



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso  
como Académico de Número

POLÍMEROS SENSIBLES A ESTÍMULOS.  
NUEVOS MATERIALES INTELIGENTES PARA  
SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS

ILMO. SR. DR. ÁRCEL CORCHEIRO RIBE

Discurso de contestación

EXCMO. SR. DR. JOSÉ LUIS VILA JATO



Santiago de Compostela, Diciembre de 2007



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como Académico de Número

**POLIMEROS SENSIBLES A ESTIMULOS.  
NUEVOS MATERIALES INTELIGENTES PARA  
SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

ILMO. SR. DR. ANGEL CONCHEIRO NINE

Discurso de contestación

EXCMO. SR. DR. JOSÉ LUIS VILA JATO

Santiago de Compostela

Diciembre de 2007

© Universidade de Santiago de Compostela

**Imprime:** Imprenta Universitaria  
Campus universitario sur  
15782 Santiago de Compostela

**Depósito Legal:** C 3779-2007

## TABLA DE CONTENIDOS

• PRÓLOGO.....	7
• INTRODUCCIÓN.....	11
• POLÍMEROS Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS .....	15
• POLÍMEROS SENSIBLES A ESTÍMULOS.....	18
• MICELAS POLIMÉRICAS E HIDROGELES INTELIGENTES.....	21
NATURALEZA Y ESTRUCTURA.....	21
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A CAMBIOS DE pH .....	27
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A MOLÉCULAS ESPECÍFICAS .....	34
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A CAMBIOS DE TEMPERATURA .....	39
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A AGENTES OXIDANTES ....	42
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A RADIACIONES .....	43
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A IMPULSOS ELÉCTRICOS.	47
SISTEMAS INTELIGENTES CON CAPACIDAD DE RECONOCIMIENTO MOLECULAR .....	49
SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A ESTÍMULOS MÚLTIPLES..	55
• CONCLUSIÓN .....	58
• DISCURSO DE CONTESTACIÓN .....	61



## PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,  
Sras. y Sres.,

Quiero que las primeras palabras de este discurso sirvan para manifestar mi agradecimiento a los miembros de la Academia por haber hecho posible mi ingreso en esta prestigiosa Institución; estoy seguro de que, más que mis merecimientos científicos, han pesado en su decisión el afecto y la amistad de muchos años, lo que tiene para mí un enorme valor.

Al hacer una reflexión sobre el camino que he tenido que recorrer para llegar hasta aquí, se han reavivado mis recuerdos de los años del bachillerato, primero en Ordenes y después ya en Santiago de Compostela, en los que entré en contacto con la Química, una materia que llamó poderosamente mi atención. Cuando, en 1968, llegó el momento de comenzar los estudios universitarios, no se me plantearon demasiadas dudas y me matriculé en la Facultad de Ciencias. Una vez licenciado en Ciencias Químicas, me incorporé al Departamento de Química Analítica para hacer el doctorado. Simultáneamente, cursé la licenciatura en Farmacia y en seguida la

Farmacia Galénica despertó mi interés por su carácter aplicado y su contenido pluridisciplinar. Al final de esta etapa, el Profesor Vila Jato me ofrece la oportunidad de iniciar una nueva andadura en el Departamento de Farmacia Galénica. Allí hice mi segunda tesis doctoral y en la Facultad de Farmacia, en la que me sentí inmediatamente integrado, ha transcurrido hasta hoy mi carrera universitaria.

Sé que mi trayectoria es un tanto atípica –no es frecuente que alguien haga dos tesis doctorales- pero con la perspectiva que me dan los años, pienso que el paso por dos facultades, en una época en la que la comunicación entre centros era mucho menos fluida de lo que es hoy, me sirvió para ir captando desde el principio la diversidad y la complejidad del mundo universitario, y que desde un punto de vista científico ha sido determinante para mi formación. En la Facultad de Ciencias y en la Facultad de Farmacia tuve ocasión de beneficiarme de las enseñanzas de excelentes profesores, y en las dos he convivido con excelentes compañeros a los que reconozco un papel decisivo en mi evolución personal y profesional y que hoy se cuentan entre mis mejores amigos.

En el tiempo transcurrido desde que llegué a la Facultad de Farmacia, hace ya treinta años, el Departamento de Farmacia Galénica ha experimentado una evolución, que creo que no exagero si la califico de espectacular, hasta convertirse en el actual Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. A partir del pequeño núcleo con el que entré en contacto inicialmente, dirigido por José Luís Vila, y del que también formaban parte Matías Llabrés (hoy en la Universidad de La Laguna) y Ramón Martínez Pacheco, ha ido creciendo hasta llegar a su conformación actual: quince profesores organizados en tres activos grupos de investigación. Mi llegada al



Departamento se produce pocos años después del traslado a Madrid de D. Rafael Cadórniga, al que recuerdo con especial afecto, en un momento en el que había que hacer frente al reto de proseguir con la tarea de innovación que él había iniciado. A José Luís Vila tengo que agradecerle que me haya abierto el camino de la Tecnología Farmacéutica y también su estímulo para afrontar mis primeros proyectos y su apoyo en los momentos importantes de mi carrera universitaria. De Matías Llabrés quiero destacar su ayuda y sus orientaciones, siempre dirigidas a estimular una visión crítica de los problemas científicos. Mi agradecimiento también a Ramón Martínez Pacheco, con el que he compartido durante todos estos años numerosas aventuras profesionales, por su apoyo incondicional y su fraternal amistad.

Soy consciente de que hoy no estaría aquí si en el transcurso de mi carrera no hubiera contado con la ayuda de los compañeros con los que he compartido mis inquietudes y mi trabajo en la investigación, la docencia y la gestión durante tanto tiempo. A todos ellos muchas gracias.

Finalmente quiero manifestar mi más profundo agradecimiento a mis padres, que estoy seguro de que hubieran disfrutado más que nadie de este momento, a mis hermanos y al resto de mi larga familia, por el apoyo que siempre han representado para mí.



## INTRODUCCIÓN

Desde hace algunos años, la incorporación al mercado de medicamentos basados en moléculas nuevas se mantiene estancada o incluso evoluciona en sentido descendente. Esta tendencia se explica por la bajísima proporción de sustancias bioactivas candidatas a convertirse en fármacos que superan la etapa preclínica (una entre mil) y llegan al mercado (una entre cinco mil) (Figura 1).<sup>1</sup> Una tercera parte del total de los fallos tiene su origen en problemas de índole biofarmacéutica que, sin duda, están relacionados con la creciente complejidad de las nuevas entidades químicas. Para hacer frente a este tipo de situaciones y tratar de desarrollar medicamentos que puedan ser utilizados con unos niveles aceptables de eficacia y seguridad, hay que acudir a técnicas de formulación innovadoras.<sup>2</sup> La profunda evolución que ha experimentado la ciencia de las formas de dosificación responde a esta necesidad y ha servido también para replantear la formulación de un buen número de fármacos ya

---

<sup>1</sup> H.N. Joshi. Drug development and imperfect design. *Int. J. Pharm.* 343, 1-3, 2007.

<sup>2</sup> I. Kola, J. Landis. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?. *Nature Rev. Drug Discov.* 3, 711-715, 2004.

introducidos con el fin de extraer de ellos un potencial terapéutico que no estaba completamente explotado.<sup>3</sup>

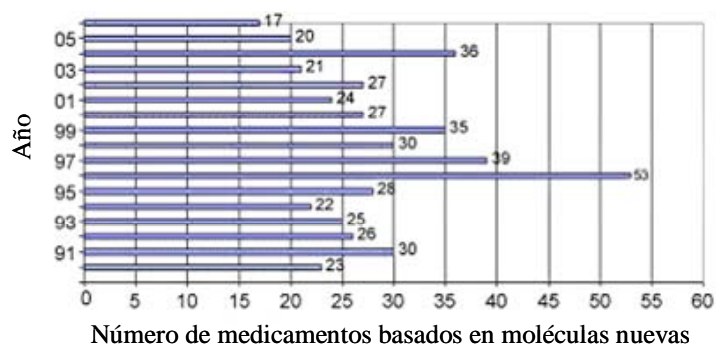


Figura 1. Evolución del número de medicamentos basados en moléculas nuevas aprobados por la FDA desde 1990.<sup>1</sup>

Entre los numerosos sistemas de liberación de medicamentos diseñados en las últimas décadas, resultan especialmente atractivos los dispositivos que permiten ceder la molécula activa en el lugar apropiado y a una velocidad que se ajusta en cada momento a la evolución de la enfermedad o a ciertas funciones del organismo.<sup>4</sup> Esta nueva aproximación supone un cambio de planteamiento, en lo que se refiere a los criterios de diseño, con respecto a las formas de liberación controlada de primera generación que cumplen la función de proporcionar perfiles de cesión preestablecidos durante periodos de tiempo prolongados. Desde un punto de vista terapéutico, una liberación discontinua en respuesta a señales específicas puede resultar ventajosa en un buen número de situaciones. Este es el caso de los tratamientos en los que: *i*) el principio activo es muy inestable en el medio biológico y hay que evitar una liberación inespecífica que

<sup>3</sup> R.C. Dutta. Drug carriers in pharmaceutical design: Promises and progress. *Current Pharm. Design* 13, 761-769, 2007.

<sup>4</sup> K.Y. Lee, S.H. Yuk. Polymeric protein delivery systems. *Prog. Polymer Sci.* 32, 669-697, 2007.

conduzca a su degradación antes de que llegue al lugar de acción (como ocurre con numerosos péptidos y proteínas terapéuticas); *ii*) la elevada toxicidad del principio activo obliga a compatibilizar concentraciones adecuadas en el lugar de acción con una exposición mínima de otros órganos o tejidos (el ejemplo más característico es el de los antineoplásicos); *iii*) se necesita que el principio activo llegue a tejidos, células o estructuras celulares que son difícilmente accesibles desde la circulación general (por ejemplo, en terapia génica); o *iv*) los niveles de principio activo se deben ajustar a una cadencia biológica, como sucede cuando se administra insulina, estrógenos, antiarrítmicos, inhibidores de la acidez gástrica, antianginosos o  $\beta$ -bloqueantes.<sup>5</sup>

En el ámbito de la Tecnología Farmacéutica, los sistemas que modulan la liberación respondiendo a estímulos específicos se conocen como “inteligentes” y pueden desempeñar su función en circuito abierto o en circuito cerrado (Figura 2).<sup>6,7</sup> En los sistemas que actúan en circuito abierto, denominados *pulsátiles*, la regulación se consigue aplicando estímulos externos, sin que se altere significativamente su funcionamiento cuando se modifican las condiciones del entorno biológico. En cambio, los sistemas *autorregulados*, que funcionan en circuito cerrado, detectan directamente ciertos cambios que se producen en el medio biológico (por ejemplo, en el pH, la temperatura o la concentración de ciertas sustancias) activando o modulando consecuentemente una respuesta que se plasma en la activación/desactivación del sistema o en el

---

<sup>5</sup> B.B.C. Youan. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery?. J. Control. Release 98, 337-353, 2004.

<sup>6</sup> J. Kost, R. Langer. Responsive polymeric delivery systems. Adv. Drug Deliv. Rev. 46, 125-148, 2001.

<sup>7</sup> S. Sershen, J. West. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery. Adv. Drug Del. Rev. 54, 1225-1235, 2002.

ajuste automático de la velocidad de cesión. Por lo tanto, en este caso, es una variable biológica la que regula el proceso.

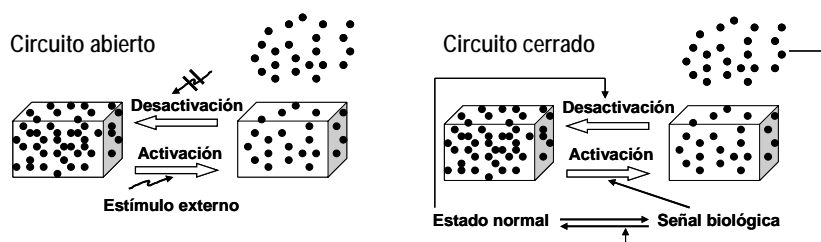


Figura 2. Esquema de un sistema inteligente cuando funciona en circuito abierto o en circuito cerrado.

El desarrollo de sistemas “inteligentes” de liberación de medicamentos sólo es posible si se cuenta con materiales que reaccionen a los estímulos desencadenando una respuesta predecible, reproducible y proporcional a la intensidad de la señal. La dificultad que se plantea en la práctica es que, entre los excipientes disponibles en el mercado, pocas veces se consigue encontrar uno que reúna las condiciones requeridas para hacer frente a las particularidades de cada problema de formulación. Por lo tanto, el desarrollo de un sistema inteligente se suele iniciar diseñando – incluso no es exagerado decir que “inventando”- un nuevo material, que generalmente es un polímero semisintético o sintético.<sup>8,9</sup> No puede resultar sorprendente, por lo tanto, que el progreso de la Ciencia de Polímeros haya marcado decisivamente la evolución de los sistemas inteligentes.

<sup>8</sup> J. Kopecek. Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Sci.* 20, 1-16, 2003.

<sup>9</sup> A.S. Hoffman. Selecting the right polymer for biomedical applications. En: *Polymers in Drug Delivery*, I.F. Uchegbu y A.G. Schätzlein, editores. CRC Taylor & Francis, Boca Raton, 2006, pp. 7-22.

## POLÍMEROS Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS

Muchos polímeros naturales, como la seda o la lana, y en el ámbito concreto de la farmacia, la celulosa o la goma arábiga, se vienen utilizando desde hace siglos y hoy en día otros muchos polímeros están presentes en la mayor parte de los medicamentos desempeñando papeles muy diversos. Sin embargo, hasta hace relativamente pocos años las posibilidades de avanzar en el uso de polímeros en la Tecnología Farmacéutica chocaban con la imposibilidad de obtener de manera reproducible materiales de esta naturaleza debido al escaso conocimiento de sus propiedades estructurales.<sup>10</sup> Como es bien sabido, el concepto de átomo surgió en la Antigua Grecia, aunque para los filósofos griegos fuera poco más que un postulado formal.<sup>11</sup> Tuvieron que pasar más de 2000 años para que se llegara a demostrar que la materia que nos rodea, y de la que estamos formados, está constituida por agrupaciones de átomos a las que llamamos moléculas. Probablemente fue Benjamín Franklin (1706-1790) el primero que se acercó a la estimación experimental del tamaño de una molécula, al estudiar las finas capas –hoy sabemos que son monomoleculares- que forma el aceite cuando se extiende sobre la superficie del agua. Dividiendo el volumen vertido por la superficie ocupada, Franklin podría haber calculado el tamaño (unos 2 nm) de una molécula de aceite. Cien años más tarde, Lord Rayleigh (1842-1919) hizo este sencillo cálculo y, desde este momento, las moléculas dejaron de ser un ente filosófico para convertirse en objetos con realidad física y dimensiones definidas.<sup>12</sup>

---

<sup>10</sup> A.Y. Grosberg, A.R. Khokhlov. Giant molecules: here, there, and everywhere.... Academic Press, San Diego, 1997, pp 5-7.

<sup>11</sup> B. Russel. La sabiduría de Occidente. 2ª Ed. Aguilar, Madrid 1964, pp 44-45.

