

Hidrogels de nanovesícules DELOS: una formulació innovadora per a ús tòpic

DELOS nanovesicles-based hydrogels: An innovative formulation for topical use

Lídia Ballell-Hosa,^{1,2,3} Elisabet González-Mira,^{2,3} Héctor Santana,⁴ Judit Morla-Folch,^{2,3} Yaima Martínez-Prieto,⁴ Jaume Veciana,^{2,3} Santi Sala,¹ Lidia Ferrer-Tasies¹ i Nora Ventosa^{2,3}

¹ Nanomol Technologies, SL

² Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

³ Centro de Investigación Biomédica en Red – Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

⁴ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

Resum: L'alliberament de fàrmacs per a ús tòpic ha rebut una gran atenció pel fet que es tracta d'un alliberament localitzat, per l'alta acceptació per part del pacient i pel seu baix risc d'efectes secundaris. Aquest article descriu els avenços d'una plataforma innovadora d'alliberament de fàrmacs anomenada *nanovesícules DELOS* per a ús tòpic. Concretament, aquestes nanovesícules s'han transformat en hidrogel d'una manera eficient i assegurant-ne la integritat, i s'han convertit així en una formulació avançada per a ús tòpic.

Paraules clau: Nanovesícules, alliberament tòpic de fàrmacs, hidrogel, integritat de la vesícula.

Abstract: Topical delivery has received great attention due to its localized drug delivery effect, its patient compliance, and its low risk of side effects. This article describes the advances in an innovative drug delivery platform called DELOS nanovesicles for topical drug delivery. Specifically, these nanovesicles have been efficiently transformed into hydrogels, ensuring the integrity of the vesicles and making them an advanced formulation for topical use.

Keywords: Nanovesicles, topical drug delivery, hydrogel, vesicle integrity.

Introducció

La recerca en nanomedicina està revolucionant tot el món amb l'oferta d'estratègies de diagnòstic i tractament més innovadores i millorades respecte a les convencionals. En aquest marc, actualment existeixen moltes nanomedicines [1], però la transformació d'una nanoformulació prometedora des del laboratori al mercat sol ser un repte i pot trigar diversos anys a arribar a comercialitzar-se. Un dels reptes més difícils en aquest àmbit és garantir la màxima qualitat, eficàcia i seguretat del producte farmacèutic en la via d'administració escollida [2].

Entre les diverses vies d'administració de fàrmacs, cal destacar que l'administració tòpica presenta diversos avantatges, ja que la pell es considera l'òrgan de més fàcil accés i permet fàcilment l'alliberament localitzat del fàrmac, la qual cosa en minimitza els efectes secundaris i millora l'eficàcia del tracta-

ment. A més, disposa de l'acceptació del pacient, que és un factor rellevant, en comparació amb altres vies d'administració. Actualment, existeixen diferents formes farmacèutiques per a ús tòpic, que es poden classificar segons el seu estat físic: líquides (loció), semisòlides (pomades, cremes, gels) i sòlides (pols). Tot i això, fins ara, les formulacions més habituals per a ús tòpic es basen en productes farmacèutics de consistència semisòlida, ja que es consideren gairebé no invasives i fàcils d'aplicar.

Actualment s'estan desenvolupant noves formulacions avançades d'administració de fàrmacs per a ús tòpic amb una eficàcia millorada o amb efectes secundaris reduïts en comparació amb els sistemes utilitzats fins ara. Per tal d'aconseguir-ho, s'estan avaluant, entre moltes altres estratègies, l'ús de nanoestructures [3, 4]. En l'actualitat, existeixen diferents tipus de nanoestructures per millorar l'administració d'actius i biomolècules terapèuticament actives (*drug delivery systems*), entre les quals podem trobar els sistemes nanovesiculars.

En aquest article, us presentem un nou sistema nanovesicular gelificat altament estable per a ús tòpic basat en les anomena-

des *nanovesícules* DELOS. Aquestes vesícules, també conegudes com a *quatsomes*, estan compostes per una barreja d'esterols i tensioactius iònics, i són produïdes per la plataforma DELOS-SUSP (Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution-Suspension), un mètode basat en fluids comprimits (vegeu la figura 1). Cal ressaltar que la plataforma DELOS-SUSP és un procés ecoeficient que utilitza CO₂ comprimit i permet la producció reproduïble i escalable de sistemes nanovesiculars amb una estabilitat col·loidal notable en termes de mida, morfologia i lamellaritat en medis aquosos [5-7].

En estudis anteriors basats en el desenvolupament de nous nanoconjugats de nanovesícules DELOS, es va integrar eficientment un factor de creixement epidèrmic humà recombinant (rhEGF, *human recombinant epidermal growth factor*) que va presentar una gran potencialitat per a la regeneració epidèrmica. Aquesta nova nanoformulació, basada en rhEGF integrat en nanovesícules DELOS formades per colesterol i bromur de cetiltrimetilamoni (CTAB), un tensioactiu d'amoni quaternari, va presentar una major eficàcia en la reepitelització de ferides en comparació amb la proteïna lliure per si sola i, per tant, va donar lloc a una estratègia factible per a l'alliberament de principis actius de manera tòpica que suposa una millora

del tractament de ferides complexes [8]. És per això que aquestes nanovesícules són unes candidates molt atractives per a ús tòpic, ja que per aquesta via, i en dispersió líquida, han demostrat tenir una tolerabilitat correcta, tant en model de pell sintètica (EpiSkin) com en la cicatrització de ferides complexes tractades en pacients que no tenen cap altre tipus de tractament disponible (*compassionate patients*) [8, 9].

