

## MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS DESDE MATERIALES POLÍMEROS

Virginia Sáez<sup>1</sup>, Estibaliz Hernández<sup>1</sup> y Lucio Sanz Angulo<sup>2</sup>

- 1) Grupo de Nuevos Materiales y Espectroscopia Supramolecular. Departamento de Química Física. Facultad de Ciencia y Tecnología. Universidad del País Vasco. Apartado 644. Bilbao. España.
- 2) Escuela Universitaria de Ingeniería Técnica Minera y de Obras Públicas. Beurco, s/n. Baracaldo. España

**1. Introducción.** En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco, pesticida o cualquier otro agente biológico, se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo éste normalmente un material polímero. La velocidad de liberación de la sustancia deseada está prácticamente controlada por las propiedades del polímero, aunque por otra parte, existen otros factores de menor influencia, tales como el pH del medio en el que se va a realizar la liberación. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos periodos de tiempo.

La utilización de estos materiales supone un gran avance en la administración de fármacos, debido a que si se tienen en cuenta los sistemas conocidos hasta ahora, los perfiles de actuación son muy diferentes. Con la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un fármaco, el nivel de dicha sustancia en el organismo, alcanza un valor máximo y después cae hasta un mínimo, siendo necesaria la aplicación de una nueva dosis. Además, si el máximo o el mínimo de concentración del fármaco en el medio se sitúan por encima del nivel de toxicidad o por debajo del nivel mínimo efectivo, se pueden producir de forma alternante períodos de toxicidad y de ineficacia. Esta situación es particularmente problemática si ambos niveles (toxicidad y efectividad) están muy próximos. En este punto, los sistemas poliméricos presentan la ventaja de que son capaces de mantener la concentración de fármaco entre esos dos niveles a partir de una única dosis, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado.

Para que la sustancia que se va a liberar alcance el lugar de liberación deseado, en primer lugar, se tiene que producir la difusión de la misma desde la superficie de su

transportador hasta el medio que lo rodea y a partir de ahí, mediante un marcador alcanzará el lugar sobre el que deberá ejercer su efecto.

A partir de numerosos estudios realizados sobre estos sistemas de liberación controlada, se puede concluir que existen cuatro mecanismos generales mediante los cuales es posible clasificar los sistemas de liberación controlada: 1) sistemas controlados por difusión, 2) sistemas controlados químicamente, 3) sistemas activados por un disolvente y 4) sistemas controlados magnéticamente.

En esta revisión se tratará por separado cada uno de los sistemas mencionados anteriormente. Sin embargo, debido a que, en general, la difusión está presente en todos los sistemas de liberación y a que es el mecanismo predominantemente utilizado, a continuación se presenta una introducción sobre la *difusión a través de polímeros*.

**2. Difusión de agentes bioactivos a través de polímeros.** El comportamiento de liberación de agentes bioactivos es el resultado del fenómeno de difusión en el polímero y de restricciones de transferencia de masa en la interfase polímero/líquido. Así, la modificación o el diseño de un sistema de liberación controlada exige el conocimiento previo del mecanismo de difusión del soluto a través del material polimérico (*Langer y Pepas, 1981; Pepas, 1983*)

Independientemente del sistema de liberación, el coeficiente de difusión del agente bioactivo a través del polímero depende de los parámetros estructurales y morfológicos del mismo (*Crank y Park, 1968; Reinhart et al., 1981*) así como de la concentración de soluto en él (*Crank, 1975*). Teniendo esto en cuenta, se puede afirmar que una de las tareas más laboriosas en el campo de la tecnología de la liberación controlada, reside en el desarrollo de formulaciones polímeros (tipo matriz) capaces de liberar fármacos a velocidad constante durante un tiempo determinado. Una aproximación es la utilización de polímeros hidrófilos que presenten la capacidad de hincharse en un medio acuoso, sin disolverse, y de liberar el fármaco disuelto o disperso en ellos, proporcionando una velocidad prácticamente constante.

La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de esta naturaleza implica un proceso de absorción de agua o fluido biológico, y otro simultáneo de desorción del fármaco, mediante un mecanismo de difusión, controlado por el hinchamiento que sufre el material polimérico (*Hopfenberg et al., 1981; Lee, 1983*).

El análisis del comportamiento de hinchamiento dinámico del polímero y su efecto en la difusión del soluto, requiere un conocimiento de la termodinámica del sistema polímero/medio de disolución y del sistema soluto/polímero/medio de disolución. La entrada de disolvente en un polímero que se encuentra en estado vítreo produce un aumento considerable en la movilidad macromolecular, lo que implica una disminución de la temperatura de transición vítrea,  $T_g$ .

