



NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN COLÓNICA DE FÁRMACOS



María Josefina Orse Ginés

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla



GRADO EN FARMACIA. FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN COLÓNICA DE FÁRMACOS

Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico.

Alumna: María Josefina Orse Ginés.

Tutora: Mercedes Ángela Aguilar de Leyva.

Departamento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Lugar y Fecha: Sevilla, diciembre 2021.

RESUMEN

El diseño de fármacos de liberación colónica gana cada día más importancia en el tratamiento de enfermedades locales que afectan al colon como son la Colitis Ulcerosa (CU), la Enfermedad de Crohn (EC) o el Cáncer Colorrectal (CCR), cuya prevalencia ha ido aumentando en los últimos años y se espera que siga haciéndolo. En este sentido, la tecnología que utiliza nanopartículas (NPs) se presenta como una alternativa con una importancia crucial debido a sus propiedades físicas y químicas únicas asociadas a su reducido tamaño y a la capacidad de modificar su superficie de manera relativamente sencilla. Estas propiedades permiten a las NPs dirigirse activamente a las células dañadas, acumularse en el lugar de la afección, superar las barreras biológicas y aumentar la solubilidad del fármaco, haciendo posible un tratamiento local de la enfermedad, disminuyendo por tanto los efectos sistémicos y la toxicidad asociada. Sin embargo, todavía quedan muchos desafíos que superar en el diseño de nanopartículas de liberación colónica (NPLC), como son dirigirlas activamente al tejido dañado y controlar de manera más eficiente la liberación del principio activo, superando las condiciones adversas del tracto gastrointestinal (GI) antes de llegar a su lugar de acción en el colon, respondiendo así de manera específica a ciertos estímulos de liberación en la biofase. Este trabajo de revisión bibliográfica se basa en describir los diferentes tipos de NPs que pueden ser utilizados como sistemas de liberación colónica de fármacos, presentando de manera concisa los últimos avances que se han realizado en la materia.

Palabras clave: nanopartículas, liberación colónica, cáncer colorrectal, colitis ulcerosa.

Abreviaturas más empleadas:

5-ASA: ácido 5-aminosalicílico	MPO: mieloperoxidasa
5-FU: 5-Fluorouracilo	MPTS: 3-mercaptopropiltrimetoxisilano
AuNPs: nanopartículas de oro	MSN: nanopartículas de sílice mesoporosa
CCR: cáncer colorrectal	NPLC: nanopartículas de liberación colónica
CU: colitis ulcerosa	NPs: nanopartículas
DAI: índice de inflamación intestinal	NSL: Nanopartícula sólida lipídica
DSS: dextrano sulfato de sodio	PBS: tampón fosfato salino
EC: enfermedad de Crohn	PCL: policaprolactona
EE%: eficiencia de encapsulación	PLGA: copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico
EII: enfermedad inflamatoria intestinal	SII: síndrome de intestino irritable
GI: gastrointestinal	SiQDs: puntos cuánticos de silicio
IL-17: interleucina 17	TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa

ÍNDICE

Resumen	2
Índice	3
1. Introducción	4
1.1 Anatomía y fisiología del colon	4
1.2 Diseño de fármacos de liberación colónica	5
1.3 Enfermedades del colon	7
1.4 Nanopartículas (NPs): clasificación y diseño de nanotransportadores de fármacos	9
2. Objetivos.....	10
3. Materiales y Métodos.....	11
4. Resultados y Discusión.....	11
4.1 NPLC Poliméricas.....	12
4.2 NPLC Lipídicas	16
4.3 NPLC Inorgánicas.....	23
4.4 NPLC Híbridas.....	27
4.5 Medicamentos comercializados basados en NPs.....	29
5. Conclusiones	31
6. Bibliografía	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Anatomía y fisiología del colon

El colon se extiende hacia arriba desde el ciego y consta de colon ascendente, transverso, descendente y sigmoide (Figura 1). Sus segmentos ascendente y descendente son retroperitoneales (de forma secundaria), y los segmentos transverso y sigmoide son intraperitoneales (Drake et al., 2020).

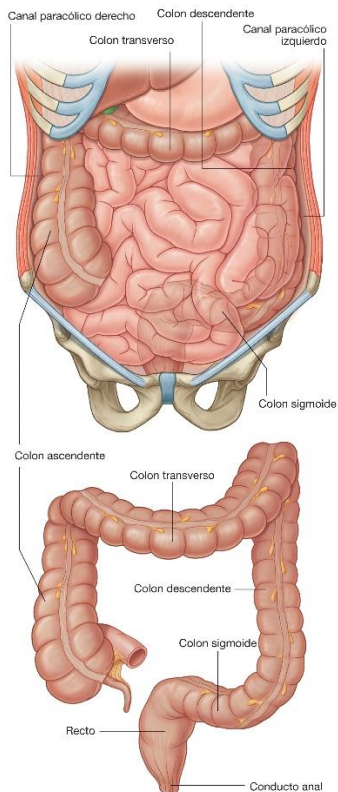


Figura 1. Anatomía del colon (Drake et al., 2020).

La pared del tracto gastrointestinal (GI) presenta dos superficies: la mucosa y la serosa. La superficie mucosa está enfrentada al lumen, mientras que la superficie serosa lo hace a la sangre (Figura 2). Las capas de la pared GI son las siguientes, desde el lumen hacia la sangre: una capa mucosa que consta de una capa de células epiteliales, una lámina propia y la *muscularis mucosae*. Las células epiteliales están especializadas para llevar a cabo funciones de absorción y secreción. La lámina propia consta fundamentalmente de tejido conectivo, pero también de vasos sanguíneos y linfáticos. La *muscularis mucosae* consta de células de músculo liso; al contraerse, modifica la forma y el área de superficie de la capa de células epiteliales. Por debajo de la capa mucosa se encuentra una capa submucosa que consta de colágeno, elastina,

glándulas y los vasos sanguíneos del tracto GI. La motilidad del tracto GI la proporcionan dos capas de músculo liso, los músculos circular y longitudinal, que están intercalados entre la submucosa y la serosa. La capa muscular longitudinal es fina y contiene pocas fibras nerviosas, mientras que la capa circular es gruesa y está más densamente inervada. Las neuronas no hacen verdaderas sinapsis sobre las fibras del músculo liso GI, sino que más bien liberan transmisores a partir de las varicosidades que están a lo largo de sus axones. Dos plexos contienen el sistema nervioso del tracto GI. El plexo submucoso (plexo de Meissner) descansa entre la submucosa y el músculo circular, y el plexo mientérico entre el músculo circular y el músculo longitudinal (Costanzo, 2018).

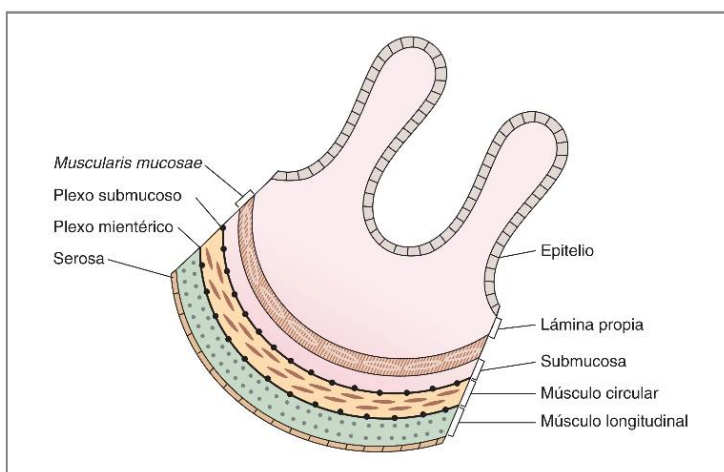


Figura 2. Estructura de la pared del tracto GI (Costanzo, 2018).

1.2 Diseño de fármacos de liberación colónica

El diseño de un sistema de administración oral de fármacos dirigido al colon debe considerar las diferencias en anatomía, fisiología y características de absorción que existen entre los diferentes segmentos del tracto GI, así como la cinética de tránsito, de la forma de dosificación y el sitio de liberación del fármaco dentro del tracto GI. Además, se deben considerar las marcadas diferencias individuales entre el tracto GI sano y enfermo (Naeem et al., 2020).

Para llegar al colon, las fórmulas deben superar primero el estómago. Las células parietales se encargan de secretar ácido clorhídrico, que da al contenido gástrico sus característicos valores de pH bajos, que se sitúan en torno a 2,5 en sujetos en ayunas. La acidez del contenido estomacal puede cambiar con la ingestión, y dependiendo de los alimentos consumidos puede alcanzar valores de pH de 6,6. Además, en el estómago se segregan las enzimas pepsina y lipasa gástrica, cuya función es la hidrólisis de proteínas y triglicéridos para mejorar su absorción posterior en

el intestino delgado. Por lo que este entorno ácido y catalítico puede dañar la integridad de los péptidos y los fármacos (Arévalo-Pérez et al., 2020).

Prosiguiendo en el recorrido del tracto GI, el intestino delgado tiene un ambiente de pH ligeramente ácido a neutro (pH 5,9–7,8), mientras que el pH del colon varía de pH 5 a 8. Se han registrado valores de pH colónico más bajos en pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) (Naeem et al., 2020).

La gran capacidad de absorción de agua del colon le confiere una alta viscosidad en comparación con el tracto GI superior y deja las paredes de su lumen cubiertas con una gruesa capa de mucosidad que dificulta la disolución de los fármacos y, por tanto, reduce su absorción (Arévalo-Pérez et al., 2020). Los tiempos de tránsito en el colon pueden variar significativamente (Figura 3). Además, los pacientes con enfermedades del colon como la CU tienen un tránsito en el colon significativamente más rápido (Naeem et al., 2020).

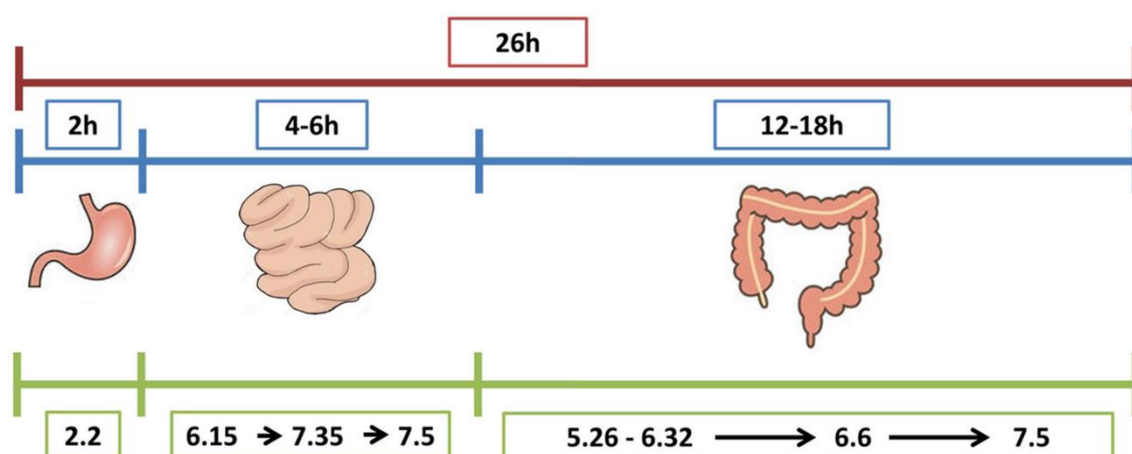


Figura 3. *Tiempos medios de tránsito y valores de pH a través del tracto GI (Arévalo-Pérez et al., 2020).*

Además de los valores altos de pH, el otro rasgo más característico del intestino grueso es el elevado número de microorganismos que lo habitan, que puede llegar a ser de 10^{11} a 10^{12} UFC/mL. Este rico microambiente es responsable de una gran cantidad de actividad enzimática (Arévalo-Pérez et al., 2020). En el colon residen más de 400 especies diferentes de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. La mayoría de las bacterias anaeróbicas del colon obtienen energía a partir de la degradación de polisacáridos mediante enzimas reductoras e hidrolíticas (Naeem et al., 2020). Las bacterias que residen en el colon pueden realizar múltiples reacciones metabólicas como son la deglucuronidación, descarboxilación, reducción de dobles enlaces, hidrólisis de ésteres y amidas, y deshidroxilación, todas ellas capaces de degradar ciertos polímeros y péptidos que pueden utilizarse potencialmente para sistemas de administración de

fármacos (Arévalo-Pérez et al., 2020). Sin embargo, el metabolismo bacteriano del fármaco puede derivar en su inactividad o toxicidad. Además, la microbiota colónica sufre fluctuaciones inducidas por enfermedades, la dieta o la medicación (Naeem et al., 2020).