<sup>12</sup> Lord Rayleigh. Investigations into capillarity. Philos. Mag. 321, 48, 1899.

El concepto de macromolécula necesitó bastante más tiempo para imponerse. En el siglo XIX, la Química experimentó un intenso desarrollo que propició la síntesis de numerosos polímeros, pero los químicos del momento no fueron conscientes de la naturaleza de estos nuevos materiales. En esa época se seguía un procedimiento de trabajo con pautas muy rígidas: se preparaban nuevas sustancias, se aislaban y se ensayaba su pureza midiendo el punto de fusión. Sólo cuando se llegaba a un producto de punto de fusión definido, se consideraba que la síntesis se había completado con éxito. Como, en general, las macromoléculas no se funden a una temperatura específica, si la síntesis llevaba a la obtención de un polímero se concluía que se había llegado a un material impuro, que se desechaba inmediatamente sin efectuar ningún estudio adicional.<sup>13</sup> Hubo que esperar a los primeros años del s. XX para que el químico-físico alemán Hermann Staudinger (1881-1965) intuyese que los polímeros están formados por cadenas moleculares largas. Al principio la idea se recibió con escepticismo y dio lugar, incluso, a comentarios jocosos en los ambientes científicos, en los que estaba fuertemente arraigada la idea de que simplemente se trataba de sistemas coloidales constituidos por agregados de pequeñas moléculas. Sin embargo, Staudinger se mantuvo firme y siguió acumulando evidencias experimentales para apoyar sus planteamientos. A comienzos de la década de los treinta, el concepto de estructura en cadena de las macromoléculas había ganado ya mucho terreno y en los años cuarenta esta nueva forma de ver los polímeros contaba con una aceptación generalizada. A Staudinger, que recibió el premio Nobel en 1953 "*por sus descubrimientos en el campo de la química macromolecular*", le corresponde el mérito de haber probado, venciendo el inmovilismo de sus colegas, la validez

---

<sup>13</sup> P.G. De Gennes. En: A.Y. Grosberg, A.R. Khokhlov. Giant molecules: here, there, and everywhere... Academic Press, San Diego, 1997, pp xi-xii.



de la teoría de la valencia de Kekulé para interpretar la estructura de los polímeros.<sup>14</sup>

Las necesidades de índole diversa que afloraron como consecuencia de la Segunda Guerra Mundial supusieron un fuerte impulso para el desarrollo de nuevos materiales destinados a una gran variedad de aplicaciones, entre ellas las aplicaciones sanitarias. Es en estos años cuando se empiezan a utilizar algunos polímeros sintéticos como hilos de sutura o como sustitutivos del hueso, y cuando se introduce la polivinilpirrolidona como expansor del plasma. Comparativamente con las moléculas de pequeño tamaño, los polímeros sintéticos ofrecen una gama mucho más amplia de propiedades físicas y fisico-químicas. Estas propiedades, que se pueden modular durante el proceso de síntesis, comunican a los sistemas a los que se incorporan características peculiares que no se pueden conseguir con materiales constituidos por pequeñas moléculas.<sup>15</sup>

A partir de 1950, la elucidación de la estructura de numerosas macromoléculas biológicas hizo posible la comprensión de algunos mecanismos biológicos complejos en los que éstas juegan un papel fundamental y, simultáneamente, las ciencias biomédicas experimentaron una profunda evolución. La confluencia de la Ciencia de Polímeros con la Medicina se manifiesta en este momento como una necesidad ineludible para seguir progresando en la que, en palabras de Hermann Mark (1895-1992), es *“una zona fronteriza donde convergen diferentes lenguajes y más allá de la cual sólo*

---

<sup>14</sup> H. Ringsdorf. Hermann Staudinger and the future of polymer research jubilees- beloved occasions for cultural piety. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 1064-1076, 2004.

<sup>15</sup> A.T. Florence, D. Attwood. *Physicochemical principles of pharmacy*. Pharmaceutical Press, London, 2006, pp. 273-327.

*puede avanzar un equipo interdisciplinar bien coordinado*".<sup>16</sup> Cuando han pasado casi treinta años desde que Mark hiciera esta afirmación, el trabajo conjunto en Ciencia de Polímeros y en Tecnología Farmacéutica ha producido frutos de enorme importancia. Para conseguir estos logros hubo que desarrollar materiales con prestaciones avanzadas, entre los que se cuentan los polímeros sensibles a estímulos, que están llamados a desempeñar en los próximos años un papel fundamental como componentes de sistemas de liberación optimizados.

## **POLÍMEROS SENSIBLES A ESTÍMULOS**

Los seres vivos cuentan con mecanismos propios de reconocimiento específico, de captación selectiva y de cesión controlada de sustancias que actúan en las células y en los orgánulos celulares, en los que las macromoléculas juegan un papel fundamental. Los sistemas inteligentes reproducen, en mayor o en menor medida, el comportamiento propio de los sistemas biológicos, haciendo posible que se active o se module la liberación del fármaco en respuesta a señales emitidas desde el exterior o por efecto de cambios en el entorno biológico. Como consecuencia del proceso evolutivo, los seres vivos están creando continuamente nuevos biopolímeros (por ejemplo anticuerpos para agentes exógenos o sustancias desconocidas) que tienen un gran valor como modelos cuando se aborda el desarrollo de materiales sintéticos destinados a desempeñar funciones similares a las de las macromoléculas naturales. El nivel de desarrollo que han alcanzado los procedimientos de síntesis y las técnicas analíticas permite obtener y

---

<sup>16</sup> H.F. Mark. Macromolecular chemistry today- aging routes, sprouting branches. *Angew. Chem. Int. Ed.* 20, 303-304, 1981.

caracterizar exhaustivamente polímeros con una gran variedad de estructuras (multibloque, hiperramificados, reticulados, híbridos,...) (Figura 3) con capacidad para desempeñar funciones que hace pocos años eran difíciles de imaginar.<sup>17</sup>

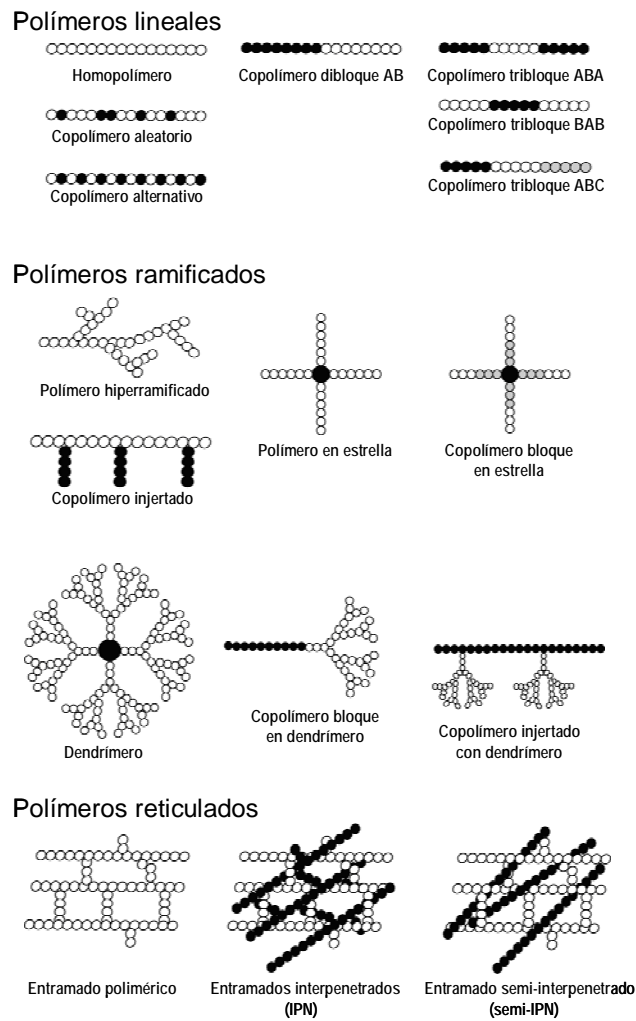


Figura 3. Arquitecturas poliméricas más usuales.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> L.Y. Qiu, Y.H. Bae. Polymer architecture and drug delivery. Pharm. Res. 23, 1-30, 2006.

Frente a las macromoléculas naturales, los polímeros sintéticos tienen algunas ventajas importantes: *i)* se puede predecir su estructura de manera precisa; *ii)* se obtienen por procedimientos versátiles y fáciles de ajustar para conseguir propiedades adaptadas a distintas necesidades; y *iii)* su producción industrial resulta más económica.<sup>18</sup>

Para que un polímero se pueda utilizar como componente de un sistema inteligente de liberación de medicamentos tiene que estar dotado de funcionalidad. Por funcionalidad se entiende un efecto macromolecular específico, derivado de unas determinadas características químicas y estructurales, que se puede manifestar con diferentes niveles de complejidad. La hidrofobicidad superficial o la capacidad para inmovilizar proteínas son ejemplos de funcionalidad a un nivel muy básico. La funcionalidad más compleja de los polímeros sensibles a estímulos se manifiesta, por ejemplo, como una aptitud para cambiar la solubilidad, la forma, el volumen o el estado de agregación en respuesta a un estímulo externo (por ejemplo, irradiación, aplicación de calor o de un campo eléctrico o magnético o compresión) o a una alteración del medio (cambio de pH o incorporación de una determinada sustancia). Además, el polímero debe ser capaz de transformar el estímulo en una función específica que se pueda desempeñar en el entorno biológico. Los polímeros sensibles a estímulos que responden reversiblemente, activándose cuando se aplica el estímulo y desactivándose cuando cesa, se conocen como polímeros inteligentes.<sup>19</sup> Para desarrollar sistemas inteligentes de liberación de medicamentos se pueden incorporar

---

<sup>18</sup> I. Roy, M.N. Gupta. Smart polymeric materials: emerging biochemical applications. *Chemistry & Biology* 10, 1161-1171, 2003.

<sup>19</sup> C. Alexander, K.M. Shakesheff. Responsive polymers at the biology/materials science interface. *Adv. Matter.* 18, 3321-3328, 2006.

polímeros dotados de esta cualidad a sistemas convencionales, como liposomas, vesículas, dendrímeros o partículas sólidas. Algunos de los resultados más relevantes se han conseguido con micelas y con hidrogeles y, por esta razón, las secciones siguientes se dedican específicamente a estos dos grupos de sistemas.

## MICELAS POLIMÉRICAS E HIDROGELES INTELIGENTES

### NATURALEZA Y ESTRUCTURA

Estos sistemas inteligentes se obtienen por asociación de cadenas poliméricas sensibles a estímulos; las micelas poliméricas y los polymersomas, como resultado de procesos de autoasociación en los que intervienen interacciones débiles, y los hidrogeles aplicando procedimientos de reticulación química que dan lugar a la formación de enlaces covalentes entre las cadenas (Figura 4).

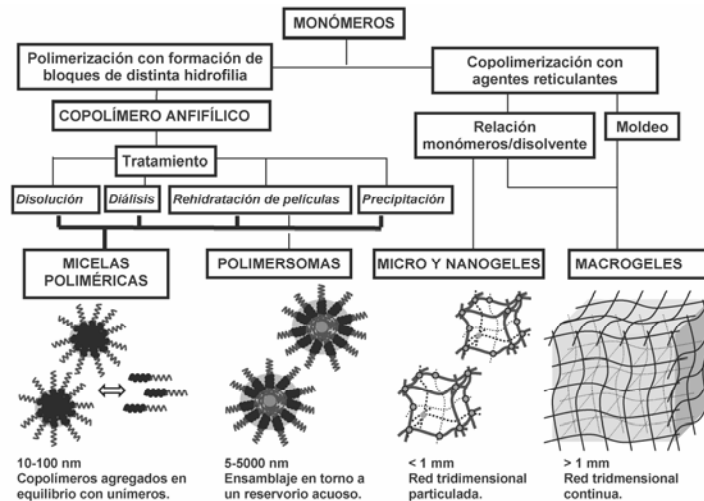


Figura 4- Origen y estructura de las micelas poliméricas, los polymersomas y los hidrogeles.

Las micelas poliméricas son agregados nanométricos que se forman espontáneamente en medio acuoso a partir de copolímeros anfifílicos (unímeros). Estos copolímeros están constituidos por combinaciones de monómeros hidrofílicos y monómeros hidrofóbicos.<sup>20</sup> La disposición espacial de los unímeros determina la estructura de las micelas poliméricas; un núcleo central hidrofóbico rodeado por una corona hidrofílica. La autoasociación se debe, sobre todo, a las interacciones hidrofóbicas que se establecen entre los grupos apolares de diferentes cadenas cuando se supera la concentración crítica micelar, si bien las interacciones electrostáticas y la formación de estereocomplejos también pueden tener una intervención relevante. Los bloques hidrofílicos se disponen hacia la interfase núcleo-medio acuoso, comunicando estabilidad física a las micelas y haciéndolas muy resistentes a la dilución. En determinadas condiciones, los polímeros anfifílicos se autoasocian formando unas vesículas similares a los liposomas, conocidas como polimersomas, que están constituidas por asociaciones de unímeros en empalizada y capas acuosas dispuestas alternativamente (Figura 4).<sup>21</sup> Las micelas poliméricas y los polimersomas son muy útiles como portadores de fármacos ya que pueden alojar sustancias apolares en las regiones hidrofóbicas y sustancias relativamente polares en las regiones hidrofílicas.

Cuando las micelas poliméricas se administran por vía parenteral, tienden a acumularse en tejidos en los que la permeabilidad y la retención de macromoléculas están incrementadas (efecto EPR). Además, por su tamaño similar al de los virus, las

---

<sup>20</sup> K. Letchford, H. Buró. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 65, 259-269, 2007.

<sup>21</sup> D.E. Discher, A. Eisenberg. Polymer vesicles. *Science* 297, 967-973, 2002.

lipoproteínas y otros sistemas biológicos de transporte, pueden servir para llevar fármacos hasta el interior de las células.<sup>22</sup> En general, la velocidad de liberación depende de la facilidad con que se produce la difusión del fármaco a través de las regiones hidrofóbica e hidrofílica de la micela y de su afinidad por los grupos químicos de las cadenas. La introducción de grupos con funcionalidades específicas en los unímeros puede conducir a la obtención de micelas inteligentes, que mantienen el fármaco atrapado en su interior hasta que, por efecto de un cambio en las condiciones fisiológicas o fisiopatológicas del entorno o por un estímulo externo, se altera la hidrofilia o la conformación de los unímeros. El número de micelas que se desagregan o se desestabilizan, y consecuentemente el perfil de liberación, depende de la intensidad del estímulo. Una vez que el estímulo cesa, se reconstituyen las micelas y se interrumpe la cesión. Por lo tanto, estas micelas de inestabilidad controlada encierran un gran potencial en Tecnología Farmacéutica (Figura 5).<sup>23</sup>

La naturaleza de los copolímeros bloque puede ser muy variada. Además de los ampliamente utilizados copolímeros tribloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno), PEO-b-PPO-b-PEO, comercializados como Pluronic®, se utilizan otros con estructura de poliésteres o de poli(amino ácidos).<sup>24</sup> La aplicación de técnicas de ADN recombinante también permite

---

<sup>22</sup> R. Haag. Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 278-282, 2004.

