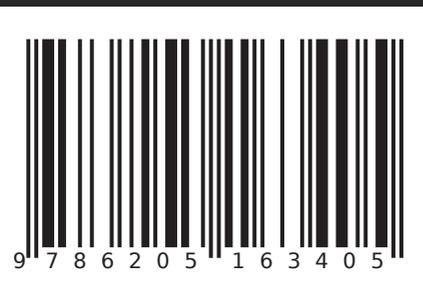


La nanoterapia en la nanomedicina como portadora de fármacos en el tratamiento de enfermedades crónicas y del cáncer

Un transportador de fármacos es cualquier sustancia utilizada en el proceso de administración de fármacos que sirve para mejorar la efectividad, la eficacia y la benignidad de la administración de fármacos. Los portadores de fármacos se utilizan principalmente para controlar la liberación de un fármaco en la circulación sistémica. Esto puede llevarse a cabo mediante la liberación lenta del fármaco durante un largo periodo de tiempo, en la mayoría de los casos por difusión, o mediante la liberación desencadenada en el objeto del fármaco por algún estímulo como los cambios de pH, la aplicación de calor y la activación por luz. Los portadores de fármacos también se utilizan para mejorar el estado farmacocinético, en concreto la biodisponibilidad de numerosos fármacos con escasa solubilidad en agua y permeabilidad de membrana. Se ha sofisticado y estudiado una gran diversidad de sistemas portadores de fármacos, cada uno de los cuales presenta ventajas e inconvenientes incomparables. Algunos de los tipos más populares de portadores de fármacos son los liposomas, las micelas poliméricas, las microesferas y las nanopartículas. Se han utilizado varios métodos para unir el fármaco al portador, como la adsorción, la integración en la estructura del volumen, la encapsulación y la unión covalente.



La investigadora Dra. Nebras Rada Mohammed Ph.D en Biotecnología con una microbiología, Ingeniería Genética, Genética Molecular e Ingeniería de Proteínas, es investigadora, creadora, inventora y autora, editora en jefe de la Revista de Artículos e Invenciones en la Revista Americana Goidi, es docente, como profesora en el Colegio Universitario.



La nanoterapia en la nanomedicina como portadora de fármacos en el tratamiento de enfermedades crónicas y del cáncer

Terapia con fármacos recombinantes

Nebras Rada Mohammed

Nebras Rada Mohammed

**La nanoterapia en la nanomedicina como portadora de fármacos en el
tratamiento de enfermedades crónicas y del cáncer**

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Nebras Rada Mohammed

**La nanoterapia en la
nanomedicina como portadora
de fármacos en el tratamiento de
enfermedades crónicas y del
cáncer**

Terapia con fármacos recombinantes

FOR AUTHOR USE ONLY

SciencaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-0-31830-5.

Publisher:

Scientia Scripts

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the OmniScriptum S.R.L
Publishing group

str. A.Russo 15, of. 61, Chisinau-2068, Republic of Moldova Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-16340-5

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the
OmniScriptum S.R.L Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

La nanoterapia en la nanomedicina como portadora de fármacos en el tratamiento de enfermedades crónicas y del cáncer

Terapia con fármacos recombinantes

Dr. Nebras Rada Mohammed

**Colegio Universitario Al-Turath /Departamento de
Anestesiología**

nebrasrada5@gmail.com

07716292817

Inventor, investigador, creador, científico y autor

Índice de contenidos

Prefacio.....	3
1. Nanopartículas (NP) como sistemas farmacológicos	11
2. Nanomedicina.....	13
3. Los fármacos se encapsulan en las células	18
4- Tipos de nanopartículas.....	30
5- Ventajas y desventajas de los nanoportadores y de la nanoadministración de fármacos.....	37
6- Aplicación y desarrollo	40
Referencias	55
Agradecimientos al autor	65

Prefacio

Un transportador de fármacos es cualquier sustancia utilizada en el proceso de administración de fármacos que sirve para mejorar la eclecticidad, la eficacia y la benignidad de la administración del fármaco. Los portadores de fármacos se utilizan principalmente para controlar la liberación de un fármaco en la popularidad sistémica. Esto puede llevarse a cabo mediante la liberación lenta del fármaco durante un largo periodo de tiempo, en la mayoría de los casos por difusión, o mediante la liberación desencadenada en el objeto del fármaco por algún estímulo como los cambios de pH, la aplicación de calor y la activación por luz. Los portadores de fármacos también se utilizan para mejorar el estado farmacocinético, en concreto la biodisponibilidad de numerosos fármacos con escasa solubilidad en agua y permeabilidad de membrana.

Se han sofisticado y estudiado una gran diversidad de sistemas portadores de fármacos, cada uno de los cuales presenta ventajas e inconvenientes incomparables. Algunos

de los tipos más populares de portadores de fármacos son los liposomas, las micelas poliméricas diversas, las microesferas y las nanopartículas. Se han realizado métodos de fijación del fármaco al portador, como la adsorción, la integración en la estructura del volumen, la encapsulación y la unión covalente. Los diferentes tipos de portadores de fármacos utilizan diferentes métodos de fijación y algunos portadores pueden incluso implementar una variedad de métodos de fijación.

El aprovechamiento de la nanotecnología en la medicina y, más concretamente, en la administración de fármacos, está llamado a prevalecer rápidamente. Actualmente se están investigando muchas sustancias para la administración de fármacos y, en particular, para la terapia del cáncer. Curiosamente, las ciencias farmacéuticas utilizan nanopartículas para minimizar la toxicidad y los efectos secundarios de los fármacos y, hasta hace poco, no se daban cuenta de que los propios sistemas portadores podían suponer un riesgo para el paciente. El tipo de riesgos que introduce el

uso de nanopartículas para la administración de fármacos está por detrás del que suponen los riesgos convencionales impuestos por las sustancias químicas en las matrices de administración clásicas. En el caso de las nanopartículas, el conocimiento de la toxicidad de las partículas, tal y como se ha obtenido en la toxicidad por inhalación, muestra la forma de investigar los peligros potenciales de las nanopartículas. La toxicología del decreto de partículas difiere de la toxicología de las sustancias, ya que los productos químicos de la instalación pueden ser o no solubles en matrices biológicas, lo que influye en gran medida en la posible insinuación de diversos órganos internos. Esto puede variar desde una exposición local parcialmente alta en los pulmones y una exposición baja o despreciable para otros sistemas de órganos tras la inhalación. Sin embargo, las especies absorbidas también pueden influir en la toxicidad potencial de las partículas inhaladas. En el caso de las nanopartículas, la situación es diferente, ya que su tamaño abre la posibilidad de atravesar las distintas barreras biológicas del organismo.

Desde un punto de vista positivo, especialmente el potencial para cruzar la barrera hematoencefálica puede abrir una nueva vía para la administración de fármacos en el cerebro. Además, el nano tamaño también permite el acceso a la célula y a varios compartimentos celulares, incluido el núcleo.

Gracias a los avances en la ciencia de los polímeros y la nanotecnología, se ha calificado una amplia gama de nanopartículas poliméricas. La propiedad única o las características elegibles de las nanopartículas poliméricas deducen su aplicación potencial. Las propiedades más importantes de las nanopartículas poliméricas son la biocompatibilidad y la biodegradabilidad. Por ello, se utilizan mucho como sistema de administración de fármacos.

Además, deben conservar una estabilidad creciente en un entorno biológico. Para aplicaciones de administración de fármacos, el fármaco puede encapsularse o inmovilizarse en el polímero y liberarse posteriormente en la posición de

destino mediante difusión o desorción.

En función del proceso de encapsulación del fármaco, se clasifican en tres tipos. El primer tipo depende de los polímeros lineales, por ejemplo, utiliza una táctica covalente para la conjugación del fármaco, la segunda categoría está etiquetada como micelas poliméricas anteriores por copolímeros en bloque anfifílicos y el tercer grupo abarca los hidrogeles, por ejemplo, la encapsulación de fármacos hidrofílicos.