El colon tiene muchas ventajas como diana farmacológica: pH moderado, presencia de enzimas, biodisponibilidad adecuada de fármacos con baja absorción y mayor tiempo de residencia, lo que implica una menor frecuencia de dosificación y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Sin embargo, tiene serias limitaciones, incluida la escasa solubilidad en agua de muchos agentes quimioterapéuticos, presencia de microbiota, baja biodisponibilidad de algunos fármacos debido a unión inespecífica, presencia de moco y residuos de alimentos y liberación incompleta del fármaco, uniones estrechas, falta de vellosidades y flujo sanguíneo bajo (Alnajjar, Hussain, 2020).

La administración de medicamentos de liberación colónica cada día gana más relevancia debido a la necesidad de una acción local para tratar enfermedades intestinales como el cáncer colorrectal (CCR), síndrome de intestino irritable (SII) o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La terapia dirigida al colon permite no sólo el tratamiento directo en el sitio de la enfermedad, sino también reduce la necesidad de usar dosis múltiples y el riesgo de efectos secundarios sistémicos (Naeem et al., 2020).

1.3 Enfermedades del colon

El CCR es una enfermedad que se inicia en las células epiteliales y comienza como un pólipo en la pared interior de las células epiteliales que recubren el colon y progresa hacia el ganglio linfático y músculos que lo rodean (Bhaskaran, Kumar, 2021). La mayor parte de los CCRs, sin importar su origen, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa y se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en hamartoma no neoplásico, proliferación hiperplásica de la mucosa (pólipo hiperplásico) o pólipo adenomatoso (Mayer, 2021).

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado 16 medicamentos para el tratamiento del cáncer de colon, de los cuales 12 fármacos (5-fluorouracilo, aflibercept, bevacizumab, cetuximab, ipilimumab, clorhidrato de irinotecán, leucovorina cálcica, nivolumab, oxaliplatino, panitumumab, pembrolizumab y ramucirumab) se administran como perfusión intravenosa (excluyendo 5-fluorouracilo, que puede administrarse en forma de bolo intravenoso) y solo 4 medicamentos (capecitabina, combinación de trifluridina y tipiracilo y regorafenib) se administran oralmente (Bhaskaran, Kumar, 2021). El CCR es una grave amenaza para la salud

humana, cuya incidencia y mortalidad ocupan el cuarto y el quinto lugar entre todos los tipos de cáncer, respectivamente. Se estima que hubo aproximadamente 1,1 millones de nuevos casos de cáncer de colon y 0,6 millones de muertes relacionadas en 2018 en todo el mundo. En los últimos años, la incidencia del CCR ha ido aumentando, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Además, con el desarrollo de la economía mundial y los cambios en el estilo de vida y la dieta, se espera que la incidencia del CCR siga aumentando (Yao et al., 2020).

La EII es una enfermedad idiopática crónica y un trastorno progresivo y recidivante del tracto GI, caracterizado por una inflamación aberrante y persistente. La causa exacta de la EII aún no está clara, ya que es un trastorno multifactorial contribuido por interacciones complejas que surgen debido a una desregulación de la inmunidad, disfunción de la barrera mucosa, estrés oxidativo, composición alterada de la microbiota en el colon, susceptibilidad genética, factores individuales y ambientales (Sharma et al., 2019). Esta enfermedad abarca un grupo de enfermedades autoinmunes que se caracterizan por la inflamación tanto del intestino delgado como del grueso, en la que distintas secciones del sistema digestivo son atacadas por el propio sistema inmunológico del cuerpo (Fakhoury et al., 2014). La EII es una enfermedad crónica con síntomas como diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, sangrado rectal y anemia, con fases de remisión y exacerbación, representados por la EC y la CU, las cuales son factores de riesgo del CCR (Lima et al., 2021). La CU causa úlceras inflamatorias de larga duración en el revestimiento de la mucosa del colon y el recto, y es una de las más prevalentes de la EII (Yaghoubi et al., 2021).

El inicio, el curso y la prevalencia de la EII han aumentado globalmente debido a los cambios en factores ambientales, el estilo de vida, los hábitos alimentarios, así como el uso excesivo o mal uso de los medicamentos (Sharma et al., 2019).

El tratamiento de la EII a menudo implica el uso de medicamentos que pueden disminuir los síntomas y disminuir la inflamación en el revestimiento del colon. Un grupo de medicamentos antiinflamatorios que incluyen el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) se usa comúnmente para tratar la EII. Otros medicamentos como el infliximab también están indicados en pacientes que han fallado en la terapia convencional y están hospitalizados con EII grave. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina involucrada en la inflamación intestinal. También se pueden usar varios otros fármacos inmunomoduladores, como la talidomida, para tratar a un paciente con EII grave (Fakhoury et al., 2014).

En resumen, los tratamientos actuales para la EII de leve a moderada son los aminosalicilatos y para la EII de moderada a grave son glucocorticoides (cortisona, prednisona), inmunosupresores (tiopurinas, tacrolimus, ciclosporina) y anticuerpos monoclonales anti-TNFa (infliximab, adalimumab) (Sharma et. al., 2019).

1.4 Nanopartículas (NPs): clasificación y diseño de nanotransportadores de fármacos

Las NPs son materiales cuyo tamaño oscila entre 1 y 100 nm. Se clasifican de forma diferente en función de criterios como la forma, el tamaño o las propiedades (Khan et al., 2019). En función de su estructura, las nanopartículas son orgánicas (lipídicas o poliméricas), inorgánicas e híbridas (Figura 4) (Pircalabioru et al., 2019).

Para diseñar nanotransportadores de fármacos se han utilizado numerosas estrategias en las que hay que tener en cuenta diferentes factores, como el tamaño, la composición de las formulaciones, la naturaleza y las indicaciones terapéuticas del fármaco y la vía de administración. Una herramienta importante para la formulación de nanotransportadores es su conjugación con ligandos funcionales, produciendo así profármacos con características beneficiosas. Con este objetivo se utilizan polietilenglicol (PEG), péptidos y moléculas anfifílicas (Kashapov et al., 2021). Por lo que para mejorar el reconocimiento y la internalización de las NPs por los tejidos diana sus superficies pueden ser modificadas con ligandos como el ácido fólico, integrinas, anticuerpos, transferrina y polisacáridos (Handali et al., 2018).

Como alternativa, se utilizan técnicas de encapsulación, que proporcionan facilidades para el diseño de sistemas de liberación de fármacos. Es importante destacar que la combinación de estos enfoques puede aplicarse con éxito, dando lugar a un efecto sinérgico. Las estrategias de encapsulación abordan diferentes técnicas e implican numerosos tipos de sistemas compuestos por una variedad de materiales, que pueden dividirse básicamente en nanotransportadores orgánicos e inorgánicos. A su vez, las dos principales familias de sistemas orgánicos se basan en compuestos lipídicos y poliméricos. Ambos grupos proporcionan marcados avances en la eficacia de los fármacos cargados debido a la optimización de su circulación y estabilidad en el bioambiente. Por otra parte, las NPs inorgánicas como los óxidos metálicos, las partículas de oro y sílice, los fullerenos, los puntos cuánticos, etc., proporcionan una plataforma eficaz y versátil para la fabricación de sistemas de administración de fármacos y agentes de diagnóstico por imagen. Estos materiales presentan propiedades ópticas, magnéticas y eléctricas únicas, y una mayor capacidad de carga, estabilidad mecánica, facilidad de fabricación, control del tamaño y de las características de los poros. Sin embargo, el mayor potencial biomédico en términos de eficacia de la terapia, seguridad, liberación controlada, reducción de la toxicidad y de los efectos

secundarios, reside en los nanotransportadores híbridos. Las tendencias actuales hacia el desarrollo de formulaciones híbridas permiten beneficiarse de la sinergia de las propiedades de los compuestos orgánicos/inorgánicos, polímero/inorgánico, lípido/inorgánico y lípido/polímero (Kashapov et al., 2021).

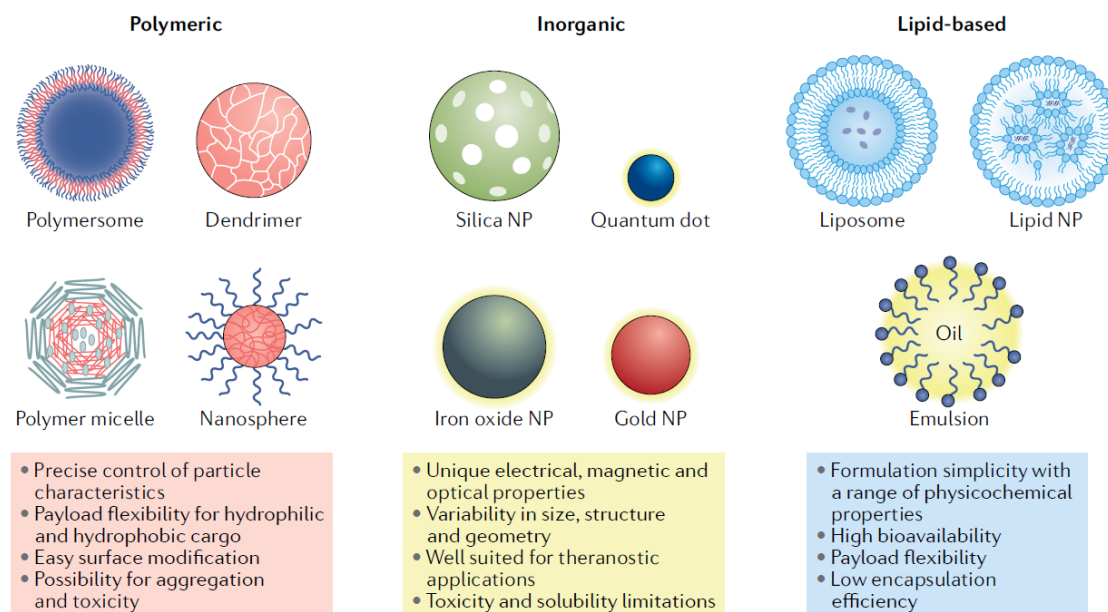


Figura 4. Clases de NPs. Se esquematizan las diferentes clases y subclases de NPs con aplicaciones en sistemas de liberación de fármacos, así como también sus principales características (Mitchell et al., 2021).

