

Avances en nanosistemas para liberación controlada en odontología: clasificación y aplicaciones terapéuticas

Advances in nanosystems for controlled drug delivery in dentistry: classification and therapeutic applications

Johana Maldonado-Villamizar ^{1a}

¹ Universidad de Carabobo, Carabobo, Venezuela.

^a Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilofacial

RESUMEN

La nanomedicina ha revolucionado la administración de fármacos mediante el desarrollo de nanosistemas capaces de liberar agentes terapéuticos de manera controlada. Este artículo revisa la clasificación de los nanosistemas según su composición (lipídicos, poliméricos, inorgánicos y basados en biomoléculas) centrándose en su estructura, proceso de síntesis y sus aplicaciones odontológicas. Comparados con terapéuticas convencionales, los nanosistemas ofrecen ventajas como una mejor penetración tisular, optimización farmacocinética y reducción de la toxicidad. Se realizó una revisión bibliográfica de literatura científica publicada entre 2010 y junio de 2025, que incluyó estudios originales y revisiones sistemáticas extraídas de PubMed, Cochrane Library y Scopus. Los hallazgos demuestran que los nanosistemas presentan una alternativa prometedora para mejorar la biodisponibilidad y focalización terapéutica precisa en diferentes tejidos, con aplicaciones prometedoras en la cavidad bucal. En conclusión, aunque los nanosistemas representan una plataforma prometedora para avanzar en la eficacia y seguridad de tratamientos clínicos, persiste el desafío de la escalabilidad y la toxicidad a largo plazo. Estos aspectos representan barreras críticas que deben abordarse para facilitar su adopción en entornos clínicos reales.

Palabras clave: Nanotecnología; Nanomedicina; Nanopartículas; Liberación de Fármacos; Odontología. (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Nanomedicine has transformed drug delivery through the development of nanosystems capable of releasing therapeutic agents in a controlled manner. This article reviews the classification of nanosystems based on their composition (lipid-based, polymeric, inorganic, and biomolecule derived) focusing on their structure, synthesis process, and dental applications. Compared to conventional therapies, nanosystems offer advantages such as enhanced tissue penetration, optimized pharmacokinetics, and reduced toxicity. A literature review was conducted using scientific publications from 2010 to June 2025, including original studies and systematic reviews retrieved from PubMed, Cochrane Library, and Scopus. The findings demonstrate that nanosystems present a promising alternative for improving bioavailability and enabling precise therapeutic targeting across various tissues, with significant potential for oral cavity applications. In conclusion, while nanosystems represent a promising platform to advance the efficacy and safety of clinical treatments, challenges related to scalability and long-term toxicity remain. These issues represent critical barriers that must be addressed to enable their integration into real-world clinical settings.

Keywords: Nanotechnology; Nanomedicine; Nanoparticles; Drug Delivery; Dentistry. (Source: MeSH NLM)

Citar como: Maldonado-Villamizar J. Avances en nanosistemas para liberación controlada en odontología: clasificación y aplicaciones terapéuticas. Kiru. 2026 ;23(1): 61-75. <https://doi.org/10.24265/kiru.2026.v23n1.08>.

Recibido: 02/09/2025

Revisado por pares

Aceptado: 12/10/2025

En línea: 31/01/2026

Correspondencia: Johana Maldonado-Villamizar
johanamaria.mv@gmail.com

© Los autores, 2026.
Publicado por la Universidad de San Martín de Porres (Lima, Perú)



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo la licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

Los avances en nanobiotecnología han proporcionado nuevos conceptos para la liberación dirigida y controlada de moléculas terapéuticas (1). La nanomedicina como área emergente de esta disciplina, ha desarrollado nanoestructuras y nanosistemas con composición, tamaño y propiedades superficiales modificables, que brindan ventajas superiores a la aplicación terapéutica convencional (2). El uso de agentes terapéuticos convencionales presenta diversas limitaciones (falta de

selectividad, efectos secundarios indeseables, baja eficiencia y biodistribución deficiente) (3). Este nuevo paradigma ha dado lugar al diseño de sistemas de administración controlada multifuncionales, capaces de atravesar barreras celulares y tisulares, generar un alto contraste, mejorar la farmacocinética y reducir los efectos secundarios tóxicos (4). En este contexto, los nanosistemas (Figura1) surgen como una alternativa para llevar a cabo estos procesos. Esta área se enfoca en el desarrollo de biomateriales en nanoescala, que permiten construir sistemas de transporte y entrega de fármacos de manera precisa y controlada.

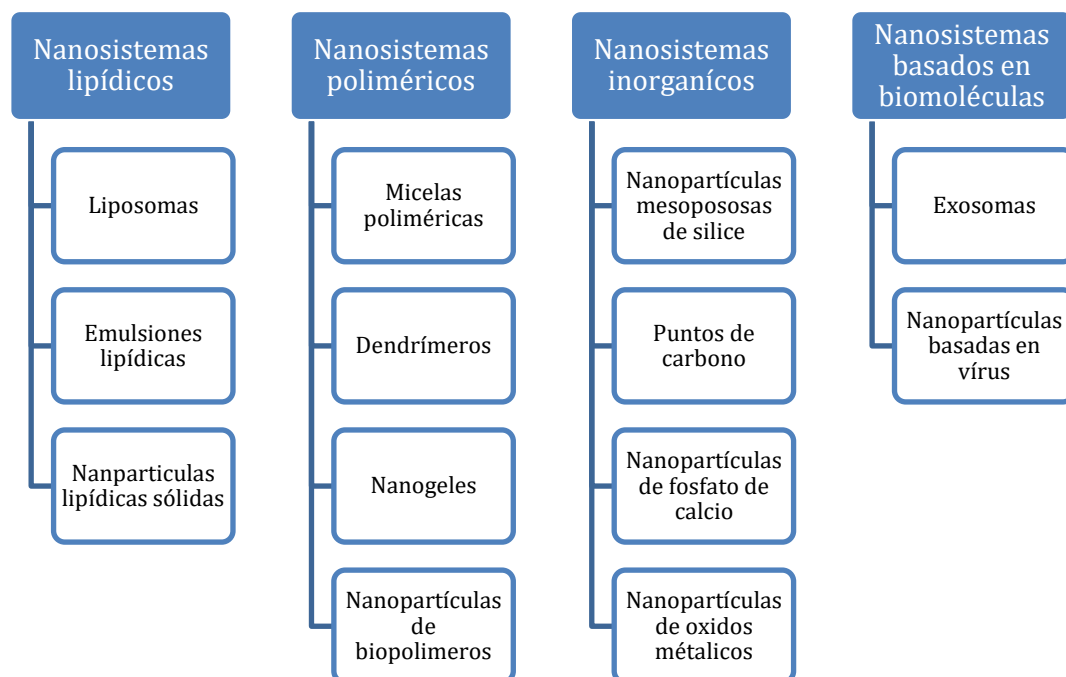


Figura 1. Nanosistemas de liberación controlada

El uso de nanomateriales de este tipo ha transformado radicalmente el campo de la odontología y tiene el potencial de brindar una atención integral a la salud bucodental. Al aprovechar las propiedades atómicas o moleculares de los nanomateriales, es posible desarrollar nuevos compuestos con propiedades superiores a las actuales ⁽⁵⁾. Este artículo examina la clasificación de los nanosistemas basada en su composición y realiza un análisis sobre los mecanismos subyacentes en el desarrollo de esta alternativa odontológica terapéutica.

MÉTODOS

Para esta revisión la búsqueda incluyó las siguientes bases de datos especializadas PubMed/Medline, Cochrane

Library, Scopus y motor de búsqueda Google Scholar. Para la búsqueda se utilizó vocabulario libre, definido para esta revisión como “nanosystems”; “controlled release”; “nanomedicine”; “nanoparticles”. Se evitó el uso de abreviaturas, homónimos y variaciones ortográficas. Para la estrategia aplicada a Google Scholar se planteó un límite artificial de 100 resultados no replicables. Complementariamente se utilizó el escaneo de referencias de citas de artículos relacionados al tema. Se utilizó el operador booleano – AND–, cuando la primera opción no estaba disponible se utilizó el operador booleano – OR. Solo se buscaron artículos en inglés y español. El filtro de temporalidad se registró entre enero 2010 y junio 2025, permitiendo encontrar la literatura actualizada sobre la

clasificación de los nanosistemas según su estructura.

NANOSISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los nanosistemas de liberación controlada son sistemas de tamaño nanométrico que permite la encapsulación, la unión covalente o la adsorción de moléculas activas. Estos sistemas se caracterizan por poseer un área de superficie elevada y una forma especial de interaccionar con las membranas celulares, dando lugar a su eficacia o toxicidad del material. Estos nanosistemas permiten superar limitaciones inherentes a las características químicas de los agentes que transportan como su baja solubilidad o permeabilidad, facilitando su paso a través de las barreras biológicas y modificando su distribución por el organismo ⁽⁶⁾.

Los diversos sistemas de liberación controlada han sido desarrollados para cumplir diversas funciones como la modificación de la vía de administración terapéutica, mejora de la biodisponibilidad y cambio del perfil de liberación ⁽⁷⁾. Un sistema de liberación controlada se debe desarrollar con la finalidad de identificar el sitio diana y entregar controladamente la carga terapéutica ^(5,7). En este particular, la nanotecnología ha proporcionado medios para diseñar sistemas de liberación de fármacos que pueden transportar drogas más efectivamente y mejorar la liberación del fármaco al objetivo elegido ⁽⁸⁾.

Bhatia *et al.* 2016) ⁽⁹⁾ menciona que un sistema ideal de administración de fármacos nanoparticulados debe contener las siguientes características:

- Biodisponibilidad máxima del fármaco.
- Focalización tisular.
- Cinética de liberación controlada.
- Respuesta inmune mínima
- Capacidad de administrar fármacos tradicionalmente difíciles, como lipófilos, antivíricos y biomoléculas
- Capacidad de carga de medicamento suficiente.
- Buen cumplimiento del paciente.

Los nanosistemas de liberación controlada administrados en el organismo deben recorrer una ruta compleja desde el sitio de administración hasta el sitio de acción. Durante este

proceso, los nanosistemas se enfrentarán a numerosos obstáculos biológicos, como la formación de la corona proteica y la captación inespecífica por el sistema fagocítico mononuclear (SFM), vasculatura tumoral anormal, matriz extracelular densa, células estromales y vías complejas de tráfico celular, así como ciertas barreras físicas, como la presión elevada del líquido intersticial y la hipoxia, que, en conjunto y eventualmente, contribuyen a la eficacia terapéutica indeseable de las medicinas tradicionales ⁽¹⁰⁾. Por estas razones, los avances en el diseño y desarrollo de nuevos nanosistemas buscan, a través, de su composición y estructura, aumentar la eficacia de sus objetivos terapéuticos. Estos progresos destacan una serie de elementos que deben agruparse para facilitar su comprensión y aplicación.

CLASIFICACIÓN DE NANOSISTEMAS SEGÚN SU COMPOSICIÓN

Nanosistemas lipídicos

Liposomas. Las vesículas de fosfolípidos redescubiertas como “liposomas” en 1965 por Bangham encontraron su camino al mercado cosmético en 1986 ⁽¹¹⁾. Fue la primera generación de terapia basada en nanopartículas de liberación controlada aprobada por la Food and Drug Administration(FDA) ⁽¹²⁾. Los liposomas son vesículas sintetizadas a través de la hidratación de fosfolípidos secos ⁽⁴⁾. Son estructuras microscópicas vesiculares concéntricas constituidas por membranas lipídicas dispuestas en bicapas y cuyo compartimento central es acuoso ⁽⁷⁾ (Figura 2).

La bicapa lipídica convencional está constituida por fosfolípidos aniónicos, catiónicos o neutros dependiendo de su carga eléctrica; el espacio acuoso puede encapsular materiales hidrofílicos, mientras que el espacio hidrofóbico de la bicapa puede incorporar moléculas hidrofóbicas o moléculas no polares ^(4,12). La cabeza hidrofílica de estas grasas es un grupo fosfato unido a componentes hidrofóbicos mediante una molécula hidrosoluble como el glicerol, y puede ser natural o sintética ^(7, 13). La presencia de colesterol en este sistema mejora su estabilidad y permite la consolidación de las bicapas, aumentando el empaquetamiento de las moléculas de fosfolípidos, controlando la retención de fármacos y reduciendo la permeabilidad de las bicapas ⁽¹⁴⁾. En la tabla 1 se desglosa los tipos de liposomas más importantes reportados en la literatura.

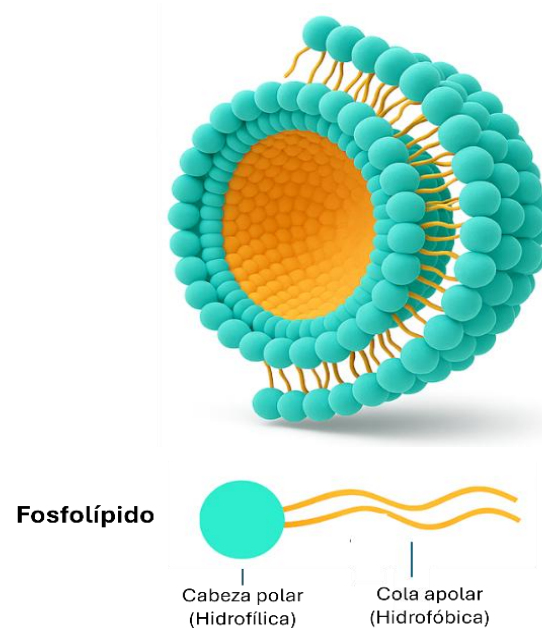


Figura 2. Estructura de un liposoma

La figura representa un corte transversal de un liposoma formado por una bicapa de fosfolípidos. Ilustración conceptual elaborada con asistente *COPILOT* (Microsoft).

Tabla 1. Tipos de liposomas según su estructura ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Tipo	Descripción
Liposomas unilamelares	En los liposomas unilamelares, la vesícula tiene una sola esfera de bicapa de fosfolípidos que encierra la solución acuosa. Las vesículas unilamelares también pueden clasificarse en dos categorías: vesículas unilamelares grandes y vesículas unilamelares pequeñas.
Liposomas oligolamelares	Contienen unas pocas bicapas lipídicas concéntricas (generalmente 2-5 capas), formando una estructura tipo "cebolla" con múltiples compartimentos acuosos separados por bicapas.
Liposomas multilamelares	En los liposomas multilamelares, las vesículas tienen una estructura de cebolla. Clásicamente, varias vesículas unilamelares se forman unas sobre otras de menor tamaño, formando una estructura multilamelar de esferas concéntricas de fosfolípidos separadas por capas de agua. Los liposomas multilamelares se clasifican en cuatro subgrupos de vesículas pequeñas, medianas, grandes y gigantes según su tamaño.
Multivesiculares	Son liposomas que contienen múltiples vesículas acuosas (compartimentos internos) dentro de una bicapa lipídica externa. Estas vesículas internas son como "burbujas dentro de una burbuja", lo que les permite encapsular grandes cantidades de material acuoso.

Según sus modificaciones funcionales, propiedades químicas y aplicaciones, los liposomas pueden clasificarse independientemente de su estructura. Los liposomas pegilados (o liposomas "stealth" están modificados con polietilenglicol (PEG) en su superficie, lo que proporciona un equilibrio estérico que prolonga su

circulación en el organismo permitiendo la incorporación de diferentes compuestos en su superficie o en los extremos de la cadena PEG. Los liposomas catiónicos, con lípidos cargados positivamente, son ideales para la entrega de moléculas cargadas negativamente

, como ADN o ARN, en aplicaciones como la terapia génica. Por su parte, los liposomas teragnósticos combinan un agente terapéutico, un elemento de orientación y un componente de imagen permitiendo el tratamiento y monitoreo simultáneo ⁽⁷⁾.

El procedimiento típico de síntesis para liposomas puede formularse mediante diversos métodos a escala de laboratorio. La elección del método influye en las propiedades fisicoquímicas de las vesículas resultantes (tamaño, lamellaridad, eficiencia de encapsulación) y tiene implicaciones para la escalabilidad. Tres de las técnicas más utilizadas son la hidratación en película delgada (método Bangham), la inyección de etanol (un método de inyección de disolvente) y la evaporación en fase inversa ⁽¹⁵⁾.

