



GOBIERNO DE
MÉXICO



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
EN QUÍMICA APLICADA


Saltillo, Coahuila a 4 de agosto de 2023

**Coordinación de Posgrado
Presente**


Por este conducto nos permitimos informar a esta coordinación que, el documento de Caso de Estudio preparado por CATALINA OCOTL PANCOATL titulado Polimerización en emulsión y microemulsión como técnicas de encapsulación de compuestos activos de aplicación en el área farmacéutica el cual fue presentado el día 03 de agosto de 2023, ha sido modificado de acuerdo a las observaciones, comentarios y sugerencias, realizadas por el Comité Evaluador asignado. Por tal motivo, avalamos que el documento adjunto corresponde a la versión final del documento de Caso de Estudio.

Atentamente,

SINODALES



M.C. Gladys de los Santos Villarreal
Presidente



Dra. Geraldina Rodríguez Riojas
Vocal

Vo. Bo. de la Asesora



Dra. Raquel Ledezma Rodríguez

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



**POLIMERIZACIÓN EN EMULSIÓN Y MICROEMULSIÓN COMO
TÉCNICAS DE ENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS ACTIVOS DE
APLICACIÓN EN EL ÁREA FARMACÉUTICA**

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN: INGENIERÍA DE PROCESOS DE POLIMERIZACIÓN

PRESENTA:

CATALINA OCOTL PANCOATL

SALTILLO, COAHUILA

AGOSTO 2023

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



**POLIMERIZACIÓN EN EMULSIÓN Y MICROEMULSIÓN COMO
TÉCNICAS DE ENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS ACTIVOS DE
APLICACIÓN EN EL ÁREA FARMACÉUTICA**

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN: INGENIERÍA DE PROCESOS DE POLIMERIZACIÓN

PRESENTA:

CATALINA OCOTL PANCOATL

ASESORA: DRA. RAQUEL LEDEZMA RODRÍGUEZ

SALTILLO, COAHUILA

AGOSTO 2023

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



**POLIMERIZACIÓN EN EMULSIÓN Y MICROEMULSIÓN COMO
TÉCNICAS DE ENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS ACTIVOS DE
APLICACIÓN EN EL ÁREA FARMACÉUTICA**

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA

OPCIÓN: INGENIERÍA DE PROCESOS DE POLIMERIZACIÓN

PRESENTA:

CATALINA OCOTL PANCOATL

EVALUADORES:

M.C. GLADYS DE LOS SANTOS



DRA. GERALDINA RODRÍGUEZ



SALTILLO, COAHUILA

AGOSTO 2023

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), por el apoyo para desarrollar el presente trabajo y a la Dra. Raquel Ledezma Rodríguez por sus sugerencias y apoyo.

INDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE TABLAS.....	ii
1. Introducción	1
2. Revisión bibliográfica	2
2.1 Encapsulación	2
2.1.1 Núcleo.....	3
2.1.2 Membrana.....	3
2.2 Métodos de encapsulación.....	5
2.2.1 Métodos físicos-mecánicos	6
2.2.1.1 Secado por aspersión (atomización)	6
2.2.1.2 Aspersión por congelación	7
2.2.1.3 Extrusión	8
2.2.2 Métodos fisicoquímicos.....	8
2.2.2.1 Coacervación.....	8
2.2.2.2 Gelificación iónica	9
2.2.2.3 Liposomas	9
2.2.3 Métodos químicos.....	10
2.2.3.1 Polimerización interfacial	10
2.2.3.2 Polimerización in situ	10
2.3 Técnicas de polimerización.....	11
2.3.1 Polimerización en emulsión	11
2.3.2 Polimerización en miniemulsión	12
2.3.3 Polimerización en microemulsión	12

2.4 Componentes presentes en la polimerización en emulsión	13
2.4.1 Monómero	14
2.4.2 Medio de dispersión	14
2.4.3 Tensoactivo	15
2.4.4 Iniciador	17
2.5 Mecanismo de polimerización en emulsión	18
2.6 Intervalos de una polimerización en emulsión	19
2.7 Estabilidad de la emulsión	20
2.8 Parámetros que caracterizan a una partícula	22
2.9 Principales técnicas de caracterización de micropartículas	25
2.10 Beneficios de la encapsulación	26
2.11 Aplicación de la encapsulación	26
3. Estado de arte	28
3.1 Doxorrubicina como compuesto activo	30
3.2 5-Fluoracilo como compuesto activo	34
3.3 Ibuprofeno como compuesto activo	36
3.4 Otros compuestos activos	38
4. Objetivo	44
5. Área de oportunidad	44
6. Conclusiones y recomendaciones	45
7. Referencias	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura general de una encapsulación esférica.....	2
Figura 2. Pasos para producir microcápsulas.	5
Figura 3. Métodos de encapsulación.	6
Figura 4. Proceso de secado por aspersion.	7
Figura 5. Proceso de extrusión.	8
Figura 6. Estructura del tensoactivo	15
Figura 7. Arreglos micelares dependiendo de la concentración de tensoactivo (S).	16
Figura 8. Clasificación de los tensoactivos.	16
Figura 9. Tipos de fases en polimerización en emulsión.	17
Figura 10. Intervalos en una polimerización en emulsión.....	20
Figura 11. Estabilidad de una emulsión.....	22
Figura 12. Morfología de cápsulas.	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Muestra la comparación de las propiedades más importantes de las emulsiones convencionales, miniemulsiones y microemulsiones.....	13
Tabla 2. Técnicas de caracterización de las micropartículas	25
Tabla 3. Ejemplos de polímeros utilizados en el transporte de fármaco.	29
Tabla 4. Ejemplos de polímeros utilizados como membranas [40]	29

1. Introducción

La encapsulación es un proceso mediante el cual se recubre un compuesto activo con un material protector para crear una estructura encapsulada. Este proceso tiene como objetivo mejorar la estabilidad, la durabilidad y la eficacia de los compuestos activos, además de protegerlos de factores externos que puedan degradarlos o reducir su actividad.

La encapsulación se utiliza en una amplia variedad de aplicaciones, incluyendo la industria alimentaria, farmacéutica, cosmética, agrícola, entre otras. En la industria farmacéutica, la encapsulación se utiliza para mejorar la biodisponibilidad y la estabilidad de los fármacos, y para controlar la liberación de estos.

Existen diferentes métodos para la encapsulación de compuestos, como la encapsulación por polimerización en emulsión, la encapsulación por coacervación, la encapsulación por secado, entre otros. Cada método tiene sus propias ventajas y desventajas, y la elección del método depende del compuesto a encapsular, el tipo de recubrimiento requerido, la aplicación específica, entre otros factores.

2. Revisión bibliográfica

2.1 Encapsulación

La encapsulación es un proceso en el cual un componente activo o núcleo sólido, líquido o gaseoso son atrapado temporalmente dentro de una pared porosa (membrana). [1] El tamaño de la partícula que se obtenga dependerá de la técnica utilizada para su encapsulación, por ejemplo, *Thies (2003)* menciona que se puede considerar como microcápsula a aquella partícula que tengan un diámetro entre 1-1000 μm , las partículas menores a 1 μm se consideran como nanopartículas y aquellas que son mayores a 1000 μm se pueden definir como macrocápsulas.[2] No existe un rango de tamaño específico para que las partículas sean clasificadas, de ahí las diferentes clasificaciones usadas por diversos autores. [3]

El objetivo de la encapsulación es proteger al núcleo de condiciones ambientales como luz, humedad y oxígeno, liberándose bajo condiciones específicas o controladas, como un pH determinado, temperatura o tiempo. [4][5] Una encapsulación se compone de dos fases: el núcleo y la membrana (Figura 1) descritos más adelante. [6] [7]

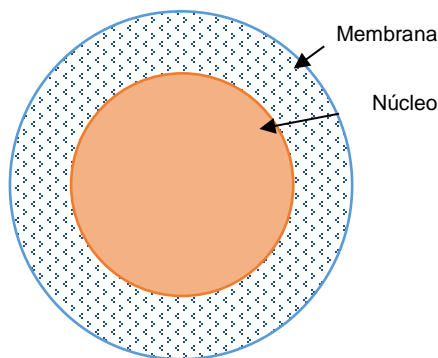


Figura 1. Estructura general de una encapsulación esférica.

2.1.1 Núcleo

El núcleo es el activo o la fase interna por recubrir. En el caso de la encapsulación para el área farmacéutica, la sustancia o mezcla atrapada se conoce comúnmente como compuesto activo que se define como una sustancia que interactúa con uno o más compuestos de tejidos u órganos vivos, lo que resulta de manera positiva en los efectos fisiológicos. [1] Cada clase de compuestos activos presenta características estructurales únicas, ya sea hidrofílicas o lipofílicas. [8]

2.1.2 Membrana

Es un material o compuesto que forma una capa delgada sobre una superficie, que se pueden utilizar para atrapar, recubrir o encapsular sólidos, líquidos o gases de diferentes propiedades. La membrana utilizada debe de cumplir propiedades específicas dependiendo de la aplicación que se requiera dar: [6]

- Compatibilidad con el núcleo
- Estabilizante del material del núcleo
- Inerte a los ingredientes activos
- Liberación controlada en condiciones específicas
- La membrana puede ser quebradiza, dura, delgada, etc.
- Debe ser abundante, disponible y barato

Existe una gran variedad de materiales que pueden emplearse para la encapsulación debido a que surgen nuevos biomateriales y con ello aparecen nuevas aplicaciones de esta técnica. De modo general, los materiales más utilizados se clasifican en tres categorías: grasas, proteínas y polímeros.

- Grasas

Las grasas, también conocidas como lípidos, son moléculas hidrófobas o insolubles en agua que se combinan para formar la bicapa lipídica. Las moléculas de lípidos tienen una cabeza polar hidrófila y una cola no polar hidrófoba. En la bicapa lipídica, las cabezas hidrófilas se

orientan hacia el exterior y las colas hidrófobas se orientan hacia el interior, creando así una estructura estable y poder tener una buena encapsulación.

- Proteínas

Las proteínas pueden usarse como membranas o recubrimientos para encapsular compuestos activos, esto se debe a las propiedades únicas de las proteínas, como su capacidad para formar estructuras tridimensionales y su capacidad para interactuar con otras moléculas.

La gelatina fue la primera proteína utilizada para encapsulación, y es, en la actualidad, un material con un importante potencial; también se han empleado la albúmina y el colágeno.

- Polímeros

Debido a su gran versatilidad, la familia de los polímeros es la más utilizada en la encapsulación de sustancias. Dentro de ella están los polímeros naturales, los semisintéticos y los sintéticos.

[9]

- Los polímeros naturales: son de naturaleza polisacárido, de origen animal y vegetal; se destacan el alginato, dextrano, goma arábica y quitosano.
- Los polímeros semisintéticos: derivados de la celulosa, de los cuales existe una amplia variedad con diferente solubilidad. Por ejemplo, la etilcelulosa y el acetobutirato de celulosa son polímeros insolubles, mientras que el acetoftalato de celulosa presenta una solubilidad dependiente del pH.
- Los polímeros sintéticos: los más utilizados son los derivados acrílicos y los poliésteres. Entre los derivados acrílicos están los polímeros insolubles con diferente grado de permeabilidad y también variedades de solubilidad dependiente del pH, estos ofrecen amplias posibilidades para controlar la liberación del material encapsulado.

Los poliésteres son polímeros de carácter biodegradable, lo que permite su administración por la vía parenteral. Entre ellos, los más conocidos son la poli(ϵ caprolactona), el ácido poli(láctico), y los copolímeros del ácido láctico y del ácido glicólico (PG), debido a sus beneficios en cuanto a biocompatibilidad y capacidad para lograr diferentes perfiles de liberación de los fármacos encapsulados.

Es imprescindible que el polímero sea soluble en el solvente seleccionado, que produzca matrices o membranas homogéneas con la porosidad deseada, que sea estable en las condiciones ambientales y en las condiciones en las que se almacene e inerte frente a los demás compuestos que estén en contacto con él, y, si se emplean para el diseño de medicamentos, estos no deben de ser tóxicos. [9]

2.2 Métodos de encapsulación

Se han desarrollado variedad de métodos para lograr la encapsulación de compuestos activos, la selección de este está en función del tamaño de la partícula requerida, de la sustancia a encapsular, de las aplicaciones del material encapsulado, del mecanismo de liberación deseado y del costo, como se muestra en la figura 2.

