



Diseño de sistema mucoadhesivo nanoparticulado para la administración de un antiinflamatorio no esteroideo por vía intranasal

Design of a mucoadhesive nanoparticulate system for intranasal administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug

ALEJANDRO S. ANTÍA URRIOLA^{*1}, CARLOS A. GARCÍA TOVAR^{*2},
KARLA K. CALO OMAÑA^{*3}, ISABEL ANDUEZA^{*4}

Resumen

Con el objetivo de diseñar un sistema nanoparticulado a base de quitosano para la administración intranasal de ibuprofeno, se elaboraron distintas formulaciones mediante la técnica de desplazamiento de solvente y optimizadas con un diseño de mezclas simplex-centroide, lo cual permitió explorar el efecto relativo del quitosano, Tween 80 y etanol sobre parámetros críticos del sistema. Las nanopartículas obtenidas fueron evaluadas en cuanto a tamaño hidrodinámico promedio y polidispersidad por dispersión dinámica de luz (DLS), obteniéndose valores entre $3,24 \pm 1,40$ nm y 7,76 nm, con índices de polidispersidad (PDI) que oscilaron de 0,63 a 1,92, evidenciando desde formulaciones relativamente monodispersas hasta sistemas con mayor heterogeneidad. La eficiencia de asociación del ibuprofeno se determinó mediante espectrofotometría UV-Vis. La morfología fue corroborada por microscopía electrónica de barrido (SEM) y de fuerza atómica (AFM), confirmando la presencia de partículas nanométricas con tendencia a aglomerarse tras el secado. Asimismo, se realizaron estudios de reproducibilidad mediante la comparación de lotes independientes y se evaluó la estabilidad física a 4 °C durante 15 días. Los hallazgos demuestran la factibilidad de obtener nanopartículas de quitosano con características adecuadas para una futura aplicación intranasal, destacando la solidez metodológica empleada y sentando bases para futuros desarrollos prometedores que busquen innovar en la administración de antiinflamatorios por la vía intranasal.

Palabras clave: Nanopartículas, Quitosano, Ibuprofeno, Administración intranasal, Diseño de mezclas, Mucoadhesividad

Abstract

This study aimed to develop a chitosan-based nanoparticulate system for the intranasal delivery of ibuprofen. Various formulations were prepared using the solvent-displacement technique and optimized using a simplex-centroid mixture design, enabling assessment of the relative effects of chitosan, Tween 80, and ethanol on the system's critical quality attributes. The resulting nanoparticles were characterized by dynamic light scattering (DLS), revealing mean hydrodynamic diameters ranging from 3.24 ± 1.40 nm to 7.76 nm and polydispersity indices (PDI) between 0.63 and 1.92, indicating systems ranging from relatively monodisperse to more heterogeneous. Ibuprofen association efficiency was determined via UV-Vis spectrophotometry. Particle morphology was confirmed by scanning electron microscopy (SEM) and atomic force microscopy (AFM), revealing nanoscale structures that tend to aggregate upon drying. Reproducibility was evaluated by comparing independent batches, and physical stability was monitored at 4 °C, over 15 days. These findings support the feasibility of producing chitosan nanoparticles with properties suitable for future intranasal application, highlighting the robustness of the methodological approach and laying promising groundwork for innovative anti-inflammatory delivery strategies via the intranasal route.

Keywords: Nanoparticles, Chitosan, Ibuprofen, Intranasal delivery, Mixture design, Mucoadhesiveness

*Laboratorio de Fisicoquímica y Tecnología Farmacéutica I. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: antia.urriola@gmail.com

Orcid: ¹[0009-0002-3092-5736](https://orcid.org/0009-0002-3092-5736)

²[0009-0008-6166-0842](https://orcid.org/0009-0008-6166-0842)

³[0000-0003-2985-9110](https://orcid.org/0000-0003-2985-9110)

⁴[0000-0002-1585-862X](https://orcid.org/0000-0002-1585-862X)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2025.88.2.9](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2025.88.2.9)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 24/10/2025

Aprobación: 03/11/2025

Introducción

La administración de fármacos por vía intranasal ha cobrado creciente interés en la farmacoterapia moderna, gracias a que permite una absorción rápida, una elevada biodisponibilidad y evita el metabolismo de primer paso hepático, reduciendo así los efectos adversos gastrointestinales asociados a la administración oral (Behl y col., 1998; Kapoor y col., 2015). Estas ventajas son especialmente relevantes para fármacos con baja solubilidad acuosa, como el ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ampliamente utilizado, clasificado en la Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), en el que la velocidad de disolución representa la principal limitante para su absorción (Matiz-Melo y col., 2017). Sin embargo, la vía nasal también enfrenta retos importantes, como el aclaramiento mucociliar, que limita el tiempo de residencia del fármaco a pocos minutos, y las barreras epiteliales, que restringen su permeabilidad (Marttin y col., 1998; Grassin-Delyle y col., 2012).

Ante estos desafíos, los sistemas mucoadhesivos nanoparticulados han surgido como una estrategia prometedora. Entre los polímeros utilizados en el diseño de sistemas mucoadhesivos, el quitosano destaca por ser un polisacárido natural derivado de la quitina, con excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad, además de su baja inmunogenicidad (Andueza, 2021). Su estructura con grupos amino libres le confiere una carga positiva en medios ligeramente ácidos, lo que facilita interacciones electrostáticas con las mucinas aniónicas de la superficie mucosal, prolongando el tiempo de residencia del sistema en el sitio de absorción y favoreciendo la penetración paracelular

(Roy y col., 2009; Andueza y col., 2018; Bandi y col., 2021).

Estas características permiten al quitosano no solo formar películas o geles mucoadhesivos, sino también estabilizar nanopartículas capaces de encapsular principios activos lipofílicos, protegiéndolos de la degradación y modulando su liberación de manera sostenida (Modena y col., 2019; Abdelghany y col., 2021; Chávez y col., 2002). Estas propiedades consolidan al quitosano como un excipiente versátil para el desarrollo de nanosistemas mucoadhesivos orientados a mejorar la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica de fármacos con limitaciones biofarmacéuticas. Entre los métodos de obtención, el desplazamiento de solvente o nanoprecipitación se reconoce por su sencillez, bajo costo y reproducibilidad, y es ampliamente utilizado para preparar sistemas nanoparticulados a partir de polímeros hidrosolubles y surfactantes (Guerrero, 2014; Calo, 2024).

Caracterizar los nanosistemas es esencial para validar su potencial terapéutico. La microscopía electrónica de barrido (SEM) ofrece imágenes de alta resolución para evaluar la morfología, la forma y los aglomerados (Modena y col., 2019). Mientras que la dispersión dinámica de luz (DLS) se utiliza para medir el diámetro promedio y la distribución de tamaños de nanopartículas dispersas en un líquido, parámetros cruciales para la formulación de sistemas de administración de fármacos (Ashizawa, 2019).

