



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS MODULADA POR ESTÍMULOS INTERNOS

Celia Domínguez Morales



LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS MODULADA POR ESTÍMULOS INTERNOS

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica

**Tutorizada por la Dra. D^a María de Gracia Martín,
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica**

Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo Fin de Grado
Celia Domínguez Morales
Curso 2020/2021

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	4/5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. OBJETIVOS.....	9
4. METODOLOGÍA.....	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1 Liberación controlada de fármacos vs liberación convencional.....	10
5.2 Nanopartículas transportadoras de fármacos para liberación controlada	12
5.3 Estímulos internos desencadenantes de la liberación controlada de fármacos	
5.3.1 Liberación de fármacos controlada por el pH.....	17
5.3.2 Liberación de fármacos controlada por el potencial redox.....	21
5.3.3 Liberación de fármacos controlada por la temperatura.....	23
5.3.4 Liberación de fármacos controlada por las enzimas.....	26
5.3.5 Liberación de fármacos controlada por más de un estímulo.....	28
6 CONCLUSIONES.....	30
7 BIBLIOGRAFÍA.....	32

1. RESUMEN

El objetivo de la farmacoterapia es mantener los niveles de fármaco dentro de la *ventana terapéutica*, es decir, entre la concentración mínima eficaz (CME) y la concentración máxima tóxica (CMT), que es donde obtenemos los más eficientes efectos terapéuticos.

Con frecuencia las técnicas convencionales en la formulación de fármacos proporcionan un control pobre de las concentraciones (en exceso o defecto) de estos en sangre, lo que lleva al fracaso del tratamiento por salirse de los niveles terapéuticos.

En cambio, la liberación controlada de fármacos no solo permite suministrar la cantidad adecuada del principio activo, sino que lo hace en el momento y lugar precisos, consiguiendo con ello de modo eficiente concentraciones uniformes del fármaco, utilización de dosis más pequeñas y la ausencia de efectos secundarios. Todo esto se consigue con la utilización de *nanomateriales*, esto es, soportes de fármacos que permiten regular y dosificar la liberación de estos de modo preterminado y exitoso, por lo que se trata de una perspectiva científica que ha adquirido un gran interés en las últimas décadas.

Las nanopartículas (NPs) se consideran excelentes candidatos como sistema de transporte inteligente de fármacos debido a su elevada estabilidad, su alta relación superficie/volumen, que les proporciona una gran carga útil de fármaco, y su adaptabilidad como agentes de direccionamiento, consiguiendo así que el fármaco llegue al *órgano o tejido diana*. En esta revisión bibliográfica vamos a desarrollar aquellas nanopartículas capaces de responder a estímulos internos como el pH, la temperatura o el potencial redox, que son condiciones que se ven alteradas en graves enfermedades como el cáncer y sirven de detonantes en la liberación del fármaco.

1. ABSTRACT

The objective of pharmacotherapy is to maintain drug levels within the therapeutic window, that is, between the minimum effective concentration (MIC) and the maximum toxic concentration (MTC), which is where we obtain the most efficient therapeutic effects.

Conventional drug formulation techniques often provide poor control, in excess or defect, of drug concentrations in the blood, which leads to treatment failure by exceeding therapeutic levels.

On the other hand, controlled drug release not only allows the delivery of the right amount of the active ingredient, but also does so at the right time and place, thus efficiently achieving uniform drug concentrations, use of smaller doses and the absence of side effects. All this is achieved with the use of nanomaterials, i.e., drug carriers that allow drug release to be regulated and dosed in a pre-determined and successful way, which is why this is a scientific perspective that has acquired great interest in recent decades.

Nanoparticles (NPs) are considered excellent candidates as intelligent drug delivery systems due to their high stability, high surface-to-volume ratio that provides them with a high drug payload and their adaptability as targeting agents, thus achieving drug delivery to the target organ or tissue. In this literature review we will develop those nanoparticles capable of responding to internal stimuli such as pH, temperature or redox potential, which are conditions that are altered in diseases such as cancer and serve as triggers for drug release.

2. INTRODUCCIÓN

La primera vez que se utilizó el término *nanopartícula* para la liberación de fármacos fue en 1976 para describir unas partículas poliméricas de 100 nm que transportaban viriones (Kreuter, Speiser, 1976). The Royal Society and Royal Academy of Engineering propuso una definición de nanopartícula en función del tamaño de ésta, según la cual debe oscilar entre 1 y 100 nm (de Jong, Borm, 2008). Sin embargo, el principio fundamental que diferencia a las nanopartículas (NPs) del resto de partículas no es exclusivamente el tamaño, sino que tienen características que no presentan los mismos materiales de mayor dimensión como, por ejemplo, que su superficie en proporción a su masa es mucho mayor.

La nanotecnología aplicada al campo de las ciencias de la salud, o nanomedicina, tiene como objetivo generar sistemas nanoparticulados para la liberación de fármacos, los cuales pueden incorporarse por encapsulación, por adsorción a la superficie o por conjugación. Para el uso clínico de estos sistemas, los materiales que constituyen el nanotransportador deben ser biocompatibles, estables en condiciones fisiológicas y con gran capacidad de carga de fármacos.

La nanomedicina es una rama de la medicina que se encarga de aplicar la nanotecnología en la prevención y tratamiento de enfermedades, utilizando herramientas moleculares y el conocimiento de la fisiopatología del cuerpo humano (Lu et al., 2021). Las razones por las que la nanomedicina es considerada un gran avance en el desarrollo de la farmacoterapia son las siguientes:

- Debido a su estructura y tamaño, los nanosistemas se pueden cargar con una gran cantidad de fármaco, creando sistemas tipo reservorio, con lo que se podría disminuir el número de dosis en algunos tratamientos. Además, modificando su estructura y propiedades fisicoquímicas, se pueden cargar dos fármacos diferentes en un solo sistema para dar lugar a terapias de combinación.
- Debido a su versatilidad química, los nanosistemas pueden ser funcionalizados en su superficie con moléculas que reconozcan selectivamente a la célula cancerígena (péptidos, proteínas, anticuerpos) y con polímeros que optimicen su farmacocinética.
- Los nanotransportadores se pueden diseñar para superar o evitar la resistencia a los fármacos que transportan.
- Se pueden construir plataformas multifuncionales para diagnosticar y tratar procesos tumorales simultáneamente.

Los dos primeros nanofármacos, Doxil® y Abraxane®, fueron diseñados para el tratamiento del cáncer.

El Abraxane® se introdujo en 2005 para el tratamiento del cáncer metastásico de mama, pulmón y páncreas. Consiste en nanopartículas de albúmina cargadas con Paclitaxel. Se considera un nanofármaco considerablemente exitoso con un perfil de toxicidad razonable. En la actualidad, las investigaciones continúan sobre la interacción de la nanoformulación con diferentes tumores en distintos estadios de la enfermedad, así como el mecanismo de acumulación y de liberación del Paclitaxel.

El Doxil® contiene doxorrubicina (DOX), uno de los agentes anticancerígenos más efectivos que se conocen en la actualidad. Es activo frente a más tipos de cáncer que cualquier otro agente antineoplásico, incluyendo leucemia, linfoma, pulmón, ovario y mama. No obstante, al igual que otros fármacos anticancerígenos, DOX actúa aleatoriamente en el organismo, provocando con ello severos efectos adversos (náuseas, vómito, mielosupresión, alopecia y cardiotoxicidad).

En 1979, Gabizon y Barenholz (Barenholz, 2012) comenzaron sus investigaciones sobre la capacidad de los liposomas para encapsular, transportar y liberar DOX. En 1996, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó Doxil®, un sistema de liposomas que funcionalizados con polietilenglicol encapsulaba DOX, como podemos ver en la Figura 1, para tratar el sarcoma de Kaposi, demostrando con ello una mayor eficacia en comparación con DOX libre. En 1998 se aprobó su uso contra el cáncer de ovario y en 2003 contra el cáncer de mama, en ambos casos se constató una eficacia equivalente a los tratamientos convencionales; sin embargo, la intensidad de algunos efectos adversos como la alopecia se vió disminuida. No obstante, la disminución del más grave de los efectos adversos, la cardiotoxicidad, sigue siendo un desafío para los investigadores, que continúan la búsqueda de nanotransportadores que apliquen selectivamente DOX a la diana terapéutica evitando el daño a las células cardíacas (Rojas-Aguirre et al., 2016).

