

Artículo de Revisión

# Nanopartículas basadas en Quitosano con potenciales aplicaciones en biomedicina

## Chitosan Based Nanoparticles with Promising Applications in Biomedicine

Mario Almada<sup>1</sup>, Mariangel Luna<sup>2</sup>, Marisol Gastelum-Cabrera<sup>2</sup>, Osvaldo Beltrán<sup>2</sup>, Patricia D. Martínez-Flores<sup>2</sup>, Joselyn A. García-Mar<sup>2</sup>, Antonio Topete<sup>3</sup>, Marco A. López-Mata<sup>4</sup>, Viviana Reyes-Marquez<sup>5</sup>, María G. Burboa<sup>6</sup>, Miguel A. Valdés<sup>7</sup>, Josué Juárez<sup>7\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Químico-Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Sonora, Campus Caborca, C.P. 83000 Hermosillo, Sonora, México

<sup>2</sup>Departamento de Física, Posgrado en Nanotecnología, Universidad de Sonora, Unidad Centro, C.P. 83000 Hermosillo, Sonora, México;

<sup>3</sup>Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950, Apdo. Postal 44340, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>4</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Campus Cajeme, Blvd. Bordo Nuevo s/n, Antiguo Providencia, C.P. 85040, Cd. Obregón, Sonora, México.

<sup>5</sup>Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de Sonora, Luis Encinas y Rosales S/N, Hermosillo C.P. 83000, Sonora, México

<sup>6</sup>Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad de Sonora, C.P. 83000, Hermosillo, Sonora México

<sup>7</sup>Departamento de Física, Universidad de Sonora, Unidad Centro, C.P. 83000 Hermosillo, Sonora, México

\*Correspondencia: [josue.juarez@unison.mx](mailto:josue.juarez@unison.mx) (Josué Juárez)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1293>

Recibido: 29 de julio de 2023; Aceptado: 13 de octubre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

## Resumen

La nanotecnología es una herramienta emergente utilizada en el desarrollo de novedosos biomateriales de escala nanométrica. Lípidos, proteínas y polisacáridos son algunos de los materiales de origen natural más utilizados para la fabricación de nanomateriales para la entrega controlada de fármacos. De estos, los polisacáridos, como quitosano, almidón, pectina, alginato, entre otros, han sido ampliamente utilizados con estos propósitos. En esta breve revisión, se mostrarán algunos reportes sobre la fabricación de nanopartículas basadas en quitosano, para el transporte y liberación de componentes bioactivos.

**Palabras clave:** nanotecnología, biomateriales, quitosano, nanopartículas

## Abstract

Nanotechnology is a novel tool used to develop novelty biomaterials at the nanoscale. Lipids, proteins, and polysaccharides are natural materials widely used to synthesize controlled drug-delivery nanoparticles. From these raw materials, polysaccharides, such as chitosan, starch, pectin, alginate, among others, have been used for this purpose. In this brief manuscript, several reports about chitosan-based nanoparticles as transport and delivery system of bioactive transport will be shown.

**Keywords:** nanotechnology, biomaterials, chitosan, nanoparticles

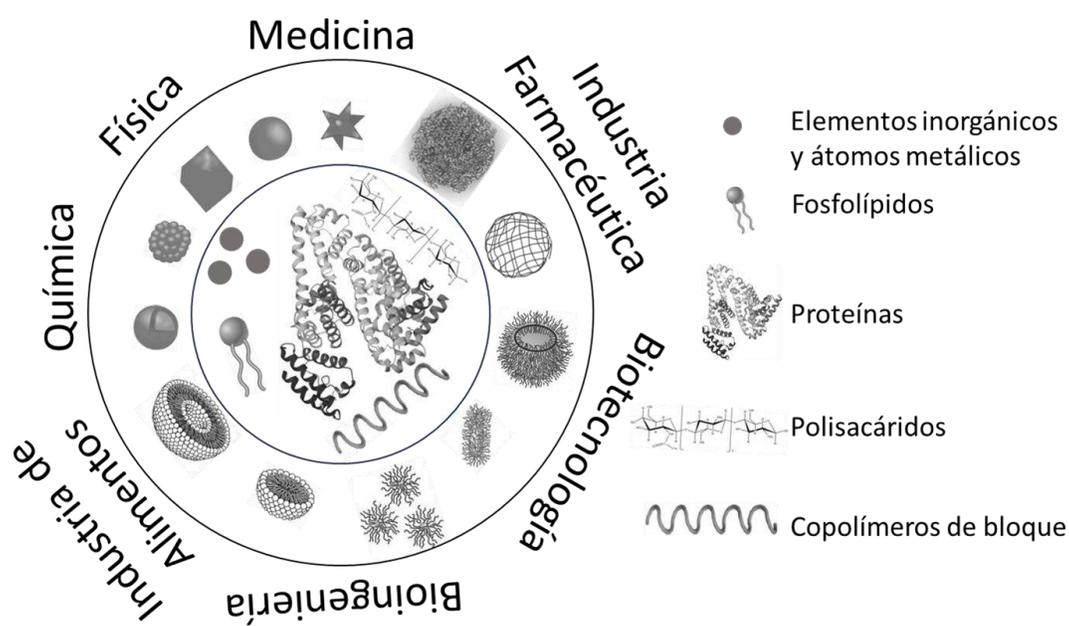
## 1. Introducción

La nanotecnología, a través de la manipulación y ensamblaje de átomos y moléculas, ha permitido diseñar y producir materiales de escala nanométrica y dispositivos funcionales (nanopartículas, nanoplataformas, nanosistemas, nanodispositivos, nanomateriales) los cuales cuentan con características físicas y químicas atractivas que pueden explotarse en áreas de la biología, medicina y tecnología farmacéutica, por mencionar algunas. Tanto materiales de naturaleza inorgánica, orgánica o una combinación de estos, son comúnmente utilizados en el diseño y fabricación de nanomateriales. La Fig. 1 muestra algunos componentes moleculares (fosfolípidos, proteínas, polisacáridos y copolímeros de bloque) y elementos inorgánicos (sales inorgánicas y átomos metálicos) usados en el diseño, síntesis y fabricación de nanomateriales funcionales de interés para diferentes áreas de la industria, ciencia y tecnología (Modi *et al.*, 2022). Por ejemplo, en la síntesis de nanopartículas inorgánicas (metálicas y óxidos metálicos), se promueve la agregación controlada de los precursores metálicos, que por lo general son sales metálicas o alcóxidos, siguiendo diferentes estrategias químicas y físicas, tales como reacciones de óxido-reducción, coprecipitación, descomposición térmica, procesos de sol-gel, electroquímica, plasma, deposición química de vapor, entre otros, para obtener una nanopartícula de tamaño y forma determinada (Jamkhande *et al.*, 2019).

Para la fabricación de nanopartículas basadas en materiales orgánicos comúnmente se utilizan moléculas de peso molecular bajo (fosfolípidos, lípidos, y tensioactivos) (Tenchov *et al.*, 2021) y/o alto (polímeros sintéticos y naturales) (Gagliardi *et al.*, 2021); de carácter anfipático, zwitteriónico, iónico (aniónico y catiónico); moléculas que bajo condiciones controladas de disolución se asocian a través de interacciones intra y/o intermoleculares, obteniéndose sistemas nanoestructurados tales como micelas, vesículas, nanopartículas sólidas, nanocápsulas, por mencionar algunos ejemplos. Así, cuando moléculas anfipáticas, por ejemplo, fosfolípidos o copolímeros de bloque, son colocadas en un medio acuoso, éstas tienden a auto-asociarse formando diferentes tipos de estructuras (micelas, vesículas, bicapas, etc.), en donde las secciones hidrofóbicas de estas moléculas se agrupan para evitar el contacto con las moléculas del agua, mientras que la parte hidrofílica de la molécula queda orientada hacia la fase acuosa, generándose así las llamadas *estructuras auto-asociadas*, mediante un sutil balance entre fuerzas atractivas y repulsivas.

Los materiales poliméricos son ampliamente utilizados en la fabricación de nanopartículas funcionales, debido a su bajo costo de producción, bajo costo de purificación y gran abundancia en la naturaleza. Además, estos materiales pueden sintetizarse en un laboratorio (polímeros sintéticos) o bien obtenerse a partir de fuentes naturales (polímeros naturales), destacando la gran cantidad de

grupos funcionales, intrínsecos a su estructura química de polímero, los cuales están relacionados con las propiedades fisicoquímicas en disolución (Begines *et al.*, 2020; Gagliardi *et al.*, 2021). De estos materiales, los polímeros de origen natural o biopolímeros son ampliamente utilizados como materia prima para el desarrollo de nanomateriales con prometedoras aplicaciones biomédicas, debido a que suelen ser materiales biocompatibles, biodegradables y no tóxicos, en particular las proteínas y los polisacáridos (Vodyashkin *et al.*, 2022). Las unidades monoméricas que constituyen a estos biopolímeros proporcionan una gran cantidad de grupos químicos funcionales que influyen de manera directa en la estructura y conformación que estos materiales pueden adoptar en disoluciones acuosas, así como influir en su reactividad química (Muir y Burdick, 2021).



**Figura 1.** Materiales utilizados en el desarrollo de nanodispositivos de interés para diferentes campos de la ciencia, tecnología e industria.

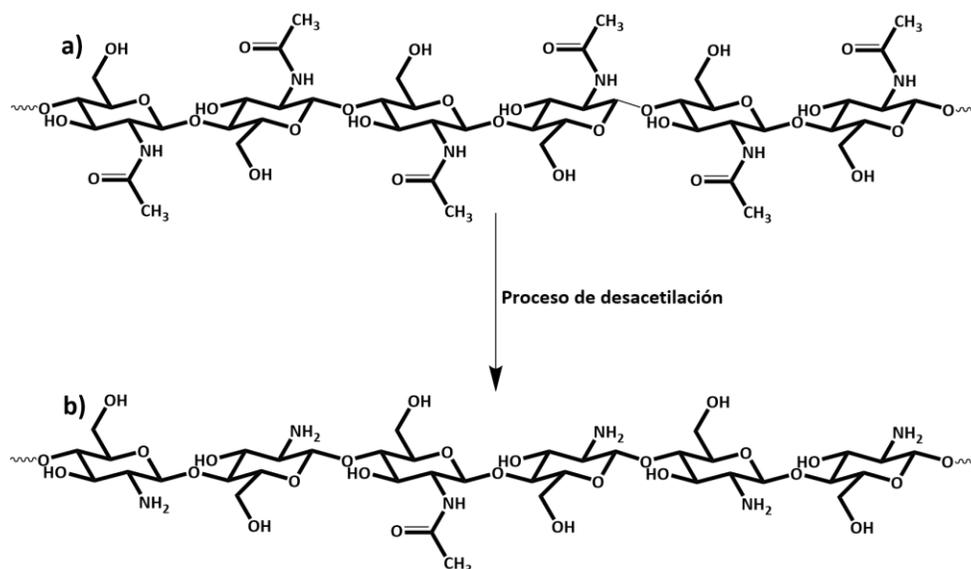
**Figure 1.** Materials used in the development of nanodevices of interest for different fields of science, technology and industry.

## 2. Polisacáridos

Son los biopolímeros más abundantes en la naturaleza y están constituidos por monosacáridos unidos por enlaces glicosídicos. Debido a la gran variedad de monosacáridos que existen en la naturaleza y a los diferentes enlaces glicosídicos mediante los cuales se pueden unir lo largo de la cadena principal del biopolímero existe una diversidad de diferentes polisacáridos (Mohammed *et al.*, 2021; Lebrilla *et al.*, 2022). Por ejemplo, las unidades monoméricas de la celulosa y quitina están unidas por enlaces glucosídicos  $\beta(1\rightarrow4)$ , sin embargo la celulosa es un homopolímero lineal

constituido por una solo tipo de monosacárido, la glucosa, mientras que la quitina es un heteropolímero lineal constituido por monosacáridos de N-acetilglucosamina y glucosamina (Sharifi-Rad *et al.*, 2021).

En particular, la quitina (Fig. 2a) se obtiene principalmente del exoesqueleto de artrópodos, tales como insectos, de crustáceos, cangrejos y camarones, así como de las paredes celulares de hongos. A pesar de que la quitina se ha catalogado como un material biocompatible, sus aplicaciones en el área biomédica se ven limitadas debido al alto contenido de N-acetilglucosamina (>90 %) que hacen de este biopolímero un material duro, no elástico, e insoluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Estos inconvenientes son superados una vez que se elimina el grupo acetilo de la estructura química de la quitina, por un proceso de desacetilación química o enzimática, obteniéndose como producto al quitosano (Fig. 2b) (Sharifi-Rad *et al.*, 2021).



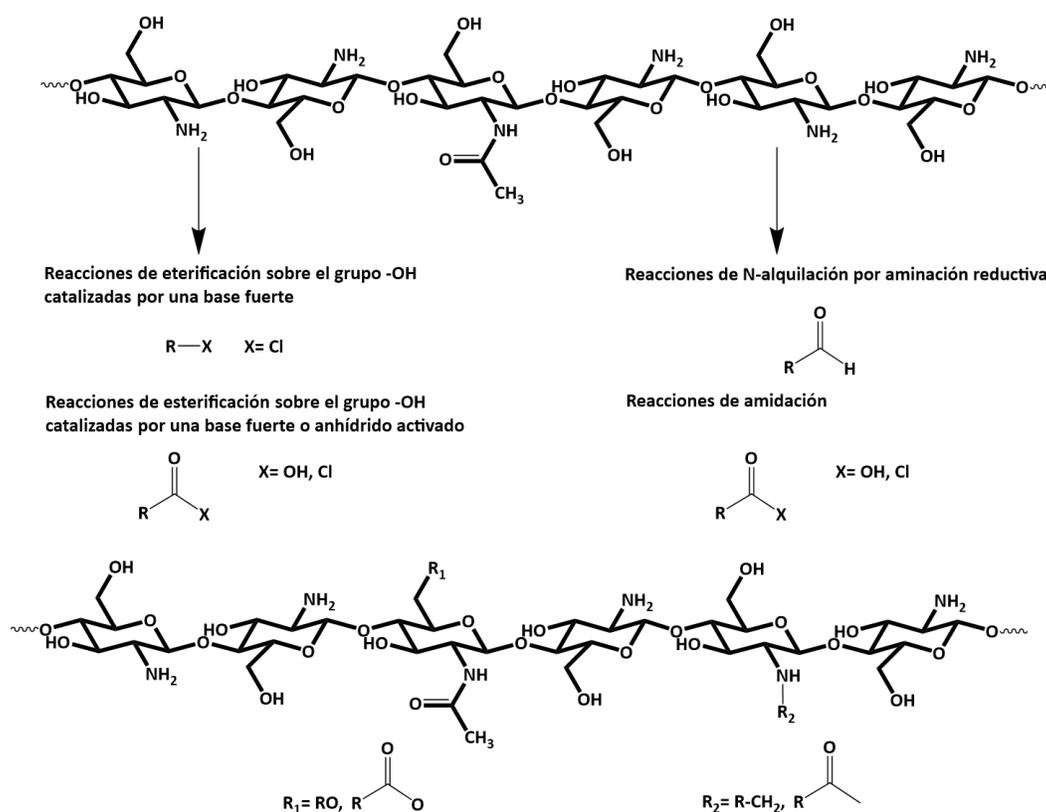
**Figura 2.** Estructura química de la quitina (a) y del quitosano (b) obtenido después de la desacetilación de la quitina.

**Figure 2.** Chemical structure of chitin (a) and chitosan (b) obtained after deacetylation of chitin.

El quitosano está constituido principalmente por unidades de N-glucosamina (>50 %), es un polielectrolito catiónico, soluble en soluciones acuosas ácidas (Sharifi-Rad *et al.*, 2021). Es importante mencionar que el quitosano se usa ampliamente como materia prima en la construcción de materiales y dispositivos con aplicaciones prometedoras en el área biomédica, debido a sus propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad, hemostáticas, antimicrobianas. Además, es un biopolímero accesible, debido a su alta tasa de producción (aproximadamente se producen  $10^{11}$  –  $10^{14}$  toneladas de quitosano a nivel mundial) (Crognale *et al.*, 2022; Pellis *et al.*, 2022) y a su bajo costo económico (MX\$151.02-216.00) (Riofrio *et al.*, 2021). Por estas razones, el quitosano es uno de los polímeros más utilizados para el desarrollo de materiales funcionales a escala macro, micro y nanométrica. Algunos ejemplos de esto es la fabricación de nanopartículas, nanofibras, andamios, hidrogeles, membranas, películas, por mencionar algunos biomateriales funcionales, los cuales se emplean de manera específica en la regeneración de tejido, liberación de fármacos, administración de vacunas, etc. Los

métodos más comunes para su fabricación son la gelificación iónica, entrecruzamiento físico o químico, evaporación de solvente, autoasociación, tamizado, secado por aspersión y secado por liofilización (Ribeiro *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2023).

A pesar de que el quitosano es un biopolímero versátil, presenta algunas limitaciones relacionadas con su estructura química, como una baja solubilidad en pH fisiológico, afectando de manera negativa las funciones para las cuales se diseña el biomaterial. Estas limitaciones pueden solventarse modificando químicamente la estructura del quitosano o bien combinándolo con otros polímeros naturales o sintéticos (Seidi *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2022). La modificación química del quitosano es una estrategia ampliamente utilizada para modular el balance hidrofílico/hidrofóbico, la carga y funcionalidad de este biopolímero (Aibani *et al.*, 2021). Los grupos funcionales -OH y -NH<sub>2</sub> presentes en el quitosano facilitan la unión covalente de residuos moleculares en el esqueleto del quitosano a través de reacciones de eterificación, esterificación, alquilación, aminación reductiva y amidación, principalmente (Di Martino y Sedlarik, 2014; Ribeiro *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2022). La Fig. 3 es un esquema resumido de este tipo de reacciones químicas que permite cambiar la estructura y funcionalidad del este polisacárido. A continuación, se presentarán el uso del quitosano nativo y modificado para la fabricación de nanopartículas para el transporte de componentes bioactivos, o como agente de recubrimiento de la superficie de nanovarillas de oro.



**Figura 3.** Principales reacciones químicas utilizadas para unir estructuras moleculares de bajo peso molecular a la estructura del quitosano.

**Figure 3.** Main chemical reactions used to attach low molecular weight molecular structures to the chitosan structure.

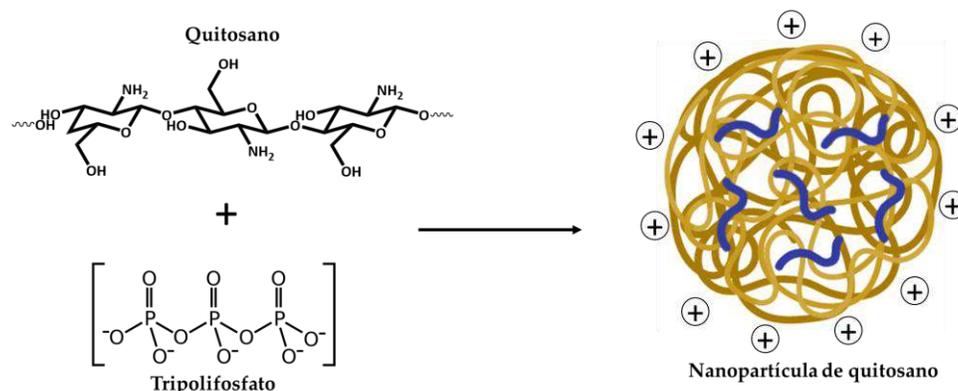
En este reporte se discutirá de manera breve el uso de polisacáridos, en particular el quitosano, para el desarrollo de nanomateriales, así como el método de obtención más utilizado para la obtención de nanopartículas basadas en quitosano para la carga, transporte y liberación de compuestos bioactivos, tales como proteínas y compuestos de bajo peso molecular, o como agentes de estabilización de superficies de nanovarillas de oro.

### 3. Síntesis de nanopartículas basadas en quitosano nativo y modificado químicamente

La construcción de nanopartículas basadas en quitosano puede llevarse a cabo por diversos procesos tales como el entrecruzamiento iónico (gelificación iónica), nanoprecipitación, microemulsión, coacervación y electroaspersión. El método más utilizado es el entrecruzamiento iónico, usando tripolifosfato de sodio (TPF) como agente reticulante, debido a que es un proceso amigable con el medio ambiente, económico, reproducible y fácil de desarrollar. Además, la fabricación de estos sistemas nanoparticulados se realiza bajo condiciones suaves de entrecruzamiento, por lo que los componentes bioactivos no pierden actividad biológica (Yanat y Schroën, 2021; Vodyashkin *et al.*, 2022). La fig. 4 muestra un esquema general del proceso de entrecruzamiento iónico para la obtención de nanopartículas de quitosano usando TPF. El quitosano previamente se disuelve en medio acuoso ligeramente acidificado (HCl o CH<sub>3</sub>COOH). El pH de la disolución se ajusta con NaOH a un valor determinado, manteniendo la disolución en agitación constante a temperatura del laboratorio. Finalmente se adiciona gota a gota TPF, previamente disuelto en agua, manteniendo la agitación de la mezcla quitosano-TPP (Calvo *et al.*, 1997). La formación de nanopartículas resulta de las interacciones electrostáticas entre los grupos amino protonados del quitosano y los grupos aniónicos del TPF. El proceso se ha modificado con el fin de optimizar el proceso de obtención de nanopartículas, por ejemplo, se puede variar el pH de la disolución del quitosano en un rango de 4.5 a 5.5, la concentración de quitosano (1 a 3 mg/mL), la relación en peso del quitosano:TPF, en un rango de 3:1 a 5:1 y la temperatura de las disoluciones de quitosano y TPP al momento de realizar el entrecruzamiento, ya sea a temperatura ambiente (25 °C) (Calvo *et al.*, 1997), o bien, calentando la disolución de quitosano a 60 °C y posterior transferencia a un baño de agua fría a 4 °C (Luna *et al.*, 2022).

Calvo y colaboradores (1997) fueron los primeros investigadores en utilizar el método de entrecruzamiento iónico, usando TPF como agente reticulante, para obtener nanopartículas de quitosano, usando una relación en peso de quitosano:TPF (5:1). El tamaño de las partículas de quitosano varió entre 263 y 408 nm, con una capacidad de carga de 51 mg de proteína por cada 100 mg de nanopartículas de quitosano. En un reporte más reciente, Almada y colaboradores (2014) obtuvieron nanopartículas de quitosano nativo y quitosanos parcialmente hidrofobizados (uniendo residuos de octilaldehído a la estructura del quitosano con grados de modificación de 10 y 30 %, mediante una reacción de aminación reductiva) modificando algunas condiciones del protocolo de entrecruzamiento iónico reportado por Calvo. La síntesis se realizó a un pH de 4.2, usando una relación en peso de quitosano:TPF (2.5:1) y se reportaron tamaños de nanopartículas de 159 nm y 260 nm cuando las nanopartículas de quitosano fueron resuspendidas en agua y en buffer fosfato, respectivamente. Por otra parte, el tamaño de nanopartículas con quitosanos hidrofóbicos fue mayor

cuando éstas se resuspendieron en agua desionizada, siendo de 190 nm para el quitosano hidrofobizado al 10 % y 200 nm para el quitosano modificado al 30 %, mientras que en buffer de fosfato el tamaño fue menor, comparado con las partículas obtenidas con quitosano nativo (227 nm y 253 nm para quitosano hidrofóbico al 10 y 30 %, respectivamente). Este resultado sugiere que la hidrofobización del quitosano desempeña un papel importante en la conformación del polisacárido, modulando el tamaño de la nanopartícula según el disolvente utilizado.



**Figura 4.** Esquema general del proceso de fabricación de nanopartículas por entrecruzamiento iónico.  
**Figure 4.** General scheme of the nanoparticle fabrication process by ionic crosslinking.

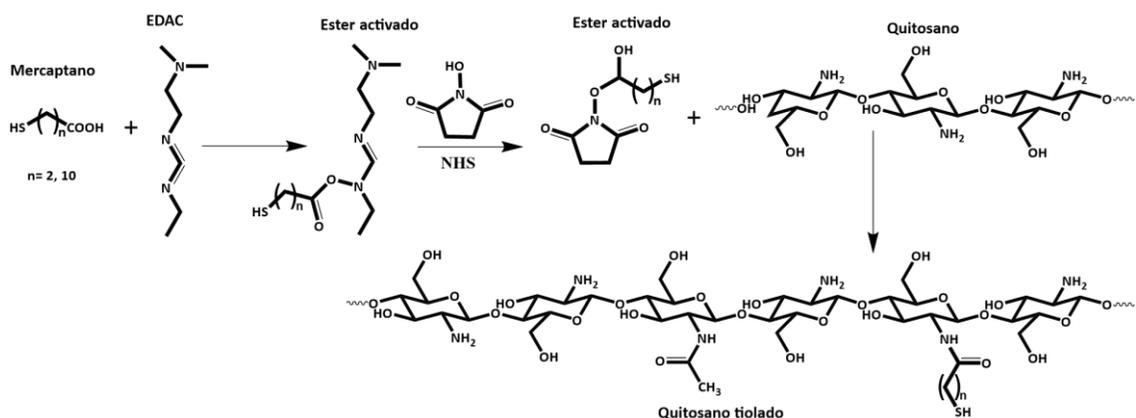
## 4. Nanopartículas de quitosano para carga-transporte-liberación de compuesto bioactivos

El quitosano es un biopolímero atractivo para el desarrollo de nanopartículas que sirvan como matriz de carga-transporte-liberación de compuestos biológicamente activos, tales como proteínas, ADN, ARN, fármacos, aceites esenciales, extractos naturales, por mencionar algunos ejemplos. Esta capacidad está relacionada con el carácter catiónico y solubilidad en medio acuoso del quitosano nativo, así como de los quitosanos modificados (Di Martino y Sedlarik, 2014; Ribeiro *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2022).

### 4.1 Nanopartículas de quitosano para carga-transporte-liberación de proteínas

Las nanopartículas de quitosano se han propuesto para cargar y transportar proteínas de uso terapéutico. Con este propósito, la albúmina de suero bovino ha sido utilizada como proteína modelo en la fabricación de nanopartículas de carga y transporte de proteínas (Calvo *et al.*, 1997; Fernández-Urrusuno *et al.*, 1999; Mattu *et al.*, 2013; Yadav y Yadav, 2021). Por ejemplo, Calvo y colaboradores

evaluaron la capacidad de una nanomatriz de quitosano para atrapar albúmina, logrando eficiencias de encapsulamiento del 80 %, lo cual sugiere que el quitosano nativo es una matriz excelente para el soporte de proteínas. Posteriormente, Fernández-Urrusuno y colaboradores (1999) desarrollaron un sistema de liberación de insulina por vía nasal utilizando nanopartículas de quitosano sintetizadas por el método de entrecruzamiento iónico, demostrando que las nanopartículas funcionan como vehículos que transportan insulina a través de la mucosa nasal de manera eficiente. En trabajos similares Juárez y colaboradores utilizaron quitosanos tiolados para la fabricación de nanopartículas con la finalidad de mejorar la eficiencia de encapsulación de proteínas, en particular albúmina de suero bovino e insulina (Hechavarría y Juárez 2018, Nevárez y Juárez 2018, Piri y Juárez, 2019). Los quitosanos se funcionalizaron uniéndolos químicamente ácido mercaptopropánico y mercaptoundecanoico mediante una reacción de amidación. La Fig. 5 muestra el protocolo de la reacción química la cual consiste en dos etapas. En la primera etapa, se obtiene un éster activado mediante la reacción del ácido tiólico (3-mercaptopropánico u 11-mercaptoundecanoico) con clorhidrato de N-(e-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDAC), seguido de una transferencia del mercaptano activado a N-hidroxisuccinimida (NHS), el cual es más estable en medio acuoso que el primer éster activado con EDAC. En la segunda etapa, el éster activado con NHS se adiciona a la disolución de quitosano, ajustando la disolución a un pH de 5.0 para facilitar la reacción de amidación (Luna *et al.*, 2022).



**Figura 5.** Esquema del protocolo de modificación del quitosano con mercaptanos ácidos.

**Figure 5.** Schematic of the chitosan modification protocol with acid mercaptans.

Las nanopartículas se obtuvieron por entrecruzamiento iónico, ajustando el pH a 5.5 para facilitar la agregación y formación de nanopartículas de quitosano tiolado. Los resultados mostraron que las nanopartículas obtenidas con quitosano tiolado presentaron una mejor eficiencia de encapsulación de albúmina de suero bovino (89 % para el quitosano modificado con ácido mercaptopropánico y 97 % para las nanopartículas de quitosano modificado con ácido mercaptoundecanoico), en comparación con la eficiencia de encapsulación reportada para las nanopartículas obtenidas con quitosano nativo. Por otra parte, estas nanopartículas también encapsulan insulina de manera eficiente, mostrando eficiencias de encapsulación de 73 y 75 % para las nanopartículas de quitosano modificado con ácido mercaptopropánico y mercaptoundecanoico, respectivamente. Los ensayos *in vitro* de la liberación de la lisozima capturada en las nanopartículas de quitosano modificado con

ácido mercaptoundecanoico mostraron una liberación constante y controlada, mientras que la lisozima encapsulada en la matriz polimérica del sistema de nanopartículas de quitosano modificado con ácido mercaptopropanoico no se liberó.

Con base a este resultado, las nanopartículas de quitosano modificadas con ácido mercaptoundecanoico fueron consideradas para evaluar su potencial terapéutico (capacidad hipoglucemiante) mediante ensayos *in vivo* usando ratas Wistar diabéticas como modelos. Los resultados demostraron que estas nanopartículas presentan una actividad hipoglucemiante media, puesto que los niveles de glucosa en sangre disminuyen aproximadamente hasta un 50 % después de dos horas de ser administrada vía oral y el efecto permanece por 4 horas, lo cual sugiere que la lisozima se libera de manera controlada y constante (Nevárez y Juárez 2018, Piri y Juárez, 2019). Con base en estos resultados, las nanopartículas basadas en quitosanos tiolados y cargadas con insulina son de interés biomédico puesto que representan un biomaterial con prometedoras aplicaciones en el tratamiento de la diabetes.

## 4.2 Nanopartículas de quitosano para carga de compuestos de bajo peso molecular (fármacos y aceites esenciales)

El proceso de fabricación de nanopartículas basadas en quitosano es fácil de adaptar de acuerdo con las propiedades de las especies que se pretenden encapsular e incluso es posible adicionar un paso para facilitar la encapsulación de compuestos bioactivos de bajo peso molecular, tales como fármacos (hidrofílicos neutros, catiónicos, aniónicos, o hidrofóbicos), extractos de plantas y aceites esenciales. Por ejemplo, el agente antineoplásico doxorrubicina es uno de los primeros fármacos que fueron encapsulados en nanopartículas de quitosano. Janes y colaboradores (2001) prepararon nanopartículas de quitosano cargadas con doxorrubicina a un pH de 4.7, consiguiendo una eficiencia de encapsulación de la doxorrubicina realmente baja (9.1 %) debido a que el fármaco se encontraba cargado positivamente ( $pK_a$  de la doxorrubicina = 8.2 al pH de preparación de nanopartículas) y por lo tanto pudo haberse presentado una repulsión entre los grupos amino del quitosano y del fármaco. En un trabajo reciente, Zare y colaboradores (2018) se logró aumentar la eficiencia de encapsulación de doxorrubicina ajustando las condiciones experimentales del proceso de fabricación de nanopartículas basadas en quitosano nativo. A pesar de alcanzar eficiencias de encapsulación del 23 % el porcentaje es bajo si se compara con nanopartículas obtenidas con quitosanos modificados (Di Martino y Sedlarik, 2014) o cuando se usa en combinación con otros materiales poliméricos (Yang *et al.*, 2021).

Por otra parte, los aceites esenciales poseen excepcionales propiedades antisépticas, antiinflamatorias, repelentes de insectos, entre otras, por lo que suelen utilizarse como paliativo contra ciertas enfermedades, tales como el cáncer o enfermedades causadas por microorganismos (Encinas-Basurto *et al.*, 2017; Hadidi *et al.*, 2020; Luna *et al.*, 2022; Mondéjar-López *et al.*, 2022). Sin embargo, los aceites esenciales no pueden aplicarse directamente debido a que son compuestos hidrofóbicos, volátiles, lábiles al aire, luz y temperatura, además de ser irritantes si se aplican directamente en la piel u otros tejidos. Estos inconvenientes se solventan utilizando nanopartículas de quitosano como matriz de transporte. Debido a la naturaleza hidrofóbica de los aceites esenciales es necesario incluir un paso adicional al protocolo de obtención de nanopartículas basadas en quitosano por entrecruzamiento iónico. Este paso consiste en preparar una emulsión mezclando el

aceite esencial con un surfactante en medio acuoso, en donde las estructuras micelares de la emulsión quedan atrapadas en la red de la matriz polimérica del quitosano, permitiendo así encapsular al aceite esencial en grandes proporciones, alcanzando valores de eficiencia de encapsulación superiores al 50 % (Hadidi *et al.*, 2020; Luna *et al.*, 2022; Mondéjar-López *et al.*, 2022). Es importante mencionar que los sistemas preparados a base de quitosano y cargados con aceites esenciales mostraron excelentes propiedades antibacterianas. Por ejemplo, las nanopartículas de quitosano cargadas con aceite esencial de clavo, preparadas por Hadidi y colaboradores (2020) afectaron la viabilidad tanto de bacterias Gram positivas como Gram negativas, concluyendo que estos nanosistemas pueden ser utilizados para prevenir la contaminación de alimentos y propagación de infecciones bacterianas.

Por otra parte, Luna y colaboradores (2022), fabricaron nanopartículas de quitosano cargadas con carvacrol como agente bactericida. Como es de esperar, la eficiencia de encapsulación de carvacrol en nanopartículas de quitosano obtenidas por el protocolo tradicional de entrecruzamiento iónico es baja debido a la hidrofobicidad del aceite esencial. Para aumentar la cantidad de carvacrol en la nanomatriz de quitosano, Luna y colaboradores modificaron primeramente la estructura del quitosano uniendo cadenas hidrocarbonadas de ocho carbonos mediante una reacción de amidación, resultando en un quitosano hidrofóbico. Después prepararon una emulsión de carvacrol la cual se incorporó a la disolución de quitosano modificado y, finalmente, se agregó la disolución de TPF. Con esta estrategia, se alcanzó una eficiencia de encapsulación de carvacrol del 56 %. Interesantemente, estos nanosistemas basados en quitosano presentaron una fuerte actividad antibacteriana, disminuyendo la viabilidad bacteriana por debajo de 30 % a concentraciones de 0.38 mg/ml de carvacrol. Con base en estos resultados, las nanopartículas cargadas con carvacrol pueden considerarse como un biomaterial potencialmente útil en la prevención de infecciones bacterianas.

### **4.3 Quitosano como agente estabilizante de nanopartículas poliméricas y metálicas**

Además de la encapsulación de agentes bioactivos, el quitosano se ha utilizado para recubrir y funcionalizar la superficie de nanodispositivos (nanopartículas, lipídicas, proteicas, poliméricas y metálicas) de transporte-entrega de fármacos mediante el aprovechamiento de su carácter policationico y de la gran cantidad de grupos funcionales intrínsecos a su estructura, sumado esta funcionalidad a sus propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad y mucoadhesividad (Frank *et al.*, 2020). De acuerdo con los ensayos desarrollados tanto *in vitro* como *in vivo*, los dispositivos funcionales estabilizados con quitosano presentan ciertas ventajas, mejorando la estabilidad en disolución y la liberación controlada de fármacos, además de promover la mucoadhesividad, penetración tisular y la modulación de las interacciones con las células, mejorando así la función terapéutica del nanosistema.

Por otra parte, cuando se recubre con quitosano la superficie de nanopartículas metálicas, tales como las nanopartículas de oro y plata, las propiedades plasmónicas de estas nanopartículas prácticamente no se afectan (Katas *et al.*, 2018; Ibrahim *et al.*, 2019; Verma *et al.*, 2021). Este hecho es de gran relevancia, puesto que estas propiedades ópticas representan una alternativa terapéutica contra enfermedades como el cáncer, o aquellas provocadas por microorganismos, a través del incremento de temperatura (terapia fototérmica) debido a la disipación de energía electromagnética absorbida (propiedad fototérmica) (Ibrahim *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2021). Un ejemplo ilustrativo de esto son las nanovarillas de oro, que presentan dos bandas de absorción (plasmón de resonancia transversal

y plasmón de resonancia longitudinal) características en la región visible del espectro electromagnético, como resultado de la oscilación colectiva de los electrones presentes en la superficie de la nanovarilla con el campo eléctrico de la radiación electromagnética. Las nanovarillas de oro se sintetizan por el método de crecimiento mediado por semillas, en el cual se usa bromuro de hexadeciltrimetil amonio (CTAB) como agente estabilizante (Zheng *et al.*, 2021). La presencia de este surfactante es esencial para proporcionar estabilidad a la barra de oro, pues cuando éste se elimina, a través de un proceso de diálisis o por centrifugación, las nanovarillas de oro se destruyen, perdiendo sus propiedades plasmónicas y su potencial terapéutico (Duan *et al.*, 2014; Almada *et al.*, 2017). Por otra parte, la presencia de CTAB limita el uso biológico de estos sistemas debido a que este surfactante es altamente tóxico para las células. Por lo anterior, es necesario buscar materiales que confieran estabilidad a las nanovarillas, que sean biocompatibles y que no afecten las propiedades plasmónicas del nanomaterial.

En este sentido, Duan y colaboradores (2014) desarrollaron un sistema nanoparticulado basado en nanovarillas de oro para la destrucción de células cancerígenas por quimioterapia y ablación térmica. El nanosistema consta de un núcleo de oro en forma de varilla, estabilizado con quitosano, el cual se conjuga químicamente con doxorubicina. Los ensayos de la viabilidad *in vitro* se realizaron utilizando células HeLa, MCF-7 y A549 como células modelo de cáncer cervical, cáncer de mama y cáncer pulmonar, respectivamente. La viabilidad de las células cancerígenas se vio afectada por la presencia de estos nanosistemas; sin embargo, el efecto citotóxico se incrementó cuando las células fueron sometidas a un proceso de irradiación, debido al proceso de absorción de la radiación electromagnética y posterior conversión a calor por parte de las nanovarillas de oro.

Almada y colaboradores (2017) propusieron el uso de quitosano para reemplazar el CTAB de la superficie de las nanovarillas de oro. Para lograr este objetivo, el quitosano se modificó con ácido mercaptopropánico, proporcionando grupos -SH, los cuales se caracterizan por su alta afinidad a la superficie de oro. Almada y colaboradores reportaron que las nanovarillas de oro estabilizadas con quitosano ácido mercapto propanoico son estables en medio acuoso y no afectan las propiedades fototérmicas del nanomaterial. Con base en estos resultados, los autores sugieren que las nanovarillas de oro estabilizadas con el quitosano tiolado pueden ser consideradas como biomateriales con aplicaciones sumamente prometedoras en el campo de la biomedicina. Además, es posible implementar una terapia dual, en donde el efecto quimioterapéutico puede aumentarse a través de la sensibilización de las células como consecuencia del incremento de temperatura en el medio circundante.

## 5. Conclusiones

El quitosano es un biopolímero atractivo para el desarrollo de nanomateriales útiles para la carga, transporte y liberación localizada y controlada de fármacos, ya que es un biopolímero biocompatible y biodegradable. A pesar de que existen diversas metodologías para la fabricación de nanopartículas basadas en quitosano, el método de entrecruzamiento iónico, usando TPP como agente reticulante, es el más utilizado ya que es versátil, fácil de desarrollar y los resultados son reproducibles; además es un proceso de bajo costo y amigable con el medio ambiente. Por otra parte, la adición covalente de pequeñas moléculas a la estructura química del quitosano modifica las características fisicoquímicas de este biopolímero, permitiendo modular el comportamiento del quitosano en agua, optimizar la fabricación de las nanopartículas basadas en quitosano, mejorar las

propiedades de carga-transporte-liberación de fármacos de nanomateriales basados en quitosano y, de esta manera, ampliar el uso potencial del quitosano como agente de recubrimiento y estabilizador de la superficie de nanomateriales, aumentar la eficiencia terapéutica del componente bioactivo, o para el caso de materiales fototérmicos, aumentar el daño como consecuencia del incremento de temperatura (efecto fototérmico) en el tejido blanco de interés. Los resultados de los trabajos presentados demuestran que las nanopartículas o dispositivos desarrollados a base de quitosano tienen prometedoras aplicaciones en el área de la biomedicina, por lo menos en ensayos *in vitro*. Ahora es importante dar un paso más adelante en la investigación sobre el posible uso de estos nanomateriales en ensayos *in vivo*, con el fin de elucidar el potencial de estos nanosistemas.

## Agradecimientos

A la Universidad de Sonora por su apoyo a través del proyecto interno USO315008537.

## Conflicto de interés

Los Autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Referencias

- Aibani, N., Rai, R., Patel, P., Cuddihy, G. & Wasan, E. K. (2021). Chitosan nanoparticles at the biological interface: implications for drug delivery. *Pharmaceutics* 13(10): 1686. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101686>
- Almada, M., Burboa, M. G., Robles, E., Gutiérrez, L. E., Valdés, M. A. & Juárez, J. (2014). Interaction and cytotoxic effects of hydrophobized chitosan nanoparticles on MDA-MB-231, HeLa and Arpe-19 cell lines. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 14(6): 692-701. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140118214802>
- Almada, M., Leal-Martínez, B. H., Hassan, N., Kogan, M. J., Burboa, M. G., Topete, A., Valdez, M. A. & Juárez, J. (2017). Photothermal conversion efficiency and cytotoxic effect of gold nanorods stabilized with chitosan, alginate and poly(vinyl alcohol). *Materials Science and Engineering C* 77:583-593. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.218>
- Begines, B., Ortiz, T., Pérez-Aranda, M., Martínez, G., Merinero, M., Argüelles-Arias, F. & Alcludia, A. (2020). Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent developments and future prospects. *Nanomaterials* 10(7): 1403. <https://doi.org/10.3390/nano10071403>
- Calvo, P., Remuñán-López, C., Vila-Jato, J. L. & Alonso, M. J. (1998). Novel hydrophilic chitosan-polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. *Journal of Applied Polymer Science* 63(1): 125-132. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19970103\)63:1%3C125::AID-APP13%3E3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19970103)63:1%3C125::AID-APP13%3E3.0.CO;2-4)
- Chen, Q., Qi, Y., Jiang, Y., Quan, W., Luo, H., Wu, K., Li, S. & Ouyang, Q. (2022). Progress in Research of Chitosan Chemical Modification Technologies and Their Applications. *Marine Drugs* 20(8): 536. <https://doi.org/10.3390/md20080536>

- Crognale, S., Russo, C., Petruccioli, M. & D'annibale, A. (2022). Chitosan Production by Fungi: Current State of Knowledge, Future Opportunities and Constraints. *Fermentation* 8(2): 76. <https://doi.org/10.3390/fermentation8020076>
- Di Martino, A. & Sedlarik, V. (2014). Amphiphilic chitosan-grafted-functionalized polylactic acid based nanoparticles as a delivery system for doxorubicin and temozolomide co-therapy. *International Journal of Pharmaceutics* 474(1–2): 134-145. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.014>
- Duan, R., Zhou, Z., Su, G., Liu, L., Guan, M., Du, B. & Zhang, Q. (2014). Chitosan-coated gold nanorods for cancer therapy combining chemical and photothermal effects. *Macromolecular Bioscience* 14(8): 1160-1169. <https://doi.org/10.1002/mabi.201300563>
- Encinas-Basurto, D., Ibarra, J., Juarez, J., Burboa, M. G., Barbosa, S., Taboada, P., Troncoso-Rojas, R. & Valdez, M. A. (2017). Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for sustained release of allyl isothiocyanate: characterization, in vitro release and biological activity. *Journal of Microencapsulation* 34(3): 231–242. <https://doi.org/10.1080/02652048.2017.1323037>
- Fernández-Urrusuno, R., Calvo, P., Remuñán-López, C., Vila-Jato, J. L. & Alonso, M. J. (1999). Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles. *Pharmaceutical Research* 16: 1576-1581. <https://doi.org/10.1023/A:1018908705446>
- Frank, L. A., Onzi, G. R., Morawski, A. S., Pohlmann, A. R., Guterres, S. S. & Contri, R. V. (2020). Chitosan as a coating material for nanoparticles intended for biomedical applications. *Reactive and Functional Polymers* 147: 104459. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104459>
- Gagliardi, A., Giuliano, E., Venkateswararao, E., Fresta, M., Bulotta, S., Awasthi, V. & Cosco, D. (2021). Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to Solid Tumors. *Frontiers in Pharmacology* 12: 601626. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.601626>
- Hadidi, M., Pouramin, S., Adinepour, F., Haghani, S. & Jafari, S. M. (2020). Chitosan nanoparticles loaded with clove essential oil: Characterization, antioxidant and antibacterial activities. *Carbohydrate Polymers* 236: 116075. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116075>
- Ibrahim, A. M., Alzahrani, H. A. A., Abd El-Latif, M. M. & Selim, M. M. (2019). Influence of different stabilizers on the morphology of gold nanoparticles. *Bulletin of the National Research Centre* 43(1): 33. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0070-5>
- Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H. & Kalaskar, M. G. (2019). Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 53: 101174. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101174>
- Janes, K. A., Fresneau, M. P., Marazuela, A., Fabra, A. & Alonso, M. J. (2001). Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. *Journal of Controlled Release* 73(2–3): 255-267. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00294-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00294-2)
- Katas, H., Moden, N. Z., Lim, C. S., Celesistinus, T., Chan, J. Y., Ganasan, P. & Suleman Ismail Abdalla, S. (2018). Biosynthesis and Potential Applications of Silver and Gold Nanoparticles and Their Chitosan-Based Nanocomposites in Nanomedicine. *Journal of Nanotechnology* 1-13: 290705. <https://doi.org/10.1155/2018/4290705>
- Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Raziyeva, K., Tabyldiyeva, L., Berikova, K., Zhumagul, D., Temirkhanova, K. & Saporov, A. (2023). Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Regeneration. *Pharmaceutics* 15(3): 807. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030807>

Lebrilla, C. B., Liu, J., Widmalm, G. & Prestegard, J. H. (2022). Oligosaccharides and Polysaccharides. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., (Ed.). *Essentials of Glycobiology*. (4<sup>th</sup> Edition). Cold Spring Harbor Laboratory Press(NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. Chapter 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579972/#top>

Luna, M., Beltran, O., Encinas-Basurto, D. A., Ballesteros-Monrreal, M. G., Topete, A., Hassan, N., López-Mata, M. A., Reyes-Márquez, V., Valdez, M. A. & Juarez, J. (2022). High antibacterial performance of hydrophobic chitosan-based nanoparticles loaded with Carvacrol. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 209 (Part 1): 112191. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112191>

Mattu, C., Li, R. & Ciardelli, G. (2013). Chitosan nanoparticles as therapeutic protein nanocarriers: The effect of ph on particle formation and encapsulation efficiency. *Polymer Composites* 34(9): 1538-1545. Special Issue: 6th Conference on the Times of Polymers & Composites (TOP) held at Ischia Italy June 10–14, 2012. <https://doi.org/10.1002/pc.22415>

Modi, S., Prajapati, R., Inwati, G. K., Deepa, N., Tirth, V., Yadav, V. K., Yadav, K. K., Islam, S., Gupta, P., Kim, D. H. & Jeon, B. H. (2022). Recent trends in fascinating applications of nanotechnology in allied health sciences. *Crystals* 12(1):39. <https://doi.org/10.3390/cryst12010039>

Mohammed, A. S. A., Naveed, M. & Jost, N. (2021). Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). *Journal of Polymers and the Environment* 29 (8): 2359–2371. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2>

Mondéjar-López, M., Rubio-Moraga, A., López-Jimenez, A. J., García Martínez, J. C., Ahrazem, O., Gómez-Gómez, L. & Niza, E. (2022). Chitosan nanoparticles loaded with garlic essential oil: A new alternative to tebuconazole as seed dressing agent. *Carbohydrate Polymers* 277: 118815. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118815>

Muir, V. G. & Burdick, J. A. (2021). Chemically Modified Biopolymers for the Formation of Biomedical Hydrogels. *Chemical Reviews* 121(18): 10908–10949 <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00923>

Pellis, A., Guebitz, G. M. & Nyanhongo, G. S. (2022). Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques. *Gels* 8 (7): 393. <https://doi.org/10.3390/gels8070393>

Ribeiro, J. C. V., Vieira, R. S., Melo, I. M., Araújo, V. M. A. & Lima, V. (2017). Versatility of Chitosan-Based Biomaterials and Their Use as Scaffolds for Tissue Regeneration. *Scientific World Journal* 2017: 8639898. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/8639898>

Riofrio, A., Alcivar, T. & Baykara, H. (2021). Environmental and Economic Viability of Chitosan Production in Guayas-Ecuador: A Robust Investment and Life Cycle Analysis. *ACS Omega* 6(36): 23038–23051. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01672>

Seidi, F., Khodadadi Yazdi, M., Jouyandeh, M., Dominic, M., Naeim, H., Nezhad, M. N., Bagheri, B., Habibzadeh, S., Zarrintaj, P., Saeb, M. R. & Mozafari, M. (2021). Chitosan-based blends for biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules* 183: 1818-1850. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.003>

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Butnariu, M., Rotariu, L. S., Sytar, O., Sestito, S., Rapposelli, S., Akram, M., Iqbal, M., Krishna, A., Kumar, N. V. A., Braga, S. S., Cardoso, S. M., Jafarnik, K., Ekiert, H., Cruz-Martins, N., Szopa, A., Villagran, M., Mardones, L., ... Calina, D. (2021). Chitosan nanoparticles as a

promising tool in nanomedicine with particular emphasis on oncological treatment. *Cancer Cell International* 21: 318. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02025-4>

Tenchov, R., Bird, R., Curtze, A. E. & Zhou, Q. (2021). Lipid Nanoparticles from Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano* 15 (11): 16982–17015. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>

Tian, Y., Wu, D., Wu, D., Cui, Y., Ren, G., Wang, Y., Wang, J. & Peng, C. (2022). Chitosan-Based Biomaterial Scaffolds for the Repair of Infected Bone Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10: 2022. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.899760>

Verma, D. K., Malik, R., Meena, J. & Rameshwari, R. (2021). Synthesis, characterization and applications of chitosan based metallic nanoparticles: A review. *Journal of Applied and Natural Science* 13(2): 544-551. <https://doi.org/10.31018/jans.v13i2.2635>

Vodyashkin, A. A., Kezimana, P., Vetcher, A. A. & Stanishevskiy, Y. M. (2022). Biopolymeric Nanoparticles–Multifunctional Materials of the Future. *Polymers* 14 (11): 2287. <https://doi.org/10.3390/polym14112287>

Yadav, P. & Yadav, A. B. (2021). Preparation and characterization of BSA as a model protein loaded chitosan nanoparticles for the development of protein-/peptide-based drug delivery system. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 7: 200. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00345-w>

Yanat, M. & Schroën, K. (2021). Preparation methods and applications of chitosan nanoparticles; with an outlook toward reinforcement of biodegradable packaging. *Reactive and Functional Polymers* 161: 104849. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104849>

Yang, H., Sun, A., Yang, J., Cheng, H., Yang, X., Chen, H., Huanfei, D. & Falahati, M. (2021). Development of doxorubicin-loaded chitosan–heparin nanoparticles with selective anticancer efficacy against gastric cancer cells in vitro through regulation of intrinsic apoptosis pathway. *Arabian Journal of Chemistry* 14 (8): 2021, 103266. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103266>

Zare, M., Samani, S. M. & Sobhani, Z. (2018). Enhanced intestinal permeation of doxorubicin using chitosan nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 8(3): 411-417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276137/>

Zheng, J., Cheng, X., Zhang, H., Bai, X., Ai, R., Shao, L. & Wang, J. (2021). Gold Nanorods: The Most Versatile Plasmonic Nanoparticles. *Chemical Reviews* 121 (21): 13342–13453. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00422>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>