www.mundonano.unam.mx | **Mundo Nano**
https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

Modelos cinéticos para evaluar la liberación controlada de fármacos desde exosomas◊

Kinetic models to evaluate the drug-controlled release from exosomes

Saúl Jiménez-Jiménez,*,♦ Alejandro Canales-Aguirre, Salomón Cordero-Sánchez,* José Gerardo Mejía-Hernández,*** David Quintanar-Guerrero,*** Rafael Villalobos-García*****

ABSTRACT: Exosomes are nanometer-sized vesicles that have been envisioned as potential drug delivery vehicles in mammals and plants. Exosomes as pharmaceutical systems must maintain quality attributes that allow an optimal pharmacokinetic and pharmacodynamic performance to produce the desired therapeutic effect. These same attributes, like size distribution, zeta potential, membrane integrity, among others, ensure the capability of fusion or internalization events in the target cell; however, the exosomes that could be used as nanocarriers must also demonstrate other attributes such as an optimal drug release profile. This drug delivery process is guided by diffusive phenomena, the gradual erosion of the membrane, and the drug permeability through the lipid bilayer, among others. To identify the contribution of each mechanism to drug release, *in vitro* evaluations are crucial. In this review, we discuss the kinetic results of different reports on formulations that include exosomes and show their relationship with the preparation methods. Finally, we observed that the drug release profiles of exosomes preferentially fit the Higuchi, Korsmeyer-Peppas, and Weibull models.
KEYWORDS: exosomes, release kinetic, Weibull equation, Higuchi equation, drug-controlled release.

RESUMEN: Los exosomas son vesículas de tamaño nanométrico vislumbradas como potenciales vehículos de entrega de fármacos en mamíferos y en plantas. Al igual que los sistemas farmacéuticos, los exosomas necesitan mantener atributos de calidad que permitan su adecuado desempeño farmacocinético y farmacodinámico para producir el efecto terapéutico deseado. Estos mismos atributos, tales como la distribución de tamaño, el potencial zeta, la integridad de la membrana, entre otros, permiten asegurar la capacidad de los eventos de fusión o la internalización de los exosomas en la célula diana, no obstante, los exosomas empleados como vehículos farmacéuticos también deben demostrar otros atributos como un adecuado perfil de liberación del fármaco. Este

Recibido: 1 de mayo, 2025. Aceptado: 27 de septiembre, 2025. Publicado: 24 de octubre, 2025.

◊ Saúl Jiménez-Jiménez agradece al programa de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación SECIHTI "Estancias Postdoctorales por México" por la Beca Postdoctoral 314168. José-Gerardo Mejía-Hernández agradece al programa de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación SECIHTI "Becas Nacionales para Estudios de Posgrado" por la Beca de Maestría 1313023. Este trabajo fue financiado parcialmente a través del proyecto de cátedras PIAPIME de la UNAM con ID 2.13.29.25 y por el programa PAPIIT de la UNAM con clave IN10452.
* Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química. Ciudad de México, México.
** Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica. Guadalajara, Jalisco, México.
*** Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica.
♦ Autor de correspondencia: saul.jimenez.1985@gmail.com

proceso de entrega del fármaco es guiado por los fenómenos difusivos, la gradual erosión de la membrana y la permeabilidad del fármaco a través de la bicapa lipídica. Para identificar la contribución de cada mecanismo sobre la liberación de fármacos son imprescindibles las evaluaciones *in vitro*. En esta revisión, discutimos sobre los resultados cinéticos de diferentes reportes sobre formulaciones con exosomas y mostramos su relación con los métodos preparación exosoma-fármaco. Finalmente, observamos que los perfiles de liberación de fármacos desde los exosomas se ajustan a los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.
PALABRAS CLAVE: exosomas, cinética de liberación, ecuación de Weibull, ecuación de Higuchi, liberación controlada de fármacos.

Introducción

Los exosomas corresponden a una clase de vesículas extracelulares de dimensiones nanométricas oscilando entre los 30 y 100 nm, y han sido propuestos como promisorios sistemas de liberación controlada de fármacos. La biogénesis de estos nanosistemas surge del endosoma tardío, a partir de la fusión interna de vesículas en el espacio intraluminal que eventualmente son liberadas por la célula en respuesta a diversos eventos fisiológicos (Mahmood *et al*., 2023). Cuando estos exosomas llegan a la célula diana pueden desencadenar una señalización a través de una interacción directa con los receptores extracelulares, ser absorbidos por fusión directa con la membrana plasmática o internalizarse. La fusión de membranas a través de la endocitosis permite capturar el contenido de los exosomas incluyendo moléculas de bajo peso molecular, ARNm, ARNsi, ADN, proteínas, etc. (Karmacharya, Kumar y Cho, 2023).

En los mamíferos, estos exosomas han sido identificados en diversos fluidos biológicos tales como la sangre, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo, el líquido sinovial y la saliva (Song *et al*., 2021; Zinoviev, Hellen y Pestova, 2020; Batagov y Kurochkin, 2013; Wu *et al*., 2017; Reseco *et al*., 2024; Nieszporek *et al*., 2024; M. Li *et al*., 2021; He *et al*., 2023), además, se ha demostrado que los exosomas mantienen un amplio repertorio de funciones biológicas incluyendo los mecanismos de transcripción y traducción de señales, la reparación de los tejidos, la respuesta inmunitaria, la regeneración celular, la apoptosis, la migración celular, la regulación metabólica, por mencionar algunos (K. W. A. Lee *et al*., 2024; Lionetti, 2022). Por otro lado, en organismos sésiles como las plantas, la presencia de los exosomas ha sido relacionada con las interacciones mutualistas, las interacciones planta-patógeno y en el desarrollo meristemático apical y radicular (A. Chen, He y Jin, 2022; Wang *et al*., 2024; Q. Chen *et al*., 2021; Kitagawa, Xu y Jackson, 2022; Y. Liu, Castro Bravo y Liu, 2021; N. Liu *et al*., 2024). Si bien, los exosomas tienen una diversidad de funciones biológicas, también exhiben atributos intrínsecos como su capacidad para atravesar las membranas biológicas, su administración intravenosa, estabilidad durante su circulación sistémica, baja inmunogenicidad, mayor biocompatibilidad superior a otros sistemas como los liposomas, niosomas, nanopartículas de oro, etc. Estas características, en conjunto con sus propiedades fisicoquímicas, han facilitado postular a los exosomas como sis-

https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

temas farmacéuticos de liberación de fármacos (Johnsen *et al*., 2014; Kooijmans *et al*., 2012). Aunque estas ventajas han sido plenamente demostradas, aún quedan otros retos tecnológicos por vencer cómo la obtención de una cinética de liberación de fármaco deseable para dar lugar a sistemas farmacéuticos de liberación controlada (Jokhio, Peng y Peng, 2024; Johnsen *et al*., 2014; Maillot *et al*., 2021). Algunas desventajas del diseño de exosomas como vehículos farmacéuticos son la estandarización de su producción, bajos rendimientos y su escalamiento industrial, entre otros. En resumen, de acuerdo con la composición del contenido intra-exosomal, el reclutamiento preferencial de los exosomas sobre un sitio específico y la capacidad de transporte y entrega de material exógeno sobre células receptoras, los exosomas han permitido posicionarse como potenciales nanoacarreadores de fármacos y como potenciales sistemas farmacéuticos de liberación controlada (tabla 1).

En esta revisión, analizamos los modelos cinéticos utilizados hasta ahora para explicar los mecanismos de liberación de fármacos desde los exosomas, así como las propiedades de diseño que podrían afectar sensiblemente la tasa de liberación del fármaco.

Estructura y composición de los exosomas

Los exosomas son estructuras nanométricas que fluctúan entre los 30 y 100 nm de diámetro cuya geometría en estado nativo suele ser esferoide, y en su estado deshidratado pueden cambiar a una forma bicóncava o en forma de copa (Chernyshev *et al*., 2015; Skliar y Chernyshev, 2019; Gul *et al*., 2018). Debido a su tamaño y estructura, ha sido posible su aislamiento y caracterización mediante el uso de gradientes de sacarosa y de ultracentrifugación del orden de 10,000 g (Greening *et al*., 2015; Gupta *et al*., 2018; K. Li *et al*., 2018; M. Zhou *et al*., 2020). La composición básica de un exosoma consiste en una bicapa lipídica de composición variable, principalmente por esfingomielina, colesterol, esfingolípidos y ceramidas, las cuáles albergan un repertorio específico de proteínas transmembranales, tales como algunos miembros de la familia de las tetraspaninas (CD63, CD9 y CD81) y las integrinas, mientras que en el entorno intraexosomal se compone de otras proteínas solubles, tales como las proteínas del complejo de clasificación endosomal necesarias para el transporte por la vía ESCRT como la proteína TSG101, ALIX y las proteínas de choque térmico, la actina y las flotilinas, etc. (figura 1).

Por otro lado, la composición lipídica de los exosomas es compleja y tiene un valor agregado sobre su funcionalidad por encima de otros sistemas de escala nanométrica como los liposomas. Algunas de estas proteínas y lípidos han servido para desarrollar una farmacocinética más selectiva, promoviendo una biodistribución preferencial de los exosomas hacia algunos órganos y células diana, por ejemplo, la presencia de fosfatidilserina, de integrinas o tetraspaninas han sido identificados como mediadores eficaces para mejorar la biodistribución de los exosomas en diferentes tejidos (Willms

Tabla 1. Ensayos clínicos en donde se utilizan exosomas para el tratamiento de diversas enfermedades.

