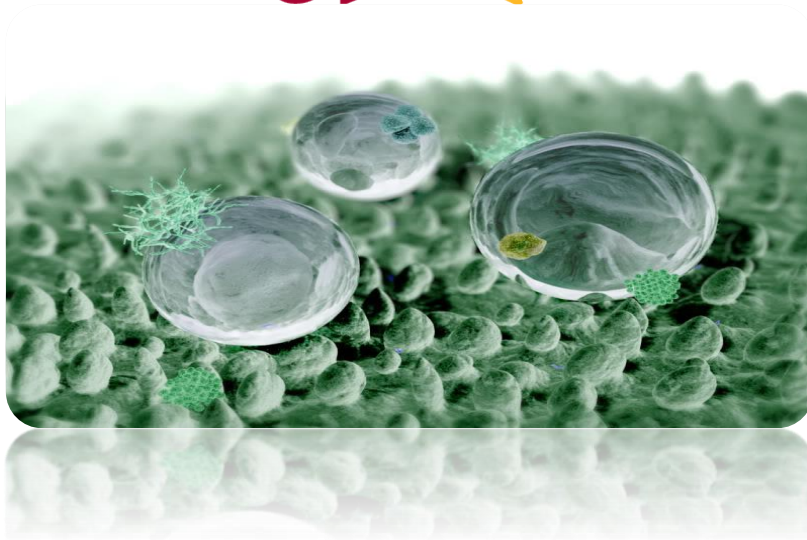


UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



**SISTEMAS INTELIGENTES PARA LA
LIBERACIÓN CONTROLADA DE
FÁRMACOS**

Mireya Sánchez Andrada



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DEPARTAMENTO QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

Sevilla, septiembre de 2017

TÍTULO:

Sistemas inteligentes para la administración controlada de fármacos

AUTORA:

Mireya Sánchez Andrada

TUTORAS:

Elsa Galbis Fuster y M^a Violante de Paz Báñez

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO:

Trabajo de fin de grado de carácter bibliográfico

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	9
3. METODOLOGÍA	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1 Ventajas e inconvenientes del uso de materiales poliméricos	12
4.2 Clasificación de los materiales inteligentes	13
4.2.1 Según el tipo de material polimérico.....	13
I. <i>Polímeros reticulados</i>	13
II. <i>Polímeros lineales o copolímeros en bloque</i>	14
III. <i>Mezclas de polímeros</i>	14
IV. <i>Redes interpenetradas (IPN)</i>	14
V. <i>Polímeros con memoria de forma (SMP)</i>	15
4.2.2 Según el estímulo al que reaccionan.....	15
VI. <i>Temperatura</i>	16
VII. <i>pH</i>	17
VIII. <i>Luz</i>	18
IX. <i>Campo eléctrico</i>	18
X. <i>Campo magnético</i>	19
XI. <i>Reconocimiento molecular</i>	20
4.2.3 Según la respuesta que proporcionan.....	21
XII. <i>Hinchamiento/contracción</i>	22
XIII. <i>Flexión</i>	22
XIV. <i>Color</i>	22
XV. <i>Cambio de estado</i>	23
XVI. <i>Luminiscencia</i>	23
XVII. <i>Conductividad</i>	24

4.3 Propiedades de los polímeros inteligentes que afectan a la liberación de fármacos	25
- Coeficiente de difusión.....	25
- Solubilidad.....	26
4.4 Características del polímero inteligente ideal	26
4.5 Ejemplos del uso de polímeros inteligentes en medicina	
- <i>Hidrogeles de administración de insulina</i>	27
- <i>Administración de genes</i>	27
- <i>Terapia contra el cáncer con polímeros sensibles al pH</i>	28
- <i>Terapia contra el cáncer con polímeros sensibles a la temperatura</i>	28
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

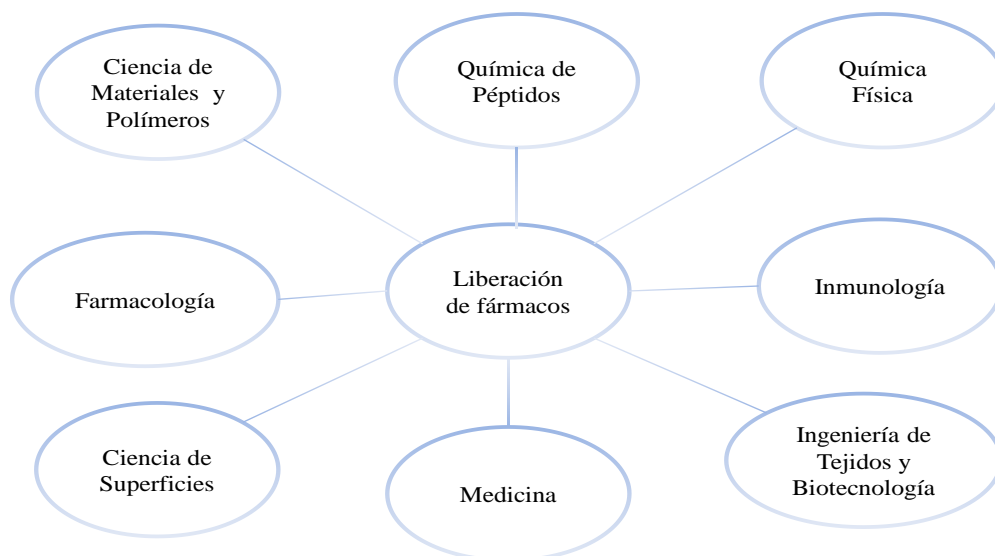
Desde hace años se estudian nuevas técnicas para mejorar el cumplimiento de los tratamientos farmacológicos; es así como surgen los sistemas de liberación controlada de fármacos. Estos sistemas tienen como objetivo liberar el fármaco en el sitio correcto, en la dosis correcta y durante el periodo de tiempo adecuado. Se construyen a partir de una serie de materiales denominados materiales inteligentes los cuales son capaces de reaccionar a un estímulo externo y proporcionar una respuesta a dicho estímulo. Se han estudiado muchos tipos de materiales para este uso pero, sin duda, los más interesantes son los conocidos como materiales con memoria de forma cuyo efecto memoria consiste en una relación causas-efecto. Se ha visto que los polímeros son buenos materiales inteligentes ya que sufren cambios físicos o químicos reversibles en respuesta a cambios en el medio ambiente tales como temperatura, pH, luz, campo eléctrico, campo magnético, etc. Esta revisión bibliográfica se centra en los distintos tipos de polímeros que existen en función del material polimérico utilizado, del tipo de respuesta que proporcionan y del estímulo al que responden. Estos presenta una serie de ventajas e inconvenientes y no todos pueden ser usados sino que deben cumplir unos criterios de seguridad para poder ser útiles como agentes transportadores de fármacos. Aunque actualmente ya existen numerosas terapias que utilizan los sistemas de liberación controlada de fármacos basándose en polímeros inteligentes, sobretodo terapias contra el cáncer, aún hay muchos estudios e investigaciones en marcha para desarrollar nuevas técnicas y nuevos tratamientos que utilicen este tipo de sistemas.

