CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

NANOCÁPSULAS OBTENIDAS A PARTIR DE BIOPOLÍMEROS PARA SU USO COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE SOBRE SU PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN TERMINAL:
ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE POLÍMEROS

PRESENTA:

I.Q. ROCÍO KARINA MESQUITIC MENDOZA

SALTILLO, COAHUILA **AGOSTO 2021**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

NANOCÁPSULAS OBTENIDAS A PARTIR DE BIOPOLÍMEROS PARA SU USO COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE SOBRE SU PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN TERMINAL:
ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE POLÍMEROS

PRESENTA:

I.Q. ROCÍO KARINA MESQUITIC MENDOZA

SALTILLO, COAHUILA **AGOSTO 2021**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

NANOCÁPSULAS OBTENIDAS A PARTIR DE BIOPOLÍMEROS PARA SU USO COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE SOBRE SU PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN TERMINAL:
ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE POLÍMEROS

PRESENTA:

I.Q. ROCÍO KARINA MESQUITIC MENDOZA

ASESOR:

DR. HÉCTOR IVÁN MELÉNDEZ ORTÍZ

SALTILLO, COAHUILA **AGOSTO, 2021**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

NANOCÁPSULAS OBTENIDAS A PARTIR DE BIOPOLÍMEROS PARA SU USO COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE SOBRE SU PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN.

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN:
ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE POLÍMEROS

PRESENTA:

I.Q. ROCÍO KARINA MESQUITIC MENDOZA

EVALUADORES

DR. OMAR FELIPE FABELA SANCHEZ

DRA. ROCIO YANELI AGUIRRE LOREDO

SALTILLO, COAHUILA **AGOSTO, 2021**

Índice de Contenido

1. Introducción 12
2. Justificación 14
3. Objetivos 14
4. Revisión bibliográfica 15
4.1 Biopolímeros de interés biomédico 15
4.1.1 Tecnologías de procesamiento y propiedades de varios biopolímeros 15
4.1.2 Clasificación de biopolímeros 16
4.1.3 Materiales de revestimiento y/o encapsulamiento. 17
4.1.4 Quitosano (CS) 18
4.1.5 Propiedades físicas, químicas y biológicas 19
4.1.6 Grado de acetilación (DA) 20
4.1.7 Propiedades químicas y biológicas 20
4.1.8 Biodegradabilidad y biocompatibilidad 22
4.1.9 CS en la administración de fármacos por vía oral 22
4.1.10 Maltodextrina (MD) 24
4.1.11 Alginato (AL) 25
4.2 Aceites esenciales en el tratamiento de enfermedades 26
4.2.1 Propiedades fisicoquímicas 26
4.2.2 Análisis y caracterización 27
4.2.3 Composición química 27
4.2.4 Aplicaciones 27
4.2.5 Aplicación en medicina 28
4.2.6 Aceites esenciales en el tratamiento del cáncer 28
4.3. Cáncer 29
4.3.1 Tratamientos convencionales 30
4.3.1.1 Quimioterapia 31
4.3.1.2 Radioterapia 31
4.3.1.3 Cirugía oncológica 32
4.3.2 Tratamientos no convencionales 32
4.3.3 Medicamentos más comunes en el tratamiento de cáncer 32
4.3.3.1 Alquilantes 32
4.3.3.2 Antibióticos citotóxicos 33

4.3.3.3 Antimetabolitos 33
4.3.3.4 Derivados de camptotecinas 33
4.4 Aplicación de la nanotecnología en el tratamiento de cáncer. 34
4.4.1 NPs inorgánicas 34
4.4.2 NPs orgánicas 34
4.4.3 Nanocápsulas basadas en polímeros para uso biomédico 35
4.4.4 Nanoencapsulación 36
4.4.5 Métodos de nanoencapsulación 37
4.5. Producción de NPs a partir de macromoléculas naturales. 38
4.5.1 Gelificación iónica 39
4.5.2 Emulsión por difusión 40
4.5.3 Micelización inversa 41
4.5.4 Reticulación en emulsión 42
4.5.5 Emulsificación por evaporación 43
4.5.6 Secado por aspersión 44
4.5.7 NPs de AL producidas por el método gelificación 45
4.6 Técnicas de caracterización empleadas en nanocápsulas poliméricas 46
4.6.1 Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) 47
4.6.2 Microscopia electrónica 48
4.6.3 Microscopia electrónica de barrido (SEM) 48
4.6.4 Microscopia electrónica de transmisión (TEM) 50
4.6.5 Microscopia de fuerza atomica (AFM) 51
4.6.6 Técnicas de análisis térmico 52
4.6.7 Análisis termogravimétrico (TGA) 52
4.6.8 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) 54
5. Estado del arte 55
5.1. Nanocápsulas de CS como sistemas de liberación de agentes anticancerígenos. 55
5.2 Nanocápsulas de MD como sistemas de liberación de fármacos 58
5.3 Nanocápsulas de AL como sistemas de liberación de agentes anticancerígenos 60
6. Áreas de oportunidad 62
7. Conclusiones 63

Índice de Figuras

Figura 1. Biopolímeros más comúnmente usados en biomedicina(Rajeswari et al., 2021) 16

Figura 2. Estructura molecular del CS (Naskar et al., 2019) 19

Figura 3. Comparación de la eficiencia *in vivo* de las NP de CS (Mohammed et al., 2017).....24

Figura 5. Estructura química del AL (Sánchez et al., 2018).....26

Figura 6. Estructura y partes de una capsula (Nanoparticle et al., 2018).....35

Figura 7. Estructura de Nanoesfera y nanocápsulas (Nanoparticle et al., 2018).....36

Figura 8. Diagrama esquemático de diferentes sistemas de encapsulación (Assadpour & Jafari, 2019).....37

Figura 9. Técnicas de nanoencapsulación de acuerdo al tamaño (Ezhilarasi et al., 2013) 38

Figura 10. Preparación de NPs de CS por el método de gelificación iónica (Naskar et al., 2019)...40

Figura 11. Esquema de la preparación de NPs de CS por el método de difusión (M. Silva et al., 2020).....41

Figura 12. Preparación de NPs de CS por el método formación de micelas (Kapse et al., 2020) 42

Figura 13. Preparación de CSNPs por el método emulsión por reticulación (Ksiaskiewcz et al., 2020).....43

Figura 14. Preparación de CSNPs por el método de evaporación (Pacho & Mar, 2019).....44

Figura 15. Diagrama del proceso secado por aspersión (Ishwarya & Anandharamakrishnan, 2020) 45

Figura 16. Diagrama esquemático de la preparación de AL por el método 46

de gelificación (Hasnain et al., 2020).....46

Figura 17. Componentes principales de un espectrofotómetro (FTIR) (Titus et al., 2019).....48

Figura 18. Diagrama esquemático de microscopio electrónico de barrido (SEM) (Pereira-da-silva & Ferri, 2017) 50

Figura 19. Diagrama esquemético de un microscopio electrónico de transmisión (TEM) (Campbell et al., 2020) 51

Figura 20. Diagrama esquemático de un microscopio de fuerza atómica (AFM) (Emam-djomeh et al., 2020) 52

Figura 21 Diagrama esquemático de un equipo para análisis termogravimétrico (To, n.d.) 54

Figura 22. Diagrama esquemático de un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (Gharanjig et al., 2020).....54

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de materiales de recubrimiento para microencapsulación 18

Tabla 2. Reportes sobre la encapsulación de aceites esenciales o fármacos en nanocápsulas de CS 57

Tabla 3. Reportes sobre la encapsulación de aceites esenciales, probióticos o fármacos en microcápsulas o nanocápsulas de MD 59

Tabla 4. Encapsulación de aceites esenciales o fármacos en nanocápsulas de alginato 61

Acrónimos

(AL) Alginato

(NPs) Nanopartículas

(CS) Quitosano

(MD) Maltodextrina

(MNPs) Nanopartículas magnéticas

(DA) Grado de acetilación

(DDA) Grado de desacetilación

(TGI) Tracto gastrointestinal

(DE) Dextrosa

(EOC) Aceite esencial de canela

(CEO) Aceite esencial de clavo

(TPP) Tripolifosfato de sodio

(CSNPs) Nanopartículas de quitosano

(PVA) Acetato de polivinilo

(O / W) Emulsión aceite en agua

(W/O) Emulsión agua en aceite

(FTIR) Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier

(IR) Espectroscopía infrarroja

(NIR) Infrarrojo cercano

(MIR) Infrarrojo medio

(SEM) Microscopia electrónica de barrido

(TEM) Microscopia electrónica de transmisión

(CCD) Dispositivo de carga acoplada

(TGA) Análisis Termogravimétrico

(DSC) Calorimetría diferencial de barrido

(POV) Valores de peroxidación

(TBA) Ácido tiobarbiturico

(DOX) Clorhidrato de Doxorubicina

(PTX) Paclitaxel

(HPMC) Hidroxipropilmetilcelulosa

(PVP) Polivinilpirrolidona

(CPT) Camptotecina

(CMD) Cinamaldehído

(CS-AL) Combinación de quitosano-alginato

$(OH)_2$ Grupo funcional hidróxido

(PDT) Terapia fotodinámica

Agradecimientos

Quiero agradecer a dios, profesores, amigos, familia que me apoyaron y aconsejaron en todo momento. Soy como un rompecabezas, cada lugar ha dejado en mí un excelente aprendizaje.

Agradezco la confianza que me otorgan al permitirme usar instalaciones, y trabajar en excelentes proyectos.

Gracias Centro de Investigación en Química Aplicada, y gracias a mi asesor al Dr. Héctor Iván Meléndez Ortiz.

1. Introducción

El cáncer es una de las enfermedades más preocupantes y devastadoras, que afecta millones de vidas alrededor del mundo. Los tratamientos aplicados convencionalmente (quimioterapia) presentan desventajas y conllevan efectos secundarios que tienden a reducir la probabilidad de erradicar la enfermedad además de afectar fuertemente la calidad de vida de los pacientes. Los fármacos utilizados en la quimioterapia tienden a ser agresivos y en su mayoría, tienen efectos adversos sobre las células sanas. Además, al ser insolubles en agua, tienen la necesidad de aplicarse acompañados de disolventes orgánicos, los cuales aumentan la toxicidad de la dosis de manera exponencial. Una de las estrategias para sortear este inconveniente es el uso de sistemas de liberación que permitan controlar y dirigir de manera eficaz el agente bioactivo hacia el tejido diana.

Un sistema de liberación de fármaco consiste en la administración (intravenosa, intramuscular, oral, cutánea, etc.) de una sustancia farmacológicamente activa hacia un sitio en específico. Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos, pero se pueden clasificar de manera muy general en nanoestructuras orgánicas (materiales poliméricos con los que se construyen nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco) y nanoestructuras inorgánicas (óxidos metálicos, nanopartículas (NPs) metálicas, de sílica mesoporosa, nanotubos de carbono, etc.).

Entre estos nanosistemas, las nanocápsulas poliméricas han llamado la atención debido a que su estructura y tamaño permiten cargar una gran cantidad de fármaco creando sistemas tipo reservorio (Rojas-Aguirre et al., 2016). Las nanocápsulas poliméricas para uso farmacéutico son partículas sólidas coloidales que varían en tamaño de 1 a 1000 nm (1 μm), formadas por materiales macromoleculares en las que el principio activo se disuelve, engloba, encapsula, se adsorbe y/o se une de distintas formas. En otros casos, la incorporación de pequeñas moléculas bioactivas en estas nanocápsulas puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco y la eficacia terapéutica, porque la utilización de fármacos nanoparticulados permite alcanzar niveles de sobresaturación que solo podrían ser logrados cuando se pasa de un fármaco cristalino a uno amorfo. El tamaño de partícula juega un papel importante en la velocidad de disolución de los fármacos. La reducción del tamaño de partícula puede aumentar la velocidad de disolución y con esto dar una mayor biodisponibilidad (*A Farmacéutica*, 2009), además es posible proporcionar una terapia

deseable mediante la focalización. La terapia fotodinámica (PDT) es un tratamiento que utiliza medicamentos especiales, a veces llamados *agentes fotosensibilizadores,* junto con luz para matar las células cancerosas. Los medicamentos sólo funcionan después de haber sido activados o "encendidos" por ciertos tipos de luz. Dependiendo de la parte del cuerpo que se está tratando, el agente fotosensibilizador se coloca en el torrente sanguíneo a través de una vena o se aplica en la piel. Durante cierta cantidad de tiempo el medicamento es absorbido por las células cancerosas. Luego, se aplica luz a la zona a tratar. La luz provoca que el medicamento reaccione y forme un tipo especial de molécula de oxígeno que elimina a las células. La PDT también podría ser útil al destruir los vasos sanguíneos que alimentan a las células cancerosas y al alertar al sistema inmunitario para que ataque al cáncer (Oliveira et al., 2014). (Deshmukh et al., 2013) desarrollo una investigación donde destaca varios sistemas capa por capa sensibles a estímulos y sus aplicaciones biosensoriales y de focalización.

Particularmente, los materiales compuestos de biopolímeros resultan ser buenos candidatos en la preparación de estas nanocápsulas debido a su biodisponibilidad, encapsulamiento mejorado, control de liberación y propiedades cito y biocompatibles que mejoran el valor terapéutico de los agentes encapsulados en comparación con aquellas obtenidas con polímeros convencionales. El quitosano (CS), por ejemplo, es un polisacárido con un pH sensible cuya principal fuente de producción es la hidrólisis de la quitina en medio alcalino. Este polímero es el más abundante encontrado en la naturaleza después de la celulosa y ha sido usado ampliamente en las industrias de alimentos y farmacéutica debido a su excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad. Además, debido a su versatilidad química, los nanosistemas preparados con CS pueden ser funcionalizados en su superficie con moléculas que reconozcan selectivamente a la célula cancerígena (péptidos, proteínas, anticuerpos) y con polímeros que optimicen su farmacocinética.

Por lo tanto, este caso de estudio contempla una revisión del actual estado del arte, la preparación y caracterización de nanocápsulas basadas en polímeros de origen natural para su uso como sistemas de liberación de agentes anticancerígenos. Además, se limitará a la revisión del estado del arte de preparación de nanocápsulas obtenidas solamente a partir de biopolímeros para uso exclusivo de liberación de fármacos y/o agentes bioactivos con actividad anticancerígena

2. Justificación

El acceso a nuevos tratamientos eficaces contra el cáncer puede repercutir en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con este tipo de padecimiento. El uso de productos de origen natural tales como los biopolímeros en la preparación de nanocápsulas resulta una alternativa atractiva para la preparación de nuevos sistemas de liberación de agentes anticancerígenos. Además, el uso de nanocápsulas poliméricas es un campo en constante expansión y tienen un impacto clave en diversas áreas además de la nanomedicina tales como fotónica, electrónica, sensores, control de la contaminación, tecnología ambiental e industria alimentaria.

Los sistemas de liberación preparados a partir de nanocápsulas de biopolímeros podrían aumentar la biodisponibilidad de los agentes activos encapsulados y por lo tanto aumentaría su eficacia en el proceso de liberación. El desarrollo de mejores sistemas de administración de fármacos constituiría un gran avance con respecto a los ya existentes. De este modo, la revisión del arte sobre este tópico es de importancia ya que con él se podría proponer mejoras en los métodos de preparación de nanocápsulas poliméricas, así como nuevas estrategias y/o técnicas para su evaluación.

3. Objetivos

1) Revisar el estado del arte sobre nanocápsulas obtenidas a partir de biopolímeros tales como CS, maltodextrina (MD) y alginato (AL) cargadas con aceites esenciales y/o fármacos anticancerígenos para su uso como sistemas de liberación.

2) Identificar el o los biopolímeros más usados en la preparación de nanocápsulas.

3) Analizar y describir los diferentes métodos de preparación de nanocápsulas poliméricas a partir del uso de biopolímeros.

4) Describir las diferentes técnicas analíticas usadas para la caracterización y evaluación de nanocápsulas obtenidas de biopolímeros.

4. Revisión bibliográfica

4.1 Biopolímeros de interés biomédico

Los biopolímeros han creado un interés en el mundo científico, puesto que se derivan de materiales o recursos naturales. Se pueden obtener de: aceites fósiles, madera, algas marinas, hongos, proteínas, celulosa, almidón, azúcar, resina, caucho, del exoesqueleto de los crustáceos, etc. Hablando en términos químicos, los biopolímeros se encuentran en la naturaleza como macromoléculas, micromoléculas o nanomoléculas ya que los biopolímeros pueden ser modificados física o químicamente. Los ejemplos típicos de macromoléculas son celulosa, hemicelulosas, lignina, seda y almidón (Rajeswari et al., 2021).

Una de las ventajas que presentan los biopolímeros con respecto a los polímeros sintéticos o polímeros a base de petróleo es la propiedad de biodegradabilidad, la cual se determina de acuerdo con la estructura molecular. Según la Sociedad Estadounidense de Ensayos y Materiales, los biopolímeros son degradables en elementos químicos naturales por la acción de agentes biológicos, como microorganismos naturales, bacterias, hongos y algas (*Biodegradation of Plastics Masayuki Shimao*, 2001). Algunos biopolímeros se degradan en solo unas semanas, mientras que otros tardan varios meses. Aun se continúa investigando diferentes propuestas de métodos y definiciones de degradación ya sea aeróbica o anaeróbica Otro aspecto relevante que poseen los biopolímeros al momento de procesarlos es la relación entre la estabilidad térmica y la viscosidad puesto que permiten el uso de tecnologías y máquinas convencionales sin grandes adaptaciones (Vroman & Tighzert, 2009)

Si bien algunas aplicaciones miran hacia el uso de biopolímeros por su sostenibilidad, ecoeficiencia, ecología industrial y naturaleza renovable, la razón fundamental para usar biopolímeros se basa predominantemente en sus propiedades inherentes como: actividad intrínsecamente antibacteriana, biodegradabilidad y biocompatibilidad. Por lo tanto, son ideales para aplicarlos en una amplia variedad de industrias entre ellas: oftalmología, medicina, agricultura, textiles, revestimientos de papel. automotriz, entre otras (Ã, 2006) (Kumar, 2000).

4.1.1 Tecnologías de procesamiento y propiedades de varios biopolímeros

Los biopolímeros pueden producirse mediante sistemas biológicos como microorganismos, plantas y animales o sintetizarse químicamente a partir de materias primas biológicas como azúcares, almidón, grasas naturales o aceites. La **Figura 1** muestra las fuentes de obtención natural de los biopolímeros más comunes aplicados en biomedicina. El CS se encuentra en el exoesqueleto de crustáceos como cangrejos, lambas, langostas, insectos, algas verdes o en las paredes celulares de hongos. El AL puede obtenerse de las paredes celulares de algas marinas pardas mientras que la MD se obtiene de plantas como el maíz, arroz, almidón de papa o trigo. Finalmente la celulosa se obtiene de las plantas o madera (Rajeswari et al., 2021).

