

Recientes estudios de biomateriales utilizados en la liberación controlada de Fármacos

Recent studies of biomaterials used in the controlled release of drugs and drugs

Gladys Medrano Castillo, Rosa Idalia Narro Céspedes*, Aide Sáenz Galindo, Adali Oliva Castañeda Facio, Miguel Ángel Aguilar González, Ana Montes Hernández.
Universidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Ciencias Químicas,
Blvd. Venustiano Carranza 935, Colonia República, 25280 Saltillo, Coahuila,
México.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Unidad Saltillo.

Avenida Industria Metalúrgica 1062, Parque Industrial Saltillo-Ramos Arizpe
25900, Ramos Arizpe, Coahuila.

Autor de correspondencia*: Rosa Idalia Narro Céspedes

Correo electrónico: rinarro@uadec.edu.mx

Resumen

En la actualidad los biomateriales están siendo ampliamente estudiados aprovechando sus propiedades de compatibilidad con el cuerpo humano para ser utilizados como vehículos de liberación controlada de fármacos. La liberación controlada de fármacos por medio de los biomateriales se ha potencializado y son un elemento indispensable para mejorar la salud y la calidad de vida. En esta revisión bibliográfica, se ofrece un panorama general sobre los diferentes tipos de biomateriales utilizados como transportadores de fármacos. Se analizan los más recientes avances sobre biomateriales aplicados en el área biomédica, principalmente en la liberación controlada de fármacos, esto de acuerdo con su constitución ya sea polimérica, cerámica, metálica y materiales compuestos. Se encontraron que las innovaciones logradas en el campo de nuevos fármacos, ha crecido a pasos agigantados, llegando a representar un gran potencial. Se ha logrado la sustitución de materiales menos eficientes, por biomateriales especiales diseñados para un fin específico, biomateriales que presentan características y propiedades determinadas que pueden tener la capacidad de llevar dentro de ellos el principio activo o el medicamento e irlo liberando poco a poco en el sitio que se requiere, y así lograr mejorar con una liberación inteligente los tratamientos médicos existentes. Estos biomateriales, pueden actuar específicamente en el sitio dañado, por ejemplo, para enfermedades como el cáncer, tumores, Parkinson, así como infecciones complejas, entre otros.

El objetivo del presente trabajo es explicar, los recientes hallazgos sobre los biomateriales y cuáles pueden ser las mejores alternativas para ser utilizadas como vehículos de liberación controlada de fármacos.

Palabras claves: biomateriales, sistemas de liberación controlada, vehículos de fármacos, nanomedicina.

Abstract

Biomaterials are currently being widely studied, taking advantage of their compatibility properties with the human body to be used as vehicles for controlled drug release. The controlled release of drugs utilizing biomaterials has been potentiated, and they are an indispensable element in improving health and quality of life. This literature review provides an overview of the different types of biomaterials used as drug carriers. The most recent advances in biomaterials applied in the biomedical area are analyzed, mainly in the controlled release of drugs, according to their constitution, whether polymeric, ceramic, metallic, or composite materials. It was found that innovations in the new drug field have grown by leaps and bounds, representing significant potential. Less efficient materials have been replaced by unique biomaterials designed for a specific purpose, biomaterials that have certain characteristics and properties that can have the capacity to carry within them the active ingredient or drug and release it little by little at the required

site, thus improving existing medical treatments with an intelligent release. These biomaterials can act specifically on the damaged site, for example, for diseases such as cancer, tumors, and Parkinson's disease, as well as complex infections etc.

The objective of this work is to explain the recent findings on biomaterials and what may be the best alternatives to be used as controlled drug release vehicles.

Keywords: biomaterials, controlled release systems, drug vehicles, nanomedicine.

Introducción:

Cualquier material, que interactúe con sistemas biológicos sin ser rechazado puede ser considerado un biomaterial. Estos materiales pueden utilizarse en sistemas biológicos para aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del cuerpo.

Los biomateriales tienen aplicaciones potenciales en 4 campos de la medicina, son ampliamente utilizados en la industria biomédica la cual está compuesta por 4 segmentos: en el farmacéutico como vehículos o sistemas para la liberación de fármacos de manera sostenida, biotecnológico para ingeniería de tejido para aplicaciones ortopédicas, dispositivos médicos para implantes dentales, biocementos, etc y de diagnóstico como biosensores, sondas moleculares y

nanopartículas modificadas para la identificación de enfermedades (Marlon y col., 2017). Bajo las consideraciones expuestas, resulta particularmente interesante el desarrollo de los biomateriales, que cubran dos funciones de manera combinada; como transportadores de fármacos y el diseño de nuevos dispositivos biomédicos combinados, ya que la liberación controlada de fármacos está desplazando al método tradicional, debido a que conlleva a una mayor eficacia farmacológica al disminuir el consumo del fármaco. Además de evitar intoxicaciones y otros posibles efectos secundarios derivados del consumo repetitivo de la droga a altas concentraciones. También actúa específicamente en el área de interés, para tratar desde una gastritis, una infección o hasta un cáncer, y lograr que los tratamientos sean de mayor eficiencia venciendo en muchos casos la enfermedad o la multi resistencia que actualmente muchas bacterias presentan frente a los antibióticos (Osorio y col., 2017).

Por lo anterior, es interesante profundizar en el estudio de los diferentes materiales, así como las distintas formas en que estos pueden liberar a los fármacos. El presente trabajo se enfoca en el segmento farmacéutico, principalmente en investigaciones de biomateriales utilizados como nuevos métodos de administración de fármacos. Los cuales pueden regular la cantidad de fármaco liberado y mantener el nivel terapéutico requerido, con el fin de reducir la frecuencia de administración del fármaco, con respecto a la forma de dosificación convencional, la cual requiere generalmente varias administraciones. Este estudio ofrece un panorama general

sobre los diferentes tipos de biomateriales utilizados como transportadores de fármacos y proporciona información sobre los más recientes avances para la tecnología farmacéutica.

