



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

Casa abierta al tiempo

DIVISIÓN EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios
activos, medicamentos y productos biológicos

Etapas: Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Proyecto: "Formulación y evaluación de liposomas para
administración de Metformina y antioxidantes para el
tratamiento de *Diabetes mellitus*"

PRESENTA:

PATRICIA VIRGINIA ROMERO CANTO (2163064544)

ASESORAS:

DRA. LILIANA SCHIFTER ACEVES 33389

DRA. PERLA GARCÍA GUZMÁN 44171

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO, 2022

Formulación y evaluación de liposomas para administración de Metformina y antioxidantes para el tratamiento de *Diabetes mellitus*

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	4
2. Marco teórico.....	5
2.1 <i>Diabetes mellitus</i>	5
2.2 <i>Clorhidrato de Metformina</i>	8
2.3 <i>Formulación de metformina</i>	10
2.4 <i>Formas farmacéuticas de Liberación Modificada</i>	11
2.5 <i>Liposomas</i>	13
3. Antecedentes.....	18
4. Objetivos.....	23
4.1 <i>Objetivo general</i>	23
4.2 <i>Objetivos particulares</i>	23
5. Justificación	23
6. Materiales y métodos	24
6.1 <i>Formulación</i>	25
7. Pruebas de caracterización	27
8. Discusión.....	29
9. Conclusión	31
10. Referencias.....	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del clorhidrato de metformina	9
Figura 2. Raíz y polvo de la planta <i>Curcuma longa</i> L.	11
Figura 3. Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) para el transporte y liberación de fármacos	13
Figura 4. Estructura de los liposomas	14
Figura 5. Diagrama de la Clasificación de vesículas liposomales	15
Figura 6. Clasificación de los liposomas con base al tamaño y número de lamelas que presentan	16
Figura 7. Diagrama de Métodos de preparación de liposomas	16
Figura 8. Diagrama de flujo de la metodología	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2	7
Tabla 2. Ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas de liberación prolongada (LP)	12
Tabla 3. Ventajas y desventajas de los liposomas	14
Tabla 4. Resumen de los antecedentes	22
Tabla 5. Formulación de liposomas con la metformina y la curcumina	25

1. Introducción

La *Diabetes mellitus* es una enfermedad crónica, considerada un problema de salud pública. Además de esta afección, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. La *Diabetes mellitus tipo II* (DM2) o no insulino dependiente es la forma más común y con frecuencia se asocia a la obesidad o incremento en la grasa visceral. (Rojas et al., 2012)

La principal patogenia de la DM2 es la secreción insuficiente de insulina de las células β en resistencia a la insulina. Después de que el páncreas produce insulina, estas células no pueden utilizarla de manera eficiente, lo que se denomina "resistencia a la insulina". La DM2 se caracteriza por niveles elevados de glucosa en la sangre, lo que se denomina hiperglucemia. La hiperglucemia a largo plazo da como resultado la glicación de proteínas que a su vez conduce a complicaciones secundarias, que incluyen retinopatía, enfermedad cardiovascular, pie diabético, neuropatía y nefropatía. (Nie et al., 2020)

A lo largo de los últimos años, el número de estudios que investigan sistemas eficientes de administración de medicamentos para la terapia de la DM2 ha aumentado. Sin embargo, todavía es necesario superar limitaciones como el aclaramiento rápido, la mala biodistribución, la solubilidad en el pH fisiológico y la ingesta celular insuficiente. (Corrêa et al., 2019) Algunas formas de superar estos problemas son mediante el uso de nanosistemas, que actualmente se aplican para muchos propósitos en las industrias farmacéutica, cosmética y alimentaria. Ejemplo de esto son las nanopartículas, liposomas, micelas y complejos de fosfolípidos, que son varios tipos de formulaciones novedosas prometedoras que parecen proporcionar una circulación más prolongada, una mejor permeabilidad y resistencia a los procesos metabólicos.

Asimismo, otros tipos de sistemas que ayudan a reducir las limitaciones que conlleva la terapia de la DM2 son los productos nutracéuticos como son las vitaminas, enzimas y extractos herbarios que han sido formulados utilizando la tecnología de los liposomas. (Verma et al., 2019)

En el presente trabajo se propone realizar una investigación bibliográfica sobre el uso de liposomas cargados con metformina en terapia combinada para el tratamiento de DM2. Además de proponer una formulación, metodología de preparación y pruebas de caracterización del sistema de liposomas propuesto, enfocados a una terapia para la Diabetes mellitus tipo 2, para lo cual se realizará en combinación con algún antioxidante para obtener mejores resultados.

2. Marco teórico

2.1 Diabetes mellitus

La diabetes es una condición médica metabólica que se caracteriza por la disfunción de las células beta en el páncreas, lo que lleva a un alto nivel de azúcar en sangre. Esta puede clasificarse como diabetes tipo 1 (DT1), diabetes tipo 2 (DT2), diabetes gestacional y otros tipos específicos de diabetes. Siendo las dos primeras las categorías etiopatogénicas principales de la diabetes. (Quispe et al., 2022). Los pacientes con diabetes suelen tener una secreción anormal de insulina de los islotes de Langerhans. (Wong et al., 2018)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre las primeras causas de muerte en escala global figura la Diabetes mellitus. En 2019, en América del Norte y el Caribe representó el 13.8 % de las muertes por todas las causas entre los 20 y 79 años. En ese mismo año, en México se estimó que 12.8 millones de personas padecían DM, cifra que lo colocó en el sexto lugar a nivel mundial entre los países con mayor cantidad de adultos enfermos con Diabetes mellitus. Es así que en un lapso de 20 años, la tasa de mortalidad por DM pasó en México de 43.4 a 80.1 por cada 100 000 habitantes (1,563,896 decesos entre 1998 y 2018), esto es, casi se duplicó. Esta enfermedad ha contribuido como primera y segunda causa de muerte en los grupos de edad de 45 a 64 y, de 65 y más años respectivamente. (Vega-López & González-Pérez, 2021)

Esta enfermedad se suele caracterizar por una hiperglucemia, resultado de los defectos en la secreción de insulina, la acción ineficaz de esta o por ambos. La

hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con daño a largo plazo, disfunción y la falla en varios órganos, especialmente ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos. Los principales síntomas de la diabetes son poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa, dentro de las complicaciones a largo plazo se incluye la retinopatía con potencial pérdida de la visión, que conlleva a la falla renal, neuropatía periférica con riesgo a úlceras en los pies y amputaciones, además de enfermedades cardiovasculares, disfunción sexual, entre otras (Santamaría-Álvarez, 2014)

La Diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, multifactorial, que se caracteriza por una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, asociado a un déficit en la secreción o acción de la insulina, resultando en una hiperglucemia crónica responsable de las complicaciones macrovasculares y microvasculares. (Blanco Naranjo et al., 2021)

Este tipo de diabetes representa una categoría mucho más frecuente, ya que es causada por una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora de insulina compensatoria insuficiente. Con pérdida de peso, ejercicio y/o agentes hipoglucemiantes orales, se puede lograr un control glucémico suficiente en las personas diabéticas. Sin embargo, las personas sin secreción residual de insulina debido a la destrucción extensa de las células β requieren insulina para sobrevivir, estas células producen insulina para controlar el nivel de glucosa en sangre, la cual puede controlarse de manera eficaz al restaurar y reemplazar la masa de células β (Quispe et al., 2022)

Hay dos tipos de factores a tomar en cuenta en el tratamiento de la diabetes tipo 2, el tratamiento preventivo y el tratamiento farmacológico, el cual es el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de las personas con diabetes, incluyendo la hiperglicemia, la resistencia a la insulina, la dislipoproteinemia y la hipertensión arterial.

Se ha demostrado que conseguir que las personas diabéticas presenten un adecuado control metabólico de la enfermedad, tanto de la hiperglucemia como del resto de factores de riesgo cardiovascular, hipertensión, dislipemia, obesidad, etc.,

hace que se evite o retrase la aparición de complicaciones agudas y crónicas, ya sean macro o microvasculares y que mejoren tanto las expectativas como la calidad de vida de estos.