Objectius

L'objectiu d'aquest estudi és transformar la dispersió líquida de nanovesícules DELOS en una forma de dosificació semisòlida com a producte farmacèutic millorat per a l'alliberament tòpic (vegeu la figura 2). Els hidrogels resultants es van caracteritzar per utilitzar tècniques instrumentals efectives a l'hora de demostrar la integritat de les nanovesícules en aquesta forma farmacèutica final, ja que és un aspecte de qualitat crucial. Finalment, per generar una primera prova de concepte d'un hidrogel enriquit amb nanovesícules DELOS que contenen una biomolècula, es va realitzar una prova *in vitro* amb nanovesícules DELOS que integraven rhEGF per avaluar l'impacte de la gelificació en l'activitat de la biomolècula.

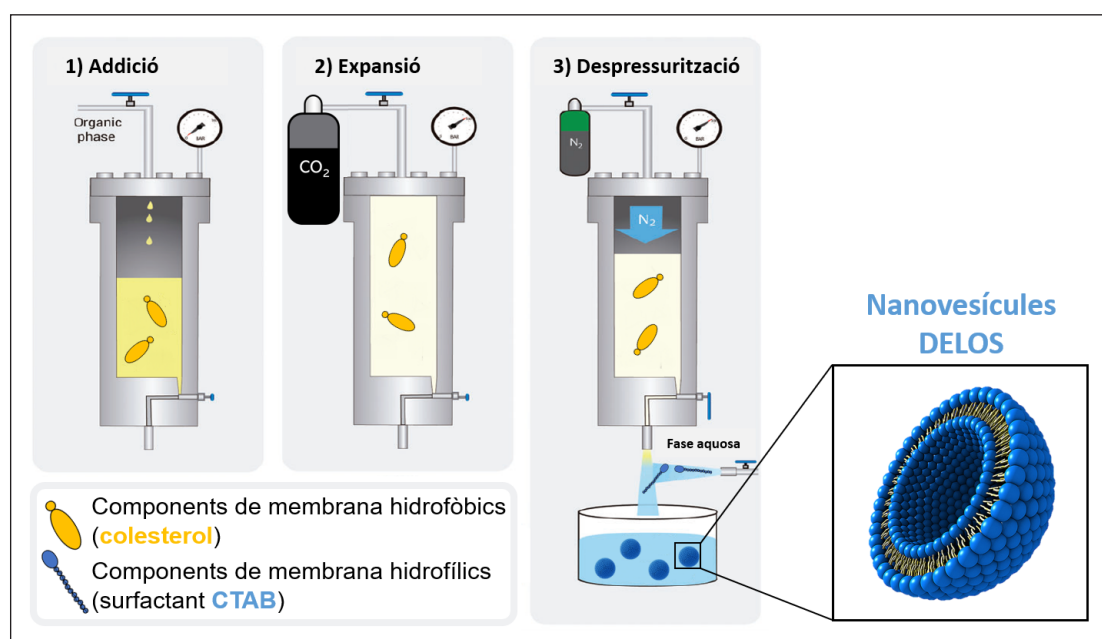


FIGURA 1. Esquema del procés DELOS-SUSP per a la preparació de nanovesícules DELOS: 1) càrrega, a pressió atmosfèrica, del reactor amb una solució orgànica dels components hidrofòbics de la membrana vesicular (colesterol); 2) addició del CO₂ comprimit per produir una dissolució expandida de tots els components de membrana dissolts, a la pressió de treball (10 MPa); 3) despressurització de la dissolució expandida sobre una dissolució aquosa que conté els components hidrofílics (CTAB), a fi de produir nanovesícules DELOS. Adaptació de [6].

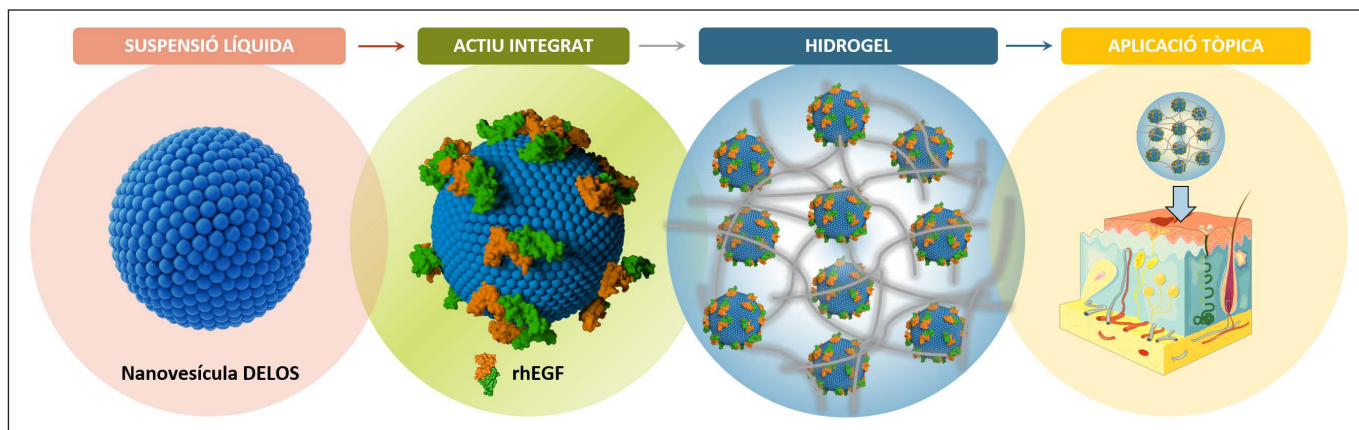


FIGURA 2. Representació gràfica de la transformació de les vesícules DELOS, en suspensió líquida i amb un actiu integrat fins a la seva gelificació per ser aplicat tòpicament. Elaboració pròpia.

