.

3.1.5 Espondilitis anquilosante (AS)

Es una enfermedad que afecta más comúnmente a hombres. Afecta asimétricamente a menudo, tanto al esqueleto axial como a las articulaciones periféricas. Es diferenciado de la AR porque es una entesopatía inflamatoria, es decir, que la mayor parte de la inflamación recae sobre la inserción del tendón en el hueso. La espondilitis anquilosante (spondylos = vértebra y ankylos = fusión) es el prototipo de un grupo de enfermedades clasificadas como “espondiloartritis seronegativas”, denominación derivada del desarrollo inflamatorio mayormente en la columna vertebral y la ausencia de factor reumatoide. Se estima que la prevalencia en población caucásica varía entre 0.1% a 0.8%, en comparación con 1% de prevalencia de la AR. La proporción se presenta como 3:1, más en hombres que en mujeres.

Durante varios años, los AINE han sido primordiales en el tratamiento de este trastorno, ya que su eficacia en la mejoría de manifestaciones axiales ha sido descrita en distintos estudios, con una buena respuesta a la sintomatología axial, por lo cual ha llegado a ser considerado como criterio diagnóstico de la enfermedad. La sulfasalazina es el medicamento más valorado como modificador del desarrollo de la enfermedad; sin embargo, dado que no se tienen suficiente evidencia de tener efectos favorables sobre síntomas axiales, su indicación es limitada en pacientes con artritis periférica.

La introducción de los inhibidores del TNF- α en el tratamiento de la espondilitis anquilosante ha sido uno de los avances más importantes en el campo de la reumatología y a su vez ha marcado una nueva era en el tratamiento de los padecimientos reumáticos en general, y en espondiloartritis particularmente. Los antagonistas del TNF- α más empleados han sido infliximab, etanercept y el adalimumab. Se ha justificado su uso al conocer la función del TNF- α en la fisiopatología de la

respuesta inmune, su eficacia en AR y por falta de eficacia en terapias convencionales. Afortunadamente se ha tenido una gran mejoría en síntomas y signos articulares, valorada por los índices de actividad, mejorando los de funcionalidad, lo que sugiere una probable modificación en la evolución natural del padecimiento.

3.1.6 Enfermedad articular degenerativa (osteoartritis)

La enfermedad articular degenerativa es el padecimiento reumático más común en la práctica clínica. La osteoartrosis se manifiesta por cambios morfológicos, bioquímicos, moleculares y biomecánicos, tanto de las células como de la matriz, lo cual tiene como consecuencia un reblandecimiento, fibrilación, ulceración y pérdida del cartílago articular. Clínicamente la enfermedad es evidente cuando se caracteriza por dolor articular, dolor a presión, limitación de movimientos e inflamación local. La prevalencia de la enfermedad articular degenerativa es muy semejante en ambos sexos, sus características radiológicas, con o sin síntomas, prácticamente son universales entre la edad de 60-70 años.

La causa de la enfermedad articular degenerativa aún es desconocida. Sin embargo, la literatura sugiere que su etiología es multifactorial, donde contribuyen factores genéticos (poligénicos), endocrinos (hormonas como los estrógenos, diabetes mellitus, etc.), edad, raza, sexo, obesidad, hipermovilidad articular, actividad física, e incluso algunos hábitos (por ejemplo el tabaquismo), mismos que representan las condiciones adecuadas para su desarrollo, y que al relacionarse con factores bioquímicos y biomecánicos (forma de la articulación, traumatismos, alineamiento de la articulación, etc.), son determinantes del sitio y severidad de la enfermedad.

Como es sabido, las opciones terapéuticas disponibles, no han demostrado tener la suficiente capacidad para frenar o modificar la evolución natural de la enfermedad, por lo que se puede afirmar que no existe un tratamiento óptimo para su administración en el paciente. Por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento es controlar en su mayoría los síntomas, es decir, disminución o eliminación del dolor, mejorar la función y discapacidad, así como prevenir o retardar la progresión de la enfermedad, así como sus complicaciones.

3.1.7 Osteoporosis

Actualmente, la osteoporosis es definida como una enfermedad esquelética caracterizada por un deterioro en la resistencia o fortaleza del hueso que predispone a la persona a mayor riesgo de fractura. La resistencia del hueso depende tanto de la densidad como de la calidad de éste, la cual

depende propiamente de su arquitectura, remodelamiento, daño producido por microfracturas y mineralización del hueso.

El tratamiento de la osteoporosis tiene como objetivo principal la disminución del riesgo a padecer fracturas y limitar con ello sus consecuencias. Debe planearse para ser administrado en periodos largos, incluso años. La terapia debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades de cada paciente, a sus condiciones médicas y sociales y al equilibrio entre beneficios y riesgos de cada agente terapéutico.

3.2 Opciones terapéuticas en enfermedades articulares crónico degenerativas

Las afecciones reumáticas o musculoesqueléticas comprenden más de 150 enfermedades y síndromes progresivos, los cuales comparten el síntoma del dolor. Entre las enfermedades más comunes y de mayor impacto en la sociedad, se encuentran la osteoartritis y la AR (Buttgereit, Burmester, & Bijlsma, 2014; Cross et al., 2014). La AR es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al 1.6% de los adultos mexicanos, principalmente en mujeres, con una relación 6:1. La enfermedad tiene un impacto negativo en el uso de las extremidades ya que el cartílago que se ha desgastado, hace que los huesos se froten entre sí; esto crea fricción y causa dolor, trauma y daño a ligamentos. Cabe señalar que si la enfermedad no se diagnostica de manera temprana ni recibe un tratamiento adecuado, se llega a una etapa de destrucción articular y alteración funcional, lo que tiene por consecuencia discapacidad, disminución de la calidad y esperanza de vida, además de producir costos elevados para el paciente, su familia y sociedad (Cardiel et al., 2014; Sociedad Española de Reumatología, 2018).

Dado que en los últimos 15 años se ha tenido un gran avance en el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas, es importante actualizar periódicamente las guías terapéuticas, de esta forma se incluyen aspectos importantes como ajustes de dosis, terapia combinada y complicaciones que se han ido estudiando al paso del tiempo (Cardiel et al., 2019). A continuación se describen las principales opciones de tratamiento convencional empleadas en enfermedades articulares crónico degenerativas.

3.2.1 Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen una familia de compuestos con estructura química heterogénea que se caracteriza por deprimir la producción de eicosanoides y tener un efecto analgésico y antiinflamatorio, reducir la rigidez y mejorar la función física, sin embargo no interfieren con el daño articular, por lo que retrasan y no modifican la enfermedad (Fusco, Skaper, Coaccioli, Paladini, & Varrassi, 2017; Smolen, Aletaha, & Mcinnes, 2016; Sociedad Española de Reumatología, 2018). En el caso de la osteoartritis, se ha demostrado que algunos fármacos nuevos son eficaces para reducir el dolor y preservar las estructuras articulares, sin embargo, el desarrollo clínico de la mayoría se ha detenido, principalmente por desarrollar efectos adversos (Fusco et al., 2017). Por lo descrito previamente, los AINE han perdido su papel histórico como tratamiento de primera línea, así mismo la toxicidad que genera es principalmente digestiva y con efecto iatrogénico, influyendo en el aumento de la mortalidad observada en AR (Combe, Lukas, & Morel, 2016; Scott, Wolfe, & Huizinga, 2010).

3.2.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides ofrecen efectos sintomáticos rápidos y modificadores de la enfermedad, pero están asociados con efectos secundarios graves a largo plazo. Son administrados a dosis orales bajas a intermedias o por vía parenteral como aplicaciones intravenosas o intramusculares únicas. Las dosis bajas de glucocorticoides (<7,5 mg/día) combinadas con MTX confieren protección estructural aditiva en comparación con el MTX solo. Además por el perfil bajo de efectos adversos que producen a estas dosis, diversidad de agentes, vías de administración, regímenes disponibles y bajo costo, hace de los glucocorticoides asociados a FAME convencionales, una terapia atractiva para el tratamiento de AR (Smolen et al., 2016; Sociedad Española de Reumatología, 2018).

3.2.3 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME)

El tratamiento ideal debe preservar la estructura articular, mejorar la calidad de vida del paciente y poseer un buen perfil de seguridad. La esperanza real de nuevas opciones de

tratamiento para enfermedades articulares ahora es mediante los llamados “Fármacos Modificadores de la Enfermedad”; este grupo de fármacos difieren en su mecanismo de acción y toxicidad; en AR son empleados para reducir la inflamación y, por definición, reducir la progresión del daño estructural (Smolen et al., 2016). A nivel celular, los mastocitos y la microglía representan objetivos muy atractivos, ya que su modulación no sólo permite atacar neuroinflamación central y periférica y reducir dolor, sino también promover la restauración de la homeostasis tisular, limitando de esta forma la progresión de la enfermedad (Fusco et al., 2017). Hay dos clases principales de FAME: sintéticos y biológicos. Los FAME sintéticos fueron sintetizados primero y posteriormente se descubrió su actividad antirreumática, se definen mejor como sintéticos convencionales o sintéticos específicos. El uso de FAME sintéticos convencionales ha evolucionado empíricamente y sus modos de acción aún se desconocen. Por el contrario, los FAME sintéticos dirigidos se han desarrollado para modular un objetivo particular implicado en la generación de inflamación. Los FAME biológicos por su parte, son desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular. Incluyendo todos los compuestos biológicos originales y biosimilares (Smolen et al., 2016; Sociedad Española de Reumatología, 2018).

Entre los FAME que se dirigen a mastocitos y microglía se encuentran las N-aciletanolaminas (Bakharevski & Ryan, 1999; Levi-Montalcini et al., 1996) como la N-palmitoiletanolamina (palmitoiletanolamida o PEA). En el líquido sinovial, la PEA normalmente se encuentra en cantidades elevadas (1,500 pmol/ml), que se reducen drásticamente en pacientes con osteoartritis o AR, lo que sugiere un papel protector en estas afecciones. Así mismo estudios han reportado que la administración de PEA ejerce efectos antiinflamatorios y analgésicos en diferentes condiciones en inflamación crónica, modula la desgranulación de los mastocitos y reduce la activación de la microglía de la médula espinal (Fusco et al., 2017).

MTX ha sido el FAME sintético de elección, ya que se considera el fármaco de anclaje que también optimiza la eficacia de los FAME biológicos. Sin embargo, todavía no se ha demostrado de manera concluyente que el MTX sea superior a otros FAME sintéticos

convencionales clínica o estructuralmente; más bien, las comparaciones con sulfasalazina (SSZ) a o leflunomida (LEF) revelaron resultados similares, pero las dosis de MTX en estos estudios fueron bajas en comparación con las que se usan actualmente (Scott et al., 2010; Smolen et al., 2016).

Los FAME suelen aplicarse en combinación, ya que se ha demostrado una mayor eficacia. Un ejemplo es MTX-SSZ-HCQ, denominada triple terapia. Es por ello que se recomienda el uso de terapia combinada con un tratamiento biológico o tratamientos convencionales, en función de las características del paciente (Scott et al., 2010; Sociedad Española de Reumatología, 2018).

3.2.4 Quimioterapia

El tratamiento de la AR se divide en *sintomático* (analgésicos, AINE, glucocorticoides) y *de fondo*, fármacos capaces de frenar la evolución de la enfermedad. El MTX, LEF y SSZ han demostrado capacidad de reducir la progresión radiológica en la AR (Combe et al., 2016). El MTX ha sido FAME de primera elección debido a su bajo precio, perfil de seguridad, influencia en el enlentecimiento de la progresión radiológica, disponibilidad y versatilidad de dosis, así como las vías de administración (Tornero et al., 2014). El MTX es un análogo del ácido fólico (**Figura 1**) que inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR) uniéndose de forma reversible a esta enzima, lo que resulta en el agotamiento de los folatos intracelulares metabólicamente activos con la posterior inhibición de la síntesis de timidilato y ácido inosínico. La inhibición de DHFR provoca el cese de la síntesis de metabolitos de purina que son importantes para la proliferación celular. Hoy es el tratamiento de referencia para la AR (Gaujoux-Viala et al., 2014; Jerzy & Szechiński, 2006). Generalmente se administra una vez por semana, en dosis que varían de 7,5 a 25 mg/semana (Tian & Cronstein, 2007).

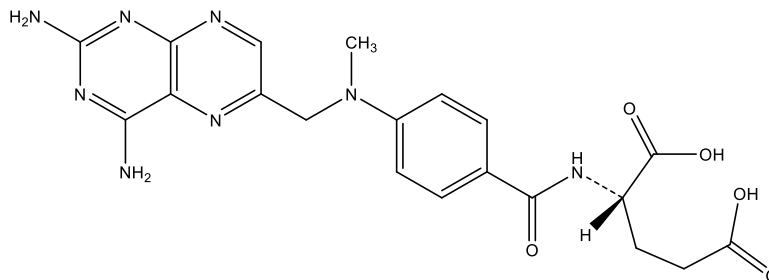


Figura 1. Estructura del metotrexato

La administración vía oral de MTX tiene una biodisponibilidad del 45-80%. El 35-50% de MTX circula en la sangre ligado a la albúmina. El MTX se acumula principalmente en el riñón, hígado, pulmones, piel y células intestinales como 7-OH-MTX y poliglutamatos; lo cual podría explicar los efectos tóxicos tardíos, incluso si el tratamiento es interrumpido. Su concentración en el líquido sinovial es igual que en el suero: diez veces mayor en la sinovial reumatoidea y en el hueso cortical o esponjoso *vs* plasma (Combe et al., 2016; Jerzy & Szechiński, 2006). En la AR, donde las dosis son bajas, se encuentran pocos metabolitos del MTX en el plasma, donde el $t_{1/2}$ es de 2 a 10 h; la mayor parte de la dosis es excretada como tal por la orina en las primeras 24 horas siguientes a la administración (Khan, Tripathi, & Mishra, 2012). La actividad antiinflamatoria de MTX está mediada por la supresión de la activación y la molécula de adhesión en lugar de la apoptosis de los linfocitos y actúa principalmente mediante la inhibición de mediadores de la inflamación como las interleucinas (IL-1, IL-6, TNF-1 y otras citocinas inflamatorias) (Jerzy & Szechiński, 2006).

La frecuencia de efectos adversos por la administración sistémica de MTX es del 37-96% durante el primer año de tratamiento. Los únicos incidentes potencialmente graves son respiratorios y hematológicos y con menos frecuencia hepáticos. La toxicidad es la primera causa de interrupción del tratamiento (10-31%), mientras que las interrupciones por ineficacia no son tan frecuentes (5-6%) (Combe et al., 2016).