Desde un punto de vista termodinámico, la compatibilidad disolvente-polímero puede expresarse mediante el parámetro de solubilidad,  $\delta$ , y el de interacción polímero-disolvente,  $\chi$ . Si el disolvente es poco compatible con el polímero, el descenso de la  $T_g$  no es suficiente para que el polímero alcance su estado elastomérico. Por lo tanto, cuando el sistema alcance el equilibrio termodinámico, el polímero estará en estado vítreo, y en estas condiciones, la liberación de cualquier fármaco se hace muy lenta y de aplicación farmacológica limitada. Por el contrario, si el disolvente es termodinámicamente bueno, la probabilidad de que alcance el estado elastomérico es alta y el soluto es capaz de difundir sin problemas desde las regiones hinchadas al medio externo (*Korsmeyer y Pepas, 1984; Lee, 1985a*). En la Figura 1, se muestra el esquema del hinchamiento dinámico de un polímero en estado vítreo, a partir del cual se hace posible la difusión del agente bioactivo hacia el medio externo.

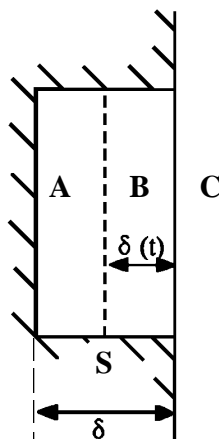


Figura 1. Sistema de liberación controlada por hinchamiento. (A) polímero vítreo con fármaco en su interior; (B) polímero en hinchamiento continuo con fármaco difundiendo hacia afuera; (C) medio de disolución; (S) interfase de hinchamiento.

El comportamiento de hinchamiento está caracterizado por la presencia de dos frentes: uno que separa el estado vítreo del estado elastomérico (interfase de hinchamiento) y que se mueve hacia el estado vítreo con una determinada velocidad, y

otro frente que separa el polímero hinchado del medio de disolución (interfase polimérica) y se mueve hacia el exterior (*Pepas y Franson, 1983; Pepas et al., 2000*).

Generalmente, el proceso de difusión de solutos desde sistemas elastoméricos en equilibrio de hinchamiento sigue la ley de Fick, es decir, es de tipo fickiano. Sin embargo, en sistemas en los que no se ha alcanzado el equilibrio, la difusión puede ser o no de tipo fickiano (*Lee, 1985b*). En este caso, el origen de la migración se ha atribuido a la existencia de fenómenos de relajación lentos de la matriz polimérica, inducidos por el proceso de hinchamiento. Estos procesos de relajación están relacionados con los tiempos finitos que necesitan las cadenas macromoleculares para responder a la presión de hinchamiento osmótico y ordenarse para acoger las moléculas de disolvente que penetran en su interior (*Pepas y Franson, 1983; Lee, 1985a*).

Teniendo en cuenta este razonamiento, la difusión del soluto a partir de un material polimérico puede ser fickiana o no, dependiendo de la velocidad de relajación del polímero en el proceso de hinchamiento. Por lo tanto, se hace necesario el entendimiento del comportamiento fickiano (*Katime et al., 2004*).

La teoría matemática de la difusión en sustancias isotrópicas está basada en la hipótesis de que la velocidad de transferencia de una sustancia que difunde a través de la unidad de área de una sección, sea proporcional al gradiente de concentración medido normal a dicha sección:

$$F = - D \partial C / \partial x \quad (2.1)$$

donde  $F$  es la velocidad de transferencia por unidad de área de la sección,  $C$  es la concentración de la sustancia que difunde,  $x$  es la dirección espacial normal a la sección y  $D$  el denominado *coeficiente de difusión*. En muchos casos, este coeficiente se puede considerar constante.

Sin embargo, la ecuación (2.1) es sólo válida para el caso de medios isotrópicos, en los que la estructura y las propiedades de difusión son las mismas en cualquier punto del sistema relativo a una posición de referencia. En un medio no isotrópico, las propiedades de difusión dependen de la dirección en que se miden y por lo tanto, el coeficiente de difusión no se puede considerar constante.

Considerando el caso más favorable, es decir, aquel en el cual el coeficiente de difusión es constante, la velocidad de transferencia a través de la unidad de área en una única dirección, se puede expresar como,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.2)$$

Las ecuaciones anteriores llevan una serie de aproximaciones implícitas. En primer lugar, describen la liberación del fármaco desde un transportador de geometría plana. Se han obtenido ecuaciones similares para la liberación desde geometrías cilíndricas y esféricas (*Crank, 1975*). Por otra parte, y como ya se ha mencionado, aún siendo conceptualmente incorrecto, se ha asumido que el coeficiente de difusión es independiente de la concentración, con lo cual se consigue una gran simplificación de cálculo.

