

DESARROLLO E IMPORTANCIA DE “NANOTRANSPORTADORES” A BASE DE BIOPOLÍMEROS FUNCIONALES EN LA INDUSTRIA MÉDICA Y FARMACÉUTICA: REVISIÓN

Daniela Marisol Carmona-Govea^{1ab}; Víctor Adán Cepeda-Tovar^{1b}, Jesús Antonio Morlett-Chávez^{2a}; Rodolfo Ramos-González^{1b}, Lorena Farías-Cepeda^{1b}*

1 Universidad Autónoma de Coahuila. Facultad de Ciencias Químicas, Blvd. V. Carranza S/N, 25280, Saltillo, Coahuila, México. Correo electrónico: danielacarmona@uadec.edu.mx

2 Universidad Autónoma de Coahuila. Facultad de Medicina Blvd. Francisco Murguía, Zona centro S/N, Saltillo, Coahuila México.

a Departamento de Investigación en Salud

b Departamento de Ingeniería y simulación de procesos de polimerización

Recibido: Marzo 2023; Aceptado: Abril 2023

RESUMEN

Actualmente, se ha incrementado el empleo de fuentes naturales como principio activo, para el desarrollo de fármacos biodegradables y biocompatibles con el cuerpo humano. Algunos beneficios de los fármacos desarrollados a partir de productos naturales son, por ejemplo, la mayor especificidad al reconocer las células cancerosas. El avance en administración de algunos fármacos actualmente desarrollados emplea productos naturales como principio activo, que se presentan como nuevas alternativas naturales, biodegradables y biocompatibles con el cuerpo humano para combatir enfermedades como es el caso en particular del cáncer. Para tratar estas enfermedades, existen tratamientos basados en administraciones vía sanguínea y digestiva, pero estas tienden a la peculiaridad de destruir todo a su paso careciendo de especificidad entre células cancerígenas y células sanas. Debido a esto, es que los pacientes presentan efectos secundarios medida que avanza el número de administraciones, estos efectos secundarios pueden ser tales como la caída de cabello, debilidad en huesos y uñas, pérdida de apetito, vómitos excesivos, y en algunos casos se pueden presentar fallas en funcionamiento de órganos vitales. Los fármacos empleados actualmente en el tratamiento de distintos cánceres, presentan varias desventajas: 1) inespecificidad del principio activo del fármaco, 2) la vía de administración del fármaco, 3) los efectos secundarios y 4) el costo de los tratamientos. Por lo anterior se han analizado diferentes alternativas de administración de fármacos para evitar los efectos secundarios que presentan las terapias actuales. El objetivo de este manuscrito es describir las diferentes opciones de administración y los diferentes materiales que juegan un papel importante usados para el desarrollo de “nanotransportador” (o nanocarreadores) de fármacos, llamados así debido a que son transportes que llevan el fármaco al punto de liberación, estos presentan cualidades para una liberación prolongada del fármaco, cualidad la cual es atractiva debido a que disminuye el número de administraciones, además de presentar biodegradabilidad dentro del cuerpo humano.

Palabras-clave: nanocarreadores, fármaco, fuente vegetal, enfermedades, materiales.

ABSTRACT

Currently, the use of natural sources as active ingredient has increased, for the development of biodegradable and biocompatible drugs with the human body. Some benefits of drugs developed from natural products are, for example, greater specificity in recognizing cancer cells. Advances in the administration of some currently developed drugs use natural products as active ingredients, which are presented as new natural, biodegradable and biocompatible alternatives with the human body to combat diseases, such as cancer in particular. To treat these diseases, there are treatments based on blood and digestive administrations, but these tend to destroy everything in their path, lacking specificity between cancer cells and healthy cells. Due to this, it is that patients present side effects as the number of administrations progresses, these side effects can be such as hair loss, weakness in bones and nails, loss of appetite, excessive vomiting, and in some cases, they can be present failures in the functioning of vital organs. The drugs currently used in the treatment of different cancers have several disadvantages: 1) non-specificity of the active principle of the drug, 2) the route of administration of the drug, 3) side effects and 4) the cost of the treatments. Therefore, different alternatives for drug administration have been analyzed to avoid the side effects that current therapies present. The objective of this manuscript is to describe the different administration options and the different materials that play an important role used for the development of "nanocarriers" of drugs, so called because they are transporters that carry the drug to the point of release, these present qualities for a prolonged release of the drug, a quality which is attractive because it decreases the number of administrations, in addition to presenting biodegradability within the human body.

Keywords: Nanotransporter, drug, vegetable source, diseases, materials.

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología ha centrado sus campos de aplicación en ramas como la medicina, medio ambiente, la industria cosmética, entre otras, basándose en distintos sistemas nanoparticulados capaces de atrapar moléculas más pequeñas en su interior creando un sistema fármaco- coraza, el cual se administra para empezar una liberación continua y controlada, y una vez terminado este proceso, la cápsula comienza su autodegradación. A estos sistemas se les conoce como nano o microcápsulas o “nanotransportador” [1,2]. En medicina se han desarrollado nanopartículas que transportan en su interior algún fármaco, el cual, es liberado al llegar a la célula diana donde comienza el proceso de liberación-degradación. Estos nanotransportadores suelen estar formados por materiales manejables y flexibles, mientras que el contenido puede estar en estado sólido, líquido o gas. Estos sistemas son generalmente desarrollados por medio de técnicas como la micro o nano emulsión, ya que son los procedimientos donde pueden interactuar todos los componentes para formar los nanotransportadores a escalas propiamente nanométricas. Estos procedimientos están catalogados como técnicas sustentables con el medio ambiente [1]. En el presente trabajo se muestran las diferentes formas de nanotransportador utilizados para la liberación de fármacos y sus técnicas de desarrollo y vías de transporte.