3.2.5 Radiosinovectomía

La AR es una enfermedad crónica común que en su tratamiento emplea medicamentos sistémicos y locales. En los casos de sinovitis persistente, la inyección local de esteroides o la sinovectomía quirúrgica, química o por radiación pueden ser una opción. La administración intraarticular de esteroides es un procedimiento rápido y seguro, pero la respuesta a largo plazo es limitada. La sinovectomía quirúrgica se asocia con un alto costo y un mayor tiempo de rehabilitación. Para la sinovectomía química se utilizan diferentes fármacos (rifampicina como antibiótico o ácido de osmio). Sin embargo, la sinovectomía química que usa ácido de osmio es dolorosa y la respuesta a largo plazo es relativamente baja. En resumen de los datos publicados, la radiosinovectomía (RSO) es la mejor opción terapéutica para el tratamiento local de la AR. El primer tratamiento de la artritis con oro radiactivo (^{198}Au) se publicó en 1963 en el tratamiento de derrames en rodilla. El problema de ^{198}Au en radiosinovectomía es que después de la aplicación la tasa de radiación es alta, causada por los pequeños tamaños de partículas. En los años 70 y 80, Itrio-90 (^{90}Y), fosfato crómico coloidal (^{32}P), y sulfuro coloidal de Renio-186 (^{186}Re) fueron radiofármacos comunes para el tratamiento de AR (Knut, 2012, 2015). En los últimos 20 años la radiosinovectomía mostró un renacimiento con citrato de erbio-169 (^{169}Er) en articulaciones pequeñas, ^{186}Re o ^{32}P en articulaciones medianas (muñeca, codo, tobillo y hombro); y ^{90}Y en rodilla (Galatros et al., 2005).

La eficacia de la RSO es óptima cuando el grosor de la membrana sinovial no supera los 10 mm; sin embargo, es posible que funcione en casos donde la inflamación supere los 10 mm, sin embargo, no se tienen datos clínicos reportados (Jodlowska-Cicio, Telesinska-Jasiowka, Korkosz, & Bielinska, 2017). El proceso inflamatorio en AR y poliartritis conduce a un aumento de macrófagos, derrame articular y liberación de enzimas inflamatorios (**Figura 2-A**). Estos procesos inflamatorios inducen dolor, pérdida de movimiento y artrosis a largo plazo. En radiosinovectomía, partículas radiactivas marcadas con un tamaño de 0.05–2 μm son aplicadas directamente en la cavidad articular, seguida de una distribución homogénea en articulación (**Figura 2-B**). En 2 días hay una captación completa de radio-coloides, las

partículas radiactivas son transportadas en las profundidades sinoviales y fagocitadas por macrófagos y otras células inflamatorias (**Figura 3-A**). Una ventaja de la radiosinovectomía en comparación con la radioterapia de haz externo es la captación específica de radiación en la sinovia, que evita la radiación del tejido circundante. La baja penetración tisular de las partículas beta de hasta 10 mm minimiza la dosis de radiación absorbida al tejido no dirigido. La dosis absorbida por radiación sobre 100 Gy conduce a una sinovectomía similar a la sinovectomía quirúrgica. En el largo proceso de más de 3 meses la radiación conduce a la fibrosis de la sinovia inflamatoria con la reducción de derrame, hiperfusión y proceso inflamatorio. Adicional de observa una liberación de enzimas inflamatorias (**Figura 3-B**) (Knut, 2015).

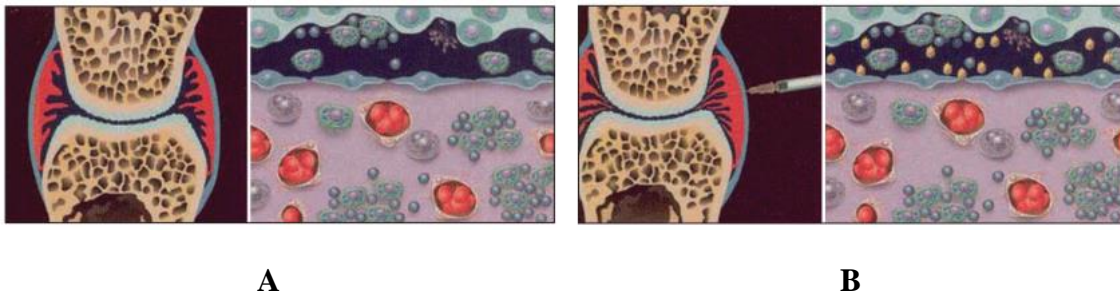


Figura 2. Proceso inflamatorio en AR y radiosinovectomía.

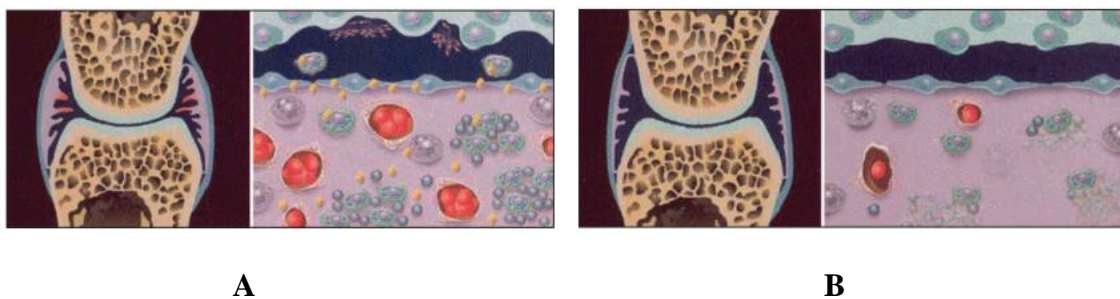


Figura 3. Respuesta a radiosinovectomía.

3.3 Fármacos en sistemas de liberación modificada aplicables en el tratamiento de las enfermedades crónicas degenerativas

La farmacocinética es el estudio del paso de los fármacos por el organismo, el cual incluye diferentes etapas como lo son absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). Durante estos procesos, determinados fármacos presentan desventajas para lograr el efecto deseado. La distribución de los fármacos en el organismo depende propiamente de sus características fisicoquímicas, tales como solubilidad, coeficiente de partición y carga, además de características de cada paciente, es decir, si presenta enfermedades crónicas o congénitas (Escobar, 2016; Sáez, Hernández, & López, 2003). En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar sitios diferentes a la diana terapéutica, los cuales pueden ser con efectos inactivos, no deseados o nocivos.

Actualmente existen dos métodos para mejorar el desempeño de los fármacos para alcanzar una mayor eficacia y eficiencia. Primero tenemos a la *liberación controlada*, la cual reduce efectos secundarios manteniendo una concentración terapéutica estable del fármaco en el organismo, es decir, trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero; por lo que no suelen existir cambios en la distribución del fármaco en el organismo a comparación con la administración convencional. Y por otro lado tenemos a la *liberación dirigida*, la cual asegura una liberación en un sitio específico, manteniendo al mismo tiempo su inactividad en cualquier otro lugar del organismo (Sáez et al., 2003; Siegel & Rathbone, 2012).

Los sistemas avanzados de liberación modificada ofrecen la libertad en la elección del sitio de acción y aplicación. Los sistemas poliméricos han sido diseñados y propuestos para alcanzar una especificidad y eficacia superior a tratamientos convencionales, éstos son aplicados en el organismo de distintas maneras: en la zona afectada, cerca de la misma y/o implantados o adheridos a la piel (Sáez, Hernández, Sanz Angulo, & Katime, 2004). Es importante considerar algunas características importantes en el desarrollo de este tipo de sistemas: 1. Tipo de material, 2. Ruta de preparación, 3. Tamaño de partícula, 4. Cantidad de fármaco incorporado, 5. Carga, 6. Fármaco liberado (*in vitro* e *in vivo*), 7. Estabilidad del fármaco, 8. Estabilidad del sistema de liberación, 9. Efecto del almacenamiento, 10.

Propiedades de la superficie, 11. Presentación, 12. Antigenicidad, 13. Biofase y toxicidad y 14. Biocinética. (Sáez et al., 2004; Wilson, 2012)

3.4 Sistemas de liberación modificada empleados en el transporte de fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas

Recientemente el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónico degenerativas, es especial el de AR ha tenido avances significativos en cuanto a la terapia convencional, ya que actualmente la nanomedicina ofrece alternativas bastante prometedoras, sin embargo, aún están en desarrollo propuestas para combatir el riesgo de tolerancia terapéutica inducida por altas dosis en tratamientos generalizados. Estas opciones de terapia avanzadas ofrecen al paciente reducción de costos y evitar en la medida de lo posible, efectos secundarios (Yang, Feng, Ding, Chang, & Chen, 2017). Dos de las ventajas más notables de este tipo de sistemas de administración de fármacos es que son dirigidos y direccionados específicamente en el lugar lesionado, lo que reduce el riesgo a ser acumulados en otros sitios específicos; y por otro lado, se logra la liberación sostenida del fármaco en un periodo específico de tiempo (Yang et al., 2017). Existen varios nanosistemas acarreadores de fármacos reportados, entre los que se encuentran liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas sólidas lipídicas (SLN), micelas poliméricas, dendrímeros, nanopartículas metálicas y puntos cuánticos.

Entre los más representativos del grupo de investigación donde se desarrolló esta revisión bibliográfica, destaca que en 2019 R.M. Trujillo-Nolasco, et. al. prepara y evalúa *in vitro* de nanopartículas de HA-PLGA radiomarcadas como nuevo sistema de administración de MTX para el tratamiento local de la artritis reumatoide, obteniendo el radiofármaco: ^{177}Lu -DOTA-HA-PLGA (MTX). El método de preparación fue emulsión-evaporación del disolvente, obteniendo nanopartículas esféricas con diámetro medio de 167.6 ± 57.4 nm. La encapsulación de MTX en la matriz polimérica de PLGA fue llevada a cabo por el mismo método, obteniéndose el 95.2% de eficiencia de encapsulado. Por otro lado, la conjugación del ácido hialurónico (AH) y del agente quelante DOTA a la superficie de las nanopartículas de PLGA (MTX) se realizó exitosamente mediante una reacción con

carbodiimida y HATU respectivamente y cuya caracterización se demostró mediante técnicas de espectroscopia FT-IR y UV-Vis. El marcaje con ^{177}Lu al sistema DOTA-HA-PLGA (MTX) se realizó en medio acuoso a pH 7.0 obteniendo una pureza radioquímica de $96 \pm 2\%$ mediante ITLC. El perfil de liberación del sistema de nanopartículas HA-PLGA (MTX) mostró una respuesta a favor de condiciones de pH ácido (5.3). Finalmente, la evaluación biológica del sistema ^{177}Lu -DOTA-HA-PLGA (MTX) fue realizada en células RAW 264.7 mostrando efectos citotóxicos y de captación específica a través de mecanismo de endocitosis mediada por receptores, se compararon células con receptores bloqueados y células con receptores libres.

Por lo anteriormente descrito, se concluye que el sistema de nanopartículas ^{177}Lu -DOTA-HA-PLGA (MTX) es un sistema potencial de transporte y liberación dirigida de MTX, a través del reconocimiento molecular de receptores CD44 sobreexpresados en células como macrófagos presentes en enfermedades articulares crónico degenerativas, como la AR, así como un efecto citotóxico aditivo de radio y quimioterapia.

JUSTIFICACIÓN

4. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades inflamatorias crónico degenerativas son padecimientos que aquejan actualmente a gran parte de la población. Una característica importante que comparten es el dolor y la discapacidad con el paso del tiempo. La AR, es una de las más representativas, es un trastorno idiopático caracterizado por un proceso inflamatorio crónico con destrucción simétrica progresiva de articulaciones y discapacidad. (Mendoza-Vázquez et al., 2013) Las alternativas terapéuticas actuales son Antinflamatorios No Esteroides (AINE), glucocorticoides, Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) y tratamientos quirúrgicos, los cuales conllevan una alta probabilidad de generar reacciones adversas, además de limitar su acción farmacológica, especificidad y por lo tanto su eficacia. (Sociedad Española de Reumatología, 2018) Por lo anterior, se tiene la necesidad de recurrir a nuevas opciones de adaptación de fármacos ya existentes. Hoy en día la nanotecnología es una disciplina que ofrece alternativas en cuanto a la optimización de opciones farmacológicas, en efectividad terapéutica y seguridad: sistemas de administración controlada a través de nanopartículas poliméricas. El propósito de la presente revisión bibliográfica es describir el desarrollo de nuevas y novedosas opciones terapéuticas que se han trabajado en años recientes con la finalidad de conocer los avances y limitaciones de cada uno de ellas.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Journal of Microencapsulation



Drug delivery systems for the treatment of Arthritis-Related Conditions and Joint Inflammatory Disorders

Journal:	<i>Journal of Microencapsulation</i>
Manuscript ID	TMNC-2021-RA-0114
Manuscript Type:	Review
Date Submitted by the Author:	13-May-2021
Complete List of Authors:	Santillán-Iniesta, Itzel; Universidad Autónoma del Estado de México Isaac-Olivé, Keila; Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina Ocampo-García, Blanca Eli; Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares Moraqles-Avila, Enrique; Universidad Autónoma del Estado de México, Pharmacy
Keywords:	Degenerative joint disease, Drug Delivery Systems, Nanotechnology, Nanotherapies, Chemotherapy

SCHOLARONE™
Manuscripts

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/tmnc> Email: microencapsulation@hotmail.co.uk

Drug delivery systems for the treatment of Arthritis-Related Conditions and Joint Inflammatory Disorders

Santillán-Iniesta Itzel¹, Isaac-Olive Keila², Ocampo-García Blanca Eli³,
Morales-Avila Enrique^{1*}

1 Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química, Toluca-México

2 Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina, Toluca-México

3 Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Departamento de Materiales
Radiactivos, Ocoyoacac-México

***CORRESPONDENCE TO:**

Enrique Morales-Avila, Ph. D.

Facultad de Química

Universidad Autónoma del Estado de México

Paseo Tollocan esq Paseo Colón S/N.

Toluca, Estado de México.

C.P. 50120, México.

Tel. + (52) (722) 2 17 41 20

Fax. + (52) (722) 2 17 38 90

e-mail: enrimorafm@yahoo.com.mx

emoralesav@uaemex.mx

Abstract

Degenerative joint disease refers to affections that involve inflammation of the synovium, attributed to the accumulation, infiltration and activation of immune cells, with secretion of pro-inflammatory cytokines into the synovial compartment. Nanotechnology, applied to pharmaceutical sciences, has allowed the development of Nanoparticulate Drug Delivery Systems (liposomes, polymer nanoparticles, solid lipid nanoparticles, dendrimers and metallic nanoparticles), as a suitable alternative in the treatment of degenerative joint diseases. The recent *in vitro* and *in vivo* studies provide sufficient evidence to increase the probability of this becoming a formal treatment option in the not-too-distant future. Nanotechnology gives us the opportunity to greatly optimize conventional treatments for degenerative joint disease, with the development of smart drug delivery systems.

Key words

Degenerative joint disease, drug delivery systems, nanotechnology chemotherapy.

1. Introduction

Arthritis-related conditions and joint inflammation disorders are known to result in a variety of physical manifestations, either as short-lived or exceedingly chronic and degenerative joint damage. For this review, *degenerative joint disease* refers to affections that involve inflammation as the first sign or symptom. They also commonly involve weight-bearing joints and thus diminish mobility and tolerance to standing.