En la base del tratamiento de un paciente diabético, ya sea como única terapia o en combinación con fármacos, están la práctica de ejercicio y el seguimiento de una dieta adecuada. En la DM2, si no se logra obtener cifras de glucemia adecuadas con dieta y ejercicio, se requiere iniciar terapia farmacológica, que puede ser con insulina en aquellos casos que sea necesario o con un antidiabético oral, metformina y sulfonilureas en los pacientes en los que se sospeche predominio de déficit de secreción de insulina. En caso de no conseguir buenos niveles de control con dosis máximas de un agente oral se puede añadir un segundo agente para tratar de conseguir el buen control. En aquellos pacientes en que no se consiga un buen control con el uso de dos antidiabéticos orales se puede combinar un tercer antidiabético oral, el cual consistiría en añadir insulina nocturna al tratamiento oral o pasar directamente a un tratamiento insulínico (Bravo, 2015)

En la siguiente tabla se muestran algunos de los medicamentos óptimos y más utilizados para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2:

Tabla 1. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la *Diabetes mellitus* tipo 2 (Wong et al., 2018)

Medicamentos	Función
Primera generación – Sulfonilureas Segunda generación – Glibenclamida, Glicazida	Aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa
Biguanidas – Metformina y Tiazolidinedionas – Pioglitazona, Rosiglitazona	Disminuyen la insulino-resistencia
Inhibidores de las alfa glucosidasas – Acarbosa, miglitol Colesevalam	Disminuyen las excursiones de glucosa actuando en el tracto digestivo
Inhibidores de DPP4, agonistas del receptor de GLP1 y Pramlintida	Aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón

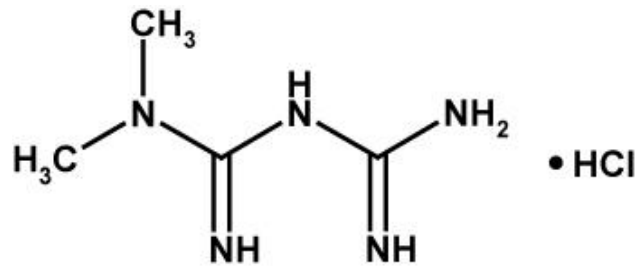
Las fortalezas y limitaciones de varias vías de administración no invasivas, como la oral, bucal, nasal, pulmonar, peritoneal y transdérmica, se han investigado y revisado ampliamente. De hecho, la administración oral de insulina ofrece beneficios que incluyen simplicidad, ausencia de dolor y mejor cumplimiento del paciente en comparación con las inyecciones de insulina. Sin embargo, la insulina es vulnerable a la degradación enzimática, la inestabilidad química y la mala absorción gastrointestinal cuando se administra por vía oral.

Estudios previos indicaron que los liposomas se pueden administrar a través de varias vías de administración tales como oral, pulmonar, intravascular y ocular. Los liposomas parecen ser posibles sistemas de administración de fármacos por vía oral debido a su biocompatibilidad, efecto protector contra la degradación enzimática, membranas bicapa estables y orientación celular específica. (Wong et al., 2018)

Como se menciona con anterioridad, uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la DM2 es el clorhidrato de metformina, esto debido al déficit de secreción de la propia insulina, que como podemos observar a continuación presenta características importantes para su uso en la diabetes.

2.2 Clorhidrato de Metformina

Es una biguanida utilizada ampliamente en la práctica clínica como antidiabético oral en monoterapia y en terapia combinada con algún otro antidiabético oral. Su uso es recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento para la DM2 por instituciones como la COFEPRIS, si es que no existe alguna contraindicación. La metformina es efectiva en mejorar el control glucémico reduciendo la HbA1c de 1 a 1.5% y su efecto hipoglucemiante es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento. La metformina se absorbe mediante diferentes transportadores orgánicos en el intestino llamados transportadores catiónicos orgánicos (OCT), OCT1 y OCT3 son los transportadores involucrados en la absorción de la metformina. (Goñi & Salazar, 2012)



Metformin Hydrochloride

Figura 1. Estructura química del clorhidrato de metformina

Referente a las características farmacocinéticas de la metformina, la metformina de liberación inmediata (IR) parece tener una absorción limitada gastrointestinal debido a permeabilidad; ya que su absorción ocurre casi exclusivamente en el tubo gastrointestinal superior con una pobre permeabilidad en el tubo gastrointestinal inferior.

En la metformina de liberación prolongada (XR), la fase sólida interna contiene gránulos individuales de metformina asociados con un polímero controlador de liberación lenta. La fase sólida externa consiste en un polímero XR diferente que no contiene metformina, los gránulos o partículas de la fase interna se encuentran dispersos. Después de la deglución del medicamento los polímeros de la fase sólida externa se hidratan y causan que la tableta se transforme en una masa parecida a un gel. El tamaño inicial de la tableta y su transformación hacia un gel difícil de desintegrarse ayuda temporalmente a prevenir el tránsito de la tableta a través del píloro (cuando es administrada con alimento), de tal manera que efectivamente permanece de forma prolongada en el estómago. Una vez liberada la metformina de la fase sólida interna ésta se difunde a través de la fase sólida externa y es liberada para su absorción.

Una combinación fija de dos o más agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementaria permite optimizar el cumplimiento y el apego al tratamiento entre los pacientes con DM2 porque se administra una sola vez al día con la misma eficacia de los dos componentes por separado pero con menos efectos gastrointestinales; ello se refleja en reducción de la HA1c y en menor evolución a complicaciones de la DM2 a largo plazo. Administrar el tipo de metformina de

liberación prolongada es mucho mejor ya que es mejor tolerada y provoca menos efectos adversos gastrointestinales. (Goñi & Salazar, 2012)

2.3 Formulación de metformina

Asimismo, es deseable diseñar y desarrollar una nueva estrategia de formulación con una propiedad de liberación sostenida para el clorhidrato de Metformina (CM), con el fin de mejorar la biodisponibilidad del fármaco y reducir la dosificación frecuente, los efectos del tracto gastrointestinal (GIT) y las toxicidades secundarias, lo que mejoraría los potenciales terapéuticos generales del fármaco. A pesar de la profunda eficacia que muestran los medicamentos antidiabéticos como la glibenclamida y la metformina, estos también generan efectos secundarios notables como molestias abdominales y acidosis láctica en casi el 10 % de los pacientes que usan metformina. Esto deja una oportunidad para la búsqueda alternativa de medicamentos con mayor eficacia y seguridad.

Hoy en día, el uso de formulaciones poliherbales está aumentando debido a sus interacciones herbales sinérgicas y su potencia terapéutica. Las formulaciones a base de hierbas requieren un control de calidad adecuado y una validación científica para la aceptación mundial. De hecho, la investigación de la contaminación por metales pesados en las plantas es muy esencial para garantizar la seguridad de los medicamentos. (Venkateswaran et al., 2021)

La cúrcuma es una especia dorada derivada del rizoma de la planta *Curcuma longa*, que pertenece a la familia *Zingiberaceae*. Desde la antigüedad, la cúrcuma se ha utilizado como ingrediente principal de los platos originarios de Bangladesh y la India por su color, sabor y sabor. También se utiliza en ceremonias sociales y religiosas en medicinas ayurvédicas y populares contra diversas dolencias, incluidas enfermedades gástricas, hepáticas, ginecológicas e infecciosas. Hasta la fecha, se han identificado aproximadamente 235 compuestos, principalmente fenoles y terpenoides, de varias especies de cúrcuma, pero son los curcuminoides (principalmente curcumina) y los aceites esenciales (principalmente monoterpenos) los principales componentes bioactivos que muestran diferentes bioactividades (Tanvir et al., 2017)



Figura 2. Raíz y polvo de la planta *Curcuma longa* L.

2.4 Formas farmacéuticas de Liberación Modificada

Las Formas farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) son aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía. (Chandana et al., 2013)

La Farmacopea de los Estados Unidos define el sistema de liberación modificada como "aquella para la cual se eligen las características de liberación del fármaco en el tiempo, curso y/o ubicación para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas de dosificación convencionales" (Kumar, 2012)

Existen diferentes tipos de sistemas de liberación modificada, entre ellos se encuentran los sistemas de liberación prolongada, liberación controlada, liberación sostenida, de liberación retardada y los sistemas flotantes y bioadhesivos. (Domínguez, n.d.)

Una forma de dosificación de las FFLM es la liberación prolongada, la cual se trata de sistemas diseñados para prolongar el efecto terapéutico o bien, disminuir los picos de concentración característicos de los sistemas de administración de fármacos convencionales (Bhowmik et al., 2012)

En la siguiente tabla se muestran algunas de las ventajas y desventajas que presentan las formas de dosificación de liberación controlada:

Tabla 2. Ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas de liberación prolongada (LP) (Wheless & Phelps, 2018)

Ventajas LP	Desventajas LP
Acción prolongada del fármaco y reducción de la frecuencia de dosificación	Altos costos de fabricación
Se pueden mantener los niveles de fármaco mediante el control de la velocidad de liberación del fármaco	Los efectos secundarios pueden permanecer mucho más tiempo que un producto de acción corta de liberación inmediata
Mejora del cumplimiento del paciente	El fracaso de la técnica puede dar lugar al riesgo de liberación repentina y total del fármaco
Disminución general en los costos de atención médica	La combinación de múltiples fármacos y excipientes pueden complicar su formulación
Reducción de los efectos secundarios, se reduce la cantidad de tiempo requerido para el tratamiento de salud y se mejoran los beneficios médicos	No todos los medicamentos son compatibles para formularse en comparación con las dosis convencionales

Un concepto importante es la nanomedicina, la cual trata de aplicar el uso de la nanotecnología al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades y, en consecuencia, al entendimiento de los procesos patofisiológicos que intervienen en el origen y curso de una enfermedad determinada. La nanomedicina agrupa tres áreas principales que la nanotecnología debe satisfacer para fines médicos; el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos e ingeniería de tejidos, así como la terapia y diagnóstico (Rojas-aguirre et al., 2016)

Actualmente, los conceptos de la nanotecnología se están aplicando en métodos de diagnóstico más sensibles, sistemas de terapia y de administración controlada de fármacos, así como en herramientas que permiten la regeneración de tejidos y órganos dañados.