PALABRAS CLAVE: Drug Delivery System, Smart polymer, Stimuli-responsive material

1. INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de poder controlar la administración de fármacos como respuesta a un cambio en el medio ambiente, los investigadores han estudiado los Sistemas de Liberación de Fármacos (Drug Delivery Systems, DDSs) cuyo fin es conseguir la cantidad correcta de agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de liberación de fármacos en el órgano diana a través de vectores son actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. El uso de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación ha adquirido gran interés (Sáez *et al.*, 2012); en el esquema podemos observar las distintas disciplinas relacionadas con dichos materiales para la liberación de fármacos (Esquema 1).



Esquema 1. Disciplinas relacionadas con la liberación de fármacos.

Los DDSs son usados como medio o vehículo para la administración de un producto farmacéutico a un paciente y están compuestos por materiales biocompatibles que son sensibles a variables fisiológicas especiales o a estímulos fisicoquímicos externos los cuales son capaces de activar la liberación de una molécula activa en el lugar correcto y a una velocidad ajustada a la progresión de la enfermedad o en respuesta a funciones especiales (pH, temperatura, luz, campo eléctrico,..) que son de interés (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

Con esta técnica se trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se busca alcanzar una cinética de orden cero, lo que significa que la velocidad de liberación es independiente del tiempo y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales) (Figura 1).

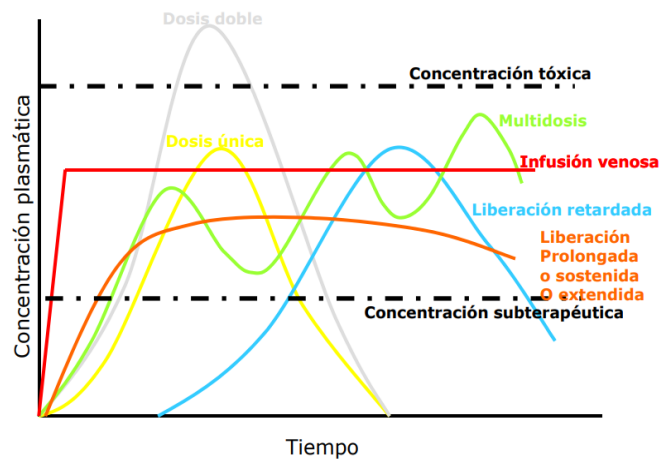


Figura 1. Curvas comparativas de los distintos tipos de liberación de fármacos existentes (Sánchez, 2012).

Es muy importante controlar la liberación de algunos fármacos ya que no se obtiene la acción farmacológica deseada con el uso de formas de dosificación de liberación rápida. Entre este tipo de fármacos tenemos por un lado aquellos que son solubles en agua y que requieren una liberación más lenta y una duración de la acción prolongada; por otro lado, los fármacos lipófilos, que tienen que aumentar su solubilidad para poder alcanzar niveles terapéuticos; también los de vida media corta, que necesitarían una administración repetida y, por último, los que tienen acción específica y necesitan ser administrados en el sitio diana.

Para que el DDS sea el ideal debe proporcionar la cantidad exacta de fármaco y a la velocidad establecida para conseguir, así, los niveles de fármaco adecuados para el tratamiento de una determinada enfermedad.

A la hora de diseñar un sistema de estas características hay que tener en cuenta numerosos factores, incluyendo las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la vía de administración o los efectos farmacológicos y biológicos.

Los sistemas de liberación controlada de fármacos se utilizan para obtener:

- Compuestos terapéuticos con concentración constante en sangre y que presenten las menores fluctuaciones posibles
- Velocidades de liberación predecibles a largo plazo
- Evitar la degradación de compuestos con vida media corta antes de su llegada al lugar de acción y solucionar los problemas de estabilidad farmacológica
- Eliminar los efectos secundarios, la pérdida de fármaco y la dosificación frecuente
- Un mejor cumplimiento del tratamiento por parte paciente y una terapia optimizada

Si se previene la degradación prematura y se mejora la absorción, los sistemas de liberación controlada de fármacos mejoran la biodisponibilidad. Si seleccionamos fármacos que actúen sobre las células diana del sitio de la enfermedad se reducen los efectos secundarios y si controlamos la velocidad de liberación se mantienen unos niveles de fármaco constantes.

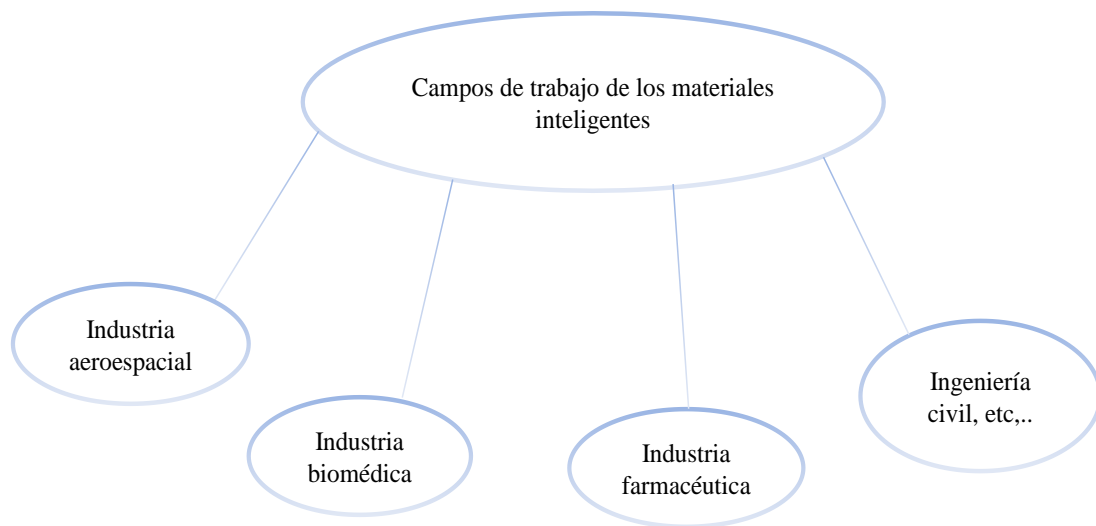
En 1990 se celebró la confirmación del primer DDS, en la actualidad hay más de 10 disponibles comercialmente para tratar diversas enfermedades como por ejemplo, cáncer, infección fúngica o degeneración muscular (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

Dentro de los DDS, los que presentan mayor interés son aquellos basados en lo que se han denominado materiales inteligentes.

Los organismos biológicos han ido evolucionado hasta el punto de ser capaces de reconocer estímulos del medio ambiente y responder a ellos, bien secretando sustancias químicas que activan respuestas biológicas, o bien cambiando sus formas o colores. Estas respuestas son inducidas por estímulos que, a menudo, se basan en cambios en los biomateriales que forman parte de estos organismos.

Actualmente, el desarrollo de materiales sensibles a estímulos tiene un papel muy importante, no solo en la construcción de sistemas modelo para comprender como los materiales experimentan comportamientos de respuesta ante un estímulo externo sino también en el deseo de diseñar nuevos materiales “inteligentes” de respuesta a dichos estímulos (Lee, Nguyen, 2013).

Un material inteligente es aquel que responde a un estímulo exterior cambiando sus propiedades o incluso su forma. Existen diferentes formas de clasificarlos y en cuanto a sus aplicaciones tecnológicas los podemos encontrar en casi todos los campos (Esquema 2). La adaptación de los materiales inteligentes a un estímulo externo se evalúa en función de la magnitud y la velocidad con la que el material responde a dicho estímulo (Cano, Urbina. 2009).