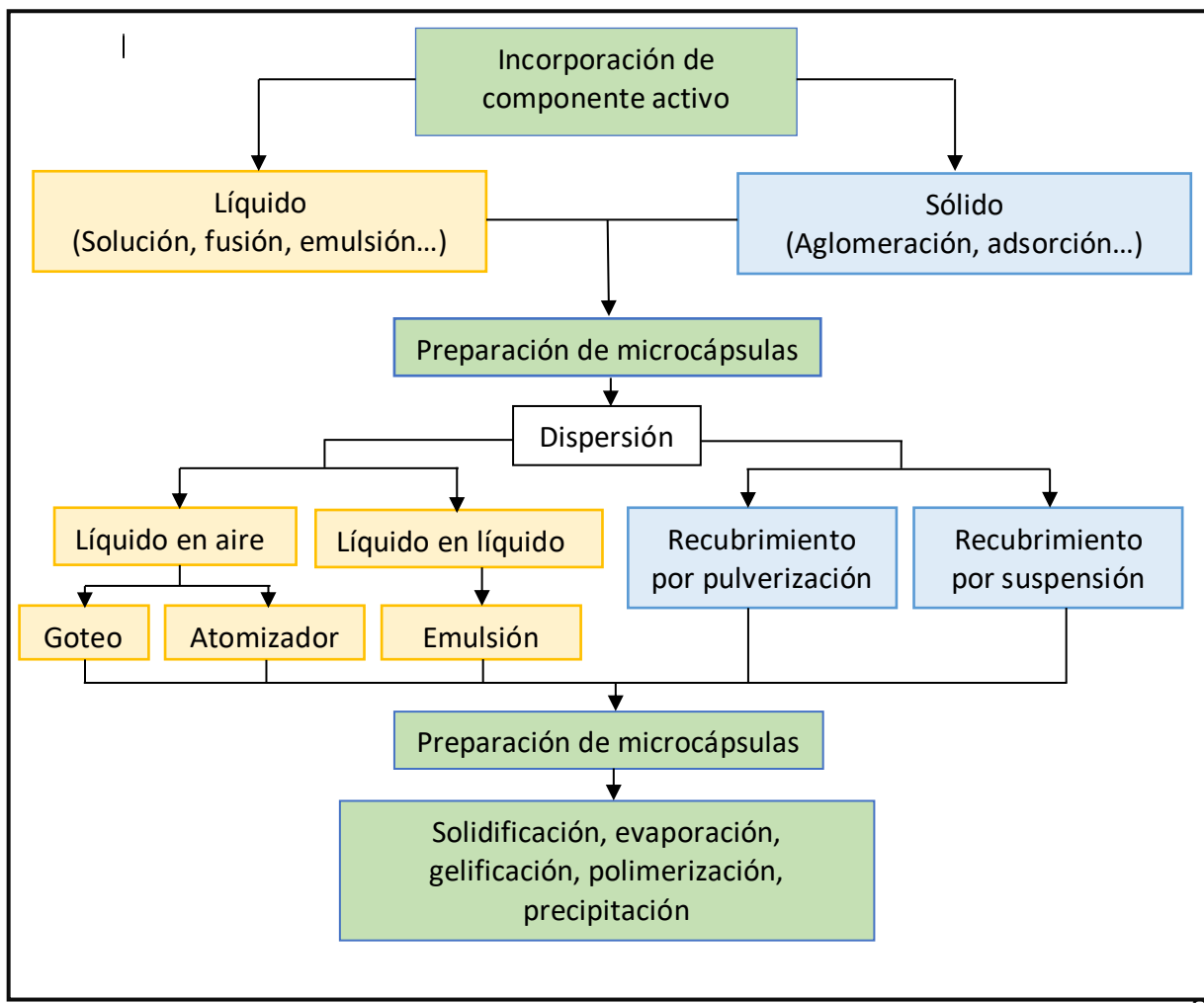


Figura 2. Pasos para producir microcápsulas

Por otra parte, en la Figura 3 se mencionan algunas de las técnicas de mayor uso por parte de la industria en la producción de productos encapsulados clasificados por métodos físico-mecánicos, métodos fisicoquímicos y métodos químicos, que serán descritos en el siguiente tema. [5]

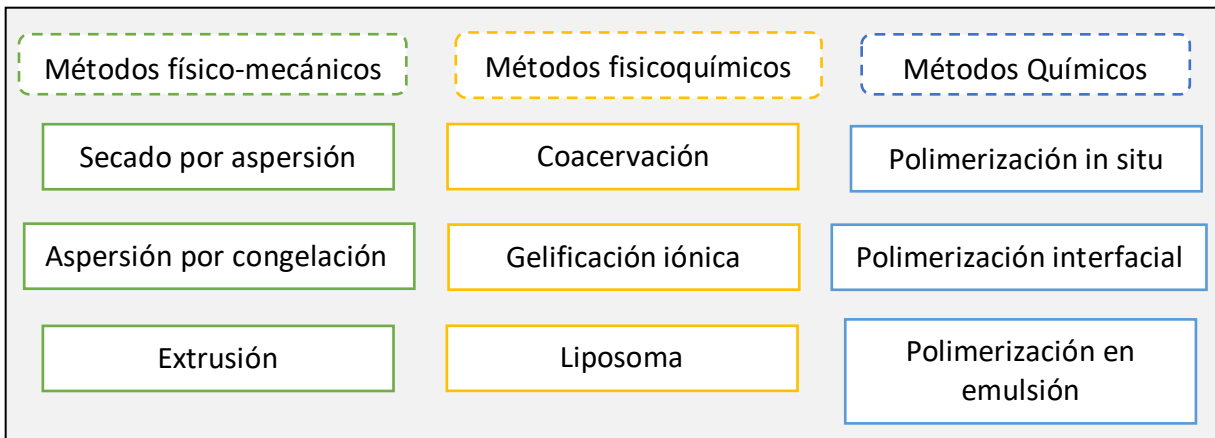


Figura 3. Métodos de encapsulación.

2.2.1 Métodos físicos-mecánicos

2.2.1.1 Secado por aspersión (atomización)

Es uno de los métodos más antiguos y tradicionales, esta técnica se basa en la atomización de una emulsión o solución en la que las gotas atomizadas se encuentren con aire caliente, lo que lleva a la formación de micropartículas (Figura 4), las micropartículas se recolectan en un ciclón, el aire sale del sistema con una temperatura más baja y una humedad más alta, el secado por aspersión es un sistema relativamente económico rápido y eficiente para la encapsulación de componentes activos como aceites esenciales, colorantes naturales, vitaminas y probióticos. [10][11]

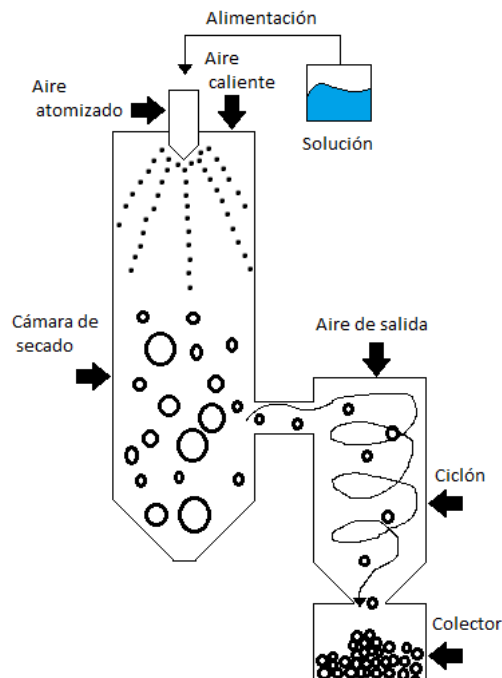


Figura 4. Proceso de secado por aspersión.

2.2.1.2 Aspersión por congelación

Se basa en la atomización de una mezcla de la sustancia activa y un material de matriz lipídica derretida en una cámara con una temperatura por debajo del punto de fusión del lípido, en la que las gotas se encuentran en una atmósfera de aire frío dentro de la cámara y se solidifican para formar micropartículas sólidas que retienen el material activo. [12]

La diferencia de estas dos técnicas es determinada por el punto de fusión de los lípidos. Por ejemplo, en la aspersión en frío, la dispersión se realiza a través de inyectores con calefacción dentro de una cámara a temperatura ambiente o temperatura de refrigeración; si la cámara está a temperatura ambiente, el material de encapsulación tendría un punto de fusión entre 45 y 122°C, y si la cámara está fría, los materiales fundirían entre 32-42°C. La aspersión en frío es una técnica que posibilita altos rendimientos y que se puede correr en los modos de procesamiento en lote o continuos. [13]

2.2.1.3 Extrusión

La extrusión consiste en que dos líquidos inmiscibles entre sí se bombean a través de una boquilla giratoria de dos fluidos. Esto produce una columna continua de dos fluidos que se rompe espontáneamente inmediatamente después de emerger de la boquilla, cada gota contiene una región central continúa rodeada por una capa líquida, la forma en que estas gotitas se convierten en cápsulas está determinada por la naturaleza del material de la cubierta (Figura 5). [14]

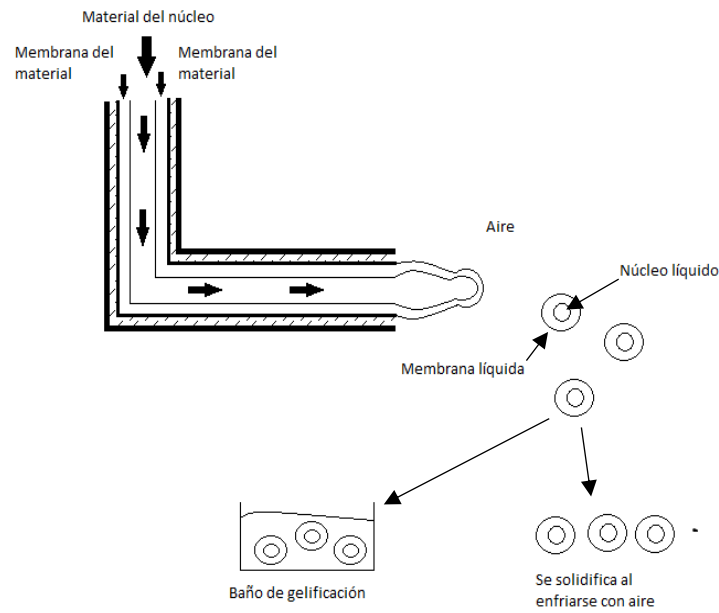


Figura 5. Proceso de extrusión.

2.2.2 Métodos fisicoquímicos

2.2.2.1 Coacervación

En este proceso se prepara de una solución acuosa de dos o más polímeros, se mezcla la fase hidrofóbica con la solución acuosa del polímero, generalmente una solución de proteína, se

homogeniza la mezcla resultante de modo que se produzca una emulsión estable, se cambia el pH y temperatura a un cierto nivel requerido para inducir la coacervación y la separación de fases, se endurecen de las matrices poliméricas utilizando temperatura elevada, agente de desolvatación o reticulador. [15]

El proceso de coacervación da como resultado alta capacidad de carga, el principal polímero empleado es la gelatina, una proteína de origen animal. [10]

2.2.2.2 Gelificación iónica

Este método se utiliza cuando se requiere un proceso de encapsulación a bajas temperaturas, siendo el alginato el polímero más utilizado, esto es a partir de la formación de microesferas a partir de una emulsión, posteriormente esta emulsión se gotea en una solución de sal de calcio en agua, estas sales se disocian en agua liberando los iones de calcio, produciendo una gelificación en la superficie de las gotas hasta que se forman por completo las microesferas, por ejemplo, el alginato es un biopolímero que tiene buenas propiedades gelificantes, y se ha utilizado para encapsular diversos materiales como células, enzimas y lípidos.[10]

2.2.2.3 Liposomas

Son partículas esféricas que consisten en una o más membranas de doble capa, la encapsulación de liposomas se utiliza ampliamente para la incorporación y liberación de componentes solubles en agua y liposolubles, esta técnica presenta algunas desventajas como por ejemplo no se puede producir a gran escala, no es económicamente viable y tiene baja eficiencia de encapsulación para ingredientes hidrofílicos. [10]

2.2.3 Métodos químicos

2.2.3.1 Polimerización interfacial

En este proceso se produce la polimerización de un monómero en la interfase de dos sustancias inmiscibles, formando una membrana.

Las microcápsulas se obtienen a partir de una emulsión de agua en aceite o aceite en agua, donde cada fase contiene un monómero, la solubilidad y el coeficiente de partición de los dos monómeros controlan la localización de la reacción.[12]

Se requieren dos pasos para la policondensación interfacial.

1. Se prepara una emulsión cuyas gotas contienen a uno de los monómeros, el agente para encapsular es disuelto o disperso en las gotas que contienen a uno de los dos monómeros y se añade un tensoactivo de ser necesario. La fase externa contiene un tensoactivo para estabilizar las gotas.
2. Después de lograr la distribución de tamaño de gota adecuada, el segundo monómero disuelto en una pequeña cantidad de la fase externa es añadido, a través de la adición de un iniciador y debido a la funcionalidad de los monómeros ocurre la reacción de policondensación y se origina la formación de una membrana en la interfaz.