Para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos se utilizan diversos materiales y tecnologías las cuales se clasifican en dos tipos: las nanoestructuras orgánicas y las inorgánicas; en las primeras se encuentran aquellos materiales poliméricos con los que se construyen nanoesferas, nanocápsulas, micelas, dendrímeros, así como liposomas. (Lechuga, 2011)

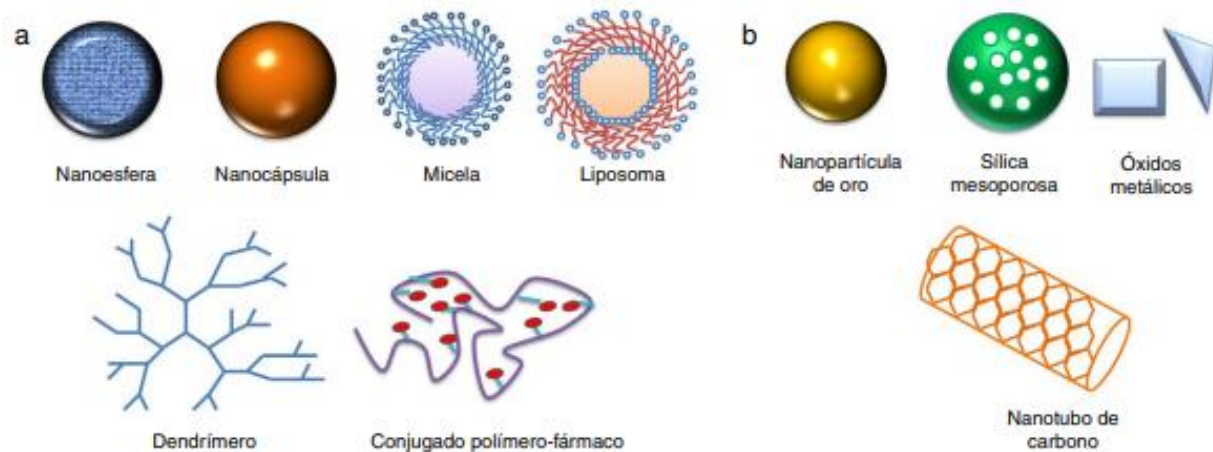


Figura 3. Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) para el transporte y liberación de fármacos (Rojas-aguirre et al., 2016)

2.5 Liposomas

Los liposomas son estructuras esféricas y cerradas, compuestas de bicapas lipídicas curvas, que encierran parte del disolvente circundante en su interior. Su tamaño oscila entre 20 nm y varios micrómetros. Estas estructuras vesiculares altamente organizadas están constituidas por lamelas o bicapas lipídicas concéntricas que encierran un interior acuoso. Los componentes principales de estas nanoestructuras son los fosfolípidos, que son moléculas anfífilas que tienen una sección hidrofílica hidrosoluble en agua y una sección de cola hidrofóbica soluble en lípidos. Esta propiedad de los fosfolípidos proporciona a los liposomas características únicas, como autosellado en medios acuosos y los convierte en un sistema portador ideal con aplicaciones en diferentes campos, incluidos alimentos, cosméticos, agricultura y farmacéuticos (Maherani et al., 2011)

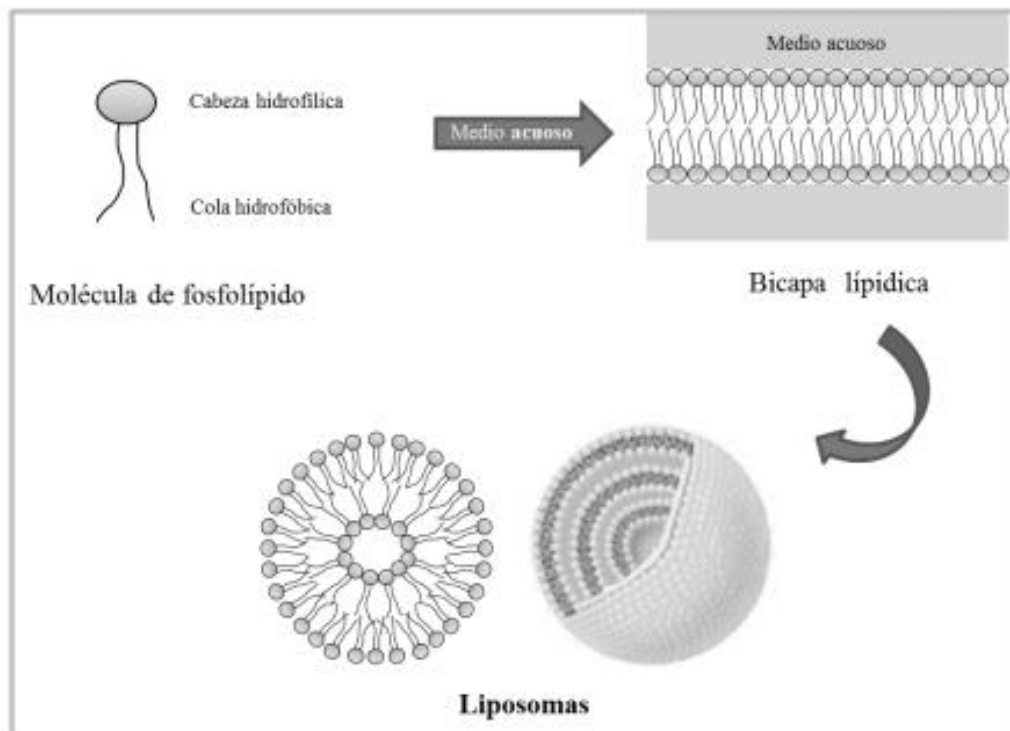


Figura 4. Estructura de los liposomas (Wong et al., 2018)

En la siguiente tabla se muestran algunas de las principales ventajas y desventajas que presentan estos sistemas nanoparticulados.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de los liposomas (Akbarzadeh et al., 2013)

Ventajas	Desventajas
Los liposomas aumentan la eficacia y el índice terapéutico del fármaco	Solubilidad baja
Mayor estabilidad del liposoma mediante encapsulación	Vida media corta
Los liposomas no son tóxicos, flexibles, biocompatibles, completamente biodegradables y no inmunogénicos para administraciones sistémicas y no sistémicas	A veces, el fosfolípido sufre una reacción de oxidación e hidrólisis
Los liposomas reducen la toxicidad del agente encapsulado	Fugas y fusión de fármacos/ moléculas encapsulados

Los liposomas ayudan a reducir la exposición de los tejidos sensibles a las drogas tóxicas

El costo de producción es alto

Efecto de evasión del sitio

Menos estables

Flexibilidad para acoplarse con ligandos específicos del sitio para lograr una focalización activa

El criterio más común de clasificación es con base al tamaño y número de lamelas o membranas de los liposomas. Con ello, distinguimos tres clases de vesículas liposomales, las cuales se describen en el siguiente diagrama, y se encuentran marcadas en la figura 4. (Navas, 2016)