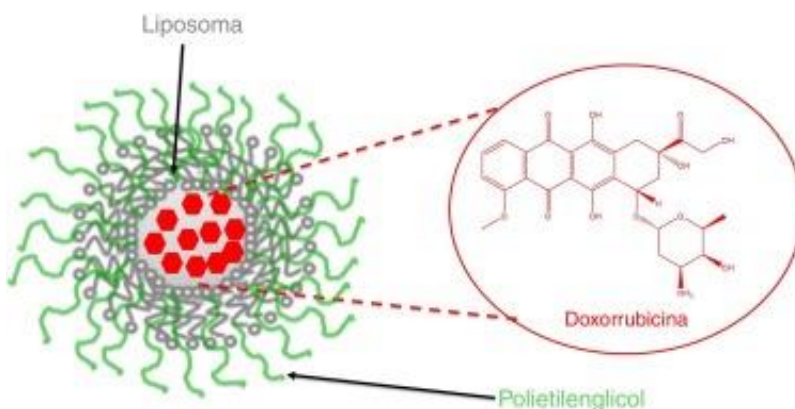


Figura 1. Representación del Doxil® (Rojas-Aguirre et al., 2016).

Se han desarrollado sistemas inteligentes de liberación de fármacos que responden tanto a estímulos internos como externos. En el caso de los estímulos internos se aprovechan cambios tisulares asociados a situaciones patológicas como cáncer, diabetes, isquemia, enfermedades inflamatorias o infecciones para desencadenar la liberación del fármaco, como pueden ser cambios en el pH, variaciones en la concentración de enzimas o metabolitos y gradientes redox. Como estímulos externos se pueden usar cambios de temperatura, un campo magnético, ultrasonidos y luz. El objetivo es que, tras la administración sistémica de las NPs, se pueda desencadenar la liberación del fármaco por acción de esos estímulos. Así se consigue reducir la toxicidad y los efectos adversos debidos a la distribución inespecífica del principio activo y aumentar la eficacia terapéutica.

3. OBJETIVOS

Este Trabajo Fin de Grado consiste en una revisión bibliográfica sobre sistemas de liberación de fármacos que responden a estímulos internos y tiene como objetivos:

- Describir los nanosistemas diseñados para liberar fármacos en respuesta a los estímulos internos y los principios fisicoquímicos que rigen su comportamiento.
- Analizar las situaciones patológicas que pueden beneficiarse de estos nanosistemas, centrándonos particularmente en el cáncer.
- Valorar las potenciales aplicaciones estímulo-respuesta de las nanopartículas transportadoras de fármacos en la práctica clínica.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos recogidos en bases de datos como *PubMed*, *Elsevier* y *Science Direct*. Tanto para una mejor comprensión de los artículos, como para ayudarme en la traducción del resumen, he empleado el diccionario online *DeepL Translate*.

Con el propósito de mostrar una visión actualizada de los avances en el campo de la nanomedicina, todos los artículos consultados han sido publicados en la última década, salvo los relativos a antecedentes científicos.

Los criterios utilizados en la localización y entendimiento del material bibliográfico se han basado en la búsqueda de información por medio de palabras claves, algunas de las cuales han sido: *internal stimuli-responsive nanoparticles*, *drug delivery systems* y *smart nanoparticles*.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Liberación controlada de fármacos vs liberación convencional

La liberación convencional de fármacos requiere de dosis frecuentes y repetidas que dan como resultado una alta variabilidad de las concentraciones circulantes del fármaco durante el período de tratamiento. Esto puede dar lugar a que la concentración del fármaco se eleve por encima de los niveles máximos de seguridad, lo que conlleva un riesgo de toxicidad, de igual modo que la aplicación de elevadas dosis de fármacos o la reiteración del suministro de estos puede provocar resistencias en los organismos. Y, por otro lado, en sentido contrario, también pueden producirse rápidas disminuciones del

nivel del fármaco en concentraciones que no son terapéuticas, dando lugar a fracasos en el tratamiento.

En respuesta a estos desafíos en la efectividad terapéutica, la nanomedicina ha propuesto múltiples nanotransportadores (entre otros, micelas, liposomas, nanopartículas poliméricas y dendrímeros) como sistemas de liberación controlada de fármacos (SLC), con el objetivo de suministrar, a demanda, la carga farmacológica en el tejido enfermo. Estos SLCs son sistemas que descargan el principio activo a una velocidad y/o en una localización determinada en función de las necesidades de un organismo, durante un período de tiempo específico. De este modo, se consigue una mayor absorción intracelular y, por tanto, una mayor eficacia terapéutica (Liu et al., 2017).

En las últimas décadas, los sistemas de administración de fármacos sensibles a estímulos han ido adquiriendo una mayor consideración dentro de la comunidad científica. La combinación de transportadores de fármacos basados en nanopartículas supone una plataforma tecnológica prometedora para efectuar la liberación del principio activo bajo control espacio-tiempo.

Los estímulos que se pueden emplear para activar la capacidad de respuesta de los sistemas de administración de fármacos se clasifican en dos grandes grupos (como representa la Figura 2): a) estímulos internos basados en las anomalías del área patológica y b) estímulos externos por disparadores físicos (Chen et al., 2021). En este estudio bibliográfico nos ocuparemos solo de los estímulos internos a los que la comunidad científica ha otorgado mayor atención.

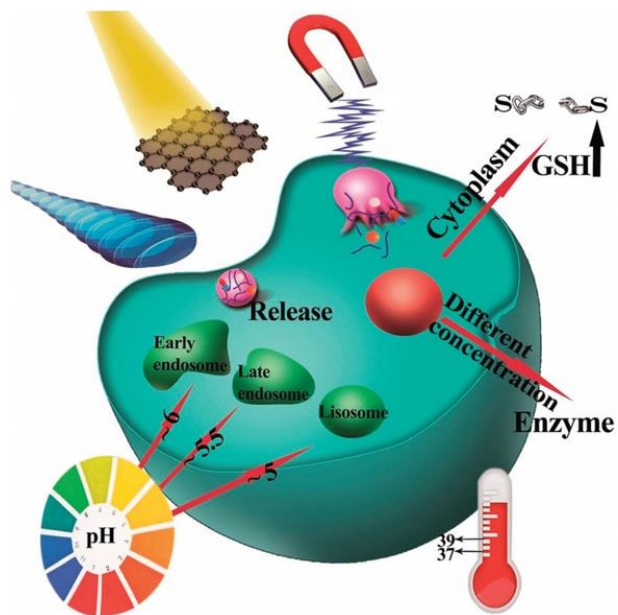


Figura 2. Diferentes estímulos externos e internos desencadenantes de la liberación de fármacos desde nanosistemas: inducción magnética, irradiación de luz, diferencia de temperatura, activación de enzimas, potencial redox o diferencia de pH (Karimi et al., 2016).

5.2. Nanopartículas transportadoras de fármacos para liberación controlada

Las nanopartículas (NPs) pueden definirse como estructuras cuyas tres dimensiones son menores que 100 nm. Este tamaño supramolecular les confiere a las NPs una gran área de superficie disponible para la carga de fármacos y la conjugación con biomoléculas que las dirija al lugar de acción (Kumar et al., 2013).

