

Niosomas como herramientas nanotecnológicas para el transporte de compuestos bioactivos

Niosomes as nanotechnological tools for transport of bioactive compounds

Autores: ARRIAGA, María Emilia; BARNETCHE, María Eugenia; FORESI, Martina; MACHADO, Noelia D; MARCANO AGUILERA, Nelson D; PACHÓN GÓMEZ, Erica M; PINEDA, Juan Cruz; SILVA, O. Fernando; TISSERA, Carolina E; VICO, Raquel V; FERNÁNDEZ, Mariana A.

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica. INFIQC-CONICET. Córdoba, Argentina.

Fecha de Recepción: Agosto de 2024

Fecha de Aceptación: Octubre de 2024

Contacto: mariana.fernandez@unc.edu.ar

Resumen

El campo de investigación en nanotecnología ha mostrado un importante progreso en el desarrollo de nuevos nanoportadores como potenciales sistemas de transporte y liberación de compuestos bioactivos en distintas áreas de interés. Los niosomas son una clase de agregado molecular formados por el autoensamblado de tensioactivos no iónicos en agua. La estructura única de los niosomas presenta interesantes características, con capacidad de incorporar tanto principios activos hidrofílicos como hidrofóbicos. En este trabajo se resumen resultados recientes relacionados al uso de niosomas como transportadores de fármacos para uso sistémico, a la incorporación de niosomas en geles para aplicaciones tópicas, y finalmente a las posibilidades de estos sistemas para su empleo en la fortificación de alimentos. Los resultados descriptos permiten vislumbrar el gran potencial de esta nueva tecnología.

Abstract

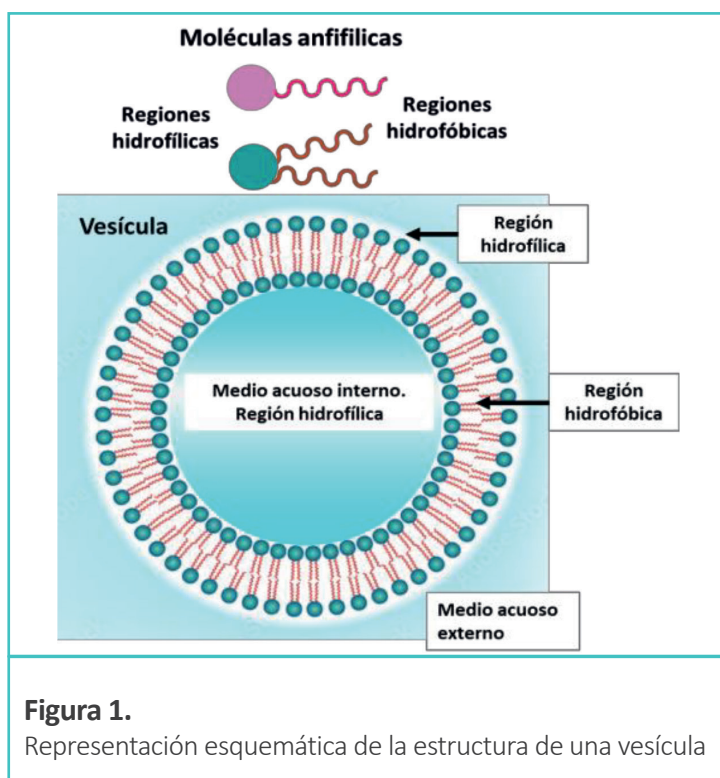
The field of nanotechnology research has shown significant progress in the development of new nanocarriers as potential systems of delivery for bioactive compounds in different areas of interest. Niosomes are molecular aggregates formed by the self-assembly of nonionic surfactants in water. The unique structure of niosomes presents interesting characteristics, with the capacity to incorporate both hydrophilic and hydrophobic active ingredients. This work summarizes recent results related to the use of niosomes as drug carriers for systemic use, to the incorporation of niosomes in gels for topical applications, and finally to the possibilities of these systems for their use in food fortification. The results described allow us to understand the great potential of this new technology.

Palabras Claves

Nanotecnología, vesículas, geles, fármacos, alimentos

Introducción

Las aplicaciones de la nanotecnología, así como su desarrollo, han aumentado notablemente en el área de la medicina, agricultura y alimentos. Un transportador es un sistema diseñado para transportar, de forma dirigida, un compuesto a sitios específicos. En la actualidad, se están usando nanopartículas de tipo metálicas, de fibras poliméricas, y basadas en lípidos (nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas, vesículas), como portadores de principios activos (1). De los sistemas mencionados, los nanomateriales blandos están teniendo un gran auge como dispositivos de transporte y liberación. La utilización de los mismos produce incrementos de la concentración de compuestos hidrofóbicos en agua debido a que los solubilizan en su estructura, favoreciendo la biodisponibilidad y la eficiencia en el sitio de acción, brindando además protección al principio activo frente a condiciones ambientales adversas (enzimas degradadoras, pH extremos, altas temperaturas, humedad, luz) (2). Esto representa una importante ventaja frente al uso de las formulaciones ya existentes.



Entre los sistemas de liberación más prometedores se encuentran las vesículas, que pueden ser de diferentes tipos de acuerdo a su composición, como por ejemplo liposomas, etosomas, transferosomas o niosomas (3). Las vesículas consisten en estructuras de bicapa formadas por moléculas anfifílicas que encierran un compartimento acuoso (Figura 1). En ellas se pueden encapsular tanto compuestos hidrofílicos como hidrofóbicos. Los compuestos hidrofílicos se localizan mayormente en el interior acuoso y los hidrofóbicos en la región hidrofóbica determinada por las cadenas hidrocarbonadas de los anfifilos.

Los niosomas son un tipo de vesículas formadas por surfactantes no iónicos, que consisten en una porción hidrofílica, constituida por los extremos polares de las moléculas de surfactante, y una porción hidrofóbica, formada por las cadenas hidrocarbonadas. Estos tensioactivos son capaces de formar diversas estructuras supramoleculares debido a su ensamblaje en soluciones acuosas, que depende del balance lipofílico-hidrofílico (HLB), el parámetro crítico de empaquetamiento (CPP) y la temperatura de transición gel-líquido. Aquellos surfactantes con un valor de HLB entre 4 y 8, y CPP entre 0,5 y 1, serán capaces de formar bicapas concéntricas en solución acuosa (4). De acuerdo a su tamaño, los niosomas y las vesículas en general, se pueden clasificar en vesículas unilamelares pequeñas (SUV, 10–100 nm), vesículas unilamelares grandes (LUV, 100–1000 nm), vesículas unilamelares gigantes (GUV, >1000 nm) y vesículas multilamelares (MLV) donde hay más de una bicapa presente (Figura 2).