Estudio	Objetivo del estudio	Enfermedad	Exosoma	Vía de administración	Duración del estudio al 2025	Fase clínica reportada hasta febrero del 2025	Financiamiento/Ciudad
06539273	Evaluar el efecto de los exosomas de células estromales sobre la densidad capilar.	Alopecia androgénica	Complejo de Exosomas	Subcutánea	4 meses	III	Universidad Yeditepe, Estambul, Turquía
06812637	Evaluar la eficiencia de los exosomas en la cicatrización de úlceras diabéticas.	Úlcera del pie diabético	WJ-MSC	Tópica	5 meses	I	Universidad Kafr El-Shaikh, Egipto
05523011	Evaluar el perfil de seguridad y la tolerancia de los exosomas derivados de MSCs*	Psoriasis	MSC	Tópica	2 meses	I	Paracrine Terapéutica Dermatológica S. R. L., Singapur
05261360	Caracterizar los exosomas y células madre mesenquimatosas del líquido sinovial de las articulaciones.	Artralgia	SF-MSC-EX SF-MSC	Intrarticular	2 años	II	Universidad Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turquía
05043181	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia preliminar de la nanoplataforma de ARNm de exosomas para la terapia génica en la hipercolesterolemia.	Hipercolesterolemia	LDLR	Intravenosas/ peritoneal	5 años	I	Hospital Tang-Du , Shaanxi, China
04602442	Evaluar la vía de administración por inhalación de los exosomas para reducir la inflamación, el daño pulmonar y estimular los procesos regenerativos en pacientes con COVID-19 severo.	Neumonía por SARS-CoV-2	EXO 1, EXO 2	Inhalatoria	10 meses		Olga Tyumina, Samara, Rusia
05216562	Evaluar el efecto de los exosomas derivados de MSCs como adyuvante en el tratamiento de COVID-19.	Infección por SARS-CoV-2	MSC	Intravenosa	1 año y 6 meses	II - III	Laboratorio de Biotecnología Dermama, Yakarta, Indonesia
06543667	Evaluar el perfil de seguridad y eficacia de los exosomas derivados de células madre limbares para el tratamiento de los síntomas del síndrome de ojo seco.	Síndrome de ojo seco	LSC-Exo	Oftálmica	8 meses	I	Universidad de Ciencias Médicas de Irán, Teherán, Irán
04491240	Evaluar la vía de administración por inhalación de los exosomas derivados de MSCs para reducir la inflamación y el daño pulmonar por COVID-19.	Neumonía por SARS-CoV-2	EXO 1, EXO 2	Inhalatoria	3 meses	I - II	Centro Médico Dinasty, Samara, Rusia
04389385	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas derivados de células T como agente biológico para tratamiento de la neumonía viral grave.	Neumonía por SARS-CoV-2	CSTC-Exo	Inhalatoria	1 año y 1 mes	I	Universidad TC Erciyes, Kayseri, Turquía
05813379	Evaluar la ralentización en el proceso de envejecimiento de la piel mediante el uso de exosomas derivados de MSCs.	Anti-envejecimiento	MSC	Subcutánea	1 año y 7 meses	I - II	Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán, Isfahán, Irán

Continúa ▼

06536712	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas derivados de **hPMSCs en la prevención de temprana de la anastomosis.	Cáncer rectal	hPMSCs	Intraperitoneal	4 meses	I	Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, Irán
04747574	Evaluar el perfil de seguridad de los exosomas CD24 en pacientes con COVID-19 moderado/severo.	SARS-CoV-2	EXO-CD24	Inhalatoria	6 meses	I	Centro Médico Tel Aviv, Tel Aviv, Israel
04213248	Determinar si los exosomas derivados ***UMSCs pueden mitigar los síntomas del síndrome de ojo seco.	Síndrome de ojo seco	UMSC-exo	Oftálmica	3 años y 9 meses	I - II	Centro Oftalmológico Zhongshan, Cantón, China
05060107	Evaluar el perfil de seguridad de los exosomas derivados de MSCs administrados en la rodilla de pacientes con osteoartritis sintomática de leve a moderada.	Osteoartritis de rodilla	Exosomas	Intrarticular	2 años	I	Francisco Espinoza, Santiago, Chile
06239207	Evaluar el tratamiento de la alopecia androgénica en pacientes a través de la administración de exosomas.	Alopecia androgénica	GFC CELL EXO SCALP KIT	Intradérmica	10 meses	II	Hospital de Servicios Lahore, Punjab, Pakistán
04602104	Evaluar los exosomas derivados de células madre mesenquimatosas alogénicas en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).	SDRA	hMSC-Exos	Inhalación	2 años y 1 mes	I - II	Hospital Ruijin, Shanghái, China
02138331	Evaluar el uso de las microvesículas derivadas de MSCs de cordón umbilical para reducir la inflamación y el control glucémico.	Diabetes Mellitus Tipo 1	MSC	Intravenosa	5 meses	II - III	Comité General de Hospitales e Institutos de Enseñanza, Egipto, El Cairo, Egipto
06138210	Evaluar el perfil de seguridad y eficacia de los exosomas derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas (GD-iExo-003) en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares.	Accidente cerebrovascular isquémico agudo	GD-iExo-003	Intravenosa	1 año y 3 meses	I	Hospital Xuanwu, Pekín, China
04544215	Evaluar la eficacia y el perfil de seguridad del tratamiento con MPC-Exos en infecciones pulmonares causadas por bacilos gramnegativos resistentes a antibióticos carbapenémicos.	Resistencia a medicamentos	MPC	Inhalación	4 años y 2 meses	I - II	Hospital Ruijin, Shanghái, China
06482541	Determinar si las microinyecciones con exosomas derivados de MSCs del cordón umbilical contribuyen en el tratamiento de la alopecia androgénica.	Alopecia androgénica	Exosomas de WJMSC	Tópica	1 año y 1 mes	I	Dermatología Levit, Nueva York, EUA
01159288	Evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de exosomas derivados de células dendríticas cargadas con antígenos tumorales (Dex) para el tratamiento de cáncer de pulmón.	Cáncer de pulmón no microcítico	Exosomas de células dendríticas: Dex2	Intradérmica	5 años	II	Instituto Gustave Roussy, Villejuif, Francia

Continúa ▼

Tabla 1. Ensayos clínicos en donde se utilizan exosomas para el tratamiento de diversas enfermedades (continuación).

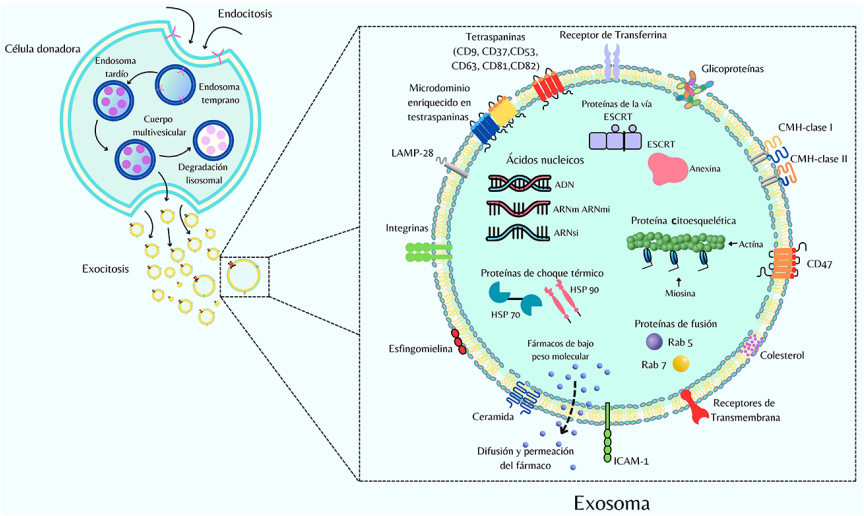
Estudio	Objetivo del estudio	Enfermedad	Exosoma	Vía de administración	Duración del estudio al 2025	Fase clínica reportada hasta febrero del 2025	Financiamiento/Ciudad
05413148	Estudiar la eficacia de los exosomas ***UMSCs en el tratamiento de la retinitis pigmentosa.	Retinitis pigmentosa	UMSCs gelatina de Wharton	Inyección subtenoniana	1 año y 4 meses	II - III	Universidad Erciyes, Kayseri, Turquía
05738629	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas derivados de MSCs pluripotentes (PSC-MSC-Exo).	Síndrome de ojo seco	PSC-MSC-Exo	Oftálmica	1 año y 11 meses	I - II	Universidad de Zhejiang, Zhejiang, China
06072794	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas derivados de ***UMSCs para la insuficiencia ovárica prematura y reserva ovárica disminuida.	Insuficiencia ovárica prematura	VL-PX10	Intravenosa	2 años y 2 meses	I	Vitti Labs, LLC, Oklahoma, EUA
04849429	Comparar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas frente a un placebo en pacientes con dolor lumbar discogénico.	Dolor crónico de espalda baja	Plasma rico en plaquetas (PRP) con exosomas	Intramuscular	10 meses y 15 días	I	Fundación Dr. Himanshu Bansal , Uttarakhand, India
04902183	Evaluar la efectividad y el perfil de seguridad de los exosomas que sobrexpresan CD24 para prevenir el deterioro clínico en pacientes con infección moderada o grave por COVID-19.	SARS-CoV-2	CovenD24™	Inhalación	2 meses y 23 días	II	Sociedad Médica de Atenas, Atenas, Grecia
04276987	Estudiar el perfil de seguridad y la eficacia de exosomas derivados de MSCs-Exo en pacientes graves con neumonía.	SARS-CoV-2	MSC	Inhalación	5 meses	I	Hospital Ruijin, Shanghái, China
05669144	Minimizar el daño de una afección cardiaca mediante la administración de exosomas derivados de MSCs.	Infarto, isquemia y aturdimiento miocárdico	MSC	Intracoronaria e Intramiocárdica	2 años y 5 meses	I - II	Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, Irán
03608631	Evaluar la dosis óptima y los efectos secundarios de los exosomas derivados de MSCs con RNAsi en el cáncer pancreático metastásico.	Adenocarcinoma pancreático metastásico	MSCs con siRNA KrasG12D	Intravenosa	4 años y 3 meses	I	Centro de Cáncer MD Anderson, Houston, Texas, EUA
05947747	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas que sobrexpresan CD24, para prevenir el deterioro clínico en pacientes con**** SDRA.	SDRA	EXO-CD24	Inhalación	2 años y 5 meses	II	Nano24med, Tel Aviv, Israel
04969172	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas que sobrexpresan CD24 para prevenir el deterioro en pacientes con COVID-19 moderado o grave.	SARS-CoV-2	Exosomas que sobrexpresan CD24	Inhalación	1 año	II	Eli Sprecher, MD, Tel Aviv, Israel
05354141	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de las vesículas extracelulares, frente a placebo, para el tratamiento del ****SDRA moderado a severo.	SDRA	ExoFlo™	Intravenosa	3 años y 2 meses	III	Direct Biologics,LLC, EUA