Esquema 2. Campos de trabajo de los materiales inteligentes.

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo pasa por hacer una búsqueda bibliográfica acerca de los diferentes sistemas de liberación controlada que existen y, en especial, aquellos que se obtienen a partir de lo que se conoce como materiales inteligentes. Existen diferentes tipos de materiales inteligentes al igual que estrategias para su uso en medicina, aunque pondremos mayor interés en los sistemas que usan polímeros inteligentes.

3. METODOLOGÍA

En la búsqueda de información de este Trabajo de Fin de Grado han sido utilizadas las siguientes bases de datos:

- ✓ Pubmed: proporciona acceso gratuito a una extensa base de datos de citas y resúmenes de publicaciones biomédicas, revistas de ciencias naturales y libros virtuales. Las citas pueden incluir enlaces a textos completos y recursos afines.
- ✓ Scopus: base de datos multidisciplinar con información referida tanto a libros como a artículos científicos.
- ✓ SciFinder: herramienta de investigación que permite explorar las bases de datos de CAS (Chemical Abstracts Service) que contienen bibliografía sobre varias disciplinas, abarcando ciencias biomédicas, química, ingeniería, ciencias de los materiales, agricultura, etc. Las búsquedas se pueden realizar en revistas y en patentes de todo el mundo, utilizando palabras clave, nombre de autores, “Digital object identifier” (DOI), subestructuras y reacciones.
- ✓ Web of Science: base de datos bibliográfica que engloba un conjunto de bases de datos a partir de las cuales se puede adquirir conocimiento tanto de ciencias experimentales, como de ciencias sociales, artes y humanidades. Su acceso es restringido pero se facilita a través de algunas instituciones, como la Universidad de Sevilla.
- ✓ Google académico: es un buscador de Google enfocado en el mundo académico que se especializa en literatura científico-académica. El sitio indica editoriales, bibliotecas, repositorios, bases de datos bibliográficas, entre otros; y entre sus resultados se pueden encontrar citas, enlaces a libros, artículos de revistas científicas, comunicaciones y ponencias en congresos, informes científico-técnicos, tesis, tesinas y archivos depositados en repositorios.

Para la búsqueda hemos usado una serie de palabras clave tales como “Drug Delivery System”, “Smart Polymers”, “Stimuli-responsive Polymers”. También se acotó la búsqueda, con las herramientas disponibles en dichas bases de datos, en cuanto a fecha de publicación, tomando solo los artículos fechados desde el año 2000 hasta la actualidad, y al tipo de publicación, centrándonos en trabajos originales y revisiones bibliográficas.

También se usó el programa ChemDraw para el diseño de las diferentes estructuras que aparecen en el trabajo y que pueden ayudar a la comprensión de éste.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Entre los materiales sensibles a estímulos conocidos actualmente, los sistemas que usan polímeros son los más prometedores ya que pueden obtenerse en grandes cantidades y con una amplia gama de funcionalidades químicas, son modificados post-sintéticamente de manera fácil y transformados en materiales en muchas formas diferentes (patrones de superficie, películas, soluciones o sólidos). Lo que hace a los polímeros sistemas inteligentes es la capacidad de dar una respuesta a cambios muy pequeños en el medio ambiente, es decir, están diseñados para cambiar su conformación molecular en respuesta a estímulos externos (Lee, Nguyen, 2013).

Una cadena polimérica está formada por la unión, mediante enlaces covalentes, de moléculas más pequeñas denominadas monómeros. La transformación monómero/polímero se lleva a cabo mediante la reacción de polimerización. Los polímeros pueden ser lineales, ramificados o entrecruzados y suelen usarse juntos con otros aditivos, que pueden añadirse tanto de forma física como de forma química (Sáez *et al.*, 2002), para mejorar su procesabilidad y sus propiedades (Cano, Urbina, 2009).

Los polímeros inteligentes usados en biomedicina son biocompatibles, fuertes, resilientes, flexibles y fáciles de moldear y además, mantienen la estabilidad del fármaco (Ghizal *et al.*, 2014).

Existen tres tipos de polímeros usados en entornos biológicos (Cano, Urbano, 2009):

- a. Polímeros usados como biomateriales en el reemplazo de órganos y cirugía ósea.
- b. Polímeros que actúen como matrices que permitan la liberación controlada de una sustancia activa.
- c. Polímeros sintéticos solubles que por sí mismos desarrollan actividad biológica.

Esta revisión bibliográfica se centra en el estudio y conocimiento de los polímeros que actúan como matrices permitiendo la liberación controlada de fármacos, en los que la sustancia activa puede ser liberada de la matriz intacta o por bioerosión o biodegradación del polímero.

Se sabe que los materiales poliméricos tienen la capacidad de liberar de forma controlada fármacos con bajo peso molecular y, además, facilitan el uso de un gran número de vías de administración (oral, parenteral, transdérmica, ocular, etc.). En aquellos casos en los que la actividad del fármaco convencional se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con polímeros puede mejorar su eficacia al mismo tiempo que aliviar la respuesta inmunológica del paciente y reducir la inactivación biológica del agente terapéutico (Sáez *et col.*, 2002). El complejo fármaco-polímero mejora la farmacocinética, además, se obtienen tiempos de circulación más largos y se permite la administración del complejo específicamente a sitios diana (Schmaljohann, 2006).

Los sistemas que se basan en materiales poliméricos y que se usan en medicina tienen en cuenta una serie de factores, como: naturaleza de la enfermedad, propiedades del fármaco, tipo de terapia, fisiología del paciente, vía de administración, localización de la terapia, características del material polimérico usado o mecanismo de liberación del fármaco (Sáez *et al.*, 2002).

4.1 Ventajas e inconvenientes del uso de materiales poliméricos

A continuación veremos las ventajas e inconvenientes que tiene el uso de polímeros inteligentes (Tabla 1) (Sáez *et al.*, 2002):

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Niveles de fármaco en plasma constantes en el intervalo terapéutico deseado	Alto coste debido al precio del polímero
Reducción de los efectos no deseados	Intervención quirúrgica y problemas debidos a la presencia del implante
Aumento de la vida media del fármaco	
Mejor aprovechamiento del fármaco con menor coste (disminución dosis de fármacos caros)	

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes del uso de polímeros inteligentes (Sáez *et al.*, 2012).

En general, los polímeros tienen muy baja o ninguna toxicidad por ello son idóneos para su aplicación en el ámbito farmacéutico (Sáez *et al.*, 2002).

4.2 Clasificación de los materiales inteligentes

Los polímeros podrían clasificarse atendiendo a tres referencias (Cano, Urbina, 2009):

- Tipo de material polimérico
- Estímulo que detectan
- Respuesta que proporcionan

4.2.1 Según el tipo de material polimérico

A continuación veremos los distintos tipos de materiales poliméricos que existen:

I. *Polímeros reticulados (geles)*

No todos los sistemas reticulados son geles pero en esta ocasión nos centraremos en ellos. Los geles tienen todas las propiedades de los sólidos pero, además, tienen la capacidad de absorber disolvente y aumentar su dimensión (Cano y Urbina, 2009). Podemos clasificarlos en geles físicos y geles químicos en función de la naturaleza de sus uniones tridimensionales; en los geles químicos, los entramados tridimensionales se formarían por enlaces covalentes y en los físicos por crecimiento de agregados conectados físicamente (Ahn *et col.*, 2008).

