

ARTÍCULO DE REVISIÓN

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: TECNOLOGÍA Y APLICACIONES FARMACÉUTICAS
(Polymeric nanoparticles: technologie and pharmaceutical applications)

Carolina Gómez-Gaete¹

¹Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

RESUMEN

La nanotecnología terapéutica es una disciplina relativamente reciente en el campo de las ciencias farmacéuticas, que ha revolucionado la medicina moderna. Esta disciplina implica el empleo de nanopartículas como sistemas de vectorización, protección y liberación controlada de moléculas de interés terapéutico, cuyo tamaño fluctúa en el orden de los nanómetros. Estos vectores permiten mejorar la biodistribución de moléculas frágiles o complejas y favorecer su interacción con tejidos específicos, protegiendo a su vez el tejido sano. Para cumplir estas funciones, deben ser elaboradas con materiales biocompatibles y biodegradables que aseguren inocuidad y que a su vez otorguen las propiedades deseadas dependiendo del objetivo terapéutico. Dentro de estos materiales destacan los polímeros, debido a su naturaleza fisicoquímica y propiedades de funcionalización con ligandos específicos para ser reconocidos por receptores sobreexpresados en la superficie de determinadas células. Las aplicaciones médicas de las nanopartículas poliméricas son diversas, pudiendo ser útiles como eficientes medios de diagnóstico y/o herramientas terapéuticas contra patologías severas como las enfermedades neurodegenerativas, infecciones y cáncer. El presente artículo de revisión detalla los aspectos más relevantes para la obtención de estos sistemas, así como también las aplicaciones de la nanotecnología en medicina.

Palabras Claves: Nanomedicina, Nanotecnología, Nanopartículas, Vectorización, Drug Delivery Systems, Polímeros.

Rev. Farmacol. Chile (2014) 7(2) 7-16

Recibido 01-04-2014; Revisado 01-05-2014; Aceptado 10-05-2014

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la nanotecnología ha mostrado logros significativos en diversas disciplinas como la electrónica, fotónica, química de materiales y área médica (Jena et al. 2013). En este último aspecto, el término nanomedicina involucra el empleo de sistemas nanoparticulados como eficientes herramientas para diagnóstico y tratamiento. Dentro de los nanocarriers empleados en terapéutica se encuentran los liposomas, las micelas, las nanopartículas metálicas, lipídicas y las poliméricas.

Las nanopartículas poliméricas se definen como partículas de tamaño inferior a 1 μm (Brigger et al. 2002), generalmente entre 10 y 500 nm, elaboradas a partir de materiales poliméricos de diferente naturaleza. El método de fabricación, la composición química de éstos y la naturaleza del ligando, en caso que lo posea, influenciarán su funcionalidad y efectividad.

Las nanopartículas terapéuticas fueron elaboradas por primera vez por Speiser y colaboradores durante la década de los 70, pensando en desarrollarlas como medio de liberación de moléculas activas y vacunas (Kreuter 2007). Actualmente sus aplicaciones terapéuticas son tan diversas

como las vías por las cuales pueden ser administradas destacando dentro de ellas la vía oral, pulmonar, oftálmica, endovenosa, intramuscular, intraocular e intraarticular, entre otras (Viswanathan et al. 2010).

Dentro de los objetivos que se pueden alcanzar empleando nanopartículas cargadas con moléculas terapéuticas destacan (De Jong & Borm 2008):

- Mejorar la estabilidad física y química de los principios activos encapsulados.
- Aumentar la absorción de moléculas activas, lo que se traduce en una mejor biodisponibilidad.
- Actuar como sistemas de liberación controlada, reduciendo fluctuaciones de concentración de principios activos en sangre.
- Alcanzar tejidos/barreras específicas y penetrar células inalcanzables por principios activos convencionales gracias a su pequeño diámetro.
- Disminuir los efectos adversos y toxicidad asociada a la administración de fármaco libre.

Correspondencia a: Dra. Carolina Gómez-Gaete, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Barrio Universitario S/N, Casilla 237, Concepción, Chile. Teléfono: 56-41-2661334, Fax: 56-41-2207086, Correo electrónico: cargomez@udec.cl

- Otorgar protección de la molécula encapsulada, por ejemplo, contra la degradación enzimática, química o inmunológica.

Considerando estos objetivos, las investigaciones que involucran nanotecnología se enfocan en evaluar la incorporación y liberación de principios activos, conocer la estabilidad de la formulación y su vida media, evaluar su biocompatibilidad, biodistribución y targeting.

Considerando la estructura física, las nanopartículas pueden clasificarse en nanoesferas y nanocápsulas. Las nanoesferas son sistemas matriciales, en donde el fármaco está disperso en una matriz polimérica. En el caso del empleo de polímeros biodegradables, la liberación del fármaco se produce ya sea por difusión a través de los poros de la matriz, por degradación o erosión del polímero, o bien por una combinación de ambos mecanismos. Cuando se emplean polímeros no biodegradables, la liberación se produce por un proceso de difusión lenta a través de la matriz. Las nanocápsulas por su parte son sistemas de tipo reservorio, en donde el fármaco se encuentra en una cavidad central cubierta por una membrana polimérica que controla la cinética de liberación dependiendo de su naturaleza química. La selección de una u otra estructura dependerá del método de elaboración de las nanopartículas, de las propiedades fisicoquímicas del polímero y de las características del fármaco.

Considerando los avances a la fecha referidos a las aplicaciones de la nanotecnología en el área médica, esta revisión detallará los aspectos más relevantes para la obtención de estos sistemas, así como también sus principales aplicaciones médicas.

1) MÉTODOS DE ELABORACIÓN DE NANOPARTÍCULAS

Existen numerosos métodos para elaborar nanopartículas poliméricas que permitan la encapsulación de moléculas hidrófobas o hidrófilas, simples o complejas. Estos métodos pueden ser clasificados en dos categorías. Los de elaboración directa y aquellos a base de polímeros preformados. Entre los métodos de elaboración directa se pueden mencionar la polimerización de una emulsión (que permite crear nanoesferas) y la polimerización interfacial a partir de monómeros (para formar nanocápsulas). Dentro de los métodos que emplean polímeros preformados destacan la emulsión evaporación de solvente (simple o doble) que permite obtener nanoesferas y nanocápsulas, respectivamente y la nanoprecipitación por inyección.