Las ventajas que ofrece la encapsulación de fármacos en nanotransportadores son (1) mayor disponibilidad del fármaco en el lugar de la enfermedad al permitir el transporte a través de las barreras biológicas y también la protección de la eliminación rápida del fármaco, (2) mayor tiempo de circulación, (3) mejor solubilidad del fármaco y (4) cinética de liberación sostenida del fármaco y efectos secundarios mínimos (Pircalabioru et al., 2019).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es revisar artículos publicados en los últimos 4 años que abordan la temática de nanopartículas de liberación colónica (NPLC). Esta revisión se centrará en estudiar los distintos aspectos relacionados con las posibles aplicaciones más actuales de las NPLC para tratar la EII y el CCR.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se han utilizado las siguientes bases de datos para acceder a los artículos:

- Web of Science
- Scopus
- Science Direct
- Fitoterapia.net
- Harrison Online
- Clinicalkey Student

En la búsqueda se han empleado las siguientes palabras claves: *nanoparticles, colitis, colon targeted nano drug delivery system, lipidic, colonic, bowel disease, colon targeted delivery, colonic delivery, inorganic nanoparticle, controlled release, colorectal cancer.*

Se ha acotado la búsqueda a artículos publicados entre 2018 y 2021, dado el creciente interés que suscita el uso de NPs en el tratamiento de enfermedades intestinales.

Tras realizar la búsqueda en la base de datos Scopus empleando una combinación de las palabras claves se obtuvo un total de 638 resultados de los cuales 156 se corresponden con artículos de revisión y 459 con artículos originales. De de éstos últimos, 269 se encuentran publicados dentro del periodo de tiempo seleccionado. Cabe destacar que en los últimos años ha crecido exponencialmente la investigación en esta área. En esta revisión se han seleccionado por su interés un total de 40 artículos.

Para citar las diferentes referencias se ha utilizado como guía el gestor de referencias "Mendeley".

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente la investigación con NPLC para enfermedades como el CCR o la EII se centran en el uso de materiales poliméricos, lipídicos, inorgánicos e híbridos (Naeem et al., 2020). En general los sistemas de liberación de fármacos basados en NPs incluyen dendrímeros, liposomas, nanocápsulas, nanoesferas, hidrogeles, nanofibras y NPs de hidrogel (también conocidas como nanogeles poliméricos) (Mamidi, Delgadillo, 2021).

Por otra parte, hay que tener en cuenta los distintos mecanismos de liberación del fármaco a partir de su forma farmacéutica, donde se incluyen los más tradicionales como son tiempo-dependiente, pH-dependiente y enzimas-dependiente, como así también aquellos sistemas más

novedosos, es decir, dual (enzimas/pH-dependiente y pH/tiempo-dependiente), mucoadhesivos, potencial redox-dependiente y dirigido a células. El sistema ideal debería superar las barreras biológicas, dirigirse específicamente al colon, diferenciar tejido sano de enfermo y liberar una dosis terapéutica a demanda (Naeem et al., 2020).

4.1 NPLC POLIMÉRICAS

Las NPs poliméricas pueden sintetizarse a partir de materiales naturales o sintéticos, así como de monómeros o polímeros preformados, lo que permite una gran variedad de estructuras y características. Pueden formularse controlando de forma precisa múltiples características de las NPs y, por lo general, son buenos vehículos de administración de fármacos porque son biocompatibles y fáciles de formular. Se sintetizan mediante diversas técnicas como son la emulsificación (desplazamiento del disolvente o difusión), la nanoprecipitación, la gelificación iónica y la microfluidización, que dan lugar a diferentes tipos de NPs, las cuales también tienen una capacidad de carga de fármaco variable.

Los fármacos se pueden encapsular dentro del núcleo de la NP, atrapar en la matriz polimérica, conjugar químicamente con el polímero o unirse a la superficie de la NP (Mitchell et al., 2021). Se han desarrollado varios sistemas de NPs poliméricas utilizando polímeros naturales y sintéticos (Mamidi, Delgadillo, 2021). De los polímeros sintéticos, el PLGA (copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico) y la PCL (policaprolactona) han sido ampliamente empleados en la preparación de NPs debido a las ventajas que presentan, como mantener la estabilidad fisicoquímica de muchos fármacos, su conocida vía de biotransformación y la prolongación del tiempo de circulación del fármaco (Badran et al., 2018).

Entre los polímeros naturales, el quitosán se ha utilizado ampliamente en varias aplicaciones, que incluyen la cicatrización de heridas, la administración de fármacos y nutraceuticos (Mamidi, Delgadillo, 2021). Este uso tan extendido del quitosán se basa en sus propiedades biológicas, ya que es biocompatible, carece de toxicidad, no genera inmunogenicidad y es biodegradable (Arévalo-Pérez et al., 2020).

Recientemente, se ha utilizado como estrategia recubrir la superficie de las NPs con ligandos para aumentar la especificidad de la liberación de fármacos. Uno de los ligandos utilizados es el quitosán. Por este motivo, Badran y colaboradores (2018) han sintetizado NPs de PLGA y PCL, recubiertas con quitosán y cargadas con Docetaxel, obteniendo buenos resultados con tasas de liberación del 68% del contenido del fármaco en condiciones de medio colónico después de 24 horas sin que se dañe en el ambiente ácido del estómago. Debido a la carga catiónica del

chitosán se puede utilizar para formar una capa de recubrimiento alrededor de partículas con carga negativa mediante adsorción electrostática en la superficie, así las NPs recubiertas de chitosán con carga positiva son atraídas por las cargas negativas de la membrana celular, lo que aumenta la permeabilidad del fármaco. Además, el chitosán tiene actividad contra las células cancerosas porque interfiere en su metabolismo, inhibiendo el crecimiento celular.

Para sintetizar estas NPs cargadas con Docetaxel se utilizó la técnica de evaporación de disolventes en doble emulsión (W/O/W). Los resultados del estudio *in vitro* indican que el Docetaxel se libera lentamente de las NPs recubiertas con chitosán en comparación con las NPs sin recubrimiento. Además, las NPs de PLGA recubiertas con chitosán inducen una mayor citotoxicidad contra las células de la línea tumoral HT-29 en comparación con las NPs de PCL recubiertas, las NPs sin recubrimiento y el Docetaxel puro (Badran et al., 2018).

Por otra parte, los nuevos avances han mejorado los nanosistemas dirigidos al colon aprovechando los cambios fisicoquímicos que producen muchas enfermedades del colon como la CU, en las que se produce un aumento de la infiltración de células inmunitarias (Zhang et al., 2019). Además, debido a la inflamación del tejido en la CU se produce una disminución del moco, acumulación de proteínas cargadas positivamente, como algunos péptidos antibacterianos, proteínas que incrementan la permeabilidad y transferrina (Yan et al., 2020). Por ejemplo, las NPs de PLGA cargadas de curcumina y funcionalizadas con una capa superficial de condroitina han demostrado que pueden dirigirse a los macrófagos presentes en el tejido colónico inflamado. La condroitina sulfato es un polisacárido de origen natural con carga negativa que presenta excelente biodegradabilidad, buena biocompatibilidad y facilidad de conjugación química. Además, presenta una fuerte afinidad con la glicoproteína CD44 que se encuentra sobreexpresada en la superficie de macrófagos en el colon inflamado, por lo que la condroitina facilita la endocitosis del fármaco mediada por CD44. Por otra parte, la curcumina es un pigmento fenólico natural, y tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y bactericidas.

Para obtener estas NPs se utilizó la técnica de evaporación de solvente en emulsión y luego se incluyeron en un hidrogel de chitosán/alginato (Figura 5). El hidrogel se utilizó para evitar el daño de las NPs durante su paso por el tracto GI superior, produciéndose su liberación pH-dependiente en el lumen del colon y su acumulación en el tejido inflamado. Los resultados del ensayo *in vitro* demostraron que estas NPs tienen una buena biocompatibilidad (fundamental para la administración por vía oral), una internalización eficiente en los macrófagos y una mayor capacidad antiinflamatoria que las NPs que no estaban funcionalizadas con condroitina sulfato.

histológicas. Estas NPs resultan tener una menor absorción oral y una mayor mucoadhesión y, por lo tanto, proporcionan una mejor propiedad de focalización en el colon en el tratamiento de CU (Yan et al., 2020).

También se han utilizado polímeros sintéticos como Eudragit® para formular NPs dirigidas al colon (Arévalo-Pérez, 2020). En un estudio llevado a cabo por Naeem y colaboradores (2018) se desarrollaron NPs poliméricas de doble función cargadas con Ciclosporina A, compuestas por Eudragit® FS30D como polímero sensible al pH y PLGA como polímero de liberación sostenida. Las NPs cargadas con Ciclosporina A se prepararon con PLGA, Eudragit® FS30D o una mezcla de ambos polímeros (1:1 p/p), utilizando un método de evaporación de solvente en emulsión de aceite en agua. Las NPs con ambos polímeros minimizaron la liberación del fármaco (sólo el 18%) a pH 1,2 y 6,8, y generó una liberación sostenida a pH 7,4 y mejoraron la distribución de la Ciclosporina A en el colon. En el modelo de colitis de ratón el tratamiento con estas NPs mejoró los signos de la enfermedad, es decir, la pérdida de peso, la longitud del colon, disminuyó la hemorragia rectal, el peso del bazo, la actividad de la Mieloperoxidasa (MPO), la infiltración de macrófagos y la expresión de citoquinas proinflamatorias en comparación con las NPs que sólo llevaban PLGA o Eudragit® (Naeem et al., 2018).

Como se ha mencionado anteriormente, el empleo de diferentes ligandos conjugados con los nanotransportadores puede mejorar la especificidad de la liberación en el colon. Los ligandos son elementos fuertemente unidos a la superficie de los nanotransportadores que pueden reconocer específicamente a los receptores de la membrana celular que sólo se expresan en determinadas células, como las tumorales. La unión específica entre el ligando y el receptor puede cambiar la respuesta de las células, activando o desactivando diferentes funciones celulares o ayudando a liberar el contenido del fármaco en determinados entornos (Arévalo-Pérez et al., 2020). De forma general cuando el ligando dirigido al tumor se une a las células cancerosas el nanotransportador es endocitado y libera los fármacos anticancerosos. Dado que estos nanotransportadores se dirigen a las células cancerosas, pero no a los tejidos sanos, la eficacia terapéutica aumenta y se reduce la toxicidad (Yao et al., 2020).

El folato, la transferrina, los aptámeros, los péptidos y los anticuerpos son los ligandos más utilizados para atacar diferentes patologías del colon, como el CCR (Arévalo-Pérez et al., 2020). Los aptámeros son oligonucleótidos cortos de una sola hebra (ADN o ARN) que pueden formar estructuras tridimensionales únicas para servir de ligandos que se unen a las moléculas objetivo. Los aptámeros no sólo pueden unirse a las dianas con gran afinidad y especificidad, sino que

tienen mejor penetración en los tejidos tumorales debido a su pequeño tamaño molecular (Yao et al., 2020).

Yao y colaboradores (2020) desarrollaron una unión de Holliday funcionalizada con 4 aptámeros y cargada con Doxorubicina. Una unión de Holliday es el intermediario central del proceso de recombinación homóloga que implica el cruce de cadenas de dos secuencias de ADN (Neidle, 2008). Este complejo se formó intercalando Doxorubicina en la estructura de ADN de la unión de Holliday-Aptámero (Figura 6). La microscopía confocal reveló que el complejo liberaba Doxorubicina de forma selectiva en las células de cáncer de colon CT26, pero no en las células de control. Además, se logró la eliminación selectiva de las células cancerosas CT26 *in vitro* y redujo el daño en las células de control. En comparación con la Doxorubicina libre, el complejo unión de Holliday-aptámero-Doxorubicina mejoró significativamente la eficacia antitumoral *in vivo* sin aumentar los efectos adversos.