La tecnología recombinante es muy importante en la terapia génica, actualmente utilizada con portadores como las nanopartículas para la entrega objetiva para la terapia génica. El término portador de fármacos se utilizó por primera vez, para realizar un sistema que tiene la capacidad de incorporar una cantidad precisa de moléculas para promover su selectividad, biodisponibilidad y eficiencia. La eficacia de un portador de fármacos a través de su entrega está en la emergencia de tener una barrera protectora valiosa. Esta

barrera puede reunir una importante resistencia al flujo y a la difusión de los grupos desde el núcleo interno hacia el grueso externo. Otra contribución sustancial al carácter del portador se especifica a través del comportamiento de la masa que puede ser agua o gel o incluso un medio similar a la sangre. Dependiendo de la viscosidad del medio, la emisión del fármaco tendrá una cinética diferente las microcápsulas, las microesferas y el formato lipídico, las vesículas de tasa tienen la posibilidad de evitar la fuga del fármaco y su consiguiente administración a los tejidos sanos.

La corta duración del ciclo del fármaco y la dureza en el tratamiento local de los focos tumorales son dos de los principales retos a los que se enfrentan las modalidades tradicionales de tratamiento del cáncer. Los fármacos anticancerígenos por sí solos suelen provocar la reaparición del cáncer y la aparición de resistencias a los fármacos. La terapia combinada con múltiples factores o diferentes terapias hace progresar el efecto terapéutico. Los científicos están haciendo un gran potencial para aplicar la tecnología

de los portadores de fármacos al combate contra el cáncer para resolver estos problemas y seguir aumentando la seguridad y la eficacia del tratamiento del cáncer. En el desarrollo de la tecnología de nanopartículas, la terapia de incorporación de si-ARN químico basada en nanopartículas es una nueva estrategia para el tratamiento de tumores malignos que emplea el silenciamiento génico específico mediado por si-ARN para compensar el efecto anticanceroso incompleto de la quimioterapia convencional. Además, la incorporación de nanopartículas (NP) con fármacos peptídicos, profármacos, inmunoterapia y fármacos antiinfecciosos es también una estrategia que se está estudiando y que se esfuerza por utilizar en ensayos clínicos lo antes posible. Las nanopartículas en forma de varilla presentan una mayor absorción celular y transporte celular transintestinal que las nanopartículas esféricas, lo que sentó las bases para el diseño racional de la administración oral de nanofármacos. En numerosas propuestas de sistemas de administración de fármacos, los glóbulos rojos se han convertido en uno de los

mejores sistemas portadores naturales en la crónica de la administración de fármacos, debido a su larga vida útil, al transporte de gas respirable y a la capacidad invertida de mantener su plenitud estructural. Sistemas portadores de fármacos como las plaquetas y las proteínas. En general, el desarrollo de sistemas de administración de fármacos puede superar numerosos obstáculos en el tratamiento tradicional de las enfermedades. **Palabras clave:** Fármacos nanoterapéuticos y Nanomedicina, Nanodelivio.

1. Nanopartículas (NP) como sistemas farmacológicos

La nanotecnología se está desarrollando rápidamente y participa en la medicina clínica y en el sistema de administración de fármacos. La competencia de los fármacos encapsulados ajusta la velocidad de liberación del fármaco, aumenta la permeabilidad del biofilm, cambia la asignación *in vivo* y mejora la biodisponibilidad. Las NP son partículas coloidales sólidas de un tamaño de 10 a 100 nm que se utilizan como núcleo en los sistemas de funcionalización. Las NP utilizadas en el tratamiento médico se aceptan sobre todo con un tamaño inferior a 100 nm. Se aplican lípidos sólidos, naturales o sintéticos, como portadores y envuelven los fármacos en núcleos lipídicos para civilizar partículas coloidales sólidas con un tamaño de partícula de 50-1000 nm. Las sustancias químicas de los nanomateriales son el quitosano, la gelatina, los polímeros ramificados y los portadores a base de carbono. Los portadores nanométricos utilizados en aplicaciones médicas deben ser biocompatibles sin causar una respuesta inmune o cualquier impacto

negativo. Los portadores de liberación controlada de fármacos pueden lograrse mediante cambios en el clima fisiológico como la temperatura, el pH, la presión osmótica o mediante la actividad enzimática cuando el portador nanométrico de fármacos llega a los tejidos enfermos. Para evitar que el cuerpo del paciente se vea perjudicado, las NP más pequeñas se eliminan fácilmente por exosmosis tisular y por el riñón, mientras que las NP más grandes se contingencian y eliminan rápidamente del torrente sanguíneo a través de los macrófagos del sistema reticuloendotelial (RES). Los liposomas son los primeros portadores de fármacos. Los liposomas, los lípidos sólidos establecidos en las NP, los nanotransportadores de dendrímeros y los nanomateriales de carbono son portadores de fármacos.

2. Nanomedicina

La nanomedicina es una vía emergente para la aplicación de sistemas nanotecnológicos en el diagnóstico y la terapia de enfermedades. Esta sección de la nanotecnología puede clasificarse en dos grandes categorías: nanodispositivos y nanomateriales. Los nanodispositivos son dispositivos de dimensiones reducidas a nanoescala que incluyen microarrays y varias máquinas inteligentes como los respirocitos. Los nanomateriales implican partículas menores de 100 nm en al menos una distancia.

La orientación pasiva se basa en el ensamblaje del agente terapéutico en los tumores debido a sus características distintivas en comparación con los tejidos normales. Los tumores tienen una vasculatura que fluye y un drenaje linfático defectuoso que motiva la entrega y la detención de las nanopartículas terapéuticas, lo que generalmente se conoce como efecto EPR. Sin embargo, las nanopartículas se enfrentan a varios obstáculos en la orientación pasiva. La barrera de la mucosa o la captación inespecífica de las

partículas en el camino hacia su objetivo limitan su eficacia. Por el contrario, la focalización activa realiza el reconocimiento selectivo de las células objetivo a través de la portación de ligandos en la superficie de las nanopartículas que se conectan a receptores o portadores basados en estímulos.

En la actualidad, la mayoría de las nanopartículas terapéuticas confirmadas por la FDA son sofisticadas como una reformulación de fármacos quimioterapéuticos incorporados con nanopartículas poliméricas. El primer nanofármaco para el tratamiento del cáncer fue una formulación liposomal de doxorubicina con PEG (Doxil®, Caelyx®). El Doxil se subedita con liposomas estéricamente estabilizados compuestos por fosfolípidos, colesterol y un lipopolímero (PEG) para lograr un mayor tiempo de circulación y eliminar el RES. Su tamaño es inferior a 120 nm y, por tanto, aprovecha la ventaja de la RPE en la acumulación en el tumor y en la disminución de la cardiotoxicidad. Otro paradigma de formulación liposomal

de fármacos es Marqibo, que está confirmado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en púberes. La formulación liposomal de Marqibo® (sulfato de vincristina) se crea a partir de esfingomielina y colesterol, lo que mejora en gran medida el tiempo de circulación y acelera la intensificación de la dosis como acercamiento a la vincristina estándar. También hay muchas formulaciones basadas en lípidos bajo los ensayos clínicos. Por ejemplo, uno de los agentes de quimioterapia contra el cáncer de primera línea, el cisplatino, se formula en fosfatidilcolina de soja (SPC-3), colesterol, dipalmitoil fosfatidil glicerol (DPPG) y metoxi-PEG-distearoil fosfatidil etanolamina (mPEG2000-DSPE) bajo la marca Lipoplatin® (Regulon, Inc.). Los ensayos preclínicos de Lipoplatin® mostraron una menor nefrotoxicidad en aproximación al fármaco convencional, por lo que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) declaró Lipoplatin® como medicamento huérfano hasta el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas, el cáncer de mama y el cáncer

gástrico en curso.

