www.mundonano.unam.mx | **Mundo Nano**
http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), 37–71, julio–diciembre 2017**

Las investigaciones en el área de la bionanotecnología en Cuba

Alicia M. Díaz García* y Ariel M. Felipe Gómez**

RESUMEN: Las actividades de investigación en el campo de las bionanotecnologías han despertado interés por el real desarrollo de las biotecnologías en Cuba. Estimuladas por el fuerte impulso de éstas en la economía nacional, han movido al sector académico a introducirse en áreas como los bionanomateriales, la liberación dirigida de fármacos y los bionanosensores, con resultados alentadores. Intentaremos presentar apretadamente en este trabajo, una recopilación de los temas exhibidos en eventos internacionales en Cuba con una visión del progreso reciente dentro del país.

Hemos basado nuestra recopilación en lo fundamental, en los seminarios internacionales de nanociencias y nanotecnologías, los congresos internacionales de la Sociedad Cubana de Química, las Conferencias Internacionales "Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia" y los recientes Talleres de la Red MADIMED (Red de materiales, dispositivos y medicamentos). Con el fin de organizar las investigaciones reportadas, hemos agrupado las mismas por el perfil de su contenido en: bionanomateriales e ingeniería de tejidos; liberación controlada de drogas; bionanosensores y remediadores.

Los bionanomateriales muestran resultados con productos de regeneración tisular, cementos óseos, y liberación dirigida de proteínas. En el área de la liberación controlada de drogas, se muestran diferentes plataformas basadas en novedosas tecnologías como los FSC y la pegilación, así como con las nanopartículas ferromagnéticas y metálicas donde la cantidad y calidad de los trabajos es atractiva. Resultados de interés, también son mostrados en la detección de biomarcadores y enfermedades reconocidas de importancia para la salud.

PALABRAS CLAVE: Cuba, bionanotecnología, bionanomateriales, liberación controlada de drogas, ingeniería de tejidos, bionanomarcadores, nanorremediadores.

ABSTRACT: Research activities in the field of bionanotechnologies have aroused interest in the real development of biotechnologies in Cuba. Encouraged by their strong momentum in the national economy, they have pushed the academic sector into areas such as bionanomaterials, drug delivery systems and bionanosensors, with encouraging results. We will try to present tightly in this work, a compilation of the themes presented at international events in Cuba with a vision of recent progress within the country. We have based our compilation on fundamentally, in the international seminars of nanosciences and nanotechnologies, the international congresses of the Cuban Society of Chemistry, the International Conferences "New Materials in the Age of Convergence" and the recent Workshops of the Network MADIMED (materials, devices and medications). In order to organize the reported research, we have grouped them by the profile

Recibido: 3 de agosto de 2017. Aceptado: 28 de agosto de 2017

* Doctora en ciencias químicas. Investigadora y profesora titular. Facultad de Química, Universidad de La Habana. Vicedecana de Investigaciones, Postgrado y Relaciones Internacionales. Zapata y G. Plaza. CP 10400, La Habana. Cuba. Correspondencia: (adg@fq.uh.cu).

** Doctor en ciencias físicas. Investigador titular. Coordinador de Programas Oficina Asesor Científico. Consejo de Estado. PO Box 6164 Habana 6. CP 10600. Correspondencia: (ariel@oac.cecm.cu).

of their content in: bionanomaterials (BIONM) and (TE-tissue engineering); drug delivery systems (DDS); bionanosensors and repairers.
Bionanomaterials showed results with tissue regeneration products, bone cements, and targeted release of proteins. In the area of controlled drug release, different platforms based on novel technologies such as FSC and pegylation are showed, as well as ferromagnetic and metallic nanoparticles where the quantity and quality of papers are attractive. Results of interest are showed too, in the detection of biomarkers and recognized diseases of importance for health.

KEYWORDS: Cuba, bionanotechnology, bionanomaterials, drug delivery, tissue engineering, bionanosensors, nanoremediation.

Introducción

Las actividades de investigación en el campo de las bionanotecnologías han despertado interés por el real desarrollo de las biotecnologías en Cuba. Estimuladas por el fuerte impulso de éstas en la economía nacional.[1,2] Han sido precisamente los sectores de las biotecnologías y la salud, donde se han logrado productos y patentes novedosos. Ambos sectores, indisolublemente ligados con una fuerte componente de compromiso social, conforman un sistema integrado donde las prioridades son las necesidades del sistema nacional de salud, enfrentadas con científicos y profesionales cubanos de alto nivel, y con una enorme inversión inicial del gobierno cubano en biotecnologías (años 80-90).

Todo ello ha movido al sector académico a introducirse en áreas como los bionanomateriales, la liberación dirigida de fármacos y los bionanosensores, con resultados que son alentadores, no obstante que la infraestructura de investigación en las universidades es relativamente débil, debido a las limitadas condiciones económicas del país. En esta incursión en las diferentes áreas de las BioNano, encontramos resultados tangibles en numerosas publicaciones en reconocidas revistas indexadas, eventos nacionales e internacionales, basados fundamentalmente en la colaboración internacional.

---

[1] El sector de las biotecnologías (BIOCUBAFARMA) produce 525 medicamentos de los 849 que conforman el Cuadro Básico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Disponiendo de los canales de distribución a lo largo de toda la isla. Sustentando, entre otros, el programa de inmunización cubano que consta de 8 vacunas que protegen contra 13 enfermedades a todos los niños en su primer año de vida, así como otros programas integrales de alto impacto social, como los de diagnóstico temprano y prevención del cáncer, pesquisa y tratamiento de la diabetes, detección de malformaciones y enfermedades heredometabólicas, etc. Logrando, además, contar con 893 registros sanitarios en el exterior y exportan sus productos a 49 países, que representan cerca de 1,000 millones USD de ventas al exterior (según fuente BIOCUBAFARMA 2016).

[2] BIOCUBAFARMA constituye una organización empresarial cuya fortaleza radica en la integración y en la concepción del ciclo cerrado, produce medicamentos, equipos y servicios de alta tecnología con destino al mejoramiento de la salud humana, la generación de bienes y servicios exportables y la producción de alimentos con tecnologías de avanzada. Con más de 21,600 trabajadores como capital humano, cientos de especialistas de alto nivel profesional integrados a la investigación-producción y 62 instalaciones productivas, representa una industria estratégica, con elevados estándares de sus productos y servicios, y un sólido posicionamiento internacional.

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

Los efectos de interés biológico son cada vez mayores con las nanoestructuras, de ahí que sea previsible la investigación de tecnologías e innovación para introducir nuevos productos al mercado. Un potencial de marcado interés se observa en estos segmentos, que intentaremos presentar apretadamente en este trabajo, con una visión del progreso reciente dentro de Cuba.

Hemos basado nuestra recopilación en lo fundamental, en los seminarios internacionales de nanociencias y nanotecnologías, los congresos internacionales de la Sociedad Cubana de Química, las Conferencias Internacionales "Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia" y los recientes talleres de la Red MADIMED (Red de materiales, dispositivos y medicamentos).

Con el fin de organizar las investigaciones recopiladas, hemos agrupado las mismas por el perfil de su contenido en: bionanomateriales-ingeniería de tejidos; liberación controlada de drogas; bionanosensores; remediadores; tecnologías de medición; tecnologías para la liberación controlada de drogas; nanotoxicología, y nanoseguridad.

El trabajo perfila un primer metanálisis del estado del arte en tales líneas de investigación en Cuba, al tiempo que ofrece una geografía institucional y puntos de contacto de los diferentes proyectos desarrollados.

Bionanomateriales y la ingeniería de tejidos

Con el aumento de la esperanza de vida humana, la necesidad de métodos mejorados para la reparación o el reemplazo de tejidos enfermos y degradados se vuelve cada vez más acuciante. La medicina regenerativa es un área emergente que busca la reparación o la sustitución de tejidos y órganos mediante la aplicación de métodos relacionados principalmente con la dosificación de sustancias biorregenerativas y la ingeniería de tejidos.

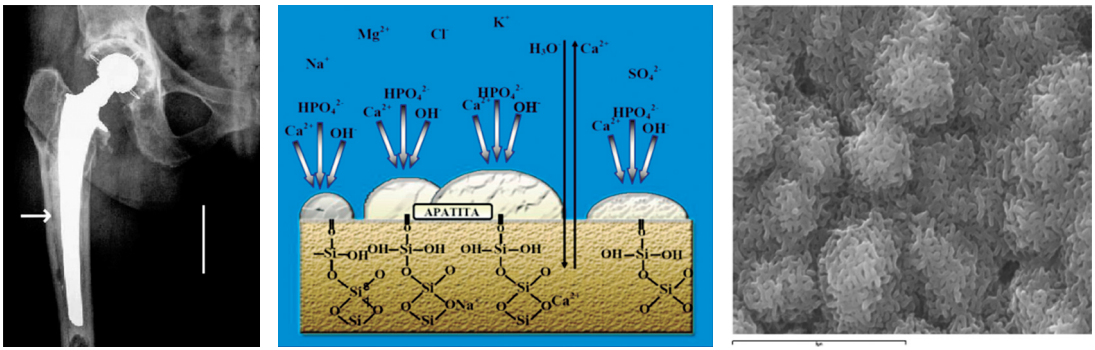
Los implantes artificiales tienen tiempos de vida limitados y los resultados clínicos de los procedimientos de trasplante son a menudo menos que óptimos. La ingeniería de tejidos ofrece una excitante nueva alternativa basada en la diferenciación controlada de características celulares a nanoescala. La ingeniería tisular es un campo multidisciplinario emergente que aplica los principios de biología, química, física e ingeniería al desarrollo de sustitutos vivos que restauran o mejoran las funciones de las partes enfermas y dañadas del cuerpo humano. Gracias al desarrollo de tecnologías a nivel nano (las nanopartículas presentan diversas ventajas para el transporte de sustancias a nivel intracelular debido a sus pequeñas dimensiones, por lo que podrían resultar útiles como portadoras de fármacos y otras sustancias bioactivas por vía intravenosa, oral o a través de las mucosas), se potencian las interacciones con los componentes celulares, dirigiendo la proliferación y diferenciación celular y la producción y la organización de la matriz extracelular.

El diseño racional de sistemas de liberación de sustancias bioactivas que permita el desarrollo de formulaciones farmacéuticas más efectivas es una demanda constante en el tratamiento actual de diversas enfermedades. La combinación de polímeros acrílicos y polisacáridos en forma de micropartículas constituye una estrategia de avanzada en esta área, en la que han incursionado investigadores de BIOMAT.