Aunque estas estructuras imitan las membranas biológicas, por ser biocompatibles y adecuadas para la administración de una amplia gama de agentes terapéuticos, incluyendo moléculas pequeñas, ácidos nucleicos y proteínas pueden verse comprometidas por opsoninas, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) cuando circulan por sí mismas en el torrente sanguíneo. Las opsoninas (inmunoglobulinas y fibronectina, por ejemplo) ayudan al Reticuloendotelial (RES) a reconocer y eliminar los liposomas. Las HDL y LDL tienen interacciones con los liposomas y disminuyen su estabilidad. Para superar este problema, surgió el concepto de estabilización estérica (liposoma furtivo) ⁽¹⁴⁾.

En este método, los fosfolípidos se conjugan con polietilenglicol (PEG), lo que conduce a la formación de una capa protectora e hidrófila en la superficie del liposoma. Esta capa protectora e hidrófila evita el reconocimiento del liposoma por la opsonina y otro miembro del sistema del complemento, evita la depuración por el sistema RES y aumenta su vida media ^(16,17). Estudios han demostrado que los fármacos asociados a liposomas tienen propiedades farmacocinéticas superiores en comparación con los fármacos libres en solución ⁽³⁾.

Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS). Las nanopartículas lipídicas sólidas surgieron en 1991 con el objetivo de proporcionar biocompatibilidad, estabilidad de almacenamiento y evitar la degradación del fármaco incorporado ⁽¹⁸⁾. Son portadores de fármacos coloidales de tamaño nanométrico en un rango de tamaño de 50 a 1000 nm. Las NLS proporcionan una matriz lipídica altamente lipofílica para la dispersión o disolución de fármacos (Figura 3). Dependiendo de la composición de los NLS (lípidos, fármaco y surfactante) y las condiciones de producción (homogeneización en caliente o en frío), el fármaco puede dispersarse homogéneamente en la matriz lipídica (modelo de solución sólida/matriz homogénea) de los NLS, incorporados a la capa que rodea el núcleo lipídico (modelo de capa enriquecida con fármaco) o incorporados al núcleo rodeado por una capa lipídica (modelo de núcleo enriquecido con fármaco) ⁽³⁾.

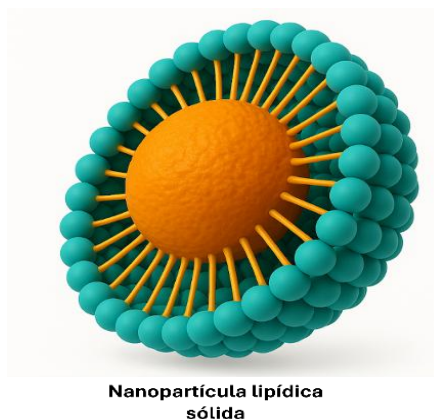


Figura 3. Nanopartícula lipídica sólida. Estructura esquemática de una nanopartícula lipídica sólida, compuesta por una capa externa de cabezas polares, una zona intermedia de colas lipídicas hidrofóbicas y un núcleo que representa el fármaco.

*Ilustración conceptual elaborada con asistente COPILOT (Microsoft).

Los lípidos y el surfactante/estabilizador son los componentes clave para la fabricación de NLS, junto con cosurfactantes, conservantes, crioprotectores y modificadores de carga. Al reducir la tensión interfacial entre el entorno acuoso y la superficie hidrofóbica del núcleo lipídico, los surfactantes ayudan a estabilizar la estructura de los NLS ⁽¹⁸⁾. Para la preparación de NLS se ha utilizado una amplia variedad de lípidos sólidos, incluyendo monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos; ácidos grasos libres; alcoholes grasos libres; ceras y esteroides ⁽³⁾.

Las NLS se componen de una matriz de núcleo hidrófobo sólido recubierto de fosfolípidos (que contiene las colas hidrófobas de la sección de fosfolípidos). La formación de nanopartículas coloidales depende de la tensión interfacial y la tensión superficial entre dos líquidos. Por lo tanto, el principio fundamental para la formación de nanopartículas lipídicas sólidas reside en las fuerzas de adhesión entre dos líquidos. Normalmente, la tensión interfacial entre dos líquidos es menor que su tensión superficial debido a que las fuerzas de adhesión son más débiles que con un gas. Las moléculas en la interfaz constituyen la energía libre superficial de la tensión interfacial, mientras que al agitarse forman un sistema esférico para minimizar la energía libre superficial ⁽⁹⁾.

Las nanopartículas lipídicas sólidas han transformado la administración de fármacos al combinar las ventajas de las nanopartículas poliméricas, los liposomas y las microemulsiones. Todas las propiedades de las nanopartículas lipídicas se mejoran mediante la modificación de la superficie, una mejor aceptabilidad farmacocinética, la formación de complejos de inclusión, un mejor patrón de estabilidad y la incorporación de agentes quimioterapéuticos. Las NLS son adecuadas para aplicaciones intravenosas gracias a su fácil dispersión en soluciones acuosas o acuoso-tensioactivas. Las nanopartículas experimentan captación fagocítica, y, por lo tanto, mediante la modificación de la superficie, se puede minimizar dicha captación ⁽⁹⁾.

Nanoemulsiones lipídicas (NE). Las emulsiones son sistemas líquidos bifásicos donde una fase líquida, conocida como fase interna o dispersa, se dispersa en pequeñas gotas, a través de la segunda fase líquida, conocida como fase externa o continua. Las NE son sistemas dispersos de aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O), estabilizados por un tensioactivo adecuado y formando partículas de entre 20 y 200 nm. Este pequeño

tamaño de gota le otorga un aspecto claro a diferencia del color blanco lechoso característico de las emulsiones tradicionales. Los surfactantes o tensioactivos funcionan en la interfaz entre las dos fases inmiscibles para reducir la tensión superficial y actuar como una barrera para la coalescencia de la emulsión que es impulsada por el sistema que intenta alcanzar un estado de energía libre de Gibbs mínima ⁽¹⁹⁾.

Las emulsiones se componen de aceite, agua, surfactante, cosurfactante, cosolvente. Los métodos principales para la elaboración de NE son de alta y baja energía. El proceso de alta energía implica el uso de energía mecánica intensa para desintegrar las fases de aceite y agua, formando gotas mediante dispositivos como homogeneizadores a alta presión, agitadores de alto cizallamiento, microfluidizadores o generadores de ultrasonido, es decir, consisten en aplicar altas fuerzas disruptivas con dispositivos mecánicos, capaces de causar la ruptura de las gotas de aceite y dispersarlas en la fase acuosa ⁽²⁰⁾. Las metodologías de emulsificación de baja energía exploran condiciones químicas, físicas, térmicas y/o de solvente especiales para inducir la formación de una nanoemulsión. Estas se basan en la formación espontánea de pequeñas gotas de aceite dentro de sistemas mixtos de aceite, agua y emulsionante. Los métodos incluyen la emulsificación por desplazamiento de solvente, el método de temperatura de inversión de fase, la autoemulsificación y la transición de fase polimórfica ⁽¹⁹⁾.

Nanosistemas poliméricos

Nanopartículas de biopolímeros. Los polímeros son macromoléculas formadas por la unión covalente de uno o diferentes tipos de unidades, llamadas monómeros, para constituir una cadena lineal o ramificada. Estos monómeros pueden poseer cualquier estructura, siempre que tengan al menos dos grupos funcionales donde puedan reaccionar con otro monómero ⁽²¹⁾. Las nanopartículas biopoliméricas son partículas coloidales sólidas de tamaño nanométrico (10-1000 nm) compuestas de polímeros biodegradables. Estas nanopartículas según su organización estructural pueden clasificarse como nanoesferas (tipo matriz) o nanocápsulas (tipo reservorio). Las nanopartículas poliméricas tipo nanoesferas pueden dispersar el fármaco en la matriz polimérica, por su parte, las nanocápsulas disuelven o dispersan el fármaco en un núcleo líquido de aceite o agua encapsulado por una membrana polimérica sólida ⁽¹⁷⁾ (Figura 4).