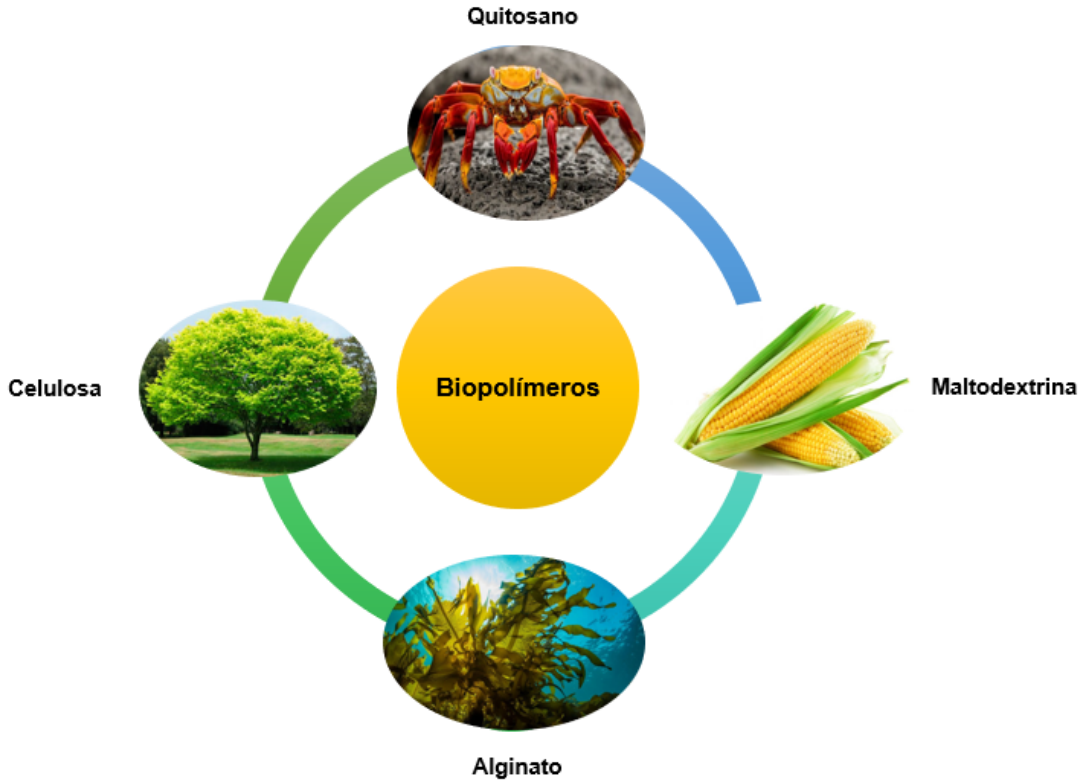

Figura 1. Biopolímeros más comúnmente usados en biomedicina(Rajeswari et al., 2021)

4.1.2 Clasificación de biopolímeros

Los polímeros biodegradables se pueden clasificar en cuatro categorías según el proceso de síntesis y fuentes de obtención (Averous & Boquillon, 2004):

1. Polímeros de biomasa tales como agropolímeros de fuentes agrícolas.

Polisacáridos: almidón, productos celulósicos, CS, quitina, alginato, carragenano, trigo, papa, madera, pectina y gomas (F. B. R. Silva et al., 2008)(Gurgel et al., 2011).

Proteínas y lípidos: caseína, suero, colágeno, gelatina, zeína, soja y gluten de animales y plantas (Bergo & Sobral, 2007) (Audic & Chaufer, 2005) (Yai, 2009)

2. Polímeros obtenidos por producción microbiana, así como polihidroxialcanoato (PHA), polihidroxibutirato (PHB) y polihidroxibutirato cohidroxivalerato (PHBv) (Rajeswari et al., 2021).

3. Polímeros sintetizados químicamente utilizando monómeros obtenidos de fuentes agrícolas como poliácido láctico (PLA) (Rajeswari et al., 2021).

4.1.3 Materiales de revestimiento y/o encapsulamiento.

Los criterios importantes para tomar en cuenta al seleccionar un material de recubrimiento son (Klinjapo & Krasaekoopt, 2018):

a) Capacidad del material para formar una película

Debe ser cohesiva y compatible químicamente con el material del núcleo y al mismo tiempo que se encargue de proporcionar las propiedades físicas y químicas de las microcápsulas.

b) Propiedades fisicoquímicas de los materiales del núcleo

La solubilidad, peso molecular, transición vítrea, fusión, cristalización, difusibilidad, formación de película y propiedades emulsionantes.

c) Funcionalidad de los materiales de recubrimiento

Proporciona al producto final la concentración de encapsulados, el tipo de liberación y las propiedades de recubrimiento deseadas a los productos finales, por ejemplo: resistencia, flexibilidad, características reológicas, impermeabilidad, propiedades ópticas y estabilidad.

d) Costo

Es un factor clave para elegir los materiales de recubrimiento

e) Tipo de polímero

De acuerdo a si el polímero es natural o sintético.

f) Cumplimiento de estándares de calidad y ambientales

Deben cumplir con ciertas normas de calidad alimentaria, ser biodegradables y al mismo tiempo ser capaces de formar una barrera entre la fase interna y sus entornos. Los materiales de recubrimiento utilizados para la microencapsulación en el sector alimentario son los carbohidratos, polisacáridos vegetales, polisacáridos animales, proteínas y lípidos (ver Tabla 1).

Los polisacáridos se consideran agentes encapsulantes de alimentos y fármacos porque exhiben viscosidades bajas con altos contenidos de sólidos y buena solubilidad, pero la mayoría de ellos carecen de las propiedades interfaciales requeridas para una alta eficiencia de microencapsulación y generalmente se asocian con otros materiales encapsulantes, entre ellos proteínas o goma de mascar. Además, se sabe que los polisacáridos que tienen propiedades gelificantes podrían estabilizar las emulsiones hacia la floculación y la coalescencia.

Tabla 1. Clasificación de materiales de recubrimiento para microencapsulación (Klinjapo & Krasaekoopt, 2018)

Categoría	Ejemplos
Carbohidratos	
1. Polisacáridos vegetales	
A) Almidón y sus derivados	• Amilosa, amilopectina, dextrinas, MD, ciclodextrinas, polidextrosa, almidón modificado, almidón de tapioca
B) Exudados y extractos vegetales	• Goma arábiga, tragacanto de pistola, galactomananos, pectinas, polisacáridos solubles de soja
C) Otros	• Carragenina, AL, agar
2. Proteínas de polisacáridos animales y microbianos	• Goma xantano, goma gellan, CS, dextrano • Gelatina, caseínas, proteínas de suero, proteínas de soja, gluten, albúmina
Lípidos	• Ácidos grasos, glicéridos, fosfolípidos

4.1.4 Quitosano (CS)

Fue descubierto por Rouget en 1859, lo obtuvo de una fracción soluble en ácido de quitina después de hervirla en una solución concentrada de hidróxido de potasio. Posteriormente, se comprobó la síntesis y ocurrencia de CS en diversos organismos, principalmente hongos. Sin embargo, su abundancia natural es mínima en comparación con la abundancia de la quitina. Por tanto, la mayor parte del CS se produce por desacetilación termoquímica de la quitina (Lizardi-mendoza et al., 2016). Es un polisacárido lineal y semicristalino compuesto por unidades de glucosamina y N-acetilglucosamina unidas por enlaces glucosídicos β. Cuando la fracción de unidades de glucosamina es superior al 50%, el polímero se denomina comúnmente CS y el número de unidades de glucosamina se denomina grado de desacetilación (DDA). Por otro lado, se le asigna el nombre de quitina, si las unidades de N-acetilglucosamina son superiores al 50% y el número de grupos acetamida se denomina grado de acetilación (DA) (Vunain et al., 2017). La quitina es el material natural más abundante después de la celulosa, además es un componente importante de la pared celular de los hongos y el exoesqueleto de los crustáceos y los insectos. Una característica distintiva de la estructura química **(Figura 2)** es la presencia predominante de unidades con grupos amino que pueden ionizarse. Estos grupos se vuelven catiónicos en medios ácidos promoviendo la disolución y el comportamiento polielectrolito en solución (Lizardi-mendoza et al., 2016).

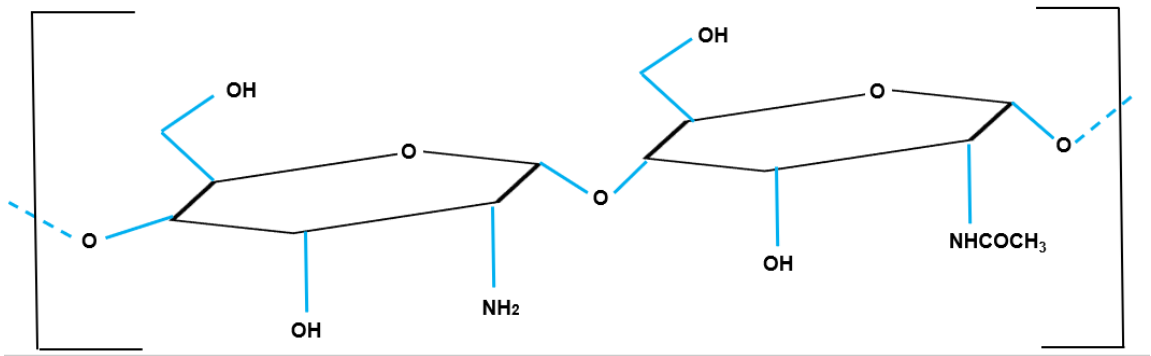

Figura 2. Estructura molecular del CS (Naskar et al., 2019)

4.1.5 Propiedades físicas, químicas y biológicas

Las características fisicoquímicas del CS se diversifican debido a la variabilidad asociada con las fuentes y las condiciones del proceso de obtención. Esto hace énfasis en la necesidad

de métodos precisos y estandarizados para determinar tales características, principalmente el DA y el peso molecular influyen en la mayoría de las propiedades (Lizardi-mendoza et al., 2016). La naturaleza química ofrece muchas posibilidades de modificaciones covalentes e iónicas, que permiten un ajuste extenso de las propiedades biológicas y mecánicas de los dispositivos médicos a base CS. A diferencia de las fibras vegetales, posee cargas iónicas positivas, que le dan la capacidad de unirse químicamente con grasas, lípidos, proteínas, colesterol, macromoléculas o iones metálicos cargados negativamente. La combinación de CS y aldehídos produce N-alquil CS tras la hidrogenación. Por lo tanto, la presencia de sustituyentes voluminosos debilita los enlaces de hidrógeno entre las cadenas y el N-alquil CS se hincha en agua a pesar de la hidrofobicidad del alquilo conservando la propiedad de formación de películas. Además, la presencia de los grupos amino en la posición C-2 lo hace más versátil en comparación con la quitina. Finalmente la adición del grupo funcional hidróxido ($(OH)_2$) proporciona una base para la interacción con otros polímeros y moléculas biológicas (Vunain et al., 2017). A continuación, se mencionan las propiedades más importantes:

4.1.6 Grado de acetilación (DA)

Es la proporción de grupos acetilados y desacetilados, sirve para diferenciar entre quitina y CS. La reacción de desacetilación de la quitina avanza al exponer grupos amino a lo largo de la molécula. La extensión y distribución de esta modificación provoca varios cambios en las principales propiedades de la molécula. Debido a que los grupos amino son ionizables, el CS se vuelve policatiónico en medios ácidos. Esta cualidad inusual en un biopolímero permite que sea capaz de formar soluciones e interactuar activamente con diversas moléculas. Por lo tanto, el DA determina la mayoría de las propiedades, incluida la solubilidad, el aumento de volumen hidrodinámico en el agua, la susceptibilidad a la biodegradación, la bioactividad y la biocompatibilidad, entre otras. (Lizardi-mendoza et al., 2016).

4.1.7 Propiedades químicas y biológicas

Las propiedades químicas se deben a:

1. Grupos amino reactivos
2. Estructura de poliamina lineal

3. Grupos hidroxilo reactivos disponibles

4. Es un agente quelante que permite la formación de complejos con iones de metales de transición (Vunain et al., 2017).

Las propiedades biológicas son las siguientes:

1.Aparte de la desacetilación alcalina, la desacetilación enzimática con quitina desacetilasas obtenidas de diferentes fuentes biológicas como los hongos presenta una alternativa eficiente para la producción de derivados de quitosano debido a la actividad controlada y minimización de despolimerización (Sivashankari & Prabaharan, 2017). Por lo tanto, el quitosano es un polímero natural biocompatible, seguro, no tóxico y es biodegradable a los constituyentes normales del cuerpo humano.

2. Se une a células microbianas y de mamíferos

3. Acelera la formación de osteoblastos responsables de la formación ósea

4. Posee un efecto regenerador sobre el tejido conectivo de las encías

5. Actúa en el sistema nervioso central (Mutreja et al., 2020)

El desarrollo de técnicas de regeneración de tejidos del sistema nervioso tiene como objetivo proveer métodos para reparación funcional y restauración de la función motora y sensorial. El uso de terapias de medicina regenerativa que promuevan la regeneración nerviosa se ha convertido en estrategias prometedoras. Estos procedimientos se basan en el uso de células madre, diferentes tipos de andamios, materiales y moléculas bioactivas (Lina, 2020). Se ha informado del uso de andamios a base de compuestos de quitina y quitosano para la ingeniería de tejidos. Sus extraordinarias propiedades, como su naturaleza catiónica y su capacidad para formar estructuras porosas interconectadas, han llevado a la formación de andamios. El estudio mostró la adhesión de las células nerviosas y el crecimiento de neuritas utilizando tubos de quitina y quitosano biodegradables y biocompatibles, lo que demuestra que son candidatos prometedores para la ingeniería de tejidos neurales (Mutreja et al., 2020).

6. Es un agente hemostático

7. Se emplea como medicamento fungistático, espermicida, antitumoral e inmunoadyuvante (Vunain et al., 2017).

4.1.8 Biodegradabilidad y biocompatibilidad

La biodegradación es un proceso que implica la descomposición de material orgánico / polímero en condiciones aeróbicas y anaeróbicas por la acción de microorganismos. Este proceso disminuye completamente las propiedades físicas y químicas del polímero como resultado de la formación de CO2, H2O, CH4 y otros productos de bajo peso molecular. La biodegradación implica mecanismos físicos (sorción, hinchamiento, disolución, cristalización, minería, rotura por impacto y desgaste) o químicos (hidrólisis, enzimólisis, oxidación y escisión de la cadena de oxidación), pero no se limita a un solo tipo de proceso. Así mismo tienen numerosas aplicaciones en la medicina, agricultura, liberación de fármacos, envasado y otros campos (Arshad & Zubair, 2020).

La biocompatibilidad podría definirse como la capacidad de un compuesto o material de estar en contacto con un sistema vivo sin producir un efecto adverso. El CS normalmente se considera biocompatible; la toxicidad reportada (Dosis letal media DL50 es de aproximadamente 16 g / kg (prueba oral en ratones), que es similar a la toxicidad por sal o azúcar, por lo tanto, es un producto inocuo para el consumo humano(Lizardi-mendoza et al., 2016).

La citocompatibilidad del CS se ha demostrado en numerosos estudios que utilizan diversos tipos de células, incluidos queratinocitos, fibroblastos, osteoblastos, condrocitos, neuronas, hepatocitos, células endoteliales, vasculares y cancerosas. Sin embargo, el (DA) del CS tiene una influencia determinante sobre la adhesión y proliferación celular; cuanto mayor es el (DA) menor es la adhesión celular. Es decir la adherencia a las células de los tejidos duros y blandos junto con su biocompatibilidad son la base de varias aplicaciones biomédicas, como el andamiaje celular, los portadores de fármacos y la ingeniería de tejidos (Gonc et al., 2017).

4.1.9 CS en la administración de fármacos por vía oral

La tecnología de nanopartículas (NPs) es una técnica cada vez más explotada, ya que permite superar las limitaciones que se tienen actualmente en la administración oral de fármacos. Entre las ventajas se encuentran: un tamaño de partícula pequeño, una superficie

potencialmente modificable, incremento en la velocidad de disolución de los fármacos y aumento en la estabilidad del tracto gastrointestinal (TGI) es decir, son lábiles en un medio ácido en comparación con otros sistemas de administración de fármacos como los liposomas y los sistemas basados en lípidos. (Mohammed et al., 2017).

El CS se puede formular en NPs poliméricas para diversas aplicaciones en la administración oral de fármacos. La propiedad mucoadhesiva se atribuye a las fuerzas electrostáticas generadas por la interacción CS-moco, por lo tanto, la carga positiva forma un enlace con el moco presente en los órganos del TGI, tracto respiratorio o con membranas celulares cargadas negativamente. El TGI se caracteriza por un pH variable y un entorno enzimático que dificulta la administración oral de fármacos proteicos o peptídicos. Sin embargo, el CS es un excelente portador de dichos fármacos, ya que es mucoadhesivo, potenciador de la permeabilidad y forma una barrera protectora para el fármaco. El tamaño de las partículas también juega un papel importante, ya que las partículas pequeñas pueden penetrar en la capa de la mucosa logrando transportar y liberar el fármaco en el intestino delgado, permitiendo reducir la dosis. Las NPs de CS se aplican en diversas áreas, por ejemplo, en biomedicina, ingeniería de tejidos, alimentos, etc. Pero específicamente se emplean en fármacos gracias al alto grado de biodisponibilidad oral, proporcionando la rápida absorción del fármaco a través del epitelio intestinal e incrementando la eficiencia *in vivo* (Mohammed et al., 2017).

En la **Figura 3** se representa el sistema digestivo; del lado izquierdo se administró un fármaco vía oral no recubierto por un biopolímero el cual se transporta hacia la faringe, después llega a él estomago donde se encuentran alimentos que se están degradando por sustancias químicas que genera el propio organismo. En caso de tener un pH alto el fármaco se degradará, por lo tanto, al llegar al intestino delgado no será absorbido adecuadamente. En cambio, en la figura del lado derecho, el fármaco está recubierto por CS que de igual forma se transporta hasta el estómago a las mismas condiciones de pH, pero gracias al recubrimiento del biopolímero puede llegar al intestino delgado en mayor proporción alcanzando una mejor absorción y un mejor resultado en pacientes.

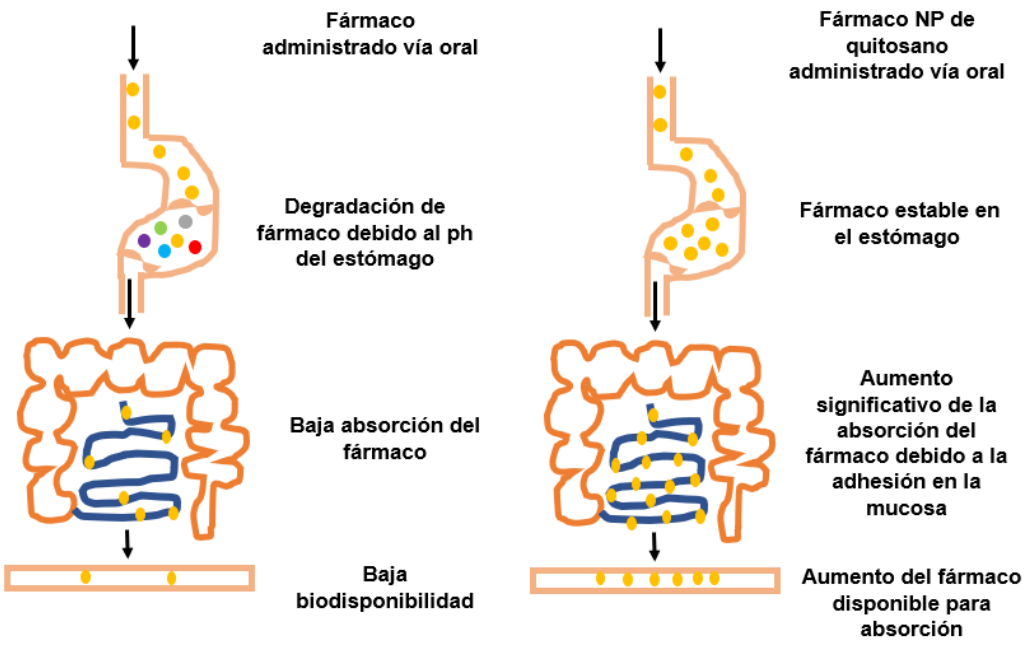

Figura 3. Comparación de la eficiencia *in vivo* de las NP de CS (Mohammed et al., 2017)

Entre los materiales lipídicos adecuados para la encapsulación de materiales alimenticios, se encuentran los ácidos y alcoholes grasos, ceras, glicéridos y fosfolípidos. (Gharsallaoui & Chambin, 2007) (Nedovic et al., 2011) informaron que la MD, la goma arábiga y la gelatina eran las más adecuadas para la microencapsulación mediante un proceso de secado ya que forman rápidamente un recubrimiento grueso y protegen a los materiales del núcleo contra la transferencia de oxígeno.