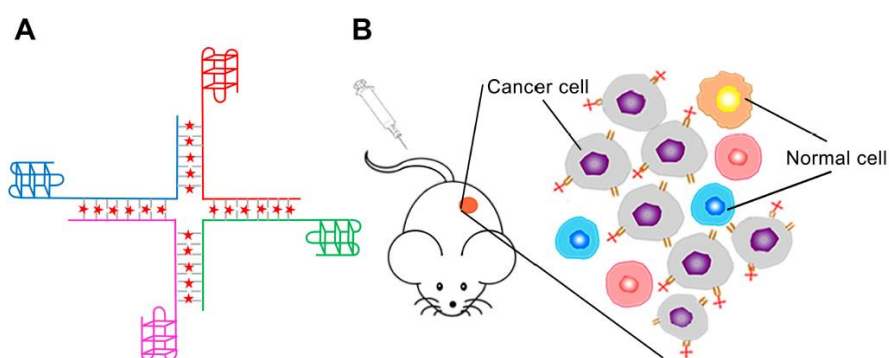


Figura 6. Esquema del diseño general de la unión de Holliday-aptámeros cargados con Doxorubicina (Yao et al., 2020).

4.2 NPLC LIPÍDICAS

Las NPs lipídicas incluyen varios subconjuntos de estructuras, pero típicamente son disposiciones esféricas que comprenden al menos una bicapa lipídica que rodea a uno o más compartimentos acuosos (Mitchell et al., 2021). Las NPs lipídicas pueden ser clasificadas en las siguientes siete categorías: liposoma, NP core-shell, micela, nanopartícula sólida lipídica (NSL), nanodisco y cubosomas (Figura 7) (Ying et al., 2021). Como sistemas de liberación de fármacos ofrecen muchas ventajas, ya que son fáciles de formular, tienen capacidad de autoensamblaje, una alta biodisponibilidad y capacidad de carga, son biocompatibles y sus propiedades fisicoquímicas se pueden controlar para modular sus características biológicas. Por estas razones, las NPs basadas en lípidos son la clase más común de nanomedicinas aprobadas por la

FDA (Mitchell et al., 2020). En esta revisión nos centraremos en exponer los avances realizados en el campo de los liposomas y las NSL.

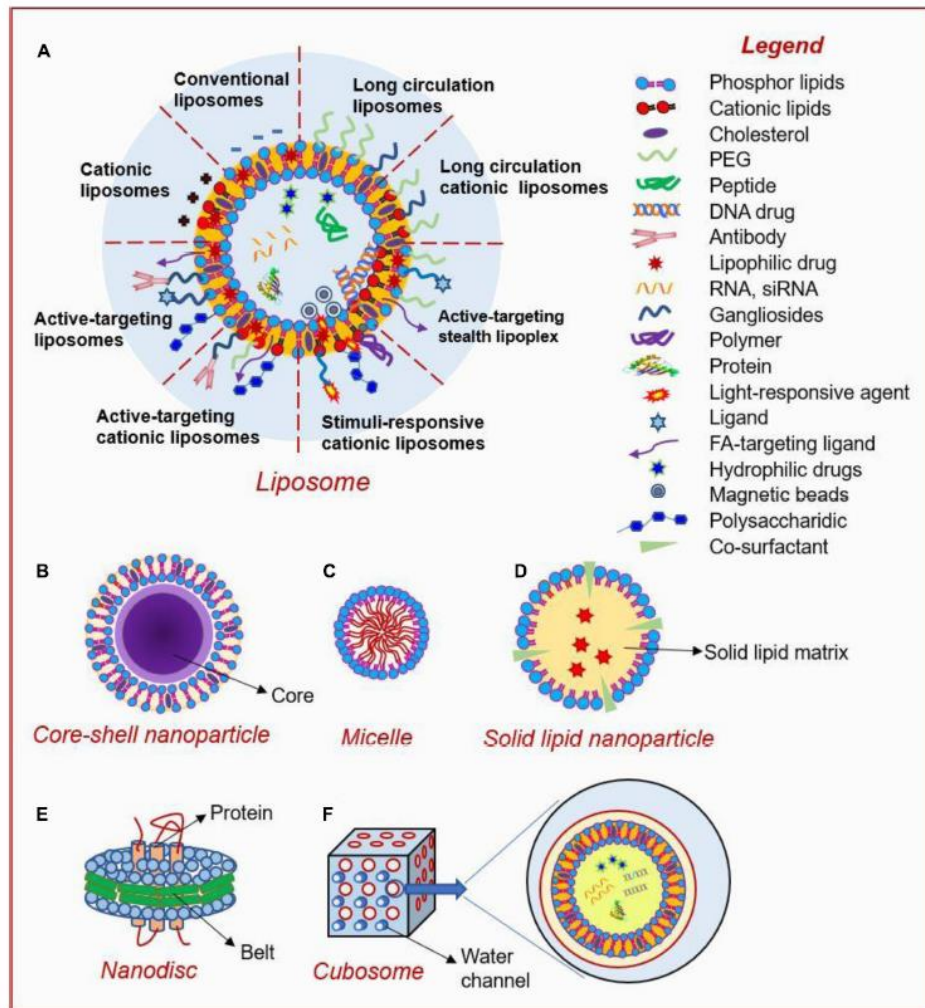


Figura 7. Tipos de NPs lipídicas (Ying et al., 2021)

La primera y más utilizada nanofórmula como sistema de administración de fármacos está representada por los nanoliposomas. Los liposomas son vesículas de fosfolípidos con un tamaño de entre 50 y 100 nm, que albergan una membrana de doble capa, con una fase acuosa interna. La fase acuosa puede actuar como portadora de fármacos solubles en agua, mientras que la membrana lipídica puede utilizarse para encapsular compuestos hidrofóbicos y anfifílicos. Los liposomas tienen muy buena difusión, circulación y penetración (Pircalabioru et al., 2019). Para la clasificación de los liposomas en función de sus características fisicoquímicas, se tiene en cuenta su tamaño y el número de bicapas o lamelas que conforman la pared del liposoma (Figura 8) (Ruano, 2013).

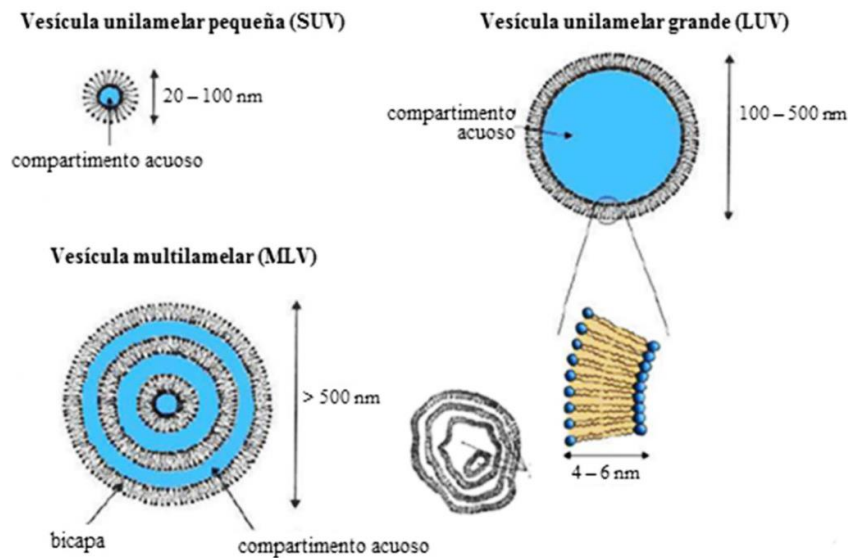


Figura 8. Diferentes tipos de liposomas: SUV o vesículas unilamelares pequeñas, LUV o vesículas unilamelares grandes y MLV o vesículas multilamelares (Ruano, 2013)

La estructura de los liposomas depende del método que se utilice para su preparación, es decir, agitación, sonicación, extrusión, microfluidificación o electroformación (Lombardo et al., 2019).

Para la obtención de vesículas unilamelares pequeñas (SUV) se utiliza el método de dispersión simple (el más conocido y sencillo), que consta a su vez de tres etapas: liofilización o evaporación, hidratación y extrusión (Figura 9). Además, existen otros métodos para obtener SUV, a decir, inyección de etanol o éter y diálisis del detergente (Ruano, 2013).

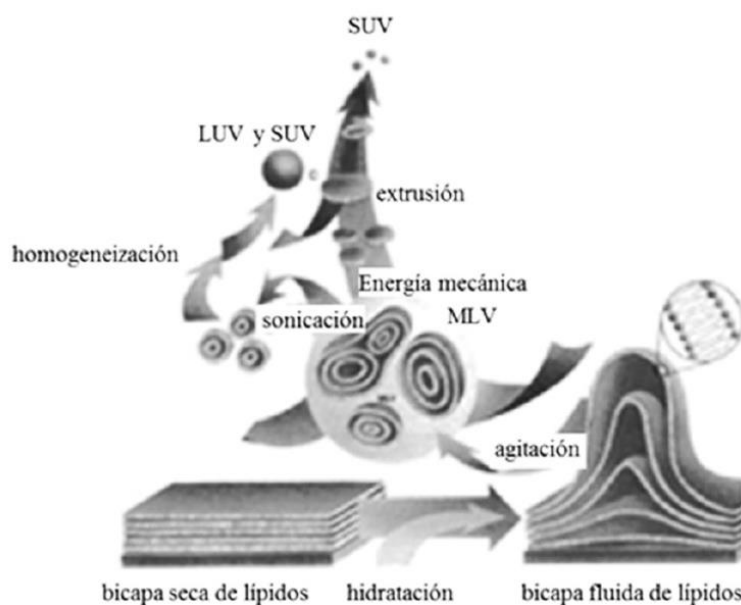


Figura 9. Procedimientos para la obtención de liposomas. El método de dispersión simple para obtener MLV. A partir de ellos, el método de extrusión para obtener SUV o el método de sonicación-homogeinización para obtener LUV (Ruano, 2013).

Como ejemplo de estas nanofórmulas, Wang y colaboradores desarrollaron unos liposomas cargados de curcumina pH-dependientes de alta estabilidad en el fluido gástrico y una sostenida liberación de curcumina en el fluido intestinal, con el objetivo de tratar la CU. El método de elaboración utilizado fue el de inyección de etanol, obteniéndose así liposomas estables a 4°C. El grupo de ratones tratado con los liposomas cargados de curcumina mostró notables mejoras en cuanto la pérdida de peso corporal, la hemorragia intestinal y la diarrea, lo que supuso una mejora significativa de la actividad de la curcumina evaluada por el índice de inflamación intestinal (DAI) (Wang et al., 2021).

Las formulaciones liposomales se utilizan sobre todo para el tratamiento del cáncer y se administran principalmente por vía intravenosa, debido a la elevada degradación de los lípidos en el tracto GI (Lombardo et al., 2019). Handali y colaboradores desarrollaron y caracterizaron liposomas cargados con 5-Fluorouracilo (5-FU) y marcados con ácido fólico como ligando. Los receptores de folato son un blanco excepcional para la administración de fármacos para tumores, ya que se sobreexpresan en la superficie de muchas células cancerosas y con menor frecuencia en los tejidos normales. Los liposomas cargados con 5-FU se prepararon mediante una técnica de hidratación de película fina. La eficiencia de encapsulación (EE%) de la formulación optimizada fue del 39,71%. Los ensayos *in vitro* demostraron que la liberación del 5-FU atrapado en los liposomas fue lenta, lo que indica una vida media prolongada del 5-FU. Este resultado indica que los liposomas pueden retrasar la liberación del fármaco, lo que aumenta la acumulación del fármaco en el lugar del tumor. Por otra parte, la citotoxicidad *in vitro* de la formulación frente a las líneas celulares HT-29, Caco-2, CT26, HeLa y MCF-7 muestra que los liposomas marcados con ácido fólico mostraron mayor citotoxicidad que el 5-FU libre y el 5-FU liposomal sin marcar. Finalmente, los resultados *in vivo* mostraron que los liposomas dirigidos redujeron significativamente el volumen del tumor en comparación con el 5-FU libre (Handali et al., 2018).