Resultats

Forma de dosificació semisòlida: hidrogels enriquits amb nanovesícules DELOS

Una estratègia interessant per tal de transformar la dispersió líquida de nanovesícules DELOS en una forma de dosificació semisòlida és l'ús d'hidrogels, ja que ofereixen diversos avantatges, com ara: *a)* un alliberament millorat del principi actiu, *b)* una excel·lent biocompatibilitat i *c)* una contribució a la cicatrització de les ferides proporcionant un ambient humit que imita les propietats mecàniques de la granulació del teixit [10, 11].

Per desenvolupar un hidrogel basat en la formulació de nanovesícules DELOS de colesterol i CTAB en aigua, es van gelificar afegint hidroxipropil metilcel·lulosa, també anomenada Methocel™ K4M. Aquest biopolímer, no iònic, és un agent gelificant a base de cel·lulosa i soluble en aigua que s'utilitza en formulacions injectables i pel·lícules o gels transdèrmics, la qual cosa dona un rang més ampli d'aplicabilitat a les nanovesícules DELOS [12, 13]. Els hidrogels es van preparar fent servir un 2% p/p de l'agent hidrogelificant. És important remarcar que aquesta concentració es va seleccionar després d'avaluar el rang de concentracions que s'utilitza habitualment per preparar formulacions per a aplicació tòpica (1% - 4% p/p) [14].

Un cop preparats els hidrogels enriquits amb nanovesícules DELOS, es van examinar macroscòpicament. El resultat va ser una formulació semisòlida incolora i homogènia, amb la con-

sistència adequada i, per tant, amb excel·lents propietats organolèptiques. A més, a escala microscòpica, tal com s'aprecia a la figura 3, no es va observar cap alteració de l'aspecte microscòpic degut a la presència de les nanovesícules.

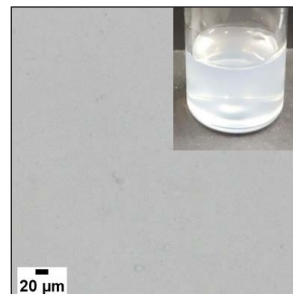


FIGURA 3. Imatge de l'aparença macroscòpica (cantonada superior dreta) i microscòpica de l'hidrogel de Methocel™ K4M enriquit amb nanovesícules DELOS. Elaboració pròpia.

Integritat de les nanovesícules DELOS en ser gelificades

Val la pena assenyalar que el procés de gelificació canvia les característiques del medi de les nanovesícules (és a dir, la viscositat), de manera que la integritat de les vesícules durant i després del procés es podria veure compromesa. Per estudiar si les característiques de les nanovesícules es conserven un cop són al gel, es van integrar fluoròfors en les nanovesícules DELOS, una estratègia que ha estat àmpliament estudiada per la professora Nora Ventosa i per col·laboradors i que ha donat resultats molt prometedors [15]. Concretament, aquesta nanoformulació està basada en vesícules amb els fluoròfors perclorat d'1,1'-dioctadecil-3,3',3'-tetrametil-indocarbocianina

(DiI) i perclorat d'1,1'-dioctadecil-3,3,3',3'-tetrametil-indodicarbocianina (DiD) [16] (vegeu la figura 4a).

És important destacar que els fluoròfors DiI i DiD són coneguts com a parella de transferència d'energia per ressonància de fluorescència (FRET, *fluorescence resonance energy transfer*) [17-19]. Aquest fenomen permet avaluar interaccions moleculars, ja que quan aquests fluoròfors són a prop (< 10 nm) experimenten transferència d'energia d'un fluoròfor a l'altre, la qual cosa proporciona informació sobre la distància entre tots dos. D'altra banda, si les nanovesícules es dissocien o es descomponen, la fluorescència d'emissió de FRET s'esvaeix (vegeu la figura 4b). Per tant, la tècnica de FRET és una eina molt útil per determinar l'estabilitat i la integritat de les nanovesícules [20].

A més a més, és important destacar que el DiI i el DiD són molècules amfipàtiques; per tant, la seva incorporació a la membrana de les nanovesícules DELOS és impulsada per interaccions hidrofòbiques i la seva fuita un cop atrapada a la membrana és insignificant [15, 21]. Així doncs, un cop preparades les nanovesícules DELOS carregades amb el DiI i el DiD (nanovesícules DiI/DiD-DELOS), les quals presentaven propie-

tats fisicoquímiques favorables, es van gelificar amb Methocel™ K4M al 2% p/p per avaluar l'estabilitat i la integritat de les nanovesícules mitjançant l'emissió de fluorescència del parell de fluoròfors.

En primer lloc, es van registrar espectres d'absorció de les nanovesícules carregades simultàniament amb el DiI i el DiD en ambdues condicions, en dispersió líquida i en gel (vegeu la figura 5a). Els espectres d'absorció van revelar que les nanovesícules DiI/DiD-DELOS, sigui en dispersió líquida o en gel, mantenen les dues molècules DiI i DiD a la nanoestructura de les nanovesícules, ja que no s'observa cap canvi en les bandes d'absorció principals (Abs. (DiI) = 551 nm i Abs. (DiD) = 650 nm).