Los geles inteligentes se clasifican según su sensibilidad a estímulos externos aunque también pueden clasificarse en función de la naturaleza de sus polímeros obteniendo dos grupos de geles inteligentes (Tabla 2) (Cano, Urbina, 2009).

GRUPO 1	GRUPO 2
Polímeros no ionizados	Polímeros ionizados
Forman puentes de hidrógeno con moléculas de agua	Solubles o en forma de gel hinchado cuando se encuentran en medio acuoso
Perturbación de los enlaces por incremento de la temperatura o por cambio en la fuerza iónica del medio que causa separación en fases o contracciones en el gel	Separación en fases por cambio de pH o adición de iones de bajo peso molecular o polielectrolitos de carga opuesta
Ejemplos: PNIPAM, poli(<i>N</i> -vinilpiperidina)	Ejemplo: poli(metacrilato de metilo-ácido metacrílico), en disolución acuosa a $\text{pH} \leq 5$ precipita y a pH mayor se disuelve

Tabla 2. Clasificación de los geles según sus características (Cano, Urbina, 2009).

Los geles inteligentes se expanden y contraen cuando se exponen a variaciones de temperatura, luz, campo magnético o campo eléctrico.

Por ejemplo, el gel de poliacrilamida responde a cambios de temperatura (Cano, Urbina, 2009).

II. Polímeros lineales o copolímeros en bloque

Los polímeros lineales son cadenas de polímeros sin entrecruzamientos. Si en una misma cadena participan dos unidades repetitivas diferentes recibe el nombre de copolímero. Las unidades repetitivas suelen estar distribuidas al azar y las propiedades del copolímero es una suma de las propiedades que tendrá cada una de las unidades por separado.

En los copolímeros en bloque las unidades repetitivas no están distribuidas al azar sino que se encuentran formando bloques, de forma que cada bloque está formado por las misma unidad repetitiva. Si los bloques son muy largos, las propiedades de cada bloque se manifiestan por separado. Suelen presentar propiedades únicas y útiles tanto en disolución como en estado sólido. A veces, por la incompatibilidad termodinámica de los bloques, se produce separación en microfases. Así se ha observado en estudios realizados con polimetacrilatos, óxidos de polietileno y óxidos de polipropileno que son copolímeros de bloque sensibles a pH y temperatura (Cano y Urbina, 2009).

III. Mezclas de polímeros

Se conoce como la mezcla de dos o más macromoléculas, polímeros o copolímeros, en la que uno de los componentes está por encima del 2% en peso. Se pueden obtener mezclando dos polímeros formados de forma separada o polimerizando un monómero en presencia del otro polímero (Cano, Urbina, 2009).

IV. Redes interpenetradas (IPN)

Estas redes están formadas por subredes de dos polímeros diferentes en la que una de las subredes se forma en presencia de la otra. Lo que diferencia a las redes interpenetradas de una mezcla de polímeros o de los copolímeros en bloque es que (Cano, Urbina, 2009):

- a) Se hinchan en presencia de disolventes pero sin disolverse
- b) Ni fluyen ni experimentan deformación cuando el material está sometido a esfuerzo constante y temperatura constante

Encontramos distintos tipos de IPN (Cano, Urbina, 2009):

- Secuenciales
- Simultáneos (SIN)
- Látex
- Gradiente
- Termoplástico
- Semi-IPN

Sirva como ejemplo la red interpenetrada de poli (vinilpirrolidina) y poliacrilamida que se usa como semi-IPN-nanocompuestos de plata para materiales antibacterianos.

V. *Polímeros con memoria de forma (SMP: SHAPE-MEMORY POLYMERS)*

Estos polímeros responden a estímulos como el calor, la luz o agentes químicos cambiando su forma y su módulo elástico (Cano, Urbina, 2009). Sufren cambios radicales partiendo de una forma rígida hasta una flexible y elástica para después volver a su forma original sin que el material se degrade (Dietsch, Tong, 2007). Son polímeros que se caracterizan por su baja densidad (Cano, Urbina, 2009).

Entre los polímeros que pueden presentar memoria de forma se encuentran los poliuretanos, polinorbornenos (Figura 2), poliésteres, etc.

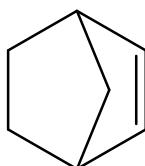


Figura 2. Estructura del norborneno.

4.2.2 Según el estímulo al que reaccionan

Como ya sabemos, los polímeros que son sensibles a estímulos pueden presentar cambios drásticos en sus propiedades cuando son expuestos a determinados cambios en el medio ambiente (Schmaljohann, 2006). Las señales o los estímulos que producen cambios estructurales en los polímeros inteligentes pueden clasificarse en tres grupos (Ghizal *et al.*, 2014):

- Estímulos físicos
- Estímulos químicos
- Estímulos biológicos

A continuación veremos cómo se ven afectadas las propiedades de los polímeros frente a diferentes estímulos.

VI. Temperatura

Como característica general sabemos que los polímeros son solubles en disolventes seleccionados en un rango de temperaturas determinado (Cano, Urbina, 2009); la sensibilidad a la temperatura se debe al equilibrio entre los segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos; pequeños cambios en la temperatura del entorno producen un reajuste de los enlaces hidrofílicos e hidrofóbicos entre las cadenas de polímeros y el medio (Moghanjoughi *et al.*, 2016). A bajas temperaturas, la temperatura crítica de solubilidad superior (UCST) es la máxima temperatura a la que hay que calentar el polímero para que se disuelva; mientras que la temperatura crítica de solubilidad inferior (LCST) es la mínima a la que hay que calentar para que el polímero no precipite (Cano, Urbina, 2009). Los polímeros con LCST se disuelven normalmente en disolventes acuosos mientras que los polímeros con UCST se disuelven en disolventes orgánicos (Moghanjoughi *et al.*, 2016). En aquellos polímeros solubles en agua, la precipitación ocurre por competencia entre fuerzas opuestas que van a depender de la temperatura; la solvatación de las cadenas y la formación de puentes de hidrogeno entre el polímero y el agua favorece la disolución, también las interacciones hidrofóbicas favorecen la separación del polímero de la disolución (Hruby *et al.*, 2007). Si se incorporan comonomeros hidrofílicos aumentamos LCST mientras que con comonomeros hidrofóbicos disminuyen la LCST (Cano, Urbina, 2009).

De los polímeros sensibles a la temperatura el más usado es la poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAM) (Qiu, Park, 2001). Este polímero es soluble en agua a temperaturas inferiores a la temperatura crítica de solubilidad (LCST) (32 °C), sin embargo al aumentar la temperatura aumenta su hidrofobia (Figura 3) (Pérez, 2012).

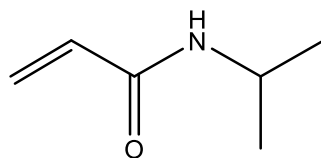


Figura 3. Estructura del NIPAM

La solubilidad de un polímero en una disolución acuosa depende de determinados factores: temperatura, peso molecular o adición de un aditivo o un co-disolvente (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

VII. pH

Los polímeros sensibles al pH son polielectrolitos con grupos ácido o básico que aceptan o ceden protones en respuesta a cambios en el pH del medio (Kubisz *et al.*, 2008).