4.1.10 Maltodextrina (MD)

La MD $(C_6H_{10}O_5)_n$ H_2O son polímeros de sacáridos que constan de unidades de glucosa, unidas principalmente por enlaces glucosídicos α-1,4 **(Figura 4)**. Se obtienen a partir de la hidrólisis enzimática de almidón en presencia de ácidos. Así mismo poseen diferentes pesos moleculares de acuerdo con el equivalente de dextrosa (DE), al método de producción y a la fuente de obtención. Además, proporcionan buena estabilidad oxidativa en la encapsulación de aceites, pero exhiben poca capacidad emulsionante, debido a la limitada estabilidad de emulsión y a la baja retención de aceite. Por lo general cuando tienen un equivalente de DE en un rango de 10-20 encajan para usarlos como materiales de recubrimiento, muestran suficiente retención de sabor, poseen buena relación costo- efectividad, tienen un sabor

suave, mantienen baja viscosidad a una alta proporción de sólidos y solubilidad acuosa, lo que resulta en su interés para aplicarlos como agentes de encapsulación (Klinjapo & Krasaekoopt, 2018). La MD fue seleccionada por (Kyriakoudi & Tsimidou, 2018) entre muchos otros materiales comestibles por su alta solubilidad en agua, baja viscosidad, sabor suave y uso eficiente en la encapsulación de extractos de azafrán.

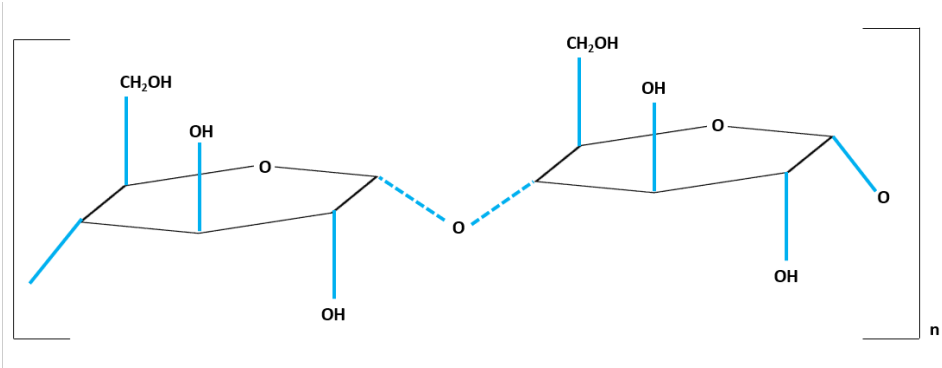

Figura 4. Estructura química de MD (Garnero et al., 2013)

4.1.11 Alginato (AL)

Los (AL) son polisacáridos aniónicos naturales presentes en las paredes celulares de las algas marinas pardas (*Phaeophyceae*). Son copolímeros lineales, aproximadamente presentan de 1 a 4 unidades acidas de β-d-manuronopiranosilo y de α-1 guluronopiranosilo, se encuentran ordenados en secuencias homopoliméricas **(Figura 5).** Pueden formar geles en presencia de cationes divalentes, como Ca^{+2}. Por lo tanto, las nanocápsulas de AL se pueden fabricar mediante la adición emulsión gota a gota de una solución de AL de sodio en una solución de $CaCl_2$ para inducir la reticulación de la cadena del polímero y formar una configuración similar a una caja de huevo. El tamaño de las partículas formadas depende de la concentración de la solución y de las dimensiones de las gotitas extruidas inicialmente. A valores de pH bajos, las nanocápsulas son insolubles, convirtiéndolas en candidatas favorables para el suministro de ingredientes bioactivos sensibles a los ácidos en el intestino o para retardar la liberación de compuestos bioactivos en alimentos ácidos (El-salam & El-shibiny, 2016).

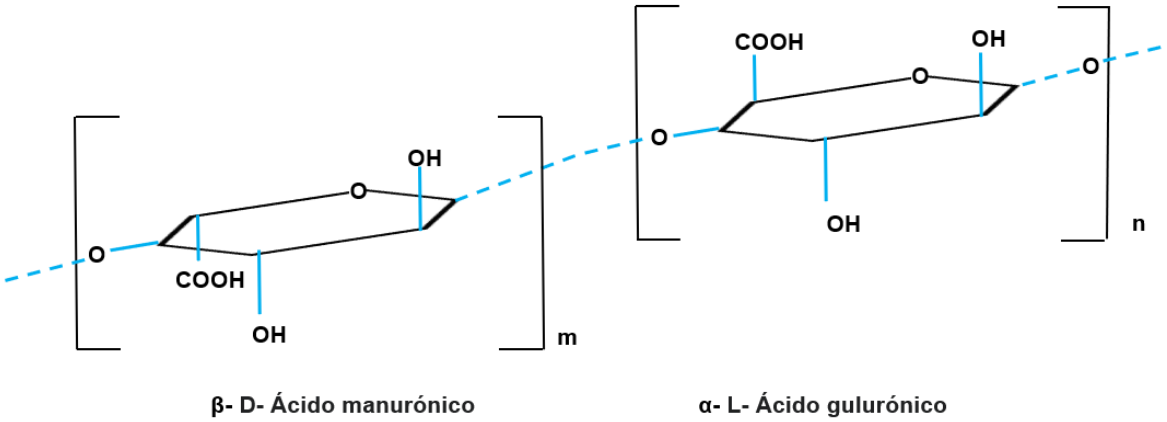

Figura 5. Estructura química del AL (Sánchez et al., 2018)

4.2 Aceites esenciales en el tratamiento de enfermedades

Los aceites esenciales son líquidos aromáticos y altamente volátiles obtenidos de material vegetal, incluidas flores, raíces, corteza, hojas, semillas, cáscara, frutos, madera y plantas enteras. Debido a la alta volatilidad, estas sustancias pueden separarse físicamente de otros componentes de la planta mediante destilación con agua, destilación por arrastre con vapor de agua, y destilación con agua y vapor extracción por microondas, extracción solvente, micro extracción en fase sólida, extracción de fluido supercrítico e hidrodestilación. De hecho, estos métodos son los más tradicionales y utilizados. Es importante recalcar que el aceite esencial puede ser sometido a tratamientos físicos, que no afectan la composición química, sin embargo, en los procesos en los que se utilizan disolventes, la composición química varía con respecto a la composición química del mismo aceite esencial obtenido por destilación. El término esencial hace referencia al hecho de que estos aceites contienen la esencia de la fragancia característica de la planta de la que se deriva (Cook & Organization-demeter, 2016)

4.2.1 Propiedades fisicoquímicas

Como se definió anteriormente, los aceites esenciales son mezclas complejas, generalmente formadas por numerosos constituyentes, generalmente líquidos, pero a veces sólidos. A temperatura ambiente, estas mezclas suelen variar de incoloras a ligeramente amarillentas cuando están recién destiladas, con olor aromático, muy limpias al tacto y de fácil absorción

por la piel. Además, los aceites esenciales suelen tener una densidad baja, excepto en casos particulares como los aceites de canela, clavo y sasafrás, que son más densos que el agua. Tienen poca solubilidad en agua, pero son solubles en los disolventes orgánicos más comunes, incluidos el etanol y el éter dietílico, y se mezclan bien con aceites vegetales, grasas y ceras (Ríos, 2016).

4.2.2 Análisis y caracterización

Los aceites esenciales tienen un alto índice de refracción y poder rotatorio, lo que podría ser de interés para su identificación y control de calidad. Actualmente, la identificación de los componentes del aceite esencial se lleva a cabo generalmente con la ayuda de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) equipada con detector de ionización (FID) y detectores de MS, una columna capilar (30 m × 0,25 mm, espesor de película 0,25 μm). Las condiciones de la prueba pueden variar según la columna y la muestra (Mungure et al., 2018).

4.2.3 Composición química

Los aceites esenciales están compuestos de metabolitos vegetales secundarios lipofílicos y altamente volátiles, que alcanzan un peso molecular de 300. Se identifican comúnmente con terpenos mono, di y sesquiterpenos, también con otros tipos de compuestos, específicamente alil e isoalil fenol. En los aceites volátiles obtenidos por destilación se identifican con metabolitos vegetales como grasas, cumarinas, antraquinonas y ciertos alcaloides, mientras que algunos compuestos se derivan de glucósidos, que se transforman durante el proceso de destilación (Valdivieso-ugarte et al., 2021)(Tisserand, 2014).

4.2.4 Aplicaciones

Aunque el uso de aceites esenciales de plantas se ha estudiado principalmente en el campo médico, las propiedades naturales de los aceites esenciales y su eficacia en nuevas aplicaciones se han explorado y desarrollado recientemente, en especial en los campos de la alimentación, la cosmética y la salud pública. En particular, se han estudiado los aceites esenciales por su uso potencial como remedios alternativos para el tratamiento de enfermedades, debido a sus propiedades antimicrobianas, fungicidas, antifúngicos,

plaguicidas, agentes aromatizantes y conservantes de alimentos (Mehdizadeh & Moghaddam, 2018)

4.2.5 Aplicación en medicina

Anteriormente se mencionaba que los aceites esenciales se pueden utilizar en áreas farmacéuticas gracias su alto potencial como agentes medicinales. Especialmente los aceites esenciales de: eucalipto (*E. globulus*), menta piperita (*Mentha piperita*), anís (*P. anisum*), salvia (*Salvia officinalis*), clavo (*S. aromaticum*) y el árbol de té (*M. alternifolia*). Específicamente se utilizan como expectorantes para el tratamiento de la tos y bronquitis (eucalipto), también como agentes antimicrobianos (salvia, árbol del té y clavo), o descongestionante del tracto respiratorio (*menta piperita*), y como carminativo (anís), entre otros usos. Así, el aceite de clavo se utiliza en odontología por sus propiedades antisépticas y analgésicas, mientras que el aceite de árbol de té se utiliza en dermatología como agente antiacné debido a su actividad antimicrobiana. Además, algunos aceites esenciales se utilizan en la industria farmacéutica para aromatizar preparados farmacéuticos y mejorar su sabor. De hecho, la aromaterapia puede ser la principal aplicación de los aceites esenciales como agentes medicinales (Ríos, 2016).

4.2.6 Aceites esenciales en el tratamiento del cáncer

El aumento en la demanda de neoplasias malignas implica el desarrollo de una variedad de tratamientos. Uno de estos enfoques es utilizar el potencial de los productos naturales derivados de plantas para ser empleados como tratamientos quimiopreventivos y en terapia del cáncer. Los compuestos fitoquímicos han mostrado un potencial prometedor en el área de fármacos contra el cáncer y como moléculas líderes en la síntesis de nuevos fármacos (Pavithra et al., 2018). En este sentido se han investigado las propiedades farmacológicas y sus aplicaciones en la salud. A continuación, se mencionan las actividades medicinales que aportan los aceites esenciales (antioxidante, antiviral, antimicrobiano, anticancerígeno y antiinflamatorio) y las implicaciones que estas bioactividades tienen en enfermedades como el cáncer (Wei & Shibamoto, 2010).

Actualmente se han realizado investigaciones que efectivamente indican que el aceite esencial de la canela (EOC), puede ser administrada como agente terapéutico, ya que disminuye la actividad antitumoral al inhibir la proliferación celular e inducir la apoptosis en varios tipos de células cancerosas, entre los que se encuentra la disminución de actividades del gen epidemial EGFR-TK (receptor de tirosina quinasa encargado del crecimiento epidérmico) en la línea celular de carcinoma de células escamosas laríngeas Hep-2, lo que conduce a una disminución del 43,5% en la carga tumoral (Sadeghi et al., 2019)(Meghani et al., 2018) (Schoene et al., 2005).

De igual forma el aceite esencial de clavo (CEO) ha sido estudiado, y aplicado en la industria alimentaria, sanitaria, biomédica, farmacéutica, de envases activos y cosmética debido a sus propiedades biológicas que incluyen actividades antioxidantes, antimicrobianas, antisépticas, pesticidas, analgésicas y anticancerígenas. (Hadidi et al., 2020). Las actividades antioxidantes de las flores de clavo se deben a las contribuciones de sustancias químicas como el pineno, eugenol y el acetato de eugenilo. La ingestión de estos compuestos puede ayudar a prevenir el daño oxidativo *in vivo*, como la peroxidación de lípidos, que se asocia con muchas enfermedades, como cáncer, arteriosclerosis, diabetes e inmunodeficiencia (Basu & Banik, 2020)(Nurdjannah et al., 2012)(Analysis et al., 2011).

4.3. Cáncer

En 1838 se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, y se postuló que la causa de esta enfermedad se originaba en lesiones celulares. Actualmente es considerado como un desorden de células que se reproducen anormalmente lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos, comúnmente encuentran un ambiente apropiado para continuar su crecimiento originando una metástasis. El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis y se origina por alteraciones en el material genético (mutaciones). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de reproducirse rápidamente y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones.

Estos presentan mayores capacidades de sobrevida, crecimiento, ventajas proliferativas (reproducción celular) respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente. Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia (The et al., 2013).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (2012) predijo que, a pesar de todas las estrategias utilizadas para el tratamiento del cáncer, el mundo está experimentando una carga cada vez mayor (Sadeghi et al., 2019). México no ha sido la excepción, desde la década de 1960 el cáncer se ubicó entre las diez principales causas de muerte y en el año 2014, representó el 12.2% de las defunciones, así mismo la mortalidad por neoplasias fue mayor en mujeres (13.97%) que en hombres (10.74%). El 43.7% de las muertes correspondieron a población en edad productiva (15-64 años) y 54.4% a población adulta mayor (65 años o más). Tumores como son próstata, tráquea bronquios, pulmón y estómago son los que más afectan al género masculino representando 36.1% de los fallecimientos, mama y cervicouterino constituyen el 25.7% de las defunciones en lo que se refiere a población femenina. Como se puede observar, la mortalidad por tumores malignos presenta un comportamiento ascendente lo que conlleva una carga económico-social para el sistema de salud, pacientes y familias (Epidemiología et al., 2020). De aquí la necesidad de implementar nuevos medicamentos nanoencapsulados a base de biopolímeros que sean empleados para el tratamiento y la prevención del cáncer y asi lograr contrarrestar las predicciones estadísticas de mortalidad para años futuros.

4.3.1 Tratamientos convencionales

La quimioterapia, las terapias dirigidas, la radioterapia, la cirugía, la inmunoterapia y el trasplante de células madre son las principales modalidades para el tratamiento de cáncer. Todas estas modalidades tienen importantes barreras y limitaciones. Los tratamientos contra el cáncer que se utilizan con más frecuencia (es decir, radioterapia y quimioterapia) tienen dos obstáculos principales que incluyen la recurrencia y muchos efectos secundarios. Una de las principales líneas de investigación de las últimas décadas se refiere al descubrimiento de

estrategias novedosas para luchar contra el cáncer a través de la dieta con alimentos naturales, incluyendo plantas medicinales y agentes fitoquímicos (Sadeghi et al., 2019)

En general, los tratamientos convencionales pueden clasificarse en dos categorías: agentes bloqueadores y supresores (Freres et al., 2017) (Khan et al., 2018). Los agentes bloqueadores son compuestos que inhiben la fase más temprana de la carcinogénesis, la principal función es atrapar compuestos cancerígenos que reaccionan con activadores de carcinógenos y radicales libres de oxígeno y alteran las tasas de reparación del ADN. En cambio los agentes supresores inhiben la evolución de las células preneoplásicas a carcinoma invasivo en las etapas posteriores de la carcinogénesis (Khan et al., 2018).

4.3.1.1 Quimioterapia

La quimioterapia es una técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para combatir el cáncer (Freres et al., 2017): De acuerdo al tiempo, fase u objetivos en que se administra puede clasificarse en:

Quimioterapia neoadyuvante: reduce el tamaño del tumor posterior a cirugía o radioterapia y elimina células cancerígenas que hayan migrado lejos del tumor primario (Freres et al., 2017).

Quimioterapia adyuvante: se realiza en el posoperatorio para eliminar las metástasis o células cancerígenas residuales presentes en el organismo a(Freres et al., 2017).

4.3.1.2 Radioterapia

Es una forma de tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes a distancia, con el fin de destruir células cancerosas y reducir tumores no controlados localmente. A menudo se aplica en combinación con tratamientos sistémicos principalmente quimioterapéuticos clásicos como el cisplatino, pero en los últimos años la combinación con NPs y la inmunoterapia han ganado una importancia cada vez mayor (Ebert & Cancer, 2019).

4.3.1.3 Cirugía oncológica

Se emplea para diagnosticar el cáncer mediante una cirugía llamada biopsia y así poder identificar en qué fase se encuentra el cáncer para poder administrar tratamientos adecuados, o después de un tratamiento de quimioterapia o radioterapia para extirpa el tumor y el tejido que lo rodea (Valle et al., 2021).

4.3.2 Tratamientos no convencionales

La eficacia de tratamientos alternativos no está comprobada, sin embargo, pueden ayudar a lidiar con los signos y síntomas secundarios como ansiedad, fatiga, náuseas, vómitos, dolor, dificultad para dormir y estrés. Una alternativa es la administración de probióticos los cuales poseen la característica de retrasar la formación del tumor, inhiben la proliferación de células cancerosas y previenen los efectos secundarios potencialmente mortales que se asocian con el tratamiento actual del cáncer (Bedada et al., 2020). Actualmente se ha demostrado que el masaje combinado con aceites ya sea con a sin aroma puede disminuir la ansiedad y la depresión, así mismo el dolor físico que a menudo experimentan los pacientes (Frizzelle-owens & Frizzelle-owens, 2020). Otro método alternativo es la relajación muscular, que se alcanzó empleando tratamientos psicológicos como la
hipnosis, yoga, meditación, terapia musical entre otras técnicas que permiten mejoran la autoeficacia de los pacientes (Norozi et al., 2018).

4.3.3 Medicamentos más comunes en el tratamiento de cáncer

La quimioterapia antineoplásica (con citostáticos) agrupa diversos fármacos que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencian de otros tratamientos por su mecanismo de acción (Salud, 2006). A continuación, se describen los fármacos más comunes:

4.3.3.1 Alquilantes

Son los más utilizados en quimioterapia antineoplásica, lesionan el ADN e interfieren en la reproducción celular. Provocan acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleófilas presentes en las células, especialmente en las bases nitrogenadas del ADN. De este modo, bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN y, por tanto, la mitosis y la síntesis de proteínas. Además, afectan a la gametogénesis provocando esterilidad permanente en los hombres. En cambio, en las mujeres, se reduce el período reproductivo con el inicio de una menopausia prematura. Los alquilantes se dividen en tres grupos: alquilantes clásicos (ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalán, trofosfamida), nitrosoureas (carmustina, estramustina, fotemustina) y tetrazinas (dacarbacina, temozolomida) (Scholar, 2007).

4.3.3.2 Antibióticos citotóxicos

Son sustancias naturales producidas fundamentalmente por hongos capaces de alterar el crecimiento de otras células vivas, entre ellos se encuentran los siguientes fármacos: Bleomicina, Antraciclinas., Doxorubicina, Daunorubicina, 4-epirubicina, y Actinomicina D (*Cytotoxic and Immunosuppressant Drugs General Adverse Effects and Adverse Reactions Extravasation of Cytotoxic Drugs Local Extravasation Venous Catheter*, 2016).

4.3.3.3 Antimetabolitos

Estos fármacos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, de modo que interfieren en el metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen una rápida acción principalmente sobre tumores en alto crecimiento. Se pueden clasificar en análogos de pirimidinas, antifolatos, y derivados de platino (State, 2007):

4.3.3.4 Derivados de camptotecinas

Son fármacos de origen natural, ya que la camptotecina es un alcaloide presente en un árbol de origen chino (*Camptotheca acuminata*). Actúa inhibiendo de forma selectiva e irreversible la topoisomerasa tipo I, a través de la cual se impide que se desarrolle el proceso de replicación del ADN. También inhibe la síntesis del ARN. Estos fármacos presentan un

amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares y renales, incluidas las formas mulitirresistentes a quimioterapia (Takimoto, 2002).

