

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de servicio social

PROYECTO

**ESTADO DEL ARTE EN EL DISEÑO DE PLATAFORMAS INTELIGENTES
PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS.**

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos
biológicos

Presenta:

Arturo Guevara Horta

Matricula:

2162034962

Asesores del proyecto:

Dra. Georgina Alarcón Angeles

Dr. Pablo Guardia Giros

Resumen

En el contexto actual, uno de los principales retos que presenta el tratamiento de diversas enfermedades, es que se requieren de dosis altas para lograr una mejora en el paciente y obtener un efecto terapéutico positivo, lo que algunas veces lleva a efectos secundarios indeseados, estos pueden ser graves y terminar afectando la calidad de vida del paciente, denotando la necesidad de desarrollar sistemas de administración de fármacos más efectivos.

Los sistemas de liberación controlada de fármacos son una tecnología que permite la administración de medicamentos de manera específica y sostenida, lo que mejora la eficacia del tratamiento y reduce los efectos secundarios. Estos sistemas ofrecen varias ventajas, como la mejora de la adherencia al tratamiento, la reducción de efectos secundarios, la liberación específica y sostenida, la reducción del número de dosis necesaria para el tratamiento, etc.

Aunque los sistemas de liberación controlada de fármacos ofrecen varias ventajas, también presentan desafíos y limitaciones, como la complejidad en su diseño, los altos costos de producción, los desafíos regulatorios y la necesidad de considerar diferentes factores, como las propiedades de los materiales utilizados, la forma en la que se administra el fármaco y como interactúan en el cuerpo.

Existen diferentes tipos de sistemas de liberación controlada de fármacos, como los hidrogeles, los polímeros, los liposomas, las micelas o las nanocápsulas. Este trabajo pretende hacer una revisión sobre los sistemas de liberación controlada de fármacos basado en hidrogeles resaltando las ventajas y los retos que conllevan los mismos.

Introducción

En la actualidad, la mayoría de las patologías, tanto crónicas como no crónicas, se tratan mediante la administración de medicamentos a través de diversas rutas, incluyendo la vía oral, mucosa, dérmica y transdérmicas (Suarez Miranda, 2020). Aunque estos métodos han demostrado ser efectivos, también presentan limitaciones significativas, uno de los principales desafíos es que algunos medicamentos requieren dosis elevadas para lograr un efecto terapéutico positivo, lo que a menudo conlleva efectos secundarios no deseados. Estos efectos secundarios pueden ser graves y afectar la calidad de vida de los pacientes, lo que resalta la necesidad de desarrollar sistemas de administración de fármacos más específicos y eficaces. En las últimas décadas, la investigación se ha centrado en abordar este desafío explorando nuevas tecnologías y estrategias para mejorar la entrega de medicamentos y minimizar los efectos adversos (Suarez Miranda, 2020).

Los hidrogeles son una buena opción como sistema de liberación controlada de fármacos, gracias a sus excepcionales propiedades físico-químicas y biológicas. Estos materiales presentan varias ventajas clave que los hacen ideales para esta aplicación. En primer lugar los hidrogeles pueden ser sintetizados a partir de una amplia variedad de polímeros y se pueden formular en placas, micropartículas, nanopartículas, recubrimientos y películas (Dreiss, 2020). Estas formulaciones son biocompatibles con el cuerpo humano y no provocan reacciones adversas, además de maximizar la capacidad de almacenar fármacos o moléculas terapéuticas (Dreiss, 2020). Los hidrogeles pueden ser fabricados de tal manera que sean capaces de responder a estímulos externos como el hinchamiento en medio acuoso, cambios de temperatura y variaciones de pH, estas propiedades permiten una liberación controlada y sostenida de fármacos que tienen las ventajas de reducir los tratamientos con múltiples dosis, disminuir efectos secundarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Otra ventaja es que pueden liberar su carga en diferentes medios

como líquidos corporales o tejidos. En resumen, los hidrogeles son una herramienta prometedora en el campo de la liberación controlada de fármacos, ofreciendo una amplia gama de posibilidades para el tratamiento de diversas patologías (Dreiss, 2020).

Con la presente investigación bibliográfica, se busca resaltar las características, ventajas y proporcionar una visión actualizada del estado del arte en el uso de los hidrogeles como sistema de liberación controlada de fármacos.

Objetivos

Objetivo General

Revisar el estado del arte en los sistemas de liberación controlada de fármacos, haciendo hincapié en las nuevas tendencias.

Objetivos específicos:

- Discutir los fundamentos de los sistemas de liberación controlada de fármacos.
- Analizar las ventajas del uso de los sistemas de liberación controlada de los fármacos.
- Revisar los sistemas de liberación controlada de los fármacos basados en hidrogeles (nanohidrogeles).
- Analizar medicamentos y terapias en los que se utilicen sistemas de liberación controlada de los fármacos basado en hidrogeles.
- Discutir las ventajas y los retos del uso de los sistemas de liberación controlada de los fármacos basado en hidrogeles.

Contenido	
Resumen	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	5
Objetivos específicos:	5
Sistemas de liberación controlada de fármacos.....	7
Aspectos y características de los sistemas de liberación controlada de fármacos	7
Parámetros clave en la liberación de fármacos.....	9
Ventajas:	10
Reducción del número de dosis del medicamento y fluctuación de concentración plasmática.	10
Mayor control del lugar de liberación del fármaco.	11
Evitar la degradación del fármaco en el organismo:.....	12
Desventajas:.....	13
El uso de hidrogeles como plataforma para la liberación controlada de fármacos.....	14
Definición hidrogel.....	14
Propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles	15
Tipos de hidrogeles (clasificación)	17
Clasificación por su origen	17
Clasificación por la conformación del gel.....	19
Clasificación por el método de preparación	19
Síntesis de hidrogeles e integración de fármacos en los mismos	20
Composición de los hidrogeles.....	20
Síntesis de hidrogeles.....	21
Características para su uso en la liberación controlada de fármacos	22
Estado del arte en la liberación controlada de fármacos mediante hidrogeles	23
Ventajas respecto a otras plataformas o sistemas.....	24
Tabla resumen de los fármacos más relevantes liberados mediante hidrogeles y la correspondiente terapia.	25
Perspectivas y Retos	26
Referencias	27

Sistemas de liberación controlada de fármacos

En la actualidad uno de los mayores retos de la administración de medicamentos que se fabrican como comprimidos o cápsulas, es que se eliminan rápidamente del cuerpo disminuyendo su concentración en la sangre. Esto claramente disminuye el efecto del medicamento y por lo tanto requiere el uso de mayores dosis, lo cual conlleva al incremento de potenciales efectos secundarios. Para evitar esto, se han desarrollado sistemas de administración de medicamentos que liberan el fármaco de manera controlada y constante, permitiendo que se mantenga una dosis estable en la sangre durante un periodo más prolongado, lo que puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios (Adepu, 2021).