La quitosana (un polisacárido biocompatible, biodegradable, no tóxico) presenta un conjunto de propiedades biológicas que hacen del polímero, un excelente candidato para diversas aplicaciones biomédicas, mismas que han sido estudiadas extensamente por investigadores de BIOMAT con fines farmacéuticos para utilizarla como matriz en tabletas de compresión, microesferas, microcápsulas y nanopartículas. Mediante la formación de mezclas y redes seminterpenetradas e interpenetradas con polímeros altamente hidrofílicos se pueden obtener membranas y geles con diversos grados de hidrofilicidad para utilizarlas como matrices para la liberación controlada de fármacos. Se muestran, en la tabla 1, varias aplicaciones de la quitosana para la dosificación de proteínas y otros principios activos: membranas con hinchamiento pH dependiente y nanopartículas autoensambladas.

Otro elemento de interés desarrollado por investigadores de BIOMAT es la incorporación de compuestos inorgánicos como la hidroxiapatita (HA) a composites para su uso en el emplazo y/o restauración del tejido óseo (figura 1). Ello ha sido muy útil debido a su semejanza en cuanto a composición química con la fase mineral ósea y a la versatilidad que presentan estos tipos de biomateriales.

Figura 1. Crecimiento de nanohidroxiapatitas sobre compuestos de vidrio de fosfatos de calcio/ composites de polimetilmetacrilato.
Desarrollo de nuevos materiales para remplazamiento de huesos.



Mecanismo teórico de bioactividad *in vitro* después de remojar muestras bioactivas en Simulate Body Fluid (SBF).
Fuente: Elaboración propia.

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

Asimismo, se muestran resultados del CEADEN, con nanogeles de PVP (de polivinilpirrolidona) obtenidos empleando radiación gamma, con marcada afinidad por los medios acuosos. Los nanogeles muestran estabilidad coloidal y son inertes al flujo sanguíneo, lo que los hace candidatos ideales para inhibir proteínas y otros sistemas biológicos con impacto real en la nanomedicina. Los nanogeles obtenidos no han presentado toxicidad para las células, y más bien tienen un efecto protector o estimulador de la viabilidad celular.

También se muestran resultados en la obtención y caracterizan criogeles de poIi(N-isopropilacrilamida cargado con nanopartículas del complejo polielectrolito entre la quitosana y la bemiparina (figura 2) para su empleo como andamiaje en ingeniería de tejidos.

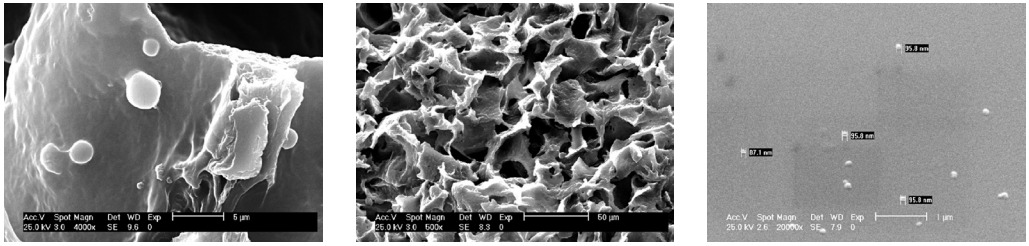
La sensibilidad a la temperatura de los mencionados geles ha atraído mucha atención en los últimos años, pues estos materiales son útiles para la fabricación de sistemas sensibles a la temperatura para la administración de fármacos, entre otras aplicaciones.

Las membranas poliméricas han sido ampliamente estudiadas debido a su elevada utilidad en medicina como dispositivos transdermales para la liberación controlada de fármacos y como soportes en ingeniería de tejidos. La obtención de membranas de complejos polielectrolitos (CPEs) basados en quitosana resulta muy atractiva por su biocompatibilidad, biodegradabilidad, así como sus excelentes propiedades cicatrizantes.

El desarrollo de fibras bioinspiradas de quitosana-proteína como refuerzo de matrices de hidrogel, aportando las propiedades biomecánicas de las fibras de colágeno nativas es otro resultado alcanzado. Los materiales bioinspirados para uso en la regeneración del anillo fibroso de los discos intervertebrales constituyen una estrategia curativa en la resección de la hernia discal con la implantación de un biocomposite que a corto plazo remplace la funcionalidad biológica y mecánica del tejido removido y además promueva su regeneración (ver trabajos de BIOMAT, tabla 1).

Figura 2. Preparación y caracterización de nanopartículas de quitosana y bemiparina (figura 1).

SEM fotos Adamios SEM fotos NP



Nanopartículas basadas en quitosana y bemiparina podrían incorporarse en andamios para su empleo como andamiaje en ingeniería de tejidos para controlar sus propiedades angiogénicas.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Bionanomateriales e ingeniería de tejidos.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	La quitosana en biomedicina. De geles a nanopartículas.	Peniche, C. *et al.*	BIOMAT	peniche@reduniv.edu.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2012
2	Preparación y caracterización de nanopartículas de quitosana y bemiparina. (Ver fig. 1).	Peniche, H. *et al.*	BIOMAT	hazel@biomat.uh.cu	4to Seminario Inter. N & N Habana, Sep. 2012
3	Obtención y evaluación de micro y nanomateriales basados en hidrogeles de cloruro de acriloxietiltrimetilamonio para aplicaciones biomédicas.	Agüero, L. *et al.*	BIOMAT	lissette@biomat.uh.cu	MADIMED 2016/2017 Tesis PhD UH 2017
4	Nanogleles de polivinilpirrolidona obtenidos por técnicas de irradiación gamma.	Rapado, M. *et al.*	CEADEN/ BIOMAT	rapado@ceaden.edu.cu	Taller MADIMED, 2016 Tesis PhD UH, 2016
5	Criogeles nanoestructurados a base de poli(n-isopropilacrilamida) y quitosana como soportes para ingeniería de tejidos.	Peniche, H. *et al.*	BIOMAT	hazel@biomat.uh.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) 2012
6	Membranas del complejo polielectrolito quitosana pectina para aplicaciones biomédicas.	Bernabé, P *et al.*	IMRE/ BIOMAT	patricia@imre.uh.cu	III Taller MADIMED, 2016
7	Biomateriales bioinspirados basados en fibras de quitosana para aplicaciones en ingeniería tisular.	Peniche, H. *et al.*	BIOMAT	hazel@biomat.uh.cu	III Taller MADIMED, 2016
8	Desarrollo de nanocomposites de quitosana-hidroxiapatita como soporte material para la regeneración del tejido óseo.	Solís, Y. *et al.*	BIOMAT	charlie@biomat.uh.cu	Intern. Conference Material Science in the Age of Sustainability Havana Julio 2015
9	Crecimiento de nanohidroxiapatitas sobre compuestos de vidrio de fosfatos de calcio/ composites de polimetilmetacrilato. (Ver fig. 2).	Morejón, L. *et al.*	BIOMAT	lizette@biomat.uh.cu	IX Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Oct. Habana2012.
10	Influencia de la incorporación de nanopartículas de hidroxiapatita en las propiedades de cementos óseos acrílicos.	Morejón, L. *et al.*	BIOMAT	lizette@biomat.uh.cu	3er Seminario. Inter. N & N, Habana Sept. 2010

Tabla 1. Bionanomateriales e ingeniería de tejidos. (*Continuación*)

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
11	Desarrollo de andamios de nanopartículas de hidroxiapatita.	Morejón, L. Delgado, J.	BIOMAT	lizette@biomat.uh.cu	IX Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana Oct. 2015.
12	Síntesis y caracterización de nanopartículas de hidroxiapatita obtenidas por el método de precipitación por vía húmeda.	Delgado, J. A. *et al.*	BIOMAT	jadelgado@biomat.uh.cu	Congreso Inter. Ciencias Química SCQ Habana Oct. 2015
13	Análisis morfológico de la Poliapatita® por MEB y estudios cinéticos de la liberación de la EPO.	Ledea, L.	CNIC	oscar.ledea@cnic.edu.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2012
14	Síntesis de conjugados poliméricos antitumorales a partir de nuevos derivados funcionalizados de ácido metacrílico.	Agüero, L.	BIOMAT	lissette@biomat.uh.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2012
15	Diseño y caracterización de materiales compuestos rellenos con hidroxiapatita para ser utilizados en el emplazo y restauración ósea.	Almirall, A.	BIOMAT	mana@biomat.uh.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2012
16	Desarrollo de andamios basados en PLGA/GLASS para tejidos óseos empleando técnicas de *electrospining*.	Delgado, J. A.	BIOMAT	jadelgado@biomat.uh.cu	Intern. Conference Material Science in the Age of Sustainability Havana Julio 2015

Liberación controlada de drogas

La liberación se encuentra definida como un proceso mediante el cual un principio activo presente en una forma de dosificación llega a estar disponible para su absorción (Diccionario del catálogo sectorial de productos farmacéuticos, 2014). Existen diferentes tipos de liberación controlada de drogas: liberación inmediata, conocida también como convencional o rápida, y, la liberación modificada. Esta última puede lograrse a través de la liberación retardada (lenta) y la controlada (extendida). La liberación controlada puede ser sostenida o prolongada.

La aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades se ha denominado nanomedicina (Webster, Thomas, 2006; European Science Foundation, 2005). Entre las áreas que aborda la nanomedicina se encuentra la liberación de fármacos, enfocada en el desarrollo de nanoestructuras que permitan el transporte y entrega de fármacos de forma controlada. Estas nanoestructuras, aunque muy diversas se han clasificado de forma general en dos grandes grupos: las orgánicas (materiales poliméricos) y las inorgánicas (nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos, nanopartículas de silica mesoporosa y nanotubos de carbono) (Torchilin, 2014).