<sup>23</sup> C.J.F. Rijcken, O. Soga, W.E. Hennink, C.F. van Nostrum. Triggered destabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: an attractive tool for drug delivery. *J. Control. Release* 120, 131-148, 2007.

<sup>24</sup> M.L. Adams, A. Lavasanifar, G.S. Kwon. Amphiphilic block copolymers for drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 96, 1343-1355, 2003.

diseñar proteínas autoagregables sensibles a estímulos controlando la secuencia de los amino ácidos que las constituyen.<sup>25</sup>

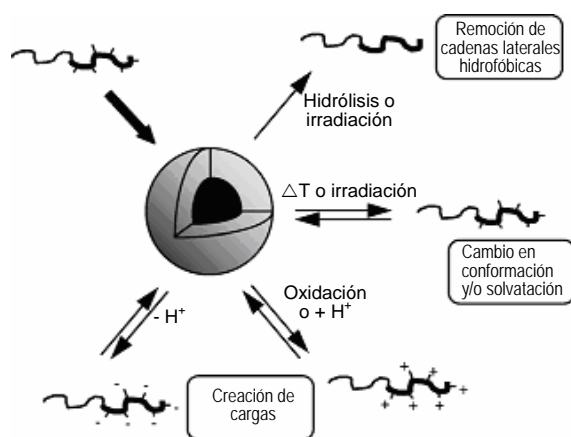


Figura 5. Esquema de una micela polimérica inteligente. La hidrofobicidad de los segmentos de polímero que forman el núcleo micelar se puede alterar por diversos mecanismos: modificación del grado de ionización inducida por un cambio de pH o del estado de oxidación, rotura o formación de puentes de hidrógeno inducida por un cambio de temperatura, o alteración conformacional inducida, por ejemplo, por la luz. También se puede producir un cambio de polaridad por una reacción de hidrólisis, aunque en este caso el proceso es irreversible.<sup>23</sup>

Los hidrogeles están constituidos por cadenas poliméricas hidrofílicas unidas entre sí por entrecruzamientos físicos o químicos, que les confieren una estructura tridimensional en la que se puede alojar agua en proporciones relativamente altas. Dependiendo del grado de reticulación de las cadenas y del tamaño de partícula del hidrogel, la consistencia del sistema varía entre la de un fluido viscoso y la de un sólido elástico. Desde el punto de vista de su utilidad en el desarrollo de sistemas de liberación de medicamentos, resultan especialmente interesantes los hidrogeles viscoelásticos con

<sup>25</sup> J.C. Rodríguez-Cabello, J. Reguera, S. Prieto, M. Alonso. Protein-based smart polymers. En: Smart Polymers; I. Galaev, B. Mattiasson, editores. CRC Press, 2008, pp. 177-209.



capacidad para incorporar proporciones elevadas de agua. Estos materiales son muy biocompatibles y no producen daño mecánico cuando entran en contacto con el organismo; además, la tensión interfacial que se genera entre su superficie y los fluidos acuosos circundantes suele ser muy baja, con lo que la adsorción de proteínas y de células se minimiza.<sup>26</sup>

La historia de la aplicaciones biomédicas de los hidrogeles sintéticos se inició a mediados del siglo pasado, cuando Wichterle y Lim aplicaron un procedimiento de polimerización y reticulación simultánea a una mezcla de hidroxietilmetacrilato (HEMA) y etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) para obtener materiales aptos para fabricar lentes de contacto blandas.<sup>27</sup> El interés despertado por estos materiales impulsó la puesta a punto de nuevos procedimientos de preparación a partir de monómeros o de polímeros preformados y hoy en día se pueden sintetizar hidrogeles de naturaleza muy variada (acrílica, polisacáridica, proteica,...) y con morfología diversa (cilindros, discos, películas o micro- o nanoesferas). El fármaco se puede incorporar durante la formación del hidrogel o, posteriormente, por imbibición.

En general, la velocidad de liberación de un fármaco a partir de un hidrogel químicamente reticulado depende del tamaño de malla, es decir del espacio libre entre cadenas adyacentes, que es determinante para su velocidad de difusión. En contacto con un medio acuoso, estos materiales mantienen inalterados sus puentes de unión y pueden intercambiar, sin disolverse, cantidades variables

---

<sup>26</sup> N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 27-46, 2000.

<sup>27</sup> O. Wichterle, D. Lim, Hydrophilic gels for biological use. *Nature* 185, 117-118, 1960.

de líquido, al tiempo que experimentan cambios de volumen. En el hidrogel seco, las cadenas de polímero están contraídas y dejan poco espacio para la difusión; a medida que el hidrogel se hidrata, el tamaño de malla se va incrementando hasta llegar al equilibrio (Figura 6).

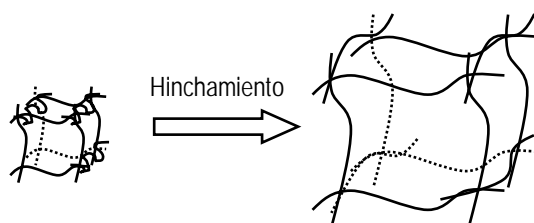


Figura 6. Representación esquemática del aumento del tamaño de malla de un hidrogel como consecuencia de su hinchamiento.

Introduciendo grupos funcionales y seleccionando convenientemente la porosidad y la morfología, se pueden conseguir hidrogeles que modifican de forma rápida y reversible su grado de hinchamiento en respuesta a estímulos externos o a cambios en el entorno biológico. Esta nueva generación de materiales encuentra interesantes aplicaciones en el desarrollo de nuevos dispositivos biomédicos, soportes (*scaffolds*) para cultivos celulares e implantes, suturas con memoria de forma, biosensores y sistemas de liberación de medicamentos. En general, los hidrogeles inteligentes ceden el fármaco cuando se encuentran en estado hinchado, mientras que la liberación se hace más lenta o incluso se detiene cuando se contraen (figura 7a). Sólo en algunos casos se manifiesta el comportamiento opuesto; en estado hinchado, las interacciones fármaco-hidrogel impiden la difusión hacia el exterior, mientras que cuando el hidrogel se contrae, el fármaco se cede por “arrastre” junto con el agua expulsada (mecanismo de expresión o *squeezing*, figura 7b).

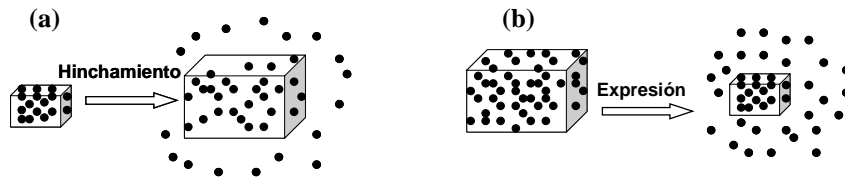


Figura 7. Cesión de un fármaco a partir de un hidrogel por (a) difusión cuando se hincha y (b) por expresión (*squeezing*) cuando se contrae.

Para combinar una suficiente porosidad con unas propiedades mecánicas adecuadas o para incorporar varias prestaciones a un único material, se han puesto a punto procedimientos que permiten introducir en una malla polimérica un segundo polímero en forma de cadenas libres (sistemas semi-interpenetrados o semi-IPNs) o formando una segunda malla no unida covalentemente a la primera (sistemas completamente interpenetrados o IPNs) (véase Figura 3).

## SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A CAMBIOS DE pH

Además de las diferencias que son características del tracto gastrointestinal, en otras zonas del organismo existen también marcados gradientes de pH que ofrecen interesantes posibilidades para desarrollar sistemas inteligentes de liberación de medicamentos. Por ejemplo, el pH extracelular de los tejidos tumorales (7,0) es ligeramente inferior al de la sangre y los tejidos sanos (7,4).<sup>28</sup> Además, en el interior de la célula las diferencias de pH entre el

<sup>28</sup> A.S.E. Ojugo, P.M.J. Mesheedy, D.J.O. McIntyre, C. McCoy, M. Stubbs, M.O. Leach, I.R. Judson, J.R. Griffiths. Measurement of the extracellular pH of solid tumours in mice by magnetic resonance spectroscopy: a comparison of exogenous <sup>19</sup>F and <sup>31</sup>P probes. NMR Biomed. 12, 495-504, 1999.

citosol (7,4), el endosoma (5,5-6,0) y los lisosomas (5,0) son considerables.<sup>29</sup>

Para dotar a las micelas poliméricas y a los hidrogeles de propiedades de liberación modulables por cambios de pH, se incorporan a su estructura polímeros con grupos ionizables.<sup>30</sup> Una modificación del pH, en torno al pKa de uno de estos grupos, afectará de una manera muy importante a su grado de ionización y a su estado de hidratación. La ionización genera fuerzas electrostáticas repulsivas que pueden conducir a la desestabilización del núcleo de la micela o, si se trata de un hidrogel, a un marcado incremento de volumen. El pH crítico desencadenante de la respuesta se puede ajustar a las necesidades de cada aplicación concreta modificando el pKa de los grupos ionizables mediante la incorporación de comonomeros hidrofóbicos.<sup>28</sup>

Por ejemplo, para conseguir una liberación selectiva en tejidos tumorales, se han ensayado micelas constituidas por copolímeros anfifílicos que contienen grupos amino en uno de sus bloques. Estas micelas pueden responder a cambios de pH en un intervalo muy estrecho. En un medio de pH superior al pKa, los bloques no están ionizados y se comportan como hidrofóbicos, pudiendo formar el núcleo micelar. Cuando el pH baja y los grupos se protonizan, se incrementa la hidrofilia y la micela se rompe (Figura 8).

---

<sup>29</sup> N. Nishiyama, Y. Bae, K. Miyata, S. Fukushima, K. Kataoka. Smart polymeric micelles for gene and drug delivery. *Drug Discov. Today: Technol.* 2, 21-26, 2005.

<sup>30</sup> E.R. Gillies, J.M.J. Fréchet. Development of acid-sensitive copolymer micelles for drug delivery. *Pure Appl. Chem.* 76, 1295-1307, 2004.

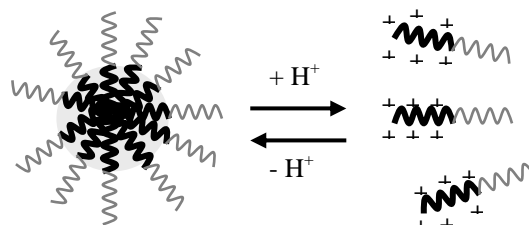


Figura 8. Efecto de un cambio de pH sobre la agregación de polímeros anfifílicos sensibles a esta variable.

El poli(2-vinilpiridina)-*b*-poli(óxido de etileno), P2VP-*b*-PEO; el poli(2-(dimetilamino)etil metacrilato)-*b*-poli(óxido de etileno), PEO-DMAEMA; o el poli(óxido de etileno)-*b*-poli(L-histidina), PEG-*b*-PLH, se autoagregan espontáneamente en medios de pH mayor o igual a 7 y experimentan una desmicelización reversible cuando el medio se hace ligeramente ácido. Las micelas de estos polímeros retienen el fármaco mientras se encuentran en el torrente circulatorio (pH 7,4), se acumulan en los tejidos tumorales por efecto EPR, penetran en las células por endocitosis y ceden el fármaco en los endosomas o en los lisosomas (pH 5-6).<sup>31,32</sup> En la figura 9 se muestran los resultados de un estudio de liberación intracelular de doxorubicina que se llevó a cabo con micelas de PEG-*b*-poli(ácido aspártico).<sup>33</sup>

<sup>31</sup> T.J. Martin, K. Prochazka, P. Munk, S.E. Webber. pH-dependent micellization of poly(2-vinylpyridine)-block-poly(ethylene oxide). *Macromolecules* 29, 6071-6073, 1996.

<sup>32</sup> S. Lui, J.V.M. Weaver; Y. Tang, N.C. Billingham, S.P. Armes. Synthesis of shell cross-linked micelles with pH-responsive cores using ABC triblock copolymers. *Macromolecules* 35, 6121-6131, 2002.

<sup>33</sup> N. Nishiyama, Y. Bae, K. Miyata, S. Fukushima, K. Kataoka, Smart polymeric micelles for gene and drug delivery, *Drug Discov. Today: Technol.* 2, 21-26, 2005.

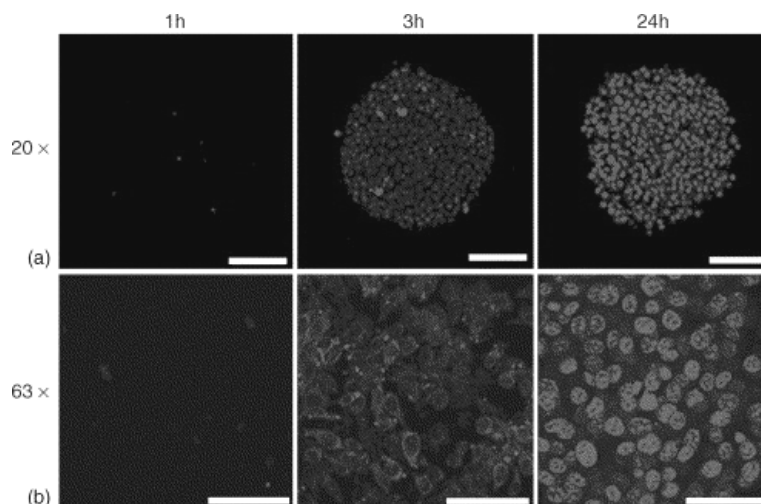


Figura 9. Liberación intracelular de doxorubicina en células tumorales a partir de micelas poliméricas PEG-*b*-poli(ácido aspártico) una vez transcurridas 1, 3 y 24 horas desde el momento de la aplicación de la formulación al cultivo celular. La doxorubicina produce fluorescencia cuando se encuentra libre, lo que ocurre únicamente en el interior de las células.<sup>33</sup>

La cesión selectiva que se consigue con estos sistemas micelares puede contribuir a mejorar la eficacia de los tratamientos antineoplásicos, reduciendo al mismo tiempo sus efectos secundarios. En comparación con los liposomas que están ya comercializados como portadores de estos fármacos, las micelas poliméricas son más estables frente a la dilución y, por su menor tamaño, penetran más eficazmente en pequeños tumores sólidos y zonas avasculares (65 nm vs. 100-150 nm).<sup>34</sup>

<sup>34</sup> Y. Bae, N. Nishiyama, S. Fukushima, H. Koyama, M. Yasuhiro, K. Kataoka. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property. *Bioconjug. Chem.* 16, 122-130, 2005.