Clasificación de los biomateriales

Los biomateriales, se clasifican según su composición química en biomateriales poliméricos, metálicos, cerámicos y compuestos, Tabla 1, (Fernández y col., 2023; Briones y col, 2022).

Tabla 1. Clasificación de los biomateriales. (Fernández y col., 2023; Briones y col, 2022).

TIPO DE BIOMATERIAL	UTILIZACIÓN
poliméricos	Se utilizan tanto en implantes quirúrgicos como en sistemas de administración de fármacos y para la construcción de andamios. Estos polímeros pueden ser de naturaleza biológica o sintética.
metálicos	Se utilizan en la producción de implantes y prótesis (prótesis de la cadera) que necesitan soportar mucho peso. Algunas nanopartículas metálicas son usadas como sistemas de liberación controlada o para la identificación de enfermedades.
cerámicos o biocerámicas	Su principal uso es para formar prótesis o implantes con poca carga, pero también existen algunas nanopartículas cerámicas que se utilizan como sistemas de liberación controlada.
compuestos	Los usos más comunes de estos biomateriales son como empastes blancos para dientes y pastas o cementos para conectar huesos. Además, algunos nanomateriales compuestos son utilizados como sistemas de liberación controlada.

Son los materiales que tienen más áreas de oportunidad en aplicaciones debido a su versatilidad y propiedades adecuadas a las necesidades del cliente.

Aplicaciones biomédicas de los biomateriales

Las aplicaciones de biomateriales incluyen diagnósticos (matrices de genes y biosensores), suministros médicos (bolsas de sangre e instrumentos quirúrgicos), terapias (implantes y dispositivos médicos) y medicina regenerativa novedosa (piel y cartílago creados por ingeniería tisular) Figura 1, (Arif y col., 2023). Estos materiales son de gran importancia en la industria farmacéutica porque sus propiedades los convierten en buenos candidatos para su uso *in vivo*, por ejemplo, como excelentes vehículos para la liberación controlada de fármacos. (Villarreal y col., 2020; Rebelo y col., 2017).



Figura 1. Aplicaciones biomédicas de los biomateriales.

Fuente: <https://applynano.com/oxido-de-grafeno-funcionalizado-selectivamente/>

Sistemas de liberación controlada

Son formas de dosificación que en función de las necesidades de un organismo liberan un fármaco a una velocidad y/o en una localización determinada, durante un periodo de tiempo específico. Tienen como objetivo mantener constantes los niveles plasmáticos del fármaco para alcanzar el efecto terapéutico deseado de forma eficaz, en determinado tiempo. La tecnología convencional utilizada para la producción de sistemas de liberación inmediata (por ejemplo, la compresión directa) ha evolucionado progresivamente hacia tecnologías de fabricación multietapa, tales como los procesos de granulación, extrusión o recubrimiento, para desarrollar sistemas de liberación controlada inteligente (Muñoz y col., 2020).

A partir de la convergencia de la nanotecnología con otras disciplinas como las ciencias de los materiales, la biología celular y molecular, las ciencias farmacéuticas y la medicina, nace la nanomedicina, la cual ha resultado en toda una revolución tecnológica que se vislumbra como la de mayor impacto en el futuro, debido a sus potenciales aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades (Lu y col., 2021; Rojas y col., 2016).

La nanomedicina se puede definir como la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades y es indispensable en el entendimiento de los procesos patofisiológicos que intervienen en el origen y

curso de una enfermedad determinada, Figura 2. Esta área de la medicina se enfoca principalmente en el desarrollo de biomateriales nanoestructurados para construir sistemas que transporten y entreguen fármacos de manera controlada (Lu y col., 2021; Rojas y col., 2016).

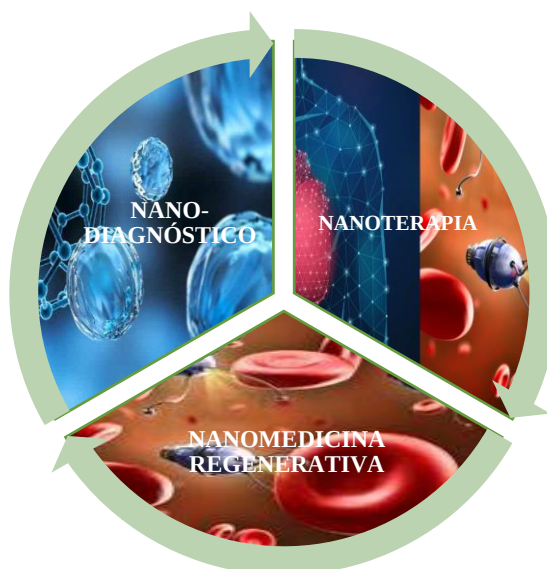


Figura 2. Aplicaciones de la nanomedicina: nanodiagnóstico, nanoterapia y medicina regenerativa.

Los sistemas de liberación se han desarrollado para modificar la vía de administración en beneficio del paciente, mejorar la biodisponibilidad, cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación. La nanomedicina propone que los sistemas de liberación se deben desarrollar para identificar el sitio blanco, el cual puede ser un órgano, una célula, un compartimento celular (núcleo, citoplasma) o incluso, un organelo, dirigirse a él y entregar selectivamente su carga terapéutica.

Además, que la entrega del fármaco deberá ser de manera controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético) y que se podrán transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas como péptidos, proteínas y ácidos nucleicos (Lu y col., 2021; Rojas y col., 2016).

Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos, pero se pueden clasificar de manera muy general en 2 grandes grupos, Tabla 2:

Tabla 2. Clasificación de los nanosistemas de liberación de fármacos (Lu y col., 2021; Rojas y col., 2016).