Continúa ▼

04493242	Evaluar la seguridad y la eficacia de la de vesículas extracelulares derivadas de médula ósea (ExoFlo), en el tratamiento de ****SDRA moderado a severo.	SDRA por SARS-CoV-2	ExoFlo™	Intravenosa	8 meses	II	Direct Biologics,LLC, EUA
05387278	Estudiar el perfil de seguridad y los beneficios del WJPure™ y EVPure™ en el tratamiento de pacientes con ****SDRA moderado a severo.	SDRA por SARS-CoV-2	EV-Pure™ y WJ-Pure™	Intravenos	9 meses	I	Vitti Labs LLC, Misuri, EUA
04664738	Determinar el perfil de seguridad de un tratamiento biológico terapéutico, en participantes con heridas en el sitio de injerto de piel.	Injerto de piel	Producto de exosomas purificados	Tópico	2 años y 11 meses	I	Rion Inc., Florida, EUA
04388982	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de los exosomas derivados de células madre mesenquimatosas adiposas alogénicas (MSCs-Exos) en sujetos con enfermedad de Alzheimer.	Enfermedad de Alzheimer	MSCs-Exos	Nasal	2 años y 2 meses	I - II	Hospital Ruijin, Shanghái, China
04384445	Evaluar la seguridad y la eficacia del Zofin™ (exosomas derivados del líquido amniótico) para el tratamiento del SARS moderado a grave.	SDRA por SARS-CoV-2	Zofin™	Intravenosa	2 años y 8 meses	I - II	ZEO ScientifiX, Inc., California, EUA
05228899	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia del Zofin (exosomas derivados del líquido amniótico) administrados en sujetos que experimentan síntomas prolongados de COVID-19.	SARS-CoV-2	Zofin™	Intravenosa	1 año y 6 meses	I - II	ZEO ScientifiX, Inc., California, EUA
06319287	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de PEP™-TISSEEL en sujetos que presentan úlcera de pie diabético	Úlcera en pie diabético	Producto de exosomas purificados	Tópica	4 meses	II	Rion Inc., Ohio, EUA
06598202	Evaluar la seguridad y la eficacia de exosomas derivados de MCSs de sangre del cordón umbilical humano (hUC-MSC-sEV-001) en pacientes con esclerosis.	Esclerosis lateral amiotrófica	hUC-MSC-sEV-001	Nasal	1 año y 6 meses	I - II	Hospital Xuanwu, Pekín, China
03228277	Evaluar la eficacia de Olmutinib (Olita™) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.	Cáncer de pulmón	Olmutinib™	Oral	2 años	II	Centro Médico de la Universidad Konkuk, Seúl, Corea del Sur
06463132	Evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de exosomas purificados (PEP) reconstituido con solución salina normal con y sin EUFLEXXA™.	Osteoartritis	Producto de exosomas purificados	Intrarticular	1 año	I	Rion Inc., Minnesota, EUA

Abreviaturas: *MSC, MSCs: células madre mesenquimales, ** hPMSCs: células madre mesenquimatosas peritoneales humanas, *** UMSCs: células madre mesenquimatosas umbilicales, ****SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.
Fuente: ClinicalTrials.gov (2025).

FIGURA 1. Estructura básica de un exosoma.



Fuente: Elaboración de los autores.

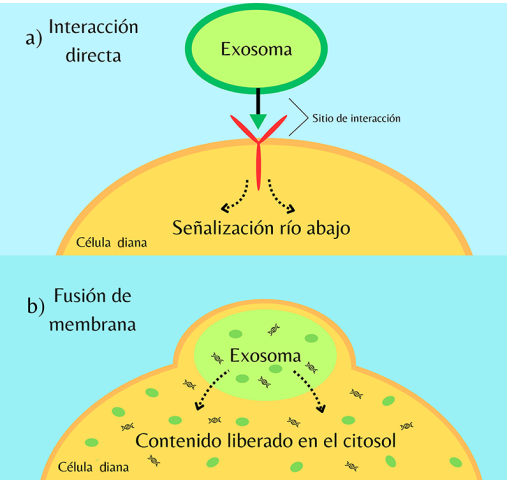
et al., 2016; Morishita *et al*., 2017; Xu *et al*., 2025). En resumen, la estructura y composición de los exosomas son el punto de partida para comprender cómo se direcciona la entrega de su contenido y cómo se distribuye la entrega del fármaco en los sistemas *in vivo*.

El perfil de liberación *in vitro* del fármaco como atributo de calidad de los exosomas

Los atributos de calidad de un producto biofarmacéutico son las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que garantizan su eficacia, seguridad, pureza e identidad. Estos mismos atributos, tales como la distribución de tamaño con perfiles gaussianos, valores negativos del potencial zeta de alrededor de -30mV, la integridad de la membrana, entre otros, permiten asegurar la capacidad de los eventos de fusión o la internalización de los exosomas en la célula diana, no obstante, los exosomas empleados como vehículos farmacéuticos también deben demostrar otros atributos de calidad. En los exosomas, una de las propiedades relacionadas con su eficacia es la tasa de liberación del fármaco. A diferencia de los sistemas farmacéuticos convencionales, la cinética de liberación del fármaco desde los exosomas puede ser descrita de manera particular cuando se estudian en condiciones *in vivo* o *in vitro* (figura 2). La caracterización *in vivo* recae en el éxito de los eventos de fusión o interacción exosoma-célula diana o bien, en la internalización de dichas vesículas para la descarga completa del fármaco en la célula diana (Mahmood *et al*., 2023).

https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

FIGURA 2. Interacciones de los exosomas con las células diana.



Fuente: Elaboración de los autores.

En contraste, los estudios de liberación de fármacos bajo condiciones *in vitro* involucran una serie de fenómenos termodinámicos y de transferencia de masa tales como la difusión y la partición del fármaco a través de la bicapa lipídica. En este contexto, las cinéticas de liberación de fármaco *in vitro* desde los exosomas también están vinculadas con el diseño de la formulación, métodos de preparación y la compatibilidad entre los componentes de la formulación. En esta revisión, se discuten varios ejemplos de formulaciones, en donde, además de evaluar el mecanismo de liberación del fármaco, también ponemos de manifiesto su utilidad tecnológica en términos de diseño y funcionalidad.

Fenómenos fisicoquímicos involucrados en la liberación de fármacos desde exosomas

En las formulaciones sólidas, el proceso de disolución es el primer paso antes de que el fármaco se difunda a través de la forma farmacéutica. Esto se basa en el modelo de Noyes-Whitney cuya ecuación es la siguiente:

$$\frac{dM}{dt} = KS(C_s - C_t) \tag{1}$$

En esta ecuación, dM/dt es la velocidad de disolución de la masa de una partícula desde una superficie S, K es la constante de transferencia de masa, y $C_s - C_t$ es el gradiente de concentración en donde C_s y C_t corresponden a la solubilidad en equilibrio y la concentración del fármaco en el medio de liberación en el tiempo t, respectivamente (Dash *et al.*, 2010; Mircioiu *et al.*, 2019; Noyes y Whitney, 1897). No obstante, en el caso de los exosomas, el fármaco

ya se encuentra disuelto pudiendo iniciar con su liberación a través de un proceso de partición y difusión incluso antes de la administración del fármaco. La difusión es el fenómeno de transporte de masa y la partición de una especie química es un mecanismo termodinámico, y ambos dan lugar al proceso de liberación de fármacos desde los exosomas bajo condiciones de estudio *in vitro*. A continuación, describimos brevemente las bases fisicoquímicas que involucran ambos procesos.

Difusión. La difusión es un fenómeno de transporte de masa cuya formulación matemática fue desarrollada a partir de los principios de transferencia de calor de Fourier publicado en 1822 y posteriormente aplicada al fenómeno de difusión propuesto por Fick en 1855. Este último trabajo pionero describe analíticamente el flujo de masa de una especie química determinada, como una cantidad vectorial representando la cantidad de esta especie, ya sea en unidades molares o de masa, que pasa durante un determinado incremento de tiempo a través de un área normal al vector. El flujo puede definirse haciendo referencia a coordenadas que se encuentran fijas en el espacio o a coordenadas que se mueven a una velocidad promedio (Welty *et al*., 2014). Una relación empírica para este flujo molar es postulada a través de la primera ley de Fick, la cual puede ser expresada como:

$$\vec{J}_{A,z} = -D_{AB}\frac{dc_A}{dz} \tag{2}$$

Donde $\vec{J}_{A,z}$ es el flujo molar o flujo difusivo en la dirección z en relación con la velocidad promedio molar, dC_A/dz es el gradiente de concentración en la dirección z, y D_{AB} es un factor de proporcionalidad y es conocida como difusividad en masa o coeficiente de difusión del componente A que difunde a través del componente B y sus dimensiones fundamentales son m^2/s (Welty *et al*., 2014). La difusividad de masa varía de acuerdo con la presión, la temperatura y la composición del sistema y sus valores fluctúan en varios ordenes de magnitud entre gases (en el intervalo de 5×10^{-6} m^2/s a 1×10^{-5} m^2/s), líquidos (en el intervalo de 10^{-10} m^2/s a 10^{-9} m^2/s) y sólidos (en el intervalo 10^{-14} m^2/s a 10^{-10} m/s). Recientemente, se ha descrito que los exosomas tienen velocidades de difusión del orden de 0.0015-0.004 mm^2/s (Mahmood *et al*., 2023).

Asimismo, la segunda ley de Fick describe el cambio en la concentración de una sustancia en difusión no estacionaria. Se trata de una ecuación diferencial parcial que en una dimensión es descrita como:

$$D_{AB}\frac{\partial^2 c_A}{\partial x^2} = \frac{\partial c_A}{\partial_t} \tag{3}$$

En esta forma, la ecuación anterior tiene un número infinito de soluciones, incluida la solución trivial $c(x,t) = 0$. No obstante, la aplicación de estos modelos también requiere la declaración de condiciones a la frontera, y para los exosomas, pueden ser representados por las interfaces de las membranas. Sin embargo, la ecuación (3) presenta el inconveniente cuando la solución solo satisface

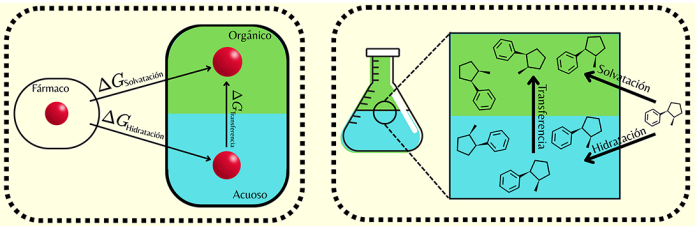
https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

algunas "condiciones iniciales y de contorno". Una estrategia para simplificar el cálculo es considerar las fronteras a distancia "infinita". Por otro lado, la complejidad de la solución matemática se incrementa cuando los límites son dinámicos, similar a lo que sucede en sistemas hinchables o erosionables, aunque particularmente en los nanosistemas como los exosomas, las interfaces pueden ser consideras estáticas y con geometría curva o esférica simplificando en gran medida su descripción matemática. Sin embargo, las soluciones con un impacto tecnológico están vinculadas con las condiciones iniciales y de contorno. Por consiguiente, la modelización de la velocidad de liberación conlleva la identificación de dichas condiciones y dada su aplicabilidad, es habitual exhibir soluciones directas sin especificar las condiciones iniciales y de contorno.

Partición. El coeficiente de partición (P) o coeficiente de reparto (K) expresa la distribución de masa en un sistema bifásico y es una relación entre las concentraciones de una sustancia no ionizada que está en equilibrio entre dos fases inmiscibles, como agua y *n*-octanol, y se usa para medir la lipofilicidad de una sustancia, un término que explica la solubilidad del fármaco en un medio lipídico determinado (figura 3).

FIGURA 3. Ciclo termodinámico utilizado para calcular las energías libres de transferencia a partir de las energías libres de solvatación.

Ecuaciones clave para explicar el proceso de partición de fármacos a través dos fases inmiscibles .



$$log\,(P) = \frac{-\Delta G_{Transferencia}}{RTln\,(10)}$$

$$\Delta G_{Transferencia} = \Delta G_{Solvatación} - \Delta G_{Hidratación}$$

Fuente: Elaboración de los autores.

