



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE FARMACIA**

“Contexto actual de los medicamentos nanotecnológicos a base de liposomas”

TESIS MONOGRÁFICA

que

PRESENTA:

Luis David Martínez Madero

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Licenciado en Farmacia

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

Cuernavaca, Morelos

Mayo ,2022

AGRADECIMIENTOS

- A la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos por el plan de estudios y por la formación profesional.
- Al comité revisor, Dra. Adriana Valladares Méndez, L.F Nancy Moreno Linares, Dr. Alfonso Leíja Salas, Dr. Jorge Armando Moreno Escobar y al M en F, Edgar Barrera Bautista por el apoyo y tiempo otorgado en las observaciones y correcciones en mi proyecto de tesis.
- Al Dr. Sergio Alcalá Alcalá por el apoyo, asesoramiento y enseñanza que han contribuido en este proyecto y en mi área profesional.

DEDICATORIAS

- A mis padres Raymundo Martínez Rivera y Jacqueline Madero Arteaga por su apoyo y confianza para concluir mi etapa universitaria y también por su cariño y sus consejos.
- A mi hermana Frida Alejandra Martínez Madero por acompañarme durante esta etapa y compartir momentos de felicidad y motivarme para culminar mi carrera.
- A todos mis amigos que formaron parte del ciclo de la carrera, que gracias a ellos se quedaron plasmados recuerdos de alegría.

0. INDICES

1. BREVIATURAS.....	5
2. RESUMEN.....	6
2.1 ABSTRACT.....	7
2.2 PALABRAS CLAVE.....	9
3. INTRODUCCION.....	9
4. CAPITULO I.....	11
4.1 JUSTIFICACION DE LA REVISION BIBLIOGRAFICA.....	11
4.2 PROPOSITO DE LA REVISION.....	12
4.3 METODOLOGIA.....	12
5. CAPITULO II: ANTECEDENTES.....	13
5.1 ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS A BASE DE LIPOSOMAS.....	13
6 CAPITULO III: CONTENIDO TEMATICO.....	24
6.1 LIPOSOMAS; DEFINICIÓN, COMPONENTES, VENTAJAS Y DESVENTAJAS....	24
6.1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS LIPOSOMAS.....	28
6.1.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS.....	31
6.2 PROCESOS DE MANUFACTURA.....	33
6.2.1 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LIPOSOMAS Y TECNOLOGÍAS DE LIPOSOMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.....	34
6.2.2 OTRAS TENDENCIAS EN LIPOSOMAS FARMACÉUTICOS.....	34
6.3 APLICACIONES TERAPEUTICAS.....	35
6.4 RETOS Y OPORTUNIDADES EN EL DESARROLLO DE LIPOSOMAS FARMACEUTICAS.....	40
6.5 ESTADO REGULATORIO DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS LIPOSOMALES.....	41
6.6 MERCADO ACTUAL Y TENDENCIAS FUTURAS.....	42
7 .CAPITULO IV: DISCUSION.....	44
8. CAPITULO V: CONCLUSION.....	46
9. BIBLIOGRAFIA.....	47

Índice de imágenes

FIGURA 1. ENCAPSULACIÓN DE FÁRMACOS EN LIPOSOMAS.....	15
FIGURA 2. DOXIL, PRIMER MEDICAMENTO LIPOSOMAL APROBADO POR LA FDA...	16
FIGURA 3. ÁREAS TERAPÉUTICAS CUBIERTAS POR PRODUCTOS A BASE DE LIPOSOMAS.....	18
FIGURA 4. ESTRUCTURA DE LIPOSOMA.....	25
FIGURA 5. ESTRUCTURA DE FOSFATIDILCOLINA.....	26
FIGURA 6. INTEGRACIÓN DE COLESTEROLES FOSFOLÍPIDOS.....	27
FUGURA 7. APLICACIÓN DE COSMÉTICOS A BASE DE LIPOSOMAS A TRAVÉS DE LA PIEL.....	37

Índice de tablas

TABLA 1. PRODUCTOS A BASE DE LIPOSOMAS.....	19
TABLA 2. FÁRMACOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS Y PRECLÍNICOS.....	21

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LIPOSOMAS POR SU TAMAÑO Y NÚMERO DE BICAPAS.....	30
TABLA 4. DIFERENTES LIPOSOMAS CON SUS COMPOSICIONES Y ABREVIATURAS.....	31
TABLA 5. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LIPOSOMAS.....	32
TABLA 6. MÉTODOS POTENCIALES PARA PREPARAR LIPOSOMAS.....	34
TABLA 7. MEDICAMENTOS LIPOSOMALES Y VACUNAS A BASE DE LÍPIDOS APROBADAS POR LA FDA.....	39

1. ABREVIATURAS

EPR: Resonancia paramagnética electrónica
DSPC: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina
DOPC: dioleoil-fosfatidilcolina.
DPPC: dipalmitoil-fosfatidilcolina
DSPE: diastearoilfosfatidiletanolamina
DMPC: dimiristoil-fosfatidilcolina.
LNP: Nanopartículas lipídicas
RES: Sistema Reticuloendotelial
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución
TEM: Microscopio electrónico de transmisión
SEM: Microscopio electrónico de barrido
DOPE: dioleil-fosfatidiletanolamina
CLDC: Efficacy of cationic lipid-DNA complexes
DODAB: Bromuro de dioctadecildimetilamonio
PE: fosfatidiletanolamina
IV: Intravenoso
IM: Intramuscular
EMA: Agencia Europea de Medicamentos

2. RESUMEN

En los últimos años, se han tenido avances de gran importancia en el desarrollo de liposomas farmacéuticos, innovando en aplicaciones terapéuticas y aplicando nuevas tecnologías con la finalidad de perfeccionar la fabricación de medicamentos que los contienen para obtener una eficiencia mayor y para mejorar la calidad de vida de una persona que tiene algún padecimiento. La aplicación de la nanotecnología en la salud es aceptada como algo potencial e innovador para la fabricación de medicamentos a base de liposomas, sus especificaciones van dirigidas sobre todo a la regulación de ciertos productos y atributos de calidad, esto para obtener información sobre la calidad, seguridad y eficacia de estos.

Los liposomas son definidos como vesículas de forma esférica, cuya pared vesicular está definida por una bicapa de lípidos, que contiene una cavidad acuosa de manera interna, son de tamaño pequeño con un diámetro que puede ir de los 50 a los 1000 nm. Se caracterizan por su estructura, la cual está formada por fosfolípidos sintéticos que están enlazados con esteroides, siendo el colesterol uno de sus componentes y el que influye en la permeabilidad de la membrana. La FDA de los Estados Unidos otorgó la aprobación de productos como el Amphotec® y AmBisome® para las infecciones por hongos, en el periodo de 1996 y 1997, sabemos que las infecciones por hongos se presentan cuando estos invaden el tejido, es por eso que estos tratamientos han dado un relevante beneficio debido a su formulación liposomal.

El primer acontecimiento que se destaca en los medicamentos liposomales fue la introducción de Doxil® al mercado en los Estados Unidos en el año de 1995, como medicamento antineoplásico para las personas que padecían de cáncer de ovario y sarcoma de Kaposi, observándose un alto beneficio en la eficacia terapéutica, contra varias desventajas en las quimioterapias actuales; lo anterior debido a que por su tamaño estos pueden ingresar de forma específica dentro del tejido tumoral y liberar el fármaco contenido en su interior en el sitio de acción.

Los liposomas principalmente funcionan como vehículo y estos a su vez tienen la capacidad de modificar las propiedades farmacocinéticas de los fármacos, incluye varias ventajas entre ellas su biocompatibilidad, ya que se han realizado diferentes formulaciones acarreando fármacos antivirales, antiparasitarios, antibacterianos y algunas vacunas. Se deduce que las nuevas tecnologías y métodos a base de liposomas para proceso de fabricación son de alto costo lo que implica una desventaja para la formulación de los productos, sin embargo, los fármacos tienen una alta eficacia, generando así un combate para algunas enfermedades, así como en productos cosméticos que generan ventajas para el cuidado de la piel donde han resultado ser exitosos.

2.1 ABSTRACT

In recent years, there have been important advances in the development of pharmaceutical liposomes, innovating in therapeutic applications and applying new technologies in order to perfect the manufacture of drugs that contain them to obtain greater efficiency and to improve the quality of life of a person who has a disease. The application of nanotechnology in health is accepted as something potential and innovative for the manufacture of drugs based on liposomes, its specifications are aimed above all at the regulation of certain products and quality attributes, this to obtain information on quality, their safety and efficacy.

Liposomes are defined as spherical vesicles, whose vesicular wall is defined by a lipid bilayer, which contains an internal aqueous cavity, they are small in size with a diameter that can range from 50 to 1000 nm. They are characterized by their structure, which is formed by synthetic phospholipids that are linked to sterols, cholesterol being one of its components and the one that influences membrane permeability. The FDA of the United States granted the approval of products such as Amphotec® and AmBisome® for fungal infections, in the period of 1996 and 1997, we know that fungal infections occur when they invade the tissue, that is why these treatments have given a relevant benefit due to their liposomal formulation.

The first event that stands out in liposomal drugs was the introduction of Doxil® to the market in the United States in 1995, as an antineoplastic drug for people suffering from ovarian cancer and Kaposi's sarcoma, observing a high benefit in the therapeutic efficacy, against various disadvantages in current chemotherapies; this is due to the fact that, due to their size, they can enter specifically within the tumor tissue and release the drug contained within them at the site of action.

Liposomes mainly function as a vehicle and these in turn have the ability to modify the pharmacokinetic properties of drugs, including several advantages including biocompatibility, since different formulations have been made carrying antiviral, antiparasitic, antibacterial drugs and some vaccines. It follows that the new technologies and methods based on liposomes for the manufacturing process are of high cost, which implies a disadvantage for the formulation of the products, however the drugs have a high efficacy for their use, thus generating a fight for some diseases, as well as cosmetic products that generate advantages for skin care where they have proven to be successful.

2.2 PALABRAS CLAVE

Liposomas: Son definidos como vesículas de una forma esférica, con una cierta bicapa de lípidos que contiene una cavidad acuosa de manera interna, son de tamaño pequeño con un diámetro de 50 a 1000 nm.¹⁰

Nanotecnología: es la ingeniería y fabricación de materiales a escala atómica y molecular.⁵¹

Nanomedicina: Definida como la aplicación de la nanotecnología para la prevención, cura y diagnóstico de enfermedades, se ha convertido en una de las herramientas más interesantes en el campo médico para el beneficio directo de la salud humana.²³

3. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han tenido avances de gran importancia en el desarrollo de liposomas funcionando como transportadores de fármacos, así como también innovando aplicaciones terapéuticas, aplicando nuevas tecnologías con la finalidad de perfeccionar la fabricación de medicamentos que los contienen para obtener una eficiencia mayor y para mejorar la calidad de vida de una persona.^{1,53} La administración y el enfoque de agentes terapéuticos encapsulados en liposomas modifica el perfil de biodistribución, dando esto como resultado una mejora en el índice terapéutico de distintos fármacos; incluyendo la administración de agentes para el tratamiento de cáncer principalmente, pero también, antiinflamatorios, antibióticos, antifúngicos, entre otros. Se innovaron fármacos liposomales para el cáncer, esto para conseguir una orientación activa para combatir el cáncer y que fueron lanzados al mercado por sus distintos descubrimientos en los sistemas de tecnologías de administración de fármacos liposomales.^{2,53}

Los liposomas constan principalmente de una bicapa de los fosfolípidos, sin embargo, los liposomas de primera generación han mostrado inestabilidad después de ser aplicados, debido a que las membranas son afectadas por alteraciones físicas provocadas por las proteínas de la sangre, la fuga del fármaco encapsulado, la inestabilidad o la fusión con otras membranas; en ese sentido, la investigación de nuevos liposomas para contrastar todas estas dificultades, como la incorporación de colesterol, tensoactivos no iónicos en su formulación o el proceso de PEGilación que les permite

un efecto de camuflaje ante el sistema inmune¹, conocidos de nombre “sigilosos”. Cuando estos sistemas liposomales son administrados, estos hacen un trabajo dirigiendo un estado activo del fármaco en las células o tejidos diana; proceso que se puede además direccionar a través del uso de ligandos, como moléculas de tamaño pequeño y anticuerpos.^{1,2}

Los estudios actuales revelan diversos campos de aplicación para los liposomas, como la administración de genes y biomoléculas, colocando a los liposomas como vesículas o vectores de muy alta importancia. Se ha visto que el colesterol que se agrega a su formulación tiene efecto modulador sobre la bicapa lipídica, con impacto en la permeabilidad del fármaco, rigidez y control en la velocidad de liberación. Es por ello que actualmente se están generando nuevas técnicas para estabilizar el tamaño, carga o eficiencia de encapsulación, así como el control del potencial Z, debido a que pueden poseer cargas negativas, positivas o incluso sin carga.^{2,5} Existen fármacos liposomales que ya han sido aprobados por FDA para tratamientos como es sarcoma de Kaposi, leucemia, cáncer de páncreas, de ovario, de mama y mieloma múltiple, destacando medicamentos como el Doxil®, Myocet®, DaunoXome®, DepoCyte®, y Lipoplatin®.²⁹

El primer fármaco liposomal fue Doxil uno de los más importantes en toda la historia, especialmente dirigido para el cáncer.^{2,3} Los sistemas que se han formulado a base de liposomas son administrados principalmente por vía intravenosa y vía intramuscular, es decir que son medicamentos inyectables, lo que también lleva varios retos y cuidados durante su manufactura, ya que se obtienen como productos estériles.²⁹

Así que, en el presente trabajo se realizó un estudio de investigación bibliográfica que nos da a conocer el contexto actual de los medicamentos liposomales desde su desarrollo e innovación para diferentes aplicaciones terapéuticas.