Inflammation of the synovium is attributed to immune activation and infiltration of immune cells into the synovial compartment, which secretes substances such as pro-inflammatory cytokines, whose accumulation and increase trigger the inflammation process. Currently, there are well-established pharmacological options for its treatment; among these, there are analgesics, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). In general, conventional drug formulations require high and frequent doses due to the inability to reach specific target sites. In

addition, side effects associated with the high concentrations of free drugs are observed (Ren et al., 2019; Smolen et al., 2016).

Nanotechnology, material sciences and molecular biology have allowed the development and engineering of Micro- or Nanoparticulate Drug Delivery Systems (DDS) as suitable alternatives in the treatment of degenerative joint diseases, whose objective is to improve the pharmacokinetic behavior, increase the therapeutic response, diminish the side effects, increase patient comfort and diminish health costs, etc. (Ren et al., 2019).

This review will focus on the most recent advances on Micro- or Nanoparticulate Drug Delivery Systems as promising tools in the treatment of degenerative joint diseases. The recent *in vitro* and *in vivo* studies provide sufficient evidence to increase the probability of these systems in becoming a formal treatment option in the not-too-distant future.

1.1. Arthritis-Related Conditions and Joint Inflammatory Disorders

Rheumatic or musculoskeletal conditions comprise over 150 diseases and progressive syndromes, which are associated with pain and cause inflammatory arthritis-related conditions; usually, these disorders affect joints, tendons, ligaments, bones and muscle, and include ankylosing spondylitis, osteoarthritis, rheumatic polymyalgia, psoriatic arthritis, bursitis, scleroderma, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, among others (Fusco et al., 2017)

Rheumatoid Arthritis (RA) is an idiopathic disease characterized by chronic symmetric inflammation of the joints; it generates sensitivity and destruction of synovial tissue over time, thus leading to severe disability and premature mortality (Aletaha, Neogi, Silman, Funovits, Felson, Bingham, Birnbaum, Burmester, Bykerk, Cohen, Combe, Costenbader, Dougados, Emery, Ferraccioli, Hazes, Hobbs, Huizinga, Kavanaugh, Kay, Kvien, Laing, Mease, Ménard, Moreland, Naden, Pincus, Smolen, Stanislawska-biernat, et al., 2010).

Arthritis is a generic term for inflammatory joint disease that affects 0.5-1% of the world population. It compromises the function of joints and bones that, over time, leads to a dysfunction of the extremities where it is present. In RA, the synovium is characterized by hyperplasia, hypervascularity and cellular infiltrate, when it is normally found with a sparse cell population. This cellular infiltrate is responsible for carrying out the inflammatory

process through the secretion of pro-inflammatory cytokines, mainly interleukin 1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6), which lead to the destruction of cartilage and joint tissues (Smolen et al., 2016).

The diagnosis and current classification criteria of RA was defined in 2010, by the American College of Rheumatology (ACR), based on medical history and physical examination, supplemented by laboratory analysis and radiodiagnosis. (Aletaha, Neogi, Silman, Funovits, Felson, Bingham, Birnbaum, Burmester, Bykerk, Cohen, Combe, Costenbader, Dougados, Emery, Ferraccioli, Hazes, Hobbs, Huizinga, Kavanaugh, Kay, Kvien, Laing, Mease, Ménard, Moreland, Naden, Pincus, Smolen, Stanislawska-Biernat, et al., 2010; Kay & Upchurch, 2012). Currently, only treatments directed at IL-6, TNF- α and IL-1 have shown to be effective, which highlights their importance in the inflammation observed in this disease (Morel, 2014; Sánchez-Ramón, López-Longo, & Carreño, 2011).

There are several autoantibodies which have been identified in RA, including rheumatoid factors (RF), anti- filaggrin antibodies (AFA), and anti-citrullinated peptides (ACPA), including anti- perinuclear factor (APF) and anti- keratin antibodies (AKA). Due to their high specificity (95-99 %), ACPAs suggest that one or more citrullinated peptides are the antigen or antigens that cause the disease, so these antibodies are an essential criteria for the diagnosis and differentiation of RA (Derksen, Huizinga, & van der Woude, 2017).

1. Conventional pharmacological treatment for degenerative and joint diseases

Treatment for degenerative joint diseases includes stages, such as the preparation of a basic program, pharmacological treatment, therapy of derived complications, local therapies, surgery, and rehabilitation. The therapeutic objectives are to reduce joint injury, relieve pain, delay or avoid structural degeneration, preserve joint function, improve quality of life, and guarantee the overall well-being of the patient (Bullock et al., 2018).

First-line therapy for RA includes the use of DMARDs, which reduce joint swelling and pain, decrease acute phase markers, limit progressive joint damage and improve function. Methotrexate (MTX) is the dominant DMARD, besides leflunomide (LF) and sulfasalazine (SSZ) (Köhler, Günther, Kaudewitz, & Lorenz, 2019; Poh et al., 2017). Likewise, non-

steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids and antimalarial drugs (chloroquine (CQ), hydroxychloroquine (HCQ)) are used, which reduce pain and stiffness. The American College of Rheumatology recommends scaling therapy with a biological tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) added to MTX, or the initiation of triple therapy (TT); specifically, SSZ, HCQ, and MTX (Erhardt, Id, Id, & Article, 2018).

1. Drug Delivery Systems used in degenerative and joint diseases.

Recently, the treatment of RA has had significant advances in terms of conventional therapy. The advantage in nanotechnology and nanomedicine offers the patient's cost reduction, avoiding side effects and providing the option of personalized medicine. Two of the most notable advantages of this type of drug delivery systems (DDS) is that they are directed specifically at the site of injury, which reduces the risk of accumulating in healthy tissues. Additionally, the sustained release of the drug is achieved in a specific period of time (Yang et al., 2017). There are several reported drug-carrying nanosystems, including liposomes, polymer nanoparticles, solid lipid nanoparticles, dendrimers, and metallic nanoparticles. The main objective is the improvement in therapeutic efficacy, as well as the decrease of side effects, and sometimes, life-threatening complications such as hepatotoxicity, myelosuppression, lung damage, cushing syndrome, diabetes mellitus and/or bone demineralization during administration (Bunim et al., 1958; Jerzy & Szechiński, 2006; Khan et al., 2012). The main characteristics and studies carried out so far, for each of the systems, will be described below.

1.1. Liposomes (LPS)

Liposomes have been widely used to deliver drugs in the treatment of RA due to their easy preparation, biocompatibility, versatility in its modification with various ligands, and hydrophobic and hydrophilic drug-loading capacity. Specific characteristics such as size, lipid composition and number of layers are essential for the study of its behavior within the body, since the therapeutic activity to be performed depends on it. Different systems have

been developed with liposomes for the targeted transport of drugs. **Table 1** resumes the most significant formulations used in degenerative joint diseases.

The physical and chemical characteristics of liposomes have a significant influence on their *in vivo* behavior. Therefore, for drugs to be directed specifically to an organ, a suitable ligand that can direct it to target cell receptors is required. The evaluation of liposomal formulations, in terms of size, surface charge, size distribution, LC and EE of the drug, shows that the systems have characteristics optimized for the administration to be carried out intravenously or intraarticularly (Gouveia, Lopes-de-Araújo, Costa Lima, Nunes, & Reis, 2018).

In a study published by Ren et al., different liposomal systems were studied and compared under certain specific physical and chemical characteristics, which led to the confirmation that liposomes with a slightly negative charge possess the best RA targeting effect *in vivo*. The study demonstrated that PEG-functionalized liposomes had relatively better long-term circulation parameters, higher $AUC_{0 \rightarrow t}$, longer $t_{1/2}$ and $MRT_{0 \rightarrow t}$ in all experimental groups. Long-term permanence in circulation improved as PEG chain lengths increased from 1 to 5 kDa. Liposomes with a 100-nm particle size, slightly-negative charge, and 10 % of PEG had an optimal *in vivo* half-life and inflamed joint targeting ability (Ren et al., 2019).

Jia et al. developed a dexamethasone-loaded liposome system (Dex-Lips) for the relief of RA in an adjuvant-induced *in vivo* model in rats. The study demonstrated that the system effectively suppressed inflammation as it significantly reduced serum pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β), compared to free dexamethasone. In the pharmacokinetic studies, the area under the curve ($AUC_{0 \rightarrow t}$) ($P < 0.001$) and $C_{m\acute{a}x}$ ($P < 0.05$) of the Dex-Lips group was significantly higher than that of the free DEX group. These pharmacokinetic results suggested that DEX, encapsulated in the nanovehicles, had higher bioavailability than free DEX (Jia et al., 2018).

Although liposomes have generally been used in monolithic therapy; that is, transporting only one drug (Poh et al., 2017); there are studies where two drugs were transported within the same system for delivery to specific sites; Verma A. et al. developed a system consisting of double folate-conjugated liposomes (fDL) that contained prednisolone (PRD)

(an anti-inflammatory agent) and MTX (a disease-modifying anti-rheumatoid agent). The mechanism of the system initiates when the folate receptor binds to the folic acid with a KD affinity <1nM. Folate receptors are expressed in healthy cells and in different organs; however, it is well-documented that they occur mostly in inflamed cells (Poh et al., 2017; Sercombe, Veerati, Moheimani, Wu, & Hua, 2015). The system represents a novel option, as it is presented as internal liposome bilayers containing PRD and MTX, trapped in the central part of the internal liposomes. In the study, it was observed that the percentage of inhibition of edema was higher in fDL-PRD-MTX, when compared to DL-PRD-MTX and the free drug. The mechanism of action refers to the fact that the FA attached to the surface of the double liposome (DL) led the DL to the over-expressed folate receptors in activated macrophages that secrete pro-inflammatory cytokines in the inflammatory process (Verma, Jain, Tiwari, Saraf, & Panda, 2019).

Insert Table 1.

Table 1. Liposome-loading drugs used in the treatment of degenerative joint diseases.							
Drug	Matrix Composition	Diameter Size (nm)	EE (%)	DLE (%)	ROA	Tests	Ref.
DXP	Did-Lips	58.0 ± 1.02	96.8 ± 2.4	2.57 ± 0.07	IV	<i>In vivo</i>	(Jia et al., 2018)
PDP	DPPE:CHEMS:DPPE-HA 6.5:3.5:0.03	116 ± 3	70 ± 1	45 ± 1	-	<i>In vitro</i>	(Gouveia et al., 2018)
DXP	Did-Lips with slightly-negative charge and 10% 5 kDa PEG w/w of total lipid	93.9 ± 1.18	62.6 ± 1.81	1.71 ± 0.05	IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Jia et al., 2018)
DXP	HSPC/CH/DP (200/60/10) HSPC/CH/SA-CH/DP (200/60/18/10)	140.4 ± 5.2 134.3 ± 3.8	95.2 ± 1.8 92.6 ± 2.4	- -	- -	<i>In vitro</i>	(Hu et al., 2019)
DXP	DOPC:DOPE:CH:DSPE -((PEG) ₄₅ -NH ₂):ART-2 1:0.6:0.4:0.05:1	96–105	73–78	-	IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Meka, Venkatesha, Acharya, & Kamal, 2019)
PDP	FA-PEG-4000-NH-	429.3 ±	66.7	-	-	<i>In vitro</i>	(Verma et

MTX	DSPE	3.6	±3.9 45.3 ±1.7	-	IV	<i>In vivo</i>	al., 2019)
DXP: Dexamethasone disodium phosphate; Did: 1,1'-dioctadecyl-3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine; PDP: Prednisolone disodium phosphate; MTX: Methotrexate; FA: Folic Acid; DSPE: 1, 2-Distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine; HA: Hyaluronic Acid; DPPE: 1,2-Dipalmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine; CHEMS: Cholesteryl hemisuccinate; HSPC: Hydrogenated soy phosphatidylcholine; SA-CH: Sialic acid-cholesterol conjugate; DP: Dexamethasone palmitate; DOPC: 1,2-dioleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine; DOPE: 1,2-dioleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine; ART-2: Lipopeptide CKPFDRLC-NH-C ₁₈ H ₃₇							

Hyaluronic acid conjugated to nanocarriers had been reported to selectively bind to the CD44 receptor (Pandey, Mahtab, Rai, Rawat, & Ahmad, 2017; Schmitt et al., 2010; Trujillo-Nolasco et al., 2019), Gouveia et al. reported an HA-functionalized liposomal system (HA-DPPE) for prednisolone release. Two systems were compared, with and without HA functionalization. A homogeneous and monodisperse population of liposomes was obtained, having low PDI values (< 0.2) and vesicle size of 20 nm with a zeta potential of -30 mV. The *in vitro* study evaluated the ability of liposomes to mediate the intracellular release of the loaded drug and verify its dependence on pH. For both formulations, the release rate under acidic conditions (pH 5.0) was greater than pH 7.4, both with release of more than 90% of PDP in 45 h. The results evidenced that the overexpression of the CD44 cell surface receptor, which occurs during the development of RA, is a suitable target for HA-targeted pH-sensitive liposomes (Gouveia et al., 2018).

Hu et al. (Hu et al., 2019) reported a neutrophil-targeting liposomal system. It has been reported that activated neutrophils can internalize nanoparticles and then retain them to migrate through blood vessels to inflamed sites (Chu, Gao, Wang, & States, 2015). The proposed system consists of liposomes modified with sialic acid-cholesterol (SA-CH) and loaded with dexamethasone palmitate (DP-SAL). The goal is to use peripheral blood neutrophils (PBN) to transport the system (DP-SAL), with increased accumulation of DP-SAL in joints, in order to maintain significant suppression of swelling and inflammation of

diseased joints. The study showed that macrophage activity was suppressed by the release of DP and then inhibited swelling and erythema of the paws and protected articular cartilage and bone from degradation and erosion in the *in vivo* model. DP-SAL was efficiently internalized by PBN and then delivered to synovial tissue, leading to more effective down-regulation expression of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β (Hu et al., 2019).

Meka et al., described a system using a peptide-ligand (CKPFDRALC) identified as ART-2, which lodges itself inside inflamed joints when injected intravenously into rats with adjuvant-induced arthritis (Meka et al., 2019). The ART-2 peptide is found on the surface of DEX-bearing liposomes. In view of the different categories of treatment carried out, ART-2-DEX liposomes had a better therapeutic index through improved efficacy, without increasing adverse effects. ART-2 showed binding to endothelial cells that line the blood vessels of the synovial tissue in the joints that not only control the migration of leukocytes from the blood circulation to the joint, but are also vital for the formation of new blood vessels (angiogenesis), which is a characteristic feature of RA (Szekanecz & Koch, 2009).

Liposomes, as controlled release systems, offer a solution to improve the therapeutic index of a known antiarthritic drug by improving its efficacy, compared to the free drug, while maintaining a comparable adverse effect profile. These drug carriers are adaptable to the targeted delivery of biological or other drugs for the therapy of RA patients.