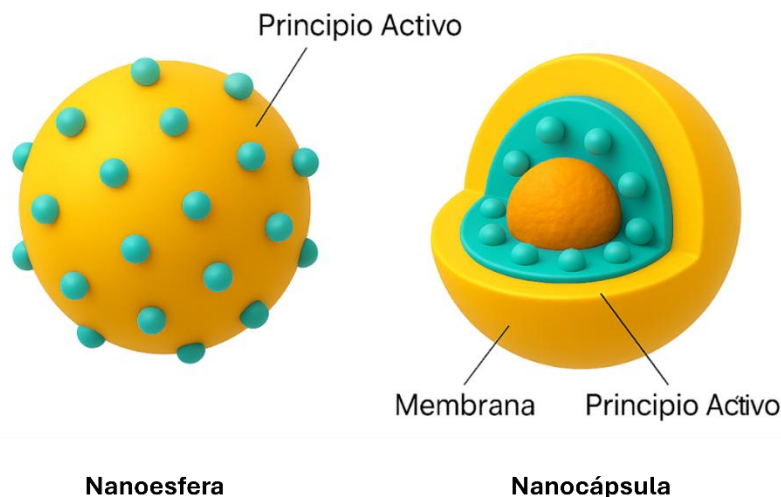


Figura 4. Tipos de nanopartículas de biopolímeros. Representación tridimensional de una nanocápsula y una nanoesfera. La nanoesfera muestra el principio activo distribuido y la nanocápsula contienen el principio activo en el núcleo interno de la nanopartícula.
*Ilustración conceptual elaborada con asistente COPILOT (Microsoft).

En ambos tipos, también es posible la adsorción o conjugación química del fármaco en la superficie (de la matriz o cápsula). Las materias primas utilizadas para la generación de los diversos polímeros biocompatibles, tanto naturales como sintéticos se muestran en la tabla 2. Para lograr el desarrollo de nanopartículas biodegradables se han utilizado diferentes métodos de síntesis. Estos métodos se pueden clasificar en dos categorías: dispersión de

polímeros preformados y polimerización directa de monómeros. Los métodos que implican la dispersión de polímeros preformados incluyen la evaporación de disolventes, la precipitación salina, la nanoprecipitación, la diálisis y la tecnología de fluidos supercríticos. Los métodos que implican la polimerización directa de monómeros incluyen la polimerización por emulsión, la polimerización en miniemulsión, la polimerización en

Tabla 2. Materia prima de biopolímeros degradables ^(3,22)

Origen	Biopolímeros
Sintéticos	Ácido poliláctico (PLA) Ácido poliglicólico (PGA) Policaprolactona (PCL) Poli (aminoácido) Carbonato de poliamina Polietilenglicol (PEG) Polipropilenglicol Poli(ácido adípico) Poli(ácido sebacico) Alcohol polivinílico (PVA) Ácido poliláctico co-glicólico (PLGA) hidroxipropilmetacrilamida (HPMA)
Naturales	Polímero natural: colágeno, albumina, gelatina. Polisacáridos naturales: quitosano, celulosa, alginato, dextrano.

microemulsión, la polimerización interfacial y la polimerización por radicales vivos/controlados ⁽³⁾.

La selección correcta de una técnica de síntesis adecuada es esencial, ya que determina las aplicaciones relevantes y las ventajas inherentes de las nanopartículas biopoliméricas, como la biocompatibilidad, la biodegradabilidad y la posibilidad de modificación superficial ⁽²²⁾. La mayoría de los sistemas de administración de fármacos requieren internalizarse en una ubicación intracelular para lograr una actividad terapéutica eficaz. La ubicación subcelular deseada varía según la naturaleza de la carga terapéutica. Por lo tanto, las nanopartículas biopoliméricas deben internalizarse eficazmente en la célula diana y transitar por diferentes compartimentos celulares para alcanzar el sitio de actividad terapéutica óptima ⁽²³⁾.

Actualmente, la elaboración de nanosistemas basados en biopolímero degradable con mayor proyección de explotación y uso reportado es la celulosa. La celulosa no genera respuesta inmunitaria y su estructura altamente hidrofílica suprime la opsonización, una fase importante de la depuración fagocítica de las nanopartículas. Por lo tanto, prolonga el tiempo de residencia de los fármacos hidrofóbicos en el torrente sanguíneo y permite su acumulación en el tejido diana. Los organismos marinos son otra rica fuente de polímeros para aplicaciones médicas; biopolímeros marinos como el fucoídano, el alginato, la carragenina y el quitosano son polímeros renovables, estables y no tóxicos que pueden obtenerse a bajo costo. El fucoídano, el alginato y la carragenina se obtienen de algas marinas, mientras que el quitosano microbiano puede aislarse de crustáceos marinos ⁽²⁴⁾.

Nanogeles. Los geles se definen como redes coloidales o poliméricas no fluidas que se hinchan al entrar en contacto con un fluido. El término “nanogel” fue propuesto por primera vez por Vinogradov *et al.* en 1999 para describir un nuevo portador de fármacos diseñado para la administración de oligonucleótidos antisentido. El término nanogel se utilizó luego para describir partículas de hidrogel, compuestas de polímeros reticulados y capaces de hincharse en un entorno acuoso, en el tamaño de la nanoescala. La propiedad de hinchamiento con tamaño flexible y alto contenido de agua de los nanogeles es el resultado de polímeros naturales o sintéticos reticulados física o químicamente. Los nanogeles se pueden formar con diversas estructuras, como nanopartículas de núcleo-capa, nanogeles huecos, de doble pared y de yema ^(4,25).

Los métodos de síntesis se dividen según el mecanismo de formación de partículas en dos grupos: reticulación de polímeros (reticulación física, inducida por irradiación, química basada en reacciones de poliadición) y polimerización reticulación de monómeros (polimerización por precipitación, polimerización por microemulsión y nanoemulsiones). Ambos enfoques se pueden realizar en solución o en compartimentos bien definidos tales como sistemas micelares, micro y nanoemulsiones, dispositivos microfluidificados o en nanomoldes ⁽²⁶⁾. La red de reticulación de nanogel puede usarse como una rejilla para contener el sistema de fluido interno, mientras que el agua absorbida se usa como medio de filtración para la difusión de la carga. Los nanogeles ofrecen una capacidad de carga de fármaco significativa, una baja densidad de flotación y un alto grado de estabilidad durante la dispersión en medios acuosos. En comparación con otras nanopartículas, particularmente en términos de carga de fármaco, los nanogeles muestran potencial como portadores adecuados de nanomedicamentos ⁽²⁷⁾.

Dendrímeros. Los dendrímeros son estructuras altamente bifurcadas ⁽²⁸⁾, monodispersas, bien definidas y tridimensionales. Tienen forma globular y su superficie se funcionaliza fácilmente de forma controlada, lo que hace que estas estructuras sean excelentes candidatos como agentes de administración de fármacos ⁽³⁾. Los dendrímeros constan de tres partes arquitectónicas ⁽¹⁷⁾:

- Una superficie multivalente que consiste en un nanoandamio.
- Una cubierta interior.
- Una región central a la que se unen los dendrones.
-

La arquitectura del dendrímero tiene tres sitios principales para el atrapamiento del fármaco mediante diversos mecanismos (Figura 5), los sitios pueden definirse como espacios vacíos (por atrapamiento molecular); puntos de ramificación (por enlaces de hidrógeno); y grupos de superficie exterior mediante (interacciones carga-carga) ⁽²⁹⁾. El dendrímero se diferencia de los polímeros lineales tradicionales por su monodispersidad, alta simetría y polivalencia superficial. Las reacciones de crecimiento repetidas durante la síntesis del dendrímero conducen a una mayor generación y grado de ramificación, formando finalmente una estructura esférica tridimensional ⁽¹³⁾.