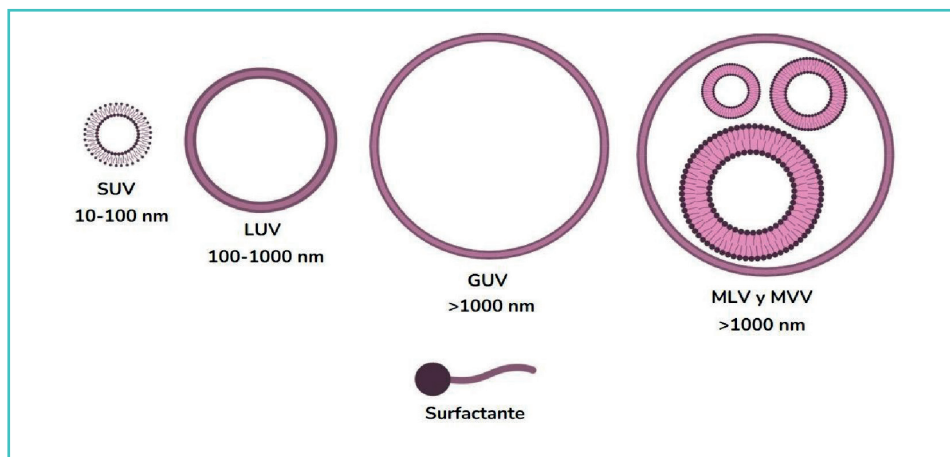


Figura 2.

Tipos de vesículas. SUV (small unilamellar vesicles): vesículas unilamelares pequeñas, LUV (large unilamellar vesicles): vesículas unilamelares grandes, GUV (giant unilamellar vesicles): vesículas unilamelares gigantes, MLV (multilamellar vesicles): vesículas multilamelares, MVV (multivesicular vesicles): vesículas multivesiculares.

Los niosomas presentan algunas ventajas frente a otros sistemas carriers, como por ejemplo, mayor estabilidad química, no necesitan condiciones especiales de almacenamiento como los liposomas; debido a su naturaleza no iónica, tienen una baja toxicidad y son altamente compatibles con sistemas biológicos; son biodegradables; pueden mejorar el rendimiento del principio activo ya que lo protegen del medio; el acceso a las materias primas para su preparación es relativamente fácil y de bajo costo comparativamente, entre otros (5).

Las moléculas anfífilas más utilizadas en la preparación de niosomas son los surfactantes de la familia de los Tween®, 20, 40, 65, 85, 60, 80, y de los Span®, 20, 40, 65, 85, 60, 80. En el primer caso se trata de ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y en el segundo de ésteres de ácidos grasos de sorbitán. En la Figura 3 se muestran las estructuras de Tween 80 y Span 80. Estos surfactantes son derivados de fuentes naturales y renovables, son no tóxicos y están aprobados por el Código Alimentario Argentino para su uso en alimentos (6, 7).



Figura 3.

Estructuras químicas de los surfactantes no iónicos Tween 80 (A) y Span 80 (B).

Existen diversos métodos descriptos en la literatura para la preparación de niosomas (8,9,10). A continuación, se resumen las principales características de las técnicas más comunes de preparación de estas vesículas:

- **Hidratación del film delgado:** es el método más utilizado. Consiste en una técnica sencilla, en la cual los surfactantes se disuelven en un solvente orgánico. Esta mezcla se coloca en un recipiente para la eliminación del solvente en un evaporador rotatorio, así se logra una película seca, homogénea y adherida a las paredes del recipiente. Dicha película luego es hidratada con una solución acuosa de interés y es llevada a un baño termostático con agitación. El tiempo de agitación y la temperatura son dependientes de cada sistema. En esta técnica, los diferentes compuestos bioactivos (cargos), dependiendo de su naturaleza, se agregan a los niosomas en diferentes etapas: si son moléculas hidrofóbicas, su incorporación se realizará en la etapa de la formación del film, es decir, se disuelve en un solvente orgánico junto con los surfactantes, en cambio, si el cargo es hidrofílico, se incorporará en la etapa de hidratación junto con el solvente acuoso.

- **Inyección de éter:** los surfactantes y el compuesto activo se disuelven en éter, y esta mezcla es inyectada lentamente en una fase acuosa. Luego, la mezcla resultante se calienta al punto de ebullición del solvente (éter) para promover su evaporación y consecuente eliminación. Por esta técnica se obtienen LUVs, pero se puede realizar un tratamiento posterior para modificar el tamaño (8,9).

- **Evaporación en fase inversa:** en este método, los surfactantes se disuelven en una fase orgánica que es una mezcla de solventes (por ejemplo, puede ser éter y cloroformo), a la cual luego se le agrega una fase acuosa que contiene el compuesto activo a incorporar en las vesículas. Posteriormente, estas fases inmiscibles se homogenizan y se sonicán para formar una emulsión, y finalmente, el solvente orgánico es eliminado por presión reducida (8,9).

- **Inyección de surfactantes:** los surfactantes se funden y se inyectan a una fase acuosa con alta agitación que contiene el compuesto activo que se requiere incorporar. La ventaja de este método es que no se requiere el uso de solventes orgánicos (8,9).

- **Microfluídica:** este método es más reciente. Lo que se hace es bombear bajo presión una solución de los surfactantes y el fármaco a incorporar a través de una cámara de interacción, a una velocidad de 100 mL/min. Luego, la solución pasa por un circuito de enfriamiento, de forma de eliminar el calor producido y obtener vesículas unilamelares pequeñas, de alta monodispersidad (8,9).

Los niosomas resultan muy eficientes para encapsular fármacos y otros principios activos de elevada hidrofobicidad en su compartimiento hidrofóbico (5). Este incremento de la solubilidad podría permitir el empleo de concentraciones más bajas, disminuyendo los riesgos que implica el uso de grandes cantidades de drogas, que a veces es necesario para garantizar la biodisponibilidad. La aplicación de estas tecnologías novedosas en el desarrollo de formulaciones adecuadas podría tener un importante impacto sobre la calidad de los productos, así como mejoras económicas y la disminución de riesgos ambientales.

En este trabajo se revisarán algunos avances y perspectivas desarrollados en la literatura durante los últimos años, relacionados con el empleo de niosomas como transportadores de principios activos en alimentos, y de fármacos para aplicaciones orales y tópicas, sumando además, algunos aportes de trabajos desarrollados en nuestro grupo de investigación.

Niosomas aplicados al transporte y liberación de fármacos

Debido a las características especiales mencionadas de estos sistemas vesiculares, los niosomas han sido evaluados como sistemas de transporte y liberación de fármacos o DDS (por sus siglas en inglés *Drug Delivery Systems*) para el tratamiento de diversas enfermedades.

