



**Somos calidad,
somos USC**

Nanopartículas de quitosano como estrategia innovadora en la liberación dirigida de fármacos para el tratamiento del cáncer: revisión de literatura

Autor

Kevin Ricardo Benavides López

Título por el que opta

Químico Farmacéutico

Director

Yhors Alexander Ciro Monsalve

Grupo de Investigación

Química y Biotecnología (QUIBIO)

Línea de Investigación

Desarrollos tecnológicos y biotecnológicos

Ciencias Básicas

Química Farmacéutica

Universidad Santiago de Cali

Santiago de Cali - Colombia

2026

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Identificación de alternativas terapéuticas más eficientes que podrían reducir costos asociados a tratamientos convencionales y efectos adversos	Sistemas de salud, pacientes oncológicos, industria farmacéutica
Responsabilidad social	Apropiación social del conocimiento mediante divulgación científica sobre nuevas estrategias contra el cáncer	Comunidad académica, pacientes, sociedad en general
Científico	Generación de nuevo conocimiento a partir del análisis y síntesis de estudios recientes sobre nanopartículas de quitosano	Investigadores, grupos de investigación, universidades
Indicadores de Gestión	Publicación de artículo de revisión, fortalecimiento de competencias investigativas, cumplimiento de objetivos académicos	Institución educativa, programa académico, estudiantes
Tecnológico	Identificación de avances en sistemas de liberación controlada de fármacos basados en nanotecnología	Industria biotecnológica, farmacéutica, centros de investigación
Técnico	Desarrollo de habilidades en búsqueda sistemática, análisis crítico de literatura y redacción científica	Estudiantes, investigadores en formación
Ambiental	Promoción del uso de biomateriales biodegradables como el quitosano frente a materiales sintéticos	Medio ambiente, comunidad científica

Social	Contribución al mejoramiento potencial de la calidad de vida de pacientes con cáncer	Pacientes, familias, sector salud
Cultural	Fomento de la cultura investigativa y científica en el área de nanotecnología aplicada a la salud	Comunidad académica, estudiantes

*Incluir los productos obtenidos derivados de la investigación como: apropiación social del conocimiento, generación de nuevo conocimiento entre otros.

NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANO COMO ESTRATEGIA INNOVADORA EN LA LIBERACIÓN DIRIGIDA DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: REVISIÓN DE LITERATURA

Kevin Ricardo Benavides Lopez¹ (Kevin.benavides00@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación QUIBIO, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

El cáncer representa un desafío significativo para la salud pública global, impulsando la búsqueda de sistemas terapéuticos más eficientes, selectivos y seguros. En este contexto, las nanopartículas de quitosano han emergido como plataformas prometedoras para la liberación controlada de fármacos en oncología. La presente revisión sistemática, basada en literatura publicada entre 2020 y 2026 y estructurada bajo lineamientos PRISMA, analiza los avances en el diseño, síntesis y aplicación de estos sistemas nanométricos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, pulmonar, colorrectal, de próstata y gástrico. El quitosano, como biopolímero policationico, presenta propiedades fisicoquímicas favorables, tales como biocompatibilidad, biodegradabilidad, mucoadhesividad y alta capacidad de funcionalización, lo que permite la encapsulación eficiente de agentes quimioterapéuticos y su direccionamiento específico hacia células tumorales. Los estudios analizados evidencian que las nanopartículas de quitosano mejoran la biodisponibilidad de los fármacos, optimizan su liberación sostenida y favorecen su permeación a través de barreras biológicas complejas, lo que contribuye a reducir la toxicidad sistémica y aumentar la eficacia terapéutica. Asimismo, la modulación de variables como el peso molecular, la carga superficial y las técnicas de síntesis permite ajustar las propiedades del sistema para aplicaciones específicas. En conjunto, estas plataformas nanométricas representan una estrategia innovadora con alto potencial en el desarrollo de terapias oncológicas más eficaces, seguras y dirigidas.

Palabras clave: *cáncer, nanomedicina, nanopartículas de quitosano, liberación controlada de fármacos, terapia oncológica, polisacáridos, quitosano.*

CHITOSAN NANOPARTICLES AS AN INNOVATIVE STRATEGY FOR TARGETED DRUG DELIVERY IN CANCER TREATMENT: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Cancer represents a major global public health challenge, driving the need for more efficient, selective, and safer therapeutic strategies. In this context, chitosan-based nanoparticles have emerged as promising platforms for controlled drug delivery in oncology. This systematic review, based on literature published between 2020 and 2026 and conducted under PRISMA guidelines, analyzes recent advances in the design, synthesis, and application of these

nanometric systems in the treatment of various cancers, including breast, lung, colorectal, prostate, and gastric cancer. Chitosan, as a polycationic biopolymer, exhibits favorable physicochemical properties such as biocompatibility, biodegradability, mucoadhesion, and high functionalization capacity, enabling efficient encapsulation of chemotherapeutic agents and targeted delivery to tumor cells. The analyzed studies demonstrate that chitosan nanoparticles enhance drug bioavailability, enable sustained and controlled release, and improve permeability across biological barriers, thereby reducing systemic toxicity and increasing therapeutic efficacy. Furthermore, modulation of parameters such as molecular weight, surface charge, and synthesis techniques allows tailoring of nanoparticle properties for specific oncological applications. Overall, these nanoplatfroms represent an innovative strategy with high potential for the development of more effective, safe, and targeted cancer therapies.

Keywords: cancer, nanomedicine, chitosan nanoparticles, controlled drug delivery, oncological therapy, polysaccharides, chitosan.

DESTACADO

- Las nanopartículas de quitosano demostraron una alta eficiencia como sistemas de liberación controlada de fármacos, permitiendo mejorar la biodisponibilidad, la estabilidad y la selectividad de los agentes anticancerígenos, lo que se traduce en una mayor eficacia terapéutica y una reducción significativa de los efectos adversos sistémicos.
- Se evidenció que la funcionalización y modificación del quitosano favorece el direccionamiento específico hacia células tumorales, potenciando mecanismos como la permeación y retención aumentada y la interacción con membranas celulares, lo que incrementa la acumulación del fármaco en el sitio tumoral en diferentes tipos de cáncer como mama, pulmón, colorrectal, próstata y estómago.
- Los estudios in vitro e in vivo analizados mostraron que los sistemas basados en nanopartículas de quitosano pueden inducir una mayor inhibición del crecimiento tumoral y mejorar los perfiles de liberación sostenida, lo que sugiere su potencial como una estrategia terapéutica innovadora, segura y versátil en el tratamiento del cáncer en comparación con terapias.

HIGHLIGHTS

- Chitosan nanoparticles demonstrated high efficiency as drug delivery systems, improving the bioavailability, stability, and selectivity of anticancer agents, which translates into enhanced therapeutic efficacy and a significant reduction in systemic side effects.
- It was evidenced that the functionalization and modification of chitosan promote targeted delivery toward tumor cells, enhancing mechanisms such as enhanced permeability and retention (EPR) and interaction with cellular membranes, thereby increasing drug

accumulation at the tumor site in different types of cancer such as breast, lung, colorectal, prostate, and stomach cancer.

- In vitro and in vivo studies analyzed showed that chitosan nanoparticle-based systems can induce greater tumor growth inhibition and improve sustained drug release profiles, suggesting their potential as an innovative, safe, and versatile therapeutic strategy for cancer treatment compared to conventional therapies.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, responsable de alrededor de 10 millones de muertes en el año 2020, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**International Agency for Research on Cancer., 2025**). En el año 2020 se registraron aproximadamente 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes asociadas a esta enfermedad en todo el mundo, según datos de la OMS. Entre los tipos más frecuentes, el cáncer de mama representa el de mayor incidencia con 2,3 millones de casos (11,7%), seguido por los cánceres de pulmón (11,4%), colorrectal (10%), próstata (7,3%) y estómago (5,6%). En cuanto a la mortalidad, el cáncer de pulmón encabeza las estadísticas con 1,8 millones de muertes (18%), seguido por los cánceres colorrectal (9,4%), de hígado (8,3%), de estómago (7,7%) y de mama (6,9%). Asimismo, se proyecta que la incidencia global de cáncer aumente a 28,4 millones de casos para el año 2040, lo que representa un incremento del 47% en comparación con el año 2020 (**Sung et al., 2021**).

A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, las terapias convencionales como la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia presentan importantes limitaciones: baja selectividad hacia las células tumorales, toxicidad sobre tejidos sanos y aparición de efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes (**Dickens & Ahmed., 2021**). Aunque estos tratamientos han permitido mejorar la supervivencia en determinados tipos de cáncer, en muchos casos continúan siendo insuficientes para erradicar completamente la enfermedad debido a fenómenos como la resistencia terapéutica, la recurrencia tumoral y la diseminación metastásica. Por ello, resulta fundamental desarrollar enfoques terapéuticos innovadores que permitan optimizar la eficacia clínica, reducir los efectos secundarios y actuar de manera más específica y segura sobre las células cancerígenas (**Persano et al., 2021**).

En este contexto, la nanotecnología aplicada a la medicina se ha consolidado como un campo emergente dentro del desarrollo científico. Su enfoque principal radica en la manipulación de materiales a escala nanométrica (1–100 nm), con el propósito de administrar agentes anticancerígenos directamente a las células tumorales. Esta estrategia permite aumentar la eficacia terapéutica al dirigir una dosis precisa del fármaco hacia el sitio específico de acción, reduciendo los efectos secundarios sistémicos y evitando la acumulación no deseada de fármacos en tejidos sanos cercanos, lo que posibilita el uso de dosis más bajas y focalizadas (**Khan et al., 2023**). Asimismo, las nanopartículas poseen propiedades fisicoquímicas particulares, como su tamaño reducido, elevada área superficial y capacidad de funcionalización, las cuales favorecen una mayor interacción con las células tumorales y mejoran la biodisponibilidad de los fármacos. Entre las principales ventajas de los nanoportadores poliméricos destacan su alta capacidad de carga de fármacos, facilidad de funcionalización superficial y mayor estabilidad, características que favorecen una administración más eficiente y específica de agentes terapéuticos hacia el tejido tumoral. Además, la encapsulación de fármacos en nanoportadores permite mejorar su solubilidad, protegerlos frente a la degradación prematura, prolongar su vida media y favorecer su acumulación en el tejido tumoral, aumentando así la biodisponibilidad y eficacia terapéutica. Estos nanosistemas permiten una liberación controlada y sostenida de los agentes terapéuticos, optimizando su acumulación en el microambiente tumoral y disminuyendo la toxicidad sobre los tejidos sanos (**He et al., 2023**).

De igual manera, la modificación superficial de las nanopartículas con ligandos específicos permite el reconocimiento selectivo de receptores sobreexpresados en células tumorales, favoreciendo una administración dirigida y una liberación controlada de los fármacos. En

conjunto, estas características contribuyen a incrementar la eficacia terapéutica y posicionan a la nanotecnología como una alternativa prometedora frente a las limitaciones de los tratamientos convencionales contra el cáncer (**Bag et al., 2023**). No obstante, aún persisten desafíos relacionados con la estabilidad, eficiencia de encapsulación, liberación controlada y posible resistencia terapéutica, aspectos que continúan siendo objeto de investigación y desarrollo en el campo de la nanomedicina oncológica.

El quitosano es un polisacárido policationico obtenido a partir de la desacetilación parcial de la quitina y se ha convertido en uno de los biopolímeros más estudiados en el campo de la nanomedicina debido a sus propiedades biológicas y fisicoquímicas, entre las que destacan su biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja toxicidad y capacidad mucoadhesiva (**Chicea & Nicolae-Maranciuc., 2024**). Asimismo, los polímeros naturales utilizados como nanoportadores presentan ventajas importantes, entre ellas biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja inmunogenicidad y facilidad de modificación química, características que los convierten en materiales prometedores para aplicaciones oncológicas (**Kurakula et al., 2021**). Estructuralmente, el quitosano es un copolímero lineal constituido principalmente por unidades de D-glucosamina y, en menor proporción, por N-acetil D-glucosamina, unidas mediante enlaces β -(1 $\rightarrow$ 4) y distribuidas aleatoriamente a lo largo de la cadena polimérica (figura 1). Además, posee grupos amino libres (-NH_2) que pueden protonarse en medios ácidos, otorgándole una carga positiva y un carácter policationico que favorece su solubilidad en soluciones acuosas ácidas, así como su interacción con biomoléculas y membranas celulares cargadas negativamente (**Rodríguez-Pedroso et al., 2021**). Estas características han impulsado su aplicación en sistemas nanoestructurados de liberación controlada de fármacos, especialmente en terapias anticancerígenas, donde el quitosano contribuye a mejorar la estabilidad, biodisponibilidad y eficacia terapéutica de los agentes quimioterapéuticos, además de favorecer una liberación más específica y sostenida en el microambiente tumoral (**Al-Shadidi et al., 2024**) (**Yuan et al., 2022**)

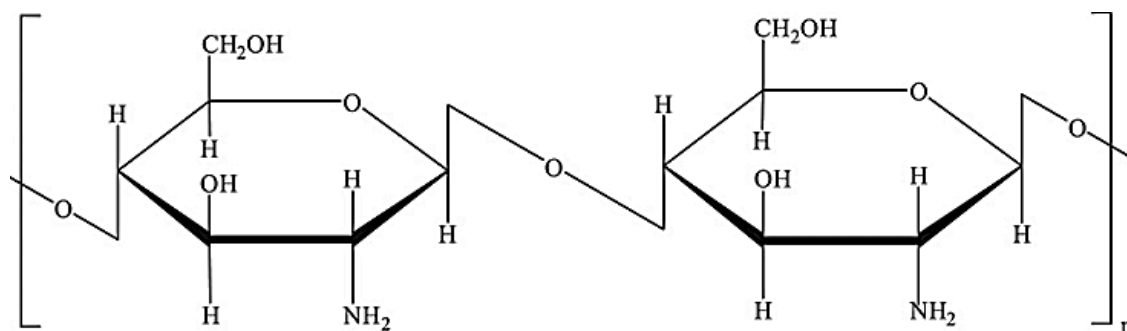


Figura 1. Estructura del Quitosano
(**Gutiérrez Escarcena et al., 2023**)

Los grupos catiónicos, los anillos de glucopiranososa y los grupos funcionales acetamida e hidroxilo presentes en el quitosano le confieren una elevada actividad biológica y una notable versatilidad en el ámbito biomédico. Estos grupos funcionales favorecen una mayor capacidad de interacción y reactividad química del polímero, facilitando su conjugación con fármacos, proteínas, anticuerpos y ligandos específicos, lo que mejora significativamente la selectividad y eficiencia en la administración dirigida hacia células tumorales (**Ramírez Rodríguez et al., 2021**). Asimismo, la facilidad de funcionalización del quitosano y su capacidad para formar nanoestructuras estables han impulsado su aplicación en sistemas avanzados de liberación controlada de fármacos, favoreciendo una mayor internalización celular y una respuesta

terapéutica más específica en el microambiente tumoral. Estas propiedades han permitido el desarrollo de nanosistemas inteligentes capaces de responder a estímulos específicos, como cambios de pH, temperatura o condiciones del entorno tumoral, mejorando la precisión terapéutica y reduciendo los efectos adversos sobre tejidos sanos (**Herdiana et al., 2023**).