Los sistemas de liberación controlada hacen referencia a una forma de dosificación que permite que la liberación del fármaco tenga una velocidad y un sitio establecido que tiene como objetivo alcanzar valores de biodisponibilidad y mantenerlos constantes para que ayuden a garantizar el efecto terapéutico, así como la reducción en los efectos secundarios en el paciente. La administración de estos fármacos hacia un sitio de acción en específico, puede ser vía intravenosa, oral, intramuscular, cutánea, etc. La tecnología y los materiales que se utilizan para la construcción de los sistemas de liberación controlada de fármacos son muy diversos, se pueden utilizar estructuras orgánicas como lo son materiales poliméricos, liposomas, micelas, nanocápsulas, entre otros. También pueden emplearse estructuras inorgánicas como los óxidos metálicos, nanotubos de carbono, etc. (Mendoza, 2021)

Estos sistemas también permiten dirigir el fármaco hacia blancos específicos, logrando que llegue de manera más eficaz a su sitio de acción o, al responder de manera óptima a los cambios fisicoquímicos del entorno, evitando su eliminación rápida. (Bodevin y Gómez-Gaete, 2023)

Aspectos y características de los sistemas de liberación controlada de fármacos

Actualmente hay múltiples técnicas para administrar agentes terapéuticos de manera controlada en humanos o animales, fundamentadas en principios biológicos, fisicoquímicos y matemáticos. Una característica de los sistemas de liberación controlada de fármacos es la seguridad del producto ya que aumenta la comodidad del paciente y optimiza la efectividad del tratamiento. En términos terapéuticos, uno de los aspectos clave de estos sistemas es mantener la concentración del fármaco en el flujo sanguíneo dentro de los límites de la concentración mínima efectiva (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT). (Kashkooli et al., 2020)

Los sistemas de liberación controlada de fármacos permiten mantener una velocidad predeterminada de liberación de los medicamentos, lo que mantiene su nivel efectivo en el cuerpo de manera constante y prolongada. Estos sistemas utilizan dispositivos encapsulantes que controlan la velocidad, lugar y tiempo de los agentes terapéuticos (ver figura 1). La evolución de estos ha pasado por tres generaciones, la primera se centró en la comprensión básica de la administración controlada de fármacos, desarrollando tecnologías como sistemas de administración oral y parches transdérmicos. La segunda generación introdujo nanotecnologías, como polímeros e hidrogeles inteligentes, que se activan por cambios en el entorno en el que se encuentran, también se utilizaron micropartículas biodegradables e implantes sólidos para administrar péptidos y proteínas. La tercera generación se centra en las nanopartículas, logrando avances significativos en su manipulación para distribuirlos directamente en la sangre y liberar el fármaco en el lugar indicado. Los sistemas de liberación controlada de fármacos utilizan materiales como polímeros, puntos de carbono y liposomas para transportar los fármacos, los polímeros en forma de hidrogeles controlan la velocidad de liberación del principio activo según sus propiedades y factores ambientales (Burbano et al., 2021).

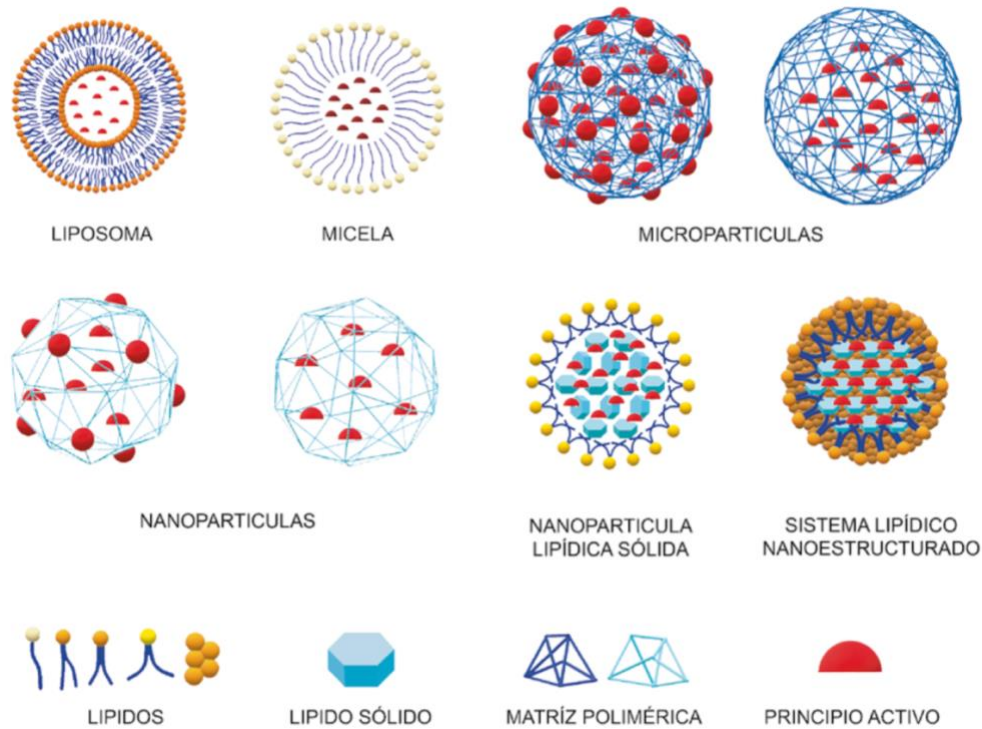


Figura 1. Estrategias de sistemas tecnológicos para optimizar la administración de fármacos. Figura tomada de Bodevin y Gómez-Gaete (2023)

Parámetros clave en la liberación de fármacos

Al diseñar un sistema para la liberación de fármacos de manera controlada, se deben considerar varios factores. Estos incluyen las propiedades del material utilizado, la forma en la que se administra el fármaco y como interactúa con el cuerpo. También es importante considerar la estabilidad del fármaco y como puede ser dirigido al sitio específico del cuerpo donde se necesita. Además, se deben evaluar las propiedades del material, como su biocompatibilidad y estabilidad en diferentes condiciones. La forma en la que se administra el fármaco también es crucial, ya que puede afectar como se libera y se absorbe en el cuerpo, es importante realizar estudios en humanos para asegurarse de que el sistema de liberación sea seguro y efectivo (Adepu, 2021).

Los parámetros de velocidad de liberación y absorción de fármacos en los sistemas de liberación controlada se ven modificados de forma importante por el tamaño de la partícula ya que entre mayor sea el área de superficie de la matriz que los transporta, es mejor la liberación y la asimilación por parte del organismo (Wang, 2021)

Ventajas, desventajas y retos en el uso de sistemas de liberación de fármacos

Los sistemas de liberación controlada de fármacos ofrecen numerosas ventajas, como la mejora de la adherencia al tratamiento y la reducción de efectos secundarios al liberar medicamentos de manera específica y sostenida. Sin embargo, también presentan desventajas y retos significativos, incluyendo la complejidad en su diseño, los altos costos de producción y los desafíos regulatorios.