En general, estos sistemas se diseñan de manera que el encapsulamiento de los fármacos en

estos transportadores, permita mejorar tanto la solubilidad acuosa como la estabilidad química de los agentes bioactivos, así como su biodisponibilidad, que son problemas habituales en muchos fármacos, potenciando de esta manera su actividad farmacológica y penetración celular. Las formulaciones vesiculares pueden ser diseñadas para administrarse por diferentes vías según se requiera un efecto sistémico (vía oral, sublingual, rectal, endovenosa, intramuscular, subcutánea, pulmonar, entre otras), o bien un efecto local en una región del organismo (vía tópica, intraocular, intravaginal, entre otras).

Empleo de la tecnología de niosomas en el transporte de fármacos para uso sistémico

A lo largo de los últimos años se ha reportado la obtención de niosomas a partir de diversos componentes estructurales y fármacos de diferente naturaleza, y se han logrado obtener formulaciones para aplicaciones de efecto sistémico de diferentes características. Para este tipo de aplicaciones, los surfactantes no iónicos más comúnmente utilizados son tensioactivos de la familia de los Span, 20, 40, 60, 80, solos, combinados entre sí, o en mezclas con algún surfactante de la familia de los Tween, 20, 40, 60, 80. Estos compuestos anfifílicos han demostrado ser biocompatibles y no hemolíticos, lo que permite su uso como componentes de niosomas para aplicaciones terapéuticas (11). Algunas de las formulaciones desarrolladas también incorporan agentes rigidizantes de membrana, como colesterol o curcumina, como componentes estructurales (11, 12, 13, 14).

Estas múltiples posibilidades desde el diseño permiten explorar la obtención de sistemas capaces de incorporar diversos principios activos, algunos ejemplos de los cuales se describen en la *Tabla 1*. Como puede observarse, es posible abordar el tratamiento de infecciones parasitarias como Leishmaniasis (Glucantime, Tixelona); enfermedades cardiovasculares (Ramipril, Valsartán); procesos inflamatorios (Valerato de Betametasona, Meloxicam, Flurbiprofeno); infecciones fúngicas (Itraconazol, Ketoconazol), afecciones del sistema nervioso central (Dinorfina B; Pregabalina; Temozolomida); Cáncer (Gemcitabina Cisplatino, Micro-ARN 15a/16-1, Extracto de Propóleo, Melitina), y hasta el virus de inmunodeficiencia humana -VIH- (Zidovudina, Lamivudina).

Se han registrado entre 500 y 700 patentes que involucran sistemas transportadores niosomales, centrándose principalmente en formulaciones de administración tópica, según la información recopilada de los buscadores Spacenet y Patentscope (15). De acuerdo con la mayoría de las investigaciones científicas realizadas, se observa que la inclusión de medicamentos en niosomas ha aumentado la eficacia terapéutica, reducido los efectos secundarios, y proporcionado un método conveniente de administración. Sin embargo, al plantear su aplicación en la práctica médica, su desarrollo requiere de estudios clínicos certificados que garanticen la seguridad y eficacia de estas nuevas formulaciones antes de que se comercialicen. Solo unas pocas investigaciones han llegado a ensayos preclínicos y clínicos (13). Arafá y col. han desarrollado niosomas compuestos de Span 60 y colesterol, que incorporan sulfato de salbutamol, para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades pulmonares. Con este sistema ya se ha completado la fase I de estudios clínicos (16). También, existe registro de una formulación niosomal que ha alcanzado fase II y III de ensayos clínicos, la cual incorpora la droga Dexmedetomidina y es utilizada como analgésico postoperatorio en pacientes pediátricos con cáncer (12). Se continúa con el estudio de nuevas formulaciones, buscando encontrar mejoras en la aplicación de agentes terapéuticos para el tratamiento de numerosas enfermedades. En este sentido, los niosomas presentan prometedoras características.

Tabla 1.

Ejemplos de formulaciones basadas en niosomas conteniendo distintos fármacos para el tratamiento de diferentes afecciones

Principio activo	Componentes estructurales	Tamaño	Eficiencia de encapsulamiento ^a	Mejora sobre el fármaco actual	Ref.
<u>Leishmaniasis</u>					
. Tixolone	Span 60; Tween 60; Colesterol	1 y 100 μ m	97%	Incremento de actividad antileishmania y respuesta inmunológica contra <i>L. trópica</i> .	(17)
. Glucantime (acoplado con selenio)	Span 40; Tween 40; Colesterol	5 μ m	-	En comparación con el selenio solo, tiene una toxicidad menor, una actividad letal más potente y un fuerte impacto contra la leishmaniasis.	(18)
<u>Enfermedades cardio vasculares</u>					
. Ramipril	Span 40/60	348,7 nm	62,41 %	La formulación optimizada demostró una liberación prolongada del fármaco <i>in vitro</i> y una mejora en la biodisponibilidad.	(19)
. Valsartan	Span 60, Colesterol	2,52 a 3,42 μ m	98,24 %	Se observó una alta encapsulación de fármaco y liberación controlada.	(20)
<u>Inflamación</u>					
. Valerato de betametasona	Span 40/60; Colesterol	782 nm	92,03 %	Mostró mejoras en las acciones antiinflamatorias y buena tolerabilidad en la piel de los ratones.	(21)
. Flurbiprofeno	Span 60	6,38 μ m	88,5 %	Mejoró la biodisponibilidad ocular y redujo la inflamación ocular en conejos de manera más efectiva que una solución de flurbiprofeno.	(22)
<u>Infecciones por hongos</u>					
. Itraconazol	Span 60; Colesterol	16,6 μ m	89,67 %	La formulación niosomal mostró una mayor zona de inhibición contra <i>Candida albicans</i> que la formulación comercial.	(23)
<u>SNC</u>					
. Dinorfina B	Span 60; Colesterol	268 nm	18,3 %	Mostró efectos antinociceptivos significativamente mayores en ratones que una solución simple, demostrando un transporte eficiente al cerebro.	(24)
. Pregabalina	Span 40; Span 60	100 a 300 nm	66,5 %	La pregabalina encapsulada en niosomas tuvo un tiempo de liberación y una duración de la acción más prolongados.	(25)
. Temozolomida	Span, Colesterol	220 nm	79,09 %	Mostró un aumento de tres veces en la acumulación del fármaco en el cerebro y una reducción en la acumulación en otros tejidos.	(26)
<u>Cáncer</u>					
. Gemcitabina Cisplatino	Cholesterol, Span 60, and Tween 65	166,45 nm	Gem 74,37 % Cis 85,44 %	Esta formulación tiene valores apropiados en la liberación controlada de fármacos, es segura y exhibe inhibición del crecimiento celular contra las células de cáncer de pulmón A549.	(26)
. Micro-ARN 15a/16-1	Tween 60, Colesterol, DOTAP: DSPE-PEG2000	118,9 nm	-	La co-administración de niosomas cargados con miR-15a y miR-16-1 ejerce potenciales efectos anti-cáncer sinérgicos cuando se utilizan <i>in vitro</i> .	(27)
. Extracto de Propóleo	Span 85 and colesterol	232 nm	12 %	Las formulaciones de niosomas que contienen extracto de propóleos mostraron una actividad mayor que el extracto de propóleos en diversos tipos de células cancerosas.	(28)
. Melitina	Colesterol, Span 60, Tween 60	240 nm	65 %	Redujo de manera efectiva la multiplicación de células de cáncer de mama y logró modular la expresión génica.	(29)
<u>VIH</u>					
. Zidovudina	Tween 80, DCP	801 nm	88,72 %	Liberación mejorada por periodos de tiempo prolongados.	(30)
. Lamivudina	Span 60	1,62 μ m	95,4 %	El gel niosomal mostró una mayor actividad farmacológica.	(31)

