MULTICOMPARTMENTAL POLYMERIC CARRIERS FOR PROGRAMMABLE DRUG DELIVERY

Nidhi Gupta

DEPARTMENT OF MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

FEBRUARY 2025

MULTICOMPARTMENTAL POLYMERIC CARRIERS FOR PROGRAMMABLE DRUG DELIVERY

by

Nidhi Gupta

Department of Materials Science and Engineering

Submitted

in the fulfilment of the requirement for the degree of

Doctor of Philosophy

to the

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

FEBRUARY 2025

....dedicated to my ma-papa

CERTIFICATE

This is to certify that the thesis entitled, "Multicompartmental Polymeric Carriers For Programmable Drug Delivery" being submitted by Ms. Nidhi Gupta to the Indian Institute of Technology Delhi for the award of the degree of Doctor of Philosophy is a record of bonafide research work carried out by her. Ms. Nidhi Gupta has worked under our guidance and supervision and has fulfilled the requirements for the submission of this thesis, which to our knowledge has reached the requisite standard. The results contained in this thesis are original and have not been submitted, in part or full, to any other University or Institute for the award of any other degree or diploma.

Dr. Sampa Saha
Associate Professor
Department of Materials Science & Engineering
Indian Institute of Technology Delhi,
Hauz Khas, New Delhi-110016

Dr. Yang-Hsiang Chan
Professor
Department of Applied Chemistry
National Yang-Ming Chaio Tung University, Hsinchu, Taiwan

ACKNOWLEDGMENTS

The completion of this dissertation would not have been possible without the invaluable, support, guidance, and dedication of numerous individuals. First and foremost, I would like to express my profound gratitude to my PhD advisors, Professor Sampa Saha from IIT Delhi, and Professor Yang-Hsiang Chan from NYCU, Taiwan for their unwavering support throughout these years. Their supervision has been instrumental in shaping my understanding of scientific research and methodology. Any scientific achievement I have is owed to their expert guidance. They taught me not only the fundamentals of research but also the art of collaborative teamwork and maintaining perspective, even when faced with challenges.

I am deeply grateful to my committee members from IIT Delhi, Prof. B K Satapathy, Prof. B. P Tripathi, and Prof. Manjeet Jassal, for their exceptional guidance throughout my Ph.D. journey. Their thought-provoking questions during the progress meetings have significantly shaped this dissertation, and I am immensely thankful to their contribution. I extend my heartful appreciation to Prof. Juin-Tai Chen, NYCU Taiwan, and his team for generously providing access to their electrospinning facility. Their support was crucial in achieving my research objective at NYCU.

I am fortunate to have worked alongside exceptional labmates who offered tremendous help and, more importantly, cherished friendship during these years. My sincere gratitude to all my seniors—Dr. Shivangi Sharma, Dr. Ifra Mirza, Dr. Agni Kumar Biswal, Dr. Shefali Dhingra, and Dr. Kalpana Pandey; my batchmates- Ms. Aiswarya T.T, Ms. Meenakshi Verma, Dr. Bishwajit Mishra, Dr. Lukkumanul Hakkim, Dr. Harshal Peshne; and juniors Ms.Subhashree S Pradhan, Mr. Kunal Verma, Ms. Mouli Sarkar, Mr. Vasant, and Mr. Sumit from IIT Delhi—for their constant encouragement and support. I am particularly thankful to my dear friends Mr. Akhilesh, Dr. Manu Garg, Dr. Jyoti Rohila, Ms. Shipra Sinha, Ms. Apurva Verma, and Dr. Manas Mishra whose unwavering support, friendship, and encouragement have been invaluable throughout this journey.

I would like to express my appreciation to the DMSE staff - Mr. Jitendra Kumar, Mr. Ashish, Mr. Islam, Mr. Gajraj, Mrs. Shalini Arora, Mr. Subhash Chand, and Mr. Amit Kumar - for their prompt assistance whenever needed.