Ahora, es va calcular l'eficiència de FRET entre el DiI i el DiD, com a donador i acceptor respectivament, mitjançant espectroscòpia de fluorescència d'excitació i emissió. Comparant els grups gelificats i no gelificats es va observar similitud en els espectres d'excitació dels fluoròfors entre els grups (vegeu la figura 5b). Més important encara, els espectres d'excitació també van indicar la presència de fenòmens de FRET, ja que el DiI (donador) s'excita quan es prova l'emissió del DiD (acceptor) a una longitud d'ona d'emissió de 710 nm (vegeu,

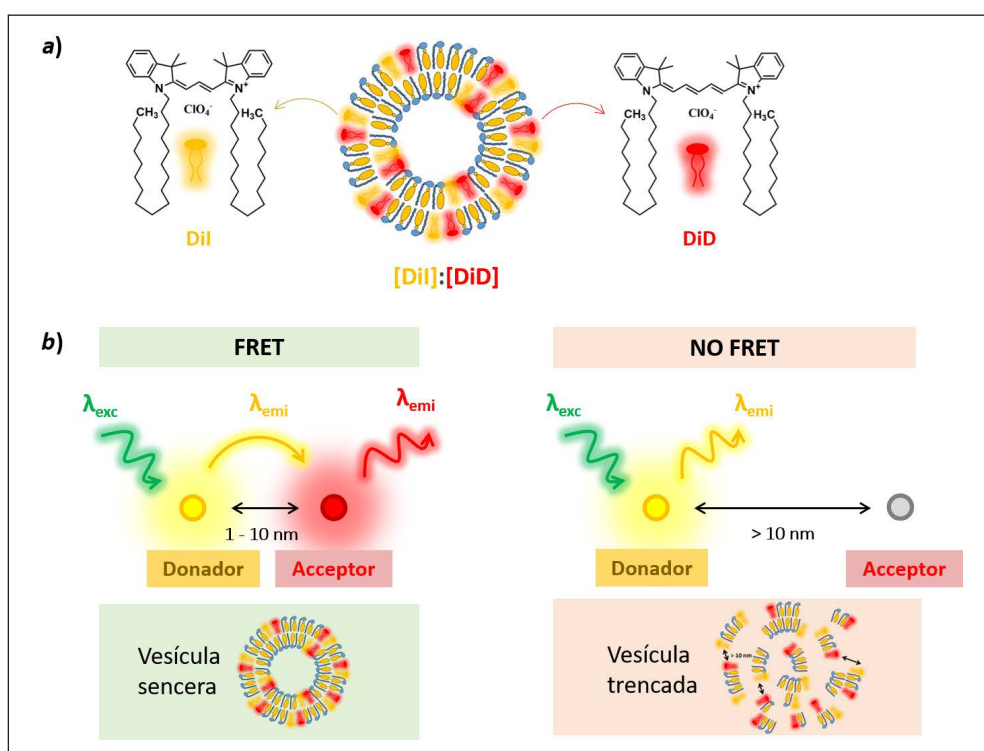


FIGURA 4. a) Imatge representativa de les nanovesícules DELOS amb els fluoròfors DiI i DiD incorporats a la membrana i b) esquema representatiu del fenomen FRET quan els dos fluoròfors són a prop (vesícula sencera) o lluny (vesícula trencada). Elaboració pròpia.

a la figura 5b, la banda d'excitació destacada en gris). De fet, l'eficiència de FRET es va estimar mitjançant l'enfocament ratiomètric a partir d'espectres d'emissió fent servir una longitud d'ona d'excitació de 490 nm i utilitzant l'equació següent (equació 1) [22]:

$$\text{Eficiència de FRET} = \frac{\text{Intensitat DiD}}{\text{Intensitat DiI} + \text{Intensitat DiD}} \quad \text{Equació 1}$$

(E_{FRET} , %)

Van aparèixer dues bandes d'emissió a ~569 i ~673 nm, corresponents a l'emissió del DiI i del DiD, respectivament, la qual cosa indica de nou que ambdós fluoròfors estan atrapats de manera estable a la membrana de la nanovesícula, indistintament del seu medi. L'estimació de l'eficiència de FRET a les nanovesícules DiI/DiD-DELOS no gelificades i gelificades va donar lloc a valors similars de pràcticament el 70% (vegeu la figura 5c).

Finalment, es va observar la morfologia dels hidrogels basats en nanovesícules DiI/DiD-DELOS mitjançant la tècnica de microscòpia electrònica de transmissió criogènica (crio-TEM). Tal com s'observa a la figura 6, aquesta anàlisi indica que la morfologia d'aquestes nanovesícules DELOS no es va alterar

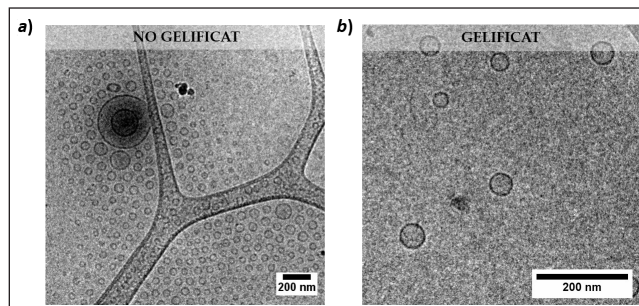


FIGURA 6. Imatges crio-TEM de nanovesícules DiI/DiD-DELOS a) no gelificades i b) gelificades. Elaboració pròpia.

quan es van gelificar amb Methocel™ K4M al 2% p/p, la qual cosa suggereix novament la seva estabilitat a l'hidrogel.

Avaluant tots els resultats obtinguts fins al moment, és evident que el gelificant Methocel™ K4M al 2% p/p no afecta l'estructura de les nanovesícules DELOS i, per tant, es manté la integritat de les membranes vesiculars. A més, val la pena esmentar que tots aquests resultats experimentals van més enllà de la literatura extensa, la qual cosa és una troballa important per entendre el comportament d'aquestes nanoestructures.