^a Se refiere a la cantidad de fármaco encapsulado respecto a la cantidad de fármaco inicial x 100.

Estudios de niosomas y niosomas-geles para aplicaciones tópicas

Actualmente existe un interés creciente en el desarrollo de nanotransportadores para aplicaciones tópicas con efectos locales, o tratamientos transdérmicos con efectos sistémicos (32). Las ventajas de este tipo de procedimientos se deben principalmente a la extensa superficie de la piel y a un mayor cumplimiento del tratamiento por ser no invasivo. Además, la vía transdérmica evita efectos hepáticos de primer paso y daños en el sistema gastrointestinal, aumentando la biodisponibilidad de los fármacos con la consiguiente reducción de la dosis. Este hecho ocurre debido a la capacidad de ciertos fármacos de atravesar la barrera del estrato córneo para llegar al torrente sanguíneo y promover su efecto sistémico (33).

Uno de los posibles enfoques para lograr una mayor penetración en la piel de fármacos y/o productos químicos cosméticos se basa en el uso de sistemas vesiculares. En general, el tamaño nanométrico y la flexibilidad de los sistemas niosomales pueden mejorar la penetración en la piel y la permeación de varios fármacos (34).

El problema que presentan estos sistemas es que se encuentran en solución acuosa, y en esas condiciones, no presentan las propiedades adecuadas para uso tópico. El empleo de hidrogeles poliméricos como matriz para incorporar niosomas cargados con compuestos activos, surge como una posible solución para obtener sistemas mejorados para su aplicación por esta vía. Existen hidrogeles biocompatibles y fáciles de preparar, que además poseen una adecuada viscosidad y capacidad de extensión de la formulación.

La combinación de vesículas, y en particular niosomas, (para aumentar la permeación de los principios activos cargados) con geles (para mejorar las características de la formulación para aplicaciones tópicas) resulta una estrategia con potencialidad para desarrollar nuevos sistemas terapéuticos, minimizando la pérdida por derrame del producto a aplicar sobre la piel o las heridas, y generando materiales híbridos muy prometedores, que en muchos casos resultan más eficientes para encapsular moléculas hidrofóbicas en comparación con aquellos sistemas formados únicamente con geles (35).

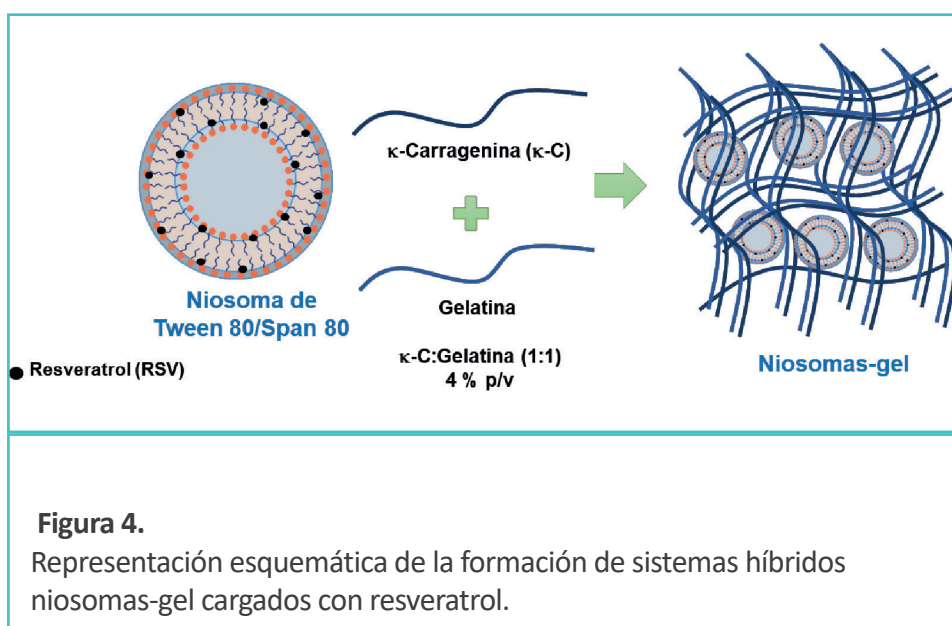
Como antecedente, en nuestro laboratorio hemos preparado sistemas híbridos de niosomas incorporados en hidrogeles. Se estudió el efecto de la incorporación de vesículas de Tween 80/Span 80 cargadas con el antioxidante resveratrol (RSV), en biohidrogeles de gelatina/ κ -carragenina (Figura 4) (36).

La inclusión de los niosomas en los geles, tanto solos, como cargados con el principio activo, no produjo alteraciones en las propiedades de hidrogelación de la mezcla de biopolímero, y por otro lado, la integridad estructural de los niosomas también se mantuvo. Además, fue posible modular la liberación de RSV *in vitro* modificando la concentración de biopolímeros en el hidrogel, produciéndose una difusión acelerada a través de una red polimérica menos densa. Finalmente, el sistema híbrido contribuyó a mejorar la estabilidad del resveratrol, previniendo su fotoisomerización *trans-cis*, prevaleciendo la forma activa *trans* dentro del sistema (37).

Otro ejemplo de sistemas de este tipo es el trabajo de Meng y colaboradores (38), quienes reportaron niosomas preparados a base de Span 20, Span 60 y colesterol, cargados con el fármaco celastrol (un triterpeno poco soluble en agua que se utiliza para el tratamiento de psoriasis). La mayoría de los antiinflamatorios usados en la terapia contra esta enfermedad producen problemas renales, problemas cardíacos, erupciones y gastritis, lo cual impulsa el desarrollo de nuevas formulaciones terapéuticas de uso tópico. Las vesículas conteniendo el fármaco fueron posteriormente incorporadas en hidrogeles de carbopol 974 para aumentar el tiempo de retención sobre la piel de los agentes tópicos. Los niosomas conteniendo celastrol mostraron una capacidad de permeación *in vitro* mejorada en comparación con el fármaco crudo.

