



Sistemas de nanopartículas a partir de biopolímeros

Proaño Carrera, Darwin Santiago

Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica

Carrera de Petroquímica

Trabajo de Unidad de Integración Curricular, previo a la obtención del título de
Petroquímico

Msc. López Ortega, Jessenia Estefanía

Febrero del 2022

Latacunga



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de unidad de integración curricular, **“Síntesis de nanopartículas a partir de biopolímeros”** fue realizado por el señor Proaño Carrera, Darwin Santiago, el cual ha sido revisado y analizado en su totalidad por la herramienta de verificación de similitud de contenido; por lo tanto cumple con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, razón por la cual me permito acreditar y autorizar para que lo sustente públicamente.

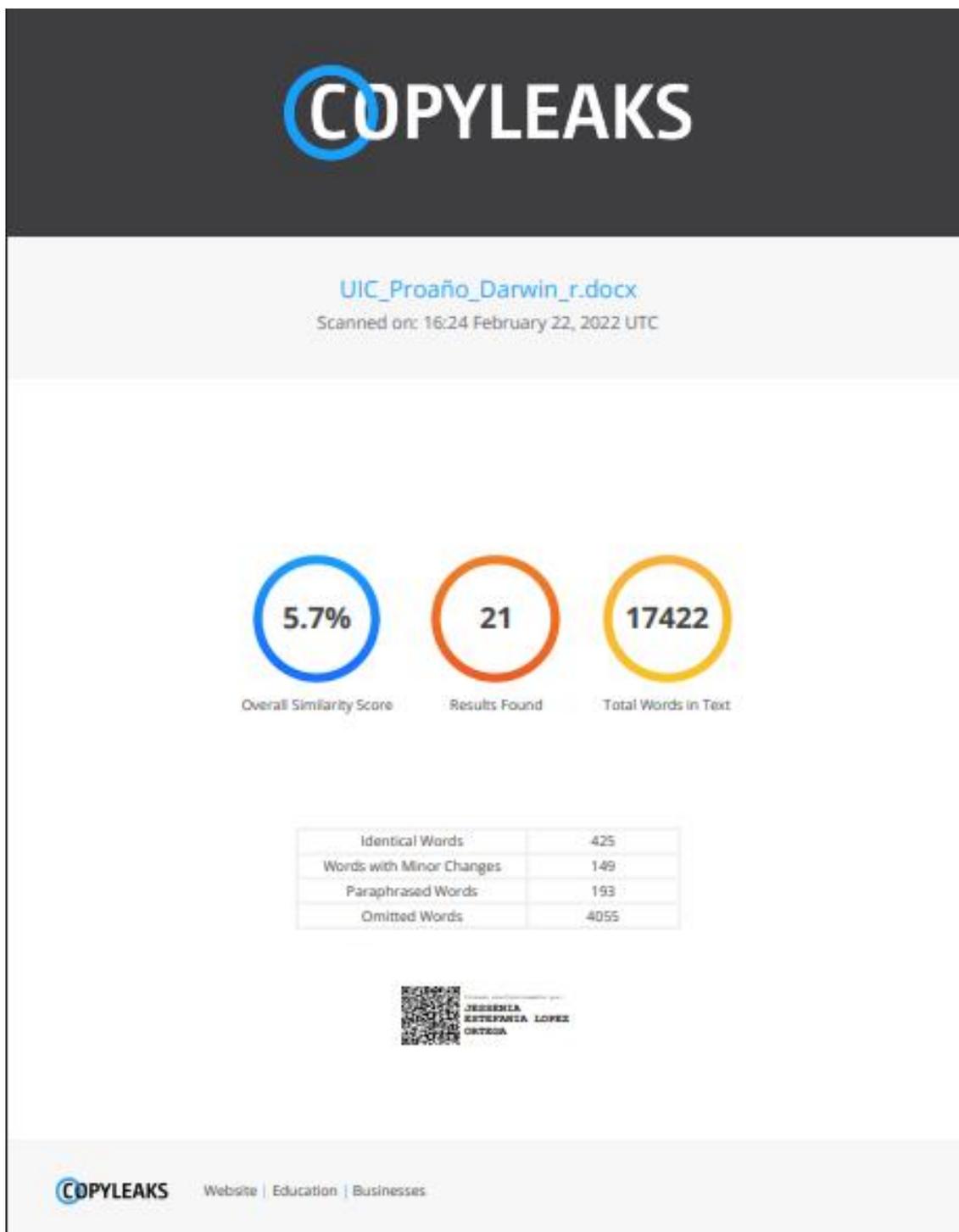
Latacunga, 20 de febrero de 2022



Firmado electrónicamente por:
**JESSENIA
ESTEFANIA LOPEZ
ORTEGA**

.....
**MSc. López Ortega, Jessenia Estefanía
C. C.: 1804377347**

Reporte de verificación de contenido





DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA

Yo, **Proaño Carrera, Darwin Santiago** con cédula de ciudadanía N. 0503982753, declaro que el contenido, ideas y criterios del trabajo de Unidad de Integración Curricular: **“Sistemas de nanopartículas a partir de biopolímeros”** es de mi autoría y responsabilidad, cumpliendo con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, respetando los derechos intelectuales de terceros y referenciando las citas bibliográficas.

Latacunga, 20 de febrero de 2022



Proaño Carrera, Darwin Santiago
C.C.: 0503982753



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Yo, **Proaño Carrera, Darwin Santiago** con cédula de ciudadanía N. 0503982753, autorizo a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE publicar el trabajo de Unidad de Integración Curricular: “**Sistemas de nanopartículas a partir de biopolímeros**”, en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi responsabilidad.

Latacunga, 20 de febrero de 2022

Proaño Carrera, Darwin Santiago
C.C.: 0503982753

Dedicatoria

A mi familia y amigos que me dieron el aliento y consejos para seguir adelante y no decaer en este camino que ha requerido de grandes esfuerzos para poder llegar hasta ahora estoy.

Agradecimiento

Agradezco a la Universidad de las Fuerzas Armadas, institución con gran trayectoria, la cual me abrió las puertas para continuar con mis estudios para dar otro paso en el ámbito profesional.

A la memoria de mis abuelos fallecidos, quienes desearon verme realizado, y me brindaron su apoyo para seguir el camino.

A mi madre, a mis amigos, a quienes he considerado como parte de mi familia y han sido un soporte para no darme por vencido.

A mi docente del trabajo de Unidad de Integración Curricular, Jessenia López, quien tomó gran responsabilidad y constancia en cada uno de sus estudiantes para culminar satisfactoriamente este estudio.

Tabla de contenido	
Carátula.....	1
Certificación	2
Reporte de verificación de contenido	3
Responsabilidad de autoria.....	4
Autorización de publicación.....	5
Dedicatoria.....	6
Agradecimiento.....	7
Tabla de contenido	8
Índice de figuras	11
Índice de tablas	12
Resumen.....	13
Abstract.....	14
Generalidades	15
Antecedentes.....	15
Planteamiento del problema	17
justificación e importancia.....	19
Objetivos	20
<i>Objetivo general</i>	20
<i>Objetivos específicos</i>.....	20
Hipótesis	20
VARIABLES dependientes e independientes	20
<i>VARIABLES dependientes</i>	20
<i>VARIABLES independientes</i>.....	20
Fundamentación teórica	21
Biomasa.....	21
Clasificación de la biomasa	22

<i>Estructura de la materia lignocelulósica</i>	22
<i>Celulosa</i>	23
<i>Hemicelulosa</i>	23
<i>Lignina</i>	23
Biopolímeros	23
Clasificación de los biopolímeros	24
<i>Biopolímeros a partir de recursos renovables</i>	25
<i>Biopolímeros de base petroquímica</i>	28
Biodegradabilidad de los biopolímeros	29
Propiedades de los biopolímeros	29
Nanopartículas	29
Sistemas híbridos	32
Caracterización de nanopartículas	33
<i>Microscopía electrónica de transmisión (tem)</i>	33
<i>Microscopía electrónica de barrido (sem)</i>	34
<i>Dispersión dinámica de la luz (dls)</i>	34
<i>Espectroscopía ultravioleta-visible (uv-vis)</i>	34
<i>Espectroscopía de dispersión de energía de rayos x (edx)</i>	34
<i>Potencial z</i>	35
<i>Análisis termogravimétrico (tga)</i>	35
<i>Espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada (ftir-atr)</i>	35
Metodología	36
Introducción	36
Tipo de investigación	36
<i>Investigación exploratoria</i>	36
<i>Investigación inductiva</i>	37
Diseño de la investigación	37

Resultados y discusión.....	39
Nanopartículas de polisacáridos	39
Nanopartículas de proteínas.....	40
Métodos de obtención de nanocompuestos a partir de biopolímeros	40
<i>Técnica top-down</i>	41
<i>Técnica bootom-up</i>	49
Nanosistemas híbridos.....	67
Conclusiones y recomendaciones	75
Conclusiones.....	75
Recomendaciones	76
Bibliografía	78
Anexos.....	94

Índice de figuras

Figura 1 <i>Ubicación y disposición de las microfibrillas de celulosa en las paredes celulares de las plantas.....</i>	22
Figura 2 <i>Biomateriales naturales renovables</i>	24
Figura 3 <i>Representación típica de proteínas</i>	26
Figura 4 <i>Nanopartículas (1), nanofibras (2), nanoarcillas (3)</i>	30
Figura 5 <i>Formas sólidas y mesoporosas /huecas de nanopartículas con formas y con estructuras complejas 3D.....</i>	31
Figura 6 <i>Polisacáridos utilizados para sintetizar nanopartículas</i>	39
Figura 7 <i>Fuentes de diferentes tipos de proteínas utilizados para sintetizar nanopartículas.....</i>	40
Figura 8 <i>Métodos para la obtención de nanopartículas.....</i>	41
Figura 9 <i>Métodos de obtención de nanopartículas por homogenización: (a) en caliente, b) en frío.....</i>	43
Figura 10 <i>Proceso de obtención de nanopartículas lipídicas mediante extrusión</i>	46
Figura 11 <i>Preparación de nanopartículas cargadas de canela por el método de precipitación antisolvente.....</i>	50
Figura 12 <i>Estructura de la ciclodextrina, b) estructura del ácido ferúlico, c) formación del complejo de inclusión, d) electrospinning del ácido ferúlico.....</i>	54
Figura 13 <i>Representación esquemática del proceso de secado para obtener nanopartículas.....</i>	57
Figura 14 <i>Representación esquemática del método de coacervación /separación de fases (fase continua acuosa).....</i>	60
Figura 15 <i>Esquema de la producción de nanopartículas por el método de gelación ionotrópica</i>	64
Figura 16 <i>Formación de un sistema híbrido por la combinación de 2 o más partículas orgánicas o inorgánicas</i>	68

Índice de tablas

Tabla 1 <i>Clasificación de polímeros según su biodegradabilidad</i>	25
Tabla 2 <i>Ejemplos de polisacáridos que previamente han sido usados para producir nano y micropartículas</i>	27
Tabla 3 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de homogeneización</i>	45
Tabla 4 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por de extrusión</i>	48
Tabla 5 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de precipitación antisolvente</i>	52
Tabla 6 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de formación de complejos de inclusión</i>	56
Tabla 7 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de secado</i> ...	59
Tabla 8 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de coacervación</i>	62
Tabla 9 <i>Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de gelación</i>	66
Tabla 10 <i>Resumen de varios sistemas híbridos, sus características y métodos de producción</i>	73

Resumen

Las proteínas y polisacáridos son los biopolímeros más abundantes en la naturaleza y por lo general se aíslan de matrices de plantas y animales en tamaño micrométrico, aunque estudios recientes informan la síntesis de biopolímeros a nano escala con propiedades físicas únicas, antibacterianas, biocompatibles, inmunogénicas, biodegradables y amigables con el medio ambiente; por lo que, se sugiere como los biomateriales prometedores para la utilización en alimentos, cosméticos, medicamentos, entre otros. En la siguiente revisión bibliográfica se menciona los métodos de síntesis de nanopartículas poliméricas y sistemas híbridos que están compuestos por nanomateriales orgánicas e inorgánicas, considerando las técnicas de síntesis top-down (homogenización y extrusión) y bottom up (coacervación, precipitación antisolvente, formación de complejos de inclusión, gelación y secado), para profundizar esta investigación se consideró las características fisicoquímicas de las partículas como: tamaño, forma, carga superficial y dispersidad, que pueden ser caracterizados por: dispersión de luz dinámica, microscopía electrónica de barrido, microscopía electrónica de transmisión, microscopía de fuerza atómica, difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier y espectroscopia UV-visible; ya que, se reporta que los nanomateriales de estructuras poliméricas en el proceso de síntesis son sensibles a cambios de temperatura, pH, fuerza iónica del medio, naturaleza del disolvente, entre otros.

Palabras clave:

- **BIOPOLÍMEROS**
- **NANOPARTÍCULAS**
- **SISTEMAS HÍBRIDOS**

Abstract

Proteins and polysaccharides are the most abundant biopolymers in nature and are usually isolated from plant and animal matrices at micrometer size, although recent studies report the synthesis of nanoscale biopolymers with unique physical properties, antibacterial, biocompatible, immunogenic, biodegradable and friendly to the environment; therefore, it is suggested as promising biomaterials for use in food, cosmetics, medicines, among others. In the following bibliographic review, the methods of synthesis of polymeric nanoparticles and hybrid systems that are composed of organic and inorganic nanomaterials are mentioned, considering the top-down synthesis techniques (homogenization and extrusion) and bottom-up (coacervation, antisolvent precipitation, formation of inclusion complexes, gelation and drying), to deepen this investigation, the physicochemical characteristics of the particles were considered, such as: size, shape, surface charge and dispersity, which can be characterized by: dynamic light scattering, scanning electron microscopy, electron microscopy transmission, atomic force microscopy, X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy and UV/visible spectroscopy; since, it is reported that the nanomaterials of polymeric structures in the synthesis process are sensitive to changes in temperature, pH, ionic strength of the medium, nature of the solvent, among others.

Keywords:

- **BIOPOLYMERS**
- **NANOBIPOLYMERS**
- **HYBRID SYSTEMS**

Capítulo I

1. Generalidades

1.1 Antecedentes

Hasta hace 150 años, desde que apareció el plástico, sus usos se han multiplicado infinitamente, convirtiéndole en uno de los materiales más demandados a nivel mundial. Es complejo el origen del plástico, pues este polímero abarca una gran cantidad de sustancias desarrolladas alrededor del año 1850. En los siguientes 150 años, se han desarrollado al menos diez diferentes tipos de plástico, entre los que se encuentran el: PVC (Cloruro de Polivinilo), PET (Tereftalato de Polietileno); HDPE (Polietileno de Alta Densidad), LDPE (Polietileno de Baja Densidad), entre otros (Murray-Tortarol et al., 2021).

En nuestro entorno contamos con recursos renovables como los materiales biodegradables de diferente origen: proteínas, polisacáridos, almidón, y bacterias (Y. Lin & Tanaka, 2006). Los avances tecnológicos buscan usar estos recursos junto procesos innovadores que cumplan los parámetros establecidos y estandarizados dentro de una demanda global (Y. Lin & Tanaka, 2006) .

Los recursos renovables se obtienen de diferentes actividades económicas que combinan el proceso productivo agrícola con el industrial para generar materias primas, que fue la fuente principal de energía del hombre hasta que llegaron los combustibles fósiles. Sin embargo, hoy día su demanda vuelve a crecer debido a la sostenibilidad y a la baja emisión de CO₂ durante su combustión. Cada vez más empresas usan la biomasa como energía con el fin de reducir el uso de combustibles fósiles (Garzón Green Energy, 2016)

Durante los últimos años se han logrado avances significativos en el uso y desarrollo de materiales poliméricos biodegradables para aplicaciones cotidianas debido

a sus buenas características físicas, químicas, biológicas, propiedades biomecánicas y degradación (Hassan et al., 2019). Los biopolímeros pueden ser asimilados por diferentes especies de microorganismos, de esta manera su degradación se lleva a cabo en periodos reducidos de tiempo ya sea en semanas o meses. Se ha comprobado que no presentan un efecto tóxico en el cuerpo humano por lo que son considerados materiales biocompatibles (Wilde, 2005).

Tomando en cuenta que los polímeros producidos sintéticamente se han convertido en un problema ambiental; además, de su baja disponibilidad, aumento en los precios del petróleo y a la inestabilidad geopolítica de las regiones, se ha presentado la necesidad de obtener nuevos materiales a partir de fuentes renovables. Sin embargo, estos materiales tienen varias limitaciones y desventajas como: dificultad en su procesamiento y su bajo rendimiento. Esto ha limitado su aplicación en diversos sectores industriales, impulsando la investigación para la solución de estos problemas (Tolinski, 2011). Una de las opciones es el uso de nanopartículas. En comparación con los nanomateriales sintéticos, los nanomateriales biopoliméricos basados polisacáridos y proteínas ofrecen ventajas únicas que incluyen propiedades antibacterianas, biocompatibles, inmunogénicas y biodegradables (Verma et al., 2020).

Las nanopartículas pueden ser sintetizadas a partir de biopolímeros obtenidos de diferentes fuentes naturales (Boddu & Vaishya, 2012). Estos nanomateriales son estructuras coloidales compuestas de biopolímeros que varían en tamaño desde 10 hasta 1000 nm (Rosales, 2019) (I. Khan et al., 2019).

1.2 Planteamiento del problema

Cada año, entre 6 y 12 millones de toneladas de plásticos contaminan el ecosistema. La gestión convencional de los residuos puede agravar el problema, aunque la mayoría de los plásticos podrían reciclarse, su recuperación es un reto y no es rentable. Se estima un aumento del 22% en residuos plásticos mal gestionados en América del Norte para el 2025 (Baierl & Bogner, 2021).

La diferencia en el grado de biodegradabilidad entre los polímeros de origen petroquímico y los biopolímeros es usualmente muy grande. Por ejemplo, el PET (Polietileno tereftalato) tiene una vida útil de 125 años, y el PLA (Ácido Poliláctico) de 2 años (Torres-Huerta et al., 2014); mientras que, un biopolímero tarda de 6 a 8 meses en degradarse. El aumento de los residuos plásticos es un problema grave, pues recientemente presentan tasas de crecimiento insostenibles: para rellenos sanitarios (22-43%) y en los océanos (6-7%) (Rodríguez & Orrego, 2016).

Cuando el principal objetivo es la biodegradabilidad las mezclas están basadas en biopolímeros como el colágeno, la gelatina, el quitosano, el almidón y polímeros sintéticos tales como ácido poli-láctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA) y la policaprolactona (PCL). La industria biomédica es la principal demandante de estos materiales llamados también bioartificiales/biosintéticos o plásticos híbridos. Las principales combinaciones estudiadas han sido entre los polímeros polisacáridos y alifáticos, ambos biodegradables que son aplicadas en la ingeniería de tejidos biológicos, la liberación controlada de medicamentos y células, y la inmovilización de enzimas. Otras áreas de demanda son las industrias de empaques, purificación de aguas residuales, la electrónica y agrícola (Rodríguez & Orrego, 2016).

El uso de nuevas tecnologías de polímeros obtenidos de una biomasa puede reemplazar a los obtenidos del petróleo, pues poseen las mismas características. Si se habla de sistemas de nanopartículas biopoliméricas, estas pueden o no tener las

mismas características de los materiales sintéticos. Dentro de la industria las necesidades de avanzar con el desarrollo de nuevos materiales, implica crear procesos innovadores, para obtener un producto con los mismos beneficios de dos o más en uno solo; muchos de estos logros han sido posibles gracias a la adición de nanopartículas a un material en particular para desarrollar un producto ambicioso.