Los conjugados de fármacos se coordinan para facilitar la administración dirigida de fármacos citotóxicos a las células tumorales o para reducir la citotoxicidad sistémica del fármaco. La FDA confirmó un conjugado anticuerpo-fármaco de este tipo, Kadcyla®, para el tratamiento del cáncer de mama HER2+. El fármaco Kadcyla® se forma mediante el acoplamiento covalente del derivado de la maytansina DM1 al trastuzumab conocido como Herceptin® en los residuos de lisina del anticuerpo. Posteriormente, el DM1 se entrega a las células de cáncer de mama HER2+ durante la confesión con trastuzumab del receptor HER y el DM1 internalizado mueve la apoptosis. La versión en nanopartículas de acoplamiento del fármaco anticanceroso paclitaxel Abraxane® o una reformulación del fármaco rapamicina con nanopartículas micelares Rapamune® son otras nanopartículas terapéuticas confirmadas por la FDA con menores efectos secundarios e índices terapéuticos afligidos respecto a su coordenada

convencional.

La principal vía terapéutica para las enfermedades infecciosas es el uso de fármacos antimicrobianos, mientras que los patógenos pueden volverse resistentes cuando los fármacos antimicrobianos se vuelven terapéuticamente insuficientes. Además, muchos patógenos se localizan intracelularmente en un estado activo o latente que impide la llegada de los fármacos antimicrobianos. Por ello, cada vez es más ventajoso generar formulaciones establecidas por la nanotecnología contra diversos patógenos como bacterias, virus, hongos y parásitos.

3. Los fármacos se encapsulan en las células

Hay dos enfoques principales de la unión de portadores de fármacos: los fármacos se encapsulan en las células o se adhieren a la superficie de las mismas. En un sistema de administración de fármacos con glóbulos rojos como portadores para lograr un mejor impacto de la administración de fármacos, los dos modos de unión imitan la función de transporte natural de los glóbulos rojos tanto como sea posible. La encapsulación ayuda a separar los fármacos del cuerpo, pero hay que resolver problemas como el perjuicio para las células portadoras, el almacenamiento de las células en etapas posteriores y el control de la finura.

3- 1 Método hipotónico

El método hipotónico sofisticado en los años 70 se considera el proceso estándar para encapsular fármacos. En una solución osmótica deprimida, los glóbulos rojos permiten ser utilizados como osmómetros y pueden extenderse reversiblemente hasta el 25% de su volumen original. En la membrana se componen temporalmente orificios del tamaño de 200500, por lo que las sustancias permiten entrar en los glóbulos rojos a través de estos orificios.

FOR AUTHOR USE ONLY

3- 2 Péptidos de penetración celular

El péptido que penetra en la membrana es un método moderno utilizado en el sistema de administración de fármacos en los eritrocitos en los últimos años. En la década de 1990, se instituyó que un polipéptido compuesto por 60 residuos de aminoácidos en el distrito homólogo antenal del anfibio *Drosophila* podía infiltrarse en la membrana celular e impulsar la internalización de material bioactivo intracelular. Por lo general, la unión de la PPC a las membranas exige la influencia electrostática o la anfilia de los péptidos. Sus dos familias fundamentales son las ricas en arginina y las ricas en prolina. Varias características anfifílicas de la CPP le permiten flexionarse en estructuras alfa-hélicas y beta-hoja, varias de las cuales se pliegan sólo en el desvío de las membranas mientras que las últimas tienden a presentar estructuras secundarias en solución antes de interactuar con las membranas, en contraste con el proceso de baja osmótica, el daño a las membranas celulares es más serio.

Los polipéptidos pueden venir en el citoplasma o incluso el núcleo durante las membranas celulares, pero las membranas celulares son correctas. El péptido que penetra en la membrana consta de 16 aminoácidos, incluidos siete residuos positivos y dos residuos Trp muy importantes (Trp48 y Trp 56). La penetración de la membrana podría ser la razón por la interacción de los residuos Trp48 y Trp56 y otros residuos de freightage con la matriz lipídica de la membrana celular. A diferencia de la electroporación, la microinyección y otros métodos, existen varios inconvenientes, como la baja tasa de introducción de la molécula, la posibilidad de causar daños en las células y la muerte. El péptido perforante tiene varias ventajas, como la alta afinidad con la membrana celular, la rapidez de penetración y la rápida degradación. En la investigación clínica, la utilización de CPP para introducir insulina hasta las células para el tratamiento de la diabetes mellitus, la entrega de fármacos citotóxicos para el cáncer y la entrega de deprimidos concentración de fármacos tóxicos en el

corazón de la oferta un camino muy prometedor. Un gran número de experimentos han ofrecido que los CPP se consolidan con varios fármacos contra el cáncer pueden aumentar la permeabilidad de la membrana, la emisión de fármacos y la acumulación de fármacos de las células cancerosas, mejorando así el impacto terapéutico del cáncer.

3-3 Electroporación

La electroporación, también conocida como transfección eléctrica, modificó la permeabilidad de las membranas celulares de una vez durante el alcance eléctrico de alta intensidad, absorbiendo así las moléculas extrañas en el medio de envoltura. Esta tecnología puede transmitir nucleótidos, ADN, ARN, proteínas, carbohidratos, colorantes y partículas de virus hasta las células procariotas y eucariotas. La electroporación es una alternativa económica y eficaz a otros métodos de desviación físicos y químicos. En la actualidad, se acepta mayoritariamente que la representación de los resultados de la electroporación es la figuración de poros de agua en bicapas lipídicas.

La electroporación aumenta la permeabilidad de las membranas celulares durante las vías no térmicas y no químicas. Kinoshita y Tsong suponen que la permeabilidad ideal de las membranas puede obtenerse por electrólisis transitoria cuando los glóbulos rojos están sin techo a un fuerte campo eléctrico exterior. La expansión de la electroporación estándar y la amalgama de la terapia integrada deben realizar un trabajo más preciso y con menos efectos secundarios para la terapia de tumores y enfermedades contagiosas. La electroporación es, en última instancia, un proceso físico, por lo que hace pocos perjuicios a las células y tiene la utilidad de baja toxicidad y alta eficiencia, la electroporación podría mejorar la eficacia de la bleomicina en la terapia del carcinoma de células escamosas periocular y de la cabeza en progreso en los gatos con cáncer periocular.

3-4 Acoplamiento de fármacos con la membrana celular

En el diseño tradicional, la estrategia más utilizada es la gemación reversible o irreversible entre la porción

terapéutica y el eritrocito. Además de la biotina-avidina, los fármacos divos, por ejemplo, el antígeno viral, la inmunoglobulina y la daunorubicina, también pueden unirse a la superficie de los glóbulos rojos mediante reticulantes químicos no específicos. Los reactivos se unen a la superficie de los glóbulos rojos durante la influencia física. Por ejemplo, las partículas de poliestireno pueden adherirse a la superficie de los glóbulos rojos durante los enlaces vanderWaals e hidrógeno no específicos que funcionan durante el poder electrostático y el poder hidrofóbico entre las partículas y los eritrocitos, respectivamente. La ligadura covalente puede dominar con precisión el número de moléculas de fármacos relacionados con el portador nanométrico, por lo que tiene utilidad sobre otros procesos de ligadura. La biotina-avidina es también un conjugado químico comúnmente utilizado debido a su alta capacidad celular. Otra forma de conectar los fármacos a los glóbulos rojos consiste en anclar ligandos de afinidad, como péptidos, anticuerpos y segmentos de anticuerpos, a las proteínas de la

superficie de los glóbulos rojos y, posteriormente, unir los fármacos a estos ligandos. La nanotecnología ha sido ampliamente elaborada y explotada para la terapia del cáncer, ya que las nanopartículas pueden desempeñar un papel considerable como sistema de administración de fármacos. En comparación con los fármacos tradicionales, la administración de fármacos basada en nanopartículas presenta ventajas específicas como la mejora de la estabilidad y la biocompatibilidad, la promoción de la permeabilidad y el impacto de la retención y la orientación precisa. La aplicación y expansión de las nanopartículas híbridas que consolidan las características combinadas de diversas nanopartículas, ha llevado a este tipo de sistema de transporte de fármacos al siguiente nivel. Además, los sistemas de administración de fármacos establecidos con nanopartículas tienen que desempeñar un papel en la superación de la resistencia a los fármacos del cáncer. Los mecanismos de resistencia a los fármacos contra el cáncer incluyen la sobreexpresión de transportadores de eflujo de

fármacos, vías apoptóticas deshonrosas y ambiente hipóxico. Las nanopartículas objetivo de estos mecanismos permiten una mejora en el reflejo de la resistencia a múltiples fármacos. Además, a medida que se manifiestan más mecanismos de resistencia a los fármacos en los tumores, las nanopartículas se están sofisticando progresivamente para dirigirse a estos mecanismos.