4.4 Aplicación de la nanotecnología en el tratamiento de cáncer.

El campo de los nanomateriales ha sido estudiado ampliamente en el tratamiento contra el cáncer, una de las ventajas que presentan es el tamaño de aproximadamente 10^-9 m, esta característica permite la fácil absorción y transportación hacia los sistemas del cuerpo humano, por ejemplo, en tejidos, sistema digestivo, respiratorio, etc. Los tratamientos actuales contra el cáncer incluyen principalmente cirugía, quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, estos tratamientos a menudo carecen de selectividad y causan toxicidad en los tejidos sanos, y requieren el desarrollo de nanomateriales para reducir los efectos secundarios y estimular las actividades contra el cáncer. Las NPs terapéuticas y de diagnóstico generalmente se dividen en dos categorías: (a) NPs inorgánicas (oro, sílice, óxido de hierro, etc.) y (b) NPs orgánicas (poliméricas, liposomas, micelas, etc.) (Anselmo & Mitragotri, 2016).

4.4.1 NPs inorgánicas

Existe una variedad de aplicaciones entre ellas se encuentran las imágenes intraoperatorias del ganglio linfático centinela y la ablación térmica de tumores, que fueron aprobadas para aplicaciones en imágenes y tratamiento de la anemia. Paralelamente, las nanopartículas orgánicas también han tenido un éxito sustancial. Actualmente se están desarrollando para amplias aplicaciones que van desde la vacunación hasta la hemostasia, sistemas de administración y liberación del fármaco de larga duración y los agentes tópicos para la administración sistémica a través de la piel. Los más relevantes son las formulaciones de NPs que se administran por vía intravenosa (Anselmo & Mitragotri, 2016).

4.4.2 NPs orgánicas

Se dividen predominantemente en dos categorías: (a) NPs para aplicaciones de terapia génica o (b) NPs para administración de fármacos de moléculas pequeñas para tratamiento de cáncer por mencionar algunos: cabeza, cuello, melanoma, mama, metástasis, etc. Las formulaciones de NPs se están desarrollando para poder utilizarlas en vacunas, tratamientos fúngicos, entre otras (Anselmo & Mitragotri, 2016). Los nanomateriales pueden transportar múltiples fármacos o actuar como fármacos anticancerosos por sí solos. En comparación con los fármacos quimioterapéuticos tradicionales de moléculas pequeñas, los nanomateriales tienen una mejor solubilidad y estabilidad. Por lo tanto, pueden dirigirse a los tejidos tumorales mediante el efecto de mayor permeabilidad y retención o mediante la modificación de los ligandos dirigidos. Estas ventajas confieren una mayor eficacia terapéutica, así como menores efectos secundarios (Li & Xu, 2020). A continuación, se presentan ejemplos de NPs para combatir el cáncer.

4.4.3 Nanocápsulas basadas en polímeros para uso biomédico

La encapsulación puede definirse como un proceso para atrapar una sustancia dentro de otra, produciendo así un portador de suministro con un diámetro de unos pocos nm. La sustancia que está encapsulada puede denominarse material del núcleo, agente activo, fase interna o fase de carga útil. El material que encapsula puede denominarse revestimiento, caparazón, material portador, material de la pared, fase externa o matriz **(ver Figura 6)** (Zuidam & Shimoni, 2010). El método de encapsulación se emplea para proteger los compuestos bioactivos del ambiente adverso (polifenoles, micronutrientes, enzimas, antioxidantes y nutracéuticos) y para la liberación controlada en sitios específicos (Se, 2004)

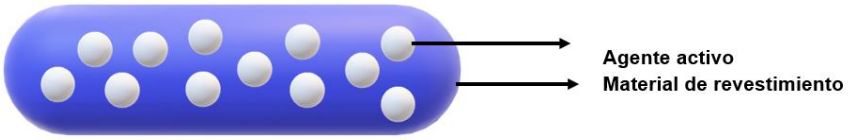

Figura 6. Estructura y partes de una capsula (Nanoparticle et al., 2018)

Las NPs a base de polímeros se han clasificado como nanoesferas y nanocápsulas **(ver Figura 7)**. Las nanocápsulas presentan dos compartimentos, y están formadas por una

cubierta polimérica y un núcleo. Los agentes activos que están encapsulados pueden estar presentes dentro del núcleo o adsorbidos en la superficie. En cambio, las nanoesferas son sistemas de tipo matriz en los que el agente activo se encuentra disperso de forma homogénea. El polímero puede seleccionarse basándose en el uso y las propiedades deseadas. Los polímeros biocompatibles de origen sintético o natural son más comunes en las industrias alimentarias y farmacéuticas (Uhrich et al., 1999).

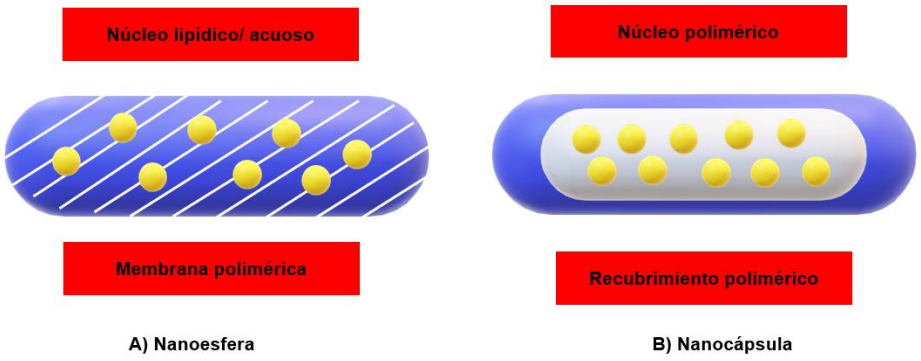

Figura 7. Estructura de Nanoesfera y nanocápsulas (Nanoparticle et al., 2018)

4.4.4 Nanoencapsulación

La nanoencapsulación es el proceso para encapsular el agente activo en el tamaño nanométrico y modificar la bioactividad y fisicoquímica de los agentes bioactivos (Lopez-rubio & Lagaron, 2006). Hace unos años, los científicos se dieron cuenta de la necesidad de controlar la liberación de fármacos. La técnica de nanoencapsulación es uno de esos enfoques para superar el problema de la estabilidad con un efecto de liberación sostenida. Además, se diseñan nanoportadores mucoadhesivos que tienen la capacidad de adherirse al moco presente en todos los tejidos de la mucosa como parte de la barrera protectora del cuerpo que puede atrapar y eliminar rápidamente partículas extrañas y moléculas hidrófobas. La retención del sistema transportador mejora la absorción y biodisponibilidad del componente activo. La interacción entre el revestimiento de la mucosa y el nanoportador es propiedad de los polímeros, que pueden formar enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas o electrostáticas (Roger et al., 2010). Las técnicas de nanoencapsulación se pueden clasificar

en términos generales como NPs a base de polímeros o NPs a base de lípidos, este proyecto se centra en nanocápsulas a base de biopolímeros. En la **Figura 8** se encuentra la representación esquemática de diferentes técnicas de nanoencapsulación.

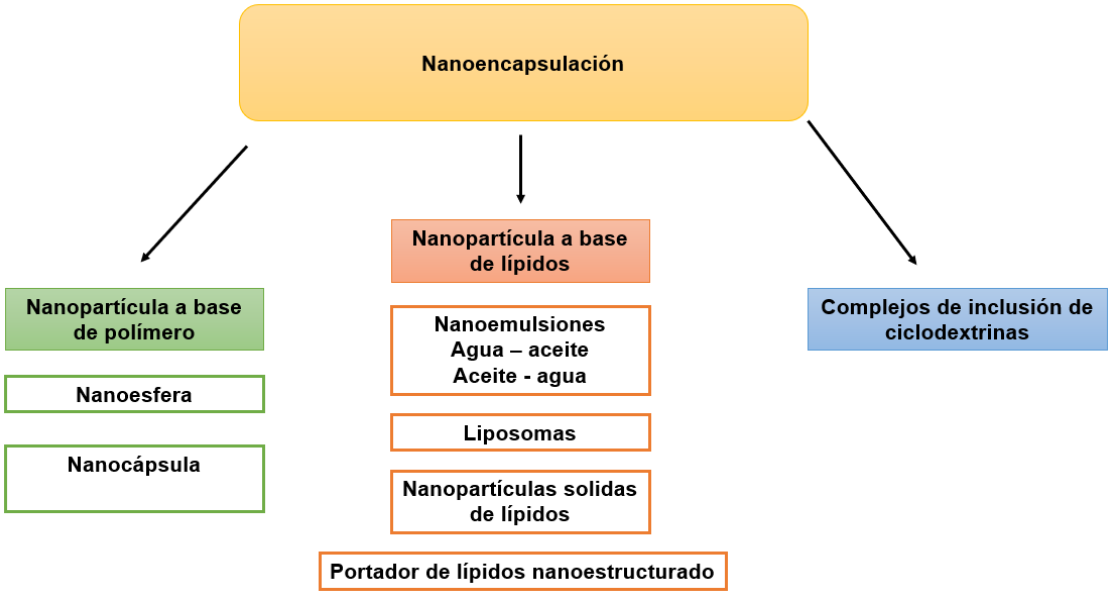

Figura 8. Diagrama esquemático de diferentes sistemas de encapsulación (Assadpour & Jafari, 2019).

4.4.5 Métodos de nanoencapsulación

Las NPs de compuestos bioactivos (menos solubles en agua) se preparan mediante disolución, atrapamiento o encapsulación en conjuntos macromoleculares o moleculares. También pueden adsorberse o unirse a la interfaz externa de los ensamblajes moleculares. Los ejemplos típicos de nutrientes que se entregan a través de NPs comprenden nutrientes esenciales como vitaminas y ácidos grasos omega-3 y nutracéuticos que incluyen carotenoides, polifenoles del té verde, curcumina, coenzima Q-10 y quercetina. Se emplean principalmente tres métodos diferentes para la producción de NPs bioactivas:

(a) Métodos fisicoquímicos: este enfoque de formación de NPs se basa en la precipitación de polímeros mediante emulsificación por evaporación, difusión entre otros. El tamaño de

partícula deseado se logra mediante emulsificación a alta velocidad o presión seguida de un método de secado adecuado para obtener NPs o nanocápsulas.

(b) Métodos de síntesis química *in situ* de macromoléculas: Con este método, la producción de NPs se basa en reacciones de policondensación o polimerización interfaciales.

(c) Métodos mecánicos: en este procedimiento, las nanopartículas se producen utilizando homogeneizadores de alta presión, sonicadores o molinos húmedos de alta energía (Assadpour & Jafari, 2019)(Akbari-alavijeh et al., 2019) (Adolfo & Huertas, 2011). En este contexto, los métodos fisicoquímicos y el secado por aspersión son ampliamente recomendados para la producción de partículas. La **Figura 9** muestra los enfoques de técnicas de nanoencapsulación de acuerdo con el tamaño. El enfoque descendente implica el uso de herramientas precisas que permiten la reducción del tamaño y la conformación de la estructura para la aplicación deseada del nanoportador que se está desarrollando. En cambio, en el enfoque ascendente, los nanoportadores se construyen mediante el autoensamblaje y la autoorganización de moléculas, que fueron influenciadas por muchos factores, incluidos pH, temperatura, concentración y fuerza iónica (Ezhilarasi et al., 2013)

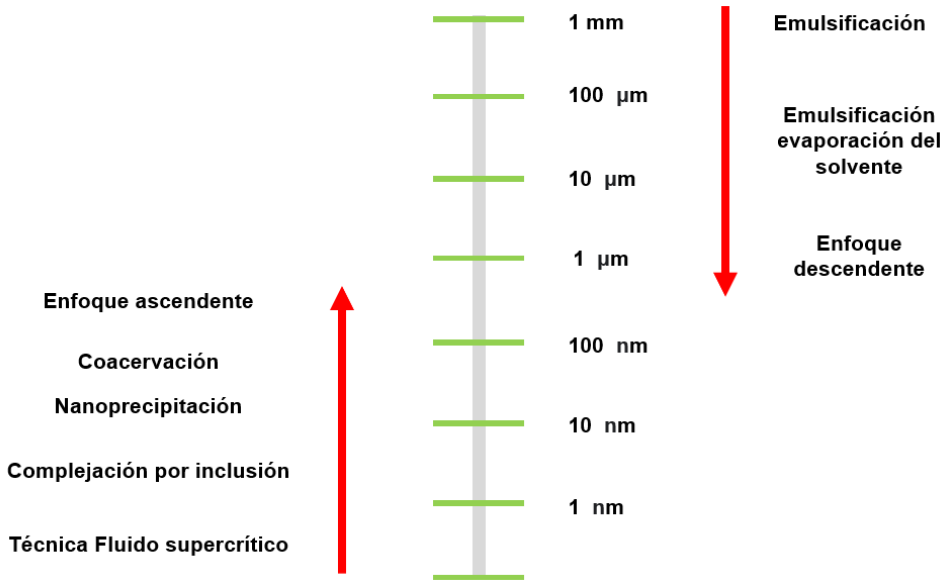

Figura 9. Técnicas de nanoencapsulación de acuerdo al tamaño (Ezhilarasi et al., 2013)

4.5. Producción de NPs a partir de macromoléculas naturales.

En los últimos años, se han establecido varios métodos y procedimientos para la preparación de NPs. La síntesis se realiza por medio de emulsiones las cuales utilizan macromoléculas naturales como reactivos, en algunos casos se agregan aditivos, surfactantes, fármacos, aceites esenciales, y estabilizadores para obtener mejores resultados. De manera general son métodos eficaces, ya que emplean sustancias químicas amigables para el ambiente y el equipo es accesible. Los únicos inconvenientes que se presenta es el tiempo que tarda en llevarse a cabo, y la perdida de reactivos al enjuagar las soluciones, ya que perjudicara la alta eficiencia de formación de NPs. Anteriormente se mencionaron, algunos biopolímeros utilizados para la preparación de NPs entre ellos CS, AL y MD. En el apartado subsecuente se describen once métodos y se da un ejemplo aplicado en el biopolímero CS. Un factor importante para seleccionar el método de producción adecuado es revisar la propiedad hidrofílica o hidrofóbica del fármaco a encapsular y en el caso de nanoemulsion es importante controlar los parámetros como pH, temperatura, concentración del monómero, el tipo y la concentración del estabilizador (es decir, dextrano-70, dextrano-40, dextrano-10, poloxámero-188, poloxámero-184) y tensioactivo (es decir, polisorbato-20, polisorbato-40 o polisorbato-80) (Reis & Neufeld, 2006) (Leena et al., 2022). De acuerdo con la revisión bibliográfica los métodos más utilizados para formar NPs de biopolímeros son gelificación iónica, reticulación, nanoemulsion, difusión, micelización, evaporación, seguido de un secado por aspersión.

4.5.1 Gelificación iónica

La formación del material de revestimiento de las nanocápsulas de CS se lleva a cabo mediante la reacción de gelificación iónica que está formada por un polisacárido en este caso CS y un ion de carga opuesta. El método consiste en verter el CS en una solución ácida acuosa para formar el catión. Al mismo tiempo se debe preparar una solución que se encuentre en forma aniónica, el compuesto orgánico más común es el tripolifosfato de sodio (TPP). A continuación, con la ayuda de una jeringa se deja caer gota a gota la solución del principio activo con el CS en el vaso de precipitado. La gelificación iónica de CS se forma gracias al complejo de TPP aniónico y CS catiónico debido a las fuerzas electrostáticas presentes en la

mezcla. Finalmente, las NPs esféricas se forman después de la precipitación (Rampino et al., 2013). La representación esquemática de este método se muestra en la **Figura 10**.

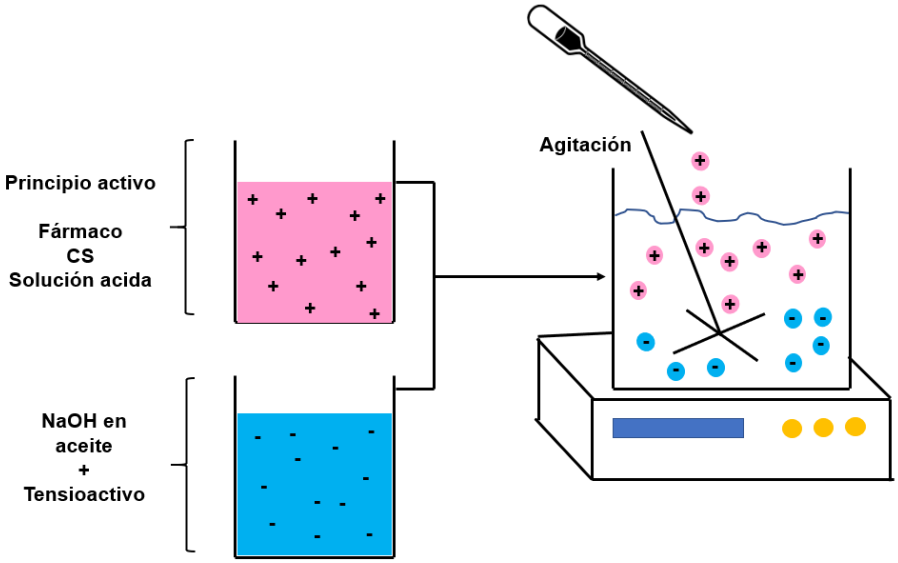

Figura 10. Preparación de NPs de CS por el método de gelificación iónica (Naskar et al., 2019)

4.5.2 Emulsión por difusión

El método se basa en lograr dispersar un líquido inmiscible en forma de gotitas dentro de otro, por medio de agitación. Las NPs formadas atravesaran las capas inmiscibles y el disolvente se eliminará por evaporación o filtración. A continuación, se describe el método **(Figura 11)**. Primeramente, se prepara una emulsión de aceite en agua (O / W) con agitación continua mediante una fase orgánica conformada por el fármaco hidrófilo, una solución acuosa de cloruro de metileno/acetona y el biopolímero CS. Previamente en un vaso de precipitado, se tendrá una solución acuosa que contenga el estabilizador. Luego, la emulsión O / W se mantiene bajo homogeneización a alta presión para evaporar el cloruro de metileno. En esta etapa, la solubilidad del CS disminuye mediante la difusión de acetona en la fase acuosa; como resultado, las NPs se forman mediante la precipitación del polímero. Para lograr una difusión completa de la acetona, generalmente se agrega una cantidad extra de agua. Por último, se realiza una centrifugación para separar las NPs (Qu et al., 1998)(Naskar et al., 2019).