Ventajas:

Reducción del número de dosis del medicamento y fluctuación de concentración plasmática.

Los sistemas de liberación controlada de fármacos ofrecen ventajas considerables en la reducción del número de dosis necesarias y en la minimización de la fluctuación de la concentración plasmática, lo cual es esencial para mejorar la eficacia del tratamiento (ver Figura 2). Este enfoque es particularmente valioso en el manejo de enfermedades crónicas, donde la administración frecuente de medicamentos puede resultar problemática.

En métodos convencionales de administración de fármacos los principios activos son metabolizados y eliminados con rapidez, en ocasiones con mayor velocidad de la requerida para poder otorgar un efecto terapéutico deseado, lo que requiere múltiples dosis para alcanzar este efecto, pero el aumento y disminución de concentración plasmática del fármaco causa fluctuaciones que por un lado acumulativamente puede acercarse a niveles de toxicidad provocando efectos adversos, por el otro lado pueden esas fluctuaciones mantener periodos debajo de la ventana terapéutica, lo cual resulta riesgoso en el caso de medicamentos que deben mantener una actividad continua; mientras que los sistemas de liberación controlada evitan estas fluctuaciones conteniendo dosis mayores que se van liberando paulatinamente, o constante, esto no sólo evita estas fluctuaciones si no, que también disminuye la frecuencia de toma, lo que favorece la adecuación de los pacientes al tratamiento, en la figura uno se puede apreciar la diferencia entre la administración tradicional y controlada (Adepu, 2021).

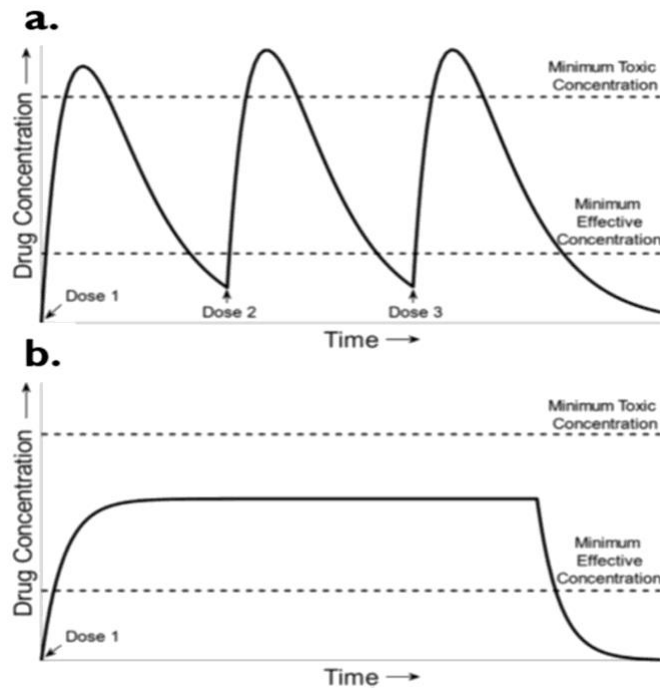


Figura 2. A) concentración de fármaco con liberación tradicional y múltiples tomas B) Fármaco de liberación controlada.
 Figura tomada de Adepu (2021)

Mayor control del lugar de liberación del fármaco.

La capacidad de los sistemas de liberación controlada de fármacos para proporcionar un mayor control sobre el lugar de liberación del fármaco representa una ventaja significativa en la terapia farmacológica moderna. Este enfoque permite dirigir al fármaco específicamente a tejidos o células objetivo, lo que mejora la eficacia del tratamiento y reduce los efectos secundarios sistémicos.

Adicional a las propiedades fisicoquímicas del principio activo uno de los factores de importancia para su biodisponibilidad es el medio en que es liberado, en ocasiones es necesario que su liberación se realice en un medio específico como en el intestino, en lugar del estómago y la formulación de formas de administración controladas protegen al principio activo permitiendo su liberación únicamente cuando se encuentra en el medio

adecuando, permitiendo así que la dosis sea mejor aprovechada, utilizando distintos acarreadores con propiedades específicas que permitan la liberación controlada (Macha, 2019).

El mayor control del lugar de liberación que ofrecen los sistemas de liberación controlada de fármacos no solo mejora la eficacia terapéutica, sino que también reduce la exposición innecesaria a medicamentos en tejidos sanos, lo que se traduce en una mejora en la calidad de vida de los pacientes y una optimización de los regímenes de tratamiento. Este enfoque promete revolucionar la terapia farmacológica al permitir una administración más precisa y eficaz de medicamentos en diversas condiciones clínicas.

Evitar la degradación del fármaco en el organismo

Los sistemas de liberación controlada de fármacos ofrecen la ventaja de evitar la degradación del fármaco dentro del organismo, lo que es fundamental para mantener la eficacia terapéutica.

Tal es el caso de algunos fármacos lipofílicos que son encapsulados en matrices hidrofílicas lo que permite que se aumente su bioactividad y biodisponibilidad evitando la degradación y liberación del fármaco en un sitio específico (Guzmán-Oyarzo, 2019).

Los sistemas poliméricos de liberación controlada son matrices en las que se integran fármacos que pueden presentar actividad fungiendo como soportes y dosificador de los principios activos, estas matrices pueden o no ser biodegradables en la actualidad existen 5 tipos de sistemas de liberación controlada: 1) sistemas de control químico en los cuales el fármaco se encuentra enlazado con un polímero y la liberación se lleva a cabo con la hidrólisis de este enlace; 2) sistemas controlados por difusión, puede ser por membrana donde el principio activo se encuentra almacenado en el interior de una membrana biodegradable que permite su salida de forma modulable por largos periodos de tiempo o también puede ir disminuyendo la cantidad de fármaco que se libera con el tiempo; 3) sistemas controlados por la penetración de agua, cuando el control es osmótico agua entra al sistema ejerciendo presión en la salida del fármaco, cuando es por hinchamiento la matriz absorbe agua y permite la salida del fármaco; 4) sistemas inteligentes, estos se basan en respuesta a estímulos tales como temperatura, pH, luz, enzimas o la concentración de

ciertos metabolitos tales como la glucosa; 5) microchips de silicio con sistemas que permiten la eliminación de una membrana por un campo eléctrico, puede tener una alta precisión en la liberación de la dosis, este sistema aún no ha llegado a pruebas en animales (Ramos, 2020).