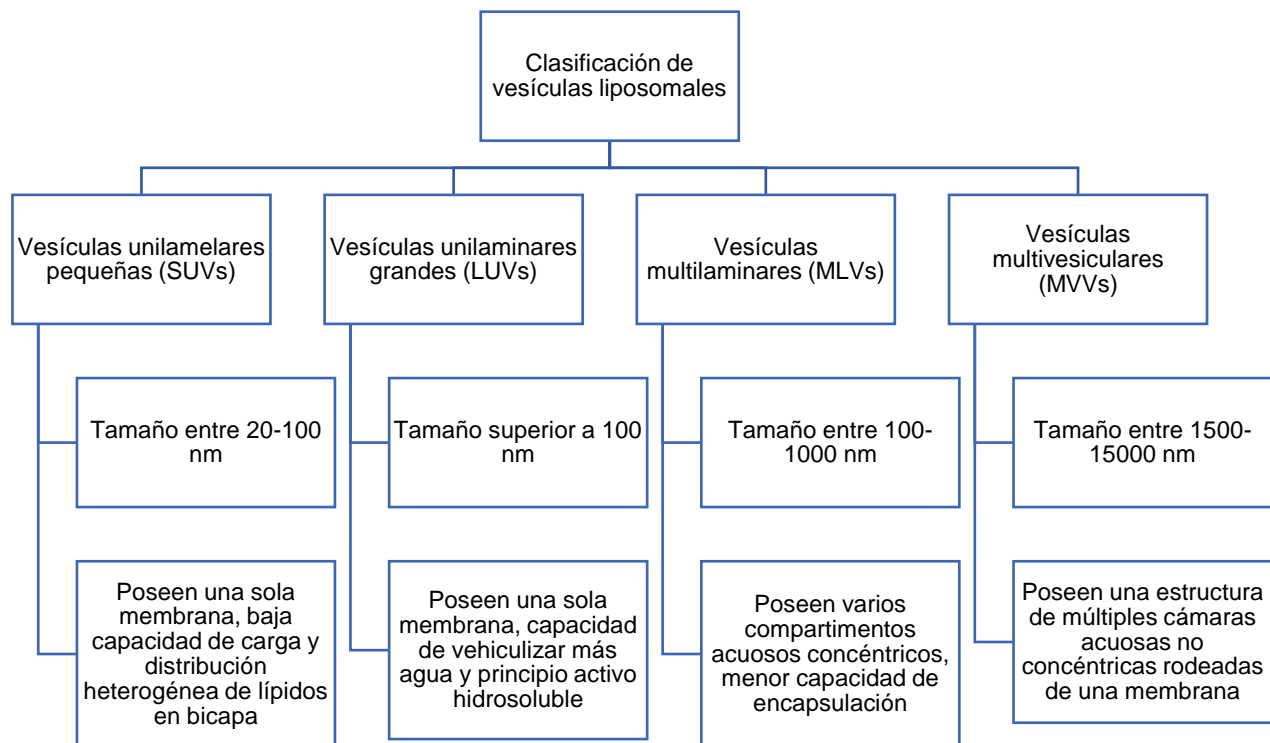


Figura 5. Diagrama de la Clasificación de vesículas liposomales (Navas, 2016)

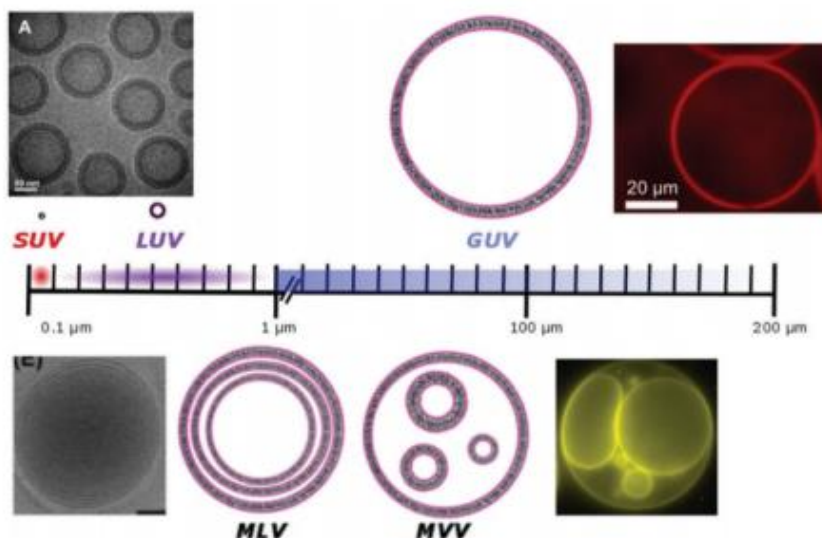


Figura 6. Clasificación de los liposomas con base al tamaño y número de lamelas que presentan. Se distinguen las vesículas unilamiales (SUV/LUV/GUV), las multilamelares (MLV) y las multivesiculares (MVV) (Navas, 2016)

Así como los liposomas se clasifican según el tamaño de las vesículas y el número de lamelas, también existen diferentes procesos para la preparación de liposomas, este último involucra cuatro etapas básicas, el secado y dispersión de los lípidos, purificación del liposoma resultante y el análisis del producto final (Akbarzadeh et al., 2013)

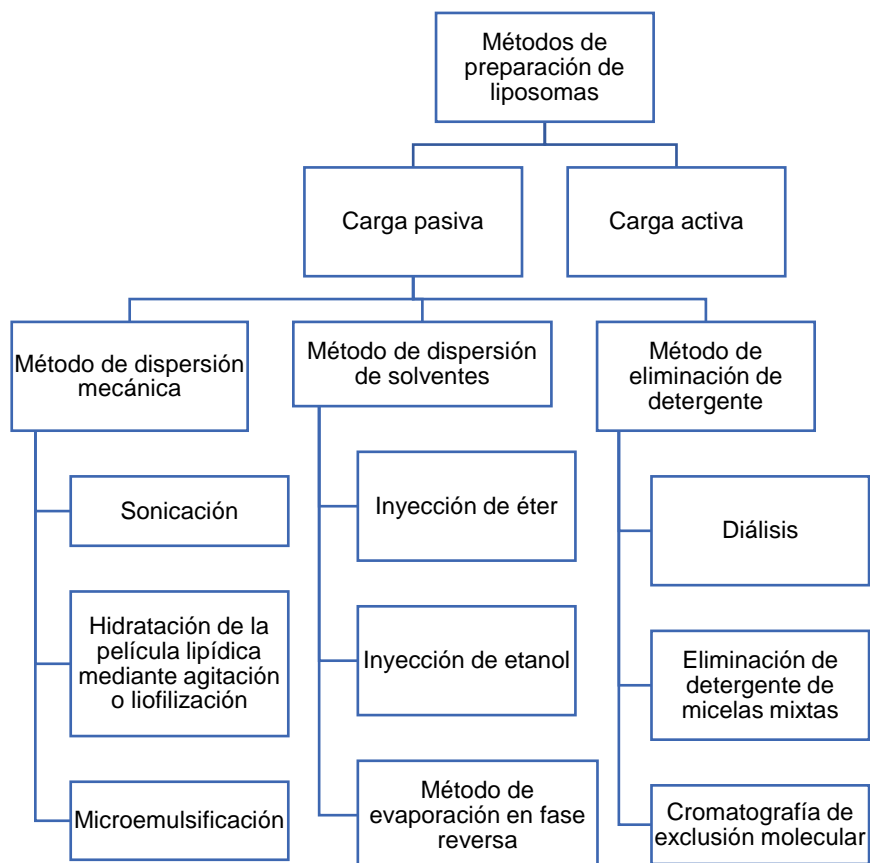


Figura 7. Diagrama de Métodos de preparación de liposomas (Akbarzadeh et al., 2013)

El método más sencillo y que de acuerdo con la literatura genera mejores resultados en cuanto a la estabilidad de los liposomas es el de *hidratación de la película lipídica*. Entre los principales inconvenientes de este método se encuentran las bajas eficiencias de encapsulación de fármacos solubles en agua (5% - 15%) y problemas para obtener liposomas de pequeño tamaño, SUV.

Este método se desarrolla en tres etapas:

- 1) Incorporación de la mezcla de lípidos que van a conformar los liposomas en un solvente orgánico, como el cloroformo.
- 2) La eliminación del disolvente por evaporación, produciendo una delgada capa lipídica en el fondo del recipiente empleado
- 3) La hidratación de la película lipídica delgada obtenida

En la segunda etapa, la masa lipídica delgada sigue un proceso de liofilización hasta que se encuentre completamente seca. Existen empresas que comercializan esta masa lipídica liofilizada, para únicamente sea necesario realizar la última etapa del proceso y terminar la síntesis de los liposomas. (Villanueva, 2019)

La razón de porqué se están utilizando los liposomas en la medicina y farmacología recae en que los liposomas pueden contener varios marcadores o fármacos y pueden utilizarse como herramientas, modelos o reactivos en estudios básicos de interacciones celulares, procesos de reconocimiento y modo de acción de ciertas sustancias.