Con el fin de mejorar la predicción realizada por la teoría de Fick, es posible considerar un coeficiente de difusión dependiente de la concentración, transformándose la ecuación (2.2) en,

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left( D_i(c_i) \frac{\partial C_i}{\partial x} \right) \quad (2.3)$$

donde  $D_i(c_i)$  es el coeficiente de difusión dependiente de la concentración; la forma en la que depende de la concentración está relacionada con las características estructurales del polímero que transporta el fármaco. En la siguiente tabla se recogen varias expresiones del coeficiente de difusión en función del tipo de transportador.

Tabla 1. Ecuaciones del coeficiente de difusión de un fármaco desde diferentes tipos de polímeros.

Polímero	Ec.	Coefficiente difusión	Referencia
Poroso	(2.4)	$D_i = \lambda^2 v / 6$	( <i>Pepas y Merrill, 1986</i> )
No poroso	(2.5)	$D_i = D_o \exp(-k/v_f)$	( <i>Fujita, 1961</i> )
No poroso	(2.6)	$\frac{D_{2,13}}{D_{2,1}} = \varphi(q_s) \exp \left[ -B \left( \frac{q_s}{v_{f,1}} \right) \left( \frac{1}{H} - 1 \right) \right]$	( <i>Yasuda y Lamaze, 1971</i> )
No poroso (muy hinchado)	(2.7)	$\frac{D_{2,13}}{D_{2,1}} = k_1 \left( \frac{M_c - M_c^*}{M_n - M_c^*} \right) \exp \left[ -\frac{k_2 r_s^2}{Q - 1} \right]$	( <i>Pepas y Reinhart, 1983</i> )

Una de las primeras aproximaciones del coeficiente de difusión fue la de la teoría de Eyring (Eyring, 1936), según la cual la difusión de un soluto a través de un transportador polimérico se presenta a través de una serie de saltos y no de forma continua. Así, en la ecuación (2.4) de la Tabla 2, se presenta la ecuación de Eyring, donde  $\lambda$  es el salto difusional del fármaco en el polímero y  $v$  es la frecuencia del salto.

Otros investigadores (Fujita, 1961) utilizaron la idea del volumen libre en polímeros para estimar el coeficiente de difusión de un fármaco, y llegaron a una dependencia exponencial entre ambos parámetros. En la ecuación (2.5) se muestra la expresión del coeficiente de difusión obtenido por Fujita, donde  $v_f$  es el volumen libre. Otros autores (Yasuda y Lamaze, 1971) refinaron la teoría del volumen libre y presentaron su teoría, que predice el coeficiente de difusión de un fármaco a través de una matriz polimérica de una forma bastante precisa. En su tratamiento, el coeficiente de difusión normalizado, es decir, el cociente entre el coeficiente de difusión del soluto en el polímero,  $D_{2,13}$ , y el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente puro,  $D_{2,1}$ , está relacionado con el grado de hinchamiento,  $H$ , y el volumen libre ocupado por el medio de hinchamiento,  $v_{f,1}$ . En este caso  $\phi$  es un factor que proporciona un tamaño de red límite impermeable a fármacos con una sección,  $q_s$ , y  $B$  un parámetro característico del polímero. Los coeficientes 1, 2 y 3 de la ecuación (2.6), se refieren al medio de hinchamiento, fármaco y polímero, respectivamente.

Por otra parte, Pepas y Reinhart (Pepas y Reinhart, 1983) también desarrollaron un modelo teórico basado en el volumen libre de la matriz polimérica. Ellos asumieron que el volumen libre del polímero es igual al del disolvente, y de esta forma llegaron a la ecuación (2.7) que se muestra en la Tabla 1. Relacionaron el coeficiente de difusión normalizado con el grado de hinchamiento,  $Q$ , el radio del soluto,  $r_s$ , y el peso molecular de las cadenas de polímero. En la ecuación (2.7),  $M_c$  es el peso molecular medio de las cadenas de polímero entre entrecruzamientos adyacentes,  $M_n$  es el peso molecular medio de las cadenas de polímero lineal preparado bajo las mismas condiciones pero en ausencia de agente entrecruzante, y  $M_c^*$  es el peso molecular crítico entre entrecruzamientos, por debajo del cual un soluto de tamaño  $\xi$  no podría difundir a través de la red polimérica.  $K_1$  y  $k_2$  son constantes relacionadas con la estructura del polímero. Esta teoría es aplicable al transporte de fármacos en hidrogeles no porosos y muy hinchados. También se han desarrollado ecuaciones para hidrogeles poco o

moderadamente hinchados (Peppas y Moynihan, 1985) y semicristalinos (Harland y Peppas, 1989).

