

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

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

SERVICIO SOCIAL

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL MARCO DE EVALUACIÓN DEL
DESEMPEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE NANOPARTÍCULAS
POLIMÉRICAS.

PERTENECE AL PROYECTO GENÉRICO
EVALUACIÓN DE PRODUCTOS PARA EL MEJORAMIENTO DE LA SALUD.

ALUMNO: CANALES LÓPEZ ALBERTO

MATRÍCULA: 2172044998

ASESORES:

M. EN C. MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA

Y

M. EN C. JOSÉ RAÚL MEDINA LÓPEZ

LUGAR DE REALIZACIÓN: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO Y TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL: 05 DE MARZO DEL
2022 - 05 DE SEPTIEMBRE DEL 2022

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
GENERAL:	4
ESPECÍFICOS:	4
MARCO TEÓRICO:.....	4
DESCRIPCIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	4
ELABORACIÓN DE NANOPARTÍCULAS.....	6
MÉTODOS DE PREPARACIÓN	6
MÉTODO DE EMULSIÓN/ SEPARACIÓN	6
MÉTODO DE DOBLE O MÚLTIPLE EMULSIÓN.....	7
MÉTODO DE DIFUSIÓN EMULSIFICACIÓN:	7
MÉTODO DE NANOPRECIPITACIÓN POR INYECCIÓN:.....	7
TIPOS DE NANOPARTÍCULAS	7
NANOESEFERAS:.....	7
NANOCÁPSULAS:	8
NANO-GELES:	9
NANOPARTÍCULAS A BASE DE CARBONO:	9
NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS:	9
NANOPARTÍCULAS CONJUGADAS:	10
NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS:	10
BIOMATERIALES TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS	11
CLASIFICACIÓN:	11
PROPÓSITOS PERTINENTES DE SISTEMAS DE NANOPARTÍCULAS:	11
APLICACIONES DE FORMULACIONES CON NANOPARTÍCULAS.....	11
CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS.....	12
PROPIEDADES TÉRMICAS.....	13
PROPIEDADES MECÁNICAS.....	13
MEDICAMENTOS A BASE DE NANOPARTÍCULAS	13
ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS A BASE DE NPS.....	14
EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS A BASE DE NPS.....	17
METAS ALCANZADAS.....	19
CONCLUSIONES:.....	20
REFERENCIAS:	21

Introducción

A lo largo de la historia de la industria farmacéutica, se han desarrollado diversas formas de dosificación de fármacos, como las tabletas, capsulas, suspensiones, jarabes, diferentes formas de entrega de principio activo que han permitido versatilidad en las preparaciones de los principios activos, para una mayor comodidad y aceptación de los pacientes. Por otra parte, se tiene ya experiencia en la forma de evaluar los aspectos de estas formulaciones que garantizan su desempeño, reconociendo también los estándares y límites de calidad para su aceptación y/o rechazo.

El campo de la nanotecnología ha experimentado una mejora notable después de 1980, ya que se han aprobado en el mercado muchos productos de administración de fármacos basados en nanotecnología. Sin embargo, antes de que estos agentes nanobasados entren en el mercado, se enfrentan una serie de desafíos que incluyen el desarrollo eficiente de nanoportadores, la evaluación de la toxicidad y los requisitos éticos y regulatorios. La relación de seguridad y riesgo tanto para el paciente como para el fabricante aún no está claramente definida. (Sharma, et al, 2021).

Un desafío común al definir la seguridad y el riesgo de las nanopartículas es la consideración de las diferentes propiedades dependiendo de su tamaño, área superficial y carga superficial, lo que hace difícil categorizar los riesgos. Además, las nanopartículas pueden moverse fácilmente dentro del sistema biológico debido a su efectiva biocompatibilidad. Pueden atravesar membranas celulares, placenta, barrera hematoencefálica y más, aumentando así las posibilidades de interacción no específica, que eventualmente puede conducir a una acumulación no deseada y toxicidad a nivel celular. Los ensayos clínicos para evaluar estos riesgos pueden ser de gran ventaja, pero el escenario actual enfrenta desafíos en materia de evaluación, gestión y comunicación de riesgos eficientes. (Sharma, et al, 2021).

La utilización de nanopartículas como sistema de vectorización protección y liberación controlada de moléculas de interés farmacéutico constituye una disciplina. Dado que estos sistemas son innovadores y prometen grandes ventajas, es fundamental establecer la forma en que su evaluación dará certidumbre en los aspectos de desempeño que son indispensables para su aplicación farmacéutica. Tratándose de nuevos sistemas de liberación, su evaluación impondrá condiciones y requisitos diferentes, así como límites y estándares. Esto es motivo de un gran campo de desarrollo e investigación.

En el presente trabajo se hace una revisión bibliográfica del tema y de lo que los investigadores proponen para la evaluación de los sistemas nanoestructurados y sus resultados. Es importante señalar que con base en los resultados de grupos serios de investigación y sus aportaciones se van delineando los requisitos normativos que podrán ser rigurosas pruebas de este novedoso grupo de formulaciones. Es importante recordar que la validación de los métodos analíticos que se utilicen con todos sus parámetros, la demostración de la estabilidad de las formulaciones, las pruebas de la liberación del principio activo desde el sistema de entrega son elementos que forman parte de la demostración de seguridad y eficacia necesaria de cualquier medicamento además de otras pruebas necesarias por las características propias de estos sistemas y el tipo de fármacos que se decida incorporar en ellos.

Objetivos

General:

Investigar la forma de evaluación, (pruebas y condiciones) para determinar las características de liberación *in vitro*, estabilidad, uniformidad de contenido y estabilidad de las formulaciones a base de nanopartículas poliméricas.

Específicos:

- Revisión de lo que son las formulaciones a base de nanopartículas y lo que ofrecen en cuanto a desempeño.
- Revisión de formulaciones a nivel de investigación en nanopartículas y cómo evaluaron sus características de liberación *in vitro*, estabilidad, uniformidad de contenido y estabilidad.
- Hacer un resumen comparativo explicativo con los métodos de evaluación con las formulaciones convencionales.
- Analizar la información que se ha reunido y concluir las mejores condiciones para la evaluación de estas formas farmacéuticas

Marco teórico:

Descripción de las Nanopartículas Poliméricas

Las nanopartículas preparadas a partir de polímeros se definen como dispersiones de partículas o partículas sólidas, según la NNI (Iniciativa Nacional de Nanotecnología), las estructuras de las nanopartículas tienen al menos una dimensión que oscila entre 1 y 100 nm. (Shahid et al, 2022). Dichas nanopartículas son de diferente naturaleza como: proteínas, lípidos tensioactivos, polímeros naturales, y son capaces de formar una estructura sólida que a su vez pueden contener moléculas de distinta naturaleza.

Las nanopartículas poliméricas (NPP) se han utilizado terapéuticamente como portadores de fármacos en los que el principio activo, se disuelve, se encapsula o se atrapa. Las nanopartículas tienen un considerable valor como sistemas de administración de fármacos y han surgido en las últimas décadas como tecnologías muy prometedoras para la terapia génica, la bioimagen, biodetección, diagnóstico *in vivo*, ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. (Aloisio et al., 2018).

Desde el punto de vista tecnológico, estos sistemas han sido los utilizados con la intención de mejorar los efectos terapéuticos de principios activos, al mejorar su tiempo de retención, bio-distribución y aclaramiento, los perfiles farmacocinéticos, su estabilidad química y enzimática, las solubilidad y especificidad para obtener un aumento en la eficacia del fármaco y disminuir los efectos secundarios.

Este tipo de tecnología de nanopartículas es utilizada en la terapia para combatir el cáncer, varios estudios *in vivo* han de mostrado que son sistemas de administración versátiles, ya

que se puede administrar una dosis concentrada de fármaco en la vecindad del tumor a través de los efectos mejorados de permeabilidad y retención o incluso por direccionamiento activo por funcionalización en la superficie de nanopartículas poliméricas con ligandos específicos reconocidos por receptores expresados en la superficie de las células particulares.(Aloisio et al., 2018).

Estos sistemas de nanopartículas suelen presentar una superficie intrínsecamente sigilosa y una mayor estabilidad. Pueden desarrollarse con base a una amplia variedad de polímeros biocompatibles con diferentes estructuras, composiciones y funciones. Muchos estudios han demostrado su seguridad y están aprobados por muchas aplicaciones biomédicas y farmacéuticas.

Estos nanotransportadores tienen una capacidad de carga relativamente alta y una incorporación del fármaco al sistema sin generar alguna reacción química, es muy importante la gran actividad que el principio activo, pueden presentar, así como sistemas de orientación específico para el sitio de interés mediante la unión de ligandos particulares o específicos en la superficie de las nanopartículas. Tienen la capacidad de utilizarse en diferentes vías de administración, por ejemplo: oral, nasal, parenteral, intraocular, intravaginal, oftálmica o pulmonar, entre otras. (Aloisio et al., 2018).