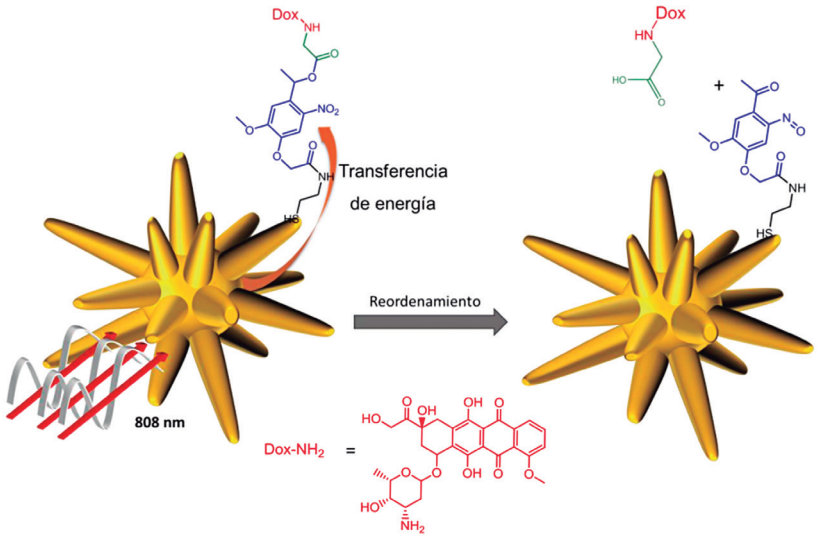
Diferentes centros de investigación en Cuba: CIGB, CIM, CIIQ, BIOMAT-UH, IMRE-UH, FQ-UH, CEP-F.Bio-UH, IFAL-UH, CIDEM, CEAC, INSTEC, entre otros, desarrollan plataformas para la liberación controlada. Con este objetivo se han empleado tanto matrices poliméricas como inorgánicas. En la tabla 2 pueden encontrarse trabajos en los que se emplean nanogeles, liposomas, quitosana, copolímeros amino cuaternarios, y diferentes materiales poliméricos. También se han empleado plataformas inorgánicas como nanopartículas y nanoestrellas de oro (figura 3), nanopartículas de óxido de hierro encapsuladas en nanoesferas de PLLA (IO-NPP@PLLA), (González *et al.*, 2016), nanoestructuras de TiO_2, nanoestructuras de carbono, zeolitas y arcillas (ver trabajos, tabla 2 y figuras 4 a 7).

En el CIGB estudiaron la liberación controlada en microesferas del factor del crecimiento epidérmico (EGF), biológicamente activo que estimula la curación de heridas. El sistema desarrollado brindaba ventajas sobre una formulación de entrega inmediata del EGF (Saez *et al.*, 2007).

Se ha desarrollado un estudio con la colaboración de diferentes instituciones cubanas (CIIQ-MINBAS, la FQ-UH, y el IMRE) donde a escala de laboratorio se han preparado sistemas nano y microencapsulados para la liberación controlada de productos bioactivos, en la industria farmacéutica y la agricultura para la liberación de aspirina, fluoxetina, fenitoína y ácido valproico para su aplicación por vía oral y en implantes. También se reporta un polímero a base de urea y formaldehido empleado como matriz para la encapsulación de una gama de fertilizantes agrupados bajo la marca FERLENT, concedida por la Oficina de Patentes Cubanas, y que resultó exitosa en pruebas de campo (González, 2005).

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

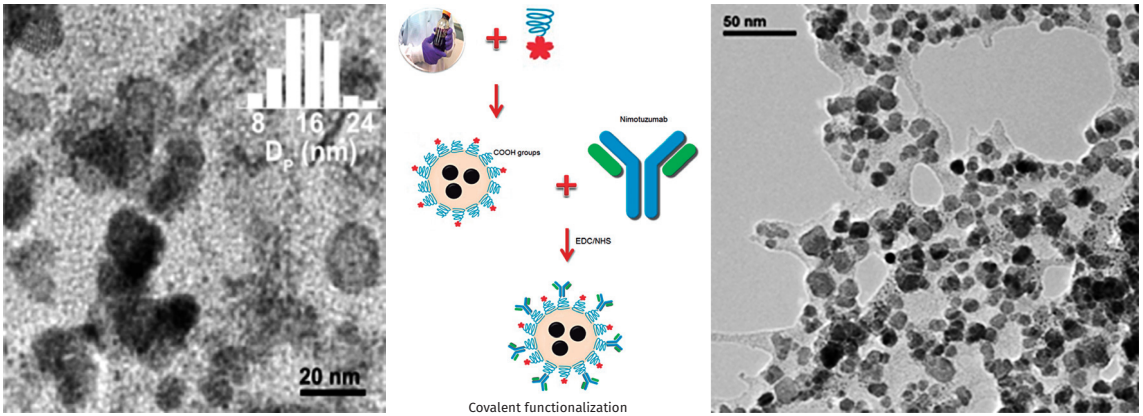
Figura 3. Representación esquemática de la fotoliberación de doxorrubicina basada en nanoestrellas de oro.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 4. Inmovilización del Nimotuzumab sobre nanopartículas magnéticas: Desarrolllo de un sistema DDS para cáncer basado en NPM y Nimutuzumab.

Imágenes de multipartículas del núcleo
(Microscopio electrónico de transmisión)



Imágenes de NanoNimo(Rh3) conjugadas a pH 6.8
(Microscopio electrónico de transmisión)

El material de luz de electrones alrededor de las nanopartículas se puede asociar a la presencia de anticuerpos, porque el polímero no mostró ningún contraste contra el fondo de la película de carbono antes de la conjugación.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Liberación controlada de drogas.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Síntesis por radioinducción y caracterización de nanogeles poliméricos.	Ges Naranjo, A. A. *et al.*	INSTEC/ CEADEN	ages@instec.cu, rapado@ceaden.edu.cu	IV Taller de MADIMED, 2017
2	Liberación controlada en microesferas del factor del crecimiento epidérmico, biológicamente activo que estimula la curación de heridas.	Sáez, V. *et al.*	CIGB	vivian.saez@cigb.edu.cu	4to. Seminario Inter. N & N. Cuba. Habana, Sept. 2012
3	Un nuevo péptido cíclico nanoparticulado proapóptotico para la terapia de cáncer, derivado de la regresión del tumor mediada por la infección.	Abrahantes, M. *et al.*	CIGB	mc.abrahantes@cigb.edu.cu	4to. Seminario Inter. de N & N. Habana Sept. 2012
4	Liposomas y esticolicina como atractivos sistemas inmunomoduladores de la respuesta inmune al antígeno específico contra ovoalbúminas y alérgenos.	Lanio, M. *et al.*	FB UH	mlanio@fbio.uh.cu	3er. Seminario Inter. N & N. Habana. Sept. 2010.
5	Liposomas obtenidos mediante deshidratación rehidratación para la encapsulación de proteínas de interés biomédico: experiencias del CEP UH.	\Luzardo, M. C. *et al.*	\ CEP FB UH	mcluzardo@fbio.uh.cu	IV Taller de MADIMED, Habana 2017
6	Sistemas nanos y microencapsulados para la liberación controlada de productos bioactivos, en la industria farmacéutica y la agricultura.	González, M. *et al.*	CIIQ/ FQ IMRE UH	mayra@imre.uh.cu	Conferencia Internacional Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana, 2012
7	Efecto del sistema magnetita/maghemita/glu en las plantas de girasol.	Correa, J. R. *et al.*	FQ UH	correa@fq.uh.cu	Conferencia Inter. "Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia. Habana 2015
8	Obtención de microesferas de quitosana de mediano peso molecular para la liberación sostenida del DI-31.	Hernández, G. *et al.*	CEPN / FQ UH	giselle_hernandez@fq.uh.cu	III Taller de MADIMED, Habana 2016
9	Nanopartículas del complejo polielectrolitoquitosana-poli(ácido acrílico) y su empleo potencial en el transporte de fármacos.	Becheran L *et al.*	IMRE/ BIOMAT	liliam@imre.uh.cu	4to. Seminario Inter. N & N, Habana. Sept. 2012

Tabla 2. Liberación controlada de drogas. (*Continuación*)

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
10	Obtención y caracterización de partículas nanométricas del complejo de la quitosana con el alginato de sodio obtenidas por coacervación.	Becheran, L. *et al.*	IMRE/ BIOMAT	liliam@imre.uh.cu	Congreso Inter. Ciencias Química SCQ, Habana 2012
11	Nanopartículas poliméricas con aplicación potencial en la dosificación de fármacos.	Becherán, L. *et al.*	IMRE/ BIOMAT	liliam@imre.uh.cu,	III Taller de MADIMED, Habana 2016
12	Plataforma polimérica basada en copolímeros amino cuaternario para aplicaciones biomédicas.	Agüero, L. *et al.*	FQ/ BIOMAT	lissette@biomat.uh.cu	III Taller MADIMED, Habana 2016
13	Diseño de un sistema de liberación parenteral por gelificación *in situ* para la administración de risperidona.	Peniche, C. *et al.*	BIOMAT	cpeniche@biomat.uh.cu	III Taller MADIMED, Habana 2016
14	Nanoencapsulación del *pool* de aceite de hígado de tiburones costeros de Cuba.	García Peña C. *et al.*	CIDEM	caridad.garcia@cidem.sld.cu	5to. Seminario Inter. N & N, Habana Sept. 2015
15	Estudio de los perfiles de entrega controlada de un medicamento antiepiléptico cargado con TiO_2.OH, de una matriz obtenida por el método de sol-gel.	Hurtado, M. *et al.*	CIIQ/FQ IMRE	lmcastro@fq.uh.cu	Conferencia Inter. "Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana 2015
16	Diseño de un sistema de entrega de drogas basado en nanoestrellas de oro cubiertas con ácido poliacrílico modificado con ß-ciclodextrinas.	Cao-Milán, R. *et al.*	FQ	robertocao.cuba@gmail.com	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2015
17	Sistema de fotoliberación de doxorrubicina basado en nanoestrellas de oro y ligandos fotosensibles de tipo ortonitrobencil. (Ver fig. 3).	Amaro, R. *et al.*	FQ	robertocao.cuba@gmail.com	III Taller de MADIMED, 2016
18	Diseño a la medida de agentes de recubrimientos para nanopartículas de oro.	Cao-Milán, R. *et al.*	FQ	robertocao.cuba@gmail.com	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2015
19	Nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos con aplicaciones potenciales en biomedicina.	Díaz, A. *et al.*	FQ	adg@fq.uh.cu	5to Seminario Inter. N & N Habana, Septiembre 2015

Tabla 2. Liberación controlada de drogas. (*Continuación*)