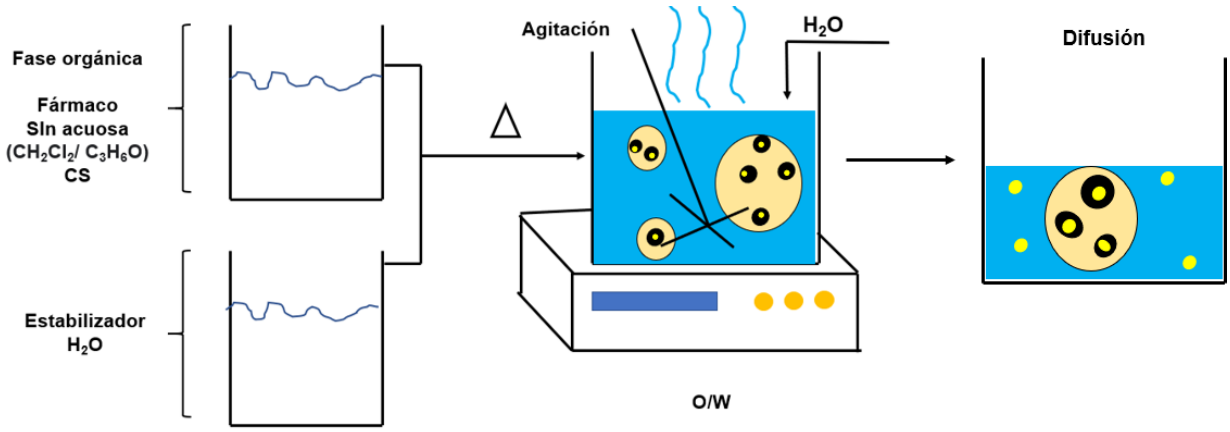

Figura 11. Esquema de la preparación de NPs de CS por el método de difusión (M. Silva et al., 2020)

4.5.3 Micelización inversa

Las micelas son moléculas de carácter anfifílico es decir poseen un extremo hidrofílico, que es soluble en agua, y otro opuesto que es hidrófobo. En disoluciones acuosas las moléculas anfifílicas forman micelas en las que los grupos polares están en la superficie y las partes apolares quedan inmersas en el interior de la micela en una disposición que elimina los contactos desfavorables entre el agua y las zonas hidrófobas y permite la solvatación de los grupos de las cadenas polares. En otro tipo de medios, las moléculas anfifílicas se pueden organizar como micelas inversas, es decir los grupos apolares están en la superficie, las fases apolares quedan fuera en el medio apolar, por lo tanto, el núcleo micelar sirve como un depósito para fármacos poco solubles en soluciones acuosas debido a la tendencia de partición como resultado de interacciones hidrofóbicas predominantes. A continuación, se describe el método para la formación de NPs **(ver Figura 12)**. Se utiliza un tensioactivo lipófilo como bis (etilhexil)sulfosuccinato de sodio o bromuro de cetiltrimetilamonio encargado de formar las micelas alrededor de cada gotita de la fase dispersa reduciendo la tensión interfacial entre las fases y evitando su coalescencia, este se disuelve en un disolvente orgánico adecuado como n-hexano para preparar una fase orgánica. Luego, se agrega el principio activo compuesto por una fase acuosa que contiene la solución de CS, fármaco y glutaraldehído. El tipo de emulsión actual es tipo agua en aceite (W / O) y se mantiene en agitación continua y finalmente, se extraen los NPs (Escudero et al., 2020).

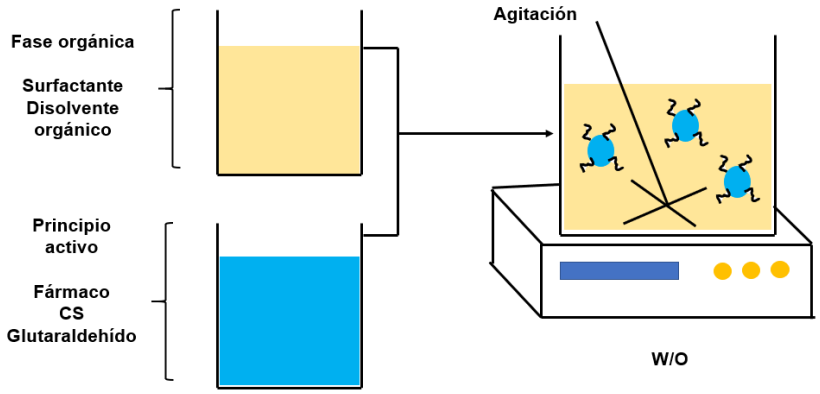

Figura 12. Preparación de NPs de CS por el método formación de micelas (Kapse et al., 2020)

4.5.4 Reticulación en emulsión

Es un método versátil basado en la inmiscibilidad de un disolvente orgánico (O) con agua (W). La fase orgánica contiene el fármaco hidrófobo, mientras que la solución acuosa está formada por el CS y un estabilizador. Esta técnica implica la dispersión en forma de pequeñas gotitas de una solución acuosa que contiene el polímero en una fase oleosa que tiene el producto activo (encapsulante). Se usa un tensioactivo apropiado para estabilizar las gotitas acuosas. Para dar dureza a las gotitas se utiliza un reticulante, que posee grupos aldehído que reaccionan con el grupo amina del CS. El resultado es la formación de una emulsión y la exposición a alta presión donde precipitan los NPs, como consecuencia de la disminución de la solubilidad debido a la difusión del disolvente orgánico en la fase acuosa. Posteriormente se menciona un ejemplo para formar CSNPs por este método. Al comienzo se prepara una emulsión de agua en aceite (W / O) añadiendo una solución acuosa de CS en la fase oleosa y después se usa un tensioactivo adecuado como el polisorbato 80 para estabilizar las gotitas acuosas. Luego, se agrega glutaraldehído para entrecruzar el grupo aldehído del glutaraldehído y el grupo amino del CS para formar CSNPs (Carregal-romero et al., 2010)(Naskar et al., 2019). Una de las principales desventajas de emplear glutaraldehído o agentes desolvantes es que se requiere una posterior purificación además son compuestos potencialmente tóxicos (Zeiger et al., 2005). La representación esquemática de este método se muestra en la **Figura 13**.

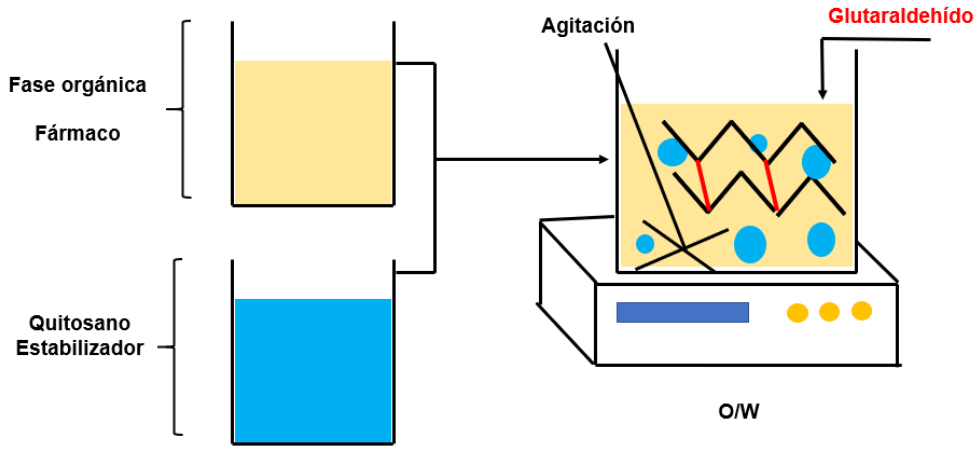

Figura 13. Preparación de CSNPs por el método emulsión por reticulación (Ksiaskiewcz et al., 2020)

4.5.5 Emulsificación por evaporación

Este método inicialmente requiere la preparación de una emulsión de aceite en agua (O / W), la cual consiste en una fase acuosa con un agente emulsionante, y una fase orgánica inmiscible en agua, con un principio activo y un polímero que formarán las nanopartículas. El proceso completo se muestra en la **Figura 14**. En primer lugar, se prepara una fase orgánica, que consiste en un disolvente orgánico polar en el que se disuelve el polímero, y el ingrediente activo (fármaco), en esta etapa se logra apreciar la emulsión que se encuentra conformada por nanogotas y un medio de suspensión no disuelto, como cloroformo o acetato de etilo. Al mismo tiempo se ha preparado la fase acuosa en la que se disuelve un tensioactivo por ejemplo acetato de polivinilo (PVA). Enseguida la fase orgánica se emulsiona en la fase acuosa. Para formar una fase dispersa homogénea se requiere de una fuente de energía que puede ser una sonda de ultrasonido o un sistema de agitación mecánica. Formada la emulsión, comienza la evaporación del solvente orgánico, que debe ser adecuadamente volátil. El polímero precipitara encapsulando principios activos hidrófobos. Después de que el solvente se haya evaporado, las NPs solidificadas se pueden lavar y recolectar. Este método permite la creación de nanoesferas.

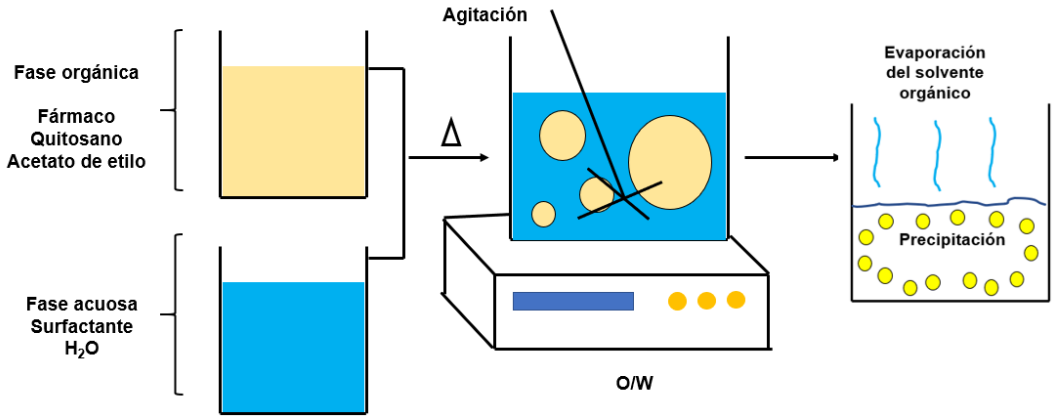

Figura 14. Preparación de CSNPs por el método de evaporación (Pacho & Mar, 2019)

4.5.6 Secado por aspersión

Esta es una de las técnicas de encapsulación más antiguas y utilizadas en el sector de la industria alimenticia y farmacéutica, es flexible, continua, económica y produce nanopartículas de buena calidad. Además, es apropiada para materiales sensibles al calor, ya que el tiempo de exposición a temperaturas elevadas es corto (5-30 segundos). Durante este proceso, la evaporación del solvente es rápida y el atrapamiento de los compuestos de interés ocurre casi instantáneamente. En este método, se utiliza un secador de nanopulverización para preparar CSNPs. Inicialmente, el CS se disuelve en agua con ácido acético glacial para formar una solución de CS y se deja en reposo por un tiempo de 12 horas. Luego, se realiza la atomización de la solución, con el fin de formar pequeñas gotas a través del atomizador. Después, se mezclan estas pequeñas gotas con un gas de secado para evaporar la fase líquida, lo que lleva a la formación de CSNPs (Naskar et al., 2019)(Ishwarya & Anandharamakrishnan, 2020). La representación esquemática de este método se muestra en la **(Figura 15)**.

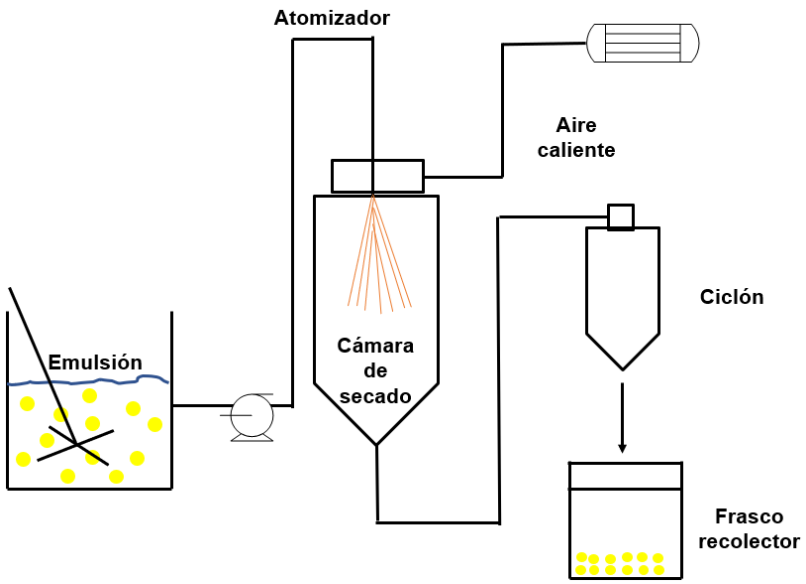

Figura 15. Diagrama del proceso secado por aspersión (Ishwarya & Anandharamakrishnan, 2020)

4.5.7 NPs de AL producidas por el método gelificación

Las nanocápsulas de AL se pueden formular mediante métodos diferentes, como técnicas de atomización, emulsificación y nanoemulsiones. Básicamente, el método más utilizado es gelificación ionotrópica (Agüero et al., 2017). El AL de sodio es un polímero soluble en agua que gelifica en presencia de cationes multivalentes como el calcio. Las partículas de AL se producen normalmente mediante extrusión gota a gota de una solución de AL de sodio en una solución de cloruro de calcio. El tamaño de las partículas de AL depende del tamaño de la gota extruida inicial. Las partículas más pequeñas producidas tenían un tamaño mínimo de 1 a 5 Am, obtenidas por atomización de aire. La preparación de NPs de AL se logró primero en una solución acuosa diluida de AL de sodio en la que se indujo la gelificación mediante la adición de una baja concentración de calcio. Esto conduce a la formación de grupos invisibles de geles de AL de calcio. En un avance adicional, se han producido partículas de AL utilizando un método de emulsificación / gelificación interna modificado como se ilustra en la **(Figura 16)**. La preparación de NPs de AL mediante este método no requiere equipo especializado y se puede realizar a temperatura ambiente. La principal dificultad de este

método es el paso de lavado de NPs para eliminar las gotas de aceite residuales, pero se han ideado nuevas estrategias (Reis & Neufeld, 2006).

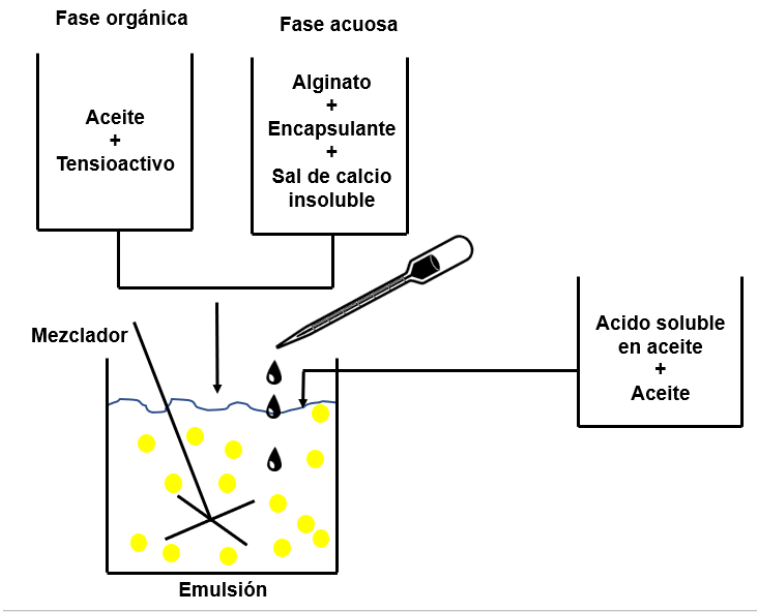

Figura 16. Diagrama esquemático de la preparación de AL por el método de gelificación (Hasnain et al., 2020).

4.6 Técnicas de caracterización empleadas en nanocápsulas poliméricas

Existe una gran variedad de técnicas para caracterizar nanocápsulas poliméricas, a continuación, se mencionan seis técnicas distintas: a) FTIR ofrece información de la estructura molecular a partir de la identificación de grupos funcionales, b) SEM proporciona morfología y cristalografía, c) TEM permite caracterizar la estructura a nivel nanométrico, confirmar el éxito del proceso de nanoencapsulación y el atrapamiento de los fármacos o aceites esenciales dentro de la estructura del biopolímero, d) AFM provee la estructura molecular y permite realizar análisis nanomecánicos (fuerzas de adhesión, elasticidad, rugosidad, etc), e) TGA se utiliza principalmente para comprender ciertos eventos térmicos como absorción, adsorción, desorción, vaporización, sublimación, descomposición, oxidación y reducción, f) DSC provee información de la vida útil de las nanocápsulas, el contenido de agua y la identidad del material de revestimiento.

4.6.1 Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopia de FTIR es una técnica que estudia la interacción de la radiación electromagnética con la materia. Proporciona información acerca de la dinámica, y la estructura molecular a partir de la identificación de grupos funcionales. Una de las técnicas es la Espectroscopía infrarroja (IR) o también conocida como Espectroscopía de vibración. En este caso, la radiación infrarroja interacciona con la materia y se producen fenómenos de absorción o emisión de radiación, que corresponden a movimientos de vibración de las moléculas que componen la materia (Bittner & Hoffmann, 2018). Se divide convencionalmente en tres regiones de longitud de onda: el infrarrojo cercano (NIR 750-2500 nm o 1333-4000 cm^{-1}), el infrarrojo medio (MIR 2500-25000 nm o 4000-400 cm^{-1}) e infrarrojo lejano (25-1000 µm o 400-10 cm^{-1}). Dentro de la región del IR fundamental existen dos regiones, una de ellas es la llamada de los grupos funcionales de 4000 cm^{-1} a 1300 cm^{-1} y la región dactilar de 1300 cm^{-1} a 670 cm^{-1} (Near-, 2009).Entre las ventajas más destacadas se encuentra el muestreo no destructivo, cantidades de muestras pequeñas (microgramos µg), instrumentación económica que se puede utilizar en diferentes condiciones ambientales, desde vacío ultra alto hasta presiones atmosféricas, y la muestra puede encontrarse en estado sólido, liquido o gaseoso (Near-, 2009)(Hill, 1990).

Existen diferentes modelos e instrumentos de espectros infrarrojos **(ver Figura 17)**, generalmente están conformados por: la fuente de radiación, el sistema óptico, la zona de la muestra y el detector.

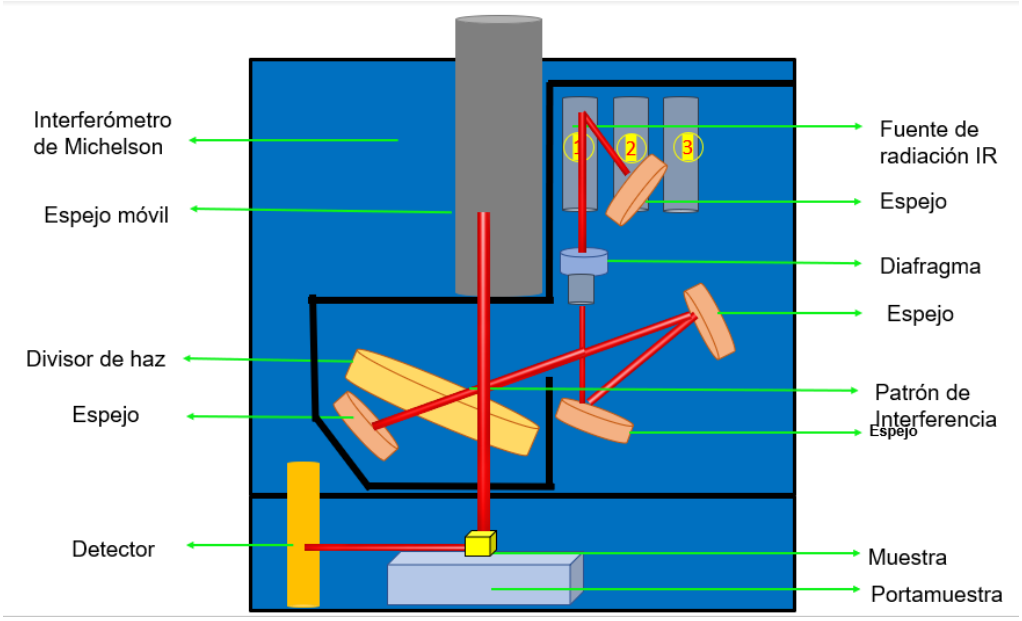

Figura 17. Componentes principales de un espectrofotómetro (FTIR) (Titus et al., 2019)

4.6.2 Microscopia electrónica

Ha sido una tecnología innovadora para científicos e ingenieros durante los últimos años, accediendo a un mundo de materiales nanométricos y permitiendo la caracterización de propiedades intrínsecas. Permite obtener imágenes de tamaño submicrónico que van desde 20 a 500 nm, incluso en posiciones atómicas individuales, y ha permitido que se produzcan desarrollos notables mediante ingeniería a nanoescala. Muchos objetos cotidianos como teléfonos móviles, televisores con pantalla de plasma y materiales para automóviles, aviones, medicamentos y alimentos, han requerido un uso extensivo de microscopía electrónica para facilitar su desarrollo (Inkson, 2016).