Los ácidos y bases débiles presentan cambios en su estado cuando sufren variaciones de pH, esto provoca un cambio en la conformación del polímero soluble y un cambio en el hinchamiento de hidrogeles cuando los grupos ionizables se encuentran unidos a la cadena de polímeros (Schmaljohann, 2006) (Figura 4). Los polímeros ionizables con valor de pK_a entre 3-10 son lo más apropiados para su uso en sistemas sensibles al pH. (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

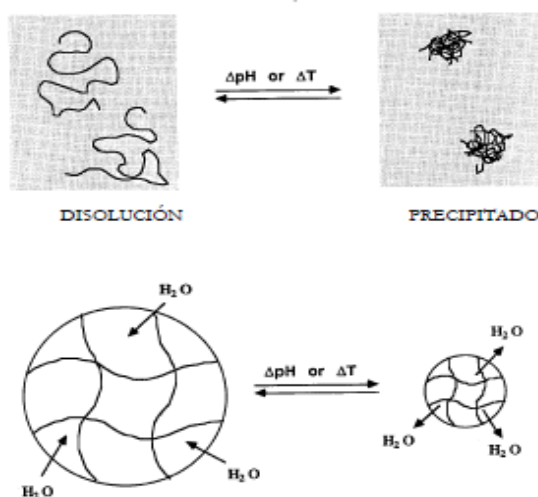


Figura 4. Cambio de fase de polímeros e hidrogeles sensibles al pH y a la temperatura (Cano, Urbina, 2007)

A lo largo del tracto gastrointestinal el pH varía entre 2 (estómago) y 10 (colon); por ello, los polímeros sensibles al pH son ideales para fármacos de liberación específica en el colon. Así por ejemplo, se usan los que se conocen como polímeros entéricos que resisten la degradación en medio ácido (estómago) y liberan el fármaco en medio básico (colon) debido a la formación de una sal. Entre este tipo de polímeros se encuentran el Eudragit L y el Eudragit S, que son derivados del ácido metacrílico (Aguilar *et al.*, 2007).

También existen una serie de sistemas que responden tanto al pH como a la temperatura al mismo tiempo y de forma independiente (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

VIII. Luz

Hay polímeros que modifican sus propiedades en respuesta a un estímulo luminoso (Cano, Urbina, 2009), es atractivo porque permite cambiar la geometría y el momento dipolar de las moléculas de conmutación fotográfica causando variaciones macroscópicas de estructuras organizadas molecularmente a través de pequeñas perturbaciones (Ghizal *et al.*, 2014). Bajo foto-exposición las moléculas fotosensibles se transforman en otros isómeros. Se trata de un proceso reversible donde las moléculas pueden volver a su estado inicial térmica o fotoquímicamente. En el proceso de isomerización el cambio conformacional tiene que ser lo suficientemente grande como para provocar un cambio en las propiedades del polímero (Cano, Urbina, 2009).

Este estímulo es muy deseable para la administración controlada de fármacos ya que es barato y fácil de controlar (Ghizal *et al.*, 2014).

Los hidrogeles puede ser sensibles a la luz UV o sensibles a la luz visibles, siendo estos últimos mucho más fáciles de conseguir por temas económicos y de seguridad (Qiu, Park, 2001). Por ejemplo, geles de *N*-isopropilacrilamida junto con un cromóforo sensible a la luz muestran que en ausencia de luz dicho gel se hincha pero cuando se ilumina con luz visible sufre colapso (Cano, Urbina, 2009).

Hay DDSs sensibles a la luz que son de un solo uso (liberan toda la cantidad de fármaco a la vez) y otros que son capaces de experimentar cambios estructurales reversibles cuando se aplican ciclos de luz/oscuridad comportándose como portadores multi-conmutables (liberando el fármaco de forma pulsátil) (Moghanjoughi *et al.*, 2016).

IX. Campo eléctrico

Los polímeros electrosensibles manifiestan cambios reversibles cuando se someten a la influencia de un campo eléctrico. En la tabla 3 se muestran algunos tipos de polímeros electrosensibles (Cano, Urbina, 2009):

Polímero electrosensible	Comportamiento	Respuesta	Ejemplos/ Color de emisión
Polímero electroluminiscente	Electro-óptico	Luz	Poli(p-fenilvinileno)/amarillo verde
Polímero electro-crómico	Electro-óptico	Color	Polianilina/Azul, verde,..
Polímero electroactivo	Electro-mecánico	Tensión	Polipirrol/-

Tabla 3. Polímeros electrosensibles, comportamiento, respuesta y ejemplos (Cano, Urbina, 2009).

Los polímeros que son electroactivos sufren cambios mecánicos en respuesta un estímulo eléctrico, y se pueden clasificar según su funcionamiento en (Fernández, 2007):

- Materiales iónicos: necesitan carga y transporte de masa para la obtención del efecto electromecánico
- Materiales electrónicos: el efecto electromecánico se encuentra asociado a mecanismos que se basan en fuerzas electrostáticas

X. *Campo magnético*

Los polímeros magnetoactivos son polímeros sensibles al campo magnético, son geles preparados por dispersión coloidal de partículas magnéticas con un tamaño aproximado de 10 nm en una red polimérica entrecruzada químicamente (Cano, Urbina, 2009).

Este tipo de suministro de fármacos posee tres ventajas (Ghizal *et al.*, 2014):

- Visualización los vehículos de administración de fármacos
- Capacidad para controlar y guiar el movimiento de los portadores a través de campos magnéticos
- Se ha usado el calentamiento térmico para controlar la liberación del fármaco

Suelen ser portadores biocompatibles, no tóxicos y no inmunogénicos (Ghizal *et al.*, 2014).

Si introducimos las partículas magnéticas en un gel, éste se vuelve sensible a campos magnéticos externos y el material que resulta recibe el ferrogel y al exponerlo a campos magnéticos no uniformes sufre deformación.

Por ejemplo, el ferrogelpolivinilalcohol-magnetita, que se obtiene por ciclos de congelación-descongelación, posee una temperatura de cristalización y fusión más alta

que la del PVA debido a que las nanopartículas de magnetita actúan como agente de nucleación en el proceso de cristalización. Este ferrogel posee una increíbles propiedades superparamagnéticas que hacen que pueda ser utilizado en sistemas de administración de fármacos (Résendiz-Hernandez *et al.*, 2008).

XI. Reconocimiento molecular

Estos polímeros identifican una substancia química específica y sufren cambios de hinchamiento y contracción.

Las partículas que queremos identificar se mezclan con una disolución que contiene un “centro de reconocimiento”, la polimerización se lleva a cabo de manera que se forma un complejo por interacción entre la molécula a identificar y el monómero. Después de la polimerización, se extraen las moléculas; de esta forma la información queda retenida en la red polimérica (Cano, Urbina, 2009) (Figura 5).

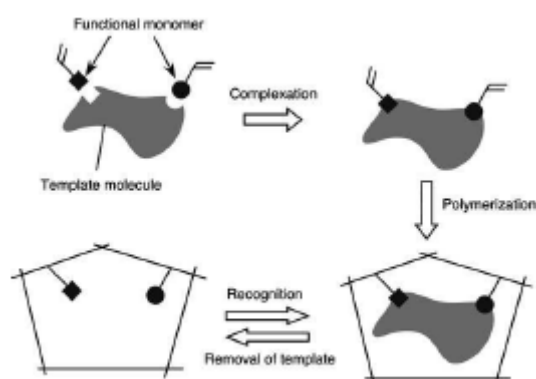


Figura 5. Esquema de reconocimiento molecular (Cano, Urbina, 2009).