1.3 Justificación e importancia

Los biopolímeros como fuente sustentable y renovable son ampliamente estudiados para la generación de materiales con características físicas y químicas versátiles. Básicamente, exhiben propiedades de biodegradabilidad, biocompatibilidad y actividad antibacteriana. La degradación de los biopolímeros resulta de la acción de microorganismos naturales como bacterias, hongos y algas (Pattanashetti et al., 2017).

En la última década, el mundo ha experimentado un crecimiento exponencial en la aplicación de la nanotecnología en el desarrollo de nuevos nanomateriales debido a las propiedades que poseen estos materiales como: mejor mecánica dimensional, eléctrica, magnética, fotoquímica y catalítica (Calderón-Jiménez et al., 2017) (D. Chen et al., 2012).

En el presente trabajo se realizó una investigación bibliográfica de los biopolímeros utilizados en la síntesis de nanobiopolímeros, los diferentes métodos de síntesis y caracterización de nanopartículas, sus ventajas y aplicaciones; además, se describe los sistemas híbridos y como están formados; al finalizar este estudio se concluye y recomienda aquellos aspectos relevantes que permitan mejorar futuras investigaciones que se podrán realizar en la carrera de Petroquímica.

1.4 Objetivos

1.4.1 *Objetivo General*

Estudiar los sistemas de nanopartículas obtenidas a partir de biopolímeros.

1.4.2 *Objetivos Específicos*

- Realizar una investigación bibliográfica de las nanopartículas derivadas de biopolímeros.
- Investigar bibliográficamente la síntesis de los nanocompuestos.
- Investigar la síntesis y caracterización de nanosistemas híbridos en base a polisacáridos.

1.5 Hipótesis

Todos los métodos de síntesis determinan características similares para nanopartículas de los mismos biopolímeros.

1.6 Variables dependientes e independientes

1.6.1 *Variables dependientes*

Nanopartículas

1.6.2 *Variables independientes*

Biopolímeros

Capítulo II

2. Fundamentación Teórica

2.1 Biomasa

El término “biomasa” aplica para todo material orgánico que proviene de plantas (algas, árboles y cultivos) y desechos orgánicos. Las fuentes de biomasa se pueden considerar como materia orgánica, donde la energía de la luz solar se almacena en enlaces químicos (Lucas et al., 2012). Cuando los lazos entre las moléculas adyacentes de carbono, hidrógeno y oxígeno se rompen por digestión, combustión o descomposición, estas sustancias liberan su energía química almacenada. La biomasa siempre ha sido una fuente importante de energía para la humanidad y actualmente se estima que contribuye en el orden de 10– 14% del suministro energético mundial (McKendry, 2002).

La biomasa acumula energía, misma que se origina en el sol, a partir del proceso conocido como fotosíntesis, la energía irradiada del sol es absorbida por las plantas, agua del suelo y el CO₂ presente en la atmósfera, almacenando en ellas sustancias orgánicas (energía) para después liberar oxígeno durante el proceso. Posteriormente, toda esa energía es incorporada y transformada por los animales al alimentarse de las plantas, y los productos de esa transformación se consideran residuos, mismos que pueden ser utilizados como un recurso energético (Lucas et al., 2012). Se estima que un total de la biomasa de la biosfera, comprende alrededor de 550 gigatoneladas de carbono (Gt C) distribuidas entre todos los reinos de la vida, conteniendo en las plantas (450 Gt C, el reino dominante) que son principalmente terrestres, en los animales (2 Gt C) en especies marinas y las bacterias (70 Gt C) y arqueas (7 Gt C) que se encuentran usualmente en entornos subterráneos profundos (Bar-On et al., 2018)

2.1.1 Clasificación de la biomasa

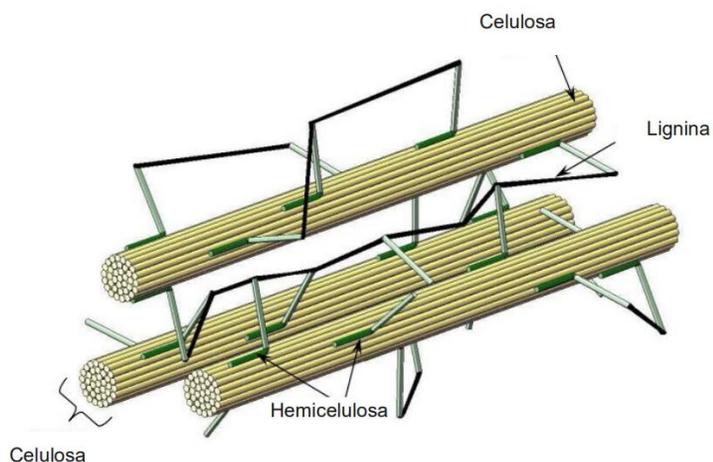
La biomasa se puede clasificar en primera, segunda y tercera generación. En la primera generación se encuentran aquéllos provenientes de cultivos agrícolas destinados a la alimentación humana, en la segunda generación se encuentran los materiales lignocelulósicos provenientes de residuos agroindustriales y en la tercera generación están contenidas fuentes no alimentarias como las algas (Awogbemi et al., 2021).

2.1.2 Estructura de la materia lignocelulósica

El material lignocelulósico se refiere a la biomasa vegetal que está compuesta de celulosa, hemicelulosa y lignina (figura 1). El principal componente combustible de los cultivos energéticos no alimentarios es la celulosa, seguida de la lignina (Y. Lin & Tanaka, 2006).

Figura 1

Ubicación y disposición de las microfibrillas de celulosa en las paredes celulares de las plantas.



Nota. Tomado de *Ethanol production from energy crops and wastes for use as a transport fuel in Ireland* (p.149), por Murphy & McCarthy, 2005, Applied Energy

2.1.3 Celulosa

La celulosa es un polisacárido orgánico que consta de una cadena lineal de varios cientos a más de nueve mil unidades de D-glucosa ($C_6H_{10}O_5$)_n. La celulosa, una sustancia fibrosa, resistente e insoluble en agua, se encuentra en las paredes celulares de las plantas. Comprende el 40-60% del peso seco del material vegetal (el contenido de celulosa del algodón es del 90% y el de la madera es del 50%) (Tabil et al., 2011).

2.1.4 Hemicelulosa

La hemicelulosa está conformada de varios heteropolímeros (polisacáridos de matriz) presentes en casi todas las paredes celulares de las plantas junto con la celulosa. Mientras que la celulosa es cristalina, fuerte y resistente a la hidrólisis; la hemicelulosa tiene una estructura amorfa aleatoria con menos resistencia. Es un polisacárido relacionado con la celulosa y comprende del 20 al 40% de la biomasa de la mayoría de las plantas (Tabil et al., 2011).

2.1.5 Lignina

La lignina es un compuesto químico complejo derivado comúnmente de la madera y es una parte integral de las paredes celulares de las plantas. El compuesto tiene varias propiedades inusuales como biopolímero, entre las que destaca su heterogeneidad al carecer de una estructura primaria definida. La lignina llena los espacios de la pared celular entre la celulosa y la hemicelulosa. Está unida covalentemente a la hemicelulosa y por lo tanto, retícula diferentes polisacáridos vegetales, lo que confiere resistencia mecánica a la pared celular y en consecuencia a toda la estructura de la planta ((Chabannes et al., 2001).

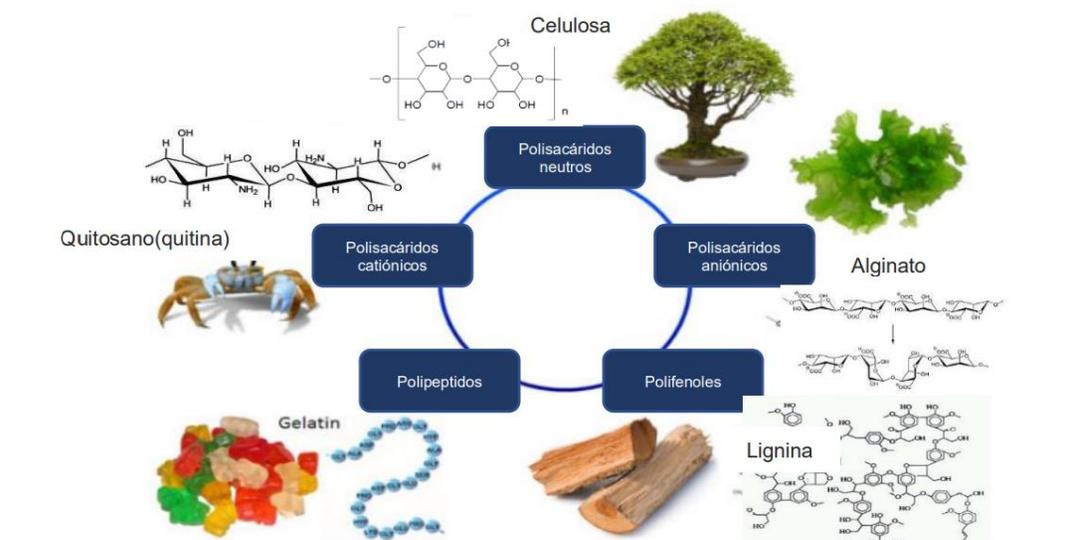
2.2 Biopolímeros

Los biopolímeros son biológicamente degradables producidos por organismos vivos (figura 2). Son moléculas poliméricas que contienen unidades monoméricas que

se unen covalentemente para formar estructuras más grandes. Generalmente son materiales sostenibles y renovables que se pueden cultivar indefinidamente (Pattanashetti et al., 2017).

Figura 2

Biomateriales naturales renovables



Nota. Tomado de *Biopolymers; Definition, Classification and Applications* (p.1726), por Hassan et al., 2019, Egyptian Journal of Chemistry

2.3 Clasificación de los biopolímeros

Los biopolímeros se pueden clasificar a partir de recursos renovables, a base de petróleo y a partir de fuentes mixtas (Tabla 1).

Tabla 1

Clasificación de polímeros según su biodegradabilidad.

Recursos renovables	Base petroquímica	A partir de mezclas
Proteínas	Poliésteres alifáticos	Mezclas de polímeros a partir de recursos renovables y biodegradables
Colágeno Gelatina Gluten de trigo Proteína de soya	PGA: poliglicólico PLA: ácido poliláctico PLGA: ácido poliglicólico PCL: policaprolactona PBAS: aucionato de polibutileno	Proceso de fundición: almidón Mezclas acuosas: almidón/quitosano
Polisacáridos	Poliésteres aromáticos	Mezclas entre polímeros alifáticos
Quitina/quitosano	PBAT Ecoflex Biomax Poliamidas Poliuretanos Polianhídridos	PLA PHA PLA/PHA
Almidón	Polímeros de vinilo	Mezcla de polímeros biodegradables
Celulosa: acetato de celulosa Alginato	PVOH: alcohol polivinílico	Almidón/PLA Almidón/PHB Celulosa/PHB Quitosano/PL

Nota. Tomado de *Aplicaciones De Mezclas De Biopolímeros Y Polímeros Sintéticos: Revisión Bibliográfica* (p.255), por Rodríguez & Orrego, 2016, CIDC

2.3.1 Biopolímeros a partir de recursos renovables

➤ **Proteínas**

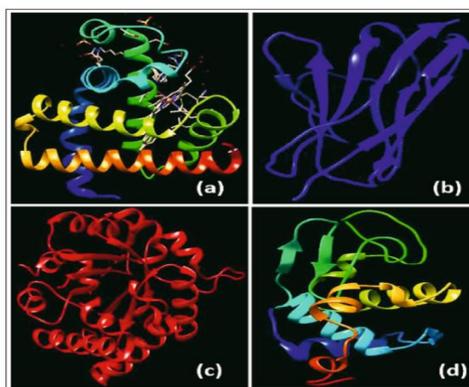
Son uno de los principales elementos del bloque de construcción del tejido corporal, que están compuestas por componentes de aminoácidos que se conjugan

mediante enlaces peptídicos. Las proteínas juegan un papel crucial en todos los procesos biológicos actúan como catalizadores y transportan o almacenan otras moléculas (oxígeno), también brindan apoyo mecánico al sistema inmunológico (R. Singh et al., 2021).

Las estructuras (figura 3), son dinámicas y alternan entre formas activas e inactivas. Ciertas estructuras de proteínas se estabilizan y se vuelven funcionalmente activas en presencia de factores orgánicos. Por ejemplo, la hemoglobina, un transportador de oxígeno (dos subunidades α y dos β)(Guruprasad, 2019).

Figura 3

Representación típica de proteínas (a) proteínas- α , (b) proteínas- β , (c) proteínas α/β , (d) proteínas $\alpha + \beta$



Nota. Tomado de *Protein Structure* (p.336), por (Guruprasad, 2019), Artículo General

Las partículas derivadas de proteínas suelen ser muy sensibles a las alteraciones en pH, fuerza iónica y/o temperatura porque estos desencadenan cambios en su carga superficial e hidrofobicidad (Joye & McClements, 2014).

a. Proteínas derivadas de animales

Algunas proteínas son extraídas o aisladas de las fibras o tejidos animales, entre las más comunes tenemos (Joye & McClements, 2014) (Pham & Tiyaboonchai, 2020) :

- Las albúminas.
- Las caseínas.
- La gelatina.
- La fibroína.

b. Proteínas derivadas de plantas

Los procesos de extracción y purificación de proteínas vegetales suelen comenzar con la extracción de aceite, como es el caso de las semillas oleaginosas. Otros pasos iniciales en la extracción de proteínas son la clasificación por aire para separar los gránulos de almidón y la fibra de los cuerpos proteicos, como en el caso de las legumbres, o el remojo, como en el maíz que separa el maíz en sus cuatro componentes: germen, fibra, almidón y proteína (Pam Ismail et al., 2020).

➤ **Polisacáridos**

Los polisacáridos son conocidos por su estructura compleja y diversidad funcional (Villada et al., 2007). Algunos polisacáridos y su fuente de origen se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplos de polisacáridos que previamente han sido usados para producir nano y micropartículas

Polisacárido	Fuente
Agar	Especies de algas gelidio y gracilario
Alginato	Algas pardas y algas marinas
Carragenano	Algas rojas de la clase rhodophyceae
Celulosa	Plantas

Polisacárido	Fuente
Quitosano	Quitina hidrolizada de conchas, cangrejos, y camarones
Dextrano	Bacterias
Goma gellan	Pseudomonas elodea
Inulina	Vegetales
Pectina	Plantas
Pululano	Hongos aurobasidium pullulans
Almidón, maltodextrinas	Plantas

Nota. Recuperado de *Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: Fabrication, characterization, and applicatioN* (p.419), por (Joye & McClements, 2014), Elsevier

2.3.2 Biopolímeros de origen bacteriano

Estos biopolímeros microbianos son producidos ya sea directamente a través de la fermentación o vía química por polimerización de monómeros, que son a su vez producidos a través de fermentación que requieren de nutrientes específicos y condiciones ambientales controladas. Un ejemplo de esos son el ácido poliláctico (PLA), los poli(hidroxicanoatos) (PHA), el poli (3-hidroxiбутирато) (PHB) (Valero et al., 2013).

2.3.3 Biopolímeros de base petroquímica

Entre estos tenemos (Liao et al., 2019), (Guan et al., 2020), (J. E. Yang et al., 2018), (Delplace & Nicolas, 2015):

- Los poliésteres alifáticos.
- Los poliésteres aromáticos.
- Los polihidroxicanoatos.
- Los polímeros de vinilo.

2.4 Biodegradabilidad de los biopolímeros

Los biopolímeros se degradan mediante sistemas de remediación natural que constan de los siguientes procesos: degradación en pequeñas moléculas mediadas por una reacción enzimática, metabolismo de estas pequeñas moléculas por sistemas biológicos naturales como fuentes de energía y liberación de los metabolitos finales, como CO₂, H₂O, y CH₄ (Sohn et al., 2020).

2.5 Propiedades de los biopolímeros

Es característico que los biopolímeros tengan propiedades divergentes en tres categorías principales: propiedades relativas que corresponden a los atributos fundamentales e inherentes que exhibe un polímero en sí, en base a su estructura y/o composición química; propiedades de síntesis, se refieren a aquellas que están asociadas con definir aspectos de calidad durante la fase de producción; y las propiedades de los componentes siendo la consecuencia de una combinación esencial de propiedades relativas y de síntesis (George et al., 2020).

A base de sus propiedades los biopolímeros cubren una parte considerable de los productos actuales, especialmente en el ámbito de la medicina, la agricultura y el de envasado de productos (George et al., 2020). Sus aplicaciones industriales contemplan empaques (Rodríguez & Orrego, 2016), tratamiento de aguas residuales (Majidnia & Idris, 2015), conductores eléctricos (Thanpitcha et al., 2006), entre otras.

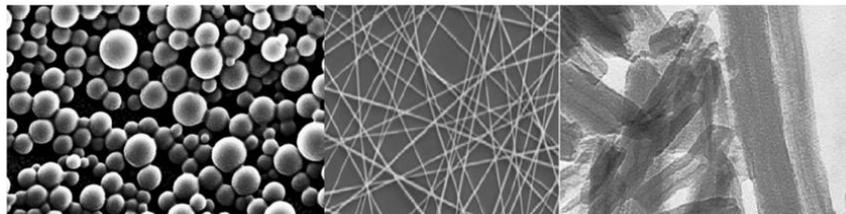
2.6 Nanopartículas

El nanocompuesto es un material sólido compuesto de varias fases donde al menos una de ellas tiene una, dos o tres dimensiones, respectivamente, de tamaño nanométrico. A través de la nanoescala de fases, se consigue el objetivo de la sinergia entre los diferentes constituyentes. Los nanomateriales incluidos en los nanocompuestos son: nanopartículas, nanofibras y nanoarcillas (figura 4). Las propiedades del material

cambian cuando el tamaño de los componentes del material está por debajo de un nivel determinado, conocido como “tamaño crítico” (Omanović-Miklićanin et al., 2020).

Figura 4

Nanopartículas (1), nanofibras (2), nanoarcillas (3).



Nota. Tomado de Nanocomposites: a brief review (p.2), por (Omanović-Miklićanin et al., 2020), Springer

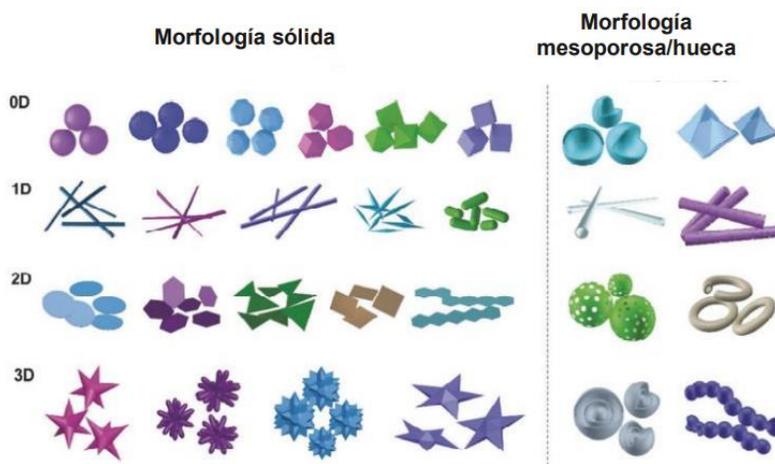
Las partículas de menos de 100 nm de diámetro presentan propiedades diferentes a las de los sólidos convencionales. Cuando todas las dimensiones de la partícula están en el rango de los nanómetros, se las conoce como nanopartículas isodimensionales, por ejemplo, las nanopartículas esféricas de sílice. Desde el punto de vista teórico, las nanopartículas se denominan con frecuencia nanoclusters o simplemente clusters, que se definen como la combinación de millones de átomos o moléculas (Wu et al., 2016). Las nanopartículas pueden sintetizarse mediante dos técnicas: Top Down y Bottom Up. El enfoque ascendente es más conveniente que el descendente, ya que en este último las posibilidades de contaminación son bastante elevadas (Sharma et al., 2019)

Las nanopartículas biopoliméricas eficaces pueden ser esencialmente polisacáridos o proteínas. La baja propiedad inmunogénica, la biodegradabilidad, la actividad antibacteriana y la biocompatibilidad son las características significativas que contribuyen a las ventajas de utilizar biomateriales (M. L. Verma et al., 2020).