En este contexto, la presente revisión tiene como propósito analizar los avances recientes en el uso de nanopartículas de quitosano en tratamientos oncológicos, abordando su estructura química, propiedades fisicoquímicas y aplicaciones terapéuticas, especialmente en la liberación dirigida de fármacos y la reducción de efectos adversos. De igual manera, se busca destacar el potencial de la nanomedicina basada en quitosano como una alternativa prometedora para el desarrollo de terapias oncológicas más eficaces, seguras y selectivas, contribuyendo al avance de la investigación biomédica y farmacéutica.

2. METODOLOGIA

La presente investigación se desarrolló mediante una revisión sistemática de la literatura, con un enfoque cualitativo y un alcance descriptivo, orientada a identificar, analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el uso de nanopartículas de quitosano en el tratamiento del cáncer. El proceso de revisión se llevó a cabo mediante un procedimiento estructurado y sistemático que permitió garantizar la transparencia, rigurosidad y trazabilidad de las etapas de búsqueda, selección, evaluación y análisis de la información. Para ello, se establecieron criterios de búsqueda y selección previamente definidos, con el propósito de identificar estudios relevantes y pertinentes para los objetivos de la investigación. El proceso metodológico comprendió las siguientes etapas:

2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

Tipo de estudio: revisión sistemática de la literatura.

Fuentes de información:

Artículos científicos, revisiones sistemáticas, tesis y libros académicos relacionados con nanopartículas de quitosano y aplicaciones oncológicas.

Base de datos como:

Se llevo a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva en las bases de datos suscritas por la Universidad Santiago de Cali, entre ellas: **PubMed, National Library of Medicine, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Springer, Oxford, Taylor & Francis Group y Nature**. Se seleccionaron preferentemente estudios revisados por pares y publicados en revistas científicas indexadas, con el fin de garantizar la calidad, veracidad y confiabilidad de la evidencia recopilada.

Palabras clave y estrategia de búsqueda:

Para la identificación y selección de literatura científica relevante se emplearon palabras clave y combinaciones específicas relacionadas con el uso de nanopartículas de quitosano en el tratamiento del cáncer. Entre los términos utilizados se incluyeron: nanopartículas de quitosano, nanopartículas basadas en quitosano, sistemas de liberación de fármacos con quitosano, nanomedicina, liberación controlada de fármacos, terapia oncológica dirigida,

biocompatibilidad, citotoxicidad, direccionamiento tumoral, nanopartículas basadas en polisacáridos, liberación de fármacos anticancerígenos y tratamiento del cáncer. Las palabras clave fueron empleadas de forma individual y combinada mediante operadores booleanos “AND” y “OR”, utilizando estrategias como “chitosan nanoparticles AND cancer therapy”, “drug delivery AND chitosan nanoparticles” y “targeted therapy AND nanomedicine”, con el fin de optimizar la búsqueda y ampliar la recuperación de estudios relevantes.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron estudios que cumplieran con los siguientes requisitos:

- Artículos y revisiones publicados entre los años 2020 – 2026.
- Estudios publicados en español e inglés.
- Investigaciones que evalúan la aplicación de nanopartículas de quitosano en el tratamiento del cáncer.
- Investigaciones que reporten datos sobre eficacia terapéutica, caracterización fisicoquímica de las nanopartículas o sistema de liberación controlada de fármacos.
- Se seleccionaron artículos publicados en revistas científicas o académicas indexadas en bases de datos internacionales reconocidas, garantizando el acceso completo al texto para su revisión y análisis detallado.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los siguientes requisitos:

- Artículos no relacionados directamente con el uso de nanopartículas o con el tratamiento del cáncer.
- Estudios publicados antes del año 2020.
- Estudios que no abordaran específicamente nanopartículas de quitosano.
- Estudios que no estén directamente relacionados con aplicaciones oncológicas del quitosano
- Revisiones no sistemáticas, resúmenes o capítulos de libros sin tener una fuente confiable.
- Publicaciones sin acceso completo al texto o con información insuficiente.
- Fuentes no científicas, como blogs, páginas web sin respaldo académico o materiales de divulgación no revisados por pares.

Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo:

Para garantizar la validez y fiabilidad de los resultados, se realizó una evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados. Esta evaluación consideró aspectos como la claridad en los objetivos, la pertinencia del diseño metodológico, la descripción de la muestra, la validez de los instrumentos empleados y la coherencia entre los resultados y las conclusiones. Asimismo, se analizó el riesgo de sesgo en cada publicación, teniendo en cuenta posibles limitaciones relacionadas con la selección de muestras, la falta de aleatorización, los conflictos de interés o la ausencia de control sobre variables relevantes. Se priorizaron los estudios revisados por pares y publicados en revistas indexadas, Con el propósito de disminuir el riesgo de sesgo, se priorizaron estudios revisados por pares y publicados en revistas científicas indexadas de reconocido impacto académico.

Selección de estudios:

La selección de los estudios se llevó a cabo de manera sistemática y estructurada siguiendo los lineamientos PRISMA. En una primera etapa, todos los registros obtenidos a partir de la búsqueda bibliográfica fueron recopilados y sometidos a un proceso de depuración para eliminar duplicados. Posteriormente, se realizó un cribado inicial mediante la revisión de títulos y resúmenes, con el fin de identificar aquellos estudios potencialmente relevantes para el objetivo de la investigación. En esta fase se excluyeron los artículos que no abordaban el uso de nanopartículas de quitosano, que no estaban relacionados con aplicaciones oncológicas o que no cumplían con los criterios temporales y lingüísticos establecidos.

En una segunda etapa, los artículos seleccionados fueron evaluados a texto completo para verificar su elegibilidad definitiva. Esta revisión permitió confirmar la pertinencia temática, el enfoque metodológico y la calidad científica de cada estudio. Se excluyeron aquellos trabajos que presentaban información incompleta, ausencia de resultados experimentales o teóricos relevantes, falta de caracterización de las nanopartículas o que no reportaban datos relacionados con la eficacia terapéutica, liberación controlada de fármacos o biocompatibilidad. Finalmente, los estudios que cumplieron con todos los criterios de inclusión fueron incorporados en la revisión sistemática y considerados para el análisis cualitativo de la evidencia. El proceso de selección de artículos fue representado mediante un diagrama de flujo (figura 2)

Extracción de información:

La extracción de la información se realizó de manera sistemática y organizada a partir de los estudios incluidos en la revisión. Para cada artículo seleccionado, se recopiló información relevante relacionada con los autores, el año de publicación, el tipo de estudio, el objetivo de la investigación, el método de síntesis utilizado y las características fisicoquímicas, como el tamaño de partícula, la carga superficial, la estabilidad y la eficiencia de encapsulación. Asimismo, se registró el tipo de fármaco anticancerígeno incorporado y el sistema de liberación controlada evaluado. De igual forma, se extrajeron datos sobre los modelos experimentales utilizados, incluyendo estudios *in vitro* e *in vivo*, así como resultados relacionados con la eficacia terapéutica, la biocompatibilidad, la citotoxicidad selectiva frente a células tumorales y la reducción de efectos adversos. Finalmente, la información recopilada fue organizada de manera comparativa para facilitar el análisis crítico de los avances, las limitaciones y las tendencias actuales en el uso de nanopartículas de quitosano para el tratamiento del cáncer, permitiendo una evaluación integral del potencial de estos sistemas nanométricos en aplicaciones oncológicas.

Análisis de la información:

El análisis de la información se realizó mediante un enfoque cualitativo y descriptivo, basado en la comparación sistemática de los estudios seleccionados. Los datos extraídos fueron organizados según variables como tipo de nanopartícula de quitosano, método de síntesis, características fisicoquímicas, tipo de fármaco encapsulado, mecanismos de liberación controlada, modelos experimentales utilizados y resultados terapéuticos obtenidos.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis crítico de la evidencia científica con el propósito de identificar tendencias de investigación, avances recientes, ventajas terapéuticas, limitaciones metodológicas y desafíos asociados al uso de nanopartículas de quitosano en aplicaciones oncológicas. Asimismo, se compararon los resultados obtenidos en estudios *in vitro* e *in vivo* relacionados con eficacia terapéutica, biocompatibilidad, direccionamiento tumoral y reducción de efectos adversos.

Finalmente, los hallazgos fueron sintetizados e interpretados de manera narrativa, permitiendo establecer una visión integral sobre el potencial de las nanopartículas de quitosano como sistemas de liberación controlada de fármacos en el tratamiento del cáncer.

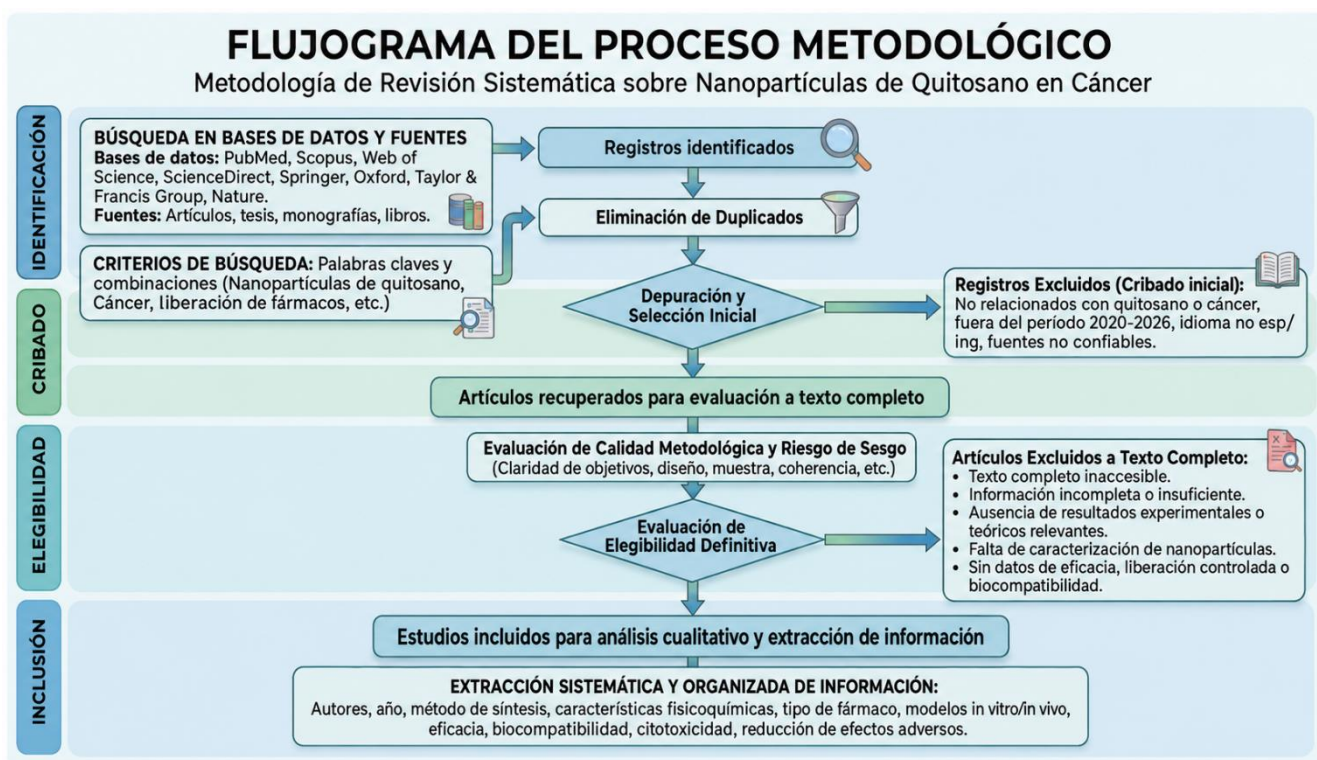


Figura 2. Flujograma del proceso metodológico de la revisión sistemática de la literatura sobre nanopartículas de quitosano en el tratamiento del cáncer.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El quitosano es el segundo polisacárido más abundante en la naturaleza, después de la celulosa, y se obtiene a partir de la desacetilación parcial de la quitina mediante un proceso de hidrólisis termoalcalina realizado a temperaturas superiores a 100 °C, utilizando soluciones de hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH) en concentraciones entre el 40 % y

el 50 % (Figura 3). La quitina, precursora del quitosano, es un polisacárido estructural presente principalmente en el exoesqueleto de crustáceos, como camarones, cangrejos y langostas, así como en las paredes celulares de diversos hongos, lo que la convierte en una fuente natural abundante, renovable y de gran interés biotecnológico para la obtención de este biopolímero (Curbelo, Palacio & Fanego., 2021).

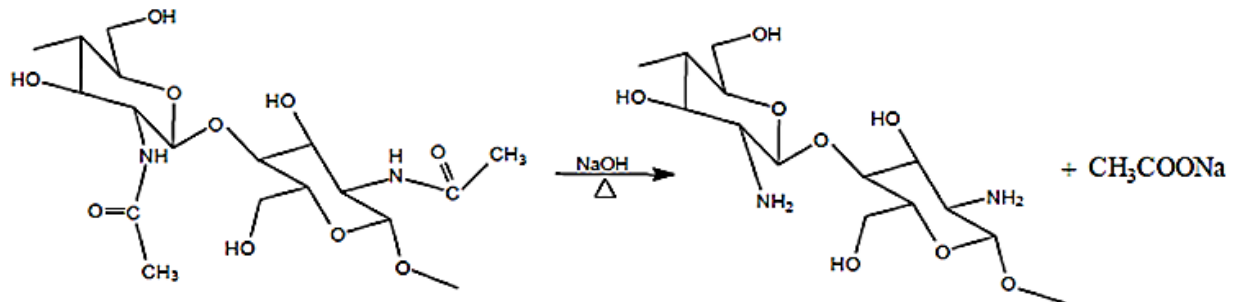


Figura 3. Desacetilación de la Quitina (Curbelo, Palacio & Fanego., 2021)

El quitosano se ha empleado ampliamente como nanotransportador polimérico y ha sido aprobado para uso humano en diversas aplicaciones clínicas, principalmente debido a sus favorables propiedades fisicoquímicas y biológicas. Este biopolímero presenta de manera característica una carga superficial positiva, la cual le confiere una elevada capacidad mucoadhesiva que favorece su interacción electrostática con las membranas mucosas. Esta propiedad permite una mayor retención en el sitio de administración y favorece una liberación sostenida y controlada del fármaco, contribuyendo significativamente a mejorar la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica de los agentes administrados (Wang, Xue & Mao., 2020).