Este método tiene como ventaja la facilidad de preparación de la red polimérica para el reconocimiento de la estructura química que se quiere analizar. De esta forma, se puede sintetizar un receptor de moléculas a medida (Cano, Urbina, 2009).

El material empleado afecta de manera importante a las propiedades y estructura de las partículas y condiciona de manera determinante sus posibles aplicaciones clínicas, empezando por la vía de administración. A continuación veremos algunos ejemplos en la Tabla 4 (Vila *et al.*, 2011):

Nombre comercial	Fármaco	Composición	Indicación	Status
Livatag	Doxorrubicina	Polialquil-cianoacrilatos	Hepatocarcinoma	Fase I/II
Panzem	Metoxi-estradiol	Dispersión nanocrystalina de 2-metoxiestradiol	Cáncer ovárico y glioblastoma multiforme	Fase III

Tabla 4. Ejemplos de medicamentos obtenidos por reconocimiento molecular (Vila *et al.*, 2011).

4.2.3 Según la respuesta que proporcionan

Los polímeros inteligentes se pueden clasificar según la respuesta que proporcionan frente a un estímulo. Dependiendo de la forma física de las cadenas de polímeros pueden proporcionar una respuesta u otra (Tabla 5) (Cano, Urbina, 2009):

FORMA FÍSICA DE LAS CADENAS	TIPO DE RESPUESTA	Ejemplos
Cadenas lineales no entrecruzadas (conjugados)	Solubilización/ Precipitación Transiciones sol-gel (formación reversible del gel)	Uso de compuestos conjugados polímeros-activos Formulaciones de geles inyectables in-situ. BST-Gel® (BioSyntech) and ReGel® of Macromed.
Anfifílico (no entrecruzado), copolímeros en bloque e injertos	Micelización	Pluronic o Poloxamers
Hidrogeles entrecruzados químicamente	Hinchamiento/Contracción	Liberación de fármacos pulsada
Superficies modificadas	Interfases sensibles	Nuevos sustratos para cultivos celulares

Tabla 5. Respuesta y forma física de los polímeros inteligentes (Aguilar *et al.*, 2007).

A continuación estudiaremos las diferentes respuestas posibles:

XII. Hinchamiento/contracción

Estos fenómenos de hinchamiento / contracción usan materiales basados en hidrogeles y se han utilizado muchos estímulos físicos y químicos para producir respuesta en ellos. Los estímulos físicos incluyen temperatura, campo eléctrico, composición del disolvente, luz, presión, sonido y campo magnético, mientras que los químicos incluyen pH, iones y reconocimiento molecular específico (Cano, Urbina, 2009).

Por ejemplo, los hidrogeles sensibles al pH se suelen utilizar en formulaciones de liberación controlada de fármacos para administración oral aprovechando las diferencias de pH entre la boca, estómago, intestino y colon (Qiu, Park, 2001).

XIII. Flexión

Para estudios de flexión se trata el tema de los nanocompuestos inteligentes con propiedades físicas mejoradas (se forma por la unión de nanopartículas a un polímero con memoria de forma).

Se ha investigado como afecta a las propiedades mecánicas y de memoria de forma la adición montmorillonita, incluso con un bajo nivel de cargas (0-10%), al polietileno. Se ha visto que se origina un nanocompuesto inteligente cuyas propiedades físicas aparecen mejoradas en relación a elasticidad y resistencia (Rezanejad, Kakobi, 2007). También se ha visto como la fuerza de recuperación en flexión bloqueada de los polímeros con memoria de forma puede verse aumentada al añadir el 20% en peso de SiC (Lui *et al.*, 2004).

XIV. Color

Los materiales electrocromicos sufren cambio de color reversible cuando se reducen o se oxidan al paso de una corriente eléctrica (Mortimer *et al.*, 2006). Dentro de todas las especies químicas que poseen esta propiedad encontramos polímeros conductores como láminas de polipirrol, politiofeno o polianilina (Figura 6) (Cano, Urbina, 2009).

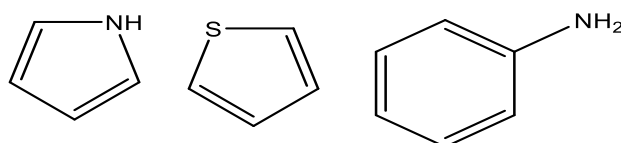


Figura 6. Estructura molecular del pirrol, tiofeno y anilina respectivamente.

XV. Cambio de estado

Se conoce que a temperaturas elevadas los polímeros adquieren un estado “gomoso” y que a bajas temperaturas el estado que presentan es vítreo (Figura 7). Cuando se encuentran a altas temperaturas su módulo de elasticidad es bajo y pueden sufrir grandes transformaciones con fuerzas muy bajas (Cano, Urbina, 2009).

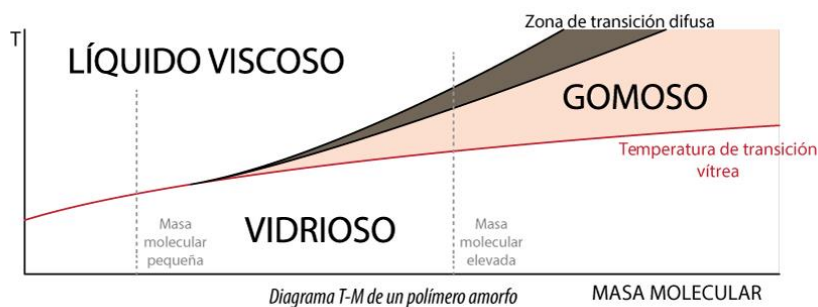


Figura 7. Gráfica del estado de transición de un polímero (Lollo, 2015).

XVI. Luminiscencia

El fenómeno de luminiscencia es la des-excitación de un átomo o una molécula por emisión de fotones (Cabriales, 2004). Algunos polímeros tienen la capacidad de producir emisiones luminosas en respuesta a diferentes estímulos (Cano, Urbina, 2009). Se describió un dispositivo polimérico que emite luz a base de una lámina nanoestructurada de poli (3-octadeciltiofeno) (Figura 8) y que se obtiene por disposición electroforética de una suspensión coloidal. La imagen obtenida por Microscopía de Fuerza Atómica de la superficie laminar muestra una pronunciada morfología nanoestructurada y la rugosidad presente es la responsable de esa emisión característica (Tada, Onoda, 2003).

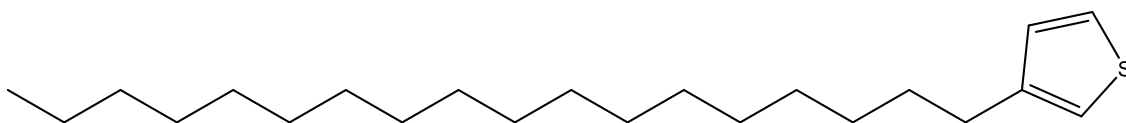


Figura 8. Estructura del 3-octadeciltiofeno.

Los polímeros conjugados son buenos materiales electroluminiscentes debido a la deslocalización de los electrones que se sitúan en los orbitales moleculares de menor energía. Al recibir radiación, se promueve el paso de un electrón del orbital ocupado de

más alta energía (HOMO) al orbital ocupado de más baja energía (LUMO) (Figura 9), después el electrón vuelve a su estado fundamental y emite la luz (Cabriaes, 2004).