Los nanomateriales con diferentes tamaños y estructuras pueden obtenerse mediante la aplicación de distintos métodos de síntesis. Las formas pueden clasificarse en 0D (estructura isotrópica) 1D, 2D y 3D (estructura anisotrópica) en función del tamaño de los nanomateriales. Las formas sólidas y mesoporosas /huecas de las nanopartículas basadas en el tamaño se muestran en la figura 5 (Ersoz et al., 2018).

Figura 5

Formas sólidas y mesoporosas /huecas de nanopartículas con formas 0D, 1D y 2D y con estructuras complejas 3D.



Nota. Tomado de *Sources, Extraction and Biomedical Properties of Polysaccharides* (p.1239), por (Wu et al., 2016), Royal Society of Chemistry

Las formas primarias de las nanopartículas 0D incluyen la esférica, la pseudoesférica, la dodecaédrica, la tetraédrica, la octaédrica, la cúbica y sus correspondientes morfologías huecas. Las formas 1D pueden clasificarse como nanotubos, nanoagujas, nanorods o nanohilos, nanoshuttles, nanocápsulas y sus estructuras huecas (Zhang et al., 2014) Se conocen como clase de forma 2D: los discos circulares, placas o capas hexagonales / triangulares / tetragonales, cinturones,

nanoesferas huecas mesoporosas, anillos huecos, entre otros. Las morfologías 3D de las nanopartículas son complejas e incluyen nanoespinas, nanoflores, nanoestrellas, nanoestructuras poliédricas, cáscaras polihuecas, haces huecos (Lv et al., 2015)

a. Factores que afectan la forma de las nanopartículas

Dentro de los métodos de síntesis de nanopartículas existen factores independientemente del método, que puede verse directamente relacionado a la forma final de estas:

- Supersaturación: juega un papel directo y significativo en la determinación de la ración de nucleación y crecimiento (S. Singh et al., 2018).
- Efecto del pH: es un factor importante en el control de las formas de las nanopartículas (Jia et al., 2006).
- Disolvente: diferentes mezclas de disolventes y compuestos de disolventes permiten controlar la forma de las nanopartículas (Ersoz et al., 2018).
- Temperatura: el aumento de la temperatura conduce a una nucleación y un crecimiento más rápido, controlado termodinámicamente, lo que reduce la duración de la reacción (Goy-López et al., 2008).

2.7 Sistemas híbridos

Un material híbrido puede definirse como: “Una combinación de dos o más materiales en una predeterminada geometría y escala, sirviendo óptimamente a un propósito específico diseñado”. Esta definición se puede redefinir como “A + B + forma + escala”, que permite la posible elección de A y B, incluyendo la posibilidad de que uno de ellos sea un gas o simplemente el espacio. Estas nuevas variables expanden al diseño del espacio, permitiendo una optimización de propiedades que no es posible si la elección está limitada a solo materiales monolíticos (Ashby & Bréchet, 2003).

Un sistema híbrido puede ser cualquier sistema orgánico-inorgánico o biomineral en el cual, al menos uno de los componentes, orgánico o inorgánico, está presente con un escalamiento de tamaño de décimas a decenas de nanómetros. Los componentes que forman los híbridos pueden ser moléculas, oligómeros o polímeros, agregados e incluso partículas, por lo que son considerados nanocompositos o incluso compositos a escala molecular (Ashby & Bréchet, 2003). Los materiales híbridos orgánico-inorgánico, se encuentran en cuanto a composición y propiedades entre los vidrios inorgánicos y los polímeros orgánicos. Ellos constituyen nuevos materiales ópticos para filtros, guías de ondas ópticas, matrices receptoras para moléculas orgánicas fotoactivas, entre otros (Porque et al., 2000)

Un claro ejemplo de sistemas híbridos son los biocompositos producidos por biomineralización natural, que consiste en una matriz polimérica orgánica reforzada por un depósito inorgánico. En algunas plantas como el arroz, sus tallos y hojas son reforzados con sílice amorfa (Yano et al., 2003)

2.8 Caracterización de Nanopartículas

Se han ideado varios métodos de caracterización para investigar el tamaño, la distribución, la forma, la carga superficial y la porosidad de nanopartículas en diferentes entornos. En este trabajo se analizan las principales técnicas para la caracterización de estos parámetros clave tanto en estado seco como en solución. También se presentan algunas técnicas especializadas para la caracterización de nanopartículas, que permiten ampliar el rango de información accesible para obtener una visión más profunda de las propiedades específicas de estas (Doña, 2020).

2.8.1 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Esta técnica es utilizada para determinar el tamaño de las nanopartículas, así como su morfología presentada durante la síntesis, además en las imágenes obtenidas

durante el análisis, se puede apreciar si existe una dispersión o aglomeración de las nanopartículas (Pu et al., 2020).

2.8.2 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Es la técnica de imagen de alta resolución basada en un haz enfocado de electrones de alta energía que atraviesa en un patrón de rasterizado, que se emplea para la comprobación morfológica en alta resolución y tridimensional de las nanopartículas (Verma et al., 2020) .

2.8.3 Dispersión dinámica de la luz (DLS)

Es una técnica de medición óptica para la caracterización de sistemas dispersos. La técnica evalúa las fluctuaciones de alta frecuencia en la luz dispersa, que reflejan la dinámica de los procesos microestructurales y vibraciones elásticas en los geles, la transformación sol-gel o la aglomeración de partículas, permitiendo una estimación del diámetro hidrodinámico de las nanopartículas formadas, evaluando su estabilidad y polidispersidad (Babick, 2019).

2.8.4 Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis)

También se conoce como espectroscopia electrónica. Esta herramienta analítica se utiliza para la estimación cuantitativa de analitos principalmente compuestos orgánicos conjugados, metales de transición y macromoléculas. Se utiliza para la caracterización inicial de cambios potenciales en la selectividad de las nanopartículas magnéticas dopadas y resulta fundamental para el análisis de las propiedades ópticas y poder determinar las concentraciones metálicas en los procedimientos sintéticos (Sikorski et al., 2021).

2.8.5 Espectroscopía de dispersión de energía de rayos X (EDX)

Es una de las más importantes herramientas de caracterización utilizadas en la química del estado sólido de los materiales. La EDX es una herramienta sencilla para

determinar el tamaño y la forma de la celda unitaria de cualquier compuesto, que generalmente se encuentra acoplada a la técnica de TEM lo cual permite un análisis de la composición química de la muestra de manera cualitativa y cuantitativa (S & A, 2018).

2.8.6 Potencial Z

Esta técnica es ampliamente empleada para medir la estabilidad de las nanopartículas, debido a la presencia de un surfactante que se adsorbe en la superficie de las nanopartículas (Doña, 2020).

2.8.7 Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico (TGA) se emplea para llevar a cabo los parámetros termodinámicos de todas las muestras. Los parámetros cinéticos, como la energía de activación térmica, la entalpía, la entropía y la energía de Gibbs, son determinados a partir de las estadísticas del TGA, con lo que se comprueba el grado de recubrimiento de materia orgánica que se encuentra presente en las nanopartículas (Rami et al., 2020).

2.8.8 Espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)

Se verifica la existencia y la naturaleza de la materia polimérica que se encuentran en las nanoestructuras, ya sea durante la etapa de funcionalización de las nanopartículas metálicas, como en la de recubrimiento polimérico, e incluso evaluar el grado de atrapamiento de moléculas de interés en el microgel (Doña, 2020).

Capítulo III

3. Metodología

3.1 Introducción

Al conjunto de procedimientos que permiten sistematizar un estudio de manera aplicada y ordenada, se conoce como metodología de la investigación, de esta manera un diseño sistemático del mismo se vuelve fiable y garantiza resultados válidos que respondan a los objetivos planteados, por las cuales se considera que dichos procedimientos son los más pertinentes para abordar el objeto de estudio (Coelho, 2020).

El presente estudio se basa en la recopilación de información, definiendo el problema en base a una búsqueda bibliográfica estructurada y que garantice la veracidad de la misma, de tal manera la organización del contenido, permitirá concluir con el análisis de los resultados obtenidos en base a los métodos de síntesis de nanopartículas, sistemas híbridos y su caracterización.

3.2 Tipo de Investigación

Existen diferentes tipos de investigación que pueden clasificarse según la naturaleza de su objeto de estudio, propósitos o el nivel de conocimiento que se desea alcanzar. Se puede investigar desde diferentes perspectivas, objetivos o teniendo en cuenta los tipos de datos, procedimientos o métodos (Hernández Gracia, 2018).

3.2.1 Investigación exploratoria

La investigación exploratoria es un tipo de investigación utilizada para estudiar un problema que no está claramente definido, permite comprender el tema, pero sin proporcionar resultados concluyentes. Aunque la investigación exploratoria es una técnica muy flexible, comparada con otros tipos de estudio, implica que el investigador esté dispuesto a correr riesgos, ser paciente y receptivo (Questionpro, 2019). En base a

uno de los objetivos de este trabajo de la unidad de integración curricular, la información que se puede encontrar está disponible en varias fuentes, más no una clasificación completa de todos los métodos de síntesis de nanopartículas a partir de biopolímeros, con este método se puede complementar la información que sirva de base y apoyo para futuras investigaciones dentro del campo de la nanotecnología en la carrera de Petroquímica.

3.2.2 Investigación inductiva

Mediante esta investigación los datos e información que se estudia son preliminares, para dar paso a un enfoque más amplio sobre el caso de estudio, de esta manera respecto al tema planteado en el trabajo de integración curricular, buscar información sobre la biomasa utilizada para sintetizar los nanobiopolímeros, método de síntesis de nanopartículas, y nanosistemas híbridos permitirá generalizar un conjunto de métodos de obtención que estén al alcance del investigador.

La investigación descriptiva se refiere al diseño de la investigación, creación de preguntas y análisis de datos que se llevarán a cabo sobre el tema. Se conoce como método de investigación observacional porque ninguna de las variables que forman parte del estudio está influenciada (Ávila Baray, 2006). Dentro de este contexto se describe la biomasa utilizada, los biopolímeros comúnmente utilizados, cada uno de los métodos de síntesis de nanopartículas, los equipos o instrumentos utilizados, y los diferentes sistemas híbridos formados por nanopartículas, así como su caracterización.

3.3 Diseño de la investigación

Constituye la guía práctica esencial para la buena consecución de una investigación, los elementos integrantes de dicho diseño conforman un todo unificado, con relaciones de interconexión que facilitan el desarrollo adecuado del tema que trata

(Suárez et al., 2016). El presente trabajo corresponde a un diseño documental, no experimental.

3.3.1 Diseño documental

El diseño documental, abarca una revisión bibliográfica referente a los objetivos planteados, buscando información relevante dentro de buscadores científicos los cuales contienen artículos con investigaciones recientes, tesis de pregrado, maestría y doctorados. Empezando por información que abarque el planteamiento y justificación del problema, definiciones conceptuales con ideas claras; para cumplir con el primer objetivo se buscó la clasificación de biopolímeros presentes en diferentes tipos de biomasa; las nanopartículas derivadas de biopolímeros y sus aplicaciones.

Para cumplir con el segundo objetivo se buscó los diferentes métodos de síntesis de nanopartículas; durante esta búsqueda se revisó de dos a tres artículos que traten del mismo método de síntesis para complementarlo y generalizarlo. En lo que respecta al tercer objetivo, sobre la caracterización de nanosistemas híbridos en base a polisacáridos, se ha tomado información previa del marco teórico, con definiciones conceptuales de matrices híbridas, polisacáridos, los elementos que conforman una matriz híbrida, sus aplicaciones, métodos de síntesis, entre otros.

Capítulo IV

4. Resultados y discusión

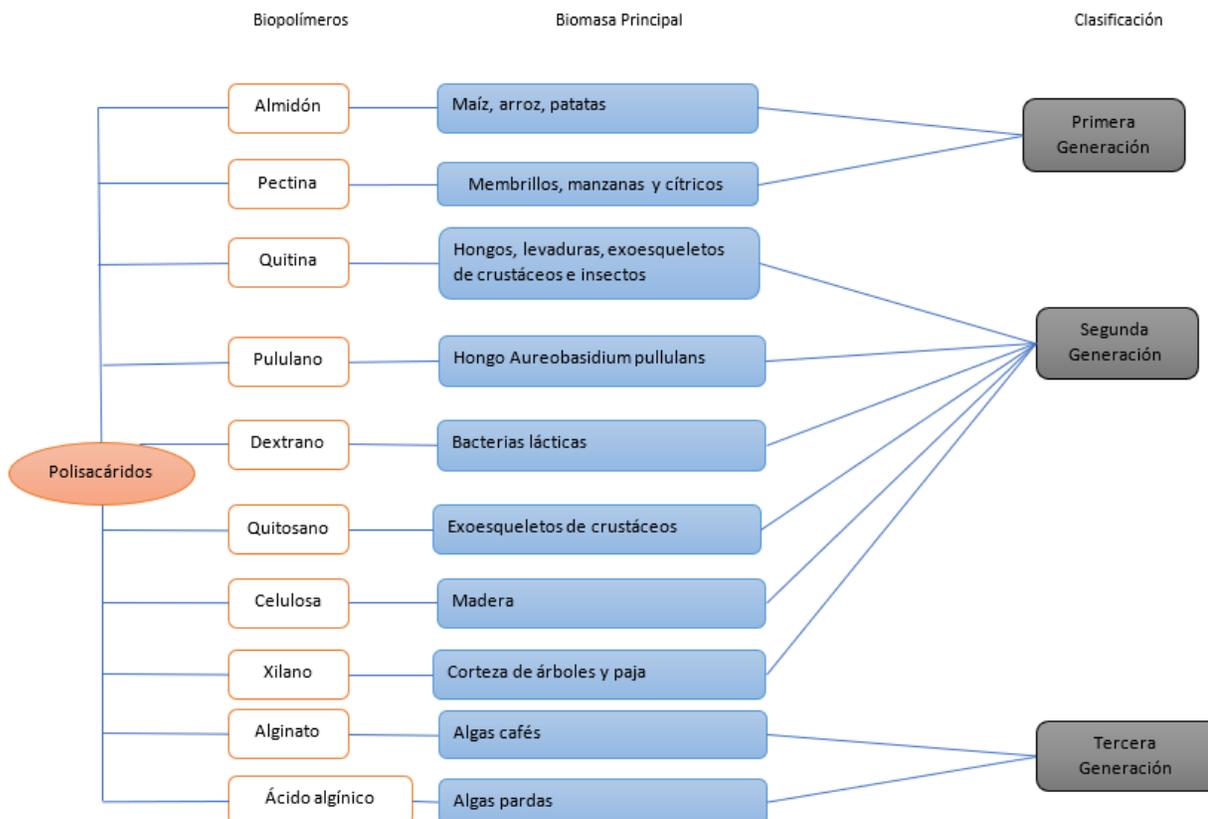
De acuerdo con la revisión bibliográfica en esta investigación se prestó mayor atención a las nanopartículas a partir de biopolímeros, mismas que se pueden clasificar en: polisacáridos y proteínas

4.1 Nanopartículas de Polisacáridos

Se trata de polímeros generalmente hidrofílicos utilizados en la preparación de micropartículas y nanopartículas (Ullah et al., 2019). La obtención de estos materiales basadas en polisacáridos puede adaptar propiedades dependiendo de la modificación química y la síntesis de las partículas. Como se puede observar en la figura 6, de acuerdo con el estudio se presenta desde la izquierda distintos biopolímeros a partir de polisacáridos de diferentes tipos de biomasa de: primera, segunda y tercera generación.

Figura 6

Polisacáridos utilizados para sintetizar nanopartículas

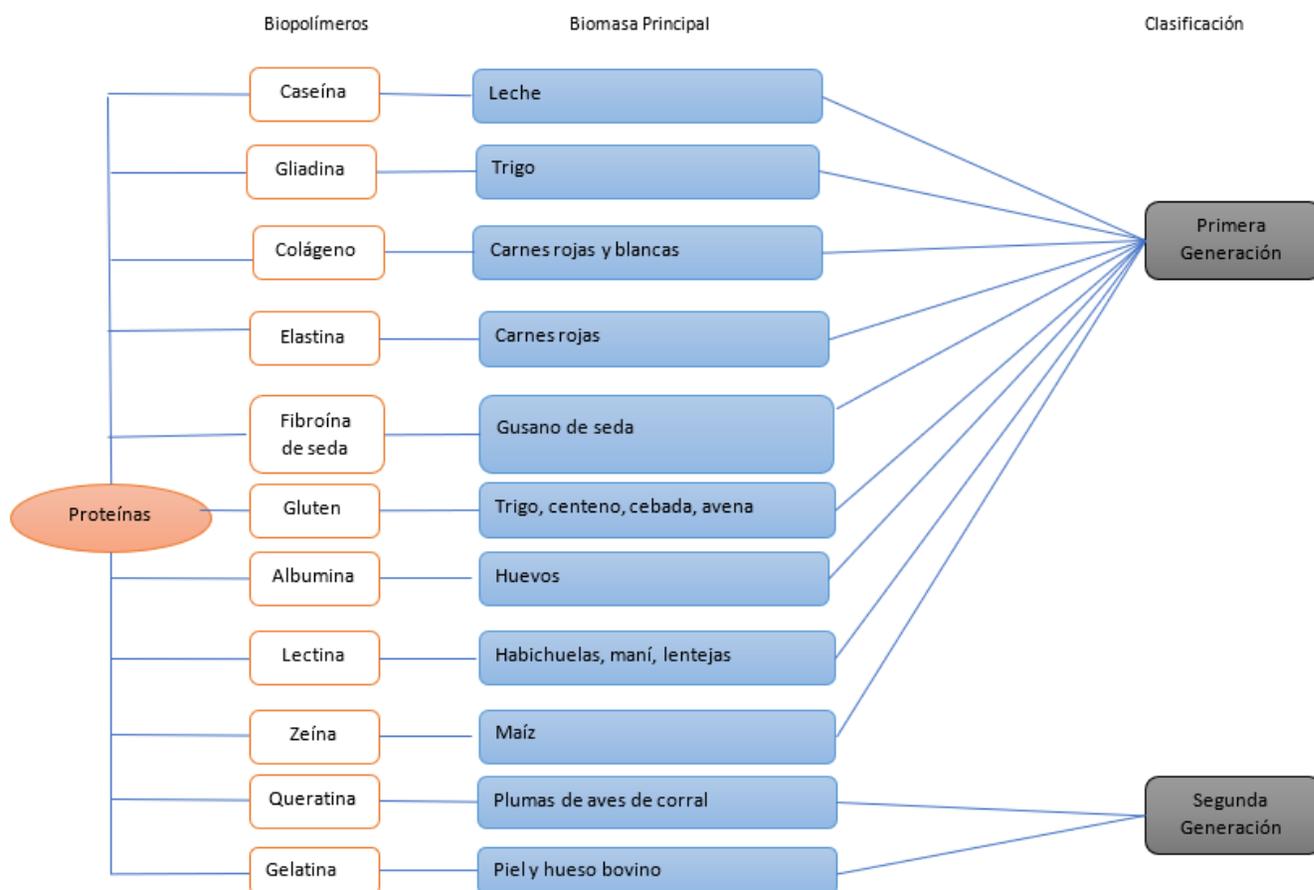


4.2 Nanopartículas de proteínas

En la figura 7 se presentan las proteínas más utilizadas para sintetizar nanopartículas.