Nanotransportadores

En general, un nanotransportador es un sistema coloidal nano particulado y simple, el cual ha tenido gran impacto en la entrega y liberación controlada de fármacos en diferentes áreas del cuerpo humano para el tratamiento de afecciones y enfermedades comúnmente difíciles de tratar [2]. El tamaño de los nanotransportadores debe ser adecuado para uso en el cuerpo humano, el cual oscila entre 1-100 nanómetros de diámetro para aplicaciones terapéuticas [3]. En el ámbito farmacológico los nanotransportadores se han destacado por la biocompatibilidad que poseen con el cuerpo humano, y al mismo tiempo la baja afinidad entre la carcasa exterior con el medio que encapsulan en su interior, característica que no condiciona que se formen enlaces entre el fármaco y la cápsula. Estas características ayudan a los nanotransportadores a aumentar el periodo de circulación a largo plazo, lo que favorece principalmente a la liberación controlada superando el tiempo de estadía por medio del mecanismo natural del cuerpo endosoma al absorber el fármaco-lisosoma al desorberlo, este mecanismo aunando a estos materiales complejos implica una reducción de dosis y un aumento considerable en la reducción de los efectos secundarios que llegan a presentar otros métodos de administración [4]. Existen otros materiales que presentan una modificación de sus propiedades para facilitar el transporte de fármacos para poder llegar sin complicaciones a la diana terapéutica.

Como ya se mencionó, la liberación de fármacos en nanotransportadores se ha presentado como alternativa en este tipo de sistemas, donde el proceso da lugar a la farmacocinética de un agente

terapéutico dentro del cuerpo humano, donde lo que se busca es el aumento de su tiempo de residencia para acelerar el efecto del fármaco [5]. Actualmente una de las rutas principales de administración de fármacos es por medio del tracto gastrointestinal (enteral), donde cabe mencionar que la toma puede variar desde la absorción, sublingual, rectal hasta la más común que es la vía oral, donde todas se ven envueltas en el tracto intestinal hasta su metabolismo, por lo que debido a estas variaciones de pH la farmacocinética puede variar sus resultados [6]. Por otro lado, existen administraciones por rutas parentales como las vías intravenosa, subcutánea o intramuscular, las cuales son utilizadas para evadir la metabolización de los fármacos y aumentar tiempos de liberación, pero este tipo de rutas solo se usan en casos muy específicos o adecuados para el tratamiento [7]. Entre estas dos vías, la mayor diferencia es la biodisponibilidad capacidad de la cual depende el fármaco o alguno de sus metabolitos, para alcanzar el grado y la velocidad adecuada de absorción y aprovechamiento en el cuerpo, ya que en el caso de la vía enteral la degradación sucede mucho más rápido que por vía parenteral, lo cual influye de manera crítica la farmacocinética y por ende la eficacia del fármaco [8]. En el caso de las enfermedades críticas más complicadas de tratar como lo es el cáncer, la administración de fármacos va en conjunto con intervenciones quirúrgicas como la cirugía o quimioterapias y radiación. Dentro de estos tratamientos se han encontrado varios efectos secundarios ya que estas terapias interactúan con las células sanas y las enfermas de la misma manera, careciendo completamente de especificidad lo que deja daños colaterales en otros órganos o sistemas del cuerpo, lo que impide el buen funcionamiento del cuerpo, dañando su respuesta lógica a ciertas interacciones [9].

En este aspecto hay que considerar que la formación de las células cancerígenas se logra por medio del mecanismo de la sobreexpresión en el daño al ADN, donde las expresiones de genes como el P52 y P21 cuya finalidad es detener la multiplicación celular cuando no completan su mecanismo, no alcanzan a frenar o proveer la capacidad de reparar respectivamente las alteraciones, dado a este comportamiento, afecta directamente el tratamiento de estas enfermedades [10]. Por este motivo, el valor de los nanotransportadores especializados en este tipo de mecanismo de defensa se ha incrementado significativamente. Por eso, el presente proyecto de revisión se basa en las distintas formas de desarrollo, materiales, procesamiento y actuación de diferentes tipos de los nanotransportadores utilizados para el tratamiento de enfermedades críticas y simples empleadas en la medicina actual.

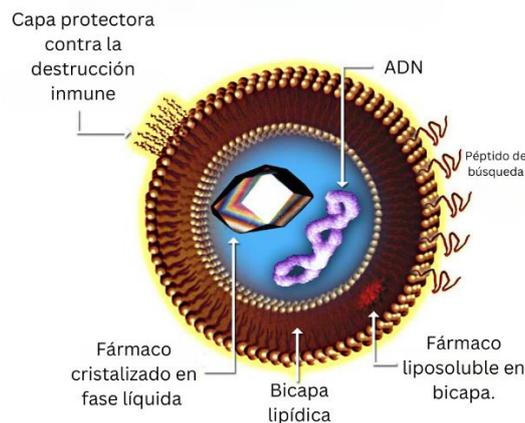


Figura 1: Liposoma para la administración de medicamentos (Adaptada de una figura de [Kosi Gramatikoff](#)).