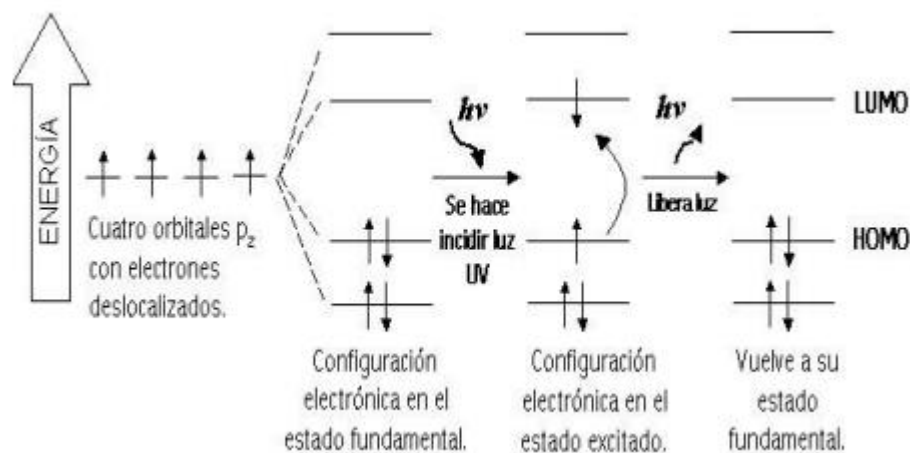


Figura 9. Fenómeno responsable de la fotoluminiscencia (Cabriaes, 2004).

XVII. Conductividad

Existen dos tipos de materiales conductores eléctricos de matriz polimérica: extrínsecos e intrínsecos. En general la conductividad de los polímeros es nula por lo tanto, cuando se habla de polímeros conductores estamos hablando de polímeros oxidados (Fernández, 2003).

Se investigó como influye la temperatura en la conductividad eléctrica de un gel ferromagnético. Se usó un gel de polidimetilsiloxano (PDMS) (Figura 10) que contiene nanopartículas magnéticas que están distribuidas al azar. Cuando se calienta el polímero, en un rango de 295-460 K, la conductividad eléctrica se ve aumentada (Kubisz *et al.*, 2008).

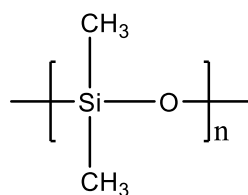


Figura 10. Estructura del polidimetilsiloxano.

4.3 Propiedades de los polímeros que afectan a la liberación de fármacos

Si se considera una membrana polimérica y una sustancia activa disuelta que se va a difundir, la cantidad de sustancia que se difunde por unidad de tiempo a través de la membrana del polímero en equilibrio es proporcional al coeficiente de difusión y a la diferencia de concentración medida a ambos lados de la membrana. Como no se conoce la concentración en el interior de la membrana y suele ser diferente a la concentración en disolución, la diferencia de concentración medida en la disolución tiene que multiplicarse por el coeficiente de distribución; éste coeficiente define la relación entre la solubilidad del agente en la membrana y su solubilidad en el medio externo. La baja difusividad y solubilidad de las macromoléculas en polímeros suele restringir las velocidades de liberación alcanzables en sistemas de liberación que usan membranas no poliméricas (Sáez *et al.*, 2002).

Sabemos que existen dos propiedades de los polímeros que afectan de forma muy activa a la liberación de fármacos:

- Coeficiente de difusión

La difusión de una molécula en un polímero necesita del movimiento cooperativo de varios segmentos de la cadena polimérica por lo que, la movilidad de estos segmentos van a influir en el coeficiente de difusión. Hay una serie de factores que afectan al coeficiente de difusión (Tabla 5), por ejemplo, cuánto más pequeño es el tamaño de la sustancia difundida menor es el movimiento que necesitan los segmentos, por tanto, es más fácil la difusión de las moléculas. Si hay un aumento de la cristalinidad del polímero o aumento del grado de entrecruzamiento disminuye el coeficiente de difusión. Los plastificantes o disolventes aumentan la movilidad de los segmentos producen un aumento de los coeficientes de difusión, si la sustancia es plastificante por si misma aumentará el coeficiente (Sáez *et al.*, 2002).

Al aumentar	Efecto coeficiente de difusión
Fuerzas intermoleculares	-
Movilidad de segmentos	+
Cristalinidad	-
Plastificante	+
Copolimerización	+
Temperatura	+
Temperatura de transición vítrea, Tg	-
Peso molecular	-

Tabla 5. Factores que afectan al coeficiente de difusión (Sáez *et al.*, 2002).

- **Solubilidad:**

La solubilidad de las sustancias es muy sensible a cambios pequeños en la molécula. Una similitud entre la solubilidad de la sustancia y la del polímero puede favorecer la compatibilidad y la solubilidad, el número de puentes de hidrógeno y la polaridad también son factores a tener en cuenta (Sáez *et al.*, 2002).

4.4 Características del polímero inteligente ideal

Los polímeros tienen que cumplir una serie de criterios para poder ser usados con seguridad como agentes terapéuticos o como herramienta para la regeneración y reparación de tejidos. Estos criterios son (Schmaljohann, 2006):

- Ser hidrosoluble
- Carecer de toxicidad e inmunogenicidad
- Seguro en todas las fases de farmacocinética
- Si no es biodegradable tiene que tener un tamaño inferior al que se determina por el umbral de filtración renal para que el fármaco no se acumule en los distintos tejidos
- Si es biodegradable se deben tener en cuenta factores como la toxicidad o la respuesta inmune frente a los productos de degradación

4.5 Ejemplos del uso de polímero inteligentes en clínica

Dentro de la medicina y la biotecnología se puede hacer un uso muy amplio de los polímeros inteligentes, aunque nosotros veremos ejemplos que tratan sobre la liberación controlada de fármacos. A continuación veremos un par de ejemplos:

- Hidrogeles de insulina

Una de las propiedades con mayor interés de los hidrogeles es la de transformar la energía química en energía mecánica y, por ello, se usan como sistemas de suministro de insulina para tratar a pacientes diabéticos. Estos geles son capaces de controlar la difusión del fármaco desde el material por pequeños cambios en el ambiente (temperatura o pH). Pueden ser, además, combinados con moléculas de origen biológico que tengan función de sensor y de generador del cambio ambiental que se necesita para la liberación del fármaco. Un ejemplo son los hidrogeles cargados de insulina acoplados a la glucosa oxidasa (enzima biológica). A través de la enzima, se detecta la presencia de glucosa en el medio externo catalizando su transformación a ácido glucónico. Este ácido produce una bajada de pH da lugar a la protonación e hinchamiento de la matriz del hidrogel, liberándose la insulina contenida en él. Una vez que se restablecen los niveles de glucosa el proceso se revierte y bloquea el suministro de insulina (Cano, Urbina, 2009).

- Administración de genes

Los polímeros sensibles a pH también se usan para diseñar vectores no-virales para transportar y transferir genes terapéuticos. Como el transporte de ADN al desnudo en una célula es un proceso complicado debido a las cargas negativas y al tamaño de las moléculas en condiciones fisiológicas, se usan polímeros cargados positivamente para equilibrar la carga y condensar el ADN a nanopartículas de un tamaño inferior a 100 nm. Se preparó un poliéster policatiónico auto-destructivo y biodegradable. El poliéster de trans-4-hidroxi-L-prolina (Figura 11) con hidroxiprolina, un componente del colágeno, gelatina y otras proteínas. Se formaron complejos de polímero/ADN solubles con diámetros inferiores a 200nm, estos complejos pueden transfectar las células de mamífero (Aguilar *et al.*, 2007).