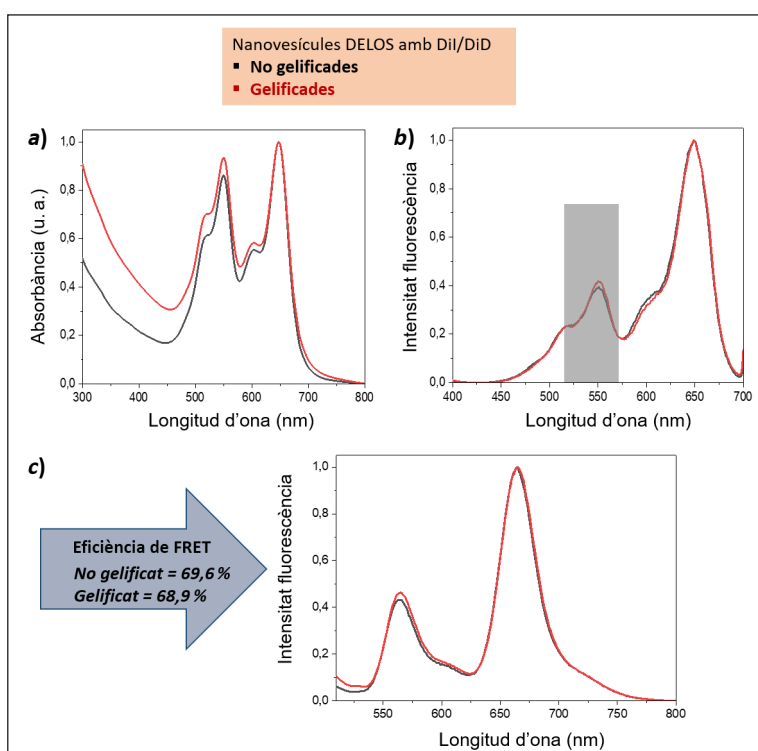


FIGURA 5. Espectres a) d'absorció i b) d'excitació de nanovesícules DiI/DiD-DELOS gelificades i no gelificades; c) espectres d'emissió de nanovesícules DiI/DiD-DELOS gelificades i no gelificades amb el seu valor d'eficiència de FRET. Elaboració pròpia.

Activitat específica *in vitro* de la biomolècula rhEGF quan està integrada en nanovesícules DELOS gelificades

Com s'ha comentat a la introducció, la producció de nanoconjugats basats en la integració de l'rhEGF en nanovesícules DELOS (nanovesícules rhEGF-DELOS) ha demostrat potencialitat per al tractament tòpic de ferides complexes i ha aconseguit dispersions líquides ben tolerades per aquesta via [8, 9]. Així doncs, per aconseguir una nova forma d'administració en format semisòlid, les nanovesícules rhEGF-DELOS es van gelificar amb èxit amb un 2% p/p de Methocel™ K4M. L'hidrogel obtingut va presentar propietats coherents en comparació amb l'hidrogel descrit anteriorment mitjançant la mateixa nanoformulació però sense la biomolècula (vegeu la figura 7a).

Per tal d'estudiar l'impacte de la gelificació en la bioactivitat específica de l'rhEGF, es van realitzar mesures *in vitro* comparant l'rhEGF lliure i l'integrat en nanovesícules DELOS tant en dispersió líquida com gelificada. D'una banda, tal com s'observa a la figura 7b, l'rhEGF lliure en el medi dispersant i la seva formulació en hidrogel no mostren diferències estadísticament significatives i, per tant, l'activitat biològica de la proteïna quan és gelificada es conserva.

Tanmateix, la bioactivitat específica de les nanovesícules rhEGF-DELOS en suspensió líquida i en hidrogel va augmentar

en comparació amb la de l'rhEGF lliure en medi dispersant i en forma d'hidrogel. Aquests resultats estan d'acord amb les nanovesícules rhEGF-DELOS descrites anteriorment, on es va obtenir una activitat de proliferació cel·lular més alta que amb l'rhEGF lliure a la mateixa concentració [8].

D'altra banda, la bioactivitat específica de l'hidrogel basat en nanovesícules rhEGF-DELOS va augmentar de manera estadísticament significativa en comparació amb les mateixes nanovesícules rhEGF-DELOS en suspensió líquida (vegeu la figura 7b). Una raó plausible per a l'augment de la bioactivitat específica de les nanovesícules de DELOS amb rhEGF gelificades en comparació amb la solució aquosa podria ser un augment de l'estabilitat de la unió de l'rhEGF a la superfície de les nanovesícules en presència de Methocel™ K4M.

Conclusions

Tal com s'ha exposat, aquest estudi ha avaluat la idoneïtat i la viabilitat de la transformació de la dispersió líquida de nanovesícules DELOS en hidrogel. Durant el desenvolupament d'aquesta nova forma d'administració de les vesícules DELOS, s'han aconseguit gelificar per primera vegada afegint un 2% p/p de Methocel™ K4M, i s'han obtingut hidrogels que incorporen nanovesícules DELOS amb bon aspecte macroscòpic i amb propietats reològiques adequades per a l'ús previst.