El valor P comúnmente se reporta como el logaritmo del cociente de concentraciones:

$$P = \frac{[soluto]_{Orgánico}}{[soluto]_{Acuoso}} \tag{4}$$

Por lo tanto, el valor de log P es proporcional a la energía libre de transferencia ($\Delta G_{Transferencia}$) entre los dos solventes y puede relacionarse con las energías libres de solvatación ($\Delta G_{Solvatación}$) e hidratación ($\Delta G_{Hidratación}$) y está dado por:

$$\log P = \frac{-\Delta G_{Transferencia}}{RT \ln 10} \tag{5}$$

$$\Delta G_{Transferencia} = \Delta G_{Solvatación} - \Delta G_{Hidratación} \tag{6}$$

Donde R es la constante de los gases ideales y T la temperatura. Actualmente, existe un gran número de herramientas computacionales y experimentales para estimar los coeficientes de partición de un fármaco entre el octanol y el agua (log P_{oct}) y cuyo cálculo es de interés para diversas áreas tecnológicas (Bannan *et al*., 2016). Ciertamente, la utilidad de los coeficientes de partición se centra en determinar el modo de transferencia de un fármaco en diferentes entornos biológicos, como la bicapa lipídica, pero también en el diseño de la vía de administración y en la compatibilidad de la formulación farmacéutica con el fármaco. Por ejemplo, los fármacos con un valor de coeficiente de partición alto pueden atravesar fácilmente la membrana biológica, mientras que, aquéllos con un valor de coeficiente de partición más bajo no son adecuados para traducirse en formulaciones de liberación controlada por vía oral. Por el contrario, para la absorción oral, el perfil de partición del fármaco en un rango de pH ácido es pertinente para la ventana de absorción gastrointestinal. También, este coeficiente de partición puede ser afectado por el cambio en la composición lipídica de los exosomas modificando su tasa de liberación del fármaco. Esto sugiere que el desarrollo de una formulación farmacéutica que contenga exosomas debe considerar los coeficientes de partición del fármaco y la composición de la bicapa lipídica como parámetros de diseño farmacéutico.

Modelamiento matemático de la cinética de liberación de fármacos desde exosomas *in vitro*

La liberación de fármaco desde un sistema de liberación controlada, por ejemplo, una tableta polimérica, un dendrímero, un liposoma, un parche transdérmico o un exosoma puede generalizarse como la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t dividida por la cantidad total de fármaco liberado a tiempo infinito:

$$Fracción\ liberada = \frac{M_t}{M_\infty} \tag{7}$$

M_t y M_∞ son las cantidades acumuladas de fármaco liberadas en cualquier momento (t) y las cantidades de fármaco liberadas a tiempo infinito, respectivamente (Dash *et al*., 2010). Experimentalmente, la liberación del fármaco desde exosomas *in vitro* puede ser llevada a cabo por un gran número de métodos, especialmente por el de difusión a través de una membrana para diálisis (Gul *et al*., 2018; Sadeghi Ghadi *et al*., 2019; He *et al*., 2023). El método de diálisis consiste en la difusión del fármaco a través de una membrana semipermeable. El principio de este proceso implica dos procesos cinéticos, el primero está relacionado con la cinética de liberación de la sustancia farmacológica del portador y es descrito por una constante de tasa de liberación k_{rel} y el segundo está relacionado

https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

con la tasa de permeación a través de una membrana de diálisis y es descrito por la constante de tasa de permeación de la membrana k_m (Mast *et al*., 2021).

En resumen, el modelamiento matemático para la liberación de fármacos desde sistemas de farmacéuticos convencionales puede ser aplicado y ajustado al estudio de la cinética de liberación de fármacos desde los exosomas (tabla 2). Mientras que los eventos de fusión o internalización con la célula diana son interpretadas en términos del número de interacciones o eventos de éxito de la fusión de estos exosomas con la célula diana.

Cinética de liberación de orden cero

La liberación controlada de un fármaco se puede expresar mediante una cinética de orden cero, mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dM}{dt} = -K_0 \tag{8}$$

Donde dM/dt es la tasa de liberación de fármaco disuelto al tiempo t y K_0 es la constante de liberación de orden cero (Dash *et al*., 2010; Doadrio *et al*., 2015). Los datos de liberación se representan como la cantidad del fármaco remanente en comparación con el tiempo, lo cual da una línea recta con una pendiente negativa igual a k_0 o como el porcentaje de fármaco disuelto acumulado con una pendiente positiva de k_0 (tabla 2). Esta cinética de liberación puede ser útil para fármacos administrados por vía transdérmica como los liposomas y posiblemente en los exosomas. Por ejemplo, los nanoliposomas han sido empleados como portadores de propóleo, un hepatoprotector, que ha demostrado diferentes comportamientos cinéticos diferenciados por la acidez del medio de liberación, obteniendo una cinética de orden cero en medios ácidos y una cinética de primer orden en medios alcalinos (Ambardekar *et al*., 2012). En exosomas, esta clase de cinéticas ha sido menos frecuente. Por ejemplo, un estudio en el que se evaluaron los métodos de co-incubación y los cambios de temperatura para la carga de veneno de serpiente en exosomas mostraron diferencias significativas. El método de co-incubación mostró una tasa de liberación más prolongada con un 93% liberado en 8.5 h, comparado con el método de ciclos de congelación-descongelación. La cinética encontrada se ajustó a un modelo de orden cero, con un valor de R^2 = 0.946, indicando que la velocidad de liberación del veneno es independiente de la concentración contenida en el exosoma al tiempo t (Ramesh *et al*., 2025).

Modelo cinético de primer orden

La liberación controlada de un fármaco también se puede expresar mediante una cinética de primer orden, mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dM}{dt} = -K_1 C \tag{9}$$

Donde dM/dt es la tasa de liberación de fármaco disuelto al tiempo t, k_1 es la constante de liberación de primer orden expresado como tiempo^{-1} y C es la concentración de fármaco al tiempo t. Los datos de liberación se representan como el logaritmo del porcentaje del fármaco remanente en el sistema en com-

Tabla 2. Modelos cinéticos utilizados en el estudio de la liberación de fármacos desde exosomas.

Métodos	Ventaja(s)	Desventaja(s)	Ejemplo	Referencia
Sonicación	La liberación de fármaco es continua y altamente eficiente.	Agregación de exosomas afectando la estructura de sus proteínas de membrana.	Exosomas derivados de la línea celular U-87 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.	Salarpour *et al.* (2019)
Electroporación	Fácil operación y su aplicación es útil para encapsular RNA.	Puede provocar la precipitación de ARN o la agregación de exosomas, reduciendo la eficiencia de carga del fármaco.	Exosomas derivados de células HEK293T cargados con RNAsi dirigido contra CLTC para bloquear la endocitosis mediada por el MPS en el bazo y el hígado.	Wan *et al.* (2020)
Transfección	Promueve una mayor estabilidad de los exosomas.	No recomendable para ácidos nucleicos.	Exosomas derivados de preosteoblastos en condiciones de crecimiento están enriquecidos con miARN let-7, los cuales regulan la diferenciación osteogénica tras la transfección con los exosomas que contienen estos inhibidores de miARN.	Park *et al.* (2020)
Incubación directa	Dependencia de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.	La tasa de encapsulación es relativamente baja.	Exosomas derivados de células RAW264.7 para tratar infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.	Yang *et al.* (2018)
Incubación indirecta	Se utiliza principalmente para fármacos de bajo peso molecular y con baja citotoxicidad.	La tasa de encapsulación es relativamente baja.		
Extrusión	La eficiencia de carga del fármaco con este método es alta, y el tamaño de los exosomas obtenidos es uniforme.	Bajo estudio.	Exosomas derivados de células de mamíferos genéticamente modificadas recubiertas en AuNP (nanopartículas de oro).	Khongkow *et al.* (2019)
Carga asistida por saponina	Es altamente eficiente.	Las saponinas pueden causar cambios en la permeabilidad de la membrana de los exosomas.	Exosomas derivadas de células madre mesenquimatosas endometriales humanas primarias para cargar oligonucleótidos.	Oshchepkova *et al.* (2019)
Ciclo de congelación-descongelación	Es de fácil operación, utiliza condiciones suaves.	Pueden inducir la agregación de exosomas, y la tasa de encapsulación generalmente es más baja que la del ultrasonido o la extrusión.	Exosomas derivadas de células madre de médula ósea utilizados como sistema de entrega del gen miR-140 para regenerar cartílago *in vivo*.	Lee *et al.* (2020)
Choque térmico	No afecta la morfología del exosoma y mejora su inmunogenicidad.	Afecta la fluidez de las membranas de los exosomas y la estabilidad de la carga.	Exosomas derivados de células de melanoma murino para la encapsulación de partículas de oro huecas (HGNs).	Sancho-Albero *et al.* (2019)
Método del gradiente de pH	La eficiencia de este método es comparable a la del ultrasonido o la electroporación y la estabilidad de los ácidos nucleico no se ve afectada.	Reduce o agrega el contenido total de proteínas en las vesículas extracelulares.	Exosomas derivados de células HEK-293T para promover la carga de ácidos nucleicos.	Jeyaram *et al.* (2020)
Diálisis hipotónica	La eficiencia de carga puede mejorarse de manera notable.	Induce un desplazamiento en la distribución del tamaño del exosoma.	Exosomas de origen endotelial, canceroso y de células madre empleados para aumentar la eficiencia de encapsulación de fármacos.	Fuhrmann *et al.* (2015)

Fuente: Elaboración de los autores.

https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

paración con el tiempo, lo cual da una línea recta con una pendiente negativa con valor igual a k_1 o como el logaritmo del porcentaje acumulado liberado en comparación con el tiempo, lo que da una línea recta con una pendiente positiva con valor igual a k_1 (tabla 2). Aunque este tipo de comportamientos se espera en sistemas que dependen de la concentración remanente de fármaco en el sistema farmacéutico, el número de ejemplos encontrados en la literatura es limitado.

Modelo Higuchi

El modelo de Higuchi es una relación matemática propuesta por Takeru Higuchi para describir la velocidad de liberación controlada de una formulación viscosa, untuosa y semisólida destinada a la aplicación tópica y cuya liberación estaba directamente relacionada con la cantidad de fármaco absorbida en la piel (Higuchi, 1961).

$$Q = \sqrt{(Dt(2C_0 - C_s)(C_s)} \tag{10}$$

Q = la cantidad absorbida al tiempo t por unidad de área expuesta;
D = constante de difusión de una molécula de fármaco en la base del ungüento;
C_0 = concentración del fármaco en unidades/cm^3;
C_s = solubilidad del fármaco en la base del ungüento como unidad/cm^3.

