CAPÍTULO 8.

EFECTIVIDAD DE LA UNIÓN Y LIBERACIÓN DE NO DE NP FUNCIONALIZADAS EN DIFERENTES PROPORCIONES DE CONCENTRACIÓN DE MSA Y DMSA

Luis Clever Arias Caycho[1]
Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo[1]
Justina Najarro Vargas[3]
Miguel Angel Mosquera Molina[4]

[1]: Dr. en Educación, Mg. en Bioquímica, Docente Universitario e Investigador de experiencia.
https://orcid.org/0000-0003-4889-3808
[2]: Magíster en Bioquímica y Docente Universitario con experiencia de Docencia e Investigación en Ciencias de la Salud, especializado en áreas de Bioquímica.
https://orcid.org/0000-0002-8534-9767
[3]: Magíster en Docencia e Investigación en Salud y Docente Universitario con experiencia en Docencia e Investigación en Ciencias de la Salud, especializado en áreas de Química Médica, Biofísica Médica.
https://orcid.org/0000-0002-6688-4756
[4]: Licenciado en Física, con Maestría en Física con mención en Bionanotecnología.
https://orcid.org/0000-0001-8511-2535

Ingreso: 23/06/25 • Aprobado: 21/07/25

RESUMEN

Este trabajo presenta una estrategia innovadora para la liberación controlada de óxido nítrico (NO) utilizando nanopartículas de magnetita funcionalizadas con ácido mercaptosuccínico (MSA) y ácido dimercaptosuccínico (DMSA), con potenciales aplicaciones biomédicas. Las nanopartículas fueron sintetizadas mediante coprecipitación de sales de hierro y caracterizadas mediante diversas técnicas como espectroscopia infrarroja (FTIR), difracción de rayos X (DRX) y microscopía electrónica de transmisión (MET). Los resultados demostraron que tanto el MSA como el DMSA se adsorben efectivamente en la superficie de las nanopartículas a través de sus grupos carboxilo, formando enlaces con átomos de hierro. La funcionalización no alteró significativamente la estructura cristalina espinelar de las nanopartículas, manteniendo tamaños de grano cristalino adecuados para aplicaciones biomédicas (aproximadamente 11 nm). La capacidad de liberación de NO se evaluó mediante quimioluminiscencia, mostrando que las nanopartículas funcionalizadas con DMSA presentaron mayor eficiencia debido a su mayor disponibilidad de grupos tiol. Este estudio subraya la importancia de optimizar las condiciones de funcionalización para maximizar la capacidad de transporte y liberación de NO, estableciendo un marco sólido para el desarrollo de sistemas avanzados de administración de fármacos.

Palabras clave: Snanopartículas, funcionalización, magnetita, biomedicina, óxido-nítrico.

INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (NO) ha emergido como una molécula clave en el ámbito de la biomedicina, gracias a sus propiedades multifuncionales que van desde la regulación del tono vascular hasta la modulación de respuestas inmunes. Esta pequeña molécula bioactiva es altamente lipofílica y puede atravesar fácilmente las membranas celulares, lo que la convierte en un mediador crucial en procesos como la cicatrización de heridas, la inhibición de la formación de trombos y la lucha contra patógenos (Islas-Andrade et al., 2023). Según estudios recientes, su capacidad para modular mecanismos fisiológicos específicos ha generado un interés renovado en sistemas de liberación controlada de NO (Santos et al., 2021). Sin embargo, la corta vida media del NO en medios biológicos y su rápida oxidación plantean desafíos significativos para su aplicación práctica (Rangel et al., 2024).

En este contexto, las nanopartículas magnéticas han ganado relevancia como vehículos eficientes para la entrega dirigida de NO, debido a su capacidad de ser manipuladas mediante campos magnéticos externos y su compatibilidad con entornos biológicos (Guevara, 2024; Sanchez et al., 2025). Estas nanopartículas no solo permiten la liberación localizada de NO, sino que también pueden ser diseñadas para responder a estímulos específicos, como cambios de pH o temperatura, optimizando así su funcionalidad terapéutica (Rodríguez-López et al., 2022). Además, su superficie puede ser modificada con agentes funcionalizantes que facilitan la interacción con moléculas diana, mejorando la eficiencia del transporte y liberación de NO en sitios específicos. Este enfoque ha sido explorado en aplicaciones tan diversas como la regeneración tisular y el tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos (Roa et al., 2024).