My heartfelt thanks go to my colleagues from Chan Pdots lab, especially Mr. Ming-Ho Liu, who was always ready to assist with lab setups and scheduling. I am grateful to Parth Choudhary, Richardson Lawrence, Kai-Wei, Kitty, Andy, Bruce, Vivian, Hsu-Min Pan, Bill, and Daniel for creating a welcoming and supportive environment in their lab.

On a personal note, I am deeply thankful to the Almighty for all the blessings bestowed upon me and for guiding me throughout this journey. My family deserves special recognition for their unconditional love and steadfast support. To my parents, Mrs. Pratima Gupta and Mr. Kaushal Kumar Gupta, I am forever indebted for your endless support, wisdom, and encouragement throughout my PhD. Your faith in my abilities, especially during moments of self-doubt, has been instrumental in shaping who I am today.

I am profoundly grateful to my siblings, Mr. Prakhar Gupta and Dr. Himanshi Gupta, for their unwavering belief in me and constant encouragement. I extend my sincere thanks to my mother-in-law, Mrs. Asha Rajendrasingh Thakur, for her love and support. My deepest gratitude goes to my husband, Dr. Vikramsingh Thakur, whose unconditional love, positive outlook, and emotional support helped me maintain faith in myself during challenging times.

I would like to acknowledge the IITD-NYCU JDP program for providing me with the enriching opportunity to experience two universities and develop as a researcher. This exposure has been invaluable to my academic growth.

Above all, I am grateful to the Almighty for blessing me with the strength and perseverance to complete this doctoral journey.

Nidhi Gupta

Abstract

Drug delivery vehicles are devices designed to deliver therapeutics to the target site in the body to enhance the treatment's safety and efficacy. These carriers improve the solubility, stability, and bioavailability of poorly soluble drugs and facilitate drug transport at a desired location in a programmable fashion, thus minimizing the side effects. Among several types of drug carriers, polymeric particles sit at the forefront due to their abundant possibilities for physical and chemical alteration, leading to the development of innovative characteristics such as biomimetic shape, size, and easy fabrication. Apparently, suitably designed particles have the ability to cross biological barriers and deliver the therapeutics precisely to the target site. This dissertation focuses on the latest advancements in the design and shape of multicompartmental polymeric particles for drug delivery applications. These innovations have greatly improved the ability to target drugs, regulate their release, and boost the treatment outcome, though many critical challenges still need to be carefully assessed prior to their widespread use in clinical studies.

The electrohydrodynamic co-jetting was used to precisely design and engineer multicompartmental carriers for combination therapy. For instance, in Chapter 2A the aim of this work was to engineer polymeric microcarriers to encapsulate three PD (Parkinson's disease) drugs. The developed Tricompartmental system incorporated all three drugs, Levodopa(LD), Carbidopa (CD), and Entacapone(ENT), with high encapsulation efficiency (~100%) in a single carrier at a fixed drug ratio of 4:1:8 (LD: CD: ENT). Upon oral administration, the drug ratio needs to be maintained on subsequent release from microparticles to enhance the bioavailability of primary drug LD. That was a notable challenge, as all three drugs vary in their aqueous solubility (LD>CD>ENT). The equilibrium between the release of therapeutics was achieved by combining FDA-approved polymers (PLA, PLGA, PCL, and PEG) and the disc shape of particles. The *in vitro* studies demonstrated the simultaneous release of all three therapeutics in a sustained and controlled fashion.

To validate the parameter obtained by an experimentally optimized tricompartmental system, in Chapter 2B, **t**ricompartmental microcarriers with controlled release profiles were investigated employing the Taguchi orthogonal L9 design-of-experiment approach by systematically varying the processing parameters, i.e., solvent ratio, polymer concentration, and flow rate. The "smaller-the-better" norm for the S/N ratio demonstrated the solvent ratio (DMF content) and polymer concentration as the most influential parameter in ensuring the RBC shape

and controlling the release of drugs. Analysis of variance and Response surface methodology approach provided insights into the optimal influence of control factors on response variables. Confirmation experiments further validated the optimized microparticles ($P_{optimized}$), demonstrating an error of only ~0.13% in AR_{DEV} (Aspect ratio) and ~19% (within tolerance limit) in RF(Release Factor) from the predicted experiment. Moreover, $P_{optimized}$ exhibits ~100% encapsulation efficiency of all three PD drugs, with the cumulative release of ~100% LD, ~97% CD, and ~65% ENT within the 5h of the *in vitro* study.