Los enfoques de síntesis de dendrímeros pueden clasificarse de la siguiente manera, el primero es la ruta

divergente en la que el dendrímero comienza su formación desde su núcleo y luego se extiende hacia afuera y el segundo es el convergente, que comienza desde el exterior del dendrímero. Este tipo de nanosistema presenta toxicidad debido a los grupos amino y las cargas catiónicas

(3). Existen diferentes tipos de dendrímeros utilizados en el sistema de administración de fármacos, incluidos los dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM), los dendrímeros de poli (propilenimina) (PPI), los dendrímeros de poli -l -lisina (PLL), entre otros (17)

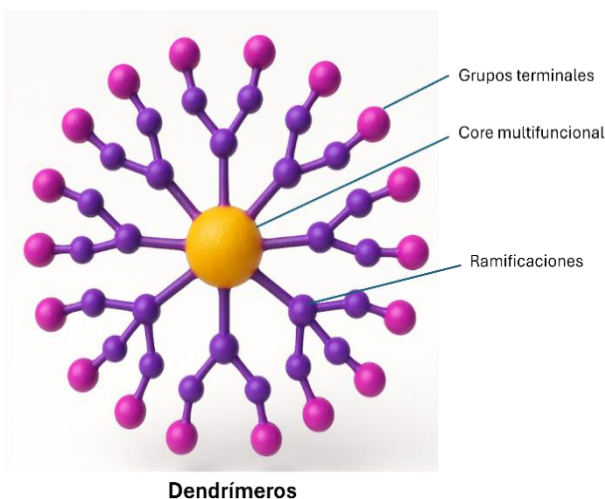


Figura 5. Arquitectura de un dendrímero

* Ilustración conceptual elaborada con asistente *COPILLOT*

Según Odiba et al. (2017) (3) la carga de fármacos en los dendrímeros se produce por los siguientes mecanismos: encapsulación simple, interacción electrostática y conjugación covalente. El conjugado dendrímero-fármaco se forma cuando el fármaco se une covalentemente a un dendrímero en el núcleo o en los grupos terminales, y con muy poca frecuencia en las capas internas, es decir, en los puntos de ramificación (29).

Micelas poliméricas. Las micelas poliméricas se basan en el sistema de copolímeros en bloque, compuestos por una cubierta hidrófila y un núcleo hidrófobo (17). Se caracterizan por una estructura de núcleo-capa que se origina a partir del autoensamblaje de copolímeros de bloque anfífilos en solución acuosa. En solución acuosa diluida, las moléculas anfífilas existen por separado y los anfífilos funcionan como surfactantes que reducen la tensión superficial en la interfaz aire-agua. Se agregan más cadenas al sistema, mayor es la adsorción en la interfaz hasta que se produce la agregación de unímeros debido a la saturación de la solución a granel (30). El núcleo hidrofóbico puede cargarse con fármacos hidrofóbicos, al mismo tiempo, la cubierta

hidrofílica hace que todo el sistema sea soluble en agua y estabiliza el núcleo (7). La micela polimérica pertenece a una clase importante de nanopartículas poliméricas compuestas por anfífilos o agentes tensioactivos, cuyo tamaño varía de 5 a 100 nm. La concentración de anfífilo o surfactante a la que se forma la micela se denomina concentración micelar crítica (CMC). Estos polímeros, por debajo de esta CMC están presentes en solución como moléculas individuales, mientras que, por encima de la CMC, se se autoensamblan en micelas que presentan un núcleo lipofílico interno y una cubierta hidrofílica externa (30).

El diseño de copolímeros en bloque busca encapsular eficazmente compuestos terapéuticos en micelas poliméricas mediante diversas interacciones moleculares que protegen la carga del ambiente externo y mejoran el perfil farmacocinético. El perfil farmacocinético de los compuestos terapéuticos encapsulados en micelas poliméricas difiere del de los compuestos nativos, ya que las micelas son capaces de liberar la carga de forma controlada desde el núcleo durante la circulación sistémica. Las características estructurales de las micelas poliméricas

, como su capa hidrófila, ayudan a evitar la pérdida inesperada del fármaco de los componentes séricos y a prevenir la opsonización por el sistema del complemento, lo que típicamente resulta en una rápida depuración de los fármacos de la circulación sistémica ⁽³¹⁾.

Nanosistemas inorgánicos

Nanopartículas de sílice mesoporosa. El dióxido de silicio o sílice (SiO_2) es un material de gran estabilidad en estado sólido. Se encuentra en grandes cantidades en rocas, arena y suelo y sus usos son múltiples, desde productos como el vidrio o los ladrillos, hasta en pequeñas proporciones en productos comestibles ⁽³²⁾. Los materiales de sílice (SiO_2) han adquirido cada vez más aplicaciones en el campo de la biomedicina gracias a sus sencillos procedimientos de síntesis y a su disponibilidad para la producción en masa, además, que pueden alojar grandes cantidades de fármacos gracias a su arquitectura en forma de panal con cientos de poros ⁽³⁾.

El tamaño y la densidad de sus nanoporos pueden ajustarse para lograr una velocidad de administración constante. Además, la encapsulación de agentes terapéuticos dentro de nanopartículas a base de sílice proporciona medios sólidos para la administración de agentes. La presencia de grupos silanol en la superficie de la sílice permite buenas interacciones con las bicapas fosfolipídicas de las células vivas y promueve la endocitosis. La alta estabilidad de los enlaces Si-O protege a los nanotransportadores de sílice de la degradación biológica y reduce la necesidad de otros estabilizadores, como la reticulación covalente necesaria para las proteínas. Los poros de las nanopartículas de sílice se pueden tapar con varias moléculas sensibles a estímulos para aumentar la velocidad de liberación del fármaco en el tejido diana ^(1,4).

Nanopartículas de carbonato de calcio. El carbonato de calcio es una sal de calcio inorgánica que puede derivarse de moluscos con concha, piedra caliza, cocolitóforos, cenizas vegetales, tiza y mármol. Se considera una fuente primaria de CaO, que se ha identificado como un componente biológico del hueso humano. El CaCO_3 se encuentra abundantemente en tres polimorfos naturales: calcita, vatríta y aragonito ⁽³³⁻³⁵⁾. Los métodos de síntesis existentes para obtener nano/micropartículas de CaCO_3 se pueden dividir en dos categorías: químicos (emulsión y precipitación) y microbiológicos (mediado por bacterias) ⁽³⁶⁾. Aunque el CaCO_3 se puede preparar fácilmente, a través de reacciones de precipitación convencionales ajustando el pH de la solución, la concentración iónica, las

especies de disolvente, la temperatura de reacción, el tiempo o la presencia de aditivos es importante ajustar cada una de estas variables para una síntesis exitosa. Comparado con los nanosistemas de administración de fármacos tradicionales, el portador de fármacos basado en nanopartículas de carbonato de calcio tiene muchas propiedades únicas que incluyen excelente respuesta al pH, alta capacidad de carga, biocompatibilidad ideal y biodegradabilidad, lo cual es favorable para la administración de fármacos *in vivo* ⁽³⁷⁾.

Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético (SPION). Las SPION consisten en núcleos de óxidos de hierro que pueden dirigirse al área requerida mediante imanes externos. Presentan propiedades interesantes como superparamagnetismo, alta irreversibilidad de campo, alto campo de saturación, contribuciones adicionales a la anisotropía o bucles desplazados tras el enfriamiento del campo ⁽¹⁴⁾. Las SPION suelen presentar dos configuraciones estructurales: un núcleo de partículas magnéticas (generalmente magnetita, Fe_3O_4 , o maghemita, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) recubierto con un polímero biocompatible, o un polímero biocompatible poroso en el que las SPION se precipitan dentro de los poros. El recubrimiento protege la partícula magnética del entorno y también puede funcionalizarse mediante la unión de grupos carboxilo, biotina, avidina, carbodiimida y otras moléculas para aumentar la eficacia de la diana ⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Puntos de carbono (C – dots). Los C-dots (CDs) son un tipo de material nanoestructurado con fracciones sustanciales de oxígeno e hidrógeno, se consideran un tipo de nanomaterial dominado por carbono de cero dimensiones ⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾. con un tamaño inferior a 10 nm, consta de un esqueleto de carbono y abundantes grupos funcionales/cadenas poliméricas ⁽⁴²⁾. Dado que el carbono constituye el esqueleto de todo ser vivo, los nanomateriales de carbono puro presentan una menor toxicidad en comparación con otros nanomateriales ⁽⁴³⁾. Además, el tamaño de partícula de los CDs es menor, lo que facilita su entrada en la célula *in vivo*, confiriéndole gran potencial en el campo de la biología ⁽⁴⁴⁾. Gracias a estas propiedades los CDs se pueden usar como vehículo para la administración de fármacos debido a su síntesis a partir de fuentes económicas, fácil funcionalización de la superficie, tamaño diminuto y mayor biocompatibilidad. Los CDs se pueden clasificar de acuerdo a su estructura como puntos cuánticos de grafeno (GQDs) ⁽⁴³⁾, puntos cuánticos de carbono (CQDs), nanopuntos de carbono (CNDs) y puntos de polímero carbonizado (CPDs) ⁽⁴⁵⁾ (Figura 6).