Encontrar una terapia innovadora y sin precedentes para el cáncer es un problema principal en todo el mundo con un aumento en los numerosos procesos que pueden tratar el cáncer y la connotación de una terapia individualizada, la eficacia terapéutica de algunos tumores malignos ha mejorado considerablemente. La quimioterapia es un proceso de tratamiento del cáncer tradicional y ampliamente utilizado, mientras que la acción de la quimioterapia durante un número de diversos mecanismos, su función principal incluye matar indiscriminadamente las células que crecen vigorosamente incluyendo el tumor y las células normales que causa varios efectos secundarios graves incluyendo la

supresión de la médula ósea, la pérdida de cabello y la respuesta gastrointestinal. Por tanto, el desarrollo de fármacos que se dirijan con mayor precisión a las células tumorales, en sustitución de las células normales, ha sido el objetivo de una gran cantidad de investigaciones sobre el cáncer en las últimas décadas. Aunque el desarrollo de la terapia dirigida tiene un gran avance sintético en la terapia de precisión, todavía hay muchos impactos retrógrados inevitables y el desarrollo de la resistencia a los medicamentos ha sido constantemente un problema. En realidad, el cáncer reside en el segundo propósito principal de la muerte y las terapias actuales para varios cánceres son inadecuadas.

Por ello, cada vez son más los estudios que intentan una terapia precisa del cáncer y soluciones para la resistencia a los fármacos.

Los sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas (NP) han demostrado varias ventajas en el tratamiento del cáncer, incluso:

- 1- Bien la farmacocinética.
- 2- Dirigirse con precisión a las células tumorales,
- 3- Depresión de los efectos secundarios.
- 4- Resistencia a los medicamentos.

Las NPs utilizadas en los sistemas de administración de fármacos suelen resolverse o elegirse en función de su tamaño y características dadas por la fisiopatología de los tumores. Mecánicamente, los nanotransportadores en la terapia del cáncer se dirigen a las células tumorales durante el efecto portador de las NPs y el impacto de posicionamiento del material de orientación después de ser realizado. Posteriormente, se divorcian de las drogas a las células tumorales con el fin de promover la matanza. Los fármacos determinados en los nanotransportadores, incluidos los factores de quimioterapia tradicionales y los ácidos nucleicos, señalan que pueden desempeñar un papel tanto en la terapia citotóxica como en la terapia génica. El sistema de orientación conserva las células normales de la citotoxicidad

de los fármacos, lo que ayuda a preparar los impactos adversos de la terapia del cáncer. Por ejemplo, los liposomas cargados de doxorubicina y con PEG disminuyeron la cardiotoxicidad en comparación con la doxorubicina libre. Además, el paclitaxel restringido por nanopartículas de albúmina mostró menos efectos secundarios y permitió dosis más altas que los taxanos basados en disolventes. Además de la quimioterapia y la terapia génica, diversos estudios han informado de la aplicación de fármacos NP en la inmunoterapia y el tratamiento de extirpación quirúrgica del cáncer. El sistema de administración de fármacos basado en nanopartículas se supone que induce la inmunoterapia, así como adversa el microambiente inmunosupresor del tumor.

4- Tipos de nanopartículas

4- 1- NPs orgánicos

Las nanopartículas orgánicas han sido ampliamente reconocidas durante décadas y contienen varios tipos de sustancias. El liposoma, el primer fármaco a escala nanométrica aceptado para su aplicación clínica, depende de una capa lipídica externa y un núcleo que alberga un fármaco hidrofóbico o hidrofílico.

Los liposomas pueden lograr muchas funciones a través de la modificación de la estructura de la capa de lípidos incluso imitando las características biofísicas como la movilidad y la deformación de las células vivas que pueden ayudar a realizar el propósito de la entrega de drogas terapéuticas más influencia, los liposomas proporcionan una plataforma bien para la entrega *in vivo* de varios fármacos antitumorales como la doxorrubicina y el paclitaxel a través de otros agentes quimioterapéuticos, así como los ácidos nucleicos. En el campo del cáncer de mama y de próstata, la

aplicación de los liposomas se ha incrementado actualmente. Se ha explicado que los liposomas de paclitaxel tienen mayor competencia antitumoral y mejoran la biodisponibilidad en comparación con el paclitaxel libre. Se ha confirmado que la doxorubicina liposomal reduce la cardiotoxicidad y tiene una actividad comparable en el cáncer de mama.

Las NP basadas en polímeros son otro tipo de NP con una disposición estructural específica para la administración de fármacos compuesta por diferentes monómeros. El ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), una NP polimérica prevalente, incluye la copolimerización de ácido glicólico y ácido láctico. Debido a su mejor biocompatibilidad y biodegradación, así como al impacto de la EPR, el PLGA se utiliza ampliamente como portador para la administración de fármacos. Además, los dendrímeros son otra clase de polímeros que se han aplicado a la nanomedicina.

Además, las micelas poliméricas que se caracterizan por el autoensamblaje del polímero en una nano suma, ya que están compuestas por copolímeros anfifílicos, constituyen otro tipo

de NPs poliméricas ampliamente exploradas. El núcleo hidrofóbico permite que los fármacos anticancerígenos insolubles se realicen y se administren sin problemas; sin embargo, el segmento hidrofílico aumenta la estabilidad, reduciendo así el uso del fármaco a través del sistema reticuloendotelial y proporcionando su intervalo de tiempo en la circulación.

4-2- NPs inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas tienen la utilidad de una mayor proporción de superficie respecto al volumen. Tienen una superficie amplia y fácilmente modificable por la química de superficies y la preparación superficial, aunque esto suele ocurrir a costa de una menor biocompatibilidad y biodegradabilidad. Las NPs inorgánicas incluyen NPs de oro (AuNPs), nanotubos de carbono (CNTs), puntos cuánticos, NPs magnéticas (MNPs) y NPs de sílice (SNPs). Las AuNPs son las NPs inorgánicas más estudiadas y los clústeres

monocapa conservados basados en el núcleo de oro se tratan como un candidato prometedor en el sistema de administración de fármacos. El núcleo de oro es ineficaz y no tóxico, y se ha demostrado que las AuNP funcionalizadas en la superficie inducen la acumulación de fármacos en los tumores y derrotan la resistencia a los mismos. Sin embargo, las AuNPs son la idea para abarcar en el tratamiento multimodal del cáncer, incluyendo la terapia génica, la terapia fototérmica y la inmunoterapia.

Los portadores de nanopartículas de sílice mesoporosa son un tipo de SNP apropiado para la administración de fármacos. El gran volumen interior de los poros les permite encapsular las máximas cantidades de fármacos anticancerígenos, y los elementos supramoleculares actúan como tapón, permitiendo la captura y el divorcio de los fármacos, ya que por su mejor farmacocinética y eficacia terapéutica, así como por su alta estabilidad, las SNP son tratadas como uno de los vehículos preferibles para la

administración de fármacos. Sin embargo, las NPs de silicio poroso han mostrado una gran posibilidad en la inmunoterapia, ya que sus características inmunoadyuvantes incluyen el avance de la presentación cruzada del antígeno, la polarización de los linfocitos y la excreción de interferón- γ (IFN γ).