4. CAPÍTULO I

4.1 JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los liposomas son un sistema de administración de fármacos de un tamaño nanotecnológico que nos brinda diversas propiedades, una de ellas es que tienen una alta biocompatibilidad, control en la velocidad de liberación y direccionamiento hacia determinados sitios de acción. El impacto que tienen, de la mano de la nanotecnología, facilita y satisface el desarrollo de nuevos medicamentos, incluso actualmente ya hay un número de fármacos a base de liposomas que están disponibles en el mercado para uso clínico.

Al ser los primeros medicamentos nanotecnológicos aprobados para uso clínico, han marcado un camino en el desarrollo de este tipo de productos farmacéuticos por lo que es importante tener contexto de cómo han evolucionado, cuáles son las tendencias en sus distintas aplicaciones, sus perspectivas y una imagen de su manufactura y regulación actual. Una revisión de su estado del arte permitirá tener conocimiento actualizado del tipo de terapias en las que se pueden utilizar, ya que estos se dividen en varios grupos, uno de ellos son terapia para el cáncer, para infecciones fúngicas, para terapia fotodinámica, entre otros, además de conocer su estatus regulatorio, recomendaciones, manufactura y control de calidad.⁶

La revisión toma relevancia incluso porque a lo largo del tiempo, los liposomas han destacado en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el cáncer, ya que ha sido un tratamiento eficaz, pero por otro lado, se han presentado efectos secundarios o no deseados, además de retos importantes en los procesos de manufactura y estabilidad.

4.2 PRÓPOSITO DE LA REVISIÓN

¿Qué y cuáles son los medicamentos a base de liposomas y sus aplicaciones terapéuticas?

Dar a conocer el estado del arte de los medicamentos a base de liposomas desde el área de la Industria, enmarcar un contexto de sus aplicaciones terapéuticas, así como marcar el estado actual de su desarrollo, manufactura y regulación.

Involucrar a profesionales del área de las Ciencias Farmacéuticas y de la Salud en aspectos técnicos y farmacéuticos de los medicamentos liposomales, cómo se formulan, manufacturan, aprueban y para que enfermedades están dirigidos.

La recopilación de información para este proyecto de investigación va desde que se comenzó a utilizar los liposomas como base para la encapsulación de fármacos hasta su utilización como tratamiento y terapia en el uso clínico. También se busca distinguir los diferentes fármacos liposomales y sus aplicaciones, así como sus antecedentes al largo de la historia, tanto en las técnicas de manufactura, su proceso de aprobación y las modificaciones que han tenido.

4.3 METODOLOGÍA

Las actividades se centraron en la búsqueda de información en diferentes fuentes de búsqueda bibliográfica, a decir, las siguientes plataformas:

1. Pubmed
2. Scopus
3. Google académico
4. Microsoft academic

Para la búsqueda se emplearon palabras clave como liposomas (liposomes), nanotecnología (nanotechnology) y nanomedicina con liposomas (nanomedicine), así como fármacos a base de liposomas, nanotecnología, la historia de los fármacos, técnicas de preparación y clasificación de liposomas. Se seleccionó la información más reciente en el tema de investigación, considerando los

últimos 5 años a la fecha del presente trabajo. Los principales criterios para la selección de información que se establecieron fueron:

1. Artículos de no más de 5 años de antigüedad
2. Información en concordancia con el tema del proyecto
3. Artículos, notas y capítulos de libro de revistas incluidas en diferentes plataformas que son reconocidas para garantizar la calidad de la información.

5. CAPÍTULO II: ANTECEDENTES

5.1 Origen y evolución de los productos farmacéuticos a base de liposomas

La nanomedicina, definida como la aplicación de la nanotecnología para la prevención, cura y diagnóstico de enfermedades, se ha convertido en una de las herramientas más interesantes en el campo médico para el beneficio directo de la salud humana. La nanomedicina tiene como objetivo diseñar los materiales a nanoescala para desarrollar nuevos fármacos, sistemas de administración de manera que imiten o comprendan los procesos celulares a nivel molecular para la terapéutica de enfermedades. Según sus aplicaciones, las nanomedicinas incluyen sistemas de administración de nanofármacos, nanodiagnósticos, nanoteranósticos e implantes nanomédicos.²³

La aplicación de la nanotecnología en la salud es aceptada como algo potencial e innovador para la fabricación de fármacos con base liposomal. Los parámetros para la elaboración de medicamentos a base de liposomas están regulados para obtener la calidad, seguridad y eficacia de los productos.²⁴

La nanotecnología contiene ventajas que resaltan por las características que adquieren los materiales a nanoescala; la superficie y volumen se relacionan con propiedades de los materiales,

la cual hacen que sean reactivos, se potencien las propiedades cuánticas o que se afecten las propiedades mecánicas.³⁷

Desde que se descubrieron los liposomas convencionales (primera generación) la cual contenían Anfotericina B y Myocet para combatir el cáncer de mama ha progresado en gran escala el descubrimiento de nuevas generaciones, llegando a los liposomas de segunda generación siendo estos los de “enfoco de lípidos puros” que se denomina de circulación prolongada para tratar el Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA. Por otro lado, también están los liposomas de tercera generación que son los de superficie modificada utilizando moléculas como el ácido sialico y por último se encuentran los de cuarta generación que se conocen como liposomas sigilosos porque tienen la posibilidad eludir interrupción por el sistema inmune.^{38,52}

La historia de la nanotecnología aplicada a fármacos a base de liposomas comenzó desde que Alec Bangham, en 1961, definió a los liposomas, a partir de entonces en los últimos años se han descubierto y se han desarrollado nuevas técnicas para el desarrollo de estos.² En la clínica, los liposomas se utilizan como portadores de moléculas activas o fármacos, diversos estudios han demostrado que no son tóxicos para las personas, siendo su composición química la que facilita encapsular fármacos y biomoléculas, debido a que forman un núcleo acuoso donde se atrapa el fármaco, ver **Figura 1**.¹

La encapsulación de fármacos en liposomas dio una mejora en los índices terapéuticos, enfocándose en alteraciones en su farmacodinamia y farmacocinética.² Los liposomas se utilizan en la industria farmacéutica y cosmética para el transporte de diversas moléculas y se encuentran entre los sistemas de transporte más estudiados para la administración de fármacos.²⁸

En los últimos años, el tratamiento de enfermedades ha desarrollado estrategias que requieren un aumento en la eficacia y selectividad de los agentes farmacéuticos mientras disminuyen su toxicidad en los tejidos normales. Estos requisitos han llevado al desarrollo de sistemas de liposomas a nanoescala para la liberación de fármacos. Esta revisión se centra en las características de los

lípidos, las propiedades farmacológicas de las formulaciones liposomales y los estudios clínicos de su aplicación.²⁰ La formulación liposomal es la primera nanomedicina aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA de los Estados Unidos) para su aplicación clínica.⁴⁹

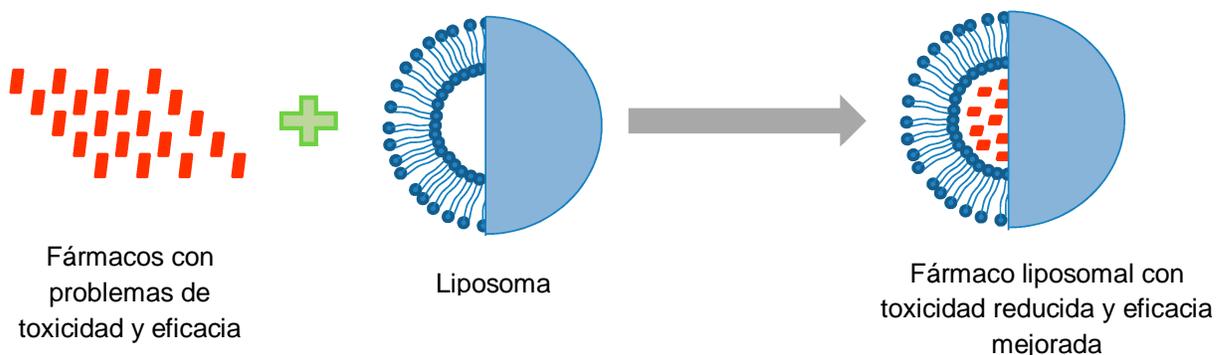


Figura 1. Encapsulación de fármacos en liposomas.² Tomada de: (Bulbake, U. 2017)

El primer acontecimiento a destacar en el desarrollo de los liposomas farmacéuticos fue el lanzamiento de Doxil®, en los Estados Unidos en el año de 1995, que funcionaría como tratamiento para las personas que padecían de cáncer de ovario y sarcoma de Kaposi ligado al SIDA, **ver Figura 2**. El comienzo de la investigación y el desarrollo de Doxil® se realizaron en Israel y en los Estados Unidos por Gabizon y Barenholz, siendo el primer medicamento en tamaño nanométrico.^{2, 49}

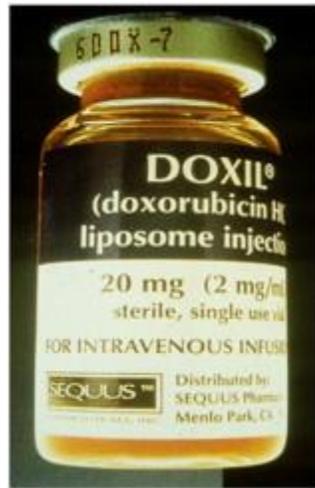


Figura 2. Doxil, primer medicamento liposomal aprobado por la FDA.⁵⁶ Tomada de: (Barenholz Y.2012)

Tiempo después se desarrolló otro producto liposomal de nombre DaunoXome® que fue aprobado por la FDA en el año 1996, para los pacientes de sarcoma Kaposi de igual forma relacionado con el SIDA.² Las formulaciones liposomales iniciales como Doxil dependen de la acumulación de liposomas pasiva preferencial basada en la permeabilidad mejorada de los vasos sanguíneos del tumor, junto con la falta de drenaje linfático (efecto EPR). Sin embargo, se necesita un tiempo considerable (alrededor de 1 a 2 días) para que el fármaco liposomal se acumule dentro del tumor. Además, el fármaco acumulado dentro del tumor no está biodisponible ya que todavía está encapsulado dentro de los liposomas. El resultado fue que Doxil logró una toxicidad reducida mientras que la eficacia en general no fue mejor que la del fármaco no encapsulado.⁴³