Las micelas de copolímeros con grupos ionizables también tienen un gran potencial como vectores en terapia génica. El material genético interacciona con los grupos amino del copolímero, formando un complejo y es englobado en el interior de las micelas, que lo protegen de la acción degradativa de los enzimas. Aunque esta línea de investigación se encuentra en una fase de desarrollo incipiente, se han publicado ya algunos resultados muy prometedores. Por ejemplo, las micelas de copolímeros PEG-*b*-PMPA-*b*-PLL constituidos por un bloque de poli(etilenglicol), otro de poli(3-morfolinopropil) aspartamida de pKa bajo, y un tercer bloque de poli(l-lisina) de pKa más alto para condensar ADN (Figura 10), mostraron una excelente capacidad para cargar material genético y cederlo en el interior de las células respondiendo a los cambios de pH del microentorno.<sup>35</sup>

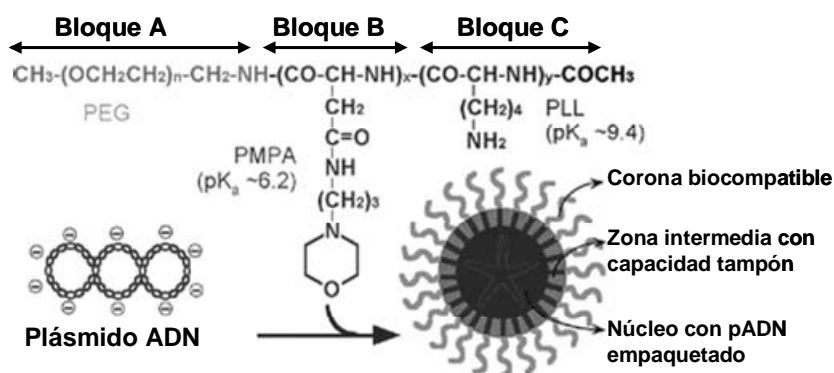


Figura 10. Estructura del copolímero PEG-PMPA-PLL y mecanismo de incorporación a sus micelas poliméricas del material genético.<sup>35</sup>

<sup>35</sup> S. Fukushima, K. Miyata, N. Nishiyama, N. Kanayama, Y. Yamasaki, K. Kataoka. PEGylated polyplex micelles from triblock cationomers with spatially ordered layering of condensed pDNA and buffering units for enhanced intracellular gene delivery. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 2810-2811, 2005.

Por otra parte, para dotar a las micelas de comportamiento inverso frente al pH, es decir, para que mantengan su estabilidad en medio ácido y se desagreguen en medio básico, se pueden incorporar grupos ácido débil a la estructura del copolímero. Estos sistemas pueden ser útiles para administrar por vía oral fármacos hidrofóbicos con problemas de estabilidad en el entorno gástrico o para conseguir una cesión selectiva en zonas específicas del aparato digestivo. Por ejemplo, se ha conseguido incrementar considerablemente la biodisponibilidad del fenofibrato incorporándolo a micelas de poli(etilenglicol)-*b*-poli(alquil acrilato-co-ácido metacrílico).<sup>36</sup>

Los hidrogeles con grupos ionizables experimentan marcadas transiciones de volumen cuando se producen cambios de pH en intervalos que comprenden el valor de su pKa. Un hidrogel de estas características constituido por alcohol polivinílico y ácido acrílico, que se mantiene contraído a pH ácido y se hincha a pH 6,8, se ha mostrado eficaz para promover la absorción colónica de insulina y proporcionar niveles de glucemia comparables con los que se obtienen tras la administración parenteral de una misma dosis de la hormona (Figura 11).<sup>37</sup>

---

<sup>36</sup> V. P. Sant, D. Smith, J-C. Leroux. Enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs by poly(ethyleneglycol)-block-poly(alkyl acrylate-co-methacrylic acid) self-assemblies. *J. Control. Release* 104, 289-300, 2005.

<sup>37</sup> Y-C. Nho, S-U. Park, H-I. Kim, T.S. Hwang. Oral delivery of insulin using pH-sensitive hydrogels based on polyvinyl alcohol grafted with acrylic acid/methacrylic acid by radiation. *Nucl. Instrum. Meth. B* 236, 283-288, 2005.



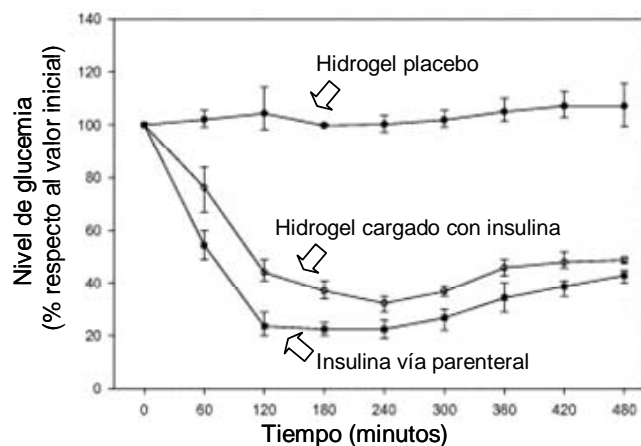


Figura 11. Niveles de glucemia en rata tras la administración de hidrogeles de PVA-g-AA placebo o cargados con 56,4 UI (2 mg) de insulina por vía oral y de la misma dosis por vía parenteral.<sup>37</sup>

La capacidad de carga de los hidrogeles acrílicos sensibles a pH se puede incrementar considerablemente incorporando una segunda red interpenetrada constituida por unidades de ciclodextrina (Figura 12). De esta manera, fármacos como diclofenaco o estradiol que interaccionan con las ciclodextrinas se pueden incorporar al sistema formando complejos de inclusión para que se cedan en respuesta a cambios de pH.<sup>38</sup>

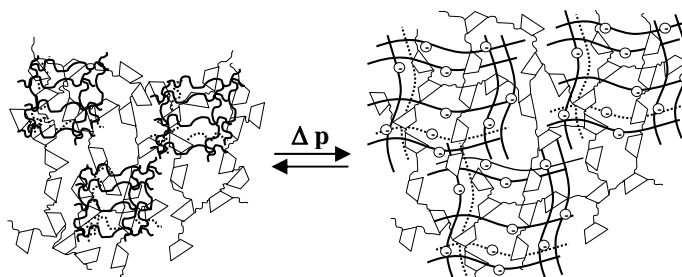


Figura 12. Respuesta de un IPN de ciclodextrina y ácido acrílico a cambios de pH.<sup>38</sup>

<sup>38</sup> C. Rodríguez-Tenreiro, L. Díez-Bueno, A. Concheiro, J.J. Torres-Labandeira, C. Álvarez-Lorenzo. Cyclodextrin/carbopol micro-scale interpenetrating networks (ms-IPNs) for drug delivery. *J. Control. Release* 123, 56-66, 2007.

## **SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A MOLÉCULAS ESPECÍFICAS.**

Los sistemas sensibles a cambios de pH a los que se ha hecho referencia en el apartado anterior están diseñados para que, *in vivo*, actúen sólo en una dirección; es decir, para que una vez que el sistema alcanza una determinada zona del organismo cedan el fármaco sin que el proceso se pueda interrumpir o revertir. En cambio, los sistemas que se describen en este apartado controlan la velocidad de liberación de manera continua en función de la concentración en el medio de una determinada sustancia. Se trata, por lo tanto, de materiales que se comportan como sistemas inteligentes simulando la reversibilidad propia de los mecanismos biológicos de retroalimentación.

Para conseguir esta funcionalidad, se utilizan hidrogeles con grupos ionizables a los que se incorpora un sensor específico de la molécula que debe activar el sistema. Por ejemplo, para controlar la liberación de insulina en función de la concentración de glucosa en sangre, se han desarrollado hidrogeles acrílicos con grupos amino en su estructura, en los que se inmoviliza un enzima cuyo sustrato es la glucosa.<sup>39</sup> Cuando la concentración de glucosa alcanza un valor crítico, la glucosa-oxidasa genera ácido glucurónico en cantidad suficiente para que se produzca una caída significativa en el valor del pH. La consiguiente ionización de los grupos amino hace que el hidrogel se expanda y que se libere insulina. Una vez que la glucosa recupera su nivel basal, se interrumpe la producción de ácido glucurónico, el pH en el interior del hidrogel vuelve a su valor inicial, el hidrogel se contrae y la liberación de insulina cesa. En la Figura 13,

---

<sup>39</sup> S.H. Yuk, Y.H. Bae. Phase-transition polymers for drug delivery. Crit. Rev. Ther. Drug 16, 385-423, 1999.

se muestra la dependencia de la velocidad de cesión a partir de un sistema de este tipo respecto de la concentración de glucosa en el medio.

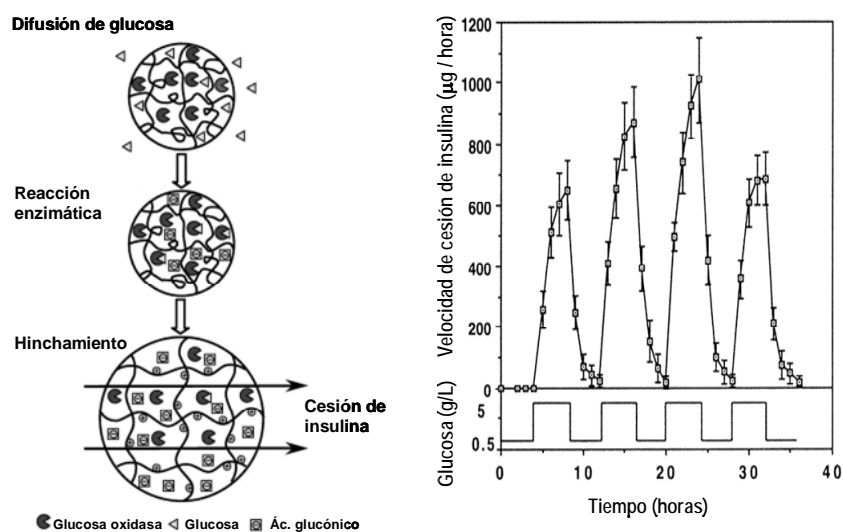


Figura 13. Esquema de un hidrogel sensible a glucosa constituido por poliamina y cargado con glucosa-oxidasa y dependencia de la velocidad de cesión de insulina respecto de la concentración de glucosa en el medio.<sup>39</sup>

En otros casos, es una biomolécula la que activa directamente el sistema. Para regular la liberación de insulina respondiendo de manera inmediata a la evolución de los niveles de glucosa, se han desarrollado hidrogeles que contienen concanavalina A en su estructura. A estos hidrogeles se incorpora, formando un complejo, insulina glucosilada. La glucosa presenta una gran afinidad por la concanavalina A de manera que, cuando su concentración se incrementa, desplaza competitivamente a la insulina de su unión a la

concanavalina A, liberando una cantidad de hormona que es proporcional al nivel de glucosa.<sup>40</sup>

Otra aproximación consiste en preparar, utilizando concanavalina A como agente reticulante, hidrogeles con glúcidos químicamente unidos al entramado polimérico que engloba insulina sin modificar. En ausencia de glucosa, la concanavalina forma complejos con los glúcidos, el hidrogel se mantiene contraído y la insulina no se libera. Cuando se supera una determinada concentración de glucosa, los complejos se rompen, se produce el hinchamiento del hidrogel y tiene lugar la liberación de insulina (Figura 14).<sup>41</sup> También en este caso, el proceso es reversible.

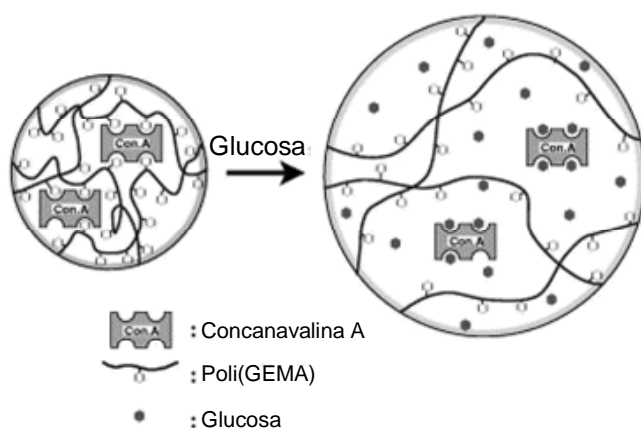


Figura 14. Hinchamiento de un hidrogel formado por derivados vinílicos de azúcares (poliGEMA) y concanavalina A, que actúa como agente reticulante. La glucosa compite con los glúcidos desplazándolos de su unión a la concanavalina A, lo que provoca una reducción del grado de reticulación con el consiguiente hinchamiento del hidrogel.

<sup>40</sup> S.W. Kim, C.M. Pai, K. Makino, L.A. Seminoff, D.L. Holmberg, J.M. Gleeson, D.E. Wilson, E.J. Mack. Self-regulated glycosylated insulin delivery. *J. Control. Release* 11, 193–201, 1990.

<sup>41</sup> T. Miyata, A. Jikihara, K. Nakamae, A.S. Hoffman. Preparation of poly(2-glucosyloxyethyl methacrylate)–concanavalin A complex hydrogel and its glucose-sensitivity. *Macromol. Chem. Phys.* 197, 1135–1146, 1996.

Los alentadores resultados obtenidos *in vivo* con sistemas de esta naturaleza<sup>42</sup> justifican la intensa investigación que se sigue llevando a cabo para conseguir nuevos hidrogeles capaces de mantenerse funcionales durante largos periodos de tiempo sin que la estabilidad de la insulina se vea comprometida.<sup>43</sup>

Para preparar hidrogeles sensibles a antígenos, se utilizan las uniones antígeno-anticuerpo como puentes de unión entre las cadenas de polímero. Con este fin, se preparan monómeros de antígeno y de su anticuerpo específico y se copolimerizan con el resto de los monómeros que constituyen el hidrogel. Las uniones antígeno-anticuerpo mantienen el hidrogel en estado contraído hasta que aparece en el medio biológico el mismo antígeno libre, que compete por la unión a los anticuerpos del polímero y provoca el hinchamiento del hidrogel, liberándose entonces el fármaco (Figura 15).<sup>44</sup>

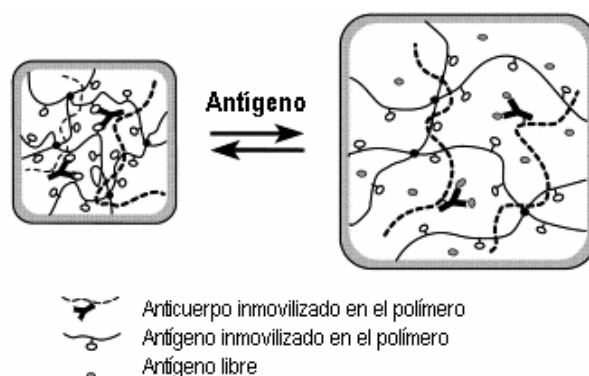


Figura 15. Hinchamiento de un hidrogel sensible a antígenos.

<sup>42</sup> S.Y. Jeong, S.W. Kim, D.L. Holmberg, J.C. McRea. Self-regulating insulin delivery systems: III. In vivo studies. *J. Control. Release* 2, 143-152, 1985.

<sup>43</sup> S. Tanna, T.S. Sahota, K. Sawicka, M.J. Taylor. The effect of degree of acrylic derivatization on dextran and concanavalin A glucose-responsive materials for closed-loop insulin delivery. *Biomaterials* 27, 4498-4507, 2006.

<sup>44</sup> T. Miyata, N. Asami, T. Urugami. A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature* 399, 766-769, 1999.