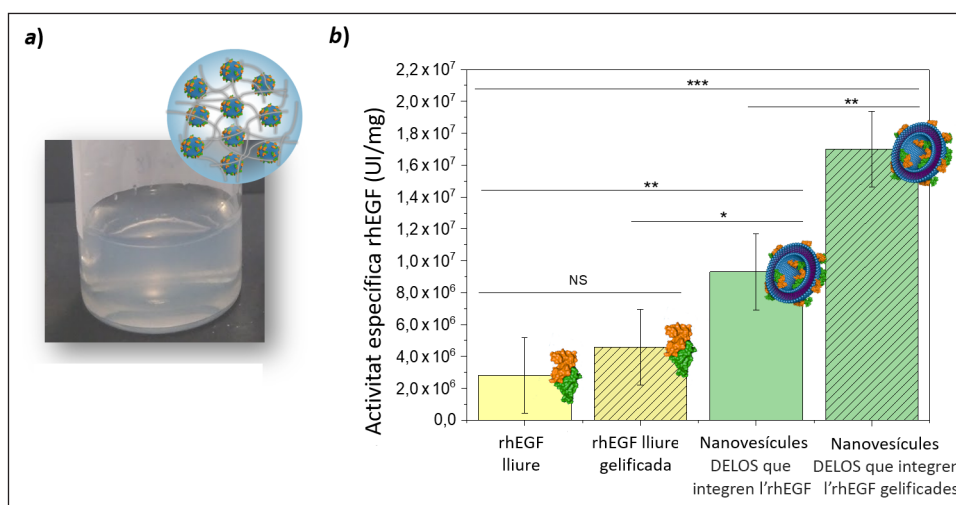


FIGURA 7. a) Imatge macroscòpica de l'hidrogel basat en nanovesícules DELOS que integren l'rhEGF; b) Activitat biològica específica *in vitro* de nanovesícules lliures d'rhEGF i rhEGF-DELOS en un assaig de proliferació cel·lular a la línia cel·lular de fibroblasts murins 3T3 A431. Les anàlisis estadístiques es van fer mitjançant una ANOVA unidireccional seguida de la comparació per parelles de Tukey (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ i NS: diferències no significatives). Elaboració pròpia.

A més, s'ha demostrat la integritat d'aquestes vesícules en ser gelificades mitjançant mesures de fluorescència de FRET i mitjançant imatges crio-TEM, de manera que han mantingut l'estabilitat en forma semisòlida, la qual cosa és un factor rellevant no considerat àmpliament en la literatura. També s'ha demostrat que l'hidrogel de Methocel™ K4M basat en nanovesícules DELOS és un sistema prometedor per al tractament de ferides complexes. De fet, la bioactivitat específica de l'rhEGF ha augmentat considerablement quan està integrat en nanovesícules DELOS i gelificat alhora, probablement a causa de l'estabilització de la unió de l'rhEGF a la superfície de les nanovesícules en presència del Methocel™ K4M.

Agraïments

Volem agrair a l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya el suport financer concedit a través de l'ajuda del Programa de Doctorat Industrial (2018 DI 057).

Aquest treball també ha estat cofinançat pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional de la Unió Europea en el marc del Programa Operatiu FEDER a Catalunya 2014-2020 per al projecte específic NANONAFRES (COMRD15-1-0023). Agraïm al Ministeri de Ciència i Innovació d'Espanya (MICINN) el finançament del projecte MOL4BIO mitjançant la subvenció núm. PID2019-105622RB-I00. Aquest projecte ha rebut finançament del programa de recerca i innovació «Horizon 2020» de la Unió Europea en virtut del conveni de subvenció núm. 953110. Els membres de l'ICMAB-CSIC agraeixen el suport ofert pel Ministeri d'Economia i Empresa d'Espanya (MINECO) a través del Programa Severo Ochoa per a Centres d'Excel·lència en R+D (SEV-2015-0496 i CEX2019-000917-S) i a través del Programa Estatal d'R+D+I (2016) Orientat als Reptes de la Societat, modalitat «RETOS - Colaboración 2016» i cofinançat amb fons FEDER de la Comissió Europea (subvenció núm. RTC-2016-4567-1, Nano4Derm). Els membres de l'ICMAB-CSIC també agraeixen a l'agència AGAUR de la Generalitat de Catalunya el seu suport a través de la subvenció núm. 2017-SGR-918. La producció de nanovesícules DELOS i la seva caracterització fisicoquímica va ser realitzada a la infraestructura científica i tècnica singular (ICTS) NANBIOSIS, més concretament, a la Unitat de Processament i Nanoestructuració de Biomaterials (U6), Unitat del CIBER en Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina (CIBER-BBN), ubicada a

l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC). Aquest treball s'ha fet en el marc del doctorat de la Lidia Ballell-Hosa en ciència dels materials a la Universitat Autònoma de Barcelona.

Referències i altres fonts

- [1] TRAN, S.; DEGIOVANNI, P.-J.; PIEL, B.; RAI, P. «Cancer nanomedicine: A review of recent success in drug delivery». *Clin. Transl. Med.*, 6 (1) (2017), article e44.
- [2] VERMA, P.; THAKUR, A. S.; DESHMUKH, K.; JHA, A. K.; VERMA, S. «Routes of drug administration». *Int. J. Pharm. Stud. Res.*, 1 (1) (2010), p. 54-59. E-ISSN 2229-4619.
- [3] TADWEE, I. K.; GORE, S.; GIRADKAR, P. «Advances in topical drug delivery system: A review». *Int. J. Pharm. Res. Allied Sci.*, 1 (1) (2011), p. 14-23.
- [4] BHOWMIK, D.; GOPINATH, H.; PRAGATI KUMAR, B.; DURAIVEL, S.; SAMPATH KUMAR, K. P. «Recent advances in novel topical drug delivery system». *Pharma Innov.*, 1 (9) (2012), p. 12-31.
- [5] GRIMALDI, N.; ANDRADE, F.; SEGOVIA, N.; FERRER-TASIES, L.; SALA, S.; VECIANA, J.; VENTOSA, N. «Lipid-based nanovesicles for nanomedicine». *Chem. Soc. Rev.*, 45 (23) (2016), p. 6520-6545.
- [6] CABRERA, I.; ELIZONDO, E.; ESTEBAN, O.; CORCHERO, J. L.; MELGAREJO, M.; PULIDO, D.; CÓRDOBA, A.; MORENO, E.; UNZUETA, U.; VAZQUEZ, E.; ABASOLO, I.; SCHWARTZ, S.; VILLAVERDE, A.; ALBERICIO, F.; ROYO, M.; GARCÍA-PARAJÓ, M. F.; VENTOSA, N.; VECIANA, J. «Multifunctional nanovesicle-bioactive conjugates prepared by a one-step scalable method using CO₂-expanded solvents». *Nano Lett.*, 13 (8) (2013), p. 3766-3774.
- [7] MERLO-MAS, J.; TOMSEN-MELERO, J.; CORCHERO, J.-L.; GONZÁLEZ-MIRA, E.; FONT, A.; PEDERSEN, J. N.; GARCÍA-ARANDA, N.; CRISTÓBAL-LECINA, E.; ALCAINA-HERNANDO, M.; MENDOZA, R.; GARCIA-FRUITÓS, E.; LIZARRAGA, T.; RESCH, S.; SCHIMPEL, C.; FALK, A.; PULIDO, D.; ROYO, M.; SCHWARTZ, S.; ABASOLO, I.; PEDERSEN, J. S.; DANINO, D.; SOLDEVILA, A.; VECIANA, J.; SALA, S.; VENTOSA, N.; CÓRDOBA, A. «Application of Quality by Design to the robust preparation of a liposomal GLA formulation by DELOS-susp method». *J. Supercrit. Fluids*, 173 (2021), article 105204.
- [8] FERRER-TASIES, L.; SANTANA, H.; CABRERA-PUIG, I.; GONZÁLEZ-MIRA, E.; BALLELL-HOSA, L.; CASTELLAR-ÁLVAREZ, C.; CÓRDOBA, A.; MERLO-MAS, J.; GERÓNIMO, H.; CHINEA, G.; FALCÓN, V.; MORENO-CALVO, E.; PEDERSEN, J. S.; ROMERO, J.; NAVARRO-REQUENA, C.; VALDÉS, C.; LIMONTA, M.; BERLANGA, J.; SALA, S.; MARTÍNEZ, E.; VECIANA, J.; VENTOSA, N. «Recombinant human epidermal growth factor/Quatsome nanoconju-