En estudios de permeabilidad *in vivo* en piel de ratones inducidos con la enfermedad, los geles niosomales de celastrol aliviaron eficazmente el eritema y la descamación en la piel dorsal de los ratones.

Cabe mencionar que no se detectó el fármaco en sangre en los ratones, lo cual resulta positivo si solo se busca un efecto local sin efectos secundarios sistémicos.



El ácido fusídico es un agente bacteriostático perteneciente a la familia de los antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones de piel y de tejidos blandos. La administración oral y parenteral de este fármaco produce efectos adversos como flebitis, hepatotoxicidad, diarrea y malestar gastrointestinal. Estos efectos secundarios son producidos porque se produce una amplia distribución sistémica no específica, que además disminuye su eficacia terapéutica en el sitio de acción, es decir sobre la piel. Para aplicación tópica, en tanto, la penetración de ácido fusídico a través de piel normal es baja. Para superar esta dificultad, Wagas y colaboradores (39), desarrollaron un gel conteniendo niosomas de Span 60 o Tween 60 con colesterol en carbopol (gelificante), conteniendo ácido fusídico. Parámetros como el flujo y el coeficiente de permeabilidad del fármaco aumentaron 5 veces con la mejor formulación obtenida (gel niosomal conteniendo Span 60), en comparación con el gel simple. Estos resultados sugieren que esta formulación niosoma-gel conteniendo ácido fusídico puede ser una forma de dosificación alternativa eficaz para el tratamiento tópico de infecciones de la piel.

En otro trabajo, Sohrabi y colaboradores prepararon y caracterizaron un sistema híbrido de niosomas cargados de moxifloxacina incorporados en gel de quitosano, como portador potencial para la administración de antimicrobianos tópicos en tratamientos de heridas. Debido a las cargas positivas en su estructura polimérica, compuesta por bloques de glucosamina y *N*-acetilglucosamina, el quitosano tiene una posible interacción con el estrato córneo cargado negativamente. La mejor formulación niosomal obtenida (a partir de Tween 60 y colesterol) encapsuló un 73 % del fármaco y liberó un 47 % del mismo durante 8 horas, mostrando un perfil de liberación más sostenido que los niosomas libres. La formulación niosomal resultó el sistema más eficiente contra *P. aeruginosa*, mientras las formulaciones basadas en geles fueron superiores contra *S. aureus*. Finalmente, la moxifloxacina en los sistemas niosomas-geles presentó una gran potencialidad para su uso en el tratamiento de infecciones microbianas tópicas (40).

Otros sistemas niosomas-geles de diferentes características fueron utilizados para encapsular simvastatina (fármaco utilizado en el tratamiento de la hiperlipidemia) (41), claritromicina (antibiótico macrólido que se indica en infecciones de piel) (42), y un análogo del tamoxifeno (TMX),

llamado triaril (Z)-olefina (TZO) para tratar el cáncer de mama, buscando evitar la resistencia y toxicidad asociadas al TMX (33). En este último caso, el nuevo fármaco incorporado a niosomas de Span 60 y colesterol, se encapsuló en un hidrogel sensible al pH, buscando poder dirigirlo al sitio de acción.

Estos son algunos ejemplos que muestran la potencialidad de estos sistemas híbridos. Los parches transdérmicos basados en niosomas son una prometedora forma de administración, menos invasiva y adecuada para fármacos con efectos secundarios gastrointestinales.

Utilización de niosomas para incluir principios activos en la fortificación de alimentos

Los nutraceuticos abarcan una amplia variedad de compuestos bioactivos que se encuentran naturalmente en alimentos y fuentes de origen vegetal.

Estos compuestos no solo nutren, sino que también ofrecen beneficios significativos para la salud. Entre ellos se incluyen aminoácidos, vitaminas, minerales, ácidos grasos, aceites esenciales, polifenoles, carotenoides, fitoesteroles, terpenos, flavonoides, antocianos, probióticos y prebióticos (44).

Los nutraceuticos son reconocidos por sus efectos, ya sean establecidos o potenciales, en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades, como cáncer, diabetes e hipertensión. Además, poseen propiedades antienvjecimiento, antioxidantes y antiinflamatorias, y contribuyen a mitigar el impacto de enfermedades autoinmunes. Generalmente, los nutraceuticos se administran como suplementos dietéticos o se incorporan en alimentos funcionales. Sin embargo, es importante considerar que la estructura química de estos compuestos influye en su capacidad para integrarse en diferentes matrices alimentarias. Factores como la temperatura, el pH, la presencia de oxígeno, la fuerza iónica y la radiación UV pueden afectar su estabilidad y, por ende, su eficacia.

Por la susceptibilidad de estos compuestos a las condiciones del medio y con el objeto de preservarlos, es que en el último tiempo se han desarrollado métodos de encapsulación como microemulsiones, nanopartículas lipídicas, micelas, liposomas, niosomas, geles y complejos de inclusión con distintos recubrimientos.

A continuación, se describirán algunos ejemplos de encapsulación exitosa de principios activos en niosomas.

Minerales. El calcio (Ca) es un mineral esencial que ejerce diversos roles como modulador de excitabilidad neuronal, regulador de la contracción muscular y promotor de la coagulación sanguínea y brinda estructura y consistencia a los huesos y membranas celulares. La biodisponibilidad del calcio depende de numerosos factores como el tipo de fuente, la edad, género, tipo de dieta, niveles de vitamina D y de acuerdo a la OMS los niveles de ingesta diaria son menores a los recomendados. Es por ello que se emplean suplementos dietarios y alimentos fortificados. Sin embargo, la solubilidad y la biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal es un factor determinante en la absorción. En este sentido se han propuesto liposomas, hidrogeles y emulsiones múltiples como tecnologías de encapsulación exitosas. Sin embargo, Melcrová y colaboradores reportaron que el calcio interactúa fuertemente con los fosfolípidos de los liposomas lo cual dificulta su posterior liberación (45). Márquez y Wagner reportaron que las emulsiones múltiples con calcio son inestables frente a altas concentraciones de minerales ya que el mineral junto a las proteínas de soja promueven la agregación de las gotas (46).

Estos ejemplos revelan la gran interacción que presenta el calcio con los materiales de pared comprometiendo la eficiencia del sistema. Los niosomas, al prepararse con tensioactivos no iónicos no presentan las dificultades antes mencionadas por ser menor la interacción entre los dos componentes. Así lo reportaron Barboza-Nuñez y colaboradores, quienes encapsularon calcio a

partir de diferentes fuentes en niosomas. La eficiencia de encapsulamiento tanto para lactato (CaL) como para cloruro de calcio (CaCl_2) fue entre el 20 y 40%. Dependiendo del método de preparación de los niosomas con el mineral encapsulado se consiguió modular la liberación del mineral. Una conclusión interesante es que se comprobó que los niosomas no son citotóxicos, independientemente de la sal empleada como fuente de calcio (47).