La emulsión evaporación de solvente consiste en formar una emulsión a partir de dos fases inmiscibles. Una fase acuosa o continua provista de un agente emulgente apropiado y una fase dispersa orgánica que contiene el principio activo y el polímero destinado a la formación de la matriz. Una fuente de energía permite formar pequeñas gotas de la fase dispersa, generalmente se emplea una

sonda de ultrasonido. Una vez formada la emulsión, el solvente orgánico es evaporado, por lo que debe ser suficientemente volátil. El polímero precipita atrapando al fármaco, lo que permite la formación de nanoesferas (figura 1 A). La principal ventaja de este método es la alta eficiencia de encapsulación de principios activos hidrófobos. La obtención de nanopartículas encapsulantes de moléculas hidrófilas se logra a partir de una doble emulsión (dando lugar a nanocápsulas).

Por su parte, la nanoprecipitación por inyección, requiere el empleo de dos solventes miscibles. Su principio se fundamenta en la interdifusión de éstos al estar en contacto. Tanto el polímero como el fármaco deben ser disueltos en un solvente orgánico. El segundo solvente debe ser elegido en base a su miscibilidad con el primero, siendo un no solvente para el polímero. Normalmente es una solución acuosa de un tensioactivo que permita la estabilización de las partículas obtenidas por precipitación de la gota al entrar en contacto con el agua. La incorporación de la fase polimérica debe ser efectuada gota a gota bajo constante agitación. La utilización de soluciones diluidas permite la precipitación del polímero en la escala nanométrica (Figura 1 B). La principal ventaja de este método radica en que permite obtener nanopartículas de tamaño inferior a aquellas obtenidas por emulsión evaporación de solvente, lo cual estabiliza al sistema. Además, puede prescindir del empleo de solventes tóxicos. Su principal inconveniente es la baja encapsulación de activos con respecto al método de emulsión evaporación de solvente.

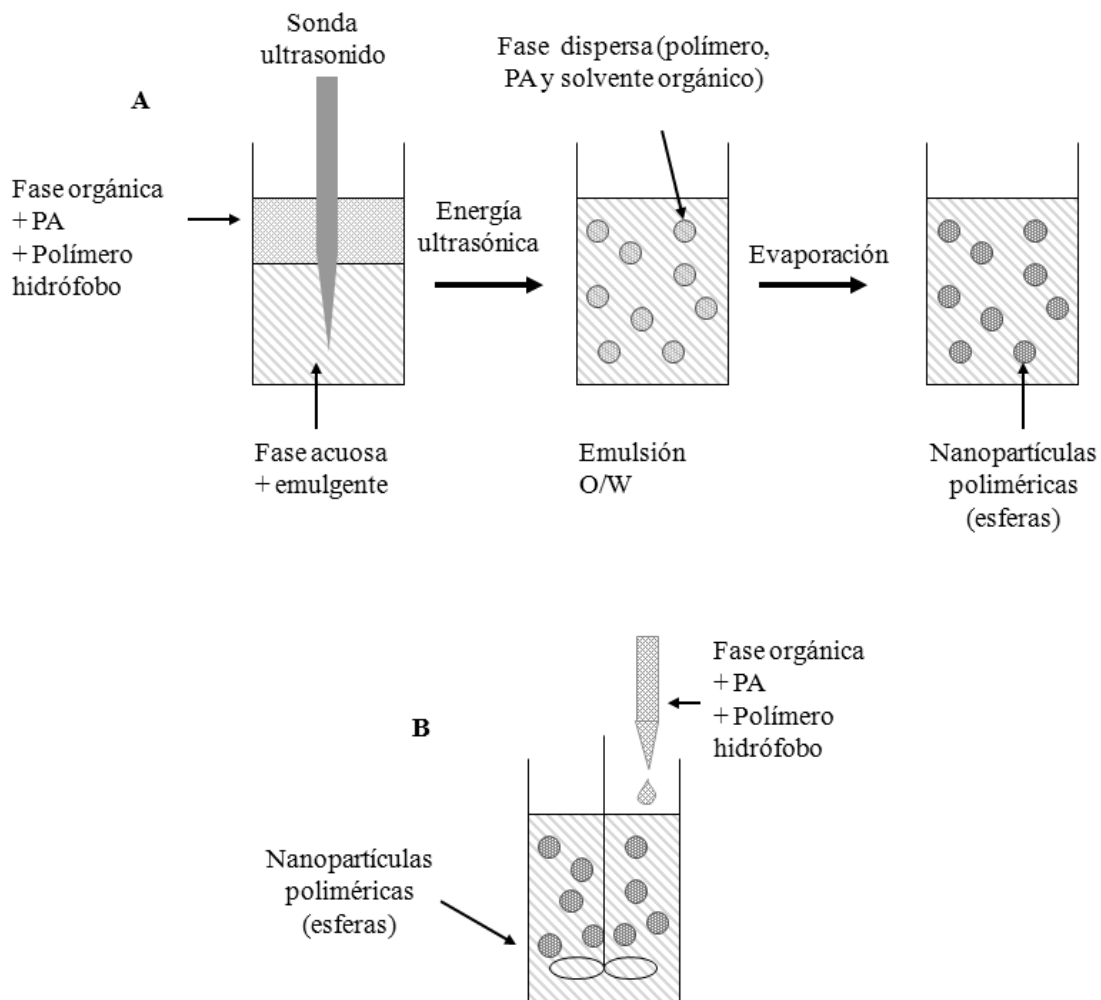
2) COMPOSICIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS

Existen diversos materiales empleados como componente principal de la matriz que formará las nanopartículas biodegradables encapsulantes de moléculas terapéuticas, dentro de éstos se incluyen las grasas (fosfolípidos, ácidos grasos), las proteínas (gelatina, albúmina) y los polímeros, ya sea naturales (dextrano, quitosano), semisintéticos (derivados de celulosa) o sintéticos poly(acrilatos), poly(anhídridos), poly(acrilamidas) y poly(ésteres). Entre estos últimos, el más utilizado para la elaboración de nanopartículas mediante el método emulsión evaporación de solvente es el copolímero sintético ácido poly (láctico-co-glicólico) (PLGA) (Song et al. 2008, Mundargi et al. 2008). Este polímero es biodegradable y biocompatible. Presenta baja toxicidad comparada con otros polímeros y es muy apropiado como sistema de liberación en ambientes biológicos, siendo aprobado por la FDA para su utilización en sistemas de liberación controlada de fármacos. Es importante considerar que la estructura química del polímero determinará el comportamiento de las nanopartículas en términos de encapsulación, degradación y liberación del fármaco. El PLGA por ejemplo es un poly(éster) formado por cadenas de ácido láctico y

ácido glicólico, la proporción de cada co-polímero puede variar, lo cual modificará su degradación. Entre los distintos co-polímeros disponibles comercialmente el más utilizado es el que posee la proporción 50:50, ya que presenta la tasa de degradación *in vivo* más rápida (Derakhshandeh et al. 2007). En condiciones fisiológicas, el

PLGA es hidrolizado en ácido láctico y glicólico respectivamente, metabolitos que el organismo se eliminan finalmente en forma de CO₂ y H₂O (Vasir & Labhassetwar 2007).