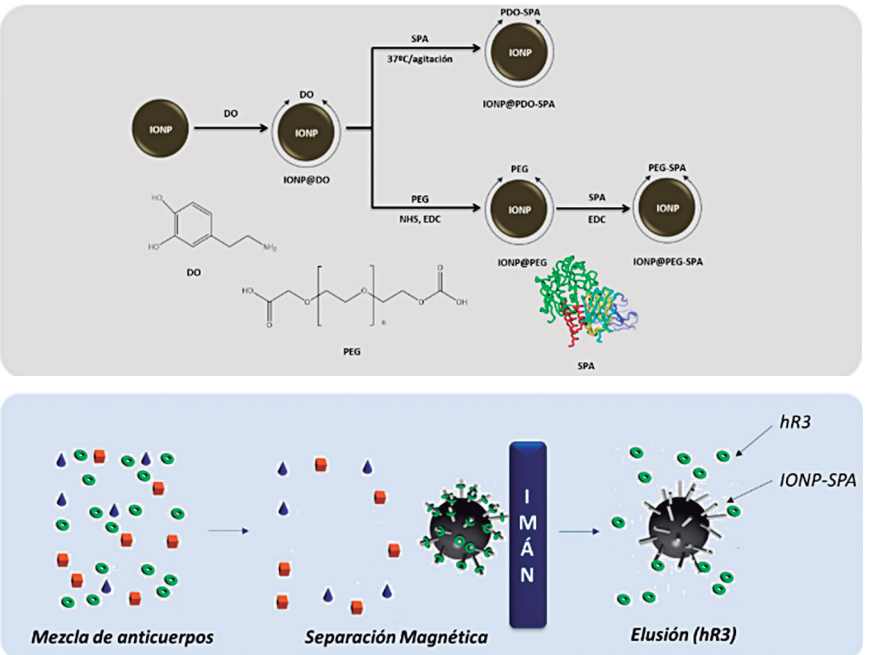
No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
20	Caracterización *in vitro* de conjugados de nanopartículas de oro al Nimotuzumab (hR3).	Cao-Milán, R. *et al.*	FQ	robertocao.cuba@gmail.com	III Taller de MADIMED, 2016
21	Inmovilización del Nimotuzumab sobre nanopartículas magnéticas. (Ver fig. 4).	Beola, L. *et al.*	CEAC/ CIM INA	lilianne.bg@cea.cu	5to. Seminario Inter. N & N Habana Sept. 2015
22	Obtención y caracterización de nanopartículas ferromagnéticas funcionalizadas con anticuerpos.	Herrera, L. *et al.*	CBM/FQ	liherrera@finlay.edu.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2015
23	Inmovilización de proteína A sobre nanopartículas de óxido de hierro para la extracción de anticuerpos hR3. (Ver fig. 5).	González, J. I *et al.*	FQ UH	jigonzalez930209@gmail.com	IV Taller de MADIMED, 2017
24	Nanopartículas de óxido de hierro con potenciales aplicaciones en la separación y purificación de ácidos nucleicos. (Ver fig. 6).	Sosa-Acosta, J. *et al.*	FQ	jraulsosa5@gmail.com	IX Congreso Inter. Ciencias Químicas (SCQ) Habana 2015
25	Obtención de nanopartículas de magnetita con sílice porosa utilizadas en la extracción de ADN.	González, Y. *et al.*	CEAC/ CIDT	yorexis.ga@cea.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015, *referencias
26	Bionanocompósitos Sepiolita/ADN para aplicaciones en bionanotecnología. (Ver fig. 7).	Castro-Smirnov, F.	CEAC/ ICMM	fsmirnov@yahoo.com	5to Seminario Inter. N & N. Habana, Sept. 2015
27	Evaluación de diferentes nanopartículas magnéticas para el aislamiento de ácidos nucleicos.	Fernández, I. L. *et al.*	CEAC/CIE	leunam.fi@gmail.com	5to Seminario Inter. N & N. Habana. Sept. 2015
28	Síntesis y caracterización de *nanopartículas de carbón* obtenidas por descarga de arco sumergida.	Desdín L F *et al.*	CEADEN	desdin@ceaden.edu.cu	5to Seminario Inter. N & N. Habana. Sept. 2015
29	Aplicaciones potenciales de *nanopartículas de carbono* en forma de conchas, en medicina y ciencias de la vida.	Desdín, L. F. *et al.*	CEADEN	desdin@ceaden.edu.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana 2015

Tabla 2. Liberación controlada de drogas. (*Continuación*)

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
30	Funcionalización y ajuste de la emisión de fluorescencia de *nanomateriales de carbón* parecidos a cebollas.	Zuaznabar, J. C. *et al.*	FQ/ CEADEN	julio_zuaznabar@fq.uh.cu	IX Congreso Inter. Química (SCQ) Habana 2015
31	Síntesis, funcionalización y marcaje de *nanocebollas de carbono* (CNOs) con fines oncológicos y de trazado.	Cossio, J. *et al.*	INSTEC/ CEADEN	borroto@instec.cu	5to Seminario Inter. N & N. Habana Sept. 2015
32	Zolitas, arcillas y sólidos mesoporosos como soportes para la liberación sostenida de fármacos y otras biomoléculas de interés, con fines terapéuticos y decontaminantes.	Rivera, A. *et al.*	IMRE	aramis@imre.uh.cu	Preparation of natural zeolitic supports for potential biomedical applications. Materials Chemistry and Physics 118 (2009) 322–328
33	Estudio teórico de la adsorción de fármacos en arcillas.	Lam, A., Rivera, A.	IMRE	anabel@imre.uh.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2012
34	Li-fluorohectorita como soporte de fármacos: incorporación de tramadol y trimetoprim.	Hernández, D. *et al.*	IMRE	aramis@imre.uh.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana 2015
35	Arcilla sintética: nanosoporte de sulfametoxazol.	Lazo, D. L. *et al.*	IMRE	aramis@imre.uh.cu	IV Taller de MADIMED, 2017

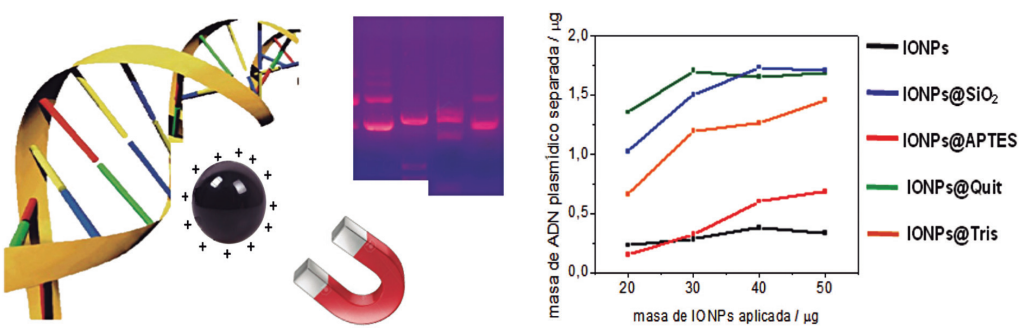
10(19), julio–diciembre 2017 | http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392

Figura 5. Inmovilización de proteína A sobre nanopartículas de óxido de hierro para la extracción de anticuerpos hR3.



Fuente: Elaboración propia.

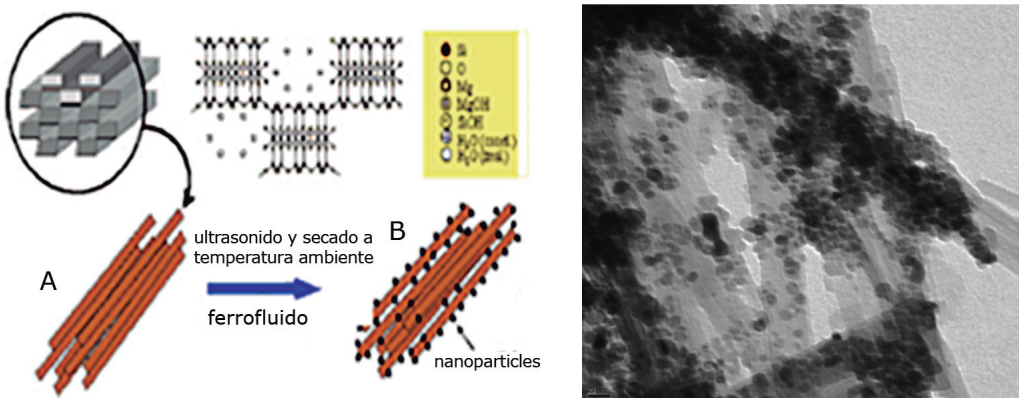
Figura 6. Separación de ADN mediante el empleo de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro.



Fuente: Elaboración propia.

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

Figura 7. Bionanocompósitos Sepiolita/ADN para aplicaciones en bionanotecnología.



A la izquierda un diagrama de la interacción de un ferro fluido con sepiolita, A la derecha una imagen de TEM del composite obtenido.

Fuente: Elaboración propia.

Bionanosensores

La IUPAC define como un biosensor aquel dispositivo que utiliza reacciones bioquímicas específicas mediadas por enzimas aisladas, inmunosistemas, tejidos, orgánulos, o cualquier tipo de célula que sea capaz de detectar compuestos químicos a través de una señal eléctrica, térmica u óptica. (IUPAC Recommendations, goldbook, 1992).

El desarrollo de las nanotecnologías y su aplicación creciente a la medicina lleva consigo aparejado el desarrollo de los nanobiosensores que sean cada vez más específicos, selectivos, y faculten optimizar la detección, permitiendo la detección temprana de enfermedades, el tratamiento y seguimiento personalizado. El diagnóstico es una de las aplicaciones de la nanotecnología en la salud. A través de nanomateriales podrían diseñarse disímiles transductores (Liz-Marzán, 2013), por lo que un nanobiosensor sería aquel biosensor que trabaja en la escala nano (Malik *et al.*, 2013).

Cuba, dado su desarrollo creciente en el campo de la biotecnología, incorpora a sus investigaciones la búsqueda de nuevos bio y nanobiosensores (ver trabajos, tabla 3). Diferentes grupos de investigación de la FQ y el IMRE han trabajado en la síntesis de nanocomposites de diferente naturaleza que, modificados convenientemente, permiten la posterior conjugación con biomoléculas con capacidad de reconocimiento específico (Reguera *et al.*, 2009, 2011; Estévez *et al.*, 2010, 2012). También se ha trabajado en la modificación de superficies de oro y plata mediante procedimientos de autoensam-

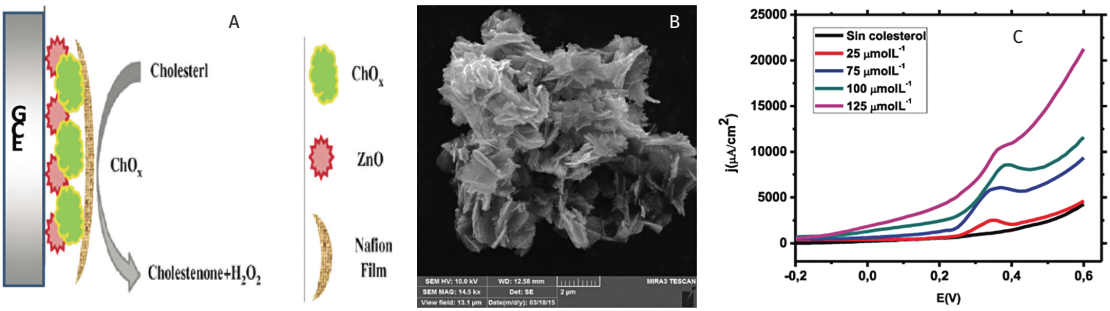
blaje molecular capa a capa con vistas a construir sensores y sistemas de inmovilización de biomoléculas, con potenciales aplicaciones en la biomedicina (Cao R., Jr. *et al.*, 2007, 2009; Cao, R. *et al.*, 2011; Villalonga *et al.*, 2007; Díaz-García *et al.*, 2007).