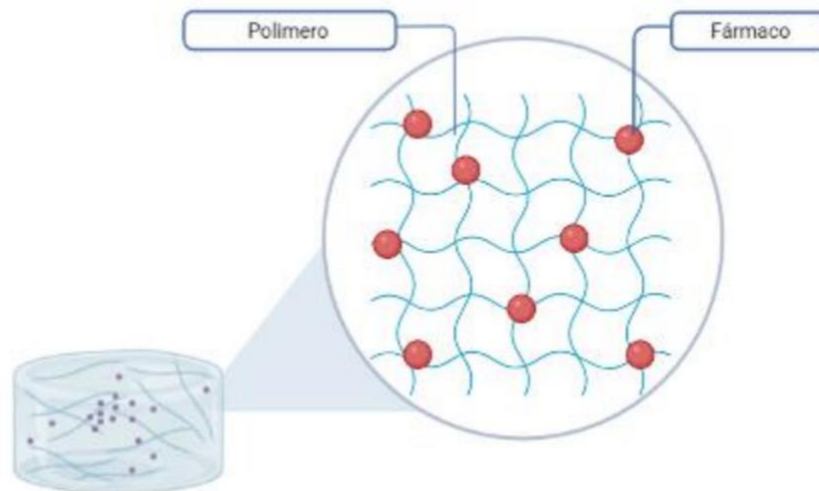


Figura 3. Incorporación de un fármaco en una red polimérica, figura tomada y adaptada de Cancino Torres & Meza Campano (2022).

Desventajas en el uso de sistemas de liberación de fármacos

A pesar de las múltiples ventajas que ofrecen los sistemas de liberación controlada de fármacos, también presentan varias desventajas que deben ser consideradas en su desarrollo y aplicación. Una de las principales desventajas es la complejidad de su formulación y fabricación, que puede resultar en un mayor costo de producción. Los sistemas de liberación controlada requieren un diseño minucioso para asegurar la liberación controlada del fármaco en la concentración deseada y en el momento adecuado, lo que implica un uso extensivo de tecnologías avanzadas y materiales específicos.

Algunas de las desventajas que pueden tener estos sistemas, es que el costo de producción es considerablemente más alto que los métodos de administración tradicionales, siendo poco accesibles para la población en general; poca correlación entre los estudios in vivo e invitro, debido a la modificación en los patrones de disolución, lo cual entre otras cosas

complica los modelos de predicción así como la producción de genéricos, también en formulaciones orales el efecto de primer paso se ve favorecido, la concentración en sangre del fármaco se mantiene constante pero de igual forma lo hacen los metabolitos productos del metabolismo del fármaco (Kumar, 2019).

Otra desventaja que hay que considerar es la capacidad limitada en la cantidad de fármaco que estos pueden tener, lo que puede reducir su eficacia. Una dificultad importante es lograr un control preciso sobre las tasas de liberación de los fármacos, ya que la biodisponibilidad se ve comprometida. Por último, existe también un riesgo de toxicidad o irritación asociada con el uso de hidrogeles, lo que puede terminar siendo un problema para pacientes con ciertas condiciones médicas (Hameed et al., 2024).

Por lo que, aunque los sistemas de liberación controlada de fármacos presentan ventajas significativas, también están acompañados de desventajas y retos que deben ser cuidadosamente evaluados para asegurar su eficacia y seguridad en la práctica clínica.

El uso de hidrogeles como plataforma para la liberación controlada de fármacos

Definición de hidrogel

Un hidrogel es una estructura hidrofílica y polimérica (solución, suspensión o estado semisólido) tridimensional capaz de absorber altas cantidades de agua o fluidos biológicos, pero que no se disuelve en contacto con el agua, la red que generan con enlaces covalentes les da la clasificación química como geles, pero su formación se hace con la asociación de las cadenas poliméricas, comparados con otros materiales los hidrogeles tienen una alta biocompatibilidad, biodegradabilidad y una alta afinidad a distintos fármacos. Sin embargo, tienen poca resistencia mecánica lo que limita su utilidad (Ávila-Salas Fabian, 2019).

Los hidrogeles son materiales muy versátiles que se pueden utilizar en la administración controlada de fármacos, su capacidad para ajustarse a condiciones específicas del cuerpo los hace ideales para una amplia gama de aplicaciones. Una de las principales ventajas de los hidrogeles es su capacidad para controlar la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, esto es especialmente útil en tratamientos que requieren dosis precisas y

liberación sostenida. Los hidrogeles también se pueden utilizar para liberar fármacos en sitios específicos del cuerpo, como el estómago o la cavidad oral, además, pueden ser utilizados para la administración de fármacos por diversas rutas como oral, rectal, ocular o vaginal. Los hidrogeles tienen una capacidad para proteger fármacos sensibles de la degradación enzimática, asegurando su entrega efectiva al sitio de acción, esto es importante en la liberación de grandes moléculas como péptidos y proteínas (Guillán, 2024).

Algunos factores importantes a considerar durante el desarrollo de los hidrogeles como plataforma para la liberación controlada de fármacos son la variabilidad del pH, presencia de iones o temperatura. Entre las características para el desarrollo ideal de los hidrogeles se encuentra la biocompatibilidad, que tenga baja toxicidad e inmunogenicidad, su velocidad de gelificación y capacidad de una respuesta óptima al entorno externo y sus estímulos, mientras que, para medir la cantidad de fármaco que se libera al utilizar hidrogeles es importante elegir el método adecuado, esto depende del tipo de fármaco que se utilice, también se deben considerar factores como la facilidad de uso, el costo y la precisión del método. Existen varias técnicas para medir la liberación del fármaco, desde métodos simples y económicos hasta técnicas más complejas y costosas, como la cromatografía líquida de alto rendimiento o la espectrometría de masas (Vera Tapia, 2021).

Propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles

Los hidrogeles son materiales que pueden absorber y retener grandes cantidades de agua, lo que los hace ideales para liberar medicamentos de manera controlada, la capacidad de absorción de agua de un hidrogel depende de su estructura y composición, y pueden ser diseñadas y sintetizadas para optimizar su rendimiento. El “hinchamiento” de los hidrogeles es la capacidad de absorción del material al entrar en contacto con un disolvente que sea compatible desde el punto de vista termodinámico. Esto ocurre gracias a la presencia de grupos que atraen agua en su estructura, como son:

- -OH

- -COOH,
- -CONH₂
- -CONH-
- -SO₃H.

El grado de hinchamiento de un hidrogel está influenciado por la reticulación presente en su composición (Suarez Miranda, 2020).

Existen condiciones externas que afectan el hinchamiento, pueden ser estímulos tanto químicos como físicos. Entre los factores físicos se encuentran la temperatura, campos magnéticos y eléctricos, luz, presión y sonido (ver figura 4). Por otro lado, entre los factores químicos se pueden mencionar el pH, la composición del disolvente, las fuerzas iónicas y las especies moleculares. Cuando un hidrogel contiene grupos ácidos, su capacidad para absorber iones metálicos disminuye notablemente a bajos niveles de pH, pero al elevar el pH, la capacidad de absorción aumenta, ya que se favorece la disociación de los grupos ácidos, lo que a su vez intensifica las interacciones entre el polímero y los iones metálicos (Suarez Miranda, 2020).

