

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ALGINATO DE CALCIO USANDO DIFERENTES TIPOS DE EMULSIONES

*SYNTHESIS OF CALCIUM ALGINATE NANOPARTICLES USING
DIFFERENT TYPES OF EMULSIONS*

INDRA JAQUELINE GARCÍA
VILLANUEVA

LORENA FARÍAS CEPEDA

LUCERO ROSALES MARINES

JUAN LUIS DE LA PEÑA ZÚÑIGA

Facultad de Ciencias
Químicas, Unidad Sureste,
UAdeC.

Correspondencia
lorenafarias@uadec.edu.mx
<https://orcid.org/0000/0001/7835/9628>

RESUMEN

El alginato de sodio es un polisacárido que se extrae de algas pardas, polímeros orgánicos derivados del ácido algínico, se utiliza en la industria alimentaria, farmacéutica y odontológica. Con él, se pueden encapsular compuestos bioactivos mediante emulsiones y nanoemulsiones, lo que mejora la biodisponibilidad, la liberación controlada y la efectividad de los fármacos, reduciendo además sus efectos secundarios. El propósito de esta revisión es dar a conocer la aplicación de los diferentes tipos de emulsiones en la síntesis de nanopartículas de alginato de calcio con fines farmacéuticos. Se presentan algunos trabajos que destacan los métodos de síntesis por emulsiones, los resultados demuestran que se pueden lograr tamaños de partículas entre 50 y 200 nm, con rendimientos de encapsulación hasta del 90%. Estas características proporcionan mayor estabilidad, garantizando propiedades, composiciones constantes y se podrían ser utilizadas para la liberación sostenida de fármacos, entre otras aplicaciones.

Palabras clave: nanopartículas; nanoemulsiones; microemulsiones; alginato de calcio.

Fecha de recepción
14 de enero de 2025.

Fecha de aceptación
1 de abril de 2025.

ABSTRACT

Sodium alginate is a polysaccharide extracted from brown algae, organic polymers derived from alginic acid, which is used in the food, pharmaceutical and dental industries. With it, bioactive compounds can be encapsulated through emulsions and nanoemulsions, which improves the bioavailability, controlled release and efficacy of drugs, while reducing their side effects. Therefore, the purpose of this review is to present the application of different types of emulsions in the synthesis of calcium alginate nanoparticles for pharmaceutical purposes. The results show that particle sizes between 50 and 200 nm can be achieved, with encapsulation yields of up to 90%. These characteristics provide greater stability, guaranteeing properties, constant compositions and could be used for sustained drug release, among other applications.

Keywords: nanoparticles; nanoemulsions; microemulsions; calcium alginate

INTRODUCCIÓN

El alginato de sodio, es un biopolímero extraído de algas pardas que se emplea como espesante en la industria alimentaria, aglutinante en tabletas y en tecnologías emergentes como barreras en alimentos, apósitos biodegradables, encapsulación de fármacos y enzimas, y liberación controlada de nutrientes y herbicidas. El alginato es un polímero glicosídico constituido por los monosacáridos D-manurónico y L-gulurónico, puede formar geles insolubles en agua mediante su gelificación con iones Ca^{+2} , lo que le permite encapsular macromoléculas como fármacos de bajo peso molecular, lo que lo hace útil para la liberación controlada de agentes terapéuticos y aplicaciones agrícolas (Mandal y col., 2010; Méndez y col., 2015).



CienciAcierta

Por otro lado, se utiliza el término de macroemulsión o emulsión simplemente para denominar sistemas dispersos fuera del equilibrio, constituido por dos fases líquidas inmiscibles con tamaño de las gotas entre 0.5 y 100 micrómetros (μm), tamaños que se pueden obtener fácilmente por agitación mecánica. Si las gotas de fase dispersas se encuentran por debajo de 100 nm, se habla de mini o nanoemulsiones. Estos también son sistemas bifásicos, aunque su elaboración requiere técnicas poco convencionales. Esto es independientemente del tamaño de las gotas, todas estas emulsiones son sistemas inestables hablando termodinámicamente, que se descomponen, ya sea de forma rápida o lenta, en dos fases.