Sólo muy recientemente se ha conseguido preparar micelas poliméricas sensibles a biomoléculas, basadas en copolímeros que contienen en sus bloques grupos diamidopiridina (DAP) y timina (THY) capaces de interactuar para formar complejos (Figura 16). En presencia de sustancias que contengan timina, estos complejos se rompen y las micelas se desagregan.<sup>45</sup>

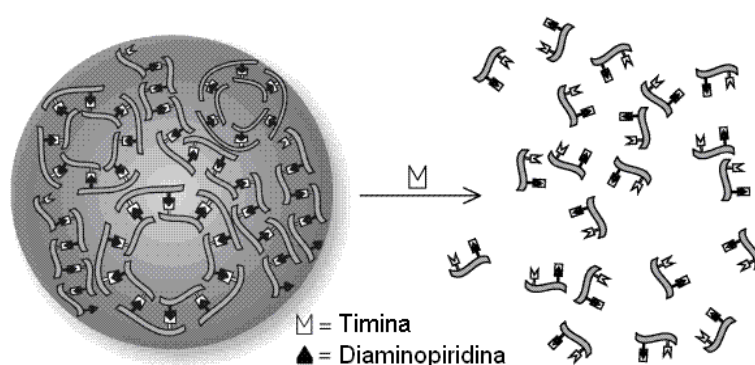


Figura 16. Desagregación de micelas de un copolímero bloque que contiene diamidopiridina (DAP) y timina (THY) por efecto de la incorporación al medio de una sustancia con grupos timina.

Aunque habrá que esperar algún tiempo a que lleguen al mercado medicamentos basados en hidrogeles y micelas poliméricas sensibles a biomoléculas, el nivel de desarrollo que han alcanzado estos materiales representa un primer paso para la puesta a punto de sistemas de liberación autorregulados, que cedan el fármaco en función de la concentración de una sustancia indicadora de la evolución de un estado patológico.<sup>46</sup>

<sup>45</sup> Y. Ishihara, H.S. Bazzi, V. Toader, F. Godin, H.F. Sleiman. Molecule-responsive block copolymer micelles. *Chem. Eur. J.* 13,4560-4570, 2007.

<sup>46</sup> T. Miyata, T. Uragami, K. Nakamae. Biomolecule-sensitive hydrogels. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 54, 79-98, 2002.

## SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A CAMBIOS DE TEMPERATURA

La hidrosolubilidad de los polímeros convencionales se incrementa a medida que sube la temperatura. En cambio, los polímeros termosensibles que se utilizan para preparar sistemas inteligentes se mantienen hidratados y con las interacciones intra- e interpoliméricas minimizadas por debajo de su Temperatura Crítica de Disolución (LCST). Cuando se supera este valor crítico, los puentes de hidrógeno polímero-agua se destruyen, se intensifican las interacciones hidrofóbicas entre las cadenas, y el agua se expulsa del entramado. La LCST es característica de cada polímero pero se puede incrementar o reducir introduciendo en su estructura grupos hidrofílicos o grupos hidrofóbicos. La transición de fases inversa -que fue puesta de manifiesto experimentalmente en 1978 por Toyochi Tanaka (1946-2000) con poli(N-isopropilacrilamida), PNIPA<sup>47</sup>- se debe a un cambio conformacional en las cadenas que, de una disposición espacial expandida (estado soluble), pasan a otra contraída (conformación globular o estado insoluble) (Figura 17).

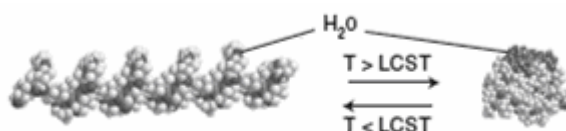


Figura 17- Representación esquemática de la transición de fases que experimenta la poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPA) en torno a la temperatura crítica de disolución (LCST).<sup>48</sup>

<sup>47</sup> T. Tanaka. Dynamics of critical concentration fluctuations in gels. Phys. Rev. A 17, 763-766, 1978.

<sup>48</sup> C. Alexander. Temperature and pH-responsive smart polymers for gene delivery. Expert Opin. Drug Deliv. 3, 573-581, 2006.

Para obtener micelas poliméricas sensibles a cambios de temperatura, se utilizan copolímeros anfifílicos con PNIPA o uno de sus derivados formando parte de los segmentos hidrofílicos o de los segmentos hidrofóbicos. En el primer caso, la formación de la corona sólo se produce a temperaturas inferiores a la LCST; por encima de este valor, las micelas se rompen y el fármaco se libera (Figura 18).<sup>49</sup>

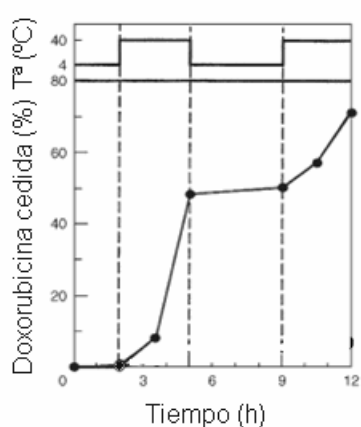


Figura 18. Efecto de la temperatura sobre la velocidad de cesión de doxorubicina a partir de micelas poliméricas sensibles a cambios de temperatura.<sup>49</sup>

Por ejemplo, se ha diseñado un copolímero constituido por bloques de poli(ácido láctico) y de PNIPA copolimerizado con dimetilacrilamida, PLA-*b*-(PNIPA-co-DMAAm), que presenta una LCST próxima a 40°C.<sup>50</sup> Las micelas de este copolímero cargadas con doxorubicina ceden muy lentamente el fármaco a 37°C, pero lo liberan con rapidez si la temperatura se eleva hasta 42°C. Estas

<sup>49</sup> J.E. Chung, M. Yokoyama, T. Okano. Inner core segment design for drug delivery control of thermo-responsive polymeric micelles. *J. Control. Release* 65, 93-103, 2000.

<sup>50</sup> F. Kohori, K. Sakai, T. Aoyagi, M. Yokoyama, M. Yamato, Y. Sakurai, T. Okano. Control of adriamycin cytotoxic activity using thermally responsive polymeric micelles composed of poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide)-*b*-(poly(D,L-lactide)). *Colloids Surf. B Biointerface* 16, 195-205, 1999.



micelas pueden servir para desarrollar sistemas inteligentes útiles en la liberación sistémica de fármacos inducida por una hipertermia generalizada y también para conseguir una liberación localizada en procesos que cursen con hipertermia en un área específica (por ejemplo, un órgano inflamado o un tumor). La liberación también se puede desencadenar aplicando calor en una zona delimitada con ayuda de una fuente externa.

Tomando como base esta misma idea, se han desarrollado polimersomas a base de poli( $\epsilon$ -caprolactona) y PNIPA que responden a pequeños cambios de temperatura, con ciclos de agregación-desagregación, y que tienen un gran potencial como vehículos inteligentes de fármacos y de biomacromoléculas.<sup>51</sup>

Para modular externamente la cesión, sin que influyan en el proceso los cambios de temperatura que se producen en el organismo, se han desarrollado micelas poliméricas y nanogeles termosensibles incorporando, entre otros componentes, partículas de oro. Cuando se someten a irradiación local utilizando una fuente de luz láser, las partículas metálicas absorben la radiación infrarroja (1064 nm) y la temperatura del microentorno se eleva. De esta manera se puede conseguir una liberación pulsátil de fármacos convencionales o de proteínas (Figura 19).<sup>52</sup>

---

<sup>51</sup> Y. Zhang, M. Juang, J. Zhao, X. Ren, D. Chen, G. Zhang. A novel route to thermosensitive polymeric core-shell aggregates and hollow spheres in aqueous media. *Adv. Funct. Mater.* 15, 695-699, 2005.

<sup>52</sup> S.R. Sershen, S.L. Westcott, N.J. Hallas, J.L. West. Temperatura-sensitive polymer nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery. *J. Biomed. Mater. Res.* 5, 293-298, 2000.

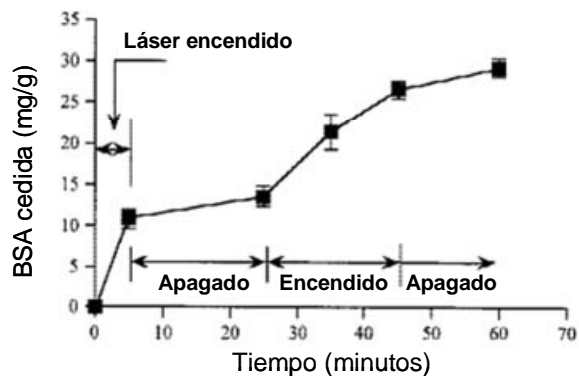


Figura 19. Cesión de seroalbúmina bovina (BSA) a partir de nanogeles de poli(NIPA-acrilamida) cuando se someten a irradiación pulsátil a 1064 nm.

## SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A AGENTES OXIDANTES

Recientemente, se han sintetizado copolímeros tribloque de poli(etilenglicol)-poli(propileno sulfuro)-poli(etilenglicol), PEG-*b*-PPS-*b*-PEG, con hidrofilia dependiente del estado de oxidación. Estos copolímeros anfifílicos forman en medio acuoso agregados con estructura de polimersomas. Cuando se exponen a agentes oxidantes, los grupos tioeter de los bloques PPS que constituyen el núcleo hidrofóbico dan lugar a grupos sulfóxido o a grupos sulfona y los bloques se hidrosolubilizan, lo que provoca la desestabilización de los agregados (Figura 20).<sup>53</sup>

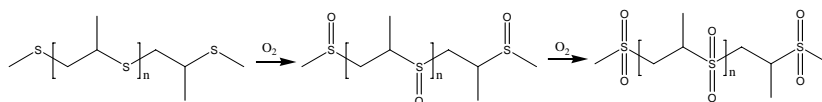


Figura 20. Procesos de oxidación-reducción en copolímeros anfifílicos que contienen átomos de azufre.

<sup>53</sup> A. Napoli, M. Valentini, N. Tirelli, M. Muller, J.A. Hubbel. Oxidation-responsive polymeric vesicles. Nat. Mater. 3, 183-189, 2004.

Esta conversión oxidativa se puede inducir *in vivo* en presencia de concentraciones elevadas de glucosa si se incorpora glucosa-oxidasa a los polimersomas. Cuando la glucosa alcanza una concentración suficiente, difunde hacia el interior del polimersoma y se produce peróxido de hidrógeno. Éste oxida los grupos hidrofóbicos del polímero, provocando la desagregación del polimersoma y la liberación de la sustancia activa. Para liberar fármacos en tejidos inflamados, se ha propuesto el uso de micelas con componentes cuya oxidación puede ser inducida por moléculas segregadas por los macrófagos. Los sistemas sensibles a agentes oxidantes también pueden servir para desarrollar sistemas pulsátiles en los que el proceso redox se modula aplicando corrientes eléctricas.<sup>53</sup>

## **SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A RADIACIONES**

La desestabilización de micelas poliméricas aplicando radiación luminosa permite liberar fármacos en zonas muy bien delimitadas del organismo, reduciendo al máximo la afectación de los tejidos adyacentes. Si los tratamientos se aplican sobre la piel o las mucosas, se puede utilizar luz ultravioleta o luz azul de la manera que es habitual en terapia fotodinámica. Cuando la liberación se tiene que producir en áreas de más difícil acceso, resultan muy útiles las radiaciones de mayor longitud de onda (infrarrojo cercano) que presentan una elevada capacidad de penetración y además son inocuas.<sup>54</sup>

---

<sup>54</sup> R.H. Bisby, C. Mead, C.G. Morgan. Wavelength-programmed solute release from photosensitive liposomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276, 169-173, 2000.

Para preparar micelas poliméricas fotosensibles se utilizan copolímeros con grupos fotoactivos que, cuando se exponen a la luz, sufren transformaciones que causan alteraciones reversibles del balance hidrofília-lipofília (HLB). Dependiendo de la estructura del grupo fotoactivo, pueden intervenir en este fenómeno mecanismos muy diversos. Así, los grupos azobenceno cambian su momento dipolar al pasar de conformación *trans* a *cis* (Figura 21 a), los grupos cinnamoil se isomerizan en especies más hidrofílicas (por generación de cargas eléctricas) o forman dímeros (Figura 21 b), y los grupos espirobenzopirano dan lugar a la formación de zwitteriones (Figura 21 c).

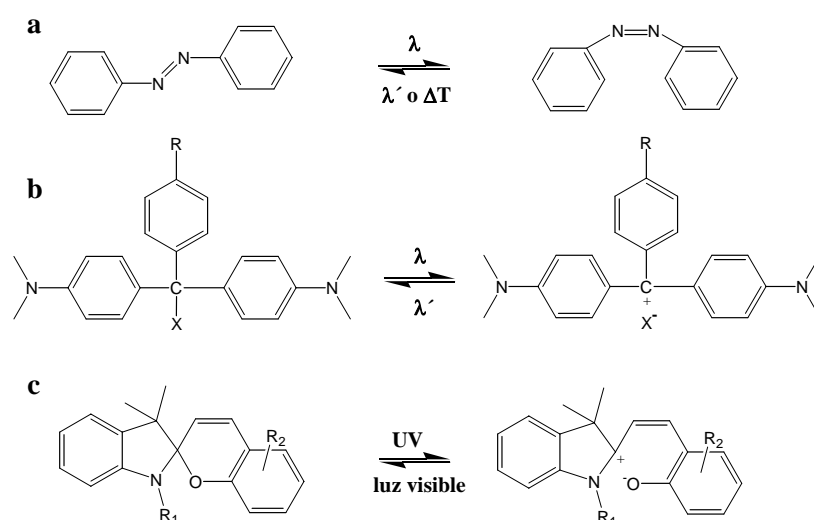


Figura 21. Efecto de la irradiación sobre la estructura de algunos grupos fotosensibles: (a) transición *trans-cis*, (b) ionización y (c) formación de un zwitterion.

Entre los polímeros fotosensibles, los que contienen grupos azobenceno son los que han despertado mayor interés. Cuando se irradian a 365 nm se produce rápidamente el paso de la forma *trans* (hidrófoba) a la *cis* (hidrófila) sin que tengan lugar reacciones

químicas secundarias. Además, si se incorporan al cromóforo sustituyentes adecuados, se puede modificar la longitud de onda que induce la isomerización. La forma *cis* es inestable a la temperatura corporal de manera que, en la oscuridad o si se expone a luz de longitud de onda más alta, revierte a la forma *trans*. Por lo tanto, se pueden conseguir ciclos de desestabilización/reconstitución micelar mediante la aplicación de pulsos de luz (Figura 22).<sup>55</sup>

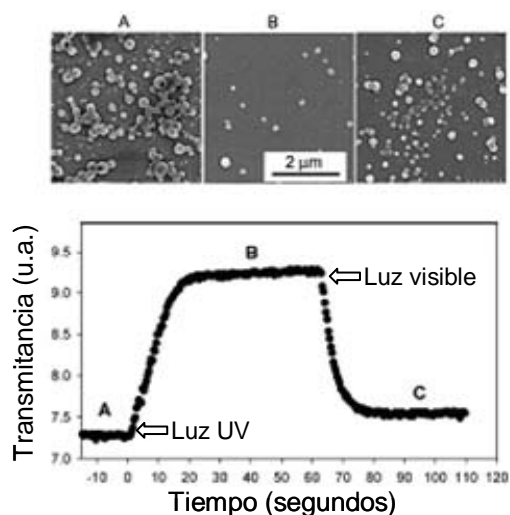


Figura 22. Efecto de la radiación UV-vis sobre la estabilidad de micelas de polímeros que tienen grupos azobenceno. Las micelas formadas en la oscuridad (A) se desagregan cuando se irradian con luz ultravioleta (366 nm, B) con lo que la transparencia del medio se incrementa. Cuando se aplica luz visible (440 nm, C) los unímeros se agregan para formar de nuevo las micelas.<sup>56</sup>

<sup>55</sup> R.H. El Halabieh, O. Mermut, C.J. Barrett. Using light to control physical properties of polymers and surfaces with azobenzene chromophores. *Pure Appl. Chem.* 76, 1445-1465, 2004.