The *in vivo* study of the developed tricompartmental system was investigated in Chapter 3 for the pharmacokinetics (healthy/diseased rat) and pharmacodynamics characteristics of rotenone and MPTP-induced Parkinson's animal model. A pharmacokinetic study elucidates the improvement in delivery metrics of LD from the tricompartmental system, a two-field increase two-fold increase in maximum plasma concentration (C_{max} ~520 ng/mL), a three-fold augmentation in area under the curve ($AUC_{0-\infty}$ ~5088 ng/mL), and a doubled mean residence time (MRT ~13.5 h) compared to free LD. MPTP and rotenone-induced models further supported these advancements. Meanwhile, pharmacodynamic studies concentrated on evaluating the drug's efficacy in easing motor and non-motor symptoms and reducing neurodegeneration. This work utilizes complementary models to offer extensive insights into the therapeutic potential of the established system and its translational significance for human Parkinson's disease.

Chapter 4 presents the development of innovative bicompartmental particles for pH-responsive dual-drug delivery utilizing PLGA and crosslinked PEI polymer systems. Two formulations were developed: DGPI (Doxorubicin in the PLGA phase, Paclitaxel in the PLGA+PEI+BTDA phase) and DIPG (Doxorubicin in the PLGA+PEI+BTDA phase, Paclitaxel in the PLGA phase). The particles were analyzed using SEM, FTIR, DSC, and TGA techniques. Scanning electron microscopy (SEM) demonstrated a consistent spherical morphology with average diameters of 11.73 μm for DGPI and 6.15 μm for DIPG. FTIR and thermal study validated the effective inclusion of the drugs and the crosslinking of the polymer. Drug release investigations performed at pH levels of 5.0, 6.5, and 7.4 exhibited notable pH-dependent release profiles. DGPI exhibited fast DOX release (~100% after 24 hours) at pH 5.0 while ensuring regulated PTX release. DIPG demonstrated prolonged release profiles for both drugs, with increased release under acidic circumstances. The pH-responsive characteristics and capacity to regulate specific drug release via strategic compartmentalization render these particles highly

advantageous for targeted cancer therapy, as the acidic tumor microenvironment may initiate localized drug release while ensuring minimal release under physiological conditions.

Further utilization of the same system for combinational therapy was often done to reduce drug resistance or improve the delivery system's efficiency. In Chapter 5, bicompartmental nanoparticles were fabricated using the electrohydrodynamic co-jetting (EHDC) technique. The nanoparticles consist of a PLGA compartment for controlled drug release and a PLGA-PEI compartment for enhanced biomolecular interactions. By optimizing fabrication parameters, including polymer concentration, flow rate, and dielectric properties, precise control over particle size was achieved, transitioning from micro to nano dimensions. The resulting nanoparticles exhibited high biocompatibility, maintaining cell viability above 80% in HEK293T cells across a broad concentration range. Cellular uptake studies revealed efficient internalization in both HEK293 and HeLa cells, with uptake levels reaching 79.7% and 83.4%, respectively. Incorporating PEI enabled effective DNA binding at optimized N/P ratios, while the encapsulation of rhodamine B allowed for tracking and visualization of intracellular distribution. Enzymatic delivery of β-galactosidase demonstrated preserved catalytic activity and efficient delivery, as validated through X-gal staining by fluorescence microscopy. Ethanol dissolution studies confirmed the integrity of the bicompartmental architecture, highlighting the system's capability to provide dual functionality. Initial integration of NIR-II dye demonstrated potential for bioimaging applications, with future efforts directed towards optimizing dye compatibility with the solvent system. These findings position the bicompartmental nanoparticles as a promising platform for combination therapies and multi-modal treatments, offering simultaneous capabilities for drug delivery, gene therapy, and diagnostic imaging.