Por ello, este estudio tuvo como objetivo desarrollar un sistema nanoparticulado a base de quitosano para la administración intranasal de un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), empleando un diseño

de mezclas tipo simplex-centroide con tres componentes (Gutiérrez y De la Vara, 2012; Montgomery, 2013). Este enfoque permitió identificar las proporciones óptimas para maximizar la eficiencia de asociación y la estabilidad coloidal del sistema, al evaluar variables críticas como el tamaño de partícula, la forma y el comportamiento durante el almacenamiento. Los hallazgos obtenidos podrían aportar una base para el diseño de formas farmacéuticas nasales más efectivas, seguras y adaptadas a terapias prolongadas con AINEs.

precipitación interfacial. La fase orgánica, compuesta por una solución de ibuprofeno en etanol, se adicionó progresivamente a la fase acuosa (ácido acético 0,02 M, Tween 80 y quitosano puro) bajo agitación magnética vigorosa a 0,1 mL/min. Tras completar la adición, se mantuvo la agitación durante 30 minutos. Posteriormente, las muestras se centrifugaron a 12000 rpm durante 20 min a 4 °C (RC-5, Dupont Instruments) para aislar las nanopartículas. Finalmente, se recolectó el sobrenadante para análisis posterior y los concentrados de nanopartículas (pellets) se resuspendieron en 2 mL de ácido acético 0,02 M.

Materiales y Métodos

Diseño estadístico experimental

Para optimizar la formulación y analizar el efecto relativo del quitosano, Tween 80 y etanol sobre el tamaño de partícula, el índice de polidispersidad (PDI) y la eficiencia de asociación (EE%), se utilizó un diseño de mezclas simplex-centroide, adecuado para sistemas en los que la suma de las fracciones debe mantenerse constante. Este contempló formulaciones puras, combinaciones binarias y el centroide (mezcla equilibrada). Las preparaciones se caracterizaron mediante la evaluación de EE% y PDI. Los datos se analizaron mediante un modelo de superficie de respuesta (RSM, por sus siglas en inglés) en Minitab® 19, determinándose la proporción óptima que minimiza el tamaño y el PDI.

PREPARACIÓN DE LAS NANOCÁPSULAS

Se prepararon las nanocápsulas mediante la técnica de desplazamiento de solvente (Grenha, 2012), que se basa en la formación de partículas mediante

Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas

TAMAÑO DE PARTÍCULA

Para evaluar el tamaño de partícula, se utilizó el método de Dispersión Dinámica de Luz (DLS, por sus siglas en inglés), también llamado espectroscopía de correlación fotónica, que mide las variaciones en la forma en que las partículas dispersan la luz, permitiendo conocer en tiempo real el tamaño y la distribución de las partículas debido a su movimiento aleatorio (browniano) dentro de un solvente (Falke y Betzel, 2019).

Las mediciones se realizaron a un ángulo de detección de 90°, con un rango de diámetros de 1 a 1000 nm. Se utilizaron 200 puntos de distribución para obtener el perfil de tamaño. La función de autocorrelación temporal se analizó en un intervalo comprendido entre 0,01 y 0,1 segundos y el tiempo de adquisición por medición fue de 1000 milisegundos. Se tomaron 0,3 mL de cada muestra con una

jeringa y se diluyeron con 5 mL de ácido acético 0,02 M para disminuir la turbidez y obtener resultados óptimos con el equipo.

MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Para evaluar la morfología de las nanopartículas, se empleó inicialmente la microscopía electrónica de barrido (SEM) para obtener imágenes a distintos aumentos que permitieran analizar la forma y la distribución superficial de las nanocápsulas (Egerton, 2011; Zhu y Miao, 2017).

Se seleccionaron cuatro muestras con base en los resultados obtenidos mediante dispersión dinámica de luz (DLS). De cada muestra se colocaron dos gotas sobre portamuestras cubiertos con cinta de grafito, a los que se les barnizó con grafito líquido en los extremos para mejorar su conductividad. Una vez secas, las muestras fueron recubiertas con una fina capa de oro, lo que optimizó su interacción con el haz de electrones y permitió obtener imágenes de mayor nitidez. Finalmente, cada muestra fue analizada individualmente utilizando el equipo SEM TM-4000. Las condiciones del equipo incluyen 10 kilovoltios; el tipo de señal es de electrones secundarios y el aumento ideal fue de x100.

MICROSCOPÍA DE FUERZA ATÓMICA (AMF)

Adicionalmente a la SEM, se realizó un análisis por microscopía de fuerza atómica (AMF), ya que con esta técnica se pueden analizar superficies de muestras de escala nanométrica e incluso atómica. Las dos muestras seleccionadas para ser caracterizadas por este método fueron depositadas en forma de una gota sobre placas conductoras y se dejaron secar

durante un día para permitir la completa evaporación del solvente antes de su análisis.

El análisis se realizó mediante el canal *Tapping Amplitude*, que permite resaltar contrastes en la superficie y en los bordes de las nanopartículas al registrar las variaciones en la amplitud de oscilación de la punta durante el escaneo. Este canal es particularmente útil para observar la morfología, la dispersión y la evidencia de aglomeración (Chen y col., 1998).

ANÁLISIS DE LA EFICIENCIA DE ASOCIACIÓN

La eficiencia de asociación del ibuprofeno en las nanocápsulas se evaluó mediante espectrofotometría UV-Vis, cuantificando el fármaco no asociado en el sobrenadante obtenido tras la centrifugación de 12 mL de la muestra, que contenía una cantidad inicial conocida de 20 mg de ibuprofeno. Este proceso permitió separar el pellet (nanopartículas cargadas) del sobrenadante.

Para la cuantificación, se preparó una curva de calibración a partir de una solución madre de 2000 ppm, con diluciones de 0 a 600 ppm. Una vez realizada la curva de calibración, se tomaron alícuotas de 2,00 mL de los sobrenadantes de las muestras y se diluyó hasta 4,0 mL con etanol absoluto. Luego, se midió la absorbancia de las muestras diluidas en el espectrofotómetro UV-VIS C-7200S a una longitud de onda de 263,8 nm y se interpoló en la curva de calibración para determinar la concentración de ibuprofeno libre (Gurruchaga y col., 2015).

Con estos datos, se calculó la masa no asociada en el sobrenadante y, por diferencia, la masa de ibuprofeno

encapsulado. Finalmente, se estimó la eficiencia de asociación (EA) usando la ecuación N°1:

$$EE\% = \frac{mg\ de\ Ibuprofeno\ encapsulado}{mg\ de\ ibuprofeno\ añadido} * 100$$

Este análisis permitió determinar la eficacia con la que el ibuprofeno se incorpora a las nanocápsulas de quitosano, lo que es crucial para comprender su potencial aplicación en aplicaciones biomédicas (Gurruchaga y col., 2015).

ESTABILIDAD DE LOS NANOSISTEMAS

Se midieron los tamaños de las partículas en todas las muestras mediante el método de DLS descrito anteriormente. Las mediciones se realizaron dos veces, con un intervalo de 15 días, con el objetivo de evaluar la capacidad de las muestras para conservar sus propiedades respecto al tamaño de las partículas.

Análisis estadístico

Se analizaron las muestras por triplicado y los resultados se expresaron como media ± desviación estándar (DE). El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el software Microsoft Excel® y el software Minitab®19. Este enfoque estadístico permitió una evaluación rigurosa y detallada de los datos recopilados, proporcionando una comprensión clara de las tendencias y variaciones observadas en los resultados experimentales.

Resultados y Discusión

Diseño estadístico experimental

Para estudiar el efecto de tres componentes variables en la formulación del nanosistema (quitosano, Tween 80 y

etanol) se empleó un diseño de mezcla tipo simplex centroide con tres componentes. Primero, se establecieron los límites inferior y superior en porcentaje de cada uno de los factores: quitosano (0,5–2,0%), Tween 80 (0,2–1,0%) y etanol (8,0–12,0%), trabajando con una proporción conjunta máxima de 15%, siendo el restante el ácido acético 0,02 M, que se mantuvo constante en todas las formulaciones.