Figura 6. Clasificación de puntos de carbono

Los CDs son considerados componentes monoméricos de la nanotecnología, estos poseen características como enlaces fuertes, deslocalización de electrones con variación de tamaño y la capacidad de realizar cambios estructurales. Los CDs pueden afectar características fisicoquímicas que abarcan desde puntos de fusión hasta propiedades electrónicas, magnéticas y cargas superficiales. Estas partículas poseen propiedades totalmente nuevas e incrementales en comparación con su forma original debido a cambios en el tamaño y las cargas superficiales. La superficie de los CDs es rica en grupos reactivos, como los grupos carboxilo y amida. No solo pueden unirse a una amplia gama de sustancias biológicas, sino que también pueden servir como anclajes para un mayor autoensamblaje entre partículas, actuando como superportadores de fármacos debido a su naturaleza emisiva que ayuda a rastrear fármacos en células normales, así como en células (44).

Nanosistemas basados en biomoléculas

Nanopartículas basadas en virus. Las nanopartículas basadas en virus son partículas similares, se consideran como jaulas proteicas robustas, autoensambladas y de tamaño nanométrico (aproximadamente <100 nm), que tienen nanoestructuras uniformes y una geometría bien definida. En el atrapamiento físico, se utiliza un proceso simple y natural de autoensamblaje/reensamblaje supramolecular de la cápside de la proteína viral para cargar el fármaco en las nanopartículas basadas en virus. Durante la unión química, el fármaco se carga en nanopartículas mediante la unión covalente de moléculas farmacológicas a ciertos sitios reactivos (naturales o modificados) en las proteínas de la cápside (3).

Exosomas. Estos nanosistemas se secretan naturalmente de las células, se consideran vesículas extracelulares derivadas de endosomas con un tamaño de 30 a 150 nm y generalmente existen en diferentes fluidos corporales como la saliva, la sangre, la orina y la leche materna. Los exosomas juegan un papel importante en la comunicación

intracelular al transferir varios compuestos en mecanismos fisiológicos como la respuesta inmune (4).

Si bien los liposomas y las nanopartículas lipídicas sólidas han demostrado alta biocompatibilidad y facilidad de modificación superficial, su estabilidad en medios salivales

sigue siendo limitada. En contraste los dendrímeros y micelas poliméricas ofrecen mayor capacidad de carga y control de liberación, pero presentan desafíos en toxicidad y escalabilidad. Los nanosistemas inorgánicos como las SPIONs y las nanopartículas de sílice mesoporosa destacan por su funcionalización precisa y respuesta a estímulos externos, aunque requieren validación clínica más robusta. Esta comparación plasmada en supralíneas evidencia que la selección del nanosistema debe estar guiada por el tipo de tejido, el fármaco involucrado y el entorno fisiológico específico (4).

NANOSISTEMAS INTELIGENTES DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN ODONTOLOGÍA

Los avances en nanotecnología han permitido la administración de biomoléculas y productos farmacéuticos antiinflamatorios en ubicaciones específicas dentro de la cavidad bucal (tejidos periodontales y tumores) (46-47). Los nanosistemas de administración de fármacos se han convertido en un avance clave en la investigación sobre la prevención y el tratamiento de enfermedades dentales (48-49). Estas plataformas ofrecen la posibilidad de responder a microambientes de biopelículas ácidas causados por la placa bacteriana y otros patógenos altamente virulentos. En este caso, la sensibilidad al pH actúa como desencadenante de la liberación controlada del fármaco, mejorando la acción focalizada sobre bacterias (50).

Uno de los nanosistemas más utilizados en la cavidad bucal son los liposomas. Estos son utilizados para cargar fármacos antimicrobianos e incorporarlos en compuestos de resinas generando un efecto anticariógeno (51). Estos nanosistemas lipídicos han sido investigados ampliamente en el área de la biopelícula. La utilización de liposomas

recubiertos de polisacáridos (ácido hialurónico) ha presentado una mejor capacidad de adhesión al diente logrando una mayor estabilidad en un microambiente salival ⁽⁵²⁾.

Las nanoemulsiones destacan como un enfoque prometedor para diversas aplicaciones, especialmente para la terapia fotodinámica (TFD) en odontología. Sus propiedades únicas, como una mayor estabilidad, una biodisponibilidad mejorada y una encapsulación eficiente de compuestos bioactivos, las convierten en portadores ideales para fotosensibilizadores. Diversos estudios han demostrado que las nanoemulsiones tienen el potencial de aumentar la eficacia de la TFD al mejorar la administración y la estabilidad de los fotosensibilizadores y abordar los desafíos asociados con la resistencia microbiana y la penetración de biopelículas ⁽⁵³⁾.

Ahora bien, los nanosistemas de tipo polimérico utilizados en odontología, como los dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM), han mejorado significativamente la adhesión a la capa de dentina en contacto con este dendrímero. Los nanosistemas poliméricos biodegradables como las nanopartículas basadas en poli(ácido láctico-ácido glicólico) (PLGA), se han formulado con éxito para administrar activos terapéuticos como la minociclina y muestran patrones de liberación sostenida en infecciones periodontales. Otra alternativa polimérica son los hidrogeles compuestos por polisacáridos (copolímeros de L-guluronato y D-manuronato) y una matriz peptídica (gelatina) activada con rellenos de biominerales (silicato de calcio, fosfato dicálcico deshidratado) implementados para la regeneración ósea. También el quitosano exhibe efectos inhibidores sobre *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis* que inhiben el crecimiento de la placa y la proliferación bacteriana ^(52,54-55).

Para el tratamiento de infecciones fúngicas orales como candidiasis, mucormicosis, histoplasmosis, blastomicosis, aspergilosis, criptococosis, geotricosis y coccidioidomicosis, se han desarrollado diversos nanosistemas. Entre ellos se destacan nanopartículas como vesículas de fosfolípidos, vesículas no fosfolípidas, nanopartículas poliméricas, micelas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestructurados, nanoemulsiones y dendrímeros. La clase más ampliamente utilizada en los entornos clínicos son las vesículas de fosfolípidos, que incluyen liposomas, liposomas deformables y transferosomas ⁽⁵⁶⁾. Los nanosistemas de liberación controlada también modulan el

comportamiento inmunitario y pueden actuar eficazmente junto con los receptores de la superficie celular, lo que produce una modulación de vías celulares y moleculares que resulta en beneficios terapéuticos. Además, son capaces de inhibir la infiltración bloqueando o regulando negativamente la actividad quimiotáctica de las células inmunitarias hiperactivas, lo que conduce a la modulación de la polarización de los macrófagos ⁽⁵⁰⁾.

La liberación controlada a través de nanopartículas a nivel oral ha sido ampliamente reportada. Sreenivasalu *et al.* (2022) ⁽⁵²⁾ mencionan que la alta proporción de área superficial a volumen de estas nanopartículas permite cargar fármacos o combinaciones de fármacos que logran una eficacia sinérgica. La diversidad de tamaños de nanopartículas y su carácter hidrófilo / hidrófobo favorecen la adhesión de una película protectora sobre la superficie de los dientes, gracias a una menor energía libre de Gibbs que facilita el desprendimiento de la bicapa microbiana de la superficie dental bajo la influencia del cizallamiento fisiológico. Estos recubrimientos se recomiendan especialmente para pacientes con mayor riesgo de enfermedades como la xerostomía.