Las nanopartículas se han utilizado en terapias contra el cáncer. Diversos estudios in vivo han demostrado que las nanopartículas poliméricas son sistemas de administración versátiles para la terapia dirigida contra el cáncer, ya que podrían administrar una dosis concentrada de fármaco en el tumor a través de un efecto mejorado de permeabilidad y retención (focalización pasiva del tumor) o a través de un direccionamiento activo por funcionalización en la superficie de las nanopartículas poliméricas con ligandos específicos reconocidos por receptores expresados en la superficie de células particulares. Además, se han propuesto otras aplicaciones, incluida la administración mucosal de proteínas y péptidos, el desarrollo de nuevos tratamientos para el dolor, tratamiento de enfermedades autoinmunes y el desarrollo de adyuvantes para la inmunoterapia con alérgenos. También, se han investigado ampliamente varias nanopartículas poliméricas que responden a estímulos que pueden liberar fármacos en respuesta a cambios en el pH, con la temperatura, la luz, el potencial redox, el ultrasonido, la reactividad enzimática o la fuerza iónica para mejorar la entrega de objetivos.

Con respecto a la elaboración de las NP, es importante resaltar que una amplia variedad de polímeros biodegradables o no biodegradables, sintéticos y naturales pueden ser utilizados para obtener NP. Idealmente, estos compuestos deben ser atóxicos, biocompatibles, libres de impurezas, mucoadhesivos, etc. (Aloisio et al., 2018).

Por otro lado, se han desarrollado numerosas metodologías para obtener las NPP, los métodos más populares son la nanoprecipitación, solvatación, gelificación iónica, emulsión-evaporación, nanoprecipitación por inyección.

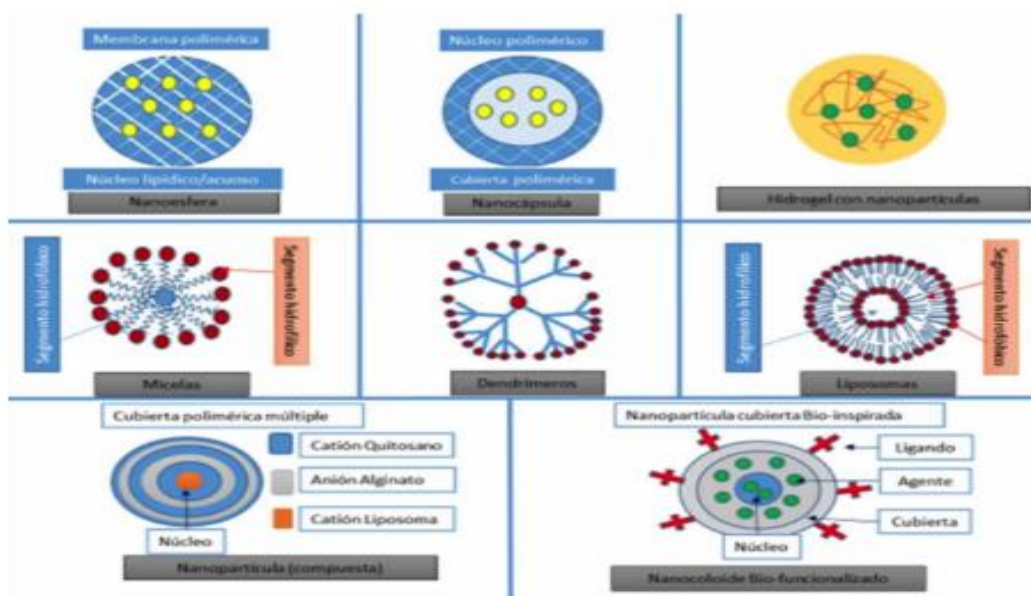


Figura 1. Representación de tipos de nanopartículas poliméricas. (Urrejola et al., 2018).

Elaboración de nanopartículas

Existen dos tipos de nanopartículas poliméricas: las nanoesferas y nanocápsulas.

Nanoesferas: son sistemas matriciales esféricos, que tienen el agente activo disperso en una matriz polimérica de manera homogénea.

Nanocapsulas: son sistemas vesiculares que rodean el agente dentro de una cavidad rodeada por una cubierta polimérica, que controla su liberación dependiendo de su naturaleza, estas diferencias hacen que ambos tipos de nanopartículas tengan distintas propiedades en cuanto a la forma de liberar su contenido.

La selección de nanopartícula a utilizar va a depender del método de elaboración y principalmente del fármaco a encapsular, dependiendo de sus características físicas y químicas. (Urrejola et al., 2018).

Métodos de preparación

Método de emulsión/ separación

Este método consiste en la emulsión de dos fases, una acuosa con un agente emulsionante y una fase orgánica inmiscible en agua con un API (principio activo) y un polímero para formar la matriz. Para poder formar una fase dispersa, se necesita una fuente de energía como, por ejemplo, una sonda de ultrasonido o un sistema de agitación mecánica de velocidad variable. Una vez formado la emulsión, el solvente orgánico utilizado empezara a evaporarse. (Ver figura 1) (Urrejola et al., 2018).

Método de doble o múltiple emulsión

Este método de doble emulsificación permite encapsular moléculas hidrófilas gracias a la doble emulsión. En este punto, una molécula hidrófila se une a un surfactante y se disuelve en agua. Dicho sistema está compuesto por una fase acuosa en una fase orgánica, el cual presenta un polímero disuelto. Finalmente, la emulsión es sometida a evaporación para obtener solamente las nanopartículas. (Urrejola et al., 2018).

➤ Desventajas:

Suele ser un proceso tóxico y tiene el riesgo de afectar la estabilidad de los componentes de las nanopartículas obtenidas durante el proceso.

Método de difusión emulsificación:

Se utiliza un solvente parcialmente soluble como, por ejemplo, la acetona en el que se pueden disolver compuestos biactivos, posteriormente, se emulsionan en una fase acuosa que contiene un estabilizador que evita la agregación de gotas a la emulsión para que el solvente pueda disolverse y precipiten las nanopartículas. (Urrejola et al., 2018).

Método de nanoprecipitación por inyección:

Este método requiere el empleo de dos solventes miscibles. Se basa en la interdifusión de ambos solventes cuando están en contacto. Tanto el polímero como el fármaco o API deben de ser disueltos en un solvente orgánico. En este caso, el segundo solvente debe ser elegido en base a la miscibilidad con el primer solvente, así mismo, sería un no solvente para el polímero. La incorporación de la fase polimérica es efectuada gota a gota bajo constante agitación, al utilizar soluciones diluidas, permite la polimerización del polímero a una escala nanométrica.

La principal ventaja de este método es que permite obtener nanopartículas de tamaño inferior a las obtenidas por emulsión evaporación del solvente, lo que permite estabilizar el sistema, así mismo, puede prescindir de utilizar solventes que sean tóxicos. Una desventaja importante que tiene este método es la baja encapsulación de activos en comparación con el método de emulsión evaporación solvente. (Urrejola et al., 2018).

Tipos de nanopartículas

Nanoesferas:

Las nanoesferas son NP cuya masa total es sólida y consisten en matrices poliméricas esféricas. Los agentes terapéuticamente activos normalmente se distribuyen uniformemente por todo el núcleo polimérico, y el fármaco encapsulado se libera al medio ambiente mediante el proceso de difusión. Los fármacos también pueden ser absorbidos en la superficie de estos nanoportadores. Presentan perfiles de liberación de fármacos sostenidos y controlables y alta capacidad de carga para fármacos poco solubles en agua, debido a que tienen la capacidad de incorporar fármacos hidrófobos en concentraciones superiores a su solubilidad intrínseca en agua. La rapidez con la que se libera el fármaco

depende de la composición polimérica de la matriz de su capacidad para absorber líquidos. La eficiencia de carga de fármacos es un factor crítico que influye en la liberación del fármaco. La rapidez con la que se libera el fármaco depende de la composición de la matriz polimérica y de su capacidad para absorber líquidos. La eficiencia de carga de fármacos y el tamaño de las nanoesferas son factores críticos que influyen en la liberación del fármaco. En la mayoría de los casos, a mayor carga de fármaco, se observa un importante efecto de explosión y una velocidad de liberación más rápida. Las nanoesferas más grandes suelen tener un efecto de explosión inicial más pequeño y una liberación sostenida más prolongada que las más pequeñas. En la liberación del fármaco intervienen diferentes mecanismos, como el hinchamiento de la matriz polimérica por hidratación, la erosión de la matriz polimérica, la escisión de los enlaces poliméricos por degradación enzimática o hidrólisis y la difusión del fármaco que es atrapado físicamente. Las nanoesferas se pueden obtener por diferentes métodos de autoensamblaje, por ejemplo, la emulsificación-evaporación y nanoprecipitación. El método de emulsificación-evaporación se puede realizar mediante emulsificación simple o doble. El primer método es adecuado para la encapsulación de fármacos hidrofóbicos; con el segundo método se obtiene una emulsión (agua en aceite) en agua con el fármaco y el tensioactivo en la fase acuosa interna, el polímero en la fase oleosa y otro tensioactivo en la fase acuosa externa. Este método se recomienda para la encapsulación de fármacos hidrofílicos. En ambos casos, después del proceso de emulsificación, se necesita la evaporación del solvente para obtener las nanoesferas. La nanoprecipitación (o desplazamiento del solvente) involucra la solubilización del polímero y del fármaco en un disolvente, seguido de la adición de esta solución a una solución no disolvente con agitación constante y la evaporación del disolvente. (García et al, 2018)

Nanocápsulas:

Este tipo de NPP se comparan con sistemas vesiculares, debido a su núcleo líquido que contienen (agua o aceite) en el que se puede encapsular un fármaco rodeado por una membrana o recubrimiento polimérico. Estos sistemas de NPP se definen como sistemas nano-vesiculares que exhiben una estructura típica de núcleo-cáscara en la que el fármaco está confinado a un reservorio y generalmente presentan tamaños promedio de 100-500 nm.