TIPOS DE NANOTRANSPORTADORES Y SU DESARROLLO

En el campo de los nanotransportadores, su desarrollo depende del uso que se requiera, por ejemplo, el “acarrear o transportar” fármacos a un lugar específico del cuerpo es la principal habilidad que presentan este tipo de sistemas, sin embargo, también presentan otras características como [11]:

- **Aumento en el aprovechamiento y biodistribución del fármaco.** Esta característica se basa principalmente en el método de movimiento de un fármaco hasta el lugar de absorción y su tiempo de estadía, el cual maximiza su aprovechamiento antes de ser metabolizado.
- **Estabilidad de la cápsula.** La estabilidad de la cápsula se basa en la afinidad del material con el que la cápsula es elaborada, impidiendo su movilidad a otros sitios capacidad que da lugar a especificidad entre células sanas y dañadas, y poder llegar a las áreas de residencia donde comienza la absorción mejorando así el aprovechamiento de las moléculas de interés biomédico.
- **Mejora la solubilidad.** La solubilidad de los materiales con los que se desarrollan este tipo de nanotransportador es de vital importancia ya que de esto depende su capacidad de absorción y liberación del fármaco.
- **Reducción considerable en toxicidad en otros sitios.** Esta característica se basa principalmente en la especificidad que presentan los materiales y fármacos, para distinguir entre las dianas terapéuticas por medio de señalización, destruyendo células dañadas así mismo impidiendo atacar células sanas, eliminando o reduciendo considerablemente efectos secundarios.
- **Estabilidad de la cápsula.** Liberación sostenida hasta punto de degradabilidad: una vez que los nanotransportadores se adhieren a la célula a tratar, estos comienzan su desorción dando lugar a el máximo aprovechamiento del fármaco. Cuando este mecanismo termina, la cápsula comienza su degradación por medio de metabolismo celular.

Tipos de nanotransportador

Principalmente los nanotransportadores se clasifican en orgánicos e inorgánicos, de donde a su vez se les clasifica de acuerdo con su desarrollo y el material formador [11].

Nanotransportadores orgánicos

Se le denomina nanotransportador orgánico a las partículas sólidas y liposolubles desde liposomas, virus y dendrímeros, hasta nanotransportadores poliméricos desarrollados a través de micelas formadas por materiales biodegradables. Los nanotransportadores orgánicos resaltan debido a la versatilidad de los materiales de los cuales son formados ya que la mayoría para aplicaciones médicas y biomédicas son comúnmente elaborados con materiales naturales, lo cual hace mayormente compatible con el cuerpo humano y de la misma manera poseen habilidad de conjugación con una gran variedad de fármacos formando ligandos para hacer más sencilla su entrega en el lugar a donde va dirigido [12].

En el caso de los nano transportador lipo-sólidos o liposomas son un tipo de vesículas nanométricas donde su principal característica es proteger los activos y facilitar su transporte a áreas específicas y, debido a esto, son utilizados para liberar fármacos del tipo lipofílicos en el cuerpo humano. Estos compuestos se desarrollan a partir de un medio donde se mezclan sólidos lípidos en agua con ayuda de estabilizadores coloidales o emulsificantes. Unos de los ejemplos más notables son las ceras, triglicéridos, esteroides y diferentes tipos de alcoholes como el etanol [13]. Los estudios más recientes sobre los nanotransportadores estructurados es de la mezcla de un líquido-lípido y un sólido-lípido para la formación de una cápsula, en la que su interior se mantiene el fármaco en estado líquido de naturaleza lipídica [14].

Este tipo de nanotransportador por su naturaleza lipídica son comúnmente utilizados en administraciones tópicas ya que se consideran “portador ideal” se les llama así a los nanotransportadores listos para aplicación ya que la medida es cuantificada por el esparcimiento de estos en las áreas específicas a tratar para la liberación de fármacos, agentes activos, hormonas o hasta cierto tipo de genes y ácidos nucleicos en terapias más especializadas como las oftálmicas o en terapias dirigidas [15].

Por otro lado, existen sistemas biológicos como los liposomas que pueden ser cargados con fármacos y posteriormente modificados con una capa de moléculas poliméricas como polietilenglicol para reducir la pérdida de fármaco y mantener un control de liberación atrasando su degradación que por sí solo presentan los liposomas. Estos sistemas proveen mayor estabilidad en medios como la sangre [16].

De la misma manera los nanotransportadores pueden ser desarrollados como dendrímeros, macromoléculas que tienen un núcleo central, de donde se extienden varias ramificaciones, la cual produce patrones irregulares, donde puede adaptarse fármaco para su liberación [17], estos son producidos por moléculas de azúcar, nucleótidos y distintos aminoácidos. El mecanismo principal de modificación de un dendrímero con un fármaco se basa en la formación de enlaces entre sus moléculas, este procedimiento es comúnmente utilizado en la elaboración de vacunas y antivirales [18].

En las últimas décadas se han estudiado el comportamiento de los materiales orgánicos para la formación y el desarrollo de nanotransportadores que pueden asemejar y mejorar la función de los liposomas o dendrímeros, ya que tienen composición similar a estos y son degradados de la misma manera, estos llevan el nombre de nanotransportadores poliméricos. Estos nanotransportadores son desarrollados a partir de nanopartículas coloidales basadas en diferentes tipos de materiales biodegradables [19]. Como ya se mencionó anteriormente, este tipo de materiales suelen estar constituidas por un tipo de depósito (cápsula) que almacena el fármaco, para después liberarlo a manera de disolución o dispersión según sea el material biodegradable y biocompatible con el medio donde se administre. El interior de estas cápsulas para tratamientos terapéuticos puede ser solamente adherido o absorbido por la cápsula, aunando al desarrollo de estas el cual por lo general son emulsiones que da como resultado la formación nanoesféras. [11].

Los nanotransportadores poliméricos biodegradables y biocompatibles con el cuerpo humano se desarrollan principalmente de polímeros naturales como gelatina, quitosano, alginatos, colágeno, curcumina entre otros y de la misma manera también se diseñan a partir de materiales sintéticos compatibles con el cuerpo humano como polietilenglicol (PEG), policaprolactona (PCL), ácidos poli glutámico (PGA) y poliglicólico, etc [20]. Este tipo de polímeros pueden ser fácilmente degradados por diferentes vías metabólicas del cuerpo humano, por lo cual se considera una de las principales ventajas, ya que pueden ser administrados en diferentes partes del cuerpo humano. Otras ventajas principales de estos nanotransportadores poliméricos, es que poseen tiempo de vida media extendida en circulación sistémica y liberación sostenida [21].