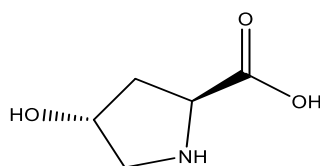


Figura 11. Estructura de la trans-4-hidroxi-L-prolina.

- Terapia contra el cáncer con polímeros sensibles al pH

Transportar moléculas de fármacos en tumores de cáncer de manera eficaz y sin dañar el resto de tejidos sigue siendo un gran desafío. Los polímeros sensibles al pH muestran cambios bruscos en sus propiedades fisicoquímicas en diferentes entornos de pH, este hecho es muy interesante debido a que el pH de los tejidos sólidos tumorales es ligeramente inferior (6,5) al de los tejidos normales y la sangre (7,4). La polietilenimina (PEI) (Figura 12) sigue siendo el mejor estándar aunque en la actualidad se están investigando otros con mejores resultados de eficiencia de transfección y citotoxicidad (Moghanjoughiet *al.*, 2016).

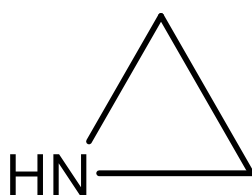


Figura 12. Estructura de la aziridina.

- Terapia contra el cáncer con polímeros sensibles a la temperatura

El más utilizado es el PNIPAM ya que no es tóxico, su LCST está cerca de la temperatura corporal y puede ajustarse fácilmente cambiando la parte alquilo o copolimerizando con otros monómeros más hidrófilos. De esta forma conseguimos una liberación nula del fármaco a temperatura fisiológica mientras éste se está transportando; la liberación ocurrirá a una temperatura ligeramente superior a la normal cuando se alcanzan las células tumorales diana. El único inconveniente sería su no biodegradabilidad (Moghanjoughiet *al.*, 2016).

5. CONCLUSIONES

- Dentro de los materiales inteligentes que se utilizan para la construcción de sistemas de liberación controlada de fármacos los de mayor interés debido a sus propiedades físicas, químicas y biológicas son los polímeros.
- Existen diversos tipos de polímeros inteligentes según el material polimérico que se utilice, la respuesta que proporcionen y el estímulo al que reaccionen.
- Pueden responder a estímulos como temperatura, pH, luz, campo magnético, campo eléctrico y reconocimiento molecular y en respuesta a esos estímulos sufren cambios en sus propiedades o forma.
- Para hacer uso de estos polímeros debe de cumplir unos criterios de seguridad
- En la actualidad, aún continúan las investigaciones y estudios de polímeros para su uso en multitud de aplicaciones industriales pero sobretodo en el desarrollo de nuevas terapias que utilicen sistemas de liberación controlada de fármacos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar MR, Elvira C, Gallardo A, Vázquez B, Román JS. Smart polymers and their applications as biomaterials. En*: N. Ashammakhi, R. Reis & E. Chiellini (ed). Topics in Tissue Engineering. 2007:1-27.
2. Ahn SK, Kasi RM, Kim SC, Sharma N, Zhou YX. Stimuli-responsive polymer gels. Soft Matter. 2008; 4(6):1151-1157.
3. Cabriales Gómez RC. Luminiscencia en polímeros semiconductores. Ingenierías. 2004; 7(23):1-12.
4. Cano Serrano E, Urbina Fraile M. Polímeros inteligentes y aplicaciones. Madrid: Círculo de Innovación en Materiales, Tecnología Aeroespacial y Nanotecnología (CIMTAN); 2009. Informe de Vigilancia Tecnológica.
5. Dietsch B, Tong T. A review- features and benefits of shape memory polymers (SMPs). J. Adv copolymers. Polym Int. 2007; 39(2):3-12.
6. Espinosa S. Estados de agregación [en línea]. [Consultado en Julio de 2017]. Disponible en: <http://www.saigesp.es/estados-de-agregacion/>
7. Fernández Infante D. Metodología de caracterización de polímeros electroactivos y diseño de músculos artificiales [dissertation]. Leganés: Universidad Carlos III de Madrid, 2007.

8. Fernández Otero T. Polímeros conductores: síntesis, propiedades y aplicaciones electroquímicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2003; 4(4):1-32.
9. Ghizal R, Gazala Roohi F, Srivastava S. Smart polymer and their applications. *IJETMAS*. 2014; 2(4):2349-4476.
10. Hruby M, Kucka J, Leveda O, Mackova H, Babic M, Konak C, Studenovsky M, Sikora A, Kozempel J, Ulbrich K. New bioerodablethermoreponsive polymers for possible radiotherapeutic applications. *J Controlled Release*. 2007; 119(1):25-33.
11. Kubisz I, Skumiel A, Hornowski T, Szlaferek A, Pankowski E. the effect of temperature on the electric conductivity of poly(dimethyl siloxane) ferromagnetic gel. *Journal of Physics-Condensed Matter*. 2008; 20(20).
12. Lee S, Nguyen S. *Smart Nanoscale Drug Delivery Platforms from Stimuli-Responsive Polymers and Liposomes*. American Chemical Society (ACS Publications). 2013; 46:9169-9180.
13. Lollo G, Rivera-Rodríguez G, Torres D, Alonso MJ. Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras. *Anales RANF*. 2011; 77(4).
14. Lui YP, Gall K, Dunn ML, McCluskey P. Thermomechanics of shape memory polymer nanocomposites. *ActaMaterialia*. 2004; 36(10):929-940.
15. Moghanjoughi A, Khoshnevis D, Zarrabi A. A concise review on smart polymers for controlled drug release. *DrugDeliv. and Transl. Res*. 2016; 6:333-340.
16. Mortimer RJ, Dyer AL, Reynolds JR. Electrochromic organic and polymeric materials for display applications. *Displays*. 2006; 27(1):2-18.
17. Pérez Fuentes L. PNIPAM, un polímero "inteligente". *Molqta. Revista de Química de la Universidad Pablo de Olavide*. 2012; 5: 101-103
18. Qui Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliv. Rev*. 2001; 53(3):321-339.
19. Reezanejad S, Kokabi M. shape memory and mechanical properties of cross-linked polyethylene. *European Polymer Journal*. 2007; 43(7): 2856-2865.
20. Résendiz Hernández PJ, Rodríguez Fernández OS, García Cerda LA. Synthesis of poly(vinylalcohol)-magnetite ferrogel obtained by freezing-thawing technique. *J MagnMagn Matter*. 2008; 320(14):E373-E376.
21. Sáez V, Hernáez E, Sanz Angulo L. Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2002; 3(3):1-17.

22. Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006; 58(15):1655-1670.
23. Sánchez Morcillo J. Medicamentos de administración oral [en línea]. [Consultado en Julio de 2017]. Disponible en:
<https://es.slideshare.net/ugcfarmaciagranada/administracion-de-medicamentos-por-via-oral>
24. Tada K, Onoda M. Polymer light-emitting devices for artificial fingerprints. *Japanese Journal of Applied Physics Part 2-Letters.* 2003; 42(9AB):L1093-L1095.