2.2.3.2 Polimerización in situ

La membrana de la cápsula se produce debido a los monómeros de polimerización que se agregan al reactor de encapsulación. En este proceso no se añaden reactivos al material del núcleo, la polimerización ocurre en la fase continua. Primero se forma un polímero de bajo peso molecular, este va creciendo de tamaño conforme pasa el tiempo, se deposita en la superficie del núcleo generando una cubierta de capsula sólida.[12]

Nos centraremos en el método químico de encapsulación de polimerización en emulsión ya que la mayoría de los procesos industriales emplean reacciones de polimerización en medios

heterogéneos, debido a las ventajas que presentan, como un mejor control de la transferencia de calor y una viscosidad reducida en el medio de reacción, en comparación con los procesos homogéneos. Estas ventajas proporcionan una alta velocidad de polimerización, un alto grado de polimerización, mejores propiedades y costos de producción reducidos.

Finalmente debemos mencionar que, el proceso de polimerización en emulsión se puede emplear con éxito para la síntesis de una gran cantidad de materiales poliméricos de alto interés tecnológico, como pinturas, adhesivos, cauchos etc., y para entender mejor este proceso, en los siguientes temas se describe a detalle las técnicas de polimerización en emulsión.

2.3 Técnicas de polimerización

La polimerización es un proceso químico mediante el cual se unen monómeros para formar polímeros de mayor tamaño y complejidad. Los polímeros sintéticos se pueden obtener mediante procesos de polimerización en fase homogénea (por ejemplo, polimerización en masa o solución) o en fase heterogénea, con radicales libres en fase líquida, los cuales son: polimerización en emulsión, polimerización en microemulsión y polimerización en miniemulsión, estas pueden producir partículas poliméricas de tamaño nano a micrométrico, este último proceso ha tenido gran importancia en varios sectores, debido a la producción de materiales poliméricos de alto rendimiento tales como cauchos sintéticos, termoplásticos, recubrimientos, adhesivos, modificadores reológicos, sistemas de liberación controlada como administración de fármacos, etc., además contribuye a la conservación del medio ambiente al no emplear solventes tóxicos.

2.3.1 Polimerización en emulsión

Una emulsión es un sistema coloidal, que consta de una mezcla heterogénea de dos fases inmiscibles, en este método, el monómero se dispersa en una fase acuosa en presencia de un

tensoactivo para formar gotas de monómero en el agua. La polimerización se lleva a cabo en estas gotas de monómero dispersas en la fase acuosa, es decir, el líquido se encuentra en forma de gotas diminutas suspendidas en otro líquido. Este tipo de polimerización se utiliza para producir polímeros con alta densidad de entrecruzamiento y altos pesos moleculares. [16]

2.3.2 Polimerización en miniemulsión

Una miniemulsión es un sistema en heterofase que, a diferencia de una emulsión, está compuesta solo por gotas pequeñas de monómero estabilizadas con un poco de tensoactivo y agente hidrófobo el cual se encarga de contrarrestar la presión osmótica y por lo tanto suprimir la difusión del monómero. Las miniemulsiones se preparan al someter a un alto esfuerzo de corte un sistema compuesto por agua, aceite, tensoactivo y agente hidrófobo, los tamaños de partículas caen en un rango de 50-500 nm, el tiempo de estabilidad de una miniemulsión está dado en días o hasta meses a diferencia de las emulsiones que en cuestión de horas pierden su estabilidad. Este tipo de polimerización se utilizan a menudo en la síntesis de nanopartículas y en la fabricación de productos farmacéuticos y cosméticos. [17]

2.3.3 Polimerización en microemulsión

Las microemulsiones son dispersiones coloidales, termodinámicamente estables, translúcidas formadas por una fase dispersa y una fase continua (agua). Para poder generar una microemulsión es necesario realizar un diagrama de fases monómero/surfactante/agua para encontrar la región donde se forman estas. En este método, los monómeros se dispersan en una fase acuosa y se estabilizan en presencia de un tensoactivo y, en ocasiones, un coestabilizante para formar una microemulsión. La polimerización en microemulsión se utiliza para producir polímeros con un tamaño de partícula uniforme y una alta estabilidad termodinámica. [18]

En resumen, la polimerización en emulsión, miniemulsión y microemulsión son técnicas de polimerización en presencia de un medio dispersante, con diferencias en el tamaño de las partículas y la estabilidad térmica de los polímeros resultantes. Cada técnica se elige en función de las propiedades deseadas del polímero final (Tabla 1).

Tabla 1. Muestra la comparación de las propiedades más importantes de las emulsiones convencionales, miniemulsiones y microemulsiones.

Tipo de emulsión	Emulsión convencional	Miniemulsión	Microemulsión
Tamaño de partícula	50-500 nm	5-500 nm	10-100 nm
Duración de la estabilidad	Segundos a horas	Horas a meses	indefinidamente
Estabilización de difusión	Cinética	Cinética	Termodinámica
Mecanismo de nucleación	Micelar, homogénea	Gota	Gota
Concentración del tensoactivo	Moderado	Moderado	Alto
Tipo del coestabilizante	ninguno	Hexadecano, alcohol cetílico	Hexanol, pentanol
Método de homogeneización	Ninguno	Mecánico o ultrasonido	Ninguno

2.4 Componentes presentes en la polimerización en emulsión

En el caso de una polimerización en emulsión típica comprende de cuatro componentes básicos: 1) monómero, 2) medio de dispersión, 3) tensoactivo e 4) iniciador. [19]

2.4.1 Monómero

Los monómeros son la materia prima para la producción de polímeros, actúan como solvente en el interior del polímero y es poco soluble en agua, pueden ser polimerizados por radicales libres y dan lugar a polímeros (o copolímeros) insolubles en agua. La solubilidad de los monómeros es un parámetro crucial en el proceso de polimerización, ya que determina la velocidad de iniciación. Se utiliza una gran variedad de monómeros en la polimerización en emulsión, por ejemplo: monómeros vinílicos como acrilamidas, ácidos acrílicos, butadieno, estireno, acrilonitrilo y ésteres acrílicos y metacrílicos etc. Todos estos monómeros tienen estructuras diferentes, por tanto, las propiedades físicas y químicas pueden ser una pieza clave considerable en el desarrollo de la polimerización en emulsión. [20]

Además de los monómeros principales, se utilizan monómeros auxiliares o comonómeros, que se usan solo en pequeñas proporciones, generalmente <5%, que proporcionan alguna propiedad química o mayor estabilidad coloidal (ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida), entrecruzamiento con las partículas (acrilatos difuncionales, divinilbenceno, etc.) o propiedades hidrófilas (monómeros que contienen grupos OH, como hidroxiacrilatos). [21]

2.4.2 Medio de dispersión

El agua es el medio de dispersión de la mezcla de reacción y es conocida como la fase continua; tiene la capacidad de extraer grandes cantidades de energía térmica durante la polimerización, y mantiene una baja viscosidad permitiendo una mezcla rápida de los componentes del sistema, además de servir para aislar a los sitios de polimerización. Por otra parte, el agua actúa como el medio de intercambio dinámico del monómero y tensoactivo, además de ser abundante, no es tóxica, es amigable para el ambiente y relativamente barata. [21]

2.4.3 Tensoactivo

También denominado como surfactante. El tensoactivo es una estructura molecular anfífila ya que consta de dos partes, una parte hidrófoba o lipófila (no afín al agua) e hidrófila (afín al agua) (Figura 6). En el proceso de polimerización en emulsión, los tensoactivos promueven la estabilización de las gotas de monómero, la formación de micelas y estabilización del sistema durante el crecimiento de las partículas de polímero. [20]

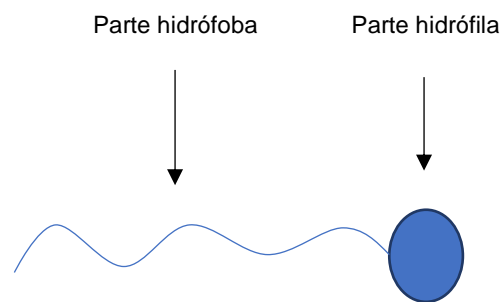


Figura 6. Estructura del tensoactivo

La concentración de tensoactivo a la cual se forman micelas se conoce como concentración micelar crítica (CMC), y el número de moléculas de tensoactivo que forman una micela se denomina número de aglomeración, a medida que se alcanza la CMC, las moléculas de tensoactivo se agrupan formando micelas, estas micelas tienen comúnmente tamaños de 2 a 10 nm y contienen entre 50 y 150 moléculas de tensoactivo.

Si el tensoactivo se encuentra en un medio acuoso, las colas hidrófobas forman una agrupación en el interior y las cabezas hidrófilas en el exterior, y es inversa, si el solvente es orgánico o aceite, como se muestra en la Figura 7. [16]

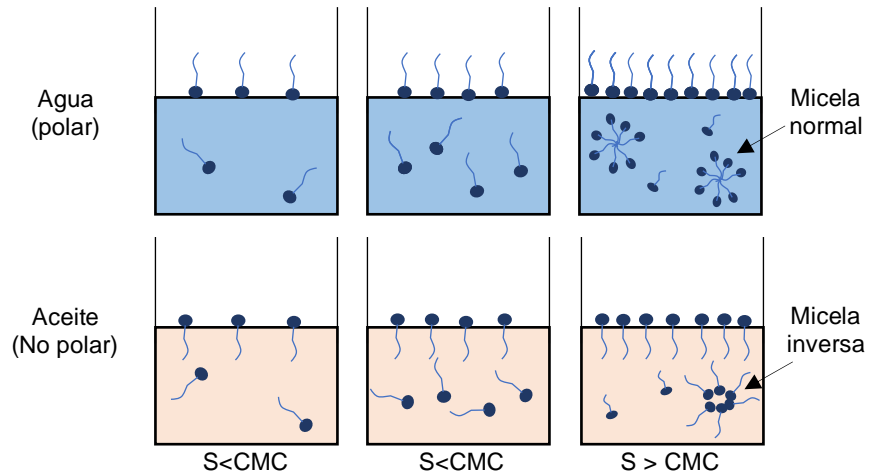


Figura 7. Arreglos micelares dependiendo de la concentración de tensoactivo (S).

Los tensoactivos se clasifican según la naturaleza del grupo hidrofílico: aniónicos, catiónicos, zwitterionicos y no iónicos (Figura 8), el tipo de tensoactivo puede afectar el número y tamaño de partícula, estabilidad, resistencia mecánica y propiedades finales del látex. [20]

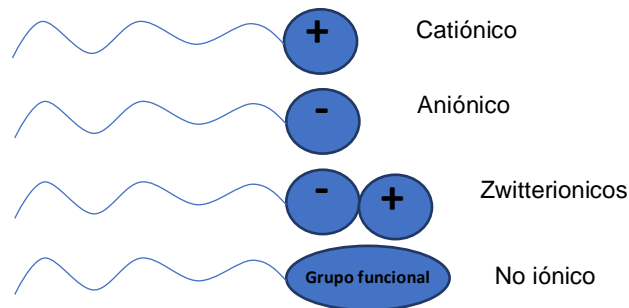


Figura 8. Clasificación de los tensoactivos.

También las emulsiones se pueden clasificar según el acomodo de sus fases (Figura 9): [22]

- Emulsiones directas: la fase dispersa es una sustancia hidrófoba y la fase continua es una solución acuosa, como aceite/agua (O/W).
- Emulsiones inversas: la fase dispersa es hidrófila y la fase continua es la sustancia hidrófoba, como agua/aceite (W/O).

- Emulsiones multifásicas: la fase dispersa es una emulsión inversa y la fase continua es una sustancia acuosa, como agua/aceite/agua (W/O/W) o, en otro caso, la fase dispersa es una emulsión directa y la continua es una sustancia hidrófoba, como aceite/agua/aceite (O/W/O).

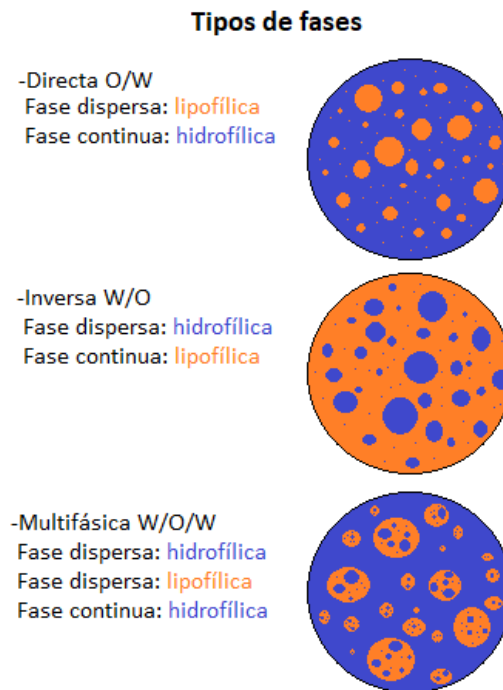


Figura 9. Tipos de fases en polimerización en emulsión.

2.4.4 Iniciador

Los iniciadores tienen la función de comenzar la reacción de polimerización; los iniciadores radicálicos son los más comunes, y como su nombre lo dice, generan radicales libres para llevar a cabo la polimerización, los iniciadores solubles en agua son más usados en la polimerización en emulsión que los solubles en aceite.

Se utilizan dos tipos principales de sistemas, el primero son sustancias que se descomponen térmicamente para producir radicales libres y la otra son sustancias que producen radicales libres cuando forman parte de un sistema redox.