1.1. Polymer Nanoparticles

Polymeric nanoparticles (including solid-NPS and micelles) are frequently used as DDS due to their high bioavailability and high encapsulation capacity. They can consist of natural polymers, which are biodegradable, brittle and hydrophilic, but have low thermal resistance, which has limited their commercial application. Polymeric micelles are nanoparticles composed of amphiphilic block copolymers (ABC) that consist of hydrophobic and hydrophilic blocks in aqueous medium.

The synthetic polymers are usually cheaper, with limited or minimal biodegradability that meet characteristics that make them a good option to be used as drug carriers. These

systems strategically protect the active molecule from degradation *in vivo* and *in vitro*. Table 2 shows a representative DDS. The most significant advantage includes reduction of the rate of administration, increasing circulating levels and therefore its biological activity can be manipulated to take advantage of its maximum therapeutic efficacy.

Attending to the need to optimize targeted and specific DDS, Kumar et al. evaluated crystalline biopolymeric nanoparticles with encapsulation of MTX and DEX with high biocompatibility, improvement of therapeutic efficacy and reduction of toxicity. The MTX and DEX encapsulation in chitosan nanoparticles (CHNP) was developed separately. MTX-CH-NP and DEX-CH-NP showed faster drug release at pH 5.8. In the *in vivo* studies, both systems demonstrated the reduction of edema and swelling in a rat model of adjuvant-induced arthritis (AIA); the systems had the potential to deliver the drug at the inflammatory site with high efficacy (Kumar, Leekha, Tyagi, Kaul, & Mishra, 2017).

A recent study reported the development of mineralized nanoparticles (MP-HA-NP), composed of PEGylated hyaluronic acid (P-HA) as a hydrophilic layer, 5 β -cholanic acid as a hydrophobic nucleus and calcium phosphate (CaP) as a mineral sensitive to the pH. The mineralized HA-NPs showed pH responsiveness of the MTX release kinetics in neutral to acidic conditions. The HA-NPs were internalized by receptor-mediated endocytosis in macrophages, after which the doxorubicin-loaded MP-HANPs revealed a pH-dependent demineralization, followed by an acceleration of drug release in the cytosol (Alam et al., 2017).

In addition to delivering drugs to inflamed sites, the biological therapies are an option when conventional treatments do not achieve the required therapeutic efficacy. Systemic delivery of siRNA to target tissues is difficult to achieve due to its limited cellular uptake and poor stability in serum. Sun et al. developed polymeric nanoparticles for the systemic delivery of siRNA to inflamed tissues. The polymeric nanoparticles were composed of PK3 as a pH-sensitive polymer, folate-polyethylene glycol-poly(lactic-co-glycolide) as a targeting ligand, and a DOTAP/siRNA core. *In vitro* studies indicated pH-dependent siRNA release with accelerated release at pH 5.0. *In vivo*, the system was shown to have inflammation-directed activity and potent therapeutic effects in a rat model with AIA. These results

suggest that pH-sensitive and folate receptor-targeting nanoparticles are a promising drug carrier for siRNA delivery in the treatment of RA (Q. Sun, Radosz, & Shen, 2012; X. Sun, Dong, Li, & Yu, 2019).

Similarly, Lee et al. designed a nanocomplex of polymerized siRNA (poly-siRNA) targeting TNF- α with thiolated chitosan glycol (tGC) polymers. The polysiRNA-tGC nanoparticles (psi-tGC-NP) exhibited rapid cellular uptake and excellent *in vitro* silencing efficiency of the TNF- α gene. The highlight in the use of psi-tGC-NP was the high accumulation at arthritic joint sites in mice with collagen-induced arthritis (CIA). The availability of a psi-tGC-NP-based therapy that targets specific cytokines may herald a new era in the treatment of RA (Lee et al., 2014).

In addition to the targeting and specificity that drug-carrying nanoparticles must meet, it is important to consider that an imaging agent is a useful tool during *in vivo* biokinetic studies. Costa Lima et al. developed a new platform of polymeric nanospheres, capable of transporting anti-inflammatory drugs along with an imaging agent. The incorporation of gold nanoparticles allowed the acquisition of photoacoustic images and photothermal application with near-infrared. *In vitro* drug release assays revealed a pH and temperature dependence of the gold nanoparticles. Blank nanospheres exhibited negligible *in vitro* cytotoxicity, while MTX-loaded nanospheres decreased monocyte and macrophage viability to a higher level than free MTX. Gold-containing MTX-loaded multifunctional nanospheres demonstrated a significant reduction in inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α after *in vitro* inflammatory stimulation. These results confirm that multifunctional nanospheres represent a promising platform for RA diagnosis and intracellular treatment, combining MTX and gold nanoparticles for highly-effective targeted chemo-photothermal therapy (Costa Lima & Reis, 2015).

A new responsive nanoparticle with a biocompatible polymeric matrix was reported, capable of undergoing degradation after exposition to H₂O₂. The nanoparticles were able to release their load selectively, in biologically-relevant concentrations of H₂O₂, with a sustained release of 10 h after exposition. Additionally, nanoparticles showed a two-fold improvement in release after incubation with activated neutrophils. Ongoing research is

dedicated to investigating the potential of these polymeric systems to deliver therapeutic and diagnostic agents specifically to oxidative-stressed tissues, including those involved in RA (Lux et al., 2012).

The long-term disabling nature of RA, unknown etiology and initial similarity to other inflammatory diseases make early diagnosis complicated and non-specific. NIR-II photoacoustic molecular imaging (PMI) is emerging as a promising new strategy for the effective diagnosis and treatment of RA, due to its high sensitivity and specificity at deep penetration depths. Chen et al. reported a targeted antirheumatic drug (tocilizumab; TCZ), conjugated to polymer nanoparticles (PNP), as the first theranostic NIR-II nanoplatform: TCZ-PNP. Nanoparticle-conjugate systems have been shown to have a strong NIR-II extinction coefficient, high photostability, and excellent biocompatibility. The excellent targeting capabilities of TCZ-PNPs for non-invasive and efficient diagnosis of RA joint tissue with a high signal-to-noise ratio (SNR) of 35.8 dB in 3D photoacoustic imaging scans. They report that a one-month treatment and monitoring with TCZ-PNP show that RA was significantly suppressed. The TCZ-PNP-assisted PMI NIR-II provides a new strategy for RA teratology, therapeutic monitoring, and more (Zhao et al., 2018).

Amphiphilic two- or three-block copolymers spontaneously self-assemble into a core/supramolecular layer structure above the critical micellar concentration (CMC), driven primarily by hydrophobic interaction. The physicochemical nature of polymeric nano-sized micelles (10-200 nm) makes these spherical vesicles very appropriate for passive administration of hydrophobic compounds (Cho, Lai, Tomoda, & Kwon, 2015; Li et al., 2017). Depending on the molecular weight of the block copolymers, the nanomicelles can have different shapes, including spherical, cylindrical, or star-shaped structures (Biswas, Kumari, Lakhani, & Ghosh, 2016; Mandal, Bisht, Rupenthal, & Mitra, 2017).

Angiogenesis plays an essential role in the progression of RA. The RGD peptide shows high affinity and selectivity for the $\alpha_v\beta_3$ integrin, which is one of the most examined angiogenesis targets (Szekanecz & Koch, 2009). Nimesulide (NIM) could improve the antirheumatic profile of MTX; however, the clinical application is limited due to the water

insolubility of both MTX and NIM and their inability to target. That is why Wang Y. et al. reported a study where they designed a targeted drug delivery system, RGD-mediated micelles, as a solution to administrate MTX and NIM (M/N), and thus enhance their combined therapeutic effect combined against RA. The system consists in conjugating the RGD peptide with NHS-PEG-PLA to form RGD-PEG-PLA for the preparation of RGD-modified drug-loaded micelles (R-M/N-PM). The *in vitro* study indicated that RGD improved the targeting ability and promoted retention of micelles in arthritic joints. Likewise, joint swelling was significantly alleviated, while bone erosion and serum levels of pro-inflammatory cytokines were reduced (Y. Wang et al., 2019).

As we have pointed out previously, glucocorticoids (GC) are one of the first conventional treatment options for rheumatoid arthritis; however, high doses are associated with serious adverse effects (Cardiel et al., 2019, 2014; Sociedad Española de Reumatología, 2018). To improve the efficacy of low-dose GC therapy, Wang et al. developed a micelle system for targeted delivery to inflamed joints, which was validated in a rat model of arthritis. The system consists of micelles loaded with DEX, self-assembled from poly(ethyleneglycol)-block-poly(ϵ -caprolactone) (PCL-PEG) by film dispersion; it was administered intravenously at a dose of 0.8 mg/kg in rats with AIA. The micelles persisted for a relatively long time in circulation, with relatively-high bioavailability, and preferentially accumulated in inflamed joints. These results suggest that encapsulation of DEX in PCL-PEG micelles may allow it to be a safe and effective low-dose GC therapy targeted at inflammatory disorders (Q. Wang, Jiang, Chen, Zhang, & Sun, 2016).

Like polymeric nanoparticles, micelles can also carry out controlled release through sensitivity to physiological conditions such as pH. Li C. et al. reported a pH-sensitive amino-(EO)_n/(AGE)_m-OCH₂-NHNH₂ – prednisolone (APN-PDN) polymeric micelle system based on an acid-labile hydrazone bond. Such systems are amphiphilic conjugates of PEG and the hydrophobic drug PDN. The mechanism that these systems follow is that when these nanoparticles reach the acidic environment of the synovial fluid, the hydrazone bonds are hydrolyzed, releasing free PDN. *In vivo* studies, in mice with CIA, showed

higher concentrations of PDN in plasma and joints of arthritic mice than in mice administered with free PDN (Li et al., 2017).

Drug-encapsulating nanoparticles, based on poly lactic- co- glycolic acid (PLGA) polymer loaded with MTX, were recently reported. The PLGA NPs were functionalized with hyaluronic acid (HA), which specifically binds to CD44 and hyaluronan receptors overexpressed on the inflamed synovial tissue cells. Additionally, NPs were radiolabeled with lutetium-177, presenting a radiochemical purity of $96 \pm 2\%$, suitable for radiotherapy. The specific targeted anti-rheumatic system ^{177}Lu -DOTA-HA-PLGA(MTX) showed suitable properties for chemotherapy and radiosynovectomy (Trujillo-Nolasco et al., 2019).

Insert Table 2

1.1. Solid lipid nanoparticles (SLN)

Solid lipid nanoparticles SLN are carrier nanosystems developed from degradable lipids, that reach sizes ranging from 30 nm to 1000 nm. They have multiple advantages, such as avoiding filtration by the spleen and liver with a particle size of 120-200 nm, the possibility of releasing both hydrophilic and hydrophobic molecules and the possibility of surface modifications (Ganesan, Ramalingam, Karthivashan, Tag Ko, & Choi, 2018).

SLN systems have recently been reported, in which heparin, albumin, polyethylene glycol and polysaccharides are used to modify its surface, in order to achieve a targeted release.

Table 3 summarize the reported SLN systems for anti-RA applications.

Aldayel et al. reported a formulation of nanoparticles loaded with TNF- α -siRNA, loaded into a biocompatible cationic lipid and then incorporated into SLN previously prepared with lecithin and cholesterol, functionalized with a hydrazone conjugate of polyethylene glycol 2000 and sensitive stearic acid (PHC), in order to obtain greater distribution and retention in sites with chronic inflammation in a mouse model, probably due to the low pH of the inflammation microenvironment(Aldayel, Mary, Valdes, Li, & Thakkar, 2018). Nanoparticles were reported to have minimal burst in siRNA release, with increased siRNA

delivery to sites of chronic inflammation (Aldayel et al., 2018). Similarly, Zhou M. et al. reported the development of a system of SLN-loaded with the glucocorticoid prednisolone (PD), functionalized with hyaluronic acid (HA-SLN/PD), for the controlled therapy of induced RA in an *in vivo* model (Zhou et al., 2018). Glucocorticoids, encapsulated in a HA-coated system, significantly reduced inflammation, bone erosion, and serum proinflammatory cytokine levels, indicating that the nanosystems are safe and effective in the treatment of joint inflammation.

Albuquerque J. et al. developed a targeted theranostic system, to be administered intravenously, which consists in the co-encapsulation of MTX and SPIONs within solid lipid nanoparticles. SLNs were functionalized with a monoclonal antibody (mAb) against the macrophage-specific cell surface receptor (CD64), overexpressed in AR. *In vitro* studies, using THP-1 cells, demonstrated that all formulations had low cytotoxicity at concentrations <500 µg/mL. Thus, it was demonstrated that modified SLNs could be functionalized for possible future applications, such as specific targeting of antibodies (Albuquerque, Moura, Sarmiento, & Reis, 2015).

Insert Table 3

1.1.Dendrimers

Dendrimers are polymeric nanocarriers. These systems are one of the most widely-used for drug delivery. Its characteristic structure has three main drug entrapment sites, which apply mechanisms such as molecular entrapment (empty spaces), by hydrogen bonds (branch points) and by charge-charge interactions (functional groups on the surface). The entrapment and release of a drug depends on the compounds (both the dendrimer and the drug and can be controlled by modifying the surfaces and generations of the dendrimers. (Chauhan, 2018; Huang & Wu, 2018; Sherje, Jadhav, Dravyakar, & Kadam, 2018). Table 4 resumes the significant contributions in RA applications.

Precise control of payload release from a dendritic matrix still represents a great challenge. Stimulus-sensitive dendrimers that release payloads in response to a specific trigger could offer distinct clinical advantages over dendrimers that passively release payloads. The wide range of stimuli, whether endogenous (acid, enzymatic and redox potentials) or exogenous (light, ultrasound and temperature), allow flexibility in the design of stimulus-sensitive dendrimers (H. Wang, Huang, Chang, Xiao, & Cheng, 2016). On the other hand, there is a major concern about the most-used dendrimers: non-degradability, which can cause side effects induced by the accumulation of synthetic polymers in cells or tissues. Biodegradable dendrimers that incorporate biocompatibility, well-defined architectures, abundant internal cavities, and surface functionalities, hold much more potential for the development of new non-toxic drug carriers (Huang & Wu, 2018).

PAMAM dendrimers can transport lipophilic drugs and increase their time in circulation; furthermore, they appear to have some accumulation in inflamed sites (Sherje et al., 2018). Chauhan et al. reported the improvement on solubility of ID into PANAM dendrimers. IV administration of the PAMAM/ID in rats showed a two-compartment pharmacokinetic profile. Improved effective ID concentrations were obtained in the inflamed regions, indicating a preferred accumulation of ID in the inflamed region. The targeting efficiency of the PAMAM/ID complex was 2.29 times higher, compared to the free drug (Chauhan, Jain, Diwan, & Khopade, 2004). In a similar study, conducted by Ficker et al., they developed three different generations of surface-modified PAMAM dendrimers (4-carbomethoxypyrrolidone (Pyr), complexed with indomethacin (ID)) and their thermodynamic profile in solution was studied through NMR experiments. Likewise, it was found that the binding constants they depend on generational temperatures (entropy/enthalpy). *In vitro* studies highlighted that the dendrimer-ID complex maintained its therapeutic activity with inhibition of proinflammatory cytokines in LPS-treated cells (Ficker et al., 2018).