Figura 1. (A): Elaboración de nanopartículas por emulsión evaporación de solvente. (B): Elaboración de nanopartículas por nanoprecipitación.



3) PROGRESOS EN EL DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

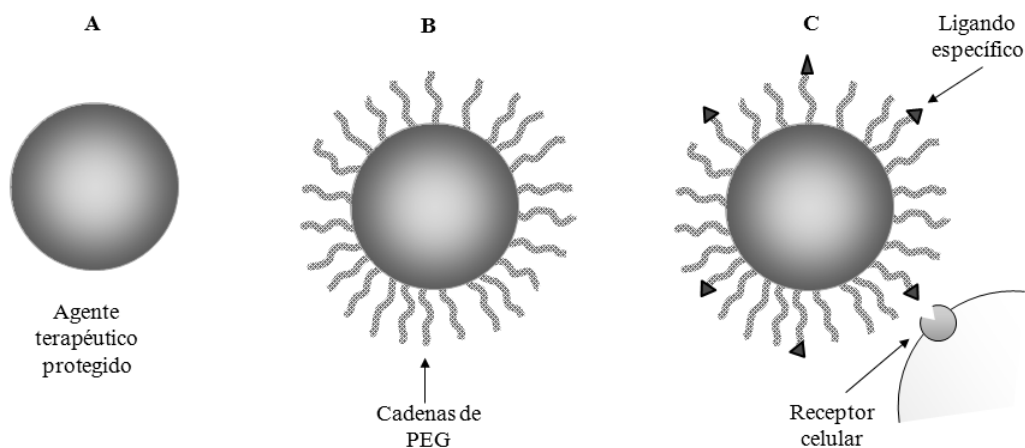
Las nanopartículas poliméricas pueden ser incorporadas al organismo por diversas vías de administración. Cuando éstas se administran por vía intravenosa, deben tener la capacidad de circular libremente por los capilares sanguíneos y no ser reconocidos como un cuerpo extraño. Los primeros nanovectores desarrollados fueron los liposomas, vesículas formadas por una o varias bicapas lipídicas en cuyo interior se encuentra encapsulada la molécula activa. Debido a su gran superficie específica, estudios revelaron que los liposomas, una vez administrados por vía intravenosa, interaccionaban fuertemente con las proteínas plasmáticas, en particular con las opsoninas, fijándose a su superficie (Gregoriadis 1978). Dentro de las propiedades de superficie, la hidrofobicidad de éstos parece ser un factor clave para la opsonización. Similar comportamiento fue reportado cuando se administran por vía endovenosa nanopartículas elaboradas con polímeros hidrófobos como PLA (polímero del ácido láctico), PLGA y PACA (poly(alquilocianoacrilato)), puesto que se verificó una adsorción importante de inmunoglobulinas, complemento y otras proteínas plasmáticas (uniones de van der Waals), produciendo posteriormente su rápida captura por parte de los fagocitos mononucleares presentes en el hígado y bazo (Leroux et al. 1995, Esmaeili et al. 2008, Bertholon et al. 2006, Gibaud et al. 1996). Esta primera generación de vectores (Figura 2 A) fue considerada entonces como ideal para vectorizar fármacos hacia el hígado, en caso de patologías a este nivel, como hepatocarcinomas, o

metástasis hepática, o bien, en caso que se desee administrarlas en medios biológicos confinados.

Con el fin de evitar la captura hepática de las nanopartículas administradas por vía endovenosa y así favorecer la circulación por más tiempo en los vasos sanguíneos alcanzando otros órganos diana, las nanopartículas fueron recubiertas con polímeros hidrófilos y flexibles como el polietilenglicol (PEG) impidiendo que las proteínas plasmáticas se adsorbieran a nivel superficial. Estos vectores no son reconocidos ni capturados por las células de Kupffer, prolongando su vida media (Peracchia et al. 1999, Owens & Peppas 2006). Dado que a nivel tumoral o en presencia de inflamación aumenta la permeabilidad del endotelio, estos vectores pueden atravesarlo y acumularse a este nivel. A estas nanopartículas recubiertas con polímeros hidrófilos se les conoce como de segunda generación (Figura 2 B).

Actualmente están siendo desarrolladas y evaluadas una tercera generación de nanopartículas que contienen ligandos en su superficie (biotina, ácido fólico, hialuronano, etc.), capaces de reconocer receptores sobreexpresados en células cancerosas y fijarse en ellos (Russell-Jones et al. 2004, Low et al. 2008, Turley et al. 2002). Estos sistemas son complejos desde el punto de vista fisicoquímico, pues además de formar la nanopartícula debe incorporarse una capa de polímero hidrófilo (PEG) que evite el reconocimiento por los macrófagos del hígado, y además, un ligando capaz de reconocer ciertas moléculas específicas que se encuentren en esas membranas celulares. Una vez fijada a la célula, el vector es internalizado, liberando el fármaco encapsulado (Figura 2 C).

Figura 2. (A): nanopartículas de primera generación. (B): nanopartículas de segunda generación o pegiladas. (C): nanopartículas de tercera generación o vectores furtivos.



4) INTERNALIZACIÓN CELULAR DE LAS NANOPARTÍCULAS

El paso de los agentes terapéuticos a través de la membrana celular en un tejido específico es fundamental especialmente cuando el blanco farmacológico se encuentra a nivel intracelular. Para ello se requiere atravesar varias membranas biológicas (mucosa, endotelio, epitelio), difundir a través de la membrana plasmática y finalmente acceder al organelo blanco. La nanotecnología ofrece posibilidades únicas de superar barreras celulares con el fin de mejorar la liberación de varias moléculas activas, incluyendo las biomacromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas). Existen varios mecanismos de internalización celular que son influenciados por las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas. Estos son la fagocitosis, endocitosis mediada por clatrina, endocitosis mediada por caveolas y macropinocitosis (Hillaireau & Couvreur 2009). La actividad farmacológica de la molécula encapsulada depende no sólo del mecanismo de penetración celular, sino que también de su liberación en el citoplasma, ya sea que se encuentre en el ambiente enzimático del lisosoma o bien, directamente en el citoplasma. Con respecto a la fagocitosis, el macrófago ingiere nanopartículas de gran tamaño (0,25 a 3,00 μm) y de superficie hidrófoba, que han sido previamente reconocidas como cuerpo extraño y opsonizadas. Estudios también han revelado que las nanopartículas cargadas (ya sea positiva o negativamente) son más fagocitadas que las partículas neutras (Roser et al. 1998). Al interior del macrófago el fagolisosoma se acidifica debido a una bomba de protones vacuolar localizada en la membrana y adquiere enzimas (incluyendo esterases y catepsinas). Tanto el pH ácido como el contenido enzimático son claves para que las nanopartículas poliméricas se degraden y no generen toxicidad. Por ejemplo, en el caso de las nanopartículas de PLGA, éstas se degradan por mecanismos hidrolíticos facilitados por el pH ácido (Shive & Anderson 1997).