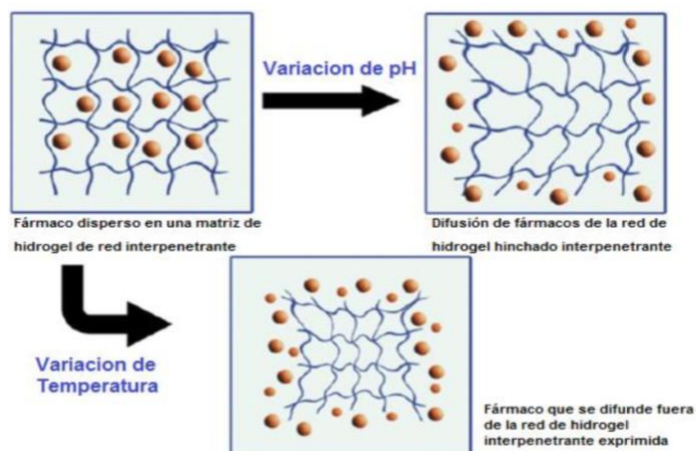


Figura 4. Sistema simplificado de liberación controlada de medicamento a través de hidrogeles con variación de temperatura y pH. Figura tomada de Suarez Miranda, (2020).

La capacidad de hinchamiento de un hidrogel en función del pH depende de su estructura química y de la presencia de grupos funcionales ionizables, en términos generales, el grado de hinchamiento de un hidrogel tiende a aumentar con un pH más alto, siempre y cuando contenga grupos ionizables aniónicos (grupos ácidos). Sin embargo, si el hidrogel tiene grupos funcionales catiónicos (grupos básicos), el hinchamiento disminuirá (Suarez Miranda, 2020).

Los cambios de volumen en los hidrogeles responden a variaciones de temperatura: a bajas temperaturas, el hinchamiento es mayor en el agua, pero al aumentar la temperatura, la matriz se contrae debido a interacciones entre las cadenas poliméricas y las moléculas de agua. Sin embargo, al elevar nuevamente la temperatura y después de que se produce un cambio en el equilibrio entre las interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas, el hidrogel se expande de nuevo (Suarez Miranda, 2020).

La cinética de liberación de un medicamento desde un hidrogel depende de factores como el peso molecular del medicamento, su solubilidad en agua y en el hidrogel, y la estructura y forma de la superficie del hidrogel. La formación de poros en el hidrogel también es importante, ya que permite que el medicamento se libere de manera efectiva. La síntesis de los hidrogeles puede ser física o química, y los factores como la temperatura, el tiempo de congelamiento y la concentración del polímero pueden afectar la estructura y las propiedades del hidrogel resultante (Arredondo Peñaranda & Londoño López, 2009).

Tipos de hidrogeles (clasificación)

La clasificación de los hidrogeles depende del origen de los monómeros, sus propiedades físicas y químicas, o por su método de preparación.

Clasificación por el origen de los monómeros

Se clasifican en naturales y sintéticos; los polímeros naturales, como los que se encuentran en las plantas y los animales, son muy útiles porque son biocompatibles, biodegradables y no causan reacciones inmunes, sin embargo, tienen propiedades mecánicas débiles, por lo que necesitan ser modificados o combinados con otros polímeros. Los hidrogeles naturales,

hechos a partir de polímeros como el quitosano, el alginato y la gelatina, tienen propiedades excepcionales, como biocompatibilidad, adhesividad y propiedades antimicrobianas, estos hidrogeles pueden ser utilizados en aplicaciones biomédicas, como la creación de apósitos y la administración de fármacos; los hidrogeles sintéticos son creados mediante síntesis química para imitar la estructura de los polímeros naturales. Estos hidrogeles tienen propiedades únicas como biocompatibilidad, hidrofilia y capacidad de controlar la liberación de moléculas bioactivas, por otro lado, carecen de actividad biológica por sí mismos y tienen limitaciones para promover la cicatrización de heridas, para superar estas limitaciones, se pueden combinar los polímeros sintéticos con biomateriales y agentes bioactivos, esto permite mejorar la actividad biológica, sus propiedades físico-químicas y terapéuticas de los hidrogeles, estos también se pueden personalizar para controlar la degradación, porosidad y comportamiento mecánico, lo que los hace ideales para la liberación controlada de fármacos, algunos ejemplos se muestran en la Tabla 1 (Hidalgo Silva, 2024) (Barrera-Bernal, 2019).

Tabla 1. Monómeros naturales y sintéticos más utilizados para la síntesis de hidrogeles. Tabla tomada de Suarez Miranda, (2020).

Polímeros sintéticos		Polímeros naturales
1. Metacrilato de hidroxietilo (HEMA)	11. Ácido acrílico (AA)	1. Quitina
2. Metacrilato de hidroxietoxietilo (HEEMA)	12. Etilenglicol (EG)	2. Quitosano
3. Metacrilato de hidroxidietoxietilo (HDEEMA)	13. Polietilenglicol (PEG)	3. Celulosa
4. Metacrilato de metoxietilo (MEMA)	14. Acrilato de PEG	4. Ácido Hialurónico
5. Metacrilato de metoxietoxietilo (MEEMA)	15. Metacrilato PEG	5. Alginato
6. Metacrilato de metoxidietoxietilo (MDEEMA)	16. Diacrilato de PEG	6. Colágeno
7. Dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA)	17. Dimetacrilato de PEG	7. Fibrina
8. N-vinil-2-pirrolidona (NVP)	18. Ácido metacrílico	8. Dextrano
9. N-isopropil AAm (NIPAAm)	19. Acetato de vinilo (VAc)	9. Gelatina
10. N- (2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA)	-	10. DNA

Clasificación por la conformación del gel

Hidrogeles físicos y químicos (covalentes)

Los hidrogeles físicos responden a la temperatura y cambios físicos, se encuentran usualmente en bloque de tres A y B, organizados como ABA o BAB, generalmente el bloque A es de Polietilenglicol (PEG) que tiene alta solubilidad y biocompatibilidad con una baja inmunogenicidad y el B aumenta la hidrofobicidad y capacidad de carga del fármaco, al realizar la polimerización con radiación el entrelazamiento de los monómeros permite la formación de micelas generando matrices nanométricas, los hidrogeles químicos o covalentes, realizan enlaces entre las cadenas y monómeros por una polimerización con radicales libres, estos geles se sintetizan iniciando con cadenas de metacrilato (MA) que se entrelazan con cadenas de etilenglicol-dietilacrilato (EGDMA), usando una fotopolimerización, entrecruzando con N-N-metilnebisacrilamida. Es posible evitar los radicales libres utilizando monómeros con base de silicon (Larrañeta, 2018).

Clasificación por el método de preparación

Según el método de preparación, se pueden formar tres tipos de hidrogeles; los hidrogeles homopoliméricos están formados por una sola especie de monómero, con una red polimérica uniforme, los hidrogeles copoliméricos están formados por dos o más especies de monómeros en una configuración aleatoria, en bloque o alterna. Por último están los hidrogeles interpenetrados (IPN) que contienen dos o más redes poliméricas sin vínculos covalentes entre ellas, que pueden ser full IPN (con entrecruzador) o semi-IPN (sin entrecruzador). Los hidrogeles IPN tienen aplicaciones en el campo biomédico, especialmente en sistemas de liberación de medicamentos, ya que mejoran la cinética de deshinchamiento/hinchamiento y carga/liberación de fármacos. Se pueden combinar polímeros naturales, como polisacáridos y proteínas, o se pueden usar polímeros sintéticos hidrófilos para formar hidrogeles IPN con propiedades mejoradas (Pettinelli, 2020).