En el Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA) se ha desarrollado un diagnosticador que se basa en la obtención de conjugados de oro para el diagnóstico de enfermedades infecciosas en animales y el hombre. En estrecha colaboración con el LISIDA y la FQ se ha trabajado en un bionanosensor que permita la inmovilización covalente de ADN y la detección de ADN proviral (Balbin-Tamayo *et al.*, 2017).

Por otra parte, entre la FQ-UH y el CICATA del IPN, en México, se ha establecido una colaboración donde se ha desarrollado un estudio comparativo entre diferentes estrategias para el diagnóstico de IgM-dengue a través del acoplamiento a superficies de nanopartículas de Fe_3O_4. Los parámetros analíticos determinados sugieren que Fe_3O_4 podría emplearse como una plataforma potencial para el nuevo inmunoensayo óptico de IgM de dengue (Ortega *et al.*, 2016, 2017).

También diferentes centros tales como BIOMAT, BIOCEN, CEAC, CENIC, CIM, CNEURO (ver trabajos, tabla 3) han trabajado en la obtención de diferentes bionanosensores para la detección temprana de bacterias, detección y cuantificación de colesterol (figura 8) entre otras biomoléculas, detección de factores reumatoideos, entre otras moléculas de interés para la salud en Cuba.

Figura 8. Nanopartículas de ZnO como sensor de colesterol.



A) Procedimiento de modificación. B) SEM de las NPs de ZnO. C) Curva anódica de un CV a diferentes adiciones de colesterol.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Bionanosensores.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Autoensamblaje vertical de nanotubos de carbono multicapa en superficies de oro inducidas por surfactantes.	Zuaznabar, J. C. *et al.*	FQ UH	juliozuaznabar@gmail.com	Congreso Inter. Química (SCQ) Habana 2012
2	Acoplamiento de los anticuerpos IGM del dengue en nanopartículas de magnetita.	Ortega, G. *et al.*	IMRE/ FQ CICATA	greter_ortega@fq.uh.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana Jul. 2015
3	Electrodos de grafito – epóxido.	Balbín-Tamayo, A. I.	FQ	ibrahim@fq.uh.cu	III Taller Madimed Habana 2016
4	Inmovilización supramolecular de estreptavidina sobre nanopartículas de oro para el desarrollo de un biosensor.	López-Conde, Y. C. *et al.*	FQ UH	yclopez@fq.uh.cu	IX Congreso Inter Química (SCQ) Habana, 2015
5	Nanocompositos con capacidad de reconocimiento específico de marcadores moleculares.	Estévez, O. *et al.*	IMRE	osvaldo@imre.uh.cu,	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana, 2012 * referencia
6	Nanopartículas de oro conjugadas con el péptido Lanreótido.	Estévez, O. *et al.*	IMRE	osvaldo@imre.uh.cu,	3to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2010
7	Diferentes nanopartículas metálicas de oro y plata, recubiertas con ciclodextrinas pertioladas para la inmovilización supramolecular de enzimas y con tioles alifáticos con diferentes tipos de grupos terminales, tales como ferroceno y tetratiafulvaleno.	Cao, V. R. *et al.*	FQ UH	roberto.caov@gmail.com	Congreso Inter. Química (SCQ) Habana, 2012.
8	Modulación de la fluorescencia de colorantes asociados a las superficies de nanopartículas de oro.	Ortega, G. *et al.*	IMRE	greter_ortega@fq.uh.cu,	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana, 2012
9	Nanopartículas fluorescentes semiconductoras (puntos cuánticos) de CdS, CdS@ZnS y de ZnO.	Estévez, O. *et al.*	IMRE	osvaldo@imre.uh.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana, julio 2012, *referencias

Tabla 3. Bionanosensores. (*Continuación*)

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
10	Obtención de conjugados de oro coloidal para la producción de diagnosticadores inmunocromatográficos para enfermedades infecciosas.	Cruz, Y. *et al.*	LISIDA	yanu@infomed.sld.cu,	Congreso Inter. Química (SCQ) Habana 2015
11	Caracterización del nanocompuesto a base de fosfato tricálcico para la detección temprana de bacterias.	Rodríguez ,C. *et al.*	BIOCEN	claudio@biocen.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
12	Nanotoxicidad de dendrimeros Starburst PAMAM sobre células bacterianas.	Contreras, R. *et al.*	CNIC	rolando.contreras@cnic.edu.cu	3er Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2010
13	Evaluación microbiológica de un compuesto nanoestructurado para la detección rápida de *Escherichia coli*.	Alfonso, I. *et al.*	BIOCEN	ivonne.alfonso@biocen.cu	5to Seminario Inter. N & N. Habana. Sept. 2015
14	Síntesis de materiales nanoestructurados para reconocimiento selectivo de vancomicina.	Milián, Y. *et al.*	IMRE	alen@imre.uh.cu	Congreso Inter. Química (SCQ) Habana, 2012.
15	Desarrollo de un sensor potenciométrico para vancomicina basado en polímero de impresión molecular tipo sol-gel.	Lazo Fraga, A. R.	IMRE	rosa@imre.uh.cu	IV Taller MADIMED 2017
16	Desarrollo de un reactivo a base de látex de poliestireno para la detección de factores reumatoides.	Marrero, G. *et al.*	BIOMAT	tamara@biomat.uh.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana Jul. 2015
17	Síntesis de látex de poliestireno y aplicación en la obtención de reactivos para el diagnóstico de enfermedades y la clasificación de microrganismos.	Méndez, T. *et al.*	BIOMAT	tamara@biomat.uh.cu	III Taller MADIMED 2016
18	Nanomateriales de óxido de zinc con potenciales aplicaciones como sensores de biomoléculas. (Ver fig. 8).	Seuret, H. *et al.*	FQ/CEAC	adg@fq.uh.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana Jul. 2015
19	Síntesis y caracterización del conjugado AuNP-hR3 para su utilización como marcador de células tumorales.	González, D. *et al.*	FQ UH	robertocao.cuba@gmail.com	III Taller MADIMED 2016

Tabla 3. Bionanosensores. (*Continuación*)

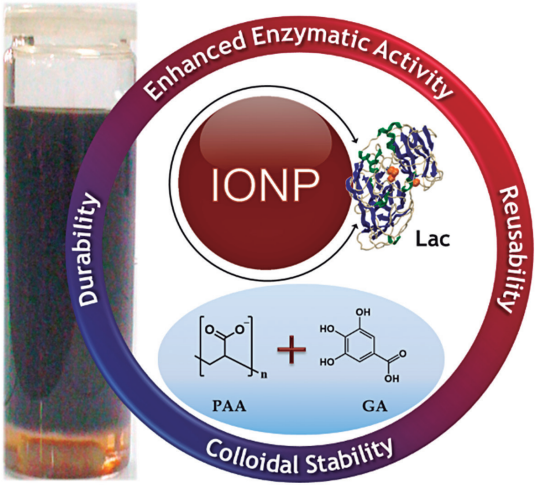
No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
20	Preparación y caracterización de microesferas superparamagnéticas de quitosano: aplicación como soporte para la inmovilización de tirosinasa.	Peniche, C. *et al.*	BIOMAT	peniche@fq.uh.cu	*Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 98, 651–657 (2005) *Revista Iberoamericana Polímeros* Vol. 3(1) Feb. 2002
21	Nanopartículas de plata en quitosano.	Cao, V. *et al.*	FQ UH	roberto.caov@gmail.com	4to Sem. Intern. N & N. Habana. Sept. 2012
22	Nanopartículas de ferrita de manganeso conjugadas a un anticuerpo monoclonal que reconoce a la esticolisina II.	Figueroa, V. *et al.*	IMRE/ FB UH	osvaldo@imre.uh.cu	3er Seminario Inter. N & N, Habana Sept.2010
23	Electrodos modificados de nanohilos de plata para aplicaciones en sensores.	Arias de Fuentes, O. *et al.*	IMRE/ CINVESTAV	oarias@imre.uh.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana Jul. 2015

Nanorremediación

Otros de los campos en los cuales la nanotecnología puede ofrecer alternativas es en las capacidades de remediación, en tanto que ofrece la posibilidad de transformación de contaminantes resistentes a tratamientos, evitando la formación de intermediarios y aumentando la velocidad a la cual ocurre la degradación. El Séptimo Programa Marco de la Comisión Europea-FP7 aprobó un proyecto denominado NanoRem, que busca aplicar la nanotecnología de una manera segura y económica en la nanorremediación *in situ*. Plantea llevar a cabo en paralelo al desarrollo de nanorremediadores una compresión global de los riesgos y beneficios ambientales, teniendo en cuenta también la demanda del mercado, la sostenibilidad y las percepciones de las partes interesadas sobre el uso de las nanopartículas (www.nanorem.eu).

Diferentes grupos de investigaciones en Cuba enfocan sus esfuerzos en el desarrollo de nanorremediadores (ver trabajos, tabla 4). El Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana ha desarrollado microesferas superparamagnéticas de quitosano: aplicación como soporte para la inmovilización de tirosinasa. La enzima inmovilizada tiene la capacidad de degradar compuestos fenólicos (Peniche *et al*., 2002, 2005). Otros trabajos se han realizado en la FQ y el INSTEC, donde se ha inmovilizado lacasa sobre nanopartículas magnéticas para su uso en procesos de biorremediación (figura 9) de aguas residuales y paracetamol sobre nanoestructuras de carbono, respectivamente.