Existen dos clases de microscopia electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM). El principio de generación de imágenes de estos microscopios consiste en producir un haz de electrones altamente enfocado que impacta la muestra en una cámara de vacío. Sin embargo, los microscopios SEM están diseñados principalmente para examinar superficies de materiales, mientras que los microscopios de TEM están diseñados para examinar la estructura interna de las muestras (Inkson, 2016).

4.6.3 Microscopia electrónica de barrido (SEM)

Es la técnica de caracterización para el análisis de superficies de materiales. Los métodos SEM más comunes son: morfología y cristalografía; sin embargo, existe una gran variedad de metodologías adicionales disponibles. SEM se ha utilizado ampliamente para el análisis cuantitativo de topografía de superficies. Las aplicaciones típicas incluyen medir tamaños de características microestructurales y distribución/densidad, cuantificar la morfología 3D de objetos, medir partículas (tamaño, número y forma), examinar la porosidad (tamaño, distribución y tortuosidad), grietas (tamaño, forma, longitud, e interconexión), y cuantificación de sitios de falla tales como superficies de fractura y superficies de desgaste tribológico (Sarabandi et al., 2020).

La **Figura 18** muestra el diseño típico de un SEM que incluye: a) cañón de electrones (fuente de electrones y ánodo de aceleración), b) lentes electromagnéticos c) cámara de vacío que alberga la etapa de la muestra, y d) detectores. A continuación, se describe brevemente como se forma la imagen SEM. El haz de electrones se enfoca en un punto y se escanea secuencialmente a través de la muestra. En cada ubicación, las señales se emiten desde la muestra y se recogen mediante detectores. La señal del detector se sincroniza con la ubicación conocida del haz en la muestra y la intensidad de la señal se usa para modular el píxel de imagen correspondiente. Las señales recopiladas en serie se combinan para formar una imagen cuyas dimensiones o distribución de pixeles depende del patrón de exploración elegido. Las energías típicas de los electrones son de 1 a 30 keV (Sarabandi et al., 2020).

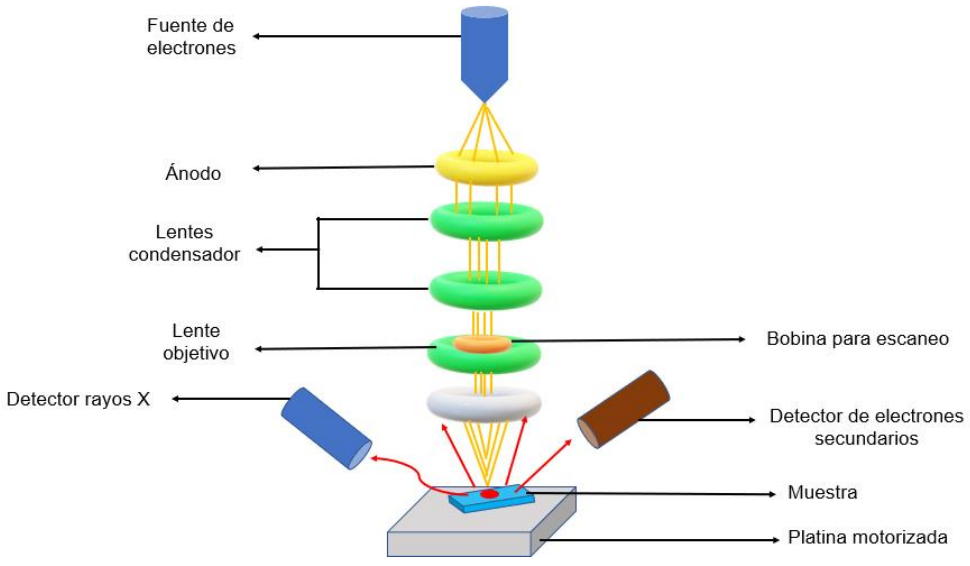

Figura 18. Diagrama esquemático de microscopio electrónico de barrido (SEM) (Pereira-da-silva & Ferri, 2017)

4.6.4 Microscopia electrónica de transmisión (TEM)

Es una técnica de caracterización adecuada para la caracterización estructural a escalas de longitud atómica y nanométrica, asi mismo permite identificar la composición y el enlace químico del material. Una de las ventajas que proporciona es la capacidad de controlar y simular variaciones en la estructura de los nanomateriales, la información detallada sobre la estructura interna de la red nanométrica; por lo tanto, puede presentar varias características de la muestra, por ejemplo: cristalinidad, morfología, tamaño de partícula e interacción entre partículas a una resolución considerablemente alta. Es especialmente beneficiosa para proporcionar información estructural de nanotrasportadores coloidales con el fin de confirmar el éxito del proceso de encapsulación y el atrapamiento de los bioactivos dentro de la estructura del portador. La **Figura 19** es una representación de un equipo TEM, este microscopio se basa en transmitir un haz de electrones de alto voltaje (80-300 keV), el haz atraviesa la muestra logrando interactuar con la estructura interna de la muestra para obtener imágenes. Un factor importante es el espesor de la muestra y el voltaje de aceleración del haz de electrones, ya que la aplicación de un voltaje mayor dará como resultado una mejor resolución teórica. La imagen final de la muestra se obtiene recolectando los electrones y ampliándolos con lentes de objetivo. La imagen producida se puede observar en un monitor fluorescente recubierto de fósforo. Este sistema se puede conectar además al sensor de una cámara con dispositivo de carga acoplada (CCD) y proporcionar una imagen que se mostrará en la pantalla de una computadora. (Rostamabadi et al., 2020).

Una de las desventajas que presenta esta técnica es la aplicación de altas resoluciones dando como resultado una potente interacción entre la muestra y el haz de electrones, que puede degradar la estructura cristalina de la muestra. (Rostamabadi et al., 2020):

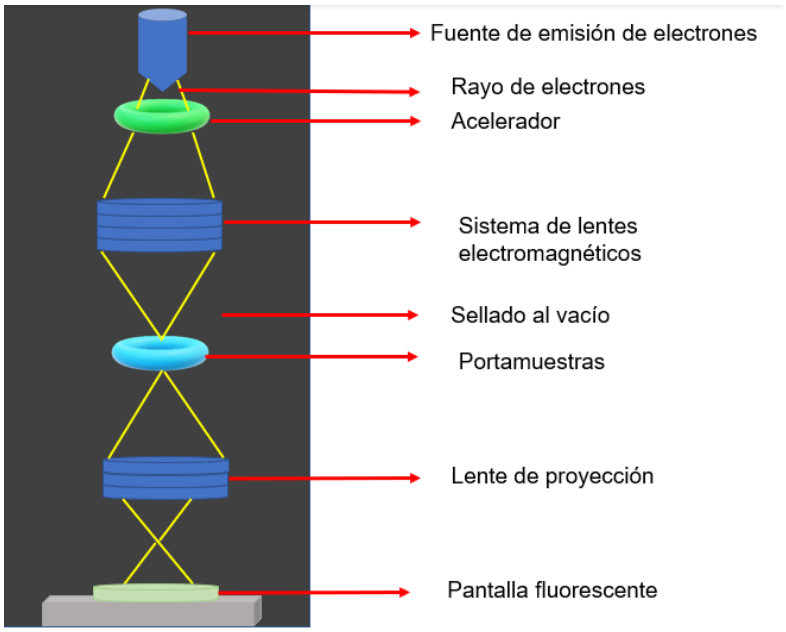

Figura 19. Diagrama esquemético de un microscopio electrónico de transmisión (TEM) (Campbell et al., 2020)

4.6.5 Microscopia de fuerza atomica (AFM)

También conocida como microscopía de sonda de escaneo de alta resolución, es una herramienta de alto impacto en el estudio a nanoescala de superficies y estructuras; proporciona: imágenes topológicas, acceso a información crítica sobre la estructura molecular, análisis nanomecánicos (fuerzas de adhesión, elasticidad, rugosidad, etc) y comportamientos funcionales que ayuda a modelar los sistemas de encapsulación. (Sans-serramitjana et al., 2016). Otra de las ventajas que presenta es que la muestra puede encontrarse en estado líquido, que es el entorno más deseable para estudiar sistemas microbianos; La muestra viva se puede obtener y monitorear después de la adición de aditivos ambientales, como antibióticos (Wright et al., 2014). El AFM **(Figura 20)** está formado por una punta y un brazo, a continuación, se describe la forma en que opera: Una punta muy pequeña y afilada sostenida en el extremo libre de un brazo que escanea sistemáticamente una superficie de interés genera una imagen topográfica. A medida que la punta sigue la superficie, la fuerza entre la punta y la superficie hacen que el brazo se doble. La deflexión

del brazo se mide mediante un dispositivo, como una palanca óptica (rayo láser), y se utiliza para generar un mapa de topografía de la superficie (Wright et al., 2014).

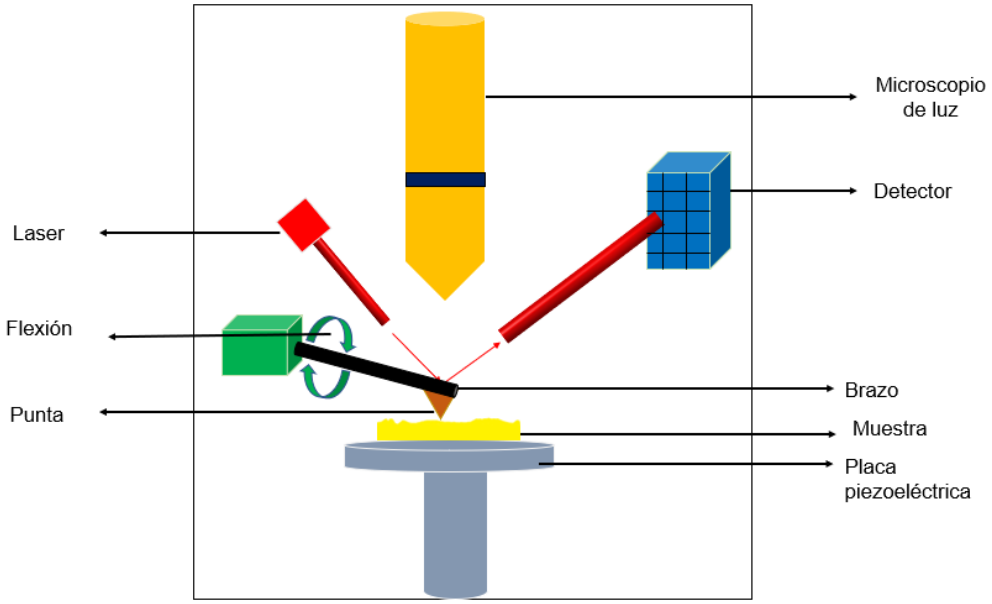

Figura 20. Diagrama esquemático de un microscopio de fuerza atómica (AFM) (Emamdjomeh et al., 2020)

4.6.6 Técnicas de análisis térmico

Este tipo de técnicas de caracterización permiten proporcionar información térmica del material. El procedimiento consiste en someter el material a un periodo de calentamiento en amplios rangos de temperaturas y observar el comportamiento fisicoquímico del mismo. En el caso del análisis Termogravimétrico (TGA) se obtiene temperatura de transición vítrea, temperatura de degradación, y el porcentaje de pérdida de masa, mientras que en calorimetría diferencial de barrido (DSC) se obtiene la temperatura de transición vítrea, temperatura de cristalización, temperatura de fusión, temperatura de degradación, capacidad calorífica, entalpia, además permiten diferenciar si se está hablando de un polímero semicristalino o amorfo.

4.6.7 Análisis termogravimétrico (TGA)

La termogravimetría se ocupa de la rama del análisis térmico que investiga el cambio de peso de una sustancia en función del tiempo o la temperatura. El perfil de cambio de peso se registra cuando la muestra se somete a un entorno de calentamiento o enfriamiento de manera controlada. Cuando el cambio de peso se registra en función del tiempo, se denomina "modo isotérmico". En el caso del modo de escaneo, el cambio de peso se registra en función de la temperatura. Por lo tanto, se utiliza principalmente para comprender ciertos eventos térmicos como absorción, adsorción, desorción, vaporización, sublimación, descomposición, oxidación y reducción. Además de esto, se puede utilizar para la evaluación de productos volátiles o gaseosos perdidos durante tales reacciones químicas para muestras como nanomateriales, polímeros, nanocompuestos de polímeros, fibras, pinturas, revestimientos y películas. Junto con la predicción de la estabilidad térmica de las muestras, también es posible estudiar la cinética de las reacciones químicas en diversas condiciones. Los factores que influyen en el cambio de masa incluyen (1) el peso y el volumen de la muestra tomada para el análisis, (2) la forma física de la muestra, (3) la forma y la naturaleza del portamuestras, (4) la naturaleza de la muestra, (5) la atmósfera bajo la cual se realiza el análisis, (6) la presión de la atmósfera mantenida en la cámara de muestra durante el análisis, y (7) la velocidad de calentamiento o enfriamiento **(ver Figura 21)**. La siguiente información puede obtenerse de un termograma típico: estabilidad térmica, composición de la muestra y temperatura de descomposición (Loganathan, 2017).

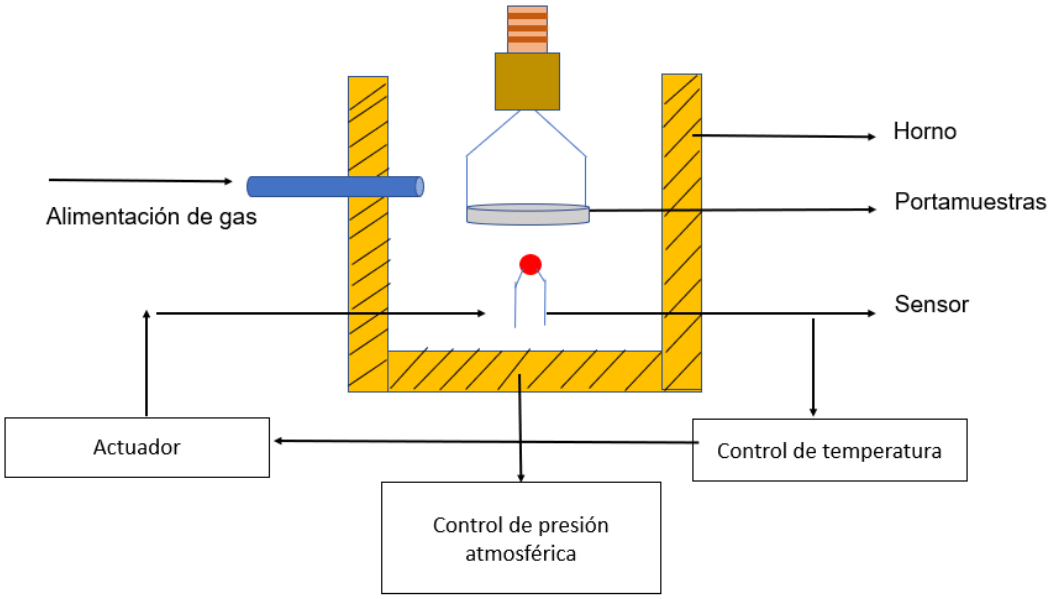

Figura 21 Diagrama esquemático de un equipo para análisis termogravimétrico (To, n.d.)

4.6.8 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Esta técnica permite investigar las propiedades térmicas de un material mientras el material se expone a un programa de temperatura controlada y presenta un comportamiento isotérmico. Los equipos DSC están conformados por: un horno, sensor de temperatura, portamuestras, y una computadora que controla el programa de temperatura, presión o atmosfera del gas y procesa los datos recopilados. El principio de la técnica es obtener información sobre los cambios térmicos en una muestra calentándola o enfriándola junto con un gas inerte. La variación de temperatura permite medir las transiciones térmicas que tienen lugar en la muestra y caracterizar el material para diferentes eventos térmicos como: transiciones, cristalización, fusión entre otros. La curva DSC se puede aplicar para calcular las entalpías de las transiciones, lo cual se realiza integrando el pico con respecto a un fenómeno térmico dado. En el caso de materiales nanoencapsulados permite identificar las características térmicas de los ingredientes, también es un método empleado para confirmar y evaluar la eficiencia de la encapsulación. Además, el análisis (DSC) ayuda a descubrir la mejora del almacenamiento de los ingredientes farmacéuticos, el contenido de agua y la identidad de las nanocápsulas. En la **Figura 24** se muestra la instrumentación básica de un equipo de DSC (Gharanjig et al., 2020).

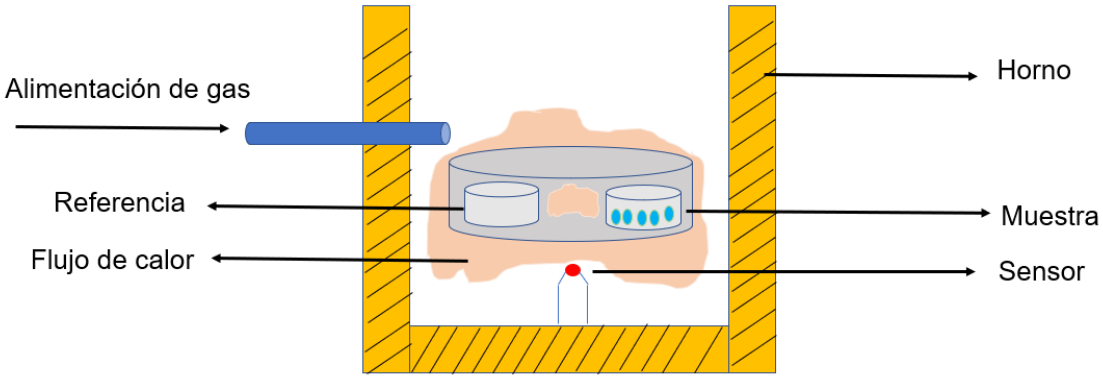

Figura 22. Diagrama esquemático de un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (Gharanjig et al., 2020)

5. Estado del arte

En este apartado se elabora una compilación de investigaciones enfocadas en la producción de nanocápsulas recubiertas con biopolímeros, específicamente CS, MD y AL. De acuerdo con los métodos de nanoencapsulación, existen tres formas distintas de formularlos: 1) biopolímero/aceite esencial, 2) biopolímero/fármaco/aceite esencial y 3) biopolímero/fármaco. Con el fin de obtener nanocápsulas con mejores propiedades ya sea para dar consistencia, forma, sabor, lograr tener una entrega efectiva y liberación del fármaco entre otras cualidades que faciliten su uso se añaden aditivos o excipientes entre ellos se encuentran proteínas, polímeros, colorantes, polisacáridos, etc. Al momento de iniciar la búsqueda en diferentes fuentes como *Science Direct* y *Scopus* se observó que el biopolímero que ha sido mayormente investigado es el CS con 4142 publicaciones, seguido del AL, con 2344 publicaciones y en el caso de la MD se encontraron escasas publicaciones alrededor de 448 publicaciones hasta el mes de octubre 2021, por lo tanto, es un área de oportunidad para posibles investigaciones futuras.

5.1. Nanocápsulas de CS como sistemas de liberación de agentes anticancerígenos.

Las nanocápsulas de CS se han preparado por diferentes métodos dependiendo de la solubilidad del agente activo. Uno de los inconvenientes más comunes que presentan es la permeación de vapor de agua, reduciendo la acción protectora. Por lo tanto, la adición de aceites esenciales aumenta la hidrofobicidad, reduce la permeación de vapor de agua, y permite liberación controlada del fármaco. Además reduce el efecto indeseable o la citotoxicidad del agente activo atrapado (Elsabee et al., 2016). El método más común para la preparación de nanocápsulas es gelificación ionica, puesto que la estructura química del CS facilita la formación de cationes. La Tabla 2 muestra una serie de trabajos que reportan la preparación de nanocápsulas de CS mediante diversos métodos.