Por otra parte, las microemulsiones no son emulsiones constituidas de pequeñas gotas, sino sistemas monofásicos dentro de los cuales un surfactante por encima de su concentración micelar crítica, hace posible la coexistencia, a escala casi molecular, de aceite y agua, se puede decir que son micelas hinchadas con la fase dispersa. Las microemulsiones son térmicamente estables, presentan microdominios, típicamente del orden de 10 a 50 nm, fluctuando rápidamente dentro del tiempo y el espacio. Las características más importantes de la microemulsiones son que presentan tensiones interfaciales ultra bajas, su elevado poder solubilizante para compuestos hidrofílicos y lipofílicos y la presencia de microdominios acuosos y oleosos. Las microemulsiones tienen aplicaciones en la recuperación mejorada del petróleo, en las industrias farmacéutica, agrícola, reacciones enzimáticas y en la fabricación de nanopartículas. (Hiemenz y Rajagopalan, 2016)

El propósito de esta revisión bibliográfica es mostrar la aplicación de los diferentes tipos de emulsiones en la síntesis de nanopartículas de importancia para la industria farmacéutica.



NANOPARTÍCULAS

De manera general las nanopartículas se definen como partículas con al menos una de sus dimensiones en escala nanométrica, es decir, entre 1 y 100 nm. Las nanopartículas pueden tener diferentes morfologías, pueden ser, nanofibras, nanotubos, nanoesferas, y nanocápsulas o partículas porosas. El tamaño nanométrico confiere propiedades únicas, las cuales no son comparables a partículas de mayor tamaño, por consiguiente, sus aplicaciones son amplias y en diversas disciplinas, como la electrónica, la óptica, la biotecnología, la ciencia de los materiales, la química, la medicina, entre otros. (Goutam y Saxena, 2020; Mirsasaani y col., 2012; Wang y col., 2012)

Las nanopartículas con aplicaciones farmacéuticas se empezaron a desarrollar en la década de 1960, y en el último siglo se ha demostrado que son muy prometedoras en la formulación de productos farmacéuticos. Aunque sus limitaciones se ven reflejadas por el costo y la aprobación regulatoria, lo cual no sucede en otras disciplinas como la electrónica, la óptica, y productos de consumo. (Sung y col., 2007; Wang y col., 2012). Las nanopartículas en la industria farmacéutica se usan como portadores, ya sea atrapando, disolviendo o encapsulando el principio activo (fármaco), uniendo o adsorbiendo el principio activo, además pueden replicar o alterar procesos biológicos, lo que las convierte en una herramienta prometedora para abordar problemas asociados con la solubilidad, biodisponibilidad, compatibilidad inmunológica y citotoxicidad de muchos fármacos tradicionales utilizados para terapias y diagnósticos. (Oropesa y Jáuregui, 2012; Sung y col., 2007).

La síntesis de nanopartículas es fundamental, ya que las condiciones de proceso son influyentes en las propiedades de las nanopartículas. En este sentido, el control del tamaño y la forma de las partículas permite obtener las propiedades adecuadas o específicas para una aplicación. Actualmente los métodos empleados para síntesis de nanopartículas se dividen en dos tipos, el primero, la aproximación de “arriba hacia abajo”, que relaciona especialmente métodos físicos,



CienciAcierta

como los de la implantación de iones, la molienda o activación mecanoquímica, la evaporación térmica, la deposición química de vapor y la preparación de *clusters* gaseosos. El segundo, la aproximación de “abajo hacia arriba” relacionado con métodos químicos, como, la reducción fotoquímica y radiolítica, el método sol-gel, microemulsiones, la irradiación con microondas, la síntesis solvotermal y la utilización de dendrímeros. (López y col., 2018; Zanella, 2012) A continuación, se describe un poco del método relacionado con las emulsiones.

DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS A PARTIR DE EMULSIONES

En ese sentido Chan y col. (2000) encapsularon con alginato y almidón aceite de trigo y de prímula, mediante un método de emulsificación. Primero prepararon una solución acuosa de alginato y almidón. Posteriormente esta solución acuosa se emulsificó en isooctano en presencia de Span 85 junto con diferentes proporciones del aceite a encapsular. A continuación se añadió una solución acuosa de cloruro de calcio, para formar las microesferas. Lograron eficiencias de encapsulación de hasta el 74 % (Chan y col., 2000).