Figura 9. Representación esquemática de la inmovilización de lacasa sobre nanopartículas magnéticas de óxido de hierro.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Nanorremediación.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Mejoramiento de la actividad de lacasa inmovilizada sobre nanopartículas de óxido de hierro. (Ver fig. 9).	Iriate, M. *et al.*	FQ UH	ciriarte@fq.uh.cu	IX Congreso Inter.(SCQ) Química 2015
2	Adsorción de paracetamol sobre nanoestructuras de carbono y desorción y degradación de fármacos por radiación ultrasónica: estudio experimental y teórico.	Hernández, A. *et al.*	INSTEC/ UA	ulises@instec.cu	5to Seminario Inter. N & N Habana Sept. 2015
3	Propiedad bactericida del TiO_2/Ag. Estudios preliminares.	Valdés Parra, T.	FQ UH	thaisv@aica.cu	IV Taller de MADIMED, 2017
4	Polvos nanométricos de TiO_2 y TiO_2/Ag como agentes microbicidas al ser irradiados con luz blanca.	Peláez, A. *et al.*	FQ FB UH	maura@fq.uh.cu	III Taller de MADIMED, 2016
5	Diseño y desarrollo de materiales nanoestructurados a base de ingeniería natural de la zeolita.	Rodríguez-Fuentes, G.	IMRE	gerardo@imre.uh.cu	5to Seminario Inter. N & N Habana Sept. 2015. / Doctor in Sciences degree Dissertation. UH, Habana, Julio 2015

Otros grupos de la UH han desarrollado investigaciones que tienen como base el empleo de materiales nanoporosos como zeolitas, arcillas y sólidos mesoporosos como soportes para la liberación sostenida de fármacos y otras biomoléculas de interés, con fines terapéuticos y descontaminantes, durante más de veinte años. Disponiendo de una sólida experticia en las aplicaciones del área de las zeolitas naturales. En el IMRE, se han desarrollado procedimientos sobre los procesos de implantación, caracterización y estabilización de nanoestructuras (iónicas, cúmulos y nanopartículas) multimetálicas complejas de Cu, Ag, Zn, Fe, etc., en zeolitas cubanas de interés para el desarrollo de nuevos materiales con propiedades catalíticas y microbicidas reforzadas de espectro amplio (Rodríguez-Fuentes *et al.*, 2005; Rivera *et al.*, 2009).

Es de señalar que el Laboratorio de Ingeniería Zeolítica del IMRE ha desarrollado dos conjuntos de materiales zeolíticos, bases de la nueva industria de la zeolita natural. Los productos de gran tonelaje como sustratos zeopónicos para cultivos sin suelo, fertilizantes zeolíticos, aditivos para la nutrición animal, entre otros, y los productos de alto valor intrínseco y pequeño tonelaje como materia prima para la industria farmacéutica, depuración de agua potable y tratamiento de aguas residuales industriales. Algunos de estos productos y tecnologías han sido introducidos en la industria cubana con el empleo de zeolita natural o vendidos y transferidos a otros países (Rodríguez-Fuentes, 2015).

Tecnologías de medición

En el progreso de la bionanotecnología, el desarrollo de herramientas analíticas como el microscopio de fuerza atómica (AFM, por sus siglas en inglés) (aún en perfeccionamiento), abrieron nuevas y espectaculares posibilidades en la investigación de superficies, debido fundamentalmente a que su resolución está por debajo de la que impone la difracción a las microscopías ópticas. El material biológico sólo conserva su función y estructura en su medio fisiológico, que normalmente es una disolución acuosa de una cierta cantidad de iones. La principal ventaja del AFM es que permite trabajar en estas condiciones, proporcionando imágenes en tres dimensiones con una resolución de nanómetros. La mayoría de las macromoléculas biológicas fundamentales como las proteínas o los ácidos nucleicos tienen tamaños de este orden, por lo que el AFM permite observarlas de forma individual.

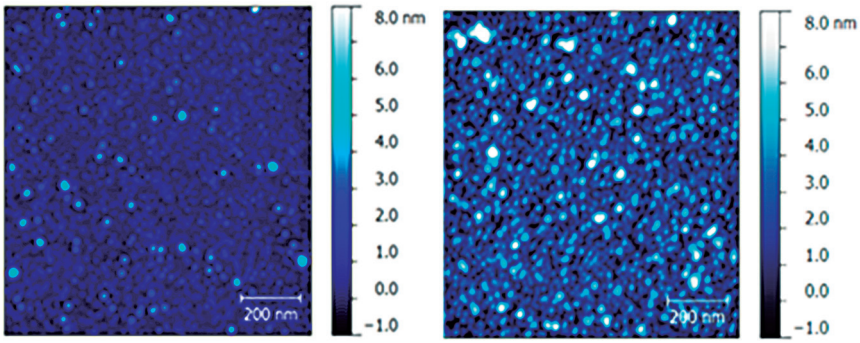
En este empeño, se han realizado trabajos (ver trabajos, tabla 5) por el CEAC en la caracterización morfológica de VLP (*virus like particles*) y VSSP (*very small size protoliposomes*), elementos claves en la formulación y funcionamiento de vacunas desarrolladas por el CIM, CQB y CIGB (figuras 10 y 11). En otra dirección de aplicación, debido al valor tan pequeño de los módulos de Young, de las membranas celulares, que son del orden de 1pNw, es posible estudiar la elasticidad de dichas membranas, correlacionándolas con el estado de las mismas (figura 12).

Tabla 5. Tecnologías de medición.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Potencialidades de la microscopía de fuerza atómica en la caracterización de partículas similares a virus. (Ver fig. 10).	Oropesa, R. *et al.*	CEAC/ CIGB	reinier.oropesa@iit.it	4to.Seminario Inter. N & N Habana. Sept. 2012
2	Caracterización morfológica de protoliposomas muy pequeños (VSSP) por microscopía de fuerza atómica (MFA). (Ver fig. 11).	Rodríguez, J. *et al.*	CEAC/ CIM	jorge.r.ramos@outlook.com	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015,
3	Caracterización mediante AFM de las propiedades elásticas de células. (Ver fig. 12).	Rodríguez, J. *et al.*	CEAC/	jorge.r.ramos@outlook.com	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
4	Un agente de contraste de RMI eficiente, basado en nanopartículas de óxido de hierro pegiladas.	Ruiz, A. *et al.*	CEAC/ ICMM	amaliaruiz2009@gmail.com	4to Seminario Inter. N & N. Habana Sept. 2012
5	Estudio de la cinética de nanopartículas magnéticas *in vivo* en el hígado de ratas mediante resonancia magnética.	Cabal *et al.*	CIGB/ CEAC	carlos.cabal@cigb.edu.cu	4to Seminario Inter. N & N. Habana Sept. 2012
6	Nanopartículas subvirales para el diseño de vacunas desde la perspectiva de la microscopía electrónica de transmisión.	Falcón, V. *et al.*	CIGB	viviana.falcon@cigb.edu.cu	3to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2010
7	La microscopía electrónica de barrido en la caracterización de productos nanoestructurados y sus efectos.	Toledo, C.	CEAC	tole2.carlos@gmail.com	3to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2010

Otra área de impacto, son las imágenes obtenidas por RMI que ofrecen las imágenes moleculares cuya evolución en los últimos años es sorprendente, convirtiéndose en una herramienta real para disminuir el costo y acelerar las etapas del proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. La estrategia de unir agentes terapéuticos y de imagen en una sola plataforma nano, investigados conjuntamente por el CEAC, CIGB e ICMM, tiene el potencial de diagnosticar la enfermedad y de tratar y monitorear la respuesta terapéutica *in vivo* a nivel molecular, ello mediante el uso de partículas de óxido de hierro como agentes de contraste para la resonancia magnética (MRI). Estas versiones de la nanoteranóstica están permitiendo el aumento de la sensibilidad de la resonancia magnética molecular a algunos pico moles.

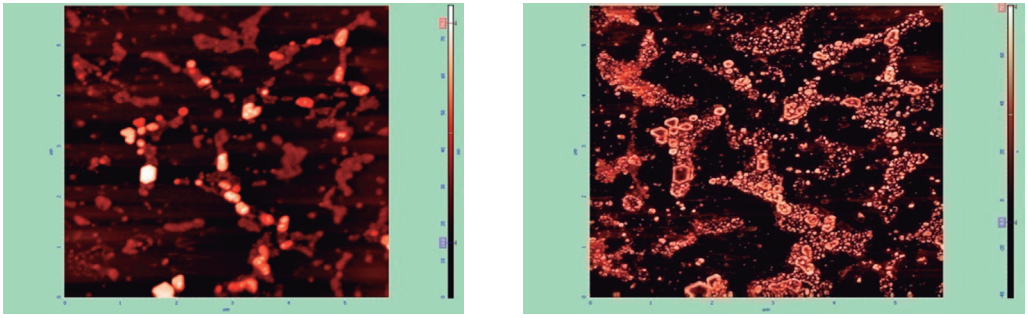
Figura 10. Candidato vacunal contra el Virus del Papilloma Humano como alternativa para el tratamiento de tumores cérvico-uterinos.



AFM image of VSSP nanoparticles

Fuente: Elaboración propia.

Figura 11. Candidatos vacunales desarrollados utilizando partículas virales (VLP) recombinantes.



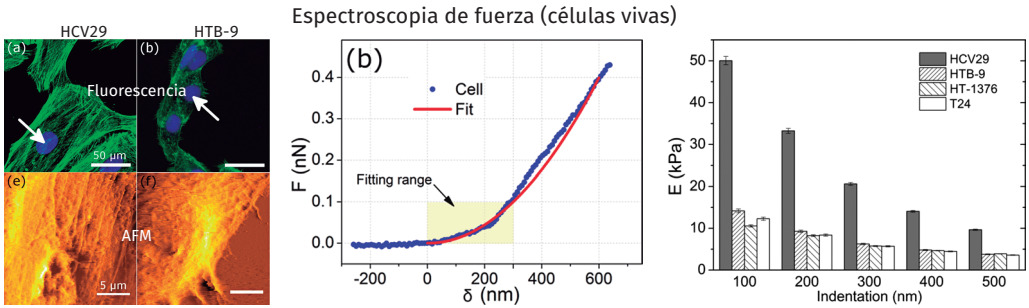
AFM Images of VLP

El microscopio de fuerza atómica es una herramienta que permite la caracterización física y química de VLP (*virus like particles*) , ya que pueden determinar, aproximadamente, la morfología de la superficie y el diámetro promedio de HBsAg VLPs. Además, los resultados confirman que las VLP tienen una envoltura lipídica en el exterior.

Fuente: Elaboración propia.

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

Tabla 12. Caracterización mediante AFM de las propiedades elásticas de células. Líneas: HCV29, no maligna; HTB-9, grado 2; HT-1376, grado 3; T24: grados 3 y 4. Las células tienen origen epitelial (vejiga humana).



Células fijadas

Estimación del módulo de Young

• Las células no-malignas son más rígidas que las cancerosas.
• No se encontró relación entre grado de malignidad y elasticidad de células de cáncer.

Fuente: Adaptado de (Ramos *et al.*, 2014).

Tecnologías de liberación controlada de drogas

El desarrollo y dominio de tecnologías para la obtención de productos manufacturados de base nano reflejan el avance real de las nanotecnologías para llegar al mercado. En este sentido se denotan cinco tecnologías dominadas y empleadas en Cuba (ver trabajos, tabla 6), para la obtención de productos en el área NanoBio, que se distinguen por sus diferentes bases y resultados.