Cuando el iniciador es soluble en agua, éste se encuentra totalmente disuelto en la fase acuosa, por lo que los radicales se producen en dicha fase, mientras que, si el iniciador es soluble en aceite, los radicales se distribuyen en cuatro fases: en micelas hinchadas con monómero, partículas poliméricas hinchadas con monómero, gotas de monómero y finalmente una pequeña fracción de radicales son producidos en la fase acuosa, debido a que la cantidad de iniciador presente en el agua usualmente es muy pequeña. [21]

La tasa de descomposición de estos materiales generalmente se especifica mediante la "vida media", definida como el tiempo que tarda, a una temperatura particular, la concentración de una solución del material en reducirse a la mitad de su valor inicial a través de la descomposición térmica. [20]

2.5 Mecanismo de polimerización en emulsión

Es de gran importancia entender todos los procesos que ocurren en la formación de las partículas poliméricas, por tanto, es necesario conocer el mecanismo los cuales se componen de tres etapas principales, como son: la iniciación, propagación y terminación. A continuación, se describe en qué consiste cada una de las diferentes etapas. [19]

- **Iniciación:** el iniciador se descompone para producir radicales libres, los cuales reaccionan con monómeros que contienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados ($\text{CH}_2=\text{CH}_R$), y así convertirlos en centros activos para formar radicales en crecimiento, obteniendo la polimerización. Los radicales libres pueden generarse por dos principales procesos: ruptura homolítica de un enlace sencillo como consecuencia del calentamiento o radiación, y reacciones redox.
- **Propagación:** consiste en la adición de un gran número de moléculas monoméricas a los centros activos para realizar el crecimiento del polímero, donde el centro activo se transfiere al final de la cadena polimérica.
- **Terminación:** el crecimiento de la cadena polimérica termina y se presentan dos tipos: combinación y desproporción.

2.6 Intervalos de una polimerización en emulsión

Durante años se ha realizado varios estudios sobre el mecanismo de la reacción de polimerización en emulsión, los cuales se basan en el mecanismo cualitativo propuesto por Hankins, el autor explica el comportamiento en la velocidad de polimerización versus la conversión, los cuales dependen del monómero y las condiciones de reacción.

Durante el progreso de la polimerización, menciona tres intervalos (Figura 10). [16]

- Intervalo I: es la etapa inicial, se genera la nucleación de partículas. El número de partículas y la velocidad de polimerización incrementan conforme son formadas las nuevas partículas. La concentración del tensoactivo libre cae por debajo de su concentración micelar crítica (CMC) y la nucleación termina, después de este punto el número de partículas es constante. En el final del intervalo I desaparecen las micelas.
- Intervalo II: existe un número constante de partículas, el comienzo del intervalo II generalmente se toma como la conversión, cuando la concentración de tensoactivo cae por debajo de su CMC. Las partículas hinchadas con monómero crecen aumentando su área superficial y consumen las gotas de monómero. El final del intervalo II se caracteriza por la desaparición de las gotas de monómero.
- Intervalo III: ya no existen gotas de monómero y la concentración de monómero en las partículas y la fase acuosa disminuye continuamente, el número de partículas permanece constante y la velocidad de polimerización disminuye con la concentración de monómero en las partículas poliméricas. Usualmente se logran conversiones finales hasta el 100%.

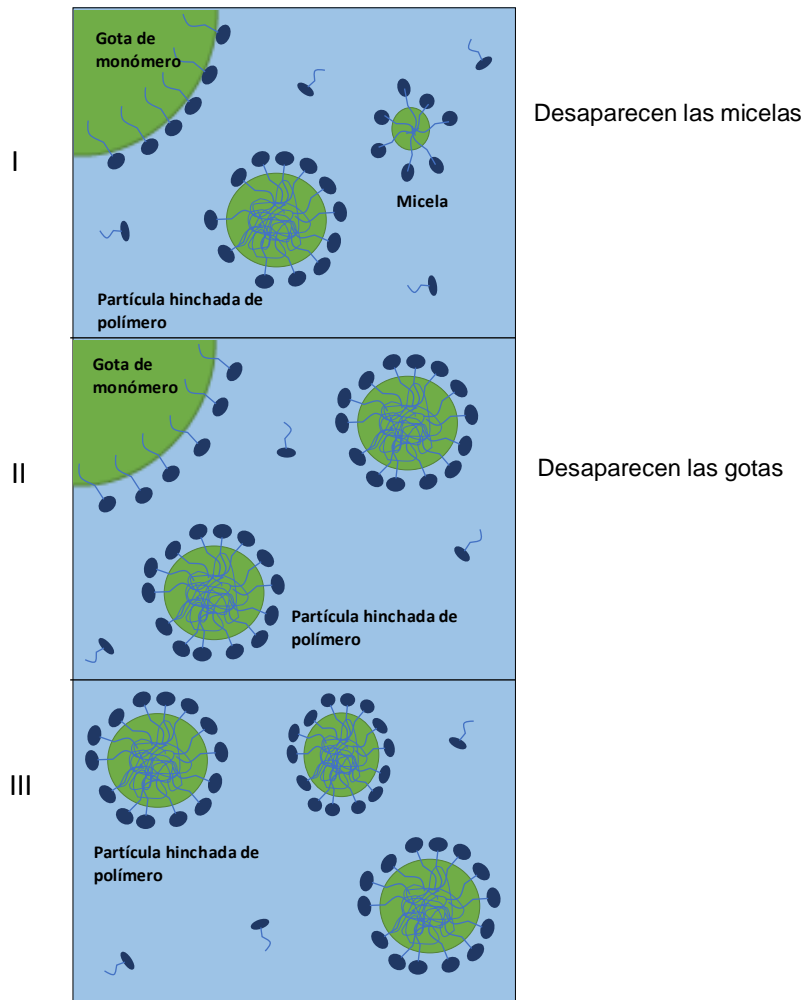


Figura 10. Intervalos en una polimerización en emulsión.

2.7 Estabilidad de la emulsión

La estabilidad en una polimerización en emulsión depende de varios factores, como la elección del tensoactivo, la concentración de los monómeros y el pH del medio. [23]

- Tensoactivo: debe tener una estructura molecular que pueda adsorberse tanto en la interfaz monómero-agua como en la interfaz polímero-agua, y también debe ser compatible con los monómeros y el iniciador utilizados. El tensoactivo forma una

película alrededor de las gotas de monómero, para evitar que se fusionen, formando partículas estables.

- Concentración de los monómeros: si la concentración de los monómeros es demasiado alta, las gotas de monómero pueden unirse y formar partículas más grandes que pueden sedimentar o aglomerarse. Por otro lado, si la concentración de los monómeros es demasiado baja, la polimerización puede no ser eficiente y la estabilidad de las partículas puede verse afectada.
- pH del medio: un pH inadecuado puede afectar la eficiencia de la polimerización y la estabilidad de las partículas.

Otros factores que pueden influir en la estabilidad de la emulsión incluyen la temperatura, la velocidad de agitación y la presencia de impurezas. Por lo tanto, es importante optimizar cuidadosamente los parámetros del proceso para lograr una polimerización en emulsión estable y eficiente.

Después de la formación de las gotas, la estabilidad depende de diferentes factores como: (Figura 11). [24]

- Sedimentación: son las gotas de agua que precipitan en una emulsión, que normalmente se producen debido a la diferencial de densidad del agua y aceite.
- Cremado: la fase menos densa tiende a subir y la más densa se acumula en la superficie, se produce por la diferencia de densidades entre la fase continua y la fase dispersa, por la concentración de las gotas, la polidispersidad y las interacciones.
- Coalescencia: se producen cuando las gotas entran en contacto entre sí y se fusionan, formando gotas de mayor tamaño y a su vez una mayor dispersión, eliminando parte de la interfase líquido/líquido. Es un proceso irreversible, implica la ruptura de la emulsión. Se forma a partir del cremado o floculación como consecuencia de un mayor tiempo de contacto entre las gotas, produciendo una ruptura de la película interfacial.

- Floculación: es la adhesión de las gotas sin fusionarse y no existe variación en la distribución de tamaño de gotas, ya que se encuentran separadas unas de las otras por la película interfacial, el proceso es reversible mediante agitación.
- Maduración de Ostwald: consiste en el transporte de la fase dispersa a través de la fase continua de gotas pequeñas hacia las gotas más grandes, ya que las gotas más grandes tienen menor relación superficie/volumen en comparación de las gotas más pequeñas, provocando que las gotas pequeñas desaparezcan, la fase dispersa debe de ser significativamente soluble en la fase continua.

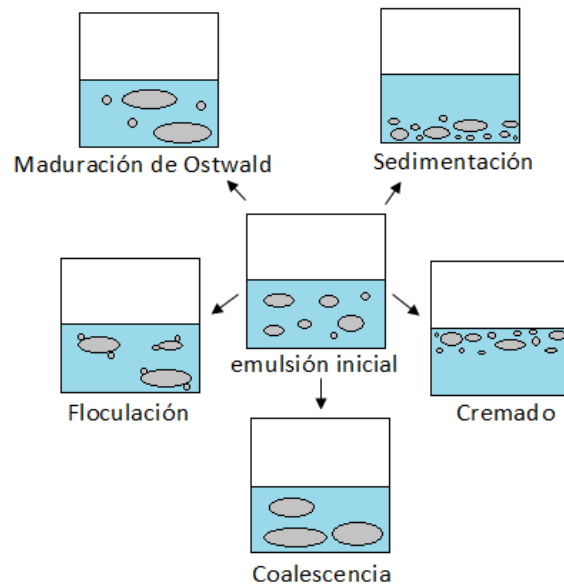


Figura 11. Estabilidad de una emulsión.

2.8 Parámetros que caracterizan a una partícula

Aunque casi todos esos parámetros deben formar parte de los controles de calidad de las formulaciones farmacéuticas elaboradas con las micropartículas, resulta necesario medirlos al concluir el proceso de fabricación de estas, ya que constituyen un producto intermedio en el proceso de formulación. Algunos parámetros importantes que se deben de tomar en cuenta son:

- Tamaño de partícula

Las partículas formadas durante la polimerización en emulsión pueden tener tamaños que varían desde unos pocos nanómetros hasta varios micrómetros. El tamaño de la partícula depende de muchos factores, como la concentración de monómero, la velocidad de agitación, la temperatura y el tipo de tensoactivo utilizado. El tamaño de partícula determina la eficiencia de encapsulación y la estabilidad de las micropartículas.

Las partículas pequeñas producen una emulsión más estable debido a que gotas grandes tienden a crecer al consumir a las más pequeñas, en cambio, una amplia distribución del tamaño de las partículas produce una emulsión menos estable que una distribución uniforme del tamaño de la partícula.[25]

- Morfología

La morfología de la partícula tiene una gran influencia en las propiedades. La morfología de las partículas puede verse afectada por muchos parámetros como: temperatura de polimerización, método de adición del monómero, solubilidad del monómero, tipo, cantidad y modo de adición de otros ingredientes como tensoactivo, iniciador, agente de transferencia de cadena, agentes de reticulación, etc. [16]

Las cápsulas pueden tener varias morfologías dependiendo del material del núcleo y del proceso de deposición de la membrana como se muestra en la Figura 12. [5][6]

- Cápsulas mononucleares: tienen solo un núcleo envuelto por una capa.
- Cápsulas polinucleares: tiene muchos núcleos dentro de la membrana
- Matriz: el material del núcleo se distribuye homogéneamente en el material de la membrana.

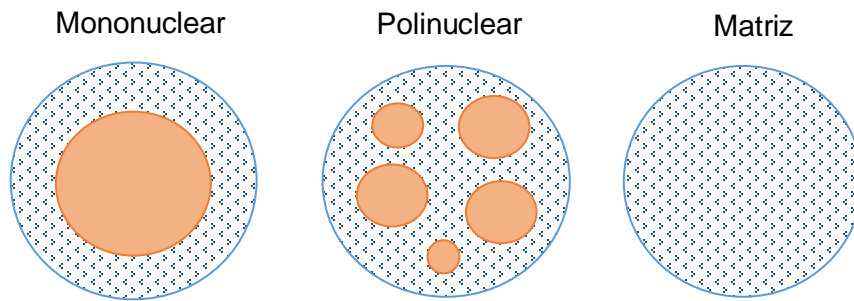


Figura 12. Morfología de cápsulas.

Los estudios morfológicos de las muestras de micropartículas revelan sus características importantes, tales como: forma, regularidad de la superficie, continuidad de la membrana (en las microcápsulas), presencia de poros y uniformidad de su distribución (en las partículas), así como el tamaño de estos, homogeneidad del tamaño (de las partículas), presencia de defectos (en las partículas) y agregación. [26]

- Distribución de tamaño de partícula

La distribución de tamaño de partícula se refiere a la variedad de tamaños de partículas presentes en una muestra de polímero. Esta distribución puede ser estrecha o amplia, y puede ser controlada mediante la optimización de los parámetros de polimerización. [21]

- Carga y eficiencia de encapsulación

Las partículas pueden tener una carga superficial positiva, negativa o neutra, dependiendo de la naturaleza del monómero y del tensoactivo utilizado. Esta carga superficial puede afectar la estabilidad de las partículas y su capacidad para interactuar con otras sustancias.