Por otra parte, en los últimos años ha crecido el interés en el empleo de NPs comestibles, no tóxicas y naturales como nanotransportadores, ya que las NPs sintéticas pueden aumentar la toxicidad aguda y crónica en el tracto GI (Yang et al., 2020). Por ello, Yang y colaboradores extrajeron los lípidos de la raíz del jengibre (*Zingiber officinale*) mediante el método de extracción líquido-líquido y los volvieron a ensamblar en NPs liposomales con un diámetro uniforme (alrededor de 180 nm). Dentro de estos liposomas se encapsuló el principio activo 6-Sogaol (obtenido también del jengibre) y sus metabolitos M2 y M13 de forma separada. La administración oral de NPs cargadas con M2 o M13 demostró una excelente acción

antiinflamatoria *in vivo* en el modelo de colitis en ratones inducida con DSS, mejor que con las NPs cargadas con 6-Sogaol.

Las nanopartículas sólidas lipídicas (NSL) se desarrollaron a principios de la década de 1990 como una alternativa a otros nanotransportadores coloidales tradicionales como los liposomas, NPs poliméricas y nanoemulsiones, ya que tienen ventajas como la liberación controlada de fármacos y la vectorización de fármacos con mayor estabilidad (Figura 10) (Yadav et al., 2013). Las NSL son sistemas coloidales, que están formados por un núcleo lipídico sólido y rodeados por una monocapa de tensioactivos como estabilizador (Bhaskaran, Kumar, 2021).

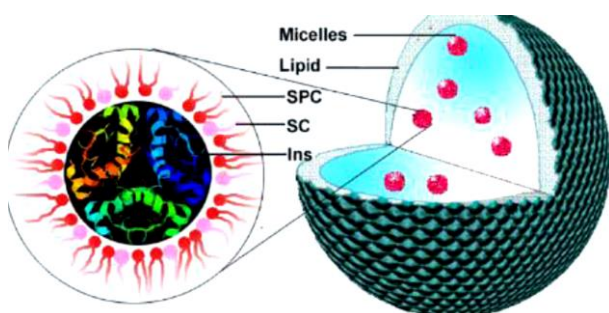


Figura 10. Estructura de la NSL (Yadav et al., 2013)

Las NSL se sintetizan a partir de moléculas lipídicas que se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente. Combinan las ventajas de otros sistemas de transporte novedosos como son la estabilidad física, la liberación controlada del fármaco y una excelente biocompatibilidad. Además, los NSL superan algunos problemas asociados a otros sistemas portadores, como la reducción de la pérdida de fármaco, la buena estabilidad de la membrana y la posibilidad de producción a gran escala. En estudios recientes, los NSL se han empleado con un gran potencial en el tratamiento de varios tipos de cáncer (Rajpoot, Jain, 2018).

Las NSL son sistemas coloidales compuestos por lípidos que forman una matriz que les confiere la propiedad de permanecer en estado sólido tanto a temperatura ambiente como corporal. Debido a sus propiedades mejoradas en comparación con los nanosistemas más tradicionales basados en lípidos, las NSL se han considerado para la administración oral de fármacos hidrofóbicos, con resultados que mostraron una buena biocompatibilidad, biodegradabilidad y ayuda estructural en la absorción del fármaco (Arévalo-Pérez et al., 2020). Las NSL protegen el fármaco atrapado de la degradación proteolítica y ofrecen una orientación intracelular selectiva. Los NSL pueden cargar tanto fármacos lipofílicos como hidrofílicos y son estables morfológica y organolépticamente durante 1 año desde su producción (Rajpoot, Jain, 2018).

El rango de tamaño en escala nano y la composición lipídica de las NSL contribuyen a una mayor absorción por parte de las placas de Peyer (Sharma et al., 2019).

Las NSL cargadas con diversas moléculas terapéuticamente activas han mostrado una reducción significativa en la inducción y penetración de células inmunes durante la EII en comparación con el fármaco solo. Sin embargo, las características de las NSL como la eficacia de la carga efectiva de fármaco, la estabilidad física y el proceso de liberación del fármaco se rigen por la cristalinidad y el comportamiento polimórfico de los lípidos. Los cambios que se producen en el nivel de cristalinidad y el comportamiento polimórfico de los lípidos durante el almacenamiento introducen inestabilidad física en el sistema de las NSL y pérdida de sus principales características. Los lípidos como los ácidos grasos constituyen partículas altamente reticuladas con una red cristalina perfecta con menor carga de fármaco. Por otro lado, los lípidos complejos como los triglicéridos forman una red cristalina con numerosas imperfecciones que proporcionan un mayor espacio para la acomodación del fármaco. Por lo tanto, los sistemas de lípidos binarios que tienen una amalgama de ácidos grasos y triglicéridos pueden enmascarar las limitaciones de los componentes individuales (Sharma et al., 2019).

Sharma y colaboradores (2019) desarrollaron NSL binarias cargadas con curcumina (C-NSL) para mejorar la estabilidad, absorción y potencial terapéutico de la curcumina para tratar la EII. Estas C-NSL, de rango de tamaño entre $210.56 \pm 41.22 \text{ nm}$, fueron preparadas mediante el método de emulsión por evaporación de solvente en emulsión utilizando lípidos binarios, es decir, ácido esteárico y triestearina (Figura 11). Las C-NSL liofilizadas con forma esférica demostraron una buena estabilidad gastrointestinal y liberación prolongada del fármaco hasta 24hs. La administración oral de C-NSL en el modelo de CU inducida por DSS reveló una reducción significativa de la infiltración leucocitaria, el estrés oxidativo, la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α) y un mejor mantenimiento de la estructura colónica en comparación con la curcumina sola (Sharma et al., 2019).



Figura 11. Resumen gráfico del proceso de elaboración de NSL binarias (Sharma et al., 2019).

Asimismo, Rajpoot y Jain (2018) se propusieron desarrollar y optimizar NSL cargadas de oxaliplatino, formadas por triestearina (triglicérido del ácido esteárico), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), Lipoid S75 y Tween 80, y conjugadas con ácido fólico (Figura 12).

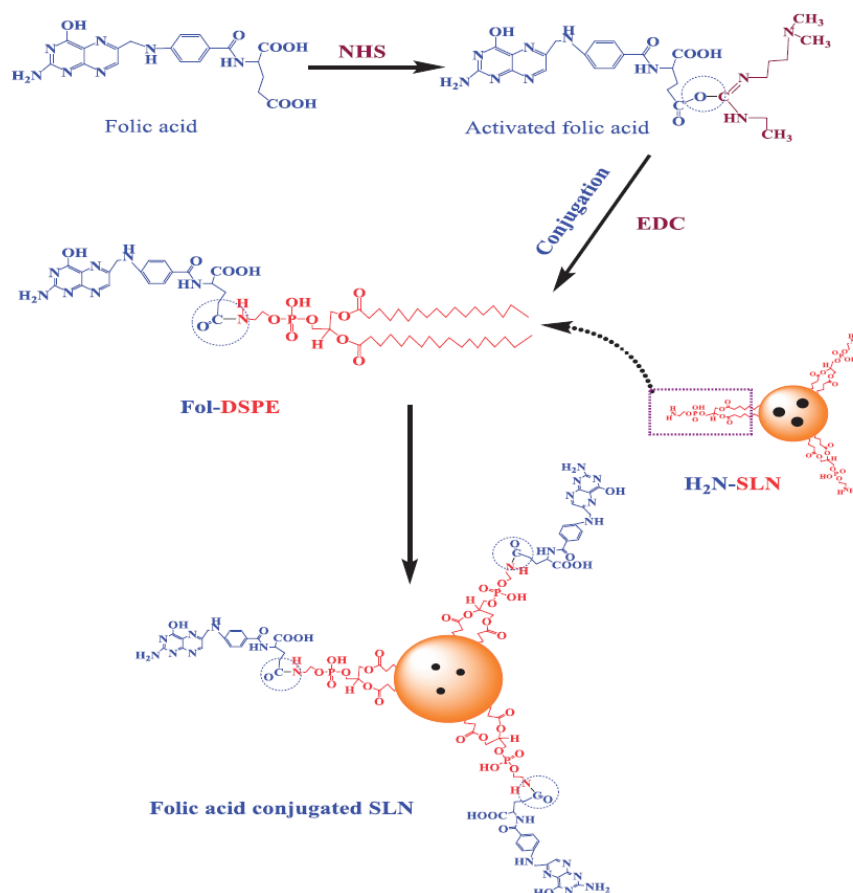


Figura 12. Esquema de la conjugación de las NSL con ácido fólico (Rajpoot, Jain, 2018).

Para ello utilizaron el método de difusión de disolvente (Figura 13). El estudio de liberación de fármacos *in vitro* de la formulación de NSL con Oxaliplatino sin conjugar y aquellas conjugadas con ácido fólico reveló un patrón de liberación sostenida del fármaco durante 6 días. La actividad anticancerígena estudiada en la línea celular HT-29 indicó la mayor potencia de las NSL conjugadas con ácido fólico en comparación con las no conjugadas y la solución de oxaliplatino (Figura 14). La proporción Lipoid S75:Tween 80 tuvo un efecto importante sobre el tamaño de partícula, el %EE y el porcentaje de carga de fármaco, siendo el ratio 2:5 un valor ideal (Rajpoot, Jain, 2018).

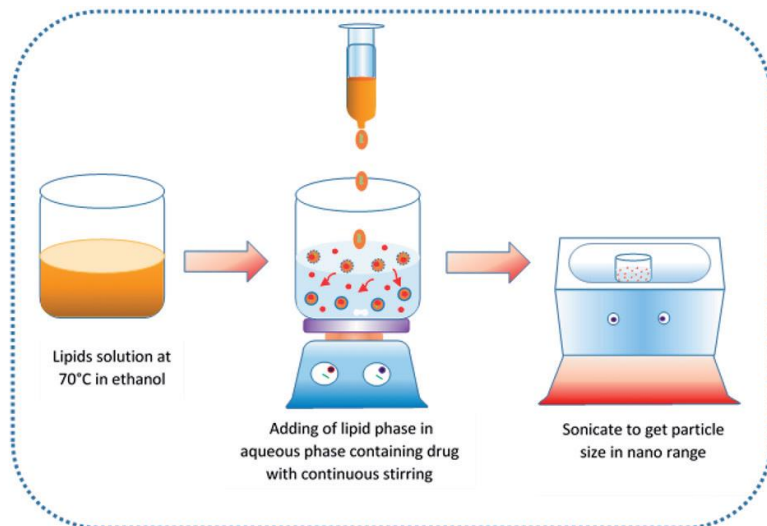


Figura 13. Resumen esquemático de la obtención de NSL mediante el método de difusión de solvente (Rajpoot, Jain, 2018).