Con el paso del tiempo se fueron descubriendo varios productos para el tratamiento de varios tipos de cáncer, la cual facilitaba la terapia para las personas que lo padecían, y fue un logro más en la lista de innovaciones de productos liposomales. Recientemente se obtuvo un producto para adenocarcinoma metastásico de páncreas, de nombre Onivyde™, el cual se basa en la combinación de fluorouracilo y leucovorina. La mayoría de los productos liposomales van dirigidos para varios tipos de cáncer, sin embargo, con el paso del tiempo se realizaron nuevos productos para otras

enfermedades que ya no eran de tipo cancerígenas, como las infecciones por dermatofitos, y los liposomas también se han utilizado para el desarrollo de vacunas de la influenza y la hepatitis. **ver**

Figura 3.²

EL cáncer ha sido ampliamente investigado a lo largo de la historia, buscando nuevos tratamientos, para tener productos de calidad, con eficacia y seguridad que termina por impactar en la calidad de vida del paciente. Al ser el cáncer una de las enfermedades de mayor incidencia en el mundo, la nanotecnología se enfocó en tomar y modificar nuevas técnicas, e incluir nuevas, como la producción comercial de liposomas farmacéuticos.⁵

Los nuevos desarrollos de las vesículas liposomales buscan además contar con un control la liberación del fármaco, teniendo en cuenta una administración dirigida hacia el tejido y órgano diana. Conocemos que en el mundo hay diferentes tipos de cáncer, la cual requieren fármacos y terapias diferentes, la administración dirigida es un punto y un proceso que se ha utilizado en los últimos años, por las razones de que la quimioterapia es la tecnología más usada en el mundo para controlar y combatir el cáncer, esperando en si un resultado positivo en mejora. El agente de la quimioterapia es absorbido de forma sistémica, y de ahí se derivan efectos no muy deseados, como principal consecuencia una fuerte citotoxicidad en diferentes partes internas del cuerpo. Lo que se espera de un tratamiento para combatir el cáncer es no afectar nada internamente y tampoco modificar tejidos, si no mejorar la vida del paciente y dar un alto porcentaje de confianza de que el paciente permanezca más tiempo con una vida estable.⁵

Por otro lado, la FDA de los Estados Unidos otorgó la aprobación de productos liposomales como el Amphotec® y AmBisome® para uso clínico en el tratamiento de infecciones por hongos, en el periodo de 1996 y 1997. Se sabe que las infecciones por hongos se presentan cuando estos invaden el tejido, causando una enfermedad de carácter localizado, dañando la piel de una forma grave, y es aquí donde estos tratamientos han dado un relevante beneficio debido a su formulación a base de

liposomas, ya que estos pueden transportar fármacos altamente insolubles, promoviendo su permeación en el sitio de acción debido a su nanométrico tamaño.²



Figura 3. Áreas terapéuticas cubiertas por productos a base de liposomas.² Tomada y modificada de: (Bulbake, U. 2017)

Hoy en día existen varios medicamentos a base de liposomas que están disponibles clínicamente, en su mayoría de productos liposomales se encuentran en presentaciones de inyectables, pueden ser intramusculares o intravenosas. Se destaca que estos medicamentos no solo van dirigidos para

tratar el cáncer, sino también para otro tipo de enfermedades como las infecciones por hongos y enfermedades inflamatorias.⁷ ver **Tabla 1**.

Tabla 1. Productos a base de liposomas ya en el mercado.² Tomada de: (Bulbake, U. 2017)

SN	Productos clínicos (año de aprobación)	Administración	Agente activo	Lípido / Lípido: Relación molar de fármaco	Indicación	Compañía
1.	Doxil [®] (1995)	IV	Doxorrubicina	HSPC: Colesterol: PEG 2000-DSPE (relación molar 56: 39: 5)	Cáncer de ovario, de mama, sarcoma de Kaposi	Sequus Pharmaceuticals
2.	DaunoXome [®] (1996)	IV	Daunorrubicina	DSPC y colesterol (relación molar 2: 1)	Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA	Productos farmacéuticos NeXstar
3.	Depocyt [®] (1999)	Espinal	Citarabina / Ara-C	DOPC, DPPG, colesterol y trioleína	Meningitis neoplásica	SkyPharma Inc.
4.	Myocet [®] (2000)	IV	Doxorrubicina	EPC: Colesterol (relación molar 55:45)	Terapia de combinación con ciclofosfamida en el cáncer de mama metastásico	Elan Pharmaceuticals
5.	Mepact [®] (2004)	IV	Mifamurtida	DOPS: POPC (relación molar 3: 7)	Osteosarcoma de alto grado, resecable, no metastásico	Takeda Pharmaceuticals Limited

6.	Marqibo [®] (2012)	IV	Vincristina	SM: Colesterol (relación molar 60:40)	Leucemia linfoblástica aguda	Talon Therapeutics, Inc.
7.	Onivyde [™] (2015)	IV	Irinotecan	DSPC: MPEG- 2000: DSPE (relación molar 3: 2: 0,015)	Terapia de combinación con fluorouracilo y leucovorina en el adenocarcino ma metastásico de páncreas	Merrimack Pharmaceutica ls Inc.
8.	Abelcet [®] (1995)	IV	Anfotericina B	DMPC: DMPG (relación molar 7: 3)	Infecciones fúngicas graves invasivas	Productos farmacéuticos Sigma-Tau
9.	Ambisome [®] (1997)	IV	Anfotericina B	HSPC: DSPG: Colesterol: Anfotericina B (relación molar 2: 0,8: 1: 0,4)	Presuntas infecciones por hongos	Astellas Pharma
10.	Amphotec [®] (1996)	IV	Anfotericina B	Sulfato de colesterilo: anfotericina B (relación molar 1: 1)	Infecciones fúngicas graves.	Ben Venue Laboratories Inc.
11.	Visudyne [®] (2,000)	IV	Verteporfina	Verteporfina: DMPC y EPG (relación molar 1: 8)	Neovasculariz ación coroidea	Novartis
12.	DepoDur [™] (2004)	Epidural	Sulfato de morfina	DOPC, DPPG, colesterol y trioleína	El manejo del dolor	SkyPharma Inc.
13.	Exparel [®] (2011)	IV	Bupivacaína	DEPC, DPPG, colesterol y tricaprilina	El manejo del dolor	Pacira Pharmaceutica ls, Inc.
14.	Epaxal [®] (1993)	IM	Virus de la hepatitis A	DOPC: DOPE (relación molar 75:25)	Hepatitis A	Crucell, Berna Biotech

			inactivado (cepa RGSB)			
15.	Inflexal [®] V (1997)	IM	Hemaglutinina inactivada de las cepas A y B del virus de la influenza	DOPC: DOPE (relación molar 75:25)	Influenza	Crucell, Berna Biotech

Con el paso del tiempo se han desarrollado medicamentos liposomales que hoy en día ya se encuentran en el mercado, así como también se elaboraron distintas formulaciones a base de liposomas para diferentes tratamientos, esto debido a la exploración masiva de los lípidos. La **Tabla 2** contiene distintos productos a base de liposomas detallando algunas características.²

Tabla 2. Medicamentos a base de liposomas en estudios clínicos y preclínicos.^{2,7} (Bulbake, U. 2017)

SN	Productos	Administración	Agente activo	Composición de lípidos	Indicación	Compañía
Fase III						
1.	Arikace	Vía inhalatoria	Amikacina	DPPC y colesterol	Infecciones pulmonares	Transave Inc.
2.	Stimuvax	IV	Tecemotida	Colesterol, DMPG, DPPC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Oncothyreon Inc.
3.	Loción liposomal T4N5	Tópica	Endonucleasa V T4	Lecitina de huevo	Xeroderma pigmentoso	AGI Dermatics Inc.
4.	Liprostina	IV	Prostaglandina E-1 (PGE-1)	Desconocido	Reestenosis después de angioplastia	Endovasc Inc.
5.	ThermoDox	IV	Doxorrubicina	DPPC, miristoil estearil fosfatidilcolina y DSPE- N - [amino (polietilenglicol) - 2000]	Carcinoma hepatocelular y también cáncer de mama recurrente de la pared torácica	Celsion

6.	Lipoplatino	IV	Cisplatino	DPPG, fosfatidilcolina de soja, conjugado lipídico de mPEG-diestearoil fosfatidiletanolamina y colesterol	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Regulon Inc.
Fase II						
7.	Aroplatino	IV	Análogo de platino cis- (trans- R, R- 1,2- diaminociclohexano) bis (neodecanoato) platino (II)	DMPC y DMPG	Cáncer colorrectal metastásico	Agenus Inc.
8.	Annamicina liposomal	IV	Annamicina análogo de doxorubicina semisintético	DMPC y DMPG	Leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria	Productos farmacéuticos Aronex
9.	SPI-077	IV	Cisplatino	Fosfatidilcolina de soja, colesterol	Cáncer de pulmón, cabeza y cuello	Corporación Alza
10.	OSI-211	IV	Lurtotecan	HSPC y colesterol	Cáncer de ovario, cabeza y cuello	Productos farmacéuticos OSI
11.	S-CKD602	IV	Potente inhibidor de la topoisomerasa I	Fosfolípidos unidos covalentemente a mPEG	Cáncer	Corporación Alza
12.	LE-SN38	IV	Metabolito activo del irinotecán	DOPC, colesterol y cardiolipina	Cáncer colorrectal avanzado	NeoPharm Labs Ltd.
13.	LEP-ETU	IV	Paclitaxel	DOPC, colesterol y cardiolipina	Cáncer	NeoPharm Labs Ltd.
14.	Endotag-I	IV	Paclitaxel	DOTAP: DOPC: Paclitaxel	Cánceres de mama y páncreas	Medigene

15.	Atragen	IV	Ácido transretinoico	DMPC y aceite de soja	Cáncer de próstata resistente a hormonas, carcinoma de células renales y leucemia mielógena aguda	Productos farmacéuticos Aronex
Fase I						
16.	LEM-ETU	IV	Mitoxantrona	DOPC, colesterol y cardiopina	Varios cánceres	NeoPharm Labs Ltd.
17.	Grb-2 liposomal	IV	Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento de oligodesoxinucleótidos antisentido (Grb-2)	Desconocido	Neoplasias hematológicas	Explotaciones de Bio-Path
18.	INX-0125	IV	Tartrato de vinorelbina	Colesterol y esfingomielina	Tumores sólidos avanzados	Inex Pharmaceuticals
19.	INX-0076	IV	Topotecan	Colesterol y esfingomielina	Tumores sólidos avanzados	Inex Pharmaceuticals
20.	TKM-080301	Administración intraarterial hepática	ARNip de PLK1	Tecnología única de LNP (anteriormente conocida como partículas de lípidos y ácidos nucleicos estables o SNALP)	Tumores neuroendocrinos	Productos farmacéuticos Tekmira
21.	Atu027	IV	ARNip de PKN3	AtuFECT01	Cáncer de páncreas	Desconocido
22.	2B3-101	IV	Doxorrubicina	Liposomas pegilados con glutatión	Tumores sólidos	2-BBB terapéutico
23.	MTL-CEBPA	IV	ARNip de CEBPA	Nanopartículas liposomales SMARTICLES®	Cáncer de hígado	Terapéutica MiNA
24.	ATI-1123	IV	Docetaxel	Liposomas estabilizadores de proteínas (PSL™)	Tumores sólidos	Azaya terapéutica

25.	LiPlaCis	IV	Cisplatino	La composición de lípidos de los LiPlasomas está diseñada para ser específicamente sensible a la degradación por la enzima sPLA2.	Tumores sólidos avanzados	Empresa de oncología
26.	MCC-465	iv	Doxorrubicina	DPPC, colesterol y palmitoil fosfatidil etanolamina maleimidada; inmuno liposomas marcados con PEG y el fragmento F (ab ') 2 del anticuerpo monoclonal humano GAH	Cáncer de estómago metastásico	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
27.	SGT-53	IV	gen p53	Lípidos catiónicos complejados con ADN plasmídico que codifica la proteína supresora de tumores p53 de tipo salvaje	Varios tumores sólidos	SynerGene
28.	Alocrest	IV	Vinorelbina	Esfingomielina / colesterol (OPTISOME™)	Cánceres de mama y pulmón	Productos farmacéuticos de espectro

6. CAPÍTULO III: CONTENIDO TEMÁTICO

6.1 Liposomas; definición, componentes, ventajas y desventajas

Los liposomas son definidos como vesículas de una forma esférica, compuestos por una bicapa de lípidos que contiene una cavidad o núcleo de composición líquida, son de tamaño pequeño con un diámetro de 50 a 1000 nm. ¹⁵

Se caracterizan por su estructura que está formada por fosfolípidos sintéticos que están enlazados con esteroides, siendo así el colesterol el que influye en la permeabilidad de la membrana. Los lípidos tienen una estructura en forma de cadena que contiene átomos de carbono y de hidrógeno, con un grupo fosfato en el extremo, siendo hidrofílicos en esta región, la cual les da una cierta característica de adaptarse en la superficie exterior e interior de las membranas por la alta afinidad al agua. Por otra parte, las cadenas de carbono también presentan un carácter hidrofóbico, las cuales se ajustan entre las líneas de fosfatos porque repelen el agua, ver **Figura 4.**^{10,5}

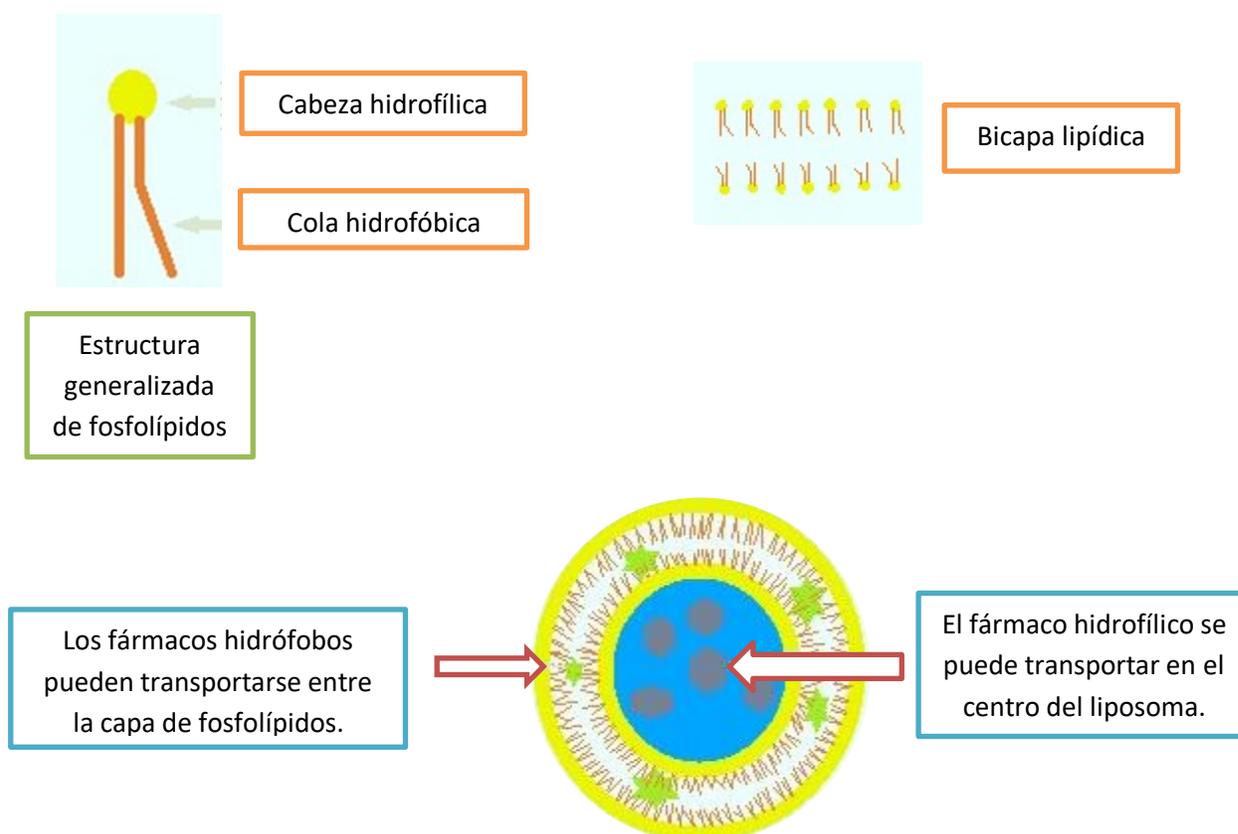


Figura 4. Estructura del liposoma.¹⁹ Tomada y modificada de: (Alavi, M. 2017)

Los principales componentes de los liposomas convencionales son:

a) **Fosfolípidos:** Los fosfolípidos son una parte fundamental de los liposomas porque forman parte del componente estructural, teniendo en particular dos tipos que son altamente empleados; los esfingolípidos y los fosfogliceridos, como la fosfatidilcolina, se encuentran dos productos en ensayos clínicos de fase I que es el Termodor y Lipoplatino que contienen composición de lípidos. La Fosfatidilcolina (Lecitina) – PC está constituida por una composición química que la vuelve un material no soluble en agua, se pueden alinear en láminas bicapa de forma plana en la interfase de agua para reducir la tensión superficial que generan sus grupos funcionales, ver **Figura 5**. Los fosfolípidos tienen importantes y destacadas funciones en las células, unas de las funciones más relevantes es la señalización celular, y otra el almacenamiento de energía química.¹⁵

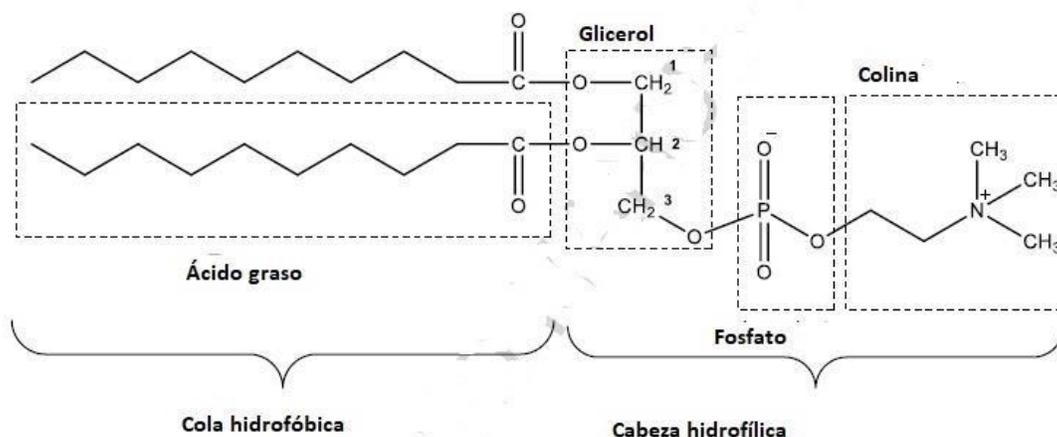


Figura 5. Estructura de fosfatidilcolina.⁵⁷ Tomada de (García Varela R. 2019)

b) **Colesterol:** El colesterol no forma una bicapa por sí solo, pero puede ajustarse e intercalarse en las membranas de fosfolípidos, dando rigidez a la membrana vesicular formada, **ver Figura 6.** El colesterol contiene una alta solubilidad en el liposoma y es una parte fundamental de las propiedades mecánicas y de permeación de las membranas biológicas, y por ende en los liposomas que se aplican como transportadores de fármacos.¹⁵

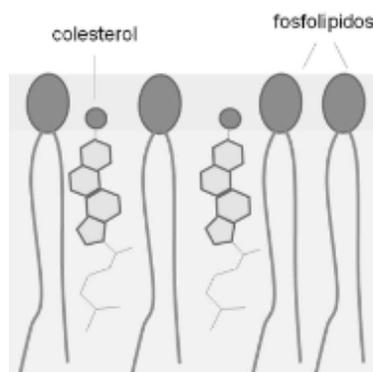


Figura 6. Integración del colesterol en fosfolípidos.⁵⁸ Tomada de: (Rodríguez, J. 2008).

Encapsulación de fármacos hidrofílicos: La encapsulación de este tipo de fármacos dan como objetivo una hidratación de lípidos, en este tipo de técnica los fármacos tienen la capacidad de ajustarse en el núcleo del liposoma, por lo tanto, otro tipo de componentes se quedan en la parte exterior del liposoma. El fármaco y los componentes que se quedan al exterior tienen que ser purificados, por lo que se requieren de métodos de cromatografía de columna por filtrado en gel y diálisis, se puede adaptar un método de rehidratación y deshidratación para obtener una buena encapsulación de ácido desoxirribonucleico y de proteínas.¹⁹

Encapsulación de fármacos hidrofóbicos: Los fosfolípidos contienen una bicapa la cual es un área de encapsulación de fármacos hidrófobos; se da una alteración del fármaco donde baja hacia el fragmento interno y externo de los liposomas. El encapsulado se lleva a cabo por la solubilización que tiene el fármaco en el solvente orgánico y los fosfolípidos. Existe un área de encapsulación del fármaco en el liposoma que es el fragmento hidrofóbico del liposoma.¹⁹

6.1.1 Clasificación de los liposomas.

Los liposomas tienen diferentes características, como su tamaño, su composición y el número de bicapas, de acuerdo a estas razones es la manera en la cual se pueden clasificar, **ver Tabla 3 y 4.**^{18,30}

La siguiente es una lista de tipos de liposomas que han sido reportados (lista no restrictiva):

Liposoma convencional: Son un tipo de liposomas estructurados por fosfatilcolina y colesterol, estos destacan por tener una superficie hidrofóbica y que son fagocitados por células, debido a la adsorción de proteínas plasmáticas en su superficie, generando un proceso de eliminación desde la circulación. Son también liposomas rígidos que funden con las membranas celulares, además que presentan fuga de fármaco y una liberación no tan prolongada⁴²

Liposomas sensibles al pH: Son aquellos que accionan la liberación de los fármacos que tienen reacción a la modificación del pH en el suero circundante y que perfecciona el índice terapéutico de la sustancia activa encapsulada. La función de estos liposomas es que tienen la capacidad de administrar fracciones de fármacos o de genes en la parte del citoplasma por medio de la vía endocítica.³⁹

Liposoma catiónico: Son liposomas que actúan como transportadores eficientes para tratamientos, y que se emplean para la administración de genes, esto debido a la interacción electrostática entre los ácidos nucleicos que tienen carga negativa y los lípidos con una carga positiva.^{47,54}

Liposoma circulatorio de largo plazo (“stealth”): Son los liposomas que han tenido una pegilación en su superficie para intensificar su parte hidrófila y disminuir la reacción con las lipoproteínas y las proteínas plasmáticas. La pegilación también aumenta la biodisponibilidad de las sustancias activas encapsuladas y que produce paulatinamente una liberación, dando como beneficio disminuir la toxicidad.⁵⁹

Inmunoliposomas: Estos liposomas tienen una característica muy relevante, trabajan para obtener la facilidad de interactuar con la diana terapéutica donde va a ejercer su acción, mediante la presencia de anticuerpos que facilitan su alcance y dirección con zonas o estructuras celulares que presentan el antígeno que es específico para el anticuerpo.⁴²

Respecto a su tamaño y número de bicapas de los liposomas, estos pueden ser denominados como vesículas multilamelares, vesículas unilamelares de tamaño grande y vesículas unilamelares de tamaño pequeño, ver **Tabla 4**.⁵⁵

Tabla 3. Clasificación de liposomas por su tamaño y número de bicapas.⁵⁴ Tomada de: (Torelló, M.2002)

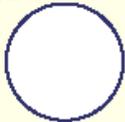
Número de bicapas		Diámetro	Propiedades
Unilaminares (liposomas formados por una única bicapa)	SUV (vesículas unilaminares de pequeñas dimensiones) 	20-80 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Debido a su elevado radio de curvatura, una elevada proporción de fosfolípidos se halla en la monocapa externa - Presentan una importante relación superficie/lípido - Dado que el porcentaje de encapsulación es bajo, no se recomienda para moléculas hidrosolubles
	LUV (vesículas unilaminares de grandes dimensiones) 	80 nm-1 µm	<ul style="list-style-type: none"> - Presentan una elevada capacidad de encapsulación - El elevado volumen del compartimento interno permite la encapsulación de moléculas hidrosolubles con eficacia
Plurilaminares (liposomas formados por varias bicapas)	MLV (vesículas multilaminares) 	400 nm- varios µm	<ul style="list-style-type: none"> - Existen variantes de MLV, tales como: <ul style="list-style-type: none"> • REV (Reverse-phase Evaporation Vesicles)  • SPLV (Stable Plurilamellar Vesicles)  • MVL µmultivesicular Liposomes 

Tabla 4. Diferentes liposomas con sus composiciones y abreviaturas.^{40,18} Tomada de: (Nikita, R. 2020)

Tipo de liposoma	Abreviatura	Composición
Liposoma convencional	CL	Fosfolípidos y colesterol de carga neutra o negativa
Liposomas sensibles al pH	-	Fosfolípidos como PER o DOPE con CHEMS u OA
Liposoma catiónico	-	Lípido catiónico con DOPE
Liposoma circulatorio largo	LCL	Temperatura alta neutra, colesterol, 5-10% PEG, DSP
Inmunoliposoma	ILLINOIS	CL o LCL con anticuerpo monoclonal adjunto o secuencias de reconocimiento

6.1.2 Ventajas y Desventajas.

Las ventajas más destacadas de los liposomas son su biocompatibilidad, lo que les da diferentes aplicaciones terapéuticas para la liberación de enzimas, antivirales, antiparasitarios, antibacterianos y adyuvantes para vacunas. Otra característica muy favorable es la capacidad de modificar su superficie mediante la conjugación de polímeros.^{8, 9,15} Los liposomas tienen la capacidad de transportar y administrar de una manera muy eficaz el fármaco. Tienen la característica de encapsular fármacos hidrófilos e hidrófobos, ver **Tabla 5.**⁹

Tabla 5. Ventajas y desventajas de liposomas.^{15,9} Tomada de: (Sharma, D. 2018).

Ventajas del liposoma	Desventajas del liposoma
La estabilidad aumenta si el liposoma se prepara mediante encapsulación.	Vida media corta
Los liposomas aumentan la eficacia y el índice terapéutico del fármaco (actinomicina-D)	Baja solubilidad
Los liposomas reducen la toxicidad del agente encapsulado (anfotericina B, Taxol)	Fugas y fusión de fármacos / moléculas encapsulados
Los liposomas ayudan a reducir la exposición de tejidos sensibles a fármacos tóxicos.	El costo de producción es alto
Efecto de evitación del sitio	Menos estabilidad
Los liposomas son flexibles, no tóxicos, biocompatibles, completamente biodegradables y no inmunogénicos para administraciones sistémicas y no sistémicas.	En ocasiones, los fosfolípidos pasan por una reacción similar a la oxidación y la hidrólisis.
Flexibilidad para acoplarse con ligandos específicos del sitio para lograr una focalización activa	Rápida absorción por las células de RES (sistema reticuloendotelial)

Los liposomas tienen la facilidad de encapsular fármacos y dirigirlos al sitio requerido en el cuerpo.^{41,9}

Los procesos de hacer fármacos basados en lípidos son demasiado caros, el costo es muy elevado por las materias primas, y por el equipo de manufactura, como se describe a continuación.¹⁹

6.2 Procesos de manufactura

La fabricación de un medicamento con base liposomal es un desarrollo muy completo y difícil, ya que muchas especificaciones y puntos deben conocerse durante su manufactura. El fármaco puede de alguna manera cargarse en un núcleo hidrófilo que contiene el liposoma para tener como resultado una administración en un sitio correcto.²

Estas categorías deben ser acorde por experimentos de proceso farmacéutico, el desarrollo y la forma de mecanismo de la carga del fármaco a base de liposomas, así como la supresión del fármaco libre de tal proceso de formulación de lípidos a través de la técnica de purificación deben especificarse a gran profundidad. El desarrollo de la transformación debe ser verificada para que demuestre la calidad de estabilidad del proceso de innovación, esto debe pasar antes de que se lance el producto al mercado.

Las especificaciones o atributos de calidad para la elaboración de un producto a base de liposomas son el pH, periodos de retención enlazados con la dimensión del lote, presión, fuerza de corte, entre otros, se debe dar una prueba conveniente para elegir las especificaciones para las distintas dimensiones de lotes. Los productos farmacéuticos a base de liposomas contienen una complicación química y física que manifiesta desafíos para la elaboración de la técnica de filtración estéril. Una clara razón es que los elementos que forman parte de los liposomas tienen la capacidad de relacionarse con el filtrar la matriz y obturarla. En todo proceso las técnicas y métodos deben dar a conocer la gran posibilidad de los filtros estériles microbianos para que estos trabajen de manera adecuada sin arriesgar la composición de los liposomas.

6.2.1 Métodos de preparación de liposomas y tecnologías de liposomas para la administración de fármacos.

Existen diferentes tecnologías de liposomas implementadas para la fabricación de productos farmacológicos de uso humano. Las tecnologías más conocidas se pueden listar en cuatro:

Tabla 6. Métodos potenciales para preparar liposomas.³³ Modificada de: (*Németh, Z. 2020*)

Métodos de preparación	Subtipos
Métodos de dispersión mecánica	sonda o sonicación en baño
	Celdas de presión francesas: extrusión
Métodos de dispersión de solventes	inyección de éter
	inyección de etanol
	evaporación en fase inversa
Métodos de eliminación de detergente	diálisis

Los parámetros críticos varían en función del método de preparación seleccionado; por lo tanto, se deben tener en cuenta las propiedades de los liposomas³³

6.2.2 Otras tendencias en liposomas farmacéuticos

Los liposomas tienen ciertas ventajas, características y sobre todo una amplia área de técnicas y aplicaciones en uso clínico, principalmente el enfoque que se le dio a los liposomas empezó por aplicaciones terapéuticas, hasta que hoy en día también para aplicaciones teranostáticas. Con el paso del tiempo y las nuevas tecnologías se han facilitado formular y fabricar fármacos con base liposomal, aprovechando todos los beneficios y ventajas que nos dan una mejora en la eficacia terapéutica. Existe como tal una modificación de la farmacocinética para los fármacos cargados en liposomas, ya que, al poseer una encapsulación del fármaco, existe una acumulación de estos en los sitios específicos de la enfermedad.⁴

El diagnóstico de enfermedades que son identificadas de una manera acelerada, en un tiempo corto, es bueno, ya que las enfermedades diagnosticadas de esa manera se pueden tratar con un mejor tratamiento, encontrando en sí una mejora en el paciente. Un ejemplo claro es el cáncer, esta enfermedad entre más rápido sea diagnosticada en un paciente, mucho más rápido tendrá un tratamiento, la cual da un porcentaje de posibilidad en que ese paciente pueda mejorar de una forma estable y pertinente sin tener complicaciones. Existe un amplio desarrollo que se ha enfocado en nuevos agentes, así como en técnicas y procesos de diagnóstico, entre estos enfoques se encuentran los liposomas, que hasta hoy en día nos han facilitado muchos procesos, debido a que los podemos utilizar como vehículos para fármacos y agentes de diagnóstico.⁴

6.3 Aplicaciones terapéuticas de los liposomas farmacéuticos

Los liposomas tienen un amplio campo de investigación y de formulaciones; se han experimentado en terapia génica y la administración de fármacos tales como antibióticos, antifúngicos y antivirales, debido a la estabilidad que poseen, ya que la eficacia terapéutica mejora debido a la absorción del principio activo ocasionando reducir la degradación y la toxicidad. Con el paso del tiempo se ha ido aumentando el enfoque de las formulaciones liposomales, destacando hasta ahora como tratamientos administrados por vía intravenosa, intramuscular y por vía oral.^{7,25}

- Liposomas en el tratamiento del cáncer:

Los liposomas han demostrado un gran desarrollo, la cual se han obtenido exploraciones en el estudio del cáncer, dirigido a nuevas terapias.²⁶ La enfermedad del cáncer tiene un alto porcentaje en todo el mundo como el padecimiento más común, por esta razón las terapias convencionales por parte de los liposomas se han estudiado a profundidad para la administración de fármacos que sean convenientes contra el cáncer, por ejemplo el fármaco Mitoxantrona se utiliza para distintos tipos de cáncer, como cáncer de mama, linfomas y próstata, ya que este ejerce varios mecanismos de acción como reacciones inmunosupresoras y acciones electrostáticas con el ácido desoxirribonucleico, sin embargo aún se encuentran estudios de fase II.⁵

- Liposoma en la administración de fármacos oftálmicos:

Los liposomas se enlazan a la parte corneal y así aumentar el periodo de residencia en el tratamiento de afecciones oftálmicas. El liposoma puede orientarse en la administración del fármaco en la parte anterior y posterior, la administración de la parte anterior se enfoca en la adhesión y la permeación de la córnea, esto se perfecciona incluyendo polímeros bioadhesivos que de alguna manera aumenta la penetración, en cambio la administración del fármaco posterior se enfoca en la vida media conocida como intravitrea.¹¹

- Liposomas en terapia génica:

La terapia génica esta enlazada a la transferencia del ADN a la célula, en estas transferencias están involucradas distintos planeamientos que implican liposomas clasificados como catiónicos y sensibles al pH. Los liposomas sensibles se innovaron por parte de un vector mediante proteínas entre pH 5 a 6 que dedican su material genético en el citosol antes de introducirse por completo al lisosoma. Los liposomas catiónicos se realizaron en 1980, para poder disminuir la carga negativa con lípidos de tuvieran carga positiva y así atrapar al plásmido de una manera adecuada e incorporar al ácido desoxirribonucleico a la célula.¹¹

- Liposomas en cosmética:

Hoy en día los liposomas pueden utilizarse como vehículos o como agente activo en las industrias cosméticas. Cuando la piel presenta algún daño causado por la humedad o eczema, los liposomas cumplen funciones con los lípidos, las proteínas y carbohidratos que se encuentran en la piel, esto para conceder nutrición y obtener un mantenimiento normal. La utilización tópica de los liposomas tiene cierta ventaja para tener una mejora en el acto de restauración, la biodegradabilidad, y la liberación pausada de fármacos. La piel contiene una estructura parecida a la del liposoma, esto se debe porque tiene una membrana constituida por lípidos, el fármaco tiene la capacidad de cruzar la capa dérmica, donde es muy importante el desplazamiento del fármaco a la capa dérmica y epidérmica.¹¹

La fabricación de productos cosméticos a base de liposomas nos da la mejora de una penetración cutánea y de cuidado de la piel, siendo esto de manera opuesta generarían daños como el cáncer. Sus ventajas en formulaciones cosméticas son la no toxicidad y la capacidad de atrapar restos activos, hoy en día se utilizan los liposomas en protectores solares, algunas cremas como de envejecimiento, belleza y algunos artículos para el cabello, debido a que los liposomas son portadores de potencia.³² Los protectores solares en algún futuro estarán a nuestro alcance atrapados por liposomas que contengan una alta competencia de adhesión a la dermis, ver **Figura 7.**⁴⁶

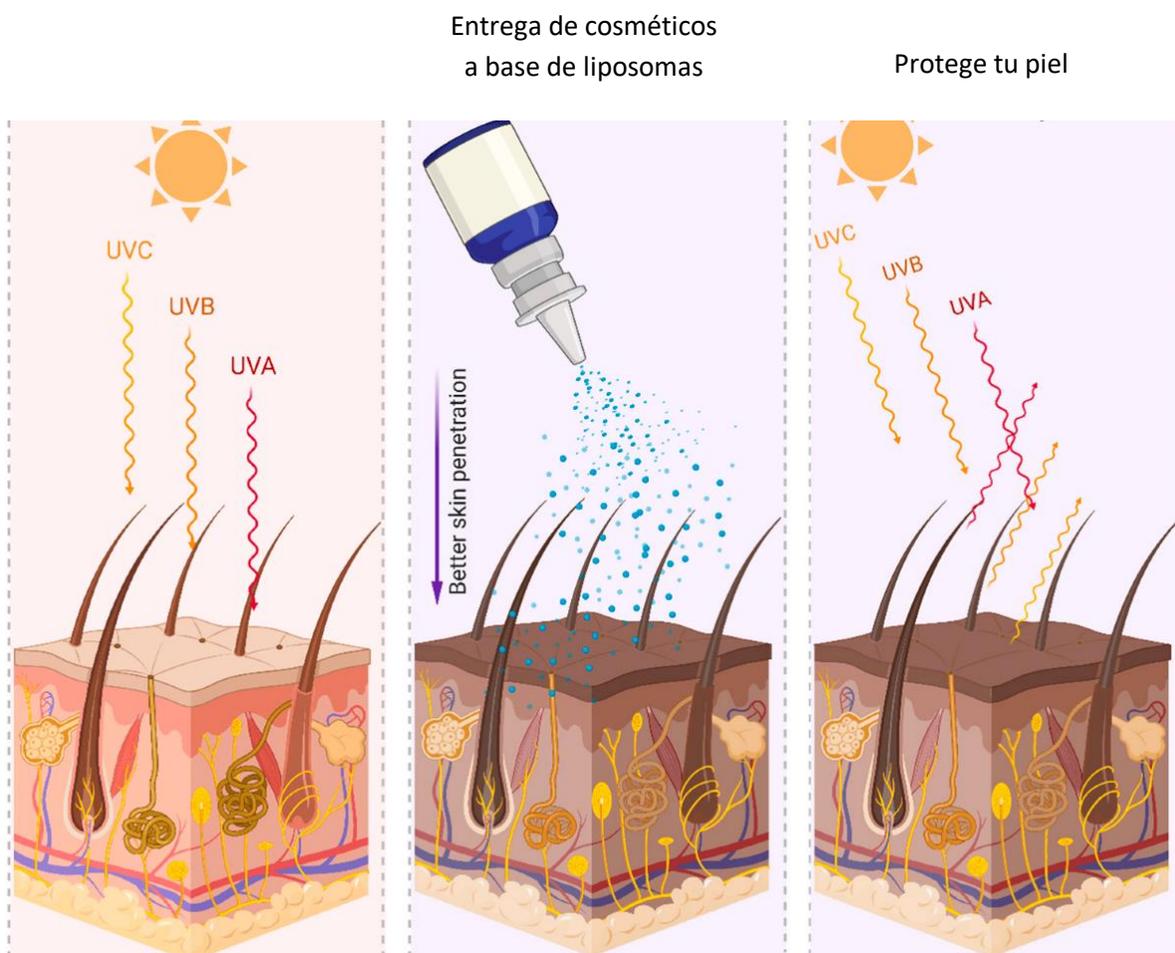


Figura 7. Aplicación de cosméticos a base de liposomas a través de la piel. Las formulaciones cosmeceúticas incorporadas en liposomas ofrecen una mejor penetración en la piel y ayudan a proteger la piel de las radiaciones nocivas.³² Modificada de: (Bilal, M. 2020).

La piel en ocasiones es afectada por factores ambientales, y es donde los liposomas hacen su trabajo con las macromoléculas de la dermis, esto para rejuvenecer la piel, los liposomas se han implicado en distintos afectos dermatológicos, un ejemplo es el acné vulgar.³⁵

Liposomas como administración de vacunas:

La función de portadores por parte de los liposomas en la administración de vacunas ha generado una mejora en la sociedad. Las propiedades químicas como las mezclas disolubles el agua se integran en la fase acuosa, por otra parte, el compuesto que es hidrófobo se incluye en la bicapa de lípidos y el antígeno actúa enlazándose a la superficie del liposoma por proceso de adsorción o por un enlace químico.¹¹

- Liposomas en tratamiento antimicrobiano:

Los liposomas se han desarrollado para la acción antimicrobiana principalmente por tres argumentos:

- Respaldan al antibiótico de la degradación enzimática
- Restablece la acción terapéutica al fomentar la absorción celular del antibiótico por parte de los organismos microscópicos

La FDA ha verificado algunas formulaciones que son realizadas a base de liposomas para el uso médico, y algunas otras se encuentran en ensayos clínicos para las infecciones por parte de bacterias, con el paso del tiempo se han realizado mejoras en las formulaciones a base liposoma que han autorizado aumento de plataformas de administración de medicamentos que pueden funcionar para los tratamientos de enfermedades por infecciones, ver **Tabla 7**.^{11,36}

Tabla 7. Medicamentos liposomales y vacunas a base de lípidos aprobadas por la FDA. Son de uso humano o en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas.³⁶ Tomada de: (Ferreira, M.2021).

Nombre comercial	Empresa	Compuesto activo	Composición de lípidos	Indicación
Ambisome [®]	Ciencias de Gilead / Fujisawa Healthcare	Anfotericina B	HSPC: DSPG: Chol	Infecciones por hongos
Amphotec [®] / Amphocil [®]	Laboratorios Ben Venue	Anfotericina B	Sulfato de colesteroilo	Infecciones por hongos
Abelcet [®]	Productos farmacéuticos Sigma-Tau	Anfotericina B	DMPC: DMPG	Infecciones por hongos
Epaxal [®]	Crucell	Virus de la hepatitis A inactivado con formalina	DOPC: DOPE	Hepatitis A
Inflexal [®]	Crucell	Hemaglutinina inactivada del virus de la influenza	DOPC: DOPE	Influenza
Arikayce [®]	Insmmed, Inc.	Amikacina	DPPC: Chol	Enfermedad pulmonar por complejo Mycobacterium avium (MAC)
Arikace [™]	Transave, Inc.	Amikacina	DPPC: Chol	Infecciones por Pseudomonas aeruginosa (fibrosis quística)
RTS, S / AS01	GlaxoSmithKline	Fusión recombinante de la proteína del circumsporozoito de <i>P. falciparum</i> y el antígeno de superficie de la hepatitis B	MPL: DOPC: Chol	Malaria
ALIS	Insmmed, Inc.	Amikacina	DPPC: Chol	Infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas
Vaxisoma	NasVax	Virus de la influenza inactivado	CCS	Influenza

Nombre comercial	Empresa	Compuesto activo	Composición de lípidos	Indicación
JVRS-100	Juvaris BioTherapeutics	Virus de la influenza inactivado	CLDC: Chol	Influenza
Nyotran	Productos farmacéuticos Aronex	Nistatina	DMPC: DMPG: Chol	Infecciones por hongos
CAF01	Statens Serum Institut	Antígeno proteico de subunidad Ag85B-ESAT, DDA, TDB	DODAB: TDB	Tuberculosis
Vaxfectin	Vical	Proteínas de la influenza codificadas por ADN plasmídico	VC1052: DPyPE	Influenza
Vacuna de liposomas MPER-656	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID)	Inmunogenicidad de un VIH-1 gp41 MPER-656	DOPC: DOPG	Infecciones por VIH

6. 4 Retos y oportunidades en el desarrollo de liposomas farmacéuticos.

Los liposomas tienen diferentes capacidades de defensa relacionados a la neutralización y la eliminación de sustancias intrusiva, estas defensas abarcan el sistema reticuloendotelial, opsonización y la capacidad de inducir una respuesta inmune. Otras capacidades como la acción de elevada permeabilidad y retención pueden mejorar la administración del principio activo.²⁷

Uno de los retos es la acción *in vivo* de las nanopartículas, que posiblemente sea distinto de la acción *in vitro*. Las reacciones celulares, el transporte de tejidos, la difusión y la biocompatibilidad son unos de los principales desafíos que se deben investigar a más profundidad usando animales. Estos

experimentos se deben verificar con pruebas de eficacia y que sea garantizado con fundamos, pero no es fácil y tampoco es económico.^{12,27}

Existen más desafíos, específicamente para las nanoformulaciones relacionadas a los tumores, es la complicación y el origen heterogéneo de los tumores. Las disimilitudes entre los distintos tumores, con base a los perfiles de manifestación genética, los patrones moleculares y la resistencia elevada de los principios activos, pueden causar la penetración y reducir el efecto de las nanopartículas que van guiados a tumores, esta causa puede dar como resultado un experimento clínico erróneo y al retroceso de las nanoformulaciones probadas.¹²

6.5 Estado regulatorio de los productos farmacéuticos liposomales.

La aprobación del primer procedimiento liposomal para la introducción de fármacos, que fue Doxil, han generado progresos tecnológicos en la administración de fármacos liposomales que han originado nuevos sistemas de administración con propiedades físicas y químicas. Por otro lado, los parámetros rectores que fueron base para la aprobación de Doxil, hoy en día tienen validez y se pueden emplear en los sistemas de administración a base de liposomas.¹

Hoy en día existen muchos medicamentos con base en liposomas que ya están aprobados para el uso clínico y varios en fase clínica, estos en diferentes fases de desarrollo. El triunfo en el mercado de los productos liposomales y el desarrollo rápido de los productos ejercen un panorama regulatorio que no se puede llevar día a día, debido a la extensa fabricación de productos y la escasa actualización de la regulación por parte de los desarrolladores y del sector para estar enlazados con la FDA. Los sistemas de administración verificados por la FDA son pegilados, la cual no tienen composiciones de elevada complejidad. Por otro lado, se genera una conformidad cada vez más elevada, y recaer la responsabilidad de la prueba en los científicos del sector público, esto para

reconocer el punto crítico en relación con eficacia de los productos liposomales, para dar a conocer e instruir a la FDA.^{1,12}

En los últimos años, la EMA y la FDA han introducido a los liposomas en su guía de nombre “Productos farmacéuticos liposomales: química, fabricación y controles, farmacocinética humana, biodisponibilidad y documentación de etiquetado”.⁶⁰ La EMA no tiene publicado algún documento que tenga por exclusivo y específico el tema de las nanopartículas, por otro lado, las perspectivas en general de los liposomas se tratan en diferentes guías como la “Nota de orientación sobre la calidad, los aspectos preclínicos y clínicos de los medicamentos de transferencia génica” y también la “Guía sobre adyuvantes en vacunas para uso humano”.¹⁴

6.6 Mercado actual y tendencias futuras.

En los últimos tiempos se ha incrementado el costo del servicio médico y ha sido muy complicado para los países de desarrollo. Para elevar la rentabilidad, es básico que los gobiernos obtengan un conocimiento más desarrollado sobre la inversión y beneficios de los nanofármacos. La primera prioridad en el desarrollo del mercado es un análisis normalizado que pueda verificar que los beneficios para la salud de los nanofármacos en relación con formulaciones habituales pueden tener el mismo valor. Al hacer esto los regímenes tendrán la decisión de desarrollar normas más específicas y considerar las ganancias financieras del progreso del mercado.^{13,12}

La mayor parte de las formulaciones liposomales se administran por vía intravenosa, en este caso la enfermedad del cáncer es la más común en el mundo. Desde un punto de vista de seguridad, los desafíos más comunes en la fabricación de productos de liposomales incluyeron la caracterización

y la identificación adecuada de propiedades de calidad y el control adecuado en el periodo del desarrollo del producto. Al centrarse en estas áreas se puede obtener un desarrollo más acelerado y de calidad de productos.³¹

La falta de información básica no es la única interrupción de hacer difícil la venta eficiente de los productos de nanotecnología. El desarrollo del mercado se sujeta a la seguridad de los pacientes y los profesionales de salud, sobre el triunfo comercial y la calidad de los nanomedicamentos. Para poder librar este desafío, el mercado que se aproxima en algunos años necesita una elevada conciencia de la sociedad de los beneficios y causas de la solidez de los nanofarmacos.^{13,12}

De acuerdo a todos los desafíos anteriores, el mercado de nanofármacos progresara aún más en algunos años próximos, esto debido a las innovaciones de la nanoingeniería y la nanotecnología, el análisis de reglas específicas sobre el desarrollo de medicamentos a base de la nanotecnología, empresas de servicio médico y empresas farmacéuticas. Para conseguir razones y argumentos de los líderes de inversión sobre la importancia de los nanofármacos y tener una seguridad y calidad en la salud y el bienestar en la sociedad, las empresas de regulación deben modificar sus estrategias de agrandar los requisitos de los nanomedicamentos y disminuir el tiempo de asentamiento regulatorio.¹³

7. CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Todo empieza gracias a la nanotecnología que a lo largo de los años ha demostrado el desarrollo, en donde abarca estudios y exploraciones para diferentes enfermedades, un ejemplo claro es el cáncer, ya que esta enfermedad es muy común en todo el mundo por el porcentaje que han dado a conocer algunas plataformas de salud. Debido a este tipo de enfermedad se originó el primer fármaco a base de liposomas, que es un medicamento registrado en la FDA por su eficacia y seguridad para usar como terapia en Sarcoma de Kaposi, que es un tipo de cáncer derivado del virus llamado herpes. La nanotecnología está relacionada con la nanomedicina que tiene un gran propósito de innovar materiales a nanoescala para la fabricación de nuevos medicamentos que se han producido para uso clínico, así dando una mejora para tratamientos y terapias.

Los liposomas son un elemento muy importante para la administración de fármacos, ya que existen diferentes clasificaciones y características que hacen que un liposoma sea de una manera muy adecuado para utilizar en procesos de fabricación de medicamentos a base de estos mismos. Los liposomas principalmente funcionan como vehículo y estos a su vez tienen la capacidad de modificar las propiedades farmacocinéticas de los fármacos, incluye varias ventajas entre ellas su biocompatibilidad, ya que se han realizado formulaciones para diferentes tipos de medicamentos como los antivirales, antiparasitarios, antibacterianos y algunas vacunas con alta eficacia, por parte de los liposomas se tienen la facilidad de permear, encapsular y administrar fármacos de manera eficiente.

A lo largo del tiempo, y en su dado caso haciendo investigaciones, estudios e innovaciones, hoy en día los liposomas también son aplicados en la industria cosmética, también existen algunas ventajas, como mejorar la penetración cutánea, y que no haya toxicidad, lo que genera calidad en los productos cosméticos; en estos tiempos existen protectores solares y algunas cremas a base de liposomas, la cual al utilizar estos productos origina una adhesión a la dermis.

Todo producto a base de liposomas necesita de una regulación para poder ser fabricado y comercializado en el mercado, a partir del año 2015 la mayoría de los productos a base de liposomas ya son aprobados por la FDA, las formulaciones contienen una eficacia y una calidad que ya fue aprobada. Por parte de la Agencia Europea de Medicamentos ha implementado pautas sobre los productos a base de liposomas, sin embargo la EMA no ha dado a conocer ningún documento que muestre información sobre los productos. El desarrollo de medicamentos liposomales es un proceso de mayor complejidad, porque se deben conocer varios puntos sobre la manufactura, de acuerdo a la investigación se emplean los métodos de técnicas más comunes, como la evaporación de fase inversa y los métodos mecánicos, sin embargo, se requiere de especificaciones de calidad para la fabricación de los productos liposomales que son el pH, presión, fuerza de corte que esta estandarizado por la FDA.

El impacto que han tenido estos productos en los últimos años es la calidad y eficacia de utilizarlos como tratamientos para las enfermedades, así como la facilidad que tienen los liposomas para ser modificados y generar nuevas formulaciones tanto farmacéuticas como cosméticas y que con el paso del tiempo se irán innovando más productos para uso clínico que den una mejora en el ser humano.

8. CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN

Se ha logrado obtener un contexto actual de los medicamentos liposomales desde su historia hasta sus aplicaciones y beneficios, estos tienen gran impacto en la sociedad por su comercialización y por su efecto terapéutico, esto se destaca por la estricta regulación para su calidad y seguridad por parte de las organizaciones regulatorias, así como también ciertas ventajas y desventajas que los caracterizan, y que se ha logrado avanzar con el paso del tiempo dando como resultado una mejor calidad de vida en el paciente.

La importancia de los liposomas es su capacidad de modificación para ser aplicados en encapsulamientos de fármacos para terapias y tratamientos de enfermedades, ya que estos incluyen una gran área de trabajo, desde aplicaciones genéticas, antimicrobianos, vacunas, y hoy en día como productos cosméticos. Se deduce que las nuevas tecnologías y métodos a base de liposomas para el proceso de fabricación son de alto costo lo que implica una desventaja para la formulación de los productos, sin embargo, los fármacos tienen una alta eficacia cuando son cargados en estos vehículos, generando así un tratamiento eficaz para algunas enfermedades que aquejan a la humanidad. Son vehículos que han resultado ser exitosos, ya que con varios productos regulados y aprobados por entidades sanitarias como la FDA y la EMA.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zylberberg, C., & Matosevic, S. (2016). Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug delivery*, 23(9), 3319–3329. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1177136>
2. Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>
3. Lee, Y., & Thompson, D. H. (2017). Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*, 9(5), 10.1002/wnan.1450. <https://doi.org/10.1002/wnan.1450>
4. Abu Lila, A. S., & Ishida, T. (2017). Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 40(1), 1–10. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00624>
5. Olusanya, T., Haj Ahmad, R. R., Ibegbu, D. M., Smith, J. R., & Elkordy, A. A. (2018). Liposomal Drug Delivery Systems and Anticancer Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 907. <https://doi.org/10.3390/molecules23040907>
6. Schwendener, Reto A ; Schott, Herbert (2017). *Formulaciones de liposomas de fármacos hidrófobos*. En: D'Souza, Gerard GM . *Liposomas, métodos y protocolos*, segunda edición. Nueva York, NY, EE.UU .: Springer, 73-82.
7. Lamichhane, N., Udayakumar, T. S., D'Souza, W. D., Simone, C. B., 2nd, Raghavan, S. R., Polf, J., & Mahmood, J. (2018). Liposomes: Clinical Applications and Potential for Image-Guided Drug Delivery. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(2), 288. <https://doi.org/10.3390/molecules23020288>
8. He, H. Lu, Y. (2019). Adapting liposomes for oral drug delivery. Volumen 9, Pag 36-48.
9. Sharma D, Ali AAE, Trivedi LR; Una revisión actualizada sobre: Liposomas como sistema de administración de fármacos; PharmaTutor; 2018; 6 (2); 50-62; <http://dx.doi.org/10.29161/PT.v6.i2.2018.50>
10. Navarro Tovar, G. (2018). Libro liposomas nanoburbujas de lípidos.
11. Baghel Chauhan, S. Gupta, V. Avances recientes en liposomas. *Investigación J. Pharm. y Tech.* 2020; 13 (4): 2051-2056. doi: 10.5958 / 0974-360X.2020.00369.8
12. Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M. y Hamblin, MR (2019). Nanofármacos y nanomedicinas actualmente en el mercado: retos y oportunidades. *Nanomedicina (Londres, Inglaterra)* , 14 (1), 93–126. <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0120>
13. Jensen, G. (2020). *Oportunidades y desafíos en aplicaciones comerciales de liposomas farmacéuticos*. *Journal of Controlled Release, Volume 200, 28 February 2015, Pages 138-157*.
14. Wagner, A. y Vorauer-Uhl, K. (2011). Tecnología de liposomas para uso industrial. *Revista de administración de medicamentos* , 2011 , 591325. <https://doi.org/10.1155/2011/591325>
15. Daraee, H. Etemadi, A, Kouhi, M. Alimirzalu, S & Akbarzadeh, A. (2016) Aplicación de liposomas en medicina y administración de fármacos, células artificiales, nanomedicina y biotecnología, 44: 1, 381-391, DOI: 10.3109 / 21691401.2014.953633
16. Bandu, R., Mok, H. J., & Kim, K. P. (2018). Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass spectrometry reviews*, 37(2), 107–138. <https://doi.org/10.1002/mas.21510>
17. Magarkar, A., Dhawan, V., Kallinteri, P. et al (2014). El nivel de colesterol afecta la carga superficial de las membranas lipídicas en solución salina. *Sci Rep.* 4, 5005.

18. Yadav D, Sandeep K, Pandey D, Dutta RK (2017) Liposomes for Drug Delivery. *J Biotechnol Biomater* 7: 276. DOI: 10.4172 / 2155-952X.1000276
19. Alavi, M., Karimi, N. y Safaei, M. (2017). Aplicación de varios tipos de liposomas en sistemas de administración de fármacos. *Boletín farmacéutico avanzado* , 7 (1), 3–9. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.002>
20. Beltrán-Gracia, E., López-Camacho, A., Higuera-Ciapara, I. et al.(2019). Revisión de nanomedicina: desarrollos clínicos en aplicaciones liposomales. *Cancer Nano* 10, 1.
21. He H, Yuan D, Wu Y, Cao Y. (2019). Sistemas de modelado y simulación de farmacocinética y farmacodinámica para respaldar el desarrollo y la regulación de fármacos liposomales. *Farmacéutica* . ; 11 (3): 110. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030110>
22. Chountoulesi, M. Naziris, N. Pippa, N. & Demetzos, C. (2018) La importancia de la relación fármaco-lípido para el desarrollo de una formulación liposomal optimizada, *Journal of Liposome Research*, 28: 3, 249-258.
23. Singh Grewal, A. Lather, V. Sharma, N. Singh, S. RS Narang, Kaur Narang, J. y Pandita, D.(2018). "Actualizaciones recientes sobre productos basados en nanomedicina: escenario actual y oportunidades futuras", *Investigación clínica aplicada, ensayos clínicos y asuntos regulatorios (descontinuado)* ; 5 (2). <https://doi.org/10.2174/2213476X05666180611115135>
24. Bremer-Hoffmann, S. , Halamoda-Kenzaoui, B. y Borgos, SE (2018) Identificación de necesidades regulatorias para nanomedicinas . *Revista de nanomedicina interdisciplinaria* , 3 : 4 - 15 . doi: 10.1002 / jin2.34 .
25. Szoka F. C., Jr (1990). The future of liposomal drug delivery. *Biotechnology and applied biochemistry*. 12(5), 496–500.
26. Hu D, Tang S, Peng H, Wang Q (2015) The Bright Future of Liposome Mediated Drug Delivery. *Biochem Physiol* 4: e133.
27. Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, SY, Sood, AK y Hua, S. (2015). Avances y desafíos de la administración de fármacos asistida por liposomas. *Fronteras en farmacología* , 6 , 286. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
28. Patra, JK, Das, G., Fraceto, LF y col,. (2018). Sistemas de administración de fármacos basados en nano: desarrollos recientes y perspectivas futuras. *J Nanobiotechnol* 16, 71.. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
29. Navya, PN, Kaphle, A., Srinivas, SP y col, (2019). Tendencias y desafíos actuales en el manejo y la terapia del cáncer utilizando nanomateriales de diseño. *Nano Convergencia* 6, 23. <https://doi.org/10.1186/s40580-019-0193-2>
30. Bardania, H. Tarvirdipour, S. y Dorkoosh, F. (2017) Entrega dirigida a liposomas para fármacos muy potentes, células artificiales, nanomedicina y biotecnología, 45: 8, 1478-1489, DOI: 10.1080 / 21691401.2017.1290647
31. Kapoor, M., Lee, S. L., & Tyner, K. M. (2017). Liposomal Drug Product Development and Quality: Current US Experience and Perspective. *The AAPS journal*, 19(3), 632–641. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0049-9>
32. Bilal M, Iqbal HMN, (2020). Nuevos conocimientos sobre las características únicas y el papel de los materiales nanoestructurados en los cosméticos. *Cosméticos* .; 7 (2): 24. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7020024>
33. Németh Z, Pallagi E, Dobó DG, Csóka I. (2020). Una metodología propuesta para un proceso de desarrollo de liposomas basado en la evaluación de riesgos. *Farmacéutica* .; 12 (12): 1164. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121164>
34. Panahi, Y. Farshbaf, M. Mohammadhosseini, M. Mirahadi, M. Khalilov, R. Saghfi, S. & Akbarzadeh, A. (2017) Avances recientes en nanopartículas liposomales: síntesis,

- caracterización y aplicaciones biomédicas, *Células artificiales, Nanomedicina y Biotecnología*, 788-45 : 4 799, DOI: 10.1080 / 21691401.2017.1282496
35. Ahmad, A., Ahsan, H. (2020). Formulaciones a base de lípidos en cosmeceúticos y biofarmacéuticos. *dermatol biomed* 4, 12. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-00062-9>
 36. Ferreira M, Ogren M, Dias JNR, Silva M, Gil S, Tavares L, Aires-da-Silva F, Gaspar MM, Aguiar SI. (2021). Los liposomas como sistemas de administración de antibióticos: una estrategia nanotecnológica prometedora contra la resistencia a los antimicrobianos. *Moléculas* ; 26 (7): 2047.
 37. Dos Santos Ramos MA, Da Silva PB , Spósito L, De Toledo LG, Bonifácio BV, Rodero CF, Dos Santos KC, Chorilli M, Bauab TM. (2017). Sistemas de administración de fármacos basados en nanotecnología para el control de biopelículas microbianas: una revisión. <https://doi.org/10.2147/IJN.S146195>
 38. Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S. et al. (2013). Liposomas: clasificación, preparación y aplicaciones. *Nanoescala Res Lett* 8, 102). <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>
 39. Ahmed Mustafa K, Hassan M. (2020). PH-SENSITIVE LIPOSOMES AND APPLICATION. 10.20959/wjpps20202-15467
 40. Nikita R., Priyanka R, Sr. RR Vakhariya, Dr. CS Magdum,(2020). Liposomas: un nuevo sistema de administración de fármacos: descripción general.
 41. SINGH. ARPITA, SRIVASTAVA VIKAS KUMAR y GUPTA AMRESH. (2020). LIPOSOMAS - UNA REVISIÓN. *Revista Internacional de Hierbas y Drogas Indígenas* , 1-6. <https://doi.org/10.46956/ijihd.vi.116>
 42. Gavira Heredia, F.J. (2020). Preparación de liposomas biocompatibles. ventajas de su utilización en los tratamientos contra el cáncer. *Universidad de Sevilla, Sevilla*.
 43. Motamarry,A. Asemani D. y Haemmerich,D. (25 de octubre de 2017). Liposomas termosensibles, liposomas, Angel Catala, IntechOpen, DOI: 10.5772 / intechopen.68159. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/liposomes/thermosensitive-liposomes>
 44. Jorge Luis V. (1995). LIPOSOMAS EN DERMATOLOGÍA. VOL. 33 Nº 1, 15; 22.
 45. Patel, V. (2020). Liposoma: un nuevo portador para dirigir el sistema de administración de fármacos. *Revista asiática de investigación y desarrollo farmacéuticos* , 8 (4), 67-76. <https://doi.org/https://doi.org/10.22270/ajprd.v8i4.802>
 46. Bozzuto, G. y Molinari, A. (2015). Liposomas como dispositivos nanomédicos. *Revista internacional de nanomedicina* , 10 , 975–999. <https://doi.org/10.2147/IJN.S68861>
 47. Oku N, Namba Y. Liposomas de circulación prolongada. *Revisiones críticas en sistemas portadores de fármacos terapéuticos*. 1994; 11 (4): 231-270.
 48. Madaswamy S Muthu & Si-Shen Feng (2013) Liposomas teranósticos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer: desarrollo actual y éxito preclínico, *Opinión de expertos sobre administración de fármacos*, 10: 2, 151-155, DOI: 10.1517 / 17425247.2013.729576
 49. Madaswamy S, Si-Shen F. (2010). Nanofarmacología de liposomas desarrollada para la terapia del cáncer. *Nanomedicina* 5:7. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.75>
 50. Farokhzad, O. C., & Langer, R. (2009). Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS nano*, 3(1), 16–20. <https://doi.org/10.1021/nn900002m>
 51. Cattel, L., Ceruti, M., & Dosio, F. (2003). From conventional to stealth liposomes: a new frontier in cancer chemotherapy. *Tumori*, 89(3), 237–249.

52. Oku, N. (2017). *Innovations in Liposomal DDS Technology and Its Application for the Treatment of Various Diseases*. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 40(2), 119–127. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00857>
53. Ewert, Kai K., Pablo Scodeller, Lorena Simón-Gracia, Victoria M. Steffes, Emily A. Wonder, Tambet Teesalu y Cyrus R. Safinya. 2021. "Liposomas catiónicos como vectores para la terapéutica de fármacos hidrofóbicos y de ácido nucleico" *Pharmaceutics* 13, no. 9: 1365. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091365>
54. Torelló M, Viscasillas A, Del Pozo, A. (2002). *Liiposomas (I). Conceptos generales y relación con las estructuras cutáneas*.
55. Kalepu, S. Sunilkumar KT, Betha, S. y Mohanvarma M. (2013). *Sistema de administración de fármacos liposomales: una revisión completa*. Shri Vishnu College of Pharmacy, Bhimavaram-534202.
56. Barenholz Y. (2012). Doxil®— The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned, *Journal of Controlled Release*, Volume 160, Issue 2, Pages 117-134.
57. García Varela, R. Cano, S. Muñoz Correa, C. García Galindo, M.O.F. (2019). *Desarrollo y evaluación de un sistema autonanoemulsificable (SNEDDS) incorporado con polisacáridos mucoadhesivos para la administración de insulina por vía oral*. Tecnológico Nacional de México.
58. *Análisis de Lípidos de Biomembranas. Curso Práctico*. Joaquín V. Rodríguez Editor Científico, 2008, UNR Editora. Rosario, Argentina. 150 pag. ISBN: 978-950-673-663-7. DOI:10.13140/RG.2.1.4691.1529.
59. Gavira Heredia F. (2020). *Preparación de liposomas biocompatibles. ventajas de su utilización en los tratamientos contra el cáncer*.
60. Food and Drug Administration. (2018). *Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. Guidance for Industry. Volume 8, Issue 3*.



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARÍA DE DOCENCIA

Jefatura de la Licenciatura

Fecha: 01 de septiembre de 2022
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/70/2022

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **"CONTEXTO ACTUAL DE LOS MEDICAMENTOS NANOTECNOLÓGICOS A BASE DE LIPOSOMAS"** presentado por el/la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia, **C. Luis David Martínez Madero, (20171008669)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO.**

Jurado

Firma

Dra. Adriana Valladares Méndez

Dr. Alfonso Leija Salas

M en F. Edgar Barrera Bautista

L.F. Nancy Moreno Linares

Dr. Jorge Armando Moreno Escobar



ATENTAMENTE
"POR UNA HUMANIDAD CULTA"

M.P.D. REYNA AMÉRICA SERRANO LÓPEZ
SECRETARIA DE DOCENCIA

Ccp Archivo
Ccp. Bdm
Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Tel. (777) 329 70 00, Ext. 3365 y 3698



Una universidad de excelencia

RECTORIA
2017-2023



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2022-09-01 17:45:27 | Firmante
BAMakCEp0YWXgFKnLNShvaI7afSz3300Ap1+aKQXmg6mwYa6sFpAZHJjazxiN16Cs2CkG07KdajroVav1TippltaojvvtKWJHAk4uGjFYyVhwXhgNMCsOBBlieBMUet8RASNO
VvHB4pwQV8fq4Cf796sWxDT+uYfh6wtvrf005IThXU3n1Kks+72OvBjJbJhnlc750J9'2UcZYZOn9A4ilgOxENIu8sIOxtTqtwietu3Jhw4YgA+E2yeK4KZ+HPGhFDErOGYTCSD
QM3VGaTKmBdu7ArzLIZBKS33vnuclnG8cpXa3FXVisLmxi2iV0BCJTIoqpQ1PONUJug==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



B7kK2spO3

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/VsckIRqK9o02houYn7vIUKXhxWJXUJy>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

EDGAR BARRERA BAUTISTA | Fecha:2022-09-03 14:06:53 | Firmante
h2NjQR00x/UQ20xR6qHqafY1yEQQ1traVqbt7UFNna06+Z0LGMUzIMGc1E4trkZY4yERyC9FAVxCzJAoKF2HmWtiqV4McdZubh5yE0TydigOll9hpqjQHZ7L2Tln3fAikZkYk493ru14vrCXV5csZiqQ4kRPNPb32B+vlbm2+39wcyipYc1NYXqzeaC6Pmc4+cicQmbPi84SOWXtw9B7oWhkxypOZ5n9EQSPi6cw6C+ioasmK6jTlOgxFSvqGeeZJ8ikSP68od896b10b032hwkDnjQUMGoWBClclcl1wHtpMnVhbkADJU7bTzpxXM+Yj2Fas5CG5Yw==

ALFONSO LEIJA SALAS | Fecha:2022-09-04 12:12:19 | Firmante
tr/EK5QIP13H6oKX9risNxD6aNJTmPvgFAFdaWeoFBhbkuJhQncuQvv8lCg+4uMVRKd2yehVhMAGhV5aIk+z9pvNjAkcms2pez8mpwmpRbD3v2dpyjcvQVc3dGcQCVRH4QT N8+StuOTHmcoQI29XJfzdoJBARHEbUf0voeY3yLw3tZxAytlhPAq9gk2GyqBF0ZtaITMV26vQav9JwKrekM8ALwJn1snD2G8llm6ywhM6OeJ20N/Vb1gwqo60HsEL+1wfc3Ea5yY4uHh2ag4alEKn2Z+inOw4ijSERA0bgGydZg0KS5xU4jraOlr7i5AFBO6BpMw==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2022-09-05 01:25:46 | Firmante
dVWvFjladouZ88XxaMCDc0Tgq5giA6Vc/FagDYmJXa6jwXwXziY8Y2aM8Ej3O37aldHrjDDmz1U/mfV7UcguWW3e+AuGAz/1xjz1xdLSA+ITVHoL5OPYFjRb6gbLPB1SniTXhOie6JFEjqWjto3O+U0hrVKezbeIQGXnm1hHFWBUAUGBPYqmi2gDfeFoZoSgT0h#6njXA14bfxB7cGO1lx0HzD4yJf8ryhzAa/b4qBHoIXgZZQbJ2p1vZlIUWIXJoc1+pxE+4H#IBESD LwpBVg9aamsuYwkiWe3FwqVUKKX7NsuFA8+LeKT22yH6ncAJAE3ywpZZQ#IRA==

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2022-09-05 16:27:37 | Firmante
ZxQMwDwCJQPzX58LJif8ytnwJzd9S+LhkZK1Qqokm4tg8pkYDlpX4oB3Tbbg1n7HPJUV+R3YkAJUP#HW0488SNIPgobAbB5dZwpOVcxGYSM4Fq29uNQaebH0Fn+kkLuFvFg48Q0mgRSH+YzER9ACKyYo+VQAI0dGN1YyJcWAcS/139VfInmhw43Tz7XWHZKamFp3sO5711+ooVTwKcAID00PVP0sXV6J3dW5zXCg0p40Jyx+KnigmQ24/7geO46hMpJXCWic1mZ0dkJN1S8U+RYbHLT96drBIFchxuchPbcko5zambrrGXichoh0D3vDGZw==

NANCY MORENO LINARES | Fecha:2022-09-06 16:29:28 | Firmante
DD37kcCDv2NLghNF1KpNM9VRadiVw7EFgwygalkAK4jr6yZeF5fxcWLn2H75MofTCjHkNJKVEvWYikB03ee2/7PuiW45Ax+Q2qWsnHvN7JCb5q9OFu3IPSLf0eAisVJGzne1+xDXIEwunGExUSeEgy30BnG6NC2hZQaunLqCUBqg4l+2npl6Gbj+8fgZAWJLE8sd5BREXKv8SmerpRCVRRnK+D6wk70vCu6Nc+GhV8ke954olvb6N6AZwoAnTYSPWYP CPhLKLKLV+pbZCmYVktJ9RT3ZIS53BK/LjmJ1HjXcV1xvZZZKH0XgPiP8dvrBWHNSGqg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



NPVuqcyGR

<https://efirma.uaem.mx/noRepudiofYKAe5Cb7nRshZyvd8pnhUVJSZftuY8c>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