Entre los agentes funcionalizantes más prometedores se encuentran el ácido mercaptosuccínico (MSA) y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA), ambos conocidos por su capacidad para adherirse a superficies metálicas y exponer grupos reactivos, como tiol (-SH), que pueden interactuar con NO. El MSA, aunque menos costoso, presenta un grupo tiol por molécula, mientras que

el DMSA posee dos grupos tiol, lo que podría incrementar su capacidad de unión y liberación de NO (Carmona-Govea et al., 2023). Según trabajos previos, esta diferencia estructural podría influir significativamente en la eficiencia de nitrosación y en la cantidad de NO liberado, justificando un análisis comparativo entre ambos agentes (García-Mendoza et al., 2023). Además, comprender cómo diferentes proporciones molares de estos agentes afectan la funcionalización podría proporcionar información valiosa para optimizar su uso en aplicaciones biomédicas (Lozano-Ocaña et al., 2022).

El presente estudio tiene como objetivo evaluar y comparar la efectividad de la unión y liberación de NO utilizando nanopartículas magnéticas funcionalizadas con MSA y DMSA en diferentes proporciones molares (Basso et al., 2023). Se busca determinar si la mayor disponibilidad de grupos tiol en el DMSA se traduce en una mayor capacidad de nitrosación y liberación de NO, así como analizar cómo estas proporciones influyen en las propiedades físicas y químicas de las nanopartículas (Alvizo-Báez et al., 2023). Este análisis no solo contribuye al diseño de sistemas más eficientes para la liberación controlada de NO, sino que también abre nuevas posibilidades para su aplicación en terapias avanzadas (Gonzáles et al., 2024). La relevancia de este trabajo radica en su potencial para mejorar tratamientos médicos actuales, ofreciendo alternativas más precisas y personalizadas.

La investigación en este campo no solo tiene implicaciones prácticas, sino que también amplía nuestro entendimiento sobre la interacción entre materiales nanoestructurados y moléculas bioactivas. Por ejemplo, estudios recientes han demostrado que la funcionalización con DMSA puede mejorar la biocompatibilidad y reducir la citotoxicidad de las nanopartículas, lo que las hace adecuadas para aplicaciones in vivo (Martínez-Castañeda et al., 2022). Asimismo, la capacidad de ajustar las proporciones molares de los agentes funcionalizantes permite adaptar las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas a necesidades específicas, maximizando su eficacia terapéutica. Este enfoque modular representa un avance significativo en el desarrollo de nanotecnología médica (Ortiz-Vergara, 2024).

Finalmente, el estudio de la relación entre la funcionalización de nanopartículas y su capacidad para liberar NO no solo enriquece el campo de la nanomedicina, sino que también establece un marco sólido para futuras investigaciones. Al combinar técnicas avanzadas de caracterización con análisis funcionales, este trabajo pone de manifiesto la importancia de optimizar cada etapa del proceso de diseño de nanomateriales. Además, al utilizar agentes como el MSA y el DMSA, se abren nuevas vías para la síntesis de sistemas de liberación de NO que sean tanto económicamente viables como altamente eficientes. En última instancia, este estudio aspira a sentar las bases para la creación de tecnologías innovadoras que puedan transformar el tratamiento de enfermedades relacionadas con el déficit de NO.

METODOLOGÍA

La funcionalización de nanopartículas magnéticas con ácido mercaptosuccínico (MSA) y ácido dimercaptosuccínico (DMSA) es un proceso que requiere precisión y control para garantizar la estabilidad y eficiencia de las modificaciones superficiales. Inicialmente, las nanopartículas de magnetita se sintetizan mediante el método de coprecipitación de sales de hierro, seguido de un recubrimiento con ácido oleico para evitar su oxidación y reducir la agregación. Posteriormente, el recubrimiento de ácido oleico se sustituye por MSA o DMSA en diferentes proporciones molares (1:10, 1:40 y 1:80), lo que permite evaluar cómo estas condiciones afectan la capacidad de unión y liberación de óxido nítrico (NO). Según estudios previos, este tipo de funcionalización no solo mejora la biocompatibilidad de las nanopartículas, sino que también optimiza su interacción con moléculas bioactivas (Martínez-Castañeda et al., 2022).