Por ejemplo, en 2013 Seyed y col. (Fakhreddin et al., 2013) encapsularon aceite esencial de orégano en nanopartículas de CS por medio de una emulsión de (O/W) seguido del método gelificación ionica. Este procedimiento es muy utilizado debido a que es un proceso no tóxico, libre de disolventes orgánicos. La técnica de gelificación iónica se basa en la

interacción electrostática entre los grupos amino primarios del quitosano cargados positivamente y los grupos polianiónicos del tripolifosfato de sodio cargados negativamente. Las nanopartículas obtenidas presentan una distribución regular y forma esférica con un rango de tamaño de 40-80 nm.

En 2017 Anandhakumar y col. (Anandhakumar et al., 2017) prepararon CSNPs mediante el método de gelificación ionica, después funcionalizaron la nanocápsula con péptido de colágeno para disminuir la dureza y formar un gel más suave y con mayor volumen. La estructura única de gel polimérico mostró alta eficiencia de encapsulación hacia el clorhidrato de Doxorubicina (DOX). El tamaño de las nanopartículas fue de 100 nm y aumentaba en función de la concentración del colágeno. Además presenta excelentes características anti-proliferativas contra las células HeLa con biocompatibilidad favorable en las células normales, manifestando un alto potencial de uso como portadores de administración de medicamentos inteligentes en terapia avanzada contra el cáncer.

En 2019, Zhang y col. (Zhang et al., 2019) diseñaron nanotrasportadores a base de CS por el método de gelificación ionica encapsulando el fármaco Bleomicina, el cual se utiliza como antibiótico para detener o desacelerar el crecimiento de células cancerígenas. El experimento se llevó a cabo en cuatro grupos de ratones seleccionados aleatoriamente de la siguiente manera: (a) solución salina normal, (b) msFGFR2c, (c) PCC-NP y (d) msFGFR2c / PCC-NP. Es necesario mencionar que el fármaco al cual prestaremos mayor atención es a el inciso d), ya que su formulación está compuesta por nanocápsulas de Bleomicina-CS. Después se realizó intubación endotraqueal mediante catéter venoso para la administración de la muestra orotraqueal. Todos los grupos accedieron al tratamiento con 300 μL de soluciones de muestra esterilizadas con un filtro (0,22 μm) instiladas orotraquealmente cada dos días durante 21 días. Cada dosis de administración de msFGFR2c fue de 600 μg, mientras que cada dosis de PCCs-NP o msFGFR2c / PCCs-NPs dispersos en solución salina normal se mantuvo en 6 mg, Finalmente se obtuvieron nanoportadores a base de Cs con una alta biodisponibilidad, el tamaño de partícula fue de 50 a 200 nm y se utilizaron como tratamiento en fibrosis pulmonar para prevención de cáncer.

Más recientemente, Amiri y col. (Amiri et al., 2019) encapsularon aceite esencial de comino en nanopartículas de CS utilizando el método de gelificación ionica. Las nanopartículas obtenidas presentaban un tamaño entre 269 y 326 nm. Se realizaron pruebas de eficiencia durante un período de almacenamiento establecido encontrando que las nanopartículas son estables por un periodo de cuatro meses. Adicionalmente, se estudió la citotoxicidad del aceite esencial de comino encapsulado y sin encapsular en las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y cáncer de cerebro H80. Finalmente se evaluó el grado de oxidación en muestras de mayonesa y el efecto inhibidor del aceite de comino encapsulado en comparación con antioxidantes sintéticos. En cuanto a los resultados de citotoxicidad, las nanopartículas cargadas con el aceite esencial tenían buena biocompatibilidad, y pueden ser empleadas para prevenir tumores en las glándulas mamarias o en el cerebro. Además, el aceite esencial de comino encapsulado podría ser utilizado como antioxidante natural.

Tabla 2. Reportes sobre la encapsulación de aceites esenciales o fármacos en nanocápsulas de CS

Composición de la nanocápsula	**Producto encapsulado**	**Método**	**Referencia**
CS	Orégano	Gelificación iónica	(Fakhreddin et al., 2013) (Koukaras et al., 2012) (Çak et al., 2020)
CS	Comino	Gelificación iónica.	(Amiri et al., 2019)
CS	Clavo	-Gelación -iónica.	(Hadidi et al., 2020)
CS	Canela	Gelificación iónica.	(Ghaderi-ghahfarokhi et al., 2017)
CS	Carum copticum	Gelificación iónica	(Esmaeili & Asgari, 2015)

CS	Clorhidrato de doxorrubicina (DOX),	Gelificación iónica	(Anandhakumar et al., 2017)
CS	Paclitaxel (PTX)	Reticulación iónica	(Liu & Ding, 2017)
CS N-octil-N-arginina	Ácido gambógico (GA)	Micelización	(Yu et al., 2014)
CS	Bleomicina	Gelificación iónica	(Zhang et al., 2019)

5.2 Nanocápsulas de MD como sistemas de liberación de fármacos

Las maltodextrinas tienen funciones multifacéticas que incluyen propiedades de configuración en la película de recubrimiento y aumento o disminución de volumen hidrodinámico, capacidad de conservar el sabor, y reducción de la permeabilidad de oxígeno en la pared de la nanocápsula. Sin embargo, durante el periodo de almacenamiento un cambio de temperatura brusco puede inducir a la ruptura de la pared de la nanocápsula y producir aglomeración o apelmazamiento de polvos microparticulados (Sansone et al., 2011). Por lo tanto, es necesario encontrar un vehículo eficiente y estable para productos naturales e incorporarlos a la industria farmacéutica. En la Tabla 3 se describen algunas formulaciones existentes.

En 2011 Sansone y col. (Sansone et al., 2011) encapsularon aceite esencial de las plantas (*Fadogia ancylantha, Melissa officinalis y Tussilago farfar*aal) en una nanocápsula a base de maltodextrina funcionalizada con pectina. Las desventajas que presentan los extractos naturales sin procesar son: altas viscosidades, baja solubilidad en agua y un fuerte aroma. Sin embargo, la formulación antes mencionada permite nanoencapsular los extractos naturales sin que afecte las propiedades antes mencionadas. La combinación MD/ pectina/aceite esencial ofrece las siguientes ventajas: encapsula los aromas, las micropartículas son solubles en agua permitiendo liberar adecuadamente los extractos en el sistema digestivo, y aumentando la vida útil de almacenamiento del suplemento alimenticio.

En 2018 Wooyoung y col. (Yoo et al., 2017) encapsularon cinamaldehído, un componente importante de la canela que induce la actividad anticancerígena en nanopartículas de MD. Las nanopartículas producidas tienen forma esférica con un diámetro de 200 nm e indujeron a la muerte de células cancerosas por aptosis. Adicionalmente, se nanoencapsuló camptotecina un fármaco citotóxico que posee propiedades antiproliferativas sobre varios tipos de tumores. Además, se investigó el potencial de transporte del fármaco y se evaluaron los efectos sinérgicos del cáncer encontrando que las nanopartículas de cinamaldehído- MD cargadas con camptotecina presentaban una actividad anticancerígena mayor que las nanopartículas sin fármaco.

Recientemente, Vincent y col. (Goëlo et al., 2020) utilizaron individualmente cuatro biopolímeros (pectina, maltodextrina, inulina y xantano) para encapsular curcumina y polvo de cúrcuma. Además, estudiaron las diferencias en los sistemas de liberación controlada. Los perfiles obtenidos demostraron que las liberaciones más rápidas se observaron con los polisacáridos de maltodextrina e inulina. Por otro lado, el xantano proporcionó la liberación de curcumina más baja, mientras que la pectina y la inulina proporcionaron una liberación baja. Las micropartículas de xantano cargadas con polvo de cúrcuma no mostraron una aplicación económica debido al bajo rendimiento de producto obtenido. Las micropartículas producidas tienen forma esférica, y superficie rugosa (pectina, maltodextrina y xantanas) mientras que las micropartículas de inulina tienen superficie lisa.

Tabla 3. Reportes sobre la encapsulación de aceites esenciales, probióticos o fármacos en microcápsulas o nanocápsulas de MD

Composición de la nanocápsula	**Producto/ encapsulado**	**Método de preparación**	**Referencia**
Nanocápsula MD Camptotecina	cinamaldehído (CMD)	Micelización inversa	(Yoo et al., 2017)

(CPT)			
Nanocápsula MD	Curcumina	Nanoemulsion	(Goëlo et al., 2020)
Nanocápsula MD	Aceite de semillas de granada	Gelificación iónica	(Comunian et al., 2019)
Microcápsula MD Pectina	*Fadogia ancylantha, Melissa officinalis y Tussilago farfara*aal	Microemulsión	(Sansone et al., 2011)

5.3 Nanocápsulas de AL como sistemas de liberación de agentes anticancerígenos

La buena biocompatibilidad y las prometedoras propiedades fisicoquímicas, especialmente la capacidad de formar gel y retener el contenido de humedad del AL, han promovido diversas aplicaciones biomédicas como vendaje de heridas, administración de fármacos e ingeniería de tejidos. Hoy en día, el AL se mezcla con otros materiales o sustancias químicas para formar compuestos que se adaptan a la necesidad de otros tipos de aplicaciones biomédicas (Ahmad et al., 2021). En la Tabla 4 se describen las combinaciones de encapsulación entre el AL y fármacos anticancerígenos o aceites esenciales empleados como sistemas de liberación de fármacos o materiales de revestimiento.

Uno de los primero reportes en la preparación de nanocápsulas de AL, fue el reportado por Rajaonarivony y col. (Vauthier & Couarraze, 1993). Estos autores reportaron la preparación de nanocápsulas de AL obtenidas mediante el método de gelificación ionica con el fin de encapsular el fármaco anticancerígeno DOX. Las NPs se formaron en una solución de AL de sodio mediante la adición de cloruro de calcio y poli-L-lisina. El tamaño de partícula obtenido fue entre 250-850 nm y este dependió de la relación adición calcio-poli-L-lisina. Los resultados indicaron que las nanopartículas de AL son portadoras interesantes de fármacos porque la capacidad de carga podría ser mayor a 50 mg de DOX por cada 100 mg de AL.

En 2005 Santhi y col. (Paques et al., 2014) prepararon nanoesferas de alginato de sodio que contenían metotrexato mediante el método de gelificación seguido de la adición de polilisina

para que se llevara a cabo la reticulación ionica. El tamaño de partícula promedio obtenido fue de 452 nm. Además, realizaron un estudio comparativo de citotoxicidad utilizando las líneas celulares HEP-2 entre nanoesferas cargadas con y sin fármaco. El resultado que mejor efectos citotóxicos mostro fue las nanocápsulas cargadas con el fármaco.

En 2015 Dheebika, y col. (Natrajan et al., 2015) desarrollaron un nanocápsulas compuestas de quitosano-alginato (CS-AL) cargadas con aceites esenciales de cúrcuma y limón. Los aceites esenciales de cúrcuma y limón poseen propiedades antioxidantes, antimutagénicas y anticarcinogénicas. Sin embargo, son inestables, volátiles e insolubles en agua, lo que limita el uso para nuevas formulaciones. Las nanocápsulas son hemocompatibles y mostraron un tamaño de partícula menor a 300 nm. Los autores concluyen que estas nanocápsulas pueden ser aplicadas en áreas como biomedicina y farmacia.

Tabla 4. Encapsulación de aceites esenciales o fármacos en nanocápsulas de alginato

Composición de la microcápsula o nanocápsula	**Producto encapsulado**	**Método**	**Referencias**
Nanocápsula AL	Cúrcuma	Gelificación iónica	(Lertsutthiwong et al., 2009)
Nanocápsula AL	Cúrcuma - limón	Gelificación iónica.	(Natrajan et al., 2015)
Nanocápsula AL	Zanthoxylum limonella	Nanoemulsion	(Oliveira et al., 2014)
Microcápsula AL	Roflumilast	Reticulación ionica	(Mahmoud et al., 2018)
Nanocápsula AL	(PTX)	Emulsión-gelificación	(Microencapsulation, 1992)(Alipour et al., 2010)

Nanocápsula AL	Doxorrubicina	Gelificación ionica	(Vauthier & Couarraze, 1993)
Nanocápsula AL-Polilisina	Metotrexato	Reticulación ionica	(Paques et al., 2014)

6. Áreas de oportunidad

De acuerdo con la revisión bibliográfica, se encontró que las nanocápsulas obtenidas a partir de biopolímeros representan una gran área de oportunidad en la preparación de sistemas de liberación de fármacos y/o agentes bioactivos. Particularmente, las nanocápsulas hechas a partir de MD representan un área de oportunidad, ya que la cantidad de publicaciones de MD es nueve veces menos estudiado en comparación con otros biopolímeros como CS y AL de acuerdo a la página oficial de Science direct. Además, se propone sintetizar nanocápsula de MD utilizando el aceite esencial de clavo puesto que posee la propiedad de actuar como un agente antioxidante por consiguiente aumentara el tiempo de vida de la nanocápsula. Así mismo nanoencapsular el aceite esencial de canela, ya que posee al principio activo cinamaldehído el cual anteriormente se clasifico como un agente anticancerígeno.

Se propone el método de secado por aspersión puesto que es una alternativa atractiva para la síntesis de nanopartículas a base de biopolímeros, las características que hacen que el proceso sea factible son: es una operación flexible, el proceso es continuo y constantemente controlado, los tiempos de secados son cortos, es económico, y lo más importante aumenta la vida útil de la nanocápsula.

Finalmente, las nanocápsulas obtenidas a partir de estos biopolímeros con formulaciones de aceites esenciales pueden ser además aplicadas en otras áreas tales como la industria alimentaria empleándolas como antioxidantes. En cosmética se puede utilizar para encapsular aceites esenciales e incorporarlos a cremas cosméticas y así tratar afecciones comunes como dermatitis alérgica e irritativa, piel dañada por el sol, antimicrobiano para tratar el acné, etc. En pinturas de exteriores o interiores se pueden agregar nanocápsulas con aceites esenciales que contengan propiedades antifúngicas, para evitar hongos y bacterias o en detergentes para encapsular olores.

7. Conclusiones

El biopolímero más factible para nanoencapsular aceites esenciales o fármacos es el CS dejando a la MD y AL como alternativas interesantes con una gran área de oportunidad para investigar. La razón por la cual no se ha investigado ampliamente la MD es porque en los estudios actuales las nanocápsula presentan ciertos problemas de calidad como difícil adherencia entre pared de recubrimiento-fármaco, o pared de recubrimiento aceite esencial. Otra dificultad que presentaron las nanocápsulas frente a los cambios bruscos de temperatura es que se oxidan o degradan fácilmente. Anteriormente en el apartado de áreas de oportunidad se propuso el uso de aceite esencial de clavo para disminuir la oxidación.

El método de síntesis más utilizado fue gelificación ionica para la síntesis de nanocápsulas de CS ya que es un proceso sencillo pero eficiente. El tiempo máximo reportado de acuerdo con la revisión bibliográfica fue de 24 horas.

Las interacciones biopolímero- aceite esencial o biopolímero-fármaco juegan un rol importante en las propiedades físicas de la nanocápsula como textura, estabilidad mecánica, consistencia, apariencia por lo tanto la formulación debe ser seleccionada cuidadosamente.

Las nanocápsulas deben de tener un tamaño aproximado de 50 a 300 nm con el fin de facilitar la absorción en el intestino delgado y en las células cancerosas.

El parámetro más importante para el método de gelificación ionica es la temperatura a la cual se lleva a cabo la emulsión, otro parámetro a tomar en cuenta es el tiempo de reposo puesto que aumentara la cristalización de las nanocápsulas afectando las propiedades como dureza, tamaño, forma, humedad y la vida en anaquel.

En particular el método de gelificación ionica es prometedor para la formación de nanopartículas aplicadas en la administración de fármacos y nanoencapsulación de aceites esenciales, ya que es de bajo costo, los reactivos están disponibles fácilmente, no es tóxico y se puede gelificar fácilmente con cationes, es amigable con el medio ambiente.

8. Referencias

a Farmacéutica. (2009).

Ã, M. R. (2006). *Chitin and chitosan : Properties and applications*. *31*, 603–632. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001

Adolfo, R., & Huertas, P. (2011). *Revisión : Microencapsulación de Alimentos*. *63*(2), 5669–5684.

Agüero, L., Zaldivar-silva, D., Peña, L., & Dias, M. L. (2017). Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. *Carbohydrate Polymers*. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.03.033

Ahmad, R., Mohd, W., Wan, F., & Rahman, R. (2021). Alginate and alginate composites for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *xxxx*, 1–27. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.10.001

Akbari-alavijeh, S., Shaddel, R., & Jafari, S. M. (2019). 14 - Nanostructures of chitosan for encapsulation of food ingredients. In *Biopolymer Nanostructures for Food Encapsulation Purposes*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815663-6.00014-8

Alipour, S., Montaseri, H., & Tafaghodi, M. (2010). Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Preparation and characterization of biodegradable paclitaxel loaded alginate microparticles for pulmonary delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *81*(2), 521–529. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.07.050

Amiri, A., Mousakhani-ganjeh, A., Amiri, Z., Gou, Y., Singh, A. P., & Kenari, R. E. (2019). Fabrication of cumin loaded-chitosan particles : characterized by molecular , morphological , thermal , antioxidant and anticancer properties as well as its utilization in food system. *Food Chemistry*, 125821. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125821

Analysis, L., Factor, L., & Dehydrogenase, L. (2011). *Label-Free Analysis*. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5

Anandhakumar, S., Krishnamoorthy, G., Ramkumar, K. M., & Raichur, A. M. (2017). Preparation of collagen peptide functionalized chitosan nanoparticles by ionic gelation

method : An effective carrier system for encapsulation and release of doxorubicin for cancer drug delivery. *Materials Science & Engineering C*, *70*, 378–385. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.003

Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2016). *Nanoparticles in the clinic*. *January*, 10–29. https://doi.org/10.1002/btm2.10003

Arshad, M., & Zubair, M. (2020). Chapter 12. Miscibility, properties, and biodegradability of chitin and chitosan. In *Handbook of Chitin and Chitosan*. INC. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817970-3.00012-2

Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2019). Nanoencapsulation : Techniques and Developments for Food Applications. In *Nanomaterials for Food Applications*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814130-4.00003-8

Audic, J., & Chaufer, B. (2005). *EUROPEAN POLYMER Influence of plasticizers and crosslinking on the properties of biodegradable films made from sodium caseinate*. *41*, 1934–1942. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.02.023

Averous, L., & Boquillon, N. (2004). *Biocomposites based on plasticized starch : thermal and mechanical behaviours*. *56*, 2004. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2003.11.015

Basu, S., & Banik, B. K. (2020). 21 - Natural spices in medicinal chemistry: Properties and benefits. In *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817592-7.00022-8

Bedada, T. L., Feto, T. K., Awoke, K. S., Desalegn, A., Tigu, F., & Jirata, D. (2020). Biomedicine & Pharmacotherapy Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *129*(April), 110409. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110409

Bergo, P., & Sobral, P. J. A. (2007). *ARTICLE IN PRESS Effects of plasticizer on physical properties of pigskin gelatin films*. *21*, 1285–1289. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2006.09.014

Biodegradation of plastics Masayuki Shimao. (2001). 242–247.