<sup>56</sup> X. Tong, G. Wang, A. Soldner, Y. Zhao. How can azobenzene block copolymer vesicles be dissociated and reformed by light? *J. Phys. Chem. B* 109, 20281-20287, 2005.

Los copolímeros anfífilicos con grupos azobenceno en sus cadenas laterales tienen una gran tendencia a formar micelas por efecto de las interacciones que se establecen entre estos grupos cuando se mantienen en la oscuridad (conformación *trans*). Como consecuencia de ello, las dispersiones de estos copolímeros presentan una viscosidad elevada. La conformación de los grupos azobenceno también resulta determinante para el establecimiento de interacciones entre estos copolímeros y los restos hidrofóbicos de otras macromoléculas. Como se muestra en la figura 23, las dispersiones de micelas de copolímero de ácido poliacrílico y 1,2-aminoundecilamido-4-fenilazobenceno, a las que se ha incorporado seroalbúmina, mantienen una viscosidad elevada mientras el sistema se mantiene en la oscuridad debido a las interacciones intra- e intermicelares. En estas condiciones, la proteína no se cede. Al irradiar con luz ultravioleta, los grupos azo se isomerizan a la forma *cis*, las micelas se desagregan, la viscosidad cae y la proteína se libera. Si el sistema se lleva de nuevo a la oscuridad o se expone a luz visible (436 nm), los grupos azo recuperan la conformación *trans*, la viscosidad recobra su valor inicial y la cesión se interrumpe. A la vista de este comportamiento, estos copolímeros podrían ser útiles para desarrollar sistemas de liberación pulsátil de proteínas.<sup>57</sup>

---

<sup>57</sup> G. Pouliquen, C. Tribet. Light-triggered association of bovine serum albumin and azobenzene-modified poly(acrylic acid) in dilute and semidilute solutions. *Macromolecules* 39, 373-383, 2006.

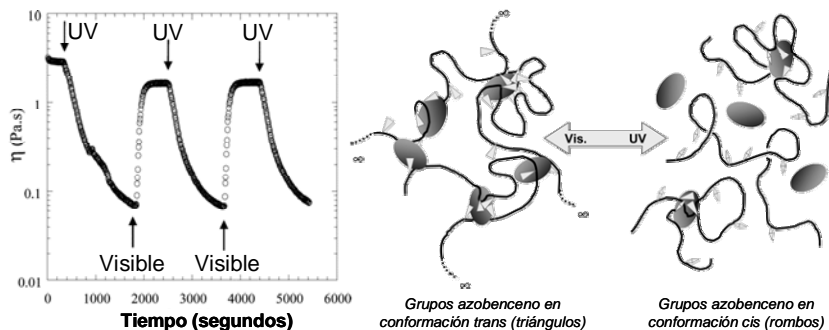


Figura 23. Efecto de la radiación ultravioleta (365 nm) y de la luz visible (436 nm) sobre la estabilidad de micelas de copolímero de ácido poliacrílico y 1,2-aminoundecilamido-4-fenilazobenceno (1%) a las que se incorporó seroalbúmina bovina (0.7%). La luz ultravioleta rompe las uniones hidrofóbicas copolímero-copolímero y copolímero-proteína, con lo que la viscosidad del sistema disminuye y la proteína se cede.<sup>57</sup>

## SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A IMPULSOS ELÉCTRICOS

Los efectos de los estímulos eléctricos sobre la penetración de los fármacos a través de la piel son bien conocidos y constituyen la base de procedimientos de administración transdérmica como la iontoforesis y la electroporación. Para obtener hidrogeles electrosensibles con utilidad potencial en la administración pulsátil de fármacos, se reticulan cadenas de polielectrolitos –polianiones, policationes o polianfolitos- con un alto contenido en grupos ionizables. Estos materiales se pueden usar en forma de láminas o como micropartículas o dispersiones inyectables de gelificación *in situ* para implantación subcutánea. En general, cuando se someten a la acción de un campo eléctrico, se contraen y ceden agua, con lo que se promueve un rápido desplazamiento del fármaco hacia el

exterior.<sup>58</sup> El grado de contracción depende de la cantidad de corriente eléctrica que pasa a través del hidrogel; cuando cesa la aplicación del campo eléctrico, el hidrogel vuelve a hinchar. Por lo tanto, se pueden conseguir contracciones e hinchamientos alternativos, que pueden servir para controlar la cesión de fármacos de naturaleza diversa, aplicando pulsos de electricidad. Esta aproximación se ha ensayado para conseguir una liberación pulsátil de insulina utilizando microgeles de poli(dimetilaminopropil acrilamida) implantados subcutáneamente (Figura 24).<sup>59</sup>

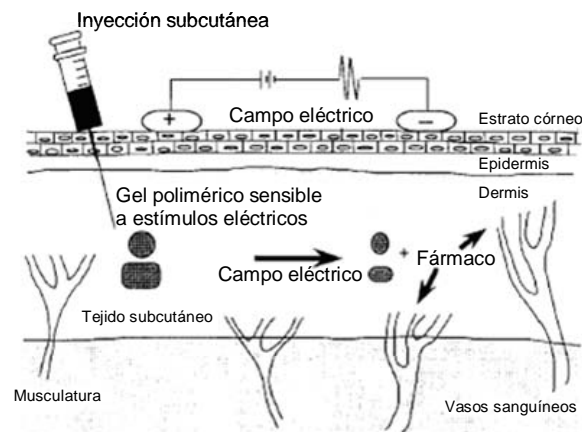


Figura 24. Funcionamiento de un sistema de liberación pulsátil para aplicación subcutánea que responde a estímulos eléctricos.<sup>59</sup>

Para generar los estímulos se pueden usar equipos comercializados para administración transdérmica, que permiten controlar de manera muy precisa variables como la intensidad y la cantidad de corriente, la duración de los pulsos y los intervalos entre pulsos sucesivos.

<sup>58</sup> S. Murdan. Electro-responsive drug delivery from hydrogels. *J. Control. Release* 92, 1-17, 2003.

<sup>59</sup> S. Kagatani, T. Shinoda, Y. Konno, M. Fukui, T. Ohmura, Y. Osada. Electroresponsive pulsatile depot delivery of insulin from poly(dimethylaminopropylacrylamide) gel in rats. *J. Pharm. Sci.* 86, 1273-1277, 1997.



## SISTEMAS INTELIGENTES CON CAPACIDAD DE RECONOCIMIENTO MOLECULAR

El interés biomédico de los materiales sensibles a estímulos se puede incrementar considerablemente dotándolos de capacidad de reconocimiento molecular específico. Recientemente, se han desarrollado hidrogeles que, a semejanza de los receptores biológicos, las enzimas o los anticuerpos, pueden adoptar conformaciones específicas para formar centros activos que actúan como puntos de anclaje selectivo. En el caso de las biomacromoléculas, es el proceso evolutivo el que determina la secuencia de unidades estructurales responsable de estas conformaciones. Para diseñar y sintetizar hidrogeles con secuencias de monómeros que posibiliten la creación de centros de reconocimiento química y estéricamente compatibles con fármacos específicos, se han desarrollado procedimientos de moldeado o impresión molecular (*molecular imprinting*). Esta técnica requiere que la síntesis del polímero se lleve a cabo en presencia de la sustancia a reconocer para que sus moléculas actúen como moldes (Figura 25). En algunos casos, las moléculas molde se unen covalentemente a ciertos monómeros haciéndolos reaccionar con ellos antes de que se inicie la síntesis (*imprinting covalente*); en otros, se incorporan directamente a la disolución de monómeros antes de la polimerización, para que se establezcan interacciones débiles de carácter iónico o hidrofóbico o por puentes de hidrógeno (*imprinting no covalente*).<sup>60,61</sup>

---

<sup>60</sup> C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro. Molecularly imprinted materials as advanced excipients for drug delivery systems. En: *Biotechnology Annual Review*, vol. 12. El-Gewely M.R., editor. Elsevier, Amsterdam, 2006, pp. 225-268.

<sup>61</sup> C. Alvarez-Lorenzo, H. Hiratani, A. Concheiro. Contact lenses for drug delivery: achieving sustained release with novel systems. *Am. J. Drug Del.* 4, 131-151, 2006.

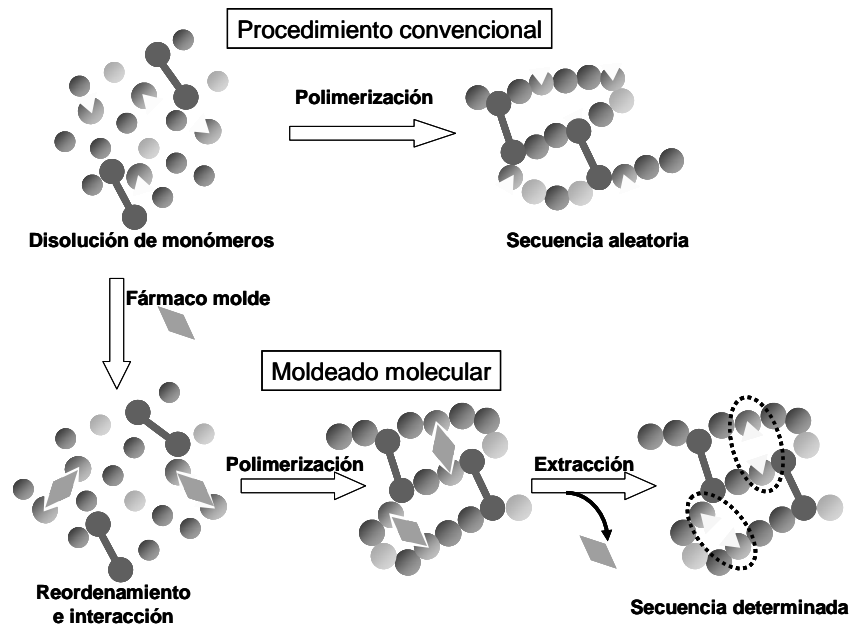


Figura 25.- Esquema de un proceso convencional y del proceso de moldeado molecular (molecular imprinting) que se utilizan para preparar hidrogeles. En el transcurso del procedimiento de imprinting se crean receptores específicos para un fármaco.

El objetivo último de esta aproximación es conseguir que los monómeros adopten la conformación más adecuada para interactuar con las moléculas molde a través de varios puntos de contacto, y que esta conformación se fije por efecto del proceso de polimerización. Cuando las moléculas molde se eliminan, quedan en el material cavidades libres con el tamaño, la forma y los grupos químicos más adecuados para volver a interactuar con ellas. De esta manera, el polímero imprinted presentará una afinidad por las moléculas del fármaco más alta y específica que el polímero convencional de la misma composición (Figura 26).

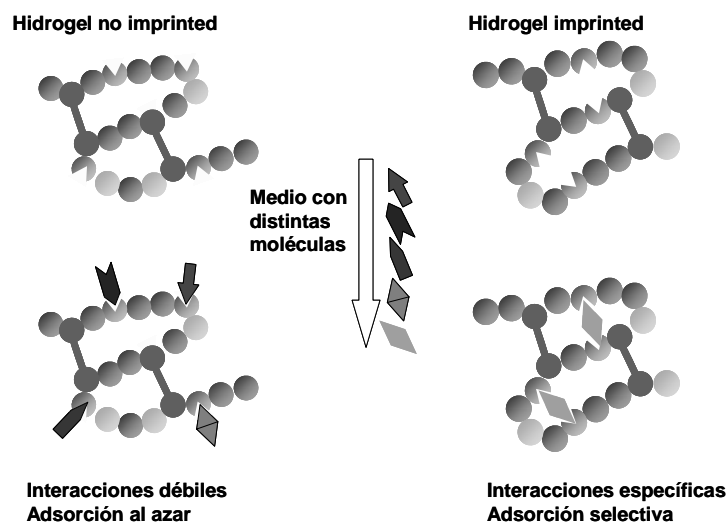


Figura 26.- Captación de moléculas de fármaco en disolución por hidrogeles convencionales e imprinted. Los receptores específicos formados durante la polimerización del hidrogel imprinted hacen posible que cargue exclusivamente moléculas del fármaco que se ha utilizado como molde.

Debido a la escasa rigidez de los hidrogeles, para conseguir un buen moldeado molecular hay que maximizar las interacciones entre los receptores y el fármaco, seleccionando cuidadosamente la naturaleza y la proporción de monómero funcional. Esta selección encierra una notable dificultad que explica que sólo recientemente se haya conseguido poner a punto un procedimiento eficaz para obtener hidrogeles por moldeado molecular y que las aplicaciones de estos materiales como componentes de sistemas de liberación de medicamentos se encuentren aún en una fase incipiente.<sup>62</sup> No obstante, los hidrogeles imprinted de poli(hidroxietil metacrilato) ya se han mostrado muy útiles como componentes de lentes de contacto

<sup>62</sup> C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro. Molecularly imprinted polymers for drug delivery. J. Chromatogr. B 804, 231-245, 2004.

blandas que, además de desempeñar su función correctora de la visión, pueden incorporar fármacos en dosis adecuadas para cederlos de manera controlada.<sup>63,64</sup>

Cuando los centros de reconocimiento molecular están ubicados en un hidrogel sensible a estímulos, la conformación de los receptores se puede deformar y reconstituir imitando la capacidad de regulación de las biomacromoléculas. Estos materiales pueden servir de base para desarrollar sistemas inteligentes avanzados, que *i)* carguen selectiva y eficazmente un determinado fármaco; *ii)* lo liberen a una velocidad modulada por un estímulo; y *iii)* capten de nuevo el fármaco cedido que permanece en el entorno del dispositivo si cesa o disminuye la intensidad del estímulo y las cavidades revierten a su conformación inicial. Es interesante resaltar que las características *i)* y *iii)* diferencian a los hidrogeles imprinted de los convencionales.

Para obtener hidrogeles imprinted sensibles a estímulos, se combinan monómeros que comunican esta funcionalidad con otros que interaccionan con las moléculas de fármaco. Además, las condiciones de síntesis deben asegurar que el hidrogel que se va formando se encuentre en estado contraído. Si el hidrogel formado se hincha por efecto de un estímulo, se altera la estructura de los receptores y el fármaco se libera. Si cesa el estímulo o disminuye su intensidad, se reconstituyen los lugares activos y la liberación se ralentiza o se detiene, e incluso se puede producir la reabsorción de

---

<sup>63</sup> C. Alvarez-Lorenzo, H. Hiratani, J.L. Gómez-Amoza, R. Martínez-Pacheco, C. Souto, A. Concheiro. Soft contact lenses capable of sustained delivery of timolol. *J. Pharm. Sci.* 91, 2182-2192, 2002.