Es un parámetro muy importante para indicar la calidad del proceso, que es mejor o más eficiente en la medida en que se logre encapsular una fracción mayor del fármaco. Esta

propiedad influye en la estabilidad de la emulsión, la adsorción de tensoactivo y la interacción con otros componentes del sistema. [21]

- Análisis de contenido de monómero residual

El análisis de contenido de monómero residual se utiliza para determinar la cantidad de monómero que no ha reaccionado en la emulsión. Esto puede ser importante para evaluar la calidad del polímero producido y para garantizar que el producto final no contenga residuos peligrosos. [21]

2.9 Principales técnicas de caracterización de micropartículas

La caracterización de micropartículas se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Técnicas de caracterización de las micropartículas

Parámetro	Método	
Tamaño	DLS	Radio hidrodinámico
Matriz	NMR	Resonancia magnética nuclear
	FTIR	Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier
Forma y tamaño de partícula	TEM	Microscopia electrónica de transmisión
	SEM	Microscopia electrónica de barrido
	AFEM	Microscopia de fuerza atómica
Propiedades térmicas	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	TGA	Análisis termogravimétrico

Eficacia de la encapsulación/ Cinética de liberación	HPLC	Cromatografía de líquidos
---	------	---------------------------

2.10 Beneficios de la encapsulación

La encapsulación como ya se ha mencionado es un método en el cual se protege el compuesto activo del medio, en el ámbito farmacéutico el proceso de encapsulación ha dado lugar a una serie de beneficios tanto en el plano tecnológico como en el farmacéutico/terapéutico. [6]

La encapsulación permite:

- Lograr una liberación sostenida o prolongada del ingrediente activo.
- Convertir líquidos en sólidos logrando mejorar la manipulación y el almacenamiento.
- Proteger las sustancias sensibles a la humedad, la luz y el oxígeno del entorno externo
- Retrasar la evaporación de sustancias activas volátiles.
- Enmascarar propiedades organolépticas como color, sabor y olor de la sustancia
- Hacer un manejo más seguro de los materiales tóxicos.
- Evitar efectos adversos como la irritación gástrica del medicamento.
- Prevenir la incompatibilidad entre dos o más activos.
- Inmovilización de microorganismos y enzimas
- Mejor aspecto visual

2.11 Aplicación de la encapsulación

La encapsulación de componentes activos se puede utilizar en muchas aplicaciones, por ejemplo:

- **Industria alimentaria:** control de la reacción oxidativa, encapsulamiento de sabores, colores y olores, liberación sostenida y controlada, prolongación de la vida útil, etc. La encapsulación de probióticos se utiliza para proteger las células contra un ambiente adverso más que liberación controlada. [7]

- Textil: se utilizan materiales encapsulados para mejorar las propiedades de los productos terminados. Una aplicación cada vez más utilizada es la incorporación de materiales de cambio de fase encapsulados (PCM). Los materiales de cambio de fase absorben y liberan calor en respuesta a los cambios en las temperaturas en el ambiente. Cuando las temperaturas aumentan, el material de cambio de fase se derrite, absorbe el exceso de calor y se siente fresco. Por el contrario, a medida que bajan las temperaturas, el PCM libera calor a medida que se solidifica. [6]
- Agricultura: los pesticidas se encapsulan para liberarse con el tiempo, lo que permite a los agricultores aplicar los pesticidas (concentrados y tóxicos) en cantidades menores, para no tener pérdida de eficacia debido a la lixiviación, la evaporación y la degradación. [6]
- Construcción: en el área de la construcción se muestran numerosas posibilidades de agregar ingredientes activos encapsulados en materiales de construcción, como cemento, hormigón, mortero, mármol artificial, selladores, pinturas, etc. El encapsulamiento de agentes activos puede ser retardantes de fuego, monómeros repelentes de electricidad, resistencia a la expansión y degradación etc. [6]
- Farmacéutica: en la industria farmacéutica se puede emplear esta tecnología para diferentes propósitos como controlar la liberación de una dosis adecuada del principio activo, [27] enmascarar el sabor de medicamentos masticables y/o líquidos en emulsiones. [28]

3. Estado de arte

El uso de la nanotecnología ha permitido nuevas vías de administración y más seguras para el tratamiento de varias enfermedades, mediante el uso de partículas que pueden administrar fármacos de forma selectiva en órganos específicos, mejorando su eficacia, incluyendo su liberación controlada disminuyendo los efectos secundarios. Las nanopartículas (NPs) poliméricas representan una forma prometedora de administrar medicamentos contra el cáncer poco solubles en agua sin el uso de excipientes no deseados, cuya presencia puede ser la causa de efectos secundarios. [29]

Generalmente para realizar la encapsulación, el polímero se disuelve en un solvente orgánico adecuado, junto con el fármaco que debe ser encapsulado; las NPs se forman mezclando esta fase orgánica con una fase acuosa que contiene un agente estabilizante (tensoactivo), un inconveniente común de estas técnicas radica en el hecho de que la eliminación del solvente orgánico después de la formación de las NPs puede ser difícil e incompleta. [30]

Entre las nanoestructuras utilizadas para la carga de fármacos, se pueden incluir liposomas, partículas inorgánicas, micelas poliméricas, partículas de polisacáridos, dendrímeros y partículas poliméricas. Estos últimos han recibido mayor atención en este ámbito y entre los más reportados se encuentran el poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), y sus copolímeros, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(N-vinil-pirrolidona) (PNVP), polímeros naturales, entre otros. Estos polímeros son conocidos por su biocompatibilidad y por la posibilidad de manipular su velocidad de degradación y, en consecuencia, la velocidad de liberación de fármacos. En la Tabla 3 se muestra algunos polímeros utilizados en el transporte de fármaco. [31]

Tabla 3. Ejemplos de polímeros utilizados en el transporte de fármaco.

Polímero	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Poli(metacrilato de metilo) (PMMA)	150 -1400	[32]
Poli(alquilocianoacrilato) (PACA)	150	[33]
Poli(isobutilcianoacrilato) (PIBCA)	80 y 600	[34]
Poli (acrilato de butilo)/silicio (PBA/SiO ₂)	150	[35]
Carbapol (copolímero de ácido acrílico (PAA))	80-200	[36]
Poli(sulfuro de propileno) (PSP)	25-250	[37]
Poli(etilglicol) (PEGiladas)	98 a 135	[30]
Poliestireno (PS)	10	[38]

Se ha reportado que las partículas con diámetros menor a 5 nm no son tan eficientes para ciertas zonas (por ejemplo, los riñones, eliminan rápidamente los 5 nm), mientras que los mayores a 100 nm los eliminan en el torrente sanguíneo, el hígado y el bazo. No obstante, varios textos en la literatura especializada reportan la síntesis de nanopartículas poliméricas con diámetros superiores a 50 nm cargadas con fármacos. [39]

La técnica de polimerización en emulsión permite la síntesis de NP bien definidas y reproducibles en términos de tamaño, polidispersidad y carga superficial, junto con un bajo costo para su producción. [29]

Tabla 4. Ejemplos de polímeros utilizados como membranas [40]

Polímero	Fármaco	Tamaño (nm)
PGLA	Doxorrubicina	200
PGLA/PLA/PCL	Isradipina	110-208

PLGA	U-86983	88-144
PLGA	Prociana	164-209
PLGA	Insulina	>1 u
PLGA	Hemaglutinina	250
PLGA-PEG	Cisplatino	133-163
PLGA	Haloperidol	800
PLGA	Estrógeno	100
PEO-PLGA	Plaquitaxel	150
PECA	Amoxicilina	320
PLA	Toxoide tetánico	>200

Por otra parte, la encapsulación de compuestos activos es un tema importante ya que dependiendo del compuesto será el método para utilizar y proporciona tamaños de partículas variados. En la industria farmacéutica, los compuestos activos se utilizan en el desarrollo de medicamentos para tratar diversas enfermedades.

3.1 Doxorrubicina como compuesto activo

Durante la investigación, se encontró que la doxorrubicina (DOX) ha sido empleada como terapia para diversos tipos de cáncer, como el de mama, ovario, testículos, pulmón, vejiga y estómago. Así mismo, se utiliza en tratamientos clínicos para enfermedades como linfomas o leucemia aguda, etc. El principal inconveniente de este agente anticancerígeno radica en que no tiene una dirección específica hacia las células cancerosas, lo que genera toxicidad y efectos secundarios que impiden administrar dosis elevadas. Con el fin de evitar estas complicaciones, se han llevado a cabo diversos intentos para cargar DOX en distintas nanoestructuras, incluyendo algunas elaboradas a partir de polímeros, con el propósito de mejorar su eficacia en el tratamiento del cáncer y reducir los efectos secundarios. [41]

A continuación, presentamos un breve análisis de algunos de los informes más importantes sobre la preparación de NP por polimerización en emulsión cargadas con DOX.

En general, algunos autores han mencionado el uso de polímeros a base de acrilatos, por ejemplo, S. C. Yang y colaboradores en el año 2000, propusieron un método, en ese entonces novedoso, para evitar el efecto secundario de la suspensión de nanopartículas in vivo causada por surfactantes, este estudio empleó la técnica de polimerización en emulsión sin emulsionante para preparar nanopartículas (NP) de poli(butilcianoacrilato) (PBCA) cargadas de doxorubicina. Mencionan que los valores de pH del medio de polimerización y las relaciones en peso de doxorubicina a butilcianoacrilato tuvieron un efecto significativo en el tamaño medio de partícula, encontrándose por microscopía electrónica de transmisión que eran predominantemente inferiores a 50 nm de diámetro. Las NP de PBCA cargadas con doxorubicina preparadas en una solución de ácido clorhídrico fueron bastante estables cuando el pH se ajustó por encima de 4.0, además de que la carga del fármaco y la eficiencia de atrapamiento aumentaron a medida que aumentaba el pH. Encontraron que probablemente la doxorubicina actuaba como iniciador a través de una vía zwitteriónica, lo que resultó en un aumento en el peso molecular del polímero, aun cuando el peso molecular analizado por cromatografía de permeación en gel (GPC) mostró que las nanopartículas consistían principalmente en oligómeros de PBCA. Referente a la velocidad de liberación de doxorubicina de nanopartículas, la realizaron en tampón fosfato biológico, resultando en una liberación muy lenta con una vida media de 111.43 h. Concluyeron que, de acuerdo a los resultados obtenidos, las nanopartículas cargadas con fármacos pueden prepararse mediante una técnica de polimerización en emulsión sin emulsionantes y que las nanopartículas obtenidas podían ser adecuadas para emplearse como vehículos en la administración intravenosa de fármacos para su aplicación clínica. [42]

Por otra parte, en 2011, Khairallah A. y colaboradores investigaron la capacidad de cargar el agente anticancerígeno DOX en NPs de poli(alquilocianoacrilato) (PACA), esta clase de polímeros se consideran portadores de fármacos poliméricos biodegradables más

prometedores para el direccionamiento de fármaco, utilizando la polimerización en emulsión por radicales redox (RREP). El objetivo de este estudio fue investigar la capacidad de carga de las nanopartículas RREP-PACA con un fármaco anticancerígeno y evaluar sus propiedades de liberación. Como resultados se obtuvo que la formula optima corresponde a una concentración de 20 mg/mL de NPs y una concentración inicial de DOX de 1 mg/mL, obteniendo tamaños de NPs de 301 ± 82 con una eficiencia de carga del 74%, a un contenido con una liberación de fármaco del 75%. También encontraron que la citotoxicidad fue menor, pero como inconveniente observaron que moléculas del fármaco estaban siendo degradadas por el cerio IV (un agente oxidante fuerte); para evitar esta degradación, propusieron que el DOX debía de cargarse en NPs preformadas por adsorción. Concluyeron que las propiedades de carga y liberación hacen que estas nanopartículas sean un candidato interesante para el transporte in vivo de DOX. [43]

En 2020 Joakim E. y colaboradores sintetizaron poli((N-[3-(dimetilamino)propil] metacrilamida)-co-metilmetacrilato) (PDMAPMD-co-PMMA), una de las ventajas de estos copolímeros es que tienen buena capacidad para responder a estímulos como el cambio de pH y la temperatura; estas NPs fueron cargados con agentes hidrófobos, un colorante fluorescente rojo de Nilo (RN) o doxorubicina (DOX), la síntesis se realizó a través de la polimerización en emulsión por transferencia de cadena de fragmentación de adición reversible (RAFT) en un solo recipiente. En la síntesis el macroRAFT, PDMAPMA, se extiende en cadena con el metacrilato de metilo (MMA), con los agentes hidrofóbicos solubles en MMA, lo que da como resultado NP cargados, ya sea con NR o DOX a través del autoensamblaje inducido por polimerización (PISA).