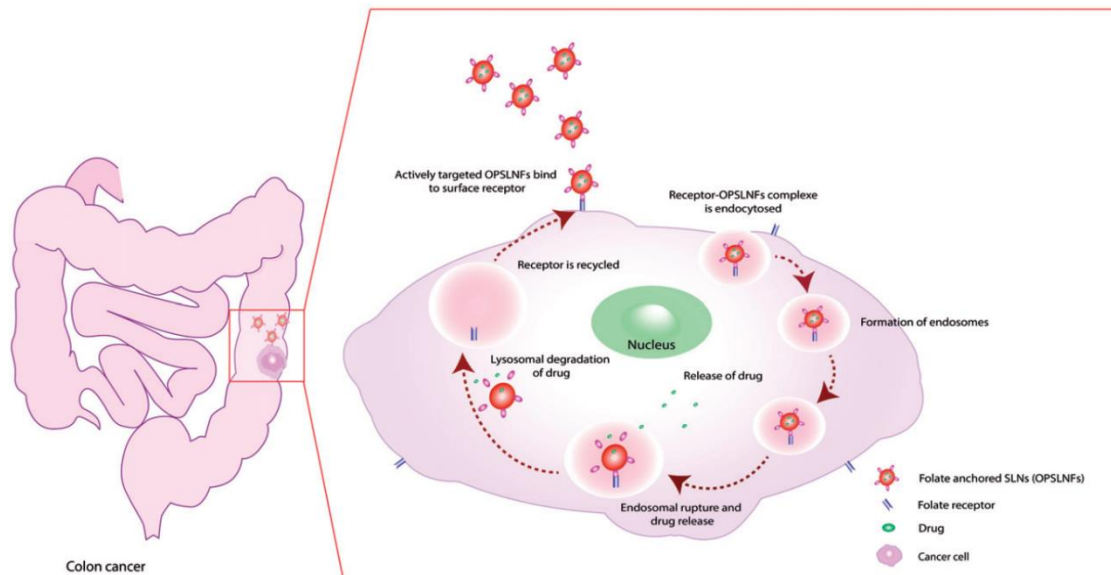


Figura 14. Diagrama del posible mecanismo de internalización de las NSL conjugadas con ácido fólico (Rajpoot, Jain, 2018).

4.3 NPLC INORGÁNICAS

Las NPs inorgánicas son materiales que no tienen carbono (con algunas excepciones como el carbonato de calcio). Esta clase de NPs se clasifica en NPs cerámicas y metálicas como se representa en la Figura 15. El factor diferenciador entre las NPs cerámicas y metálicas es la porosidad de las NPs cerámicas. Además, la toxicidad de las NPs metálicas es todavía un reto para el uso generalizado de esta clase de NPs en la terapia del cáncer (Bhaskaran, Kumar, 2021).

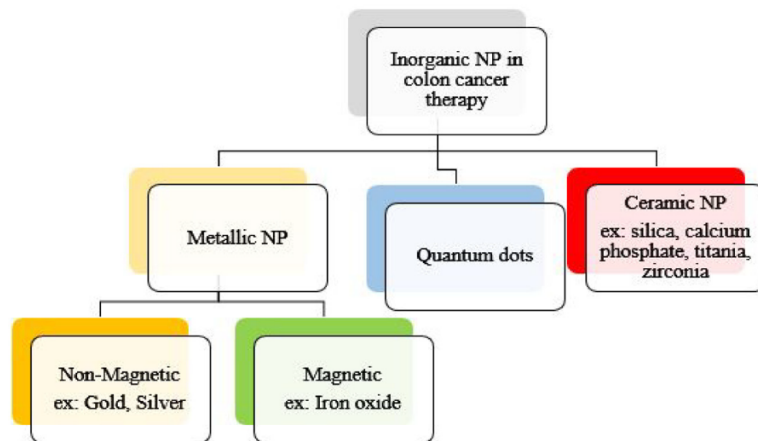


Figura 15. Clasificación de las NPs inorgánicas para el tratamiento del CCR (Bhaskaran, Kumar, 2021).

Los nanotransportadores inorgánicos se componen generalmente de un núcleo que contiene el componente inorgánico (oro, puntos cuánticos, sílice u óxido de hierro) y una región de cubierta compuesta principalmente de polímeros orgánicos (o metales) que proporcionan un sustrato adecuado para la conjugación de biomacromoléculas o protegen la región central de interacciones fisicoquímicas indeseables con el microambiente biológico externo (Figura 16). Sin embargo, a pesar de estas ventajas, las NPs inorgánicas tienen un uso limitado en el tratamiento de los tejidos patológicos debido a los problemas críticos relacionados con las cantidades limitadas de fármaco activo transportado y al alto grado de toxicidad de las NPs (Lombardo et al., 2018).

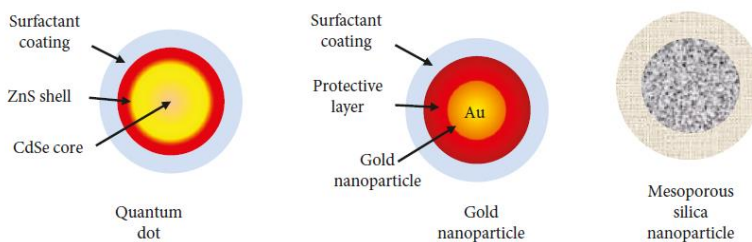


Figura 16. Ejemplo de nanotransportadores inorgánicos más usados. Imagen adaptada de Lombardo et al., 2018.

Una NP inorgánica típica puede dividirse en tres partes: un núcleo inorgánico, un recubrimiento superficial diseñado y una cubierta de moléculas biológicas adsorbidas (Figura 17) (Ying et al., 2021).

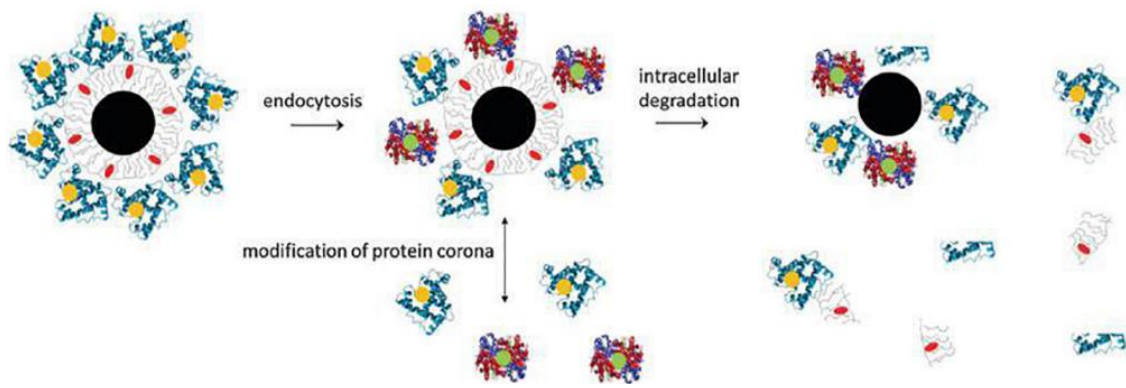


Figura 17. Composición y degradación *in vivo* de una NP inorgánica típica formada por: un núcleo inorgánico (negro), una superficie diseñada (gris) y una cubierta de moléculas biológicas adsorbidas (azul) (Ying et al., 2021).

Las NPs de sílice mesoporosa (MSN) son materiales que se forman por condensación de sílice alrededor de micelas orgánicas, creando una matriz ordenada de estructuras porosas con cientos de mesoporos dispuestos a nivel atómico de forma hexagonal (Hincapié-Rojas et al., 2020). Las MSN son especialmente atractivas para aplicaciones terapéuticas debido a la posibilidad de sintetizar NPs de diferentes morfologías, diámetros de poros y disposiciones de los mismos, grandes áreas superficiales y varias opciones de funcionalización de la superficie (Živojević et al., 2021).

Las MSN desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de una nueva generación de nanotransportadores no tóxicos y modulables. Normalmente, para facilitar su seguimiento en sistemas biológicos, los nanotransportadores se etiquetan con un colorante luminiscente o un punto cuántico inorgánico luminiscente. Los puntos cuánticos de silicio son materiales emisivos biocompatibles y no tóxicos con numerosos experimentos *in vivo* que revelan que el silicio se metaboliza a ácido silícico, que posteriormente se excreta en la orina (Marcelo et al, 2020).

Marcelo y colaboradores (2020) sintetizaron por primera vez un nanotransportador (NANO-1) sensible al pH que combina puntos cuánticos de silicio (SiQDs) y MSN, cargado con Doxorubicina y con su superficie funcionalizada con una capa de MPTS (3-mercaptopropiltrimetoxisilano) y el enlazador 2-propildisulfaniletamina. Los SiQDs se sintetizaron mediante un procedimiento de un solo paso en agua utilizando 3-amino propiltrimetoxisilano (APTMS) y ascorbato sódico (Figura 18). Las NPs resultantes tenían un tamaño de 74 ± 10 nm y porcentajes de carga de Doxorubicina de aproximadamente el 43%. Se realizó su evaluación citotóxica en células de CCR y su capacidad de liberación del fármaco (mediante estímulos de pH) en tampón fosfato salino (PBS) (a pH 7,4 y 5,0). Como muestra de control, también se sintetizó un nanotransportador similar (NANO2), sin SiQDs, y se cargó con Doxorubicina. Los estudios del

perfil de liberación, en PBS, revelaron el fuerte comportamiento dependiente del pH de NANO1, con un pH de 5,0 que favoreció la liberación de Doxorubicina en porcentajes de alrededor del 70%. Se evaluó la citotoxicidad de los nanotransportadores libres y cargados con Doxorubicina en líneas celulares humanas de colon, revelando que tanto para el fármaco libre como para las NPs cargadas con el fármaco es dependiente de la concentración. Los efectos biológicos *in vitro* de las NPs cargadas con Doxorubicina se evaluaron en líneas celulares de CCR humano. Los resultados indican que las NPs cargadas de doxorubicina indujeron una notable citotoxicidad y absorción en las células cancerosas, con efectos citotóxicos comparables a los de los fármacos libres. El nanotransportador luminiscente (NANO1) mostró una baja toxicidad y resultados muy prometedores en la carga y liberación de Doxorubicina, manteniendo su fluorescencia en el entorno celular (Marcelo et al., 2020).