Figura 7

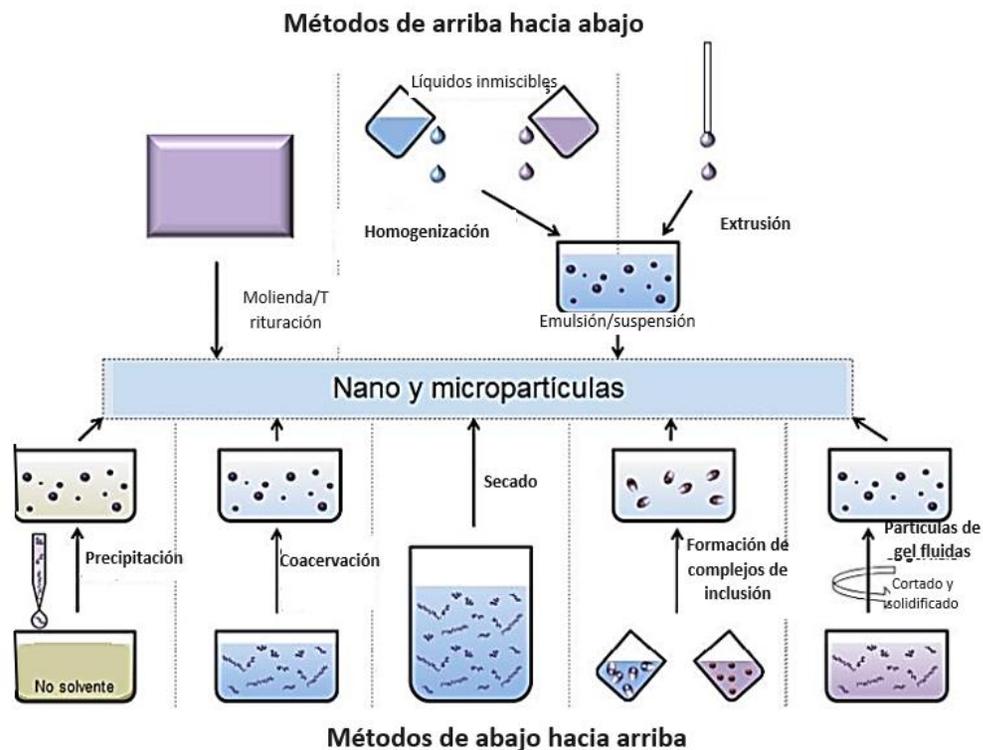
Fuentes de diferentes tipos de proteínas utilizados para sintetizar nanopartículas



Las técnicas para sintetizar nanopartículas a partir de biomasa de primera, segunda y tercera generación son: descendentes (top down) o ascendentes (bottom up) (figura 9). Para su aplicación, estos métodos deben ser comercialmente viables, rentables, utilizar disolventes no tóxicos, ser aplicables a ingredientes de grado alimentario y ser fáciles de aumentar la escala (Joye & McClements, 2014).

Figura 8

Métodos para la obtención de nanopartículas.



Nota. Tomado de *Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: Fabrication, characterization, and application* (p.421), por (Joye & McClements, 2014), Elsevier

4.3.1 Técnica Top-Down

Este método implica el uso de fuerzas disruptivas (cizalla, impacto o compresión) para romper moléculas grandes utilizando procesos como homogenización y extrusión. Estos métodos son ampliamente utilizados a nivel industrial, pero los equipos necesarios durante el proceso generan altos costos para su funcionamiento y mantenimiento además de obtener imperfecciones en la superficie de las nanopartículas (Joye & McClements, 2014).

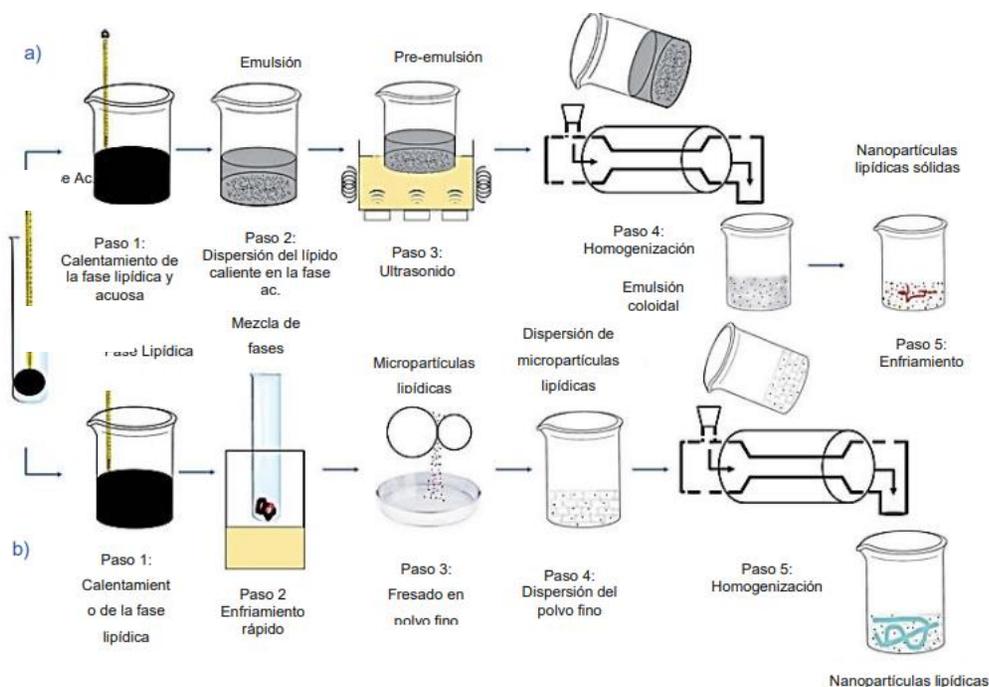
➤ **Homogenización**

Los métodos de homogeneización implican la formación de una emulsión mezclando dos líquidos inmiscibles mediante un dispositivo mecánico. Tras la formación de la emulsión, la fase interna se gelifica mediante tratamiento térmico o la adición de agentes gelificantes, los más utilizados suelen ser cationes multivalentes, como: Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y Al^{3+} (B. N. Singh & Kim, 2005) (Bhattacharya et al., 2013), surfactantes o agentes de acidificación como glucono-delta-lactona (Nag et al., 2011). También se han utilizado cationes monovalentes para inducir la gelificación, basándose en el cribado electrostático (Joye & McClements, 2014).

Por ejemplo, para obtener nanopartículas de biopolímeros a baja y alta presión (figura 10), se usa lípidos como surfactantes; en el primer paso de ambos procesos, los biopolímeros se calientan a unos 5-10 °C por encima del punto de fusión del lípido para que el biopolímero se disuelva o se disperse en el lípido fundido. Generalmente el rango de concentración del lípido está entre el 5% y el 20% p/v. En el segundo paso, la fase acuosa que contiene las moléculas anfífilas se añade a la fase lipídica (a la misma temperatura de fusión de los lípidos) y se obtiene la preemulsión caliente mediante un dispositivo de agitación de alta velocidad. El lípido se somete a alta presión (100-1000 bar) a través de un espacio estrecho (unos pocos μm) durante 3-5 veces, lo que depende de la formulación y del producto requerido. Antes de la homogeneización, el biopolímero se dispersa o se disuelve en la fusión de lípidos. En el tercer paso, el polvo se convierte en micropartículas mediante molienda, a continuación, las micropartículas se disuelven en solución acuosa en frío de surfactante. En el último paso, para obtener las nanopartículas, la homogeneización suele realizarse durante 5 ciclos a 500 bares (Duan et al., 2020).

Figura 9

Métodos de obtención de nanopartículas por homogenización: a) en caliente, b) en frío.



Nota. Tomado de *A brief review on solid lipid nanoparticles: part and parcel of contemporary drug delivery systems* (p.26782), por (Duan et al., 2020), The Royal Society of Chemistry

En la tabla 3, se realizó una recopilación de las investigaciones acerca de la producción de nanopartículas mediante el método de homogeneización (Ni et al., 2020). Se observa que el tamaño de partícula incrementa, conforme se eleva la presión de homogeneización, un ejemplo claro es el caso de la celulosa pues a una presión de 10-70 MPa se obtiene partículas de tamaños de 200 nm (Ding & Kan, 2017); mientras, que para el almidón a una presión de 30-40 MPa el tamaño se encuentra en 288,2 nm (L. Chen et al., 2020).

Las nanopartículas de colágeno y albúmina presentaron un tamaño de $44,80 \pm 3,83$ nm y $87,63 \pm 1,15$ nm respectivamente, lo cual resulta óptimo, pues se ha

informado ampliamente de que el tamaño y la forma de nanopartícula formulada desempeña un papel crucial en la carga de un fármaco, la liberación, la orientación y la absorción de las partículas, puesto que si el tamaño de las partículas supera los 100 nm, su distribución y propiedades farmacocinéticas cambian, y puede detectarse fácilmente en el torrente sanguíneo y en órganos como el hígado, los pulmones, el riñón y el bazo.

Tomando en cuenta que el índice de polidispersidad (PDI) mide el grado de heterogeneidad de partículas en una mezcla con valores en el rango de 0 a 1, y valores $>0,5$ indican aglomeración de las partículas, todas las partículas excepto la celulosa que no se ha reportado, presentan un valor por debajo de 0,5 indicando una buena dispersión.

Los valores del potencial zeta reportados para la caseína y albúmina de -14,9 y 11,7 mV respectivamente, por lo tanto, para la caseína existe inestabilidad debido las interacciones moleculares en regiones hidrofóbicas, lo que resulta en la generación de micelas proteicas de tamaño nanométrico considerable (H. Chen et al., 2021) (Rathore et al., 2020).

Tabla 3

Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de homogeneización.

Biomasa	Biopolímero	Gramos de biopolímero	Presión	Temp.	Tiempo	Surfactante	Índice de polidispersidad (PDI)	Potencial zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Polisacárido	Almidón	0,15 g	30-40 MPa	25 °C	2 h	N,N metilen diacrilamida	0,216	-	288,2	(Ding et al., 2016)
Polisacárido	Celulosa	0, 20 mg	10-70 MPa	45 °C	3 h	Ácido sulfúrico	-	-	200	(Ni et al., 2020)
Proteína	Caseína	6 mg	1 atm	25 °C	10 min	Metanol	0,2	14,9	405,2	(L. Chen et al., 2020)
Proteína	Colágeno	6 mg	1 atm	8 °C	4 h	Malondialdehído	0,299 ± 0,024	-	48	(Rathore et al., 2020)
Proteína	Albumina	447 mg	15000 psia	25 °C	1 min	Polioxietileno aceite de ricino	0,185 ± 0,009	11.7 ± 0.61	87.63 ± 115	(H. Chen et al., 2021)
Polisacárido	Celulosa	17,5 mg	207 MPa	45 °C	3 h	Ácido sulfúrico	-	-	50	(Ren et al., 2014)
Proteína	Albúmina	150 mg	1 atm	30 °C	20 min	Etanol-Cloroformo	0,152	-19,9	156,2	(Safavi et al., 2017)

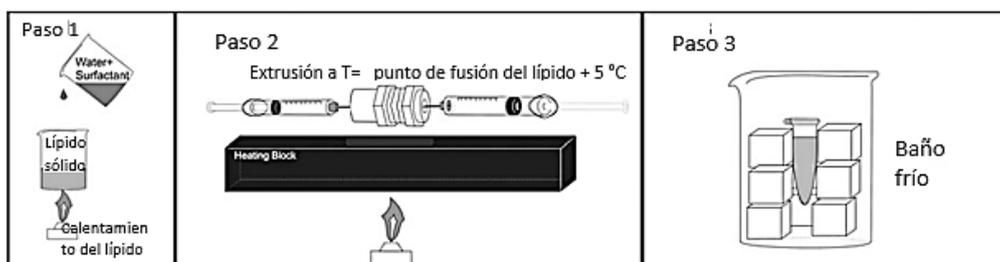
➤ Extrusión

A escala de laboratorio la solución de biopolímero se carga en una jeringa y se extruye a través de una aguja en una solución que promueve la gelificación. El tamaño de las partículas obtenidas depende del diámetro de la aguja, del caudal y de la viscosidad de la solución y de las propiedades del entorno de gelificación (Joye & McClements, 2014).

La producción de nanopartículas lipídicas (figura 10) consiste generalmente de tres pasos: En el primer paso la solución acuosa tensioactivo-cosurfactante (precalentada por encima de la temperatura de fusión del lípido sólido) se añade al lípido fundido, seguido de una homogeneización agitando enérgicamente y evitando los cambios de temperatura; en el segundo paso la emulsión caliente se carga en la jeringa emisora y se procede a la extrusión varias veces, terminando siempre en la jeringa receptora para evitar la contaminación. La extrusión se realiza a una temperatura superior a la de fusión del lípido, utilizando un bloque de calentamiento; y finalmente las nanopartículas lipídicas se transfieren a un baño de hielo y se almacenan a 4 °C (de Jesús et al., 2013).

Figura 10

Proceso de obtención de nanopartículas lipídicas mediante extrusión.



Nota. Tomado de *Microemulsion extrusion technique: a new method to produce lipid nanoparticles* (p.3), por (de Jesus et al., 2013), Springer

En la tabla 4 se muestra un resumen de varias nanopartículas sintetizadas con el método de extrusión, todas llevadas a procesos con presión de 1 atmósfera, observando para el almidón tres tamaños diferentes de 160, 238 y 50 nm, esta

diferencia se debe al efecto de reticulantes e incremento de la temperatura, pues en el primer caso, se tiene una temperatura superior a los otros dos casos, además el uso de un reticulante tuvo un efecto significativo en la reducción de tamaño para el primer caso, en comparación del segundo, para el tercer caso se tiene un diámetro mucho menor, puesto que la exposición a ultrasonido por mayor tiempo disminuye el tamaño de partícula (Song et al., 2011).

Para los índices de polidispersidad se mostraron distribución de tamaño monomodal y una alta homogeneidad de tamaño, lo que se explica debido a la introducción de los grupos succínicos aniónicos en las moléculas, puesto favorecen la repulsión electrostática entre las partículas y la estabilización de la suspensión coloidal (Escobar-Puentes et al., 2019) (Baidya et al., 2020).

Tabla 4

Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de extrusión.

Biomasa	Biopolímero	Gramos de biopolímero	Presión	Temperatura	Tiempo	Tensioactivo	Índice de polidispersidad (PDI)	Potencial zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Polisacárido	Almidón	5 g	1 atm	75 °C	2 h	Glioxal	-	-	160	(Song et al., 2011)
Polisacárido	Almidón	200 g	1 atm	40 °C	40 min	Anhídrido 2-octenílico succínico	0,230	-62	238	(Escobar-Puentes et al., 2019)
Polisacárido	Almidón	5 mg	1 atm	50 °C	24 h	Ácido cítrico	0,2	14,9	50	(González Seligra et al., 2016)
Polisacárido	PLGA	30 mg	1 atm	25 °C	30 min	Dimetil sulfóxido	0,101	-16,4	234	(Baidya et al., 2020)
Polisacárido	Celulosa	5 g	1 atm	80 °C	10 min	Poli(óxido de etileno)	-	-	50	(Zhang et al., 2016)
Polisacárido	PLGA	10 mg	1 atm	45 °C	1 h	Acetona	-	-23,1	97,8	(Zhao et al., 2017)

4.3.2 Técnica Bottom-Up

La obtención de nanopartículas por autoensamblaje molecular incluye a métodos como: precipitación, coacervación, formación de complejos de inclusión, secado por pulverización, así como gelificación iónica y térmica. La formación de nanomateriales se debe a cambios en las condiciones del medio como: pH, fuerza iónica, temperatura o concentración. Estos métodos, permiten mayor control en el tamaño, morfología y estabilidad termodinámica de las partículas (Joye & McClements, 2014).

➤ Precipitación antisolvente

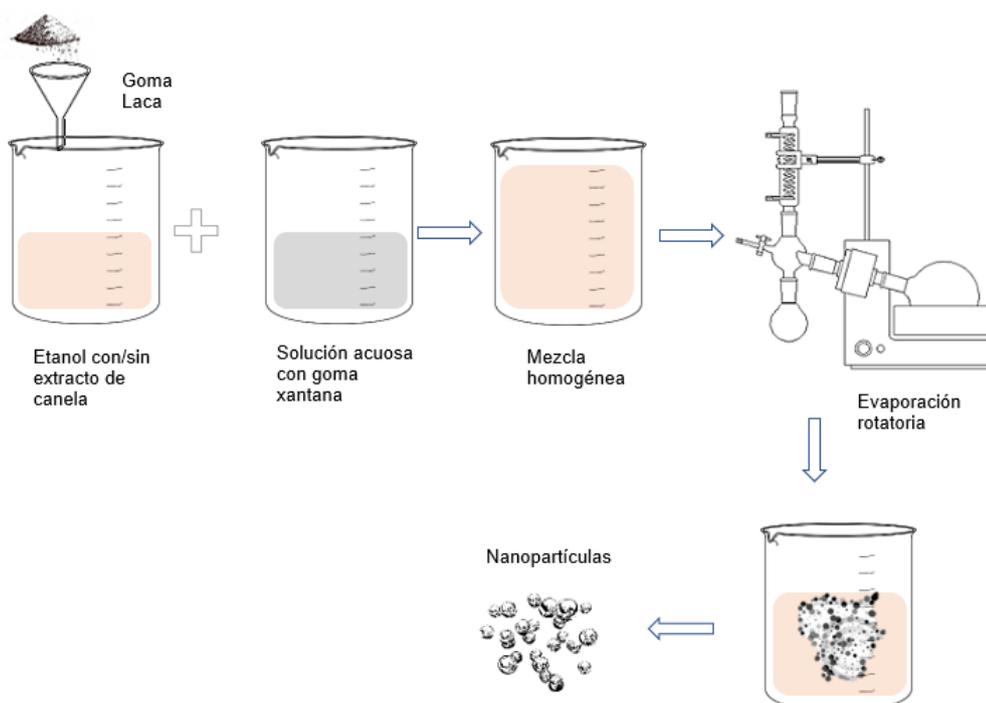
La precipitación con antisolventes es adecuada para producir nanopartículas tanto de polisacáridos como de proteínas. Se consigue disminuyendo la calidad del disolvente e induciendo así la sobresaturación, que proporciona una fuerza motriz para la precipitación del soluto. Hay una serie de líquidos que se utilizan habitualmente como disolventes y antisolventes, como el agua, disolventes orgánicos o el CO₂ supercrítico (Ebert et al., 2017) . Cualquiera que sea el disolvente y el antisolvente seleccionado, deben ser miscibles en el rango de concentración en el que se utilizarán durante la producción de las nanopartículas. Después de que se forman las partículas, es importante que haya una repulsión suficientemente fuerte entre ellas para evitar que se agreguen. Se pueden distinguir diferentes etapas de producción en el proceso de precipitación antisolvente: generación de sobresaturación, nucleación, crecimiento de las partículas y coagulación (Joye & McClements, 2014).