<sup>64</sup> H. Hiratani, A. Fujiwara, Y. Tamiya, Y. Mizutani, C. Alvarez-Lorenzo. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials* 26, 1293-1298, 2005.

parte del fármaco liberado, con lo que se evitarán posibles acumulaciones en la zona de aplicación (Figura 27).<sup>65,66</sup>

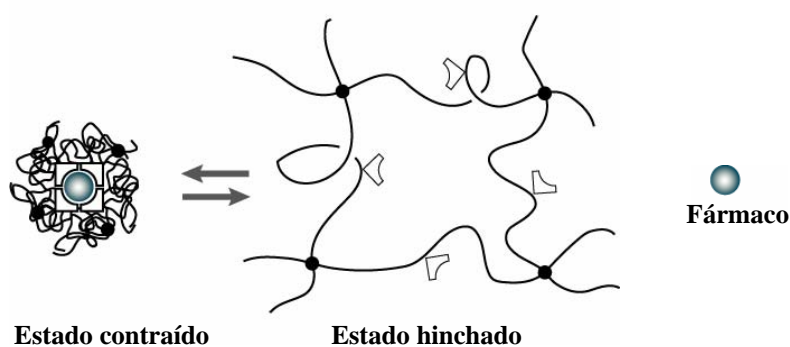


Figura 27. Efecto de un estímulo sobre la afinidad por un fármaco de un hidrogel imprintado sensible a estímulos. La transición de fases de estado contraído a hinchado inducida por el estímulo da lugar a una distorsión de los receptores que pierden su capacidad de reconocimiento.

La propia naturaleza de los hidrogeles sensibles a estímulos determina que sus cadenas poliméricas tengan que ser muy flexibles para que puedan adoptar diferentes conformaciones. Por lo tanto, las cavidades receptoras sólo se reconstituirán por efecto de la contracción si en el momento de la síntesis han adquirido la conformación de mínima energía global. La memorización de esta disposición espacial por el hidrogel en ausencia de la molécula molde se manifiesta por su capacidad para recuperar esta conformación tras sucesivos ciclos de hinchamiento/contracción.

<sup>65</sup> C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, J. Chuang, A.Yu. Grosberg. Imprinting using smart polymers. En: Smart polymers, applications in biotechnology and biomedicine. I. Galaev, B. Mattiasson, editores. CRC Press, Boca Raton, 2008, pp. 211-246.

<sup>66</sup> X.Y. Liu, Y. Guan, X.B. Ding, Y.X. Peng, X.P. Long, X.C. Wang, K. Chang. Design of temperature sensitive imprinted polymer hydrogels based on multiple-point hydrogen bonding. *Macromol. Biosci.* 4, 680-688, 2004.

En la Figura 28 se muestra el perfil de cesión de un hidrogel acrílico imprinted sensible a cambios de temperatura que se elaboró incorporando distintas proporciones de monómero funcional. El gel cargado de fármaco hincha cuando baja la temperatura y cede parte de la dosis hasta que se alcanza una concentración de equilibrio con el medio circundante. Si la temperatura se incrementa de nuevo, el hidrogel se contrae y las cavidades recuperan su capacidad de reconocimiento, con lo que se podrá producir la reabsorción de fármaco. Este proceso transcurre de manera muy rápida y muestra una excelente reproducibilidad tras varios ciclos de hinchamiento/contracción.<sup>67</sup>

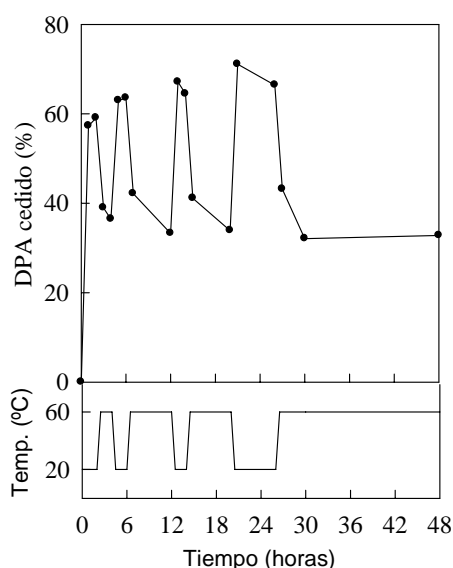


Figura 28. Efecto de la temperatura sobre la cesión y la reabsorción de nitroisofalato sódico (DPA) en agua por un hidrogel imprinted sensible a temperatura, constituido por NIPA y un monómero funcional con grupos amonio en su estructura.<sup>67</sup>

<sup>67</sup> T. Moritani, C. Alvarez-Lorenzo. Conformational imprinting effect on stimuli-sensitive gels made with an "imprinter" monomer. *Macromolecules* 34, 7796-7803, 2001.

Los hidrogeles imprinted sensibles a pH pueden ser útiles, por ejemplo, en administración colónica. En la figura 29 se muestran los perfiles de liberación del profármaco sulfasalazina, a partir de micropartículas de un hidrogel acrílico imprinted. La eficacia con que estas micropartículas retienen el fármaco a pH ácido y controlan su cesión a pH 6,8 supera claramente a la de micropartículas no imprinted de la misma composición.<sup>68</sup>

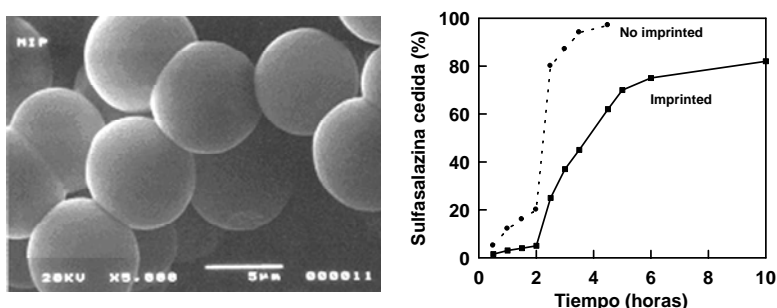


Figura 29. Morfología de partículas de ácido metacrílico reticuladas con etilenglicol dimetacrilato imprinted para sulfasalazina y perfiles de cesión del profármaco (hasta 2 h a pH 1 y entre 2 y 20 h a pH 6,8). Como referencia se muestran los perfiles de cesión obtenidos con partículas no imprinted de la misma composición.<sup>68</sup>

## SISTEMAS INTELIGENTES SENSIBLES A ESTÍMULOS MÚLTIPLES

Para conseguir un ajuste muy fino de la liberación o una amplificación de la respuesta, se están desarrollando nuevos materiales con sensibilidad a dos (respuesta dual) o a más estímulos (respuesta múltiple o multiestímulo). Estos materiales pueden servir

<sup>68</sup> F. Puoci, F. Iemma, R. Muzzalupo, U.G. Spizzirri, S. Trombino, R. Cassano, N. Picci. Spherical molecularly imprinted polymers (SMIPs) via a novel precipitation polymerization in the controlled delivery of salazine. *Macromol. Biosci.* 4, 22-26, 2004.

también para controlar la liberación simultánea de varios fármacos respondiendo a diferentes señales del entorno biológico.

Para obtener micelas poliméricas con respuesta dual a temperatura y radiaciones, se ha sintetizado un copolímero formado por NIPA y monómeros con grupos azobenceno. Mientras no se irradia, el sistema muestra el comportamiento propio de un material sensible a cambios de temperatura. En cambio cuando se irradia, la hidrofilia del copolímero se incrementa como consecuencia de la fotoisomerización *trans* a *cis* de los grupos azobenceno, y el valor de la LCST se eleva. Bajo irradiación y a la temperatura corporal, el copolímero se vuelve muy hidrofílico y las micelas se desagregan.<sup>69</sup> Con este mismo objetivo, se han preparado micelas mixtas que combinan copolímeros con grupos azobenceno y copolímeros tribloque termosensibles (Pluronic®). Los grupos azobenceno modifican la temperatura a la que se produce la gelificación inducida por calor de las micelas de Pluronic®, de manera que es posible preparar sistemas fluidos que presentan una baja viscosidad en la oscuridad pero que, cuando se irradian a 365 nm, se transforman en sistemas micelares con consistencia de gel. Estos cambios de consistencia encierran un gran potencial para modular la velocidad de liberación de fármacos.<sup>70</sup>

Los materiales con respuesta dual a pH y temperatura, ofrecen interesantes posibilidades para formular agentes trombolíticos

---

<sup>69</sup> K. Sugiyama, K. Sono. Characterization of photo- and thermoresponsible amphiphilic copolymers having azobenzene moieties as side groups. *J. Appl. Polym. Sci.* 81, 3056-3063, 2000.

<sup>70</sup> C. Alvarez-Lorenzo, S. Deshmukh, L. Bromberg, T.A. Hatton, I. Sández-Macho, A. Concheiro. Temperature- and light-responsive blends of Pluronic F127 and poly(N,N-dimethylacrylamide-co-methacryloyloxyazobenzene). *Langmuir* (en prensa).



como la heparina o la estreptoquinasa. Por ejemplo, utilizando IPNs de ácido metacrílico y NIPA, se ha conseguido ajustar la liberación del fármaco a los pequeños cambios de pH y temperatura que acompañan a la formación de los trombos.<sup>71</sup> También se han desarrollado IPNs de quitosano y NIPA para liberación dependiente de pH y temperatura de diclofenaco.<sup>72</sup>

Muy recientemente, se ha puesto a punto un sistema de liberación que es capaz de detectar y analizar múltiples señales generadas en el medio biológico para responder a ellas con un ajuste muy fino de la cesión. El dispositivo combina la sensibilidad a estímulos eléctricos de un hidrogel de acrilato sódico y tetraetilenglicol dimetacrilato con la capacidad de análisis de un sistema informático.<sup>73</sup> Las señales biológicas (concentración de glucosa, luz, temperatura, pH, campos eléctricos o sus combinaciones binarias) son captadas por sensores que las transmiten a un microordenador, en el que se procesan y desde el que se emiten al hidrogel las órdenes necesarias, a través de unos electrodos, para controlar la liberación del fármaco.

---

<sup>71</sup> S.K. Vakkalanka, C.S. Brazel, N.A. Peppas. Temperature- and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase. *J. Biomat. Sci-Polym. E* 8, 119-129, 1996.

<sup>72</sup> C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, A.S. Dubovik, N.V. Grinberg, T.V. Burova, V.Y. Grinberg. Temperature-sensitive chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrated networks with enhanced loading capacity and controlled release properties. *J. Control. Release* 102, 629-641, 2005.

<sup>73</sup> S. Sakata, K. Uchida, I. Kaetsu, Y. Kita. Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental stimulation signals using sensor and electroresponsive hydrogel. *Radiat. Phys. Chem.* 76, 733-737, 2007.

Utilizando dispositivos de este tipo, es posible controlar de manera simultánea e independiente la liberación de varios fármacos registrando estímulos diferentes; por ejemplo, la cesión de un fármaco se regula aplicando impulsos de luz, mientras que la liberación del otro se controla por los cambios en el nivel de glucosa (Figura 30).

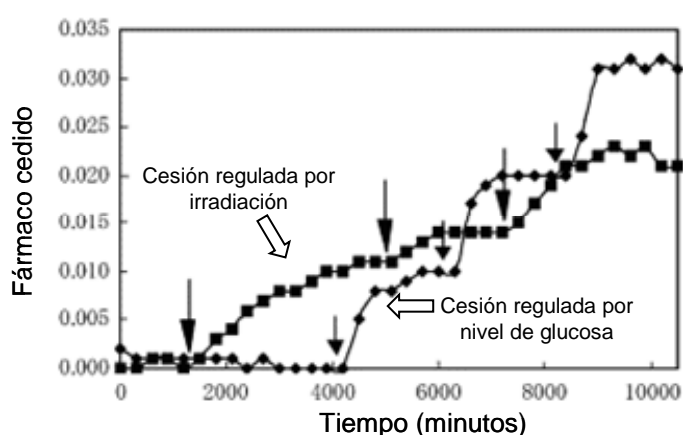


Figura 30. Perfiles de liberación de dos fármacos a partir de un dispositivo que regula la cesión de uno de ellos en función de la concentración de D-glucosa y la del otro en respuesta a la aplicación de luz. Las flechas indican la aplicación de pulsos de glucosa o de luz.<sup>73</sup>

## CONCLUSIÓN

Los sistemas inteligentes surgen como consecuencia de un profundo cambio de mentalidad a la hora de diseñar los dispositivos de liberación de medicamentos. La idea central de esta nueva aproximación es reproducir el comportamiento de los sistemas biológicos para extraer el máximo de las ventajas terapéuticas de fármacos que deben ser liberados a ritmos que difícilmente se pueden definir *a priori* o que requieren un control muy riguroso de su

concentración en áreas concretas del organismo. La incorporación de polímeros sensibles a estímulos a micelas poliméricas o a hidrogeles constituye una vía muy atractiva para desarrollar sistemas con esta funcionalidad y es objeto en la actualidad de una investigación muy intensa. Sin embargo, la incorporación a la práctica clínica de nuevos sistemas inteligentes, basados en estas estructuras poliméricas, requiere de un importante esfuerzo adicional, en especial en lo que se refiere a los siguientes aspectos:

- incorporación de nuevos materiales con características de biocompatibilidad bien definidas. La disponibilidad de un número importante de polímeros sensibles a estímulos que cumplan los requerimientos establecidos por la FDA para los productos generalmente considerados como seguros (GRAS) es esencial para que los avances en este campo tengan verdadera repercusión práctica.

- optimización de los procedimientos de síntesis de polímeros para que se pueda garantizar la homogeneidad, la reproducibilidad y la pureza de los nuevos materiales. En el caso de los hidrogeles, es esencial desarrollar procedimientos de fabricación que permitan obtenerlos en "formatos" (por ejemplo, nanogeles, microgeles o láminas) que faciliten la administración del sistema de liberación y, en su caso, la aplicación de estímulos externos.

- puesta a punto de sistemas verdaderamente reversibles. El correcto funcionamiento de un sistema inteligente requiere que la respuesta a los estímulos sea reproducible durante cientos o miles de ciclos, de manera que el funcionamiento del dispositivo no se altere durante el tiempo de utilización.

- evaluación *in vivo* de las prestaciones de los nuevos sistemas de liberación. La información disponible hasta el momento, obtenida mayoritariamente de estudios *in vitro*, debe complementarse con datos procedentes de ensayos que se desarrollen sobre un sustrato biológico.

Se han producido ya importantes progresos en el campo de los sistemas inteligentes de liberación de medicamentos. Sin embargo, la enorme complejidad de los seres vivos determina que aún quede un largo camino por recorrer para que se llegue a generalizar el uso de dispositivos que detecten biomarcadores y, en función de sus niveles, procedan automáticamente a la liberación del fármaco adecuado en la cantidad correcta. En los próximos años habrá que afrontar el reto que supone desarrollar nuevos materiales que ofrezcan prestaciones cada vez más precisas y más sofisticadas. Por lo tanto, no cabe duda de que, como acaba de señalar el profesor Kopecek,<sup>74</sup> la investigación básica y translacional en el campo de los polímeros sensibles a estímulos tiene un futuro muy brillante.