Las NPs magnéticas (MNPs) utilizadas para la administración de fármacos suelen contener NPs metálicas o de óxido metálico. Para mejorar la estabilidad y la biocompatibilidad, las PNM suelen estar recubiertas de materiales orgánicos, como polímeros y ácidos grasos. Se ha comprobado que tienen un alto rendimiento en quimioterapia y terapia génica para el tratamiento del cáncer. Además, la hipertermia magnética que utiliza las MNP puede lograr la extirpación quirúrgica térmica de los tumores, lo que ofrece una terapia alternativa contra el cáncer.

4-3- NPs híbridos

Dado que tanto las NPs orgánicas como las inorgánicas tienen sus propias características y desventajas, la reunión de ambas en un único sistema híbrido de administración de fármacos confiere al portador multifuncional mejores características biológicas que pueden inducir la eficacia del tratamiento, así como disminuir la resistencia al fármaco.

Las NPs híbridas lípido-poliméricas, compuestas por un núcleo polimérico interno y una corteza lipídica, han sido consideradas como un medio para la administración de fármacos en la terapia del cáncer de páncreas, el cáncer de mama y el cáncer de próstata metastásico. Este tipo de NPs híbridas combinan la alta biocompatibilidad de los lípidos con la integridad estructural proporcionada por las NPs poliméricas y, por tanto, son capaces de encapsular fármacos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos para lograr un mejor impacto terapéutico.

La amalgama de nanomateriales híbridos orgánicos e

inorgánicos es un proceso muy extendido de diseño de NP. Por ejemplo, una nanopartícula híbrida de sílice y liposoma (LSH) depende de un núcleo de sílice y de una composición de bicapa lipídica circundante para ser justa en la transferencia de fármacos a las células cancerosas de próstata y mama. La nanopartícula LSH utilizó la entrega sinérgica de gemcitabina y paclitaxel para el cáncer de páncreas en un patrón de ratón de la enfermedad diferenciar un avanzado nano-en-micro rostrum por converger las NPs de silicio poroso y liposomas gargantues en un chip de microfluidos y co-delivery de nanoestructuras de ADN sintetizado y las drogas en esta plataforma se demostró que induce considerablemente la muerte celular de las células de cáncer de mama resistentes a la doxorubicina.

5- Ventajas y desventajas de los nanoportadores y de la nanoadministración de fármacos

Las características de los vectores de administración de nanofármacos indujeron impactos de permeabilidad y retención en los tejidos cancerosos que son causados a través de la fuga de los vasos sanguíneos y el drenaje linfático ineficaz.

2- Los sistemas de administración de nanofármacos pueden liberar moléculas encapsuladas a partir de un portador nanométrico de forma precisa a lo largo del tiempo para preservar la concentración del fármaco en la ventana terapéutica o pueden activarse mediante estímulos específicos en un lugar de liberación solicitado.

3- El portador nanométrico puede mejorar la solubilidad y la estabilidad de los fármacos encapsulados y ofrecer una oportunidad para reevaluar los candidatos a fármacos que anteriormente no se tenían en cuenta debido a su mala farmacocinética.

4- La administración de fármacos en lugares específicos puede realizarse mediante el uso de NP administradas por diferentes vías.

5- Promover la solubilidad de los fármacos altamente hidrofóbicos, proporcionando fármacos encapsulados de forma duradera y controlada, y avanzar en las terapias dirigidas y los ligandos específicos son otras de las ventajas de la tecnología de administración de nanofármacos.

6- El estudio de los nanomateriales inorgánicos estratificados en las aplicaciones biomédicas ha ido avanzando, ya que tiene las ventajas de un tamaño de partícula manejable, una estructura cristalina, una forma esférica y una gran capacidad de intercambio de iones.

7- El portador de fármacos de micela de polímero es un tipo de sistema de administración de fármacos posible con buena estabilidad, capacidad de carga de fármacos vigorosa y tamaño de partícula pequeño.

8- Las ventajas de la utilización de las plaquetas como portadores de la entrega de drogas son las siguientes: a) las

plaquetas son células de la sangre fácilmente obtenibles, las plaquetas pueden ser sin techo a los agonistas para liberar las drogas, las plaquetas son fácilmente activado, deformado y entretied para formar un trombo y su citoplasma aparte de complejo. La kabiramida C se utiliza principalmente para inhibir la agregación de las plaquetas en la tecnología de administración de fármacos mediada por plaquetas, pero es perjudicial para el cuerpo humano, por lo que atesorar una restricción plaquetaria más adecuada es también un reto.

FOR AUTHOR USE ONLY

6- Aplicación y desarrollo

1- El desarrollo del nano relleno de fármacos, la fabricación de fármacos realizará el objetivo de bajo coste, alta eficiencia y automatización. El sistema de administración de fármacos basado en los eritrocitos ha despertado gran interés por sus características de alta seguridad, larga circulación, alto contenido de fármacos y baja inmunogenicidad. Se trata de un sistema de administración de fármacos muy eficaz. Dado que los glóbulos rojos son engullidos por los macrófagos en el hígado y el bazo.

2- Los componentes citoplásmicos de las plaquetas son más complicados que los de los glóbulos rojos y las características de facilidad de deformación y trombosis hacen más complicada la preparación de los vectores plaquetarios. Estos agentes hacen que la investigación adjunta de los vectores plaquetarios sea menor. En la actualidad, más estudios se concentran en el uso de las plaquetas como portadores para transferir DOX, la liberación

de DOX mediada por las plaquetas puede ser utilizada eficazmente en el tratamiento clínico del linfoma. Al mismo tiempo, varios estudios han propuesto que las plaquetas pueden inspirar varios anticuerpos terapéuticos y dirigidos para realizar la inmunoterapia de tumores y también pueden utilizarse en enfermedades cardiovasculares y neurológicas.

3- Liposomas que mejoran la actividad antimicrobiana de los medicamentos. La ciprofloxacina es un antibiótico de amplio espectro específico para las infecciones pulmonares. LipoquinTM, la figuración liposomal de la ciprofloxacina, está diseñada como una fórmula inspirada para la liberación sostenida de hasta 24 h y así eliminar los efectos sistémicos del antibiótico a dosis altas. Comporable, el portador liposomal antifúngico Ambisome[®] anfotericina B está planeando disminuir la toxicidad cómplice de la anfotericina B. debido a su baja toxicidad sistémica, la anfotericina B liposomal puede utilizarse para pacientes altamente inmunocomprometidos con contagio de VIH o histoplasmosis diseminada.

4- Las nanopartículas también pueden convertirse en medicamentos antivirales. Las vacunas virosomales son portadoras de adyuvantes virales como glicoproteínas virales, receptores tipo Toll o fracciones de proteínas. Este tipo de vacunas, como Inflexal® V para la hepatitis A y Epaxal® para la gripe, se utilizan anteriormente en las clínicas con fines terapéuticos. También se están investigando formulaciones de vacunas virosomales para probarlas en ensayos clínicos contra el virus del Ébola (EBOV). Esa táctica crea vacunas virales más seguras e induce una respuesta inmunitaria fuerte y duradera.

5- También se utilizan nanofármacos antimicrobianos para decorar los aparatos médicos y eliminar la formación de biopelículas, como las AgNP en los catéteres venosos centrales. Además, hay varias nanopartículas utilizadas en el diagnóstico o como dispositivos médicos, como Verigene®, Silverline®, Acticoat™ o Endorem™ SPIONs.

6- A pesar de los numerosos diseños terapéuticos novedosos, como la administración de genes y el trasplante

de células, la insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. La utilización de formulaciones establecidas de nanopartículas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se centra sobre todo en la administración dirigida y el aumento de la biodisponibilidad para la reestenosis vascular.