Síntesis de hidrogeles e integración de fármacos en los mismos

Composición de los hidrogeles (Caccavo, 2018).

- a) Monómeros, las propiedades de los hidrogeles están determinadas por los comonómeros que lo conforman, la incorporación de comonómeros hidrofóbicos requiere una rápida después en transición de fase por cambio de pH, por ejemplo, la adición de ácido a hidrogeles de poliacrilamida cambia la estructura de anómala a ser de tipo Fickiano del gel, permitiendo su hinchamiento,
- b) Electrolitos, en el medio de transición puede alterar las interacciones electrostáticas del polímero, en presencia de cationes existe un decremento del volumen tras la transición, sin embargo, este efecto es neutralizable con la presencia de aniones,
- c) Reticulantes, la elasticidad de los hidrogeles depende de los agentes reticulantes, proporcionando un indicador de los comportamientos mecánicos que tendrá el hidrogel en el momento de la transición de volumen, pueden añadirse agentes o modificarse la reticulación de los monómeros al momento de la polimerización utilizando radiación gama. La hidrofobicidad de los hidrogeles se ve afectada por los agentes reticulantes, los hexafuncionales generan redes más rígidas en comparación con los tetrafuncionales, mientras que la hidrofobicidad responde a la presencia de grupos polares en los agentes reticulantes.
- d) Surfactantes, es importante tomar en cuenta las propiedades anfóteras de los surfactantes, cuentan con una concentración crítica de agregación, si no se llega a esta concentración los grupos cargados pueden causar interacciones electrostáticas en las cadenas de polímeros, la adición de e hydrophilic glyoxal bis(diallyacetal) (GLY)al 0.5% aumenta el volumen de hinchamiento evitando dichas interacciones.

Los polímeros naturales son muy utilizados ya que son compatibles con el cuerpo humano, se descomponen fácilmente y son hidrófobos, también son más baratos y sostenibles porque provienen de fuentes renovables. Sin embargo, tienen propiedades mecánicas débiles, por lo que necesitan ser modificados con otros polímeros. Los polímeros sintéticos se pueden crear desde cero y modificar su estructura molecular para cambiar sus

propiedades como la hidrofilia, biocompatibilidad y adhesividad, pero carecen de actividad biológica. Para superar las limitaciones de ambos tipos de polímeros, se crean hidrogeles de polímeros híbridos que combinan las propiedades de ambos materiales, estos hidrogeles tienen la capacidad de descomponerse y liberar moléculas bioactivas, lo que los convierte en candidatos ideales para ser utilizados en aplicaciones biomédicas (Hidalgo Silva, 2024).

Síntesis de hidrogeles

En las últimas décadas, se ha desarrollado un nuevo tipo de sistema para administrar medicamentos, utilizando materiales gelatinosos. Esto se debe a que los métodos tradicionales pueden tener problemas, como no llegar al lugar correcto del cuerpo o no durar lo suficiente. Los materiales plásticos y gelatinosos son atractivos porque se pueden diseñar para liberar medicamentos de manera controlada y segura, y también se pueden degradar de manera segura en el cuerpo (Vigata et al, 2020). La creación de hidrogeles es un paso fundamental en el desarrollo de nuevos materiales para la liberación controlada de fármacos, la estructura de un hidrogel se forma a partir de la hidratación de grupos hidrofílicos e implica la polimerización y la reticulación de los polímeros. La propiedad de hinchamiento de un hidrogel es importante para su uso en aplicaciones médicas, ya que la mayoría de los tejidos corporales están compuestos por agua. La eficacia de los hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos depende de su capacidad para administrar los agentes terapéuticos sin efectos secundarios. El agente reticulante juega un papel muy importante en el hinchamiento y la degradación del hidrogel (Onaciu et al, 2019). Las principales técnicas para la síntesis de hidrogeles son la reticulación física, la reticulación química, la reticulación por radiación y la polimerización de injerto catiónico. Un reto importante a la hora de sintetizar los hidrogeles es el control de tamaño de partículas, los hidrogeles más fáciles de producir son los de reticulación física ya que permiten la retención de materiales en su estructura, pero al mismo tiempo estos son menos estables que los hidrogeles por reticulación química (Suarez Miranda, 2020). Algunos hidrogeles se sintetizan a base de la gelatina ya sea porcina o de pescado, esta gelatina tiene como componente bioactivo clave al ácido arginina-aspártico que desempeña

un papel fundamental al promover la adhesión y el crecimiento celular facilitando la interacción de las células con su entorno y su proliferación. Por otro lado, la matriz de metaloproteinasas cumple una función igualmente importante en la remodelación celular permitiendo que el tejido mantenga su plasticidad y favoreciendo la dinámica de las células en procesos regenerativos y de cicatrización (Montesdeoca & Montero, 2021).

Hay dos formas de agregar el fármaco en el interior de un hidrogel gracias a su estructura tridimensional (Vera Tapia, 2021):

1. Después de formar el hidrogel: el medicamento se absorbe en el hidrogel ya formado, si el hidrogel es inerte, el medicamento se libera por difusión o hinchamiento, pero si el hidrogel tiene moléculas que se unen al fármaco, la liberación depende de la interacción entre el polímero y el fármaco.
2. Al mismo tiempo que se forma el hidrogel: el fármaco se mezcla con la matriz antes de que se forme el hidrogel, de esta manera el fármaco se encapsula en el hidrogel mientras se forma.

Características para su uso en la liberación controlada de fármacos

Para combatir diferentes enfermedades de manera efectiva, se han desarrollado varios sistemas y técnicas para la liberación controlada de fármacos de manera precisa utilizando liposomas, nanopartículas, vesículas y otros materiales. Los hidrogeles tienen propiedades únicas que los hacen muy útiles, ya que pueden absorber agua y son compatibles con el cuerpo humano, lo que los hace ideales para la liberación controlada de fármacos de una manera segura y efectiva (Hameed et al., 2024).

Las características de los hidrogeles los convierten en una excelente opción terapéutica para curar heridas crónicas ya que favorecen la cicatrización. Mediante agentes bioactivos los hidrogeles pueden modular la respuesta inflamatoria, infecciosa, angiogénica y antioxidante, entre otras (Hidalgo Silva, 2024).

Son los más similares para simular la piel por su alto contenido de agua, suavidad y consistencia en comparación con otros materiales (Ávila-Salas Fabian, 2019).