Posteriormente, esta ecuación fue extendida y ajustada a nuevas geometrías y a distintas clases de matrices, etc., pudiendo ser expresada como la fracción de masa liberada con respecto a la cantidad total liberada a tiempo infinito:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H\, t^{½} \tag{11}$$

Siendo $k_H = [D(2C_0 - C_s)C_s]^{½}$, la constante de velocidad, donde M_t es la cantidad liberada de fármaco liberado al tiempo t, M_∞ es la cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito (tabla 2). Las condiciones bajo las cuales se cumple este modelo son: a) la concentración inicial del fármaco en el sistema farmacéutico debe ser mucho mayor que la solubilidad del fármaco dentro del vehículo farmacéutico ($C_0 >> C_s$); b) el análisis matemático se basa en una difusión en una sola dimensión; c) el tamaño de la partícula del fármaco no es significativo frente al espesor del sistema; e) la difusividad del fármaco es constante, y, f) en todo el proceso de liberación se mantienen las condiciones *sink*. Remarcamos que la difusividad del fármaco debe ser constante, sin embargo, a medida que analizamos el surgimiento de nuevas formulaciones, encontramos sistemas híbridos con cambios en la difusividad del fármaco, por lo tanto, vale la pena recalcar que la interpretación de los resultados cinéticos a partir de la ecuación de Higuchi debe ser analizada con precaución. Como vemos, la ecuación propuesta por Higuchi presenta considerables restricciones

para interpretar procesos de liberación controlada en sistemas mas complejos. Sin embargo, su gran simplicidad la hace muy valorable para ser utilizada en el desarrollo de nuevas formulaciones (Andreetta, 2003; Higuchi, 1961). Varios ejemplos, en donde se demuestra su utilidad son discutidos a continuación.

Una investigación reciente se enfocó en el desarrollo y evaluación de una formulación que integra exosomas de células madre del cordón umbilical humano (hUCBMSCs), cargados con docetaxel (DTX), un agente antitubulina, junto con el supresor de tumores miR-125a, con el objetivo de generar el sistema hUCBMSC-Exo-DTX. Se observó que esta formulación promovía una cinética de liberación con un patrón bifásico, liberando inicialmente un promedio de 74 ± 0.52% de DTX a las 8h y, posteriormente, cambiando su tasa de liberación hasta un 90.83 ± 3.9% hasta las 12h, con una completa liberación a las 50 h. Los datos de liberación mostraron un mejor ajuste en el modelo de Higuchi con $R^2 = 0.9922$. Esto demuestra que el fármaco queda atrapado en los exosomas y que se libera principalmente por difusión, reflejando la efectividad del método de carga de los exosomas mediante un proceso suave de sonicación/incubación (Basak *et al*., 2023). Otros estudios han utilizado la interpretación de la cinética de liberación para valorar la efectividad de la carga y la integridad del exosoma durante su proceso de preparación con fármacos exógenos. Por ejemplo, se ha evaluado el impacto de las formulaciones tópicas y de diferentes métodos de carga de los exosomas con tofacitinib. Los métodos de carga utilizados fueron la incubación con células donantes de exosomas y con exosomas propiamente aislados utilizando los métodos de congelación/descongelación, sonicación y baños ultrasónicos.

Por un lado, respecto al método de carga del fármaco, se encontró que el porcentaje máximo de eficiencia de liberación de tofacitinib a las 24 h fue significativamente mayor para el proceso de sonicación por sonda con un 67.5% de tofacitinib comparado con el método de ciclo de congelación-descongelación, el cual ofreció una liberación máxima del 59.2%. El sistema tofacitinib-exo mostró una liberación bifásica que se prolongaba por un periodo máximo de 8 horas. El análisis cinético para la liberación del fármaco desde el exosoma fue de primer orden, mientras que la liberación del fármaco desde la formulación tópica se adaptó mejor en el modelo de Higuchi ($R^2 > 0.95$) (Dehghani *et al*., 2024). Lo anterior demuestra la necesidad de contener los exosomas en vehículos de administración cuando se requiere ralentizar la liberación del fármaco. Otro estudio muy interesante, consistió en la preparación de exosomas con carga de metrotexate. Se determinó que el método de congelación y descongelación optimizaba la encapsulación con un rendimiento del 64.5 ± 1.54% pero con una tasa máxima de liberación máxima del 60% en contraste con el método de sonicación que mantuvo un rendimiento del 55.5 ± 1.907% pero con una tasa máxima de liberación del 99% a las 72 h. La comparación de sus cinéticas de liberación mostró comportamientos diferentes: por un lado, la liberación del metrotexato por el método de sonicación se ajustó a un modelo de Hixon-Crowell ($k = 0.0703$, $R^2 = 0.9576$) mientras que el método por enfria-

https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

miento suave siguió el modelo de Higuchi (k = 9.201, R^2 = 0.9694). Estas diferencias pueden ser explicadas por cambios en la morfología del exosoma y en la integridad de la bicapa lipídica posiblemente originados por un proceso de erosión o desgaste (Gul *et al*., 2024). En adición, el estudio cinético de la liberación de fármacos también podría mostrar la efectividad de los diferentes métodos de carga de fármacos en los exosomas (tabla 2).

Otros estudios han utilizado la albumina y exosomas para permitir la liberación sostenida de carboplatino, mostrando un perfil con hasta 544 h de liberación sostenida del fármaco. En este estudio, se encontró que la tasa máxima de liberación ocurrió en las primeras 2 h, disminuyendo gradualmente a las 21 h y alcanzando una tasa constante de liberación después de las 143 h. La cinética de liberación se ajustó a un modelo de Higuchi y Korsmeyer-Peppas con valores en su constante cinética n dentro de un rango de 0.44 a 0.58. La principal explicación relacionada con las desviaciones de la difusividad podría ser debido al fenómeno de erosión, aunque una investigación más exhaustiva podría llevarse a cabo para saber si este fenómeno afecta la liberación del fármaco (Saeidifar *et al*., 2024). Otra formulación propuesta para el tratamiento del cáncer de mama involucró exosomas derivados del plasma humano para la administración de hidroxiurea (HU). El nanotransportador Exo-HU mostró una liberación sostenida con 60% liberado de hidroxiurea a pH 6.8 y 63% a pH 7.4 durante las primeras 72 h. Los perfiles de liberación se ajustaron a un modelo de Higuchi (R^2 cercano a 1) independientes del pH evaluado, indicando que la difusión es el principal mecanismo que controla la liberación del fármaco a través de condiciones ácidas (pH 4.5), casi neutras (pH 6.8) y fisiológicas (pH 7.4) (Khalid *et al*., 2025). Finalmente, destacamos un estudio que consistió en el desarrollo de exosomas derivados de fibroblastos cargados con el fármaco sirolimus, el cual logró liberar hasta un 30% del contenido del fármaco durante las primeras 24 horas, seguido de una liberación prolongada durante varios días, mostrando que las formulaciones con exosomas pueden ser una potencial opción terapéutica para la reestenosis (Mehryab *et al*., 2023). En resumen, el modelo de Higuchi es capaz de interpretar de manera adecuada los resultados cinéticos de liberación de fármacos desde exosomas; además, provee información útil de la integridad física del exosoma y del método de carga del fármaco.

Modelo Korsmeyer-Peppas

El modelo de Korsmeyer-Peppas es un modelo matemático que describe la liberación de fármacos desde matrices poliméricas, como hidrogeles, polímeros hinchables, etc. Se basa en una ley de potencia que establece una relación exponencial entre el tiempo y la liberación del fármaco. En este modelo se ajustan los primeros datos del 60% de la liberación del fármaco para detectar el mecanismo de liberación del fármaco (Ritger y Peppas, 1987) y se representa mediante la ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \tag{12}$$

donde M_t/M_∞ es una fracción del fármaco liberado en el tiempo t, k es la constante de la tasa de liberación y η es el exponente de liberación y es un indicador importante del mecanismo de transporte del fármaco a través del polímero (tabla 3) (Dash *et al.*, 2010). La forma general del exponente toma en cuenta la forma geométrica del dispositivo de liberación (ver interpretación del exponente en la tabla 3).

Tabla 3. Exponentes de difusión y mecanismo de liberación del soluto.

Exponente de difusión (*m*)			Mecanismo de difusión del fármaco
Geometría monocapa	Geometría cilíndrica	Geometría esférica	
~0.50	~0.45	~0.43	Difusión fickiana
0.50- 1.00	0.45- 0.89	0.43- 0.85	Transporte anómalo con contribuciones fickianas y no fickianas
~1.00	~0.89	~0.85	Transporte tipo II

Fuente: Elaboración de los autores con base en Peppas *et al.* (1989).

Para el caso del transporte de solvente en un polímero, los dos fenómenos que controlan la liberación pueden ser considerados aditivos, por lo tanto, la ecuación puede ser rescrita en términos de una constante asociada con la difusión del fármaco y otra al efecto asociado con la relajación o expansión del polímero (Peppas y Sahlin, 1989).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1\, t^m + k_2\, t^{2m} \tag{13}$$

Donde el primer término corresponde a la contribución de la difusión clásica o fickiana y el segundo término a la contribución del caso II relajacional, es decir, a los efectos que produce el polímero sobre el movimiento del fármaco. El coeficiente m está asociado con la difusión fickiana y sus valores toman una interpretación dependiendo de la forma geométrica que exhiban (Peppas y Sahlin, 1989). El uso de este modelo en el análisis cinético de exosomas ha sido abordado en varias investigaciones. Un estudio muy novedoso llevado a cabo a partir de ADN obtenido del timo de ternera fue utilizado para encapsular el 5-fluorouracilo (5-FU) en los exosomas, permitiendo desarrollar el sistema 5-FU. EXO@DNA. El sistema fue capaz de mantener la liberación sostenida del 5-FU hasta 576 h permitiendo alcanzar un 89% de fármaco liberado. La cinética de liberación del sistema 5-FU. EXO@DNA fue respaldada por el modelo de Korsmeyer-Peppas (n = 0.29, R^2 = 0.99) mostrando que el mecanismo de difusión juega un papel importante en el control del proceso de liberación del 5-FU (Oraki *et al.*, 2024).

https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69875 | **19(36), e69875, enero–junio 2026**

En otros estudios, empleando el mismo fármaco, pero utilizando la celulosa bacteriana (BC) en presencia de exosomas (Exo) fue posible obtener el sistema 5-FU. Exo@BC demostrando una liberación sostenida significativa de hasta 162 h. El mecanismo de liberación de este sistema siguió un modelo de Korsmeyer-Peppas con difusión no fickiana para 5-FU. Exo@BC (n = 0.60, R^2 = 0.97) (Seyedahmadi *et al*., 2023). En adición, otros materiales poliméricos como los hidrogeles han demostrado buena compatibilidad con los exosomas. Por ejemplo, los hidrogeles de alginatos metacrilados fotorreticulables (OMA) del tipo 2-OMA al 2-4% (p/v) y 5-OMA al 4-8% (p/v) con diferentes grados de oxidación del alginato han sido estudiados para analizar la capacidad del encapsulamiento de exosomas derivados de células cancerosas y permitiendo llevar a cabo estudios a diferentes velocidades de oxidación con el objetivo de evaluar la velocidad de liberación de los exosomas. Se encontró que el modelo Korsmeyer-Peppas de difusión/relajación presentaba $R^2 > 0.97$ siendo el modelo más adecuado para todas las composiciones de metacrilato evaluadas. La constante de liberación varió significativamente entre las diferentes composiciones, con los hidrogeles de 2-OMA al 4% (p/v), mostrando el valor más bajo (9.39 ± 0.83), y los hidrogeles de 5-OMA al 4% (p/v), el más alto (23.47 ± 3.25), lo cual refleja diferencias en las tasas de liberación de exosomas. Los valores del exponente de liberación (n), obtenidos según el modelo Korsmeyer-Peppas para todas las composiciones, fueron superiores a 0.45, oscilando entre 0.481 ± 0.025 para los hidrogeles de 2-OMA al 4% (p/v), y hasta 0.958 ± 0.038 para los hidrogeles de 5-OMA al 8% (p/v), sugiriendo un mecanismo de difusión no fickiana. En consecuencia, el mecanismo de liberación resultó ser un proceso que combina fenómenos de degradación, la hinchazón de los hidrogeles de OMA, así como la difusión del contenido de estos exosomas. Es posible que una de las etapas subsecuentes consista en identificar el origen de cada contribución, con el fin de generar modelos que permitan optimizar y adaptarlo a otros fármacos (Ayala-Mar *et al*., 2025).