La cavidad de las NPP se puede llenar con medicamentos, vacunas o genes, el núcleo líquido puede contener la sustancia activa de forma líquida o sólida. Su membrana de polímero también puede capturar algunos fármacos y puede funcionalizarse para alcanzar la liberación controlada del fármaco y la entrega de forma dirigida. Al momento de obtener las nano-capsulas iniciales, podrían contener dispersiones contaminadas por solventes, sales, estabilizantes y reticulantes que deben eliminarse para garantizar la pureza requerida para las aplicaciones biomédicas. Así, se han estudiado ampliamente varias estrategias de purificación para eliminar tensioactivos y disolventes, entre las que se incluyen la diálisis frente a agua o solución polimérica, la filtración a través de 0,45 μm , la microfiltración de flujo cruzado y la diafiltración. (García et al, 2018)

Nano-geles:

Los nano-geles son nanopartículas de hidrogel coloidal, con redes generadas por reticulación física y química, donde pueden contener gran cantidad de agua sin disolverse en el medio acuoso. En las últimas 5 décadas, esta tecnología ha crecido, debido a su potencial para aplicaciones biomédicas, como los sistemas de administración de fármacos y bioimagen, también a su flexibilidad y biocompatibilidad. Sus características tales como tamaño, porosidad, anfifilicidad, carga, suavidad y degradabilidad pueden regularse con precisión cambiando la composición química de los nanogeles. (García et al, 2018)

Estos nanogeles pueden atrapar de forma estable a los agentes biológicos activos, como son: fármacos, proteínas y material genético, dentro de redes de polímeros. Los factores que pueden estimular la respuesta o actividad de los nanogeles son la temperatura y el pH, debido a sus dimensiones de nanoescala, ya que son propiedades útiles para la liberación controlada de los compuestos bioactivos. De igual forma, los polímeros naturales y sintéticos se pueden entrecruzar para desarrollar nanogeles. Los de primer tipo incluyen proteínas como el colágeno albúmina y fibrina, y/o polisacáridos como quitosano, ácido hialurónico, heparina, agarosa y ácido alginínico. El segundo tipo incluye ácido poliláctico (PLA), ácido poli (láctico-co-glicólico) PLGA, policaprolactona (PCL), olicrilatos y pilmetracrilatos. (García et al, 2018)

Nanopartículas a base de carbono:

Las nanopartículas a base de carbono se han visto prominentes en los últimos años debido a sus propiedades de liberación selectiva y sostenible del medicamento, mayor solubilidad y reacciones adversas mínimas o nulas. Entre los numerosos nanotransportadores, los nanotubos han sido uno de los principales focos debido a su aplicación en terapias contra el cáncer. (Sharma, et al, 2021).

Los nanotubos de carbono son agrandados, tubulares y de 1 a 2 nm de tamaño. Pueden ser metálicos o semiconductores, según el tamaño de la capa de grafito que rueda sobre ellos. La lámina enrollada puede tener una sola, dos o múltiples paredes. Los nanotubos de carbono de pared simple (SWNT), de doble pared (DWNT) y de paredes múltiples (MWNT) son los tres tipos de nanotubos de carbono. La síntesis de nanotubos se realiza mediante alteración en la posición de precursores del carbono, principalmente carbono atómico, vaporizados a través de grafito mediante el uso de láser o arco eléctrico al hilo. Recientemente, se han utilizado procesos de deposición química de vapor para la síntesis.

Se ha demostrado que los nanotubos de carbono en líneas celulares de macrófagos inducen necrosis o apoptosis, así como cambios en la forma de las células. Sin embargo, los nanotubos de carbono pueden ser peligrosos debido a su alta relación longitud-diámetro y a la toxicidad del elemento único, el grafito. Además, contaminantes como el metal residual y el carbono amorfo producen especies reactivas de oxígeno (ROS), que provocan estrés oxidativo en las células. (Shahid et al, 2022).

Nanopartículas lipídicas:

Este tipo de nanopartículas se caracterizan por tener su matriz constituida por lípidos, que pueden ser de origen natural y sintético. Dependiendo de la estructura que presenten,

pueden tratarse de nanopartículas lipídicas sólidas o de vehículos nanoestructurados. Estas nanopartículas presentan una red cristalina sin imperfecciones con pequeños espacios en donde se une el fármaco. Esta estructura parte exclusivamente de los lípidos que son sólidos a temperatura ambiente y temperatura corporal.

Tienen como características importantes, como la capacidad de liberar y dirigir de forma controlada a los fármacos que son hidrófilos o lipófilos, muy estables y no presentan toxicidad.

Una desventaja que presentan estos sistemas lipídicos es la baja capacidad de carga del fármaco, además de la liberación del principio activo durante el tiempo de almacenamiento, debido a las transformaciones polimórficas de los lípidos sólidos. (García et al, 2018)

Nanopartículas conjugadas:

Las nanopartículas conjugadas con aquellas que presentan sus principios activos unidos de manera covalente a un anticuerpo, péptido específico, polímeros, pequeñas moléculas, entre otros.

Su mecanismo de acción consiste en la unión del anticuerpo al antígeno que va a ser expresado específicamente en la superficie de la célula diana, éste entra mediante endocitosis, después se degrada en el lisosoma, permitiendo al principio activo realizar su función. La liberación del API está limitada por el número de antígenos de superficie a los que pueda unirse y al proceso de liberación del fármaco del sistema. Para el diseño de este tipo de sistemas, la sustancia activa tiene que ser estable, debe de tener una buena solubilidad en el mismo medio del anticuerpo y presentar la potencia suficiente para ser efectiva. Por otro lado, el conector tiene que ser diseñado para que sufra un proceso de escisión al momento de entrar en la célula diana y poder liberar el fármaco. La selección del anticuerpo tiene que ser muy específico y selectivo a la superficie de la célula diana que contenga un gran número de antígenos y afinidad por los receptores de la misma célula. (García et al, 2018)

Nanopartículas inorgánicas:

Estos sistemas de nanopartículas se caracterizan por tener una matriz formada por compuestos inorgánicos, la variedad de este tipo de materiales es amplia y principalmente se utilizan y desarrollan, formulaciones con óxido de hierro, el oro y sílice.

Las nanopartículas de óxido de hierro tienen la capacidad de responder a estímulos magnéticos externos, excelentes propiedades de biocompatibilidad y biodegradabilidad. La respuesta frente a este tipo de estímulos externos, permiten la vehiculizarían para dirigir el fármaco al órgano diana, de igual manera, tienen la capacidad de producir hipertemia como respuesta a los estímulos, que tiene como consecuencia destruir el tejido enfermo.

Por otro lado, las nanopartículas de oro presentan propiedades ópticas y fototérmicas, además de una fácil optimización del sistema, que le permite modificar el tamaño y la forma de la estructura. Gracias a su capacidad de óptica de absorción y dispersión de la luz, pueden emplearse como agentes de contraste para la formación de imágenes en algún diagnóstico patológico. Las nanopartículas de oro responden a estímulos lumínicos

exteriores para proceder a la liberación del fármaco de manera dirigida y sostenida. Las nanopartículas de oro que son expuestas a la luz de infrarrojo cercano son absorbidas para generar calor, permitiendo la destrucción del tejido circulante enfermo, debido a esto, es una técnica limitada por el nivel de penetración de luz que genera sobre el tejido.