Desafortunadamente, muchos medicamentos tienen una ventana terapéutica muy estrecha, lo que significa que la concentración terapéutica no es mucho menor que la tóxica. En varios casos, la toxicidad puede reducirse o la eficacia puede mejorarse mediante el uso de un portador de fármaco adecuado que altera la administración temporal y espacial del fármaco, es decir, su biodistribución y farmacocinética. Los avances en el diseño de liposomas están dando lugar a nuevas aplicaciones para

la entrega de nuevos productos biotecnológicos, por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, genes clonados y proteínas recombinantes. En conjunto, la farmacocinética modificada de los fármacos liposomales puede conducir a una biodisponibilidad mejorada del fármaco para células diana particulares presentes en la circulación, o más prominentemente, en sitios de enfermedades extravasculares, por ejemplo, tumores (Akbarzadeh et al., 2013)

3. Antecedentes

Tradicionalmente, los sistemas de liberación se han desarrollado para modificar la vía de administración, mejorar la biodisponibilidad y cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación. (Gonz & Octavio, 2019)

En la actualidad, numerosos avances se han realizado en el campo de la nanotecnología. Este término se aplica al diseño, la síntesis y la aplicación de materiales a nivel de la nanoescala (<100 nm), que permite el diseño de nanodispositivos con la finalidad de liberar fármacos, identificar enfermedades a nivel celular o molecular por medio de nanobiosensores de imagen, inclusive se han desarrollado nanomateriales para la terapia y el diagnóstico capaces de identificar alguna patología y liberar moléculas terapéuticas de forma simultánea y controlada. Para ello se utilizan nanomateriales orgánicos e inorgánicos, entre los que encontramos a los liposomas (Gonz & Octavio, 2019)

Los liposomas se han considerado un sistema de transporte eficaz para fármacos que requieren intensificar su dosis debido a su capacidad para encapsular fármacos independientemente de su solubilidad acuosa. Además, se sabe que estos sistemas tienen propiedades útiles tales como la biodegradabilidad y la biocompatibilidad debido a su composición que imita la membrana celular.(Jenabikordi et al., 2022)

Asimismo, presentan una naturaleza no inmunogénica y ciertas características de biocompatibilidad y biodegradabilidad en diferentes disciplinas científicas. Además, la entrega del fármaco puede ser controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura,

campo magnético) y se pueden transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas. (Gonz & Octavio, 2019)

Los liposomas convencionales, que son los más utilizados, son conocidos por ofrecer versatilidad en términos de tamaño de partícula, así como sus parámetros físicos como el empaquetamiento de lípidos de la membrana, la estabilización estérica, la carga superficial y la vía de administración deseada para una amplia gama de aplicaciones. (Jenabikordi et al., 2022)

Debido a su tamaño y carácter hidrofóbico e hidrofílico, además de biocompatibilidad, a partir de la última década se han preferido los liposomas como sistemas para la administración de fármacos. A pesar de sus amplias aplicaciones y ventajas, los liposomas tienen un problema de degradación por hidrólisis u oxidación, así como sedimentación, agregación o fusión con otros liposomas en sistemas dispersos de almacenamiento no liofilizado. Otros inconvenientes asociados con las aplicaciones clínicas de los liposomas incluyen dificultades en la producción a gran escala para obtener productos con estabilidad física y química adecuada, baja solubilidad, vida media corta y, en ciertas ocasiones, fugas de fármacos o moléculas encapsuladas. Este tipo de inconvenientes ha provocado que se fabriquen otro tipo de sistemas liposomales, como son los liposomas estéricamente estabilizados, que son aquellos que están dirigidos por un ligando, o una mezcla de estos (Singh et al., 2019)

La nanomedicina se ha propuesto como una posible solución para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos. La idea consiste en utilizar nanoestructuras como los liposomas, que transporten el fármaco hasta la zona dañada y, solamente cuando han reconocido esa zona, lo liberen como respuesta a un cierto estímulo. Para ello se necesita una previa encapsulación o desactivación de los fármacos para que no actúen durante su tránsito por el cuerpo hasta llegar al lugar afectado, de forma que mantengan intactas sus propiedades físicoquímicas y que se minimicen posibles efectos secundarios en otras zonas del cuerpo. Una vez que el fármaco ha llegado a su destino, debe liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo, lo cual se puede hacer mediante una variación de ciertas

condiciones en la zona dañada o mediante un control preciso de la velocidad de degradación del material encapsulante, permitiendo que la liberación del fármaco sea controlada. En la actualidad ya se encuentran disponibles en el mercado numerosos fármacos desarrollados basados en principios de la nanotecnología. Por ejemplo, entre los liposomas que se encuentran aprobados por la FDA y que ya están disponibles en el mercado internacional son DaunoXone y Docil. (Lechuga, 2011)

El estrés oxidativo también juega un papel clave en la patogenia de las complicaciones de la diabetes, incluidas las enfermedades vasculares, la nefropatía, la retinopatía e incluso la neuropatía asociada con la diabetes. La hiperglucemia crónica y la alteración de la regulación de los lípidos que se observan comúnmente en la diabetes son las fuentes principales de este proceso. Por lo tanto, ha habido un interés creciente en dilucidar las posibles funciones de los agentes hipoglucemiantes orales, incluida la metformina, en la reducción del estrés oxidativo.

La metformina, el medicamento oral prescrito con mayor frecuencia en la diabetes tipo 2, reduce la HbA1c en torno al 1,5 %, rara vez provoca hipoglucemia (en comparación con la insulina o las sulfonilureas), tiene relativamente pocas contraindicaciones, sus efectos adversos son generalmente tolerables, no provoca aumento de peso, es económico, y es altamente aceptable entre los pacientes. La metformina ejerce sus principales efectos antihiperoglucémicos a través de la activación de la proteína quinasa activada por AMP, lo que da como resultado una reducción de la gluconeogénesis hepática. Además, se han informado mejoras en el perfil de lípidos y reducción de peso con el uso de la metformina. Se ha demostrado que la metformina reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y mortalidad por todas las causas. (Esteghamati et al., 2013)

Las respuestas inflamatorias y de oxidación pueden establecer una relación causal en la aparición de DM2, lo que conduce aún más a una resistencia a la insulina pueden verse aumentadas por el estado hiperoglucémico, lo que da lugar a

complicaciones relacionadas con la DM2. Recientemente, Ahangarpour et al. y Gothai et al., autores mencionados en el trabajo de Nie y colaboradores, revisaron el progreso de la investigación de los fitocompuestos, incluidos el ácido clorogénico, el ácido elálgico, la curcumina, el resveratrol, la apigenina, la quercetina, la naringenina, la catequina, etc., los cuales mejoran la resistencia a la insulina y las complicaciones diabéticas al suprimir la oxidación y/o las vías de señalización inflamatorias. Los fitocompuestos no solo pueden tratar la diabetes, sino también reducir el riesgo de complicaciones asociadas con la DM2, lo cual es una característica muy atractiva. Por lo tanto, una terapia antioxidante puede desempeñar un papel importante en la terapia de la diabetes. Los estudios han demostrado que la curcumina puede desempeñar un papel fundamental en la cura de la diabetes al intentar prevenir la disminución de las funciones de las células β debido a sus altas propiedades terapéuticas. (Nie et al., 2020)

Los antioxidantes previenen el daño oxidativo a través de reacciones de un electrón con radicales libres (radicales superóxido, radicales hidroxilo, oxígeno singlete y peróxido de hidrógeno) que alteran negativamente los lípidos celulares, las proteínas, ADN y polisacáridos. Por lo tanto, es necesario un equilibrio entre las concentraciones de radicales libres y los antioxidantes para mantener las funciones fisiológicas adecuadas. Muchas personas consumen antioxidantes como defensa contra el estrés oxidativo. Los antioxidantes en forma de aditivos alimentarios comerciales se han fabricado sintéticamente y pueden contener grandes cantidades de conservantes. Se ha informado que algunos antioxidantes sintéticos, como el hidroxianisol butilado (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT) y la hidroquinona de butilo terciario (TBHQ), producen toxinas o actúan como carcinógenos. Por lo tanto, la identificación de fuentes potenciales de antioxidantes naturales puede ser una alternativa útil para garantizar una buena salud. Como resultado, los constituyentes antioxidantes en el material vegetal han despertado el interés de científicos, fabricantes de alimentos, cultivadores y consumidores por su papel en el mantenimiento de la salud humana (Tanvir et al., 2017)

En las últimas décadas, la FDA ha aprobado varias nanoterapias para el tratamiento de la diabetes, colesterol alto, cáncer, hepatitis, enfermedad de Parkinson y ciertas

enfermedades infecciosas, lo que significa que los sistemas de nanoadministración oral no solo pueden proteger los fitocompuestos antidiabéticos de la degradación enzimática y/o química en el tracto gastrointestinal, sino que también brindan otros beneficios, como mejorar el perfil farmacocinético y farmacodinámico, un inicio de acción rápido, administración dirigida de medicamentos, liberación sostenida de medicamentos, menor dosis y frecuencia de dosificación, y menos efectos secundarios. (Nie et al., 2020)

Tabla 4. Resumen de los antecedentes (Sercombe et al., 2015)

Tipo de liposoma	Antecedente	Ejemplos de antecedente	Referencia
Liposomas convencionales	Fueron la primera generación de liposomas desarrollados. Consisten en una bicapa lipídica compuesta por lípidos catiónicos, aniónicos o neutros y colesterol, la cual encierra un volumen acuoso	Útiles para mejorar el índice terapéutico de fármacos encapsulados como doxorubicina y anfotericina	Ding et al., 2006; Hua and Wu, 2013
Liposomas estéricamente estabilizados	Se crearon con la intención de mejorar la estabilidad de los liposomas convencionales y así mejorar sus tiempos de circulación en la sangre.	El polietilenglicol (PEG), polímero hidrofílico, ha demostrado ser la elección óptima de este tipo de liposomas	Ishida et al., 2001; Moghimi and Szebeni, 2003
Liposomas dirigidos por ligando	Ofrecen un gran potencial para administración <i>in vivo</i> de fármacos en sitios específicos a tipos de células u órganos designados, que expresan selectivamente ligandos específicos en el sitio de enfermedad	Hay varios tipos de ligandos disponibles, como anticuerpos, péptidos/ proteínas y carbohidratos	Hua and Wu, 2013; Puri et al., 2009