Particularmente, existen avances en enfermedades como el cáncer que son tratadas actualmente con doxorubicina la cual tiene compatibilidad con muchos materiales como alginatos, quitosano y liposomas formando una cápsula que ha demostrado aumentar las propiedades fisicoquímicas de estos materiales haciéndolos multifuncionales para su internalización celular [22]. Al unir estos materiales con la doxorubicina han demostrado mejorar significativamente la eficacia y el índice terapéutico del fármaco, además de presentar mejor estabilidad en administraciones sistémicas y no sistémicas por sus características de ser flexibles, biodegradables y no inmunogénicos con una orientación

selectividad pasiva al tejido tumoral, las cuales han sido probadas en líneas celulares de cáncer de ovario y testicular, para este último los nanotransportadores fueron probados también con actinomicina-D. Además, que en el caso de los nanotransportadores de liposomas reducen la toxicidad del agente activo, en este caso fueron probados con anfotericina B en cáncer de mama y taxol en para tratamiento de cáncer de pulmón y mama, siendo que evitan la exposición de los tejidos sensibles sanos a estos fármacos [23].

Por otro lado, también se han estudiado los materiales inteligentes sensibles a estímulos para la administración dirigida de fármacos. Este tipo de polímeros liberan su contenido respondiendo a estímulos del medio en el que se encuentran dentro del cuerpo humano como variaciones de pH o enzimas, y de la misma manera también responden a estímulos externos como luz, temperatura, campos magnéticos entre otros. Así mismo, pueden presentar ciertas desventajas en comparación a los polímeros naturales como, toxicidad, reducción en la biocompatibilidad, y no son reproducibles a grandes escalas [24]. Estos puntos son considerables entre modelos preclínicos y clínicos por lo cual implican un desafío para la localización y penetración en las células ya que los materiales magnéticos no se metabolizan naturalmente por las células por lo que posteriormente a la liberación puede tardar más tiempo ser desechados por el cuerpo humano.

Otro tipo de nanotransportadores son las micelas, estas son formadas por un agregado coloidal a partir de una mezcla de surfactante en agua lo que forma el líquido coloidal. Estas moléculas son de naturaleza anfifílica debido a que tienen una cadena no polar en la parte exterior y poseen un centro polar, las micelas y las micelas inversas se determinan por dependiendo el medio que se requiera por ejemplo en microemulsión directa o inversa respectivamente. Las condiciones de la solución como fuerza iónica, pH y temperatura determinan directamente el tamaño y morfología de las partículas micelares producidas a lo largo del proceso [21]. Por lo general, estas micelas son desarrolladas a partir de dos monómeros ya sean naturales o sintéticos, donde uno es completamente miscible en el solvente mientras que el otro no, lo que mantiene estable la solución micelar adecuada [25]. Las posibles aplicaciones de estas micelas para la liberación controlada han sido reportadas por diferentes autores como Zhang y col. en el 2009, donde trataron enfermedades asociadas con el folículo piloso con nanotransportador micelares poliméricos dirigidos a la unidad pilosebácea la cual se conforma por la estructura de la piel entre el folículo del pelo y la glándula sebácea, teniendo resultados más oportunos que administrando por vía digestiva [26]. Otro ejemplo reportado es que Kandekar y col. en el 2018 encapsularon adapaleno en nanotransportadores micelares para reducir el número de dosis del fármaco en la reducción de afecciones de la piel como acné, donde aumentó su eficacia en un 50% con un número de dosis finitas, reduciendo desde enrojecimientos hasta erupciones sebáceas por

medio de liberación continua y controlada en tiempos máximos de 1 h, a lo largo de las pruebas, aplicando la formulación constantemente durante 5 días [27].

Nanotransportadores inorgánicos

Como alternativa a los nanotransportadores orgánicos, se han estudiado las características de carga de fármacos en los de naturaleza inorgánica como las nanopartículas sintetizadas a partir de elementos como oro, nanopartículas magnéticas y algunos materiales mesoporosos como la sílice, entre otros. La ventaja que ofrecen este tipo de nanotransportador sobre los orgánicos es que pueden ser parcialmente modificados para adaptarlos según sea el uso que se requiera como el uso de ellos para la detección de células con daño al ADN, para diagnóstico y obtención de imágenes por medio de bioluminiscencia, por citar un ejemplo, en conjunto de otras técnicas [28].

Un ejemplo de los nanotransportadores inorgánicos de fármacos son los nanotubos de carbono, en este ámbito Pérez Herrero y col. en el 2014, funcionalizaron nanotubos de carbono para hacerlos compatibles en medios polares como agua o solución salina como vehículo y asegurar un largo periodo de circulación por suero sanguíneo, y posteriormente habilitarlo con un agente específico para poder atacar y causar apoptosis en células cancerosas con Paclitaxel® para asegurar la liberación del fármaco al páncreas sin presentar pérdidas y así poder tratar el órgano de manera directa obteniendo una efectividad mayor y aprovechamiento, en comparación a ser administrado por sí solo, obteniendo mejores resultados de hasta un 30% [29]. De la misma manera en las investigaciones reportadas por Levi-Polychenko y col. en 2009 con Mitomicina® y doxorubicina y metotrexato por Das y col. en 2013, reportaron el mismo procedimiento variando los tratamientos con administración dirigida en el tratamiento de adenocarcinoma de estómago y páncreas, además de la regulación de la proliferación celular, obteniendo un incremento en estos, superiores al 50% comparando con la administración directa sin nanotransportadores [30].