El hierro es un nutriente esencial en la dieta humana, y su deficiencia tiene efectos adversos sobre la salud. En algunos casos es necesario suplementar la dieta con hierro para evitar anemia. Los suplementos de hierro (sulfato, gluconato o fumarato ferroso) son comúnmente usados para tratar la deficiencia de este mineral, pero pueden causar efectos adversos en el tracto gastrointestinal. Los alimentos enriquecidos en hierro pueden jugar un rol importante en prevenir este problema. El trabajo de Gutiérrez y col. describe varios sistemas niosomales capaces de encapsular una considerable cantidad de hierro que se utilizaron para fortificar yogurt. Se encontró que los niosomas conteniendo hierro modificaban solo ligeramente las propiedades sensoriales, reológicas y de estabilidad del yogurt (48).

Aceites esenciales. En los últimos años ha crecido el interés del uso de aceites esenciales tanto por su capacidad antioxidante como por su probada actividad antimicrobiana. Este último punto está relacionado al aumento de la resistencia por parte de bacterias patógenas a los antibióticos de síntesis. Dadas las características particulares de los aceites esenciales como son su sabor amargo, sensibilidad a las temperaturas elevadas y facilidad de oxidación, se busca protegerlos mediante tecnologías de encapsulación. Por ejemplo, Sirati y colaboradores incorporaron aceite esencial de orégano a niosomas de Span 60, Tween 60 y colesterol, con el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos en peces. Los niosomas conteniendo el aceite esencial mostraron una actividad antimicrobiana y anti biofilm entre 2 y 4 veces superior a la del aceite esencial libre frente a diferentes cepas bacterianas. Pruebas de biocompatibilidad llevadas a cabo confirmaron que los niosomas vacíos no presentaron efectos citotóxicos sobre líneas celulares (49).

Péptidos bioactivos. Los péptidos bioactivos son fragmentos proteicos de 2 a 20 aminoácidos que poseen una excelente actividad hipoglucemiante. Sin embargo, son altamente sensibles al pH gástrico y a las enzimas del tracto gastrointestinal. La aplicación de estos péptidos está limitada por su inestabilidad y baja biodisponibilidad. Pero además, la incorporación de estos péptidos a alimentos funcionales es todo un desafío pues son sustancias higroscópicas, de sabor amargo, inestables y pueden interactuar con la matriz alimentaria disminuyendo su actividad. Es así que la tecnología de encapsulación aflora como alternativa para incrementar la estabilidad y biodisponibilidad de estos compuestos bioactivos.

A modo de ejemplo se puede mencionar el trabajo de Du y colaboradores, que llevaron a cabo un estudio comparativo entre dos sistemas de encapsulación con el fin de diseñar vehículos de administración con estabilidad a largo plazo y bioaccesibilidad mejorada. Encapsularon péptidos de bajo peso molecular ($< 3\text{KDa}$) obtenidos a partir de proteínas del suero de leche de cabra en liposomas de lecitina de soja y en niosomas de Tween 40. Además evaluaron varios fitoesteroles (ergosterol, estigmasterol, β -sitosterol, y la mezcla de todos) como agentes estabilizantes de membrana, de los cuales β -sitosterol resultó ser el mejor agente, por lo cual se lo utilizó como constituyente de todos los sistemas vesiculares ensayados. Se realizaron estudios de digestión *in vitro* y se observó que los sistemas niosomales mejoraron notablemente la estabilidad del péptido en condiciones ácidas ya que luego de 2 horas de digestión gástrica se conservó un 89% de péptido retenido en los niosomas. En cuanto a la fase intestinal, los niosomas mantuvieron un 79% del péptido, lo cual demuestra

que los niosomas brindan un importante efecto protector en la biodisponibilidad del péptido bioactivo en su paso por el tracto digestivo (50).

Rezvani y colaboradores estudiaron el efecto de incorporar niosomas conteniendo isoleucina-prolina-prolina (IPP) como ingredientes de bebidas funcionales, y se comparó con la incorporación de un sistema análogo liposomal. El modelo de bebida funcional conteniendo IPP en niosomas exhibió mejor palatabilidad, y conservó mejores propiedades físico-químicas durante un almacenamiento a largo plazo que aquel enriquecido con IPP en liposomas. Además, los niosomas exhibieron una liberación más sostenida del péptido bioactivo en fluido sanguíneo simulado que los liposomas (51). Estos resultados son de gran importancia para el diseño y desarrollo de alimentos funcionales conteniendo IPP.

Conclusiones y perspectivas

A lo largo del tiempo, se han logrado importantes avances en el desarrollo de nuevos sistemas nanotransportadores, especialmente en el desarrollo de la tecnología de niosomas. Estos sistemas han demostrado ser efectivos para mejorar y optimizar el transporte y la liberación controlada de diversos principios activos, superando las limitaciones que presentan algunas moléculas cuando se administran de forma convencional. La utilización de niosomas tiene una alta potencialidad para aplicaciones en el área farmacéutica, cosmética, de alimentos y agroquímica, como se ha descrito en los ejemplos mencionados en este trabajo. Sin embargo, aún quedan aspectos por estudiar en profundidad, como la evaluación toxicológica a largo plazo de estos sistemas, la optimización de los procesos de esterilización para su uso en aplicaciones relacionadas con la salud y el escalado de la producción para llevarla a un nivel industrial. Es necesario continuar investigando para aumentar el conocimiento sobre los niosomas y explorar nuevas aplicaciones que permitan aprovechar al máximo su potencial como sistemas de transporte y liberación de principios activos.

Agradecimientos

Nuestras tareas de investigación son financiadas por CONICET [PIP-11220200102764, Res. 2021-1639], ANPCyT [FONCyT, PICT 2019-2380, PICT 2021-0068 y PICT 2020-0229], y SeCyT-UNC [CONSOLIDAR I, 2018-2023]. Los autores agradecen a CONICET y a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica por las becas otorgadas para realizar sus tesis doctorales.