Combinación de sistemas liposomales	Nueva generación de liposomas utilizados para mejorar aún más la orientación de los liposomas y la administración de fármacos disociada (aplicaciones biomédicas)	El PEG ha mejorado significativamente la farmacocinética de los inmunoliposomas	Maruyama, 2002
-------------------------------------	---	---	----------------

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Proponer una formulación basada en la utilización de liposomas para liberación prolongada cargados con Metformina y cúrcuma para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo II

4.2 Objetivos particulares

- Describir los liposomas como sistemas de liberación modificada y sus características fisicoquímicas
- Investigar la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de los liposomas
- Analizar las aplicaciones de los liposomas en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo II
- Proponer una formulación de liposomas, el método más adecuado de fabricación y las pruebas de caracterización a realizar

5. Justificación

La Diabetes mellitus, un trastorno metabólico crónico, es un importante problema de salud mundial que ha alcanzado niveles alarmantes. La Diabetes mellitus tipo 2 es el tipo más común de diabetes. (Nie et al., 2020)

Según la Organización Mundial de la Salud, más de 347 millones de personas en el mundo presentan Diabetes, de las cuales el 90% padece *Diabetes mellitus tipo II*,

este incremento en la prevalencia de la diabetes ha hecho que sea considerada una epidemia a nivel mundial (Hernández-Ávila et al., 2013). Los tratamientos antidiabéticos actuales incluyen sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores α glucosidasas y tiazolidinedionas. Sin embargo, el uso de dichos fármacos está limitado por sus efectos secundarios. Por consiguiente, es necesaria la generación de nuevas terapias que minimicen los efectos adversos, así como de forma conjunta, nuevos sistemas de diagnóstico temprano y monitorización de la enfermedad. (Gómez Lucas et al., 2012)

La metformina tiene su origen en la planta *Galega officinalis* conocida desde hace siglos por reducir los efectos de la diabetes, esta es considerada como el fármaco de primera elección y es eficaz tanto en monoterapia como en asociación con otros fármacos orales. (Salazar Álvarez, 2011)

Una ventaja significativa de los liposomas es que pueden incorporar y liberar dos materiales con diferentes solubilidades simultáneamente (Vásquez, 2015). La investigación médica ha apoyado el uso de los liposomas para la administración de algunos fármacos, así como para aumentar su eficacia y reducir la toxicidad relacionada. (Smith, 2018)

Esta investigación permitirá proponer una formulación de liposomas cargados con metformina sola y en terapia combinada con algún otro producto farmacéutico o producto natural para el tratamiento de *la Diabetes mellitus tipo II*, con el propósito de cumplir con los objetivos de este proyecto.

6. Materiales y métodos

Con base en una búsqueda bibliográfica recabada en el marco teórico se decidió proponer una formulación de liposomas cargados con metformina en terapia combinada con cúrcuma (curcumina) para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2. La formulación se propondrá y realizará en sitios tales como la biblioteca digital y bases de datos de la UAM Xochimilco (BidiUAM), sitios de divulgación científica como Springer, Pubmed, Redalyc, Scielo, Google Scholar, etc. Se recurrirá también a otras fuentes de información como publicaciones de organizaciones oficiales y de sociedades científicas, sitios web variados, etc.

Se propone como antioxidante a la cúrcuma por sus propiedades medicinales y por el papel fundamental en el control de la diabetes, y que el método de preparación para los liposomas sea mediante hidratación de película delgada.

Materiales

- Clorhidrato de Metformina
- Cúrcuma (Curcumina)
- Lecitina de soya
- Colesterol
- Cloroformo
- Agua desionizada

6.1 Formulación

La siguiente tabla menciona los componentes de la formulación a base de liposomas así como las funciones y porcentajes presentes de cada uno de los componentes utilizados para un sistema de liberación modificada

Tabla 5. Formulación de liposomas con la metformina y la curcumina

Componente	% en la formulación	Función
Clorhidrato de metformina	47.62	Principio Activo
Cúrcuma	14.29	Planta herbácea que presenta efectos antiinflamatorios, antioxidantes, etc. También es utilizada como suplemento natural
Lecitina de soya	2.38	Tensoactivo, emulsionante. Ayuda a disminuir la concentración de colesterol
Colesterol	2.38	Aditivo que ayuda a incrementar la viscosidad y reducir la rigidez de las

Cloroformo	33.33	membranas que no están en estado gel
Agua desionizada	cbp.	Disolvente
		Hidratante de la película lipídica

Método

El método de hidratación de película delgada es uno de los métodos más comunes de preparación de liposomas.

La formulación de liposomas de metformina se preparará adoptando la técnica de hidratación de película delgada por Bangham. La cantidad requerida de clorhidrato de metformina, lecitina de soya y colesterol se disolverá en cloroformo, el disolvente orgánico se evaporará lentamente bajo presión reducida a 65 °C usando un evaporador rotatorio a 110 rpm hasta que se forme una película delgada seca de fosfolípidos y colesterol en la pared interna del matraz redondo giratorio

El matraz se mantendrá durante la noche para la evaporación completa de los disolventes orgánicos. A continuación, la película lipídica seca se hidratará con una cantidad específica de clorhidrato de metformina disuelta en agua desionizada y se hará rotar en un baño de agua a 65 °C bajo presión atmosférica durante 2 horas para asegurar la hidratación completa de la película lipídica.

Después de la hidratación, se formará una suspensión liposomal. Finalmente, el producto obtenido se recogerá y almacenará en un recipiente cerrado a 2-8 °C hasta su análisis. El método se propuso con base a los trabajos de Verma y colaboradores en 2019, así como de Magdy y colaboradores en 2021

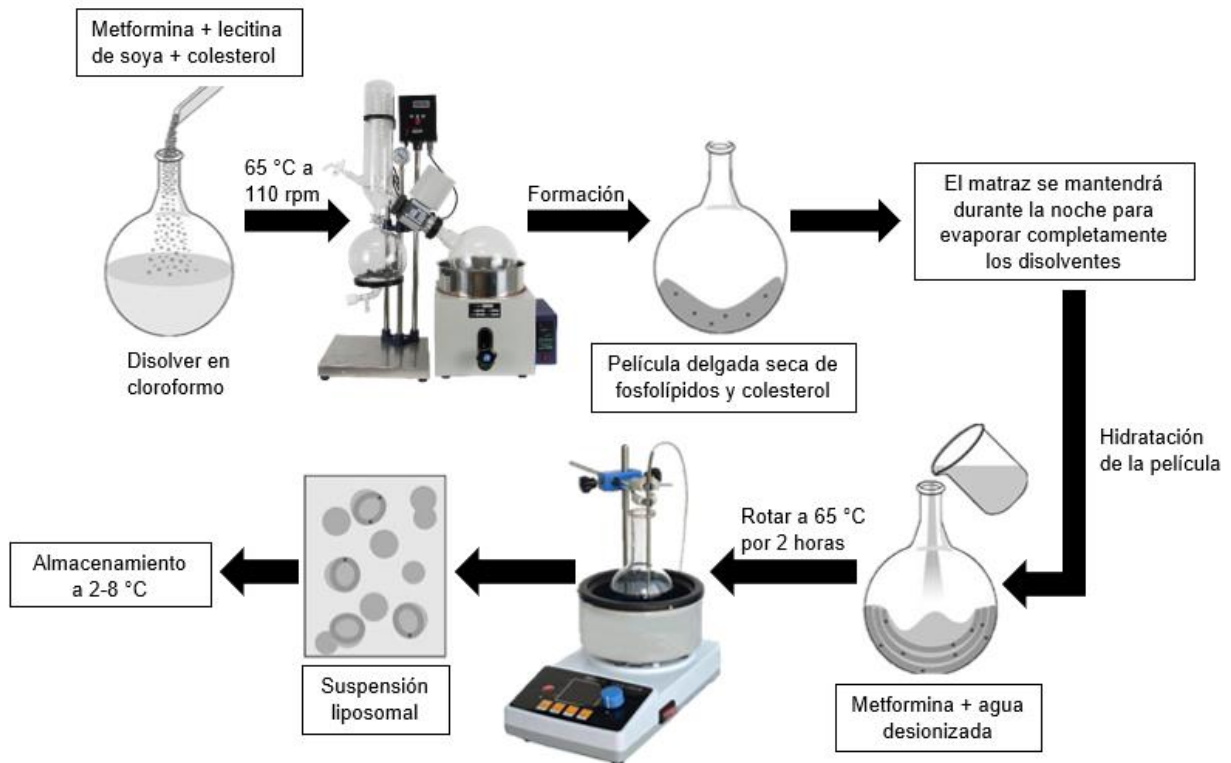


Figura 8. Diagrama de flujo de la metodología

7. Pruebas de caracterización

- *Índice de Polidispersión (PDI) y tamaño de partícula*

El PDI es un parámetro que hace referencia a la homogeneidad/ heterogeneidad de la muestra analizada, con respecto a sus dimensiones. Representa una medida de la diferencia del tamaño que suele tener la mayoría de los liposomas analizados en función de su diámetro medio. Cuanto mayor es el PDI, mayor será la diferencia entre el tamaño medio de la población de liposomas analizada y, por lo tanto, más heterogéneas serán las vesículas. Mediante el tamaño de partícula se proporciona el diámetro medio y la distribución de las partículas y, también se puede distinguir si la población de las partículas se distribuye uniformemente alrededor de uno o más tamaños de partículas (unimodal frente a bimodal) (Navas, 2016)