Dendrimers, being candidates for surface modification, become controlled-release treatment options. Hayder et al. developed an azabisphosphonate (ABP)-protected dendrimer that selectively targets monocytes and directs them toward anti-inflammatory

activation, for the evaluation of the therapeutic potential of the ABP dendrimer in the treatment of RA. Suppression of the disease was evidenced by normal synovial membranes, reduced levels of proinflammatory cytokines, and the absence of cartilage destruction and bone erosion. These preclinical demonstrations suggest the potential use of a ABP dendrimer as a nanotherapeutic agent for RA (Hayder et al., 2011).

Fifth-generation (G5) PAMAM dendrimers are synthetic polymers that have been widely applied as DDS, Qi R. et al. studied the therapeutic efficacy of the G5-PAMAM-MTX dendrimer conjugates (G5-MTX) that also included FA, leaving a G5-FA-MTX system. The results indicated that the binding of the conjugates to macrophages depends on the concentration and temperature and could be blocked by the presence of free FA. The preventive effects of G5-MTX and G5-FA-MTX conjugates on the progression of arthritis were explored in an AIA model and had similar preventive effects in inflammatory arthritis at an equivalent dose of free MTX. These studies indicated that when multiple doses of MTX are conjugated to dendritic polymers, they specifically bind to macrophages that overexpress the folate receptor and have anti-inflammatory effects comparable to folate-targeting MTX-conjugated polymers (Qi et al., 2015).

Insert Table 4

1.2. Metallic nanoparticles

Metallic nanoparticles (gold (AuNP), zinc oxide (ZnO), copper (CuONP), iron oxide (IONP) and silver (AgNP)) comprise a class of materials with useful properties, to be used as drug carriers. These nanoparticles can be synthesized and modified with functional groups that allow them to be conjugated with antibodies, ligands, magnetic separation, delivery of target drugs, vehicles for the delivery of genes and/or drugs, for treatment or diagnosis (Oliveira, Gonçalves, Reis, & Oliveira, 2018). Table 5 shows applications of metallic nanoparticles applied for RA therapy.

The denaturation of proteins is characteristic in an inflammatory process. In a recent investigation by Senthilkumar et al., the protein denaturation (90.46 ± 0.02) and proteinase inhibitory activity (87.68 ± 0.03), at a dose of $200\mu\text{g/ml}$, was found to be comparable to a potent non-steroidal anti-inflammatory standard drug (diclofenac sodium). With increasing concentrations of ZnO, it was found that protein denaturation and proteinase inhibitory activity decreased and increased protection, respectively. Therefore, the results reveal that ZnO NPs could inhibit denaturation through the inhibition of the enzymatic activity of proteinases, confirming the anti-arthritic activity of the extract against protein denaturation (Senthilkumar et al., 2017).

An et al. developed bio-fabricated AuNP, using the aqueous leaf extract of *M. alliacea*. Bio-AuNP was studied using XRD, UV-Vis spectroscopy, TEM, FT-IR, and EDX. The NPs were even capable of inverting the complete Freund's adjuvant (CFA) induced thermal hyperalgesia, which is the same as that detected under physiological situations (An et al., 2019). A similar study was done by Zhang et al., with the synthesis of CuONPs from *R. rubescens* leaves (RR) and examination of its anti-arthritic potential against CFA-stimulated arthritis in rats. The CFA challenge to the research animals was predicted to activate a severe inflammation, infiltration of synovial layer, swelling, pain, and deformity of the joints. The rats treated with RR-CuONPs (10 mg/kg) displayed a considerable decrease in paw volume, in comparison to the arthritic animals. Furthermore, treatment also notably decreased the arthritic scores in the FCA-challenged animals and guarded the morphological alterations of RA via the prevention of inflammatory mechanisms and inhibition of the progression of secondary lesions (Zhang, Chinnathambi, & Ali, 2020).

Another similar study reported the anti-arthritic potential of opuntioside-I opuntiol, and its gold and silver nanoparticles (NPs). The opuntiol-coated AgNP and AuNP (OP-AgNP and OP-AuNP) treatments in arthritic rats demonstrated that the nano-formulations successfully restored the damage caused by the progression of the disease, due to their immunomodulatory and anti-inflammatory potentials and thus can be considered for RA targeted therapy, in order to address the utmost challenges of the disease (Roome, Aziz, Razzak, & Aslam, 2019).

Ram Prasad et al. developed silver nanoparticles, stabilized with chitosan, conjugated with azathioprine, to treat the inflammation in RA. An *in vitro* drug release study was carried out and the percentage of drug release was found to be 67.3 % at 24 hours. The *in vitro* toxicity of azathioprine-loaded silver nanoparticles was studied in the 3T3 NIH fibroblast cell line. The formulation plays a dual role; to target the diseased site and to release the drug in a controlled manner and produce a synergetic effect at the inflammatory sites (Ram Prasad, Elango, Damayanthi, & Saranya, 2013).

Chakraborty et al. reported on the preparation and evaluation of agglomerated IONPs (Fe_3O_4), as a viable carrier in the preparation of radiolanthanides, using DTPA as a chelating agent, for the treatment of RA. Biodistribution studies of ^{90}Y and ^{166}Ho -loaded nanoparticles, carried out after intra-articular injection into one of the knee joints of a normal Wistar rat, revealed near-complete retention of the radioactive preparations within the joint cavity even after 72 h post-injection. This was further confirmed by sequential whole-body radio-luminescence imaging. These experimental results are indicative of the potential use of radiolanthanide-loaded agglomerated Fe_3O_4 nanoparticles for the treatment of arthritis (Chakraborty, Sharma, Rajeswari, Vimalnath, & Sarma, 2015).

Insert table 5

Other formulations

Alternative formulations in the nanometric range have been reported, based mainly on emulsion preparations, using amphiphilic molecules. Table 6 shows significant characteristics of additional nanoparticulate systems.

Insert table 6

Wang et al. developed a novel drug delivery system, consisting of a double-layered hydroxide nanocomposite loaded with MTX and modified with dextran sulfate (DS) (LDH-MTX-DS), with pH sensitivity and targeting to improve therapeutic efficacy. Since the site

of inflammation is in a low-pH environment, it is possible to effectively control the release of MTX. LDH-MTX-DS nanocomposites had a mean particle size of 303.1 ± 8.07 nm and zeta potential of -12.4 ± 0.7 mV. *In vitro* release demonstrated a pH-sensitive response, (more rapid in PBS at pH 5.5 than at pH 7.4). *In vivo* pharmacodynamic experiments showed that, after the second ($P < 0.001$) and third ($P < 0.05$) administrations, the treated group exhibited significantly-improved therapeutic efficacy in rats with AIA in comparison to those treated with free MTX. These results indicated that this drug delivery system shows potential in the treatment of RA (X. Wang et al., 2020).

Xu et al. developed a sialic acid-dextran-octadecylic acid conjugate (SA-Dex-OA), for the formation of micelles, with a critical micellar concentration of $55.06 \mu\text{g/ml}$. The micelles obtained were able to encapsulate MTX and presented sustained release of the drug for 48 h. The study was carried out *in vitro* and *in vivo*, which showed that SA-Dex-OA micelles significantly improved accumulation and transport by exploiting SA and E-selectin receptors in inflamed cells and arthritic legs, where they are overexpressed. Synergistic effects were obtained between the drug and the carrier. An excellent inhibition of the inflammatory response was also promoted and adverse effects on the liver and kidneys were also reduced (Xu et al., 2018).

Future perspectives

As we have showed, nanotechnology offers a wide variety of options for optimized drug delivery systems used in the treatment of inflammatory diseases, especially in rheumatoid arthritis. Most of the studies carried out demonstrate great specificity and bioavailability in the administration of drug-loaded nanoparticles at the site of action. Both *in vitro* and *in vivo* studies suggest the efficacy and safety of these treatments, as well as the reduction of toxicity and unwanted side effects, compared to conventional treatments. However, there are still obstacles to be overcome, such as improvement in the control of the release rate of the encapsulated drug, the determination of the metabolism of certain nanotechnological systems in affected regions located inside the body and obtaining a better retention time.

Although the various routes of administration available allow the optimization of drug delivery, it is necessary to design and engineer targeted drug delivery systems that, together with stimuli-release systems, allow the development of smart drug delivery, an alternative that promises to form the therapy schemes of the future.

Nonetheless, it can be stated that advanced nanotechnology will undoubtedly play a crucial role in future research for the development of nanopharmaceuticals. Efforts should focus on overcoming these barriers, increasing potential, and developing personalized nano-therapies to better support the solution of current problems associated with chronic degenerative diseases.

Conclusions

RA, to this day, is still considered an idiopathic disorder. It is described as a chronic degenerative autoimmune disease, characterized by inflammation of the synovial tissue in the joints, followed by cartilage destruction and bone erosion over time. At the moment, nanotechnology provides the opportunity to greatly optimize conventional treatment for degenerative joint diseases.

Currently, there is a vast arsenal of drugs (NSAIDs, GC and DMARDs) for the treatment of RA; however, several side effects have been reported, that decrease the quality of life of the patient. For this reason, to avoid drawbacks, nanoparticles can potentially improve the therapeutic efficacy of antiarthritic agents through the targeted and specific administration of drugs, while reducing the dose used, avoiding biodistribution and limiting unwanted and/or adverse effects in places other than the target tissue. The better therapeutic performance of these drug carriers over conventional therapy has been established in several studies carried out in *in vitro* and *in vivo* models of RA, by intravenous, subcutaneous and / or intra-articular administration. Much progress has been made in optimizing the design of drug delivery systems for the treatment of RA; however, there are many variables involved, depending on its mechanism of action, route of administration, and sought therapeutic characteristics. Therefore, a more in-depth understanding of these factors is indispensable for the efficient development of new and novel nanotherapies. It is

also important to mention that this same nano-drug delivery approach that is being developed specifically to treat RA can be applied to other diseases that also involve chronic inflammation.

Acknowledgments

This work was carried out as part of the activities of the research project: FORDECYT-PRONACES/263379/2020, financially supported by the National Council for Science and Technology (CONACyT) from Mexico. It was also carried out as part of the activities of the Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER-CONACyT) also from Mexico.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Bibliographic references

- Alam, M., Seung Han, H., Sung, S., Hee Kang, J., Hee Sa, K., Al Faruque, H., ... Mo Kang, Y. (2017). Endogenous inspired biomineral-installed hyaluronan nanoparticles as pH-responsive carrier of methotrexate for rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, 252, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.012>
- Albuquerque, J., Moura, C. C., Sarmiento, B., & Reis, S. (2015). Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Multifunctional Approach towards Rheumatoid Arthritis Theranostics. *Molecules*, 20, 11103–11118. <https://doi.org/10.3390/molecules200611103>
- Aldayel, A. M., Mary, H. L. O., Valdes, S. A., Li, X., & Thakkar, S. G. (2018). Lipid nanoparticles with minimum burst release of TNF- α siRNA show strong activity against rheumatoid arthritis unresponsive to methotrexate. *Journal of Controlled Release*, 283, 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.035>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9),

2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>

- An, H., Song, Z., Li, P., Wang, G., Ma, B., & Wang, X. (2019). Development of biofabricated gold nanoparticles for the treatment of alleviated arthritis pain. *Applied Nanoscience*, (0123456789), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s13204-019-01135-w>
- Bakharevski, O., & Ryan, P. F. J. (1999). Mast cells as a target in the treatment of rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 7(4), 351–362.
- Biswas, S., Kumari, P., Lakhani, P. M., & Ghosh, B. (2016). Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 184–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.031>
- Bullock, J., Rizvi, S. A. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., & Ahmed, J. (2018). Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*, 27(6), 501–507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
- Bunim, J., Black, R. L., Lutwak, L. E. O., Petefson, R. E., Donald, G., & Whed, N. (1958). Studies on Dexamethasone, A New Synthetic Steroid in Rheumatoid Arthritis-A Preliminary Report. *Arthritis & Rheumatism*, 1(4), 313–331.
- Buttgereit, F., Burmester, G., & Bijlsma, J. W. J. (2014). Non-surgical management of knee osteoarthritis : where are we now and where do we need to go? *RMD Open*, 1, 1–5. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000027>
- Cardiel, M. H., Carrillo, S., Pérez, M., Andrade, L., Pacheco Tena, C., Silveira, L. H., ... Durán, S. (2019). Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatología Clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.002>
- Cardiel, M. H., Díaz-borjón, A., Vázquez, M., Gámez-nava, J. I., Barile, L. A., Pacheco, C., ... Espinosa, R. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 10(4), 227–240.
- Chakraborty, S., Sharma, K. S., Rajeswari, A., Vimalnath, K. V., & Sarma, H. D. (2015). Radiolanthanide-loaded agglomerated Fe₃O₄ nanoparticles for possible use in the treatment of arthritis: formulation, characterization and evaluation in rats. *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 5455–5466. <https://doi.org/10.1039/c5tb00677e>
- Chauhan, A. S. (2018). Dendrimers for Drug Delivery. *Molecules*, 23(938). <https://doi.org/10.3390/molecules23040938>
- Chauhan, A. S., Jain, N. K., Diwan, P. V., & Khopade, A. J. (2004). Solubility Enhancement of Indomethacin with Poly (amidoamine) Dendrimers and Targeting to Inflammatory Regions of Arthritic Rats. *Journal of Drug Targeting*, 12(9–10), 575–583. <https://doi.org/10.1080/10611860400010655>
- Chen, J., Qi, J., Chen, C., Chen, J., Liu, L., Gao, R., ... Liu, C. (2020). Tocilizumab-Conjugated