Por otro lado, los nanotransportadores elaborados a base de metales como el oro y la plata han sido utilizados para esta rama de la medicina, debido a que presentan características fundamentales para diferentes tipos de aplicaciones como la diferenciación de imagen fotoacústicas, quimioterapia, y terapia génica [31]. La ventaja más atractiva de estas nanopartículas es su propiedad óptica, lo que permite que otras biomoléculas como péptidos, enzimas, genes y proteínas pueden unirse a las moléculas de oro, con el fin de ser transportadas y facilitar la internalización en las células cancerígenas para poder obtener una imagen de éstas totalmente clara [32]. En esta área Pascual y col en 2021 modificaron superficialmente nanopartículas de oro con proteínas plasmáticas para mejorar la estabilidad de las nanopartículas y presentaron un aumento en la liberación controlada de fármacos para tratamiento de cáncer cervicouterino, donde observaron que el tamaño es factor básico para

determinar la citotoxicidad, donde las partículas de tamaños entre 2 a 9 nm presentaban mayor citotoxicidad a causa de la permeabilidad tumoral para la internalización en el núcleo, esto significa que menor tamaño es más fácil que se internalizan en la célula provocando ruptura favoreciendo la proliferación, en cambio las nanopartículas fueron ≥ 10 nm, lo que produce una disminución de la permeabilidad y a su vez la citotoxicidad [33].

También se han presentado avances en otro tipo de nanopartículas de carácter magnético en la rama de la medicina. Las nanopartículas magnéticas están formadas principalmente por un núcleo magnético de naturaleza metálica, debido a esta característica son comúnmente utilizadas para la aplicación de tratamientos de biodetección [34]. En específico las nanopartículas superparamagnéticas tienen una mayor afinidad a los campos magnéticos.

Actualmente existen estudios sobre este tipo de nanopartículas como Huang y col en 2011 donde recubrieron este tipo de materiales con polímeros para la aplicarla en la obtención de imágenes captadas por resonancia como agentes de contraste, obteniendo que además de esta aplicación, mejoró la internalización y eliminación de los residuos de estas, en comparación a implementarlas sin polímero [35]. Por otro lado, Toma y col en 2005 reportaron que las nanopartículas magnéticas y súperparamagnéticas como la hematita pueden ser utilizadas como sensor de imágenes de resonancia para ver limitaciones de implantes y tumoraciones, aunadas a una modificación superficial de polímeros biodegradables y compatibles con el cuerpo humano como el quitosano y alginatos, ayuda a su eliminación natural aumentando el tiempo de residencia y manteniendo sus propiedades magnéticas intactas. Las nanopartículas magnéticas más utilizadas son la magnetita, ferritas, hematita y maghemita, ya que además presentan hipertermia, la cual se basa en la exposición de las nanopartículas a un campo magnético lo cual genera calor provocando que una vez adentrada la nanopartícula dentro de una célula tumoral, ésta induzca por sí sola la apoptosis [36]. Basados en este principio Beola y col., en 2021 evaluaron las condiciones de la hipertermia bajo diferentes niveles de campo magnético y su respuesta inmunitaria y biodistribución en tratamiento de cáncer de páncreas en modelos murinos, donde finalmente se encontró que existe una relación directa entre la bio distribución el cual es el proceso de seguimiento que ocurre durante el movimiento de las moléculas de interés en el cuerpo humano, y al mismo tiempo afecta directamente a la disminución de la efectividad de hipertermia, dado que después de la inyección, las partículas tienden a moverse, sin embargo la inyección directa aumenta los resultados deteniendo el crecimiento tumoral [37].

De la misma manera, Lubbe y col., en el 2000 utilizaron el mismo principio para unir Epirubicina en un ferrofluido, lo cual resultó en un aumento en la rapidez de esparcimiento en el tumor y en la acumulación del fármaco obteniendo más efectividad al compararse con una administración del fármaco solo, todo esto para tratar cáncer de mama conductal en pacientes que se habían sometido

con anterioridad a cirugía de intervención. El ferrofluido logró una biodistribución del fármaco, cubriendo totalmente el área afectada esto conlleva a administrar solo una dosis [38].

Nanotransportadores de carácter híbrido

Los *nanocarriers* de carácter híbrido, están compuestos principalmente por dos componentes ya sean uniones inorgánicos-inorgánicos, orgánicos-orgánicos o inorgánicos-orgánicos. Los ejemplos más básicos de este tipo de nanotransportador son los cerámicos-polímeros, metal-polímero y lípidos orgánicos-polímero, la inclusión de estos varía en diferentes formas como nanopartículas en una matriz polimérica o la unión de 2 materiales en su forma cruda [39]. Un ejemplo tangible son los liposomas, los cuales al sobrecargarlos con el fármaco y la gran compatibilidad con el cuerpo tienden a presentar fugas de este lo que dificulta controlar y cuantificar la cinética y porcentajes de absorción, por lo que un recubrimiento con un polímero biodegradable hace que disminuyan este tipo de desventajas [40].

Para encontrar el recubrimiento viable para cada tipo de nanotransportador es importante tomar en cuenta el sitio de administración y liberación del fármaco, ya que depende principalmente de la estabilidad, solubilidad y barreras fisiológicas que debe atravesar para una correcta internalización aumentando la biodisponibilidad del agente terapéutico y así disminuir posibles efectos secundarios y posiblemente anularlos. Basado en este principio la investigación realizada por Han y col., en 2015 desarrolla un sistema nanotransportador híbrido entre una bicapa a base de lípidos de sílice mesoporosa la cual se modificó superficialmente con ácido zoledrónico para el tratamiento de cáncer de mama para evitar metástasis tumoral, donde se obtuvo una notable mejoría en la entrega intracelular reduciendo paulatinamente el número de dosis administrada debido a la disminución en la tasa de pérdidas donde permite la liberación del fármaco en el cuerpo dependiendo de la interacción entre el estímulo y respuesta [41]. También otro estudio relacionado con este principio fue reportado por los avances desarrollados por Zhou y col., en 2013 donde trabajaron con nano cápsulas híbridas a base de albumina para encapsular péptidos hidrofílicos junto con moléculas pequeñas de Trastuzumab® para dirigirlas a células cancerosas, obteniendo una distribución uniforme a lo largo del microambiente canceroso reduciendo la misma toxicidad del fármaco y a su vez presentando menos efectos secundarios propios de este tipo de terapias [42].