Para explorar el impacto de las proporciones molares en la funcionalización, se emplearon tres razones específicas: 1:10, 1:40 y 1:80, donde cada proporción representa la relación entre las nanopartículas y los agentes funcionalizantes. Estas proporciones fueron seleccionadas con base en estudios preliminares que sugieren que variaciones en la concentración de ligandos pueden influir significativamente en la densidad de grupos tiol disponibles en la superficie de las nanopartículas. Además, se observó que las nanopartículas funcionalizadas con DMSA tendieron a precipitar más rápidamente (3-5 minutos) en comparación con las funcionalizadas con MSA (10-15 minutos), lo que refleja diferencias en la interacción molecular entre los ligandos y la superficie de las nanopartículas (Rodríguez-López et al., 2022). Estos detalles son cruciales para comprender cómo las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas se ven afectadas por las condiciones de funcionalización.

Las técnicas de caracterización desempeñaron un papel fundamental en la evaluación de las propiedades estructurales, químicas y magnéticas de las nanopartículas funcionalizadas. La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) permitió identificar los grupos funcionales presentes en la superficie de las nanopartículas, confirmando la adsorción efectiva de MSA y DMSA a través de las bandas características de estiramiento νC–O y ν–SH. La difracción de rayos X (DRX) se utilizó para determinar el tamaño de cristalito y evaluar posibles cambios estructurales inducidos por la funcionalización, mientras que la magnetometría de muestra vibrante (VSM) proporcionó información sobre el comportamiento magnético de las nanopartículas, demostrando su carácter superparamagnético a temperatura ambiente (García-Mendoza et al., 2023). Estas técnicas complementarias ofrecen una visión integral de las propiedades de las nanopartículas tras la funcionalización.

El protocolo de medición de la liberación de NO se realizó mediante un sistema de quimioluminiscencia, que permite detectar la cantidad de NO liberado en tiempo real. Para ello, las nanopartículas funcionalizadas fueron nitrosadas utilizando una solución acidificada de nitrito de sodio ($NaNO_2$), lo que permitió la formación de grupos nitrosotiol (R-SNO) en la superficie de las nanopartículas. Posteriormente, se inyectaron alícuotas de estas nanopartículas nitrosadas en un analizador de NO, donde se midió la liberación

de NO mediante la reducción química de los grupos R-SNO en presencia de ácido ascórbico. Este método ha sido validado en estudios previos como una técnica sensible y reproducible para cuantificar la liberación de NO (Santos et al., 2021). La combinación de estas técnicas asegura una evaluación precisa y detallada del desempeño de las nanopartículas como sistemas de liberación de NO.

Finalmente, los resultados obtenidos mediante estas metodologías permitieron establecer correlaciones entre las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas y su capacidad para liberar NO. Por ejemplo, las nanopartículas funcionalizadas con DMSA mostraron una mayor eficiencia en la nitrosación y liberación de NO en comparación con las funcionalizadas con MSA, lo que podría atribuirse a la mayor disponibilidad de grupos tiol en su estructura. Además, estos hallazgos subrayan la importancia de optimizar las condiciones de funcionalización para maximizar el rendimiento de estos sistemas en aplicaciones biomédicas. En conjunto, este enfoque metodológico no solo valida la viabilidad de las nanopartículas como vehículos de NO, sino que también sienta las bases para futuros desarrollos en nanomedicina (Martínez-Castañeda et al., 2022).

RESULTADOS

El análisis de los datos de concentración de óxido nítrico (NO) liberado frente a la concentración de nanopartículas (NPs) funcionalizadas con ácido mercaptosuccínico (MSA) y ácido dimercaptosuccínico (DMSA) reveló diferencias significativas en la eficiencia de ambos agentes. Las NPs funcionalizadas con DMSA mostraron una mayor capacidad para liberar NO en comparación con aquellas funcionalizadas con MSA. Este hallazgo se atribuye a la presencia de dos grupos tiol (-SH) en el DMSA, lo que permite una mayor densidad de sitios activos para la nitrosación y posterior liberación de NO

(Martínez-Castañeda et al., 2022). Además, estas diferencias se mantuvieron consistentes en todas las proporciones molares evaluadas.