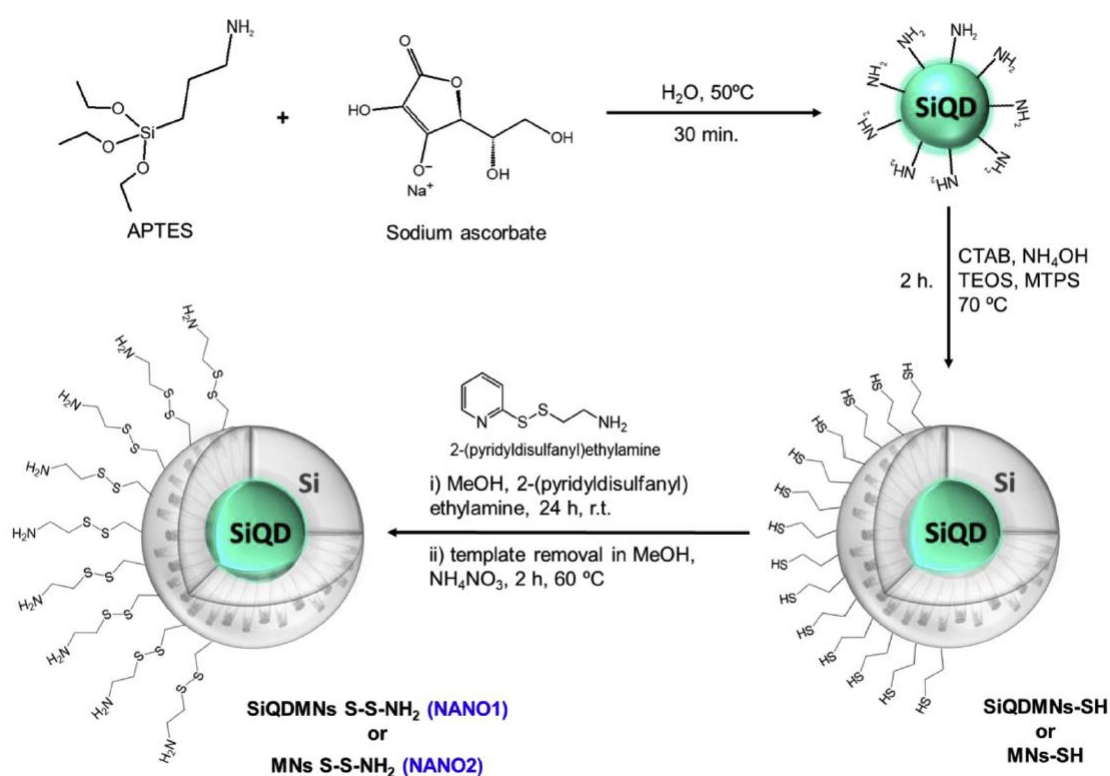


Figura 18. Esquema general de síntesis de NANO1 y NANO2 (Marcelo et al., 2020).

Las NPs de oro (AuNPs) están compuestas por un núcleo de átomos de oro rodeado de grupos reactivos negativos en la superficie que pueden ser fácilmente funcionalizados añadiendo una monocapa de ligandos para la orientación activa. Las AuNPs para aplicaciones biomédicas se preparan principalmente mediante el método de síntesis coloidal (utilizando un precursor metálico, un reductor y un estabilizador). Este enfoque permite un control preciso de las propiedades ópticas y eléctricas que dependen en gran medida de las formas (como nanoesfera,

nanorod, nanocaja y nanocápsula y de los tamaños de las nanoestructuras de oro (Lombardo et al., 2019).

Los investigadores Abdelmegid y colaboradores (2019) aprovecharon algunas características importantes de las AuNPs como son sus propiedades ópticas y fototérmicas, biocompatibilidad, ausencia de inmunogenicidad, propiedades antimicrobianas y facilidad para modificar químicamente su superficie, para estudiar su efecto terapéutico en la colitis ulcerosa inducida por DSS en ratones. Las AuNPs se dirigieron eficazmente al tejido colónico y redujeron los cambios inducidos por el DSS, lo cual se tradujo en el mantenimiento del peso de los ratones y de la longitud del colon con respecto a los ratones no tratados con DSS. Además, se evidenció una disminución del DAI y de los valores de IL-17 (interleucina 17) en relación con aquellos individuos tratados con DSS, siendo la IL-17 un mediador clave en la patogénesis de la inflamación intestinal (Abdelmegid et al., 2019).

4.4 NPLC HÍBRIDAS

Un enfoque importante para la mejora de los tiempos de circulación de los nanotransportadores lipídicos consiste en la conjugación de polímeros hidrofílicos en su superficie, ya sean naturales (por ejemplo: dextrano, alginato y quitosán) o sintéticos (por ejemplo: PEG, alcohol polivinílico o PVA y polivinil pirrolidona o PVP) (Lombardo et al., 2019).

Por este motivo, Rajpoot y Jain (2020) desarrollaron unas NSL conjugadas con ácido fólico, cargadas con irinotecán y encapsuladas dentro de microperlas de alginato. Posteriormente, estas microperlas se recubrieron con un polímero entérico (Eudragit S100) para hacerlas sensibles al pH. Los resultados de citotoxicidad (*in vitro*) de las NSL marcadas con ácido fólico revelan un mayor efecto citotóxico contra las células tumorales COLO-205 que la solución de irinotecán y de las NSL sin marcar. En el caso de las microperlas el estudio de liberación del fármaco (*in vitro*) a través de varios fluidos gastrointestinales simulados (es decir, pH, 1,2, 4,5, 7,4 y 6,8) confirmó la liberación de irinotecán sólo en la región intestinal (es decir, pH 7,0). Además, los resultados de la biodistribución de las microperlas con recubrimiento entérico in vivo en ratones Balb/c mostraron un efecto notablemente diferente al de las microesferas sin recubrimiento, ya que éstas suelen liberar el fármaco a lo largo de todo el TGI superior, mientras que aquellas con el recubrimiento entérico liberaron el fármaco en la región colónica (Figura 19) (Rajpoot, Jain, 2020).

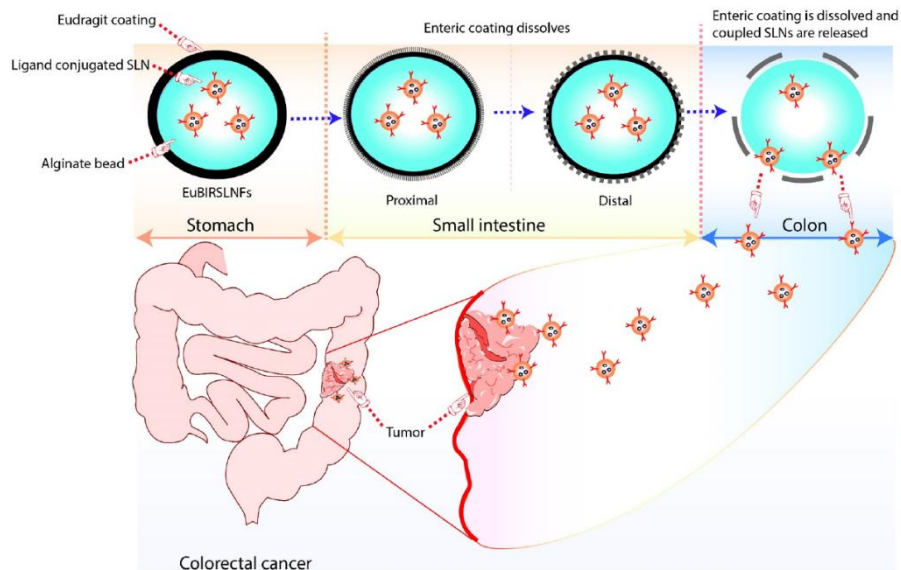


Figura 19. Mecanismo de liberación de las NSL conjugadas con ácido fólico en el colon a partir de las microperlas recubiertas con Eudragit (Rajpoot, Jain, 2020).

Una estrategia similar utilizaron Wang y colaboradores (2021) al evaluar cómo las NSL cargadas con Mesalazina recubiertas de alginato de sodio se dirigían activamente a las zonas afectadas con CU del colon y los patrones de liberación del fármaco Mesalazina. Los resultados mostraron que las partículas híbridas recubiertas de polisacáridos (alginato de sodio) son un eficaz sistema de administración oral dirigido al colon para la terapia de la CU, ya que la liberación del fármaco de las NSL recubiertas de alginato fue del 87,3% en el medio cecal de rata después de 24 horas y los estudios *in vitro* demostraron que las NPs recubiertas de alginato de sodio impiden la liberación del fármaco en medio ácido (Wang et al., 2021).

Por otra parte, los nanotransportadores híbridos combinan las ventajas de los materiales orgánicos e inorgánicos (Lombardo et al., 2019). Con este fin Narayan y colaboradores (2021) desarrollaron NPs de sílice mesoporosa (MSN) glicosiladas de capecitabina (CAP) sensibles al pH para tratar el CCR. Los MSN poseían un diámetro de poro promedio de 8.12 ± 0.43 nm, un volumen de poro de $0,73 \pm 0,21$ cm³/g y un tamaño de partícula de $245,24 \pm 5,75$ nm. Se observó una alta capacidad de carga entre $180,51 \pm 5,23$ mg/g debida al mayor volumen de los poros. La superficie de los MSN cargados con fármaco se tapó con quitosan conjugado con ácido glucurónico (CHS-GCA) para combinar dos estrategias de liberación de fármaco: pH-dependiente y absorción mediada por receptores de lectina. Los estudios *in vitro* demostraron una liberación controlada y sensible al pH de CAP que mejoraba en presencia de contenido cecal de rata. Las

NPs glicosiladas revelaron reducción de los tumores, focos de criptas aberrantes, displasia e inflamación y toxicidad (Narayan et al., 2021).

Una estrategia interesante fue propuesta por Pool y colaboradores (2021) al desarrollar NPs de sílice PEGiladas y cargadas con Genisteína para posteriormente evaluar sus efectos fisicoquímicos y biológicos sobre las células HT29 de cáncer de colon humano. Estas NPs se obtuvieron mediante un método de dispersión acuosa simple y eficaz, obteniéndose partículas pequeñas (aprox. 33 nm) y esféricas con carga superficial positiva. Los análisis infrarrojos determinaron que la encapsulación de la genisteína se logró con una eficacia del 51% y esta encapsulación mejoró la capacidad de dispersión acuosa de la genisteína, siendo su liberación dependiente del pH. Lo más importante fue que tras la encapsulación los datos mostraron que la genisteína potenciaba sus efectos antioxidantes y antiproliferativos en las células HT29 mediante la modulación de las enzimas antioxidantes endógenas y la producción de H₂O₂, activando simultáneamente dos procesos diferentes de muerte celular (apoptosis y autofagia), a diferencia de la genisteína libre que sólo activaba uno (apoptosis) en menor proporción (Pool et al., 2018).

Asimismo se pueden combinar varias estrategias como hicieron los investigadores Shen y colaboradores (2019) para desarrollar una terapia de administración oral para tratar el CCR que combina quimioterapia y magneto-termoterapia con acción local. Para ello se sintetizaron NSL cargadas con Doxorrubicina y óxido de hierro superparamagnético, utilizando como ligando de orientación activa el ácido fólico y recubriendo la superficie con el polisacárido dextrano. Esta cubierta no sólo disminuye la absorción sistémica de las NSL mediado por el transportador de ácido fólico en el intestino delgado, sino que también incrementa la permanencia de las NPs en el colon gracias a la acción de unas dextranasas. Esta degradación enzimática remueve la cubierta de dextrano y expone los residuos de ácido fólico, los cuales facilitan dirigirse activamente a las células cancerosas y su posterior endocitosis. La evaluación de su actividad anticancerígena *in vivo* mostró una gran reducción del tamaño de los tumores cuando las NSL se administraron por vía oral a ratas, sin efectos secundarios sobre los tejidos sanos ni absorción sistémica (Shen et al., 2019).

4.5 MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS BASADOS EN NPs

La FDA y la EMA (European Medicine Agency) aprobaron 51 y 48 nanomedicinas o agentes de imagen basados en NPs, respectivamente, en el año 2016, con algunas otras en fase de ensayo clínico. La mayoría de las NPs aprobadas por la FDA para uso médico son nanomateriales orgánicos e incluyen sistemas liposomales y poliméricos. Aunque las NPs inorgánicas han estado

bien representadas en una amplia gama de los campos de investigación sólo hay unos pocos ejemplos de NPs inorgánicas que se investigan en ensayos clínicos y aún menos aprobados por la FDA (Mohammadpour et al., 2019).

En la siguiente tabla se recompilan los diferentes medicamentos aprobados por la FDA que utilizan nanotecnología para tratar la EII:

Tabla 1. NPLC de administración oral para el tratamiento de la EII aprobadas por la FDA. Tabla adaptada de Yang, Merlin, 2019.