Se obtuvo una carga exitosa del NR en el núcleo hidrofóbico del P(DMAPMA-co-PMMA) verificada mediante microscopía de iluminación estructurada (SIM), mostrando propiedades de sonda de imagen prometedoras. Las NPs cargados con DOX presentaron un perfil de liberación de fármacos in vitro controlado a pH 7.4, estas NPs no exhibieron toxicidad hacia la línea celular de macrófagos (RAW 264.7) y la línea celular de cáncer de mama (MCF-7) en concentraciones inferiores a 1 mg/mL. Estas NPs también exhibieron un perfil de liberación

sostenida durante 5 días, y una eficiencia de carga de fármaco del 30%. Se encontró que la eficiencia de carga de DOX durante PISA depende significativamente de la hidrofobicidad del DOX y aumentó cuando se usó un mayor exceso de TEA (10%-30%). Para evaluar la forma de las NPs y su estructura interna, así como el tamaño, se utilizó TEM o SEM, obteniendo esferas muy monodispersas y muy regulares, exhibieron valores estrechos de polidispersidad con tamaño de partículas aproximadamente de 200 nm de diámetro. Los resultados demostraron que el enfoque de encapsulación in situ utilizado para la producción de NPs funcionales con la sustancia hidrofóbica DOX en agua fue exitoso. [44]

En el mismo año Zahra V. y colaboradores trabajaron con partículas de semilla de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) reticuladas con ácido metacrílico para fabricación de semillas compuestas con metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), ácido metacrílico (MAA) y metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (DMAEMA) sintetizadas a partir de una polimerización en emulsión sembrada (SEP), mencionan que es una formas más común de fabricar estructuras de núcleo-coraza biocompatibles, no tóxicas y estables, adecuadas para la liberación controlada de fármacos. Se encapsuló como compuesto la doxorrubicina (DOX) bajo un contenido de sólidos de 1 mg/mL, dando como resultado un sistema de baja viscosidad y debido a esto, la morfología se controló por los factores termodinámicos, tales como parámetros de solubilidad y fuerzas intermoleculares entre los componentes poliméricos involucrados.

Encontraron que las partículas con cubierta de PDMAEMA mostraron la mayor liberación de DOX a pH= 7.4, mientras que las cubiertas de PMAA mostraron la menor liberación acumulada, también se obtuvieron partículas compuestas de PHEMA mostraron la liberación más alta que los portadores recubiertos con PMAA, lo que se debe a la estructura de las capas de PMAA que llegan a colapsar; posteriormente, las partículas PMAA mostraron una mayor capacidad de carga de drogas que aquellos con PHEMA, esto debido a que el PMAA se encuentran muy hinchadas a un pH 8 debido a la desprotonación de los grupos de ácido carboxílico y las repulsiones electrostáticas entre las cadenas de PMAA con carga negativa. Posteriormente, las partículas con morfología esférica presentaron una mejor liberación del fármaco debido a que

se genera menor contracción de las partículas, con un tamaño de diámetro en las partículas de 706-916 nm aproximadamente.

Concluyeron que el tamaño de partícula es un factor determinante en la capacidad de carga del fármaco y de igual manera afectan la liberación de partículas. [45]

En 2021 Roberto L. M. y colaboradores sintetizaron NPs del copolímero poli(metacrilato de metilo ácido-co-metacrílico) (PMMA-co-PMAA) en una relación molar MMA: MAA de 0.64:0.36, utilizando un método de polimerización en heterofase semicontinua (SCHP) desarrollada por el mismo grupo de investigadores.

Las NPs se cargaron a pH 5 a diferentes concentraciones de DOX, teniendo como resultado NP inestables, aumentando conforme incrementaba la carga de DOX. Las NPs adsorbieron la DOX en su superficie hasta volverse inestables, luego se agruparían con otras NPs cargadas para reducir su relación área/volumen volviéndose más estables, pero como la DOX está disponible en el medio, los agregados de NPs cargadas continuarían adsorbiendo el fármaco hasta volverse inestable nuevamente, agrupándose con otras NPs cargadas o agregados para volver a estabilizarse. Siempre que DOX esté disponible en la dispersión acuosa, este ciclo se repetiría. Al final del proceso de carga, se obtuvieron compuestos de NPs cargado con DOX con un diámetro de hasta 99 nm con una carga de DOX de 7%. Las pruebas de liberación de DOX en los sistemas cargados se realizaron por la metodología ya reportada a pH 7.4, indicaron que la DOX se libera mucho más lentamente cuando las NP están cargadas con 5% y 10% mientras que las NP cargadas con 3% de DOX liberan una mayor proporción de su carga en las primeras 9 horas. Concluyeron que las características de las NPs cargadas con DOX descritas en este estudio podrían permanecer durante largos periodos en el torrente sanguíneo para alcanzar y destruir las células cancerosas. [41]

3.2 5-Fluoracilo como compuesto activo

Otro tipo de compuestos activo utilizado para la encapsulación aplicado en el área farmacéutica fue es el 5-fluorouracilo (5-FU), este es un medicamento antineoplásico, es decir,

es un fármaco que se utiliza para tratar el cáncer. El 5-FU se usa en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de páncreas y cáncer de vejiga, entre otros. Se puede administrar por vía intravenosa o tópica, dependiendo del tipo de cáncer y la ubicación del tumor.

Algunos autores han trabajado con la encapsulación de este tipo de compuestos, por ejemplo, en 2010 Yerriswamy y colaboradores, entrecruzaron microesferas de poli(vinil caprolactama-co-acetato de vinilo) (PVCL-co-PVA), con N-N-metilenbisacrilamida (NNMBA) preparadas por polimerización en emulsión de radicales libres, utilizando como compuesto activo el 5-FU. Estas microesferas las caracterizaron utilizando técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X (XRD) y microscopía electrónica de barrido (SEM). Los resultados de XRD y DSC indicaron que había una distribución uniforme de partículas de fármaco 5-FU en las microesferas, y las imágenes SEM muestran que las microesferas tienen forma esférica y con tamaño alrededor de 20 μm . Encontraron que la eficiencia aumentó con el incremento de la carga de fármaco del 10% al 30% en la matriz, y sus eficiencias de encapsulación fueron del 65%, 68% y 72%, respectivamente. Este aumento se debe a la disponibilidad de más espacio libre, a través del cual se transportará una menor cantidad de moléculas de fármaco. También se observó que el porcentaje de eficiencia de encapsulación aumentó con el aumento del contenido de VCL en las microesferas de (PVCL-co-PVAC).

En el análisis de liberación de fármaco se encuentra que es bastante rápido a una menor cantidad de NNMBA, mientras que la liberación se vuelve lenta a una mayor cantidad, es decir, al 30% de NNMBA, esto se debe a que a una mayor concentración de NNMBA, las cadenas poliméricas se volverán rígidas debido a una mayor contracción de los microhuecos, lo que disminuirá el porcentaje de liberación acumulativa del fármaco. También alcanzaron una alta velocidad de liberación de fármaco para las formulaciones que son preparadas con cantidades más altas de VCL (es decir, 40%) que aquellas formulaciones preparadas usando cantidades más bajas de VCL, lo que se le atribuye a la naturaleza hidrófila tanto del fármaco como de la VCL en el copolímero, observando una liberación en vitro de 5-FU hasta por 10 horas.

Concluyeron que tanto la eficiencia de encapsulación como la de liberación dependen de la cantidad de agente de entrecruzamiento y la cantidad de fármaco cargado. [46]

Por su parte Raghavendra C. y colaboradores, en el mismo año, 2010, prepararon microesferas de copolímeros de poli(N-vinil caprolactama-co-acrilamida) (PNVCL-co-PA) reticulado con N-N-metilenbisacrilamida (NNMBA) mediante polimerización en emulsión de radicales libres, cargado con 5-FU. Mencionaron que, al variar la cantidad de carga inicial de fármaco de 5%, 10% a 15% en peso se obtuvieron un aumento de partícula de 29 a 34 μm . Otro factor que interviene en el tamaño de partícula es el porcentaje de reticulación ya que, al aumenta la reticulación de la matriz al 3% en peso de NNMBA, el tamaño de partícula se reduce a 16 μm , tal reducción en el tamaño de partícula se debe a la contracción interna debido a la alta densidad de reticulación. Posteriormente se estudió la eficiencia y se mencionó que a cantidades altas de 5-FU (15% en peso) consiguieron una eficiencia de encapsulación alta del 79%; por otro lado, la matriz que contenía 10% en peso de 5-FU se obtuvo una eficiencia de encapsulación más baja del 69%. Esto sugiere claramente que la naturaleza del polímero y la cantidad de fármaco afectan la eficiencia de encapsulación de las matrices. En el análisis de la liberación se obtuvo el 98% del fármaco en aproximadamente 10 horas a partir de las microesferas que contenían una mayor cantidad de acrilamida debido a una mayor flexibilidad de la cadena polimérica.

Concluyeron que la liberación in vitro se vio afectada por la variación de la composición del copolímero, la cantidad de agente de entrecruzamiento y la cantidad de carga de fármaco en las microesferas. Las microesferas de este estudio demostraron ser buenas candidatas para la liberación controlada. [47]

3.3 Ibuprofeno como compuesto activo

EL ibuprofeno ha sido otro compuesto activo con la que algunos autores han trabajado, el ibuprofeno, es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas. Sin embargo, su administración oral puede causar efectos secundarios, como irritación

gastrointestinal, para ello se desarrolla una metodología para su adsorción y su liberación in vitro. [48]

Entre los estudios realizados se encontró que en 2010 Kui Z. y colaboradores prepararon micropartículas de copolímeros de poli((N-isopropilacrilamida-co-metacrilato de metilo))/sílice (PNIPAM-co-PMMA)/sílice, cargadas con ibuprofeno, mediante polimerización en emulsión inversa de Pickering, la solución acuosa de isopropilacrilamida se emulsionó en una fase oleosa que contenía metacrilato de metilo (MMA) y divinilbenceno (DVB) mediante sonicación para obtener una emulsión W/O Pickering utilizando nanopartículas de sílice como estabilizadores.

Encontraron que el grosor de la pared de la cápsula se puede controlar ajustando las concentraciones de MMA y DVB en la fase continua antes de la polimerización, obteniendo cápsulas híbridas con diferentes espesores de pared de 110, 290, 400 y 510 nm con un contenido de carga de ibuprofeno de 28.2% 32.5%, 35.3% y 39.6% respectivamente, también se verificó que la velocidad de liberación de ibuprofeno puede disminuir aumentando el grosor de la pared de la cápsula, y que, la cantidad liberada de ibuprofeno dentro de las 36 horas aumentó de 48% al 60 %, a medida que la temperatura aumentó de 25 a 45°C, respectivamente. Este fenómeno se puede atribuir a que la temperatura del medio de liberación está por debajo de la temperatura de transición de volumen de las cápsulas. Por los resultados de los estudios concluyeron que las cápsulas híbridas preparadas podrían usarse como vehículo transportador para liberación controlada. [49]

Posteriormente en 2017 J. A. Balleño y colaboradores describieron un estudio sobre la liberación del ibuprofeno (IB) a partir de nanopartículas de poli(etil-cianoacrilato) (PECA) preparadas mediante la polimerización heterofásica semicontinua (SCHP). En este método, las nanopartículas (NPs) las prepararon mediante una polimerización en la que el monómero se agrega a una velocidad de dosificación muy lenta sobre una solución que contiene surfactante, lo que obliga al monómero a estar por debajo de su concentración de saturación dentro de las partículas. Trabajaron variando la concentración de surfactante, el pH y la temperatura.

Encontraron que la presencia de ibuprofeno reduce el tamaño de la partícula final obteniendo en un rango de 58 a 10 nm, y por otra parte a un pH de 1.75 se obtuvieron partículas más pequeñas y con una mayor eficiencia de carga de fármaco del 30.8%. Además, la liberación del ibuprofeno se vio afectada igualmente por el pH, con un mayor aumento de liberación en medios más ácidos, liberándose en los primeros 80 a 120 minutos, observando que las nanopartículas eran capaces de liberar ibuprofeno de manera eficiente durante varios días. En general, los autores concluyen que la polimerización heterofásica semicontinua es un método efectivo para preparar NPs de PECA que pueden ser utilizadas para la liberación sostenida de fármacos como el ibuprofeno. [50]

3.4 Otros compuestos activos

Otros compuestos activos es la lamotrigina, que es un fármaco que se utiliza como estabilizador del ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar y como antiepiléptico en el tratamiento de las convulsiones. En el año 2007, Sunil S. y colaboradores realizaron un estudio utilizando derivados de la familia de acrilato, produciendo un látex de poli(etilmetacrilato-co-hidroxietilmetacrilato) (PEMA-co-PHEMA) estable y transparente. Encontraron que el tamaño de las partículas dependía de la relación entre EMA y HEMA, y mediante la técnica DLS y TEM se encontró que a una relación 60:40 se obtiene un alto tamaño de partícula aproximadamente de 37 nm, además de confirmar la formación de partículas con morfologías esféricas bien definidas y monodispersas. Otro aspecto para analizar fue la eficiencia de encapsulación de fármacos determinada mediante espectrofotometría ultravioleta (UV)-visible, a una composición de 70:30 con 62% de eficiencia. Al analizar los estudios in vitro de liberación del fármaco, se constató la liberación controlada de la lamotrigina.