सारांश

दवा वितरण वाहनों (ड्रग डिलीवरी व्हीकल्स) का उद्देश्य शरीर में लक्षित स्थान पर चिकित्सकीय पदार्थों को सुरक्षित और प्रभावी रूप से पहुँचाना होता है। ये वाहक, कम घुलनशील दवाओं की घुलनशीलता, स्थिरता और जैवउपलब्धता को बढ़ाते हैं और दवाओं को एक वांछित स्थान पर नियोजित तरीके से पहुँचाने में सहायक होते हैं, जिससे दुष्प्रभावों में कमी आती है। विभिन्न प्रकार के दवा वाहकों में, बहुलकीय कण (पॉलीमेरिक पार्टिकल्स) भौतिक और रासायनिक परिवर्तनों की प्रचुर संभावनाओं के कारण सबसे महत्वपूर्ण हैं, जिनसे जैवमिमेटिक आकार, माप और आसान निर्माण जैसी नवीन विशेषताओं का विकास होता है। उपयुक्त रूप से डिज़ाइन किए गए कणों में जैविक बाधाओं को पार करने और लक्षित स्थान पर चिकित्सकीय पदार्थों को सटीक रूप से पहुँचाने की क्षमता होती है। यह शोध प्रबंध दवा वितरण अनुप्रयोगों के लिए बहु-विभाजित बहुलकीय कणों के डिज़ाइन और आकार में नवीनतम प्रगति पर केंद्रित है। इन नवाचारों ने दवाओं को लक्षित करने, उनकी रिलीज़ को नियंत्रित करने और उपचार के परिणामों को बेहतर बनाने की क्षमता में सुधार किया है, हालाँकि इनके व्यापक उपयोग से पहले कई महत्वपूर्ण चुनौतियों का सावधानीपूर्वक आकलन करने की आवश्यकता है।

इलेक्ट्रोहाइड्रोडायनामिक को-जेटिंग का उपयोग बहु-विभाजित वाहकों (मल्टीकॉम्पार्टमेंटल कैरियर्स) को संयोजन चिकित्सा के लिए सटीक रूप से डिज़ाइन और इंजीनियर करने के लिए किया गया। उदाहरण के लिए, अध्याय 2A में इस कार्य का उद्देश्य तीन पार्किंसन (PD) दवाओं को संलग्न करने के लिए बहुलकीय माइक्रोकेरियर्स को इंजीनियर करना था। विकसित त्रि-विभाजित प्रणाली (ट्रिकॉम्पार्टमेंटल सिस्टम) में लिवोडोपा (LD), कार्बिडोपा (CD), और एन्टाकैपोन (ENT) नामक तीनों दवाओं को एक ही वाहक में 4:1:8 (LD: CD: ENT) के निश्चित अनुपात में उच्च कैप्सुलेशन दक्षता (~100%) के साथ शामिल किया गया। मौखिक प्रशासन के बाद, प्राथमिक दवा LD की जैवउपलब्धता को बढ़ाने के लिए माइक्रोकणों से दवाओं की रिलीज़ के दौरान इस अनुपात को बनाए रखना आवश्यक था। यह एक महत्वपूर्ण चुनौती थी, क्योंकि तीनों दवाओं की जलीय घुलनशीलता में भिन्नता थी (LD>CD>ENT)। चिकित्सकीय पदार्थों की रिलीज़ के बीच संतुलन प्राप्त करने के लिए, FDA-अनुमोदित बहुलकों (PLA, PLGA, PCL, और PEG) और कणों के डिस्क आकार का संयोजन किया गया। इन विट्रो अध्ययन में तीनों चिकित्सकीय पदार्थों की एक साथ, सतत और नियंत्रित रूप से रिलीज़ प्रदर्शित हुई।