Otros avances que involucran a la ferritina proteína perteneciente a las células donde se almacena hierro para usarlo cuando el cuerpo lo requiere. Se aprovechó este principio natural para la encapsulación de fármacos ya que posee la ventaja de encapsular diferentes tipos de moléculas orgánicas e inorgánicas como agentes terapéuticos basados también en la liberación dependiente de estímulo-respuesta lo que permite una liberación controlada en sitios específicos como las estudiadas

por Khoshnejad y col., en el 2018 donde administraron ferritina cargada con tipos de vacunas para tratamiento de enfermedades autoinmunes y vasculares basándose en la reticulación que presentan ambas moléculas obteniendo ensambles capaces de proteger el fármaco hasta su degradación [43].

Polímeros naturales y su uso en la modificación superficial de nanotransportador

La modificación superficial son recubrimientos de nanopartículas con polímero o cualquier otro material compatible con el cual se provee de propiedades macromoleculares para darles un objetivo específico. Por ejemplo, Petros y De Simone en el 2010, reportan que existen diferentes tipos de recubrimientos como el PEG hace que las nanopartículas mejoren su permeabilidad y presenten una mayor retención en el caso de encapsulamiento de fármacos para tratamiento de cáncer, al mismo tiempo que hace que los nanotransportadores presenten un mayor tiempo de circulación en el cuerpo y asegurando una mayor internalización en las células tumorales, donde se observó también como efecto colateral que redujo significativamente la adsorción de proteínas séricas en la sangre [44].

Existen muchos ejemplos de nanotransportadores funcionalizados con polímeros, donde se incluyen un nanosistema basando en nano varillas o nanopartículas de oro u otros metales biocompatibles recubiertos con PEG (polietilenglicol) y liposomas cargados por lo general con doxorubicina, donde se les tarta con rayos infrarrojos, a su vez estos actúan como una antena fototérmica calentando tejidos tumorales para lograr una reducción el tamaño tumoral debido a que el calor ayuda a la activación de la proteína P32, este tipo de terapias son llamadas radioterapias [45].

Nanotransportador con carga para liberación controlada estratégica

Los nanotransportador son comúnmente utilizados para la liberación controlada de fármacos, ésta se lleva a cabo por la presencia de distintos tipos de grupos funcionales en la superficie de la partícula entre los más importantes destacan las aminas y carboxilos los cuales los hacen afines para la unión con las proteínas presentes en el cuerpo humano. Existen 3 estrategias para lograr la carga del fármaco eficiente dentro del nanotransportador:

Encapsulación. Es la principal estrategia para cargar diferentes tipos de moléculas en especial fármacos terapéuticos dentro de un nanotransportador. En el caso de los nanotransportador poliméricos, el fármaco puede ser encapsulado de manera eficiente debido a la cavidad hueca que se forma en el interior. La naturaleza hidrófoba de estas cavidades internas permite incorporar la mayor cantidad de fármaco debido a la interacción de diferentes tipos de enlaces, principalmente por puentes de hidrógeno u/o enlaces de coordinación. La encapsulación ocurre mediante interacciones físicas, a diferencia de la encapsulación de liposomas que se realiza por medio de la carga activa y pasiva del fármaco [46].

Enlaces covalentes en la superficie. Existen nanotransportadores capaces de transportar grandes cantidades de fármaco solo en la superficie por medio de los enlaces covalentes que se forman entre ellos debido a los grupos funcionales que existen principalmente entre grupos amino y carbonilos [47]. En estos casos, la liberación del fármaco sucede después de la conjugación enzimática o a través de las rupturas químicas de los enlaces en la superficie una vez que llega a la membrana celular. Este tipo de conjugaciones de enlaces exhibe un sistema estable para la entrega dirigida de fármacos [48].

Interacciones electrostáticas. Es una manera para el desarrollo de nanotransportador no muy común, se realiza a partir de grupos funcionales en grupos carboxilo y aminas, las cuales aumentan la solubilidad de las moléculas y el fármaco en medios hidrofílicos, donde estos grupos funcionales hacen que interactúen electrostáticamente sosteniendo el fármaco hasta su entrega, las principales fármacos reportados con esta técnica suelen ser moléculas grandes como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ciprofloxacino, ibuprofeno, indometacina entre otros. Un ejemplo de estos nanotransportadores más utilizados para llevar estos fármacos con este tipo de interacciones son los liposomas [49].

CONCLUSIONES

Como conclusiones principales, los nanotransportadores han tenido gran impacto en la entrega dirigida y liberación controlada de fármacos en la rama de la biomedicina y medicina experimental como alternativa a los tratamientos convencionales. Por lo que ha despertado grande interés por el tipo de medicamentos que pueden o no transportar sin causar efectos secundarios propios de cada fármaco, además de presentar técnicas económicas y verdes adecuadas a técnicas como emulsión o microemulsiones para el desarrollo de éstos. La participación de estos nanotransportadores en el ámbito del diagnóstico médico puede presentar una ventaja en diversas enfermedades difíciles de diagnosticar, donde destaca la capacidad de la administración en la localización directa tumoral y diagnóstico a través de imagenología, lo cual reduce significativamente aquellos efectos secundarios como los que presentan los tratamientos de quimioterapia por medio de vía sanguínea llevando los ensayos clínicos a elevar la tasa de éxito.