Las nanopartículas de sílice pueden ser fácilmente modificables parámetros como el tamaño, forma porosidad, con la finalidad de ajustarlos ópticamente a su aplicación clínica. La porosidad influye en la capacidad de carga del fármaco, este tipo de nanopartículas tienen un nivel de carga mucho mayor en comparación a otras, tienen buena capacidad de almacenamiento y liberación de fármacos, pueden vehiculizar principios activos tanto hidrófilos como hidrofóbicos. (García et al, 2018)

Biomateriales transportadores de fármacos

Se definen como cualquier sustancia o combinación de sustancias no farmacológicas, de origen natural o sintético diseñadas para actuar en la interface con sistemas biológicos, los cuales, potencian o sustituyen las funciones de órganos y tejidos corporales con el fin de evaluar, tratar, aumentar o sustituir un tejido, órgano o función del organismo humano.

Las propiedades fisicoquímicas de los polímeros han influido en la preparación de sistemas farmacéuticos, en su estructura, en relación al principio activo del polímero y proceso de liberación del fármaco.

Clasificación:

- Naturales: son materiales complejos heterogéneos, que son difícilmente caracterizables y procesables. Por ejemplo, colágeno reconstituido, celulosa, quitina, quitosano y albúmina.
- Sintéticos: pueden ser metales, cerámicas o polímeros y se denominan como materiales biomédicos, por ejemplo, poli (ácido láctico), poli (ácido glicólico), polietilenglicoles, alcohol polivinílico, copolímeros a base de ácido metacrílico y policaprolactona.

Propósitos pertinentes de sistemas de nanopartículas:

- Mejorar la estabilidad física y química de los principios activos encapsulados
- Aumento en la absorción de moléculas activas, obteniendo una mejor biodisponibilidad.
- Actuar como sistemas de liberación controlada, reduciendo las fluctuaciones de concentración de principios activos en sangre.
- Reducir los efectos adversos y toxicidad asociada a la administración de fármaco libre.
- Otorgar protección a la molécula contra la degradación enzimática, química o inmunológica
(Gómez, 2014)

Aplicaciones de formulaciones con nanopartículas

La nanotecnología se ha tratado de aplicar en la investigación farmacéutica para el desarrollo y fabricación de sistemas eficientes de administración de fármacos. Las nanopartículas pueden mejorar la solubilidad y aumentar la acumulación del fármaco en los sitios diana objetivo y permitir la administración de múltiples tratamientos. (Chang, 2021).

Estos nanotransportadores muestran muchas ventajas, como la capacidad de carga relativamente alta de fármaco y una incorporación al sistema sin reacciones químicas, lo que preserva la actividad del fármaco. Estos sistemas ofrecen la posibilidad de tener un sistema de orientación específico del sitio mediante la unión de ligandos particulares en la superficie de las NP o el uso de orientación magnética o específica; así como la capacidad de usar estas formulaciones para varias vías de administración (oral, nasal, parenteral, intraocular, pulmonar etc. (García et al, 2018)

En la actualidad existen investigaciones que se han enfocado en desarrollar vías alternas de tratamientos aplicando el uso de NP, donde han obtenido resultados prometedores en diversos tratamientos debido a la eficacia que ofrecen y pocos o casi nulos efectos adversos. La nanomedicina se vislumbra como la puerta de entrada a una serie de estrategias de diagnóstico y tratamiento que superen muchos de los obstáculos que enfrentan las terapias convencionales. Las razones por las cuales se considera que la nanomedicina enfocada al diagnóstico y los sistemas de liberación revolucionarán los tratamientos convencionales. (Rojas et al., 2016).

La nanomedicina está interesada en optimizar los perfiles de liberación y entrega de los fármacos. Un alto porcentaje de fármacos son de carácter lipofílico y las vías de administración tradicionales dan lugar a fluctuaciones de los niveles plasmáticos, efectos secundarios indeseables, bajo cumplimiento terapéutico y un rápido metabolismo de los principios activos. En el caso de medicamentos para enfermedades del sistema nervioso central (Jimenez, 2022), hay evidencia de investigaciones experimentales que establecen que las NP más pequeñas pueden penetrar fácilmente la barrera hematoencefálica para ingresar al cerebro y por lo tanto, interactuar con los componentes celulares para inducir efectos neurotóxicos. (Kumar et al., 2022).

En el caso de los tratamientos antivirales por vía oral, la baja solubilidad y permeabilidad, en consecuencia han tenido una pobre biodisponibilidad y las condiciones del tracto gastrointestinal que ocasiona metabolismo y excreción rápida, lo que da lugar a ineffectividad y resistencia. Son graves inconvenientes que podrían corregirse mediante una liberación dirigida (Jimenez et al., 2022).

Caracterización de nanopartículas

Se utilizan varios métodos para analizar las diversas propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas.

La espectroscopia XPS es una técnica altamente sensible para medir la distancia entre capas de los polímeros, dando información estructural del material.

La difracción de rayos X (XRD) es una técnica de alta resolución que proporciona que mediante rayos con energía de 125 KeV da lugar a interacciones con la muestra que permiten obtener valiosa información acerca de su estructura.

La técnica de Brunauer-Emmett.Teller (BET) es ampliamente usada para medir el área superficial de una estructura porosa. Se basa en la teoría de Langmuir sobre las moléculas de gas adsorbidas sobre una superficie sólida (capacidad de monocapas adsorbidas)- Las moléculas de gas se van adsorbiendo de una manera homogénea y uniforme y con igual energía, con base en la información de las moléculas unidas y la energía se establece el área superficial del material. Se utiliza para la medición algún tipo de gas inerte como nitrógeno o helio.

La microscopia electrónica de barrido SEM se utiliza para analizar la morfología, tamaño y composición de las nanopartículas.

La Microscopía electrónica de transmisión (TEM) es un método de elección para la determinar distribución de tamaño de muestras de nanopartículas

La aplicación de fotocatalítica es de considerable importancia, la cual ha logrado desarrollar un sólido conocimiento de estas técnicas para exponer la composición de los procesos fotoquímicos. Para crear tales caracterizaciones, se utilizan la famosa ley de Beer-Lambert y la teoría básica de la luz. Estas estrategias proporcionan conocimientos sobre absorción, reflejo, luminiscencia y fosforescencia. (Shahid et al, 2022).

Propiedades térmicas

Las nanopartículas tienen propiedades mecánicas especiales que facilitan la aplicación de la investigación en campos de interés, por ejemplo, ingeniería de superficies, nanofabricación, etc. Para determinar la estructura mecánica de las nanopartículas, se necesitan numerosas propiedades mecánicas, es decir, módulo elástico, tensión y presión, dureza, Se pueden estudiar la adherencia y la fricción.

Propiedades mecánicas

Las nanopartículas tienen propiedades mecánicas especiales que facilitan la aplicación de la investigación en campos de interés, por ejemplo, ingeniería de superficies, nanofabricación, etc. Para determinar la estructura mecánica de las nanopartículas, se necesitan numerosas propiedades mecánicas, es decir, módulo elástico, tensión y presión, dureza, Se pueden estudiar la adherencia y la fricción. (Shahid et al, 2022).

Medicamentos a base de nanopartículas

Es evidente lo prometedor que los resultados obtenidos con medicamentos a base de nanopartículas ofrecen, especialmente en el tratamiento de enfermedades especialmente serias y de complicaciones graves. Sin embargo, es importante, no perder de vista que estas formulaciones como las tradicionalmente utilizadas deben garantizar su eficacia y seguridad. Se deben de establecer las pruebas que a nivel investigación demuestran los beneficios y ventajas, así como a nivel rutina las pruebas que lote a lote demuestran y garantizan la calidad y uniformidad de los productos. Es fundamental el conocimiento de los atributos y los límites de las pruebas capaces de poner en evidencia sin lugar a dudas la confiabilidad y certeza de estas formulaciones, las cuales no necesariamente serán las mismas que las de las formulaciones tradicionales, dadas sus propias características de desempeño. (Shahid et al, 2022).

Las estructuras de partículas, como las nanopartículas, se están utilizando como métodos funcionales para modificar y también mejorar la funcionalidad farmacocinética y farmacodinámica de diversas formas de partículas de fármacos. Se emplean *in vivo* para proteger los productos medicinales del transporte a través de la circulación sistémica del cuerpo, limitar los enlaces de los ingredientes farmacéuticos activos a ubicaciones seleccionadas y también transmitir los ingredientes farmacéuticos activos a un ritmo regulado y mantenido al área operativa. (Shahid et al, 2022).

Las valiosas propiedades de las nanopartículas que en el área farmacéutica se valoran dependen de sus características, como morfología, distribución de tamaño de partícula, propiedades eléctrico-magnéticas, también su caracterización incluye propiedades óticas

térmicas y mecánicas. La Evaluación de estas características impone requerimientos instrumentales especializados no comunes en cualquier laboratorio como rayos X, microscopía electrónica, difracción de rayos X, espectroscopía RAMAN y otras más comunes como infrarrojo, potencial Z (Shahid et al, 2022).