Para aplicar el diseño de mezclas, las proporciones se transformaron a una escala relativa de 0 a 1, lo que permitió generar los siete puntos clásicos del diseño simplex-centroide: tres vértices que representan las formulaciones puras con cada componente en su nivel máximo y los demás en el mínimo; tres puntos medios correspondientes a las combinaciones binarias equitativas; y el centroide, que corresponde a una mezcla en la que los tres componentes están presentes en proporciones iguales. Posteriormente, cada combinación se ajustó a los valores reales de porcentaje mediante la fórmula de interpolación lineal entre los límites inferior y superior de cada componente. La Tabla I muestra los resultados de las siete combinaciones experimentales, presentados en términos de porcentajes absolutos de cada componente.

Tabla I.
Combinaciones del diseño

Punto	Quitosano (%)	Tween (%)	Etanol (%)	Suma (%)
Vértice Q	2,00	0,20	8,00	10,20
Vértice T	0,50	1,00	8,00	9,50
Vértice E	0,50	0,20	12,00	12,70
Medio Q-T	1,25	0,60	8,00	9,85
Medio Q-E	1,25	0,20	10,00	11,45
Medio T-E	0,50	0,60	10,00	11,10
Centroide	1,00	0,47	9,33	10,80

Aunque la suma de los tres factores no alcanzó el 15 % total, todas las formulaciones se ajustaron a un volumen final constante de 12 mL, completando el volumen restante con ácido acético 0,02 M. Este procedimiento garantizó la comparabilidad entre muestras al mantener constante el volumen total de cada preparación.

Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas

TAMAÑO DE PARTÍCULA (DLS)

Los resultados de tamaño se muestran en función del tamaño hidrodinámico promedio (Z average) y del índice de polidispersidad (PDI) se muestra en la Tabla II.

Tabla II.

Tamaño Z Average (nm) y PDI de las Mezclas

MEZCLA	Z Average (nm)	DE Z Average	PDI	DE PDI
VT	4,79	-	1,0206	-
VQ	4,61	2,1500	1,1655	0,6936
VE	3,24	1,4001	0,6339	0,3595
MTE	7,76	-	1,9208	-
MQT	5,20	0,7404	1,1199	0,2042
MQE	4,14	-	0,8529	-
CENTROIDE	7,17	0,7021	1,7109	0,1928

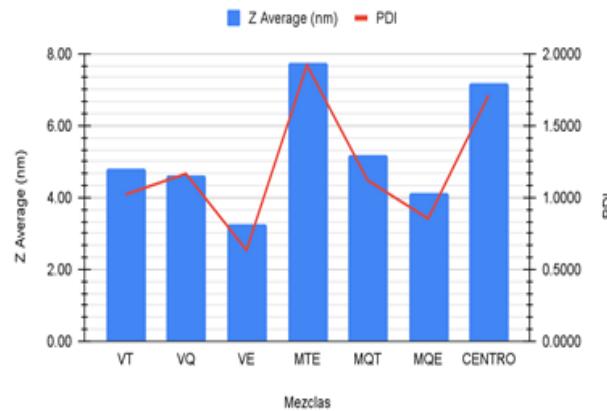
Los sistemas formulados presentaron un Z average entre $3,24 \pm 1,40$ nm y 7,76 nm, lo que confirmó la formación de nanopartículas dentro del rango esperado. Estos resultados se atribuyen al uso de la técnica de desplazamiento de solvente empleada y a la optimización de las proporciones de quitosano, Tween y etanol mediante el diseño de mezclas, lo que favoreció la formación de nanosistemas coloidales, incluso al utilizar bajas concentraciones

del polímero y del tensoactivo. Esto podría mejorar la penetración en la mucosa nasal y acelerar el inicio de la acción del IAF.

En cuanto a la polidispersidad, los sistemas mostraron PDI variables, con valores comprendidos entre 0,63 y 1,92, evidenciando formulaciones desde moderadamente monodispersas hasta altamente polidispersas. Específicamente, la formulación VE presentó el menor PDI (0,63), mientras que MTE alcanzó el más elevado (1,92), lo que indica una distribución de tamaños considerablemente más ancha en este último caso.

La Gráfica 1 muestra el comportamiento del tamaño hidrodinámico promedio (Z Average) y del índice de polidispersidad (PDI) para las diferentes formulaciones evaluadas. Se observa que la mezcla MTE presentó el mayor tamaño de partícula (7,76 nm) acompañado del PDI más alto (1,92), indicando una distribución amplia de tamaños. En contraste, la formulación

Gráfica 1: Tamaño Z Average (nm) y PDI de la Mezclas



VE exhibió el menor tamaño (3,24 nm) y el PDI más bajo (0,63), sugiriendo un sistema más homogéneo. Estos resultados destacan el efecto combinado de las proporciones de quitosano, Tween y etanol sobre la estructura coloidal de las mezclas, evidenciando la

importancia del diseño experimental para optimizar simultáneamente el tamaño y la uniformidad de las nanopartículas.

Microscopia

Se seleccionaron cuatro de las muestras con los mejores resultados obtenidos con las técnicas de DLS y de eficiencia de asociación, y se obtuvieron imágenes que revelan una tendencia general a la formación de partículas esféricas de diversos tamaños, incluidas estructuras en la escala nanométrica. Estos resultados coinciden con los obtenidos mediante dispersión dinámica de luz (DLS), lo que respalda la eficacia del método empleado para la formación de nanocápsulas.

En la Figura 1 se observan nanocápsulas con morfología predominantemente esférica y distribución de tamaños variable.

En la imagen (A) se observan partículas de tamaño nanométrico de forma esférica, distribuidas de forma heterogénea. En (B) se destacan partículas de 267 y 222 nm, mientras que en las imágenes (C) y (D) se observan partículas de mayor tamaño, posiblemente aglomerados. No obstante, se evidencia la forma esférica, especialmente en la imagen (D).

Microscopía de fuerza atómica

Para complementar las observaciones obtenidas mediante SEM y profundizar en la caracterización topográfica de las muestras, se empleó la microscopía de fuerza atómica (AFM). Esta técnica permitió visualizar directamente la morfología superficial y el estado de dispersión de las nanopartículas a escala nanométrica, así como estimar sus dimensiones laterales y su distribución sobre el sustrato. Las imágenes obtenidas