Finalmente, otro factor a analizar fue la temperatura ya que el tamaño de partícula fue aumentando con el tiempo de almacenamiento y el contenido de HEMA en el copolímero. Sin embargo, se observó una diferencia relativamente pequeña en el tamaño de partícula a temperaturas de almacenamiento más bajas, concluyendo que las nanopartículas poliméricas mostraron mejor estabilidad a temperaturas más bajas. [43]

En 2011 Grace R. y colaboradores utilizaron la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2, prepararon microesferas de almidón degradable mediante el método de polimerización en emulsión utilizando formaldehído como agente de reticulación con dos proporciones de mezcla diferentes de repaglinida/polímero a 1:30 y 1:50 en diferentes formulaciones.

Obtuvieron valores de rendimiento de las microesferas en el rango de 85% a 89% en las diferentes formulaciones. Posteriormente la eficiencia de encapsulación se observó en el rango de 9.6% a 36.7% con el aumento de las concentraciones de formaldehído y la relación de fármaco y polímero; por otra parte, el análisis SEM de las muestras reveló que todas las microesferas presentaban una forma esférica y una apariencia suave, y con un tamaño de partícula en un rango de 40-100 μm , ideales para administración nasal. Estos autores concluyeron que las microesferas de almidón de repaglinida son partículas muy efectivas. [51]

En 2013 Gita D. y colaboradores sintetizaron nanoesferas monodispersas mediante una polimerización en miniemulsión no acuosa utilizando una mezcla de monómeros estándar de ácido metacrílico (AM) y dimetacrilato de etileno (EDMA) con un contenido de fármaco de propranolol. Los parámetros de preparación (disolvente, cantidad de surfactante y la cantidad de fármaco) se variaron ampliamente con el fin de evaluar su efecto sobre las propiedades de las nanopartículas poliméricas resultantes. La síntesis de las nanoesferas en sistemas no acuosos condujo a la obtención de diámetro de alrededor de 100 nm que tienen una capacidad mejorada en el recubrimiento del fármaco en comparación con nanoesferas obtenidas por polimerización en emulsión en agua. Los mejores resultados en términos de eficiencia se obtuvieron utilizando nanoesferas preparadas en DMF/n-hexano determinado que el uso de un tensoactivo es decisivo para la estabilización de tales emulsiones. Concluyeron que la ausencia de agua y el uso de un emulsionante polimérico no iónico permiten la formación de nanopartículas monodispersas, cuyo rendimiento es superior al de las partículas obtenidas por polimerización en emulsión convencional en agua y comparable al de partículas más grandes preparadas por métodos más tradicionales. [52]

En 2013 Priscilla B. y colaboradores reportan la encapsulación de los aceites de jojoba y andiroba utilizados en el área farmacéutica por sus propiedades terapéuticas, mediante

polimerización en miniemulsión, utilizando como recubrimiento el poliestireno (PS). Evaluaron el coestabilizador y concentraciones de iniciador. Los resultados indicaron la formación de partículas con morfología de nanocápsulas cuando se utilizaron aceites de hexadecano o jojoba. Cuando se usó aceite de andiroba, no se pudo detectar separación de fases en las partículas de polímero y las distribuciones de masa molar mostraron un hombro de masas molares intermedias entre las del aceite y las del polímero puro. [53]

Posteriormente en 2016 Claudio C. y colaboradores, encapsularon paclitaxel (PTX) mediante el empleo de nanopartículas compuestas de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y poli(etilenglicol) (PEG) mediante una polimerización en emulsión por radicales libres. El paclitaxel es un fármaco antineoplásico, usado en numerosas terapias contra el cáncer, los resultados muestran que las nanopartículas sintetizadas tienen un tamaño promedio de 100 nm y una buena capacidad de carga de PTX. Además, los resultados muestran que el PTX puede cargarse en las NPs después de su síntesis con buena eficiencia del 95% debido a su hidrofobicidad y la presencia de las cadenas de PCL hidrofóbicas, mientras que las cadenas de PEG aseguraron la estabilidad coloidal de las NP cargadas con el fármaco. Se observó baja toxicidad de las NP producidas, lo que las convierte en una alternativa a la formulación estándar para la administración de PTX. En 24 horas el porcentaje promedio de la liberación de fármaco es del 67% para las NPs de PCL. [29]

En 2018 Xin J. y colaboradores prepararon con éxito nanopartículas (NPs) de poli(cianoacrilato de butilo) (PBCA) cargadas con 10-hidroxicamptotecina (HCPT) este es un agente quimioterapéutico que se ha utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovario, utilizaron el método de polimerización en miniemulsión, donde de la caracterización en SEM se observaron estructuras esféricas, obteniendo un tamaño de partícula de 92.7 nm con una polidispersidad (PD) de 0.118, lo que indica la uniformidad de la distribución del tamaño de partícula, se alcanzó una eficiencia de encapsulación alta de 94.24%. El estudio de liberación mostró que los HCPT-PBCA-NP estabilizaron la velocidad de liberación del fármaco, obteniendo un porcentaje final a las 24

horas de HCPT-PBCA-NPs alrededor del 60%. Concluyeron a partir de los resultados obtenidos que las PBCA-NP pueden ser un vehículo prometedor para la construcción de una liberación controlada de HCPT en un sistema de administración oral de fármacos. [54]

Otro compuesto encontrado en la revisión bibliográfica es el ácido acetilsalicílico (ASA) (aspirina), este es utilizado para tratar una variedad de condiciones, incluyendo dolor, fiebre e inflamación. R. López-Muñoz y colaboradores en 2019 prepararon NPs de poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) (PMMA-co-PMAA), este copolímero es biocompatible y podría eliminarse del organismo sin dejar residuos tóxicos porque se vuelve soluble en agua a $\text{pH} > 7$. Realizaron una síntesis mediante polimerización en heterofase semicontinua (SCHP), y mediante la técnica de dispersión de luz cuasielástica (QLS) se determinó el diámetro de la partícula aproximadamente de 12 nm, estos tamaños son posibles debido a la polimerización por SCHP que opera en condiciones de avidez de monómeros. Sin embargo, los resultados de TEM indican que, en realidad, las nanopartículas cargadas tendrían un diámetro de entre 11 y 15 nm. Estas partículas se cargaron con hasta 22% en peso de aspirina, con lo que aumentaron ligeramente su tamaño; por otro lado, la eficiencia de carga, alcanzo un valor máximo de 36.5% a una concentración de 0.2% de ASA en la solución.

La caracterización química muestra que la relación molar MMA/ MAA es de 1.75/1, es decir, un poco inferior a la del ES-100 (copolímero comercial), sin embargo, se cree que este hecho no afecta la biodegradabilidad y metabolización sin efectos tóxicos de este copolímero, ya que su mayor contenido de MAA facilitaría su hidrólisis y posteriormente su disolución en los fluidos acuosos del organismo con pH mayor a 7. Concluyeron que, debido al tamaño tan pequeño de las nanopartículas cargadas con ASA obtenidas en este estudio podrían usarse como base para una nueva forma de administración de ASA. Sin embargo, se requiere más investigación para lograr tal propósito. [39]

Posteriormente en 2020 se realizó la encapsulación de procaína, este compuesto funciona bloqueando la entrada de iones de sodio en las células nerviosas, lo que impide la transmisión de señales nerviosas y produce una sensación de adormecimiento o insensibilidad en la zona

donde se aplica el fármaco. Xiaoyan Z. y colaboradores prepararon un hidrogel termosensible de poli(esterilo de metacrilato) (PSMA) y poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAM) a través del método de polimerización en emulsión radicalica por adición-fragmentación con transferencia de cadenas (RAFT), variando el contenido de fase oleosa obteniendo emulsiones con propiedades diferentes. La viscosidad de las emulsiones aumentó conforme a la fase oleosa incrementa del 10% al 40%. La microestructura de la muestra con contenido de aceite del 10% presenta partículas dispersas, mientras las muestras con contenido de aceite de 20%, 30% y 40% aparecen como partículas agregadas en una solución diluida que muestra transiciones de fase. Mediante un análisis de dispersión de luz (DLS) se obtuvieron un tamaño de partícula entre 14 y 45 nm y observaron que al aumentar la temperatura de 30% a 35% el tamaño de partícula disminuye. En este punto se cargó el fármaco hidrofílico procaína y se realizaron experimentos de liberación utilizando el hidrogel inyectable termosensible. Los resultados de carga y la liberación de fármaco se evaluaron utilizando el modelo de distribución de Weibull y la ley de difusión de Fick y para obtener resultados precisos, los experimentos de liberación de fármaco se realizaron durante 12 horas hasta alcanzar una máxima estabilidad a los 25%, 37% y 45%. Observaron que, al aumentar el contenido inicial de fase de aceite, aumentaba el tamaño de la partícula observándose la formación de agregados, y que disminuyendo la temperatura se disminuye el tamaño de partícula, comprobando que la muestra es sensible a la temperatura igual que lo reportado por Kui Z. [49] Concluyeron que este hidrogel inyectable termosensible ofrece un enfoque eficiente, rentable y escalable hacia una liberación controlada de fármaco. [55]

Recientemente en 2022 se encapsuló un fármaco llamado antiinflamatorio BRP-187. Alicia de San Luis y colaboradores desarrollaron la técnica de polimerización en miniemulsión por radicales libres a baja temperatura utilizando poli(hidroxietilmetacrilato-ácido láctico) (PHEMA-PLA) y poli(hidroxietilmetacrilato-ácido láctico-co-glicólico) (PHEMA-PLA-co-PGL) por apertura de anillo (ROP), se estudió el efecto de la composición del oligómero sobre la miniemulsión y la estabilidad de la dispersión final, el tamaño de partícula del polímero y la eficiencia de encapsulación del fármaco. Encontraron una disminución de tamaño de partícula de 292 nm a 114 nm mientras se incrementa el número de unidades de LA al HEMA,

concluyendo que cuando más larga sea la cadena de poliéster mayor será el contenido de LA y más pequeñas serán las partículas resultantes debido a una mayor hidrofobicidad, obteniendo partículas finales esféricas monodispersas que oscilan entre 170 y 250 nm de diámetro en dispersiones acuosas estables no tóxicas a largo plazo con eficiencias de encapsulación de fármacos de hasta el 66%. Las imágenes de TEM de la muestra PHEMA-PLA y PHEMA-PLA-co-PGL que contienen 1% en peso de fármaco muestran una morfología esférica de las nanopartículas, así como la confirmación de la ausencia del fármaco libre. Por otro lado, en el estudio de la capacidad de carga se muestra que el oligómero más corto que contiene solo dos unidades de LA muestra una mayor capacidad de carga con 0.21% a diferencia del oligómero más largo que presenta hasta cinco unidades de LA presentando una capacidad de carga de hasta el 0.08%.

Concluyeron que, la polimerización en miniemulsión representa un método útil y respetuoso con el medio ambiente para la encapsulación de fármacos hidrófobos en partículas que contienen poliéster biocompatible utilizando oligómeros de poliéster. [56]

4. Objetivo

Presentar una visión general de las técnicas de polimerización en emulsión y microemulsión dirigidas a la encapsulación de compuestos activos, y vislumbrar la tendencia de éstas en el área farmacéutica.

5. Área de oportunidad

La encapsulación de compuestos activos por el método de polimerización en emulsión presenta varias áreas de oportunidad en el área farmacéutica, entre las que se incluyen:

- Mejora de la biodisponibilidad: la encapsulación de fármacos en partículas poliméricas puede mejorar la biodisponibilidad de estos, es decir, la cantidad y la velocidad con la que llegan a los tejidos y órganos. Esto puede mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios.
- Liberación controlada: la encapsulación de fármacos en partículas poliméricas permite una liberación controlada en el cuerpo, lo que puede mejorar la eficacia terapéutica y reducir la frecuencia de administración de los fármacos.
- Protección de los fármacos: la encapsulación de fármacos en partículas poliméricas puede protegerlos de la degradación en el tracto gastrointestinal o de la acción de enzimas, lo que puede mejorar la estabilidad y la eficacia de estos.
- Entrega específica: la encapsulación de fármacos en partículas poliméricas puede permitir su entrega específica a ciertos tejidos u órganos, lo que puede mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios.

La encapsulación de compuestos activos por el método de polimerización en emulsión presenta múltiples oportunidades para mejorar la eficacia, la estabilidad y la seguridad de los fármacos en el área farmacéutica, lo que puede tener un impacto positivo en la salud de los pacientes y en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Si bien los trabajos que se presentaron nos muestran que es posible obtener, mediante las técnicas de polimerización en emulsión, miniemulsión o microemulsión, el encapsulado de compuestos activos para el área farmacéutica, aún se tienen múltiples áreas de oportunidad y entre los retos principales están el trabajar en la mejora de estabilidad en lo que se refiere a las emulsiones y microemulsiones obtenidas, así como en evaluar y asegurar buena biocompatibilidad de los encapsulados con el organismo. Para esto, es de suma importancia el polímero elegido, el cual estará en función del compuesto activo y de la aplicación o forma de suministro de este; la eliminación eficiente de los monómeros residuales, y en el caso de la carga in situ, la correcta selección del monómero-polímero que no interfiera con el compuesto o ingrediente activo, lo que abre un amplio panorama de estudios, ya que pueden existir múltiples combinaciones.