Estudios clínicos con medicamentos a base de NPs

El interés científico alrededor del mundo por desarrollar sistemas de liberación efectivos de fármacos que permitan tratamientos más exitosos y con un menor índice efectos adversos conduce la investigación de la tecnología farmacéutica a la nanotecnología y las nanopartículas como medio para mejorar las propiedades de liberación del fármaco y aumentar la acumulación del fármaco en los sitios blanco y permitir la combinación de múltiples tratamientos. (Chang, 2021). Tanto es el desarrollo de estos sistemas innovadores. Enfermedades poco comunes pero serias como la Fibrosis Quística; que es un trastorno genético del sistema respiratorio causado por la mutación del gen regulador del de la conductancia transmembrana que provoca dificultad para respirar debido a una gran acumulación de moco en el tracto respiratorio e infecciones bacterianas graves con riesgo de muerte, ha sido motivo de la atención del desarrollo de medicamentos para tratar de atender de mejor manera el padecimiento no obstante no represente un mercado significativa. (Rano et al., 2024)

La solución para inhalación de trombamycin a base de nanopartículas, se ha utilizado en el tratamiento de la fibrosis quística para combatir las *Pseudomonas*, demostrando una capacidad de encapsulación del fármaco alrededor del 93%, y una difusión en el moco espeso en la infección pulmonar con una liberación sostenida. El desarrollo de esta formulación no citotóxica se ha llevado a cabo en el tratamiento de pacientes con Fibrosis quística donde se han observaron mejoras en la función pulmonar, aumento de peso e índice de masa corporal 9 semanas después del tratamiento, siendo eficaz en erradicar las biopelículas bacterianas (*Pseudomonas*) y un mejor control de la enfermedad. (Rano et al., 2024)

Existen otro tipo de modelos como las Nanopartículas de ADN desarrolladas para penetrar la barrera de moco a base de poli (β amino éster) (PBAE). Los de poli (β amino éster) son un tipo de polímero biodegradable importante y son una plataforma de administración de genes altamente traducible para la terapia génica inhalada. Existen muchas NP que en el comportamiento *in vitro* de los vectores genéticos generalmente no anticipan el desempeño *in vivo* debido a las condiciones de las barreras fisiológicas y extracelulares. Pero la formulación de NP con ADN basadas en poli (β amino éster) son altamente estables y los estudios sobre estas NP han demostrado que median una expresión transgénica 25 veces mayor que los vectores genéticos virales estándar, proporcionando transferencia de genes *in vivo* en las vías respiratorias. (Rano et al., 2024)

El desarrollo de este tipo de nanopartículas para crear fármacos innovadores ha tenido un impacto importante en el combate contra el cáncer. Las nanopartículas han demostrado gran potencial para mejorar la administración de agentes anticancerígenos, reducir la toxicidad sistémica y mejorar los resultados terapéuticos. Amplios estudios han mostrado resultados prometedores en ensayos preclínicos y clínicos. (Karthikeyan et al., 2024).

Un ejemplo el Osteosarcoma, se considera el cáncer de hueso más común, este trastorno empieza con un tumor en un hueso y se propaga a las células óseas adyacentes. El procedimiento de tratamiento médico habitual para los tumores óseos de etiología primaria consiste en radioterapia, crioterapia y cirugía (Ashique et al., 2023). Estudios de un ensayo clínico reciente, menciona que la terapia fototérmica mediada por nanopartículas de oro y sílice se ha recomendado como un enfoque terapéutico alternativo para el cáncer de huesos debido a que han logrado suprimir de manera significativa el desarrollo de tumores durante el desarrollo fototérmico. De igual manera, se ha demostrado que este tratamiento ha sido efectivo contra el cáncer de próstata en hombres, eliminando con éxito los tumores hasta en un 94% en etapas iniciales o intermedias de la enfermedad. (Ashique et al., 2023).

En la actualidad el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres y es la principal causante de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo. En los hombres, el cáncer de próstata sigue siendo el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado y la quinta causa de muerte a nivel mundial. (Nasir et al., 2023)

Existen estudios donde la terapia fotodinámica que utiliza fotosensibilizadores como la Rosa de Bengala (RB) con un láser verde en combinación con NP de Quitosano es prometedora contra las células de cáncer de mama *in vitro*. En estudios *in vitro* mataron entre el 94% y 98% de las células cultivadas de cáncer de mama humano y de las células de cáncer de próstata. Además, la eficacia, potencia y seguridad de numerosos medicamentos de quimioterapia se han mejorado utilizando sistemas de administración de nanofármacos basados en quitosano. En ingeniería biomédica, las nanopartículas de quitosano han llamado la atención por su versatilidad en los sistemas de administración de fármacos. Recientemente, estas nanopartículas se han estudiado para la terapia dirigida contra el cáncer utilizando diversos enfoques, como encapsular medicamentos contra el cáncer, facilitar la terapia génica e implementar modificaciones de superficie para objetivos específicos. Estas capacidades hacen que las nanopartículas de quitosano sean especialmente valiosas para mejorar la eficacia de diferentes terapias contra el cáncer, incluidas la quimioterapia, la inmunoterapia y la terapia fotodinámica.

Sin embargo, no obstante, las nanopartículas son sistemas prometedores que han tenido un impacto significativo en el desarrollo de nuevos medicamentos para combatir diversas enfermedades, y logran atravesar las barreras biológicas durante su transporte en el cuerpo, se necesita desarrollar una mejor estabilidad a largo plazo, ya que es una limitante lo que restringe la eficacia de diversos sistemas de administración de fármacos. (Nasir et al., 2023)

Nasir et al. 2023 desarrollaron un tratamiento fotodinámico de células de cáncer de humano utilizando nanopartículas encapsuladas en rosa de bengala. La rosa de bengala (RB) pertenece a la familia de tintes fluorescentes xantenos como la fluoresceína que induce un efecto anticancerígeno tras la irradiación para producir oxígeno singlete altamente reactivo. La RB es un fotosensibilizador que funciona como antibacteriano, antifúngico y anticancerígeno. Para determinar la eficiencia de encapsulación de RB, centrifugaron las nanopartículas funcionalizadas con RB y luego se escaneó el espectro UV-visible del sobrenadante entre 300 y 700 nm. También se evaluó: la distribución del tamaño de

partícula, el diámetro hidrodinámico, el potencial zeta y la morfología de las nanopartículas. Respecto a la efectividad de la penetrabilidad de las nanopartículas se determinó en cultivos celulares de células cancerosas de cáncer de mama MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano, ATCCHTB-22TM), células de cáncer de próstata PC3 (cáncer de próstata humano, ATCCCRL-1435TM), las células se cultivaron en placas de 96 pocillos, durante 36 h y luego se inocularon con nanopartículas y se irradiaron con el láser. El tratamiento fotodinámico se realizó mediante un láser de estado sólido que opera a 532 nm de onda continua. Los autores confirman que estas NP fueron fácilmente internalizadas por las células y en combinación con un láser verde, mataron entre el 94% y el 98% de las células cultivadas de cáncer de mama humano (MCF-7) y de células de cáncer de próstata (PC3) en una dosis baja (25µg/mL de nanopartículas RB). (Nasir et al., 2023).

En 2012 el Departamento Universitario de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Utkal, Bhubaneswar, Orissa. Formularon nanopartículas de poli (D, L-láctico-co-glicólico) PLGA que contenían Glibenclamida (utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II). Las nanopartículas se prepararon mediante la técnica de evaporación de solvente en emulsión utilizando metanol y diclorometano en una proporción de 2:1 como solvente con (PVA/polisorbato-80) en concentración fija como tensioactivo. Las nanopartículas preparadas se caracterizaron por microscopía electrónica de transmisión (TEM), calorimetría diferencial de barrido (DSC), el potencial zeta y el índice de polidispersidad (PI), las NP liofilizadas se reconstituyeron en agua destilada. El tamaño de las NP fue determinado por Zetasizer (Nano ZS, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido) basado en la técnica de dispersión de luz dinámica. Para la evaluación de liberación *in vitro* se realizó mediante el aparato 2 de disolución, en medio de ácido HCL 0.1 N, durante las primeras 2 horas y posteriormente en otros de 3 a 72 horas se utilizó en medio tampón de fosfatos pH 7.5. La concentración de Glibenclamida se determinó espectrofotométricamente a 300 nm. El perfil de liberación se analizó mediante varios modelos cinéticos (de orden cero, de primer orden y Higuchi) para determinar el mecanismo de liberación del fármaco.

Para los estudios *in vivo*, se utilizaron ratas albinas hembras de un peso corporal medio de 200-250 g, las cuales se dividieron en diferentes grupos a las que se les administró las nanopartículas cargadas con el fármaco a diferentes grupos con dosis equivalentes a 2mg/Kg, 1mg/kg y 4mg/kg de peso corporal. La medición de glucosa en sangre se realizó con un glucómetro.