Podemos clasificar las NPs en dos grupos: a) orgánicas, entre ellas, liposomas, micelas y dendrímeros y b) inorgánicas como las nanopartículas de sílice mesoporosa, nanopartículas de oro o los nanotubos de carbono (véase Figura 3). Los investigadores en nanomedicina tienen que afrontar un obstáculo fundamental, los nanotransportadores no sólo deben resultar mecánicamente satisfactorios, sino también deben ser biocompatibles, es decir, que interactúen de forma no tóxica con el receptor, de manera controlada y predecible (Qi et al., 2017).

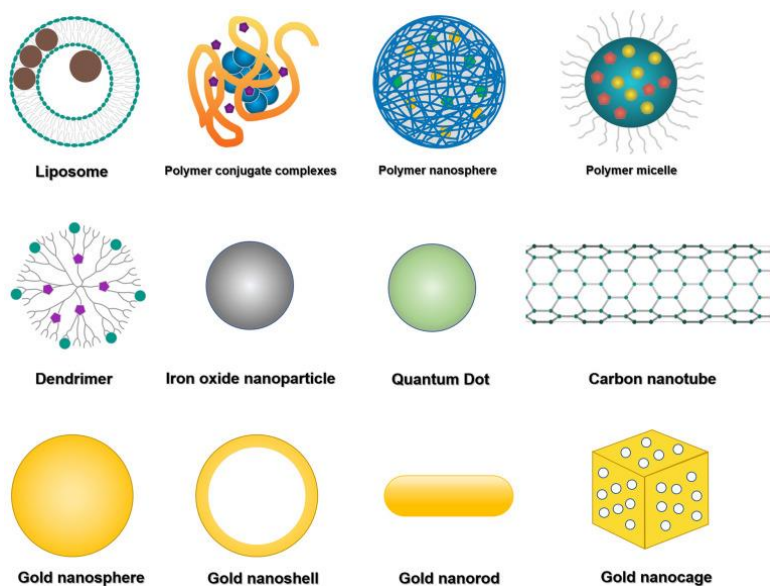


Figura 3. Los nanotransportadores más utilizados en investigación y en la práctica clínica son los liposomas, las partículas poliméricas (que incluyen micelas poliméricas y polímeros dendríticos) y nanomateriales inorgánicos (que incluyen nanotubos de carbono, puntos cuánticos y varios tipos de nanopartículas de oro) (Chang et al., 2021).

Para un mejor análisis de la cuestión, en este apartado vamos a ocuparnos particularmente de tres nanotransportadores con características específicas muy prometedoras en el campo de la liberación controlada de fármacos.

A) Liposomas

Los liposomas son estructuras esféricas que se ensamblan espontáneamente cuando los lípidos formadores se dispersan en un medio acuoso. Su tamaño puede oscilar entre 20 nm y varias decenas de micras (Torrelló et al., 2002).

Este tipo de moléculas no son solubles en agua, sino que forman dispersiones coloidales. La parte polar o cabeza se dispone de tal forma que encierra el compartimento acuoso, mientras que las colas se orientan enfrentadas entre sí, dando lugar a la formación de una bicapa.

Los fosfolípidos son los lípidos más comúnmente utilizados en la elaboración de liposomas y su variabilidad radica en el grupo funcional que se une al fosfato. Así, se pueden unir aminoalcoholes (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina), aminoácidos (fosfatidilserina), alcoholes (fosfatidilglicerol) y azúcares (fosfatidilinositol). De entre todos ellos, la lecitina (fosfatidilcolina) es el grupo más utilizado (Torrelló et al., 2002).

La naturaleza anfifílica de los liposomas, así como su gran similitud con las membranas celulares, hace de ellos unas nanopartículas de especial interés como sistema de administración de fármacos. A pesar de ello, también presentan algunas limitaciones, tales como un tiempo de vida relativamente corto, una baja solubilidad y, sobre todo, porque los fosfolípidos constituyentes del sistema pueden sufrir reacciones de oxidación e hidrólisis. Para evitar estos inconvenientes, se agrega a la superficie de los liposomas pequeñas moléculas como anticuerpos, ácidos nucleicos de cadena sencilla o aptámeros y enzimas. Un ejemplo lo hallamos en los liposomas PEGilados a los que se les incorpora polietilenglicol (PEG). Estos liposomas funcionalizados, como el que podemos observar en la Figura 4, presentan una mayor solubilidad, mayor estabilidad, mayor semivida y un mayor control en la liberación del fármaco encapsulado (Khan et al., 2020).

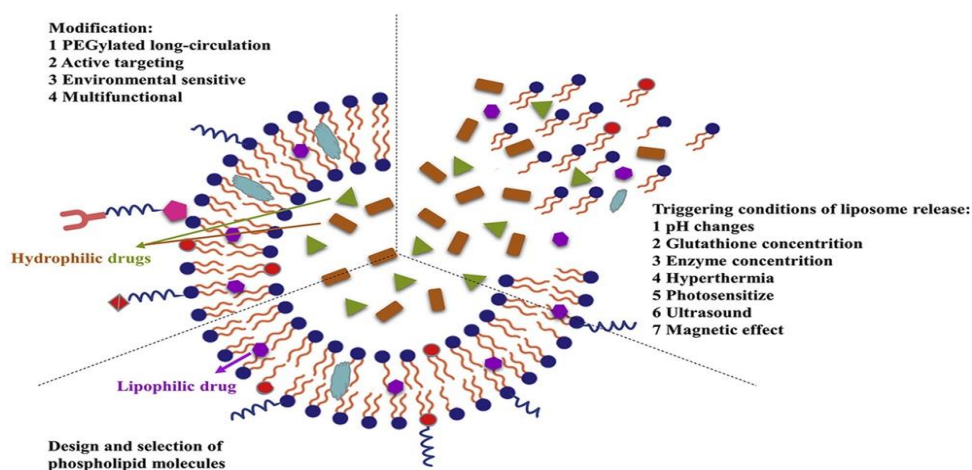


Figura 4. Se han desarrollado diferentes liposomas funcionalizados, incluidos los liposomas PEGilados de circulación larga, liposomas de focalización activa, liposomas sensibles al medio ambiente y liposomas multifuncionalizados (Li et al., 2019).

B) Micelas poliméricas

Las micelas poliméricas (MPs) son estructuras que se forman espontáneamente mediante auto-ensamblado de moléculas poliméricas anfifílicas, una vez que se supera la concentración micelar crítica (CMC). Las cabezas hidrófilas se asocian formando una corona que se encuentra en contacto directo con el medio externo. Las colas hidrófobas se agrupan formando un dominio interno denominado núcleo micelar, que es capaz de solubilizar y albergar fármacos liposolubles, aumentando su estabilidad fisicoquímica (Torrelló et al., 2002).

En las últimas décadas, las micelas poliméricas han recibido una gran atención en las ciencias biomédicas como transportadores de fármacos, ya que ofrecen varias ventajas fisicoquímicas y biológicas sobre otros tipos de nanotransportadores. Entre otras, facilidad de preparación, su arquitectura simple, solubilización de fármacos y biocompatibilidad mejorada.

Diversas formulaciones de MPs cargadas con fármacos han sido aprobadas para ensayos clínicos en el tratamiento contra el cáncer y algunas de ellas ya han demostrado una prometedora actividad anticancerosa (Karimi et al., 2016). Por ejemplo, Genexol[®]-MP es una formulación de MP cargada con Paclitaxel (PTX) que consiste en un copolímero de bloque, donde a la secuencia de un monómero le sigue la de otro tipo de monómero, en este caso polietilenglicol (PEG)-poli(D,L-lactida) (PLA). El PTX tiene una solubilidad en agua muy baja y actualmente se usa disuelto en Cremophor EL[®]/etanol (1:1, p/p). Lamentablemente el Cremophor EL[®] puede causar efectos secundarios no deseados como hipersensibilidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Por otro lado, en estudios preclínicos Genexol[®]-MP demostró una eficacia anticancerígena significativamente mayor en comparación con la PTX libre en disolución, así como un incremento tres veces mayor de la dosis máxima tolerada (Zhou et al., 2018).