CLASIFICACIÓN	EJEMPLOS
Nanoestructuras orgánicas	Materiales poliméricos como: • Nanoesferas, • Nanocápsulas, • Micelas, liposomas, • Dendrímeros y • Conjugados polímero-fármaco.
Nanoestructuras inorgánicas	Las nanopartículas como: • Óxidos metálicos, • Nanopartículas de sílice mesoporosa y • Nanotubos de carbono u otros nanomateriales a base de derivados del carbono

Sistemas de liberación controlada por impresión 3D

Otra área de investigación y desarrollo que se encuentra a la vanguardia, son los sistemas de liberación controlada por impresión 3D. Muñoz y colaboradores, en el 2020, realizaron una revisión de la técnica de impresión 3D para fabricación de medicamentos. Esta tecnología permite fabricar geometrías complejas, ampliando las posibilidades de control sobre la liberación del fármaco. Se utilizan principalmente para la obtención sistemas de liberación controlada, polímeros formadores de sistemas matriciales inertes como ácido poliláctico, etilcelulosa y/o polímeros hidrosolubles como alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa. El autor encontró que la relación fármaco/polímero, son aspectos clave para tener en cuenta en la formulación de estos sistemas. En esta revisión, se evaluó el comportamiento de liberación del fármaco mediante la influencia de las variables de formulación y los parámetros de impresión en el comportamiento de liberación del fármaco. A partir de los sistemas impresos en 3D, el comportamiento de liberación del fármaco viene determinado por una combinación de las variables de formulación y parámetros de impresión.

La impresión 3D posee una alta versatilidad para elaborar sistemas de liberación controlada multifuncionales como los dispositivos; DuoCaplet (en forma de cápsula), DuoTablet (doble cámara compuestos por un imprimido con una dosis de glipizida del 4.8% p/p dentro de otro con una dosis del 2.2% p/p), Polypill (multicompartimentales que combinan distintos fármacos), TiD (incluyen un

comprimido en el interior de un dispositivo impreso en 3D), Figura 3. (Muñoz y col., 2020).



Figura 3. Formas farmacéuticas obtenidas por impresión 3D.

Fuente: <https://www.euroresidentes.com/tecnologia/avances-tecnologicos/impresora-3d-pequenas-moleculas-farmacos>

En las últimas cinco décadas se han logrado grandes avances en el campo de los biomateriales, utilizados como sistemas de liberación controlada de fármacos. Estos biomateriales son de gran importancia para la biomedicina, a pesar de que han tenido una imagen desfavorable, ya que algunos de ellos son asociados con contaminación. En los siguientes temas se describen características, propiedades e investigaciones recientes de los diferentes tipos de biomateriales como son: los poliméricos, metálicos, cerámicos y biomateriales compuestos utilizados entre otras aplicaciones como transportadores de fármacos:

Biomateriales poliméricos

Los biopolímeros naturales juegan un papel muy importante en la biomedicina debido a la versatilidad de sus propiedades mecánicas, biodegradables y biocompatibles. Por ejemplo, la melanina es un biopolímero fácilmente disponible y económico que se encuentra en los organismos vivos y se distingue por su biocompatibilidad y biodegradabilidad, así como por su capacidad de captación, unión a metales y conducción de electrones. Dicho biomaterial se puede utilizar como nanoportador o como reactivo en la obtención de imágenes, la liberación controlada de fármacos, en biotecnología, bioelectrónica, en aplicaciones antioxidantes y en terapias (Caldas y col., 2020).

Por otro lado, algunos de los biomateriales poliméricos más importantes y que han sido ampliamente investigados, debido a su naturaleza orgánica son: el alginato, quitosano, gelatina, ácido hialurónico, ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL) y celulosa polianiónica (PAC). (Urrejola y col., 2018), entre otros.

En la actualidad estos biomateriales se utilizan principalmente para formular hidrogeles poliméricos que son empleados como sistemas de liberación controlada. Los hidrogeles poliméricos están constituidos por redes tridimensionales que tienen la capacidad de conservar una gran cantidad de disolvente acuoso. Diversos autores han presentado a la comunidad científica sus investigaciones sobre hidrogeles poliméricos como el estudio realizado por Herrera y colaboradores, en el

2019, quienes reportaron el desarrollo de un sistema de liberación prolongada en forma de un biomaterial a base de hidrogel con diferentes proporciones de monómeros, entre ellos, el metacrilato de N, N-dimetilaminoetilo-co-metacrilato de metilo (DMAEMA) y metacrilato de N, N-dietilaminoetilo-co-metacrilato de metilo (DEAMEA), se utilizó amoxicilina para su cargado y evaluar su comportamiento con respecto a propiedades de bioadhesión y liberación del fármaco. Ellos llegaron a la conclusión que el mejor monómero para trabajar fue el DEAMEA, debido a la cadena alifática más larga y una liberación más sostenida de hasta 8 horas. En este estudio se logró obtener una terapia más eficaz en el tratamiento para *Helicobacter pylori* (Herrera, 2019).

Barragán y colaboradores, en el 2020 realizaron la evaluación de geles bioadhesivos para la liberación de fármacos, dependientes del pH. Desarrollaron un sistema mucoadhesivo mediante la preparación de hidrogeles de polimetacrilato de ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo (MAA/MMA). Los hidrogeles resultantes se injertaron con poliácido acrílico. A partir de esto, se evaluaron las variables experimentales para realizar el injerto, las cuales fueron: la dosis de radiación, la concentración de los monómeros, el tiempo de reacción y la temperatura. (Barragán y col., 2020).

En el 2021, Téllez y colaboradores, realizaron una revisión de los hidrogeles poliméricos, derivados a partir de polímeros naturales o sintéticos. El enfoque de esta revisión fueron los hidrogeles electroresponsivos, los cuales están compuestos

de DEXTRAN y tetrámeros de anilina. Quienes forman materiales inteligentes que liberan de forma controlada los fármacos. Estos materiales presentan buena solubilidad, conductividad y estructura. Sin embargo, existen pocos informes sobre el uso de estos tetrámeros de anilina degradables como conductores en un sistema de administración controlada de fármacos. Por lo tanto, se busca sintetizar un hidrogel electroresponsivo basado en DEXTRAN (polímero natural) y tetrámeros de anilina, para con ello realizar su caracterización y evaluación (Téllez y col., 2021).