Las investigaciones desarrolladas a partir de polímeros naturales y biodegradables compatibles con el cuerpo humano, posiciona a los nanotransportadores como la principal estrategia de administración que compite con los resultados obtenidos, a los tratamientos administrados vía oral, ya que permite omitir el proceso metabólico donde ocurre la mayor pérdida y desaprovechamiento de los fármacos debido a la liberación prematura, disminuyendo significativamente la eficacia de éstos.

Cabe mencionar que otra ventaja de los nanotransportadores es la versatilidad que presentan en diferentes medios de administración, a partir de la modificación superficial, para cambiar su

naturaleza y poder desarrollarlos afines a medio de administración. Por otro lado, los nanotransportadores híbridos presentan capacidades multifuncionales para mejorar la eficacia en la entrega de fármacos así como el uso terapéutico y diagnóstico único que presenta cada nanotransportador.

REFERENCIAS

- [1] Baskar G, George GB, Chamundeeswari M (2017) Synthesis and characterization of asparaginase bound silver nanocomposite against ovarian cancer cell line A2780 and lung cancer cell line A549. *J Inorg Organomet Polym Mater* 27:87–94. <https://doi.org/10.1007/s10904-016-0448-x>.
- [2] Qian W, Sun D, Zhu R, Du X, Liu H, Wang S (2012) pH-sensitive strontium carbonate nanoparticles as new anticancer vehicles for controlled etoposide release. *Int J Nanomed* 7:5781–5792. <https://doi.org/10.2147/IJN.S34773>
- [3] Singh R, Lillard JW (2009) Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol* 86:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.12.004>.
- [4] Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y (2014) Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew Chem Int Ed* 53:12320–12364. <https://doi.org/10.1002/anie.201403036>
- [5] Allen TM, Cullis PR (2004) Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 303:1818–1822. <https://doi.org/10.1126/science.1095833>.
- [6] Chamundeeswari M, Sastry TP, Lakshmi BS, Senthil V, Agostinelli E (2013) Iron nanoparticles from animal blood for cellular imaging and targeted delivery for cancer treatment. *Biochim Biophys Acta* 1830:3005–3010. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.12.031>.
- [7] Bardal SK, Waechter JE, Martin DS (2011) Chapter 2-pharmacokinetics. *Appl Pharmacol* 17–34. <https://www.elsevier.com/books/applied-pharmacology/9781437703108>. Accessed 30 Aug 2018.
- [8] Chowdary KPR, Rao YS (2004) Mucoadhesive microspheres for controlled drug release. *Biol Pharm Bull* 27:1717–1724.
- [9] Zhang J, Dubay MR, Houtman CJ, Severtson SJ (2009) Sulfonated amphiphilic block copolymers: syntheses, self-assembly in water, and applications as stabilizer in emulsion polymerization. *Macromolecules* 42:5080–5090. <https://doi.org/10.1021/ma900795f>.
- [10] Gottesman MM (2002) Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 53:615–627. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103929>.
- [11] Mishra B, Patel BB, Tiwari S (2010) Colloidal nanotransportador: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine* 6:9–24. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.008>.
- [12] Lopez-Davila V, Loizidou M (2012) Organic nanotransportador for drug delivery. *Curr Opin Pharmacol* 12:414–419. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.02.011>.
- [13] Malam Y, Loizidou M, Seifalian AM (2009) Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 30:592–599. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.08.004>.

- [14] Üner M, Yener G (2007) Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. *Int J Nanomed* 2:289–300.
- [15] Yoo HS, Lee JE, Chung H, Kwon IC, Jeong SY (2005) Self-assembled nanoparticles containing hydrophobically modified glycol chitosan for gene delivery. *J Control Release* 103:235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.11.033>.
- [16] Torchilin VP (2005) Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov* 4:145–160. <https://doi.org/10.1038/nrd1632>.
- [17] Kresge C, Leonowicz M, Roth W (2001) Dendrimers and dendrons. Concepts, syntheses, applications, vol 12. VCH, Weinheim, pp 7291–7309. <https://doi.org/10.3390/molecules21040497>
- [18] Stiriba SE, Frey H, Haag R (2002) Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy. *Angew Chem Int Ed* 41:1329–1334
- [19] Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Pedraz JL. (2005) Micro and nano drug delivery systems in cancer therapy. *Cancer Ther.* 3, 131–138.
- [20] Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC (2012) Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med* 63:185–198. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-040210-162544>.
- [21] Chamundeeswari M, Jeslin J, Lal Verma M (2019) Nanotransportador for drug delivery applications. *Review Environmental Chemistry Letters* 17:849–865 <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00841-1>.
- [22] Zhu Y, Liao L (2015) Applications of nanoparticles for anticancer drug delivery: a review. *J Nanosci Nanotechnol* 15:4753–4773.
- [23] Aguirre-Giraldo S; Gutierrez Sifuentes J.A; Rios- Vásquez L.A. Nanoencapsulación y rutas sintéticas para preparar fármacos usados como tratamientos químicos contra cáncer colorrectal: una descripción general. ISSN 0122-1701 y ISSN-e: 2344-7214. DOI: <https://doi.org/10.22517/23447214.24723>.
- [24] Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D (2018) Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun* 9:1410–1415. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03705-y>.
- [25] Riess G (2003) Micellization of block copolymers. *Prog Polym Sci* 28:1107–1170. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(03\)00015-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(03)00015-7).
- [26] Zhang Z, Tsai PC, Ramezanli T, Michniak-Kohn BB (2013) Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 5:205–218. <https://doi.org/10.1002/wnan.1211>.
- [27] Kandekar SG, Río-Sancho S, Lapteva M, Kalia YN (2018) Selective delivery of adapalene to the human hair follicle under finite dose conditions using polymeric micelle nanotransportador. *Nanoscale* 10:1099–1110. <https://doi.org/10.1039/C7NR07706H>.
- [28] Santos HA, Bimbo LM, Peltonen L, Hirvonen J (2014) Inorganic nanoparticles in targeted drug delivery and imaging. In: Devarajan PV, Jain S (eds) *Targeted drug delivery: concepts and design*. Springer, Cham, pp 571–613. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11355-5_18.