Referencias Bibliográficas

1. Machado, N. D., Fernández, M. A., Díaz, D. D. Recent Strategies in Resveratrol Delivery Systems. *ChemPlusChem* (2019), 84, 951–973.
2. Machado, N. D., Gutiérrez, G., Matos, M., Fernández, M. A. Preservation of the Antioxidant Capacity of Resveratrol via Encapsulation in Niosomes. *Foods* (2021), 10, 988.
3. Shukla, T., Upmanyu, N., Prakash Pandey, S., Gosh, D. *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*, págs. 1–47, Elsevier, 2018.
4. Tavano, L., Alfano, P., Muzzalupo, R., De Cindio, B. Niosomes vs microemulsions: New carriers for topical delivery of Capsaicin. *Colloids Surf. B, Biointerfaces* (2011), 87, 333–339.
5. Moghassemi, S., Hadjizadeh, A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *J. Controlled Release* (2014), 185, 22–36.
6. Machado, N. D., Silva, O. F., de Rossi, R. H., Fernández, M. A. Cyclodextrin modified niosomes to encapsulate hydrophilic compounds. *RSC Advances* (2018), 8, 29909–29916.
7. García-Manrique, P., Machado, N. D., Fernández, M. A., Blanco-López, M. C., Matos, M., Gutiérrez, G. Effect of drug molecular weight on niosomes size and encapsulation efficiency. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* (2020), 186, 110711.

8. Chen, S., Hanning, S., Falconer, J., Locke, M., Wen, J. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2019), 144, 18-39.
9. Ge, X., Wei, M., He, S., Yuan, W. Advances of Non-Ionic Surfactant Vesicles (Niosomes) and Their Application in Drug Delivery. *Pharmaceutics* (2019), 11, 55.
10. Thabet, Y., Elsabahy, M., Eissa, N. G. Methods for preparation of niosomes: A focus on thin-film hydration method. *Methods* (2022), 199, 9-15.
11. Bhardwaj, P., Tripathi, P., Gupta, R., Pandey, S. Niosomes: a review on niosomal research in the last decade. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* (2020), 56, 101581.
12. Izhar, M. P., Hafeez, A., Kushwaha, P., Simrah, Drug delivery through niosomes: a comprehensive review with therapeutic applications. *J. Cluster Sci.* (2023), 34, 2257–2273.
13. Yasamineh, S., Yasamineh, P., Ghafouri Kalajahi, H., Gholizadeh, O., Yekanipour, Z., Afkhami, H., Eslami, M., Hossein Kheirkhah, A., Taghizadeh, M., Yazdani, Y., Dadashpour, M. A state-of-the-art review on the recent advances of niosomes as a targeted drug delivery system. *Int. J. Pharm.* (2022), 624, 121878.
14. Witika, B. A., Bassey, K. E., Demana, P. H., Siwe-Noundou, X., Poka, M. S. Current advances in specialised niosomal drug delivery: manufacture, characterization and drug delivery applications. *Int. J. Mol. Sci.* (2022), 23.
15. (<https://worldwide.espacenet.com/>).
16. Arafa, M. G., Ayoub, B. M. Nano-vesicles of salbutamol sulphate in metered dose inhalers: formulation, characterization and in vitro evaluation. *Int. J. App. Pharm.* (2017) 9, 100-105.
17. Parizi, M. H., Farajzadeh, S., Sharifi, I., Pardakhty, A., Parizi, M. H. D., Sharifi, H., Salarkia, E., Hassanzadeh, S. Antileishmanial Activity of Niosomal Combination Forms of Tioxolone along with Benzoxonium Chloride against *Leishmania tropica*. *Korean J Parasitology* (2019), 57, 359–368.
18. Mostafavi, M., Khazaeli, P., Sharifi, I., Farajzadeh, S., Sharifi, H., Keyhani, A., Hakimi Parizi, M., Kakoei, S., A Novel Niosomal Combination of Selenium Coupled with Glucantime against *Leishmania tropica*. *Korean J. Parasitology* (2019), 57, 1-8.
19. Rao, R., Preparation and evaluation of Ramipril Niosomes using Sonication method. *Acta Pharm. Sci.* (2011), 53, 441-446.
20. Makvana, C., Sahoo, S. Formulation and Evaluation of Controlled Release Maintenance Dose Loaded Niosomes of Anti-Hypertensive Drug. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* (2019), 11.
21. a) Mohamed, M. I., Kassem, M. A., Khalil, R. M., Younis, M. M., Darwish, A. B.; Salama, A., Wagdi, M. A. *Biointerface Res. Appl. Chem.* (2021), 11, 14640
- b) Mohamed, M. I., Kassem, M. A., Khalil, R. M., Younis, M. M., Darwish, A. B., Salama, A., Wagdi, M. A. Enhancement of the Anti-inflammatory Efficacy of Betamethasone Valerate via Niosomal Encapsulation. *Biointerface Res. App. Chem.* (2021), 11, 14640 – 14660.
22. Limongi, T., Susa, F., Marini, M., Allione, M., Torre, B., Pisano, R., di Fabrizio, E. Lipid-Based Nanovesicular Drug Delivery Systems. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland) (2021), 11, 3391.
23. Wagh, V., Deshmukh, O. Itraconazole Niosomes Drug Delivery System and Its Antimycotic Activity against *Candida albicans*. *ISRN Pharmaceutics* (2012), 2012, 653465.
24. Bragagni, M., Mennini, N., Furlanetto, S., Orlandini, S., Ghelardini, C., Mura, P. Development and characterization of functionalized niosomes for brain targeting of dynorphin-B. *Eur. J. Pharm. Biopharm.: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* (2014), 87, 73–79.
25. S., S., S., S. C., Vijayan, V., Nair, S. C. Anti-epileptic drug loaded niosomal transdermal patch for enhanced skin permeation. *Int. J. App. Pharm.* (2019), 11, 31–43.
26. Mohamad Saimi, N. I., Salim, N., Ahmad, N., Abdulmalek, E., Abdul Rahman, M. B., Aerosolized Niosome Formulation Containing Gemcitabine and Cisplatin for Lung Cancer Treatment: Optimization, Characterization and In Vitro Evaluation. *Pharmaceutics* (2021), 13, 59.
27. Parchami, M., Haghirsadat, F., Sadeghian-Nodoushan, F., Hemati, M., Shahmohammadi, S., Ghasemi, N., Sargazi, G., A new approach to the development and assessment of doxorubicin-loaded nanoliposomes for the treatment of osteosarcoma in 2D and 3D cell culture systems. *Heliyon* (2023), 9, e15495.
28. Cetin, E. O., Salmanoglu, D. S., Ozden, I., Ors-Kumoglu, G., Akar, S., Demirozer, M., Karabey, F., Kilic, K. D., Kirilmaz, L., Uyanikgil, Y., Sevimli-Gur, C. Preparation of Ethanol Extract of Propolis Loaded Niosome Formulation and Evaluation of Effects on Different Cancer Cell Lines. *Nutrition and cancer* (2022), 74, 265–277.
29. Dabbagh Moghaddam, F., Akbarzadeh, I., Marzbankia, E. et al. Delivery of melittin-loaded niosomes for breast cancer treatment: an in vitro and in vivo evaluation of anti-cancer effect. *Cancer Nano* (2021), 12, 14.
30. Ruckmani, K., Sankar, V. Formulation and optimization of Zidovudine niosomes. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, (2010), 11, 1119–1127.
31. Abdal-Hamid, S., Kassab, H., Hussein, L., Haiss, M., Alkufi, H. Spanlastics Nanovesicles: An Emerging and Innovative Approach for Drug Delivery. *Maaen J. Med. Sci.* (2023), 2, 100-107.
32. Rai, V., Mishra, K, Yadav, S, Yadav, P. Nanoemulsion as Pharmaceutical Carrier for Dermal and Transdermal Drug Delivery: Formulation Development, Stability Issues, Basic Considerations and Applications. *J. Control. Release* (2018), 270, 203–225.