gates: A robust topical delivery system for complex wound healing». *Adv. Ther.*, 4 (6) (2021), article 2000260.

[9] FERRER-TASIES, L.; MORENO-CALVO, E.; CANO-SARABIA, M.; AGUILLELLA-ARZO, M.; ANGELOVA, A.; LESIEUR, S.; RICART, S.; FARAUDO, J.; VENTOSA, N.; VECIANA, J. «Quatsomes: Vesicles formed by self-assembly of sterols and quaternary ammonium surfactants». *Langmuir*, 29 (22) (2013), p. 6519–6528.

[10] XU, Z.; HAN, S.; GU, Z.; WU, J. «Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing». *Adv. Healthc. Mater.*, 9 (5) (2020), article 1901502.

[11] CHEN, G.; YU, Y.; WU, X.; WANG, G.; REN, J.; ZHAO, Y. «Bioinspired multifunctional hybrid hydrogel promotes wound healing». *Adv. Funct. Mater.*, 28 (33) (2018), article 1801386.

[12] PRAMANICK, S.; SINGODIA, D.; CHANDEL, V. «Excipient selection in parenteral formulation development». *Pharma Times*, 45 (3) (2013), p. 65–77.

[13] PATEL, N. A.; PATEL, N. J.; PATEL, R. P. «Design and evaluation of transdermal drug delivery system for curcumin as an anti-inflammatory drug». *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 35 (2) (2009), p. 234–242.

[14] LAFFLEUR, F.; STRASDAT, B. «Gelatin-based formulations for dermal application». *Eur. Polym. J.*, 118 (2019), p. 542–550.

[15] ARDIZZONE, A.; KURHUZENKAU, S.; ILLA-TUSET, S.; FARAUDO, J.; BONDAR, M.; HAGAN, D.; STRYLAND, E. W. van; PAINELLI, A.; SISSA, C.; FEINER, N.; ALBERTAZZI, L.; VECIANA, J.; VENTOSA, N. «Nanostructuring lipophilic dyes in water using stable vesicles, Quatsomes, as

scaffolds and their use as probes for bioimaging». *Small*, 14 (16) (2018), article 1703851.

[16] MORLA-FOLCH, J.; VARGAS-NADAL, G.; ZHAO, T.; SISSA, C.; ARDIZZONE, A.; KURHUZENKAU, S.; KÖBER, M.; UDDIN, M.; PAINELLI, A.; VECIANA, J.; BELFIELD, K. D.; VENTOSA, N. «Dye-loaded quatsomes exhibiting FRET as nanoprobe for bioimaging». *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12 (18) (2020), p. 20253–20262.

[17] ZHANG, X.; LIU, R.; DAI, Z. «Multicolor nanobubbles for FRET/ultrasound dual-modal contrast imaging». *Nanoscale*, 10 (43) (2018), p. 20347–20353.

[18] KIM, K. T.; MOON, Y.; JANG, Y.; LEE, K. T.; LEE, C.; JUN, Y.; LEE, S. «Molecular mechanisms of atlastin-mediated ER membrane fusion revealed by a FRET-based single-vesicle fusion assay». *Sci. Rep.*, 7 (2017), article 8700.

[19] GRAVIER, J.; SANCEY, L.; HIRSIJÄRVI, S.; RUSTIQUE, E.; PASSIRANI, C.; BENOÎT, J.-P.; COLL, J.-L.; TEXIER, I. «FRET imaging approaches for *in vitro* and *in vivo* characterization of synthetic lipid nanoparticles». *Mol. Pharm.*, 11 (9) (2014), p. 3133–3144.

[20] SUN, X.; WANG, G.; ZHANG, H.; HU, S.; LIU, X.; TANG, J.; SHEN, Y. «The blood clearance kinetics and pathway of polymeric micelles in cancer drug delivery». *ACS Nano*, 12 (6) (2018), p. 6179–6192.

[21] ILLA-TUSET, S. *Molecular modelling of quatsome nanovesicles*. Tesi doctoral. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 2019.

[22] LAKOWICZ, J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. 2a ed. Nova York: Springer, 1999.