Este estudio concluye alta eficiencia de encapsulación y satisfactorios resultados *in vivo*. (Behera, et al., 2012)

Otro estudio realizado por investigadores del laboratorio estatal de Ingeniería de Recursos Químicos, Universidad de Tecnología Química de Beijing, en donde se desarrollaron nanopartículas lipídicas sólidas de astaxantina a base de ácido esteárico.

La Astaxantina (ASTA) es un pigmento carotenoide natural, está dotado de una notable actividad antioxidante en productos alimenticios y cosméticos. Sin embargo, la utilización de ASTA está limitada debido a su escasa solubilidad en agua, baja biodisponibilidad y descomposición bajo la luz, el calor y el oxígeno.

La preparación de las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) se realizó mediante la técnica de homogeneización a alta presión. Para el desarrollo de estas SLN, se requirió ASTA al 99%, monoestearato de glicerol (GMS), diestearatos de glicerol (GDS), ácido esteárico (SA) y polisorbato (Tween 20), aceite de soya, pepsina y pancreatina.

Se evaluó la estabilidad física mediante la técnica de dispersión de luz dinámica. Se midió el tamaño de partícula promedio (promedio Z), el índice de polidispersión (PDI) y el potencial zeta de las muestras de ASTA-SLN.

Los estudios de estabilidad química se realizaron mediante un método en HPLC. Se determinó estabilidad a la luz, estabilidad térmica, estabilidad de almacenamiento y estabilidad de oxidación de ASTA libre y ASTA en SLN. Se demostró una superioridad de ASTA en SLN en comparación con AST libre. Después de 15 días la tasa de retención de ASTA libre disminuyó notablemente en comparación con la ASTA-SLN (un 40% de diferencia entre ambas formas). La estabilidad térmica de ASTA libre y ASTA en SLN se estudió a 40 y 60 °C en 12 h. La tasa de retención de ASTA libre disminuyó rápidamente a 89.2-2.2 y 76.2-2.1 % cuando el ASTA se calentó a 40 y 60 °C respectivamente. La tasa de pérdida de ASTA en SLN fue inferior al 10 % a 40 °C. En cuanto a la influencia del pH se estudiaron varias soluciones acuosas con diferentes valores de pH. Las tasas de retención de ASTA libre fueron inferiores al 60 % cuando el valor de pH era 2, 3, 8 y 9, al mismo tiempo que las tasas de retención de ASTA encapsulado o fueron superiores al 60%. En particular, cuando el contenido de SA (ácido esteárico) fue del 1% en peso, los SLN proporcionaron una protección más poderosa para ASTA contra la isomerización. Los estudios *in vitro* llevados a cabo en fluidos gastrointestinales simulados, ASTA-SNL con 1% de SA tuvo los mejores resultados, en comparación con ASTA libre, tanto en su estabilidad y protección contra la degradación de las partículas especialmente. Los experimentos revelaron que las nanopartículas lipídicas sólidas podrían proporcionar una liberación prolongada de ASTA en jugos gastrointestinales simulados. Los autores concluyen que las SLN en el desarrollo y encapsulación de fármacos y vías de administración, incluso a gran escala tienen una mayor estabilidad y biodisponibilidad del fármaco. (Miomiano et al., 2016)

En este campo de desarrollo se ha podido observar la ventaja que tienen estos nuevos proyectos en nuevas formas farmacéuticas para la administración de diferentes fármacos. Un dato interesante y de resaltar es que el Oro, es un elemento que se ha utilizado para generar nanopartículas debido a sus propiedades antioxidantes y antiangiogénicas únicas. (Apaolaza et al., 2020).

Evaluación de medicamentos a base de NPs

Las estructuras de partículas, como las nanopartículas, se están utilizando como métodos para modificar y también mejorar la funcionalidad farmacocinética y farmacodinámica de diversas formas de partículas de fármacos. Se emplean *in vivo* para proteger los productos medicinales del transporte a través de la circulación sistémica del cuerpo, limitar los enlaces de los ingredientes farmacéuticos activos a ubicaciones seleccionadas y también transmitir los ingredientes farmacéuticos activos a un ritmo regulado y mantenido al área operativa.

Una vez incluidas las nanopartículas en una forma farmacéutica hay pruebas de calidad comunes a las formulaciones normales como: estudios de estabilidad y estudios de liberación. Pero es fundamental tomar en consideración las características de estos

sistemas de entrega y lo que se espera de ellos al diseñar los estudios y pruebas que se les van a realizar.

Se ha detallado anteriormente la evaluación fisicoquímica de las nanopartículas, su importancia y la instrumentación mínima requerida para ello, sin embargo, se debe hacer notar que las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas se ven afectadas en los ambientes biológicos y esto afecta directamente el desempeño de dichos sistemas.

Cambios en la concentración iónica, pH afectan la estabilidad coloidal de las nanoestructuras, por otra parte, una amplia variedad de biomoléculas particularmente proteínas pueden ser adsorbidas sobre la superficie de las NPs. Esas interacciones afectan de manera importante la estabilidad coloidal de las NPs y su tamaño y por lo tanto la liberación de los principios activos.

Las proteínas en el sistema biológico rodean formando una corona sobre las NPs y la interacción con el organismo viviente depende de estas NPs complejas más que de aquéllas que fueron sintetizadas y los efectos deseados o inesperados dependerán de estas estructuras, que por lo tanto deben ser evaluadas de alguna forma.

Un ejemplos de evaluación han sido propuestos por ejemplo: estudios que someten las NPs a concentraciones crecientes de albumina humana para evaluar la estabilidad coloidal. Otra propuesta es medir mediante técnicas especializadas la distribución de forma y tamaño de partícula de las NPs en condiciones fisiológicas. No obstante, hay diferentes propuestas para evaluar las características de estabilidad coloidal de las NPs *in vivo* es claro que la determinación de los parámetros fisicoquímicos de la NPs en fluidos biológicos es una tarea pendiente. (Treuel et al., 2014)

En el campo de la nanotecnología el avance ha sido de gran importancia a partir de 1980, muchos sistemas de liberación para fármacos han sido aprobados desde entonces. Sin embargo, una serie de retos deben ser enfrentados antes de que los agentes con una base nanoestructurada se introduzca en el mercado de manera eficiente: “los ensayos de toxicidad”.

Un marco ético regulatorio debe acompañar este desarrollo. La relación riesgo/beneficio para el paciente no se encuentra aun claramente definida. Esta última debe descansar sobre un esquema de evaluación que aún no ha sido establecido para los nanoproductos. Los lineamientos para ello deben ser definidos.

Las Nanociencias van comprendiendo poco a poco aspectos de la toxicidad de los sistemas de liberación de los nanoproductos y de su respuesta inmune.

Un aspecto de este tipo de productos es el hecho de que los riesgos de las nanopartículas radican en la facilidad de movimiento en los sistemas biológicos por su tamaño y área superficial, estas estructuras tienen una alta biocompatibilidad. Pueden cruzar células, membranas, barrera hematoencefálica, dando oportunidad a interacciones de tipo no específicas o indeseables.

Lo que representa requerimientos de ensayos, clínicos, un claro diseño de los mismos y un claro manejo de la información, claramente interpretada y oportunamente comunicada.

Los estudios en animales de laboratorio, son difícilmente extrapolados al humano, los estudios en células cultivadas proporcionan alguna información, sin embargo, el diseño de los estudios concluyentes es una necesidad para el avance de esta tecnología en el las formulaciones con Nps. (Sharma, et al, 2021).

METAS ALCANZADAS

En este trabajo se abordó una revisión bibliográfica de los tipos de nano-partículas y materiales más utilizados para desarrollar nuevas formas de dosificación altamente eficientes. En esta revisión se presenta con claridad que estas formulaciones representan un avance significativo en la formulación de medicamentos que buscan mejorar la farmacocinética, la estabilidad y el desempeño de diversos principios activos. Sin embargo, a pesar del potencial que estas formulaciones representan, es necesario orientar los esfuerzos de la investigación al esquema de evaluación que permita garantizar la seguridad de estos productos.

VoBo de Contenidos Académicos



M.en C. José Raúl Medina López



M.en C. Marcela Hurtado y de la Peña

Conclusiones:

1. El desarrollo de sistemas nano-estructurados para formulaciones efectivas, ha sido muy importante en las últimas décadas. Aprovechando las propiedades de las nano-partículas estas formulaciones representan significativas ventajas en su desempeño farmacéutico.
2. De acuerdo con esa revisión, las formulaciones aprobadas y ensayadas clínicamente a base de nano-partículas, han sido en fármacos utilizados en enfermedades de difícil tratamiento, como el cáncer, con resultados prometedores. Lo cual motiva a continuar su desarrollo e investigación.
3. Sin embargo, no se debe perder de vista que tratándose de un sistema de entrega nuevo es necesario un sistema de evaluación nuevo también, que sea capaz de evidenciar sin lugar a dudas las características de seguridad y eficacia del producto. Es esta parte donde es importante resaltar la importancia de métodos y sistemas de evaluación capaces de reflejar las características relevantes de los sistemas nano-estructurados para el desempeño *in vivo*, que se constituirán como estándares de calidad para estas formulaciones.