Un proceso que describe este método está relacionado a la obtención de nanopartículas cargadas de extracto de canela (figura 11). Previamente la canela molida en polvo es sometida a la extracción en etanol con una proporción de 1:10 durante 48 horas a temperatura ambiente ($\pm 20^{\circ}\text{C}$). Después el residuo de polvo de canela se separa con un filtro de vacío, el extracto de canela se mezcla con una solución etanólica de goma laca en polvo al 2% p/p en varias proporciones (0% a 50% (p/p)). La mezcla se inyecta lentamente en una solución de goma xantana (0,3% p/p)

en una proporción de 1:3 (p/p) utilizando una jeringa. Después, la mezcla homogénea se somete a evaporación rotatoria para eliminar el etanol y formar nanopartículas coloidales (Muhammad et al., 2020).

Figura 11

Preparación de nanopartículas cargadas de canela por el método de precipitación antisolvente.



Nota. Tomado de *The Radical Scavenging Activity and Thermal Stability of Cinnamon Extract-Loaded Nanoparticles* (p.149), por (Muhammad et al., 2020), Caraka Tani

En la tabla 5 se realizó un resumen de la nanopartículas de varios biopolímeros sintetizados por el método de precipitación antisolvente con presiones de operación de 1 atm excepto para la zeína cuya presión es de 5000 psia, con un rango de temperatura entre 25 a 45 °C; respecto al pH para la obtención de nanopartículas de zeína se tienen valores de 7, 6,5 y 5.8 para cada referencia, observando que su tamaño de partícula disminuye conforme el pH también lo hace, esto podría atribuirse

al impacto significativo de las interacciones hidrofóbicas facilitadas por la alta fuerza iónica y la acidez, de la misma manera sucede con el incremento de la presión (Ebert et al., 2017) (Zou et al., 2016) (Sana et al, 2019). Para el índice de polidispersidad se observa que la distribución del tamaño de las partículas es monomodal, pues es relativamente pequeño (<0.4), mostrando una distribución uniforme lo que indica que son estables a la agregación extensiva; mientras que ,para el potencial zeta se tienen valores negativos a valores de pH por encima de 6, puesto que a valores inferiores el potencial se vuelve positivo como es el caso de la zeína a un valor de 5.8 y un potencial zeta de 10.9; por lo tanto, el potencial zeta de las nanopartículas de zeína depende del pH, cambiando de positivo a negativo con el aumento del mismo, esto sugiere que las fuerzas electrostáticas y las interacciones hidrofóbicas podrían ser los principales factores que afectan a la estabilidad de las partículas (Shlar et al., 2015) (Cui et al., 2021).

Tabla 5*Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de precipitación antisolvente*

Biomasa	Biopolímero	Cantidad de biopolímero	Presión	Temp.	Ph	Tiempo	Antisolvente	Índice de polidispersidad (PDI)	Potencial zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Proteína	Zeína	1 g	5000 psi	40 °C	7	2 h	Citrato de fosfato	0,2	-30	120	(Ebert et al., 2017)
Proteína	Zeína	2.64 g	1 atm	40 °C	6,5	1 h	Buffer de fosfato	-	-32	260	(Zou et al., 2016)
Proteína	Zeína	1,5 g	1 atm	45 °C	5,8	48 h	Agua desionizada	0,124	10.9 ± 1.9	197	(Cui et al., 2021)
Proteína	Curcumina	1 g	1 atm	25 °C	7	1 h	Polivinilpirrolidona	0,188	-22 ± 4.3	175	(Shlar et al., 2015)
Polisacárido	Almidón	1 g	1 atm	25 °C	-	1 h	Etanol	0,302	-	248	(Sana et al., 2019)

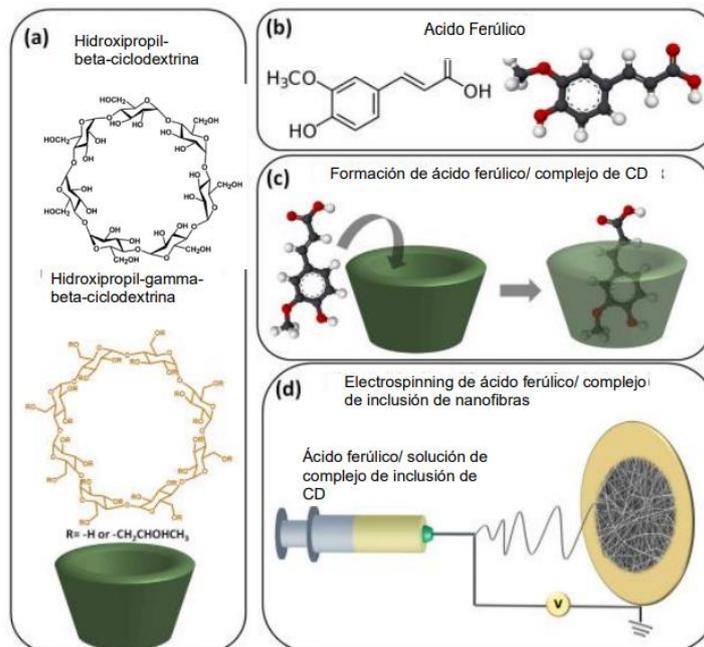
➤ **Formación de complejos de inclusión**

Los complejos de inclusión se refieren a la encapsulación molecular de una molécula huésped bioactiva en una molécula huésped con cavidad. Las fuerzas subyacentes a este método son los enlaces de hidrógeno, las fuerzas de Van Der Waals y las interacciones hidrofóbicas. Sin embargo, en la industria alimentaria suele ser difícil encontrar biopolímeros que tengan cavidades adecuadas. Las ciclodextrinas, la β -lactoglobulina y el almidón forman complejos de inclusión con ingredientes activos. Los complejos de inclusión se han utilizado para la encapsulación de moléculas orgánicas volátiles, para el enmascaramiento de olores o sabores o la conservación de aromas (Joye & McClements, 2014).

Un ejemplo de este proceso es la formación de nanofibras de ácido ferúlico/ciclodextrina; aquí, el exceso de cantidad de ácido ferúlico y ciclodextrina modificada con concentraciones de 0 a 8 mM se mezcla en 5 mL de agua destilada en viales de vidrio. Luego, los viales de vidrio se agitan en un espacio de poca luz (450 rpm, 25 °C) durante 24 horas utilizando un agitador de incubación. Una vez equilibrados, los sistemas acuosos se filtran a través de filtros de membrana (0,45 μ m, PTFE) para eliminar el ácido ferúlico no disuelto (figura 12) (Celebioglu & Uyar, 2020).

Figura 12

a) Estructura de la ciclodextrina, b) estructura del ácido ferúlico, c) formación del complejo de inclusión, d) electrospinning del ácido ferúlico.



Nota. Tomado de *Development of ferulic acid/cyclodextrin inclusion complex nanofibers for fast-dissolving drug delivery system* (p.3), por (Celebioglu & Uyar, 2020), Elsevier

En la tabla 6, se aprecia información sobre la síntesis de nanopartículas con el método de formación de complejos de inclusión, donde la ciclodextrina es por excelencia el biopolímero receptor para la formación de complejos, pues es altamente hidrofílico debido a la presencia de los grupos hidroxil erizados mientras que el interior es ligeramente lipofílico, esta propiedad única la convierte en una candidata adecuada para el desarrollo de complejos de inclusión con moléculas hidrofóbicas (Jiang, Wang, et al., 2021). Respecto al tamaño de partícula el complejo formado con fisetina presenta un menor tamaño en comparación con las demás, pues se ha determinado que el tamaño de las nanopartículas depende de la concentración de la molécula huésped, también se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de ciclodextrina induce la agregación y un aumento del tamaño de las partículas (Hadian et al., 2018). El índice

de polidispersidad fue menor a 0,4 para todas nanoparticulas lo que indica que se encuentran dispersas y formando suspensiones de buena calidad, así mismo para el potencial zeta se obtienen valores considerables dentro del rango límite de estabilidad pues se considera que ésta mejora después de la incrustación de moléculas huésped en cavidades de ciclodextrina (Pant & Negi, 2018).

Tabla 6

Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de formación de complejos de inclusión.

Biomasa	Biopolímero/ molécula receptora	Molécula huésped	Cantidad de molécula huésped	Presión	Temp .	Tiempo	Tensioactivo	Índice de polidispers idad PDI	Potenci al zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Polisacáridos	Ciclodextrina	Ácido ferúlico	4,5 g	1 atm	25 °C	24 h	Glioxal	-	-	220	(Song et al., 2011b)
Polisacárido	Ciclodextrina	Catequina	6 mg	1 atm	45 °C	5 h	Etanol	0,232	-	195,2	(Jiang, Wang, et al., 2021)
Polisacárido	Ciclodextrina	Fisetina	5 mg	1 atm	50 °C	30 min	Etanol	-	8,71	87,27	(Kadari et al., 2017)
Polisacárido	Ciclodextrina	Geraniol	0,20 g	1 atm	37 °C	1 h	Tetrametilsilano	0,16	-21,1	111	(Hadian et al., 2018)
Polisacárido	Ciclodextrina	Catequina	5,8 mg	1 atm	60 °C	20 min	Etanol	0,2	-	79,14	(Jiang, Jia, et al., 2021)
Polisacárido	TPP- Ciclodextrina	Quitosano	17,5 mg	1 atm	25 °C	1 h	Ácido acético	0,346	27,33	104,2	(Pant & Negi, 2018)

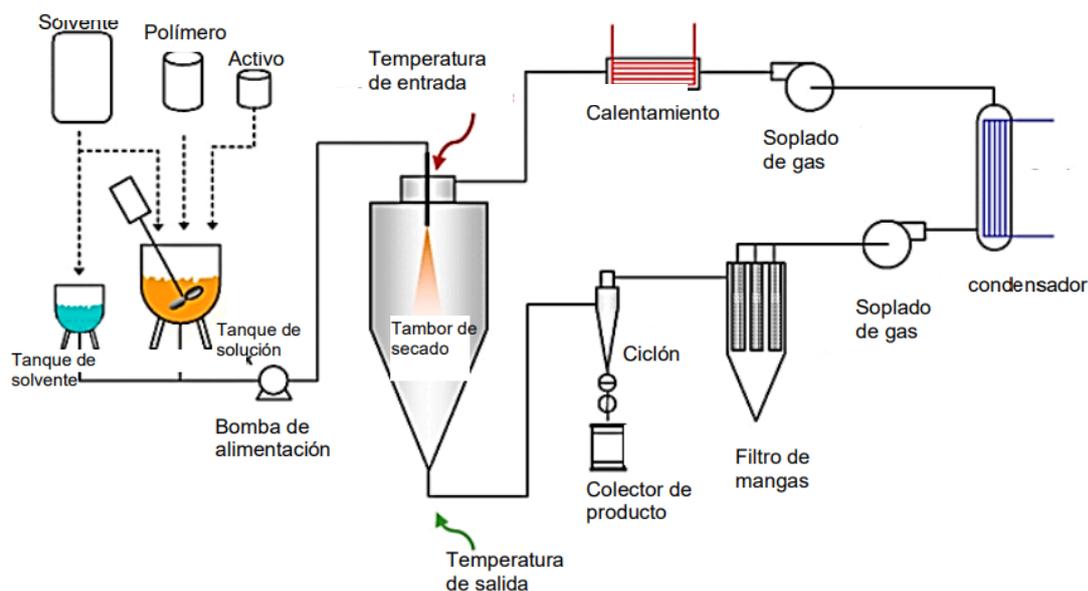
➤ **Secado**

Las soluciones y suspensiones de bioactivos y biopolímeros se atomizan hasta obtener gotas finas. Estas finas gotas se introducen en una corriente de aire caliente que induce la rápida evaporación del disolvente de las gotas que finalmente da lugar a la formación de microesferas o microgeles. Los diámetros de las partículas obtenidas mediante el secado por pulverización varían entre 1 y 10 μm . El secado por atomización utiliza dispersiones a base de agua y evita así el uso de disolventes orgánicos (Joye & McClements, 2014).

El proceso sigue cuatro pasos: preparación de la materia prima líquida, atomización de la alimentación en forma de spray a través de una boquilla y contacto con el gas de secado caliente, formación de partículas por transferencia de masa evaporativa del líquido desde la gota en el gas de secado y, por último, la separación del producto seco del gas (Malamatari et al., 2020).

Figura 13

Representación esquemática del proceso de secado para obtener nanopartículas



Nota. Tomado de Spray Drying for the Preparation of Nanoparticle-Based Drug

Formulations as Dry Powders for Inhalation (p.8), por (Malamatari et al., 2020), MDPI

En la tabla 7 se muestra la síntesis de biopolímeros por secado con parámetros de presión y temperatura que influyen significativamente en la síntesis. Existen presiones muy bajas para la albúmina, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y quitosano, pues estos biopolímeros fueron sometidos a condiciones de liofilización después de la disolución con el respectivo disolvente, siendo un parámetro crítico del proceso, ya que define la temperatura de entrada de la solución polimérica al equipo (Pedrozo et al., 2020). El tamaño de partícula es relativamente alto para la albúmina y quitosano con 300 y 496,9 nm respectivamente, mientras que para la celulosa y PLGA se tienen tamaños aceptables (H. Chen et al., 2021). El PDI fue reportado para la albúmina (0,27), PLGA (0,2) y quitosano (0,476), indicando que se tiene partículas monodispersas y homogéneas pues se acercan a 0, siendo deseable porque contiene una sola población en lo que respecta al tamaño, por lo contrario, si se acercan a la unidad se tiene muestras polidispersas con diferentes tamaños y aglomeraciones (Fonte et al., 2012). Para el potencial zeta observado es aceptable excepto para la albúmina que presenta un valor de -32 mV fuera del rango de estabilidad (± 30 mV), esta negatividad se debe a los grupos terminales de la albúmina, y a la posición de estos grupos en las superficies de las nanopartículas (Pedrozo et al., 2020).

Tabla 7*Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de secado*

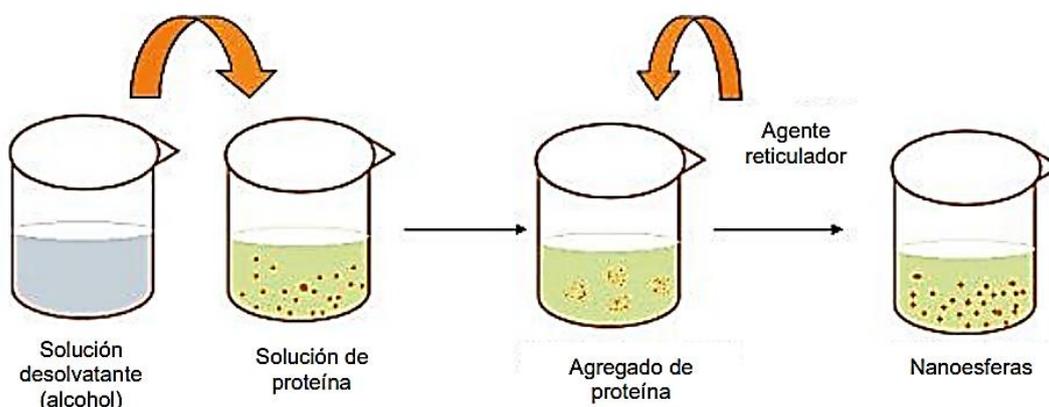
Biomasa	Biopolímero	Gramos de biopolímero	Presión	Temp.	Tiempo	Solvente	Índice de polidispersidad PDI	Potencial zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Proteína	Albúmina	25 mg	35 mBar	100 °C	15 min	Rutina	0,27	-32,1	300	(Pedrozo et al., 2020)
Polisacárido	Celulosa	1,8 g	1 atm	55 °C	-	Acetato de 1-etil-3-metilimidazolio	-	-	100	(al Hakkak et al., 2019)
Polisacárido	PLGA	-	1 atm	150 °C	30 min	Diclorometano	-	25,16	100	(Bhambere et al., 2013)
Polisacárido	PLGA	200 mg	0,09 mBar	100 °C	3 h	Diclorometano	0,2	-13,2	256	(Fonte et al., 2012)
Polisacárido	Quitosano	447 mg	0,09 mBar	120 °C	3 h	Ácido acético	0,476	-	496,9	(H. Chen et al., 2021)

➤ **Coacervación**

La coacervación se conoce popularmente como técnica de separación de fases. Este método implica la segregación de la solución polimérica homogeneizada en una fase densa rica en polímeros, a menudo denominada coacervados, y otra capa con bajo contenido en polímeros. El recuento de los polímeros añadidos y la separación final de las fases da lugar a dos categorías: simple y compleja. Los coacervados simples se forman utilizando un solo tipo de polímero y la disolución del polímero para la separación de fases es inducida por la adición de sales inorgánicas no solventes junto con cambios de temperatura. Sin embargo, los coacervados complejos se derivan de la mezcla de polímeros de carga opuesta que se mantienen fuertemente por interacciones electrostáticas. Los coacervados simples o complejos son estabilizados y endurecidos mediante el uso de reticulantes químicos, como el glutaraldehído, el formaldehído o mediante tratamiento térmico. La cantidad de polímero y su peso molecular, junto con la viscosidad de los disolventes son los principales factores que controlan el tamaño de las partículas (Verma et al., 2020a).

Figura 14

Representación esquemática del método de coacervación /separación de fases (fase continua acuosa).



Nota. Tomado de *Nanobiomaterials in Drug Delivery*, (p.121), por (Dubey et al., 2016), Elsevier.

En la tabla 8 se aprecia distintos valores de pH para la formación de nanopartículas con el método de coacervación, observando que el tamaño de partícula es independiente del mismo pues en algunos casos como la zeína (pH 8) se tiene un tamaño de 120 nm, mientras que para la quercetina (pH 4) se tiene un tamaño de 480 nm y para la albúmina (pH 7) 110 nm, observando que un incremento o disminución del pH no produce el mismo efecto en el tamaño (Kaushik et al., 2019). Para el índice de polidispersidad las nanopartículas de albúmina con pH 7 presentan el menor valor de PDI que las demás, produciendo una muestra muy homogénea y estable, pues su valor (0,06) es prácticamente cercana al valor de 0, para las demás nanopartículas se observa un valor menor a 0,5 lo cual indica una monodispersión aceptable. Respecto al potencial zeta el quitosano presenta un valor fuera del rango de estabilidad pues posee un valor positivo de 34 mV, lo que podría deberse al tipo de solvente o al pH en el que se forman los coacervados (Muralidharan & Shanmugam, 2021).

Tabla 8

Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de coacervación.