La efectividad clínica del INF-2β ha estado limitada por su corto tiempo de vida medio (menor a 12h). La tecnología de peguilación (conjugación al PEG) ha sido empleada recientemente para desarrollar formas de acción prolongadas de proteínas terapéuticas que ayuda a evitar este problema. La conjugación de proteínas con el PEG ha mostrado aumentos en el tiempo de vida media en circulación y reducción de la inmunogenicidad. La tecnología descrita fue escalada por el CIGB exitosamente para obtener el producto necesario para los estudios clínicos y producción ampliada para el mercado nacional y su exportación.

Por otro lado, las metodologías basadas en fluidos comprimidos supercríticos (CFS) son una alternativa al uso de solvente líquido convencional para la producción de materiales con características estructurales a nivel micro, nano y supramolecular que no se pueden lograr con el procesamiento convencional. Este contexto se logra utilizando disolventes expandidos con CO_2 para la preparación de nanovesículas homogéneas que encapsulan materiales moleculares con estructura nano y micro controlada. Una ampliación de la metodología en un solo paso para integrar biomoléculas tales

Tabla 6. Tecnologias liberación controlada de drogas.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Empleo de la tecnología de pegilación con interferones α y 2β por el CIGB.	Páez, R. *et al.*	CIGB	rolando.paez@cigb.edu.cu	Congreso Inter. Ciencias Química (SCQ) Habana 2009
2	Metodología de un solo paso para la integración de activos (IFA) en nanovesículas usando fluidos comprimidos.	Cabrera, I. *et al.*	CIGB/ CEAC ICMB	ventosa@icmab.es	4to Seminario Inter. N&N, Habana, Sept. 2012. Patente: WO 2014/019555 A1
3	Desarrollo de una formulación liposomal conteniendo propionato de clobetasol para aplicación tópica.	Pérez, G. X. *et al.*	CIDEM	xiomara.perez@cidem.sld.cu	III Taller MADIMED 2016
4	Obtención de nanopartículas de Ciclosporina A mediante tecnología secado por aspersión en agua.	López, O. *et al.*	CIDEM	cidem@infomed.sld.cu	4to Seminario Inter. N&N, Habana, Sept. 2012. Patente: WO 2009/071034
5	Candidato vacunal (VSSP) contra el Virus del Papilloma Humano como alternativa para el tratamiento de tumores cérvico-uterinos.	Torres, I. *et al.*	CIM	isis.torrens@cigb.edu.cu	3er. Seminario Inter. N & N Habana. Sept. 2010
6	Candidatos vacunales desarrollados utilizando partículas virales (VLP) recombinantes.	Guillén, G. *et al.*	CIGB	gerardo.guillen@cigb.edu.cu	4to Seminario Inter. N & N Habana. Sept. 2012

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

como péptidos y proteínas en pequeñas vesículas unilamelares utilizando CO_2 comprimido fue logrado exitosamente por el CIGB-CEAC-ICMB (a partir de tecnología desarrollada en este último). Los nanoconjugados resultantes fueron muy estables, homogéneos y estructuralmente bien definidos. El proceso proporciona condiciones de operación estériles que se pueden transferir fácilmente a operación a gran escala con una alta consistencia de lote a lote.

También se desarrolló por el CIDEM, el procedimiento para obtener liposomas multilaminares que contienen como ingrediente activo el Propionato de Clobetasol. El porcentaje de encapsulación del fármaco en las vesículas resultó superior al 98 % y se observó una elevada retención del mismo durante los tres meses de estudiada la estabilidad de la dispersión liposomal. El estudio de estabilidad de esta nueva formulación demostró el mantenimiento de su integridad transcurridos 24 meses desde su elaboración, destacándose la permanencia de los liposomas. La crema liposomal de Propionato de Clobetasol se escaló a nivel piloto, demostrando la reproducibilidad del procedimiento tecnológico desarrollado para este medicamento y su calidad integral.

Las vacunas candidatas desarrolladas utilizando partículas virales (VLP) recombinantes, como una plataforma de vacunal, fueron desarrolladas con éxito por el CIGB. Las partículas basadas en proteínas microbianas de envoltura o nucleocápsidas inducen una fuerte respuesta inmune después de la administración nasal o sistémica en ratones, primates no humanos y seres humanos. Las partículas también fueron capaces de potenciar las respuestas inmunes humorales y celulares contra varios antígenos virales. Estudios en animales y seres humanos con formulaciones nasales y sistémicas evidenciaron la capacidad de este tipo de vacunas empleadas en estudios clínicos.

Nanotoxicología y nanoseguridad

Centros como el CENATOX, CETEX, IFAL, CEADEN y CEAC han desarrollado investigaciones toxicológicas (ver trabajos, tabla 7) en línea con las aplicaciones del tipo de nanopartículas que desarrollan sus aplicaciones en Cuba, permitiendo disponer de conocimientos básicos sobre el comportamiento toxicológico de las mismas. Derivado de tales esfuerzos, se observa que la dirección principal ha sido el estudio sobre nanopartículas metálicas (Ag y Au) y magnéticas (Fe_3O_4).

Con un número creciente de investigaciones en el campo de la bionanotecnología, los nanomateriales ingenierizados con sus nuevas propiedades químicofísicas plantean nuevos retos en la comprensión del espectro completo de las interacciones en la interfaz NanoBio, incluyendo sus aspectos toxicológicos. De aquí que el enfoque para el desarrollo de las nano en Cuba se base en el principio precaución, sustentado por una relación beneficio/riesgo favorable de su empleo.

Tabla 7. Nanotoxicología.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Influencia del tamaño de las nanopartículas de plata sobre su potencialidad tóxica por vía oral a dosis única en ratas *spraguedawley*.	Torres, M. y Durruthy, G. M. *et al.*	IFAL/FQ	maria.torres@infomed.sld.cu	4to Semi. Inter. N & N Habana Sept. 2012
2	Nanopartículas de magnetita modificadas con DMSA o PEG: cómo el revestimiento puede cambiar la respuesta biológica.	Ruiz, A. *et al.*	CEAC/ICMM	amaliaruiz@icmm.csic.es	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
3	Resultados preliminares de la prueba de toxicidad aguda extendida de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro.	Mancebo, A. *et al.*	CETEX/CEAC	axel.mancebo@cenpalab.inf.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
4	Evaluación toxicológica de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro en dos especies de relevancia ecológica.	Domínguez, Y. *et al.*	CENATOX/CEAC	ecotox@infomed.sld.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

La regulación de las nanotecnologías es un tema de prioridad para Cuba desde el 2008. Su basamento se establece en la existencia de un considerable volumen de información científica que indica potenciales riesgos para la salud y el ambiente, de algunos de los nanomateriales ingenierizados, siendo la regulación un mecanismo de monitoreo y seguridad. Por otra parte, la normalización y regulación son esenciales para la comercialización de productos con base nano, sin la cual se ralentiza, entorpece o desvirtúa este proceso.

Centros en Cuba como el CECMED, el INSAT y ORASEN, responsabilizados con normativas para proteger la salud y el ambiente, han incursionado en la cuestión de la nanoseguridad, ofreciendo algunos resultados que se listan en la tabla 8, donde destacan *Las normas y la gestión del riesgo en nanobiotecnología de* BIOMAT *y Del* REACH *a la base normativa cubana sobre Nanopartículas* de ORASEN. Del mismo modo, recientemente fueron publicadas las *Bases para el desarrollo e implementación de un marco regulador para nanomedicina en Cuba* por el CECMED (Hevia *et al*., 2016), en los cuales se formulan definiciones y conceptos que permiten avanzar sostenidamente en las NanoBio.

Por último, cabe señalar respecto a estas importantes áreas de las NanoBio, que "la innovación no es sólo investigar, es estructurar una cadena entre investigación, producción y consumo" (Foladori, 2009); de ahí la importancia de la nanotoxicología y las regulaciones que aseguren un consumo seguro y sostenible.

Conclusiones

Las bionanotecnologías muestran avances palpables en Cuba, con un enfoque de investigación que se traduce de estudios fundamentales hasta llegar al paciente, mediante un sistema nacional de salud pública orgánicamente establecido,[3] esto ofrece el impacto social (ver índices)[4] y la necesaria modernización del sector de la salud. Este sector, con un presupuesto cercano al 10 % del PIB (fuentes de la ONEI, abril 2017), se basa en reconocer el derecho de toda la población a recibir de forma gratuita los servicios prestados por las

[3] Los servicios médicos se prestan en forma escalonada, con tres niveles de atención según el grado de complejidad de las unidades que lo prestan: atención primaria, secundaria y terciaria. Desde el principio de los años noventa, en el sistema de salud se identifican entre las líneas estratégicas fundamentales la relacionada con la reorientación del sistema de salud hacia la atención primaria, y su pilar fundamental lo constituyen el médico y la enfermera de la familia, lo cual ha permitido la descentralización de la atención médica y la atención personalizada en las comunidades a las personas con mayores riesgos, así como la implementación de acciones preventivas a partir de la interrelación entre el médico y los pacientes. El sistema de atención primaria apoyado por los servicios de los niveles secundario y terciario, tales como los hospitales municipales, provinciales, nacionales y los institutos de investigación conforman una estructura regionalizada que crea una interrelación entre ellas garantizando los recursos de todo el sistema en forma óptima y racional.

[4] Mortalidad infantil: 4.3 por mil nacidos vivos; expectativa de vida: 79 (años); 125 habitantes/médico.

Tabla 8. Nanoseguridad.

No	Título	Autor	Centro	Correo-e	Evento
1	Sistema de seguridad para elaborar nanopartículas de carbono a escala de laboratorio.	Soguero, D. *et al.*	CEADEN	sdania@ceaden.edu.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
2	La normas y la gestión del riesgo en nanobiotecnología.	Guerra, R. M.	BIOMAT	mayelin@biomat.uh.cu	3er Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2012
3	Nanoseguridad: Consideraciones para el desarrollo sostenible de la nanotecnología.	Felipe, A.	OAS-CE	ariel@oac.cecm.cu	Conferencia Inter. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana Jul. 2015
4	Del REACH a la base normativa cubana sobre nanopartículas.	Garza, J.	ORASEN	jcesar@orasen.co.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
5	Evaluación de nanomateriales para su utilización en dispositivos médicos.	Guerra, R. M.	BIOMAT	mayelin@biomat.uh.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015
6	La convergencia de las tecnologías genera convergencia en las regulaciones.	Valdez, M.	BIOMAT	guillermo@biomateriales.uh.cu	5to Seminario. Inter. N & N. Habana Sept. 2015

http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392 | **10(19), julio–diciembre 2017**

instituciones dedicadas tanto a la asistencia médica como a la asistencia social, y constituye una de las mayores conquistas del modelo social cubano.