Referencias:

1. Aloisio, C., García, M.C., Onnainty, R., Gamboa, U.G., (2018). Assembled Nanomaterials. Universidad Nacional de Córdoba. Cordoba Argentina. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica – UNITEFA (CONICET-UNC). Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100716-7.00003-9>
2. Apaolaza, P.D., Busch, M., Asín-Prieto, E., Peynshaert, K., Rathod, R., Remaut, K., Dücker, N., Gopferich, A. Hyaluronic acid coating of gold nanoparticles for intraocular drug delivery: Evaluation of the surface properties and effect on their distribution. *Experimental Eye Research* 198 (2020) 108151. Reuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483520304097>
3. Ashique, S., Faiyazuddin, Md., Azal, O., Gowry, S., Hussain, A., Mishra, N., Garg, A., Maqsood, S., Akhtar, M.S., Altamimi, A., (2023). Advanced nanoparticles, the hallmark of targeted drug delivery for osteosarcoma-an updated review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 87 (2023) 104753. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104753>.
4. Behera, A., Sahoo, S.K., (2012). DEVELOPMENT AND IN VITRO, IN VIVO EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE, BIOCOMPATIBLE NANOPARTICLES. University Department of Pharmaceutical Sciences, Utkal University, Bhubaneswar, Orissa. Recuperado de: <https://edsp.uam.elogim.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=707de770-8c7f-46a2-8cff-3a7990a63f95%40redis>
5. Chang, L., Xiaohe, J., Yong, G., Miarong, Y. (2021). Engineering nanoparticles to overcome the mucus barrier for drug delivery: Design, evaluation and state-of-the-art. *Medicine in Drug Discovery* 12 (2021) 100110. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100110>
6. Ferrer, M., Sanz, M.L., Gastaminza, G., Del Pozo, V., de Souza, J., Irache, J.M., (2012). Nuevas formas farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades alérgicas. Proyecto de investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología del gobierno de Navarra. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272012000100005#:~:text=En%20definitiva%2C%20las%20nuevas%20formas,c on%20al%C3%A9rgeno%20en%20modelos%20animales
7. Gómez-Gaete, C. (2014). Nanoparículas poliméricas: tecnología y aplicaciones farmacéuticas. Facultad de farmacia. Universidad de Concepción, Chile. Pp: 7-16. Recuperado de: <https://publicaciones.udt.cl/wp-content/uploads/2019/11/Nanoparti%CC%81culas-Polime%CC%81ricas-Tecnologi%CC%81a-y-Aplicaciones-Farmace%CC%81uticas.pdf>
8. Herrera. M.T., Artunduaga, J.J., Ortiz, C.C., Torres, R.G., (2017). Síntesis de nanopartículas de ácido poliláctico cargadas con antibióticos y su actividad

- antibacteriana contra *Escherichia coli* O157:H7 y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Escuela de Química y Microbiología, Universidad de Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37n1/0120-4157-bio-37-01-00011.pdf>
9. Jimenez Herrera, L.G. (2022). Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicine. Univerdidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Costa Rica. Recuperado de: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1216/1572>
 10. Karthikeyan, E., Sivanewari, S., Anandakumar, S. (2024). Review of the efficacy of nanoparticle-based drug delivery systems for cancer treatment. *Biomedical Technology* 5 (2024) 109–122. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bmt.2023.09.001>
 11. Kumar, S.J., Vaidya, A., Ravindran, S. (2022). Toxic implications of silver nanoparticles on the central nervous system: A systematic literature review. Symbiosis School of Biological Sciences, Faculty of Health Sciences, Symbiosis International University Pune, India. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/jat.4317>
 12. Miomiao, L., Mohamed, R.Z., Qipeng, Y., Feibao, T., Hao, L. (2026). Preparation and stability of astaxanthin solid lipid nanoparticles based on stearic acid. State key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400650>
 13. Rano, S., Bhaduri, A., Singh, M. (2024). Nanoparticle-based platforms for targeted drug delivery to the pulmonary system as therapeutics to curb cystic fibrosis: A review. *Journal of Microbiological Methods* 217–218 (2024) 106876. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2023.106876>
 14. Rojas Aguirre, Y., Aguado Castrejón, K., González Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿La revolución de la terapia contra el cáncer? Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México. Recuperado de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2016000400286
 15. Shahid, D. W., Mohammad, A., Mubashir, H. M., Nisar, A.K., Mohammed, I.Z., Reyaz, H., Suhail, A.M., Surya, P.G., Gangadharappa, HV., Riyaz, A.O., (2022). A review on nanoparticles categorization, characterization and applications in drug delivery systems. *Vibrational Spectroscopy* 121 (2022) 103407. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2022.103407>
 16. Sharma, S., Parveen, R., Prasun, B. Toxicology of Nanoparticles in Drug Delivery. *Current Pathobiology Reports*. 2021; 9:133-144. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40139-021-00227-z>

17. Treuel, L., Eslahian, K.A., Docter, D., Lang, T., Zellner, R., Nienhaus, G.U., Stauber, R.H., Maskos, M. Physicochemical characterization of nanoparticles and their behavior in the biological environment. *Physical Chemistry Chemical Physics* in press. 2014, 16, 15053-15067. Recuperado de: <https://doi.org/10.1039/C4CP00058G>
18. Urrejola, M.C., Soto, L.V., Zumaran, C.C., Peñaloza, J.P., Alvarez, B., Fuentevilla, I., & Haidar, Z.S., (2018). Sistemas de nanopartículas poliméricas II: estructura, métodos de elaboración, características, propiedades, biofuncionalización y tecnologías de auto ensamblaje capa por capa (Layer-by-Layer Self-Assembly). Pp: 1463-1471. Recuperado de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000401463

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

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

SERVICIO SOCIAL

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL MARCO DE EVALUACIÓN DEL
DESEMPEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE NANOPARTÍCULAS
POLIMÉRICAS.

PERTENECE AL PROYECTO GENÉRICO
EVALUACIÓN DE PRODUCTOS PARA EL MEJORAMIENTO DE LA SALUD.

ALUMNO: CANALES LÓPEZ ALBERTO

MATRÍCULA: 2172044998

ASESORES:

M. EN C. MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA

Y

M.EN C. JOSÉ RAÚL MEDINA LÓPEZ

LUGAR DE REALIZACIÓN: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO Y TÉRMINO DE SERVICIO: 05 DE MARZO DEL 2022 - 05 DE
SEPTIEMBRE DEL 2022

DIRECCIÓN: CERRADA GERMANIO, LOTE 6 MZ 3 COLONIA EL MANTO.
DELEGACIÓN IZTAPALAPA. C.P. 09830

TELÉFONO: 5562789314

CEL: 5525313962

Introducción

A lo largo de la historia de la industria farmacéutica, se han desarrollado diversas formas de dosificación de fármacos, como las tabletas, capsulas, suspensiones, jarabes, diferentes formas de entrega de principio activo que han permitido versatilidad en las preparaciones de los principios activos, para una mayor comodidad y aceptación de los pacientes. Por otra parte, se tiene ya experiencia en la forma de evaluar los aspectos de estas formulaciones que garantizan su desempeño, reconociendo también los estándares y límites de calidad para su aceptación y/o rechazo.

El campo de la nanotecnología ha experimentado una mejora notable después de 1980, ya que se han aprobado en el mercado muchos productos de administración de fármacos basados en nanotecnología. Sin embargo, antes de que estos agentes nanobasados entren en el mercado, se enfrentan una serie de desafíos que incluyen el desarrollo eficiente de nanoportadores, la evaluación de la toxicidad y los requisitos éticos y regulatorios. La relación de seguridad y riesgo tanto para el paciente como para el fabricante aún no está claramente definida. (Sharma, et al, 2021).

Un desafío común al definir la seguridad y el riesgo de las nanopartículas es la consideración de las diferentes propiedades dependiendo de su tamaño, área superficial y carga superficial, lo que hace difícil categorizar los riesgos. Además, las nanopartículas pueden moverse fácilmente dentro del sistema biológico debido a su efectiva biocompatibilidad. Pueden atravesar membranas celulares, placenta, barrera hematoencefálica y más, aumentando así las posibilidades de interacción no específica, que eventualmente puede conducir a una acumulación no deseada y toxicidad a nivel celular. Los ensayos clínicos para evaluar estos riesgos pueden ser de gran ventaja, pero el escenario actual enfrenta desafíos en materia de evaluación, gestión y comunicación de riesgos eficientes. (Sharma, et al, 2021).