C) Nanopartículas de sílice mesoporosa

Las nanopartículas de sílice mesoporosa (NSMs) están atrayendo un interés creciente en el campo de la nanomedicina como nuevas plataformas inorgánicas de administración de fármacos. Las NSMs exhiben una alta capacidad de carga para agentes terapéuticos, así como de liberación controlada si se modifican con grupos funcionales, polímeros o proteínas que responden a estímulos.

Estas matrices mesoporosas a base de sílice ofrecen una serie de propiedades biomédicas y estructurales únicas que vamos a describir seguidamente.

- 1) Las NSMs tienen una estructura porosa ordenada de largo alcance sin interconexión entre canales porosos individuales, lo que permite un control preciso de la cinética de carga y liberación del fármaco.
- 2) El volumen del poro y el área superficial de las NSMs suelen estar por encima de $1 \text{ cm}^3/\text{g}$ y $700 \text{ m}^2/\text{g}$ respectivamente. Esto demuestra un alto potencial para la carga de moléculas y una mayor capacidad de disolución de las mismas.
- 3) El tamaño de partícula de las NSMs se puede controlar entre 50 y 300 nm, lo que facilita la endocitosis de las células.
- 4) Las NSMs disponen de dos superficies funcionales, concretamente, la superficie del poro cilíndrico y superficie exterior de la partícula. Además, la superficie exterior se puede conjugar con ligandos que vayan dirigidos específicamente a *la diana terapéutica* para una administración más eficaz del fármaco.

- 5) Ensayos clínicos sobre la sílice (SiO_2), que es considerada “generalmente segura” por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, demuestran que las NSMs podrían degradarse después de su administración, lo que es favorable para la liberación de la carga.

Estas cinco propiedades hacen de las NSMs excelentes candidatas como sistema de administración controlada de fármacos (Zhou et al., 2018).

5.3. Estímulos internos como desencadenantes de la liberación controlada de fármacos

5.3.1. Liberación de fármacos controlada por el pH

Es bien conocido que en determinadas circunstancias fisiopatológicas, como una enfermedad o un proceso inflamatorio, ciertos tejidos sufren un cambio en su pH habitual. De ahí que algunos estudios sobre liberación controlada de fármacos se hayan centrado en esas variaciones en el pH como desencadenantes de la descarga del principio activo en el lugar de acción deseado (Padya et al., 2021).

En el caso de la piel, primera barrera de protección entre nuestro organismo y el exterior, el pH juega un papel clave. El “manto ácido” de la piel, constituido por las secreciones de las glándulas sebáceas y sudoríparas, el producto de la degradación de la proteína filagrina y la presencia de factores hidratantes naturales (NMF) entre otros componentes, posee un pH que varía entre 4,5 y 6,0, con un valor medio de 5,5. Este valor puede fluctuar dependiendo de varios factores intrínsecos del individuo (como la edad, la zona anatómica, raza) y extrínsecos (como la limpieza de la piel) (Mojumdar, Sparr, 2021).

Las variaciones de pH de la piel están implicadas en importantes afecciones cutáneas como las que se muestran en la Tabla 1. En el caso de la dermatitis atópica, dermatitis del pañal, acné y heridas radiogénicas se observó un pH por encima del normal, mientras que en el caso de la psoriasis la piel adquiere un pH relativamente bajo (Chen et al., 2021).

Tabla 1. Valores de pH de la superficie cutánea en algunas enfermedades de la piel (Chen et al., 2021).

Enfermedad de la piel	pH de la piel lesionada	pH de control saludable
Dermatitis atópica	6,13 ± 0,52	5,24 ± 0,40
Dermatitis del pañal	6,01 ± 0,52 (pared anterior del tórax) 6,24 ± 0,53 (piel de los glúteos)	5,62 ± 0,51 5,67 ± 0,53
Acné	6,29 ± 1,18 (hombre) 6,41 ± 1,41 (mujer)	5,09 ± 0,39 5,07 ± 0,28
Heridas radiogénicas	7,53 ± 0,26	6,46 ± 0,18
Psoriasis	5,2 ± 0,5	5,6 ± 0,5

Como estrategia para crear nanotransportadores sensibles al pH, es común incorporar grupos funcionales que sean receptivos a estos cambios, generalmente ácidos y bases débiles con valor de pK_a entre 3 y 10. Los grupos funcionales orgánicos que se ionizan en función del pH son el carboxílico, el sulfonato, las aminas primarias y las terciarias. Por ejemplo, polímeros que contienen grupos amino se protonan en condiciones ácidas, generando cationes, y los polímeros que contienen grupos carboxilato, se desprotonan en condiciones básicas para producir aniones. La repulsión electrostática de los grupos ionizados da como resultado la extensión de las cadenas del polímero, seguida de una absorción de agua (Preman et al., 2020). Es decir, estos materiales al ser sensibles a las variaciones de pH van a hincharse, degradarse o disociarse liberando su carga en una zona específica (Fenton et al., 2018).

En el microambiente tumoral encontramos valores atípicos de pH con respecto a los del tejido sano. El metabolismo vigoroso de los tejidos tumorales promueve el consumo de glucosa y la acumulación de ácido láctico y, por tanto, las condiciones de pH en los tejidos tumorales suelen ser 0,5-1,0 unidades más bajas en comparación con los tejidos sanos. Las investigaciones revelaron que los valores de pH del tejido tumoral oscilan entre 6,5 y 7,2, mientras que para los tejidos normales los valores están alrededor de 7,4. Asimismo, estas variaciones en el pH también se encuentran en algunos orgánulos intracelulares, como los endosomas y los liposomas, en los que el rango de pH oscila entre 4,5 y 5,5.

Los grupos funcionales protonables, como el ácido carboxílico y el grupo amina, pueden introducirse en los materiales para la administración de fármacos sensibles a pH. Estos grupos, con diferentes estructuras químicas y valores de pK_a , pueden aceptar o donar protones y sufrir cambios conformacionales dependientes del pH, lo que conduce a la liberación de fármacos a demanda. En la Figura 5 se muestra una representación esquemática de la administración de fármacos sensibles al pH (Yadav et al., 2021).

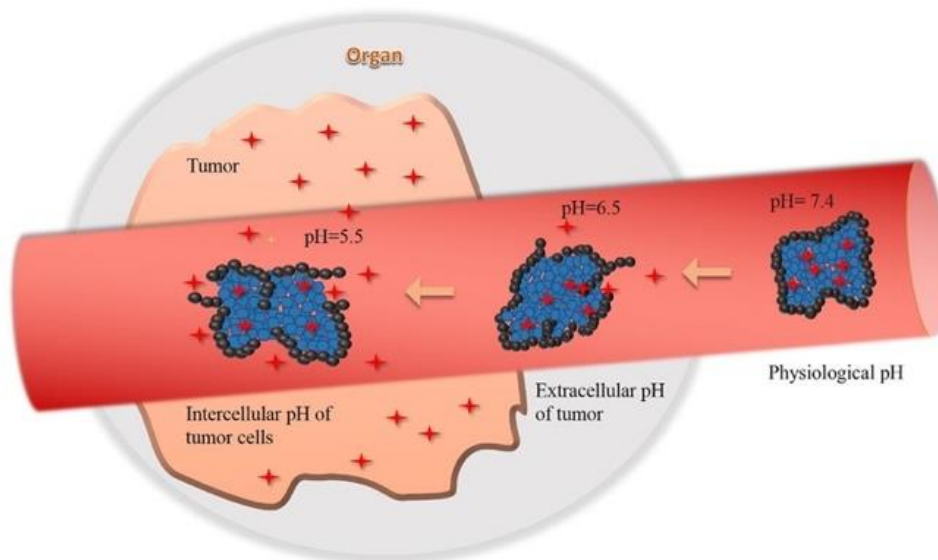


Figura 5. Representación esquemática de la administración de fármacos sensibles a pH.