El tamaño medio de partícula y el índice de polidispersidad de los liposomas preparados se estimará utilizando el Zetasizer 300HSA. La muestra se diluirá con agua desionizada y se analizará a 25°C utilizando una microcubeta de cuarzo, se

activará el instrumento y se estimará el tamaño de partícula y el índice de polidispersidad. (Verma et al., 2019)

- *Eficiencia de encapsulación o entrappe*

La eficiencia de encapsulación, EE (%), proporciona la cantidad del agente encapsulado y/o adsorbido a los liposomas en relación con el agente total empleado; generalmente se emplea el método indirecto dado que no requiere de un protocolo para romper los liposomas. Este método consiste en determinar la cantidad del agente inicial empleado y el no encapsulado (fármaco libre), la eficiencia se puede calcular empleando la siguiente fórmula:

$$EE_{ind}(\%) = \frac{m_{AT} - m_{NE}}{m_{AT}} * 100 \%$$

Donde la cantidad del agente empleado es m_{AT} y la cantidad del agente no encapsulado es m_{NE} . La diferencia en la ecuación anterior da cuenta de la cantidad de agente que sí ha sido encapsulado. Para calcular m_{NE} hace falta realizar una separación previa del agente libre de los liposomas. (Villanueva, 2019) Para este propósito, en el método indirecto, la formulación se centrifuga durante 15 min a 25000 rpm (Optima™ MAX, Beckman Coulter; Irlanda), luego se eliminará el sobrenadante y se medirá la cantidad de fármaco libre en el sobrenadante. Esto se calculará utilizando la fórmula antes mencionada (Jenabikordi et al., 2022)

- *Liberación del fármaco in vitro*

Se utilizará metformina como fármaco modelo para realizar un perfil de liberación *in vitro* del fármaco en el liposoma

Se realizará mediante el método de membrana de diálisis. En primer lugar, la membrana se sujetará en un tubo de vidrio abierto para la liberación del fármaco y será considerada como un compartimento donante. Se usarán 200 mL de solución tampón de fosfato pH 7.4 como medio de disolución y se colocarán en el compartimento receptor que se agitará a 100 rpm. El mecanismo de liberación del fármaco se evaluará ajustando la cantidad acumulada de fármaco liberado en diferentes momentos, utilizando diferentes modelos cinéticos y se aplicará el error

cuadrático medio (RMSE) y la r^2 para determinar la calidad del ajuste. Los valores más altos de r^2 y los valores más bajos de RMSE demostrarán un buen ajuste. Se medirá el contenido de metformina liberada utilizando un espectrofotómetro UV-vis a 233 nm, usando clorhidrato de metformina puro como blanco. La curva de absorbancia estándar de UV para el clorhidrato de metformina se establecerá en el rango de concentración de 2 a 20 $\mu\text{g/mL}$ (Jenabikordi et al., 2022)

- *Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)*

El principio de operación del TEM es el mismo que el microscopio óptico, pero utiliza electrones en lugar de luz. La emisión de electrones se produce al calentar un filamento de tungsteno que viaja a través del vacío en la columna del microscopio, la muestra es irradiada por el haz originando interacciones que se transforman en una imagen que se magnifica y enfoca. (Uitz, 2019) El TEM empleado, modelo JEM1011 TEM-JOEL, se encuentra optimizado para muestras biológicas y está equipado con una cámara digital Gatan de alta resolución. Los liposomas, teñidos negativamente con acetato de uranilo, se observarán con un voltaje acelerador de 75 kV (Corrêa et al., 2019)

- *Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)*

La espectroscopia infrarroja mide la absorción de radiación infrarroja por parte de una muestra y proporciona información sobre los grupos funcionales presentes. (Pan et al., 2018) Antes de analizar la muestra, esta se liofilizará por 24 horas utilizando un liofilizador Benchtop Pro, Virtis. Los espectros de FTIR se obtendrán con un espectrómetro Nicolet 8700, la muestra ya liofilizada se incluirá en una pastilla de KBr por prensa al vacío. Finalmente, la muestra se someterá a medición en el rango de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ a temperatura ambiente. (Verma et al., 2019)

8. Discusión

Como se mencionó con anterioridad, los liposomas son estructuras vesiculares esféricas de pequeño tamaño y sintéticas formadas por una o más bicapas de fosfolípidos, las cuales se caracterizan por ser de naturaleza anfipática. Con base en esto, presentan algunas ventajas significativas frente al resto de nanotransportadores, ya que debido a su naturaleza y morfología, pueden

encapsular dentro de su núcleo fármacos o biomoléculas apolares. (Villanueva, 2019)

Se han investigado algunas aplicaciones de los liposomas para la Diabetes mellitus, sin embargo, es de reconocer el avance que ha tenido últimamente el diseño de liposomas, ya que está dando lugar a nuevas aplicaciones para la entrega de nuevos productos biotecnológicos como oligonucleótidos antisentido, genes clonados, proteínas recombinantes, entre otros. (Villanueva, 2019)

La metformina, un antihiper glucémico oral, es el fármaco más utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en todo el mundo, este ha demostrado la capacidad de mejorar la gravedad de varias enfermedades y, la literatura consultada menciona que mejora la longevidad y calidad de vida relacionada con la salud. La nanomedicina ha proporcionado avances en la administración de fármacos a través de la fabricación de sistemas que presentan las propiedades deseadas que dan como resultado una eficacia terapéutica mejorada. (Shukla et al., 2019) Se propuso la base de una formulación y preparación de liposomas cargados con metformina para una liberación prolongada, ya que esta combinación se considera adecuada para la encapsulación de fármacos de dicha liberación.

Como un agente antidiabético, los fitocompuestos, en especial la cúrcuma, es un candidato potencial que presenta fuentes abundantes, efectos curativos significativos así como efectos secundarios bajos. Los sistemas de administración oral de fármacos para fitocompuestos para tratar la DM2 no solo mantienen las ventajas de una administración oral, sino que también superan las deficiencias de la administración oral convencional de medicamentos. (Nie et al., 2020)

Tanto la metformina como la cúrcuma presentan patrones de liberación prolongada que pueden deberse a su carga en el núcleo acuoso de los liposomas y de la membrana bicapa. (Elena et al., 2019) Lo que demuestra que la combinación de estos es un acierto para administrarse por medio de liposomas a pacientes diabéticos.

Existen desventajas en la formación y producción de los liposomas, como por ejemplo los problemas de oxidación e hidrólisis, así como inconvenientes que

puedan suceder en la encapsulación, sin embargo, estos nanosistemas presentan más ventajas como la flexibilidad para acoplarse con ligandos específicos para lograr una focalización activa al unirse con el fármaco (Akbarzadeh et al., 2013), y estos son un buen vehículo para administrar fármacos y así evitar el metabolismo de primer paso.

Como se mencionó anteriormente, las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la curcumina son útiles en diversas enfermedades, incluida la Diabetes mellitus, y considerando las características que presentan los liposomas y el fármaco, se puede decir que los liposomas son adecuados para la coencapsulación de la metformina y la cúrcuma presentando propiedades hidrofílicas y lipofílicas (Jenabikordi et al., 2022)(Vega-López & González-Pérez, 2021)

9. Conclusión

Para poder proponer la metodología más eficaz en este trabajo, se investigaron los sistemas liposomales para uso en liberación modificada, así como sus características fisicoquímicas para lograr que dicha formulación propuesta cumpliera con los requisitos que debe tener un sistema de liberación modificada y a su vez ser de liberación prolongada

Otro objetivo cumplido fue analizar las aplicaciones de los liposomas convencionales para ser utilizados en el tratamiento de la Diabetes mellitus y así ser utilizados como un transporte en la administración de fármacos.