Por otro lado, Robayo y col. (2020) sinterizaron nanopartículas híbridas de poli (metacrilato de metilo-co-laurilmetacrilato) (PMMA-co-LMA) y poli (metacrilato de 3- (trimetoxisilil)propilo) (PMS) mediante polimerización en emulsión sembrada. Primero, sintetizaron mediante polimerización en emulsión *ab initio* nanopartículas de PMMA-co-LMA como semilla, cabe destacar que utilizaron β -ciclodextrina (β -CD) como catalizador de transporte de fase para facilitar la polimerización del LMA, es decir ayuda a que el LMA se difunda a través del agua de las gotas de monómero a las partículas de polímero en crecimiento. Una vez formado el núcleo de PMMA-co-LMA (en diferentes proporciones) mediante polimerización en emulsión sembrada



hicieron crecer una coraza de PMS. A través de esta metodología lograron obtener nanopartículas núcleo – coraza de (PMMA-co- LMA) @siloxano con tamaños cercanos a 50 nm y un rendimiento superior al 90%. Además, evaluaron estas partículas como vehículos para encapsular Limoneno (LIM) (Robayo y col., 2020).

Van Bavel y col. (2023) sintetizaron nanopartículas de alginato (AlgNP) utilizando alginato hidrolizado con ácido y tratado con enzimas, mediante dos métodos: gelificación iónica y emulsión agua-aceite. El objetivo fue optimizar los parámetros clave para obtener AlgNP pequeñas y uniformes. En el método de emulsión agua-aceite, el crecimiento de las nanopartículas se restringió a micelas inversas dentro de una fase oleosa, lo que resultó en una menor dispersión. Se compararon los efectos de la degradación del alginato mediante hidrólisis ácida y la enzima alginato liasa en cuanto al tamaño y la distribución de las nanopartículas de alginato. Finalmente, se evaluaron las eficiencias de ambos métodos de síntesis y sus características físicas. Se descubrió que, con un ajuste meticuloso de los parámetros, ambos métodos permitieron la obtención de nanopartículas de alginato con tamaños inferiores a 200 nm (Van Bavel y col., 2023).

DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS A PARTIR DE MICROEMULSIONES

You y Peng (2004) obtuvieron nanopartículas de alginato utilizando una microemulsión de agua en aceite como soporte, donde mediante una reticulación iónica con Ca^{+2} entrecruzaron las unidades de ácido gulurónico del alginato. Primero disolvieron dioctil sulfosuccinato de sodio (DOSS o AOT) en tolueno y luego añadieron gota a gota una solución de alginato de sodio al 0.5%, se llevó a agitación y posteriormente añadieron una solución de cloruro de calcio. Mediante este procedimiento obtuvieron nanopartículas de alginato de calcio,



CienciAcierta

con un tamaño promedio de 80 nm (You y Peng., 2004).

Asimismo, Ting y He (2009) desarrollaron nanopartículas liberadoras de fármacos utilizando materiales naturales, aplicables en diversas áreas. En este trabajo, se fabricaron nanocápsulas a partir de un sistema de microemulsión de tipo W/O empleando alginato de bajo peso molecular (LMWALG) y oligoquitosano (OCS). Las partículas obtenidas presentaron una buena biocompatibilidad y biodegradabilidad. El volumen de las cápsulas se controló ajustando el peso molecular y la concentración de LMWALG y OCS. Mediante un diseño de experimentos ortogonal, se determinó que el tiempo de encapsulación influía en la obtención de un tamaño uniforme de las nanocápsulas. Además, se investigó la liberación del fármaco albúmina de suero bovino (BSA) desde las nanocápsulas. Los resultados revelaron una distribución de tamaño uniforme y una dispersión efectiva bajo agitación magnética durante una hora. Las nanopartículas de CS/TPP se liberaron de manera continua y controlada durante un período de hasta una semana. Estas características destacadas en cuanto a la liberación sostenida del fármaco sugieren que las nanopartículas de CS/TPP podrían tener aplicaciones potenciales (Ting y He, 2009).

Nesamony y col. (2012) sintetizaron nanopartículas de alginato de calcio por precipitación en microemulsión inversa. Primero determinaron la región de microemulsión de dos sistemas, el primer sistema contenía miristrato de isopropilo (MIP), dioctil sulfosuccinato de sodio (DOSS o AOT) como tensoactivo y una solución acuosa de alginato al 0.5% w/w, el otro sistema contenía el MIP, el DOSS y una solución acuosa de CaCl_2 al 0.5% w/w. Una vez que encontraron la región de microemulsión de ambos sistemas, utilizaron las micelas hinchadas con la solución de alginato como reactores para la síntesis de las nanopartículas. Para ello dosificaron gota a gota la microemulsión de CaCl_2 sobre la de alginato mezclado cantidades iguales de ambas microemulsiones en presencia de ultrasonido por 1 h. El diámetro promedio de las nanopartículas de alginato de calcio fue de 350 nm (Nesamony y col., 2012)