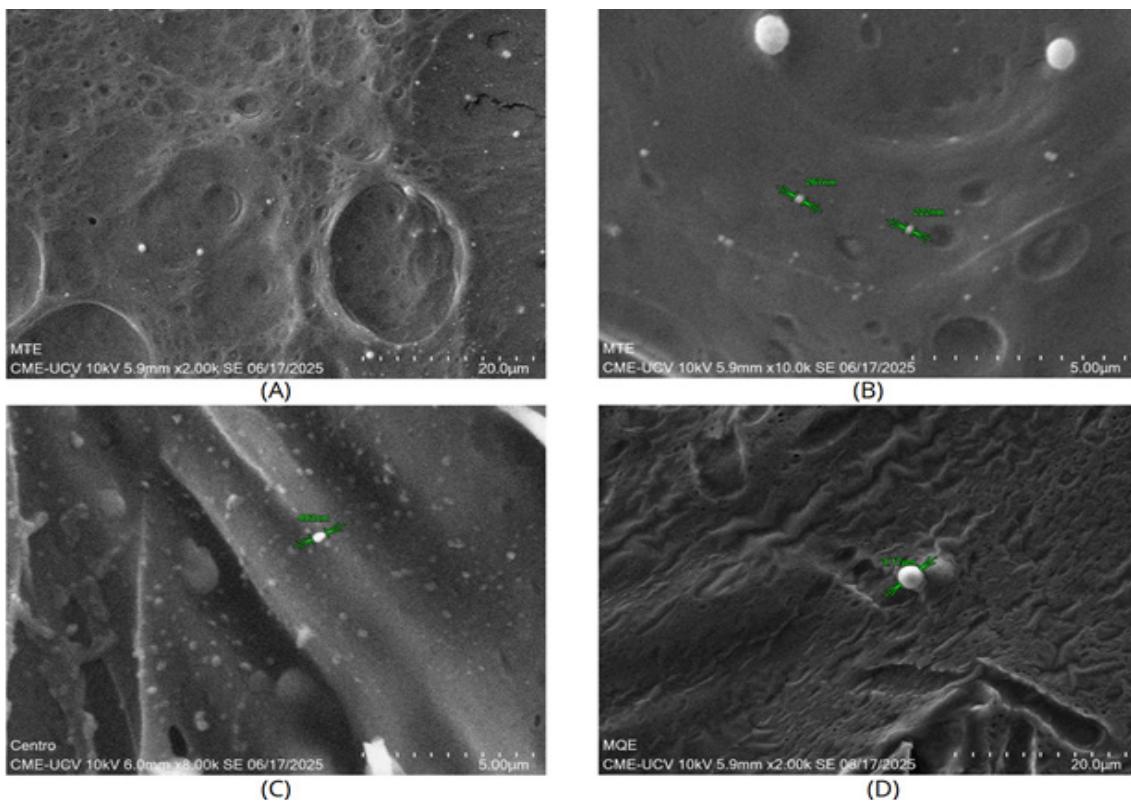


Figura 1. Imágenes de SEM de las muestras con nanocápsulas: (A) y (B) muestra MTE, (C) muestra centroide y (D) muestra MQE

aportan evidencia adicional sobre el tamaño y la forma de las partículas, permitiendo corroborar la presencia de estructuras esféricas y evaluar posibles fenómenos de aglomeración (Figura 2).

o aglomeración con el tiempo. Sin embargo, las formulaciones con proporciones equilibradas de quitosano y etanol (como MQE, VQ y VE) presentaron cambios menos marcados y mayor estabilidad,

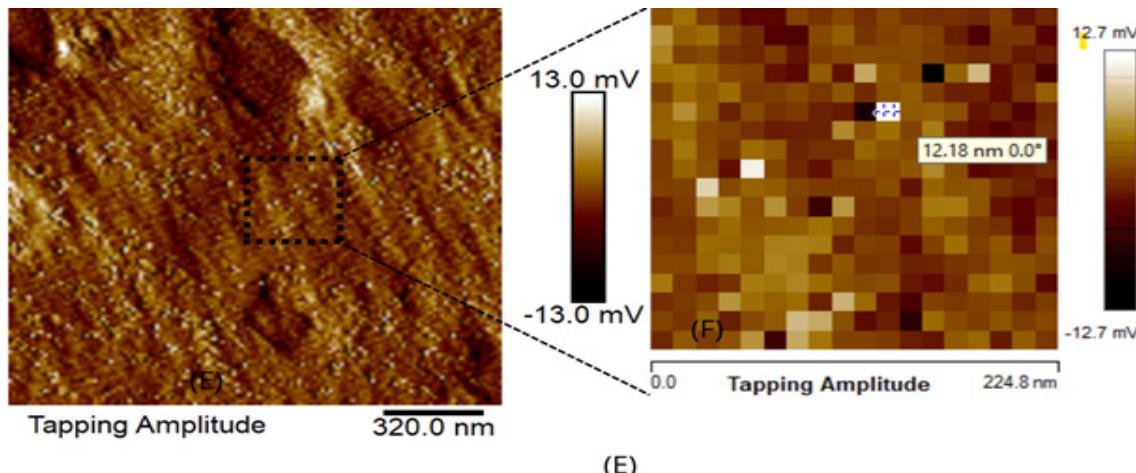


Figura 2. Imágenes de AFM Tapping Amplitude de la muestra con nanocápsulas MQE

En la imagen (E) de la Figura 2 se observa la muestra MQE, en la que las nanocápsulas presentan un tamaño muy pequeño y una disposición dispersa sobre la superficie del plano. Se aprecia baja agregación y buena definición individual de las partículas. En un área ampliada de la imagen se midió un diámetro aproximado de 12,18 nm en una de las nanocápsulas. En las imágenes F y G de la Figura 3, correspondientes a las mezclas MQE y MTE, respectivamente, se observan nanocápsulas con morfología predominantemente esférica y evidencia de aglomeración entre partículas.

A partir de la curva de calibración y de la medición de la absorbancia de las muestras, se obtuvieron los resultados presentados en la Tabla III.

Tabla III.
Concentración (ppm) de las mezclas
en la última dilución

Test Record List.			
No.	Name	Abs(263.8)	Conc(ppm)
1	VT	0,404	240,57
2	VE	-0,119	-65,526
3	VQ	0,990	583,54
4	CENTRUM	0,889	524,42
5	WQE	0,516	306,12
6	MQT	0,694	410,30
7	MTE	0,251	151,02
8	VQ1	0,976	575,34

Análisis de la eficiencia de asociación

Al realizar el barrido del patrón en el espectrofotómetro, se determinó que la longitud de onda de máxima absorción del ibuprofeno fue de 263,8 nm, lo cual coincide con lo especificado en las monografías oficiales.

En la Tabla IV se presentan las concentraciones de ibuprofeno no encapsulado de cada muestra analizada. La menor concentración de ibuprofeno no encapsulado (151,02 ppm) se obtuvo de la muestra MTE, mientras que la de mayor concentración fue la VQ (583,54 ppm).

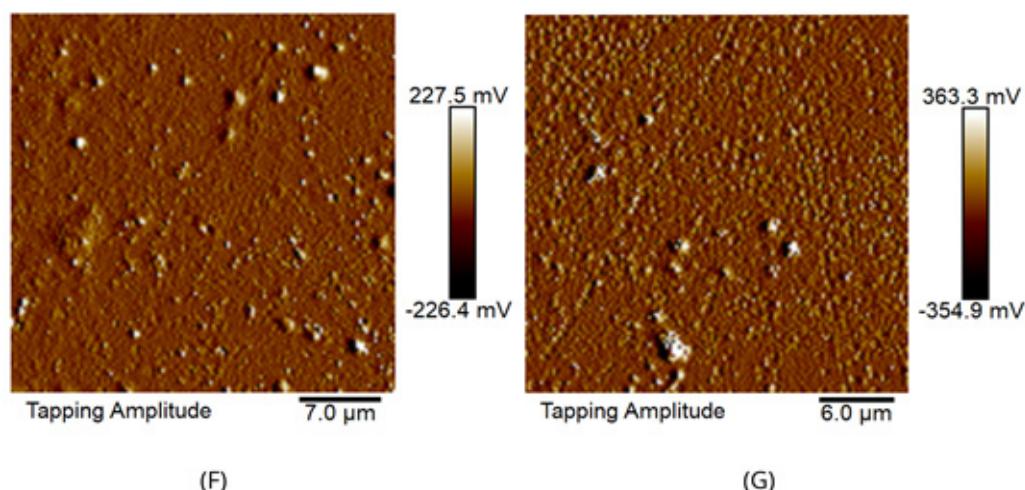


Figura 3. Imágenes de AFM Tapping Amplitude de las muestras con nanocápsulas: (F) MQE y (G) MTE