- Polymer Nanoparticles for NIR-II Photoacoustic-Imaging-Guided Therapy of Rheumatoid Arthritis. *Advanced Materials*, 2003399, 1–9. <https://doi.org/10.1002/adma.202003399>
- Cho, H., Lai, T. C., Tomoda, K., & Kwon, G. S. (2015). Polymeric Micelles for Multi-Drug Delivery in Cancer. *AAPS PharmSciTech*, 16(1), 10–20. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0251-3>
- Chu, D., Gao, J., Wang, Z., & States, U. (2015). Neutrophil-Mediated Delivery of Therapeutic Nanoparticles across Blood Vessel Barrier for Treatment of Inflammation and Infection. *ACS Nano*, 9(12), 11800–11811. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b05583>. Neutrophil-Mediated
- Combe, B., Lukas, C., & Morel, J. (2016). Artritis reumatoide del adulto: estrategias terapéuticas. *EMC - Aparato Locomotor*, 49(2), 1–24. [https://doi.org/10.1016/s1286-935x\(16\)78243-8](https://doi.org/10.1016/s1286-935x(16)78243-8)
- Costa Lima, S. A., & Reis, S. (2015). Temperature-responsive polymeric nanospheres containing methotrexate and gold nanoparticles: A multi-drug system for theranostic in rheumatoid arthritis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 133, 378–387. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.04.048>
- Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Nolte, S., Ackerman, I., Fransen, M., ... March, L. (2014). The global burden of hip and knee osteoarthritis : estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 73, 1323–1330. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
- Daa, K. (2008). *Reumatología : diagnóstico y tratamiento* (Editorial).
- Derksen, V. F. A. M., Huizinga, T. W. J., & van der Woude, D. (2017). The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*, 39(4), 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>
- Erhardt, D. P., Id, O., Id, O., & Article, O. (2018). Low Persistence Rates in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Triple Therapy are Attributed to Adverse Drug Events Associated with Sulfasalazine. *Arthritis Care & Research*, 71(10), 1326–1335. <https://doi.org/10.1002/acr.23759>
- Escobar, L. (2016). MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS Y ASPECTOS PRÁCTICOS DE FARMACOCINÉTICA. *Revista Clínica Las Condes*, 27(5), 605–614. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.006>
- Ficker, M., Theeuwen, M. J. M., Janaszewska, A., Gorzkiewicz, M., Svenningsen, S. W., Klajnert-maculewicz, B., & Christensen, J. B. (2018). Complexes of Indomethacin with 4-Carbomethoxy-pyrrolidone PAMAM Dendrimers Show Improved Anti-Inflammatory Properties and Temperature Dependent Binding and Release Profile. *Molecular Pharmaceutics*, 15(8), 3573–3582. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00567>
- Fusco, M., Skaper, S. D., Coaccioli, S., Paladini, A., & Varrassi, G. (2017). Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Pract*, 17(4), 522–532. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>

- Galatros, G., Fernández, D., Velázquez Espeche, M. del H., Nicolini, J. O., Soroa, V. E., Giannone, C., ... Naswetter, G. G. (2005). Effects of Radiosynovectomy with P-32 Colloid Therapy in Hemophilia and Rheumatoid Arthritis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 20(3), 344–348. <https://doi.org/10.1089/cbr.2005.20.344>
- Ganesan, P., Ramalingam, P., Karthivashan, G., Tag Ko, Y., & Choi, D.-K. (2018). Recent developments in solid lipid nanoparticle and surface-modified solid lipid nanoparticle delivery systems for oral delivery of phyto- bioactive compounds in various chronic diseases. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 1569–1583.
- Gaujoux-Viala, C., Landewé, R., Smolen, J. S., Ramiro, S., Gossec, L., Buch, M. H., & Nam, J. (2014). Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(3), 510–515. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204588>
- Gobelet, C., Luthi, F., Chamberlain, M. A., & Al-Khodairy, A. T. (2007). Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disability and Rehabilitation*, 29(17), 1331–1339. <https://doi.org/10.1080/09638280701315094>
- Gouveia, V. M., Lopes-de-Araújo, J., Costa Lima, S. A., Nunes, C., & Reis, S. (2018). Hyaluronic acid-conjugated pH-sensitive liposomes for targeted delivery of prednisolone on rheumatoid arthritis therapy. *Nanomedicine (Lond.)*, 13(9), 1037–1049. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0377>
- Hayder, M., Poupot, M., Baron, M., Nigon, D., Turrin, C., Caminade, A., ... Fournié, J. (2011). A Phosphorus-Based Dendrimer Targets Inflammation and Osteoclastogenesis in Experimental Arthritis. *Science Translational Medicine*, 3(81).
- Hu, L., Luo, X., Zhou, S., Zhu, J., Xiao, M., & Li, C. (2019). Neutrophil-Mediated Delivery of Dexamethasone Palmitate-Loaded Liposomes Decorated with a Sialic Acid Conjugate for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Pharm Res*, 36, 97. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11095-019-2609-4>
- Huang, D., & Wu, D. (2018). Biodegradable dendrimers for drug delivery. *Materials Science & Engineering C*, 90, 713–727. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.002>
- Jerzy, S., & Szechiński, J. (2006). Methotrexate in Rheumatoid Arthritis : Toxicity Issues. *Pharmacological Reports*, 58(1734–1140), 473–492.
- Jia, M., Deng, C., Luo, J., Zhang, P., Sun, X., Zhang, Z., & Gong, T. (2018). A novel dexamethasone-loaded liposome alleviates rheumatoid arthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 540(1–2), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.001>
- Jodłowska-Cicio, K., Telesinska-Jasiowka, D., Korkosz, M., & Bielinska, A. (2017). The use of radiosynovectomy in the rheumatologic practice. *Forum Reumatologiczne*, 3(1), 18–23.
- Kay, J., & Upchurch, K. S. (2012). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*, 51(suppl 6), vi5–vi9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279>

- Khan, Z. A., Tripathi, R., & Mishra, B. (2012). Methotrexate : a detailed review on drug delivery and clinical aspects. *Expert Opinion. Drug Delivery*, 9(2), 151–169.
- Knut, L. (2012). Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 32(10), 3219–3224. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2143-0>
- Knut, L. (2015). Radiosynovectomy in the Therapeutic Management of Arthritis. *World Journal of Nuclear Medicine*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.150509>
- Köhler, Günther, Kaudewitz, & Lorenz. (2019). Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 938. <https://doi.org/10.3390/jcm8070938>
- Kumar, V., Leekha, A., Tyagi, A., Kaul, A., & Mishra, A. K. (2017). Preparation and evaluation of biopolymeric nanoparticles as drug delivery system in effective treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmaceutical Research*, 34, 654–667. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2094-y>
- Lee, S. J., Lee, A., Hwang, S. R., Park, J., Jang, J., Huh, M. S., ... Kim, K. (2014). TNF- α Gene Silencing Using Polymerized siRNA / Thiolated Glycol Chitosan Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis. *The American Society of Gene & Cell Therapy*, 22(2), 397–408. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.245>
- Levi-Montalcini, R., Skaper, S. D., Toso, R. D., Petrelli, L., Leon, A., & Levi, R. (1996). Nerve growth factor : from neurotrophin to neurokine. *TINS*, 19(11).
- Li, C., Li, H., Wang, Q., Zhou, M., Li, M., Gong, T., ... Sun, X. (2017). pH-sensitive polymeric micelles for targeted delivery to inflamed joints. *Journal of Controlled Release*, 246, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.027>
- Lux, C. D. G., Joshi-barr, S., Nguyen, T., Mahmoud, E., Schopf, E., Fomina, N., & Almutairi, A. (2012). Biocompatible Polymeric Nanoparticles Degrade and Release Cargo in Response to Biologically Relevant Levels of Hydrogen Peroxide. *Journal of the American Chemical Society*, 134, 15758–15764.
- Mandal, A., Bisht, R., Rupenthal, I. D., & Mitra, A. K. (2017). Polymeric micelles for ocular drug delivery : From structural frameworks to recent preclinical studies. *Journal of Controlled Release*, 248, 96–116. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.012>
- Meka, R. R., Venkatesha, S. H., Acharya, B., & Kamal, D. (2019). Peptide-targeted liposomal delivery of dexamethasone for arthritis therapy. *Nanomedicine (Lond.)*, 4(11). <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0501>
- Mendoza-Vázquez, G., Rocha-Muñoz, A. D., De, A., Guerra-Soto, J., Ramírez-Villafaña, M., Guadalupe González-Sánchez, A., ... Arnulfo, N. (2013). Artritis reumatoide y dislipidemias. *Medigraphic*, 8(1), 12–22. <https://doi.org/10.1136/jcp.s1-3.1.62>
- Morel, J. (2014). Inmunopatología de la artritis reumatoide. *EMC - Aparato Locomotor*, 47(4), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(14\)69312-6](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(14)69312-6)
- Oliveira, I. M., Gonçalves, C., Reis, R. L., & Oliveira, J. M. (2018). Engineering nanoparticles for

- targeting rheumatoid arthritis : Past , present , and future trends. *Nano Research*, 3, 1–18.
- Pandey, S., Mahtab, A., Rai, N., Rawat, P., & Ahmad, F. J. (2017). Emerging Role of CD44 Receptor as a Potential Target in Disease Diagnosis: A Patent Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 11, 77–91. <https://doi.org/10.2174/1872213X11666170907111858>
- Poh, S., Chelvam, V., Kelderhouse, L. E., Ayala-López, W., Vaitilingam, B., Putt, K. S., & Low, P. S. (2017). Folate-conjugated liposomes target and deliver therapeutics to immune cells in a rat model of rheumatoid arthritis. *Nanomedicine (Lond.)*, 12(20).
- Qi, R., Majoros, I., Misra, A. C., Koch, A. E., Campbell, P., Marotte, H., ... Baker, J. R. (2015). Folate Receptor-Targeted Dendrimer-Methotrexate Conjugate for Inflammatory Arthritis. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 11(8), 1431–1441. <https://doi.org/10.1166/jbn.2015.2077>
- Ram Prasad, S., Elango, K., Damayanthi, D., & Saranya, J. S. (2013). Formulation and Evaluation of Azathioprine Loaded Silver Nanoparticles for The Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Asian Journal of Biomedical & Pharmaceutical Sciences*, 3(23), 28–32.
- Ren, H., He, Y., Liang, J., Cheng, Z., Zhang, M., Zhu, Y., ... Wang, J. (2019). Role of Liposome Size, Surface Charge, and PEGylation on Rheumatoid Arthritis Targeting Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11, 20304–20315. research-article. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b22693>
- Roome, T., Aziz, S., Razzak, A., & Aslam, Z. (2019). Opuntioside , opuntiol and its metallic nanoparticles attenuate adjuvant- induced arthritis : Novel suppressors of Toll-like receptors -2 and -4. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108624. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108624>
- Sáez, V., Hernáez, E., & López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones Biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111–122.
- Sáez, V., Hernáez, E., Sanz Angulo, L., & Katime, I. (2004). Liberación Controlada De Fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(2), 87–101. Retrieved from <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/JUL04/Saez.pdf>
- Sánchez-Ramón, S., López-Longo, F. J., & Carreño, L. (2011). Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide : más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*, 6, 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.11.010>
- Schmitt, F., Lagopoulos, L., Käuper, P., Rossi, N., Busso, N., Barge, J., ... Juillerat-jeanneret, L. (2010). Chitosan-based nanogels for selective delivery of photosensitizers to macrophages and improved retention in and therapy of articular joints. *Journal of Controlled Release*, 144(2), 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.02.008>
- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. J. (2010). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 376(9746), 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)

- Senthilkumar, N., NandhaKumarb, E., Priyac, P., Sonid, D., Vimalane, M., & Vetha Pothehera, I. (2017). Synthesis, Anti-bacterial, Anti-arthritic, Anti-oxidant and In-vitro Cytotoxicity Activities of ZnO Nanoparticles Using Leaf Extract of *Tectona Grandis*(L.). *New Journal of Chemistry*, 41(18). <https://doi.org/10.1039/C7NJ02664A>
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., & Hua, S. (2015). Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
- Sherje, A. P., Jadhav, M., Dravyakar, B. R., & Kadam, D. (2018). Dendrimers : A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 707–720. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.030>
- Siegel, R. A., & Rathbone, M. J. (2012). Overview of Controlled Release Mechanisms. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. (pp. 19–43). Minneapolis, USA. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & Mcinnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Sociedad Española de Reumatología. (2018). *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide*. Retrieved from <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guía-de-Práctica-Clínica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
- Sun, Q., Radosz, M., & Shen, Y. (2012). Challenges in design of translational nanocarriers. *Journal of Controlled Release*, 164(2), 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.05.042>
- Sun, X., Dong, S., Li, X., & Yu, K. (2019). Delivery of siRNA using folate receptor-targeted pH-sensitive polymeric nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 20, 102017. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102017>
- Szekanecz, Z., & Koch, A. E. (2009). Angiogenesis and its targeting in rheumatoid arthritis. *Nacional Institutes of Health*, 51(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2009.02.002>. Angiogenesis
- Tian, H., & Cronstein, B. N. (2007). Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(3), 168–173.
- Tornero, J., Javier, F., García, B., Calvo, J., Ángel, M., Ruiz, C., ... López, A. (2014). Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatología Clínica*, xxx(xx), xxx–xxx. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>
- Trujillo-Nolasco, R. M., Morales-Avila, E., Ocampo-García, B. E., Ferro-Flores, G., Gibbens-Bandala, B. V., Escudero-Castellanos, A., & Isaac-Olive, K. (2019). Preparation and in vitro evaluation of radiolabeled HA-PLGA nanoparticles as novel MTX delivery system for local treatment of rheumatoid arthritis. *Materials Science and Engineering C*, 103(June 2018),

109766. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109766>

- Verma, A., Jain, A., Tiwari, A., Saraf, S., & Panda, P. K. (2019). Folate Conjugated Double Liposomes Bearing Prednisolone and Methotrexate for Targeting Rheumatoid Arthritis. *Pharm Res*, 36(123), 1–13.
- Wang, H., Huang, Q., Chang, H., Xiao, J., & Cheng, Y. (2016). Stimuli-responsive dendrimers in drug delivery. *Biomaterials Science*, (4), 375–390. <https://doi.org/10.1039/c5bm00532a>
- Wang, Q., Jiang, J., Chen, W., Zhang, Z., & Sun, X. (2016). Targeted delivery of low-dose dexamethasone using PCL–PEG micelles for effective treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, 230, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.03.035>
- Wang, X., Yang, B., Xu, X., Su, M., Xi, M., & Yin, Z. (2020). Dextran sulfate – modified pH-sensitive layered double hydroxide nanocomposites for treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00832-2>
- Wang, Y., Liu, Z., Li, T., Chen, L., Lyu, J., Li, C., ... Hao, N. (2019). Enhanced Therapeutic Effect of RGD-Modified Polymeric Micelles Loaded With Low-Dose Methotrexate and Nimesulide on Rheumatoid Arthritis. *Theranostics*, 9(3), 708–720. <https://doi.org/10.7150/thno.30418>
- Wilson, C. G. (2012). The Need for Drugs and Drug Delivery Systems. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. (pp. 3–18). Glasgow, Scotland, UK. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9>
- Xu, X.-L., Li, W.-S., Wang, X.-J., Du, Y.-L., Kang, X.-Q., Hu, J.-B., ... Du, Y.-Z. (2018). Endogenous sialic Acid-Engineered Micelles: a Multifunctional Platform for On-Demand Methotrexate Delivery and Bone Repair of Rheumatoid Arthritis. *Nanoscale*, (6). <https://doi.org/10.1039/C7NR08430G>
- Yang, M., Feng, X., Ding, J., Chang, F., & Chen, X. (2017). Nanotherapeutics relieve rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, 252, 108–124. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.032>
- Zhang, Z., Chinnathambi, A., & Ali, S. (2020). Copper oxide nanoparticles from *Rabdosia rubescens* attenuates the complete Freund's adjuvant (CFA) induced rheumatoid arthritis in rats via suppressing the inflammatory proteins COX-2. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(6), 5639–5650. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.04.005>
- Zhao, J., Zhang, X., Sun, X., Zhao, M., Yu, C., & Lee, R. J. (2018). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Dual-functional lipid polymeric hybrid pH-responsive nanoparticles decorated with cell penetrating peptide and folate for therapy against rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.020>
- Zhou, M., Hou, J., Zhong, Z., Hao, N., Lin, Y., & Li, C. (2018). Targeted delivery of hyaluronic acid-coated solid lipid nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Drug Delivery*, 25(1), 716–722. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1447050>