Biomasa	Biopolímero	Gramos de biopolímero	Presión	Temp.	Tiempo	pH	Reticulante	Índice de polidispersidad PDI	Potencial zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Proteína	Zeína	-	1 atm	25 °C	20 min	8	Agar	-	-30	120	(Kaushik et al., 2019)
Proteína	Albúmina	50 mg	1 atm	20 °C	30 min	7	Glutaraldehído	0,06	-	110	(Galisteo-González & Molina-Bolívar, 2014)
Proteína	Albúmina	50 mg	1 atm	25 °C	20 min	9	Glutaraldehído	0,4	-	632	(Sun et al., 2018)
Proteína	Caseína	600 mg	2 bar	45 °C	30 min	7,4	Formaldehido	0,19	-12	138	(Peñalva et al., 2018)
Proteína	Quercetina	-	1 atm	15 °C	3 h	4	Persulfato de potasio	0,182	-27,4	480,1	(Talarico et al., 2021)
Polisacárido	Quitosano	-	1 atm	25 °C	15 min	6,8	Sulfato sódico	0,34	14,7	479	(Wong et al., 2020)
Polisacárido	Quitosano	6 mg	1 atm	25 °C	40 min	7,4	Dextrano sulfato sódico	0,358	34,4	256,9	(Muralidharan & Shanmugam, 2021)

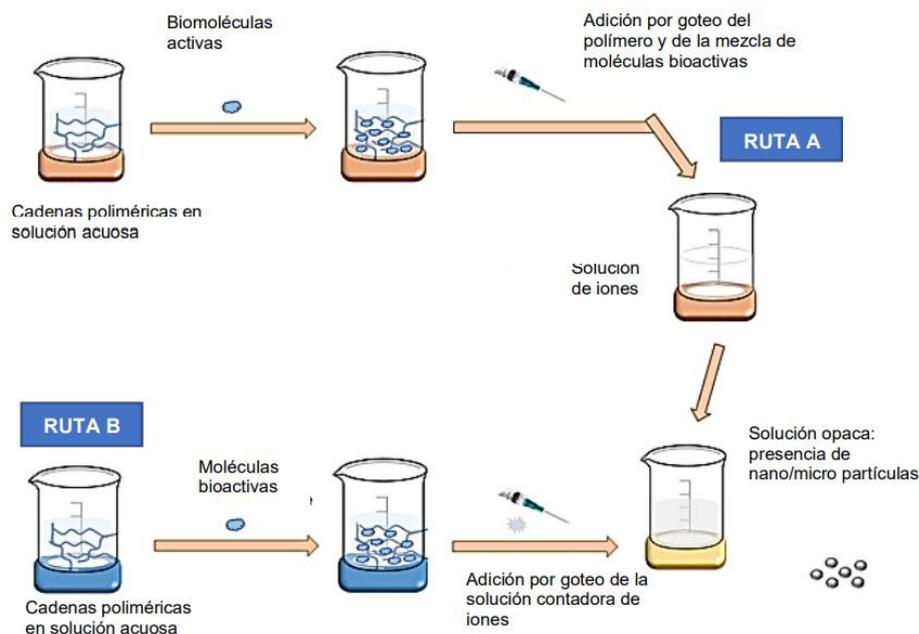
➤ **Formación de partículas de gel fluidas**

Las partículas de gel fluidas (o cizalladas) se forman al aplicar fuerzas de cizallamiento sobre una solución de biopolímero (ya sea un polisacárido o una proteína) en proceso de gelificación. El proceso de gelificación debe ocurrir de manera uniforme en todo el sistema para producir partículas con una distribución de tamaño razonablemente estrecha. Este método suele dar lugar a la formación de suspensiones fuertemente empaquetadas de partículas gelificadas (Joye & McClements, 2014).

La producción de nanopartículas de quitosano en presencia de tripolifosfato TPP de sodio describe de mejor manera este método. Esta reacción en particular aprovecha el comportamiento catiónico del quitosano en presencia de ácidos diluidos y el carácter polianiónico del TPP. Los grupos amino del quitosano cargados positivamente se entrecruzan en presencia de grupos fosfato cargados negativamente para formar hidrogeles. Agitando constantemente la mezcla en un rango específico de concentraciones para cada reactivo, las nanopartículas aparecen espontáneamente. En la figura 17 la ruta A muestra un procedimiento por el cual la solución polimérica es previamente mezclada con el principio activo y posteriormente añadida a la solución de contracción mediante una bomba de jeringa. Por la vía B, la solución polimérica se mezcla primero con el principio activo y posteriormente recibe los contraiones que se añaden gota a gota. Ambas rutas pueden utilizarse para polímeros catiónicos o aniónicos (Pedroso-Santana & Fleitas-Salazar, 2020).

Figura 15

Esquema de la producción de nanopartículas por el método de gelación ionotrópica.



Nota. Tomado de *Ionotropic gelation method in the synthesis of nanoparticles/microparticles for biomedical purposes* (p.2), por (Pedroso-Santana & Fleitas-Salazar, 2020), Wiley Online Library

En la tabla 9 se reporta el tamaño de partícula mediante el método de gelación, donde las nanopartículas de quitosano presentan un valor muy aceptable de 70 nm y un índice de polidispersidad bajo de 0,3, esto puede atribuirse a la temperatura de 50 °C, siendo la más alta de los otros procesos de gelación, presentando buena dispersión y una forma homogénea con una forma relativamente esférica y de superficie regular (Spadari et al., 2019), mientras que las nanopartículas del mismo biopolímero presentan un valor mayor de 373 nm, esto podría interpretarse como consecuencia de la concentración del mismo, al usar una cantidad muy baja en comparación a las otras formulaciones. Con respecto al potencial zeta del biopolímero de quitosano presenta un valor fuera del rango de estabilidad con 38,7 al usar una alta concentración (2g), pues se debería haber usado una temperatura mayor para poder tener un mejor control y

estabilización y posterior dispersión uniforme de las nanopartículas, los otros valores negativos son propios de la naturaleza aniónica del polímero, siempre y cuando se usen concentraciones bajas de los mismos (Gonzalez-Melo et al., 2021). El índice de polidispersidad caracterizados por este método de síntesis es relativamente semejante pues tienen valores similares y menores a 0,5 mostrando una buena uniformidad en la muestra (Khalid et al., 2018) (Kiilll et al., 2017)

Tabla 9

Síntesis de nanopartículas de varios biopolímeros por el método de gelación.

Biomasa	Biopolímero	Gramos de biopolímero	Presión	Temp.	Tiempo	Índice de polidispersidad PDI	Potencial zeta (mV)	Tamaño de partícula (nm)	Referencia
Polisacárido	Alginato	1,35 g	1 atm	25 °C	24 h	0,40	-36,2	346,5	(Spadari et al., 2019)
Polisacárido	Alginato	-	1 atm	25 °C	15 h	-	-	200	(Paques et al., 2014)
Proteína	Gelatina	5 g	1 atm	25 °C	60 min	-	-	169,60	(L. Lin et al., 2018)
Polisacárido	Quitosano	0,2 g	2 bar	50 °C	2 h	0,3	-	70	(Budi et al., 2020)
Polisacárido	Quitosano	2,4 mg	1 atm	25 °C	3 h	0,3	-27,4	373	(Gonzalez-Melo et al., 2021)
Polisacárido	Alginato	4 mg	1 atm	37 °C	25 min	0,481	-	350	(Khalid et al., 2018)
Polisacárido	Quitosano	2 g	1 atm	25 °C	24 h	0,283	38,7	166,2	(Kiilll et al., 2017)

4.2 Nanosistemas híbridos

Como se mencionó en el apartado 2,9 un material híbrido puede definirse como: “Una combinación de dos o más materiales en una predeterminada geometría y escala, sirviendo óptimamente a un propósito específico diseñado” (Ashby & Bréchet, 2003).

Los nanosistemas híbridos pueden diseñarse para ser biocompatibles, resistentes al calor, resistentes a las enzimas y adaptadas para tener propiedades superficiales mecánicas y reológicas deseables (Asgari et al., 2019). Las propiedades únicas de los nanosistemas híbridos de polímeros les permiten desempeñar un papel importante en diferentes campos.

Los materiales híbridos, formados por sistemas poliméricos y de base inorgánica u orgánica han sido objeto de numerosos estudios publicados recientemente (Ashby & Bréchet, 2003).

El desarrollo de materiales poliméricos híbridos puede evitar la síntesis de nuevas moléculas, que es un proceso globalmente costoso que puede tardar varios años en llegar a la elaboración y aprobación. Así, la combinación de propiedades en un único sistema híbrido puede tener varias ventajas sobre las plataformas no híbridas, como las mejoras en la desintegración estructural, alta estabilidad, liberación prematura, baja tasa de encapsulación y cinética de liberación inespecífica (Ferreira Soares et al., 2020).

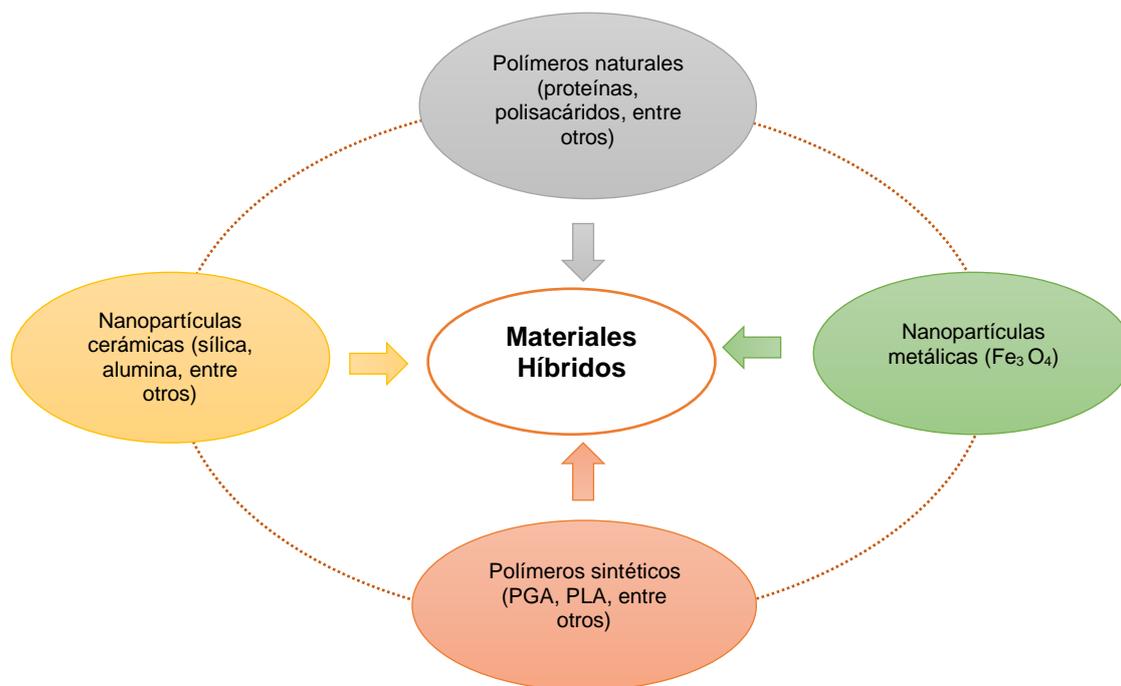
Los nanosistemas híbridos son capaces de combinar diferentes materiales orgánico-orgánico y orgánico-inorgánico (figura 17); además, se pueden obtener características superiores como: buenas propiedades mecánicas, físicas y térmicas, actividad antimicrobiana mediante la combinación de materiales con diferentes composiciones químicas. Las nanopartículas híbridas de polímeros pueden prepararse a partir de la combinación de componentes inorgánicos, como las nanopartículas de óxido metálico, el grafeno, los nanotubos de carbono, sílice y polímeros como se puede observar en la tabla 4 (Pinto et al., 2021).

Las micropartículas obtenidas a partir de los sistemas híbridos pueden ser analizadas con las mismas técnicas de caracterización de nanopartículas (TEM, SEM, DLS, UV-Vis, EDX, TGA, FTIR-ATR), para conocer los cambios morfológicos en las matrices de polisacáridos, así como cambios cristalinos, estabilidad térmica y la influencia en las propiedades funcionales como la hidrofobicidad y absorción de radiación UV (Ferreira Soares et al., 2020).

La unión de polímeros sintéticos a nivel atómico, en lugar de mezclarlos es un avance importante en la ciencia de los polímeros, ya que permite combinar las propiedades ventajosas de ambos polímeros, sin inconvenientes como la fase de separación, que se observa cuando los polímeros naturales o partículas inorgánicas se mezclan. La combinación de dos o más materiales puede cambiar sus propiedades individuales y crear materiales híbridos con características nuevas y únicas. Las propiedades sinérgicas e híbridas se derivan de la elevadísima superficie entre las fases, en la que las propiedades físicas y químicas de los polímeros pueden transmitirse a los materiales inorgánicos (o a los polímeros biológicos); en consecuencia, pueden cambiar la biodistribución, la solubilidad y mejorar la estabilidad del sistema (Ferreira Soares et al., 2020).

Figura 16

*Formación de un sistema híbrido por la combinación de 2 o más partículas de:
Polímeros naturales (PN), Nanopartículas metálicas (NM), Nanopartículas cerámicas (NC), Polímeros sintéticos (PS).*



Nota. Tomado de *Polymer-hybrid nanoparticles: Current advances in biomedical applications* (p.2), por (Ferreira Soares et al., 2020), Elsevier

En la tabla 10 se ha recopilado información sobre el método de síntesis de diferentes sistemas híbridos y sus características físico-químicas.

Diferentes proporciones se utilizan para obtener nanopartículas híbridas de lípido-quitosano, resultando la proporción 20:1 de mayor eficiencia de encapsulación (89.2%) debido a la presencia de una capa lipídica en la superficie exterior del polímero la cual aumenta la encapsulación del fármaco, proporciona integridad estructural y evita la fuga de fármacos hidrofílicos, además se observa una monodispersidad de 0,21 y un mejor perfil de estabilidad de 21,1 mV) debido a una interacción de cargas negativas y positivas en dicha concentración; sin embargo, al aumentar la concentración de lípidos, el valor del potencial zeta pasa de positivo a negativo (M. M. Khan et al., 2019).

Para el sistema híbrido Zeína/montmorillonita el tamaño de partícula se encuentra en el rango de 200 a 300 nm, dependiendo de la concentración de zeína; respecto a las propiedades mecánicas, los valores de resistencia a la tracción tienden

a aumentar con el incremento de las concentraciones de concentraciones de MMT. La máxima resistencia a la tracción y el módulo de Young se observan en las películas de zeína que contienen %1 MMT; su eficiencia de encapsulación fue del 75%, se evaluó su actividad antimicrobiana de las soluciones formadoras de película mediante el método de difusión en disco contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas y por último se determinó la capacidad de absorción de agua (90 %) manteniendo el equilibrio de humedad dentro del sistema (Gunes et al., 2020).

En la síntesis híbrido de Goma kalaya (GK)/cloisita (CL)/ cinamaldehído (CIN), el tamaño de partícula que se tiene es de 600 nm, el espesor y la resistencia a la tracción de las películas GK aumentan con la adición de la nanoarcilla de cloisita en un 9,52% y 73,16% respectivamente, el contenido de humedad también baja significativamente con la adición de la cloisita y el cinamaldehído; además existe una alta solubilidad en agua (77,39%), debido a la alta propiedad hidrofílica de GK; con respecto a la actividad antimicrobiana no se presenta respuesta de inhibición contra patógenos en el sistema GK/CL, mientras que el sistema GK/CL/CIN muestra actividades antibacterianas contra los patógenos conforme se aumenta la concentración de CIN (Cao & Song, 2019).

Las nanopartículas híbridas alginato/celulosa se sintetizan en agua desionizada utilizando miel natural como agente estabilizador, obteniendo partículas con un tamaño de 70 ± 15 nm, con una proporción específica de alginato y celulosa de 6:1 respectivamente y con una concentración del 1% de surfactante, además la carga negativa y la gran superficie de las nanopartículas de celulosa facilitan la unión de la molécula fármacos, logrando una alta eficiencia de carga del $69,73 \pm 1,92\%$, por otro lado la alta viscosidad de la miel le confiere propiedades antibacterianas y favorece la formación de partículas más estables, mientras que el potencial zeta determinado es de $-20,15$ mV, el valor negativo es atribuido a la presencia de grupos carboxilos libres en la superficie del alginato, se debe tomar en cuenta que el valor del potencial zeta también proporciona información sobre la estabilidad de las nanopartículas ya que un

potencial zeta dentro del rango ± 30 mV es adecuado para aplicaciones de administración de fármacos, ya que tienen una buena estabilidad en suspensión (Thomas et al., 2018).

Para los sistemas híbridos de Alginato/ óxido de grafeno (GO) se tiene una mejora de las propiedades mecánicas: resistencia a la tracción, módulo, tenacidad a la fractura, fatiga y resistencia al desgaste junto con propiedades termoeléctricas superiores, de esta manera la resistencia a la tracción alcanzó un 68,4% en comparación a las partículas de alginato puro (44%), lo que indica un considerable efecto de refuerzo de las nanopartículas de GO en la matriz, esta mejora de las propiedades mecánicas se atribuye a la reticulación iónica del alginato mediante un adecuado intercambio de iones (Zia et al., 2017).

Con el método por medio de fundición con disolvente se obtienen partículas de 230 nm y un PDI de 0,206 del sistema híbrido alginato/ MMT, mejorando resistencia a la tracción y el módulo de Young en un 113% y un 917%, respectivamente, en comparación con la mezcla pura de alginato, esto debido a la gran superficie específica que aportan las nanopartículas, las interacciones interfaciales polímero/ arcilla (Naderizadeh et al., 2019).

Las propiedades mecánicas y térmicas también mejoran en la síntesis de sistemas híbridos de dextrano (D) / poliacrilácido (PAA)/ carbonato de calcio (CC) con un tamaño de partícula de 50 nm, este aumento de la estabilidad térmica puede atribuirse a la elevada estabilidad térmica del carbonato y a la interacción con la matriz D/PAA, además se ha comprobado que la resistencia a la tracción de los nanocompuestos preparados con un 8 % en peso de carga de carbonato de calcio se incrementa en tres veces en comparación con la matriz D/PAA, también se ha determinado que existe actividad antibacteriana medida a partir de los diámetros de zona de inhibición de las bacterias (Sethy et al., 2020).

Las nanopartículas obtenidas de pectina (P) / ferrita de níquel (NiFe) presentan un tamaño de partícula de 15-20 nm con la proporción de P-NiFe de 0,1:1

respectivamente, por medio del método hidrotérmico y secado; mediante TEM de baja resolución se determina que el diámetro medio de las nanopartículas de NiFe así como las propiedades magnéticas de saturación se reducen con el aumento del porcentaje en peso de pectina; dentro de las propiedades catalíticas, la pectina derivada de la biomasa puede ser usada como bio sorbente y las nanopartículas de ferrita como fotocatalizadores para la eliminación de contaminantes orgánicos como tintes, pesticidas, iones metálicos, etc (Gupta et al., 2020).

Para el sistema híbrido de gelatina-quitosano/plata el tamaño promedio de partícula obtenido está en el rango de 25 a 45 nm, puesto que el tamaño y la forma de las nanopartículas de plata dependen de su concentración, así como de la naturaleza de las sustancias reductoras y estabilizadoras; con el fin de observar las propiedades mecánicas de la película formada por el sistema híbrido la película sin nanopartículas de plata (AgNPs) muestra valores de resistencia a la tracción (TS) y elongación a la rotura (EAB) de $28,87 \pm 0,49$ MPa y $17,99 \pm 0,68\%$, respectivamente; los resultados también muestran que la TS disminuye mientras que el porcentaje de EAB se eleva con el incremento de la concentración de AgNPs en las películas; los valores de TS de las películas indican que son mecánicamente comparables a los de las películas de plástico de uso corriente, como el HDPE (22-23 MPa) y LDPE (19-44 MPa) (Kumar et al., 2018)

Tabla 10

Resumen de varios sistemas híbridos, sus características y métodos de producción.