Tabla IV.
Cálculo de la eficiencia de asociación mediante la fórmula

Muestra	Absorbancia (263,8 nm)	Concentración en alícuota (ppm)	Ibuprofeno no encapsulado (mg)	Ibuprofeno inicial (mg)	Ibuprofeno encapsulado (mg)	Eficiencia de asociación (%)
VT	0,404	240,57	5,7737	20	14,2263	71,13
VE	-0,0119	-65,526	-	20	-	-
VQ	0,99	583,54	14,005	20	5,995	29,98
CENTROIDE	0,889	524,42	12,5861	20	7,4139	37,07
MQE	0,516	306,12	7,3469	20	12,6531	63,27
MQT	0,694	410,3	9,8472	20	10,1528	50,76
MTE	0,251	151,34	3,6322	20	16,3678	81,84

La eficiencia de asociación del ibuprofeno, calculada en la Tabla IV, varió notablemente entre las mezclas, con eficiencias entre 29,98% y 81,84%. La mezcla MTE alcanzó mayor la mayor eficiencia, mostrando además buena caracterización mediante las técnicas de DLS y SEM, lo que sugiere que su proporción de Tween y etanol incrementa la encapsulación del fármaco. Por el contrario, la mezcla VQ, con alto contenido de quitosano, poca fase orgánica y tensoactivo, presentó la eficiencia más baja, lo que indica que la cantidad de componentes utilizados para dicha mezcla no es la más eficiente.

Estabilidad de los nanosistemas

La evaluación de la estabilidad fisicoquímica de las formulaciones se realizó mediante el seguimiento del tamaño hidrodinámico promedio (Z Average) y de su dispersión en el tiempo. Para ello, se analizó el mismo lote de cada mezcla en dos momentos distintos: al inicio (día 0) y tras 15 días de almacenamiento en refrigeración. (aproximadamente 4–8 °C) (Tabla V).

La Tabla V muestra un leve aumento en el tamaño de partículas tras el almacenamiento, sugiriendo cierta tendencia a la agregación

Tabla V.
Comparación de Tamaños Z Average
(nm) en el tiempo

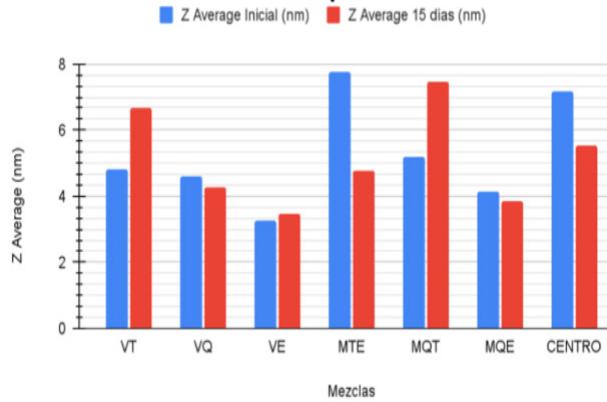
MEZCLA	Z Average Inicial (nm)	DE Z Average Inicial	Z Average 15 días (nm)	DE Z Average 15 días
VT	4,79	-	6,68	2,2172
VQ	4,61	2,1500	4,27	2,2034
VE	3,24	1,4001	3,48	0,8607
MTE	7,76	-	4,78	1,6524
MQT	5,20	0,7404	7,46	3,7476
MQE	4,14	-	3,86	1,1585
CENTRO	7,17	0,7021	5,53	1,2212

DE: Desviación estándar

posiblemente por el efecto estabilizante combinado de estos componentes.

La Gráfica 2 ilustra el comportamiento del tamaño hidrodinámico de las nanopartículas durante el periodo de almacenamiento. La evolución del Z Average de las distintas formulaciones evaluadas durante 15 días. Este gráfico permite comparar directamente la variación en el tamaño de partícula entre las diferentes mezclas, destacando aquellas que mostraron mayor estabilidad coloidal y aquellas con tendencia a incrementos más pronunciados, lo que refuerza lo indicado en la Tabla V.

Gráfica 2: Comparación de Tamaño Z Average (nm) en el Tiempo



Reproducibilidad

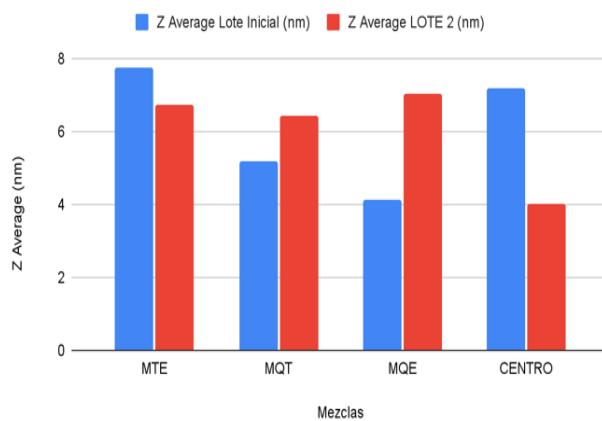
La reproducibilidad del proceso se evaluó comparando el tamaño hidrodinámico promedio (Z Average) obtenido entre lotes independientes de la misma formulación, cuyos resultados se resumen en la Tabla VI. Para facilitar la visualización de estas variaciones, la Gráfica 3 compara los tamaños promedio de los dos lotes analizados para cada mezcla.

Tabla VI.
Comparación de Tamaño Z Average (nm) entre lotes

MEZCLA	Z Average Inicial (nm)	DE Z Average Inicial	Z Average LOTE 2 (nm)	DE Z Average Final
MTE	7,76	-	6,73	0,6242
MQT	5,20	0,7404	6,41	1,9147
MQE	4,14	-	7,03	0,5549
CENTRO	7,17	0,7021	4,00	2,1058

DE: Desviación estándar

Gráfica 3: Comparación de Tamaño Z Average (nm) entre Lote



Los resultados en la Tabla VI y la Gráfica 3 muestran un comportamiento variable en cuanto a la consistencia del tamaño entre lotes. Las mezclas MTE y MQE evidenciaron una buena reproducibilidad, con variaciones menores en el Z-average (MTE: 7,76 a 6,73 nm; MQE: 4,14 a

7,03 nm), y desviaciones estándar bajas en el segundo lote, lo que sugiere un proceso de fabricación controlado y una dispersión de tamaño relativamente homogénea. En cambio, la mezcla MQT mostró un aumento de $5,20 \pm 0,74$ nm a $6,41 \pm 1,91$ nm, lo que refleja una mayor variabilidad en la replicación del tamaño, posiblemente debido a sensibilidades en la composición o en la técnica de emulsificación. El caso más notable fue la mezcla CENTRO, que presentó una disminución significativa del tamaño promedio entre lotes (de $7,17 \pm 0,70$ nm a $4,00 \pm 2,10$ nm), acompañada de una alta dispersión, lo que sugiere una mayor susceptibilidad del sistema a pequeños cambios en las proporciones o en las condiciones de proceso.

Análisis Estadístico

OPTIMIZACIÓN

Para estudiar el efecto simultáneo del porcentaje de quitosano, Tween y etanol sobre el tamaño de partícula, se empleó un diseño de mezclas simplex centroide modificado que incluyó vértices puros y puntos intermedios. Este abordaje permitió modelar la respuesta mediante una regresión polinómica, obteniéndose una ecuación predictiva con un coeficiente de determinación (R^2) del 100%, lo que indica un ajuste perfecto a los datos experimentales dentro del dominio explorado. El modelo reveló que el etanol tuvo el mayor efecto positivo sobre el tamaño de partícula, seguido por el Tween, mientras que el quitosano contribuyó a reducir el tamaño promedio. No obstante, se observó un compromiso evidente entre tamaño y encapsulación, ya que las formulaciones con mayor fracción de etanol tendieron a presentar los menores tamaños, pero también las menores eficiencias de asociación.