Otros sistemas de liberación controlada son aquellos que presentan sales de calcio cargadas con clorhexidina, esta combinación proporciona un efecto antimicrobiano/antibiofilm y ayuda a cerrar los túbulos de dentina abiertos en la superficie de la raíz, proporcionando un efecto de remineralización a los dientes dañados. De igual manera, en los avances y la evaluación de la odontología, se han utilizado nanopartículas de óxido de hierro en medicamentos para la prevención de enfermedades dentales, prótesis e implantes dentales. Además, estas nanopartículas suministran fluidos o medicamentos dentales que previenen y curan algunos problemas dentales (como el cáncer oral) y contribuyen a mantener estándares clínicos elevados para una mayor calidad ⁽⁵⁷⁾. La liberación controlada de clorhexidina a través de nanopartículas se ha utilizado en saliva artificial, permitiendo una mayor efectividad en el medio oral ⁽⁵⁸⁾.

El desarrollo de andamios innovadores para la regeneración de huesos periapicales y alveolares utilizando una base polimérica (PLA) dopada con minerales (silicato de calcio hidráulico y DCPD) sembrada con células madre mesenquimales humanas del quiste periapical inflamatorio ha generado un nuevo enfoque en el área de endodoncia. Además, muchos nanoandamios porosos se han utilizado para la preservación del sitio de extracción dental.

El andamio poroso de fibroína de seda mineralizada con nano-hidroxiapatita es biocompatible y favorece la regeneración ósea. Su porosidad simula la estructura ósea biológica e induce osteogénesis en cultivos celulares *in vitro*. Finalmente, el desarrollo de nanosistemas basados en biomoléculas se constituye como andamios innovadores, un ejemplo son los basados en ácido poliláctico (PLA) cargados en exosomas con minerales adecuados (silicato de calcio y fosfato dicálcico deshidratado; DCPD), esta combinación permite mejorar la fuerza osteogénica de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano ⁽⁵²⁾.

A pesar del avance significativo en la aplicación de nanosistemas en odontología, persisten vacíos críticos en la literatura. La falta de estudios clínicos longitudinales que evalúen la toxicidad acumulativa de nanopartículas en tejidos bucales y la escasa estandarización en protocolos de síntesis y funcionalización para aplicaciones específicas como la regeneración ósea o terapia fotodinámica, aún no han sido completamente caracterizada. Estos vacíos representan oportunidades clave para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

En conclusión, los sistemas de administración de fármacos controlados representan avances significativos frente a las formulaciones tradicionales, al optimizar la liberación del fármaco dentro del rango terapéutico, manteniendo concentraciones estables y efectivas, y dirigiéndose específicamente a los tejidos objetivo. Estos sistemas no solo mejoran la eficacia terapéutica, sino que también minimizan los efectos secundarios y permiten el uso de dosis más bajas, protegiendo el fármaco de la degradación temprana y mejorando los resultados clínicos. Las grandes potencialidades de los nanosistemas son la promoción de la retención de fármacos en los tejidos, la protección contra la degradación enzimática, la mejora de la captación celular y la administración altamente dirigida, todos los aspectos que tienen un impacto notable en la eficacia de los tratamientos.

Roles de contribuciones según CRediT

Conceptualización, Metodología, Investigación, Recursos, Redacción – Borrador original, Redacción – Revisión y edición: JM-C.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de interés: La autora declara no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riehemann K, Schneider S, Luger T, Godin B, Ferrari M, Fuchs H. Nanomedicine—challenge and perspectives. *Angew Chem Int Ed*. 2009;48(5):872–897. doi: 10.1002/anie.200802585.
2. Jiménez-Herrera LG. Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicina. *Infodir*. 2022;38:1–10.
3. Odiba A, Ottah V, Ottah C, Anunobi O, Ukegbu C, Edeke A, et al. Therapeutic nanomedicine surmounts the limitations of pharmacotherapy. *Open Med (Wars)*. 2017;12(1):271–287. doi: 10.1515/med-2017-0041.
4. Hussain Z, Rahim MA, Jan N, Shah H, Rawas-Qalaji M, Khan S, Sohail M, et al. Cell membrane cloaked nanomedicines for bio-imaging and immunotherapy of cancer: Improved pharmacokinetics, cell internalization and anticancer efficacy. *J Control Release*. 2021;335:130–157. Doi: 10.1016/j.jconrel.2021.05.018.
5. Lillard R. Nanocarriers for drug delivery: Nanoscience and nanotechnology strategies. *Nanomedicine*. 2009;5(4):419–430.
6. Kiio TM, Park S. Physical properties of nanoparticles do matter. *J Pharm Investig*. 2021;51:35–51. Doi: 10.1007/s40005-020-00504-w.
7. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MDP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol*. 2018;16(1):71. Doi: 10.1186/s12951-018-0392-8.
8. De Silva MN. Nanotecnología y nanomedicina: un nuevo horizonte para el diagnóstico y tratamiento médico. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(6):333–334.
9. Bhatia S. Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications. En: *Natural polymer drug delivery systems*. Cham: Springer; 2016. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-41129-3_2
10. Lin G, Zhou J, Cheng H, Liu G. Smart nanosystems for overcoming multiple biological barriers in cancer nanomedicines transport: design principles, progress, and challenges. *Small*. 2023;19(17):2207973. Doi: 10.1002/sml.202207973.
11. Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50(1):129–146. Doi: 10.1016/S0169-409X(02)00015-7.
12. Liang T, Zhang R, Liu X, Ding Q, Wu S, Li C, et al. Recent advances in macrophage-mediated drug delivery systems. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:2703–2714. Doi: 10.2147/IJN.S298159.
13. Wang J, Li B, Qiu L, Qiao X, Yang H. Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments. *J Biol Eng*. 2022;16:18. Doi: 10.1186/s13036-022-00298-5.
14. Abbasi H, Kouchak M, Mirveis Z, Hajipour F, Khodarahmi M, Rahbar N, et al. What we need to know about liposomes