Nanosistema Híbrido	Característica	Método de producción	Variables del proceso	Tamaño de partícula	Referencias
Lípido/quitosano (PN /PN)	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño óptimo de las partículas, eficacia de la encapsulación, óptimos para el sistema de administración de fármacos. 	Gelificación iónica de un solo paso	<ul style="list-style-type: none"> • Quitosano:10 mg • Temperatura: ambiente • Agitación: 10000 rpm • Tiempo: 30 min • Razón Quitosano/Lípido: 5:1 	181.0 ± 0.43 nm	(M. M. Khan et al., 2019)
Zeína/montmorillonita (MMT) (PN/NC)	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de absorción de agua del 90%. • Eficiencia de encapsulación 75%. • Resistencia a la tracción. • Actividad antimicrobiana. 	Fundición con disolvente	<ul style="list-style-type: none"> • Zeína: 15% p/v • Etanol: 95% v/v • Glicerol 20% p/p • Tiempo de agitación: 2 h • Radios de MMT: 0,5-1% 	300-600 nm	(Gunes et al., 2020)
Goma kalaya/cloisita/cinamaldehído (PN/NC)	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la tracción. • Actividad antimicrobiana. • Bajo contenido de humedad: 22,97%. • Alta solubilidad en agua: 77,39%. 	Homogeneización	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de GK: 2,5% p/v • Concentración de Cloisita: 3%, 7%, 11% de GK p/p • Mezclado: 400 rpm • Tiempo de mezclado: 24 h • Tiempo de agitación mezcla/glicerol: 1 H • Temperatura: 80 °C 	600 nm	(Cao & Song, 2019)
Alginato/celulosa (PN/PN)	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad antimicrobiana. • Eficiencia de encapsulación: 69,7 %. 	Gelación ionotrópica	<ul style="list-style-type: none"> • Solución sódica de alginato: 1% p/v • Tiempo de homogenización: 5 min 	20-100 nm	(Thomas et al., 2018)

	<ul style="list-style-type: none"> • Buena estabilidad: potencial z= -20 Mv. 		<ul style="list-style-type: none"> • Centrifugación: 3500 rpm • Tiempo de centrifugación: 5 min 		
Óxido de grafeno/alginato (NC/PN)	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de las propiedades mecánicas: resistencia a la tracción, módulo, tenacidad a la fractura, fatiga, y resistencia al desgaste 	Secado (lío-filización)	<ul style="list-style-type: none"> • Alginate :0,5 g • Oxido de Grafeno: 5-20% • Tiempo de agitación: 1 h • Disolvente: Cloruro de calcio (0,13332 g) 	100 nm	(Zia et al., 2017) (Majdoub et al., 2021)
Almidón/ montmorillonita (MMT) (PN/NC)	<ul style="list-style-type: none"> • Buenas propiedades mecánicas. • Buena estabilidad de partículas. 	Fundición con disolvente	<ul style="list-style-type: none"> • Almidón: 0,85 g • Temperatura de gelatinización del algodón: 95 °C • Tiempo de mezclado: 30 min • Temperatura de secado: 60 °C 	230 nm	(Naderizadeh et al., 2019)
Dextrano/poliacrilácido /Carbonato de calcio (PN/PS)	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia térmica y mecánica. • Actividad antibacteriana. 	Homogenización	<ul style="list-style-type: none"> • Poliacrilácido: 1,82 M • Dextrano: 2% • Carbonato de calcio: 8% • Agitación: 200 rpm • Temperatura de agitación: 55 °C 	50 nm	(Sethy et al., 2020)
Pectina/ ferrita de níquel (PN/NM)	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedades magnéticas. • Propiedades catalíticas. 	Síntesis hidrotérmica y secado	<ul style="list-style-type: none"> • Radio molar P:NiFe: 0,1-1 • Temperatura: 160°C • Tiempo: 15 h • Secado: 70 °C por 1 h 	15-20 nm	(Gupta et al., 2020)
Gelatina- quitosano/ nanopartículas de plata (PN/PN)	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resistencia a la tensión, mejor estabilidad. 	Fundición con disolvente	<ul style="list-style-type: none"> • Quitosano: 2 g • Gelatina: 2 g • Disolvente: ácido acético, 2% v/v • Agitación: 500 rpm, 30 min 	25-45 nm	(Kumar et al., 2018)

Capítulo V

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

- En esta revisión bibliográfica se clasificó a los biopolímeros en proteínas y polisacáridos, debido a sus múltiples usos y aplicaciones, bajo costo de producción, no sólo porque puede compensar los costes primarios de la producción de biopolímeros, sino también mejorar las economías locales, la sostenibilidad medioambiental, y la reutilización de los recursos locales; aunque existen biopolímeros a partir de microorganismos, esto conlleva un proceso más extenso, desde el cultivo de microorganismos selectivos, hasta sus elevados costos de producción, consecuencia de que solo algunos puedan producirse a gran escala.
- Se observó que ciertas nanopartículas presentan tamaños menores a 100 nm como es el caso del colágeno con 48 nm y el quitosano con 70 nm, obtenidos por homogeneización y gelación respectivamente; por otro lado las nanopartículas que presentaron tamaños superiores a 300 nm son: el quitosano con 496 nm y el quitosano con 479 nm obtenidas por coacervación, mientras por el método de gelación se obtuvieron tamaños de 373 nm y 632 nm para el quitosano y albúmina; por lo tanto, por el método de síntesis de nanopartículas por coacervación se obtienen partículas de gran tamaño.
- El índice de polidispersidad (PDI) observado en los nano biopolímeros presentan valores por debajo de 0,5, lo que indica una buena dispersión en la muestra, aun así se observó dos valores cercanos a 0 y dos valores próximos a 0,5, tal es el caso de la albúmina (0,06), caseína (0,19) obtenidas por el método de coacervación, lo que infiere tener nanopartículas homogéneas y sin aglomeraciones, mientras que el alginato obtenido por gelación presenta un valor de 0,40 y 0,481, lo que supone una dispersidad media, lo que conlleva a que se formen aglomeraciones entre partículas.

- Para los sistemas híbridos: lípido/quitosano, zeína/MMT y alginato/celulosa se reportó eficiencias de encapsulamiento de: 89,2%, 75% y 69,7% respectivamente, observando que el primero posee mejores ventajas de encapsulamiento, pues se encuentra presente una superficie lipídica, lo que mejora sustancialmente esta propiedad, con relación a la actividad antimicrobiana el sistema alginato/celulosa presenta mejores propiedades, debido a que se utiliza miel como agente estabilizante, conociendo que la misma en estado puro aporta tales propiedades.

5.2 Recomendaciones

- Mediante esta revisión se han observado ciertas características que se presentan para todas las nanopartículas sintetizadas, mediante diferentes métodos, como es el índice de polidispersidad y potencial zeta, pH, presión y temperatura de operación, entre otros, usando esta información se puede profundizar la investigación en aquellos métodos que usan proteínas o polisacáridos que presenten buenos PDI y potencial zeta, para economizar y tener procesos más viables pues la intención es mejorar la comparabilidad de las propiedades de las nanopartículas para garantizar el éxito de la transferencia de conocimientos científicos a las aplicaciones.
- Manejar eficientemente los residuos orgánicos que se producen en la provincia de Cotopaxi, siendo que es un sector con una gran producción agrícola y se puede tratar para obtener materia prima para la obtención de nanopartículas poliméricas industriales del mundo real. aplicaciones industriales en el mundo real.
- Ampliar la búsqueda en la síntesis de nuevos sistemas híbridos en base de proteínas y polisacáridos, ya que estos son económicamente viables y

abundantes en comparación a otros materiales como el óxido de grafeno, la montmorillonita (MMT) o las nanopartículas metálicas.

6. Bibliografía

- Al Hakkak, J., Grigsby, W. J., Kathirgamanathan, K., & Edmonds, N. R. (2019). Generation of Spherical Cellulose Nanoparticles from Ionic Liquid Processing via Novel Nonsolvent Addition and Drying. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2019(1), 1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/2081027>
- Asgari, S., Saberi, A. H., McClements, D. J., & Lin, M. (2019). Microemulsions as nanoreactors for synthesis of biopolymer nanoparticles. *Trends in Food Science & Technology*, 86(1), 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.02.008>
- Ashby, M. F., & Bréchet, Y. J. M. (2003). Designing hybrid materials. *Acta Materialia*, 51(19), 5801–5821. [https://doi.org/10.1016/S1359-6454\(03\)00441-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6454(03)00441-5)
- Baidya, G., Tiwary, R., Mudassir, M., Singh, N., Saha, S., Chosdol, K., Sinha, S., & Chattopadhyay, P. (2020). Passive internalization and active extrusion determines PLGA-nanoparticle concentration in cancer cell lines. *Nanomedicine*, 15(23), 2229-2239. <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0229>
- Baierl, T.-M., & Bogner, F. X. (2021). Plastic Pollution. *The American Biology Teacher*, 83(5), 320-324. <https://doi.org/10.1525/abt.2021.83.5.320>
- Bar-On, Y. M., Phillips, R., & Milo, R. (2018). The biomass distribution on Earth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(25), 6506-6511. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711842115>
- Bhambere, D., Shirivastava, B., Sharma, P., Bukane, N., & Gide, P. (2013). Preparation and Optimization of Dry PLGA Nanoparticles by Spray Drying Technique. *Particulate Science and Technology*, 31(5), 533–540. <https://doi.org/10.1080/02726351.2013.782932>
- Bhattacharya, S. S., Banerjee, S., Chowdhury, P., Ghosh, A., Hegde, R. R., & Mondal, R. (2013). Tranexamic acid loaded gellan gum-based polymeric microbeads for controlled release: In vitro and in vivo assessment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 112(1), 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.07.054>

- Boddu, S. HS., & Vaishya, R. (2012). Preparation and Characterization of Folate Conjugated Nanoparticles of Doxorubicin using Plga-Peg-Fol Polymer. *Medicinal Chemistry*, 02(04), 68-75. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000117>
- Budi, S., Suliasih, B. A., Rahmawati, I., & Erdawati, E. (2020). Size-controlled chitosan nanoparticles prepared using ionotropic gelation. *ScienceAsia*, 46(4), 457. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2020.059>
- Calderón-Jiménez, B., Johnson, M. E., Montoro Bustos, A. R., Murphy, K. E., Winchester, M. R., & Vega Baudrit, J. R. (2017). Silver Nanoparticles: Technological Advances, Societal Impacts, and Metrological Challenges. *Frontiers in Chemistry*, 5(1), 1-26. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00006>
- Cao, T. L., & Song, K. bin. (2019). Active gum karaya/Cloisite Na⁺ nanocomposite films containing cinnamaldehyde. *Food Hydrocolloids*, 89(1), 453–460. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.11.004>
- Celebioglu, A., & Uyar, T. (2020). Development of ferulic acid/cyclodextrin inclusion complex nanofibers for fast-dissolving drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 584(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119395>
- Chabannes, M., Ruel, K., Yoshinaga, A., Chabbert, B., Jauneau, A., Joseleau, J.-P., & Boudet, A.-M. (2001). In situ analysis of lignins in transgenic tobacco reveals a differential impact of individual transformations on the spatial patterns of lignin deposition at the cellular and subcellular levels. *The Plant Journal*, 28(3), 271-282. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313X.2001.01159.x>
- Chen, D., Lawton, D., Thompson, M. R., & Liu, Q. (2012). Biocomposites reinforced with cellulose nanocrystals derived from potato peel waste. *Carbohydrate Polymers*, 90(1), 709-716. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.06.002>
- Chen, H., Huang, S., Wang, H., Chen, X., Zhang, H., Xu, Y., Fan, W., Pan, Y., Wen, Q., Lin, Z., Wang, X., Gu, Y., Ding, B., Chen, J., & Wu, X. (2021). Preparation and characterization of paclitaxel palmitate albumin nanoparticles with high loading

- efficacy: an in vitro and in vivo anti-tumor study in mouse models. *Drug Delivery*, 28(1), 1067-1079. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1921078>
- Chen, L., Wei, J., An, M., Zhang, L., Lin, S., Shu, G., Yuan, Z., Lin, J., Peng, G., Liang, X., Yin, L., Zhang, W., Zhao, L., & Fu, H. (2020). Casein nanoparticles as oral delivery carriers of mequindox for the improved bioavailability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 195(1), 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111221>
- Cui, B., Li, J., Lai, Z., Gao, F., Zeng, Z., Zhao, X., Liu, G., & Cui, H. (2021). Emamectin benzoate-loaded zein nanoparticles produced by antisolvent precipitation method. *Polymer Testing*, 94(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2020.107020>
- de Jesus, M. B., Radaic, A., Zuhorn, I. S., & de Paula, E. (2013). Microemulsion extrusion technique: a new method to produce lipid nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 15(10), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1960-3>
- Ding, Y., & Kan, J. (2017). Optimization and characterization of high-pressure homogenization produced chemically modified starch nanoparticles. *Journal of Food Science and Technology*, 54(13), 4501-4509. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2934-8>
- Doña, M. (2020). *Síntesis y caracterización de nanopartículas metalopoliméricas sensibles a pH y temperatura. Aplicación a la mejora de la respuesta catalítica de nanopartículas metálicas [Tesis de maestría, Universidad de Málaga]*. Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga. <https://hdl.handle.net/10630/21067>
- Duan, Y., Dhar, A., Patel, C., Khimani, M., Neogi, S., Sharma, P., Siva Kumar, N., & Vekariya, R. L. (2020). A brief review on solid lipid nanoparticles: part and parcel of contemporary drug delivery systems. *RSC Advances*, 10(45), 26777–26791. <https://doi.org/10.1039/D0RA03491F>

- Dubey, S., Mody, N., Sharma, R., Agrawal, U., & Vyas, S. P. (2016). Nanobiomaterials. In *Nanobiomaterials in Drug Delivery* (pp. 111–146). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42866-8.00004-6>
- Ebert, S., Koo, C. K. W., Weiss, J., & McClements, D. J. (2017). Continuous production of core-shell protein nanoparticles by antisolvent precipitation using dual-channel microfluidization: Caseinate-coated zein nanoparticles. *Food Research International*, *92*(1), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.12.020>
- Ersoz, M., Isitam, A., & Balabam, M. (2018). *NANOTECHNOLOGY 1* (M. Ersoz, A. Isitam, & M. Balabam, Eds.; 1st ed.). BialOFSET.
- Escobar-Puentes, A. A., Rincón, S., García-Gurrola, A., Zepeda, A., & Martínez-Bustos, F. (2019). Preparation and Characterization of Succinylated Nanoparticles from High-Amylose Starch via the Extrusion Process Followed by Ultrasonic Energy. *Food and Bioprocess Technology*, *12*(10), 1672-1682.
<https://doi.org/10.1007/s11947-019-02328-5>
- Ferreira Soares, D. C., Domingues, S. C., Viana, D. B., & Tebaldi, M. L. (2020). Polymer-hybrid nanoparticles: Current advances in biomedical applications. In *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *131*(1), 1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110695>
- Fonte, P., Soares, S., Costa, A., Andrade, J. C., Seabra, V., Reis, S., & Sarmiento, B. (2012). Effect of cryoprotectants on the porosity and stability of insulin-loaded PLGA nanoparticles after freeze-drying. *Biomatter*, *2*(4), 329–339.
<https://doi.org/10.4161/biom.23246>
- Galisteo-González, F., & Molina-Bolívar, J. A. (2014). Systematic study on the preparation of BSA nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *123*(1), 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.09.028>
- George, A., Sanjay, M. R., Srisuk, R., Parameswaranpillai, J., & Siengchin, S. (2020). A comprehensive review on chemical properties and applications of biopolymers

- and their composites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154(1), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.120>
- González Seligra, P., Eloy Moura, L., Famá, L., Druzian, J. I., & Goyanes, S. (2016). Influence of incorporation of starch nanoparticles in PBAT/TPS composite films. *Polymer International*, 65(8), 938-945. <https://doi.org/10.1002/pi.5127>
- Gonzalez-Melo, C., Garcia-Brand, A. J., Quezada, V., Reyes, L. H., Muñoz-Camargo, C., & Cruz, J. C. (2021). Highly Efficient Synthesis of Type B Gelatin and Low Molecular Weight Chitosan Nanoparticles: Potential Applications as Bioactive Molecule Carriers and Cell-Penetrating Agents. *Polymers*, 13(23), 4078. <https://doi.org/10.3390/polym13234078>
- Goy-López, S., Castro, E., Taboada, P., & Mosquera, V. (2008). Block Copolymer-Mediated Synthesis of Size-Tunable Gold Nanospheres and Nanoplates. *Langmuir*, 24(22), 13186–13196. <https://doi.org/10.1021/la802279j>
- Guan, X. H., Nie, H. R., Wang, H. H., Zhao, J. Y., Wang, Z. P., Wang, R., Liu, B. F., Zhou, G. Y., & Gu, Q. (2020). High-solubility aromatic polyesters with fluorene and phthalein groups: Synthesis and property. *High Performance Polymers*, 32(8), 933-944. <https://doi.org/10.1177/0954008320912314>
- Gunes, S., Tamburaci, S., & Tihminlioglu, F. (2020). A novel bilayer zein/MMT nanocomposite incorporated with H. perforatum oil for wound healing. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6332-9>
- Gupta, K., Komal, Nidhi, Tikoo, K. B., Kumar, V., Bansal, S., Kaushik, A., & Singhal, S. (2020). Synchronous role of coupled adsorption and photocatalytic oxidation on the hybrid nanomaterials of pectin and nickel ferrite leads to the excellent removal of toxic dye effluents. *New Journal of Chemistry*, 44(43), 18879–18891. <https://doi.org/10.1039/D0NJ01414A>
- Guruprasad, L. (2019). Protein Structure. *Resonance*, 24(3), 327-338. <https://doi.org/10.1007/s12045-019-0783-7>

- Hadian, Z., Maleki, M., Abdi, K., Atyabi, F., Mohammadi, A., & Khaksar, R. (2018). Preparation and characterization of nanoparticle β -Cyclodextrin:Geraniol inclusion complexes. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 17(1), 39-51.
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2018.2153>
- Hassan, M. E., Bai, J., & Dou, D. Q. (2019). Biopolymers; Definition, classification and applications. In *Egyptian Journal of Chemistry*, 62(9), 1725-1737.
<https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2019.6967.1580>
- Hernández Gracia, J. F. (2018). Tipos de Investigación. *Boletín Científico de La Escuela Superior Atotonilco de Tula*, 5(9), 35-45.
<https://doi.org/10.29057/esat.v5i9.2885>
- Jia, C., Cheng, Y., Bao, F., Chen, D., & Wang, Y. (2006). pH value-dependant growth of α -Fe₂O₃ hierarchical nanostructures. *Journal of Crystal Growth*, 294(2), 353–357. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2006.06.027>
- Jiang, L., Jia, F., Han, Y., Meng, X., Xiao, Y., & Bai, S. (2021). Development and characterization of zein edible films incorporated with catechin/ β -cyclodextrin inclusion complex nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, 261(1), 1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117877>
- Jiang, L., Wang, P., Kou, L., Wei, H., Ren, L., & Zhou, J. (2021). Preparation and Physicochemical Properties of Catechin/ β -cyclodextrin Inclusion Complex Nanoparticles. *Food Biophysics*, 16(3), 317–324. <https://doi.org/10.1007/s11483-021-09672-0>
- Joye, I. J., & McClements, D. J. (2014). Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: Fabrication, characterization, and application. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 19(5), 417-427.
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2014.07.002>
- Kadari, A., Gudem, S., Kulhari, H., Bhandi, M. M., Borkar, R. M., Kolapalli, V. R. M., & Sistla, R. (2017). Enhanced oral bioavailability and anticancer efficacy of fisetin by