Estado del arte en la liberación controlada de fármacos mediante hidrogeles

Aplicaciones de hidrogeles en liberación controlada

Los hidrogeles son biomateriales versátiles y prometedores en la medicina, con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos.

Los hidrogeles pueden liberar medicamentos de manera controlada debido a cambios en su estructura cuando se expone a diferentes condiciones, esto sucede porque las cadenas del polímero se ajustan y cambian de forma, lo que afecta la cantidad de líquido que puede absorber el hidrogel y, por lo tanto, la cantidad de fármaco que se libera. En los sistemas de liberación controlada de fármacos, el medicamento se incorpora en una estructura de red polimérica que libera el fármaco de manera predecible. El proceso de liberación del fármaco incluye varios pasos, primero el líquido del exterior penetra en el dispositivo, después la estructura del hidrogel se hincha y se degrada para que el fármaco sea liberado (Cancino Torres & Meza Campano, 2022).

La posibilidad de poder seleccionar los monómeros permite una versatilidad con la cual se pueden utilizar hidrogeles como sistema de administración de medicamentos por medio de las siguientes vías (Larrañeta, 2018) (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2019):

- a) Parenteral: Para muchos medicamentos, la vía parenteral es la forma más común de administración, usar hidrogeles puede prolongar y mantener la liberación de los medicamentos aumentando su vida media mejorando su biodisponibilidad. Los hidrogeles inyectables suelen ser sensibles a la temperatura, lo que les permite cambiar de estado líquido a gelatinoso al entrar en contacto con el cuerpo, sin embargo, algunos de los hidrogeles tienen la limitación de ser poco biodegradables.
- b) Oral: Los hidrogeles pueden mejorar la absorción y la biodisponibilidad de los medicamentos en el cuerpo, además son seguros y pueden adherirse a las mucosas, lo que permite una liberación más lenta y prolongada, también pueden proteger a los medicamentos de la degradación enzimática, lo que los hace ideales para la administración oral, como la insulina.
- c) Oftálmica: La administración de medicamentos a través de gotas para los ojos es un método común, pero puede causar efectos secundarios sistémicos. Los lentes de

contacto han sido considerados como un sistema de administración de medicamentos para los ojos, ya que pueden aumentar el tiempo de residencia del medicamento y su biodisponibilidad. Los lentes de contacto de hidrogeles son especialmente útiles para la administración de fármacos hidrofóbicos, uno de los pocos fármacos que se administran de esta forma es la dexametasona, en este caso el gel se desintegra con la temperatura.

- d) Transdérmica: Se administran fármacos que evitan el efecto de primer paso, así como las condiciones tracto gastrointestinal y al mismo tiempo ingresan indoloramente al organismo, utilizan el pH de la piel, desbalanceado por la patología, liberando el fármaco únicamente en donde se encuentra la afección, con fármacos permeables a piel vía folicular.

Los hidrogeles se pueden desarrollar incorporando agentes como antibióticos como gentamicina, vancomicina y ciprofloxacino, agentes inorganicos, orgánicos sintéticos, polímeros antibacterianos o antibacterianos dinámicos. Estos agentes permiten una liberación lenta y controlada del fármaco en la herida, logrando una mayor inhibición de bacterias y reduciendo la necesidad de un cambio de apósito (Hidalgo Silva, 2024).

Ventajas respecto a otras plataformas o sistemas

En los últimos años, la creación de hidrogeles ha avanzado rápidamente, estos materiales pueden ayudar a combatir la resistencia a los antibióticos ya que los hidrogeles permiten un tratamiento localizado y mejoran la eficacia de los antibióticos, lo que reduce la cantidad necesaria. Un ejemplo es la liberación del antibiótico Vancomicina, en tratamientos convencionales este medicamento se elimina rápidamente del organismo, sin embargo, cuando se incorpora un hidrogel, la liberación del fármaco se puede prolongar durante 4 a 7 días. Además, en las primeras 4 horas se puede liberar hasta un 30% del medicamento (Cancino Torres & Meza Campano, 2022).

Conociendo las múltiples ventajas de la liberación controlada de fármacos, tales como un mejor apego por parte del paciente y una disminución de las fluctuaciones en la concentración plasmática de fármacos, los hidrogeles por su composición presentan ventajas sobre otros sistemas ya que al ser blandos, elásticos y principalmente estar formados por agua tienen una alta biocompatibilidad pudiendo permanecer el cuerpo humano sin causar efectos secundarios propios del sistema, al ser mayoritariamente agua les permite absorber, retener y liberar fármacos de forma controlada, siendo inertes ante las células y no causando adhesiones. Estas propiedades permiten a los hidrogeles ser el sistema de liberación controlada ideal para múltiples tipos de fármacos y formas de administración, siendo en la actualidad ampliamente investigadas las formas para hacer uso de estas propiedades. (Arredondo Peñaranda, 2009) .

Otra ventaja es que los hidrogeles son biodegradables y se descomponen naturalmente con el tiempo, esto es útil ya que permite que los medicamentos que contienen se liberen gradualmente, sin necesidad de una segunda intervención en comparación de otros sistemas (Hameed et al., 2024).

Tabla resumen de los fármacos más relevantes liberados mediante hidrogeles y la correspondiente terapia.

Fármaco	Terapia
Aciclovir al 5%	Aplicación tópica contra el virus de VPH (Sabbagh, 2017).
Sulfato de condrotina	Para el tratamiento de osteoartritis, en inyección en rodilla, la composición de los hidrogeles formados con gelatinas imitan el medio del cartílago, siendo así un gel funcionalizado que libera de forma progresiva el fármaco. (He, 2017)
Minociclina	Antibiótico de uso periodontal de uso odontológico cuando es requerida una liberación modificada. (Guerra, 2020).

	<p>Adicionalmente se encuentra uso para el tratamiento tópico de acné (Alexis, 2018).</p> <p>Se investiga para el tratamiento de quemaduras, que permite una liberación por siete días sin necesidad de repetir aplicaciones sin perder la efectividad del antibiótico por lo que evita dolor por aplicación a los paciente (Grolman, 2019).</p>
Adapaleno	<p>Retinoide de tercera generación que se enlaza con los receptores nucleares para receptores de retinoles con acción antiinflamatoria, útil en el tratamiento de acné, hiperpigmentación y foto envejecimiento (Rusu, 2020).</p>
Vancomicina	<p>La vancomicina es una opción terapéutica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas, incluyendo cepas de Staphylococcus aureus resistentes a la metilina (Cancino Torres & Meza Campano, 2022).</p>

Perspectivas y Retos

El uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos enfrentan varios desafíos que limitan su comercialización y su uso en la medicina clínica. Algunos de estos desafíos son la falta de regulaciones y estándares legales claros para su uso terapéutico dejando una necesidad de normas específicas para el uso de estos. Entre los retos técnicos esta la escalabilidad y la producción industrial, así como su durabilidad y su compatibilidad con diferentes tipos de fármacos (Bordbar-Khiabani & Gasik, 2022). Aunque se han logrado avances significativos en la investigación de hidrogeles, es necesario abordar estos desafíos para asegurar su éxito en la práctica clínica.