MEDICAMENTO	PRINCIPO ACTIVO	FORMULACIÓN DE LA NP	MECANISMO DE LIBERACIÓN
CODES	MESALAMINA (MESALAZINA O 5-ASA)	Polisacárido/polímero sensible al pH	Degradación bacteriana y pH-dependiente
DELZICOL		Copolímero de ácido metacrílico tipo B, polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	pH-dependiente y liberación retardada
LIALDA		Sistema multimatriz con recubrimiento hidrofóbico/hidrofílico	pH-dependiente y liberación prolongada
MEZAVANT		Sistema multimatriz con recubrimiento lipofílico/hidrofílico	pH-dependiente y liberación prolongada
ENTOCORT EC	BUDENOSIDA	Gránulos con recubrimiento entérico en cápsulas de gelatina	pH-dependiente y tiempo-dependiente
UCERIS		Sistema multimatriz con recubrimiento hidrofóbico/hidrofílico	pH dependiente y liberación prolongada
TARGIT		Recubrimiento sensible al pH sobre almidón moldeado por inyección	Degradación bacteriana y pH-dependiente

Sin embargo, para el tratamiento del CCR la mayoría de las investigaciones aún se encuentran en fases de ensayo clínico.

5. CONCLUSIONES

Tras realizar esta revisión bibliográfica es imposible ignorar que las NPs ofrecen unas perspectivas de futuro muy alentadoras para el tratamiento de diversas enfermedades. Esto se debe a que sus propiedades únicas relacionadas con su pequeño tamaño y la capacidad de modificar los ligandos superficiales les permiten superar las barreras biológicas, acumularse selectivamente en el sitio de la lesión y liberar de forma controlada el fármaco. Para ello es necesario un diseño inteligente de su superficie, para que la especificidad ligando-receptor permita reconocer los tejidos dañados y diferenciarlos de los sanos. En este sentido las NPs son un vehículo excelente para tratar enfermedades locales que afectan al tejido colónico como la EII y el CCR, donde las características fisiopatológicas ofrecen un ambiente diferenciado que se puede aprovechar para controlar el comportamiento de liberación del principio activo. Sin embargo, es preciso seguir estudiando el comportamiento de las NPs para asegurar que el riesgo de toxicidad a medio y largo plazo que presentan es mínimo en comparación con los beneficios que suponen. Además, se debe lograr que la especificidad sea máxima para disminuir los efectos sistémicos adversos de los tratamientos convencionales.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abdelmegid AM, Abdo FK, Ahmed FE, Kattaia AAA. Therapeutic effect of gold nanoparticles on DSS-induced ulcerative colitis in mice with reference to interleukin-17 expression. *Sci Rep*. 2019; 9(1).

Alnajjar BY, Hussain S. Solid Lipid Nanoparticles Delivery Systems for Colon Cancer Chemotherapy: A Critical Review. *Sys Rev Pharm*. 2020; 11(1): 1152-1161.

Arévalo-Pérez R, Maderuelo C, Lanao JM. Recent advances in colon drug delivery systems. *J Control Release*. 2020; 327: 703–724.

Badran MM, Alomrani AH, Harisa GI, Ashour AE, Kumar A, Yassin AE. Novel docetaxel chitosan-coated PLGA/PCL nanoparticles with magnified cytotoxicity and bioavailability. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 1461–1468.

Bhaskaran NA, Kumar L. Treating colon cancers with a non-conventional yet strategic approach: An overview of various nanoparticulate systems. *J Control Release*. 2021; 336: 16–39.

Costanzo LS. Fisiología Gastrointestinal. En: Costanzo LS, coordinador. *Fisiología*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2018. p. 339–393.

Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Capítulo 4: Abdomen. En: Drake RL, coordinador. *Gray: Anatomía para estudiantes*. 4ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2020. p.259–430.

Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014; 7: 113–120.

Handali S, Moghimipour E, Rezaei M, Ramezani Z, Kouchak M, Amini M, et al. A novel 5-Fluorouracil targeted delivery to colon cancer using folic acid conjugated liposomes. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 1259–1273.

Hincapié-Rojas DF, Rojas-Hernández SP, Castaño-González F, Parra-Castaño KN, Giraldo-Torres LR. Mesoporous silica nanoparticles obtention, functionalization and biomedical applications: A review. *DYNA*. 2020; 87(215): 239–253.

Kashapov R, Ibragimova A, Pavlov R, Gabdrakhmanov D, Kashapova N, Burilova E, et al. Zakharova, L., & Sinyashin, O. Nanocarriers for biomedicine: From lipid formulations to inorganic and hybrid nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 7055-7105.

Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. Arab J Chem. 2019; 12(7): 908–931.

Laroui H, Dalmaso G, Nguyen HTT, Yan Y, Sitaraman SV, Merlin D. Drug-Loaded Nanoparticles Targeted to the Colon With Polysaccharide Hydrogel Reduce Colitis in a Mouse Model. Gastroenterology. 2010; 138(3): 843-853.

Lima IBC, Moreno LCGAI, Silva-Filho EC, Irache JM, Veiga FJB, Rolim HML, et al. Development of nanostructured systems using natural polymers to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases: A prospective study. J Drug Deliv Sci. 2021; 64.

Lombardo D, Kiselev MA, Caccamo MT. Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine. J Nanomater. 2019; 2019(3702518).

Mamidi N, Delgadillo RMV. Design, fabrication and drug release potential of dual stimuli-responsive composite hydrogel nanoparticle interfaces. Colloids Surf B. 2021; 204.

Marcelo GA, Montpeyo D, Novio F, Ruiz-Molina D, Lorenzo J, Oliveira E. Luminescent silicon-based nanocarrier for drug delivery in colorectal cancer cells. Dyes Pigm. 2020; 181(108393).

Mayer RJ. Capítulo 77: Cánceres del tubo digestivo bajo. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20ª ed. McGraw Hill, 2018. [Consultado en Julio 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=197384474>.

Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. Nat. Rev. Drug Discov. 2021; 20(2): 101-124.

Mohammadpour R, Dobrovolskaia MA, Cheney DL, Greish KF, Ghandehari H. Subchronic and chronic toxicity evaluation of inorganic nanoparticles for delivery applications. Adv Drug Deliv Rev. 2019; 144: 112–132.

Naeem M, Awan UA, Subhan F, Cao J, Hlaing SP, Lee J, et al. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions. Arch Pharm Res. 2020; 43: 153–69.

Naeem M, Bae J, Oshi MA, Kim MS, Moon HR, Lee BL, et al. Colon-targeted delivery of cyclosporine a using dual-functional Eudragit® FS30D/PLGA nanoparticles ameliorates murine experimental colitis. Int J Nanomedicine. 2018; 13: 1225–1240.

Narayan R, Gadag S, Cheruku SP, Raichur AM, Day CM, Garg S, et al. Chitosan-glucuronic acid conjugate coated mesoporous silica nanoparticles: A smart pH-responsive and receptor-targeted system for colorectal cancer therapy. *Carbohydr Polym.* 2021; 261.

Neidle S. Nonstandard and Higher-Order DNA Structures: DNA–DNA Recognition. En: Neidle S, editor. *Principles of Nucleic Acid Structure*. 1ªed. Academic Press; 2008. p81-131.

Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MDP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol.* 2018; 16(1):71.

Pircalabioru GG, Bleotu C, Curutiu C, Mihaescu G, Chifiriuc MC. Nanodrug delivery systems in cancer. En: Grumezescu AM, editor. *Biomedical Applications of Nanoparticles*. William Andrew Publishing: Elsevier, 2019. p.31–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816506-5.00015-2>.

Pool H, Campos-Vega R, Herrera-Hernandez MG, Garcia-Solis P, Garcia-Gasca T, Sanchez IC et al. Development of genistein-PEGylated silica hybrid nanomaterials with enhanced antioxidant and antiproliferative properties on HT29 human colon cancer cells. *Am J Transl Res.* 2018; 10(8): 2306-2323.

Rajpoot K, Jain SK. Colorectal cancer-targeted delivery of oxaliplatin via folic acid-grafted solid lipid nanoparticles: preparation, optimization, and in vitro evaluation. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018; 46(6): 1236–1247.

Rajpoot K, Jain SK. Oral delivery of pH-responsive alginate microbeads incorporating folic acid-grafted solid lipid nanoparticles exhibits enhanced targeting effect against colorectal cancer: A dual-targeted approach. *Int J Biol Macromol.* 2020; 151: 830–844.

Sharma M, Sharma S, Wadhwa J. Improved uptake and therapeutic intervention of curcumin via designing binary lipid nanoparticulate formulation for oral delivery in inflammatory bowel disorder. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019; 47(1): 45–55.

Ruano M. Fabricación de liposomas y de cápsulas poliméricas. Tesis Doctoral. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2013.

Shen MY, Liu TI, Yu TW, Kv R, Chiang WH, Tsai YC, et al. Hierarchically targetable polysaccharide-coated solid lipid nanoparticles as an oral chemo/thermotherapy delivery system for local treatment of colon cancer. *Biomaterials.* 2019; 197: 86–100.

Wang C, Han Z, Wu Y, Lu X, Tang X, Xiao J, et al. Enhancing stability and anti-inflammatory properties of curcumin in ulcerative colitis therapy using liposomes mediated colon-specific drug delivery system. *Food Chem Toxicol.* 2021;151(112123).

Wang M, Hao W, Zhang L, Zhu Y, Chen K, Ma S, et al. Lipid-polymer nano core-shell type hybrid system for colon specific drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021; 63(102540).

Yadav N, Khatak S, Goel RK, Vir U, Sara S. Solid lipid nanoparticles-A review. *Int J App Pharm.* 2013; 5(2): 8-18.

Yaghoubi A, Davoodi J, Asgharzadeh F, Rezaie S, Nazari E, Khazaei M, et al. Therapeutic effect of an anti-tuberculosis agent, isoniazid, and its nano-isoform in ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol.* 2021; 96.

Yan Y, Sun Y, Wang P, Zhang R, Huo C, Gao T, et al. Mucoadhesive nanoparticles-based oral drug delivery systems enhance ameliorative effects of low molecular weight heparin on experimental colitis. *Carbohydr Polym.* 2020; 246(116660).

Yang C, Merlin D. Nanoparticle-mediated drug delivery systems for the treatment of IBD: Current perspectives. *Int J Nanomedicine.* 2019; 14: 8875–8889

Yang C, Zhang M, Lama S, Wang L, Merlin D. Natural-lipid nanoparticle-based therapeutic approach to deliver 6-shogaol and its metabolites M2 and M13 to the colon to treat ulcerative colitis. *J Control Release.* 2020; 323: 293–310.

Yao F, An Y, Li X, Li Z, Duan J, Yang X. Targeted therapy of colon cancer by aptamer-guided holliday junctions loaded with doxorubicin. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15:2119–2129.

Ying K, Bai B, Gao X, Xu Y, Wang H, Xie B. Orally Administrable Therapeutic Nanoparticles for the Treatment of Colorectal Cancer. *Front bioeng biotechnol.* 2021; 9(670124).

Zhang X, Ma Y, Ma L, Zu M, Song H, Xiao B. Oral administration of chondroitin sulfate-functionalized nanoparticles for colonic macrophage-targeted drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2019; 223(115126)

Živojević K, Mladenović M, Djisalov M, Mundzic M, Ruiz-Hernandez E, Gadjanski I, et al. Advanced mesoporous silica nanocarriers in cancer theranostics and gene editing applications. *J Control Release.* 2021; 337:193–211