Estudios recientes han desarrollado para el tratamiento del cáncer de mama nanopartículas dendronizadas conjugadas con heparina-doxorrubicina sensibles al pH del tumor. En la superficie de este conjugado se enlazaron grupos hidrazona que, al contener grupos amino, como hemos comentado anteriormente, son grupos sensibles al pH. Se comprobó que el perfil de liberación a pH 7,4 fue solo del 20%, mientras que la capacidad de liberación del fármaco en un ambiente ácido, donde la escisión de la hidrazona se acelera, fue del 80% o incluso superior (Yadav et al., 2021).

De la combinación de nanopartículas e hidrogeles se obtienen los denominados nanogeles, unos sistemas de liberación de fármacos que están ganando cada vez más atención en el tratamiento de afecciones cancerosas cutáneas. El quitosano y sus derivados se investigan ampliamente entre una variedad de polímeros sensibles al pH debido a su alta funcionalidad, adhesividad tisular y biocompatibilidad. Sahu y col. (2017) diseñaron una especie de nanogel a base de quitosano transportando un principio activo contra el cáncer para atacar el microambiente ácido del tumor, en este caso cutáneo. Debido a la naturaleza hidrófila del quitosano ionizado y su consiguiente hinchamiento, el nanogel proporcionó la máxima liberación del fármaco a pH 5 y 6, cercano al del melanoma (pH de 5,5 a 6,5 debido a la acumulación de ácido láctico). Además, la interacción iónica entre el quitosano cargado positivamente y la membrana de la célula tumoral cargada negativamente facilita la unión eficaz a la superficie celular. Por otro lado, se observaron perfiles de liberación insuficientes a pH 7, lo que implica su corto alcance sobre la viabilidad de las células normales de melanina (pH 7,4) (Chen et al., 2021).

En otro estudio reciente, se ha empleado un compuesto novedoso sensible al pH, bentonita intercalada con succinil quitosano injertado en poliacrilamida (AAM-g-NB/SC), como sistema transportador para la administración controlada de PTX. Se tomaron tres pH diferentes de 1,2; 6,8 y 7,4 (Figura 6) para los estudios de hinchamiento, a fin de imitar las condiciones de pH gástrico e intestinal. Entre estas tres condiciones de pH seleccionadas,

se encontró que el hinchamiento máximo se producía en las condiciones de pH intestinal (pH 7,4) y que la cinética de liberación estaba controlada tanto por el proceso de difusión como por el de hinchamiento (Surya et al., 2020).

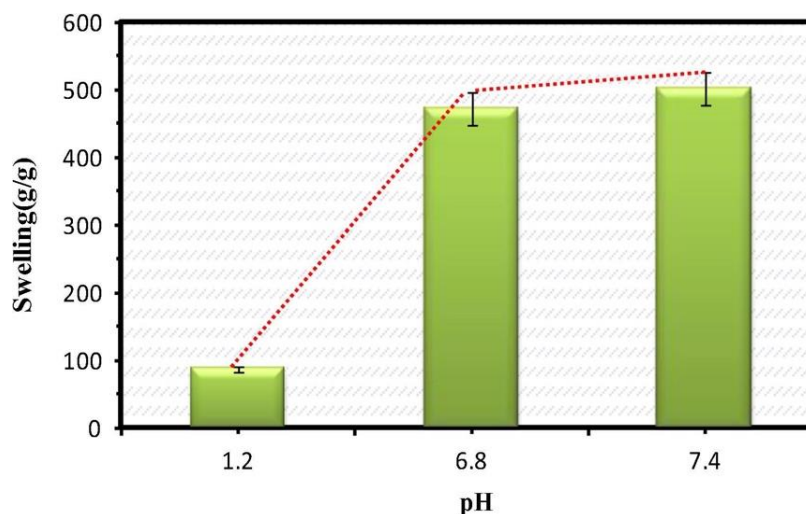


Figura 6. Perfil de hinchamiento del sistema de administración de fármacos en diferentes entornos de pH (Surya et al., 2020).

En este estudio, también se han realizado ensayos de biocompatibilidad y de citotoxicidad en una línea de células de adenocarcinoma colorrectal humano (DLD1). El PTX con el que se cargó el sistema transportador en un rango de concentración de 6,25 a 100 $\mu\text{g/ml}$ indicó que el PTX se puede atrapar con éxito en el compuesto AAm-g-NB/SC para la administración controlada y dirigida en la terapia del cáncer colorectal (Surya et al., 2020).

5.3.2. Liberación de fármacos controlada por el potencial redox

Muchas de las rutas metabólicas que se llevan a cabo en nuestro organismo están basadas en reacciones de oxidación-reducción. La oxidación es un proceso bioquímico de pérdida de electrones siempre asociado a otro de captación de los mismos, que llamamos reducción. En esta sucesión de reacciones se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen en funciones tan esenciales como las del sistema inmunitario (Ej. Explosiones oxidativas en los fagocitos en la eliminación de patógenos) o actuando como

moléculas de señalización (Ej. $\cdot H_2 O_2$ que regula las vías de NF κ B, MAPK). No obstante, si bien es cierto que estas reacciones de oxidación son fundamentales para la vida, pues participan en los procesos de obtención de energía celular, una producción excesiva de ROS se ha asociado a diversas enfermedades (Srinivas et al., 2019).

Se conoce como estrés oxidativo el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los antioxidantes disponibles para combatirlas. En los últimos años el estrés oxidativo se ha vinculado al envejecimiento y a diversas afecciones, como son la diabetes mellitus, las enfermedades pulmonares, neurodegenerativas, cardiovasculares y en el cáncer (Vaquero-Raya, Molero-Richard, 2005).

En el microambiente tumoral encontramos niveles de ROS más altos que en las células sanas. Este es otro hecho que se utiliza como desencadenante de la liberación de fármacos en el sitio específico del tumor. Recientemente, se han empleado varios polímeros con grupos funcionales sensibles a ROS como, por ejemplo, los grupos tioéter, tiocetal, ésteres de aril oxalato, éster/ácido arilbórico y seleniuro y poli(prolina) para lograr la liberación del principio activo en el lugar requerido. En el caso del grupo tioéter *R-S-R* (grupo hidrofóbico), éste puede oxidarse a sulfóxido *R-S(=O)-R* (grupo hidrófilo) a consecuencia de los altos niveles de ROS de las células cancerosas. Esta transición de fase hidrófoba a hidrófila provoca la desestabilización de los nanotransportadores del fármaco y la posterior liberación de éste. Otros grupos funcionales anteriormente citados tienen mecanismos de acción similar al del tioéter (Yadav et al., 2021)

Xu y colaboradores, obtuvieron tres sistemas de fármacos sensibles a ROS (ROS-RDDS), sintetizando tres tipos de copolímeros que comprenden PEG-poli-(éster-tioéter) (M1), PEG-poli-(tiocetal-éster) (M2) y PEG-poli-(tiocetal-éster-tioéter) (M3). Como agente terapéutico se añadió la Doxorubicina (DOX) y el sistema se autoensambló en forma de micelas. En comparación con las micelas cargadas con DOX carentes de los grupos funcionales tioéter y tiocetal, todas las micelas cargadas con DOX transportadoras de los

copolímeros mencionados mostraron una sensibilidad a ROS mayor y, por tanto, una mejoría en la eficacia anticancerosa. De todas ellas, concluyeron que la micela cargada con M1 podría ser un transportador prometedor en la elaboración de ROS-RDDS, debido a su mayor sensibilidad y liberación más rápida (Yadav et al., 2021).

5.3.3. Liberación de fármacos controlada por la temperatura

La temperatura es uno de los estímulos en la liberación controlada de fármacos al que más interés han prestado los investigadores, siendo numerosos los estudios que así lo atestiguan. Si bien, dicho estímulo puede actuar tanto internamente como aplicado desde una fuente externa, este trabajo se centra únicamente en el primero, ya que es desde esa perspectiva desde la que enfocamos la revisión bibliográfica.