- [29] Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A (2015) Advanced targeted therapies in cancer: drug nanotransportador, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm* 93:52–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>.
- [30] Levi-Polyachenko NH, Merkel EJ, Jones BT, Carroll DL, Stewart JH (2009) Rapid photothermal intracellular drug delivery using multiwalled carbon nanotubes. *Mol Pharm* 6:1092–1099. <https://doi.org/10.1021/mp800250e>.
- [31] Wang Y, Xie X, Wang X, Ku G, Gill KL, O’Neal DP (2004) Photoacoustic tomography of a nanoshell contrast agent in the in vivo rat brain. *Nano Lett* 4:1689–1692. <https://doi.org/10.1021/nl049126>.
- [32] Loo C, Lowery A, Halas NJ, West J, Drezek R (2005) Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. *Nano Lett* 5:709–711. <https://doi.org/10.1021/nl050127>.
- [33] Pascual M, Sáenz del Burgo L. (2021) Nanopartículas de oro para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. *Fac de Farmacia UPV/EHU. Trabajo de Grado*.
- [34] Koo H, Huh MS, Sun IC, Yuk SH, Choi K, Kim K (2011) In vivo targeted delivery of nanoparticles for theranosis. *Acc Chem Res* 44:1018–1028. <https://doi.org/10.1021/ar2000138>.
- [35] Huang HC, Barua S, Sharma G, Dey SK, Rege K (2011) Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *J Control Release* 155:344–357. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.004>.
- [36] Toma A, Otsuji E, Kuriu Y, Okamoto K, Ichikawa D, Hagiwara A (2005) A Monoclonal antibody A7-superparamagnetic iron oxide as contrast agent of MR imaging of rectal carcinoma. *Br J Cancer* 93:131–136. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602668>.
- [37] Beola L, Grazú V, Fernández-Afonso Y, Fratila RM, De las Heras M, De la Fuente JM, et al. Critical Parameters to Improve Pancreatic Cancer Treatment Using Magnetic Hyperthermia: Field Conditions, Immune Response, and Particle Biodistribution. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2021;13, 12982–12996.
- [38] Lubbe AS, Bergmann C, Brock J, McClure DG (2000) Physiological aspects in magnetic drug targeting. *J Magn Mater* 19:149–155. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(98\)00574-5](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(98)00574-5).
- [39] Qian W, Sun D, Zhu R, Du X, Liu H, Wang S (2012) pH-sensitive strontium carbonate nanoparticles as new anticancer vehicles for controlled etoposide release. *Int J Nanomed* 7:5781–5792. <https://doi.org/10.2147/IJN.S34773>.
- [40] Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R (2007) Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2:751–760. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>.
- [41] Han N, Zhao Q, Wan L (2015) Hybrid lipid-capped mesoporous silica for stimuli-responsive drug release and overcoming multidrug resistance. *ACS Appl Mater Interfaces* 7:3342–3351. <https://doi.org/10.1021/am5082793>.
- [42] Zhou J, Zhang X, Li M, Wu W, Sun X, Zhang L, Gong T (2013) Novel lipid hybrid albumin nanoparticle greatly lowered toxicity of pirarubicin. *Mol Pharm* 10:3832–3841. <https://doi.org/10.1021/mp400303w>.
- [43] Khoshnejad M, Parhiz H, Shuvaev VV, Dmochowski IJ, Muzykantov VR (2018) Ferritin-based drug delivery systems: hybrid nanocarriers for vascular immunotargeting. *J Control Release* 282:13–2.
- [44] Petros RA, DeSimone JM (2010) Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov* 9:615–627. <https://doi.org/10.1038/nrd2591>.

- [45] von Maltzahn G, Park JH, Lin KY, Singh N, Schwöppe C, Mesters R, Berdel WE, Ruoslahti E, Sailor MJ, Bhatia SN (2011) Nanoparticles that communicate in vivo to amplify tumour targeting. *Nat Mater* 10:545–552. <https://doi.org/10.1038/nmat3049>.
- [46] Arpicco S, Battaglia L, Brusa P, Cavalli R, Chirio D, Dosio F, Gallarate M, Milla P, Peira E, Rocco F, Sapino S, Stella B, Ugazio E, Ceruti M (2015) Recent studies on the delivery of hydrophilic drugs in nanoparticulate systems. *J Drug Deliv Sci Technol* 1:15. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.09.00>.
- [47] Liu JM, Zhang DD, Fang GZ, Wang S (2018) Erythrocyte membrane bioinspired near-infrared persistent luminescence nanotransportador for in vivo long-circulating bioimaging and drug delivery. *Biomaterials* 165:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.02.042>.
- [48] Chang Y, Liu N, Chen L, Meng X, Liu Y, Li Y, Wang J (2012) Synthesis and characterization of DOX-conjugated dendrimer-modified magnetic iron oxide conjugates for magnetic resonance imaging, targeting, and drug delivery. *J Mater Chem* 22:9594–9601. <https://doi.org/10.1039/C2JM16792A>.
- [49] Kumari A, Singla R, Guliani A, Yadav SK (2014) Nanoencapsulation for drug delivery. *EXCLI J* 13:265–286.