Para concluir, con base en la investigación bibliográfica, se logró proponer una metodología que permita obtener liposomas cargados con el fármaco propuesto, metformina y, un antioxidante, cúrcuma. Con esto se espera que tanto el método de fabricación así como las pruebas de caracterización puedan ser útiles para futuras investigaciones

De acuerdo con la investigación bibliográfica en bases de datos, tesis y artículos científicos para el uso de liposomas en formas farmacéuticas de liberación modificada, se concluye que el uso de estos sistemas cargados con metformina y

cúrcuma es factible y presenta un futuro prometedor como terapia innovadora para pacientes con DM2, ya que se aprovechan las propiedades deseables del fármaco y el producto natural. Cualquier esfuerzo por mejorar la formulación para tener una mejor biodisponibilidad de la curcumina puede acercar este producto natural a su uso en la práctica clínica, esperando que este tipo de terapias novedosas puedan constituir una futura estrategia terapéutica para los pacientes diabéticos

10. Referencias

- Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W., & Zarghami, N. (2013). Liposome : classification , preparation , and applications. *Nanoscale Research Letters*, 8, 1–9.
- Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S., & Kumar, K. P. S. (2012). Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation*, 1(10), 24–32.
- Blanco Naranjo, E. G., Chavarría Campos, G. F., & Garita Fallas, Y. M. (2021). Estilo de vida saludable en Diabetes mellitus tipo 2. *Revista Medica Sinergia*, 6(2), e639. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.639>
- Bravo, J. J. M. (2015). la Diabetes mellitus tipo 2 | Medicina Integral. *Elsevier*, 39(1), 25–35. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-diabetes-mellitus-tipo-2-13025480>
- Chandana, N., Gopinath, H., Bhowmik, D., Williamkeri, I., & Reddy A, T. (2013). Modified release dosage forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 13–21. <https://doi.org/10.1093/ajhp/43.10.2565>
- Corrêa, A. C. N. T. F., Pereira, P. R., & Paschoalin, V. M. F. (2019). Preparation and Characterization of Nanoliposomes for the Entrapment of Bioactive Hydrophilic Globular Proteins. *Journal of Visualized Experiments*, 150(August), 1–7. <https://doi.org/10.3791/59900>
- Domínguez, P. (n.d.). Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada : revisión y relevancia. *Servicio de Farmacia de La Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara*, 5–8.

- Elena, A., Boarescu, P. M., Bolboac, S. D., & Dogaru, G. (2019). Comparative Effect Of Curcumin Versus Liposomal Curcumin On Systemic Pro-In fl ammatory Cytokines Pro fi le , MCP-1 And RANTES In Experimental Diabetes mellitus. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 8961–8972.
- Esteghamati, A., Eskandari, D., Mirmiranpour, H., Noshad, S., Mousavizadeh, M., Hedayati, M., & Nakhjavani, M. (2013). Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 32(2), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.006>
- Gómez Lucas, E., Romero Rey, V., Álvarez Gutiérrez, J. M., & Lozano García, J. J. (2012). Tratamiento de la diabetes: insulinoterapia. *Medicine (Spain)*, 11(18), 1082–1088. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70431-6](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70431-6)
- Goñi, K. M., & Salazar, J. D. (2012). Combinación en dosis fijas: Una nueva opción terapéutica para la Diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Interna de Mexico*, 28(5), 483–490.
- Gonz, L., & Octavio, D. (2019). Liposomas en las terapias del siglo xxi. *Academia de Farmacia de La Comunitat Valenciana*, 52.
- Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P., & Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública de México*, 55(2), S129–S136.
- Jenabikordi, K., Sharif, B., Zadeh, M., & Rezaie, A. (2022). Co-encapsulation of metformin and ginger into the liposomes : in vitro characterization and in vivo anti-psoriasis evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(9), 1447–1458. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.2001488>
- Kumar, M. (2012). Modified Release formulations to achieve the quality target product profile (QTPP). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(08), 2376–2386.
- Lechuga, L. M. (2011). Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud. *Biotecnología Aplicada a La Salud Humana*, 98–112.

- Maherani, B., Arab-Tehrany, E., R. Mozafari, M., Gaiani, C., & Linder, M. (2011). Liposomes: A Review of Manufacturing Techniques and Targeting Strategies. *Current Nanoscience*, 7(3), 436–452. <https://doi.org/10.2174/157341311795542453>
- Navas, C. (2016). ¿Qué efecto tiene la inclusión de Hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en la formulación de liposomas de HPBCD-acetazolamida? *Universidad de Sevilla, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica*, 41.
- Nie, X., Wang, L., & Fu, C. (2020). Oral Nano Drug Delivery Systems for the Treatment of Type 2 Diabetes mellitus : An Available Administration Strategy for Antidiabetic Phytocompounds. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 10215–10240.
- Pan, L., Zhang, S., Gu, K., & Zhang, N. (2018). Preparation of astaxanthin-loaded liposomes : characterization , storage stability and antioxidant activity. *CyTA - Journal of Food*, 16(1), 607–618. <https://doi.org/10.1080/19476337.2018.1437080>
- Quispe, C., Herrera-bravo, J., Javed, Z., Khan, K., Raza, S., Gulsunoglu-konuskan, Z., Durna, S., & Sytar, O. (2022). Review Article Therapeutic Applications of Curcumin in Diabetes : A Review and Perspective. *BioMed Research International*, 2022, 14.
- Rojas-aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química*, 27, 286–291.
- Rojas, E., Molina, R., & Rodríguez, C. (2012). Definición, Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Gerencia*, 10(1), 7–12. <https://doi.org/10.31876/revista.v21i73.21063>
- Salazar Álvarez, Y. (2011). Uso de la metformina en la Diabetes mellitus tipo II Use of metformin to treat type 2 Diabetes mellitus. *Revista Cubana de Farmacia*, 45(1), 157–166. <http://scielo.sld.cu>

- Santamaría-Álvarez, F. N. (2014). Desarrollo de una formulación para tabletas de clorhidrato de metformina de liberación modificada utilizando diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosa. *Universidad Nacional Autónoma de México*, 4–90.
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., & Hua, S. (2015). Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6(December), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
- Shukla, S. K., Kulkarni, N. S., Chan, A., Parvathaneni, V., Farrales, P., Muth, A., & Gupta, V. (2019). Metformin-encapsulated liposome delivery system: An effective treatment approach against breast cancer. *Pharmaceutics*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110559>
- Singh, N., Kushwaha, P., Ahmad, U., & Abdullah, M. (2019). Proliposomes: An Approach for the Development of Stable Liposome Proliposomas: Una aproximación para el desarrollo de liposoma estables. *Ars Pharmaceutica*, 60(4), 231–240.
- Smith, B. P. (2018). Aplicaciones del liposoma. *News Medical Life Sciences*, 10, 8. [https://www.news-medical.net/life-sciences/Liposome-Uses-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Liposome-Uses-(Spanish).aspx)
- Tanvir, E. M., Hossen, M. S., Hossain, M. F., Afroz, R., Gan, S. H., Khalil, M. I., & Karim, N. (2017). Antioxidant properties of popular turmeric (*Curcuma longa*) varieties from Bangladesh. *Journal of Food Quality*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8471785>
- Uitz, C. (2019). Copolímeros de tribloques y sus derivados. *Instituto Politécnico Nacional*, 96.
- Vásquez, M. (2015). Desarrollo y caracterización de liposomas para aplicación tópica de fármacos. *Universitat de Barcelona*, 181.
- Vega-López, M. G., & González-Pérez, G. J. (2021). Mortalidad por Diabetes mellitus y su impacto en la esperanza de vida a los 60 años en México. *Revista de Saúde Pública*, 55, 61. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.20210550032929>

- Venkateswaran, M. R., Jayabal, S., Murugesan, S., & Periyasamy, S. (2021). Identification of polyphenolic contents, in vitro evaluation of antioxidant and antidiabetic potentials of a polyherbal formulation-Mehani. *Natural Product Research*, 35(16), 2753–2757. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1660978>
- Verma, K., Prasad, J., Saha, S., & Sahu, S. (2019). Formulation and evaluation of curcumin loaded liposome and its bio-enhancement. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9, 425–437.
- Villanueva, D. (2019). Ciencias S ´ intesis , optimizaci ´ on y caracterizaci ´ on de liposomas como transportadores Autor : Danny Villanueva Alvaro. *Universidad de Cantabria*, 48.
- Wheless, J. W., & Phelps, S. J. (2018). A Clinician ’ s Guide to Oral Extended-Release Drug Delivery Systems in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 23(4), 277–292. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.4.277>
- Wong, C. Y., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2018). Recent advancements in oral administration of insulin-loaded liposomal drug delivery systems for Diabetes mellitus. *International Journal of Pharmaceutics*, 549(1–2), 201–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.041>