प्रयोगात्मक रूप से अनुकूलित त्रि-विभाजित प्रणाली द्वारा प्राप्त मापदंडों को मान्य करने के लिए, अध्याय 2B में, नियंत्रित रिलीज़ प्रोफाइल वाले त्रि-विभाजित माइक्रोकैरियर्स की जांच की गई, जिसमें प्रसंस्करण

मापदंडों, जैसे सॉल्वेंट अनुपात, बहुलक सांद्रता और प्रवाह दर को व्यवस्थित रूप से भिन्न करते हुए Taguchi ऑर्थोगोनल L9 डिज़ाइन-ऑफ-एक्सपेरिमेंट दृष्टिकोण का उपयोग किया गया। S/N अनुपात के लिए "छोटा-से-छोटा" मानदंड ने सॉल्वेंट अनुपात (DMF सामग्री) और बहुलक सांद्रता को RBC आकार सुनिश्चित करने और दवाओं की रिलीज़ को नियंत्रित करने में सबसे प्रभावशाली मापदंड के रूप में प्रदर्शित किया। वैरिएंस और रिस्पॉन्स सरफेस पद्धति का विश्लेषण ने प्रतिक्रिया चर पर नियंत्रण कारकों के इष्टतम प्रभाव के बारे में अंतर्दृष्टि प्रदान की। पुष्टि प्रयोगों ने आगे अनुकूलित माइक्रोकणों (Poptimized) को मान्य किया, जिससे ARDEV (आस्पेक्ट अनुपात) में केवल ~0.13% त्रुटि और RF (रिलीज़ फैक्टर) में भविष्यवाणी किए गए प्रयोग से ~19% (सहिष्णुता सीमा के भीतर) त्रुटि प्रदर्शित हुई। इसके अलावा, Poptimized ने सभी तीन पार्किंसन रोग (Parkinson's disease) की दवाओं की ~100% कैप्सुलेशन दक्षता प्रदर्शित की, जिसमें 5 घंटे के इन विट्रो अध्ययन के भीतर ~100% LD, ~97% CD, और ~65% ENT का संचयी रिलीज़ हुआ।

विकसित त्रि-विभाजित प्रणाली के इन विवो अध्ययन को अध्याय 3 में रोटेनोन और MPTP-प्रेरित पार्किंसन पशु मॉडल के फार्माकोकाइनेटिक्स (स्वस्थ/रोगग्रस्त चूहों) और फार्माकोडायनामिक्स विशेषताओं के लिए जांचा गया। फार्माकोकाइनेटिक अध्ययन से यह स्पष्ट हुआ कि त्रि-विभाजित प्रणाली से LD की वितरण मेट्रिक्स में सुधार हुआ, जिसमें स्वतंत्र LD की तुलना में अधिकतम प्लाज्मा सांद्रता (Cmax ~520 ng/mL) में दो गुना वृद्धि, क्षेत्र के तहत तीन गुना वृद्धि (AUC0-∞ ~5088 ng/mL), और औसत निवास समय (MRT ~13.5 h) में दोगुनी वृद्धि देखी गई। MPTP और रोटेनोन-प्रेरित मॉडल ने इन प्रगतियों को और समर्थन प्रदान किया। इसी बीच, फार्माकोडायनामिक्स अध्ययन ने मोटर और गैर-मोटर लक्षणों को कम करने और न्यूरोडीजेनेरेशन को कम करने में दवा की प्रभावशीलता का मूल्यांकन किया। यह कार्य पूरक मॉडलों का उपयोग करके स्थापित प्रणाली की चिकित्सीय क्षमता और मानव पार्किंसन रोग के लिए इसके अनुवादिक महत्व के व्यापक अंतर्दृष्टि प्रदान करता है।