Bittner, R. W., & Hoffmann, H. (2018). Surface Analysis | Infrared Spectroscopy ☆. In *Encyclopedia of Analytical Science 3rd edition* (3rd ed., Issue January). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14385-9

Çak, M. A., Icyer, N. C., & Tornuk, F. (2020). *International Journal of Biological Macromolecules Optimization of production parameters for fabrication of thymol-loaded chitosan nanoparticles*. *151*, 230–238. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.096

Campbell, J., Burkitt, S., Dong, N., & Zavaleta, C. (2020). Nanoparticle characterization techniques. In *Nanoparticles for Biomedical Applications*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816662-8.00009-6

Carregal-romero, S., Buurma, N. J., Jorge, P., Liz-marz, L. M., & Herv, P. (2010). *Catalysis by Au @ pNIPAM Nanocomposites : Effect of the Cross-Linking Density*. *6*, 3051–3059. https://doi.org/10.1021/cm903261b

Comunian, T. A., Gabriela, A., Bezerra, E. O., Cristina, I., Moraes, F., & Hubinger, M. D. (2019). *Encapsulation of Pomegranate Seed Oil by Emulsification Followed by Spray Drying : Evaluation of Different Biopolymers and Their Effect on Particle Properties*.

Cook, C. M., & Organization-demeter, H. A. (2016). Essential Oils : Isolation , Production and Uses. In *Encyclopedia of Food and Health* (1st ed.). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00261-0

Cytotoxic and immunosuppressant drugs General adverse effects and adverse reactions Extravasation of cytotoxic drugs Local extravasation venous catheter. (2016). https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.00578-3

Deshmukh, P. K., Ramani, K. P., Singh, S. S., Tekade, A. R., Chatap, V. K., Patil, G. B., & Bari, S. B. (2013). Stimuli-sensitive layer-by-layer (LbL) self-assembly systems: Targeting and biosensory applications. *Journal of Controlled Release*, *166*(3), 294–306. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.12.033

Ebert, N., & Cancer, G. (2019). Radiation Oncology. In *Encyclopedia of Cancer* (Third Edit, Vol. 3). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65428-4

El-salam, M. H. A., & El-shibiny, S. (2016). NATURAL BIOPOLYMERS AS. In *Encapsulations*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804307-3/00019-3

Elsabee, M. Z., Morsi, R. E., & Fathy, M. (2016). Chitosan-Oregano Essential Oil Blends Use as Antimicrobial Packaging Material. In *Antimicrobial Food Packaging*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800723-5.00044-9

Emam-djomeh, Z., Ebrahimi, A., & Ebrahimi, M. (2020). Atomic force microscopy (AFM) of nanoencapsulated food ingredients. In *Characterization of Nanoencapsulated Food Ingredients*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815667-4.00005-5

Epidemiología, U. De, Reynoso-noverón, N., & Torres-domínguez, J. A. (2020). *Epidemiología del cáncer en México : carga global y proyecciones 2000-2020 Epidemiology of cancer in México : global burden and projections 2000-2020*. *8*, 9–15.

Escudero, A., Carregal-romero, S., & Miguel-coello, A. B. (2020). *Engineered polymeric nanovehicles for drug delivery* (Vol. 16). https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102828-5.00008-5

Esmaeili, A., & Asgari, A. (2015). Ac ce p te d us cr t. In *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.08.010

Ezhilarasi, P. N., Karthik, P., & Chhanwal, N. (2013). *Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components : A Review*. 628–647. https://doi.org/10.1007/s11947-012-0944-0

Fakhreddin, S., Zandi, M., Rezaei, M., & Farahmandghavi, F. (2013). Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles : Preparation , characterization and in vitro release study. *Carbohydrate Polymers*, *95*(1), 50–56. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.02.031

Freres, P., Jerusalem, G., & Moonen, M. (2017). Categories of Anticancer Treatments. In *Anticancer Treatments and Cardiotoxicity*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802509-3.00002-9

Frizzelle-owens, R., & Frizzelle-owens, R. (2020). in people with cancer : Summary of a Cochrane review. *EXPLORE*. https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.06.005

Garnero, C., Karina, A., & Longhi, M. (2013). *Supramolecular complexes of maltodextrin and furosemide polymorphs : a new approach for delivery systems*. *94*, 292–300.

Ghaderi-ghahfarokhi, M., Barzegar, M., Sahari, M. A., Gavlighi, H. A., & Gardini, F. (2017). International Journal of Biological Macromolecules Chitosan-cinnamon essential oil nano-formulation : Application as a novel additive for controlled release and shelf life extension of beef patties. *International Journal of Biological Macromolecules*, *102*, 19–28. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.002

Gharanjig, H., Gharanjig, K., & Hosseinnezhad, M. (2020). Differential scanning calorimetry (DSC) of nanoencapsulated food ingredients. In *Characterization of Nanoencapsulated Food Ingredients*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815667-4.00010-9

Gharsallaoui, A., & Chambin, O. (2007). *Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients : An overview*. *40*, 1107–1121. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.07.004

Goëlo, V., Chaumun, M., Gonçalves, A., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2020). *Polysaccharide-based delivery systems for curcumin and turmeric powder encapsulation using a spray-drying process*. *370*, 137–146. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.05.016

Gonc, I. C., Moreno, P. M. D., Gonc, R. M., Santos, S. G., Pe, A. P., Amaral, I. F., & Sources, R. (2017). *2.13 Chitosan ☆*. *2*, 221–237. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10246-2

Gurgel, M., Vieira, A., Altenhofen, M., Oliveira, L., & Beppu, M. M. (2011). Natural-based plasticizers and biopolymer films : A review. *European Polymer Journal*, *47*(3), 254–263. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011

Hadidi, M., Pouramin, S., Adinepour, F., Haghani, S., & Mahdi, S. (2020). Chitosan nanoparticles loaded with clove essential oil : Characterization , antioxidant and

antibacterial activities. *Carbohydrate Polymers*, *236*(November 2019), 116075. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116075

Hasnain, S., Jameel, E., Mohanta, B., Dhara, A. K., Alkahtani, S., & Nayak, A. K. (2020). Chapter 1. Alginates: sources, structure, and properties. In *Alginates in Drug Delivery*. INC. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817640-5.00001-7

Hill, S. L. (1990). *FT-I R Microsamplin g Technique s*. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-254125-4.50008-2

Inkson, B. J. (2016). 2 - Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) for materials characterization. In *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods*. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00002-X

Ishwarya, S. P., & Anandharamakrishnan, C. (2020). Nanospray Drying : Principle and Food Processing Applications. In *Innovative Food Processing Technologies: A Comprehensive Review*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22979-X

Kapse, A., Anup, N., Patel, V., Saraogi, G. K., Mishra, D. K., & Tekade, R. K. (2020). *Polymeric micelles : a ray of hope among new drug delivery systems*. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00006-5

Khan, N., Mukhtar, H., & States, U. (2018). Cancer Chemoprevention q. In *Comprehensive Toxicology* (Third Edit, Vol. 14). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.95695-2

Klinjapo, R., & Krasaekoopt, W. (2018). Flavor in Confectionery Products. In *Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811518-3/00014-4

Koukaras, E. N., Papadimitriou, A., Bikiaris, D. N., & Froudakis, G. E. (2012). *Insight on the Formation of Chitosan Nanoparticles through Ionotropic Gelation with Tripolyphosphate*. https://doi.org/10.1021/mp300162j

Ksiaskiewcz, T., Ortega, S., Ueda, T., Auzély-velty, R., & Vataru, C. (2020). International

Journal of Biological Macromolecules Development of chitosan nanocapsules containing essential oil of Matricaria chamomilla L . for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Biological Macromolecules*, *162*, 199–208. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.149

Kumar, M. N. V. R. (2000). *A review of chitin and chitosan applications q*. *46*, 1–27.

Kyriakoudi, A., & Tsimidou, M. Z. (2018). Properties of encapsulated sa ff ron extracts in maltodextrin using the Büchi B-90 nano spray-dryer. *Food Chemistry*, *266*(January), 458–465. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.038

Leena, M. M., Mahalakshmi, L., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2022). Chapter 14 - Nanoencapsulation of nutraceutical ingredients. In *Biopolymer-Based Formulations*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816897-4.00014-X

Lertsutthiwong, P., Rojsitthisak, P., & Nimmannit, U. (2009). Preparation of turmeric oil-loaded chitosan-alginate biopolymeric nanocapsules. *Materials Science & Engineering C*, *29*(3), 856–860. https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.08.004

Li, T., & Xu, H. (2020). Review Selenium-Containing Nanomaterials for Cancer Treatment. *Cell Reports Physical Science*, *1*(7), 100111. https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2020.100111

Lina, A. (2020). *A Review*. *58*(1), 50–60.

Liu, K., & Ding, D. (2017). *Paclitaxel and quercetin nanoparticles co-loaded in microspheres to prolong retention time for pulmonary drug delivery*. 8239–8255.

Lizardi-mendoza, J., Monal, W. M. A., & Valencia, F. M. G. (2016). Chemical Characteristics and Functional Properties of Chitosan. In *Chitosan in the Preservation of Agricultural Commodities*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802735-6/00001-X

Loganathan, S. (2017). Chapter 4 - Thermogravimetric Analysis for Characterization of Nanomaterials. In *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46139-9.00004-9

Lopez-rubio, A., & Lagaron, J. M. (2006). *Bioactive packaging : turning foods into healthier foods through biomaterials*. *17*, 567–575. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.04.012

Mahmoud, A. A., Elkasabgy, N. A., & Abdelkhalek, A. F. A. (2018). PT. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, #pagerange#. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.015

Meghani, N., Patel, P., Kansara, K., Rajan, S., Dasgupta, N., Ramalingam, C., & Kumar, A. (2018). SC. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.03.041

Mehdizadeh, L., & Moghaddam, M. (2018). Essential Oils : Biological Activity and Therapeutic Potential. In *Therapeutic, Probiotic, and Unconventional Foods*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814625-5.00010-8

Microencapsulation, J. (1992). *Drug encapsulation in alginate microspheres by emulsification*. *9*, 309–316.

Mohammed, M. A., Syeda, J. T. M., Wasan, K. M., & Wasan, E. K. (2017). *An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery*. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040053

Mungure, T. E., Bekhit, A. E., Carne, A., Roohinejad, S., Mallikarjunan, K., & Birch, J. (2018). Application of HPLC in characterisation of Triacylglycerols and Detection of Adulteration in Cold Pressed Seed Oils. In *Encyclopedia of Food Chemistry* (Issue 49 C). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814026-0.22526-2

Mutreja, R., Thakur, A., & Goyal, A. (2020). status and future opportunities. In *Handbook of Chitin and Chitosan*. INC. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817970-3.00013-4

Nanoparticle, P., Structure, S., & Methods, E. (2018). *Sistemas de Nanopartículas Poliméricas II : Estructura , Métodos de Elaboración , Características , Propiedades , Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self-Assembly)*. *36*(4), 1463–1471.

Naskar, S., Sharma, S., & Kuotsu, K. (2019). Journal of Drug Delivery Science and

Technology Chitosan-based nanoparticles : An overview of biomedical applications and its preparation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *49*(June 2018), 66–81. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.022

Natrajan, D., Srinivasan, S., Sundar, K., & Ravindran, A. (2015). ScienceDirect Formulation of essential oil-loaded chitosan e alginate nanocapsules. *Journal of Food and Drug Analysis*, *March*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.01.001

Near-, S. (2009). *Spectroscopy*.

Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., & Levic, S. (2011). *Procedia Food Science An overview of encapsulation technologies for food applications*. *00*. https://doi.org/10.1016/j.profoo.2011.09.266

Norozi, M., Masmouei, B., Harorani, M., Ghafarzadegan, R., Davodabady, F., Zahedi, S., & Davodabady, Z. (2018). instruments consisted of demographic information and Strategies Used by People to Promote. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.10.014

Nurdjannah, N., Bermawie, N., & Agency, I. (2012). *11 Cloves*. https://doi.org/10.1533/9780857095671.197

Oliveira, E. F. De, Paula, H. C. B., & Paula, R. C. M. De. (2014). Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Alginate / cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *113*, 146–151. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.08.038

Pacho, N., & Mar, V. (2019). *of drugs*. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817055-7.00016-9

Paques, J. P., Linden, E. Van Der, Rijn, C. J. M. Van, & Sagis, L. M. C. (2014). Preparation methods of alginate nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science*, *209*, 163–171. https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.03.009

Pavithra, P. S., Mehta, A., & Verma, R. S. (2018). SC. *Drug Discovery Today*. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.020

Pereira-da-silva, M. D. A., & Ferri, F. A. (2017). 1 - Scanning Electron Microscopy. In *Nanocharacterization Techniques*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-49778-7/00001-1

Qu, D., Iem, A., & Doelker, E. (1998). *Preparation Techniques and Mechanisms of Formation of Biodegradable Nanoparticles from Preformed Polymers*. *24*(12).

Rajeswari, A., Christy, E. J. S., & Pius, A. (2021). Chapter 5 - Biopolymer blends and composites: processing technologies and their properties for industrial applications. In *Biopolymers and Their Industrial Applications*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819240-5.00005-5

Rampino, A., Borgogna, M., Blasi, P., Bellich, B., & Cesàro, A. (2013). Chitosan nanoparticles : Preparation , size evolution and stability. *International Journal of Pharmaceutics*, *455*(1–2), 219–228. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.034

Reis, C. P., & Neufeld, R. J. (2006). *Nanoencapsulation I . Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles*. *2*, 8–21. https://doi.org/10.1016/j.nano.2005.12.003

Ríos, J. (2016). Essential Oils : What They Are and How the Terms Are Used and Defined. In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416641-7.00001-8

Roger, E., Lagarce, F., Garcion, E., & Benoit, J. (2010). *Biopharmaceutical parameters to consider in order to alter the fate of nanocarriers after oral delivery R eview*. *5*, 287–306.

Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educacion Quimica*, *27*(4), 286–291. https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002

Rostamabadi, H., Falsafi, S. R., & Jafari, S. M. (2020). Transmission electron microscopy (TEM) of nanoencapsulated food ingredients. In *Characterization of Nanoencapsulated Food Ingredients*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815667-4.00002-X

Sadeghi, S., Davoodvandi, A., Hossein, M., Sahebkar, A., & Mirzaei, H. (2019). *European Journal of Medicinal Chemistry Anti-cancer effects of cinnamon : Insights into its apoptosis effects*. *178*. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.067

Salud, E. De. (2006). *Fármacos antineoplásicos (I)*. *20*(I).

Sánchez, G., Martínez-sanz, M., & López-rubio, A. (2018). Food Quality and Safety. In *Biopolymers for Food Design*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811449-0/00002-5

Sans-serramitjana, E., Fusté, E., Martínez-garriga, B., Merlos, A., Pastor, M., & Pedraz, J. L. (2016). Killing effect of nanoencapsulated colistin sulfate on Pseudomonas aeruginosa from cystic fi brosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, *15*(5), 611–618. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.005

Sansone, F., Mencherini, T., Picerno, P., Amore, M., Aquino, R. P., & Lauro, M. R. (2011). Maltodextrin / pectin microparticles by spray drying as carrier for nutraceutical extracts. *Journal of Food Engineering*, *105*(3), 468–476. https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2011.03.004

Sarabandi, K., Gharehbeglou, P., & Jafari, S. M. (2020). Scanning electron microscopy (SEM) of nanoencapsulated food ingredients. In *Characterization of Nanoencapsulated Food Ingredients*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815667-4.00003-1

Schoene, N. W., Kelly, M. A., Polansky, M. M., & Anderson, R. A. (2005). *Water-soluble polymeric polyphenols from cinnamon inhibit proliferation and alter cell cycle distribution patterns of hematologic tumor cell lines*. *230*, 134–140. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.12.039

Scholar, E. (2007). *Alkylating Agents*. *1994*, 2001–2004.

Se, G. (2004). *Micro- encapsulation : industrial appraisal of existing technologies and trends*. *15*, 330–347. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.10.005

Silva, F. B. R., Prison, J. M., & Habitante, A. M. Q. B. (2008). *Physical Properties of Edible Films Based on Cassava Starch as Affected by the Plasticizer Concentration*

and Science. *June 2007*, 85–89.

Silva, M., Santini, A., & Souto, E. B. (2020). *Polymeric Nanoparticles : Production ,*.

Sivashankari, P. R., & Prabaharan, M. (2017). 5 – Deacetylation modification techniques of chitin and chitosan. In *Chitosan Based Biomaterials: Volume 1: Fundamentals* (Vol. 1). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100230-8.00005-4

State, D. (2007). *7.03 Antimetabolites*. 55–79.

Takimoto, C. H. (2002). *Chris H. Takimoto*. *1*, 301–309.

The, K., Cell, C., & Cancer, P. O. F. (2013). *CONOCIENDO Y COMPRENDIENDO LA CÉLULA CANCEROSA : FISIOPATOLOGÍA KNOWING AND UNDERSTANDING THE CANCER CELL : PHYSIOPATHOLOGY OF CANCER*.

Tisserand, R. (2014). 2 - Essential oil composition. In *Essential Oil Safety* (2nd ed.). © 2014 Robert Tisserand and Rodney Young. https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06241-4.00002-3

Titus, D., Samuel, E. J. J., & Roopan, S. M. (2019). Chapter 12 - Nanoparticle characterization techniques. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102579-6.00012-5

To, N. (n.d.). *18 TGA Sorption Analysis*. 308–313. https://doi.org/10.3139/9781569906446.018

Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M. (1999). *Polymeric Systems for Controlled Drug Release*. 3181–3198.

Valdivieso-ugarte, M., Plaza-diaz, J., Gomez-llorente, C., Sab, M., & G, E. L. (2021). *In vitro examination of antibacterial and immunomodulatory activities of cinnamon , white thyme , and clove essential oils*. *81*(February). https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104436

Valle, J. W., Kelley, R. K., Nervi, B., Oh, D., & Zhu, A. X. (2021). Biliary tract cancer. *The Lancet*, *397*(10272), 428–444. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00153-7

Vauthier, C., & Couarraze, G. (1993). *Development of a New Drug Carrier Made from*

Alginate. 2–7.

Vroman, I., & Tighzert, L. (2009). *Biodegradable Polymers*. 307–344. https://doi.org/10.3390/ma2020307

Vunain, E., Mishra, A. K., & Mamba, B. B. (2017). 1 – Fundamentals of chitosan for biomedical applications. In *Chitosan Based Biomaterials: Volume 1: Fundamentals* (Vol. 1). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100230-8.00001-7

Wei, A., & Shibamoto, T. (2010). Medicinal Activities of Essential Oils : Role in Disease Prevention. In *Bioactive Foods in Promoting Health* (First Edit). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374628-3.00004-9

Wright, C. J., Powell, L. C., Johnson, D. J., & Hilal, N. (2014). Atomic Force Microscopy. In *Encyclopedia of Food Microbiology* (Second Edi, Vol. 2). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00217-2

Yai, H. (2009). *Review Article Edible protein films : properties enhancement*. *9*, 1–9.

Yoo, W., Yoo, D., Hong, E., Jung, E., Go, Y., Singh, B., Khang, G., & Lee, D. (2017). Acid-activatable oxidative stress-inducing polysaccharide nanoparticles for anticancer therapy. *Journal of Controlled Release*. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.023

Yu, F., He, C., Waddad, A. Y., Munyendo, W. L. L., Lv, H., Zhou, J., & Zhang, Q. (2014). *N-octyl-N-arginine-chitosan (OACS) micelles for gambogic acid oral delivery : preparation , characterization and its study on in situ intestinal perfusion*. *9045*(6), 774–782. https://doi.org/10.3109/03639045.2013.786723

Zeiger, E., Gollapudi, B., & Spencer, P. (2005). *Genetic toxicity and carcinogenicity studies of glutaraldehyde — a review*. *589*, 136–151. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2005.01.001

Zhang, G., Mo, S., Fang, B., Zeng, R., Wang, J., Tu, M., & Zhao, J. (2019). International Journal of Biological Macromolecules Pulmonary delivery of therapeutic proteins based on zwitterionic chitosan-based nanocarriers for treatment on bleomycin-induced pulmonary fi brosis. *International Journal of Biological Macromolecules*, *133*, 58–66. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.066

Zuidam, N. J., & Shimoni, E. (2010). *Overview of Microencapsulates for Use in Food Products or Processes and Methods to Make Them*. 3–29.