7- Como fármaco en forma de nanopartículas para la reestenosis, los liposomas creados a través de la fosfatidilcolina y el colesterol fueron cargados con el pequeño fármaco sirolimus y esmaltados con quitosano. El sirolimus liposomal resultante ha demostrado que prohíbe con seguridad la reestenosis vascular. Otro fármaco, el carvedilol, es un p-bloqueante ampliamente utilizado para el tratamiento de la hipertensión, el infarto de miocardio (IM), la insuficiencia cardíaca congestiva y la disfunción ventricular izquierda posterior al IM. Sin embargo, su baja solubilidad en agua y su extenso metabolismo presistémico limitan su biodisponibilidad. La formulación de nanopartículas basadas en liposomas que encapsulan el

carvedilol alcanzó concentraciones plasmáticas ~1,7-2,3 veces superiores en analogía con el fármaco libre, lo que se tradujo en una biodisponibilidad inducida y un impacto terapéutico mejorado. Del mismo modo, el resveratrol es un polifenol cardioprotector con una biodisponibilidad y una hidrosolubilidad reducidas. Sus nanoformulaciones, tanto en forma de nanopartículas lipídicas sólidas como de liposomas, mostraron una biodisponibilidad oral inducida y una liberación controlada.

8- La terapia angiogénica de la isquemia miocárdica mediante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un enfoque adecuado para vencer los efectos secundarios subordinados a la hipoxia. Se ha sugerido que las partículas poliméricas cargadas con VEGF son un sistema prometedor para mejorar la vasculogénesis y el rediseño del tejido en un modelo de isquemia miocárdica aguda. El objetivo del sistema de nano-entrega en la aterosclerosis es visualizar y tratar las lesiones ateroscleróticas mediante la utilización de nanopartículas magneto-fluorescentes o

micelas poliméricas de unión a ligandos.

9- Las NPs en la terapia del cáncer, las NPs utilizadas en la terapia médica tienen ciertos tamaños, formas y características de la superficie, ya que estos tres factores tienen una influencia principal en la eficacia de la entrega de nano fármacos que controlan a la eficacia terapéutica. Las nanopartículas con un rango de diámetro de 10 a 100 nm se consideran en su mayoría apropiadas para la terapia del cáncer, ya que pueden administrar eficazmente los fármacos y lograr un impacto de permeabilidad y retención inducida (EPR). Las partículas más pequeñas pueden infiltrarse fácilmente desde la vasculatura normal, menos de 1-2 nm para dañar las células normales y pueden ser fácilmente filtradas por los riñones (menos de 10 nm de diámetro), mientras que las partículas de más de 100 nm son igualmente eliminadas de la circulación por los fagocitos. Sin embargo, las características de la superficie de las NP pueden influir en su biodisponibilidad y vida media. Por ejemplo, las NPs que están blindadas con materiales hidrofílicos, como el

polietilenglicol (PEG), disminuyen la opsonización y, por tanto, evitan el aclaramiento por parte del sistema inmunitario. Posteriormente, las NPs se modifican generalmente para volverse hidrofílicas, lo que aumenta el período de tiempo de los fármacos en circulación e induce su permeabilidad y acumulación en los tumores. Además, las diversas características de las NPs limitan su impacto terapéutico en la administración del cáncer. Diferentes tipos de NPs para la terapia del cáncer.

FOR AUTHOR USE ONLY

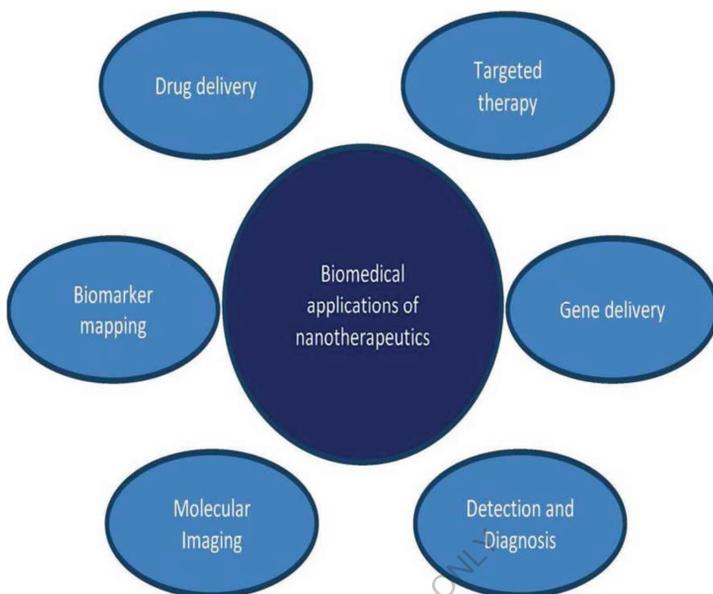


Figura (1): Aplicaciones biomédicas de la nanoterapia.

10- Además, los CNT y la NP híbrida de quitosano utilizados en la vectorización de metotrexato en células de cáncer de pulmón recurren a elevar la actividad anticancerígena al tiempo que reducen la toxicidad del fármaco en las células normales.

11- La nanoproducción de moléculas sintéticas se utiliza como otra estrategia terapéutica en el tejido óseo que podría reprimir las células que restauran el hueso, los osteoclastos.

Los fármacos bifosfonatos fomentan la apoptosis de los osteoclastos y, por tanto, se utilizan ampliamente para el tratamiento de la osteoporosis. Se han utilizado muchos tipos de nanopartículas metálicas poliméricas o no poliméricas para administrar fármacos bifosfonatos.

12- Los implantes de intercambios de injertos óseos que estimulan la mineralización son un método alternativo y eficaz para la regeneración del hueso y del tejido dental. EquivaBone® es un nanoterápico compuesto por hidroxiapatita, carboximetilcelulosa y matriz ósea desmineralizada. EquivaBone® se utiliza como sustituto de trasplante óseo osteoinductivo y fue confirmado por la FDA en 2009.

13- Otra estrategia para la utilización de nanopartículas terapéuticas en el tejido óseo consiste en minimizar la inflamación, sobre todo en el caso de las grandes heridas. Las nanopartículas sintéticas o poliméricas normales cargadas con factores antiinflamatorios se administran en la zona infectada, lo que podría suprimir tanto la inflamación como

la reabsorción de los osteoblastos.

14- Las enfermedades neurodegenerativas (EN) se caracterizan por la pérdida progresiva de la acción de las neuronas que, posteriormente, motivan la muerte neuronal. Los pacientes con EN, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis múltiple (EM) presentan signos relacionados con el movimiento, la memoria y la demencia como consecuencia de la pérdida imperceptible de neuronas. Aunque se han logrado avances significativos en el tratamiento de las EN, las estrategias terapéuticas están limitadas por la estructura restrictiva de la barrera hematoencefálica (BBB). La BBB es una membrana semipermeable altamente ecléctica que separa la sangre circulante del cerebro y prohíbe el paso de la mayor parte de las moléculas en circulación para que se mantenga la homeostasis del sistema nervioso central, ya que debido a la naturaleza altamente selectiva de la BBB, sólo una pequeña fracción de los fármacos terapéuticos puede llegar al cerebro.

La acumulación del péptido amiloide-p (Ap) hasta las placas amiloides es la principal característica patológica de la EA y los tratamientos generalizados incluyen inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y antagonistas del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) (memantina). La reformulación de los fármacos utilizados clínicamente con nanopartículas poliméricas, puntos cuánticos no poliméricos y nanopartículas de base lipídica facilita su paso por la BBB y minimiza los efectos secundarios en comparación con la administración de fármacos libres. La enfermedad de Parkinson (EP) es otro tipo de enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la desintegración selectiva de las neuronas dopaminérgicas debido a la existencia de la α -sinucleína, así como por la formación de proteínas en las neuronas denominadas cuerpos de Lewy.