अध्याय 4 में pH-संवेदनशील दोहरे-दवा वितरण के लिए नवीन द्वि-विभाजित कणों का विकास प्रस्तुत किया गया है, जिसमें PLGA और क्रॉसलिंक्ड PEI बहुलक प्रणालियों का उपयोग किया गया है। दो सूत्रीकरण विकसित किए गए: DGPI (PLGA चरण में डॉक्सोरूबिसिन, PLGA+PEI+BTDA चरण में पॅक्सिटाक्सेल) और DIPG (PLGA+PEI+BTDA चरण में डॉक्सोरूबिसिन, PLGA चरण में पॅक्सिटाक्सेल)। कणों का विश्लेषण SEM, FTIR, DSC, और TGA तकनीकों का उपयोग करके किया गया। स्कैनिंग इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी (SEM) ने DGPI के लिए 11.73 μm और DIPG के लिए 6.15 μm के औसत व्यास के साथ एक सुसंगत गोलाकार संरचना प्रदर्शित की। FTIR और थर्मल अध्ययन ने दवाओं

के प्रभावी समावेश और बहुलक के क्रॉसलिंकिंग को मान्य किया। pH स्तर 5.0, 6.5, और 7.4 पर किए गए दवा रिलीज़ जांच ने उल्लेखनीय pH-निर्भर रिलीज़ प्रोफाइल प्रदर्शित किए। DGPI ने pH 5.0 पर तेजी से DOX रिलीज़ (~100% 24 घंटे बाद) प्रदर्शित किया, जबकि PTX की नियंत्रित रिलीज़ सुनिश्चित की। DIPG ने दोनों दवाओं के लिए लंबे समय तक रिलीज़ प्रोफाइल प्रदर्शित किए, जिसमें अम्लीय परिस्थितियों में रिलीज़ में वृद्धि देखी गई। pH-संवेदनशील विशेषताएं और विशिष्ट दवा रिलीज़ को रणनीतिक विभाजन के माध्यम से नियंत्रित करने की क्षमता इन कणों को लक्षित कैंसर चिकित्सा के लिए अत्यधिक लाभकारी बनाती है, क्योंकि अम्लीय ट्यूमर माइक्रोएनवायरनमेंट स्थानीय दवा रिलीज़ को प्रारंभ कर सकता है जबकि शारीरिक परिस्थितियों में न्यूनतम रिलीज़ सुनिश्चित करता है।

एकीकृत चिकित्सा के लिए इसी प्रणाली का आगे का उपयोग अक्सर दवा प्रतिरोध को कम करने या वितरण प्रणाली की दक्षता में सुधार के लिए किया गया। अध्याय 5 में, द्वि-विभाजित नैनोकणों को इलेक्ट्रोहाइड्रोडायनामिक को-जेटिंग (EHDC) तकनीक का उपयोग करके निर्मित किया गया। नैनोकणों में नियंत्रित दवा रिलीज़ के लिए एक PLGA विभाजन और बढ़ी हुई बायोमॉलिक्यूलर इंटरैक्शन के लिए एक PLGA-PEI विभाजन शामिल है। निर्माण मापदंडों, जैसे बहुलक सांद्रता, प्रवाह दर, और डाइलेक्ट्रिक गुणों का अनुकूलन करके, कण आकार पर सटीक नियंत्रण प्राप्त किया गया, जिससे माइक्रो से नैनो आयामों में संक्रमण हुआ। परिणामी नैनोकणों ने उच्च जैव-संगतता (बायोकॉम्पैटिबिलिटी) प्रदर्शित की, HEK293T कोशिकाओं में 80% से अधिक कोशिका जीवन शक्ति बनाए रखी। सेलुलर अपटेक अध्ययनों ने HEK293 और HeLa कोशिकाओं में कुशल आंतरिककरण (इंटरनलाइज़ेशन) का खुलासा किया, जिसमें क्रमशः 79.7% और 83.4% का अपटेक स्तर प्राप्त हुआ। PEI का सम्मिलन अनुकूलित N/P अनुपात पर प्रभावी डीएनए बाइंडिंग को सक्षम बनाता है, जबकि रोडामाइन B का कैप्सुलेशन कोशिकाओं के अंदर वितरण को ट्रैक करने और देखने की अनुमति देता है। β-गैलेक्टोसिडेज़ का एंजाइमैटिक वितरण, फ्लोरोसेंस माइक्रोस्कोपी द्वारा X-गैल स्टेनिंग के माध्यम से, संरक्षित उत्प्रेरक गतिविधि और कुशल वितरण को प्रदर्शित करता है। इथेनॉल घुलनशीलता अध्ययनों ने द्वि-विभाजित संरचना की अखंडता की पुष्टि की, जिससे प्रणाली की दोहरी कार्यक्षमता प्रदान करने की क्षमता उजागर होती है। प्रारंभिक NIR-II डाई का एकीकरण बायोइमेजिंग अनुप्रयोगों की संभावना को प्रदर्शित करता है, जिसमें भविष्य के प्रयास डाई की संगतता को सॉल्वेंट प्रणाली के साथ अनुकूलित करने की दिशा में निर्देशित होंगे। ये निष्कर्ष द्वि-विभाजित नैनोकणों को संयोजन चिकित्सा और बहु-मॉडल उपचार के लिए एक आशाजनक मंच के रूप में स्थापित करते हैं, जो एक साथ दवा वितरण, जीन थेरेपी, और नैदानिक इमेजिंग के लिए क्षमताएँ प्रदान करते हैं।