La endocitosis no fagocítica mediada por clatrina puede ser dependiente de receptores. En este caso las nanopartículas internalizadas son aquellas que poseen en su superficie ligandos específicos (tercera generación). Dentro de los ligandos empleados destaca la transferrina, riboflavina y la lipoproteína de baja densidad (LDL) (Bareford & Swaan 2007). Una vez unida la nanopartícula al receptor, se genera la invaginación de la vesícula, la cual tiene un diámetro cercano a los 120 nm, sin embargo, a pesar de este tamaño, se ha reportado la internalización de nanopartículas de 200 nm (Rejman et al. 2004). Esta vesícula entrega su contenido a los endosomas, los cuales se acidifican por la bomba de protones dependiente de ATP. Los endosomas a su vez, se fusionan con las vesículas lisosomales generando un ambiente hostil que degrada la carga interna (Mukherjee et al. 1997).

Las nanopartículas también pueden ser internalizadas por endocitosis mediada por caveolas, es decir, a través de invaginaciones de la membrana cuyo tamaño es inferior a los 80 nm (Conner & Schmid 2003). Después de la unión a la superficie celular, las partículas se mueven a lo largo de la membrana plasmática hacia las invaginaciones, donde son mantenidas a través de interacciones receptor-ligando (Bareford & Swaan 2007). La vesícula ingresa al citosol donde no existe ningún cóctel enzimático. Esto puede ser ventajoso para las nanopartículas que encapsulan moléculas frágiles altamente sensibles a las enzimas, como péptidos o ácidos nucleicos ya que evitan de la degradación lisosomal (Hillaireau & Couvreur 2009).

Algunos nanocarrier ingresan a las células por macropinocitosis, mecanismo que se caracteriza por la formación de proyecciones membranales sostenidas por una red de filamentos de actina. Se generan grandes vesículas endocíticas, los macropinosomas, con un tamaño del orden de los micrómetros (1-5 μm). El destino intracelular varía dependiendo del tipo de célula, pero en la mayoría de los casos los macropinosomas se acidifican y destruyen. Eventualmente pueden fusionarse con los lisosomas (Hillaireau & Couvreur 2009, Conner & Schmid 2003).

5) CARACTERIZACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS

Considerando la importancia de las propiedades superficiales y características fisicoquímicas de las nanopartículas, éstas deben ser caracterizadas durante su elaboración, de tal manera de poder asociar estas propiedades con el comportamiento *in vitro/in vivo*. Teniendo en cuenta el reducido tamaño de las nanopartículas, el diámetro medio debe ser evaluado a través de métodos altamente sensibles como lo es la difracción láser (light scattering). Existen otras técnicas que además de entregar información con respecto al diámetro medio proporcionan datos relacionados con la forma de las partículas, dentro de ellas se encuentra la microscopía electrónica de transmisión (TEM), de barrido (SEM) y la microscopía de fuerza atómica (AFM). Eventualmente, partículas mayores de 100 nm pueden ser evaluadas con un Contador Coulter.

El potencial zeta proporciona información sobre la carga superficial de la nanopartícula. Esta a su vez, condiciona las interacciones entre estos sistemas y las membranas celulares. Para efectuar esta determinación se emplean técnicas electroforéticas o anemometría láser doppler. Por otro lado, el potencial zeta describe la estabilidad de las dispersiones coloidales. Cuando éste fluctúa entre ± 30 mV, la dispersión coloidal es estable.

La cantidad de fármaco encapsulado puede ser determinado mediante diversas metodologías analíticas como HPLC, HPTLC o espectrofotometría ultravioleta. Para

ello es necesario implementar y validar un apropiado proceso de extracción del fármaco atrapado, ya sea de manera directa (rompiendo las nanopartículas) o indirecta (fármaco no encapsulado en la fase continua). En ambos casos es necesario realizar ultracentrifugación para separar las nanopartículas de la fase continua. Una vez cuantificada la muestra, es posible determinar la eficiencia de encapsulación (%) que define la relación entre la cantidad de fármaco encapsulado y aquel que fue añadido durante la elaboración de las nanopartículas. También puede ser medida la carga (drug loading) relacionando la masa de fármaco encapsulado con la masa de polímero. Por último, es posible determinar el rendimiento del proceso, considerando la cantidad de materia prima empleada durante el proceso de elaboración de nanopartículas y la cantidad de nanopartículas que es posible recuperar una vez que éstas han sido elaboradas.

La interacción principio activo/polímero, así como el estado físico en que se encuentra la molécula activa una vez encapsulada pueden ser determinados empleando técnicas como difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Esta última también permite evaluar el comportamiento térmico de los componentes de las nanopartículas después de ser sometidas a las condiciones de fabricación.

La liberación del fármaco a partir de las nanopartículas puede ser determinada *in vitro*, empleando bolsas de difusión de diálisis inmersas en soluciones de tampón isotónico, a un pH fisiológico, en condición sink. La cinética de liberación obtenida (% liberado versus tiempo), permitirá comprender los mecanismos involucrados en la entrega de la molécula encapsulada. Por último, es posible efectuar ensayos de viabilidad celular, los cuales darán un indicio del posible daño o efecto que pudieran sufrir los tejidos circundantes al sitio de administración del sistema nanoparticulado, para el cual ha sido diseñado. Con estos datos *in vitro*, será posible planificar estudios *in vivo*, en animales de experimentación.

6) APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Las aplicaciones de la nanotecnología en el ámbito biomédico han sido tema de interés durante las últimas décadas debido a su potencial aporte en enfermedades severas como el cáncer, enfermedades neurológicas e infecciones. En particular los nanocarrier de tercera generación, debido a su especificidad, lo que se traduce en una reducción de la toxicidad y efectos adversos de las moléculas activas encapsuladas.

6.1) Terapia contra el cáncer:

El empleo de nanopartículas en la terapia contra el cáncer ha sido uno de los tópicos más estudiados, como lo respaldan numerosos estudios (Nie et al. 2007, Misra et al.

2010, Bolhassani et al. 2014). En general se han empleado liposomas y nanopartículas poliméricas. Dentro de las formulaciones comerciales a base de liposomas destaca Doxil® (doxorubicina), cuyo tamaño fluctúa entre los 80 y 90 nm; también se encuentra Marqibo®, liposomas de 115 nm que encapsulan vincristina (disminuyendo la neurotoxicidad del fármaco con una elevada semivida plasmática) y Daunoxome®, daunorrubicina en liposomas de 35-60 nm. Con respecto a nanopartículas poliméricas, el quimioterapéutico Paclitaxel (Abraxane®) ha sido uno de los fármacos más evaluados. Éste interfiere con la función de las células cancerígenas por estabilización de los microtúbulos, resultando una apoptosis de la célula tumoral (Koziara et al. 2006). El producto nanotecnológico Abraxane® aprobado el año 2005 para uso clínico corresponde a nanopartículas de albúmina elaboradas usando emulsificación a alta presión (tecnología de la American Biosciences Inc.). Esta formulación ha permitido evitar la hipersensibilidad (debido a su excipiente Cremophor®) generada al usar la formulación Taxol® que existía hasta entonces en el mercado y que obligaba a recurrir a corticosteroides y antihistamínicos como premedicación (Micha et al. 2006). Pero Abraxane® también presenta otras ventajas ya que este nanocarrier mejora el transporte de la molécula activa desde el torrente sanguíneo hasta el sitio tumoral, con una mejor concentración terapéutica si se le compara con el uso de Taxol® (Ibrahim et al. 2002). Esto se debe a que la albúmina interacciona con dos proteínas que la transportan hacia la masa tumoral. Adicionalmente Paclitaxel asociado a nanopartículas ha demostrado una disminución de la resistencia de la célula tumoral a la molécula activa (Koziara et al. 2006).

Las nanopartículas que incorporan ligandos en su estructura han sido ampliamente estudiadas como vectores selectivos para el tratamiento contra el cáncer. El ligando más estudiado es el ácido fólico, debido a la significativa sobreexpresión de los receptores de folato en el tejido tumoral (100 a 300 veces mayor) (Low et al. 2008, Lu et al. 2004). Varios quimioterapéuticos han sido encapsulados en estos sistemas (paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, 5-FU, etc.), mejorando notoriamente la citotoxicidad sobre células cancerosas si se les compara con nanopartículas sin este ligando (Liu et al. 2012, Yang et al. 2008). También se ha estudiado el efecto *in vitro* de nanopartículas cargadas con plásmidos, confirmando una exitosa transfección (Nie et al. 2009). Estudios *in vivo* han evidenciado en el tejido tumoral la acumulación de nanocarriers de tercera generación cargados con quimioterapéuticos y una consecuente reducción en la velocidad de crecimiento dicho tejido (Patil et al. 2009). Las investigaciones además incluyen la combinación de quimioterapéuticos con moléculas magnéticas como el óxido de hierro. Así por ejemplo, cuando se encapsula este compuesto en nanopartículas de quitosano, la aplicación

de un campo magnético externo, permite guiarlas hacia el tejido tumoral (Shen et al. 2012).

Otro ligando que ha sido empleado en nanopartículas de PLA, PLGA o quitosano es el péptido RGD, capaz de reconocer al receptor $\alpha v \beta 3$ integrina que se encuentra sobreexpresado en la neovascularización de áreas subyacentes al tejido tumoral (Zhou et al. 2012, Danhier et al. 2009, Karatas et al. 2009). Un estudio in vivo reportado por Hu y colaboradores efectuado en ratones con cáncer de mama (MDA-MB-435) tratados una vez a la semana con micelas de PLA-PEG-RGD encapsulantes de paclitaxel reveló una significativa actividad apoptótica de las células tumorales con este tratamiento, sin el efecto sistémico asociado a la terapia convencional (Hu et al. 2008). Además de citostáticos (doxorubicina, paclitaxel), se han encapsulado en estos vectores agentes antiangiogénicos (combrestatina)(Wang et al. 2010a).

Los receptores de transferrina, también sobreexpresados en determinados tumores como el cáncer de mama y de próstata, han sido el blanco para la elaboración de nanopartículas funcionalizadas con este ligando, tal como lo reportó Sahoo y colaboradores, en un estudio efectuado in vivo (Sahoo et al. 2004). Se encontró una significativa inhibición del crecimiento tumoral cuando las nanopartículas de paclitaxel fueron decoradas con este ligando, lo cual fue correlacionado a un incremento de la captura de las nanopartículas mediado por el receptor de transferrina.

6.2) El cerebro como órgano diana en enfermedades neurodegenerativas:

Bajo condiciones normales, la barrera hematoencefálica (BHE) limita el pasaje de solutos hacia el sistema nervioso central, bloqueando el paso de sustancias dañinas que circulan en la sangre, como patógenos o agentes tóxicos. Esto obliga a emplear altas concentraciones de moléculas activas para alcanzar niveles terapéuticos en caso de patologías cerebrales, lo cual incrementa el riesgo de presentar efectos adversos. Sin embargo, las propiedades de barrera pueden ser modificadas para permitir el pasaje de agentes terapéuticos. Es así como Calvo y colaboradores demostraron que nanopartículas de poly(cianoacrilato) recubiertas con PEG además de no ser reconocidas por los macrófagos aumentando su vida media circulante, fueron capaces de atravesar la BHE bajo condiciones de encefalomiелitis alérgica experimental en un mayor porcentaje que nanopartículas no recubiertas (Calvo et al. 2001, Calvo et al. 2002). Por otro lado, está comprobado que las características de superficie de las nanopartículas pueden afectar la integridad de la BHE favoreciendo su captura cerebral (Lockman et al. 2003). Los estudios de Kreuter y colaboradores sugieren que el exitoso transporte de nanopartículas recubiertas con polisorbato a través de la BHE se debe a un proceso de endocitosis vía receptor de

lipoproteínas de baja densidad (LDL) luego de la adsorción de apolipoproteína B y/o E sobre las nanopartículas durante su circulación sistémica (Kreuter 2004).

Otra posibilidad evaluada para que los agentes terapéuticos atraviesen el endotelio cerebral se basa en favorecer las interacciones por carga (Nicolas et al. 2013). Es así como moléculas policationicas pueden ser internalizadas de manera eficiente después de su unión a las células cargadas negativamente. Al respecto, el trimetil quitosano ha sido evaluado junto al PLGA como material polimérico útil para facilitar el ingreso de nanopartículas a través de la BHE cargadas con coenzima Q10 (Wang et al. 2010b). Estas fueron evaluadas in vivo en un modelo animal con enfermedad de Alzheimer, observándose mejorías en cuanto a memoria y aprendizaje, además de una disolución de placas seniles, comparado con el control. También han sido usadas nanopartículas de tercera generación para vectorizar moléculas terapéuticas al SNC. Para seleccionar el ligando adecuado se han efectuado estudios con lactoferrina, una glicoproteína de la familia de las transferrinas, útil para la incorporación de quimioterapéuticos y moléculas neuroprotectoras (Hu et al. 2009, Yu et al. 2012). Estudios in vivo de biodistribución empleando nanopartículas de PLGA-PEG-lactoferrina encapsulantes de cumarina 6, demostraron una extensa distribución de fluorescencia en la corteza, sustancia nigra, tercer ventrículo y regiones periventriculares. Cuando se encapsuló en estas partículas urocortina, un agente neuroprotector y se evaluó su eficacia en un modelo de Parkinson en ratas (6-OHDA), se observó una reducción en la actividad rotatoria inducida por apomorfina, confirmando así su actividad antiparkinsoniana, además de una acumulación en el cerebro (Hu et al. 2011).

6.3) Tratamiento de infecciones:

Las nanopartículas pueden ser consideradas poderosas herramientas para el tratamiento de infecciones, debido a que éstas son usualmente captadas por las células por endocitosis, lo cual podría beneficiar la liberación del fármaco en el caso de infecciones intracelulares. Además, debido a la posibilidad de controlar y prolongar la liberación de las moléculas encapsuladas, las nanopartículas cargadas con antibióticos podrían ser muy útiles en la prevención o tratamiento de infecciones locales (Danhier et al. 2012).

Numerosos son los antibióticos que han sido encapsulados en nanopartículas poliméricas. Rifampicina y azitromicina, por ejemplo, fueron encapsulados en nanopartículas de PLGA. Estudios de captura celular demostraron que las nanopartículas fueron eficientemente concentradas en células infectadas con Chlamydia, aumentando la efectividad de los antibióticos al reducir la carga microbiana (Toti et al. 2011). Por otro lado, nanopartículas de PLGA cargadas con gentamicina, fueron fagocitadas por

monocitos alcanzando el bazo e hígado, órganos diana de la brucelosis (Lecaroz et al. 2006, Lecaroz et al. 2007). Ciprofloxacino también ha sido encapsulado en nanopartículas de PLGA siendo éstas evaluadas in vivo, observando una inhibición efectiva en el crecimiento de *Escherichia coli* debido a las características de liberación sostenida de las nanopartículas (Jeong et al. 2008). Por otro lado, micelas poliméricas cargadas con este antibiótico y, recubiertas con PEG-TAT, un péptido activador, fueron capaces de atravesar la BHE, después de ser administradas por vía endovenosa (Liu et al. 2008). La liberación de agentes antivirales también ha sido estudiada empleando nanopartículas poliméricas. Numerosas investigaciones se enfocan en el citomegalovirus, empleando nanopartículas cargadas con aciclovir o ganciclovir para el tratamiento de infecciones locales a nivel intraocular ya sea por instilación o administradas directamente en el segmento posterior del ojo (Fresta et al. 2001, Merodio et al. 2001, Giannavola et al. 2003). Si bien la eficacia terapéutica aumenta considerablemente, el rápido clearance intravitreal hace suponer que un implante elaborado con biopolímeros sería una alternativa más promisoriosa.

Considerando como blanco terapéutico a los macrófagos (reservorio de virus), se han evaluado nanoesferas de poly(alquilcianoacrilato) cargadas con azidotimidina (AZT). Estudios in vivo demostraron que estas nanopartículas fueron capaces de concentrar AZT en los macrófagos del sistema reticuloendotelial después de administración endovenosa (Lobenberg et al. 1998). Recientes investigaciones muestran que nanocápsulas con corazón acuoso pueden encapsular la forma activa del AZT (trifosfato) (demasiado hidrofílico para atravesar la célula). Estas nanopartículas funcionaron exitosamente in vitro, sin embargo, el costo y la complejidad de trabajar con un modelo animal infectado por HIV parecen retardar la investigación.

Si bien existen pocos estudios in vivo sobre sistemas de liberación de fármacos para tratar HIV, De Jaeghere y colaboradores desarrollaron nanopartículas pH-sensibles elaboradas a base de PLA y copolímeros del ácido metacrílico cargadas de un agente antiviral inhibidor de la proteasa, (CPG 70726), demostrando su eficacia para aumentar la biodisponibilidad oral de esta molécula (De Jaeghere et al. 2000).

7) CONCLUSIONES

Los aspectos tratados en este artículo de revisión constituyen sólo una pequeña fracción de las investigaciones realizadas en torno a la nanotecnología con aplicación terapéutica. Las nanopartículas poliméricas ofrecen una plataforma versátil y robusta para mejorar la eficacia terapéutica de los fármacos convencionales. Los

esfuerzos se han centrado en emplear materiales biocompatibles y biodegradables que permitan la obtención de nanosistemas con características óptimas dependiendo de la vía de administración y el blanco terapéutico. Dentro de estas características parece ser el tamaño y la carga superficial las que condicionan el mecanismo por el cual las nanopartículas ingresan a la célula. La incorporación de moléculas hidrófilas y ligandos en su superficie, ha permitido aumentar la vida media de las nanopartículas y mejorar la especificidad de la terapia, lo que ha resultado en poderosas herramientas terapéuticas capaces de reducir los efectos adversos indeseables incluso de moléculas altamente complejas como las que han sido revisadas en este artículo.

AGRADECIMIENTOS:

Proyecto Fondecyt N°1140706.

BIBLIOGRAFÍA:

- Bareford, L. M. and Swaan, P. W. (2007) Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 59, 748-758.
- Bertholon, I., Vauthier, C. and Labarre, D. (2006) Complement activation by core-shell poly(isobutylcyanoacrylate)-polysaccharide nanoparticles: influences of surface morphology, length, and type of polysaccharide. *Pharm Res*, 23, 1313-1323.
- Bolhassani, A., Javanad, S., Saleh, T., Hashemi, M., Aghasadeghi, M. R. and Sadat, S. M. Polymeric nanoparticles: Potent vectors for vaccine delivery targeting cancer and infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*, 10.
- Brigger, I., Dubernet, C. and Couvreur, P. (2002) Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 54, 631-651.
- Calvo, P., Gouritin, B., Chacun, H. et al. (2001) Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery. *Pharm Res*, 18, 1157-1166.
- Calvo, P., Gouritin, B., Villarroja, H., Eclancher, F., Giannavola, C., Klein, C., Andreux, J. P. and Couvreur, P. (2002) Quantification and localization of PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles in brain and spinal cord during experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Eur J Neurosci*, 15, 1317-1326.
- Conner, S. D. and Schmid, S. L. (2003) Regulated portals of entry into the cell. *Nature*, 422, 37-44.
- Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J. M., Coco, R., Le Breton, A. and Preat, V. (2012) PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release*, 161, 505-522.
- Danhier, F., Vroman, B., Lecouturier, N. et al. (2009) Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with paclitaxel. *J Control Release*, 140, 166-173.
- De Jaeghere, F., Allemann, E., Kubel, F., Galli, B., Cozens, R., Doelker, E. and Gurny, R. (2000) Oral bioavailability of a poorly water soluble HIV-1 protease inhibitor incorporated into pH-sensitive particles: effect of the particle size and nutritional state. *J Control Release*, 68, 291-298.

- De Jong, W. H. and Borm, P. J. (2008) Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*, 3, 133-149.
- Derakhshandeh, K., Erfan, M. and Dadashzadeh, S. (2007) Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: factorial design, characterization and release kinetics. *Eur J Pharm Biopharm*, 66, 34-41.
- Esmaeili, F., Ghahremani, M. H., Esmaeili, B., Khoshayand, M. R., Atyabi, F. and Dinarvand, R. (2008) PLGA nanoparticles of different surface properties: preparation and evaluation of their body distribution. *Int J Pharm*, 349, 249-255.
- Fresta, M., Fontana, G., Bucolo, C., Cavallaro, G., Giammona, G. and Puglisi, G. (2001) Ocular tolerability and in vivo bioavailability of poly(ethylene glycol) (PEG)-coated polyethyl-2-cyanoacrylate nanosphere-encapsulated acyclovir. *J Pharm Sci*, 90, 288-297.
- Giannavola, C., Bucolo, C., Maltese, A., Paolino, D., Vandelli, M. A., Puglisi, G., Lee, V. H. and Fresta, M. (2003) Influence of preparation conditions on acyclovir-loaded poly-D,L-lactic acid nanospheres and effect of PEG coating on ocular drug bioavailability. *Pharm Res*, 20, 584-590.
- Gibaud, S., Demoy, M., Andreux, J. P., Weingarten, C., Gouritin, B. and Couvreur, P. (1996) Cells involved in the capture of nanoparticles in hematopoietic organs. *J Pharm Sci*, 85, 944-950.
- Gregoriadis, G. (1978) Liposomes in the therapy of lysosomal storage diseases. *Nature*, 275, 695-696.
- Hillaireau, H. and Couvreur, P. (2009) Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. *Cell Mol Life Sci*, 66, 2873-2896.
- Hu, K., Li, J., Shen, Y., Lu, W., Gao, X., Zhang, Q. and Jiang, X. (2009) Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery: in vitro and in vivo evaluations. *J Control Release*, 134, 55-61.
- Hu, K., Shi, Y., Jiang, W., Han, J., Huang, S. and Jiang, X. (2011) Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease. *Int J Pharm*, 415, 273-283.
- Hu, Z., Luo, F., Pan, Y., Hou, C., Ren, L., Chen, J., Wang, J. and Zhang, Y. (2008) Arg-Gly-Asp (RGD) peptide conjugated poly(lactic acid)-poly(ethylene oxide) micelle for targeted drug delivery. *J Biomed Mater Res A*, 85, 797-807.
- Ibrahim, N. K., Desai, N., Legha, S. et al. (2002) Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 8, 1038-1044.
- Jena, M., Mishra, S., Jena, S. and Mishra, S. (2013) Nanotechnology- future prospect in recent medicine: a review. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2, 353-359.
- Jeong, Y. I., Na, H. S., Seo, D. H. et al. (2008) Ciprofloxacin-encapsulated poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles and its antibacterial activity. *Int J Pharm*, 352, 317-323.
- Karatas, H., Aktas, Y., Gursoy-Ozdemir, Y. et al. (2009) A nanomedicine transports a peptide caspase-3 inhibitor across the blood-brain barrier and provides neuroprotection. *J Neurosci*, 29, 13761-13769.
- Koziara, J. M., Whisman, T. R., Tseng, M. T. and Mumper, R. J. (2006) In-vivo efficacy of novel paclitaxel nanoparticles in paclitaxel-resistant human colorectal tumors. *J Control Release*, 112, 312-319.
- Kreuter, J. (2004) Influence of the surface properties on nanoparticle-mediated transport of drugs to the brain. *J Nanosci Nanotechnol*, 4, 484-488.
- Kreuter, J. (2007) Nanoparticles--a historical perspective. *Int J Pharm*, 331, 1-10.
- Lecaroz, C., Gamazo, C. and Blanco-Prieto, M. J. (2006) Nanocarriers with gentamicin to treat intracellular pathogens. *J Nanosci Nanotechnol*, 6, 3296-3302.
- Lecaroz, M. C., Blanco-Prieto, M. J., Campanero, M. A., Salman, H. and Gamazo, C. (2007) Poly(D,L-lactide-coglycolide) particles containing gentamicin: pharmacokinetics and pharmacodynamics in *Brucella melitensis*-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 1185-1190.
- Leroux, J. C., De Jaeghere, F., Anner, B., Doelker, E. and Gurny, R. (1995) An investigation on the role of plasma and serum opsonins on the internalization of biodegradable poly(D,L-lactic acid) nanoparticles by human monocytes. *Life Sci*, 57, 695-703.
- Liu, L., Venkatraman, S. S., Yang, Y. Y., Guo, K., Lu, J., He, B., Mochhala, S. and Kan, L. (2008) Polymeric micelles anchored with TAT for delivery of antibiotics across the blood-brain barrier. *Biopolymers*, 90, 617-623.
- Liu, Q., Shen, Y., Chen, J., Gao, X., Feng, C., Wang, L., Zhang, Q. and Jiang, X. (2012) Nose-to-brain transport pathways of wheat germ agglutinin conjugated PEG-PLA nanoparticles. *Pharm Res*, 29, 546-558.
- Lobenberg, R., Araujo, L., von Briesen, H., Rodgers, E. and Kreuter, J. (1998) Body distribution of azidothymidine bound to hexyl-cyanoacrylate nanoparticles after i.v. injection to rats. *J Control Release*, 50, 21-30.
- Lockman, P. R., Koziara, J., Roder, K. E., Paulson, J., Abbruscato, T. J., Mumper, R. J. and Allen, D. D. (2003) In vivo and in vitro assessment of baseline blood-brain barrier parameters in the presence of novel nanoparticles. *Pharm Res*, 20, 705-713.
- Low, P. S., Henne, W. A. and Doorneweerd, D. D. (2008) Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases. *Acc Chem Res*, 41, 120-129.
- Lu, Y., Segal, E., Leamon, C. P. and Low, P. S. (2004) Folate receptor-targeted immunotherapy of cancer: mechanism and therapeutic potential. *Adv Drug Deliv Rev*, 56, 1161-1176.
- Merodio, M., Arnedo, A., Renedo, M. J. and Irache, J. M. (2001) Ganciclovir-loaded albumin nanoparticles: characterization and in vitro release properties. *Eur J Pharm Sci*, 12, 251-259.
- Micha, J. P., Goldstein, B. H., Birk, C. L., Rettenmaier, M. A. and Brown, J. V., 3rd (2006) Abraxane in the treatment of ovarian cancer: the absence of hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol*, 100, 437-438.
- Misra, R., Acharya, S. and Sahoo, S. K. (2010) Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discov Today*, 15, 842-850.
- Mukherjee, S., Ghosh, R. N. and Maxfield, F. R. (1997) Endocytosis. *Physiol Rev*, 77, 759-803.
- Mundargi, R. C., Babu, V. R., Rangaswamy, V., Patel, P. and Aminabhavi, T. M. (2008) Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives. *J Control Release*, 125, 193-209.

- Nicolas, J., Mura, S., Brambilla, D., Mackiewicz, N. and Couvreur, P. (2013) Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem Soc Rev*, 42, 1147-1235.
- Nie, S., Xing, Y., Kim, G. J. and Simons, J. W. (2007) Nanotechnology applications in cancer. *Annu Rev Biomed Eng*, 9, 257-288.
- Nie, Y., Zhang, Z., Li, L., Luo, K., Ding, H. and Gu, Z. (2009) Synthesis, characterization and transfection of a novel folate-targeted multipolymeric nanoparticles for gene delivery. *J Mater Sci Mater Med*, 20, 1849-1857.
- Owens, D. E., 3rd and Peppas, N. A. (2006) Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int J Pharm*, 307, 93-102.
- Patil, Y. B., Toti, U. S., Khadair, A., Ma, L. and Panyam, J. (2009) Single-step surface functionalization of polymeric nanoparticles for targeted drug delivery. *Biomaterials*, 30, 859-866.
- Peracchia, M. T., Fattal, E., Desmaele, D., Besnard, M., Noel, J. P., Gomis, J. M., Appel, M., d'Angelo, J. and Couvreur, P. (1999) Stealth PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles for intravenous administration and splenic targeting. *J Control Release*, 60, 121-128.
- Rejman, J., Oberle, V., Zuhorn, I. S. and Hoekstra, D. (2004) Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem J*, 377, 159-169.
- Roser, M., Fischer, D. and Kissel, T. (1998) Surface-modified biodegradable albumin nano- and microspheres. II: effect of surface charges on in vitro phagocytosis and biodistribution in rats. *Eur J Pharm Biopharm*, 46, 255-263.
- Russell-Jones, G., McTavish, K., McEwan, J., Rice, J. and Nowotnik, D. (2004) Vitamin-mediated targeting as a potential mechanism to increase drug uptake by tumours. *J Inorg Biochem*, 98, 1625-1633.
- Sahoo, S. K., Ma, W. and Labhasetwar, V. (2004) Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer. *Int J Cancer*, 112, 335-340.
- Shen, J. M., Guan, X. M., Liu, X. Y., Lan, J. F., Cheng, T. and Zhang, H. X. Luminescent/Magnetic Hybrid Nanoparticles with Folate-Conjugated Peptide Composites for Tumor-Targeted Drug Delivery. *Bioconjug Chem*. 2012 May 16;23(5):1010-21.
- Shive, M. S. and Anderson, J. M. (1997) Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv Drug Deliv Rev*, 28, 5-24.
- Song, X., Zhao, Y., Wu, W., Bi, Y., Cai, Z., Chen, Q., Li, Y. and Hou, S. (2008) PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and verapamil hydrochloride: systematic study of particle size and drug entrapment efficiency. *Int J Pharm*, 350, 320-329.
- Toti, U. S., Guru, B. R., Hali, M., McPharlin, C. M., Wykes, S. M., Panyam, J. and Whittum-Hudson, J. A. (2011) Targeted delivery of antibiotics to intracellular chlamydial infections using PLGA nanoparticles. *Biomaterials*, 32, 6606-6613.
- Turley, E. A., Noble, P. W. and Bourguignon, L. Y. (2002) Signaling properties of hyaluronan receptors. *J Biol Chem*, 277, 4589-4592.
- Vasir, J. K. and Labhasetwar, V. (2007) Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, 59, 718-728.
- Viswanathan, S., Han, C. and Kelvin, W. (2010) Nanotechnology in biomedical applications: a review. *Int. J. of Nano and Biomaterials*, 3, 119-139.
- Wang, Y., Yang, T., Wang, X., Wang, J., Zhang, X. and Zhang, Q. (2010a) Targeted polymeric micelle system for delivery of combretastatin A4 to tumor vasculature in vitro. *Pharm Res*, 27, 1861-1868.
- Wang, Z. H., Wang, Z. Y., Sun, C. S., Wang, C. Y., Jiang, T. Y. and Wang, S. L. (2010b) Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *Biomaterials*, 31, 908-915.
- Yang, X., Deng, W., Fu, L., Blanco, E., Gao, J., Quan, D. and Shuai, X. (2008) Folate-functionalized polymeric micelles for tumor targeted delivery of a potent multidrug-resistance modulator FG020326. *J Biomed Mater Res A*, 86, 48-60.
- Yu, Y., Pang, Z., Lu, W., Yin, Q., Gao, H. and Jiang, X. (2012) Self-assembled polymersomes conjugated with lactoferrin as novel drug carrier for brain delivery. *Pharm Res*, 29, 83-96.
- Zhou, J., Patel, T. R., Fu, M., Bertram, J. P. and Saltzman, W. M. (2012) Octa-functional PLGA nanoparticles for targeted and efficient siRNA delivery to tumors. *Biomaterials*, 33, 583-591.

ABSTRACT

The therapeutic nanotechnology is a relatively recent tool in the field of pharmaceutical sciences, which has revolutionized modern medicine. This discipline involves the use of nanoparticles as systems of targeting, protection and controlled release of therapeutic interest molecules, with size ranging in the order of nanometers. These vectors can improve the biodistribution of fragile or complex molecules and facilitate their interaction with specific sites, while protecting healthy tissue. To perform these functions, they should be made from biocompatible and biodegradable materials to ensure safety and to provide desired properties depending on the therapeutic purpose. Among these materials, including polymers, due to their physico-chemical nature and properties of functionalization with specific ligands to be recognized by receptors overexpressed on the surface of certain cells. Medical applications of polymeric nanoparticles are diverse, and may be useful as an effective means of diagnosis and / or therapeutic tools against severe pathologies such as neurodegenerative diseases, infections and cancer. This review article details the most relevant aspects for the production of these systems as well as applications of nanotechnology in medicine.

Keywords: Nanomedicine, Nanotechnology, nanoparticles, targeting, Drug Delivery Systems and Polymers.