Otro estudio con un comportamiento cinético semejante fue llevado a cabo con el objetivo de analizar el efecto del utrósido B, un compuesto derivado de la planta saponina con propiedades terapéuticas sobre las células cancerígenas, desarrollado a partir de vehículos exosomales cargados con este compuesto. Los perfiles de liberación *in vitro* de utrósido B desde vesículas extracelulares y disueltas en buffer de fosfato salino (pH 7.4), confirmó la liberación del 90.79 ± 0.33% a las 4 h, en tanto que el 60% de los fármacos se liberaron antes de los 180 min. Los resultados muestran un ajuste al modelo de Higuchi ($R^2 \approx 1$) indicando un fenómeno de liberación controlada por la difusión. Mientras que, la ecuación de Peppas-Korsmeyer mostró una constante de liberación n = 0.816 confirmando que la liberación era anómala y no fickiana. El comportamiento anómalo de la liberación puede atribuirse a la compleja estructura de utrosido B que es capaz de formar varios enlaces no covalentes con la superficie de las vesículas extracelulares. Los resultados de

espectroscopía de infrarrojo demostraron que el utrósido B estaba unido a la superficie de las vesículas extracelulares y no participaba en ninguna unión covalente, ya que la mayoría de los picos de las vesículas extracelulares estaban intactos después de la carga (Kalishwaralal *et al*., 2024).

Modelo cinético de Weibull

El modelo cinético de liberación de Weibull es un modelo empírico ampliamente utilizado para perfiles de liberación controlada de fármacos (Papadopoulou *et al*., 2006; Venkateswarlu y Manjunath, 2004; N. Patel *et al*., 2008; Polli *et al*., 1997; Yuksel, Kanik y Baykara, 2000). Este modelo se puede representar con la ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-at^b} \tag{14}$$

Donde *a* y *b* son constantes. La tabla 4 resume el mecanismo de difusión en relación con los valores *b* específicos de la función de Weibull encontrados en el trabajo experimental y de simulación de este estudio, así como en las simulaciones de Monte Carlo de estudios previos.

Tabla 4. Exponente b de la función de Weibull usando el conjunto completo de datos y mecanismo de liberación difusional.

Valor del exponente *b* $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-at^b}$	Mecanismos de liberación del fármaco basados en estudios de simulación probabilística
<0.35	Relacionado con espacios altamente desordenados alejados del valor umbral para la formación del clúster de percolación. Sin hallazgos a nivel experimental.
0.35-0.39	Difusión en un sustrato fractal estructuralmente similar al clúster de percolación.
0.39- 0.69	Difusión en un sustrato fractal o desordenado diferente del clúster de percolación.
0.69-0.75	Difusión caracterizada por el movimiento aleatorio de partículas de una región de alta concentración a una región de menor concentración.
0.75-1	Difusión caracterizada por el movimiento aleatorio de partículas de una región de alta concentración a una región de menor concentración, pero con cambios en la velocidad de dicha partícula durante su tránsito a través de estas regiones. El mecanismo difusivo podría ser explicado por el hinchamiento de la matriz, la erosión del excipiente o combinación de ambos fenómenos.
$b = 1$	Liberación de primer orden siguiendo un comportamiento semejante explicado por la primera ley de difusión de Fick.
$b > 1$	Curva sigmoide relacionada con mecanismos de liberación complejo.

Fuente: Elaboración de los autores con base en Papadopoulou *et al*. (2006), Kosmidis *et al*. (2003a y b) y Rinaki *et al*. (2003).

Un estudio desarrollado con vesículas extracelulares cargadas con curcumina e incorporadas en nanofibras de rápida disolución, fabricadas con poli(alcohol vinílico), mostraron que la liberación del fármaco mantenía una cinética de liberación que se ajustaba a la función de Weibull. Los resultados mostraron que el sistema de nanofibras cargadas con pequeñas vesículas extracelulares se ajustaba con un parámetro de forma (parámetro b) de aproximadamente 1. La cinética obtenida para los sistemas con nanofibras que fueron cargadas con vesículas de mayor tamaño dio como resultados un valor de parámetro de forma menor a 0.75 indicando un mecanismo de difusión clásica o fickiana (Kazsoki *et al*., 2024). Otros estudios han utilizado la función de Weibull para explicar el comportamiento cinético de la liberación de fármacos desde los exosomas, pero también el comportamiento de los exosomas vistos como partículas difundidas a través de una plataforma farmacéutica. Por ejemplo, se han utilizado parches con una cubierta de compuestos gelatinosos con mangiferina y con un núcleo constituido por dimetacrilatos hidrofóbicos de poli(lactida-co-propilenglicol-co-lactida) (PGLADMA), en los cuales se embebieron exosomas derivados de células estromales mesenquimales humanas (hMSC). La cantidad liberada del antinflamatorio desde la gelatina hidrofílica fue del 93.84 ± 2.94%, dentro de las 48 h, ajustando la cinética de liberación a una función de Weibull con la ecuación $Q(t) = 91.42\ (1 - \exp(-0.434t))$, donde el parámetro de forma b igual a 1 sugirió una liberación de tipo fickiano. Por otro lado, los exosomas alcanzaron un 25.24 ± 0.66% liberados en 14 días y de 31.19 ± 0.27% en 21 días, con una cinética ajustada a un modelo de Ritger-Peppas descrito por la ecuación $Q(t) = 3.93\ t^{0.691}$, en donde el exponente n = 0.691 indica un transporte anómalo posiblemente por una contribución basada en la difusión y erosión (Lyu *et al*., 2024). Otros sistemas novedosos que han centrado su interés en el ajuste del perfil de liberación son los sistemas fotoinducibles. Un ejemplo de estos sistemas fue reportado recientemente, en donde se diseñaron hidrogeles a base de poli (óxido de etileno) anclados a exosomas a través de polímeros de ADN. El periodo de liberación de esta formulación fue de aproximadamente un mes, en el cual, la liberación fue significativamente mayor que la de un sistema sin fotoinducción. Interesantemente, el perfil de liberación se ajustó variando la densidad de reticulación del polímero a través de ataduras de ADN fotoinducibles, permitiendo un régimen de liberación controlada (Yerneni *et al*., 2022). Otro ejemplo del diseño de novedosos nanotransportadores, ha sido el desarrollo de un sistema con exosomas derivados de macrófagos cargados con rapamicina. Posteriormente, estos sistemas se encapsularon con microesferas de PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico)). En ambos sistemas, el encapsulado y el no encapsulado, se ocuparon para determinar perfiles de liberación, aun a pesar de que la eficiencia de encapsulación fue menor que el sistema sin encapsular (83 *versus* 34%), la liberación fue sostenida por un periodo de 40 días. En estos estudios, el medio de disolución afectó la cinética de liberación, encontrando que el medio de liberación PBS (solución salina tamponada con fosfato) con FBS (suero bovino fetal) afectó

sustancialmente el perfil cinético de liberación en comparación con el medio PBS ($\%Q(t)_{PBS+FBS} > \%Q(t)_{PBS}$) (H. Li *et al*., 2022).

Por último, debemos mencionar que uno de los retos actuales en la administración de fármacos a través de los exosomas es el uso de moléculas complejas como el ADN o ARNm. Recientes estudios han demostrado un proceso complejo en la adsorción y difusión del ADN a través de los exosomas. Se cree que las balsas lipídicas tienen un papel importante en la difusión de este tipo de moléculas. Sin embargo, continúa su estudio y es un campo muy activo de la biofísica y su papel en los exosomas podrían revelar nuevos criterios para el diseño de exosomas con una composición lipídica específica (Athmakuri *et al*., 2010). Algunas formulaciones farmacéuticas generadas a partir de exosomas cargados con miR-126 y miR-146a y cuyo nanosistema ha sido embebido en hidrogeles de alginato. En esta formulación se evalúo la velocidad de liberación de los exosomas con cerca del 20% liberado durante las primeras 24 h. La cinética de liberación de los exosomas del hidrogel de alginato mostró el mejor ajuste con el modelo de Higuchi (K_H = 1.145; R^2 = 0.951) (Shafei *et al*., 2022).

Todos estos hallazgos realizados en los últimos años han demostrado que algunos parámetros de diseño, como el método de carga del fármaco al interior de los exosomas, la concentración y la lipofilicidad del fármaco, la naturaleza química del fármaco, el tamaño de los exosomas y la integración de los exosomas con otros vehículos de liberación son determinantes e influyen profundamente en la cinética de liberación del fármaco y de los exosomas. Además, se observó que los modelos empíricos, especialmente, el modelo de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull continúan siendo muy útiles en la interpretación de los mecanismos que rigen la liberación de fármacos desde los exosomas.

Conclusión

En esta revisión exploramos los modelos cinéticos actuales utilizados para describir la liberación de fármacos desde diferentes clases de exosomas. Se ha encontrado que la difusión es el principal fenómeno dirigido por la liberación de los fármacos, y los modelos de Higuchi y Korsmeyer-Peppas son los modelos que se han identificado con mayor frecuencia para ajustar e interpretar los datos cinéticos de liberación del fármaco desde exosomas. En adición, las cinéticas de Weibull también ofrecen una interpretación similar a la de Higuchi, pues los resultados muestran que el fenómeno difusivo orquesta la liberación del fármaco. Notamos que a pesar de los modelos actuales implementados para estudiar la cinética de liberación de fármacos desde los exosomas, se hace imprescindible el desarrollo de modelos más complejos que involucren cambios en las constantes de difusión, o modelos que integren el proceso de erosión e hinchamiento simultáneamente. También se observó que el proceso de erosión es una de las potenciales causas del efecto

anómalo en la liberación del fármaco. Aunque la evidencia es escasa, se enfatiza en el estudio cinético, pues eventualmente estos resultados podrían ser una limitante en el escalamiento industrial de formulaciones basadas en exosomas.

Contribución de autorías

Saúl Jiménez Jiménez y José Gerardo Mejía Hernández: búsqueda y síntesis de la información en general, así como la elaboración de tablas e imágenes.
Rafael Villalobos García y *David Quintanar Guerrero*: revisaron y contribuyeron en el enfoque farmacéutico de los exosomas.
Alejandro Canales Aguirre: revisó y contribuyó con el enfoque biotecnológico de los exosomas.
Salomón Cordero Sánchez: revisó y contribuyó con el enfoque fisicoquímico de los exosomas.
Saúl Jiménez Jiménez: coordinó la integración de la información y generó la redacción del borrador original.
Todos los autores participaron en la redacción, revisión y edición final del artículo.

Referencias

Ambardekar, R., Mahadik, K., Paradkar, A., Harsulkar, A. (2012). Enhancement of hepatoprotective efficacy of propolis by fabrication of liposomes, as a platform nano-formulation for multi-component natural medicine. *Current Drug Delivery*, 9:477-86. https://doi.org/10.2174/156720112802650653.

Andreetta, H. A. (2003). Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 22(4): 355-64.

Athmakuri, K., Padala, C., Litt, J., Cole, R., Kumar, S., Kane, R. (2010). Controlling DNA adsorption and diffusion on lipid bilayers by the formation of lipid domains. *Langmuir: The ACS Journal of Surfaces and Colloids*, 26: 397-401. https://doi.org/10.1021/la902222g.

Ayala-Mar, S., Jeon, O., Chacón, P., González, J., Alsberg, E. (2025). Photocrosslinkable and biodegradable hydrogels for the controlled delivery of exosomes. *BioRxiv*. https://doi.org/10.1101/2025.04.01.646472.

Bannan, C., Calabro, G., Kyu, D., Mobley, D. (2016). Calculating partition coefficients of small molecules in octanol/water and cyclohexane/water. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12. https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00449.

Basak, M., Sahoo, B., Chaudhary, D., Narisepalli, S., Tiwari, S., Chitkara, D., Mittal, A. (2023). Human umbilical cord blood-mesenchymal stem cell derived exosomes as an efficient nanocarrier for docetaxel and MiR-125a: formulation optimization and anti-metastatic behaviour. *Life Sciences*, 322: 121621. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121621.

Batagov, A. O., Kurochkin, I. V. (2013). Exosomes secreted by human cells transport largely MRNA fragments that are enriched in the 3′-untranslated regions. *Biology Direct*, 8(1): 12. https://doi.org/10.1186/1745-6150-8-12.

Chen, A., He, B., Jin, H. (2022). Isolation of extracellular vesicles from arabidopsis. *Current Protocols*, 2. https://doi.org/10.1002/cpz1.352.

Chen, Q., Liu, Y., Ren, J., Zhong, P., Chen, M., Jia, D., Chen, H., Wei, T. (2021). Exosomes mediate horizontal transmission of viral pathogens from insect vectors to plant phloem. *ELife*, 10:64603. https://doi.org/10.7554/eLife.64603.

Chernyshev, V., Rachamadugu, V., Tseng, Y. H., Belnap, D. *et al*. (2015). Size and shape characterization of hydrated and desiccated exosomes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407: 3285-3301. https://doi.org/10.1007/s00216-015-8535-3.

ClinicalTrials.gov. (2025). National Center for Biothecnology Information. https://Www.Clinicaltrials.Gov/.

Dash, S., Murthy, P., Nath, L., Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67: 217-23.

Dehghani, P., Varshosaz, J., Mirian, M., Minaiyan, M., Kazemi, M., Bodaghi, M. (2024). Keratinocyte exosomes for topical delivery of tofacitinib in treatment of psoriasis: an *in vitro* / *in vivo* study in animal model of psoriasis. *Pharmaceutical Research*, 41: 1-17. https://doi.org/10.1007/s11095-023-03648-0.

Doadrio, A., Salinas A., Montero, J. M., Vallet, M. (2015). Drug release from ordered mesoporous silicas. *Current Pharmaceutical Design*, 22. https://doi.org/10.2174/1381612822666151106121419.

Fuhrmann, G., Serio, A., Mazo, M., Nair, R., Stevens, M. (2015). Active loading into extracellular vesicles significantly improves the cellular uptake and photodynamic effect of porphyrins. *Journal of Controlled Release*, 205: 35-44. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.029.

Greening, D. W., Xu, R., Ji, H., Tauro, B., Simpson R. (2015). A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. *Proteomic Profiling: Methods and Protocols*, 179-209. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2550-6_15.

Gul, R., Ahmed, N., Ullah, N., Khan, M., Elaissari, A., Rehman, A. (2018). Biodegradable ingredient-based emulgel loaded with ketoprofen nanoparticles. *AAPS PharmSciTech*, 19(4): 1869-81. https://doi.org/10.1208/s12249-018-0997-0.

Gul, R., Bashir, H., Sarfraz, M., Shaikh, A., Jardan, Y., Hussain, Z., Asad M. *et al*. (2024). Human plasma derived exosomes: impact of active and passive drug loading approaches on drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32: 102096. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102096.

Gupta, S., Rawat, S., Arora, V., Kottarath, S., Dinda, A., Vaishnav, P., Nayak, B., Mohanty, S. (2018). An improvised one-step sucrose cushion ultracentrifugation method for exosome isolation from culture supernatants of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1): 180. https://doi.org/10.1186/s13287-018-0923-0.

He, S., Pan, H., Qian, X., Zhang, J., Zhang, R. (2023). Preparation and evaluation *in vitro* of doxorubicin loaded mimetic exosomes-based delivery system. *Pakistan*

Journal of Pharmaceutical Sciences, 36(3): 895-900. https://doi.org/10.36721/PJPS.2023.36.3.REG.895-900.1.

Higuchi, T. (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(10): 874-75. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.2600501018.

Jeyaram, A., Lamichhane, T., Wang, S., Zou, L., Dahal, E., Kronstadt, S., Levy, D. *et al*. (2020). Enhanced loading of functional MiRNA cargo via pH gradient modification of extracellular vesicles. *Molecular Therapy*, 28(3): 975-85. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.12.007.

Johnsen, K. B., Gudbergsson, J., Skov, M., Pilgaard, L., Moos, T., Duroux, M. (2014). A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles – Endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy. *Biochimica Biophysica Acta*, 1846(1): 75-87. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.04.005.

Jokhio, S., Peng, I., Peng, C. (2024). Extracellular vesicles isolated from arabidopsis thaliana leaves reveal characteristics of mammalian exosomes. *Protoplasma*, 261: 1-9. https://doi.org/10.1007/s00709-024-01954-x.

Kalishwaralal, K., Nazeer, A., Induja, D., Keerthana, C., Shifana, S., Anto, R. (2024). Enhanced extracellular vesicles mediated uttroside B (Utt-B) delivery to heptocellular carcinoma cell: pharmacokinetics based on PBPK modelling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 703: 149648. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149648.

Karmacharya, M., Kumar, S., Cho, Y. (2023). Tuning the extracellular vesicles membrane through fusion for biomedical applications. *Journal of Functional Biomaterials*, 14: 117. https://doi.org/10.3390/jfb14020117.

Kazsoki, A., Németh, K., Visnovitz, T., Lenzinger, D., Buzás, E., Zelkó, R. (2024). Formulation and characterization of nanofibrous scaffolds incorporating extracellular vesicles loaded with curcumin. *Scientific Reports*, 14(1): 27574. https://doi.org/10.1038/s41598-024-79277-3.

Khalid, W., Aslam, A., Ahmed, N., Sarfraz, M., Khan, J., Mohsin, S., Rajoka, M., Nazir, I., Amirzada, M. (2025). Human plasma-derived exosomes: a promising carrier system for the delivery of hydroxyurea to combat breast cancer. *AAPS PharmSciTech*, 26(1): 42. https://doi.org/10.1208/s12249-024-03028-w.

Khongkow, M., Yata, T., Boonrungsiman, S., Ruktanonchai, U., Graham, D., Namdee, K. (2019). Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood-brain barrier penetration. *Scientific Reports*, 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44569-6.

Kitagawa, M., Xu, X., Jackson, D. (2022). Trafficking and localization of KNOTTED1 related MRNAs in shoot meristems. *Communicative & Integrative Biolog*y, 15: 158-63. https://doi.org/10.1080/19420889.2022.2095125.

Kooijmans, S., Vader, P., Dommelen, S., Solinge, W., Schiffelers, R. (2012). Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 1525-41. https://doi.org/10.2147/IJN.S29661.

Kosmidis, K., Argyrakis P., Macheras, P. (2003a). A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function. *Pharmaceu-*

tical Research, 20(7): 988-95. https://doi.org/10.1023/A:1024497920145.

Kosmidis, K., Argyrakis, P., Macheras, P. (2003b). Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. *The Journal of Chemical Physics*, 119: 6373-6377. https://doi.org/10.1063/1.1603731.

Lee, Gi, Muthukumar, T., Choi, M., Shin, E., Kim, H., Baek, J., Jeong, Y. *et al*. (2020). Exosome mediated transfer of miRNA-140 promotes enhanced chondrogenic differentiation of bone marrow stem cells for enhanced cartilage repair and regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121, febrero. https://doi.org/10.1002/jcb.29657.

Lee, K., Wah, L., Hung, L., Wai, L., Park, Y., Yi, K. (2024). Clinical applications of exosomes: a critical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14). https://doi.org/10.3390/ijms25147794.

Li, H., Wang, X., Guo, X., Wan, Q., Teng, Y., Liu, J. (2022). Development of rapamycin-encapsulated exosome-mimetic nanoparticles-in-PLGA microspheres for treatment of hemangiomas. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148: 112737. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112737.

Li, K. Wong, D., Hong, K., Raffai, R. (2018). Cushioned-density gradient ultracentrifugation (C-DGUC): a refined and high performance method for the isolation, characterization, and use of exosomes. *Extracellular RNA: Methods and Protocols*, 69-83. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7652-2_7.

Li, M., Huang, L., Chen, J., Ni, F., Zhang, Y., Liu, F. (2021). Isolation of exosome nanoparticles from human cerebrospinal fluid for proteomic analysis. *ACS Applied Nano Materials,* 4(4): 3351-59. https://doi.org/10.1021/acsanm.0c02622.

Lionetti, V. (2022). The role of exosomes in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 11011. https://doi.org/10.3390/ijms231911011.