La administración dirigida de nanopartículas poliméricas o liposomas para el empleo de dopamina es uno de los enfoques terapéuticos establecidos con nanopartículas para

el tratamiento de la EP. Muchos estudios utilizan diversos fármacos, como el ropinirol, la bromocriptina, la mitoapocinina y la apomorfina, encapsulados en liposomas o nanopartículas poliméricas, para mejorar la liberación sostenida de los fármacos y reducir los efectos no deseados del tratamiento convencional de la EP. También se han desarrollado estrategias antiinflamatorias mediante el uso de nanopartículas poliméricas o liposomas con PEG para prohibir la muerte de las células neuronales en la EP. Como delimitación neurotrófica, las nanopartículas PEGiladas cargadas con h- GDNF (factor neurotrófico derivado de las células gliales) mejoran la actividad locomotora y reducen la privación de neuronas dopaminérgicas que resulta en niveles inducidos de dopamina. Sin embargo, las nanopartículas biodegradables basadas en polímeros han sido diseñadas como terapéuticas celulares que permiten a las células madre remediar los nervios perjudicados. Por otra parte, muchos grupos proponen nanosistemas terapéuticos para la entrega de materialidad genética ADN, ARN y oligonucleótidos para

prohibir la expresión genética defectuosa o sintetizar proteínas terapéuticas en las células de influencia. Aunque se observa un refinamiento significativo de los signos clínicos en los pacientes con EP que se someten a la terapia génica, este enfoque sigue siendo un tema contradictorio debido a la patología heterogénea de la EP.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa avanzada que afecta a las neuronas motoras responsables de la hegemonía de los movimientos musculares voluntarios de la masticación, la marcha y el habla en el cerebro y la médula espinal. Clínicamente, la debilidad muscular progresiva desemboca en la muerte por derrota respiratoria. Hasta la fecha, el único factor que se cree para la terapia de la ELA es el Riluzol. La carga de Riluzole en nanopartículas lipídicas sólidas estimula la entrega del fármaco al SNC (sistema nervioso central) y se realiza una liberación controlada por el pH con una menor biodistribución aleatoria en órganos como el hígado, el bazo, el corazón, los riñones y el pulmón. La esclerosis múltiple se distingue por la demolición de la capa

protectora (vaina de mielina) de los nervios del sistema nervioso central, lo que provoca una rotación defectuosa de la prescripción desde el cerebro al cuerpo. La boda de un antagonista del receptor de glutamato para una nanopartícula subalterna de fullereno no polimérica permite salvar el avance clínico de la EM crónica en un patrón *in vivo*. En 2015, Glatopa® fue confirmado por la FDA como el primer medicamento genérico derivado del único péptido terapéutico, también aprobado por la FDA para la terapia de la EM, el acetato de glatiramero también conocido como Copaxone®. El acetato de glatiramero es un copolímero aleatorio y un péptido sintético que contiene l-lisina, l-alanina y ácido l-glutámico.

15- Las terapias oculares que se aprovechan de la nanomedicina pueden contar con midriáticos o ciclopléjicos, mióticos, contagiosos e inflamatorios, así como adyuvantes diagnósticos y quirúrgicos. Además, muchas barreras, incluidas la capa lacrimonuqueal, el epitelio corneal y la barrera sangre-retina, hacen que el ojo sea impermeable

para los factores terapéuticos más importantes.

FOR AUTHOR USE ONLY

Referencias

1. Cornely, O.A.; Maertens, J.; Bresnik, M.; Ebrahimi, R.; Ullmann, A. J. ; Bouza, E. ; Heussel, C.P. ; Lortholary, O.; Rieger, C.; Boehme, A.; et al. Anfotericina B liposomal como terapia inicial para la infección invasiva por moho: Un ensayo aleatorio que compara un régimen de dosis de alta carga con una dosis estándar (ensayo AmBiLoad). Clin. Infect. Dis. 2007, 44, 1289-1297.
2. Ghaffar, K.A.; Giddam, A.K.; Zaman, M.; Skwarczynski, M. ; Toth, I. Liposomas como sistemas de entrega de nanovacunas. Curr. Top. Med. Chem. 2014, 14, 1194-1208.
3. Wang, L.; Hu, C.; Shao, L. La actividad antimicrobiana de las nanopartículas: situación actual y perspectivas de futuro. Int. J. Nanomed. 2017, 12, 1227-1249.
4. Wu, K.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Deng, J.; Lin, C. Antimicrobial activity and cytocompatibility of silver nanoparticles coated catheters via a biomimetic surface functionalization strategy. Int. J. Nanomed. 2015, 10, 7241-7252.
5. Bozzuto, G.; Molinari, A. Los liposomas como

dispositivos biomédicos. *Int.J.Nanomed.* 2015, 10, 975-999.

6. Beal, S.G.; Ciorca, J.; Smith, G.; John, J.; Lee, F.; Doern, C.D.; Gander, R.M. Evaluación del ensayo de hemocultivo verigénico de la nanoesfera con el sistema de hemocultivo VersaTREK y evaluación del posible impacto en pacientes seleccionados. *J. Clin. Microbiol.* 2013, 51, 3988-3992.

7. Longhi, C.; Santos, J.P.; Morey, A.T.; Marcato, J.ºV P.D.; Duran, N.; Pinge-Filho, P.; Nakazato, G.; Yamada-Ogata, S.F.; Yamauchi, L.M. La combinación de fluconazol con nanopartículas de plata producidas por *Fusarium oxysporum* mejora el efecto antifúngico contra las células planctónicas y la biopelícula de *Candida albicans* resistente a los medicamentos. *Med. Mycol.* 2016, 54, 428-432.

8. Brown, A.N.; Smith, K.; Samuels, T.A.; Lu, J.; Obare, S.O.; Scott, M.E. Las nanopartículas funcionalizadas con ampicilina destruyen aislados resistentes a múltiples antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter aerogenes* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Appl. Environ. Microbiol. 2012, 78, 2768-2774.

9. Chakraborti, S.; Mandal, A.K.; Sarwar, S.; Singh, P.; Chakraborty, R.; Chakrabarti, P. Bactericidal effect of polyethylene imine capped ZnO nanoparticles on multiple antibiotic resistant bacteria harboring genes of high-pathogenicity island. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2014, 121, 44-53.

10. Shaik, N.; Pan, G.; Elmquist, W.F. Interacción del bloque plúrico copolímero P-gpeflux actividad: Experiencia con inhibidores de la proteasa del VIH-1. *J. Pharm. Sci.* 2008, 97, 5421-5433.

11. Aditya, N.P.; Vathsala, P.G.; Vieira, V.; Murthy, R.S.; Souto, E.B. Advances in nanomedicines for malaria treatment. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2013, 201-202, 1-7.

12. Chakraborty, S.P.; Sahu, S.K.; Pramanik, P.; Roy, S. Actividad antimicrobiana in vitro de la vancomicina nanoconjugada contra el *Staphylococcus aureus* resistente a los medicamentos. *Int. J. Pharm.* 2012, 436, 659-676.

13. Ge, M.; Perepletchikova, F.; et al. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress,

neural plasticity, and brain circuitry. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 2014, 53, 417-424.e5.

14. Cohen, S.M.; Rockefeller, N.; Mukerji, R.; Durham, D.; Forrest, M.L.; Cai, S.; Cohen, M.S.; Shnayder, Y. Eficacia y toxicidad de la administración peritumoral de cisplatino nanoconjugado en un modelo murino in vivo de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg* 2013, 139, 382387.

15. Stathopoulos, G.P.; Boulikas, T. Artículo de revisión de la formulación del lipoplatino. *J. Drug Deliv.* 2012, 2012, 581363.

16. Boulikas, T. Low toxicity and anticancer activity of a novel liposomal cisplatin (Lipoplatin) in mouse xenografts. *Oncol. Rep.* 2004, 12, 3-12.