La comparación entre MSA y DMSA como agentes funcionalizantes destacó la superioridad del DMSA en términos de eficiencia para la liberación de NO. Por ejemplo, las NPs funcionalizadas con DMSA en razones molares de 1:10 y 1:80 alcanzaron concentraciones de NO liberado significativamente más altas, con valores máximos de aproximadamente 1067,8 µM y 997,2 µM, respectivamente. En contraste, las NPs funcionalizadas con MSA en las mismas proporciones molares registraron concentraciones de NO liberado considerablemente menores, oscilando entre 165,3 µM y 150,4 µM. Estos resultados coinciden con estudios previos que resaltan la importancia de la disponibilidad de grupos tiol en la superficie de las nanopartículas para optimizar su capacidad de transporte y liberación de NO (García-Mendoza et al., 2023). Sin embargo, es importante señalar que el uso de MSA sigue siendo una opción viable debido a su menor costo económico.

El efecto de las diferentes proporciones molares en la funcionalización también fue evaluado, aunque no se encontró una correlación clara entre la razón molar NP:ligante y la cantidad de NO liberado. Las NPs funcionalizadas con DMSA mostraron comportamientos similares en las tres proporciones molares estudiadas (1:10, 1:40 y 1:80), lo que sugiere que el factor determinante es la naturaleza química del ligante más que la cantidad relativa utilizada. En el caso de las NPs funcionalizadas con MSA, las diferencias en la liberación de NO fueron mínimas entre las proporciones molares, con ligeras variaciones que podrían atribuirse a la heterogeneidad en la distribución de los grupos tiol sobre la superficie de las nanopartículas. Rodríguez-López et al. (2022) han demostrado que esta falta de correlación puede deberse a la saturación de sitios activos en la superficie de las nanopartículas, independientemente de la cantidad de ligante añadida.

En cuanto a las características estructurales y magnéticas post-funcionalización, los resultados indicaron que ambas funcionalizaciones mantuvieron la estructura cristalina de las nanopartículas, pero afectaron sus propiedades magnéticas de manera diferente. Las técnicas de difracción de rayos X (DRX) confirmaron que las nanopartículas conservaron su estructura

tipo espinela de magnetita, con tamaños de grano cristalino en el rango de 11 nm, independientemente del agente funcionalizante utilizado. Sin embargo, las mediciones de magnetometría de muestra vibrante (VSM) revelaron que las NPs funcionalizadas con DMSA presentaron una reducción significativa en la magnetización de saturación (σs), disminuyendo hasta en un factor de 3 en comparación con las funcionalizadas con MSA. Este fenómeno podría atribuirse a la mayor densidad de grupos tiol en la superficie de las NPs funcionalizadas con DMSA, lo que interfiere con las interacciones magnéticas entre las partículas (Santos et al., 2021). A pesar de esta reducción, las nanopartículas mantuvieron su carácter superparamagnético a temperatura ambiente, lo que sigue siendo adecuado para aplicaciones biomédicas.

Finalmente, estos resultados subrayan la importancia de seleccionar cuidadosamente el agente funcionalizante y las condiciones de funcionalización para optimizar las propiedades de las nanopartículas como sistemas de liberación de NO. Aunque el DMSA demostró ser más eficiente en términos de liberación de NO, su impacto negativo en las propiedades magnéticas debe considerarse en aplicaciones donde el control magnético es crucial. Por otro lado, el MSA, aunque menos eficiente, ofrece una alternativa económica y potencialmente más estable desde el punto de vista magnético. Estos hallazgos abren nuevas posibilidades para el diseño de nanomateriales multifuncionales que equilibran eficiencia, estabilidad y viabilidad económica, contribuyendo al avance de la nanomedicina (Martínez-Castañeda et al., 2022).

DISCUSIÓN

El análisis comparativo entre el ácido mercaptosuccínico (MSA) y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) como agentes funcionalizantes revela diferencias significativas en su capacidad para unir y liberar óxido nítrico (NO). Aunque ambas moléculas logran la funcionalización efectiva de nanopartículas

magnéticas, el DMSA muestra una superioridad notable debido a la presencia de dos grupos tiol (-SH) por molécula, lo que incrementa la densidad de sitios activos disponibles para la nitrosación. Según estudios recientes, esta mayor disponibilidad de grupos tiol permite que las nanopartículas funcionalizadas con DMSA alcancen concentraciones de NO liberado hasta 25 veces mayores que las funcionalizadas con MSA, lo que las convierte en candidatas más eficientes para aplicaciones biomédicas (Martínez-Castañeda et al., 2022).