Drug	Matrix Composition	Diameter Size (nm)	EE (%)	DLE (%)	ROA	Tests	Ref.
DXP	Did-Lips	58.0 ± 1.02	96.8 ± 2.4	2.57 ± 0.07	IV	<i>In vivo</i>	(Jia et al., 2018)
PDP	DPPE:CHEMS:DPPE-HA 6.5:3.5:0.03	116 ± 3	70 ± 1	45 ± 1	-	<i>In vitro</i>	(Gouveia et al., 2018)
DXP	Did-Lips with slightly-negative charge and 10% 5 kDa PEG w/w of total lipid	93.9 ± 1.18	62.6 ± 1.81	1.71 ± 0.05	IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Jia et al., 2018)
DXP	HSPC/CH/DP (200/60/10) HSPC/CH/SA-CH/DP (200/60/18/10)	140.4 ± 5.2 134.3 ± 3.8	95.2 ± 1.8 92.6 ± 2.4	- -	- -	<i>In vitro</i>	(Hu et al., 2019)
DXP	DOPC:DOPE:CH:DSPE -((PEG) ₄₅ -NH ₂):ART-2 1:0.6:0.4:0.05:1	96–105	73–78	-	IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Meka et al., 2019)
PDP MTX	FA-PEG-4000-NH-DSPE	429.3 ± 3.6	66.7 ± 3.9 45.3 ± 1.7	- -	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Verma et al., 2019)

DXP: Dexamethasone disodium phosphate; Did: 1,1'-dioctadecyl-3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine; PDP: Prednisolone disodium phosphate; MTX: Methotrexate; FA: Folic Acid; DSPE: 1, 2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine; HA: Hyaluronic Acid; DPPE: 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine; CHEMS: Cholesteryl hemisuccinate; HSPC: Hydrogenated soy phosphatidylcholine; SA-CH: Sialic acid-cholesterol conjugate; DP: Dexamethasone palmitate; DOPC: 1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine; DOPE: 1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine; ART-2: Lipopeptide CKPFDRALC-NH-C₁₈H₃₇

Table 2. Polymer nanoparticle-loading drugs used in the treatment of degenerative joint diseases.

Drug	Matrix Composition	Particle Size (nm)	EE (%)	DLE (%)	ROA	Tests	Ref.
MTX DEX	sTPP- SDS-MTX sTPP-SDS-DEX (2:1:2 in 0.1% w/v CH)	299.4 329.8	~55 ~10	- -	- IP	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Kumar et al., 2017)
MTX	5 β -cholic acid / HA. Mineralization with Ca(NO ₃) ₂ :(NH ₄) ₃ PO ₃ (0.29:0.24)	218 \pm 8	-	-	- IP	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Alam et al., 2017)
siRNA	PK3-FA-PEG-PLGA-DOTAP 10:0 (w:w)	142.6 \pm 0.61	62.4 \pm 5.4	0.08 \pm 0.007	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(X. Sun et al., 2019)
poly-siRNA	psi-tGC amine:thiolated groups:acetyl groups (74.4: 5.6: 20)	370	-	-	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Lee et al., 2014)
MTX	PEG-PLGA-Au	225 \pm 3	73 \pm 7	9 \pm 1	-	<i>In vitro</i>	(Costa Lima & Reis, 2015)
Tocilizumab	DSPE-PEG ₂₀₀₀	190 \pm 5.6	-	29.2	- ID	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Chen et al., 2020)
MTX NIM	RGD-PEG-PLA	32.3 \pm 0.6 60.2 \pm 3.2	85.36 \pm 6.56 90.78 \pm 7.85	5.03 \pm 0.6 5.7 \pm 0.3	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Y. Wang et al., 2019)
DEX	PCL2k-PEG5k	45.2 \pm 5.0	94.2 \pm 2.4	2.2 \pm 0.4	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Q. Wang et al., 2016)
PDN	APN	45.76	-	19.2	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Li et al., 2017)
MTX	HA-PLGA	167.6 \pm 57.4	95.2	6	IA	<i>In vitro</i>	(Trujillo-Nolasco et al., 2019)

sTPP: Sodium ; tripolyphosphate; SDS: Sodium dodecyl sulfate; DEX: Dexamethasone; MTX: Methotrexate; PK3: A novel polyketal; FA-PEG-PLGA: Folate-polyethyleneglycol-poly(lactide-co-glycolide); DOTAP: 1, 2-dioleil-3-trimethylammonium propane; tGC: thiolated glycol chitosan polymers; DSPE-PEG₂₀₀₀: 1,2- distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine-*N*-[methoxy-(polyethylene glycol)-2000]; SA-Dex-OA: Sialic acid-Dextran-octadecylic acid; RGD: Arginylglycylaspartic acid; PLA: Polylactic acid; NIM: Nimesulide; PCL-PEG: Poly (ethylene

glycol)-block-poly (ϵ -caprolactone); APN: Amino-(EO)_n/(AGE)_m-OCH₂-NHNH₂; HA: Hyaluronic acid.

Table 3. Solid lipid nanoparticle-loading drugs used in the treatment of degenerative joint diseases.

Drug	Matrix Composition	Particle Size (nm)	EE (%)	DLE (%)	ROA	Tests	Ref.
TNF- α -siRNA	Lecithin-Cholesterol-PHC	118 \pm 7	93 \pm 2	-	IV	<i>In vitro</i>	(Aldayel et al., 2018)
PD	GMS-SPC-CH-DDAB-HA	166.8 \pm 1.2	3.4 \pm 1.7	92.6 \pm 0.7	IV	<i>In vitro</i>	(Zhou et al., 2018)
MTX/SPIONs	Cetyl palmitate/Stearic acid/Tween 60 (57.5%/7.5%/35%)	206 \pm 3	~100	~ 98	-	<i>In vitro</i>	(Albuquerque et al., 2015)

PHC: Polyethylene glycol (2000)-hydrazone-stearic acid (C18); GMS: Glyceryl monostearate; SPC: Soy phosphatidylcholine; CH: Cholesterol; DDAB: Dimethyldioctadecylammonium bromide; HA: Hyaluronic Acid; SPION's: Superparamagnetic iron oxide nanoparticles.

Table 4. Dendrimer-loading drugs used in the treatment of degenerative joint diseases.

Drug	Composition	ROA	Tests	Ref.
Indomethacin	(G1-3)-PAMAM-Pyr	-	<i>In vitro</i>	(Ficker et al., 2018)
Indomethacin	G4-PAMAM	- IV	<i>In vitro</i>	(Chauhan et al., 2004)
-	ABP	IV	<i>In vivo</i>	(Hayder et al., 2011)
Methotrexate	G5-PAMAM-FA	- IV	<i>In vitro</i>	(Qi et al., 2015)

Pyr: 4-carbomethoxy pyrrolidone; ABP: Azabisphosphonate.

Table 5. Metallic nanoparticles used in the treatment of degenerative joint diseases.

Drug	Matrix Composition	Diameter size (nm)	ROA	Tests	Ref.
-	ZnO	59	-	<i>In vitro</i>	(Senthilkumar et al., 2017)
-	Au	20-30	PO	<i>In vivo</i>	(An et al., 2019)
-	CuO	30-90	PO	<i>In vivo</i>	(Zhang et al., 2020)
-	OP-Au OP-Ag	5-7 6-8	PO	<i>In vivo</i>	(Roome et al., 2019)
Azathioprine	Ag	180-220	-	<i>In vitro</i>	(Ram Prasad et al., 2013)
Radionuclides*	Fe ₃ O ₄	1x10 ³ - 10x10 ³	- IA	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Chakraborty et al., 2015)

* ⁹⁰Y, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Dy, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁷⁵Yb y ¹⁶⁹Er

Table 6. Polymer nanoparticle-loading drugs used in the treatment of degenerative joint diseases.

Drug	Matrix Composition	Particle Size (nm)	EE (%)	DLE (%)	ROA	Tests	Ref.
MTX	Mg-Al-NO ₃ -LDH (0.33 M Mg(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O/0.17 M Al(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O)	303.1 ± 8.07	49.64	16.81	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(X. Wang et al., 2020)
MTX	SA-Dex-OA (1.57 % SA, 1.67 % OA)	117.3 ± 5.7	89.39 ± 0.26	4.28 ± 0.01	- IV	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(Xu et al., 2018)

LDH: Loaded double hydroxide nanocomposites;

CONCLUSIONES GENERALES

6. CONCLUSIONES GENERALES

La nanotecnología aplicada en medicina es una ciencia clave en la actualidad para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación modificada de fármacos para su empleo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónico degenerativas, aunque aún se encuentra en fases de investigación, la mayoría de proyectos aquí descritos, no dejan de ser una oportunidad de mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes que padecen o tienden a presentar alguna de estas patologías.

Es importante destacar que cada vez son más las propuestas en investigación que tienen la probabilidad de reemplazar parcial o totalmente a las terapias convencionales actuales, lo que sugiere que en un corto plazo la nanomedicina será pieza fundamental en terapias personalizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alam, M., Seung Han, H., Sung, S., Hee Kang, J., Hee Sa, K., Al Faruque, H., ... Mo Kang, Y. (2017). Endogenous inspired biomineral-installed hyaluronan nanoparticles as pH-responsive carrier of methotrexate for rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, 252, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.012>
- Albuquerque, J., Moura, C. C., Sarmiento, B., & Reis, S. (2015). Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Multifunctional Approach towards Rheumatoid Arthritis Theranostics. *Molecules*, 20, 11103–11118. <https://doi.org/10.3390/molecules200611103>
- Aldayel, A. M., Mary, H. L. O., Valdes, S. A., Li, X., & Thakkar, S. G. (2018). Lipid nanoparticles with minimum burst release of TNF- α siRNA show strong activity against rheumatoid arthritis unresponsive to methotrexate. *Journal of Controlled Release*, 283, 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.035>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- An, H., Song, Z., Li, P., Wang, G., Ma, B., & Wang, X. (2019). Development of biofabricated gold nanoparticles for the treatment of alleviated arthritis pain. *Applied Nanoscience*, (0123456789), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s13204-019-01135-w>
- Bakharevski, O., & Ryan, P. F. J. (1999). Mast cells as a target in the treatment of

- rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 7(4), 351–362.
- Biswas, S., Kumari, P., Lakhani, P. M., & Ghosh, B. (2016). Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 184–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.031>
- Bullock, J., Rizvi, S. A. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., & Ahmed, J. (2018). Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*, 27(6), 501–507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
- Bunim, J., Black, R. L., Lutwak, L. E. O., Petefson, R. E., Donald, G., & Whed, N. (1958). Studies on Dexamethasone, A New Synthetic Steroid in Rheumatoid Arthritis-A Preliminary Report. *Arthritis & Rheumatism*, 1(4), 313–331.
- Buttgereit, F., Burmester, G., & Bijlsma, J. W. J. (2014). Non-surgical management of knee osteoarthritis : where are we now and where do we need to go? *RMD Open*, 1, 1–5. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000027>
- Cardiel, M. H., Carrillo, S., Pérez, M., Andrade, L., Pacheco Tena, C., Silveira, L. H., ... Durán, S. (2019). Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatología Clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.002>
- Cardiel, M. H., Díaz-borjón, A., Vázquez, M., Gámez-nava, J. I., Barile, L. A., Pacheco, C., ... Espinosa, R. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 10(4), 227–240.
- Chakraborty, S., Sharma, K. S., Rajeswari, A., Vimalnath, K. V., & Sarma, H. D. (2015). Radiolanthanide-loaded agglomerated Fe₃O₄ nanoparticles for possible use in the treatment of arthritis: formulation, characterization and evaluation in rats. *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 5455–5466. <https://doi.org/10.1039/c5tb00677e>
- Chauhan, A. S. (2018). Dendrimers for Drug Delivery. *Molecules*, 23(938). <https://doi.org/10.3390/molecules23040938>
- Chauhan, A. S., Jain, N. K., Diwan, P. V., & Khopade, A. J. (2004). Solubility Enhancement of Indomethacin with Poly (amidoamine) Dendrimers and Targeting to Inflammatory Regions of Arthritic Rats. *Journal of Drug Targeting*, 12(9–10), 575–583. <https://doi.org/10.1080/10611860400010655>
- Chen, J., Qi, J., Chen, C., Chen, J., Liu, L., Gao, R., ... Liu, C. (2020). Tocilizumab-Conjugated Polymer Nanoparticles for NIR-II Photoacoustic-Imaging-Guided Therapy of Rheumatoid Arthritis. *Advanced Materials*, 2003399, 1–9. <https://doi.org/10.1002/adma.202003399>

- Cho, H., Lai, T. C., Tomoda, K., & Kwon, G. S. (2015). Polymeric Micelles for Multi-Drug Delivery in Cancer. *AAPS PharmSciTech*, 16(1), 10–20.
<https://doi.org/10.1208/s12249-014-0251-3>
- Chu, D., Gao, J., Wang, Z., & States, U. (2015). Neutrophil-Mediated Delivery of Therapeutic Nanoparticles across Blood Vessel Barrier for Treatment of Inflammation and Infection. *ACS Nano*, 9(12), 11800–11811.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.5b05583>.Neutrophil-Mediated
- Combe, B., Lukas, C., & Morel, J. (2016). Artritis reumatoide del adulto: estrategias terapéuticas. *EMC - Aparato Locomotor*, 49(2), 1–24. [https://doi.org/10.1016/s1286-935x\(16\)78243-8](https://doi.org/10.1016/s1286-935x(16)78243-8)
- Costa Lima, S. A., & Reis, S. (2015). Temperature-responsive polymeric nanospheres containing methotrexate and gold nanoparticles: A multi-drug system for theranostic in rheumatoid arthritis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 133, 378–387.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.04.048>
- Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Nolte, S., Ackerman, I., Fransen, M., ... March, L. (2014). The global burden of hip and knee osteoarthritis : estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 73, 1323–1330.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
- Daa, K. (2008). *Reumatología : diagnóstico y tratamiento* (Editorial).
- Derksen, V. F. A. M., Huizinga, T. W. J., & van der Woude, D. (2017). The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*, 39(4), 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>
- Erhardt, D. P., Id, O., Id, O., & Article, O. (2018). Low Persistence Rates in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Triple Therapy are Attributed to Adverse Drug Events Associated with Sulfasalazine. *Arthritis Care & Research*, 71(10), 1326–1335.
<https://doi.org/10.1002/acr.23759>
- Escobar, L. (2016). MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS Y ASPECTOS PRÁCTICOS DE FARMACOCINÉTICA. *Revista Clínica Las Condes*, 27(5), 605–614. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.006>
- Ficker, M., Theuwen, M. J. M., Janaszewska, A., Gorzkiewicz, M., Svenningsen, S. W., Klajnert-maculewicz, B., & Christensen, J. B. (2018). Complexes of Indomethacin with 4-Carbomethoxy- pyrrolidone PAMAM Dendrimers Show Improved Anti-Inflammatory Properties and Temperature Dependent Binding and Release Profile. *Molecular Pharmaceutics*, 15(8), 3573–3582.
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00567>
- Fusco, M., Skaper, S. D., Coaccioli, S., Paladini, A., & Varrassi, G. (2017). Degenerative

- Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Pract*, 17(4), 522–532.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Galatros, G., Fernández, D., Velázquez Espeche, M. del H., Nicolini, J. O., Soroa, V. E., Giannone, C., ... Naswetter, G. G. (2005). Effects of Radiosynovectomy with P-32 Colloid Therapy in Hemophilia and Rheumatoid Arthritis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 20(3), 344–348. <https://doi.org/10.1089/cbr.2005.20.344>
- Ganesan, P., Ramalingam, P., Karthivashan, G., Tag Ko, Y., & Choi, D.-K. (2018). Recent developments in solid lipid nanoparticle and surface-modified solid lipid nanoparticle delivery systems for oral delivery of phyto- bioactive compounds in various chronic diseases. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 1569–1583.
- Gaujoux-Viala, C., Landewé, R., Smolen, J. S., Ramiro, S., Gossec, L., Buch, M. H., & Nam, J. (2014). Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(3), 510–515.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204588>
- Gobelet, C., Luthi, F., Chamberlain, M. A., & Al-Khodairy, A. T. (2007). Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disability and Rehabilitation*, 29(17), 1331–1339. <https://doi.org/10.1080/09638280701315094>
- Gouveia, V. M., Lopes-de-Araújo, J., Costa Lima, S. A., Nunes, C., & Reis, S. (2018). Hyaluronic acid-conjugated pH-sensitive liposomes for targeted delivery of prednisolone on rheumatoid arthritis therapy. *Nanomedicine (Lond.)*, 13(9), 1037–1049. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0377>
- Hayder, M., Poupot, M., Baron, M., Nigon, D., Turrin, C., Caminade, A., ... Fournié, J. (2011). A Phosphorus-Based Dendrimer Targets Inflammation and Osteoclastogenesis in Experimental Arthritis. *Science Translational Medicine*, 3(81).
- Hu, L., Luo, X., Zhou, S., Zhu, J., Xiao, M., & Li, C. (2019). Neutrophil-Mediated Delivery of Dexamethasone Palmitate-Loaded Liposomes Decorated with a Sialic Acid Conjugate for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Pharm Res*, 36, 97.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11095-019-2609-4>
- Huang, D., & Wu, D. (2018). Biodegradable dendrimers for drug delivery. *Materials Science & Engineering C*, 90, 713–727. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.002>
- Jerzy, S., & Szechiński, J. (2006). Methotrexate in Rheumatoid Arthritis : Toxicity Issues. *Pharmacological Reports*, 58(1734–1140), 473–492.
- Jia, M., Deng, C., Luo, J., Zhang, P., Sun, X., Zhang, Z., & Gong, T. (2018). A novel dexamethasone-loaded liposome alleviates rheumatoid arthritis in rats. *International*

Journal of Pharmaceutics, 540(1–2), 57–64.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.001>

- Jodlowska-Cicio, K., Telesinska-Jasiowka, D., Korkosz, M., & Bielinska, A. (2017). The use of radiosynovectomy in the rheumatologic practice. *Forum Reumatologiczne*, 3(1), 18–23.
- Kay, J., & Upchurch, K. S. (2012). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*, 51(suppl 6), vi5–vi9.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279>
- Khan, Z. A., Tripathi, R., & Mishra, B. (2012). Methotrexate : a detailed review on drug delivery and clinical aspects. *Expert Opinion. Drug Delivery*, 9(2), 151–169.
- Knut, L. (2012). Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 32(10), 3219–3224. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2143-0>
- Knut, L. (2015). Radiosynovectomy in the Therapeutic Management of Arthritis. *World Journal of Nuclear Medicine*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.150509>
- Köhler, Günther, Kaudewitz, & Lorenz. (2019). Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 938.
<https://doi.org/10.3390/jcm8070938>
- Kumar, V., Leekha, A., Tyagi, A., Kaul, A., & Mishra, A. K. (2017). Preparation and evaluation of biopolymeric nanoparticles as drug delivery system in effective treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmaceutical Research*, 34, 654–667.
<https://doi.org/10.1007/s11095-016-2094-y>
- Lee, S. J., Lee, A., Hwang, S. R., Park, J., Jang, J., Huh, M. S., ... Kim, K. (2014). TNF- α Gene Silencing Using Polymerized siRNA / Thiolated Glycol Chitosan Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis. *The American Society of Gene & Cell Therapy*, 22(2), 397–408. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.245>
- Levi-Montalcini, R., Skaper, S. D., Toso, R. D., Petrelli, L., Leon, A., & Levi-, R. (1996). Nerve growth factor : from neurotrophin to neurokine. *TINS*, 19(11).
- Li, C., Li, H., Wang, Q., Zhou, M., Li, M., Gong, T., ... Sun, X. (2017). pH-sensitive polymeric micelles for targeted delivery to inflamed joints. *Journal of Controlled Release*, 246, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.027>
- Lux, C. D. G., Joshi-barr, S., Nguyen, T., Mahmoud, E., Schopf, E., Fomina, N., & Almutairi, A. (2012). Biocompatible Polymeric Nanoparticles Degrade and Release Cargo in Response to Biologically Relevant Levels of Hydrogen Peroxide. *Journal of the American Chemical Society*, 134, 15758–15764.

- Mandal, A., Bisht, R., Rupenthal, I. D., & Mitra, A. K. (2017). Polymeric micelles for ocular drug delivery : From structural frameworks to recent preclinical studies. *Journal of Controlled Release*, 248, 96–116. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.012>
- Meka, R. R., Venkatesha, S. H., Acharya, B., & Kamal, D. (2019). Peptide-targeted liposomal delivery of dexamethasone for arthritis therapy. *Nanomedicine (Lond.)*, 4(11). <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0501>
- Mendoza-Vázquez, G., Rocha-Muñoz, A. D., De, A., Guerra-Soto, J., Ramírez-Villafañá, M., Guadalupe González-Sánchez, A., ... Arnulfo, N. (2013). Artritis reumatoide y dislipidemias. *Medigraphic*, 8(1), 12–22. <https://doi.org/10.1136/jcp.s1-3.1.62>
- Morel, J. (2014). Inmunopatología de la artritis reumatoide. *EMC - Aparato Locomotor*, 47(4), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(14\)69312-6](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(14)69312-6)
- Oliveira, I. M., Gonçalves, C., Reis, R. L., & Oliveira, J. M. (2018). Engineering nanoparticles for targeting rheumatoid arthritis : Past , present , and future trends. *Nano Research*, 3, 1–18.
- Pandey, S., Mahtab, A., Rai, N., Rawat, P., & Ahmad, F. J. (2017). Emerging Role of CD44 Receptor as a Potential Target in Disease Diagnosis: A Patent Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 11, 77–91. <https://doi.org/10.2174/1872213X11666170907111858>
- Poh, S., Chelvam, V., Kelderhouse, L. E., Ayala-López, W., Vaitilingam, B., Putt, K. S., & Low, P. S. (2017). Folate-conjugated liposomes target and deliver therapeutics to immune cells in a rat model of rheumatoid arthritis. *Nanomedicine (Lond.)*, 12(20).
- Qi, R., Majoros, I., Misra, A. C., Koch, A. E., Campbell, P., Marotte, H., ... Baker, J. R. (2015). Folate Receptor-Targeted Dendrimer-Methotrexate Conjugate for Inflammatory Arthritis. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 11(8), 1431–1441. <https://doi.org/10.1166/jbn.2015.2077>
- Ram Prasad, S., Elango, K., Damayanthi, D., & Saranya, J. S. (2013). Formulation and Evaluation of Azathioprine Loaded Silver Nanoparticles for The Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Asian Journal of Biomedical & Pharmaceutical Sciences*, 3(23), 28–32.
- Ren, H., He, Y., Liang, J., Cheng, Z., Zhang, M., Zhu, Y., ... Wang, J. (2019). Role of Liposome Size, Surface Charge, and PEGylation on Rheumatoid Arthritis Targeting Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11, 20304–20315. research-article. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b22693>
- Roome, T., Aziz, S., Razzak, A., & Aslam, Z. (2019). Opuntioside , opuntiol and its metallic nanoparticles attenuate adjuvant- induced arthritis : Novel suppressors of

- Toll-like receptors -2 and -4. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108624. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108624>
- Sáez, V., Hernáez, E., & López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones Biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111–122.
- Sáez, V., Hernáez, E., Sanz Angulo, L., & Katime, I. (2004). Liberación Controlada De Fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(2), 87–101. Retrieved from <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/JUL04/Saez.pdf>
- Sánchez-Ramón, S., López-Longo, F. J., & Carreño, L. (2011). Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide : más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*, 6, 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.11.010>
- Schmitt, F., Lagopoulos, L., Käuper, P., Rossi, N., Busso, N., Barge, J., ... Juillerat-jeanneret, L. (2010). Chitosan-based nanogels for selective delivery of photosensitizers to macrophages and improved retention in and therapy of articular joints. *Journal of Controlled Release*, 144(2), 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.02.008>
- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. J. (2010). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 376(9746), 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
- Senthilkumar, N., NandhaKumarb, E., Priyac, P., Sonid, D., Vimalane, M., & Vetha Pothehera, I. (2017). Synthesis, Anti-bacterial, Anti-arthritic, Anti-oxidant and In-vitro Cytotoxicity Activities of ZnO Nanoparticles Using Leaf Extract of Tectona Grandis(L.). *New Journal of Chemistry*, 41(18). <https://doi.org/10.1039/C7NJ02664A>
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., & Hua, S. (2015). Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
- Sherje, A. P., Jadhav, M., Dravyakar, B. R., & Kadam, D. (2018). Dendrimers : A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 707–720. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.030>
- Siegel, R. A., & Rathbone, M. J. (2012). Overview of Controlled Release Mechanisms. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. (pp. 19–43). Minneapolis, USA. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & Mcinnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Sociedad Española de Reumatología. (2018). *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide*. Retrieved from <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guía-de-Práctica-Clínica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con->

Artritis-Reumatoide.pdf

- Sun, Q., Radosz, M., & Shen, Y. (2012). Challenges in design of translational nanocarriers. *Journal of Controlled Release*, 164(2), 156–169.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.05.042>
- Sun, X., Dong, S., Li, X., & Yu, K. (2019). Delivery of siRNA using folate receptor-targeted pH-sensitive polymeric nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 20, 102017.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102017>
- Szekanecz, Z., & Koch, A. E. (2009). Angiogenesis and its targeting in rheumatoid arthritis. *National Institutes of Health*, 51(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.vph.2009.02.002>.Angiogenesis
- Tian, H., & Cronstein, B. N. (2007). Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(3), 168–173.
- Tornero, J., Javier, F., García, B., Calvo, J., Ángel, M., Ruiz, C., ... López, A. (2014). Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatología Clínica*, xxx(xx), xxx–xxx.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>
- Trujillo-Nolasco, R. M., Morales-Avila, E., Ocampo-García, B. E., Ferro-Flores, G., Gibbens-Bandala, B. V., Escudero-Castellanos, A., & Isaac-Olive, K. (2019). Preparation and in vitro evaluation of radiolabeled HA-PLGA nanoparticles as novel MTX delivery system for local treatment of rheumatoid arthritis. *Materials Science and Engineering C*, 103(June 2018), 109766.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109766>
- Verma, A., Jain, A., Tiwari, A., Saraf, S., & Panda, P. K. (2019). Folate Conjugated Double Liposomes Bearing Prednisolone and Methotrexate for Targeting Rheumatoid Arthritis. *Pharm Res*, 36(123), 1–13.
- Wang, H., Huang, Q., Chang, H., Xiao, J., & Cheng, Y. (2016). Stimuli-responsive dendrimers in drug delivery. *Biomaterials Science*, (4), 375–390.
<https://doi.org/10.1039/c5bm00532a>
- Wang, Q., Jiang, J., Chen, W., Zhang, Z., & Sun, X. (2016). Targeted delivery of low-dose dexamethasone using PCL–PEG micelles for effective treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, 230, 64–72.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.03.035>
- Wang, X., Yang, B., Xu, X., Su, M., Xi, M., & Yin, Z. (2020). Dextran sulfate – modified pH-sensitive layered double hydroxide nanocomposites for treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*. Retrieved from

<https://doi.org/10.1007/s13346-020-00832-2>

- Wang, Y., Liu, Z., Li, T., Chen, L., Lyu, J., Li, C., ... Hao, N. (2019). Enhanced Therapeutic Effect of RGD-Modified Polymeric Micelles Loaded With Low-Dose Methotrexate and Nimesulide on Rheumatoid Arthritis. *Theranostics*, 9(3), 708–720. <https://doi.org/10.7150/thno.30418>
- Wilson, C. G. (2012). The Need for Drugs and Drug Delivery Systems. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. (pp. 3–18). Glasgow, Scotland, UK. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9>
- Xu, X.-L., Li, W.-S., Wang, X.-J., Du, Y.-L., Kang, X.-Q., Hu, J.-B., ... Du, Y.-Z. (2018). Endogenous sialic Acid-Engineered Micelles: a Multifunctional Platform for On-Demand Methotrexate Delivery and Bone Repair of Rheumatoid Arthritis. *Nanoscale*, (6). <https://doi.org/10.1039/C7NR08430G>
- Yang, M., Feng, X., Ding, J., Chang, F., & Chen, X. (2017). Nanotherapeutics relieve rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, 252, 108–124. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.032>
- Zhang, Z., Chinnathambi, A., & Ali, S. (2020). Copper oxide nanoparticles from *Rabdosia rubescens* attenuates the complete Freund's adjuvant (CFA) induced rheumatoid arthritis in rats via suppressing the inflammatory proteins COX-2. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(6), 5639–5650. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.04.005>
- Zhao, J., Zhang, X., Sun, X., Zhao, M., Yu, C., & Lee, R. J. (2018). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Dual-functional lipid polymeric hybrid pH-responsive nanoparticles decorated with cell penetrating peptide and folate for therapy against rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.020>
- Zhou, M., Hou, J., Zhong, Z., Hao, N., Lin, Y., & Li, C. (2018). Targeted delivery of hyaluronic acid-coated solid lipid nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Drug Delivery*, 25(1), 716–722. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1447050>