La amplia variedad de metodologías disponibles para la obtención de nanopartículas de quitosano evidencia la versatilidad de este biopolímero en el diseño de sistemas nanométricos con propiedades controlables, como tamaño, estabilidad, carga superficial y capacidad de encapsulación. Estas características permiten optimizar la liberación controlada y dirigida de fármacos, mejorando la eficacia terapéutica en aplicaciones oncológicas (Kurczewska., 2023).

Entre las técnicas más empleadas se encuentra la gelificación iónica, la cual se fundamenta en la interacción electrostática entre los grupos amino protonados del quitosano y agentes reticulantes con carga negativa, como el tripolifosfato de sodio (TPP). Este proceso desencadena la autoorganización del polímero y la formación espontánea de nanopartículas bajo condiciones suaves, sin necesidad de utilizar solventes orgánicos ni temperaturas elevadas. Como resultado, se genera un entramado tridimensional tipo gel capaz de encapsular compuestos bioactivos, como insulina o doxorrubicina (Sivanesan et al., 2021) (Jafari et al., 2020). Otra metodología ampliamente utilizada es la emulsificación y reticulación mediante emulsión agua-en-aceite (W/O). En esta técnica, una solución acuosa de quitosano en ácido acético se dispersa en una fase orgánica compuesta por cloruro de metileno y acetona, seguida de una homogeneización a alta presión. Posteriormente, la evaporación del cloruro de metileno induce la difusión de la acetona hacia la fase acuosa, promoviendo la precipitación controlada de nanopartículas de tamaño uniforme (Wang & Zhuang., 2022). Este método presenta elevadas eficiencias de encapsulación y un adecuado control

dimensional, características que favorecen el direccionamiento celular y la respuesta frente a estímulos fisiológicos (**Sivanesan et al., 2021**).

La nanoprecipitación constituye otra técnica ampliamente utilizada debido a su simplicidad, alta reproducibilidad y facilidad de escalado industrial. Este método se basa en la disolución previa del quitosano en un solvente apropiado, generalmente ácido acético diluido, seguida de la adición controlada de la fase polimérica a un no disolvente miscible, como etanol, acetona o metanol, bajo agitación constante. La rápida difusión del solvente hacia el no disolvente reduce la solubilidad del polímero y genera un estado de sobresaturación que induce la autoagregación espontánea del quitosano en forma de nanopartículas, sin requerir agentes reticulantes ni temperaturas elevadas. El tamaño, la distribución y la estabilidad coloidal pueden ajustarse mediante parámetros como la concentración del polímero, la relación solvente/no disolvente y la velocidad de agitación. Esta técnica ha demostrado una elevada eficiencia para la encapsulación de fármacos hidrofílicos y lipofílicos en sistemas de liberación controlada (**Zaibudeen., 2025**) (**Chen et al., 2022**).

La complejación polielectrolítica se basa en la interacción electrostática entre las cadenas catiónicas del quitosano y moléculas o polímeros de carga negativa en solución acuosa, permitiendo la formación espontánea de complejos supramoleculares sin emplear solventes orgánicos ni reticulantes químicos agresivos. Estos complejos se generan mediante la mezcla controlada de soluciones de quitosano protonado con polianiones como ácido hialurónico, alginato, dextrano sulfato o carboximetilpullulan. La regulación de parámetros como el pH y la fuerza iónica, permite regular el tamaño y la estabilidad de las nanopartículas obtenidas las cuales suelen encontrarse en el rango nanométrico y resultan adecuadas para la liberación controlada de fármacos aniónicos y neutrales (**Pereira et al., 2025**) (**Masimov, Tomšič & Wasan., 2026**); La formación de estos sistemas aprovecha interacciones no covalentes entre cargas opuestas permitiendo encapsular el principio activo de manera estable y modular su liberación en respuesta a cambios de pH o del entorno iónico lo que convierte a esta estrategia en una herramienta eficaz para el desarrollo de sistemas de liberación dirigida y sostenida de agentes terapéuticos en aplicaciones oncológicas (**Anjar et al., 2025**). El secado por aspersión (spray-drying) también ha sido ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para la obtención de partículas de quitosano. Este proceso transforma una solución o suspensión acuosa que contiene el polímero y el principio activo en un polvo seco de partículas finas, mediante la atomización de la fase líquida en una corriente de gas caliente. La rápida evaporación del solvente genera partículas sólidas con distribución de tamaño controlada. Aunque tradicionalmente esta técnica se emplea para la producción de micropartículas, el control preciso de variables como temperatura de entrada del gas, la velocidad de flujo, el tamaño de gota y la concentración de polímero, permite producir nanopartículas o submicropartículas de quitosano con propiedades adecuadas para la liberación controlada de fármacos (**Akdaşçi et al., 2025**). Estudios recientes han reportado altas eficiencias de encapsulación y perfiles de liberación sostenida, evidenciando el potencial de esta técnica en el desarrollo de terapias anticancerígenas más eficaces y estables (**Pandey et al., 2022**).

Finalmente, el electrohilado (electrospinning) representa una técnica avanzada para la fabricación de nanofibras de quitosano mediante la aplicación de un campo eléctrico de alto voltaje sobre una solución polimérica disuelta en un solvente ácido (ácido acético o ácido trifluoroacético), que crea un menisco cargado en la punta de una aguja. Cuando la fuerza electrostática supera la tensión superficial de la solución, se genera un chorro de polímero que se estira y solidifica por evaporación del solvente, formando fibras continuas de diámetro nanométrico depositadas sobre un colector. Este método permite obtener membranas

altamente porosas y con elevada área superficial, características especialmente relevantes para aplicaciones biomédicas como sistemas de liberación de fármacos y andamios celulares. Asimismo, parámetros como la concentración polimérica, el voltaje aplicado, la viscosidad y la distancia aguja-colector influyen directamente en la morfología y propiedades finales de las nanofibras obtenidas (**Tamilarasi et al., 2023**) (**Ibrahim et al., 2023**).

El peso molecular del quitosano constituye un factor determinante en el diseño y el desempeño de nanopartículas destinadas al tratamiento del cáncer, ya que condiciona de manera directa sus propiedades fisicoquímicas, la estabilidad coloidal del sistema, la eficiencia de encapsulación del fármaco y el perfil de liberación del principio activo (**Geng et al., 2024**). Mediante técnicas como la hidrólisis ácida, la oxidación, la irradiación gamma, el uso de microondas, ultrasonido o enzimas, es posible obtener quitosanos de bajo peso molecular (LMWC, menos de 150 kDa), peso molecular medio (MMWC, 150-700 kDa) y alto peso molecular (HMWC, >700 kDa) (**Minh, Van Hoa & Trung., 2020**). Los oligosacáridos de quitosano o quitosanos de bajo peso molecular destacan por su elevada solubilidad en agua, buena capacidad de dispersión y adsorción, así como por su notable actividad biológica (**Zhou et al., 2021**), el quitosano de peso molecular medio presenta una solubilidad moderada en soluciones ácidas débiles, lo que favorece su procesamiento y mejora su interacción con los sistemas biológicos. Además, exhibe una capacidad antioxidante superior, atribuida a su estructura intermedia que optimiza la captura de radicales libres y la protección frente al daño oxidativo (**Tokatlı & Demirdöven., 2021**) (**Román-Doval et al., 2023**); mientras que el quitosano de alto peso molecular exhibe baja solubilidad en agua y alta viscosidad, lo que dificulta su paso a través de las membranas celulares; sin embargo, estas características lo hacen útil en formulaciones de liberación prolongada, especialmente en comprimidos orales, ya que permiten extender la acción farmacológica, mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos adversos (**Wang, Xue & Mao., 2020**) (**Muthu et al., 2021**).

En este contexto, el desarrollo de nanopartículas de quitosano ha permitido incorporar una amplia variedad de fármacos en sistemas de liberación controlada, favoreciendo la reducción de la dosis administrada y la administración dirigida al sitio de acción. Estas plataformas nanométricas resultan especialmente relevantes en el tratamiento del cáncer, ya que pueden diseñarse para interactuar selectivamente con células tumorales, mejorando la eficacia terapéutica y minimizando los efectos secundarios sistémicos. Gracias a los avances en nanotecnología, se han desarrollado y validado diversos sistemas de administración basados en nanopartículas de quitosano capaces de vehiculizar moléculas pequeñas, proteínas y polinucleótidos, protegiendo al principio activo de la degradación prematura y permitiendo su liberación controlada, sostenida y selectiva, en concordancia con las propiedades fisicoquímicas y el peso molecular del polímero, lo que consolida al quitosano como un material altamente versátil y prometedor para aplicaciones oncológicas avanzadas (**Sharifi-Rad et al., 2021**).

3.1 MUCOADHESIÓN

La mucoadhesión de las nanopartículas de quitosano constituye una propiedad fundamental en el desarrollo de sistemas avanzados de liberación controlada de fármacos, especialmente para aplicaciones antitumorales, ya que permite una mayor interacción y retención del nanotransportador en las superficies mucosas, prolongando el tiempo de residencia del fármaco en el sitio de administración y favoreciendo su absorción local o sistémica. Esta característica se debe principalmente a la naturaleza catiónica del quitosano, cuyos grupos amino protonados interactúan electrostáticamente con los grupos aniónicos presentes en la

mucina de la capa de moco, generando enlaces no covalentes (fuerzas electrostáticas) que estabilizan la adhesión del sistema nanoparticulado a los tejidos biológicos (**Gagliardi et al., 2023**). En el contexto de las nanopartículas, esta mucoadhesividad se ve potenciada por su reducido tamaño y elevada relación superficie-volumen, lo que incrementa el área de contacto con la mucosa y mejora la eficiencia de anclaje. Como resultado, las nanopartículas de quitosano permiten una liberación sostenida y localizada del principio activo, aumentando la biodisponibilidad del fármaco, reduciendo la frecuencia de dosificación y minimizando los efectos secundarios sistémicos, lo que las posiciona como plataformas altamente prometedoras para la administración dirigida de agentes anticancerígenos en mucosas orales, nasales, gastrointestinales y pulmonares dentro de estrategias terapéuticas más eficaces y seguras (**Shim & Yoo., 2020**).

3.2 LIBERACION CONTROLADA DE FÁRMACOS

Debido a sus favorables propiedades fisicoquímicas y biológicas, el quitosano se emplea ampliamente en la formulación de nanopartículas para la encapsulación de agentes terapéuticos, permitiendo múltiples vías de administración y favoreciendo una liberación regulada y sostenida de fármacos en el tratamiento del cáncer, ya que su naturaleza catiónica y su capacidad para establecer interacciones iónicas con moléculas cargadas negativamente permiten formar matrices estables que controlan la difusión del principio activo y protegen al fármaco de la degradación prematura, optimizando su biodisponibilidad (**Sachdeva et al., 2023**). La estabilidad coloidal de las nanopartículas de quitosano y su elevada afinidad por las superficies biológicas contribuyen a prolongar el tiempo de circulación sistémica y a mejorar la biodisponibilidad del fármaco en el sitio tumoral, lo que permite una administración más selectiva, una reducción de la dosis requerida y una disminución de los efectos adversos sistémicos, consolidando a estas nanopartículas como plataformas prometedoras para el desarrollo de sistemas avanzados de liberación controlada de agentes antineoplásicos, además, la variación en el peso molecular del quitosano influye de manera decisiva en la cinética de liberación del fármaco, ya que los polímeros de alto peso molecular generan redes más densas y menos permeables que prolongan la salida del principio activo, mientras que los de bajo peso molecular permiten una liberación más rápida aunque modulable mediante procesos de reticulación o interacción con polímeros aniónicos, y, de forma complementaria (**Wathoni et al., 2024**); el tamaño reducido de estas nanoestructuras facilita su paso a través de barreras fisiológicas complejas como la matriz extracelular densa, la elevada presión del fluido intersticial tumoral e incluso, en determinados contextos, la barrera hematoencefálica, mejorando la distribución del fármaco en tejidos de difícil acceso, a la vez que se aprovecha el efecto de permeabilidad y retención aumentada característico de los tumores sólidos con vascularización desorganizada y permeable, lo que favorece la acumulación preferencial del nanotransportador en el microambiente tumoral y potencia de manera significativa la eficacia terapéutica del tratamiento (**Grewal & Salar., 2024**); a lo que se suma la elevada biocompatibilidad del quitosano, que minimiza el riesgo de desencadenar respuestas inmunitarias adversas al entrar en contacto con fluidos corporales o tejidos vivos, consolidándolo como una matriz polimérica altamente adaptable para el desarrollo de sistemas farmacéuticos avanzados capaces de responder a necesidades terapéuticas específicas en diversas patologías, incluido el cáncer (**Jarmila, Veronika & Peter., 2024**).

3.3 MEJORA DE LA PENETRACION

Debido a su naturaleza catiónica, las nanopartículas de quitosano interactúan de manera efectiva con las superficies mucosas y las membranas celulares, lo que favorece el transporte

transcelular y paracelular de los fármacos al incrementar de forma reversible la permeabilidad epitelial mediante la apertura transitoria de las uniones estrechas entre células, fenómeno atribuido a la interacción electrostática entre los grupos amino protonados del quitosano y los dominios cargados negativamente de las proteínas de las uniones estrechas entre células, lo que se traduce en una disminución temporal de la resistencia transepitelial eléctrica y en una mayor difusión del principio activo a través de las barreras biológicas (**Stefanache et al., 2025**), además, el grado de desacetilación y el peso molecular del quitosano influyen de manera directa en la magnitud de este efecto permeabilizante ya que formulaciones basadas en quitosano con mayor densidad de carga positiva muestran una interacción más intensa con el epitelio, facilitando la penetración del nanotransportador en tejidos complejos como las mucosas gastrointestinales, el epitelio nasal o el microambiente tumoral, lo que contribuye a mejorar la biodisponibilidad del fármaco y a potenciar la eficacia terapéutica en aplicaciones oncológicas (**Rahat et al., 2021**).

3.4 BIODEGRADABILIDAD

La biodegradabilidad constituye una propiedad esencial en los biomateriales destinados a aplicaciones biomédicas, ya que garantiza su eliminación segura del organismo una vez cumplida su función terapéutica. En este contexto, el quitosano destaca no solo por su biocompatibilidad, actividad antimicrobiana, capacidad para favorecer la cicatrización tisular y utilidad como sistema de liberación de fármacos, sino también por su capacidad intrínseca de degradarse en condiciones fisiológicas sin generar acumulación ni efectos tóxicos (**Rajinikanth, Rajkumar & Vijayaragavan., 2024**). La degradación del quitosano ocurre principalmente a través de dos vías complementarias: la hidrólisis enzimática y la solubilización en medios ácidos. En la hidrólisis enzimática, enzimas presentes de forma natural en diversos fluidos y tejidos del organismo, como la lisozima, la quitinasa y la quitosanasa, catalizan la ruptura de los enlaces glicosídicos entre las unidades de glucosamina del polímero, proceso cuya velocidad depende de parámetros estructurales como el grado de desacetilación, el peso molecular, el grado de cristalinidad y la densidad de reticulación, de modo que estructuras menos cristalinas, con menor peso molecular y menor reticulación tienden a degradarse con mayor rapidez (**Aranaz et al., 2021**). Por otra parte, en entornos biológicos de pH ácido, como el medio gástrico o los compartimentos lisosomales intracelulares, el quitosano se protona y adquiere solubilidad, lo que favorece su disolución y contribuye de manera relevante a su degradación, siendo este mecanismo especialmente importante en formulaciones destinadas a la administración oral o a la internalización celular (**Pereira Parchen et al., 2025**); como resultado de ambos procesos se generan oligómeros y monómeros de glucosamina, compuestos de baja toxicidad que pueden ser metabolizados o eliminados por las vías fisiológicas normales, lo que confirma al quitosano como un material biodegradable y seguro para su empleo en sistemas avanzados de liberación controlada de fármacos (**Olivas., 2021**).

3.5 TRATAMIENTO DEL CANCER

Los avances recientes en nanotecnología, particularmente en el desarrollo de nanopartículas de quitosano, han permitido introducir estrategias terapéuticas más específicas, multifuncionales y eficientes para el tratamiento del cáncer (**Sharifi-Rad et al., 2021**). Las nanofibras de quitosano han emergido como plataformas altamente prometedoras para la administración de fármacos antineoplásicos debido a su capacidad para encapsular y proteger una amplia variedad de principios activos, favorecer su liberación controlada y disminuir los efectos secundarios sistémicos mediante una administración más precisa hacia las células tumorales; además, estas nanoestructuras pueden diseñarse para responder a estímulos

específicos del microambiente tumoral, como variaciones de pH, permitiendo una liberación sostenida y dirigida del fármaco; estas propiedades las convierten en sistemas especialmente adecuados para regímenes de tratamiento combinados. De igual manera, la posibilidad de modular su estructura, tamaño y morfología contribuye significativamente a mejorar la absorción celular y potenciar la eficacia terapéutica, minimizando simultáneamente el desarrollo de resistencia farmacológica (**Faraji Dizaji et al., 2020**) (**Balan et al., 2020**). Adicionalmente, las nanofibras basadas en quitosano presentan propiedades fisicoquímicas sobresalientes, entre ellas alta porosidad, elevada relación superficie-volumen, redes de poros interconectados y adecuada resistencia mecánica, características que favorecen la encapsulación de diversos agentes terapéuticos, incluyendo quimioterápicos convencionales, pequeñas moléculas, proteínas y ácidos nucleicos. En particular, estas nanoestructuras han demostrado ventajas significativas en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en sistemas de administración localizada y controlada de fármacos, consolidándose como sistemas avanzados con alto potencial para mejorar la eficacia terapéutica y la seguridad de las terapias antitumorales actuales (**Ramakrishnan et al., 2025**); diversos estudios han evidenciado que las nanofibras de quitosano permiten encapsular eficazmente agentes anticancerígenos como metotrexato (MTX), doxorubicina (DOX) y paclitaxel (PTX), favoreciendo una mayor selectividad tumoral y reduciendo los efectos adversos asociados a la quimioterapia convencional (**Sahoo et al., 2025**). Adicionalmente, la funcionalización superficial de estas nanopartículas permite establecer interacciones específicas ligando-receptor, facilitando una administración dirigida hacia tejidos tumorales mientras se preservan las células sanas. La carga positiva del quitosano promueve la interacción con las membranas celulares cargadas negativamente, incrementando la internalización intracelular de los fármacos y mejorando la eficacia terapéutica (**Hussain, Ramakrishna & Abid., 2021**) (**Shikhi-Abadi & Irani., 2021**).

La flexibilidad estructural del quitosano, asociada a la presencia de grupos amino protonables libres a lo largo de su cadena polimérica, ha permitido el desarrollo de múltiples estrategias de modificación y funcionalización orientadas a la obtención de sistemas nanoparticulados con alta adaptabilidad para el tratamiento del cáncer de pulmón. Estas características favorecen fenómenos como la permeación y retención en el microambiente tumoral, contribuyendo a mejorar la eficacia terapéutica; además, la naturaleza catiónica del quitosano incrementa la interacción con la mucosa del epitelio pulmonar, promoviendo una mayor bioadhesión y prolongando la liberación sostenida de los agentes terapéuticos encapsulados (**Kuen et al., 2020**); Este comportamiento ha sido evidenciado en formulaciones que incorporan compuestos como metotrexato (MTX), pemetrexed (PMX), raloxifeno y moléculas naturales de baja solubilidad, entre ellas silibinina y ácido protocatecuico. Diversos estudios in vitro han demostrado un incremento significativo de la eficacia terapéutica frente a líneas celulares de cáncer de pulmón humano cuando estos compuestos son vehiculizados mediante nanopartículas de quitosano, en comparación con sus formas no formuladas, lo que sugiere la posibilidad de reducir considerablemente las dosis requeridas para el tratamiento y, en consecuencia, disminuir la aparición de efectos adversos asociados al uso de altas concentraciones de fármacos (**Kuen & Masarudin., 2022**) (**Rasul et al., 2020**).

El quitosano ha emergido como un biopolímero altamente versátil en el diseño de sistemas de liberación de fármacos para la terapia del cáncer colorrectal, debido a su capacidad para formar nanopartículas capaces de encapsular eficientemente una amplia variedad de agentes quimioterapéuticos y compuestos bioactivos, entre ellos camptotecina (CPT), α -mangostina, irinotecán (CPT-11), curcumina (CUR) y mesilato de imatinib (IMT). Estos sistemas nanoparticulados han sido desarrollados mediante diversas estrategias de formulación

orientadas a mejorar la estabilidad de los fármacos y favorecer su administración dirigida hacia el colon, permitiendo perfiles de liberación sostenida o sensibles a estímulos específicos, como las variaciones de pH (**Piotrowska et al., 2025**); en este contexto, se ha observado que las nanopartículas de quitosano presentan una liberación mínima del fármaco en condiciones gástricas y una liberación preferencial en el ambiente colónico, alcanzando en numerosos casos una liberación casi completa en periodos cercanos a 24 horas (**Alhakamy et al., 2020**) (**Dos Santos et al., 2021**). Asimismo, estudios in vivo han demostrado que estos nanosistemas contribuyen a una mayor supresión tumoral, una reducción significativa de la toxicidad sistémica y una prolongación de la supervivencia en modelos experimentales de cáncer colorrectal; de igual manera, su capacidad para lograr un direccionamiento colónico más preciso permite mantener una exposición sistémica controlada, minimizando la acumulación del fármaco en tejidos no objetivo y mejorando tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento oncológico (**Wezgowiec et al., 2022**).

Las nanopartículas poliméricas de quitosano presentan propiedades destacadas, como alta estabilidad en entornos biológicos complejos, incluido el microambiente tumoral, control preciso del tamaño, flexibilidad en su síntesis y capacidad para la coadministración de múltiples agentes terapéuticos, lo que las convierte en sistemas particularmente adecuados para el tratamiento del cáncer de próstata, ya que pueden incorporar fármacos quimioterapéuticos como docetaxel (DTX) y quercetina (QU), así como ligandos dirigidos como: LHRH agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, que favorecen el direccionamiento específico hacia células tumorales prostáticas (**Wang et al., 2024**) (**Al-Shadidi et al., 2024**). Adicionalmente, estudios in vivo han demostrado que estas formulaciones son capaces de suprimir el crecimiento tumoral, evidenciándose reducciones significativas en el volumen y peso de los tumores en modelos murinos tratados con nanopartículas de quitosano en comparación con aquellos que recibieron solución salina, lo que respalda su potencial como una estrategia terapéutica eficaz y prometedora para el manejo del cáncer de próstata (**de Araújo et al., 2021**); asimismo, el quitosano, como polímero es idóneo para el diseño de sistemas de liberación por arrastre, ha sido ampliamente investigado en diferentes tipos de cáncer y se perfila como un agente coadyuvante prometedor en el tratamiento del cáncer gástrico; debido a su versatilidad estructural y a la presencia de grupos funcionales reactivos, las nanopartículas de quitosano pueden emplearse para vehiculizar tanto fármacos hidrofílicos como hidrofóbicos, ampliando considerablemente el espectro terapéutico de las formulaciones oncológicas; en este contexto, el quitosano ha sido conjugado con agentes quimioterapéuticos como paclitaxel, 5-fluorouracilo y docetaxel, así como con compuestos bioactivos como la epigallocatequina-3-galato y moléculas de interferencia génica como BRAF siRNA, permitiendo el desarrollo de sistemas de administración más estables, dirigidos y eficaces, que contribuyen a optimizar el tratamiento y potencialmente mejorar el pronóstico en cáncer gástrico (**Ahmad et al., 2023**) (**Shafabakhsh et al., 2020**).

De manera complementaria, la utilización de sistemas basados en nanopartículas de quitosano se ha consolidado como una de las estrategias más empleadas para la administración de fármacos, ya que incrementa la permeabilidad de los principios activos a través de las barreras epiteliales y favorece el transporte paracelular, lo que permite una mayor retención del medicamento en el sitio de absorción y perfiles de liberación sostenida; además, el recubrimiento con quitosano ha demostrado mejorar de manera significativa la absorción de fármacos en el estómago y en los segmentos superiores del intestino al prolongar el tiempo de residencia gástrica durante varias horas (**Shafabakhsh et al., 2024**); en este contexto, la mejora en la permeabilidad epitelial y la interacción mucoadhesiva de las nanopartículas de

quitosano se traduce en un aumento comprobado de la biodisponibilidad y de la absorción del fármaco encapsulado en comparación con el fármaco administrado en forma libre, lo que permite alcanzar concentraciones terapéuticas más estables y eficaces, reduciendo la frecuencia de dosificación, potenciando el efecto terapéutico del tratamiento y, por lo tanto, minimizan los efectos negativos **(Rostami., 2020) (Li et al., 2022)**; al formar redes y nanoestructuras reticuladas, el quitosano protege los principios activos sensibles frente a procesos de oxidación, hidrólisis y degradación enzimática, contribuyendo a preservar su estabilidad fisicoquímica, mantener su actividad biológica y extender su vida útil durante el almacenamiento y tras la administración in vivo, lo que refuerza su valor como plataforma versátil para el diseño de sistemas avanzados de liberación controlada de fármacos **(Sangnim et al., 2023) (Abourehab et al., 2022) (Biswas et al., 2025)**.

Debido a su capacidad para mejorar el perfil farmacocinético y ampliar el índice terapéutico de los fármacos quimioterapéuticos, las nanopartículas de quitosano se han consolidado como una estrategia viable y prometedora en la terapia contra el cáncer, ya que el quitosano, empleado como sistema transportador, incrementa la solubilidad, la estabilidad y la absorción de los agentes antineoplásicos; favoreciendo una mayor selectividad tumoral y una concentración más elevada del fármaco en el sitio de acción. Adicionalmente, estas nanopartículas pueden funcionalizarse con ligandos de direccionamiento específico, como ácido fólico, anticuerpos monoclonales o péptidos, con el fin de promover la unión selectiva a células tumorales que sobreexpresan determinados receptores, destacándose el ácido fólico por su afinidad hacia los receptores de folato comúnmente sobreexpresados en diversos tipos de cáncer, lo que incrementa de manera significativa la captación celular de formulaciones basadas en quitosano; en este sentido, las nanopartículas funcionalizadas pueden internalizarse mediante endocitosis mediada por receptores, garantizando una entrega más precisa del fármaco al microambiente tumoral, lo que reduce los efectos fuera del blanco en tejidos sanos y en combinación con el efecto de permeabilidad y retención aumentada característico de los tumores sólidos, estas propiedades contribuyen a disminuir la toxicidad sistémica y potenciar la acumulación selectiva del agente terapéutico en el tejido tumoral, consolidando al quitosano como una plataforma nanotecnológica con alto potencial en el desarrollo de terapias oncológicas más eficaces y seguras **(Stefanache et al., 2025)**.

4. TABLA DE EXTRACCION

Quitosano como nanoportador: Estudios in vitro y/o in vivo han demostrado que nanopartículas basadas en quitosano o quitina, cargadas, conjugadas o encapsuladas con diversos compuestos químicos y agentes quimioterapéuticos, presentan una mejora significativa en la biodisponibilidad, liberación controlada, direccionamiento tumoral y eficacia antiproliferativa, evidenciando su potencial como plataformas terapéuticas prometedoras para el tratamiento de distintos tipos de cáncer y tumores; en la tabla 1 se recopila investigaciones **in vitro** e **in vivo** en modelos animales, destacando el tamaño de las nanopartículas de quitosano, los principios activos encapsulados, el tipo de cáncer o líneas celulares evaluadas, así como los principales hallazgos terapéuticos y las limitaciones reportadas en cada estudio.

Tabla 1. Resumen de estudios preclínicos sobre nanopartículas de quitosano como nanoportadores terapéuticos en distintos tipos de cáncer (mama, pulmón, próstata, colon y gástrico).

Tipo de estudio (in vitro, in vivo animales)	Tamaño de NPs de quitosano	Potencial Z (mV)	Encapsulación de API	Tipo de cáncer y/o línea celular	Hallazgos	Limitaciones reportadas	Autor / Año
Liberación sostenida durante más días, mayor citotoxicidad (85 %). Reducción del peso tumoral.	70-200 nm	+33.1- +39.5	<i>Paclitaxel (PTX)</i>	Cáncer de Mama	La carga de paclitaxel provocaron la muerte del 80 % de células cancerosas	realizar más estudios in vivo para confirmar la eficacia; optimizar la estabilidad y comportamiento farmacocinético del sistema; estudios adicionales sobre la toxicidad a largo plazo y biocompatibilidad del sistema híbrido liposoma/quitosano/PCL	(Hasanbegloo et al., 2023)
In vitro (aumenta citotoxicidad en MTT, inhibición proliferación tumoral apoptosis);	90-110 nm	+14,3 - +33,3	<i>Acido 3-acetil-11-ceto-β-boswellico (AKBA)</i>	Cáncer de Próstata	Supresión de infiltración de células Th17 y reducción de la secreción de IL-17,	No evaluada inmunogenicidad aptámero SZTI01; vida media in vivo	(Zou et al., 2025)

In vivo (ratones desnudos, disminución de tamaño tumoral)					inhibiendo así el crecimiento y la metástasis tumoral primario	corta; necesita optimización estabilidad	
In vitro (aumento citotoxicidad en MTT (76 %), porcentajes mucho mayores de liberación de fármacos, fluorescencia)	150-208 nm	+1.44- +2.24	<i>Quercetina</i>	Cáncer de Próstata	Liberación sostenida pH-dependiente; mayor citotoxicidad/uptake en LnCap (PSMA-específico) vs PC-3; selectivo por FA-PSMA	Baja carga quercetina; posible barrera de hinchazón CS; no in vivo	(Essa et al., 2023)
In vitro (aumenta citotoxicidad en MTT); In vivo (ratones con tumor mama reducción del tamaño tumoral)	135-220 nm	presentaron altas cargas superficiales positivas, o se reportan los valores numéricos exactos del potencial zeta	<i>Betaina y Nedaplatin</i>	Cáncer de Mama	capacidad sobresaliente para reducir la viabilidad de la línea celular MCF-7; ~90% disminución tamaño tumor in vivo ratones; aumento en la liberación de fármacos a pH 5,5	Posible toxicidad a dosis altas; no targeting específico	(Fahmy et al., 2023)
In vitro (citotoxicidad MTT se confirmó que IMT-PNP tenía una actividad anticancerígena significativa sostenida contra líneas celulares CT26 celulares de carcinoma de colon, liberación sostenida, mayor solubilidad del API); In vivo (mayor permeación en la unión ileocecal de la rata)	200-250 nm	+32,0- +38,0	<i>Imatinib (IMT)</i>	Cáncer de Colon	Alta citotoxicidad controlada en CT26; hemólisis baja (0.46%); no daño tisular, Amplia difusión de IMT-NP en los tejidos epiteliales del colon tras 1 hora, alta acumulación de quitosano en células tumorales que mejoran la EPR, efecto anticancerígeno potenciado al incrementar el efecto de degradación de la p-glicoproteína que	Posible polidispersidad; estabilidad larga no fully probada; no in vivo tumoral detallado, La distribución tisular y la biodisponibilidad es necesario conocer mejor su efecto en las condiciones fisiológicas del cuerpo	(Bhattacharya, S., 2020)

					lleva a la parada de la fase S en las células cancerosas.		
In vitro (mayor liberación de fármaco en medio más ácido, aumento de la actividad inhibitoria de la SLB frente a la cepa A549, liberación sostenida); In vivo (mejora la eficacia antitumoral, inhibiendo el crecimiento tumoral en modelos murinos)	63-350 nm	+19,0 - +41,0	2-Metoxiestradiol (2-ME), doxorubicina (DOX), ARN interferente pequeño (siRNA)	Cáncer de Pulmón	Mayor consumo en A549; redispersión alveolar eficiente; estabilidad mucoadhesiva para inhalación, Mayor citotoxicidad a células de cáncer de pulmón (SPC-A1 y A549); menor inflamación pulmonar; deposición profunda sin respuesta inflamatoria	degradación enzimática y corta vida media para siRNA, que su mayor liberación de fármaco es a pH más ácido	(Carvalho et al., 2024)
In vitro (comportamiento dependiente del pH, con una liberación más rápida en condiciones ácidas, apoptosis)	80-120 nm	-24,0 - -36.5	<i>Crisina + Quercetina</i>	Cáncer de Pulmón	un mayor paro del ciclo celular en la fase G0/G1 en comparación con la combinación libre, alta apoptosis	Dependiente dosis; no tamaño preciso; falta pruebas in vivo	(Hsu et al., 2026)
In vitro (induce la apoptosis de las células CRC HCT-116, liberación controlada dirigida, Estudios en líneas celulares de tumores de colon HT-29, Caco-2, HCT-116, SW480, CT26 y MCF-7 han mostrado una alta actividad anticancerígena, así como una disminución	80-515 nm	-32.5 - +48,0	<i>5-fluororácilos, Curcumina, Imatinib Varios anti-CRC</i>	Cáncer de Colon	Liberación pH-gastrointestinal; estabilidad y protección del encapsulante frente a la degradación ácida y enzimática de la vía gastrointestinal; los nanoportadores orales basados en derivados para el cáncer colorrectal demostraron su biocompatibilidad y versatilidad	Comprender mejor los factores que influyen en la caracterización y absorción de nanopartículas ayudará a los investigadores a identificar el mejor enfoque para dirigir el fármaco oral al cáncer de colon, resistencia MDR	(Choukaife et al., 2022)

significativa del volumen tumoral), in vivo (CD44 regula el crecimiento de xenoinjertos de cáncer de colon en animales, baja toxicidad, altos perfiles de estabilidad para liberaciones controladas dirigidas, retención a largo plazo en la circulación sistémica y alta acumulación en tejido tumoral)						no fully abordada	
in vitro (inducir apoptosis, inhibir la metástasis en HCC); in vivo (inhibir la metástasis en HCC)	100-400 nm	+10,0 - +40,0	CMC/ Carboximetil quitosano	Cáncer Gástrico	Mucoadhesión oral, baja proliferación/metástasis; biodegradable/ biocompatible, Alta viscosidad, gran volumen hidrodinámico, baja toxicidad y biocompatibilidad	Datos gástricos específicos escasos; falta clínicos; variabilidad quitosano	(Shokati et al., 2024)
In vitro (la composición de nanofibras producida estableció una excelente actividad anticancerígena contra las células del carcinoma de mama, eficiencia de encapsulación, fuerte actividad antibacteriana.	100-350 nm	-	Curcumina	Cáncer de Mama	Una inhibición del crecimiento celular superior al 90 %, mayor liberación del fármaco	La velocidad de liberación de curcumina disminuye al aumentar la cristalinidad	(Sedghi et al., 2020)

In vitro (el quitosano tiene el potencial de controlar el cáncer de colon mediante administración oral, biocompatibilidad inherente y a la capacidad de aumentar la permeabilidad de la membrana celular, aumento en citotoxicidad); In vivo (una eficacia terapéutica significativa para el tratamiento, Sin embargo)	150-220 nm	+25,0 - +35,0	<i>Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), reactivo fototérmico (IR780)</i>	Cáncer de Colon	Mejora de la acumulación local de nanopartículas en células tumorales de colon (CT-26), aumento del estrés oxidativo, incluyendo el incremento de la producción de ROS, superóxido y $1O_2$ por los efectos fotodinámicos fototérmicos potenciados contra CT-26.	Las formulaciones con la mayor concentración pueden provocar una reducción evidente de la viabilidad celular, el tratamiento único no logró un efecto anticancerígeno <i>in vivo</i> ideal y los tumores se recurrían muy pronto	(Chen et al., 2020)
In vitro (induce un efecto citostático en las líneas celulares MCF-7)	43-142 nm	-21,0 - -16,0	5-Fluorouracilo	Cáncer de Mama	38.67% Mayor Citotoxicidad comparable a fármaco libre, presenta liberación controlada del fármaco	Liberación completa pH-sensible; no presenta pruebas in vivo	(Dellali et al., 2020)
In vitro (inducción de apoptosis MCF-7); In vivo (mayor inhibición tumoral, apoptosis, en ratones desnudos)	90-247 nm	+10,0 - +50,0	Doxorrubicina (DOX)	Cáncer de Mama	Liberación pH-sensible; induce apoptosis; disminuir viabilidad significativa del cáncer, aumento significativo de citotoxicidad	Retención tumoral necesita optimización, desafío para liberar eficazmente el fármaco in vitro	(Ashrafizadeh et al., 2022)
In vitro (liberación de TO mediante diálisis por difusión; citotoxicidad líneas celulares MDA-	<250 nm	-12,0 - -25,0	Aceite de cúrcuma (TO)	Cáncer de Mama	La apoptosis inducida por NPs en células normales y malignas puede proceder mediante la producción de	optimizar la concentración de TO para lograr una eficacia terapéutica	(San et al., 2022)

MB-231, MCF-7 y HEK293)					ROS, activando la caspasa 9 y causando la vía intrínseca de la apoptosis mitocondrial, Aumento de la citotoxicidad celular del BC	óptima, evaluar in vivo	
In vitro (citotoxicidad del quitosano según ensayos MTT en MCF-7 y SKBR3)	15-100 nm	-	Nanopartícula quitosano	Cáncer de Mama	Disminución en proliferación significativa 24-72h; formas esféricas	Dependiente grado desacetilación; sin encapsulamiento o de fármaco	(Zaboon, Saleh & Al-Lami., 2021)
In vitro (liberación sostenida evaluó en células epiteliales normales de la mama (MCF-10A) y células epiteliales de cáncer de mama (MDA-MB-231))	200-300 nm	+7,0 - + 40,0	5-Fluorouracil (5-FU)	Cáncer de Mama	Mayor direccionamiento tumoral y liberación sostenida, citotoxicidad significativa en comparación con la 5-FU pura	Falta de ensayos clínicos, liberación de fármacos mayor en entorno ácido	(Anjum et al., 2024)
In vitro (ensayos células A549 y NIH-3 mediante MTT, evaluaciones de apoptosis y necrosis, cultivo 3D y ensayos de migración, presentan eficacia superior)	45-100 nm	+20,0 - +30,0	Doxorubicina (DOX) y metformina (MET)	Cáncer de Pulmón	Mayor citotoxicidad selectiva, efecto sinérgico frente a fármaco libre, mayor eficacia del tratamiento mediante la combinación de fármacos	Falta de validación in vivo, liberación está limitada por la concentración del fármaco, falta de evaluaciones farmacocinéticas y toxicológicas	(Nazemiyeh et al., (2025)
In vitro (ensayo MTT celulares A549 aumento eficacia de fármaco, encapsulamiento mejora la seguridad del	190-240 nm	+20,0 - +25,0	Doxorubicina (DOX) y siRNA	Cáncer de Pulmón	eficiencia satisfactoria en la encapsulación, el sistema CNP injertado posea propiedades controladas de liberación sostenida	Mayor liberación de fármaco a pH ácido, falta experimental in vivo	(Zhang, Yu, Zhu & Gong., 2021)

fármaco, presenta buena hemocompatibilidad)					dependientes de pH y mejoró significativamente la eficacia terapéutica de los fármacos.		
In vitro (Liberación sostenida de fármaco, mayor citotoxicidad tratamiento combinado); In vivo (reveló que el Cet-CNP de doble carga QUE/PTX tenía inhibición del crecimiento tumoral en xenoinjertos resistentes a PTX)	50-290 nm	+22,0 - +24,0	Quercetina (QUE) y Paclitacel (PTX)	Cáncer de Pulmón	El encapsulado mejoro sinérgicamente la citotoxicidad de PTX en A549 y revirtió la resistencia en células A549/Taxol resistentes a PTX. Además.	células pulmonares resistentes PTX, La hidrofobia de PTX y QUE limita sus aplicaciones clínicas	(Wang et al., 2021)
In vitro (liberación sostenido a pH fisiológico y una tasa de liberación más alta, con pH 5,2)	140-220 nm	+28,0 - +42,0	Doxorubicina (DOX) y pDNA	Cáncer de Pulmón	La administración conjunta de Dox y pDNA mediante el sistema DCA-PAMAM-CNP logró una alta eficiencia de transfección de hasta el 74 % en la línea celular renal 293T. Además, una dosis baja de Dox administrada conjuntamente mejoró la expresión del transgén, mostrando un efecto sinérgico.	la liberación de DOX desde las NPs tiene una toxicidad evidente contra células T, podría afectar la eficiencia de la transfección génica; evaluar la estabilidad in vivo	(Chen, Deng & Zhang., 2021)
In vivo (ratones portadores de metástasis pulmonares de melanoma Luc-B16F10, se puede	60-200 nm	+20,0 - +35,0	Nanopartículas de quitosano (CNP) Ligando de proteína anti-muerte celular	Cáncer de Pulmón	Se ha sugerido que el sistema de administración por inhalación de aerosol de aPD-L1 mediante CNP es	la inhalación de CS libre o aPD-L1 libre mostró poco efecto en la regresión del tumor, lesiones	(Jin, Q et al., 2021)

inhibir eficazmente la metástasis pulmonar)			programada 1 (aPD-L1)		una potente inmunoterapia contra la metástasis pulmonar a través de la activación del sistema inmunitario mediante la promoción de la infiltración de diferentes células inmunitarias, especialmente las células CD8 ⁺ T.	metastásicas visibles con aparente bioluminiscencia de los tumores Luc-B16F10	
In vitro (citotoxicidad se evaluó frente a líneas celulares A549 y LNaP mediante un ensayo convencional de placa microtitulada)	500-1000 (d.nm)	+25,0 - +44,0	<i>Aceite esencial de Morinda citrifolia</i> (MCEO)	Cáncer de Pulmón	Los CNP encapsulados con MCEO presentaron valores de IC50 más de una vez inferiores en comparación con los MCEO libres (95 µg/mL y 40 µg/mL, respectivamente), frente a las células A549. apoptosis o necrosis en células cancerosas	Evaluación clínica adicional de fármacos.	(Rajivgandhi et al., 2020)
In vitro (liberación sostenida del fármaco, sensibles a pH)	260-511 nm	+24,0 - +76,5	<i>Resveratrol (RES)</i>	Cáncer de Pulmón	El sistema CS-PLGA-NP mostró una mejor estabilidad y propiedades de liberación sostenida. Además, el CS-PLGA-NP encapsulado en RES mostró una citotoxicidad y actividades apoptóticas	La dificultad en la redispersión es un desafío cuando se realiza la liofilización de los NP en ausencia de cualquier crioprotector, el tamaño y la distribución de los NP	(Aldawsari et al., 2020)

					significativamente mayores (aproximadamente una vez) contra las células de cáncer de pulmón H1299 que su contraparte del fármaco libre.	liofilizados también dependen del uso de un crioprotector	
In vitro (control células de cáncer de próstata humanas PC3 y DU145, reducción de gen caspasa-9 y autofagia en células, viabilidad celular del 72,07% y 33,53% tras 24 horas de tratamiento con 9 mM en líneas celulares PC3 y DU145 respectivamente; apoptosis (Caspasa9, BAX) mediante el análisis qRT-PCR en tratamiento de células de cáncer de próstata humanas PC3 y DU145)	140-170 nm	+2,9 - +17,0	<i>Butirato sódico (SB)</i>	Cáncer de Próstata	viabilidad en líneas celulares PC3 y DU145 (24h, 9mM); liberación controlada, 75 ± 5% de eficiencia en atrapamiento de fármacos y liberación del fármaco (liberación de Sb del 54,21% y 74,04% para pH 7,4 y 5,0), 50% de la detención del ciclo celular y el 45,05% de la apoptosis para las células cancerosas DU145 tras el tratamiento	estudios prácticos in vivo en el futuro Tiempo; limitación en estudio para detectar Sb por HPLC, lo cual es lento y costoso, las nanopartículas de quitosano tienen un amplio rango de diámetro y carecen de estabilidad a largo plazo; estabilidad fisiológica	(Zamanvaziri et al., 2023)
In vitro (eficiencia de edición genómica en células HepG2); In vivo (capacidad potenciar la apoptosis y anti-proliferación en tumores, reducción la expresión de	50-200 nm	+4,0 - +55,0	Doxorubicina (DOX) y (<i>siRNA</i>)	Cáncer de Próstata	Penetración TME, supera eficacia heterogeneidad/ resistencia multifármaco, teniendo viabilidad el quitosano para la terapia de tumores sólidos	ampliar su potencial para aplicaciones en nanogeles, nanofibras, hidrogeles; controlar peso molecular para productos clínicos	(Mahmudi et al., 2022)

proteínas VEGFR2)							
In vitro (inhibe la expresión de BATF y PRDM1, liberación controlada del fármaco); In vivo (inhibir eficazmente el crecimiento tumoral y metástasis, modelo tumoral ortotópico de ratón)	50-260 nm	+24,0 - +25,0	ARN de interferencia (si-BATF/PRDM1)	Cáncer de Próstata	Menor Actividad de células Treg; mayor inmunidad anti-tumoral, inhibición significativamente el crecimiento y la metástasis del cáncer de próstata	no se han abordado adecuadamente estudios previos regulación de células Treg, No in vivo desafíos asociados a la transferencia del laboratorio a la clínica	(Zhao et al., 2025)
In vitro (liberación controlada y sostenida bolsa de diálisis ensayos MTT con efecto anticancerígeno significativamente más fuertes, dependientes del tiempo y de la concentración)	50-200 nm	+29,0 - +33,0	Enzalutamida	Cáncer de Próstata	Mayor eficacia anticancerígena; induce la apoptosis de forma más eficaz, menor progresión del cáncer de próstata, liberación gradual sensible al pH	Complejidad síntesis	(Tavakoli, Khajeh & Ranjbar., 2026)
In vitro (citotoxicidad eficacia terapéutica significativa contra las células cancerosas de colon (HCT-116) y mama (MCF-7) y supresión BRAF, Akt1, Bcl-2, EGFR, Mad2, VEGF, STAT3, MMP-9 y Mad2)	50-200 nm	-	Docetaxel, Curcumina	Cáncer de Próstata	Se demostró que BIND-014, un nanoportador que contiene docetaxel, es muy específico para las células cancerosas, las NPS mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos anticancerígenos para su administración	Ensayos clínicos limitados, optimización de técnicas de síntesis, la estabilidad, escalabilidad y reproducibilidad deben evaluarse	(Grewal & Salar., 2024)

In vitro (encapsulación exitosa de biomoléculas en nanopartículas, actividad antioxidante superior, se logra una liberación sostenida y controlada); In vivo (estudios cáncer colorrectal inducido por 1,2-dimetilhidracina (DMH) en ratas)	180-220 nm	+11,0 - +29,0	<i>Ácido gálico - Quercetina</i>	Cáncer de Colon	Se observó un cambio mayor en los focos de cripta aberrantes en los CSNPs que en el extracto poliherbal, con una disminución significativa en los niveles de catalasa colónica, glutatión y dismutasa de superóxido; mejora en liberaciones de fármacos del 77,56% para el ácido gálico y el 79,06% para quercetina a las 24 horas	el tratamiento de dosis del Test I evidencia una menor capacidad para restaurar los parámetros enzimáticos, mostrando incrementos poco significativos	(Patil & Killedar., 2021)
In vitro (Presenta citotoxicidad de Res frente a células SW480 y células CT26, demostraron la excelente biocompatibilidad de las nanopartículas, y que estas exhibieron una actividad anticancerígena colorrectal más fuerte que los fármacos libres); In vivo (la eficiencia inhibitoria del tratamiento combinado con nanopartículas fue mucho mayor que	150-200 nm	-18,0 - +15,0	<i>Oxaliplatino (OXE) – resveratrol (Res)</i>	Cáncer de Colon	Ambas formulaciones de nanopartículas mostraron una mayor actividad anticancerígena que los fármacos libres, al mejorar la permeabilidad y el efecto de retención en tumores sólidos y mejorar la solubilidad y estabilidad de los fármacos mediante el sistema de administración de fármacos utilizado. La citotoxicidad se confirmó contra las células SW480 y las células CT26. Estudio in vivo, el	los fármacos quimioterapéuticos suelen tener muchos efectos secundarios que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso dañan los tejidos normales	(Wang et al., 2021)

la de los fármacos libres o de cualquiera de los tipos de nanopartículas por separado.)					resveratrol reguló el microambiente de las células cancerosas.		
In vitro (inducción de apoptosis mediante citotoxicidad, cese del ciclo celular, efectos prooxidantes en células HT-29 y activación de la señalización molecular de la apoptosis)	250-270 nm	+20,0 - +38,5	<i>Alfa terpineol (α-terpineol-PLGA)</i>	Cáncer de Colon	Las α T-PCF-NP tuvieron un efecto inhibidor sobre las células HT-29 en comparación con las células HFF mediante el efecto apoptótico y los genes antiapoptóticos. El estudio in vivo reportó una disminución en el tamaño de tumores murinos en la exposición a α T-PCF-NPs.	Realizar análisis en vivo para evaluó su efecto toxico sobre las células de cáncer de colon	(Rahmati et al., 2022)
In vitro (hay una liberación del 30% de hesperetina de nanopartículas de CFH-DCLK1 a las 24 horas, inhibe las células cancerosas de colon; la conjugación de CFH con DCLK1 hace más eficiente para atacar y eliminar las células madre del cáncer de colon)	180-250 nm	+16,0 - +19,0	<i>Hesperetina - Doble cortina como quinasa 1 (DCLK1)</i>	Cáncer de Colon	Las nanopartículas de CFH-DCLK1 aumentan la apoptosis e inhiben la migración e invasión de células HCT116. Los resultados de PCR en tiempo real y Western blot han demostrado que el tratamiento con nanopartículas CFH-DCLK1 Los marcadores de CSC STAT1, NOTCH1 y DCLK1 redujeron significativamente la expresión tras	En el futuro, serán necesarios estudios in vivo para estas nanopartículas para comprender sus efectos en un sistema completo	(Lazer et al., 2022)

					tratar las células HCT116 por nanopartículas de CFH-DCLK1 en comparación con la CFH sola. Además, el crecimiento de la colonosfera en el modelo esferoide 3D también se inhibió significativamente.		
In vitro (mucoadhesivas cargadas con doble fármaco y recubiertas, para la administración específica de colon y la actividad sinérgica contra células de cáncer de colon)	200-550 nm	+30,0 - +40,0	<i>Alfa-mangostin</i> <i>resveratrol</i>	Cáncer de Colon	La doble carga de alfa-mangostina y resveratrol en las NPs redujo drásticamente los niveles de concentración inhibitoria a mitad de la máxima concentración de NPs, lo que indicó una eficiencia sinérgica del sistema frente a las células de cáncer de colon.	Podría ser prometedor facilitando nanomedicinas dirigidas para el tratamiento del cáncer de colon	(Samprasit, Opanasopit & Chamsai., 2022)

5. CONCLUSIONES

Las nanopartículas de quitosano se han consolidado como sistemas nanoestructurados altamente prometedores en el tratamiento del cáncer debido a sus propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja toxicidad y elevada capacidad de funcionalización, características que favorecen el desarrollo de terapias oncológicas más seguras y eficientes. Asimismo, la naturaleza policationica y mucoadhesiva del quitosano permite una mayor interacción con membranas biológicas y superficies epiteliales, mejorando la permeabilidad, la absorción y la retención de los fármacos en el sitio tumoral, lo que incrementa significativamente la biodisponibilidad y eficacia terapéutica de los agentes antineoplásicos. De igual manera, la versatilidad estructural del quitosano posibilita modular parámetros como el peso molecular, el grado de desacetilación y las condiciones de síntesis, permitiendo ajustar la estabilidad coloidal, la eficiencia de encapsulación y los perfiles de liberación controlada de los fármacos según las necesidades terapéuticas específicas. Además, las diferentes metodologías de obtención de nanopartículas, como gelificación iónica, nanoprecipitación, complejación polielectrolítica, electrohilado y spray-drying, ofrecen alternativas eficientes para diseñar nanosistemas con propiedades fisicoquímicas controladas y alta capacidad de direccionamiento tumoral. Por otra parte, la funcionalización superficial con ligandos específicos, anticuerpos monoclonales, péptidos o ácido fólico ha demostrado potenciar la selectividad hacia células cancerígenas que sobreexpresan determinados receptores, favoreciendo mecanismos de endocitosis mediada y reduciendo la toxicidad sobre tejidos sanos. Adicionalmente, la capacidad de estas nanoestructuras para responder a estímulos propios del microambiente tumoral, como cambios de pH o variaciones enzimáticas, permite desarrollar sistemas inteligentes de liberación sostenida y dirigida que optimizan la acumulación del fármaco en el tejido tumoral. En este contexto, la evidencia científica reportada en estudios *in vitro* e *in vivo* demuestra que las nanopartículas de quitosano mejoran significativamente la eficacia terapéutica frente a diversos tipos de cáncer, incluidos cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata y gástrico, favoreciendo una mayor supresión tumoral, disminución de la resistencia farmacológica y reducción de efectos adversos sistémicos. Finalmente, los avances recientes en nanomedicina basados en quitosano evidencian el enorme potencial de este biopolímero como plataforma nanotecnológica para el desarrollo de sistemas avanzados de liberación controlada de fármacos, consolidándolo como una alternativa innovadora y estratégica para futuras aplicaciones clínicas en terapias oncológicas de precisión.

6. AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a Dios por concederme la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para culminar este trabajo; a mi familia, por su apoyo incondicional, amor y comprensión en cada etapa de mi formación; a mi director de tesis, por su guía, dedicación y valiosas orientaciones que enriquecieron esta investigación; y a la institución, por brindarme los recursos, el acompañamiento académico y la oportunidad de desarrollar este proyecto que representa un paso fundamental en mi crecimiento profesional y personal.

7. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Declaro que el presente trabajo fue elaborado sin el uso de herramientas de inteligencia artificial generativa para la redacción, análisis, búsqueda de información o cualquier otro tipo de asistencia automatizada. Todo el contenido, incluyendo la interpretación de datos, la argumentación teórica y la construcción del texto, fue realizado íntegramente, basándose únicamente en fuentes bibliográficas verificables y en el propio criterio académico.

8. CONFLICTO DE INTERESES

Declaro que no poseo ningún conflicto de intereses relacionado con el contenido, desarrollo, financiamiento o resultados del presente trabajo. No mantengo vínculos personales, comerciales, institucionales ni financieros que puedan influir o poner en duda la objetividad, integridad o transparencia de esta investigación.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. (s/f). Who.int. Recuperado el 23 de septiembre de 2025, de https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/?utm_source=chatgpt.com.
- 2) Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- 3) Dickens, E., & Ahmed, S. (2021). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 39(4), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.01.009>.
- 4) Persano, F., Gigli, G., & Leporatti, S. (2021). Lipid-polymer hybrid nanoparticles in cancer therapy: current overview and future directions. *Nano Express*, 2(1), 012006. <https://doi.org/10.1088/2632-959X/abeb4b>
- 5) Khan, M. S., Gowda, B. H. J., Nasir, N., Wahab, S., Pichika, M. R., Sahebkar, A., & Kesharwani, P. (2023). Advancements in dextran-based nanocarriers for treatment and imaging of breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 643, 123276. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123276>.
- 6) He, Y., Cheng, M., Yang, R., Li, H., Lu, Z., Jin, Y., Feng, J., & Tu, L. (2023). Research Progress on the Mechanism of Nanoparticles Crossing the Intestinal Epithelial Cell Membrane. *Pharmaceutics*, 15(7), 1816. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071816>.
- 7) Sun, L., Liu, H., Ye, Y., Lei, Y., Islam, R., Tan, S., Tong, R., Miao, Y.-B., & Cai, L. (2023). Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 418. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01642-x>

- 8) Bag, J., Banerjee, S., De, A., Manna, S., Banerjee, S., Kumar, S. K. A., & De, S. (2023). Nanoengineered approaches to improve the efficacy of targeted drug delivery for the treatment of malignancy: a comprehensive review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00541-w>
- 9) Chicea, D., & Nicolae-Maranciuc, A. (2024). A Review of Chitosan-Based Materials for Biomedical, Food, and Water Treatment Applications. *Materials*, 17(23), 5770. <https://doi.org/10.3390/ma17235770>
- 10) Kurakula, M., Gorityala, S., & Moharir, K. (2021). Recent trends in design and evaluation of chitosan-based colon targeted drug delivery systems: Update 2020. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102579. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102579>
- 11) Rodríguez-Pedroso, Aida Tania, Bautista-Baños, Silvia, Ramírez-Arrebato, Miguel Ángel, Plascencia-Jatomea, Maribel, & Hernández-Ferrer, Lázara. (2021). Quitosano y sus derivados, polímeros naturales con potencial para controlar a *Pyricularia oryzae* (Cav.). *Cultivos Tropicales*, 42(4), . Epub 30 de diciembre de 2021. Recuperado en 21 de mayo de 2026, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-59362021000400015&lng=es&tlng=es.
- 12) Yuan, Y., Gao, J., Zhai, Y., Li, D., Fu, C., & Huang, Y. (2022). Mixing efficiency affects the morphology and compactness of chitosan/tripolyphosphate nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, 287, 119331. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119331>
- 13) Gutierrez Escarcena, L. I., Otoyá Zelada, A. M., Haro Aro, E. F., & Solís Muñoz, H. (2023). Biopolímero quitosano comercial. Impacto en la eliminación de metales pesados en los ríos. *Religación Press*. <https://doi.org/10.46652/ReligacionPress.106>
- 14) Ramírez Rodríguez, S. C., Ortega Ortiz, H., Fortis Hernández, M., Nava Santos, J. M., Orozco Vidal, J. A., & Preciado Rangel, P. (2021). Nanopartículas de quitosano mejoran la calidad nutracéutica de germinados de triticale. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 12(4), 579–589. <https://doi.org/10.29312/remexca.v12i4.2929>
- 15) Herdiana, Y., Wathoni, N., Gozali, D., Shamsuddin, S., & Muchtaridi, M. (2023). Chitosan-Based Nano-Smart Drug Delivery System in Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 15(3), 879. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030879>
- 16) Curbelo Hernández, Caridad, Palacio Dubois, Yadira, & Fanego Hernández, Sandra. (2021). Desacetilación De Quitina Obtenida Por Vía Química De Exoesqueletos De Camarón *Litopenaeus Vannamei*. *Centro Azúcar*, 48(3), 53-61. Epub 01 de julio de 2021. Recuperado en 21 de mayo de 2026, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2223-48612021000300053&lng=es&tlng=es.

- 17) Wang, W., Xue, C., & Mao, X. (2020). Chitosan: Structural modification, biological activity and application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 4532–4546. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.042>
- 18) Kurczewska, J. (2023). Chitosan-Based Nanoparticles with Optimized Parameters for Targeted Delivery of a Specific Anticancer Drug—A Comprehensive Review. *Pharmaceutics*, 15(2), 503. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020503>
- 19) Sivanesan, I., Gopal, J., Muthu, M., Shin, J., Mari, S., & Oh, J. (2021). Green Synthesized Chitosan/Chitosan Nanoforms/Nanocomposites for Drug Delivery Applications. *Polymers*, 13(14), 2256. <https://doi.org/10.3390/polym13142256>
- 20) Jafari, Z., Rad, A. S., Baharfar, R., Asghari, S., & Esfahani, M. R. (2020). Synthesis and application of chitosan/tripolyphosphate/graphene oxide hydrogel as a new drug delivery system for Sumatriptan Succinate. *Journal of Molecular Liquids*, 315, 113835. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113835>
- 21) Wang, J., & Zhuang, S. (2022). Chitosan-based materials: Preparation, modification and application. *Journal of Cleaner Production*, 355, 131825. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.131825>
- 22) Zaibudeen, A. W. (2025). Recent Advances in Different Nanoprecipitation Methods for Efficient Drug Loading and Controlled Release. *Journal of Nanotechnology and Nanomaterials*, 6(1), 12–25. <https://doi.org/10.33696/Nanotechnol.6.059>
- 23) Chen, Q., Qi, Y., Jiang, Y., Quan, W., Luo, H., Wu, K., Li, S., & Ouyang, Q. (2022). Progress in Research of Chitosan Chemical Modification Technologies and Their Applications. *Marine Drugs*, 20(8), 536. <https://doi.org/10.3390/md20080536>
- 24) Pereira Parchen, G., Quaillet, M., Alves de Freitas, R., & Hillaireau, H. (2025). Chitosan-based nano-objects for drug delivery: a review of their chemical modifications, supramolecular organization and biological fate. *RSC Pharmaceutics*, 2(6), 1292–1322. <https://doi.org/10.1039/D5PM00095E>
- 25) Masimov, R., Tomšič, M., & Wasan, E. K. (2026). External electric field modulation of polyelectrolyte complex nanoparticles for vaccine delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 117, 108031. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2026.108031>
- 26) Anjar, R., Mahadev, M., Charyulu, R. N., & Badalamoole, V. (2025). Development of a novel polyelectrolyte silver nanocomposite of modified chitosan and guar gum for co-delivery of 5-fluorouracil and cisplatin in combination chemotherapy. *Materials Today Chemistry*, 47, 102837. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2025.102837>
- 27) Akdaşçi, E., Duman, H., Eker, F., Bechelany, M., & Karav, S. (2025). Chitosan and Its Nanoparticles: A Multifaceted Approach to Antibacterial Applications. *Nanomaterials*, 15(2), 126. <https://doi.org/10.3390/nano15020126>

- 28) Pandey, N., Bohra, B. S., Tiwari, H., Pal, M., Negi, P. B., Dandapat, A., Mehta, S. P. S., & Sahoo, N. G. (2022). Development of biodegradable chitosan/ graphene oxide nanocomposite via spray drying method for drug loading and delivery application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 103555. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103555>
- 29) Tamilarasi, G. P., Sabarees, G., Manikandan, K., Gouthaman, S., Alagarsamy, V., & Solomon, V. R. (2023). Advances in electrospun chitosan nanofiber biomaterials for biomedical applications. *Materials Advances*, 4(15), 3114–3139. <https://doi.org/10.1039/D3MA00010A>
- 30) Ibrahim, M. A., Alhalafi, M. H., Emam, E.-A. M., Ibrahim, H., & Mosaad, R. M. (2023). A Review of Chitosan and Chitosan Nanofiber: Preparation, Characterization, and Its Potential Applications. *Polymers*, 15(13), 2820. <https://doi.org/10.3390/polym15132820>
- 31) Geng, F., Zhang, M., Sun, T., Xie, J., Gan, J., Li, X., & Xue, B. (2024). Effect of molecular weight of chitosan on quercetin-loaded chitosan nanoparticles. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 104(15), 9531–9539. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13777>
- 32) Minh, N. C., van Hoa, N., & Trung, T. S. (2020). Preparation, properties, and application of low-molecular-weight chitosan. In *Handbook of Chitin and Chitosan* (pp. 453–471). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817970-3.00015-8>
- 33) Zhou, J., Wen, B., Xie, H., Zhang, C., Bai, Y., Cao, H., Che, Q., Guo, J., & Su, Z. (2021). Advances in the preparation and assessment of the biological activities of chitosan oligosaccharides with different structural characteristics. *Food & Function*, 12(3), 926–951. <https://doi.org/10.1039/D0FO02768E>
- 34) Tokatli, K., & Demirdöven, A. (2021). Influences of chitosan coatings on functional compounds of sweet cherries. *Journal of Food Science and Technology*, 58(5), 1808–1818. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04692-z>
- 35) Román-Doval, R., Torres-Arellanes, S. P., Tenorio-Barajas, A. Y., Gómez-Sánchez, A., & Valencia-Lazcano, A. A. (2023). Chitosan: Properties and Its Application in Agriculture in Context of Molecular Weight. *Polymers*, 15(13), 2867. <https://doi.org/10.3390/polym15132867>
- 36) Wang, W., Xue, C., & Mao, X. (2020). Chitosan: Structural modification, biological activity and application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 4532–4546. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.042>
- 37) Muthu, M., Gopal, J., Chun, S., Devadoss, A. J. P., Hasan, N., & Sivanesan, I. (2021). Crustacean Waste-Derived Chitosan: Antioxidant Properties and Future Perspective. *Antioxidants*, 10(2), 228. <https://doi.org/10.3390/antiox10020228>
- 38) Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Butnariu, M., Rotariu, L. S., Sytar, O., Sestito, S., Rapposelli, S., Akram, M., Iqbal, M., Krishna, A., Kumar, N. V. A., Braga, S. S., Cardoso, S. M.,

- Jaferník, K., Ekiert, H., Cruz-Martins, N., Szopa, A., Villagran, M., Mardones, L., ... Calina, D. (2021). Chitosan nanoparticles as a promising tool in nanomedicine with particular emphasis on oncological treatment. *Cancer Cell International*, 21(1), 318. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02025-4>
- 39) Gagliardi, M., Chiarugi, S., de Cesari, C., di Gregorio, G., Diodati, A., Baroncelli, L., Cecchini, M., & Tonazzini, I. (2023). Crosslinked Chitosan Nanoparticles with Muco-Adhesive Potential for Intranasal Delivery Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6590. <https://doi.org/10.3390/ijms24076590>
 - 40) Shim, S., & Yoo, H. S. (2020). The Application of Mucoadhesive Chitosan Nanoparticles in Nasal Drug Delivery. *Marine Drugs*, 18(12), 605. <https://doi.org/10.3390/md18120605>
 - 41) Sachdeva, B., Sachdeva, P., Negi, A., Ghosh, S., Han, S., Dewanjee, S., Jha, S. K., Bhaskar, R., Sinha, J. K., Paiva-Santos, A. C., Jha, N. K., & Kesari, K. K. (2023). Chitosan Nanoparticles-Based Cancer Drug Delivery: Application and Challenges. *Marine Drugs*, 21(4), 211. <https://doi.org/10.3390/md21040211>
 - 42) Wathoni, N., Herdiana, Y., Suhandi, C., Mohammed, A., El-Rayyes, A., & Narsa, A. (2024). Chitosan/Alginate-Based Nanoparticles for Antibacterial Agents Delivery. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 19, 5021–5044. <https://doi.org/10.2147/IJN.S469572>
 - 43) Grewal, A. K., & Salar, R. K. (2024). Chitosan nanoparticle delivery systems: An effective approach to enhancing efficacy and safety of anticancer drugs. *Nano TransMed*, 3, 100040. <https://doi.org/10.1016/j.ntm.2024.100040>
 - 44) Prieložná, J., Mikušová, V., & Mikuš, P. (2024). Advances in the delivery of anticancer drugs by nanoparticles and chitosan-based nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 8, 100281. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2024.100281>
 - 45) Stefanache, A., Lungu, I. I., Anton, N., Damir, D., Gutu, C., Olaru, I., Plesea Condratovici, A., Duceac (Covrig), M., Constantin, M., Calin, G., Duceac, L. D., & Boev, M. (2025). Chitosan Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Polymers*, 17(11), 1453. <https://doi.org/10.3390/polym17111453>
 - 46) Rahat, I., Rizwanullah, Md., Gilani, S. J., Bin-Jummah, M. N., Imam, S. S., Kala, C., Asif, M., Alshehri, S., & Sharma, S. K. (2021). Thymoquinone loaded chitosan - Solid lipid nanoparticles: Formulation optimization to oral bioavailability study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102565. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102565>
 - 47) Rajinikanth B, S., Rajkumar, D. S. R., K, K., & Vijayaragavan, V. (2024). Chitosan-Based Biomaterial in Wound Healing: A Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.55193>

- 48) Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Heras Caballero, A., & Acosta, N. (2021). Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications. *Polymers*, 13(19), 3256. <https://doi.org/10.3390/polym13193256>
- 49) QFB. Olivas Flores Jocelyn. (2021). Efecto antimicrobiano de nanopartículas de quitosano y extractos naturales acuosos en *Mycobacterium tuberculosis*, Tesis Que Presenta Para Obtener El Grado De Maestro En Ciencias, Universidad Autónoma De Baja California. Revisado, febrero, 5, 2026 <https://repositorioinstitucional.uabc.mx/entities/publication/0b176123-925b-4186-bf70-66268860049a>
- 50) Faraji Dizaji, B., Hasani Azerbaijan, M., Sheisi, N., Goleij, P., Mirmajidi, T., Chogan, F., Irani, M., & Sharafian, F. (2020). Synthesis of PLGA/chitosan/zeolites and PLGA/chitosan/metal organic frameworks nanofibers for targeted delivery of Paclitaxel toward prostate cancer cells death. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 1461–1474. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.228>
- 51) Balan, P., Indrakumar, J., Murali, P., & Korrapati, P. S. (2020). Bi-faceted delivery of phytochemicals through chitosan nanoparticles impregnated nanofibers for cancer therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 142, 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.093>
- 52) Ramakrishnan, P., Ramprasath, R., Jalaludeen, A. M., Jayakumar, R., Jolius, G., Balu, R., Mohamed, S. B., Sridhar, T. M., Gunasekaran, S. S., Davoodbasha, M., Thajuddin, N., Gnanasekaran, L., & Sundaram, T. (2025). Electrospun nanofibers of collagen and chitosan for tissue engineering and drug delivery applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 296, 139663. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139663>
- 53) Sahoo, G. P., Rai, V. K., Pradhan, D., Halder, J., Rajwar, T. K., Mahanty, R., Saha, I., Mishra, A., Dash, P., Das, C., Kar, B., Ghosh, G., & Rath, G. (2025). Advances in chitosan-based nanofiber for breast cancer treatment: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 320, 145947. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.145947>
- 54) Hussain, T., Ramakrishna, S., & Abid, S. (2021). Nanofibrous drug delivery systems for breast cancer: a review. *Nanotechnology*, 33(10), 102001. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac385c>
- 55) Shikhi-Abadi, P. G., & Irani, M. (2021). A review on the applications of electrospun chitosan nanofibers for the cancer treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 790–810. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.009>
- 56) Yee Kuen, C., Galen, T., Fakurazi, S., Othman, S. S., & Masarudin, M. J. (2020). Increased Cytotoxic Efficacy of Protocatechuic Acid in A549 Human Lung Cancer Delivered via Hydrophobically Modified-Chitosan Nanoparticles As an Anticancer Modality. *Polymers*, 12(9), 1951. <https://doi.org/10.3390/polym12091951>

- 57) Yee Kuen, C., & Masarudin, M. J. (2022). Chitosan Nanoparticle-Based System: A New Insight into the Promising Controlled Release System for Lung Cancer Treatment. *Molecules*, 27(2), 473. <https://doi.org/10.3390/molecules27020473>
- 58) Rasul, R. M., Tamilarasi Muniandy, M., Zakaria, Z., Shah, K., Chee, C. F., Dabbagh, A., Rahman, N. A., & Wong, T. W. (2020). A review on chitosan and its development as pulmonary particulate anti-infective and anti-cancer drug carriers. *Carbohydrate Polymers*, 250, 116800. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116800>
- 59) Piotrowska, U., Szatko, J., Nowakowska, A., Klimaszewska, E., Ogorzałek, M., & Sobczak, M. (2025). Chitosan-Based Drug Delivery Systems for Targeted Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Scoping Review. *Marine Drugs*, 23(12), 467. <https://doi.org/10.3390/md23120467>
- 60) Alhakamy, N. A., Fahmy, U. A., Ahmed, O. A. A., Caruso, G., Caraci, F., Asfour, H. Z., Bakhrebah, M. A., N. Alomary, M., Abdulaal, W. H., Okbazghi, S. Z., Abdel-Naim, A. B., Eid, B. G., Aldawsari, H. M., Kurakula, M., & Mohamed, A. I. (2020). Chitosan Coated Microparticles Enhance Simvastatin Colon Targeting and Pro-Apoptotic Activity. *Marine Drugs*, 18(4), 226. <https://doi.org/10.3390/md18040226>
- 61) dos Santos, A. M., Meneguín, A. B., Akhter, D. T., Fletcher, N., Houston, Z. H., Bell, C., Thurecht, K. J., & Gremião, M. P. D. (2021). Understanding the role of colon-specific microparticles based on retrograded starch/pectin in the delivery of chitosan nanoparticles along the gastrointestinal tract. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 158, 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.12.004>
- 62) Wezgowiec, J., Tsirigotis-Maniecka, M., Saczko, J., Wieckiewicz, M., & Wilk, K. A. (2021). Microparticles vs. Macroparticles as Curcumin Delivery Vehicles: Structural Studies and Cytotoxic Effect in Human Adenocarcinoma Cell Line (LoVo). *Molecules*, 26(19), 6056. <https://doi.org/10.3390/molecules26196056>
- 63) Choukaife, H., Seyam, S., Alallam, B., Doolaanea, A. A., & Alfatama, M. (2022). Current Advances in Chitosan Nanoparticles Based Oral Drug Delivery for Colorectal Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 17, 3933–3966. <https://doi.org/10.2147/IJN.S375229>
- 64) Wang, J., Zhang, X., Xing, J., Gao, L., & Lu, H. (2024). Nanomedicines in diagnosis and treatment of prostate cancers: an updated review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1444201>
- 65) Al-Shadidi, J., Al-Shammari, S., Al-Mutairi, D., Alkhudhair, D., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2024). Chitosan Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy: A Review of Stimuli-Responsive, Passive, and Active Targeting Strategies. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 19, 8373–8400. <https://doi.org/10.2147/IJN.S472433>
- 66) de Araújo, J. T. C., Tavares Junior, A. G., di Filippo, L. D., Duarte, J. L., Ribeiro, T. de C., & Chorilli, M. (2021). Overview of chitosan-based nanosystems for prostate cancer

therapy. European Polymer Journal, 160, 110812.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110812>

- 67) Ahmad, N., Khan, M. R., Palanisamy, S., & Mohandoss, S. (2023). Anticancer Drug-Loaded Chitosan Nanoparticles for In Vitro Release, Promoting Antibacterial and Anticancer Activities. *Polymers*, 15(19), 3925. <https://doi.org/10.3390/polym15193925>
- 68) Shafabakhsh, R., Yousefi, B., Asemi, Z., Nikfar, B., Mansournia, M. A., & Hallajzadeh, J. (2020). Chitosan: A compound for drug delivery system in gastric cancer-a review. *Carbohydrate Polymers*, 242, 116403. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116403>
- 69) Olaru, I., Stefanache, A., Gutu, C., Lungu, I. I., Mihai, C., Grierosu, C., Calin, G., Marcu, C., & Ciuhodaru, T. (2024). Combating Bacterial Resistance by Polymers and Antibiotic Composites. *Polymers*, 16(23), 3247. <https://doi.org/10.3390/polym16233247>
- 70) Rostami, E. (2020). Progresses in targeted drug delivery systems using chitosan nanoparticles in cancer therapy: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101813. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101813>
- 71) Li, S., Zhang, H., Chen, K., Jin, M., Vu, S. H., Jung, S., He, N., Zheng, Z., & Lee, M.-S. (2022). Application of chitosan/alginate nanoparticle in oral drug delivery systems: prospects and challenges. *Drug Delivery*, 29(1), 1142–1149. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2058646>
- 72) Sangnim, T., Dheer, D., Jangra, N., Huanbutta, K., Puri, V., & Sharma, A. (2023). Chitosan in Oral Drug Delivery Formulations: A Review. *Pharmaceutics*, 15(9), 2361. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092361>
- 73) Abourehab, M. A. S., Pramanik, S., Abdelgawad, M. A., Abualsoud, B. M., Kadi, A., Ansari, M. J., & Deepak, A. (2022). Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10975. <https://doi.org/10.3390/ijms231810975>
- 74) Biswas, R., Mondal, S., Ansari, M. A., Sarkar, T., Condiuc, I. P., Trifas, G., & Atanase, L. I. (2025). Chitosan and Its Derivatives as Nanocarriers for Drug Delivery. *Molecules*, 30(6), 1297. <https://doi.org/10.3390/molecules30061297>
- 75) Hasanbegloo, K., Banihashem, S., Faraji Dizaji, B., Bybordi, S., Farrokh-Eslamlou, N., Abadi, P. G., Jazi, F. S., & Irani, M. (2023). Paclitaxel-loaded liposome-incorporated chitosan (core)/poly(ϵ -caprolactone)/chitosan (shell) nanofibers for the treatment of breast cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 230, 123380. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123380>
- 76) Zou, B., Tian, X., Gao, R., Long, H., Long, Y., Liu, B., & Zhou, Q. (2025). 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid and chitosan-Ag nanoparticles for synergistic tumor-resident bacteria mediated prostate cancer therapy. *Materials Today Bio*, 35, 102374. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102374>

- 77) Essa, D., Kondiah, P. P. D., Kumar, P., & Choonara, Y. E. (2023). Design of Chitosan-Coated, Quercetin-Loaded PLGA Nanoparticles for Enhanced PSMA-Specific Activity on LnCap Prostate Cancer Cells. *Biomedicines*, 11(4), 1201. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041201>
- 78) Fahmy, S. A., Ramzy, A., el Samaloty, N. M., Sedky, N. K., & Azzazy, H. M. E.-S. (2023). PEGylated Chitosan Nanoparticles Loaded with Betaine and Nedaplatin Hamper Breast Cancer: In Vitro and In Vivo Studies. *ACS Omega*, 8(44), 41485–41494. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05359>
- 79) Bhattacharya, S. (2020). Fabrication and characterization of chitosan-based polymeric nanoparticles of Imatinib for colorectal cancer targeting application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 151, 104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.151>
- 80) Silva, A. C., Costa, M. P., Zacaron, T. M., Ferreira, K. C. B., Braz, W. R., Fabri, R. L., Frézard, F. J. G., Pittella, F., & Tavares, G. D. (2024). The Role of Inhaled Chitosan-Based Nanoparticles in Lung Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 16(8), 969. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16080969>
- 81) Hsu, C.-Y., Ahmed, A. Y., Alharthi, N. S., Algarni, A. S., al Joufi, F. A., Roopashree, R., Aminov, Z., Kaushal, S., AL-Jabban, F. S. G., & Muzammil, K. (2026). Chitosan-functionalized mesoporous silica nanoparticles co-loaded with chrysin and quercetin: a potent strategy against lung cancer cells. *Scientific Reports*, 16(1), 466. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-29511-3>
- 82) Shokati Eshkiki, Z., Mansouri, F., Karamzadeh, A. R., Namazi, A., Heydari, H., Akhtari, J., Tabaeian, S. P., & Akbari, A. (2024). Chitosan and Its Derivative-Based Nanoparticles in Gastrointestinal Cancers: Molecular Mechanisms of Action and Promising Anticancer Strategies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2024(1). <https://doi.org/10.1155/2024/1239661>
- 83) Sedghi, R., Gholami, M., Shaabani, A., Saber, M., & Niknejad, H. (2020). Preparation of novel chitosan derivative nanofibers for prevention of breast cancer recurrence. *European Polymer Journal*, 123, 109421. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109421>
- 84) Chen, G., Zhao, Y., Xu, Y., Zhu, C., Liu, T., & Wang, K. (2020). Chitosan nanoparticles for oral photothermally enhanced photodynamic therapy of colon cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 589, 119763. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119763>
- 85) Dellali, K. Z., Rata, D. M., Popa, M., Djennad, M., Ouagued, A., & Gherghel, D. (2020). Antitumoral Drug: Loaded Hybrid Nanocapsules Based on Chitosan with Potential Effects in Breast Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5659. <https://doi.org/10.3390/ijms21165659>

- 86) Ashrafizadeh, M., Hushmandi, K., Mirzaei, S., Bokaie, S., Bigham, A., Makvandi, P., Rabiee, N., Thakur, V. K., Kumar, A. P., Sharifi, E., Varma, R. S., Aref, A. R., Wojnilowicz, M., Zarrabi, A., Karimi-Maleh, H., Voelcker, N. H., Mostafavi, E., & Orive, G. (2023). Chitosan-based nanoscale systems for doxorubicin delivery: Exploring biomedical application in cancer therapy. *Bioengineering & Translational Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1002/btm2.10325>
- 87) San, H. H. M., Alcantara, K. P., Bulatao, B. P. I., Chaichompoo, W., Nalinratana, N., Suksamrarn, A., Vajragupta, O., Rojsitthisak, P., & Rojsitthisak, P. (2022). Development of Turmeric Oil—Loaded Chitosan/Alginate Nanocapsules for Cytotoxicity Enhancement against Breast Cancer. *Polymers*, 14(9), 1835. <https://doi.org/10.3390/polym14091835>
- 88) Zaboony, M., Saleh, A., & Al-Lami, H. (2021). Synthesis, Characterization and Cytotoxicity Investigation of Chitosan-Amino Acid Derivatives Nanoparticles in Human Breast Cancer Cell Lines. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 65(2), 178–188. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v65i2.1265>
- 89) Anjum, S., Naseer, F., Ahmad, T., Jahan, F., Qadir, H., Gul, R., Kousar, K., Sarwar, A., & Shabbir, A. (2024). Enhancing therapeutic efficacy: sustained delivery of 5-fluorouracil (5-FU) via thiolated chitosan nanoparticles targeting CD44 in triple-negative breast cancer. *Scientific Reports*, 14(1), 11431. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55900-1>
- 90) Nazemiyeh, A., Dadashi, H., Mashinchian, M., Karimian-Shaddel, A., Mohabbat, A., Eskandani, M., & Vandghanooni, S. (2025). Exploring the synergistic effects of metformin and doxorubicin loaded chitosan nanoparticles for A549 lung cancer therapy. *Scientific Reports*, 15(1), 22657. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07996-2>
- 91) Zhang, Y., Yu, L., Zhu, J., & Gong, R. (2021). Preparation of folate and carboxymethyl- β -cyclodextrin grafted trimethyl chitosan nanoparticles as co-carrier of doxorubicin and siRNA. *Reactive and Functional Polymers*, 161, 104867. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104867>
- 92) Wang, Y., Yu, H., Wang, S., Gai, C., Cui, X., Xu, Z., Li, W., & Zhang, W. (2021). Targeted delivery of quercetin by nanoparticles based on chitosan sensitizing paclitaxel-resistant lung cancer cells to paclitaxel. *Materials Science and Engineering: C*, 119, 111442. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111442>
- 93) Chen, S., Deng, J., & Zhang, L.-M. (2021). Cationic nanoparticles self-assembled from amphiphilic chitosan derivatives containing poly(amidoamine) dendrons and deoxycholic acid as a vector for co-delivery of doxorubicin and gene. *Carbohydrate Polymers*, 258, 117706. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117706>
- 94) Jin, Q., Zhu, W., Zhu, J., Zhu, J., Shen, J., Liu, Z., Yang, Y., & Chen, Q. (2021). Nanoparticle-Mediated Delivery of Inhaled Immunotherapeutics for Treating Lung Metastasis. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 33(7), e2007557. <https://doi.org/10.1002/adma.202007557>

- 95) Rajivgandhi, G., Saravanan, K., Ramachandran, G., Li, J.-L., Yin, L., Quero, F., Alharbi, N. S., Kadaikunnan, S., Khaled, J. M., Manoharan, N., & Li, W.-J. (2020). Enhanced anti-cancer activity of chitosan loaded *Morinda citrifolia* essential oil against A549 human lung cancer cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 4010–4021. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.169>
- 96) Aldawsari, H. M., Alhakamy, N. A., Padder, R., Husain, M., & Md, S. (2020). Preparation and Characterization of Chitosan Coated PLGA Nanoparticles of Resveratrol: Improved Stability, Antioxidant and Apoptotic Activities in H1299 Lung Cancer Cells. *Coatings*, 10(5), 439. <https://doi.org/10.3390/coatings10050439>
- 97) Zamanvaziri, A., Meshkat, M., Alazmani, S., Khaleghi, S., & Hashemi, M. (2023). Targeted PEGylated Chitosan Nano-complex for Delivery of Sodium Butyrate to Prostate Cancer: An In Vitro Study. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 22. <https://doi.org/10.1177/15330338231159223>
- 98) Mahmudi, H., Adili-Aghdam, M. A., Shahpouri, M., Jaymand, M., Amoozgar, Z., & Jahanban-Esfahlan, R. (2022). Tumor microenvironment penetrating chitosan nanoparticles for elimination of cancer relapse and minimal residual disease. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1054029>
- 99) Zhao, Z., An, R., Tang, W., Chen, J., Xu, R., & Kan, L. (2025). Modulating Treg cell activity in prostate cancer via chitosan nanoparticles loaded with si-BATF/PRDM1. *International Immunopharmacology*, 144, 113445. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113445>
- 100) Tavakoli, Z., Khajeh, K., & Ranjbar, B. (2026). A Hybrid Nanosystem for Prostate Cancer Therapy: Codelivery of Enzalutamide and Curcumin via Selenium-Embedded Mesoporous Silica and Chitosan Nanoparticles. *ChemistryOpen*, 15(3). <https://doi.org/10.1002/open.202500589>
- 101) Patil, P., & Killedar, S. (2021). Formulation and characterization of gallic acid and quercetin chitosan nanoparticles for sustained release in treating colorectal cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102523. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102523>
- 102) Wang, Y., Ma, J., Qiu, T., Tang, M., Zhang, X., & Dong, W. (2021). In vitro and in vivo combinatorial anticancer effects of oxaliplatin- and resveratrol-loaded N,O-carboxymethyl chitosan nanoparticles against colorectal cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 163, 105864. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105864>
- 103) Rahmati, A., Homayouni Tabrizi, M., Karimi, E., & Zarei, B. (2022). Fabrication and assessment of folic acid conjugated-chitosan modified PLGA nanoparticle for delivery of alpha terpineol in colon cancer. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 33(10), 1289–1307. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2051693>

- 104) Lazer, L. M., Kesavan, Y., Gor, R., Ramachandran, I., Pathak, S., Narayan, S., Anbalagan, M., & Ramalingam, S. (2022). Targeting colon cancer stem cells using novel doublecortin like kinase 1 antibody functionalized folic acid conjugated hesperetin encapsulated chitosan nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 217, 112612. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112612>
- 105) Samprasit, W., Opanasopit, P., & Chamsai, B. (2022). Alpha-mangostin and resveratrol, dual-drugs-loaded mucoadhesive thiolated chitosan-based nanoparticles for synergistic activity against colon cancer cells. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 110(6), 1221–1233. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34992>