Contents

LIST OF FIGURES

LIST OF TABLE

LIST OF SCHEMES

LIST OF ABBREVIATIONS

Ace-DEX	Acetalated Dextran
ACN	Acetronitrile
ANOVA	Analysis Of Variance
AR_{dev}	Aspect Ratio
AFM	Atomic Force Microscope
BBB	Blood-Brain Barrier
BTDA	1,2,3,4 Butanetertacarboxylic Dianhydride
BSA	Bovine Serum Albumin
CD	Carbidopa
CNC	Cellulose Nanocrystals
CT	Computed Tomography
CPN	Cylindrical Polymer Brushes
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CV	Coefficient Of Variance
CLSM	Confocal Laser Scanning Microscope
DXM	Dexamethasone
DOE	Design Of Experiment
DCM	Dichloromethane
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
DDC	Dopa Decarboxylase
EHDC	Electrohydrodynamic Co-Jetting
EE	Encapsulation Efficiency
ENT	Entacapone
FI	Fluorescence Imaging
GSH	Glutathione
H&E	Hematoxylin And Eosin
HCL	Hydrochloric Acid
IB	Ibuprofen
IUPAC	International Union Of Pure And Applied Chemistry
LD	Levodopa
MM	Malignant Mesothelioma
MOF	Metal-Organic Frame
MCNs	Multicompartment Nanoparticles
NMP	N, Methyl-2-Pyrrilidinone
DMF	N, N-Dimethylformamide
ONC	Onconase
OA	Orthogonal Array
PD	Parkinson's Disease
PRINT	Particle Replication In Nonwetting Template
PAI	Photoacoustic Imaging
PEGDA	Poly(Ethyleneglycol) Diacrylate
PVA	Poly (Vinyl Alcohol)

PEG	Poly(Ethylene Glycol)
PVP	Poly(Vinylpyrrolidone)
PCL	Polycaprolactone
PEI	Polyethyleneimine
PLA	Poly(lactic acid)
PLGA	Polylactic-Co-Glycolic Acid
PET	Positron Emission Tomography
PS	Polystyrene
QD	Quantum Dots
QY	Quantum Yield
RB	Rhodamine B
RENP	Rare-Earth-Doped Nanoprobes
RBC	Red Blood Cell
RBCM	Red Blood Cell-Mimetic Micromotor
RF	Release Factor
ROS	Reactive Oxygen Species
SEM	Scanning Electron Microscopy
S/N	Signal-To-Noise Ratio
SGF	Simulated Gastric Fluid
SIF	Simulated Intestinal Fluid
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SWCNT	Single-Walled Nanotubes
SDS	Sodium Dodecyl Sulfate
SN	Substantia Nigra
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-Oxyl)
TH	Tyrosine Hydroxylase
UCNP	Upconverting Nanoparticles
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor