

Hidrogeles sensibles al pH como alternativa al mejoramiento del tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales

pH-sensitive hydrogels as an improved alternative treatment for inflammatory bowel diseases

Lisette Agüero Luztonó

Departamento de Biomateriales Poliméricos. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El incremento anual del número de pacientes diagnosticados con enfermedades inflamatorias intestinales atrae la atención de científicos y médicos, debido a los severos efectos colaterales y las reiteradas consultas médicas que reducen de manera considerable la calidad de vida de los pacientes. En esta revisión se abordan las potencialidades de los hidrogeles sensibles al pH como una de las mejores estrategias terapéuticas capaces de liberar la sustancia bioactiva en el colon, y con mayores posibilidades de lograr un tratamiento más eficiente. Su hidrofiliidad, la capacidad de responder a variaciones de pH y la versatilidad en métodos de preparación alcanzándose tamaños a escala micro y nano son analizados para mostrar ventajas, limitaciones, recientes avances y perspectivas futuras de su utilización mediante administración oral.

Palabras clave: hidrogeles; pH; colon; enfermedades inflamatorias intestinales.

ABSTRACT

Annual increase in the number of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases has drawn the attention of scientists and physicians, due to the severe side effects of these conditions and the many times patients need to attend medical consultation, both of which considerably lower their quality of life. The present review

deals with the potential of pH-sensitive hydrogels as one of the best therapeutic strategies capable of releasing the bioactive substance in the colon, improving the chances of achieving better results. An analysis is conducted of their hydrophilicity, their capacity to respond to pH variations and the versatility of their preparation methods, reaching micro- and nanoscale sizes. The purpose of the analysis is to show the advantages, limitations, recent advances and future perspectives of their oral administration.

Key words: hydrogels; pH, colon; inflammatory bowel diseases.

INTRODUCCIÓN

Una de las temáticas más abordadas en el campo de los biomateriales está dirigida al desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de sustancias bioactivas, con la finalidad de mejorar el tratamiento de los desórdenes intestinales.¹ Entre los procesos inflamatorios crónicos del intestino se puede mencionar la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. Estas enfermedades autoinmunes y de larga duración se diferencian en que la colitis ulcerativa solo afecta la región del intestino, mientras que la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal. Sin embargo, ambas dolencias presentan síntomas similares como dolores abdominales, diarreas, pérdida de peso, así como perforación colónica y sangramiento masivo en estado avanzado de la enfermedad.²⁻⁴

La administración oral es reconocida como la ruta de preferencia para el tratamiento de estas enfermedades por ser un método no invasivo, conveniente y de mayor complacencia para el paciente; pero será necesaria la protección de la sustancia bioactiva de las condiciones ácidas del estómago, garantizándose una liberación más extensiva en la región del colon.⁵ Por ello los polímeros hidrofílicos han sido incorporados en la formulación farmacéutica como matriz protectora, proporcionándose una liberación controlada y dirigida del fármaco.⁶ Sobre esta base se han desarrollado varias estrategias tales como sistemas dependientes del tiempo, degradables por las bacterias del colon, sensibles a las variaciones de pH; y más reciente los polímeros prodroga.^{5,7}

HIDROGELES

Los hidrogeles se definen como redes poliméricas, estabilizadas por entrecruzamiento químico o físico, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos conservándose su estructura tridimensional.⁸ En comparación con otros biomateriales forman estructuras porosas con alta permeabilidad que facilitan el intercambio de oxígeno, nutrientes y metabolitos. Además, presentan adecuada biocompatibilidad y propiedades similares a los tejidos biológicos debido a su alto contenido de agua y su consistencia suave y elástica.⁹ Por todo lo anterior representan una opción potencial para el diseño de nuevos sistemas con propiedades más específicas de aplicación en el campo de la liberación controlada y/o dirigida de sustancias bioactivas.¹⁰⁻¹²

Los materiales hidrofílicos se pueden clasificar de diversas maneras, pero es el método de preparación el que dará la diversidad de sus formas como se muestra en la [figura 1](#).

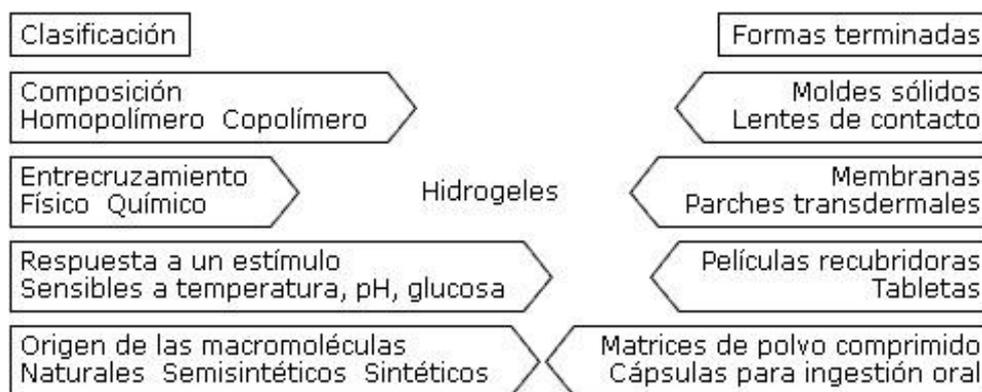


Fig. 1. Clasificación y diversas formas terminadas de los hidrogeles.

Esta diversidad de obtención de formas terminadas ha extendido su utilización en la fabricación de una amplia gama de materiales de uso biomédico y en procesos de bioseparación.^{13,14} Sin embargo, debido a que los hidrogeles inteligentes² son capaces de absorber agua con una liberación simultánea de la sustancia bioactiva encapsulada por la acción de un estímulo, su aplicación como sistemas de liberación de fármacos prevalece en las últimas décadas.^{15,16}

Hidrogeles sensibles al pH

Los denominados hidrogeles sensibles a un estímulo también llamados ²hidrogeles inteligentes², son aquellos que reciben, transmiten o procesan un estímulo externo o interno (pH, temperatura, campo eléctrico, campo magnético) y responden con un efecto utilizable (Fig. 2).¹⁷⁻¹⁹ Debido a su versatilidad en las aplicaciones terapéuticas así como las consideraciones de escalado y costo del producto, el diseño de nuevos sistemas con el empleo de estímulos internos (pH, temperatura) predomina sobre los estímulos externos.^{20,21} Sobre esta base son los materiales que han estado más cerca de satisfacer las demandas patológicas del paciente en el tiempo apropiado y en el sitio específico, por lo que se consideran los pilares en el desarrollo de los sistemas de liberación avanzados.^{21,22}

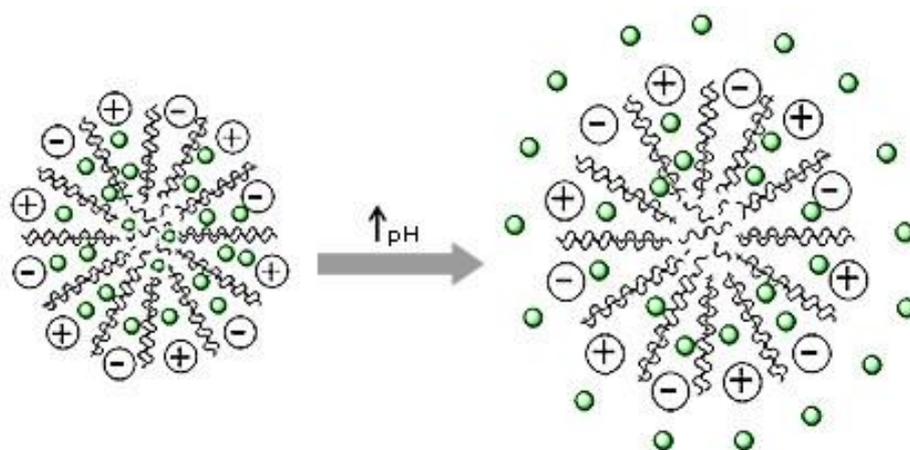


Fig. 2. Representación esquemática de la liberación de una sustancia bioactiva (●) a partir de una micropartícula hidrofílica sensible a variaciones de pH.

El diseño de los sistemas de liberación de sustancias bioactivas para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales con la utilización de hidrogeles sensibles al pH tiene como finalidad:

- La obtención de sistemas biomiméticos, aprovechándose el incremento progresivo del pH durante el tránsito por el tracto gastrointestinal: estómago (pH 1,5-3,5), intestino delgado (pH 5,5-6,8) y el colon (pH 6,4-7,3).
- La selección de la región del colon como la zona de liberación de la sustancia bioactiva debido a sus ventajas en comparación con el estómago y el intestino delgado, tales como un ambiente menos hostil, un mayor tiempo de residencia y una mayor respuesta a la absorción de fármacos.

Los aspectos antes mencionados permiten una liberación específica de la sustancia bioactiva en el colon con el incremento de la biodisponibilidad de los fármacos orales, la reducción de la dosis total de administración y la disminución de los efectos colaterales, lográndose una terapia más eficiente.

Polímeros utilizados en la formación de hidrogeles sensibles al pH

Los hidrogeles sensibles al pH están compuestos por polímeros que contienen en su cadena macromolecular, grupos ácidos (ácido carboxílico o sulfónico) o básicos (sales de amonio) capaces de aceptar o liberar protones en presencia de las variaciones del pH del medio circundante.²³ La ionización de estos grupos deja redes poliméricas cargadas, generándose interacciones electrostáticas que producen un hinchamiento o deshinchamiento en el hidrogel. Por ejemplo, los grupos carboxílicos (COOH) aceptan protones a bajos valores de pH y los liberan a altos valores del mismo, por lo que con el incremento del pH se producen repulsiones electrostáticas de los grupos aniónicos carboxilatos (COO⁻) provocándose el hinchamiento del hidrogel. Así a bajos valores de pH los polímeros que contienen este grupo casi no se hinchan, reteniéndose la sustancia bioactiva en su interior, liberándola después a pH básico, producto de la expansión de las cadenas poliméricas por las repulsiones electrostáticas.

Los polímeros con grupos funcionales ácidos y básicos pueden ser tanto de origen natural como sintético.^{24,25} Los polímeros naturales incluyen proteínas, enzimas y polisacáridos. En particular, los polisacáridos como el alginato y la pectina presentan especial interés, dada su baja o ninguna toxicidad, baja inmunogenicidad y adecuada biocompatibilidad.²⁶ Además, estos biopolímeros no son degradados por las enzimas del estómago ni del intestino delgado y sí por la microflora presente en el colon proporcionándose una liberación vectorizada o dirigida.^{27,28}

Dentro de los polímeros sintéticos más representativos se encuentran el poli (ácido acrílico), el poli (ácido metacrílico) y los polímeros con grupos amino cuaternarios en su estructura.^{29,30} Su ventaja radica en la obtención de materiales con propiedades controlables y reproducibles; por lo que son modulados con facilidad para alcanzar las propiedades deseadas de acuerdo a cada aplicación.

Aplicación potencial de los hidrogeles sensibles al pH como sistemas de liberación en el colon

Las formas sólidas de dosificación múltiples como entéricos y micropartículas continúan ganándose preferencia como sistemas de liberación oral en el colon.^{31,32} En general, diseñadas para la prevención de la liberación de la sustancia bioactiva en el estómago, también permiten el enmascaramiento del sabor y/o el olor, una mejor estabilidad y la protección contra la irritación local.³³

Entéricos

Las formulaciones de revestimiento entérico se basan en la formación de una película protectora que resiste la degradación del jugo gástrico, permitiéndose la liberación de la sustancia bioactiva en medio alcalino.^{34,35} Los derivados de celulosa, la polivinilpirrolidona y los polimetacrilatos han sido utilizados en el revestimiento de perlas esféricas, capsulas ovaladas o tabletas cilíndricas.^{36,37} Sin embargo, una amplia gama de copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo son los productos de elección de la industria farmacéutica.³⁸ Sus primeras formulaciones a base de metacrilato proporcionaron una liberación muy lenta, pero la incorporación de grupos amino cuaternarios incrementó la hidrofiliidad con el consiguiente aumento de la movilidad de la sustancia bioactiva en su interior, facilitándose su posterior liberación. Comprimidos de liberación controlada a base de acetato ftalato de celulosa son también comercializados.³⁹

El proceso de recubrimiento entérico puede realizarse con el empleo de dispersiones acuosas o soluciones orgánicas, en general, mediante el método de aspersion y posterior secado con una corriente de aire caliente.⁴⁰ En comparación con el revestimiento convencional ofrece la posibilidad de automatización, produce un incremento mínimo del peso del núcleo y la operación de recubrimiento es más rápida y más resistente. No obstante, presenta algunas desventajas como el empleo de solventes orgánicos, no permite la corrección de las imperfecciones del núcleo y la inversión inicial es elevada.

Aunque se han alcanzado progresos significativos con el uso de los sistemas entéricos por su efectividad, su fácil fabricación y la gran flexibilidad en el diseño; para un mejor tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Chron se requieren de formulaciones más novedosas. Se debe señalar que el tratamiento de estas enfermedades requiere de la administración de varios fármacos de manera simultánea por períodos largos, lo que produce efectos colaterales como úlceras pépticas, diarreas, náuseas y estrés crónico que impactan de manera significativa en la calidad de vida y en el costo del cuidado médico del paciente.

Por esta razón, grupos multidisciplinarios de científicos de manera constante buscan nuevas vías de obtención de materiales con mejores propiedades que garanticen una liberación más específica de la sustancia bioactiva. Una de las alternativas más prometedoras ha sido la obtención de partículas de menores tamaños como micro y nanopartículas capaces de transitar con mayor facilidad por la región gastrointestinal y alcanzar con mayor rapidez el colon.

Micropartículas

Las micropartículas son partículas individuales en estado sólido, líquido o gaseoso recubiertas por un material capaz de formar películas, que de manera general es de naturaleza polimérica. Tienen un tamaño en un rango de 1-1000 nm y pueden utilizarse términos como microesferas, microcápsulas, perlas o microperlas de acuerdo a sus dimensiones y la conformación estructural.^{41,42}

Las micropartículas representan los sistemas de liberación capaces de administrarse por diversas rutas y encapsular tanto sustancias bioactivas hidrofílicas e hidrofóbicas, dejándose abierta la posibilidad del empleo de diferentes técnicas de microencapsulación de acuerdo al tamaño, forma y propiedades de superficie deseadas.

Las técnicas de microencapsulación abarcan métodos químicos (emulsión), físico-químicos (coacervación) y procesos mecánicos (secado por aspersión). Los métodos de emulsión y secados por aspersión son con frecuencia reportados en la literatura porque permiten alcanzar tamaños de partículas menores, pero involucran condiciones agresivas como empleo de solventes orgánicos o elevadas temperaturas, lo cual ocasiona problemas de estabilidad y biocompatibilidad.^{43,44} Por otro lado, aunque las técnicas de separación de fases (coacervación) no proporcionan partículas de menores tamaños en comparación con los métodos antes mencionados, su éxito es debido a la simplicidad y a las condiciones favorables de reacción, ya que no requieren del empleo de solventes orgánicos ni involucran altas temperaturas durante la formación de las micropartículas.^{45,46} Estos aspectos garantizan la preservación de la actividad del fármaco durante el proceso de encapsulación; aspecto esencial a tener en cuenta en las sustancias bioactivas sensibles al calor.

Una gran variedad de polímeros sintéticos, semisintéticos o naturales han sido utilizados en la obtención de micropartículas.⁴² Sin embargo, la combinación de polímeros naturales y sintéticos ha marcado las últimas tendencias en el desarrollo de nuevos materiales con propiedades más específicas. El alginato es uno de los polímeros más utilizados en la obtención de micropartículas por su abundancia, biocompatibilidad y propiedades gelificantes a temperatura ambiente. Los polímeros más frecuentemente utilizados en la combinación con alginato incluyen a la quitosana, la poli(L-lisina), la gelatina, la etilcelulosa y el poli(láctico-co-glicólico).

Nanopartículas

Las nanopartículas se definen como partículas coloidales sólidas con diámetros en un rango de 1-1000 nm (nanómetro), aunque muchos reportes en la literatura realizan una diferenciación de tamaño entre 1-100 nm debido a que muestran las propiedades farmacocinéticas óptimas.⁴⁷⁻⁴⁹ Esta particularidad única de alcanzar tamaños tan pequeños, un gran área superficial y una elevada reactividad les confieren ventajas sobre los sistemas convencionales y las micropartículas.⁵⁰

El incremento de la solubilidad de sustancias bioactivas poco solubles en agua, su transportación hacia un sitio específico como el colon; la prolongación de su tiempo de permanencia y la elevada estabilidad que proporciona el uso de las nanopartículas, las ubican como una de las estrategias más revolucionarias en la búsqueda de tratamientos más eficientes antes las enfermedades inflamatorias intestinales y otras infecciones.^{2,51}

En este contexto prevalecen las nanopartículas de polímeros sintéticos como el poli(láctico-co-glicólico) y los polianihidridos debido a su biocompatibilidad y su biodegradabilidad. Pueden ser referidas con los términos de nanocápsulas y nanoesferas en dependencia del método de preparación y al igual que las micropartículas pueden ser obtenidas por varias vías como la polimerización por emulsión, la nanoprecipitación, el secado por aspersión, entre otros.²⁶

A pesar de todas las ventajas antes mencionadas, el uso de las nanopartículas administradas por la vía oral se ha realizado mediante modificación de su superficie a través del recubrimiento, empleándose polímeros sensibles al pH como los ésteres del ácido metacrílico o polímeros hidrofílicos flexibles como el poliethylenglicol.^{3,47} Si bien es esencial que las nanopartículas alcancen el colon es necesaria su acumulación en el tejido dañado para lograr el efecto terapéutico deseado. En comparación con las micropartículas, algunos estudios realizados en animales han demostrado una notable disminución de la presencia de las nanopartículas en los tejidos inflamados del colon, entre otros factores, debido a su fácil eliminación en los episodios diarreicos, frecuentes en este tipo de enfermedades.³

La combinación de polímeros naturales y sintéticos en una misma estructura, la sensibilidad a variaciones de pH; la obtención de tamaños micro y nanométricos así como la combinación de las técnicas de microencapsulación marcan las pautas en las formulaciones farmacéuticas de avanzada. Otras estrategias se encaminan a la creación de sistemas que presenten una respuesta dual a variaciones de pH y temperatura, o la incorporación de las nanopartículas en micropartículas y matrices hidrofílicas que actúan como dobles barreras de protección, evitando la rápida salida del fármaco e incrementándose la mucoadhesividad. Todas representan un significativo avance hacia la obtención de terapias más seguras y selectivas que superen las limitadas aplicaciones clínicas.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses en relación con la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biswal PK, Kumar A, Bhadouriva AS. Design and evaluation of colon specific drug delivery system. *IJPCBS*. 2013;3(1):150-67.
2. Hua S, Marks E, Schneider JJ, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel diseases: Selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine*. 2015;11(5):1117-32.
3. Beloqui A, Coco R, Memvanga PB, Ucakar B, des Rieux A, Préat V, et al. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel diseases. *Int J Pharm*. 2014;473(1):203-12.
4. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113-20.
5. Mennini N, Furlanetto S, Cirri M, Mura P. Quality by design approach for developing chitosan-Ca-alginate microspheres for colon delivery of celecoxib-hydroxypropyl- β -cyclodextrin-PVP complex. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80(1):67-75.
6. Wang W, Li X, Xie Y, Zhang HA, Yu W, Xiong Y et al. Microencapsulation using natural polysaccharides for drug delivery and cell implantation. *J Mater Chem*. 2006;16(32):3252-67.
7. Patel RB, Patel R, Patel J, Patel V, Kinjal S. A promising approaches of colon targeted drug delivery system. *IJPRBS*. 2014;3(2):814-26.
8. Dragan ES. Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review. *Chem Eng J*. 2014;243:572-90.
9. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*. 2012;37(1):106-26.
10. Das N. Preparation methods and properties of hydrogel: A review. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013;5(3):112-7.

11. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*. 2008;49(8):1993-2007.
12. Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogel for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(1):17-20.
13. Kaşgöz H. Aminofunctionalized acrylamide-maleic acid hydrogels: Adsorption of indigo carmine. *Colloids Surf A-Physicochem Eng Asp*. 2005;266(1):44-50.
14. Dursch TJ, Taylor NO, Liu DE, Wu RY, Prausnitz JM, Radke CJ, et al. Water-soluble drug partitioning and adsorption in HEMA/MMA hydrogels. *Biomaterials*. 2014;35(2):620-9.
15. Vashist A, Vashist A, Gupta YK, Ahmad S. Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body. *J Mater Chem*. 2014;2(2):147-66.
16. Lu Y, Zhang K, Wei Q, Liu Z, Chen Y. Poly (MAA-co-AN) hydrogels with improved mechanical properties for theophylline controlled delivery. *Acta Biomater*. 2009;5(1):316-27.
17. Hoffman AS. Stimuli-responsive polymers: Biomedical applications and challenges for clinical translation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(1):10-6.
18. Lim HL, Hwang Y, Kar M, Varghese S. Smart hydrogels as functional biomimetic systems. *Biomater Sci*. 2014;2(5):603-18.
19. Matricardi P, Di Meo C, Coviello T, Hennink WE, Alhaique F. Interpenetrating polymer network polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(9):1172-87.
20. George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan-a review. *J Control Release*. 2006;114(1):1-14.
21. Almeida H, Amaral MH, Lobão P. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and self-regulated drug delivery. *J Appl Pharm Sci*. 2012;2(6):1-10.
22. Yoshida T, Lai TC, Kwon GS, Sako K. pH and ion-sensitive polymer for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10(11):1497-513.
23. Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64:49-60.
24. Madhav NVS, Kala S. Review on microparticulate drug delivery system. *Int J PharmTech Res*. 2011;3(3):1242-4.
25. Chen JK, Chang CJ. Fabrications and applications of stimulus-responsive polymer films and patterns on surfaces: a review. *Materials*. 2014;7(2):805-75.
26. Paques JP, van der Linden E, van Rijn CJ, Sagis LM. Preparation methods of alginate nanoparticles. *Adv Colloid Interface Sci*. 2014;209:163-71.
27. Alvarez-Lorenzo C, Blanco-Fernandez B, Puga AM, Concheiro A. Crosslinked ionic polysaccharide for stimuli-sensitive drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(9):1148-71.

28. Patel PK, Satwara RS, Pandya SS. Bacteria aided biopolymers as carriers for colon specific drug delivery system: A Review. *Int J PharmTech Res.* 2012;4(3):1192-214.
29. James HP, John R, Alex A, Anoop KR. Smart polymers for the controlled delivery of drugs-a concise overview. *Acta Pharm Sin B.* 2014;4(2):120-7.
30. Mishira RK, Ramasamy R, Ban NN, Majeed ABA. Synthesis of poly[3-(methacryloylamino) propyl trimethylammonium chloride-co-methacrylic acid] copolymer hydrogels for controlled indomethacin delivery. *J Appl Polym Sci.* 2013;128(5):3365-74.
31. Muschert S, Siepmann F, Leclercq B, Carlin B, Siepmann J. Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(1):130-7.
32. Raj BS, Nair RS, Samraj PI. Formulation and evaluation of coated microspheres for colon targeting. *J App Pharm Sci.* 2013;3(8):68-74.
33. Kan S, Lu J, Liu J, Wang J, Zhao Y. A quality by design (QbD) case study on enteric-coated pellets: Screening of critical variables and establishment of design space at laboratory scale. *AJPS* 2014;9(5):268-78.
34. Patil AT, Khobragade DS, Chafle SA, Ujjainkar AP, Umathe SN, Lakhoita CL, et al. Development and evaluation of a hot-melt coating technique for enteric coating. *Braz J Pharm Sci.* 2012;48(1):69-77.
35. Rubinstein A. Colonic drug delivery. *Drug Discov Today.* 2005;2(1):33-7.
36. Sun WZ, Lin WJ, Alai MS. Preparation of microparticles for acid-labile lansoprazole by solvent evaporation method combined with a spray drying process. *J Food Drug Anal.* 2012;20(2):438-45.
37. Builders PF, Kunle OO, Okpaku LC, Builders MI, Attama AA, Adikwu MU, et al. Preparation and evaluation of mucinated sodium alginate microparticles for oral delivery of insulin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;70(3):777-83.
38. Siepmann F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R. Polymer blends for controlled release coatings. *J Control Release.* 2008;125(1):1-15.
39. Karewicz A, Lęgowik J, Nowakowska M. New bilayer-coated microbead system for controlled release of 5-aminosalicylic acid. *Polym Bull.* 2011;66(3):433-43.
40. Hernández E, Cruz R, Robledo F, Santoyo L. Caracterización del alcohol polivinílico usado en recubrimientos de base acuosa. *Rev Mex Cienc Farm.* 2007;38(002):15-25.
41. Campos E, Branquinho J, Carreira AS, Carvalho A, Coimbra P, Ferreira P, et al. Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications. *Eur Polym J.* 2013;49(8):2005-21.
42. Singh MN, Hemant KSY, Ram M, Shivakumar HG. Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery. *Res Pharm Sci.* 2010;5(2):65-77.
43. Herrero EP, Martín del Valle EM, Galán MA. Development of a new technology for the production of microcapsules based in atomization processes. *Chem Eng J.* 2006;117(2):137-42.

44. Jyothi SS, Seethadevi A, Prabha KS, Muthuprasanna P, Pavitra P. Microencapsulation: a review. *Int J Pharm Biol Sci.* 2012;3:509-31.
45. Johnson NR, Wang Y. Coacervate delivery systems for proteins and small molecule drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(12):1829-32.
46. de Conto LC, Grosso CRF, Gonçalves LAG. Chemometry as applied to the production of omega-3 microcapsules by complex coacervation with soy protein isolate and gum Arabic. *Food Sci Technol.* 2013;53(1):218-24.
47. Reis CP, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine.* 2006;2(1):8-21.
48. Sinha R, Kim GJ, Nie S, Shin DM. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(8):1909-17.
49. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep.* 2012;64(5):1020-37.
50. Jia F, Liu X, Li L, Mallapragada S, Narasimhan B, Wang Q, et al. Multifunctional nanoparticles for targeted delivery of immune activating and cancer therapeutic agents. *J Control Release.* 2013;172(3):1020-34.
51. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC, et al. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(5):761-9.

Recibido: 20 de febrero de 2016.

Aprobado: 24 de febrero de 2016.

Lisette Agüero Luztonó. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. Ave. Universidad s/n % Ronda y G. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: lisette@biomat.uh.cu