Este análisis permitió identificar regiones óptimas del espacio de formulación, orientando hacia combinaciones balanceadas de los tres componentes para alcanzar nanopartículas con tamaño reducido y dispersión controlada, sin comprometer significativamente la incorporación del fármaco.

A partir del diseño de mezclas implementado, se obtuvieron modelos matemáticos para describir el efecto simultáneo de las proporciones, expresadas en %, de quitosano, Tween y etanol sobre dos variables críticas de calidad: el tamaño promedio de partícula (Z Average) y el índice de polidispersidad (PDI). Las ecuaciones ajustadas en unidades no codificadas fueron:

$$\begin{aligned} \text{Ecuación 2 Modelo Matemático sobre Z Average} \\ Z \text{ Average (nm)} = & -1017 + 202,4 \text{ Quitosano (\%)} \\ & + 370,3 \text{ Tween (\%)} + 68,01 \text{ Etanol (\%)} - 3,582 \\ \text{Quitosano (\%)*Quitosano (\%)} - & 6,531 \text{ Tween (\%)*Tween (\%)} + 0,2075 \text{ Etanol (\%)*Etanol (\%)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Ecuación 3 Modelo Matemático sobre PDI} \\ PDI = & -305,6 + 60,82 \text{ Quitosano (\%)} + 111,2 \\ \text{Tween (\%)} + 20,29 \text{ Etanol (\%)} - 1,038 \text{ Quitosano (\%)*Quitosano (\%)} - 1,526 \text{ Tween (\%)*Tween (\%)} + 0,07274 \text{ Etanol (\%)*Etanol (\%)} \end{aligned}$$

SUPERFICIE DE RESPUESTA

A partir de las ecuaciones obtenidas para el tamaño promedio de partícula (Z Average) y el índice de polidispersidad (PDI), se generaron inicialmente las superficies de respuesta tridimensionales correspondientes (Figura 4 para Z Average y Figura 5 para PDI). Estas representaciones permiten visualizar de manera integral cómo varía cada propiedad en función de las proporciones relativas de quitosano, Tween

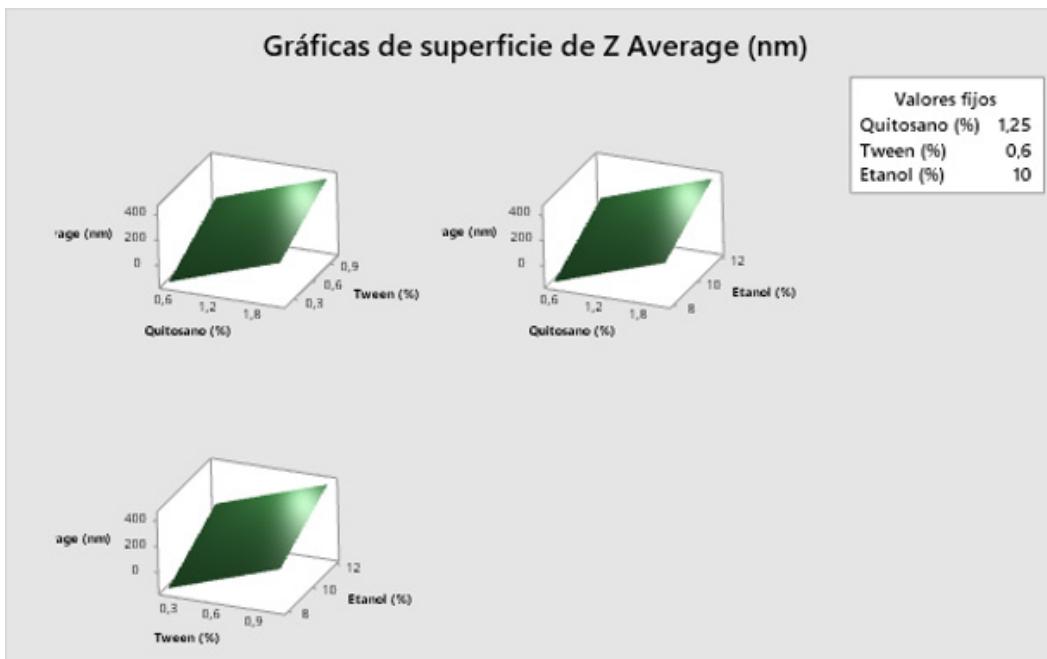


Figura 4. Gráficos de superficie de respuesta de tamaño de partícula (nm) dejando fijo uno de los 3 componentes

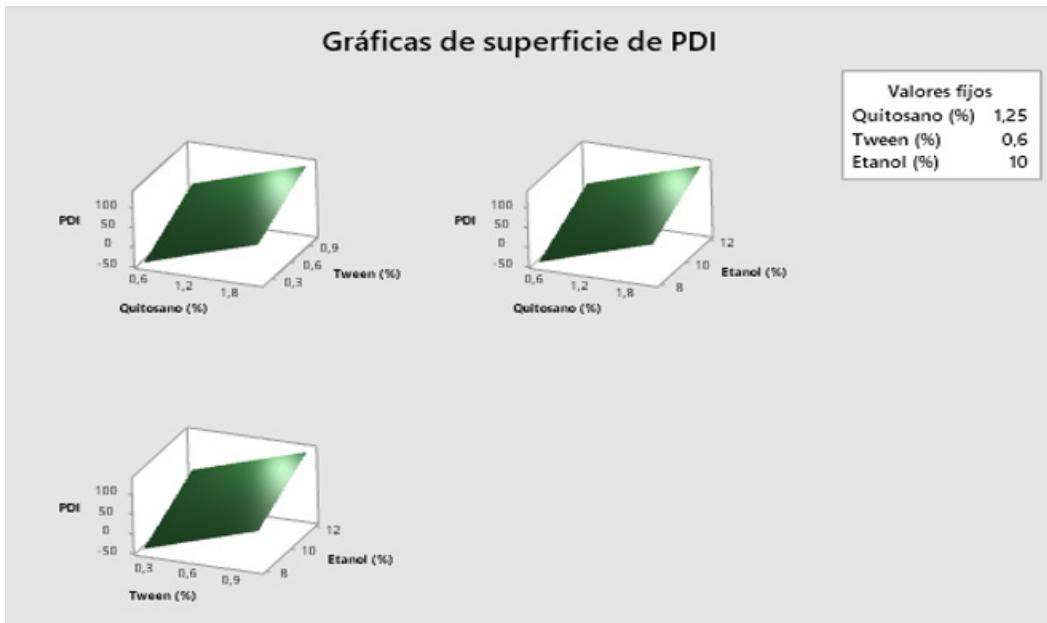


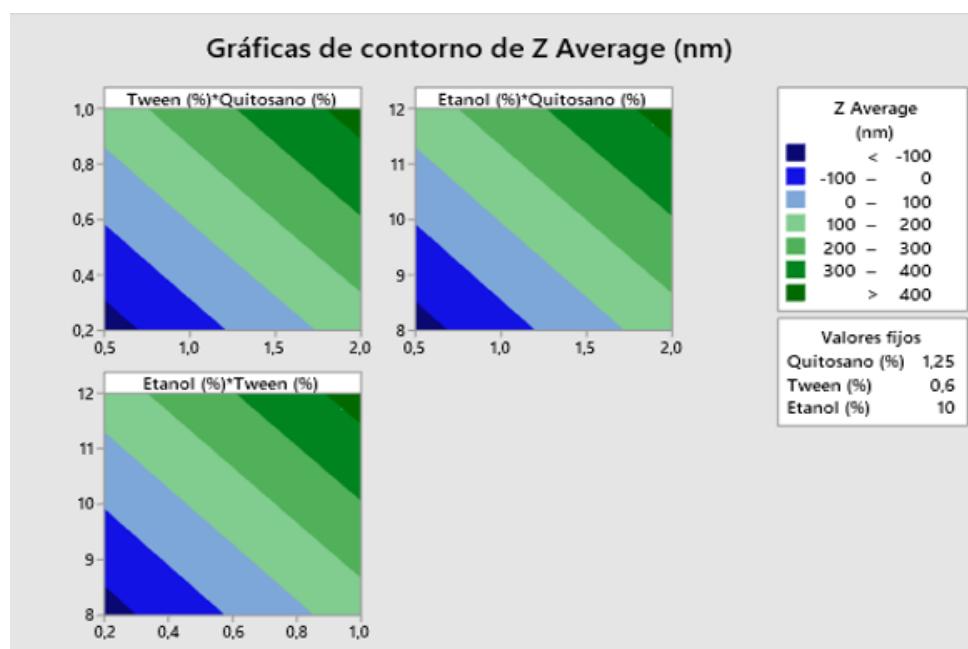
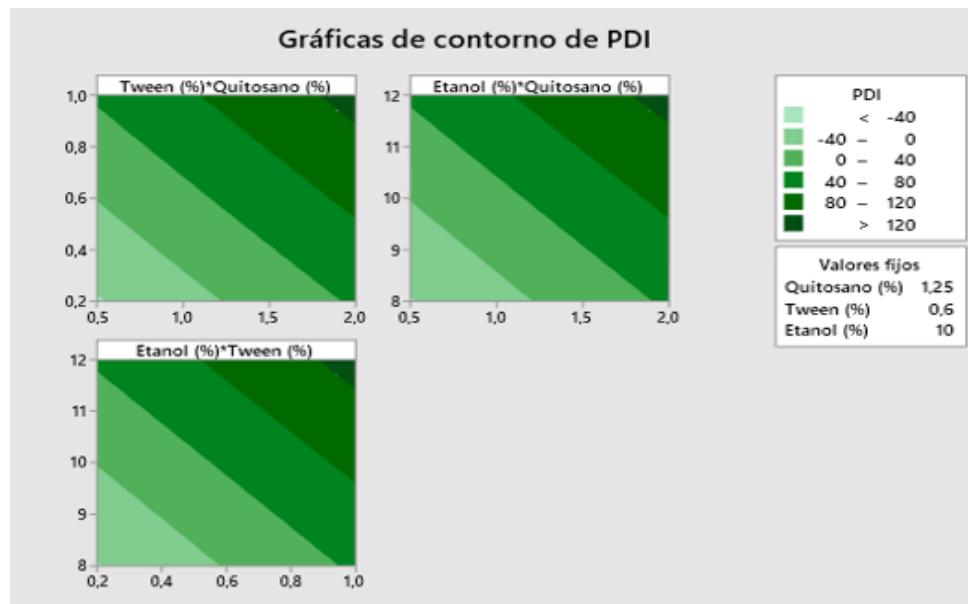
Figura 5. Gráficos de superficie de respuesta de PDI dejando fijo uno de los 3 componentes

y etanol, lo que facilita la identificación de regiones críticas en las que se maximizan o minimizan los valores de las respuestas.

Estas representaciones gráficas, presentadas en las Figuras 4 y 5, sirvieron de base para la optimización posterior, en la que se definieron objetivos simultáneos

sobre el tamaño y el PDI para identificar la combinación de componentes que cumpliera las especificaciones críticas del producto.

Posteriormente, se construyeron los gráficos de contorno bidimensionales (Figura 6 para Z Average y Figura 7

**Figura 6.** Gráficas de contornos de Z Average**Figura 7.** Gráficas de contornos PDI

para PDI), que constituyen proyecciones en un plano que unen puntos de igual valor de respuesta, denominados líneas isorespuesta. Este tipo de gráficos resulta especialmente útil para delimitar zonas del espacio experimental en las que las formulaciones cumplen simultáneamente con criterios deseables, lo que permite una interpretación directa de las combinaciones

óptimas de factores que favorecen la obtención de nanopartículas con tamaños controlados y una polidispersidad mínima.

El análisis de los gráficos de contorno mostró que el tamaño promedio de partícula tiende a reducirse en formulaciones con mayores proporciones de quitosano y menores contenidos de etanol y de Tween,

mientras que el PDI alcanza sus valores mínimos en regiones intermedias del espacio experimental, lo que sugiere la existencia de un compromiso óptimo entre la homogeneidad y la dimensión de las nanopartículas.

En conjunto, la combinación de las gráficas de superficie y de contorno proporcionó una comprensión detallada del efecto sinérgico de quitosano, Tween y etanol sobre las propiedades críticas de las nanopartículas, orientando la selección de formulaciones hacia un perfil coloidal más uniforme y con dimensiones adecuadas para la aplicación prevista.

Ecuaciones que optimizan el proceso

Como parte del análisis de superficie de respuesta, se implementaron dos estrategias de optimización con el objetivo de identificar las proporciones óptimas de quitosano, Tween y etanol que mejoraran el desempeño coloidal del sistema.

En un primer escenario (Figura 8), se estableció como criterio minimizar el índice de polidispersidad (PDI) y mantener simultáneamente el tamaño promedio de partícula (Z Average) en un rango objetivo cercano a 20 nm, dado que este tamaño resulta crítico para asegurar la penetración adecuada y el perfil de liberación esperado en aplicaciones farmacéuticas. El modelo sugirió una formulación con 2% de quitosano, 0,2 % de Tween y 8% de etanol, prediciendo un PDI de 1,02 y un tamaño promedio de 4,79 nm, con una función de deseabilidad compuesta de 0,25. Este valor relativamente bajo de deseabilidad refleja el compromiso entre los factores, al no poder alcanzarse simultáneamente un PDI mínimo y el tamaño objetivo impuesto.

Parámetros

Respuesta	Meta	Inferior	Objetivo	Superior	Ponderación	Importancia
PDI	Mínimo		0,6339	1,9208	1	1
Z Average (nm)	Objetivo	3,24	20,0000	22,0000	1	1

Solución

Solución	Z Average			Deseabilidad compuesta		
	Quitosano (%)	Tween (%)	Etanol (%)	PDI Ajuste	Ajuste	
1	2	0,2	8	1,0206	4,79	0,254347

Predicción de respuesta múltiple

Variable	Valor de configuración		IC	IP
	Quitosano (%)	Tween (%)		
Quitosano (%)	2			
Tween (%)		0,2		
Etanol (%)			8	
Respuesta	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	IP de 95%
PDI	1,021	*	(*,*)	(*,*)
Z Average (nm)	4,790	*	(*,*)	(*,*)

Figura 8. Primer escenario de Optimización

Posteriormente, se planteó un segundo escenario (Figura 9) en el que se priorizó exclusivamente la minimización del PDI, sin imponer restricciones específicas sobre el tamaño de partícula, dado que todas las formulaciones iniciales ya se encontraban en el rango nanométrico deseado. Bajo este enfoque, se obtuvo una configuración con aproximadamente 1% de Quitosano, 0,47% de Tween y 9,2% de Etanol, que permitió predecir un PDI mínimo de 0,10, con una deseabilidad compuesta de 1, lo que evidencia la alta capacidad del sistema para lograr una distribución de tamaño mucho más homogénea cuando se flexibiliza el control estricto sobre el tamaño promedio.

En conjunto, estos resultados evidencian la utilidad del diseño de mezclas y de la metodología de superficie de respuesta para comprender la influencia sinérgica de los componentes de la formulación sobre parámetros críticos como el tamaño promedio de partícula y el índice de polidispersidad. La comparación entre los escenarios de optimización demostró que, si bien es posible alcanzar una distribución

Solución

Solución	Quitosano (%)	Tween (%)	Etanol (%)	PDI	Deseabilidad compuesta
1	1,01439	0,465051	9,24158	0,100000	1

Predicción de respuesta múltiple

Variable	Valor de configuración
Quitosano (%)	1,01439
Tween (%)	0,465051
Etanol (%)	9,24158
	IC EE de ajuste
	IP de 95%
Respuesta	Ajuste ajuste
PDI	0,1000 * (*,*)

Figura 9. Segundo escenario de Optimización

sumamente homogénea del tamaño (PDI mínimo) al flexibilizar el control del diámetro, fijar un objetivo estricto en el tamaño promedio conlleva un compromiso con la polidispersidad. Esta dualidad destaca la importancia de definir con claridad los atributos críticos de calidad (CQAs) según la aplicación específica del sistema, orientando la estrategia de optimización al cumplimiento prioritario del parámetro que tenga mayor impacto en la eficacia y la seguridad del producto final.

Conclusión

Se prepararon nanopartículas relativamente estables mediante una técnica reproducible, identificándose proporciones óptimas de quitosano, Tween 80 y etanol mediante un diseño de mezclas que evidenció el impacto significativo de estos componentes en el tamaño de partícula, el PDI y la eficiencia de asociación. Varias formulaciones mostraron una adecuada incorporación del ibuprofeno, lo que sugiere un potencial

incremento de su biodisponibilidad al favorecer la adhesión a la mucosa nasal y la liberación controlada. Además, algunas mezclas conservaron sus propiedades fisicoquímicas durante el almacenamiento a corto plazo. El uso de modelos de superficie de respuesta permitió establecer relaciones cuantitativas entre la composición y las características del sistema, consolidando esta herramienta como base para el diseño racional de futuras formulaciones. Nuestros hallazgos respaldan el uso de estos nanosistemas como alternativa viable para la administración intranasal de AINES.

Recomendaciones

Se recomienda continuar la investigación orientada a optimizar la estabilidad a largo plazo de las formulaciones, asegurando características que garanticen una administración segura y eficaz. Para avanzar hacia su potencial aplicación clínica, será indispensable realizar estudios preclínicos y clínicos que respalden su uso. Asimismo, se sugiere ampliar la caracterización, incluyendo la medición del potencial zeta, evaluar distintas concentraciones de ibuprofeno y desarrollar ensayos de liberación *in vitro* en medios simulados para predecir su perfil cinético y bioadhesivo. Finalmente, se propone liofilizar las formulaciones con crioprotectores para facilitar su almacenamiento y reconstitución.

Referencias Bibliográficas

- Abdelghany A, El-Desouky MA, Shemis M. 2021. Síntesis y caracterización de nanocápsulas poliméricas cargadas con amoxicilina como sistema de administración de fármacos dirigidos a *Helicobacter pylori*. Arab J Gastroenterol 22(4):278-84.

- Andueza I, Calo K, Vieira M. 2018. Preparación y evaluación *in vitro* de las propiedades mucoadhesivas de dispersiones acuosas de Escleroglucano/Dextrano y de Escleroglucano/Quitosano. Rev Fac Farm (UCV) 2018;58(1):21-29.
- Andueza I. 2021. Nanotecnología: innovación farmacéutica en sistemas de liberación oftálmicos. Rev Fac Farmacia 83(1 y 2): 49–56.
- Ashizawa K. 2019. Nanosize particle analysis by dynamic light scattering (DLS). Yakugaku Zasshi, J Pharm Soc Japan 139(2):237-248.
- Bandi SP, Bhatnagar S, Venuganti VVK. 2021. Advanced materials for drug delivery across mucosal barriers. Acta Biomaterialia 119:13–29.
- Behl CR, Pimplaskar HK, Sileno AP, deMeireles J, Romeo VD. 1998. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews 29(1):89-116.
- Calo K. 2024. Nanotransportadores a base de quitosano para la liberación de fármacos [trabajo de ascenso]. Caracas: Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia.
- Chávez F, Olvera BI, Ganem A, Quintanar D. 2002. Liberación de sustancias lipofílicas a partir de nanocápsulas poliméricas. Rev Sociedad Química de México 46(4):349-56.
- Chen X, Davies MC, Roberts CJ, Tendler SJB, Williams PM, Davies J, Dawkes AC, Edwards JC. 1998. Interpretation of tapping mode atomic force microscopy data using amplitude-phase-distance measurements. Ultramicroscopy 75(3):171-181.
- Egerton RF. 2011. Electron Energy-Loss Spectroscopy in the Electron Microscope. Springer. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4419-9583-4>
- Falke S, Betzel C. 2019. Dynamic Light Scattering (DLS): Principles, Perspectives, Applications to Biological Samples. Radiation in Bioanalysis: Spectroscopic Techniques and Theoretical Methods 8:173-193.
- Grenha A. 2012. Nuevos transportadores de fármacos: nanocápsulas de poliasparagina y caseína. Tesis doctoral, Universidade de Santiago de Compostela, España.
- Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. 2012. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. Pharmacol Ther 134(3):366-79.
- Guerrero DDQ. 2014. Formación de nanopartículas mediante la técnica de desplazamiento de disolvente, utilizando dióxido de silicio como estabilizante [tesis]. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.
- Gurruchaga H, Saenz del Burgo L, Ciriza J, Orive G, Hernández RM, Pedraz JL. 2015. Advances in cell encapsulation technology and its application in drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery 12(8), 1251-1267.
- Gutiérrez H, de la Vara R. 2012. Análisis y diseño de experimentos. SERBIULA (sistema Librum 2.0). México: McGraw-Hill.
- Kapoor D, Patel M, Vyas RB, Lad C, Lal B. 2015. Site-specific drug delivery through nasal routes using bioadhesive polymers. J Drug Delivery and Therapeutics 5(1):1-9.
- Marttin E, Schipper NGM, Verhoef JC, Merkus FWHM. 1998. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews 29(1):13-38.
- Matiz-Melo G, Rodríguez-Cavallo E, Osorio M. 2017. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y de multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. Rev Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas 46(1): 61-83.
- Modena MM, Rühle B, Burg TP, Wuttke S. 2019. Nanoparticle characterization: What to measure? Advanced Materials 31(32):e1901556.
- Montgomery DC. 2013. Design and analysis of experiments, EMEA edition. 10^a ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons.
- Roy S, Pal K, Anis A, Pramanik K, Prabhakar B. 2009. Polymers in Mucoadhesive Drug-Delivery Systems: A Brief Note. Designed Monomers and Polymers 12(6):483-495.
- Zhu Y, Miao H. 2017. Advances in transmission electron microscopy for the characterization of nanomaterials. J Nanoscience 12(4):345-56.