6. Conclusiones y recomendaciones

La encapsulación de compuestos activos por medio de la polimerización en emulsión es una técnica prometedora en el área farmacéutica.

Algunos puntos importantes son:

1. La técnica de polimerización en emulsión puede ser utilizada para encapsular diferentes tipos de compuestos activos, como fármacos, vitaminas y antioxidantes.
2. Los polímeros utilizados en la encapsulación pueden ser sintéticos o naturales, y deben ser seleccionados cuidadosamente para asegurar la estabilidad y la biocompatibilidad.
3. La encapsulación por medio de la polimerización en emulsión puede mejorar la estabilidad de los compuestos activos frente a las condiciones ambientales y los expuestos en el medio.
4. Mejorar la biodisponibilidad y la eficacia de los fármacos, lo que puede permitir reducir las dosis y los efectos secundarios no deseados.
5. La encapsulación por medio de la polimerización en emulsión es una técnica viable para la producción de fármacos encapsulados.

Algunas recomendaciones importantes son:

1. Es importante seleccionar cuidadosamente los polímeros adecuados para cada aplicación, teniendo en cuenta la estabilidad, la biocompatibilidad y la capacidad de liberación del compuesto encapsulado.
2. Se deben optimizar las condiciones de la polimerización en emulsión para obtener una encapsulación eficiente y homogénea del compuesto activo.
3. Se deben realizar pruebas de estabilidad y liberación del compuesto encapsulado para asegurar la calidad y la eficacia del producto final.
4. Es importante llevar a cabo estudios de toxicidad y biodisponibilidad para garantizar la seguridad y la eficacia de los fármacos encapsulados.
5. La técnica de polimerización en emulsión puede ser combinada con otras técnicas de encapsulación para obtener una liberación controlada del compuesto activo.

7. Referencias

- [1] M. H. Alu'datt et al., "Encapsulated-based films for bioactive compounds and their application in the food industry: A roadmap for food-derived functional and healthy ingredients." *Food Biosci.*, vol. 50, 2022.
- [2] C. Thies et al., "Microcapsules." Elsevier Science, 1981, pp. 3892–3903, 2003.
- [3] B. Simon et al., "Microencapsulation: Methods and Industrial Application." New York, 1996.
- [4] F. Haji et al., "Current Research in Food Science Application of Pickering emulsions in probiotic encapsulation: A review." *Curr. Res. Food Sci.*, vol. 5, no. June, pp. 1603–1615, 2022.
- [5] V. Marcillo-Parra et al., "Encapsulation of bioactive compounds from fruit and vegetable by-products for food application: A review." *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 116, pp. 11–23, 2021.
- [6] D. Mali S. et al., "Microencapsulation: A review," *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 6, pp. 954–961, 2013.
- [7] J. Burgain et al., "Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications," *J. Food Eng.*, vol. 104, pp. 467–483, 2011.
- [8] Z. Fang and B. Bhandari et al., "Encapsulation of polyphenols: A review," *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 21, pp. 510–523, 2010.
- [9] L. V. Jato, *Tecnología farmaceutica "Aspectos fundamentales de los sistemas farmaceuticos y operaciones basicas."* vol 1. pp. 260-314. 2001
- [10] D. R. Dias et al., "Encapsulation as a tool for bioprocessing of functional foods." *Curr. Opin. Food Sci.*, vol. 13, pp. 31–37, 2017.
- [11] I. Dutra et al., "Food Science and Technology Comparison between the spray drying and spray chilling microparticles contain ascorbic acid in a baked product application." *Food Science and Technology*, vol. 65, pp. 689–694, 2016.
- [12] N. V. N. Jyothi et al., "Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency." *J. Microencapsul.*, vol. 27, pp. 187–197, 2010.

- [13] V. Nedovic et al., "An overview of encapsulation technologies for food applications." *Ital. Oral Surg.*, vol. 1, pp. 1806–1815, 2011.
- [14] P. De Vos et al., "Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components," *Int. Dairy J.*, vol. 20, pp. 292–302, 2010.
- [15] Y. Prasad et al., "International Journal of Biological Macromolecules Complex coacervation : Principles , mechanisms and applications in microencapsulation." *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 121, pp. 1276–1286, 2019.
- [16] A. M. van Herk et al., "Advanced in Polymer Science: Hybrid Latex Particles." vol. 233. 2010.
- [17] K. Adachi et al., "Macroinitiator and Macromonomer: Preparation and Application". pp. 1168-1181, 2015.
- [18] F. Reyes-Ortega et al., "pH-responsive polymers: Properties, synthesis and applications." *Smart Polymers and their Applications*, pp. 45-92, 2014.
- [19] P. A. Lovell et al., "Fundamentals of Emulsion Polymerization." *Biomacromolecules*, vol. 21, pp. 4396–4441, 2020.
- [20] K. Landfester et al., "Polymer Dispersions and Their Industrial Applications." *Macromolecular Chemistry and Physics*, vol. 204, pp. 163-185, 2003.
- [21] M. S. Lovell et al., "Emulsion polymerization and emulsion polymers." 1997.
- [22] F. Goodarzi et al., "A Comprehensive Review on Emulsions and Emulsion Stability in Chemical and Energy Industries," *Chemical Engineering Communications* vol. 97, pp. 281–309, 2019.
- [23] H. Takenaka et al., "Micromeritic Properties of Sulfamethoxazole Microcapsules Prepared by Gelatin-Acacia Coacervation." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* vol. 69, pp. 1978–1981, 1980.
- [24] J. Su et al., "Improving encapsulation efficiency and stability of water-in-oil-in-water emulsions using a modified gum arabic." *Food Hydrocolloids*, vol. 22, pp. 112–120, 2008.
- [25] J. Rodríguez et al., "Current encapsulation strategies for bioactive oils: From alimentary to pharmaceutical perspectives." *Food Research International (FRIN)*, vol. 83, pp. 41–59, 2016.

- [26] A. M. A. Rokstad et al., "Advances in biocompatibility and physico-chemical characterization of microspheres for cell encapsulation." *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 67–68, pp. 111–130, 2014.
- [27] H. Jiang et al., "Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects Superparamagnetic core–shell structured microspheres carrying carboxyl groups as adsorbents for purification of genomic DNA." *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 401, pp. 74–80, 2012.
- [28] S. Banerjee et al., "Lipids for Taste masking and Taste assessment in pharmaceutical formulations," *Chem. Phys. Lipids*, vol. 235, pp. 105031, 2021.
- [29] C. Colombo et al., "PEGylated Nanoparticles Obtained through Emulsion Polymerization as Paclitaxel Carriers." *Mol. Pharm.*, vol. 13, pp. 40–46, 2016.
- [30] C. Colombo et al., "Tunable degradation behavior of PEGylated polyester-based nanoparticles obtained through emulsion free radical polymerization." *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 53, pp. 9128–9135, 2014.
- [31] M. Matos et al., "Formulación y estabilidad de emulsiones para encapsulación de biocompuestos." *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, vol. 116, pp. 69–80, 2020.
- [32] A. Abdollahi et al., "Morphology evolution of functionalized styrene and methyl methacrylate copolymer latex nanoparticles by one-step emulsifier-free emulsion polymerization," *Eur. Polym. J.*, vol. 133, pp. 109790, 2020.
- [33] C. Chauvierre et al., "Plug-in spectrometry with optical fibers as a novel analytical tool for nanoparticles technology: Application to the investigation of the emulsion polymerization of the alkylcyanoacrylate," *J. Nanoparticle Res.*, vol. 5, pp. 365–371, 2003.
- [34] I. Bertholon et al., "Characterization of dextran-poly(isobutylcyanoacrylate) copolymers obtained by redox radical and anionic emulsion polymerization." *Macromolecules*, vol. 39, pp. 3559–3567, 2006.
- [35] S. Guo et al., "Easy fabrication of poly(butyl acrylate)/silicon dioxide core-shell composite microspheres through ultrasonically initiated encapsulation emulsion

- polymerization,” *Ultrason Sonochem.*, vol. 48, pp. 19–29, 2018.
- [36] K. A. Sailaja et al., “Preparation of carbapol coated nanoparticles by emulsion polymerization technique.” *IJPSR*, vol. 2, pp. 1786-1789, 2011.
- [37] A. Rehor et al., “Oxidation-Sensitive Polymeric Nanoparticles.” *Langmuir*, vol. 21, pp. 411–417, 2005.
- [38] C. K. Poon et al., “Fluorescent Labeling and Biodistribution of Latex Nanoparticles Formed by Surfactant-Free RAFT Emulsion Polymerization,” *Macromol. Biosci.*, vol. 17, pp. 1–10, 2017.
- [39] M. E. Treviño et al., “Ultrafine Nanoparticles of Poly (Methyl Methacrylate- co - Methacrylic Acid) Loaded with Aspirin.” *J of Nanomaterials*, vol. 2019, 2019.
- [40] J. Llabot et al., “Nanopartículas poliméricas sólidas.” in *Acta Farmacéutica Bonaerense*, pp. 41-47, 2008.
- [41] R. López-muñoz et al., “Loading of doxorubicin on poly(methyl methacrylate-co-methacrylic acid) nanoparticles and release study.” *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 32, pp. 1107–1124, 2021.
- [42] S. C. Yang et al., “Nanoparticles Produced by Emulsifier-Free Emulsion.” *J of Applied Polym. Sci.*, vol. 78 pp. 517–526, 2000.
- [43] Z. Yang et al., “Crystallization behavior of poly(ϵ -caprolactone)/layered double hydroxide nanocomposites,” *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 116, pp. 2658–2667, 2010.
- [44] J. Engström et al., “In Situ Encapsulation of Nile Red or Doxorubicin during RAFT-Mediated Emulsion Polymerization via Polymerization-Induced Self-Assembly for Biomedical Applications.” *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 221, 2020.
- [45] Z. Vatankhah et al., “Seed’s morphology-induced core-shell composite particles by seeded emulsion polymerization for drug delivery.” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 191, p. 111008, 2020.
- [46] B. Yerriswamy et al., “Controlled release studies of 5-Fluorouracil through poly (vinyl caprolactum-co-vinyl acetate) microspheres.” *Asian J. Pharm.*, vol. 4, pp. 200–204, 2010.
- [47] R. C. Mundargi et al., “A novel method to prepare 5-fluorouracil, an anti-cancer drug, loaded microspheres from poly(N-vinyl caprolactam-co-acrylamide) and controlled

- release studies." *Des. Monomers Polym.*, vol. 13, pp. 325–336, 2010.
- [48] B. García et al., "Encapsulación de Ibuprofeno en la MOF de Zirconio UiO-66." *Univ. Autónoma Metrop. Rev. TEDIQ*, vol. 6, p. 463-466, 2020.
- [49] K. Zhang et al., "Synthesis of temperature-responsive poly(N-isopropyl acrylamide)/poly(methyl methacrylate)/silica hybrid capsules from inverse pickering emulsion polymerization and their application in controlled drug release," *Langmuir*, vol. 26, pp. 7971–7980, 2010.
- [50] J. A. Balleño et al., "Ibuprofen Release from Poly (ethyl cyanoacrylate) Nanoparticles Prepared by Semicontinuous Heterophase Polymerization." *Int. J. of Polym. Sci.* vol. 2018, 2018.
- [51] Rathnam et al., "Nasal drug delivery of anti-diabetic drug repaglinide using degradable starch microspheres" *Int. J. of Pharm. Sci. and Res.* vol. 2, pp. 940–947, 2011.
- [52] G. Dvorakova et al., "Nonaqueous emulsion polymerization: A practical synthetic route for the production of molecularly imprinted nanospheres." *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, vol. 51, pp. 267–274, 2013.
- [53] P. B. Cardoso et al., "Encapsulation of jojoba and andiroba oils by miniemulsion polymerization. Effect on molar mass distribution." *Macromol. Symp.*, vol. 324, pp. 114–123, 2013.
- [54] X. Jin et al., "In vitro and in vivo evaluation of 10-hydroxycamptothecin-loaded poly (n-butyl cyanoacrylate) nanoparticles prepared by miniemulsion polymerization." *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 162, pp. 25–34, 2018.
- [55] X. Zhao et al., "A novel drug loading and release from a thermoresponsive hydrogel formed in situ emulsion polymerization." *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 137, pp. 1–10, 2020.
- [56] Maximilian K. et al., "Miniemulsion polymerization at low temperature: A strategy for one-pot encapsulation of hydrophobic anti-inflammatory drugs into polyester-containing nanoparticles." *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 612, pp. 628–638, 2022.