17. Farhat, F.; Kattan, J.; Ibrahim, K.; Bitar, N.; Haddad, N.; Tamraz, S.; Hatoum, H.; Shamseddine, A. 457 Resultados preliminares de un estudio de fase II de la combinación de lipoplatino (cisplatino liposomal)-

vinorelbina como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama metastásico (CMM) HER2/neu negativo. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2010, 8, 192.

18. Xu, Z.; Guo, D.; Jiang, Z.; Tong, R.; Jiang, P.; Bai, L.; Chen, L.; Zhu, Y.; Guo, C.; Shi, J.; et al. Nuevos conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a HER2 de Trastuzumab más allá de T-DM1 en el cáncer de mama: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) y (Vic-) Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 183, 111682.

19. Chen, L.; Wang, L.; Shion, H.; Yu, C.; Yu, Y.Q.; Zhu, L.; Li, M.; Chen, W.; Gao, K. Caracterización estructural en profundidad de Kadcykla(R) (ado-trastuzumab emtansine) y su candidato a biosimilar. *MAbs* 2016, 8, 1210-1223.

20. Wang, X.; Wang, C.; Zhang, Q.; Cheng, Y. Hidrogeles supramoleculares inyectables y que responden a la luz infrarroja cercana para la administración de fármacos bajo demanda. *Chem. Commun. (Camb)* 2016, 52.

21. Bhirde, A.A.; Patel, S.; Sousa, A.A.; Patel, V.; Molinolo, .

A.; Ji, Y.; Leapman, R. D.; Gutkind, J. S.; Rusling, J. F.

Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon. cancer drug delivery vehicles in mice *Nanomed. (Lond. Engl.)* 2010, 5, 1535-1546.

22. Nasr, M.; Najlah, M.; D'Emanuele, A.; Elhissi, A. PAMAM dendrimers as aerosol drug nanocarriers for pulmonary delivery via nebulization. *Int. J. Pharm.* 2014, 461, 242-250.

23. Gera, S.; Sampathi, S.; Dodoala, S. Role of Nanoparticles in Delivery Drug and Regenerative Therapy for Bone Diseases. *Curr. Drug Deliv.* 2017, 14, 904-916.

24. Kundu, M., Sadhukhan, P., Ghosh, N., Chatterjee, S., Manna, P., Das, J. Entrega dirigida y sensible al pH de la curcumina mediante nanopartículas de ZnO funcionalizadas con ácido fenilborónico para la terapia del cáncer de mama. *J. Adv. Res.* 2019, 18, 161-172. doi: 10.1016/j.jare.2019.02.036.

25. Legge, C. J., Colley, H. E., Lawson, M. A., y Rawlings,

A. E. Targeted magnetic nanoparticle hyperthermia for the treatment of oral cancer. *J. Oral Pathol. Med.* 2019, 48, 803-809. doi: 10.1111/jop.12921.

26. Lei, W., Sun, C., Jiang, T., Gao, Y., Yang, Y., Zhao, Q. Nanopartículas de sílice mesoporosa recubiertas de polidopamina para la administración de fármacos multirrespuesta y la terapia quimiofototérmica combinada. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 105:110103. doi: 10.1016/j.msec.2019.110103.

27. Lemiere, J., Carvalho, K., y Sykes, C. Cell-sized liposomas que imitan la motilidad celular y la corteza celular. *Methods Cell Biol.* 128, 271-285. doi: 10.1016/bs.mcb.2015, 01.013.

28. Li, W., Liu, Z., Fontana, F., Ding, Y., Liu, D., Hirvonen, J. T. Tailoring porous silicon for biomedical applications: from drug delivery to cancer immunotherapy. *Adv. Mater.* 2018, 30:e1703740. doi: 10.1002/adma.201703740.

29. Li, W., Zhang, H., Assaraf, Y. G., Zhao, K., Xu, X., J.

Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resist. Updat.* 2016, 27, 14-29. doi: 10.1016/j.drug.2016.05.001.

30. Li, Y., Xiao, Y., Lin, H. P., Reichel, D., Bae, Y., Lee, E. Y. La atenuación in vivo de la p-catenina mediante la estrategia de nanodistribución dirigida a la integrina $\alpha 5$ suprime el tallo y la metástasis del cáncer de mama triple negativo. *Biomaterials.* 2019, 188, 160-172. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.019.

31. Lia, N. G., Shib, Z. H., Tang, Y. P., y Duan, J. A. Inhibidores selectivos de la metaloproteinasa de la matriz para el cáncer. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 3805-3827. doi: 10.2174/092986709789178037.

32. Lim, E. K., Chung, B. H., and Chung, S. J. Recent advances in pH-sensitive polymeric nanoparticles for smart drug delivery in cancer therapy. *Curr. Drug Targets.* 2018, 19, 300-317. doi: 10.2174/13894501176661602202339.

33. Ullah, H.; Santos, H.A.; Khan, T. Applications of

bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery. *Cellulitis* 2016, 23, 2291-2314.

34. Oh, C.H.; Rugman, A.M. Regional Sales of Multinationals in the World Cosmetics Industry. *Eur. Manag. J.* 2006, 24, 163-173.

35. Tzounakas VL, Karadimas DG, Papassideri IS, Seghatchian J, Antonelou MH. Administración de medicamentos basada en eritrocitos en la medicina transfusional: preguntas errantes que buscan respuestas. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):626- 634. doi:10.1016/j.transci.2017.07.015.

36. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(2): 133-149.

37. Cole AJ, Yang VC, David AE. Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. *Trends Biotechnol.* 2011;29:323-332. doi:10.1016/j.tibtech.2011.03.001.

38. Stanley S. Biological nanoparticles and their influence on organisms. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;28:69-74.

doi:10.1016/j.copbio.2013.11.014.

39.Liu G, Luo Q, Gao H, et al. Cell membrane-inspired polymeric micelles as carriers for drug delivery. *Biomater Sci.* 2015;3(3):490-499. doi:10.1039/c4bm00385c.

40.Saxena V, Diaz A, Clearfield A, Batteas JD, Hussain MD. Zirconium phosphate nanoplatelets: a biocompatible nanomaterial for drug delivery to cancer. *Nanoscale.* 2013;5(6):2328-2336. doi:10.1039/c3nr34242e.

FOR AUTHOR USE ONLY

Agradecimientos al autor

La investigadora Dra. Nebras Rada Mohammed Ph.D en Biotecnología con una microbiología, Ingeniería Genética, Genética Molecular e Ingeniería de Proteínas, es investigadora, creadora, inventora y autora, redactora jefe de la Revista de Artículos e Invenciones en la Revista Americana Goidi, es docente, como profesora en el Colegio Universitario de Al- Turath University college, es licenciada en Microbiología y tiene un Máster en Biología Molecular en Microbiología por la Universidad Al-Mustansiriya, árbitro, residente internacional y consultora. Ha sido experta en laboratorios médicos y titular de un proyecto científico, árbitro, editora distinguida, obtuvo un apoyo de plata de plataformas científicas, presidente de un comité en una sociedad científica, recibiendo elogios de la propiedad intelectual internacional, el Premio a la Mejor Mujer Árabe 2020, también el Premio a la Mejor Personalidad de la Comunidad, el Premio a la Mejor Investigación 2019. Además, obtuvo el Premio a la Mejor Investigación 2020 y

un Premio Americano a la invención de 2020 por el Goidi Americano la Comisión Mundial de Inversiones en América, ostenta el título de la mejor inventora distinguida a nivel mundial por la Comisión Mundial de Inversiones en América y ocupa los primeros puestos por invenciones presentadas en el mundo.

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

¡Compre sus libros rápido y directo en internet, en una de las librerías en línea con mayor crecimiento en el mundo! Producción que protege el medio ambiente a través de las tecnologías de impresión bajo demanda.

Compre sus libros online en
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY