

NANOGELES Y SUS APLICACIONES BIOMÉDICAS

Alejandra Suárez Carrillo

Resumen— El desarrollo de nanomateriales y su aplicación a la biomedicina se han visto impulsados en las últimas dos décadas gracias a los distintos avances tecnológicos y clínicos. Los hidrogeles sintetizados en la escala nanométrica, denominados comúnmente nanogeles, han sido especialmente explotados en biomedicina debido a sus beneficiosas propiedades. No obstante, su utilización conlleva también una serie de limitaciones. Esta revisión ofrece un breve pero amplio recorrido por las diversas aplicaciones clínicas en las que se han empleado los nanogeles, así como los inconvenientes que han ido surgiendo a lo largo de su utilización, abarcando tanto la vectorización de distintos agentes a zonas localizadas como su empleo en el desarrollo de técnicas de análisis de imagen y detección.

Palabras Claves— Hidrogeles, Nanogeles, Nanotecnología, Vectorización.

1. INTRODUCCIÓN

La aplicación de la nanotecnología al campo de la biomedicina continúa fortaleciéndose conforme avanzan los conocimientos en ambos sectores. Los nanomateriales, materiales sintetizados y/o llevados a la escala nanométrica (20-250 nm), exhiben una alta relación superficie/volumen y, además, pueden presentar propiedades que resultan muy útiles y que no poseen sus análogos macroscópicos.

El concepto de nanogel se atribuye a un hidrogel de dimensiones nanométricas, capaz de absorber una cantidad de agua varios cientos de veces mayor a su peso [1], y formado por una red de polímeros reticulados¹ [2-5]. Estos polímeros pueden ser de origen tanto natural como sintético, sin embargo, los naturales se considera, en ocasiones, más biocompatibles [4].

En cuanto a su clasificación, es posible agruparlos según el tipo de material, natural o sintético, con el que se han preparado (tabla 1). Otra clasificación hace referencia al tipo de enlace que conforma la red tridimensional, según el cual pueden dividirse en hidrogeles reticulados física o químicamente. Los nanogeles reticulados físicamente se consideran reversibles [6] ya que pueden revertir su estructura 3D a una disolución de polímeros. En este caso, los enlaces que unen estos polímeros comprenden puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas o interacciones hidrófobas [2]. Por otra parte, los polímeros que conforman los nanogeles químicamente reticulados están unidos por enlaces covalentes [6], lo que confiere una mayor estabilidad a esta nanoestructura. Otra de las formas de clasificación es según el tipo de grupos funcionales que alberguen, ya sean catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfotéricos [7]. También es posible clasificarlos según su capacidad de respuesta a un estímulo determinado [6]. Los hidrogeles estímulo-sensibles tienen el potencial de activar una respuesta de modificación morfológica ante distintas señales externas tales como temperatura, pH, campo eléctrico [2], o fuerza iónica [5].

¹ Reticulación: reacción química que cataliza la formación de cadenas homogéneas de polímeros conformando una red tridimensional.

TABLA 1

POLÍMEROS MÁS UTILIZADOS SEGÚN SU COMOPOSICIÓN

Origen	Nombre	Referencia
Natural	quitina	[4]
	quitosano	[6], [7]
	pululano	[10]
	sulfato de condroitina	[11]
	ovoalbúmina	[12]
	Ácido hialurónico	[13]
	alginato	[9], [14]
Sintético	Poli N-isopropilacrilamida (PNIPAAm)	[15]
	poli ácido N-isopropilacrilamidaco-acrílico (PNIPAAm-co-AAc)	[16]
	Poli etilenglicol ramificado (PEG)	[17]
	poli N-isopropilacrilamida -co-acrilamida (PNIPAAmco-AAm)	[10], [18]
	Poli óxido de etileno (PEO)	[19]
	poli N-vinilcaprolactama)	[20]
	polipéptido similar a la elastina (ELP)	[18]

En esta línea, este tipo de nanomateriales poseen múltiples propiedades que los hacen altamente biocompatibles, tales como su estabilidad física; baja tensión superficial; versatilidad de diseño con una gran variedad de grupos funcionales [5]; acceso celular por vía endocítica [4]; y alto contenido en agua [2-4], lo que favorece su hidrofilia, aumentando su permanencia en el organismo [4]. Asimismo, una de sus características más importantes es que ofrecen la posibilidad de encapsular o adsorber distintos bioactivos como fármacos de varios tipos, proteínas, péptidos, o células vivas [1-5, 21, 22]. Estos agentes se unen espontáneamente con la matriz del polímero a través de interacciones de diversa índole para formar nanoestructuras estables [3], [21]. Otra de sus propiedades más importantes radica en el comportamiento de hinchamiento [1-3, 23], lo que permite variar su volumen y

su morfología ante un estímulo determinado. Esta característica depende de las estructuras de los polímeros, del grado de reticulación y de la compatibilidad polímero-disolvente y, en consecuencia, determina su aplicabilidad [1].

En esta revisión se lleva a cabo una visualización general de las principales aplicaciones de los nanogel en el terreno de la biomedicina como son la vectorización de fármacos y análisis de imágenes, así como de los inconvenientes o limitaciones de su utilización.

2. APLICACIONES A LA BIOMEDICINA

2.1. Vectorización de Fármacos

El direccionamiento de fármacos es quizás la aplicación más amplia de todas. Los nanogel cuentan con la propiedad de poder albergar distintos agentes mediante interacciones físicas y químicas con el grupo funcional en la matriz del polímero, dando como resultado una clase única de nanovehículo polimérico con una alta estabilidad de suspensión [2], [5] que, posteriormente, produce la liberación controlada del contenido en una zona o tejido localizado, a través de su modificación estructural [1]. Debido a su tamaño y a la flexibilidad en su composición, los nanogel pueden alcanzar todas las zonas del torrente sanguíneo, así como focalizar la liberación de su contenido, ya que pueden ser diseñados específicamente para su interacción con un tipo celular [1-5, 22]. Como se ha comentado anteriormente, esta liberación está desencadenada por variaciones externas tales como pH o temperatura, lo que hace a los nanogel una herramienta muy adecuada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, ya que la inflamación está vinculada a pH ácido, generación de calor, y variación iónica interna por incremento de la permeabilidad en la membrana [2], [3], [5], [7].

Por otro lado, las posibilidades de almacenamiento de los nanogel abarcan desde agentes terapéuticos, como el ácido retinoico para tratamiento antitumoral [24] o el ácido valproico para tratamiento antiepiléptico [21], a biomacromoléculas como proteínas, péptidos, genes o nucleósidos [2], [4], [5]. Las investigaciones realizadas han mostrado una mayor eficacia de los agentes almacenados cuando su administración se realiza formando parte de un nanogel, así como una reducción en la toxicidad de los mismos y una mayor permanencia en el organismo [3, 5, 7, 18, 23, 25-29, 30-36]. Así, la administración de biomacromoléculas solas está asociada con una alta inestabilidad, rápida degradación y escasa absorción epitelial [5], por lo que el nanogel proporciona una matriz estable para la formación de complejos adecuados que permitan una mayor captación de éstas [37]. Por tanto, la vectorización de estos agentes ha sido empleada en multitud de aplicaciones biomédicas. A continuación se trata el uso de los nanogel en terapias oculares, dérmicas, antitumorales e inmunológicas.

➤ **Aplicaciones Oculares:** el sistema ocular es un sistema de difícil acceso debido a la presencia de sus capas esclerótica, córnea, y retina. Igualmente, la carencia de

vascularización al cristalino y la córnea, la presencia de enzimas lisosómicas, el parpadeo, y el drenaje lagrimal, también suponen otras barreras para la entrada de agentes terapéuticos [5]. La capacidad mucoadhesiva de los nanogel, así como su prolongada permanencia y su liberación controlada, permiten una mayor penetración del fármaco lo que produce un aumento del beneficio terapéutico. Una de sus aplicaciones, fue la fabricación de lentes de contacto [38], compuestas por una matriz de polimetacrilato de hidroxietilo, que contenían un nanogel de quitosano cargado con nanodiamantes (ND) y timolol como agente terapéutico para favorecer la segregación de la enzima bactericida lisozima. El uso de estas lentes produjo resultados favorables en el tratamiento del glaucoma. Asimismo, también se han reportado beneficios en el uso de nanogel con fármacos antifúngicos para el tratamiento de infecciones oculares, produciendo un aumento de la permeabilidad corneal [39][40] con respecto al uso de fármacos libres, debido al aflojamiento del epitelio causado por la interacción del nanogel con las glucoproteínas corneales. Los análisis histológicos no mostraron daño celular. Estos sistemas también pueden proteger contra la eliminación del fármaco, así como aumentar su retención a través de la bioadherencia [4].

➤ **Aplicaciones Dérmicas:** la capacidad de los nanogel de aumentar el rango de penetrancia de los agentes terapéuticos ha sido investigada en numerosas ocasiones debido al contacto prolongado con la piel que ofrecen los nanogel. En esta línea, está vía de acceso para el fármaco puede, además, reducir los posibles efectos adversos del mismo y evitar su degradación por la flora intestinal [5], ya que poseen compatibilidad dérmica, así como fácil manejo y aplicación. La capacidad de los nanogel de albergar partículas con carga compatible con los queratinocitos que forman la piel hace posible aumentar su permeación e incrementar su concentración en una zona concreta.

También se consideran nanogel a aquellas matrices de hidrogel cargado con liposomas o nanoemulsiones [5], utilizadas principalmente en tratamientos cutáneos. Los liposomas son pequeñas burbujas nanométricas formadas por una bicapa lipídica, mientras que las nanoemulsiones están compuestas por una fase acuosa, aceite y un emulsionante adecuado. Se ha comprobado que ambas estructuras aumentan la capacidad de interaccionar con la membrana celular.

Con respecto a su uso, se obtuvo un aumento de la eficacia y una reducción de la toxicidad en la aplicación de nanogel cargados con aceclofenaco, así como efectos antiinflamatorios [41]. Asimismo, también se han obtenido resultados positivos utilizando nanogel de quitina que almacenaban fármacos antitumorales como curcumina y 5-fluorouracilo como tratamiento contra el melanoma, los resultados indicaban una fuerte focalización del fármaco en las células tumorales, sin interaccionar con otros tipos celulares, así co-

mo un gran aumento de la penetración de los fármacos [39], [40]. Otra de las aplicaciones transdermales para las que se ha llevado a cabo la elaboración de nanogeles es el tratamiento contra el acné, para el que se diseñaron nanoemulsiones con dos fármacos antiacné. Su aplicación redujo la severidad del acné, su irritación e inflamación [42]. Además de esto, existen más evidencias de la eficacia las nanoemulsiones para su aplicación transdérmica, así como los nanogeles en general.

➤ **Aplicaciones Inmunológicas:** otra de las aplicaciones clínicas que está tomando más importancia, es el uso de nanogeles como método de vacunación, ya que representan un efectivo soporte para administrar el antígeno objetivo a las células presentadoras de antígeno y obtener así la respuesta inmune deseada [5]. La capacidad de los nanogeles de conjugar un amplio rango de ligandos, así como sus características mucoadhesivas, han abierto un amplio rango de uso como vacunas. Se ha documentado su aplicación en vacunas por administración mucosa [37]. Nanogeles compuestos por colesterol unido a pululano con capacidad de actuar como una chaperona artificial y un fuerte adhesivo de células epiteliales, protegiendo los antígenos de la agregación y la desnaturalización, lo que lleva a la administración efectiva y progresiva de su forma nativa. Asimismo, se investigó la eficacia de nanogeles de la misma composición conjugado con una forma truncada de la proteína HER2 asociada a células tumorales del cáncer de colon, comprobándose la aparición de respuesta inmune citotóxica contra antígenos tumorales [43] y confirmándose, por tanto, su eficacia. La administración de nanogeles como método de vacunación se ha aplicado exitosamente contra bacterias como *Clostridium botulinum*, cuya toxina puede interrumpir la función nerviosa, usando como antígeno una forma recombinante de la región de los receptores de la neurotoxina botulínica [44]. Igualmente, se ha utilizado contra *Streptococcus pneumoniae*, causante de infecciones meningitis o neumonía, para la que se utilizaron polisacáridos neumocócicos (PCV13 y PPV23) como antígenos [45].

➤ **Aplicaciones Antitumorales:** los medicamentos para el cáncer tienen la desventaja de generar perjuicios para el paciente como su toxicidad o su inespecificidad [28]. Como ya se ha comentado anteriormente, los nanogeles representan grandes ventajas en la aplicación médica.

La capacidad de respuesta a estímulo ha supuesto un nuevo ataque cancerígeno ya que, tanto la hipertermia como las variaciones de pH son condiciones características de los tejidos cancerosos. Por ello, los sistemas de administración de fármacos anticancerígenos contenidos en nanogeles estímulo-sensibles se están investigando ampliamente como una nueva estrategia para la terapia tumoral activa [1], ya que estas condiciones pueden provocar una modificación en la composición y/o morfología del nanogel.

Existen dos mecanismos de actuación de los nanogeles

en contexto tumoral, activo y pasivo [1] (figura 1). El mecanismo activo consiste en el direccionamiento del nanogel a través de su unión con determinados ligandos, que serán reconocidos por la membrana de las células tumorales a través de la sobreexpresión de determinados receptores. Por otro lado, en el mecanismo pasivo el nanogel se cuela por los espacios intercelulares, donde se acumulan aumentando la permeabilidad celular y liberando los fármacos antitumorales progresivamente.

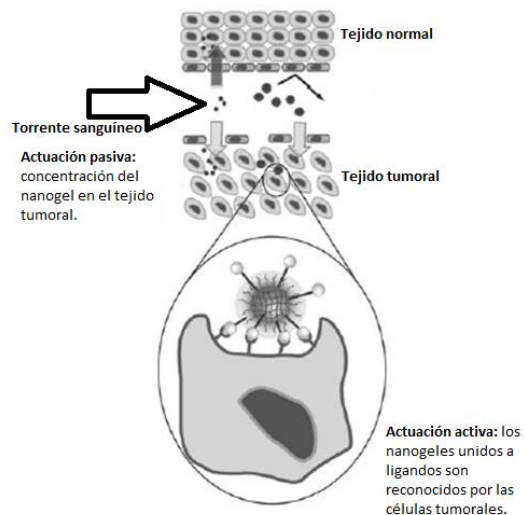


Fig. 1. Mecanismos de actuación, activo y pasivo, de los nanogeles en aplicaciones antitumorales. (Adaptada de *Chacko, et al. 2012* [25]).

2.2. Análisis de Imágenes y Detección

Además de la vectorización de distintos agentes, los nanogeles han sido empleados también como instrumentos para el análisis de imágenes y las técnicas de detección. Una de sus utilidades surge de su combinación con los llamados Quantum Dots (QDs) [32]. Los QDs son nanocristales semiconductores cuya característica más llamativa es la fluorescencia, ya que pueden absorber energía lumínica en una longitud de onda y emitirla en otra distinta, pudiéndose obtener un amplio rango colorimétrico. Esta combinación facilita la entrada de los QDs en la célula sin provocar toxicidad. Las características anteriores, unidas con la capacidad de retención de los nanogeles en el tejido, hacen que puedan utilizarse como marcaje celular *in vivo*. Esta combinación también se ha utilizado exitosamente para provocar hipertermia en técnicas de radiofrecuencia contra el cáncer [15]. De la misma manera, los nanogeles pueden combinarse con una gran variedad de colorantes y fluoróforos, lo que permite realizar el seguimiento de los mismos en el organismo.

3. INCONVENIENTES

A pesar de todas las ventajas y beneficios que engloba el uso de los nanogeles, y del gran campo de aplicación que supone en el ámbito clínico, existe una serie de inconvenientes en su utilización. Uno de estos reside en la incapacidad de los nanogeles de encapsular moléculas

grandes, como los plásmidos, lo que restringe su administración intracelular [5]. Otra de las desventajas viene generada por el uso de nanogeles sintéticos (tabla 1) ya que, a pesar de proporcionar numerosas ventajas, pueden interactuar con los sistemas de transporte del fármaco activando distintas vías de señalización celular que alteren las respuestas inmune, genómica y/o farmacológica [2]. Igualmente, su combinación con algunos elementos como el Níquel, que proporciona capacidad bactericida, puede también provocar respuestas alérgicas y otros efectos secundarios [4]. Además de esto, la falta de dominios hidrofóbicos hace que no sean muy eficientes en la solubilización de fármacos hidrofóbicos no ionizables [2]. Otro de los inconvenientes documentados, es la heterogeneidad de carga dentro del nanogel cuando éste contiene proteínas, péptidos u otras biomacromoléculas, pudiendo provocar una liberación deficiente de las mismas. Otro importante concepto a tener en cuenta, es la posibilidad de que permanezcan trazas de productos utilizados (tensoactivos, surfactantes, disolventes, etc.) en la síntesis del nanogel, pudiendo generar toxicidad. Además, es importante saber que una alta carga de un material determinado en el nanogel puede provocar interacciones entre ambos, pudiendo limitar el movimiento de las cadenas y, por tanto, ver mermada su capacidad de hinchamiento y su estabilidad coloidal [27]. Por otro lado, muchos autores han convergido en que la obtención de estos biomateriales requiere un coste demasiado alto como para su escalamiento a la industria farmacéutica [27]. Por lo tanto, la balanza entre ventajas e inconvenientes dependerá, no sólo de la composición del nanogel, sino de la afección a tratar y la zona de aplicación.

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta revisión ofrece un breve pero amplio recorrido por las diversas aplicaciones biomédicas en las que se han utilizado los nanogeles poliméricos, abarcando tanto la vectorización de agentes, y todas sus subaplicaciones, como el análisis de imágenes. Se han reportado los múltiples beneficios que proporcionan gracias a sus propiedades, sin embargo, es importante recalcar que su utilización puede conllevar también distintos inconvenientes. Por ello, es imprescindible continuar investigando distintas composiciones y combinaciones de los nanogeles, comprobando su eficacia tanto *in vitro* e *in vivo*, y controlando exhaustivamente los distintos parámetros, al igual que su farmacocinética y la farmacodinámica. Esto va a permitir acercarnos aún más al desarrollo de tratamientos más localizados, así como menos tóxicos e invasivos, para finalmente conseguir superar los inconvenientes actuales. Poco a poco se está abriendo un inmenso e interesante campo de aplicaciones clínicas. Gracias estas estrategias, se pretende alcanzar el objetivo principal de mejorar la calidad de vida del paciente. Para concluir, se considera a los nanogeles una novedosa, potencial y prometedora herramienta terapéutica aún no explotada suficientemente, la cual se irá perfeccionando conforme se realicen futuras investigaciones.

5. AGRADECIMIENTOS

La autora de esta revisión muestra sus más sinceros agradecimientos a la profesora Ana Paula Zaderenko, por enseñarle todo lo que hay que conocer sobre el amplio campo de la Nanotecnología y crear en sus clases un ambiente ameno y divertido donde aprender.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] C. S. Choi and P. Kumar, "Recent advances of thermally responsive nanogels for cancer therapy," vol. 6, pp. 491-507, 2015.
- [2] D. Q. G. Oscar Escalona Rayo, "Nanogeles poliméricos: una nueva alternativa para la administración de fármacos Polymeric nanogels: a new alternative for drug delivery," *Rev. Mex. ciencias Farm.*, vol. 45, no. 3, pp. 17-38, 2014.
- [3] Y. Jiang, J. Chen, C. Deng, E. J. Suuronen, and Z. Zhong, "Click hydrogels, microgels and nanogels: Emerging platforms for drug delivery and tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 35, no. 18, pp. 4969-4985, 2014.
- [4] M. Vishnu Priya, M. Sabitha, and R. Jayakumar, "Colloidal chitin nanogels: A plethora of applications under one shell," *Carbohydr. Polym.*, vol. 136, pp. 609-617, 2016.
- [5] A. J. Sivaram, P. Rajitha, S. Maya, R. Jayakumar, and M. Sabitha, "Nanogels for delivery, imaging and therapy," *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology*, vol. 7, no. 4, pp. 509-533, 2015.
- [6] S. Nayak and L. Andrew Lyon, "Soft nanotechnology with soft nanoparticles," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 44, no. 47, pp. 7686-7708, 2005.
- [7] S. Vinogradov, "Colloidal Microgels in Drug Delivery Applications," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 12, no. 36, pp. 4703-4712, 2006.
- [8] W. Zhang *et al.*, "Synthesis and characterization of thermally responsive Pluronic F127-chitosan nanocapsules for controlled release and intracellular delivery of small molecules," *ACS Nano*, vol. 4, no. 11, pp. 6747-59, 2010.
- [9] H. K. Mi, J. C. Kim, Y. L. Hyeon, D. K. Jong, and H. Y. Jae, "Release property of temperature-sensitive alginate beads containing poly(N-isopropylacrylamide)," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 46, no. 1, pp. 57-61, 2005.
- [10] G. Fundueanu, M. Constantin, and P. Ascenzi, "Preparation and characterization of pH- and temperature-sensitive pullulan microspheres for controlled release of drugs," *Biomaterials*, vol. 29, no. 18, pp. 2767-2775, 2008.
- [11] I. Strehin, Z. Nahas, K. Arora, T. Nguyen, and J. Elisseff, "A versatile pH sensitive chondroitin sulfate-PEG tissue adhesive and hydrogel," *Biomaterials*, vol. 31, no. 10, pp. 2788-2797, 2010.
- [12] R. Cheng *et al.*, "Reduction and temperature dual-responsive crosslinked polymersomes for targeted intracellular protein delivery," *J. Mater. Chem.*, vol. 21, no. 47, p. 19013, 2011.
- [13] H. Lee and T. G. Park, "Photo-crosslinkable, biomimetic, and thermo-sensitive pluronic grafted hyaluronic acid copolymers for injectable delivery of chondrocytes," *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 88, no. 3, pp. 797-806, 2009.

- [14] K. Mallikarjuna Reddy *et al.*, "Temperature sensitive semi-IPN microspheres from sodium alginate and N-isopropylacrylamide for controlled release of 5-fluorouracil," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 107, no. 5, pp. 2820-2829, 2008.
- [15] N. S. Rejinold, T. Baby, K. P. Chennazhi, and R. Jayakumar, "Dual drug encapsulated thermo-sensitive fibrinogen-graft-poly (N-isopropyl acrylamide) nanogels for breast cancer therapy," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 114, pp. 209-217, 2014.
- [16] J. Zhang, D. Deng, H. Zhu, Y. Byun, V. C. Yang, and Y. Gu, "Folate-conjugated thermo-responsive micelles for tumor targeting," *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 100 A, no. 11, pp. 3134-3142, 2012.
- [17] M. Zheng *et al.*, "Single-step assembly of DOX/ICG loaded lipid-polymer nanoparticles for highly effective chemophotothermal combination therapy," *ACS Nano*, vol. 7, no. 3, pp. 2056-2067, 2013.
- [18] A. Chilkoti, M. R. Dreher, D. E. Meyer, and D. Raucher, "Targeted drug delivery by thermally responsive polymers," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 54, no. 5, pp. 613-630, 2002.
- [19] A. Agarwal, R. Unfer, and S. K. Mallapragada, "Investigation of in vitro biocompatibility of novel pentablock copolymers for gene delivery," *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 81, no. 1, pp. 24-39, 2007.
- [20] K. Madhusudana Rao, B. Mallikarjuna, K. S. V. Krishna Rao, S. Siraj, K. Chowdoji Rao, and M. C. S. Subha, "Novel thermo/pH sensitive nanogels composed from poly(N-vinylcaprolactam) for controlled release of an anticancer drug," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 102, pp. 891-897, 2013.
- [21] A. V. Kabanov and S. V. Vinogradov, "Nanogels as pharmaceutical carriers: Finite networks of infinite capabilities," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 48, no. 30, pp. 5418-5429, 2009.
- [22] T. Azegami, Y. Yuki, R. Nakahashi, H. Itoh, and H. Kiyono, "Nanogel-based nasal vaccines for infectious and lifestyle-related diseases," *Mol. Immunol.*, no. October, pp. 0-1, 2017.
- [23] S. V. Vinogradov, T. K. Bronich, and A. V. Kabanov, "Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: Preparation, properties and interactions with cells," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 54, no. 1, pp. 135-147, 2002.
- [24] T. K. Bronich, S. V. Vinogradov, and A. V. Kabanov, "Interaction of Nanosized Copolymer Networks with Oppositely Charged Amphiphilic Molecules," *Nano Lett.*, vol. 1, no. 10, pp. 535-540, 2001.
- [25] R. T. Chacko, J. Ventura, J. Zhuang, and S. Thayumanavan, "Polymer nanogels: A versatile nanoscopic drug delivery platform," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. 9, pp. 836-851, 2012.
- [26] W. Xiong *et al.*, "Dual temperature/pH-sensitive drug delivery of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) nanogels conjugated with doxorubicin for potential application in tumor hyperthermia therapy," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 84, no. 2, pp. 447-453, 2011.
- [27] M. Malmsten, H. Bysell, and P. Hansson, "Biomacromolecules in microgels - Opportunities and challenges for drug delivery," *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, vol. 15, no. 6, pp. 435-444, 2010.
- [28] S. Maya, B. Sarmiento, a Nair, N. S. Rejinold, S. V Nair, and R. Jayakumar, "Smart stimuli sensitive nanogels in cancer drug delivery and imaging: A review," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 19, no. 41, pp. 7203-7218, 2013.
- [29] N. Alles *et al.*, "Polysaccharide nanogel delivery of a TNF- α and RANKL antagonist peptide allows systemic prevention of bone loss," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 37, no. 2, pp. 83-88, 2009.
- [30] N. Mohammed, N. Sanoj Rejinold, S. Mangalathillam, R. Biswas, S. V. Nair, and R. Jayakumar, "Fluconazole loaded chitin nanogels as a topical ocular drug delivery agent for corneal fungal infections," *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 9, no. 9, pp. 1521-1531, 2013.
- [31] J. Wu, X.-Q. Liu, Y.-C. Wang, and J. Wang, "Template-free synthesis of biodegradable nanogels with tunable sizes as potential carriers for drug delivery," *J. Mater. Chem.*, vol. 19, no. 42, p. 7856, 2009.
- [32] S. Rejinold N, K. P. Chennazhi, H. Tamura, S. V. Nair, and J. Rangasamy, "Multifunctional chitin nanogels for simultaneous drug delivery, bioimaging, and biosensing," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 3, no. 9, pp. 3654-3665, 2011.
- [33] F. Sultana, Manirujjaman, Imran-Ul-Haque, M. Arafat, and S. Sharmin, "An overview of nanogel drug delivery system," *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 3, no. 8 SUPPL, 2013.
- [34] J. F. Coelho *et al.*, "Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments," *EPMA Journal*, vol. 1, no. 1, pp. 164-209, 2010.
- [35] Y. Sasaki, D. Iida, H. Takahashi, S. Sawada, and K. Akiyoshi, "Artificial Chaperone Polysaccharide Nanogels for Protein Delivery: A Thermodynamic Study of Protein-Nanogel Interactions Using Fluorescence Correlation Spectroscopy," *Curr. Drug Discov. Technol.*, vol. 8, no. 4, pp. 308-313, 2011.
- [36] G. S. L. Singka, N. A. Samah, M. H. Zulfakar, A. Yurdasiper, and C. M. Heard, "Enhanced topical delivery and anti-inflammatory activity of methotrexate from an activated nanogel," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 76, no. 2, pp. 275-281, 2010.
- [37] T. Nochi *et al.*, "Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines," *Nat. Mater.*, vol. 9, no. 7, pp. 572-578, 2010.
- [38] H. J. Kim, K. Zhang, L. Moore, and D. Ho, "Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release," *ACS Nano*, vol. 8, no. 3, pp. 2998-3005, 2014.
- [39] M. Sabitha, N. Sanoj Rejinold, A. Nair, V. K. Lakshmanan, S. V. Nair, and R. Jayakumar, "Development and evaluation of 5-fluorouracil loaded chitin nanogels for treatment of skin cancer," *Carbohydr. Polym.*, vol. 91, no. 1, pp. 48-51, 2013.
- [40] S. Mangalathillam, N. S. Rejinold, A. Nair, V.-K. Lakshmanan, S. V Nair, and R. Jayakumar, "Curcumin loaded chitin nanogels for skin cancer treatment via the transdermal route," *Nanoscale*, vol. 4, no. 1, pp. 239-250, 2012.

- [41] P. Atul A and C. Praveen D, "Development and Evaluation of Nanogel as a Carrier for Transdermal Delivery of Aceclofenac," *Asian J.Pharm.Tech*, vol. 2, no. 4, pp. 125-132, 2012.
- [42] A. Kubavat *et al.*, "Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: A randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial," *Indian J. Dermatology, Venereol. Leprol.*, vol. 78, no. 4, p. 459, 2012.
- [43] S. Kageyama *et al.*, "Humoral immune responses in patients vaccinated with 1-146 HER2 protein complexed with cholesteryl pullulan nanogel," *Cancer Sci.*, vol. 29, no. 3, pp. 601-607, 2008.
- [44] M. P. Byrne, T. J. Smith, V. A. Montgomery, and L. A. Smith, "Purification, potency, and efficacy of the botulinum neurotoxin type A binding domain from *Pichia pastoris* as a recombinant vaccine candidate," *Infect. Immun.*, vol. 66, no. 10, pp. 4817-4822, 1998.
- [45] M. J. M. Bonten *et al.*, "Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 12, pp. 1114-1125, 2015.



Alejandra Suárez Carrillo recibió el título del grado en Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide en 2017. Actualmente cursa el Máster de Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide, especializándose en la rama de Terapia Celular.