33. Patel, K., Kumar, P, Thakkar, P. Formulation of Niosomal Gel for Enhanced Transdermal Lopinavir Delivery and Its Comparative Evaluation with Ethosomal Gel. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* (2012), 13, 1502–1510.
34. Nigro, F, Santos, P, Pereira, S, Elias, M. Niosome-based hydrogel as a potential drug delivery system for topical and transdermal applications, *Int. J. Polym. Mat. Polym. Biomat.* (2022), 71, 444-461.
35. Stagnoli, S, Garro, C., Ertekin, O., Heid, S., Seyferth, S., Soria, G., Correa, N. M., Leal-Egaña, A., Boccaccini, A. R. Topical systems for the controlled release of antineoplastic Drugs: Oxidized Alginate-Gelatin Hydrogel/Unilamellar vesicles, *J. Coll. Interface Sci.* (2023), 629, 1066-1080.
36. Machado, N. D., Diseño y caracterización de sistemas anfífilicos como transportadores de moléculas de interés en diferentes campos, Tesis Doctoral, Córdoba (Argentina), Universidad Nacional de Córdoba, 2019.
37. Machado, N. D., Fernández, M. A., Häering, M., Saldías, C., Díaz Díaz, D. Niosomes encapsulated in biohydrogels for tunable delivery of phytoalexin resveratrol. *RSC Adv.* (2019), 9, 7601.
38. Meng, S., Wang, L., Lin, Z., Liu, Z., Xi, L., Wang, Z., Zheng, Y. Loading of water-insoluble celastrol into niosome hydrogels for improved topical permeation and anti-psoriasis activity. *Colloids Surf. B Biointerfaces* (2019), 182, 110352.
39. Wagas, M. K., Sadia, H., Khan, M. I., Omer, M.O., Siddique, M. I., Qamar, S., Zaman, M., Butt, M. H., Mustafa, M. W., Rasool, N., Development and characterization of niosomal gel of fusidic acid: in-vitro and ex-vivo approaches, *Designed Monomers Polym.* (2023), 25, 165-174.
40. Sohrabi, S., Haeri, A., Mahboubi, A., Mortazavi, A., Dadashzadeh, S. Chitosan Gel-Embedded Moxifloxacin Niosomes: An Efficient Antimicrobial Hybrid System for Burn Infection. *Int. J. Biol. Macromol.* (2016), 85, 625–633.
41. Salem, H.F., Kharshoum, R. M., Abou-Taleb, H. A., Farouk, H. O., Zaki, R. M. *Pharmaceutics* (2021), 13, 138.
42. Alkilani, A. Z., Musleh, B., Hamed, R., Swellmeen, L., Basheer, H. A. J. *Funct. Biomater.* (2023), 14, 57.
43. Salem, H.F., Kharshoum, R. M., Gamal, A., El-Ela, F. I. A., Abdellatif, K. R. A. J. *Liposome.Res.* (2019), 30, 126-135.
44. Alali, M., Alqubaisy, M., Aljaafari, M. N., Alali, A. O., Baqais, L., Molouki, A., Abushelaibi, A., Lai, K-S, Lim, S. H. E. *Nutraceuticals: Transformation of Conventional Foods into Health Promoters/Disease Preventers and Safety Considerations*, *Molecules* (2021), 26, 2540.
45. Melcrová, A., Pokorna, S., Pullanchery, S., Kohagen, M., Jurkiewicz, P., Hof, M., Jungwirth, P., Cremer, P. S., Cwiklik, L. The complex nature of calcium cation interactions with phospholipid bilayers. *Sci. Rep.* 2016, 6, 38035.
46. Márquez, A. L., Wagner, J. R., Rheology of double (w/o/w) emulsions prepared with soybean milk and fortified with calcium. *J. Texture Studies*, (2010), 41, 651-671.
47. Barbosa-Nuñez, J. A., Herrera-Rodríguez, S. E., García-Marquez, E., Espinosa-Andrews, H. A comparative study on the physicochemical properties and gastrointestinal delivery of calcium niosomes produced by low and high-energy techniques, *Open-Nano* (2024), 17, 100205.
48. Gutiérrez, G., Matos, M., Barrero, P., Pando, D., Iglesias O, Pazos, C. Iron-entrapped niosomes and their potential application for yogurt fortification. *LWT- Food Sci. Technol.* (2016), 74, 550-556.
49. Sirati, R., Khajehrahimi, A. E., Kazempoor, R., Kakoolaki, S., Ghorbanzadeh, A. Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosome-loaded oregano essential oil against fish-borne pathogens, *Heliyon* (2024), 10, e26486.
50. Du, X, Huang, X., Wang, L., Mo, L., Jing, H., Bai, H., Wang, H. Nanosized niosomes as effective delivery device to improve the stability and bioaccessibility of goat milk whey protein peptide. *Food Res. Int.* (2022), 161, 111729.
51. Rezvani, M., Hesari, J., Peighambaridoust, S. H., Manconi, M., Hamishehkar, H., Escribano-Ferrer, E. Potential application of nanovesicles (niosomes and liposomes) for fortification of functional beverages with Isoleucine-Proline-Proline: A comparative study with central composite design approach, *Food Chemistry* (2019), 293, 368–377 (6) Giletto, G., Verónica., Stella., Nicolas., Mariana., Adrian Alexis. Endocarditis infecciosa por *Pseudomonas stutzeri*: a propósito de un caso. (2022). SADI. 0670-P (7) Navarrete A., Tapia Gómez A., López-Gómez M., López-Ruz M. A., Jiménez A. A rare case of *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. Review of the literatura. *SciELO.* (2007). ISSN 0212-7199.

Para citación de este artículo: ARRIAGA, María Emilia; BARNETCHE, María Eugenia; FORESI, Martina; MACHADO, Noelia D; MARCANO AGUILERA, Nelson D; PACHÓN GÓMEZ, Erica M; PINEDA, Juan Cruz; SILVA, O. Fernando; TISSERA, Carolina E; VICO, Raquel V; FERNÁNDEZ, Mariana A. (2024) "Niosomas como herramientas nanotecnológicas para el transporte de compuestos bioactivos", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15 Pp. 7-19 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.