Por otro lado, Podgórna y col. (2017) sintetizaron nanopartículas



teranósticas, de alginato de gadolinio (GdNG) mediante microemulsiones inversas y el método de reticulación física, con el fin de utilizarlas como vehículos para transportar fármacos hidrofílicos y para ser rastreados mediante resonancia magnética. Ellos disolvieron surfactante aniónico, dioctil sulfosuccinato de sodio (DOSS o AOT) en tolueno con una proporción 1.70 % p/v. Posteriormente, añadieron un volumen fijo de la fase acuosa (alginato de sodio al 0.5 % p/v o cloruro de gadolinio (III) hexahidratado al 3.5 % p/v) con agitación suave (300 rpm) a la fase oleosa que ya contenía el surfactante, formando así microemulsiones estables. La composición en porcentaje de masa de las microemulsiones fue la siguiente: para la microemulsión de alginato de sodio (SA ME) fue 97.83 % tolueno (TOL), 1.87 % AOT, y 0.30 % SA; mientras que para la microemulsión con iones de gadolinio (III) (Gd^{3+} ME) fue 98.02 % TOL, 1.87 % AOT, y 0.11 % Gd^{3+} . Posteriormente, se mezclaron las dos microemulsiones, que contenían al alginato y los iones de gadolinio (III), y se dejó que ocurriera el proceso de gelificación dentro de las microgotas durante 24 horas. Luego, los nanogeles estabilizados por AOT se extrajeron del tolueno añadiendo 40 ml de una solución de cloruro de sodio (0.015 M) directamente a la suspensión de nanogeles en tolueno. Para eliminar el solvente tóxico, se utilizó un evaporador rotatorio al vacío o se llevó a cabo una diálisis. Finalmente, los nanogeles de gadolinio se almacenaron en una solución de NaCl 0.015 M (pH 7) a temperatura ambiente. El tamaño promedio de las nanopartículas sintetizadas fue de 110 nm y una concentración de 10^{10} partículas/ml. Además, encapsularon Rodamina B, un tinte fluorescente como compuesto modelo en los nanogeles de GdNG. Mediante RMN pudieron visualizar los nanogeles GdNG/Rodamina (Podgórná y col., 2017).

Rosch y col. (2019) emplearon la técnica de emulsificación de agua en aceite para desarrollar nanotransportadores terapéuticos a base de alginato y quitosano, aprovechando la interacción entre estos biopolímeros. Durante el proceso, la fase oleosa estuvo compuesta por una mezcla de ciclohexano y dodecilamina, que funciona como surfactante para promover la formación de la nanodispersión. La fase acuosa está compuesta por agua que contiene los dos polímeros y el



fármaco doxorubicina (DOX). Primero se introduce el alginato en la micela inversa y, una vez formada la emulsión, se añade el quitosano para formar un complejo con el alginato y producir las nanopartículas. Las nanopartículas que obtuvieron fueron altamente uniformes, además evaluaron su eficacia *in vitro* mediante ensayos de viabilidad celular en una línea celular de cáncer de mama murino. El proceso sintético desarrollado demostró ser robusto, produciendo nanotransportadores de alginato-quitosano con un tamaño de partículas inferior a 100 nm (~ 80 nm de diámetro) y un valor IC₅₀ de 0.15 $\mu\text{g/mL}$ contra células de cáncer de mama murino T1 (Rosch y col., 2019).

DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS A PARTIR DE NANOMULSIONES

Las nanoemulsiones se definen como emulsiones de tamaño submicrométrico que están siendo estudiadas en profundidad para la síntesis de nanopartículas como posibles vehículos para fármacos, con el objetivo de mejorar la entrega de agentes terapéuticos. Se caracterizan por ser sistemas isotrópicos, estables desde el punto de vista termodinámico, donde dos líquidos que no se mezclan (agua y aceite) se combinan utilizando la cantidad adecuada de surfactantes para alcanzar una mezcla con un diámetro de gota de aproximadamente 0,5 a 100 nm estabilizados por agentes tensioactivos. Estas nanoemulsiones tienen aplicaciones en múltiples sectores, incluyendo la cosmética, y se utilizan en diversas vías administración (Hamid y col., 2021; Flores y col., 2020).