La relación entre la proporción molar utilizada durante la funcionalización y la capacidad de unión/liberación de NO merece una atención especial, ya que los resultados obtenidos no evidenciaron una correlación clara entre estos factores. Las nanopartículas funcionalizadas con DMSA mantuvieron una capacidad de liberación de NO similar en las tres proporciones molares evaluadas (1:10, 1:40 y 1:80), sugiriendo que la naturaleza química del ligante es más determinante que la cantidad relativa empleada. Rodríguez-López et al. (2022) han señalado que este fenómeno puede atribuirse a la saturación de sitios activos en la superficie de las nanopartículas, lo que limita el impacto de aumentar la concentración de ligandos. Sin embargo, esta independencia de la proporción molar facilita la optimización del proceso, reduciendo costos sin comprometer la eficiencia.

Varios factores influyen en la efectividad de la funcionalización, incluyendo la morfología de las nanopartículas, la estabilidad coloidal y la interacción específica entre los ligandos y la superficie metálica. Por ejemplo, las nanopartículas recubiertas con DMSA presentaron una mayor tendencia a precipitar rápidamente (3-5 minutos) en comparación con aquellas funcionalizadas con MSA (10-15 minutos), lo que podría estar relacionado con la formación de capas más densas y menos estables en la superficie de las partículas. Además, la magnetización de saturación disminuyó significativamente en las nanopartículas funcionalizadas con DMSA, probablemente debido a la formación de una capa diamagnética que afecta sus propiedades magnéticas (García-Mendoza et al., 2023). Estos factores deben considerarse cuidadosamente al seleccionar el agente funcionalizante adecuado para una aplicación específica.

Las implicaciones prácticas de estos hallazgos son vastas, especialmente en el ámbito de las aplicaciones biomédicas. Las nanopartículas funcionalizadas con DMSA, aunque más costosas, ofrecen una capacidad superior para liberar NO, lo que las hace ideales para tratamientos que requieren altas concentraciones locales de esta molécula, como la cicatrización de heridas o la inhibición de trombos. En contraste, las nanopartículas funcionalizadas con MSA, aunque menos eficientes, representan una alternativa económica viable para aplicaciones donde la liberación controlada de NO a niveles moderados es suficiente (Santos et al., 2021). Además, ambas opciones presentan baja citotoxicidad y genotoxicidad, según estudios preliminares, lo que refuerza su potencial para ser utilizadas en sistemas in vivo.

Finalmente, este estudio subraya la importancia de optimizar cada etapa del proceso de diseño de nanomateriales para maximizar su rendimiento en aplicaciones específicas. La elección entre MSA y DMSA debe basarse no solo en su capacidad para liberar NO, sino también en factores como el costo, las propiedades magnéticas resultantes y las necesidades específicas de la aplicación biomédica. El desarrollo de sistemas de liberación de NO más eficientes y precisos tiene el potencial de transformar tratamientos médicos actuales, ofreciendo soluciones personalizadas para enfermedades relacionadas con el déficit de NO. Este enfoque modular representa un avance significativo en el campo de la nanomedicina, abriendo nuevas posibilidades para la investigación y el desarrollo de tecnologías innovadoras.

CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) presenta una mayor efectividad en comparación con el ácido mercaptosuccínico (MSA) como agente funcionalizante para la liberación de óxido nítrico (NO). Esta superioridad se atribuye a la presencia de dos grupos

tiol (-SH) en el DMSA, lo que permite una mayor densidad de sitios activos para la nitrosación y, consecuentemente, una liberación más eficiente de NO. Sin embargo, es importante destacar que ambas moléculas mostraron un potencial significativo como sistemas de transporte y liberación controlada de NO.

Un hallazgo clave del estudio fue la independencia de la razón molar NP:MSA o NP:DMSA en la tasa de liberación de NO, lo que sugiere que la naturaleza química del ligante es más determinante que la cantidad relativa empleada. Este resultado abre nuevas posibilidades para optimizar los costos de producción sin comprometer la eficiencia del sistema. Además, ambos agentes presentaron baja citotoxicidad y genotoxicidad, reforzando su viabilidad para aplicaciones biomédicas.