En múltiples patologías pueden aparecer variaciones de temperatura respecto a la natural de nuestro organismo, muchas de ellas derivadas de situaciones inflamatorias, infecciones o tumores. En concreto, el microambiente tumoral es ligeramente hipertérmico (1-2 °C por encima de la temperatura corporal), lo que también podemos utilizar como desencadenante en los sistemas de liberación controlada de fármacos sensibles a la temperatura.

Los liposomas, micelas, nanopartículas poliméricas o dendrímeros, solos o combinados, son de entre los nanotransportadores los que más estudios han merecido sobre su capacidad de respuesta a estímulos térmicos. Concretamente, los polímeros termosensibles que conforman las micelas, las nanopartículas poliméricas y los dendrímeros son los materiales más capacitados para responder a variaciones de temperatura. Existen dos clases de polímeros termosensibles en función de su comportamiento de transición de fase, los que se caracterizan por tener un cambio de fase que ocurre por debajo de una temperatura específica (LCST, *lower critical solution temperature*) o por encima (UCST, *upper critical solution temperature*) (véase Figura 7).

Los polímeros termosensibles LCST por debajo de una cierta temperatura se hinchan y solubilizan debido a la formación de puentes de hidrógeno con el agua, constituyendo una única fase y liberando el fármaco. Por encima de esa temperatura los polímeros pasan a una conformación de glóbulo insoluble y compactado debido a la disminución de los enlaces de hidrógeno con el aumento de temperatura y encontramos dos fases en solución. Un ejemplo de polímero LCST es el poli(*N*-isopropilacrilamida) (PMIPAAm).

Por el contrario, los polímeros con UCST son solubles por encima de una temperatura específica, a partir de la cual se hinchan y liberan el fármaco; sin embargo, por debajo de la misma los polímeros se contraen en la disolución. Un ejemplo es el copolímero, constituido por poli(ácido acrílico) (PAAc) y poliacrilamida (PAAm) denominado poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (AAm/AAc).

Los polímeros LCST han adquirido una mayor importancia en la liberación controlada de fármacos que los UCST.

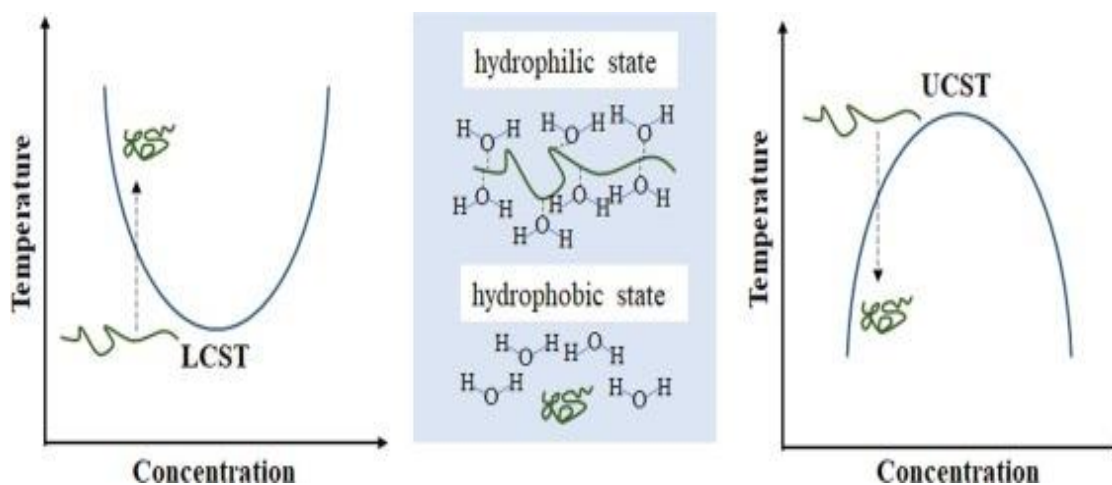


Figura 7. Transición de fase de polímeros termosensibles LCST (izquierda) y UCST (derecha) (Chen et al., 2021).

La poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) es el polímero más utilizado para la preparación de micelas poliméricas (MPs), ya que posee una LCST de alrededor de 32 °C, una temperatura muy próxima a la fisiológica del cuerpo humano. Mediante la copolimerización podemos optimar la LCST de PNIPAAm con el fin de obtener un mejor direccionamiento en la liberación del fármaco desde su sistema transportador (Chen et al., 2021).

Panja et al. han desarrollado una micela termosensible a partir de nuevos copolímeros de bloque, a saber, PE-PCL-b-PNIPAAm-FA y PE-PCL-b-p-poli(*N*-vinilcaprolactama)-FA. Se sintetizó una serie de polímeros termosensibles con diferentes LCST (que van desde 30 °C a 39 °C) adaptando la longitud del bloque de los segmentos termorresponsables, con ello se logró una alta tasa de liberación de DOX a una temperatura inferior a su LCST, concretamente el 78,57% de la carga después de 24 horas. Además, la tasa de liberación de DOX también se puede ajustar mediante la administración de temperatura bajo demanda. El estudio in vivo (Figura 8) mostró una inhibición drástica del volumen del tumor en aproximadamente un 83,9%, sin ninguna toxicidad sistémica significativa después de la administración de las MPs preparadas cargadas con DOX en el tumor de rata con glioma C6 (Zhou et al., 2018).

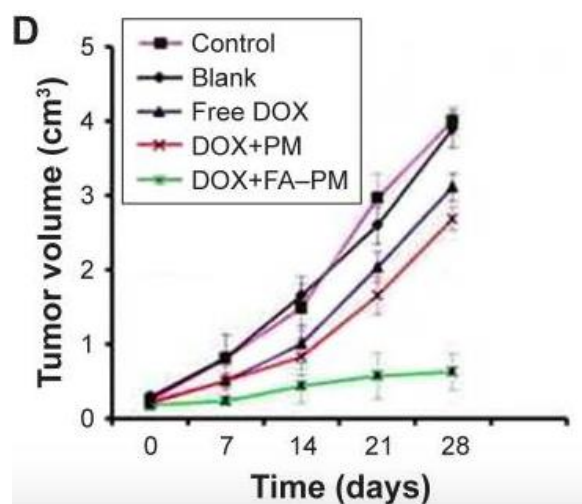


Figura 8. Variación del tamaño del tumor con el tiempo (Zhou et al., 2018).

La principal limitación de PNIPAAm es que no es biodegradable debido a la presencia de un grupo amida. Dentro de la categoría de polímeros sintéticos, el segundo por importancia es la poli(*N*-vinil-alquil-amida), que debido a que presenta una cadena más larga posee una LCST entre 32 y 35 °C, una temperatura más baja que la corporal. Esta clase de polímero es más prometedora porque se caracteriza por una baja toxicidad y una alta compatibilidad (Yadav et al., 2021).

Además de la alteración de temperatura propia del tumor, infección o inflamación, también se emplea comúnmente la aplicación artificial de calor en el lugar de la afección para fomentar la liberación del fármaco. Para aumentar la temperatura se administra con radiofrecuencia, microondas, campos magnéticos alternos o ultrasonidos (Chen et al., 2021).

5.3.4 Liberación de fármacos controlada por las enzimas

Las enzimas juegan un papel fundamental como catalizadores de reacciones químicas involucradas en procesos biológicos y metabólicos de nuestro organismo. Multitud de patologías se asocian a la desregulación de la actividad y la sobreexpresión de enzimas, a saber, las proteasas, están relacionadas con la invasión tumoral y enfermedades cardiovasculares, las fosfolipasas están implicadas en muchos tipos de cáncer, trombosis e infecciones y las oxidorreductasas, tienen un papel fundamental en medios oxidativos de enfermedades como la diabetes o el cáncer (Hu et al., 2014).