Referencias

- Arredondo Peñaranda, A., & Londoño López, M. E. (2009). Hidrogeles: Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83-94.
- Adepu, S. &. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*, 26(19), 5905.
- Alexis, A. D. (2018). . BPX-01 minocycline topical gel shows promise for the treatment of moderate-to-severe inflammatory acne vulgaris. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 11(11), 2.
- Arredondo Peñaranda, A. &. (2009). Hidrogeles: potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83-94.
- Ávila-Salas Fabian, M. A.-B.-L. (2019). Film Dressings Based on Hydrogels: Simultaneous. *Pharmaceutics*, 11(9), 447.
- Barrera-Bernal, J. L. (2019). *Síntesis y caracterización de gel de polietilenglicol, tesis de maestría*. Ciudad de México: Programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud; Universidad Nacional Autónoma de México.
- Bodevin, P. T., & Gómez-Gaete, C. (2023). Nuevas estrategias tecnológicas para la administración de fármacos en el tratamiento de patologías articulares. *Revista médica de Chile*, 151(3), 349-359.
- Bordbar-Khiabani, A., & Gasik, M. (2022). Smart hydrogels for advanced drug delivery systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3665.
- Burbano, D. C. R., Ramírez, M. C. M., & Roncancio, L. C. T. (2021). Síntesis y caracterización de un hidrogel electroresponsivo para un sistema de liberación controlada de fármacos.
- Caccavo, D. C. (2018). Hydrogels: experimental characterization and mathematical modelling of their mechanical and diffusive behaviour. *Chemical Society Reviews*, 47(7), 2357-2373.
- Cancino Torres, F., & Meza Campano, L. V. (2022). *Estrategias basadas en hidrogeles para liberación sostenida de antibióticos como posibles terapias*

- antimicrobianas* (Doctoral dissertation, Universidad de Talca (Chile). Escuela de Tecnología Médica.).
- Dreiss, C. A. (2020). Hydrogel design strategies for drug delivery. *Current opinion in colloid & interface science*, 48, 1-17.
- Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2019). Hydrogels as drug delivery systems; pros and cons. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 7-24.
- Grolman, J. M. (2019). Antibiotic-containing agarose hydrogel for wound and burn care. *Journal of Burn Care & Research*, 40(6), 900-906.
- Guerra, R. E. (2020). Minociclina como coadyuvante de la terapia periodontal, características y evidencia de su uso en odontología. Revisión bibliográfica. *Minociclina como coadyuvante de la terapia periodontal, características y evidencia de su uso en odontología. Revisión bibliográfica.*
- Guillán, M. G. (2024). *Hidrogeles biodegradables de polisacáridos para la liberación colónica de fármacos* (Doctoral dissertation, Universidade de Santiago de Compostela).
- Guzmán-Oyarzo, D. P.-S.-M. (2019). Use of nPSi-βCD composite microparticles for the controlled release of caffeic acid and pinocembrin, two main polyphenolic compounds found in a chilean propolis. *Pharmaceutics*, 11(6), 289.
- Hameed, H., Faheem, S., Paiva-Santos, A. C., Sarwar, H. S., & Jamshaid, M. (2024). A comprehensive review of hydrogel-based drug delivery systems: classification, properties, recent trends, and applications. *AAPS PharmSciTech*, 25(4), 64.
- He, Z. W. (2017). An overview of hydrogel-based intra-articular drug delivery for the treatment of osteoarthritis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 154, 33-39.
- Hidalgo Silva, P. (2024). Apósitos de hidrogel para la cura de heridas crónicas. Revisión sistemática.
- Kashkooli, F. M., Soltani, M., & Souri, M. (2020). Controlled anti-cancer drug release through advanced nano-drug delivery systems: Static and dynamic targeting strategies. *Journal of controlled release*, 327, 316-349.

- Kumar, A. R. (2019). Sustained release matrix type drug delivery system: An overview. . *World J Pharma pharm Sci, Sci*, 8(12), 470-80.
- Larrañeta, E. S.-K. (2018). Hydrogels for hydrophobic drug delivery. Classification, synthesis and applications. *Journal of functional biomaterials.*, 9(1), 13.
- Macha, I. J.-N. (2019). Drug delivery from polymer-based nanopharmaceuticals—an experimental study complemented by simulations of selected diffusion processes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 37.
- Mendoza, R. K. M. (2021). Nanocápsulas obtenidas a partir de biopolímeros para su uso como sistemas de liberación de fármacos. Revisión del estado del arte sobre su preparación, caracterización y evaluación.
- Montesdeoca, C. Y. C., & Montero, P. B. S. (2021). Hidrogeles inteligentes que entregan oxígeno para la regeneración del tejido cartilaginoso: Una revisión. *Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional*, 6(7), 15.
- Onaciu, A., Munteanu, R. A., Moldovan, A. I., Moldovan, C. S., & Berindan-Neagoe, I. (2019). Hydrogels based drug delivery synthesis, characterization and administration. *Pharmaceutics*, 11(9), 432.
- Pettinelli, N. (2020). Desarrollo de nuevos hidrogeles para aplicaciones biomédicas.
- Ramos, I. M. (2020). *Síntesis y caracterización de un nuevo copolímero base ácido itacónico-inulina acrilada para ser usado en la liberación controlada de fármacos, tesis de maestría*. Juriquilla, Queretaro: Universidad -nacional Autónoma de Mexico, Escuela de posgrado en ciencia e ingeniería de materiales.
- Rusu, A. T. (2020). Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceutics*, 13(9), 217.
- Sabbagh, F. &. (2017) (Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers). Acrylamide-based hydrogel drug delivery systems: release of acyclovir from MgO nanocomposite hydrogel. 72, 182-193.
- Suarez Miranda, D. (2020). Preparación de hidrogeles de quitosano y estudio de la liberación de fármacos en medio PH controlado: Revisión bibliográfica.

- Vigata, M., Meinert, C., Hutmacher, D. W., & Bock, N. (2020). Hydrogels as drug delivery systems: A review of current characterization and evaluation techniques. *Pharmaceutics*, *12*(12), 1188.
- Vera Tapia, A. P. (2021). Revisión científica del uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama.
- Wang, L. H. (2021). Doxorubicin hydrochloride-loaded electrospun poly (l-lactide-co-ε-caprolactone)/gelatin core-shell nanofibers for controlled drug release. *Polymer International*, *70*(12), 1717-1724.

Anexo 1
Autorización del uso de la Figura 4.



Thank you for your order!

Dear Mr. Arturo Guevara Horta,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Universidad Autonoma Metropolitana
Order Date: Apr 1, 2025
Order Number: 6000520084401
Publication: Elsevier Books
Title: Bionanotechnology : Emerging Applications of Bionanomaterials
Type of Use: reuse in a thesis/dissertation
Order Ref: 2162034962
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

customer care@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>