L. Ballell-Hosa



E. González-Mira



H. Santana



J. Morla-Folch



Y. Martínez-Prieto



J. Veciana



S. Sala



L. Ferrer-Tasies



N. Ventosa

Lídia Ballell-Hosa és graduada en nanociència i nanotecnologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (2017) i té el Màster en Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments per la Universitat de Barcelona (2018). Actualment està realitzant el doctorat industrial entre el grup NANOMOL de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC) i l'empresa Nanomol Technologies, SL, sota la supervisió de la doctora Nora Ventosa i la doctora Lidia Ferrer. La seva recerca es basa principalment en l'estudi de nous sistemes nanovesiculars per a aplicacions farmacològiques.

Elisabet González Mira és investigadora de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC). Té una formació extensa en el camp de les ciències farmacèutiques: Màster Experimental en Ciències Farmacèutiques (2004), Màster en Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments (2007) i doctorat en farmàcia per la Universitat de Barcelona (2011). Actualment participa activament en el desenvolupament de noves teràpies farmacològiques basades en el disseny precís de nous sistemes nanoestructurats que integren principalment biomolècules, utilitzant fluids comprimits per a la seva preparació, per portar-los a assaigs clínics de fase I/II.

Héctor Santana és llicenciat en enginyeria física (1990) per la Universitat de l'Havana, i té el Màster en Ciències i Tecnologies Farmacèutiques (2006) i es va doctorar en ciències farmacèutiques (2016) a la mateixa universitat. Des del 1991 treballa al Centre d'Enginyeria Genètica i Biotecnologia. Va treballar en biotecnologia durant més de deu anys en diferents estadis de tècniques de producció de proteïnes recombinants. Al mateix temps va treballar en el desenvolupament de tècniques de bioquímica analítica per a l'anàlisi de proteïnes. També va dedicar més de deu anys d'experiència al desenvolupament de noves formulacions de proteïnes recombinants i pèptids sintètics, així com als estudis d'autoassemblatge i caracterització d'aquestes molècules. A més, també va treballar en l'estudi de noves nanomedicines fins a les etapes finals del seu desenvolupament. És autor de més de trenta publicacions en revistes internacionals i de cinc patents internacionals.

Judit Morla-Folch és investigadora postdoctoral a l'Hospital Mount Sinai (Laboratori de Nanomedicina), on treballa en el desenvolupament i la caracterització de noves nanoimmunoteràpies. Abans d'incorporar-se a Mount Sinai, es va formar com a investigadora postdoctoral a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC) i al New Jersey Institute of Technology (NJIT), treballant en el desenvolupament de nanopartícules fluorescents per a bioimatge i teragnòstic. La seva investigació actual al Laboratori de Nanomedicina se centra en la lluita contra el càncer mitjançant radioteràpies fotodinàmiques i dirigides combinades amb immunoteràpies.

Yaima Martínez-Prieto és tècnica de grau mitjà en farmàcia industrial (2000). Des de l'any 2000 treballa al Centre d'Enginyeria Genètica i Biotecnologia com a analista del Departament de Control de Qualitat en assaigs basats en cèl·lules. Ha dedicat més de vint anys d'experiència a treballar en assajos d'alliberament i estudis de validació d'assaigs, així com en el desenvolupament de nous assaigs per a nous productes. És autora de nombroses publicacions, èxits científicotècnics, presentacions i llicències de productes farmacèutics.

Jaume Veciana és professor d'investigació emèrit de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC) i director científic de la infraestructura científica i tècnica singular (ICTS) NANBIOSIS. Els seus interessos científics tracten sobre nanociència molecular i nanomedicina. És coautor de més de cinc-cents articles científics i inventor de setze patents. Ha rebut el Premi Solvay, el de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) per les seves contribucions a la química i el Premi DuPont per les seves contribucions a la nanociència molecular.

Santi Sala és doctor en ciències químiques per la Universitat Autònoma de Barcelona. Compta amb deu anys d'experiència com a investigador per al Centro de Investigación Biomédica en Red - Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) en recerca en nanomedicina i sistemes d'alliberament de medicaments, i amb deu anys més com a gestor tecnològic en el grup de recerca Nanomol de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), on havia realitzat la tesi doctoral. Des del 2010 és cofundador de l'empresa derivada Nanomol Technologies, SL, i des del 2017 n'és el director general, ja amb plena dedicació. És un científic emprenedor que actualment lidera un equip altament qualificat de catorze persones enfocat a crear valor a través de la innovació i de serveis tecnològics avançats per tal de poder unir la ciència als reptes de la societat i la indústria farmacèutica.

Lidia Ferrer-Tasies és la directora d'R+D de Nanomol Technologies, SL. És doctora en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (2016) i actualment és la cap de desenvolupament farmacèutic i analític de Nanomol Technologies, SL. Té més de dotze anys d'experiència en recerca i desenvolupament en materials nanoestructurats per a aplicacions biomèdiques, i és responsable del disseny, seguiment i avaluació d'activitats experimentals en projectes i contractes d'R+D, amb l'objectiu de desenvolupar nous nanomedicaments i reformulacions d'ingredients actius.

Nora Ventosa és professora d'investigació de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC) i líder del grup NANOMOL adscrit al Centro de Investigación Biomédica en Red - Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), amb reconeixement TECNIO atorgat per ACCIÓ - Agència per la Competitivitat de l'Empresa. La seva recerca està centrada en la química supramolecular i en el desenvolupament de processos sostenibles per a l'obtenció de nous materials moleculars per a aplicacions biomèdiques. És cofundadora de l'empresa derivada Nanomol Technologies, SL, i actualment exerceix de consellera científica d'aquesta empresa. És membre numerària de l'Institut d'Estudis Catalans.