La desregulación enzimática se considera un biomarcador adecuado para el diagnóstico y el pronóstico de diferentes tipos y estadios de cáncer. Asimismo, están ganando cada vez más importancia como desencadenantes biológicos en la liberación de fármacos

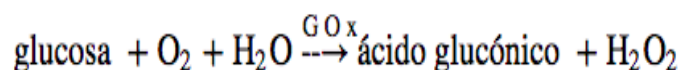
anticancerígenos. La especificidad, es decir, la capacidad de catalizar tanto una reacción como a un sustrato concreto, es la propiedad más sobresaliente de las enzimas.

Podemos beneficiarnos de esta propiedad a la hora de elaborar nanotransportadores sensibles a enzimas para lograr una administración selectiva y eficiente de fármacos. Esto se consigue incorporando grupos funcionales orgánicos en las cadenas poliméricas, por ejemplo en el caso de una MP, que son reconocidos y degradados selectivamente por enzimas sobreexpresadas en el entorno del tumor. Así conseguimos una liberación de fármacos espacio-tiempo dirigida y una reducción de los efectos no deseados en los tejidos sanos (Zhou et al., 2018).

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son un tipo de proteasas responsable de la degradación y el remodelado de la matriz extracelular, para lo cual requieren de la presencia de zinc y calcio. Estas enzimas están muy ligadas a la aparición del cáncer, ya que están sobreexpresadas en la mayoría de tumores en comparación con los niveles que presentan los tejidos sanos. Por tanto, las MMPs se pueden emplear para diseñar sistemas de liberación de fármacos sensibles a enzimas en el lugar específico del tumor. Entre ellas, las MMP2 y MMP9 son las enzimas más ampliamente analizadas para la administración de fármacos.

Por otra parte, también se puede aprovechar la variación en las concentraciones de un metabolito como estímulo desencadenante en la liberación de fármacos, por ejemplo, la alta concentración de glucosa en sangre (hiperglucemia) que caracteriza a la diabetes. El tratamiento estándar para los diabéticos tipo 1 y tipo 2 avanzada es la administración de insulina. En unos estudios realizados por Gu et al. en 2013, se desarrolló una nueva plataforma para la liberación de insulina mediada por la presencia de glucosa, una nano-red inyectable y degradable en ácido. Consistió en nanopartículas de dextrano cargadas con insulina y enzimas específicas de glucosa (glucosa oxidasa, GOx, y catalasa, CAT), conformando una estructura 3D similar a la de un gel. En situación de hiperglucemia, la GOx cataliza la conversión de glucosa en ácido glucónico (Esquema 1), lo que provoca una

disminución local del pH al aumentar las concentraciones de glucosa, lo cual conduce a la degradación de la nanored y, consiguientemente, la liberación de la insulina encapsulada (Gu et al., 2013).



Esquema 1. GOx es una enzima que cataliza la conversión de glucosa en ácido glucónico en presencia de oxígeno (Gu et al., 2013).

5.3.5. Liberación de fármacos controlada por más de un estímulo

A pesar de que de manera individual los sistemas poliméricos anteriormente citados aportan grandes avances en la liberación controlada de fármacos, combinados entre ellos aun muestran un mayor potencial para alcanzar *la diana terapéutica*. Asimismo se pueden combinar los estímulos endógenos y los exógenos para acelerar la liberación dirigida, mejorando así la entrega de fármaco (Yadav et al., 2021).

En concreto, hablamos de nanogeles de respuesta múltiple, que han demostrado una mayor sensibilidad y especificidad por el tumor, en comparación con los sistemas que responden a un único estímulo. Estos nanogeles, en respuesta a una combinación de estímulos, entre ellos, un cambio en el pH, temperatura o potencial redox, liberan sus cargas al modificar su configuración, dimensiones y sus propiedades físicas o químicas.

En un estudio al que se refiere la Figura 9, se desarrollaron nanogeles superparamagnéticos sensibles a la temperatura y al pH con los polímeros poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) y poli(*N,N*-dimetilaminoetil metacrilato) (PDMAEMA). El objetivo era administrar simultáneamente dos fármacos diferentes contra el cáncer, doxorubicina (DOX) y metotrexato (MTX) con diferentes desencadenantes de respuesta. Cuando los nanogeles se sometieron a un medio con pH bajo y temperatura alta se

obtuvieron los resultados esperados, es decir, cambios en la estructura de los grupos químicos funcionales que conforman el nanogel y su consiguiente colapso o hinchamiento dando lugar a la liberación del fármaco más rápidamente (Hajebi et al., 2019).

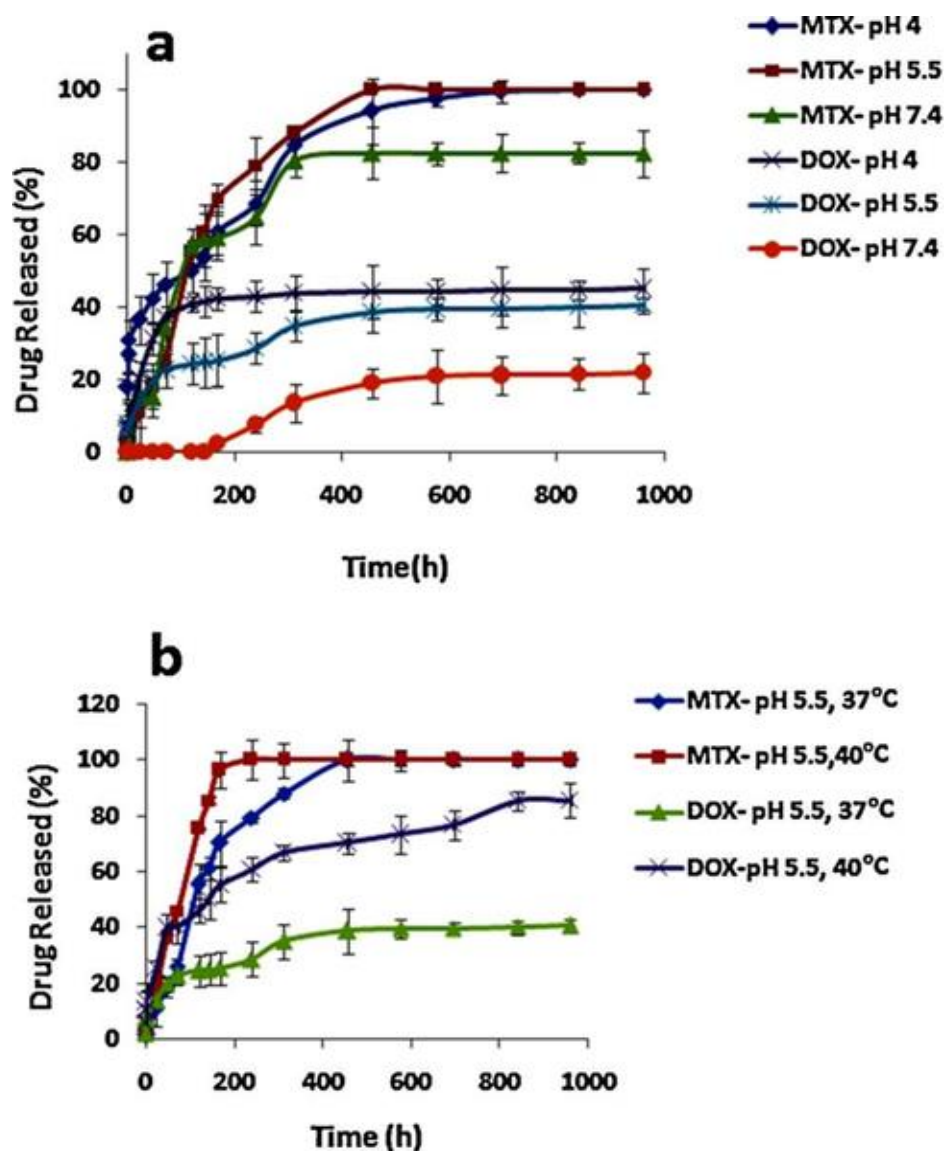


Figura 9. Liberación acumulada de Metotrexato (MTX) y Doxorubicina (DOX) contenidos en nanogeles superparamagnéticos sensibles a la temperatura y al pH. Ensayo a diferentes valores de pH (4; 5,5 y 7,4) y de temperatura (37 °C C y 40 °C) (Hajebi et al., 2019).