Liu, N., Hou, L., Chen, X., Bao, J., Chen, F., Cai, W., Zhu, H., Wang, L., Chen, X. (2024). Arabidopsis TETRASPANIN8 mediates exosome secretion and glycosyl inositol phosphoceramide sorting and trafficking. *The Plant Cell*, 36(3): 626-41. https://doi.org/10.1093/plcell/koad285.

Liu, Y., Castro, K., Liu, J. (2021). Targeted liposomal drug delivery: a nanoscience and biophysical perspective. *Nanoscale Horizons*. https://doi.org/10.1039/d0nh00605j.

Lyu, S., Liu, Q., Yuen, H., Xie, H., Yang, Y., Yeung, K., Tang, C. *et al*. 2024. A differential-targeting core–shell microneedle patch with coordinated and prolonged release of mangiferin and MSC-derived exosomes for scarless skin regeneration. *Materials Horizons*, 11(11): 2667-84. https://doi.org/10.1039/D3MH01910A.

Mahmood, A., Otruba, Z., Weisgerber, A., Palay, M., Nguyen, M., Bills, B., Knowles, M. (2023). Exosome secretion kinetics are controlled by temperature. *Biophysical Journal*, 122. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.02.025.

Maillot, C., Sion, C., De Isla, N., Toye, D., Olmos, E. (2021). Quality by design to define critical process parameters for mesenchymal stem cell expansion. *Biotechnology Advances*, 50: 107765. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107765.

Mast, M. P., Modh, H., Knoll, J., Fecioru, E. y Wacker, M. G. (2021). An update to dialysis-based drug release testing – Data analysis and validation using the pharma test dispersion releaser. *Pharmaceutics*, 13(12): 2007. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122007.

Mehryab, F., Rabbani, S., Shekari, F., Nazari, A., Goshtasbi, N. (2023). Sirolimus-loaded exosomes as a promising vascular delivery system for the prevention of post-angioplasty restenosis. *Drug Delivery and Translational Research*, 14. https://doi.org/10.1007/s13346-023-01390-z.

Mircioiu, C., Voicu, V., Anuta, V., Tudose, A., Celia, C., Paolino, D., Fresta, M., Roxana, S., Mircioiu, I. (2019). Mathematical modeling of release kinetics from supramolecular drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 11: 140. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030140.

Morishita, M., Takahashi, Y., Nishikawa, M., Takakura, Y. (2017). Pharmacokinetics of exosomes-an important factor for elucidating the biological roles of exosomes and for the development of exosome-based therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9): 2265-69. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.030.

Nieszporek, A., Wierzbicka, M., Łabędź, N., Zajac, W., Cybinska, J., Gazinska, P. (2024). Role of exosomes in salivary gland tumors and technological advances in their assessment. *Cancers*, 16: 3298. https://doi.org/10.3390/cancers16193298.

Noyes, A., Whitney, W. (1897). The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 19(12): 930-34. https://doi.org/10.1021/ja02086a003.

Oraki, M., Saeidifar, M., Khanlarkhani, A., Javaheri, M. (2024). A novel carrier based on DNA and exosome to sustained release of 5-fluorouracil anticancer drug. *ChemistrySelect*, 9(10): e202304448. https://doi.org/10.1002/slct.202304448.

Oshchepkova, A., Neumestova, A., Matveeva, K., Artemyeva, K., Morozova, K., Kiseleva, E., Zenkova, M., Vlassov, V. (2019). Cytochalasin-B-inducible nanovesicle mimics of natural extracellular vesicles that are capable of nucleic acid transfer. *Micromachines*, 10: 750. https://doi.org/10.3390/mi10110750.

Papadopoulou, V., Kosmidis, K., Vlachou, M., Macheras, P. (2006). On the use of Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 309: 44-50. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.044.

Park, E., Jung, H., Choi, H., Jang, H., Park, H., Nejsum, L., Kwon, T. (2020). Exosomes co-expressing AQP5-targeting miRNAs and IL-4 receptor-binding peptide inhibit the migration of human breast cancer cells. *The FASEB Journal*, 34(2): 3379-98. https://doi.org/https://doi.org/10.1096/fj.201902434R.

Patel, N., Chotai, N., Patel, J., Soni, T., Desai, J., Patel, R. (2008). Comparison of *in vitro* dissolution profiles of oxcarbazepine-HP BCD tablet formulations with marketed oxcarbazepine tablets. *Dissolution Technologies*, 15. https://doi.org/10.14227/DT150408P28.

Peppas, N. y Sahlin, J. (1989). A simple equation for the description of solute release. III. coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 57(2): 169-72. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90306-2.

Polli, J., Singh, G., Augsburger, L., Shah, V. (1997). Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(6): 690-700. https://doi.org/https://doi.org/10.1021/js960473x.

Ramesh, D., Bakkannavar, S., Bhat, V., Ranganath, K., Sharan, K. (2025). Compara-

tive study on drug encapsulation and release kinetics in extracellular vesicles loaded with snake venom L - Amino acid oxidase. *Research Square*. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6004383/v1.

Reseco, L., Molina-Crespo, Á., Atienza, M., González, E., Falcon-Pérez, J., Cantero, J. (2024). Characterization of extracellular vesicles from human saliva: effects of age and isolation techniques. *Cells*, 13:95. https://doi.org/10.3390/cells13010095.

Rinaki, E., Dokoumetzidis, A. y Macheras, P. (2003). The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio. *Pharmaceutical Research*, 20(3): 406-8. https://doi.org/10.1023/A:1022652004114.

Ritger, P., Peppas, N. (1987). A simple equation for description of solute release II. fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5(1): 37-42. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6.

Sadeghi Ghadi, Z., Dinarvand, R., Asemi, N., Talebpour Amiri, F., Ebrahimnejad, P. (2019). Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of novel hyaluronan containing niosomes tailored by box-behnken design to co-encapsulate curcumin and quercetin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 130: 234-46. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.035.

Saeidifar, M., Saboury, A. A., Macgregor, R. (2024). Formulation development, characterization and anti-cancer study of a nanocarrier based on albumin nanoparticles and exosome for carboplatin sustained release. *Journal of Molecular Liquids*, 398: 124230. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124230.

Salarpour, S., Forootanfar, H., Pournamdari, M., Ahmadi-Zeidabadi, M., Esmaeeli, M., Pardakhty, A. 2019. Paclitaxel incorporated exosomes derived from glioblastoma cells: comparative study of two loading techniques. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2): 533-39. https://doi.org/10.1007/s40199-019-00280-5.

Sancho-Albero, M., Encabo-Berzosa, M. del M., Beltrán-Visiedo, M., Fernández Messina, L., Sebastian, V., Sánchez-Madrid, F., Arruebo, M., Santamaría, J., Martín-Duque, P. (2019). Efficient encapsulation of theranostic nanoparticles in cell-derived exosomes: leveraging the exosomal biogenesis pathway to obtain hollow gold nanoparticle-hybrids. *Nanoscale*, 11. https://doi.org/10.1039/C9NR06183E.

Seyedahmadi, M., Saeidifar, M., Javadpour, J., Rezaei, H. (2023). Preparation and characterization of 5-fluorouracil loaded cellulose and exosome nanocarriers: sustained release behavior and cytotoxicity studies. *ChemistrySelect*, 8. https://doi.org/10.1002/slct.202300967.

Shafei, S., Khanmohammadi, M., Ghanbari, H., Taghdiri, V., Tafti, S., Rabbani, S., Kasaiyan, M., Basiri, M., Tavoosidana, G. (2022). Effectiveness of exosome mediated miR-126 and miR-146a delivery on cardiac tissue regeneration. *Cell and Tissue Research*, 390: 1-22. https://doi.org/10.1007/s00441-022-03663-4.

Skliar, M., Chernyshev, V. S. (2019). Imaging of extracellular vesicles by atomic force microscopy. *Journal of Visualized Experiments*, 151: e59254. https://doi.org/10.3791/59254.

Song, J., Kim, J., Shin, J., Moon, K., Park, J., Park, K., Lee, E. (2021). Role of synovial exosomes in osteoclast differentiation in inflammatory arthritis. *Cells*, 10:120. https://doi.org/10.3390/cells10010120.

Venkateswarlu, V., Manjunath, K. (2004). Preparation, characterization and *in vitro* release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 95(3): 627-38. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.01.005.

Wan, Z., Zhao, L., Lu, F., Gao, X., Dong, Y., Zhao, Y., Wei, M., Yang, G., Xing, C., Liu, L. (2020). Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. *Theranostics*, 10(1): 218-30. https://doi.org/10.7150/thno.38198.

Wang, S., He, B., Wu, H., Cai, Q., Ramírez, O., Abreu, C., Birch, P., Jin, H. (2024). Plant mRNAs move into a fungal pathogen via extracellular vesicles to reduce infection. *Cell Host & Microbe*, 32(1): 93-105.e6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.11.020.

Welty, J., Rorrer, G., Foster, D., Bhaskarwar, A. (2014). *Fundamentals of momentum, heat and mass transfer*. 6a ed. International Student Version, Wiley.

Willms, E., Johansson, H., Mäger, I., Lee, Y., Blomberg, K., Sadik, M., Alaarg, A. *et al*. (2016). Cells release subpopulations of exosomes with distinct molecular and biological properties. *Scientific Reports*, 6: 22519. https://doi.org/10.1038/srep22519.

Wu, M., Ouyang, Y., Wang, Z., Zhang, R., Huang, P.-H., Chen, C., Li, H. *et al*. (2017). Isolation of exosomes from whole blood by integrating acoustics and microfluidics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114: 201709210. https://doi.org/10.1073/pnas.1709210114.

Xu, K., Feng, H., Zhao, R., Huang, Y. (2025). Targeting tetraspanins at cell interfaces: functional modulation and exosome-based drug delivery for precise disease treatment. *ChemMedChem*, 20(2): e202400664. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cmdc.202400664.

Yang, X., Shi, G., Guo, J., Wang, C., He, Y. (2018). Exosome-encapsulated antibiotic against intracellular infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Nanomedicine*, 13: 8095-8104. https://doi.org/10.2147/IJN.S179380.

Yerneni, S., Lathwal, S., Cuthbert, J., Kapil, K., Szczepaniak, G., Jeong, J., Das, S., Campbell, P., Matyjaszewski, K. (2022). Controlled release of exosomes using atom transfer radical polymerization-based hydrogels. *Biomacromolecules*. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01636.

Yuksel, N., Kanik, A., Baykara, T. (2000). Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 209:57-67. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00554-8.

Zhou, M., Weber, S., Zhao, Y., Chen, H., Sundstrom, J. (2020). Methods for exosome isolation and characterization. 23-38. Exosomes. *A Clinical Compendium*, 23-38. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816053-4.00002-X.

Zinoviev, A., Hellen, C., Pestova, T. (2020). *In vitro* characterization of the activity of the mammalian RNA exosome on mRNAs in ribosomal translation complexes. *Methods Mol Biol*., 327-54. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9822-7_16.