- as drug nanocarriers: an updated review. *Adv Pharm Bull.* 2023;13(1):7–23. Doi: 10.34172/apb.2023.009.
15. Basak S, Das TK. Liposome-based drug delivery systems: From laboratory research to industrial production—Instruments and challenges. En: *Liposome-Based Drug Delivery Systems*. Berlin: Springer; 2021. P. 1–25. Doi: 10.3390/chemengineering9030056.
 16. Panahi Y, Farshbaf M, Mohammadhosseini M, Mirahadi M, Khalilov R, Saghi S, *et al.* Recent advances on liposomal nanoparticles: synthesis, characterization and biomedical applications. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017;45(4):788–799. Doi: 10.1080/21691401.2017.1282496.
 17. Kalyane D, Raval N, Maheshwari R, Tambe V, Kalia K, Tekade RK. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agents in cancer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;124:112059. Doi: 10.1016/j.msec.2019.01.066.
 18. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005;19:311–330. Doi: 10.1096/fj.04-2747rev.
 19. Geszke-Moritz M, Moritz M. Biodegradable polymeric nanoparticle-based drug delivery systems: comprehensive overview, perspectives and challenges. *Polymers.* 2024;16(17):2536. Doi: 10.3390/polym16172536.
 20. Bazana MT, Codevilla CF, de Menezes CR. Nanoencapsulation of bioactive compounds: challenges and perspectives. *Curr Opin Food Sci.* 2019;26:47–56. Doi: 10.1016/j.cofs.2019.03.005.
 21. Prasad R, Pandey R, Varma A, Barman I. Polymer-based nanoparticles for drug delivery systems and cancer therapeutics. En: *Natural Polymers for Drug Delivery*. Wallingford: CABI; 2017. P. 53–70. Doi: 10.1079/9781780644479.0053.
 22. Shapira A, Livney YD, Broxterman HJ, Assaraf YG. Nanomedicine for targeted cancer therapy: towards the overcoming of drug resistance. *Drug Resist Updat.* 2011;14(3):150–163. Doi: 10.1016/j.drug.2011.01.003.
 23. Thakuria A, Kataria B, Gupta D. Nanoparticle-based methodologies for targeted drug delivery—an insight. *J Nanopart Res.* 2021;23:87. Doi: 10.1007/s11051-021-05190-9.
 24. Gagliardi A, Giuliano E, Venkateswararao E, Fresta M, Bulotta S, Awasthi V, *et al.* Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors. *Front Pharmacol.* 2021;12:601626. Doi: 10.3389/fphar.2021.601626.
 25. Sun L, Liu H, Ye Y, Lei Y, Islam R, Tan S, *et al.* Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:418. doi: 10.1038/s41392-023-01642-x.
 26. Escalona Rayo O, Quintanar Guerrero D. Nanogel poliméricos: una nueva alternativa para la administración de fármacos. *Rev Mex Cienc Farm.* 2014;45(3):17–38.
 27. Gupta J, Sharma G. Nanogel: a versatile drug delivery system for the treatment of various diseases and their future perspective. *Drug Deliv Transl Res.* 2025;15:455–482. doi: 10.1007/s13346-024-01684-w.
 28. Quintili M. Nanociencia y nanotecnología... un mundo pequeño. *Cuad Cent Estud Diseño Comun Ensayos.* 2012;42:125–155.
 29. Zoroddu MA, Medici S, Ledda A, Nurchi VM, Lachowicz JI, Peana M. Toxicity of nanoparticles. *Molecules.* 2018;23(4):938. Doi: 10.3390/molecules23040938.
 30. Lee JH, Yeo Y. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. *Chem Eng Sci.* 2015;125:75–84. Doi: 10.1016/j.ces.2014.08.046.
 31. Chamundeeswari M, Jeslin J, Verma ML. Nanocarriers for drug delivery applications. *Environ Chem Lett.* 2019;17:849–865. Doi: 10.1007/s10311-018-00841-1.
 32. Flores Cruz MG, López Marín LM. Sílices mesoporosas: Del mundo inorgánico a la entrega de fármacos. *Mundo Nano.* 2025;18(35):e69856.
 33. Silva LFO, Santosh M, Schindler M, Gasparotto J, Dotto GL, Oliveira MLS, *et al.* Nanoparticles in fossil and mineral fuel sectors and their impact on environment and human health: A review and perspective. *Gondwana Res.* 2021;88:220–243. Doi: 10.1016/j.gr.2020.12.026.
 34. Zeb A, Gul M, Nguyen TTL, *et al.* Controlled release and targeted drug delivery with poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: reviewing two decades of research. *J Pharm Investig.* 2022;52:683–724. Doi: 10.1007/s40005-022-00584-w.
 35. Thomas DT, Baby A, Raman V, Balakrishnan SP. Carbon-based nanomaterials for cancer treatment and diagnosis: a review. *ChemistrySelect.* 2022;7(36):e202202455. Doi: 10.1002/slct.202202455.
 36. Ayanda OS, Mmuogebulam AO, Okezie O, *et al.* Recent progress in carbon-based nanomaterials: critical review. *J Nanopart Res.* 2024;26:106. Doi: 10.1007/s11051-024-06006-2.
 37. Rao C, Guo X, Li M. In vitro preparation and characterization of amorphous calcium carbonate nanoparticles for applications in curcumin delivery. *J Mater Sci.* 2019;54:11243–1153. Doi: 10.1007/s10853-019-03686-3.
 38. Karimi M, Mirshekari H, Aliakbari M, Sahandi-Zangabad P, Hamblin MR. Smart mesoporous silica nanoparticles for controlled-release drug delivery. *Nanotechnol Rev.* 2016;5(2):195–207. Doi: 10.1515/ntrev-2015-0057.
 39. Mahmoudi M, Hosseinkhani H, Hosseinkhani M, Boutry S, Simchi A, Journeay WS, *et al.* Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(1–2):24–46. Doi: 10.1016/j.addr.2010.05.006.

40. Yetisgin AA, Cetinel S, Zuvun M, Kosar A, Kutlu O. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications. *Molecules*. 2020;25(9):2193. Doi: 10.3390/molecules25092193.
41. Kamal A, Hong S, Ju H. Carbon Quantum Dots: Synthesis, Characteristics, and Quenching as Biocompatible Fluorescent Probes. *Biosensors (Basel)*. 2025;15(2):99. Doi: 10.3390/bios15020099.
42. Mondal S, Pan A. Quantum Dots in Biosensing, Bioimaging, and Drug Delivery. En: Barik P, Mondal S, editores. *Application of Quantum Dots in Biology and Medicine*. Singapore: Springer; 2022. P. 161–186. Doi: 10.1007/978-981-19-3144-4_9.
43. Karthik V, Selvakumar P, Senthil Kumar P, Rajendran S, Sudha PN, Prakash P, *et al.* Graphene-based materials for environmental applications: a review. *Environ Chem Lett*. 2021;19:3631–3644. Doi: 10.1007/s10311-021-01262-3.
44. Krishnaswamy K, Pandian P. A Novel Carbon Quantum Dots and its Applications in Drug Delivery System – A Review. *Pharmacophore*. 2022;13(1):62–71. Doi: 10.51847/xvYP9Hw9fG.
45. Liu Y, Geng D, Li H, Yao Z, Huo Y, Li K, Zhang K, Zhu S, Wei H, Xu W, Jiang J, Yang B. Deep red emissive carbonized polymer dots with unprecedented narrow full width at half maximum. *Adv Mater*. 2020;32(12):1906641. Doi: 10.1002/adma.201906641.
46. Cheng X, Xie Q, Sun Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1177151. Doi: 10.3389/fbioe.2023.1177151.
47. Kiarashi M, Yasamineh S. Albumin nanoparticles are a promising drug delivery system in dentistry. *Biomed Eng Online*. 2024;23:122. Doi: 10.1186/s12938-024-01318-9.
48. Torres Suárez AI. La nanotecnología aplicada al desarrollo de medicamentos. *Diagnóstico*. 2020;55(1):33–37.
49. Du H, Wang Z, Long S, Li Y, Yang D. The advancement of nanosystems for drug delivery in the prevention and treatment of dental caries. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025. Doi: 10.3389/fcimb.2025.1546816.
50. Xu Y, Tu Y, Yi L, Wu X, Zhao Y, Yu J, *et al.* Dental plaque-inspired versatile nanosystem for caries prevention and tooth restoration. *Bioact Mater*. 2022;18:213–227. Doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.06.010.
51. D'Amico E, Aceto GM, Petrini M, Cinquini C, D'Ercole S, Iezzi G, *et al.* How will nanomedicine revolutionize future dentistry and periodontal therapy? *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):592. Doi: 10.3390/ijms26020592.
52. Sreenivasalu PKP, Dora CP, Swami R, Jasthi VC, Shiroorkar PN, Nagaraja S, Asdaq SMB, Anwer MK. Nanomaterials in Dentistry: Current Applications and Future Scope. *Nanomaterials*. 2022;12(10):1676. Doi: 10.3390/nano12101676.
53. Ebrahimi N, Ranjbar A, Shahabi S, Ghasemi A, Mohammadi M, Zarepour A, *et al.* Nanocarrier-based drug delivery systems to enhance antimicrobial photodynamic therapy in dental applications: a review. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26:160. Doi: 10.1208/s12249-025-03155-y.
54. Xu K, Huang R, Li X, Jin L, Ko CN, Li M, *et al.* Nanomaterial-based synergistic strategies for combating dental caries: progress and perspectives. *Nanoscale*. 2025;17(30):11245–11266. Doi: 10.1039/D4NR04515G.
55. Luiz MT, di Filippo LD, Dutra JAP, Viegas JSR, Silvestre ALP, Anselmi C, Duarte JL, Calixto GMF, Chorilli M. New technological approaches for dental caries treatment: from liquid crystalline systems to nanocarriers. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):762. Doi: 10.3390/pharmaceutics15030762.
56. Makvandi P, Josic U, Delfi M, Pinelli F, Jahed V, Kaya E, *et al.* Drug delivery (nano)platforms for oral and dental applications: tissue regeneration, infection control, and cancer management. *Adv Sci*. 2021;8(8):2004014. Doi: 10.1002/advs.202004014.
57. Hadi MR, Karrar N, Abdulsahib SJ, Ibrahim JS, Haneen TA. Clinical application of iron oxide nanoparticles in dentistry: a review. *Int J Drug Deliv Technol*. 2021;11:1501–1506. Doi: 10.25258/ijddt.11.4.0.
58. Katsarov P, Shindova M, Lukova P, Belcheva A, Delattre C, Pilicheva B. Polysaccharide-based micro- and nanosized drug delivery systems for potential application in the pediatric dentistry. *Polymers*. 2021;13(19):3342. Doi: 10.3390/polym13193342.