6. CONCLUSIONES

“Our world is built on biology and once we begin to understand it, it then becomes a technology”.
(Ryan Bethencourt)

A la vista de las actuales evidencias bibliográficas resulta indiscutible que las nanopartículas nos brindan una plataforma eficaz muy prometedora para el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. Estos sistemas de suministro farmacológico son especialmente atractivos en terapias contra enfermedades de difícil tratamiento como es el cáncer, ya que con estos nanosistemas inteligentes se consigue aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios de la medicación, al permitir dirigir al fármaco a la zona tumoral con más especificidad que los sistemas convencionales.

Aunque estos enfoques novedosos han dado como resultado mejoras espectaculares en la administración de fármacos en la etapa preclínica, su desarrollo adicional sigue siendo un desafío. Algunos estímulos internos son inciertos, como la desregulación de proteínas en las células anormales y el rango de pH inexacto en los diferentes tejidos tumorales. Por ejemplo, algunos estudios utilizaron un pH más bajo (< 5,0) en la evaluación in vitro en comparación con el pH real del tumor (5,5-6,0). Es necesario en el futuro seguir profundizando en estos estudios así como en el descubrimiento de nuevos estímulos potenciales para el desarrollo de nanotransportadores.

Recientemente, algunos sistemas nanoterapéuticos que responden a estímulos internos han avanzado a las primeras etapas de los ensayos clínicos, incluido el sistema inteligente de administración de insulina sensible a glucosa de Merck, que se encuentra en fase I y

una nanopartícula en la fase II de ciclodextrina conjugada con Camptotecina que responde al pH para el tratamiento de tumores. Sin embargo, el número de nanotransportadores que responden a estímulos internos que han llegado a ensayos tardíos es aún muy limitado.

El diseño de nanoplataformas requiere un proceso de fabricación complicado y un control de calidad riguroso, lo que se convierte en un obstáculo para la ampliación a escala industrial. Además, la mayoría de artículos publicados utilizaron modelos de experimentación con animales para investigar el efecto antitumoral de estas nanoformulaciones, por lo tanto, los resultados obtenidos no pueden representar con precisión el tumor humano en términos de características histológicas, vías metastásicas y respuestas posteriores al tratamiento.

Por todo esto, todavía es necesario un mayor progreso en la ciencia de los biomateriales, al objeto de lograr diseños más eficaces, y en las bases fisiopatológicas de las enfermedades, para identificar estímulos eficaces que sirvan como desencadenantes en la liberación de fármacos a partir del nanotransportador. En este sentido, el farmacéutico, como especialista del medicamento, puede contribuir relevantemente al perfeccionamiento del diseño de las nanopartículas liberadoras de fármacos, así como en la investigación de la base biológica de las enfermedades. Por esa razón, su presencia como profesional de la salud es fundamental en todas las fases del desarrollo de nuevos medicamentos.

7. BIBLIOGRAFÍA

Barenholz Y. Doxil[®] —The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release*. 2012; 160(2), 117-134.

Chang D, Ma Y, Xu X, Xie J, Ju S. Stimuli-Responsive Polymeric Nanoplatfoms for Cancer Therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021; 9: 707319.

Chen Y, Chen N, Feng X. The role of internal and external stimuli in the rational design of skin-specific drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021; 592, 120081.

Fenton OS, Olafson KN, Pillai PS, Mitchell MJ, Langer R. Advances in Biomaterials for Drug Delivery. *Adv Mater*. 2018; 7: e1705328.

Gu Z, Aimetti AA, Wang Q, Dang TT, Zhang Y, Veiseh O et al. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery. *ACS Nano*. 2013; 7(5): 4194-4201.

Hajebi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, Ahmadi S, Rabiee M, Roghani-Mamaqani H et al. Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems. *Acta biomaterialia*. 2019; 92, 1–18.

Hu Q, Katti PS, Gu Z. Enzyme-responsive nanomaterials for controlled drug delivery. *Nanoscale*. 2014; 6(21): 12273-86.

de Jong W, Borm P. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*. 2008; 3(2): 133-149

Karimi M, Ghasemi A, Sahandi Zangabad P, Rahighi R, Moosavi Basri SM, Mirshekari H et al. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems. *Chem Soc Rev.* 2016; 45(5): 1457-1501.

Karimi M, Sahandi Zangabad P, Ghasemi A, Amiri M, Bahrami M, Malekzad H et al. Temperature-Responsive Smart Nanocarriers for Delivery Of Therapeutic Agents: Applications and Recent Advances. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2016; 8(33): 21107- 211

Khan A, Allemailem K, Almatroodi S, Almatroudi A, Rahmani AH. Recent strategies towards the surface modification of liposomes: an innovative approach for different clinical applications. *3 Biotech.* 2020; 10(4).

Kreuter J, Speiser P. In Vitro Studies of Poly (methyl Methacrylate) Adjuvants. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1976; 65(11): 1624-1627.

Kumar D, Saini N, Jain N, Sareen R, Pandit V. Gold nanoparticles: an era in bionanotechnology. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10(3): 397-409.

Li M, Du C, Guo N, Teng Y, Meng X, Sun H, Li S, Yu P, Galons H. Composition design and medical application of liposomes. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2019; 164, 640–653.

Liu M, Du H, Zhang W, Zhai G. Internal stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery: Design strategies and applications. *Materials Science and Engineering.* 2017; C, 71, 1267–1280.

Lu W, Yao J, Zhu X, Qi Y. Nanomedicines: Redefining traditional medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021; 134, 111103.

Mojumdar EH, Sparr E. The effect of pH and salt on the molecular structure and dynamics of the skin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2021; 198, 111476.

Padya BS, Pandey A, Pisay M, Koteswara KB, Chandrashekhar Hariharapura R, Bhat KU et al. Stimuli-responsive and cellular targeted nanoplatforms for multimodal therapy of skin cancer. *European Journal of Pharmacology*. 2021; 890, 173633.

Panja S, Dey G, Bharti R, et al. Tailor-made temperature-sensitive micelle for targeted and on-demand release of anticancer drugs. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016; 8(19): 12063–12074.

Preman NK, Barki RR, Vijayan A, Sanjeeva SG, Johnson RP. Recent developments in stimuli-responsive polymer nanogels for drug delivery and diagnostics: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020; 157, 121–153.

Qi SS, Sun JH, Yu HH, Yu SQ. Co-Delivery Nanoparticles of Anti-Cancer Drugs for Improving Chemotherapy Efficacy. *Drug Delivery*. 2017; 24(1): 1909–26.

Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química*. 2016; 27(4), 286–291.

Srinivas US, Tan B, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS y la respuesta al daño del ADN en el cáncer. *Biología redox*. 2019; 25, 101084.

Surya R, Mullassery MD, Fernandez NB, Thomas D, Jayaram PS. Synthesis and characterization of a pH responsive and mucoadhesive drug delivery system for the controlled release application of anti-cancerous drug. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020; 13(5), 5262–5276.

Torrelló M, Viscasillas A, Del Pozo A. Liposomas (I). Conceptos generales y relación con las estructuras cutáneas. *Offarm*. 2002; 21(9): 188–90.

Vaquero-Raya EC, Molero-Richard X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(8): 473-84.

Yadav P, Jain J, Sherje AP. Recent advances in nanocarriers-based drug delivery for cancer therapeutics: A review. *Reactive and Functional Polymers*. 2021; 165, 104970.

Zhou Q, Zhang L, Yang T, Wu H. Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 2921-2942.

Zhou Y, Quan G, Wu Q, Zhang X, Niu B, Wu B et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta pharmaceutica Sinica*. 2018; B, 8(2), 165-177.