- encapsulating as inclusion complex with HP β CD in polymeric nanoparticles. *Drug Delivery*, 24(1), 224–232. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1245366>
- Kaushik, P., Rawat, K., Aswal, V. K., Kohlbrecher, J., & Bohidar, H. B. (2019). Fluorescent complex coacervates of agar and in situ formed zein nanoparticles: Role of electrostatic forces. *Carbohydrate Polymers*, 224(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115150>
- Khalid, A., Bashir, S., Sohail, M., & Amirzada, M. I. (2018). Characterization of doxorubicin nanoparticles prepared by ionic gelation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(12), 2329-2334. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i12.2>
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908-931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- Khan, M. M., Madni, A., Torchilin, V., Filipczak, N., Pan, J., Tahir, N., & Shah, H. (2019). Lipid-chitosan hybrid nanoparticles for controlled delivery of cisplatin. *Drug Delivery*, 26(1), 765–772. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1642420>
- Kiilll, C. P., Barud, H. da S., Santagneli, S. H., Ribeiro, S. J. L., Silva, A. M., Tercjak, A., Gutierrez, J., Pironi, A. M., & Gremião, M. P. D. (2017). Synthesis and factorial design applied to a novel chitosan/sodium polyphosphate nanoparticles via ionotropic gelation as an RGD delivery system. *Carbohydrate Polymers*, 157(1), 1695-1702. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.053>
- Kumar, S., Shukla, A., Baul, P. P., Mitra, A., & Halder, D. (2018). Biodegradable hybrid nanocomposites of chitosan/gelatin and silver nanoparticles for active food packaging applications. *Food Packaging and Shelf Life*, 16(1), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2018.03.008>
- Lin, L., Zhu, Y., & Cui, H. (2018). Electrospun thyme essential oil/gelatin nanofibers for active packaging against *Campylobacter jejuni* in chicken. *LWT*, 97(1), 711-718. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.08.015>

- Lin, Y., & Tanaka, S. (2006). Ethanol fermentation from biomass resources: current state and prospects. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 69(6), 627-642. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0229-x>
- Lucas, I., del Peso, C., & Rodríguez, E. (2012). *Biomasa, Biocombustibles y Sostenibilidad* (ITAGRA.CT).
- Lv, H., Ji, G., Liu, W., Zhang, H., & Du, Y. (2015). Achieving hierarchical hollow carbon@Fe@Fe₃O₄ nanospheres with superior microwave absorption properties and lightweight features. *Journal of Materials Chemistry C*, 3(39), 10232-10241. <https://doi.org/10.1039/C5TC02512E>
- Majdoub, M., Amedlous, A., Anfar, Z., Jada, A., & el Alem, N. (2021). Engineering of amine-based binding chemistry on functionalized graphene oxide/alginate hybrids for simultaneous and efficient removal of trace heavy metals: Towards drinking water. *Journal of Colloid and Interface Science*, 589(1), 511-524. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.01.029>
- Majidnia, Z., & Idris, A. (2015). Evaluation of cesium removal from radioactive waste water using maghemite PVA–alginate beads. *Chemical Engineering Journal*, 262(1), 372-382. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.09.118>
- Malamatari, M., Charisi, A., Malamataris, S., Kachrimanis, K., & Nikolakakis, I. (2020). Spray Drying for the Preparation of Nanoparticle-Based Drug Formulations as Dry Powders for Inhalation. *Processes*, 8(7), 788. <https://doi.org/10.3390/pr8070788>
- McKendry, P. (2002). Energy production from biomass (part 1): overview of biomass. *Bioresource Technology*, 83(1), 37-46. [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(01\)00118-3](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(01)00118-3)
- Muhammad, D. R. A., Juvinal, J. G., & Dewettinck, K. (2020). The Radical Scavenging Activity and Thermal Stability of Cinnamon Extract-Loaded Nanoparticles. *Caraka Tani: Journal of Sustainable Agriculture*, 35(1), 147-158. <https://doi.org/10.20961/carakatani.v35i1.37921>

- Muralidharan, S., & Shanmugam, K. (2021). Synthesis and Characterization of Naringenin-Loaded Chitosan-Dextran Sulfate Nanocarrier. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 16(2), 269-278. <https://doi.org/10.1007/s12247-020-09444-2>
- Murphy, J. D., & McCarthy, K. (2005). Ethanol production from energy crops and wastes for use as a transport fuel in Ireland. *Applied Energy*, 82(2), 148-166. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2004.10.004>
- Murray-Tortarol, G., Serrano Medrano, M., & Miranda Ackerman, M. A. (2021). Una inundación global de plásticos. *Revista Digital Universitaria*, 22(4), 1-5. <https://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.4.10>
- Naderizadeh, S., Shakeri, A., Mahdavi, H., Nikfarjam, N., & Taheri Qazvini, N. (2019). Hybrid Nanocomposite Films of Starch, Poly(vinyl alcohol) (PVA), Starch Nanocrystals (SNCs), and Montmorillonite (Na-MMT): Structure–Properties Relationship. *Starch/Stärke*, 71(2), 1-20. <https://doi.org/10.1002/star.201800027>
- Nag, A., Han, K.-S., & Singh, H. (2011). Microencapsulation of probiotic bacteria using pH-induced gelation of sodium caseinate and gellan gum. *International Dairy Journal*, 21(4), 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2010.11.002>
- Ni, Y., Fan, L., & Sun, Y. (2020). Interfacial properties of cellulose nanoparticles with different lengths from ginkgo seed shells. *Food Hydrocolloids*, 109(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106121>
- Omanović-Miklićanin, E., Badnjević, A., Kazlagić, A., & Hajlovac, M. (2020). Nanocomposites: a brief review. *Health and Technology*, 10(1), 51-59. <https://doi.org/10.1007/s12553-019-00380-x>
- Pam Ismail, B., Senaratne-Lenagala, L., Stube, A., & Brackenridge, A. (2020). Protein demand: Review of plant and animal proteins used in alternative protein product development and production. *Animal Frontiers*, 10(4), 53-63. <https://doi.org/10.1093/af/vfaa040>

- Pant, A., & Negi, J. S. (2018). Novel controlled ionic gelation strategy for chitosan nanoparticles preparation using TPP- β -CD inclusion complex. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *112*(1), 180–185.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.020>
- Paques, J. P., Sagis, L. M. C., van Rijn, C. J. M., & van der Linden, E. (2014). Nanospheres of alginate prepared through w/o emulsification and internal gelation with nanoparticles of CaCO₃. *Food Hydrocolloids*, *40*(1), 182-188.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.02.024>
- Pattanashetti, N. A., Heggannavar, G. B., & Kariduraganavar, M. Y. (2017). Smart Biopolymers and their Biomedical Applications. *Procedia Manufacturing*, *12*(1), 263-279. <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2017.08.030>
- Pedroso-Santana, S., & Fleitas-Salazar, N. (2020). Ionotropic gelation method in the synthesis of nanoparticles/microparticles for biomedical purposes. *Polymer International*, *69*(5), 443–447. <https://doi.org/10.1002/pi.5970>
- Pedrozo, R. C., Antônio, E., Khalil, N. M., & Mainardes, R. M. (2020). Bovine serum albumin-based nanoparticles containing the flavonoid rutin produced by nano spray drying. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *56*(1), 1-8.
<https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000317692>
- Peñalva, R., Morales, J., González-Navarro, C., Larrañeta, E., Quincoces, G., Peñuelas, I., & Irache, J. (2018). Increased Oral Bioavailability of Resveratrol by Its Encapsulation in Casein Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(9), 2816-2822. <https://doi.org/10.3390/ijms19092816>
- Pinto, L., Bonifacio, M. A., de Giglio, E., Santovito, E., Cometa, S., Bevilacqua, A., & Baruzzi, F. (2021). Biopolymer hybrid materials: Development, characterization, and food packaging applications. *Food Packaging and Shelf Life*, *28*(1), 1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2021.100676>
- Porque, J., Coudray, P., Charters, R., Kribich, K., Etienne, P., & Moreau, Y. (2000). WDM based on multimode interference-coupler built in an organic–inorganic

- material. *Optics Communications*, 183(4), 45–49. [https://doi.org/10.1016/S0030-4018\(00\)00816-6](https://doi.org/10.1016/S0030-4018(00)00816-6)
- Pu, S., Gong, C., & Robertson, A. W. (2020). Liquid cell transmission electron microscopy and its applications. In *Royal Society Open Science*, 7(1), 1-24. <https://doi.org/10.1098/rsos.191204>
- Questionpro. (2019). ¿Qué es la Investigación Exploratoria? In *Investigacion-Exploratoria/*.
- Rami, J. M., Patel, C. D., Patel, C. M., & Patel, M. v. (2020). Thermogravimetric analysis (TGA) of some synthesized metal oxide nanoparticles. *Materials Today: Proceedings*, 43(10), 655-659. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.554>
- Rathore, P., Arora, I., Rastogi, S., Akhtar, M., Singh, S., & Samim, M. (2020). Collagen Nanoparticle-Mediated Brain Silymarin Delivery: An Approach for Treating Cerebral Ischemia and Reperfusion-Induced Brain Injury. *Frontiers in Neuroscience*, 14(1), 1-21. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.538404>
- Ren, S., Sun, X., Lei, T., & Wu, Q. (2014). The effect of chemical and high-pressure homogenization treatment conditions on the morphology of cellulose nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*, 1(1), 1-11. <https://doi.org/10.1155/2014/582913>
- Rodríguez-Sepúlveda, L. J., & Orrego-Alzate, C. E. (2016). Aplicaciones de mezclas de biopolímeros y polímeros sintéticos: Revisión bibliográfica - Applications of blends of biopolymers and synthetic polymers: Bibliographic review. *Revista Científica*, 2(25), 252-259. <https://doi.org/10.14483//udistrital.jour.rc.2016.25.a9>
- Rosales, A. (2019). *Síntesis de biopolímeros para el desarrollo de nanoplataformas de reconocimiento molecular*. [Tesis de posgrado, Universidad de Sonora]. <http://www.repositorioinstitucional.uson.mx/handle/unison/3352>
- S, V., & A, A. (2018). X-ray Diffraction (XRD) and Energy Dispersive Spectroscopy (EDS) Analysis of Silver Nanoparticles Synthesized from Erythrina Indica Flowers.

Nanoscience & Technology: Open Access, 5(1), 1-5.

<https://doi.org/10.15226/2374-8141/5/1/00152>

- Safavi, M. S., Shojaosadati, S. A., Dorkoosh, F. A., Jo, H. J., Kwon, Y., Lee, K. C., Yang, H. G., Park, E. J., & Na, D. H. (2017). The synthesis of tamoxifen-loaded albumin nanoparticles by homogenizers: Optimization and in vitro characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41(1), 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.007>
- Sana, S., Boodhoo, K., & Zivkovic, V. (2019). Production of starch nanoparticles through solvent-antisolvent precipitation in a spinning disc reactor. *Green Processing and Synthesis*, 8(1), 507–515. <https://doi.org/10.1515/gps-2019-0019>
- Sethy, P. K., Prusty, K., Mohapatra, P., & Swain, S. K. (2020). Nano-CaCO₃-embodied polyacrylicacid/dextran nanocomposites for packaging applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(3), 1-11. <https://doi.org/10.1002/app.48298>
- Sharma, G., Kumar, A., Sharma, S., Naushad, M., Prakash Dwivedi, R., ALothman, Z. A., & Mola, G. T. (2019). Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: A review. In *Journal of King Saud University – Science*, 3(2), 257-269. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.06.012>
- Shlar, I., Poverenov, E., Vinokur, Y., Horev, B., Droby, S., & Rodov, V. (2015). High-throughput screening of nanoparticle-stabilizing ligands: Application to preparing antimicrobial curcumin nanoparticles by antisolvent precipitation. *Nano-Micro Letters*, 7(1), 68-79. <https://doi.org/10.1007/s40820-014-0020-6>
- Sikorski, J., Obarski, N., Trzaskowski, M., & Matczuk, M. (2021). Simple Ultraviolet–Visible Spectroscopy-Based Assay for Fast Evaluation of Magnetic Nanoparticle Selectivity Changes After Doping. *Applied Spectroscopy*, 75(10), 1305-1311. <https://doi.org/10.1177/00037028211028669>
- Singh, B. N., & Kim, K. H. (2005). Effects of divalent cations on drug encapsulation efficiency of deacylated gellan gum. *Journal of Microencapsulation*, 22(7), 761–771. <https://doi.org/10.1080/02652040500273704>

- Singh, R., Gautam, S., Sharma, B., Jain, P., & Chauhan, K. D. (2021). Biopolymers and their classifications. In *Biopolymers and their Industrial Applications*. 1(1), 21-44. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819240-5.00002-x>
- Singh, S., Tomar, R., ten Brinck, S., de Roo, J., Geiregat, P., Martins, J. C., Infante, I., & Hens, Z. (2018). Colloidal CdSe Nanoplatelets, A Model for Surface Chemistry/Optoelectronic Property Relations in Semiconductor Nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 140(41), 13292-13300. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b07566>
- Sohn, Y. J., Kim, H. T., Baritugo, K., Jo, S. Y., Song, H. M., Park, S. Y., Park, S. K., Pyo, J., Cha, H. G., Kim, H., Na, J., Park, C., Choi, J., Joo, J. C., & Park, S. J. (2020). Recent Advances in Sustainable Plastic Upcycling and Biopolymers. *Biotechnology Journal*, 15(6), 1-16. <https://doi.org/10.1002/biot.201900489>
- Song, D., Thio, Y. S., & Deng, Y. (2011a). Starch nanoparticle formation via reactive extrusion and related mechanism study. *Carbohydrate Polymers*, 85(1), 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.02.016>
- Spadari, C. de C., de Bastiani, F. W. M. da S., Lopes, L. B., & Ishida, K. (2019). Alginate nanoparticles as non-toxic delivery system for miltefosine in the treatment of candidiasis and cryptococcosis. *International Journal of Nanomedicine*, 14(1). 5187-5199. <https://doi.org/10.2147/IJN.S205350>
- Sun, S., Xiao, Q.-R., Wang, Y., & Jiang, Y. (2018). Roles of alcohol desolvating agents on the size control of bovine serum albumin nanoparticles in drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47(1), 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.07.018>
- Tabil, L., Adapa, P., & Kashaninej, M. (2011). Biomass Feedstock Pre-Processing – Part 1: Pre-Treatment. In *Biofuel's Engineering Process Technology*. InTech. 1(1), 18-48. <https://doi.org/10.5772/17086>

- Talarico, L., Consumi, M., Leone, G., Tamasi, G., & Magnani, A. (2021). Solid Lipid Nanoparticles Produced via a Coacervation Method as Promising Carriers for Controlled Release of Quercetin. *Molecules*, 26(9), 2694-2708. <https://doi.org/10.3390/molecules26092694>
- Thanpitcha, T., Sirivat, A., Jamieson, A. M., & Rujiravanit, R. (2006). Preparation and characterization of polyaniline/chitosan blend film. *Carbohydrate Polymers*, 64(4), 560-568. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.11.026>
- Thomas, D., Latha, M. S., & Thomas, K. K. (2018). Synthesis and in vitro evaluation of alginate-cellulose nanocrystal hybrid nanoparticles for the controlled oral delivery of rifampicin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46(1), 392–399. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.004>
- Tolinski, M. (2011). *Towards a Peaceful Coexistence between Bio-based and Fossil Fuel-based Plastics* (John Wiley & Sons, Ed.).
- Torres-Huerta, A. M., Palma-Ramírez, D., Domínguez-Crespo, M. A., del Angel-López, D., & de la Fuente, D. (2014). Comparative assessment of miscibility and degradability on PET/PLA and PET/chitosan blends. *European Polymer Journal*, 61(1), 285-299. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.10.016>
- Ullah, S., Khalil, A. A., Shaukat, F., & Song, Y. (2019). Sources, Extraction and Biomedical Properties of Polysaccharides. *Foods*, 8(8), 304-327. <https://doi.org/10.3390/foods8080304>
- Verma, M. L., Dhanya, B. S., Sukriti, Rani, V., Thakur, M., Jeslin, J., & Kushwaha, R. (2020). Carbohydrate and protein based biopolymeric nanoparticles: Current status and biotechnological applications. In *International Journal of Biological Macromolecules*, 154(1), 390-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.105>
- Villada, H. S., Acosta, H., & Velasco, R. (2007). Biopolímeros naturales usados en empaques biodegradables. *Temas Agrarios*, 12(2), 5-19. <https://doi.org/10.21897/rta.v12i2.652>

- Wilde, B. (2005). *International Norms on Biodegradability and Certification Procedures* (Bastioli C, Ed.). Rapra Technology Limited.
- Wong, C. Y., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2020). Formulation and characterisation of insulin-loaded chitosan nanoparticles capable of inducing glucose uptake in skeletal muscle cells in vitro. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *57*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101738>
- Wu, Z., Yang, S., & Wu, W. (2016). Shape control of inorganic nanoparticles from solution. *Nanoscale*, *8*(3), 1237-1259. <https://doi.org/10.1039/C5NR07681A>
- Yano, S., Kurita, K., Iwata, K., Furukawa, T., & Kodomari, M. (2003). Structure and properties of poly(vinyl alcohol)/tungsten trioxide hybrids. *Polymer*, *44*(12), 3515–3522. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(03\)00281-7](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(03)00281-7)
- Zhang, L. Q., Niu, B., Yang, S. G., Huang, H. D., Zhong, G. J., & Li, Z. M. (2016). Simultaneous Preparation and Dispersion of Regenerated Cellulose Nanoparticles Using a Facile Protocol of Dissolution-Gelation-Isolation-Melt Extrusion. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, *4*(5), 2470-2478. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.5b01171>
- Zhao, Y., Jiang, C., He, J., Guo, Q., Lu, J., Yang, Y., Zhang, W., & Liu, J. (2017). Multifunctional Dextran Sulfate-Coated Reconstituted High Density Lipoproteins Target Macrophages and Promote Beneficial Antiatherosclerotic Mechanisms. *Bioconjugate Chemistry*, *28*(2), 438–448. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00600>
- Zia, F., Sobhani, H., Mohammadi, M., Athar, M., Afzal, M., Sultana, T., & Shchipunov, Y. (2017). Alginate-Based Hybrid Nanocomposite Materials. In *Algae Based Polymers, Blends, and Composites* (pp.603–648). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812360-7.00017-3>
- Zou, L., Zhang, Z., Zhang, R., Liu, W., Liu, C., Xiao, H., & McClements, D. J. (2016). Encapsulation of protein nanoparticles within alginate microparticles: Impact of pH

and ionic strength on functional performance. *Journal of Food Engineering*, 178(1), 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2016.01.010>

Anexos