La utilización de nanopartículas como sistema de vectorización protección y liberación controlada de moléculas de interés farmacéutico constituye una disciplina. Dado que estos sistemas son innovadores y prometen grandes ventajas, es fundamental establecer la forma en que su evaluación dará certidumbre en los aspectos de desempeño que son indispensables para su aplicación farmacéutica. Tratándose de nuevos sistemas de liberación, su evaluación impondrá condiciones y requisitos diferentes, así como límites y estándares. Esto es motivo de un gran campo de desarrollo e investigación.

En el presente trabajo se hace una revisión bibliográfica del tema y de lo que los investigadores proponen para la evaluación de los sistemas nanoestructurados y sus resultados. Es importante señalar que con base en los resultados de grupos serios de investigación y sus aportaciones se van delineando los requisitos normativos que podrán ser rigurosas pruebas de este novedoso grupo de formulaciones. Es importante recordar que la validación de los métodos analíticos que se utilicen con todos sus parámetros, la demostración de la estabilidad de las formulaciones, las pruebas de la liberación del principio activo desde el sistema de entrega son elementos que forman parte de la demostración de seguridad y eficacia necesaria de cualquier medicamento además de otras pruebas necesarias por las características propias de estos sistemas y el tipo de fármacos que se decida incorporar en ellos.

Objetivos

General:

Investigar la forma de evaluación, (pruebas y condiciones) para determinar las características de liberación *in vitro*, estabilidad, uniformidad de contenido y estabilidad de las formulaciones a base de nanopartículas poliméricas.

Específicos:

- Revisión de lo que son las formulaciones a base de nanopartículas y lo que ofrecen en cuanto a desempeño.
- Revisión de formulaciones a nivel de investigación en nanopartículas y cómo evaluaron sus características de liberación *in vitro*, estabilidad, uniformidad de contenido y estabilidad.
- Hacer un resumen comparativo explicativo con los métodos de evaluación con las formulaciones convencionales.
- Analizar la información que se ha reunido y concluir las mejores condiciones para la evaluación de estas formas farmacéuticas

Conclusiones:

4. El desarrollo de sistemas nano-estructurados para formulaciones efectivas, ha sido muy importante en las últimas décadas. Aprovechando las propiedades de las nanopartículas estas formulaciones representan significativas ventajas en su desempeño farmacéutico.
5. De acuerdo con esa revisión, las formulaciones aprobadas y ensayadas clínicamente a base de nano-partículas, han sido en fármacos utilizados en enfermedades de difícil tratamiento, como el cáncer, con resultados prometedores. Lo cual motiva a continuar su desarrollo e investigación.
6. Sin embargo, no se debe perder de vista que tratándose de un sistema de entrega nuevo es necesario un sistema de evaluación nuevo también, que sea capaz de evidenciar sin lugar a dudas las características de seguridad y eficacia del producto. Es esta parte donde es importante resaltar la importancia de métodos y sistemas de evaluación capaces de reflejar las características relevantes de los sistemas nano-estructurados para el desempeño *in vivo*, que se constituirán como estándares de calidad para estas formulaciones.

Referencias:

19. Aloisio, C., García, M.C., Onnainty, R., Gamboa, U.G., (2018). Assembled Nanomaterials. Universidad Nacional de Córdoba. Cordoba Argentina. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica – UNITEFA (CONICET-UNC). Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100716-7.00003-9>
20. Apaolaza, P.D., Busch, M., Asín-Prieto, E., Peynshaert, K., Rathod, R., Remaut, K., Dücker, N., Gopferich, A. Hyaluronic acid coating of gold nanoparticles for intraocular drug delivery: Evaluation of the surface properties and effect on their distribution. *Experimental Eye Research* 198 (2020) 108151. Reuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483520304097>
21. Ashique, S., Faiyazuddin, Md., Azal, O., Gowry, S., Hussain, A., Mishra, N., Garg, A., Maqsood, S., Akhtar, M.S., Altamimi, A., (2023). Advanced nanoparticles, the hallmark of targeted drug delivery for osteosarcoma-an updated review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 87 (2023) 104753. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104753>.
22. Behera, A., Sahoo, S.K., (2012). DEVELOPMENT AND IN VITRO, IN VIVO EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE, BIOCOMPATIBLE NANOPARTICLES. University Department of Pharmaceutical Sciences, Utkal University, Bhubaneswar, Orissa. Recuperado de: <https://edsp.uam.elogim.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=707de770-8c7f-46a2-8cff-3a7990a63f95%40redis>
23. Chang, L., Xiaohe, J., Yong, G., Miarong, Y. (2021). Engineering nanoparticles to overcome the mucus barrier for drug delivery: Design, evaluation and state-of-the-art. *Medicine in Drug Discovery* 12 (2021) 100110. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100110>
24. Ferrer, M., Sanz, M.L., Gastaminza, G., Del Pozo, V., de Souza, J., Irache, J.M., (2012). Nuevas formas farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades alérgicas. Proyecto de investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología del gobierno de Navarra. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272012000100005#:~:text=En%20definitiva%2C%20las%20nuevas%20formas,c on%20al%C3%A9rgeno%20en%20modelos%20animales
25. Gómez-Gaete, C. (2014). Nanoparículas poliméricas: tecnología y aplicaciones farmacéuticas. Facultad de farmacia. Universidad de Concepción, Chile. Pp: 7-16. Recuperado de: <https://publicaciones.udt.cl/wp->

content/uploads/2019/11/Nanoparti%CC%81culas-Polime%CC%81ricas-Tecnologi%CC%81a-y-Aplicaciones-Farmace%CC%81uticas.pdf

26. Herrera. M.T., Artunduaga, J.J., Ortiz, C.C., Torres, R.G., (2017). Síntesis de nanopartículas de ácido poliláctico cargadas con antibióticos y su actividad antibacteriana contra Escherichia coli O157:H7 y Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Escuela de Química y Microbiología, Universidad de Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37n1/0120-4157-bio-37-01-00011.pdf>
27. Jimenez Herrera, L.G. (2022). Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicine. Univerdidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Costa Rica. Recuperado de: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1216/1572>
28. Karthikeyan, E., Sivaneswari, S., Anandakumar, S. (2024). Review of the efficacy of nanoparticle-based drug delivery systems for cancer treatment. Biomedical Technology 5 (2024) 109–122. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bmt.2023.09.001>
29. Kumar, S.J., Vaidya, A., Ravindran, S. (2022). Toxic implications of silver nanoparticles on the central nervous system: A systematic literature review. Symbiosis School of Biological Sciences, Faculty of Health Sciences, Symbiosis International University Pune, India. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/jat.4317>
30. Miomiao, L., Mohamed, R.Z., Qipeng, Y., Feibao, T., Hao, L. (2026). Preparation and stability of astaxanthin solid lipid nanoparticles based on stearic acid. State key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400650>
31. Rano, S., Bhaduri, A., Singh, M. (2024). Nanoparticle-based platforms for targeted drug delivery to the pulmonary system as therapeutics to curb cystic fibrosis: A review. Journal of Microbiological Methods 217–218 (2024) 106876. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2023.106876>
32. Rojas Aguirre, Y., Aguado Castrejón, K., González Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿La revolución de la terapia contra el cáncer? Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México. Recuperado de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2016000400286
33. Shahid, D. W., Mohammad, A., Mubashir, H. M., Nisar, A.K., Mohammed, I.Z., Reyaz, H., Suhail, A.M., Surya, P.G., Gangadharappa, HV., Riyaz, A.O., (2022). A review on nanoparticles categorization, characterization and applications in drug

- delivery systems. *Vibrational Spectroscopy* 121 (2022) 103407. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2022.103407>
34. Sharma, S., Parveen, R., Prasun, B. Toxicology of Nanoparticles in Drug Delivery. *Current Pathobiology Reports*. 2021; 9:133-144. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40139-021-00227-z>
35. Treuel, L., Eslahian, K.A., Docter, D., Lang, T., Zellner, R., Nienhaus, G.U., Stauber, R.H., Maskos, M. Physicochemical characterization of nanoparticles and their behavior in the biological environment. *Physical Chemistry Chemical Physics* in press. 2014, 16, 15053-15067. Recuperado de: <https://doi.org/10.1039/C4CP00058G>
36. Urrejola, M.C., Soto, L.V., Zumaran, C.C., Peñaloza, J.P., Alvarez, B., Fuentevilla, I., & Haidar, Z.S., (2018). Sistemas de nanopartículas poliméricas II: estructura, métodos de elaboración, características, propiedades, biofuncionalización y tecnologías de auto ensamblaje capa por capa (Layer-by-Layer Self-Assembly). Pp: 1463-1471. Recuperado de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000401463

VoBo de Contenidos Académicos



M.en C. José Raúl Medina López



M.en C. Marcela Hurtado y de la Peña