Por otro lado, en una revisión bibliográfica exhaustiva realizada por Vera y colaboradores en el 2021, demostraron que los hidrogeles poliorganofosforados que contienen, éster etílico de l-isoleucina, etil-2-oglicil lactato y α -amino- ω -metoxi-polietilenglicol incorporando 2-metoxiestradiol (2-ME) pueden ser combinados con distintos medicamentos, ya que presentan una excelente compatibilidad y eficacia al momento de la encapsulación en los diferentes tipos de hidrogeles estudiados. Además de que su hidrofobicidad e hidrofiliicidad ayuda a que su liberación sea de manera controlada. Entre los medicamentos más utilizados para ser liberados, se pueden mencionar la doxorubicina (DOX), paclitaxel (PTX), docetaxel (DTX), trastuzumab, metotrexato (MTX), zoledronato, triptolida, abraxano y metoxiestradiol (2-Me). En este estudio se encontró en general, que estos hidrogeles además de que tienen el potencial de ser usados como sistemas de liberación controlada, ayudan a mejorar la calidad de vida de los pacientes disminuyendo los efectos

secundarios significativamente en comparación con la quimioterapia convencional (Vera y col., 2021).

Cuellar y colaboradores, en el 2021, reportaron otro estudio muy interesante sobre la obtención de hidrogeles a base de quitosano con diferentes concentraciones de ácido acético glacial. Donde se evaluó biocompatibilidad, efecto antimicrobiano, degradabilidad, hinchamiento, liberación de extracto y hemólisis. Se comparó el blanco, con un hidrogel con extracto de romero y otro hidrogel con extracto de romero modificado con la tecnología de plasma. Los hidrogeles modificados a 200 W con plasma de aire fueron los que obtuvieron el mejor comportamiento. Ellos presentaron mayor biocompatibilidad, buena viabilidad celular, mayor efecto antimicrobiano contra 2 bacterias y fueron no hemolíticos. Además, a esta potencia, se obtuvo el mayor porcentaje de liberación de extracto, con una liberación sostenida hasta por 12 días. Los resultados demostraron que la tecnología de plasma es una herramienta innovadora para mejorar propiedades biológicas al modificar superficies y mejorar la liberación de los extractos. (Cuéllar y col., 2021).

Recientemente, Ahmad y colaboradores en el 2022, presentaron una revisión general actualizada muy interesante sobre el desarrollo reciente de nanopartículas de quitosano, para la terapia inteligente contra el cáncer. El quitosano se ha utilizado ampliamente en los últimos años para administrar de manera eficiente medicamentos contra el cáncer en los sitios objetivo. Este es uno de los

biopolímeros naturales más importantes, con excelente biocompatibilidad y propiedades mucoadhesivas. Las nanopartículas de quitosano poseen la propiedad de encapsular en su matriz polimérica fármacos quimioterapéuticos tanto hidrófilos como lipófilos, proteínas/péptidos, así como diferentes materiales genéticos como ADN, miARN, siARN, etc. (Ahmad y col., 2022).

Así mismo en el 2022, Idumah y colaboradores, presentan los últimos avances en aplicaciones de liberación de fármacos de derivados de nanoarquitecturas de hidrogeles poliméricos (PHN) e hidrogeles (HDG), que incluyen macrogeles, microgeles y nanogeles, también presentan un tipo de HDG con respuesta magnética, y HDG "smart" o "inteligente" como sistemas de administración de fármacos (DDS). Para aplicaciones farmacéuticas eficaces, la prevalencia de poros dentro de la PHN es excepcional para los sistemas de administración de fármacos, esto debido a la viabilidad de transportar entidades activas y liberarlas a una velocidad controlada a través de diversos mecanismos. El excelente comportamiento de las PHN para absorber elevados niveles de agua las convierte en nanomateriales inmunotolerantes, lo que las hace atractivas para aplicaciones biológicamente relacionadas, especialmente en el campo de la farmacia, para la administración de fármacos. (Idumah y col., 2022).

Actualmente en el 2023, Pires y colaboradores, realizaron una revisión de los biomateriales poliméricos, debido a la creciente aparición de enfermedades cutáneas. Donde concluyeron que los polímeros naturales han demostrado ser

excelentes coadyuvantes para su incorporación en sistemas híbridos (nanoportadores dispersos en una matriz semisólida) para el tratamiento de enfermedades de la piel. Los polímeros naturales no solo son biocompatibles, biodegradables, económicos, fácilmente disponibles y basados en recursos renovables, sino que también poseen propiedades bioactivas únicas, que mejoran en gran medida su aplicabilidad en los sistemas de administración de fármacos. Entre los biopolímeros naturales más utilizados se encuentran el quitosano, alginato, agarosa, almidón, ácido hialurónico, fibroína de seda, colágeno y la gelatina, (Pires y col., 2023).

Biomateriales cerámicos

En los últimos años, las partículas de silicio poroso (SiO_2) han llamado mucho la atención en diversas aplicaciones debido a que son estables, no tóxicas y sus propiedades intrínsecas. Estos biomateriales proporcionan una plataforma para aplicaciones biomédicas como la terapia y los sistemas de administración controlada de fármacos. (Narro y col., 2020).

En el 2018, Contreras y colaboradores, reportaron una revisión de la versatilidad del silicio poroso (SiP). Este material presentó diversas ventajas, entre ellas se encuentra: una gran variedad de posibles estructuras, fácil modificación química y una biocompatibilidad inherente. Dichas propiedades han dado lugar no solo aplicaciones de liberación controlada de fármacos sino también a otras diversas aplicaciones biomédicas. La simplicidad de sus métodos de fabricación y

modificación de superficies, su baja citotoxicidad y sus propiedades ópticas, los han puesto a la vanguardia de los dispositivos de administración de implantes farmacológicos. La versatilidad del SiP permite ser utilizado en administración de fármacos, combinación de microarreglos para la obtención de biosensores, así como en técnicas de imágenes de alta resolución que pueden proporcionar imágenes detalladas de células y lesiones cancerosas, creando así, sistemas con capacidades sinérgicas increíbles para aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico (Contreras y col., 2018).

Estudios más recientes son los realizados por García y colaboradores, en el 2022, quienes combinan el estudio de los biomateriales con los modelos matemáticos llamados QSAR. Estos modelos pueden utilizarse para predecir las propiedades fisicoquímicas, biológicas y ambientales finales de los compuestos a partir del conocimiento de su estructura química. En este estudio se consideró a las quinolonas comerciales, teniendo como objetivo el desarrollo de nuevas estructuras químicas con posible acción antibiótica. Se realizó el acoplamiento molecular de un modelo de TiO_2 como vehículo de quinolonas. Gracias a los resultados obtenidos en el estudio del modelo matemático QSAR, se logró diseñar una familia de moléculas con valores de concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés), hasta mil veces menores que los fármacos comerciales. Para su obtención principalmente se adicionaron a los núcleos base sustituyentes como azoles e isatinas. El uso de nanoacarreadores es un amplio campo de estudio promisorio

para el éxito en la entrega inteligente, moderada y objetiva de fármacos en el campo médico (García y col., 2022).

Biomateriales metálicos

Las aplicaciones biomédicas de macro, micro y nanomateriales se incrementan exponencialmente cada año debido a su afinidad con diferentes receptores celulares, ligandos, proteínas estructurales y materiales genéticos. Entre los diversos biomateriales disponibles, los materiales para implantes a base de metal pueden formar estructuras para una excelente reparación de tejidos, huesos y órganos necesaria para salvar y prolongar la vida humana (Wilson, 2018).

Los biomateriales metálicos son estructuras artificiales que ofrecen soporte interno al tejido vivo, se emplean en diferentes aplicaciones, como reemplazo de cadera, odontología, restricciones ortopédicas y endoprótesis. Los metales se utilizan como biomateriales debido a su conductividad térmica y buenas propiedades mecánicas. Los biomateriales metálicos como el acero inoxidable, las aleaciones de titanio y las aleaciones de cobalto se utilizan ampliamente como dispositivos para implantables biomédicos (Thanigaivel y col., 2022).

Así mismo, se estudia ampliamente el desarrollo de nuevos materiales con fines biológicos. La modificación de la superficie de los materiales existentes ha atraído considerable atención porque es una solución más sencilla, más barata y técnicamente más ventajosa. El uso de láseres para modificar las superficies de

biomateriales metálicos es cada vez más común. Thanigaivel y col., 2022, investigaron la modificación de la superficie de metales y aleaciones degradables y no degradables, así como biomateriales desde una perspectiva de ingeniería biomédica, incluidas aleaciones metálicas, acero inoxidable, titanio, níquel y cromo-cobalto. En conclusión, se pueden usar para diferentes aplicaciones biomédicas y terapéuticas, incluido el tratamiento con peróxido de hidrógeno, tratamiento con ácido, tratamiento con álcali y oxidación térmica. El uso de biomateriales metálicos en el campo biomédico se puede ampliar eficazmente mediante el uso de tratamientos químicos superficiales adecuados. No hay evidencia reportada sobre el uso de los biomateriales metálicos por si solos como los poliméricos usados para transporte de fármacos, sin embargo, se reportan como materiales compuestos, utilizando ya sea un polímero o un cerámico (Thanigaivel y col., 2022).

Biomateriales compuestos

Los biomateriales compuestos son materiales que están compuestos de dos fases que pueden ser de naturaleza semejante o distinta, por ejemplo, de naturaleza semejante podrían ser polímero/polímero, metal/metal o cerámico/cerámico. Mientras que los biomateriales de naturaleza distinta serían mezclas entre polímero/metal, polímero/cerámico o cerámico/metal. Dependiendo de la proporción de cada uno de los materiales involucrados y de sus propiedades, se podrían presentar dos fases, la fase continua y la fase discontinua, donde la fase discontinua

se encuentra inmersa en la fase continua. Estos materiales tienen la ventaja de combinar las propiedades de ambos materiales, pudiendo obtener materiales con las propiedades deseadas. Entre los más importantes biomateriales compuestos desarrollados como dispositivos de liberación controlada se encuentran: Biomateriales compuestos polímero/metales y biomateriales compuestos polímeros/cerámicos.

Biomateriales compuestos polímero/metales

Las estructuras orgánicas/metal o MOFs, constituyen una nueva clase de materiales compuestos poliméricos, los cuales están basados en el ensamblaje de iones metálicos a través de bloques moleculares orgánicos. Esto se realiza mediante enlaces de coordinación, que se engloban dentro de los nanomateriales porosos. Por tanto, los MOFs nanoestructurados son materiales de naturaleza orgánica e inorgánica que combinan las propiedades de las nanopartículas inorgánicas como una alta capacidad de adsorción, estabilidad mecánica y las propiedades intrínsecas de las nanopartículas (eléctricas, ópticas y magnéticas); junto con las propiedades de las nanopartículas orgánicas como biodegradabilidad, baja citotoxicidad y actividad antimicrobiana regulada. Todas estas características los convierten en materiales ideal para la liberación controlada y dirigida de fármacos (Marco y col., 2022).

Así mismo, en el 2021, Claudio y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica para dar a conocer los MOFs empleados en la liberación de fármacos. Ellos

mencionan que los MOFs, son polímeros de coordinación que se componen de un centro metálico y un ligando orgánico, y pueden diseñarse escogiendo diversos iones metálicos biocompatibles (Fe^{+3} , Zn^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} y Mo^{+6}) y ligandos orgánicos bioactivos. Estos materiales permiten que se pueda modelar la estructura y propiedades específicas a escala nanométrica de acuerdo con lo que se desea obtener. Por su parte Claudio y col., 2021, comentan que la preparación de estos materiales ha evolucionado significativamente, por lo que además de emplear diversos iones metálicos, como los mencionados anteriormente y nanopartículas inorgánicas metálicas como los óxidos de hierro, nanotubos de carbono, dendrímeros, etc. Actualmente también se están utilizando nanopartículas cerámicas como la sílice mesoporosa y nanopartículas orgánicas a base de polímeros sintéticos o biopolímeros como la celulosa, quitosano, ciclodextrina, colágeno, gelatina y liposomas en su formulación.

La escala nano de las partículas mencionadas es muy importante ya que facilita su difusión dentro de las células, permitiendo la internalización del material y la posterior liberación del fármaco contenido. Sin embargo, el principal problema de las partículas inorgánicas es la liberación total del fármaco dentro de las células objetivo (ej. células de un tumor). Esto se debe a su baja permeabilidad, nula estabilidad coloidal y bajo tiempo de retención en el sistema circulatorio.

Por tanto, entre las propiedades más importantes para regular la capacidad de liberación controlada de un fármaco adsorbido en un MOFs se debe: 1) incluir

asegurar la internalización celular, lo cual está asociado con la estructura orgánica, y 2) que los subproductos de degradación no presenten carácter citotóxico, algo que puede ser regulado usando cationes metálicos y ligandos biocompatibles.

Actualmente algunos de los MOFs desarrollados son materiales biodegradables y biocompatibles, y su estructura y composición se pueden ajustar fácilmente para optimizar la encapsulación y posterior liberación de fármacos, como mediadores de gases o agentes antimicrobianos, o para su uso en imágenes y diagnóstico, así como sensores o ingeniería de tejidos, (Marco y col., 2022). Debido a todo lo mencionado anteriormente, los MOFs son considerados la clase de materiales más prometedoras para muy diversas aplicaciones reportadas en las últimas dos décadas, Figura 4. Por lo tanto, el desarrollo de este tipo de materiales representa una alternativa con potencial aplicación en estrategias de biomedicina (Claudio y col., 2021).

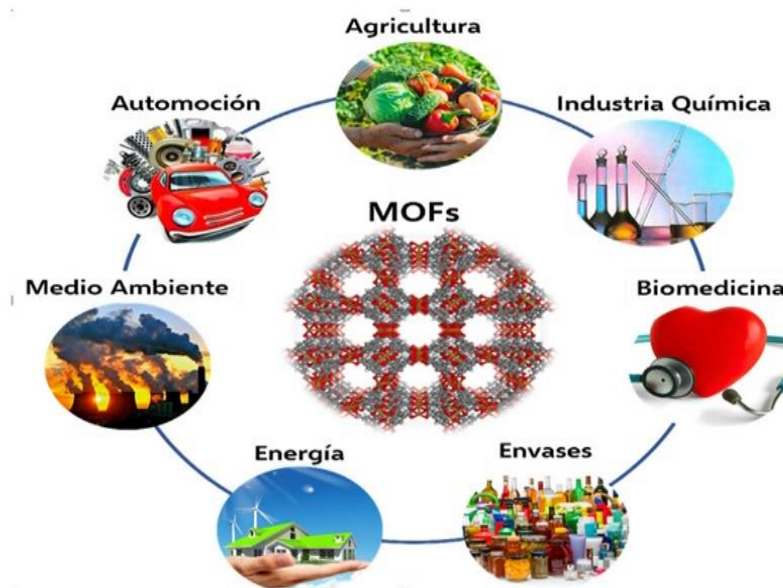


Figura 4. Aplicaciones de las MOFs.

Fuente: <https://www.ambienteplastico.com/mofs-opolimeroshibridos-ultra-porososcomo-materiales-adsorbentes-sintesis-y-aplicaciones/>

Biomateriales compuestos polímero/cerámico

Actualmente, el problema del cáncer va en aumento a nivel mundial y la quimioterapia es el pilar del tratamiento. En esta revisión de Moreno y colaboradores en el 2022, se examinan los sistemas de administración de doxorrubicina (DOX), medicamento para el tratamiento del cáncer, ofreciendo una guía eficaz para la preparación de sistemas basados en sílice y quitosano para la administración de DOX. Ellos encontraron específicamente, que los biomateriales compuestos a base de polímero y cerámico, específicamente quitosano/sílice, son los más efectivos, al

ser utilizados en la liberación controlada del fármaco DOX. Esto debido a las propiedades y características de este biomaterial compuesto, donde se obtienen las condiciones deseables para usarlo en estos sistemas de administración de fármacos, como son: el tamaño de poro, área superficial específica, funcionalización de la superficie, estabilidad frente al pH, así como en el tamaño promedio de partícula del fármaco.

Los efectos secundarios obtenidos fueron limitados porque los sistemas de administración de quitosano y sílice optimizaron la liberación con concentraciones terapéuticas estables del fármaco en el cuerpo. El objetivo deseado es una cinética de liberación de orden cero, que no altere la concentración del fármaco en el organismo con respecto a un determinado tiempo. Actualmente, las nuevas investigaciones se centran en encontrar un sistema que libere DOX de manera dirigida en un sitio específico del cuerpo. Los sistemas de administración basados en quitosano/dióxido de silicio son una alternativa prometedora para este propósito. Sin embargo, se requiere seguir investigando sobre este tipo de sistemas de liberación basados en biomateriales compuestos de quitosano/sílice, ya que los estudios indican que son excelentes plataformas para la liberación de DOX *in vitro*. Esto con el fin de poder comprender y mejorar su comportamiento cinético de liberación de DOX, con el objetivo de avanzar hacia su posible aplicación *in vivo* (Moreno y col., 2022).

Torres y colaboradores, en el 2020, realizaron un estudio de materiales compuestos a partir de materiales orgánicos (polímeros), e inorgánicos (cerámicos) utilizados como transportadores en la administración de fármacos. Los autores encontraron que estos materiales podrían ofrecer muchas ventajas, ya que podrían mejorar la distribución de fármacos, proporcionar una liberación sostenida y evitar los problemas asociados con la baja solubilidad de ciertos fármacos hidrofóbicos. Se obtuvieron y se analizaron materiales compuestos $\mu\text{FPSip-poly}\beta\text{CD/CTR}$, al combinarse las micropartículas de silicio poroso amino funcionalizadas (μFPSip) con un biopolímero funcional de β -ciclodextrina/ácido cítrico ($\text{poly}\beta\text{CD/CTR}$). Estos materiales tienen una gran capacidad para adsorber doxorrubicina y tienen una liberación sostenida con cambios en el tamaño de las partículas. En este estudio se consiguió la adsorción de doxorrubicina en el composito $\mu\text{FPSip-poly}\beta\text{CD/CTR}$, que fue comprobada por análisis elemental, FTIR y potencial zeta. Se concluyó que el tamaño de partícula influye en la carga y liberación de doxorrubicina. Lo que sugiere que a mayor tamaño del composito $\mu\text{FPSip-poly}\beta\text{CD/CTR}$ la liberación es sostenida, pero a menor tamaño de partícula se tiene una mayor carga de fármaco (Torres y Berenice, 2020).

Conclusiones

Se encontró que los avances en los materiales utilizados en la liberación controlada de fármacos y otras aplicaciones, así como las tecnologías para obtenerlos son de gran interés entre la comunidad científica. De acuerdo a la evaluación realizada

sobre los diferentes materiales utilizados en liberación de fármacos se puede concluir que, debido a su versatilidad (entendiendo por ello materiales hechos a la medida y exprofeso para una necesidad específica, de acuerdo a las necesidades específicas de los pacientes con propiedades y características deseadas), los materiales compuestos en general y principalmente aquellos a base de polímeros/metales principalmente los llamados “MOFs” así como los materiales poliméricos modificados con la tecnología de plasma “los hidrogeles”. Ambos elegidos, debido a sus múltiples propiedades manipulables, para la obtención de materiales inteligentes. Estos materiales pueden ser considerados entre los materiales más prometedores, en un futuro cercano si se desea una liberación controlada de fármacos, así como para muchas otras aplicaciones,

Sin embargo y a pesar de que la gama de biomateriales es muy amplia es necesario la realización de más investigaciones futuras en esta área de la ciencia

Agradecimientos

La autora agradece al CONACYT por la beca otorgada con número **826458** y a la Maestría en Ciencia y Tecnología de Materiales de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Coahuila, por el apoyo para cursar el posgrado en sus instalaciones.

Referencias

- Admin. (2018). Biopolímeros: Soluciones Médicas. Instituto Tecnológico del Plástico. AIMPLAS. [En línea]. Disponible en: <https://www.aimplas.es/blog/biopolimeros-soluciones-medicas/>
- Ahmad, M. Z., Rizwanullah, Md., Ahmad, J., Alasmary, M. Y., Akhter, Md. H., Abdel-Wahab, B. A., Warsi, M. H., & Haque, A. (2022). Progress in nanomedicine-based drug delivery in designing of chitosan nanoparticles for cancer therapy. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 71(8): 602–623. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1869737>
- Marco, T. M. G., & Monje, B. (2022). MOFs o polímeros híbridos ultra-porosos como materiales adsorbentes: síntesis y aplicaciones. *Revista de plásticos modernos: Ciencia y tecnología de polímeros*. 123(780): 4. <https://www.ambienteplastico.com/mofs-opolimeroshibridos-ultra-porososcomo-materiales-adsorbentes-sintesis-y-aplicaciones/>
- Arif, Z. U., Khalid, M. Y., Noroozi, R., Hossain, M., Shi, H. H., Tariq, A., Ramakrishna, S., & Umer, R. (2023). Additive manufacturing of sustainable biomaterials for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 18(3): 100-812. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100812>
- Armijos Briones, M., Vaca Altamirano, G., Moreano Moreano, R., & Torres Nieto, (2022). Biomateriales inteligentes usados en odontología. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. N. Tomo 41, N.º 1: 1-7. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5888336>

- Arif, Z. U., Khalid, M. Y., Noroozi, R., Hossain, M., Shi, H. H., Tariq, A., Ramakrishna, S., & Umer, R. (2023). Additive manufacturing of sustainable biomaterials for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 18(3): 100812. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100812>
- Pérez Porto, J., Merino, M. (2016). Biomateriales - Qué es, definición, clasificación y requisitos. CIT UPC - Biomateriales. [En línea]. Disponible en: <https://cit.upc.edu/es/biomateriales/>
- Caldas, M., Santos, A. C., Veiga, F., Rebelo, R., Reis, R. L., & Correlo, V. M. (2020). Melanin nanoparticles as a promising tool for biomedical applications – a review. *Acta Biomaterialia*. 105: 26–43. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.044>
- Celaya, Christian A., Araiza, Daniel G., & Reina, Miguel. (2022). Administración y detección eficaz de fármacos por medio de dispositivos nanoestructurados tipo jaula: estudios teóricos y perspectivas. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*. 15(29): e00055. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2022.29.69731>
- Davidson Hernandez, E. D., & Reyes-Romero, J. R. (2019). Chapter 14— Characteristics of polymeric materials used in medicine. En V. Grumezescu & A. M. Grumezescu (Eds.), *Materials for Biomedical Engineering*. pág.: 479–506. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816874-5.00014-1>

Villarreal Valdiviezo G.P., Múzquiz Ramos E.M., & Farías Cepeda L. (2020).

Aplicaciones médicas de biopolímeros. *CienciAcierta*. ISSN: 2683-1848

<http://www.cienciacierta.uadec.mx/2020/07/03/aplicaciones-medicas-de-biopolimeros/>

Claudio-Rizo, Jesús A., Cano Salazar, Lucia F., Flores-Guia, Tirso E., & Cabrera-Munguia, Denis A. (2021). Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*. 14(26): 00008. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.26.69634>

Cuéllar-Gaona, C. G., Ibarra-Alonso, M. C., Sáenz-Galindo, A., Téllez-Rosas, M. M., & Narro-Céspedes, R. I. (2021). Obtención de hidrogeles de quitosano/Rosmarinus officinalis modificados con plasma. *Pädi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*. Volumen 9: 86-89. <https://doi.org/10.29057/icbi.v9iEspecial2.8002>

Contreras, J. A. G. (2018). Silicio poroso: Desde su producción hasta su aplicación como sistema de liberación controlada de fármacos. *Revista Naturaleza y Tecnología*. Año 5: Número 1, ISSN:2007-672X. <http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/6360>

Fernández Nicolás, B. (2023). Materiales poliméricos en aplicaciones biomédicas. Universidad Politécnica de Cartagena. [En línea]. <https://repositorio.upct.es/handle/10317/12464>

Fresneda, J., & Hernández, C. (2016). Utilización de hidrogeles como liberadores de fármacos. Convención Científica de Ingeniería y Arquitectura. ISBN 978-959-261-533-5.

https://www.researchgate.net/publication/311680954_UTILIZACION_DE_HI_DROGELES_COMO_LIBERADORES_DE_FARMACOS

Grenier, L., & González, R. (1994). Sistemas biomaterial-droga para la liberación controlada de antibióticos. *Biomédica*. 14(1): 30-38.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.v14i1.2083>

Idumah, C. I., Nwuzor, I. C., & Odera, R. S. (2021). Recent advances in polymer hydrogel nanoarchitectures and applications. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. 4: 100143.
<https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100143>

Impresora 3D molecular para crear nuevos fármacos. *Avances Tecnológicos*. (2023). [En línea]. Disponible en: <https://www.euroresidentes.com/tecnologia/avances-tecnologicos/impresora-3d-pequenas-moleculas-farmacos>. Fecha de consulta: 12 de julio de 2023

Cerda y Meneses H. S. (2019). Los biomateriales y su importancia en el sector médico. [En línea]. Disponible en: <https://ciqa.mx/BiomaterialesenSM.aspx>. Fecha de consulta: 16 de julio de 2023

- Lozano López, Jesús Alberto. (2020). "Compósito de SiO₂/Quitano" prospecto para uso como excipiente avanzado para la administración de fármacos por vía oral. [Tesis de maestría], Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica. Repositorio IPICYT. <http://hdl.handle.net/11627/5478>
- Lu, W., Yao, J., Zhu, X., & Qi, Y. (2021). Nanomedicines: Redefining traditional medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 134: 111103. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111103>
- Muñoz Caracuel, A. (2020). Sistemas de liberación controlada de fármacos obtenidos por impresión 3D. Mecanismos de liberación y factores que influyen. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. <https://idus.us.es/handle/11441/103272>
- Narro-Cespedes, R., Reyna Martinez, R., Ibarra Alonso, M., Martínez-Luévanos, A., Zugasti-Cruz, A., Neira-Velazquez, M., Sanchez, S., Soria Arguello, G., & Reyes Acosta, Y. (2020). Effect of thermal and argon plasma treatment in SiO₂ spheres, assessing the effectiveness in the elimination of organic waste. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*. 19: 1071–1081. <https://doi.org/10.24275/rmiq/Mat906>
- Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., Velásquez-Cock, J. A., Cañas-Gutierrez, A. I., Restrepo-Múnera, L. M., Gañán-Rojo, P. F., Zuluaga-Gallego, R. O., Ortiz-Trujillo, I. C., & Castro-Herazo, C. I. (2017). Aplicaciones

- biomédicas de biomateriales poliméricos. *DYNA*. 84(201): 241.
<https://doi.org/10.15446/dyna.v84n201.60466>
- Pires, P. C., Mascarenhas-Melo, F., Pedrosa, K., Lopes, D., Lopes, J., Macário-Soares, A., Peixoto, D., Giram, P. S., Veiga, F., & Paiva-Santos, A. C. (2023). Polymer-based biomaterials for pharmaceutical and biomedical applications: A focus on topical drug administration. *European Polymer Journal*. 187: 111868. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.111868>
- Rebelo, R., Fernandes, M., & Fanguero, R. (2017). Biopolymers in Medical Implants: A Brief Review. *Procedia Engineering*. 200: 236–243.
<https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.07.034>
- Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., González-Méndez, I., Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación química*. 27(4): 286–291.
<https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>
- Santa, C. F., & López Osorio, B. L. (2013). Materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 37(142): 115–124.
https://www.researchgate.net/publication/262501278_MATERIALES_POLIMERICOS_EN_NANOMEDICINA_TRANSPORTE_Y_LIBERACION_CONTROLADA_DE_FARMACOS

- Thanigaivel, S., Priya, A. K., Balakrishnan, D., Dutta, K., Rajendran, S., & Soto-Moscoso, M. (2022). Insight on recent development in metallic biomaterials: Strategies involving synthesis, types and surface modification for advanced therapeutic and biomedical applications. *Biochemical Engineering Journal*. 187: 108522. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2022.108522>
- Torres, M., & Berenice, J. (2020). Diseño de un vehículo nanoestructurado de silicio poroso/ β -ciclodextrina para liberación sostenida de docetaxel. Repositorio institucional de la UASLP. <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/7201/>
- Vázquez, A. (2019). *Desarrollan material inteligente que libera antibióticos*. Revista INVDES. [En línea]. Disponible en: <https://invdes.com.mx/cienciams/desarrollan-material-inteligente-que-libera-antibioticos/>. Fecha de consulta: jueves, diciembre 14, 2023.
- Síntesis y evaluación de geles bioadhesivos para la liberación de fármacos dependiente del pH*. (2020). Tesis de Doctorado. Universidad Autónoma de Baja California. Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. <https://repositorioinstitucional.uabc.mx/bitstreams/0d758cb1-1255-4a48-a78e-f4dbd2e63f70/download>
- Urrejola, M. C., Soto, L. V., Zumarán, C. C., Peñaloza, J. P., Álvarez, B., Fuentesvilla, I., Haidar, Z. S., Urrejola, M. C., Soto, L. V., Zumarán, C. C., Peñaloza, J. P., Álvarez, B., Fuentesvilla, I., & Haidar, Z. S. (2018). Sistemas de

Nanopartículas Poliméricas II: Estructura, Métodos de Elaboración, Características, Propiedades, Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self-Assembly). *International Journal of Morphology*. 36(4): 1463–1471. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022018000401463>

Wilson, J. (2018). 1 - Metallic biomaterials: State of the art and new challenges. En P. Balakrishnan, S. M s, & S. Thomas (Eds.), *Fundamental Biomaterials: Metals* (pp. 1–33). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102205-4.00001-5>