De los trabajos recopilados en las fuentes consultadas, encontramos que el área de los bionanomateriales muestra resultados con productos de regeneración tisular, cementos óseos y liberación dirigida de proteínas que se destacan más allá de nuestras fronteras. En el área de la liberación controlada de drogas, se muestran diferentes plataformas basadas en novedosas tecnologías como los FSC (fluidos súper críticos) y la pegilación, ya establecidas y que llegan al mercado farmacéutico nacional e internacional, así como con las nanopartículas ferromagnéticas y metálicas donde encontramos que las experiencias acumuladas son considerables y maduras, ofreciendo plataformas reales e inmediatas de innovación. Se observan también resultados de interés en la detección de biomarcadores y enfermedades reconocidas de importancia para la salud, que podrían impactar notablemente en el sistema de salud nacional, de lograrse su introducción. Los resultados con las zeolitas naturales demuestran la capacidad del sector académico en establecer vínculos con los sectores productivos.

Es reconocido que un esfuerzo importante debe realizarse en los próximos años para mejorar la competitividad en conjunto con las nanotecnologías en Cuba, tanto en la investigación fundamental como en las aplicaciones industriales.

Se requiere motivar la cultura académica hacia el fomento y la recompensa de la innovación real, en un espíritu empresarial. Es fundamental involucrar a la comunidad médica en las redes de investigación de la academia, así como en la investigación en proyectos de innovación para aumentar las posibilidades de alcanzar nuevos productos.

La exitosa traslación de los resultados de la investigación de la academia en productos ha sido identificada como uno de los principales desafíos de esta ciencia innovadora.

10(19), julio–diciembre 2017 | http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392

Instituciones cubanas y extranjeras relacionadas con las NanoBio en Cuba

BIOMAT–Centro de Biomateriales UH
CBF–Centro de Bioquímica Farmacéutica
CEAC–Centro de Estudios Avanzados de Cuba
CEADEN–Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear
CENATOX–Centro Nacional de Toxicología
CENPALAB–Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio
CEPN–Centro de Estudios de Productos Naturales, UH
CEP–Centro de Estudios de Proteínas, UH
CETEX–Centro de Toxicología Experimental, CENPALB
CICATA–Centro de Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, IPN
CIDEM–Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos
CIE–Centro de Inmunoensayos
CIGB–Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
CIIQ–Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas, MINDUS
CIM–Centro de Inmunología Molecular
CITMA–Ministerio de Ciencia, Tecnologías y Ambiente
CNIC–Centro Nacional de Investigaciones Científicas
FF UH–Facultad de Física, UH
FQ UH–Facultad de Química UH
ICMB–Instituto de Ciencias de Materiales de Barcelona
ICMM–Instituto de Ciencias de Materiales de Madrid
IFAL–Instituto Farmacia y Alimentos, UH
IMRE–Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales UH
INA–Instituto de Nanociencias de Aragón
INM–Instituto de Nanociencias de Madrid
INSTEC–Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas
IPN–Instituto Politécnico Nacional, México
INSAT–Instituto Salud e Higiene del Trabajo.
ISPJAE–Instituto Politécnico José A. Echevarría
MADIMED–Red Universitaria UH: Materiales, Dispositivos y Medicamentos
MES–Ministerio de Educación Superior
MINDUS–Ministerio de Industrias
ORASEN–Organismo Regulatorio Seguridad Nuclear
UA–Universidad Agraria de la Habana
UH–Universidad de la Habana

Referencias

Balbín-Tamayo, A.I, Riso, L. S., Esteva-Guas, A. M., Mardini-Farías, P. A., Pérez-Gramatges, A. (2017). Comportamiento electroquímico de un novedoso electrodo de grafito–epóxido modificado para la inmovilización covalente de ADN. *Revista Cubana de Química* 29(1): 115-132

Cao, R. Jr., Díaz-García A., Cao R., Otero, A. R. Cea, M. C. Rodríguez-Argüelles, C. Serra. (2007). Building layer-by-layer a Bis(dithiocarbamato)copper(II) Complex on Au{111} Surfaces. *Journal of American Chemical Society* 129(21): 6927-6930.

Cao, R. Jr., Díaz-García, A. M., Cao, R. (2009). Coordination compounds built on metal surfaces. *Coordination Chemistry Review*. 253: 1262-1275.

Cao, R., Jr., Villalonga, R., Díaz-García, A. M., Cao, R., Rojo, T., Rodríguez-Argüelles, M. C. (2011). Gold nanoparticles enhancing dismutation of superoxide radical by its bis(dithiocarbamato)copper(II) shell. *Inorganic Chemistry*, 50: 4705-4712.

Concepción-Rosabal, B., Rodríguez-Fuentes, G. (2005). Comparative study of natural and synthetic clinoptilolites containing silver in different states. *Microporous and Mesoporous Materials*, 86: 249-255.

Díaz-García, A., Gutiérrez, S., Ortiz, M., Sánchez, I., Cao, R., Otero, A. (2007). A ruthenium(II) complex with bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) dithioacetate built layer-by-layer on silver and gold surfaces. *Inorganic Chemistry Communications*, 10: 511-513.

Diccionario del catálogo sectorial de productos farmacéuticos. (2014). http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmaceuticos/Diccionarios/D_Tipo_Liberacion.pdf

Estévez-Hernández, O., Molina-Trinidad, E. M., Santiago-Jacinto, P., Rendón, L., Reguera, E. (2010). Gold nanoparticles conjugated to benzoylmercaptoacetyltriglycine and L-cysteinemethylester. *Journal of Colloid and Interface Science*, 350(1): 161-167.

Estévez-Hernández, O., González, J., Guzmán, J., Santiago-Jacinto, P., Rendón, L., Montes, E., Reguera, E. (2012). Mercaptopropionic acid capped cds@znsnanocomposites: Interface structure andrelated optical properties. *Science of Advanced Materials*, 4(7): 771-779.

European Science Foundation. (2005). http://archives.esf.org/fileadmin /Public_documents/ Publications/Nanomedicine.pdf

Farías, T., Ruiz-Salvador, R., Velazco, L., de Ménorval, L. C., Rivera, A. (2009). Preparation of natural zeolitic supports for potential biomedical applications. *Materials Chemistry and Physics*, 118: 322-328.

Foladori, G. (2009). *La regulación de las nanotecnolgías*. Conferencia Internacional. Nuevos Materiales en la Era de la Convergencia, Habana, julio.

González, J., Santiago-Jacinto, P., Reguera, E. (2009). Controlled growth of CdS quantum dots. *Science of Advanced Materials*, 1(1): 69-76.

González, M., Rieumont, J., Figueras, F., Quintana, P., Drug–matrix interactions in nanostructured materials containing fluoxetine using sol-gel titanium oxide as a matrix. *Journal of Materials Research*, 26 (22): 2871-2876.

González-Alfaro, Y., Rescignano, N. (2016). Design, development and characterization of system based on iron oxide nanoparticles encapsulated in PLLA-nanospeheres. *European Polymer J*., 62: 145-154

Hevia, R., Robaina, R., Hernández, A. (2016). Bases para el desarrollo e implementación de un marco regulador para nanomedicina en Cuba. *Anuario Científico CECMED*, año 14, enero-diciembre, 14-20.

IUPAC Recommendations. PAC (1992), 64, 143, *Glossary for chemists of terms used in biotechnology*, p. 148. doi:10.1351/goldbook.B00663.

Liz-Marzán, L. M. (2013). Nanobiosensores. Aplicaciones en la frontera entre las nanociencias y la biomedicina. *cic Network, Ciencia y Tecnología, Revista semestral de la Asociación Red de Centros de Investigación Cooperativa del País Vasco*, 13: 24-27.

Malik, P., Varun K., Malik, V., Asatkar A., Inwati, G., Mukherjee, T. K. (2013). Nanobiosensors: Concepts and variations. *ISRN Nanomaterials,* vol. 2013, Article ID 327435, 9 páginas doi:10.1155/2013/327435.

Molina-Trinidad, E. M., Estévez-Hernández, O., Rendón, L., Garibay-Febles, V., Reguera, E. (2011). Electronic and vibrational spectra of novel lanreotide peptide capped gold nanoparticles. *Spectro chimica Acta Part A*, 204: 1-7.

Ortega, G. A. , Zuaznabar-Gardona,J. C., Morales-Tarréc, O., Reguera,E. (2016). Immobilization of dengue specific IgM antibodies on magnetite nanoparticles by using facile conjugation strategies. *Royal Society Chemistry Advances*, 6: 98457-98465.

Ortega, G. A., Pérez-Rodríguez, S., Reguera, E. (2017). Magnetic paper – based ELISA for IgM-dengue detection. *Royal Society Chemistry Advance*, 7: 4921-4932.

Peniche, H., Osorio, A., Acosta, N., de la Campa, A., Peniche, C. (2005). Preparation and characterization of superparamagnetic chitosan microspheres: Application as a support for the immobilization of tyrosinase. *Journal of Applied Polymer Science*, 98: 651-657.

Peniche, H., Peniche, C.,de La Campa, A., Díaz Castañón, S. (2002). Preparación y caracterización de microesferas magnéticas de poliestireno. *Revista Iberoamericana Polímeros*, 3(1).

Ramos, J.R., Pabijan, J. García, R. y Lekka, M. (2014). The softening of human bladder cancer cells happens at an early stage of the malignancy process. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 5(1): 447.

Rodríguez-Argüelles, M. C., Sieiro, C., Cao, R., Nasi, L. (2011). Chitosan and silver nanoparticles as pudding with raisins with antimicrobial properties. *Journal of Colloid and Interface Science*, 364: 80-84

Rodriguez-Fuentes G. (2015). *Natural zeolite engineering: Development of new materials and utilization technologies*. Tesis de disertación en opción al grado de doctor en ciencias. Universidad de La Habana, Cuba.

Ruiz A., Hernández Y. Cabal, C. González E., Veintemillas-Verdaguer S. Martínez E. y Morales M.P. (2013). Biodistribution 1 and pharmacokinetics of uniform magnetite nanoparticles chemically modified with .Polyethylene glycol. *Nanoscale J.* DOI: 10.1039/c3nr01412f.

Saez, V., Hernández, J. R., Peniche, C. (2007). Microspheres as delivery systems for the controlled release of peptides and proteins. *Biotecnología Aplicada*, 24, 108-116.

Torchilin, V. P. (2014). Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(11): 813-827.

Villalonga, R., Cao, R., Fragoso, A. (2007). Supramolecular chemistry of cyclodextrins in enzyme technology. *Chemistry Review*, 107: 3088-3116.

Webster, T. J. (2006). Nanomedicine: What's in a definition? *International Journal of Nanomedicine*, 1(2): 115-116.