En 2012, Machado y col. (2012) desarrollaron un método para obtener nanopartículas de alginato de calcio con tamaños de 100 a 200 nm, utilizando nanoemulsiones de agua en aceite (w/o). Primero, prepararon una solución de alginato al 2 % en peso disuelto en NaCl 0.1 M para eliminar impurezas sólidas. Luego, dializaron la solución



CienciAcierta

de alginato con NaCl 0.1 M, seguida de agua, utilizando un tubo de diálisis con un límite de peso molecular de 15 kDa (Spectrum) para eliminar los fragmentos de alginato de bajo peso molecular y los contaminantes solubles en agua. Después de la diálisis, la solución fue liofilizada durante seis días. El alginato purificado obtenido se disolvió nuevamente en agua para preparar una solución madre al 2 % en peso, que se diluyó a otras concentraciones según fuera necesario. Para la emulsificación, se utilizó el método PIT (Phase Inversion Temperature), mezclando monododecil tetraetilen glicol éter ($C_{12}E_4$, tensoactivo) con decano y soluciones de agua o alginato en diferentes concentraciones (0.5- 2 % en peso). Posteriormente a esas nanoemulsiones se les añadió una solución acuosa de 0.5M de $CaCl_2$ para la formación del alginato de calcio. Las nanopartículas obtenidas mediante un procedimiento de extracción suave de las gotitas de emulsión exhibieron un tamaño en el rango de sub-200 nm, con una distribución de tamaño estrecha y una forma esencialmente esférica (Machado y col., 2012).

CONCLUSIONES

Las emulsiones, microemulsiones y nanoemulsiones juegan un papel fundamental en la síntesis y aplicación de nanopartículas, gracias a su capacidad para estabilizar líquidos inmiscibles y generar estructuras con propiedades específicas. Las microemulsiones, en particular, destacan por su pequeño tamaño y alta estabilidad, esto las hace una herramienta fundamental en áreas como la farmacología, la cosmética y la alimentación, facilitando importantes avances en la encapsulación de medicamentos y la liberación controlada. Los métodos innovadores utilizados para su fabricación han logrado desarrollar nanopartículas biocompatibles con aplicaciones de alto impacto, como tratamientos médicos más efectivos y tecnologías avanzadas de imagenología. Los resultados muestran que es posible



obtener rendimientos de hasta el 90 % con tamaños de nanopartículas entre 200 nm y 50 nm, lo que asegura mayor estabilidad y propiedades constantes. Estas características refuerzan el potencial de las emulsiones para transformar diversas industrias, especialmente en la creación de soluciones más eficientes y sostenibles en la entrega de fármacos y en el desarrollo de nuevos materiales.

REFERENCIAS

- Chan, L. W., Lim, L. T. y Heng, P. W. S. (2000). Microencapsulation of oils using sodium alginate. *Journal of Microencapsulation*, 17(6): 757–766. <https://doi.org/10.1080/02652040050161747>
- Dey, S., Datta, S., Dasgupta, S., Mazumder, B., & Pathak, Y. V. (2016). Lipid nanoparticles for topical application of drugs for skin diseases. *Nanobiomaterials in galenic formulations and cosmetics*: 327-361. William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42868-2.00013-9>
- Fink, J. (2020). Emulsifiers. En J. Fink (Ed.), *Hydraulic fracturing chemicals and fluids technology* (2nd ed): 105-112. Gulf Professional Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822071-9.00013-X>
- Flores-Miranda, G. A., San Martín Martínez, E., Aguilar-Méndez, M. A., Calderon-Dominguez, G., y Yáñez-Fernández, J. (2020). Nanoemulsiones para la encapsulación de compuestos bioactivos. *Avances de investigación en nanociencias, micro y nanotecnologías OmniaScience*: 45–66. <https://doi.org/10.3926/oms.401.2>
- Goutam, S. P., & Saxena, G. (2020). Biogenic nanoparticles for removal of heavy metals and organic pollutants from water and wastewater: Advances, challenges, and future prospects. *Bioremediation for Environmental Sustainability*: 623–636. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820524-2.00025-0>
- Hamid, M. K., Wais, M., y Sawant, G. (2021). A review on nanoemulsions: formulation, composition, and applications. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 14 (4): 22-28. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021v14i4.40859>.
- Hiemenz, P.C., & Rajagopalan, R. (Eds.). (2016). *Principles of Colloid and Surface Chemistry, Revised and Expanded* (3rd ed.): 1-61. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315274287>



- Koshiba, Y. y Iritani, T. (2024). Effects of oil phase alkanes on the fire extinguishing efficiency of ferrocene-containing O/W microemulsions. *Fire Safety Journal*, 150: 104254. <https://doi.org/10.1016/j.firesaf.2024.104254>
- López Mora, Y., Gutiérrez Arenas, D. A., y Cuca García, J. M. (2018). Síntesis de nanopartículas y su aplicación en la nutrición animal. *Agroproductividad*, 11(6): 85–90.
- Machado, A. H. E., Lundberg, D., Ribeiro, A. J., Veiga, F. J., Lindman, B., Miguel, M. G., & Olsson, U. (2012). Preparation of calcium alginate nanoparticles using water-in-oil (W/O) nanoemulsions. *Langmuir*, 28(9): 4131–4141. <https://doi.org/10.1021/la204944j>
- Mandal, S., Kumar, S. S., Krishnamoorthy, B., Basu, S. K. (2010). Development and evaluation of calcium alginate beads prepared by sequential and simultaneous methods. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46: 785 - 793.
- Méndez Reyes, D. A., Quintero Cerón, J. P., Váquiro Herrera, H. A. y Solanilla Duque, J. F. (2015). Alginato de sodio en el desarrollo de películas comestibles. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos*. 5(2): 089 - 113.
- Mirsasaani, S. S., Hemati, M., Tavasoli, T., Dehkord, E. S., Yazdi, G. T., y Poshtiri, D. A. (2012). Nanotechnology and Nanobiomaterials in Dentistry. *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry*: 17–33. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-3127-5.00002-7>
- Muñoz J., Alfaro M. del C., y Zapata I. (2007). Avances en la formulación de emulsiones. *Grasas y Aceites*, 58(1): 64-67.
- Nesamony, J., Singh, P. R., Nada, S. E., Shah, Z. A., y Kolling, W. M. (2012). Calcium alginate nanoparticles synthesized through a novel interfacial cross-linking method as a potential protein drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(6): 2177– 2184. <https://doi.org/10.1002/jps.23104>
- Oropesa-Núñez, R., y Jáuregui-Haza, U. J. (2012). Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas Nanoparticles as drug carriers: characteristics and perspectives. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 43: 1–20.
- Podgórna, K., Szczepanowicz, K., Piotrowski, M., Gajdošová, M., Štěpánek, F., y Warszński, P. (2017). Gadolinium alginate nanogels for theranostic applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 153:183–189. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.02.026>



- Robayo, E. A., Sierra, C. A., y Perez, L. D. (2020). Synthesis of nanoparticles composed of a poly(methylmethacrylate-co-laurylmethacrylate) core and a polysiloxane shell as vehicles for limonene. *Reactive and Functional Polymers*, 151: 104571. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104571>.
- Rosch, J. G., Winter, H., DuRoss, A. N., Sahay, G., y Sun, C. (2019). Inverse-Micelle Synthesis of Doxorubicin-Loaded Alginate/Chitosan Nanoparticles and In Vitro Assessment of Breast Cancer Cytotoxicity. *Colloids and Interface Science Communications*, 28: 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2018.12.002>
- Sung, J. C., Pulliam, B. L., y Edwards, D. A. (2007). Nanoparticles for drug delivery to the lungs. *Trends in Biotechnology*, 25(12): 563–570. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2007.09.005>
- Ting, W. y He, N. (2009). Preparation, characterization and applications of low-molecular-weight alginate–oligochitosan nanocapsules. *The Royal Society of Chemistry*, 2: 230–239. DOI:10.1039/b9nr00125e
- Van Bavel, N., Lewrenz, A. M., Issler, T., Pang, L., Anikovskiy, M., y Prenner, E. J. (2023). Synthesis of Alginate Nanoparticles Using Hydrolyzed and Enzyme-Digested Alginate Using the Ionic Gelation and Water-in-Oil Emulsion Method. *Polymers*, 15(5): 1319. <https://doi.org/10.3390/polym15051319>
- Wang, G. D., Mallet, F. P., Ricard, F., & Heng, J. Y. Y. (2012). Pharmaceutical nanocrystals. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 1(2): 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2011.12.001>
- You, J. y Peng, C. (2004). Calcium-alginate nanoparticles formed by reverse microemulsion as gene carriers. *Macromolecular Symposia*, 219: 147–153. <https://doi.org/10.1002/masy.200550113>
- Zanella, Rodolfo. (2012). Metodologías para la síntesis de nanopartículas: controlando forma y tamaño. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 5(1): 69-81. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912012000100069&lng=es&tlng=es.