Muchas gracias.

---

<sup>74</sup> J. Kopecek. Hidrogel biomaterials: A smart future?. *Biomaterials* 28, 5185-5192, 2007.

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN

*Los errores son inevitables,  
lo que cuenta es como  
respondemos a ellos  
(N. Giovanni)*

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,  
Sras. y Sres.,

La Academia de Farmacia de Galicia está adquiriendo paulatinamente la actividad necesaria para que ésta no solo sea conocida en éste salón de actos sino que comience a trascender a la sociedad y al mundo sanitario en particular. En ésta evolución adquieren especial relevancia las sesiones en las que especialistas de reconocido prestigio leen sus discursos de ingreso que abarcan los más variados aspectos de la actividad sanitaria del farmacéutico ya que, en el marco de las ciencias de la vida, la Academia se compromete con la salud a través del estudio, debate y difusión de los hallazgos relacionados con las ciencias farmacéuticas y el medicamento.

En uno de los actos más solemnes, la Academia de Farmacia celebra hoy la incorporación de un nuevo Académico de Número, y reconozco que es para mi un honor haber recibido el encargo de realizar la contestación al Discurso de Ingreso y de transmitir, en nombre de la Academia, la bienvenida a un excelente profesional farmacéutico como es el Prof. Dr. D. Angel Concheiro Nine, el cual desde hoy se incorpora a las tareas propias de ésta institución. Creo que en la decisión de que sea yo el Académico que haga la contestación a su discurso ha influido la coincidencia de que ambos desarrollamos nuestra actividad profesional docente en una misma área de conocimiento que presenta un gran interés dentro de las Ciencias Farmacéuticas, a cuyo desarrollo y divulgación está comprometida ésta corporación. Además, debo señalar la alta satisfacción personal que siento en estos momentos al ser el primero en felicitar al nuevo académico con el que me unen numerosos avatares profesionales que han dado lugar a una excelente y sólida amistad mantenida a lo largo de muchos años.

Dado que mi intervención debe ajustarse a un tiempo prudencial trataré de reflejar en algunos minutos como el nuevo académico llegó a la posición científica que hoy reconocemos en éste acto para posteriormente abordar algunos de los puntos, para mi más sobresalientes, del discurso que acaba de leer.

El profesor Concheiro nace en Ordenes y se aparta de la tradicional actividad profesional de su familia, medicina y derecho, ya que obtiene en 1973 la licenciatura en Ciencias Químicas en donde también realiza su doctorado con la calificación de Premio Extraordinario; simultáneamente inicia los estudios de Licenciatura en Farmacia que obtiene en 1978 y finalmente el título de doctor en

1981. Al profesor Concheiro siempre le ha atraído la docencia, aspecto que pronto he reconocido ya que le confío a mi hijo José para que le proporcione una ayuda en la Física y Química de bachillerato. En esta faceta ha desempeñado puestos docentes desde becario hasta catedrático del área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia, que obtiene en 1988. Su gran capacidad de trabajo le permite atender no sólo su actividad docente e investigadora sino también desarrollar actividades de gestión académica, como secretario y vicedecano de la Facultad de Farmacia y director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, así como en órganos de agencias regulatorias (Vicepresidente del comité de evaluación de medicamentos de uso veterinario de la Agencia Española del Medicamento ), Comisiones de Evaluación de actividades de investigación y de Evaluación de Especialistas, como vocal de la Comisión Nacional de la Especialidad Farmacéutica de Farmacia Industrial y Galénica o de Sociedades Científicas como presidente de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Nos encontramos, por tanto, ante un excelente profesional farmacéutico que no sólo desarrolla su actividad profesional en la docencia y en la investigación, sino que también aplica su formación químico-farmacéutica en diversos campos en los que se requiere la opinión de un experto en tecnología farmacéutica.

La trayectoria científica del nuevo académico es muy amplia ya que ha dirigido 10 tesis doctorales que han dado lugar a 135 artículos publicados en su gran mayoría en revistas internacionales de gran difusión de tecnología farmacéutica y del ámbito de la ciencia de los polímeros y los nuevos materiales, algunas de las cuales ocupan posiciones muy destacadas - en algunos casos en el primer lugar - dentro de las correspondientes secciones del Journal of Citation Index. Además, forma parte del Comité Editorial de las

revistas electrónicas The Open Drug Delivery Journal, Open Drug Delivery Letters y Open Drug Delivery Reviews así como revisor externo de numerosas revistas internacionales.

Merece la pena que dediquemos algunos minutos a señalar las líneas mas relevantes de la actividad investigadora del Prof Concheiro ya que constituyen la expresión de la profunda evolución que ha experimentado la ciencia de las formas de dosificación con objeto de dar respuesta a los problemas biofarmacéuticos que plantean las nuevas entidades terapéuticas, fundamentalmente las procedentes del área biotecnológica, así como replantear la formulación de un buen número de fármacos, ya introducidos en terapéutica, con objeto de extraer de ellos potenciales terapéuticos no completamente explotados. A efectos prácticos podríamos establecer las siguientes líneas:

- Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Constituyen la primera línea de trabajo iniciada por el Prof Concheiro y que se centran en la utilización de parámetros como el Tiempo Medio de Residencia (MRT) para expresar la biodisponibilidad, procedimientos matemáticos como el análisis multivariante de la varianza (MANOVA) en los estudios de bioequivalencia así como analizar los parámetros usualmente utilizados para evaluar la velocidad de absorción, en estudios de bioequivalencia, de fármacos con lenta velocidad de eliminación y baja solubilidad como es el caso de la espironolactona. En ésta misma línea y utilizando la metodología expuesta, se encuadran los trabajos dirigidos a delimitar los efectos de ciertas variables de formulación o de elaboración sobre la biodisponibilidad de medicamentos administrados en formas sólidas orales.



- Caracterización fisicoquímica y funcional de excipientes farmacéuticos y desarrollo de nuevos excipientes con nuevas funcionalidades. Los trabajos enmarcados en ésta línea de investigación han permitido profundizar en el conocimiento de las propiedades críticas -desde el punto de vista de la calidad de las formulaciones a las que se incorporan- de algunos excipientes de amplia utilización como componentes de formas farmacéuticas, como por ejemplo celulosa microcristalina, las diversas variedades de lactosa o éteres de la celulosa. La información obtenida resulta esencial para establecer las especificaciones que eviten problemas de variabilidad que son frecuentes cuando se utilizan éstos materiales así como para disponer de criterios que faciliten la selección de las variedades más adecuadas para cada aplicación concreta. Esta misma línea de trabajo se ha ampliado recientemente con la modificación de excipientes para dotarlos de nuevas funcionalidades.

-Desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada: En éste ámbito los trabajos se han centrado, en primer lugar, en el diseño de sistemas matriciales a base de polímeros hidrofílicos cuyos perfiles de liberación del fármaco podían ser optimizados con la combinación de agentes gelificantes iónicos y no iónicos así como por la incorporación de ciclodextrinas. Muchas formulaciones de liberación controlada deben ésta condición a la presencia de cubiertas que rodean la superficie de pellets o comprimidos y cuya funcionalidad puede ser modificada por diversos procedimientos como la fotopolimerización in situ.

- Hidrogeles inteligentes como sistemas de liberación de medicamentos: Constituye el grupo de trabajos más recientes, los cuales se pueden encuadrar en dos vertientes. Por una parte la línea de investigación tiene por finalidad desarrollar hidrogeles capaces de

experimentar transiciones reversibles por la acción de estímulos externos como pH, temperatura, fuerza iónica, etc con los que se producen cambios conformacionales o de volumen que modifican la permeabilidad y, por lo tanto, la liberación del principio activo. Por otra parte, se desarrollan hidrogeles con capacidad para reconocer y alojar fármacos pasándose así a lo que actualmente se conoce como moldeado molecular o molecular imprinting que, a semejanza con los receptores biológicos, enzimas o anticuerpos, pueden adoptar conformaciones específicas para formar centros activos que actúan como puntos de anclaje selectivos. Mediante estos hidrogeles es posible cargar selectiva y eficazmente un determinado principio activo; liberarlo a una velocidad proporcional al estímulo que recibe el hidrogel y captar de nuevo el principio activo liberado, que permanezca en el entorno, si cesa o disminuye la intensidad del estímulo.

En ésta última línea de trabajo se enmarca el excelente discurso de ingreso que acaba de leer el nuevo académico ya que, como muy bien expresa, “resultan especialmente atractivos aquellos sistemas farmacéuticos que permiten ceder el fármaco en el lugar apropiado y a una velocidad que se ajusta en cada momento a la evolución de la enfermedad o a las necesidades cronobiológicas”. Hace ya unos cincuenta años que a Alejandro Zaffaroni le afectó mucho lo que llamó la “tragedia” de los corticoides. Se trataba de un individuo semiparalizado por el reumatismo; unas inyecciones y parecía casi curado, la inflamación desapareció..... sí, pero fue necesario continuar y entonces se manifiesta el rostro típicamente hinchado (cara de luna ), edemas, obesidad, hipertensión, etc. Zaffaroni constata que la causa de éstos efectos no se debían a la calidad de los corticoides ya que los que se habían desarrollado eran equivalentes a los que producen nuestras glándulas suprarrenales. El

mal procedía en la burda manera de liberar el medicamento al organismo.

Las fluctuaciones rítmicas no ocurren sólo a nivel medioambiental sino también a nivel de las organizaciones naturales; los ritmos circadianos no sólo se presentan a nivel atómico o unicelular sino también a nivel de organismos complejos multicelulares. Esta nueva aproximación supone un cambio drástico en lo que se refiere a criterios de diseño de las formas de liberación controlada de primera generación, que están destinadas a proporcionar un perfil de liberación del fármaco preestablecido durante un periodo de tiempo prolongado. Las últimas tendencias en la liberación de fármacos al organismo apuntan a que ésta debe realizarse en términos de velocidad óptima y en tiempo adecuado a las necesidades fisiopatológicas del organismo (aspecto farmacodinámico) así como establecer los criterios de diseño de los sistemas que permitan lograr éste objetivo (aspecto tecnológico). En el ámbito de la actual Tecnología Farmacéutica, los sistemas que controlan la liberación de fármacos respondiendo a estímulos específicos se conocen como “sistemas inteligentes” y pueden actuar bien en circuito abierto (sistemas pulsátiles que liberan el fármaco aplicando estímulos externos) o bien en circuito cerrado (sistemas autorregulables en los que la activación/desactivación es dependiente de una variable biológica).

De acuerdo con Peppas y col., los estímulos a los que pueden responder los sistemas inteligentes son: pH; temperatura, fuerza iónica, moléculas químicas o enzimas, campos eléctricos o magnéticos y ultrasonidos. En el discurso leído por el Prof Concheiro se hace una clara y completa descripción de estos sistemas así como de sus posibles aplicaciones biomédicas; por ello creo que es

innecesario que en mi contestación a éste discurso incida en ellos, aunque sí quiero mencionar dos aspectos que creo sirven de complemento a lo expuesto por el nuevo académico. En primer lugar quiero referirme a las nanopartículas magnéticas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) en un medio acuoso que contiene agentes tensoactivos para impedir la agregación de las nanopartículas. Estos sistemas se conocen actualmente como ferrofluidos y entre sus aplicaciones biomédicas destacan como agentes de contraste y, más recientemente, en el tratamiento del cáncer por hipertermia. Desde hace años están comercializadas nanopartículas de ferritas recubiertas de dextrano que se emplean como agentes de contraste de RMN en la detección de tumores hepáticos. Partículas de unos 50 nm se utilizan en angiografías y en linfografías de RMN para la detección de metástasis (Sinerem®) así como en la mejora de imágenes de RMN en tumores intracraneales.

La hipertermia inducida al someter nanopartículas superparamagnéticas a la acción de un campo magnético, como método que produce la muerte de células tumorales, se conoce desde hace varios años si bien ha sido en los dos últimos años cuando se ha vislumbrado la posibilidad de utilización en humanos. En Mayo de 2007 el Dr. Johannsen ha publicado en el International Journal of Hyperthermia los resultados obtenidos en 10 pacientes con cáncer de próstata localmente recurrente a los que inyecta nanopartículas magnéticas directamente en el tumor usando imágenes fluoroscópicas y de ultrasonidos. Sobre estas partículas se aplica un campo magnético que permite alcanzar temperaturas de 55°C produciéndose la muerte de las células tumorales. El tratamiento dura 1 hora y se repite semanalmente durante 6 semanas. La firma alemana MagForce Nanotechnologies GmbH, que ha desarrollado el ferrofluido utilizado en éste ensayo, piensa que en

unos cinco años dispondrá de nanopartículas magnéticas que contendrán anticuerpos monoclonales u hormonas que permitirán una orientación hacia las células tumorales.

Por último, cabe señalar que el campo de lo que Kabanov denomina toxicogenómica de los polímeros ha comenzado a conocerse recientemente y afecta a polímeros no iónicos anfifílicos hidrosolubles, así como a nanoestructuras (nanopartículas y micelas) que los contienen. Es importante señalar que dentro de estos polímeros se encuentran los polietilenglicoles y los copolímeros polióxido de etileno-polióxido de propileno que se consideran de la categoría GRAS (generally regarded as safe). Sin embargo, ésta consideración debe tomarse con precaución cuando se mezclan o se conjugan covalentemente con agentes citotóxicos, derivados de ADN o antígenos ya que los polímeros pueden afectar drásticamente a las respuestas producidas por éstos fármacos y que son genéticamente controladas. En algunos casos la actividad de estos polímeros puede tener efectos beneficiosos como, por ejemplo, en el caso de vacunas o superando la resistencia frente a citostáticos pero, en otros casos, puedan dar lugar a efectos secundarios insospechados y no deseados.

Tomando en consideración éstos aspectos la EMEA recomienda que, desde las primeras etapas del desarrollo de nanomedicinas, los diferentes organismos (centros universitarios, centros de investigación o industrias) se pongan en contacto con la EMEA Innovation Task Force<sup>75</sup> y/o el Scientific Advice Procedure<sup>76</sup>. Igualmente el National Cancer Institute tiene asociado el Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) que realiza

---

<sup>75</sup> <http://www.emea.eu.int/hums/human/itf/itfintro.htm>

<sup>76</sup> <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/sciadvise/426001en.pdf>

ensayos preclínicos de eficacia y toxicidad de nanopartículas para facilitar el paso de las estrategias nanotecnológicas a ensayos clínicos en el campo de la oncología.<sup>77</sup>

Mi querido amigo y compañero, dentro de unos momentos vas a recibir la medalla que te acredita como Académico de Número de ésta Corporación; es pues hora de proclamar la excelente adquisición que hoy celebra ésta Academia con la incorporación del Prof. Dr. Concheiro Nine, así como felicitarle por el excelente discurso de ingreso el cual no es más que el reflejo de una larga trayectoria profesional que deseamos que continúe desarrollándose en ésta institución.

---

<sup>77</sup> <http://ncl.ncifcrf.gov/wp/upload.asp>

Este libro se terminó de imprimir  
en la  
Imprenta Universitaria  
de la  
Universidad de Santiago de Compostela  
el día  
15 de noviembre de 2007  
festividad de San Alberto Magno.