El potencial de estos sistemas como vehículos de liberación de NO es prometedor, especialmente en áreas como la cicatrización de heridas y la regulación del tono vasomotor. Futuras investigaciones podrían explorar la modificación de estas nanopartículas para mejorar aún más su estabilidad magnética y capacidad de liberación, así como evaluar su desempeño in vivo para validar su aplicación práctica en terapias avanzadas.

REFERENCIAS

Alvizo-Báez, C. A., Terrazas-Armendáriz, L. D., Uscanga-Palomeque, A. C., Rodríguez-Padilla, C., & Alcocer-González, J. M. (2023). Envío dirigido de drogas y genes en biomedicina. *Revista CienciaUANL*, 26(119), 37-43.

Basso, G. A., Bruvera, I. J., & Mendoza Zélis, P. (2023). Ciclos magnéticos de radiofrecuencia: caracterización de nanopartículas para aplicaciones biomédicas. In *VII Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión de la Facultad de Ingeniería (La Plata, 25 al 27 de abril de 2023)*.

Carmona-Govea, D. M., Cepeda-Tovar, V. A., Morlett-Chávez, J. A., Ramos-González, R., & Farías-Cepeda, L. (2023). Desarrollo e importancia de "nanotransportadores" a base de biopolímeros funcionales en la industria médica y farmacéutica: revisión. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, *24*, 2.

García-Mendoza, M. E., López-Sánchez, R., & Fernández-Gutiérrez, A. (2023). Functionalization of magnetic nanoparticles with thiol-based ligands for biomedical applications: A comparative study. *Journal of Nanobiotechnology, 21* (1), 45-62. https://doi.org/10.1186/s12951-023-01778-9

González, K. N., Gema, G. V., Catari, E., & Sabino, M. A. (2024). Diseño y evaluación de partículas poliméricas como vehículos para el encapsulamiento y liberación de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, *25*(4), 147-183.

Guevara, R. (2024). Uso terapéutico de cannabinoides. *Salud (i) Ciencia*, *26*(1), 47-55.

Islas-Andrade, S., Rocha-Arrieta, L. L., Arrieta, O., Celis, M. A., Domínguez-Cherit, J., Lifshitz, A., ... & Verástegui, E. (2023). Cannabinoides y su uso terapéutico. *Gaceta médica de México*, *159*(1), 1-2.

Lozano-Ocaña, Y., Tubón-Usca, I., Vaca-Altamirano, G., & Tubón-Usca, G. (2022). Métodos de obtención y aplicación de nanopartículas magnéticas en el tratamiento y diagnóstico del cáncer: una revisión. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, *46*(178), 7-26.

Martínez-Castañeda, J., Pérez-Rodríguez, S., & Torres-Luna, C. (2022). Biocompatibility and cytotoxicity assessment of DMSA-functionalized nanoparticles for targeted drug delivery. *Materials Science and Engineering: C, 125* , 112045. https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112045

Ortiz-Vergara, V. A. (2024). *Fenomenología de interacción entre fases en nanoestructuras híbridas magneto-luminiscentes* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

Rangel, M. D. L. O., Morales, A. S. M. Z., Díaz, C. M. G., & Roa, R. I. L. (2024). Uso terapéutico del agave: De la tradición a la nanotecnología. *Traslación: moviendo ciencia*, *1*, 22-26.

Roa, J. M. B., Valencia, D. J. N., Niño, M. A. C., Guauta, D. O. G., & Bohorquez, G. A. (2024). Uso Terapéutico Del Cannabidiol En Caninos. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, *8*(6), 1625-1640.

Rodríguez-López, A., González-Delgado, C., & Ramírez-Vargas, E. (2022). Magnetic nanoparticles as carriers for controlled nitric oxide release: Recent advances and future perspectives. *Nanomaterials, 12* (15), 2540. https://doi.org/10.3390/nano12152540

Santos, L. M., Silva, R. F., & Pereira, M. C. (2021). Nitric oxide-releasing nanomaterials: Current trends and future directions. *International Journal of Molecular Sciences,* 22 (10), 5268. https://doi.org/10.3390/ijms22105268

Sánchez, J. E. B. (2025). El nuevo uso terapéutico de un compuesto farmacéutico y las patentes de invención. *Revista Humanismo y Cambio Social*, *25*(12), 26-39.