**3. Dosificación controlada por mecanismos físicos.** Los sistemas poliméricos de liberación de fármacos se pueden clasificar según la forma de incorporación del fármaco, distinguiéndose transportadores químicos y físicos (Ringsdorf, 1975).

En el caso de sistemas con unión física entre el polímero y el agente bioactivo, los tipos más representativos en función del mecanismo de actuación son los sistemas controlados por difusión, bien en depósitos o reservorios (membranas), en matrices (monolíticos) ó controlados por el disolvente (sistemas osmóticos y sistemas controlados por hinchamiento).

**3.1. Sistemas controlados por difusión.** La cantidad de producto bioactivo que llega a una zona determinada de aplicación, se controla mediante un fenómeno de difusión del compuesto: directamente a través de la estructura molecular del polímero o a través de macro o microporos. Sin embargo, el caso más frecuente es una combinación de ambos mecanismos.

Estos sistemas pueden presentarse en dos formas bien diferenciadas:

a) *Sistemas con depósito* o sistemas con un núcleo interno que contiene el fármaco. Consisten en un núcleo de agente activo rodeado por una membrana delgada, homogénea y no porosa. El principio activo está contenido dentro de una capa de polímero, la cual puede hincharse o no en el medio biológico donde se aplica (Korsmeyer y Peppas, 1981; Peppas y Franson, 1983).

El transporte del fármaco al exterior se da por la disolución del soluto en la interfase soluto/polímero y su posterior difusión hacia el exterior, a través de los segmentos macromoleculares, bajo la influencia de un gradiente de concentración que sigue la primera ley de Fick (Langer y Peppas, 1983). Teóricamente, estos sistemas pueden ser capaces de liberar el agente bioactivo a velocidad constante. No obstante, en la práctica existen factores que pueden dar lugar a desviaciones importantes de este comportamiento (Langer y Peppas, 1983). Esto puede controlarse ajustando la geometría del artificio empleado, el espesor de la membrana y la diferencia de concentración a través de ella, las características termodinámicas del sistema y la estructura del polímero.

Se emplean dos tipos de membranas: homogéneas o microporosas. Las microporosas presentan la ventaja de que el fármaco difunde a través de poros que están rellenos con el mismo medio que el núcleo interno. En cambio, el control de la difusión en las membranas homogéneas depende de la interfase soluto/polímero.

Una de las desventajas potenciales de estos sistemas es que la membrana de polímero puede romperse de forma imprevista y el fármaco contenido en el interior ser liberado de forma brusca. Por este motivo, hay que tener especial precaución con los polímeros biodegradables. En estos sistemas, la necesidad de mantener la membrana polimérica mecánicamente intacta durante el periodo en que el fármaco está siendo liberado, requiere una optimización muy cuidadosa de las propiedades del polímero. Como regla general, se suele considerar que un sistema con un periodo de liberación activa  $x$ , requiere un polímero cuya bioabsorción completa en el lugar del implante ocurra en un periodo no menor a  $3x$ , es decir, polímeros de degradación lenta.

Un análisis matemático de la liberación desde sistemas controlados por difusión mediante reservorio utilizando la ecuación (2.1), muestra que la velocidad de liberación es independiente del tiempo, es decir, de orden cero, tanto para geometrías planas, como para las cilíndricas o esféricas. Por ejemplo, en las ecuaciones (3.1) y (3.2), se muestran la velocidad de liberación y la cantidad total de fármaco liberado por sistemas de geometría esférica:

$$M_t = \frac{4\pi D_i K}{(r_e - r_i)/(r_e r_i)} (c_{i2} - c_{i1}) \quad (3.1)$$

$$M_t = \frac{4\pi D_i K}{(r_e - r_i)/(r_e r_i)} (c_{i2} - c_{i1}) \quad (3.2)$$

donde  $D_i$  es el coeficiente de difusión independiente de la concentración,  $M_t$  es la cantidad de fármaco liberada en el tiempo  $t$ ,  $K$  es el coeficiente de partición del fármaco, y  $r_e$  y  $r_i$  son los radios externo e interno de la esfera, respectivamente. Por último,  $c_{i1}$  y  $c_{i2}$  son las concentraciones del fármaco dentro y fuera de la matriz, respectivamente.

El estudio y comparación de ecuaciones similares para sistemas de geometría plana y cilíndrica demuestran que en estos sistemas la liberación de un fármaco se puede controlar mediante la geometría del sistema. Además, la cantidad de fármaco liberado se puede controlar mediante el espesor de la membrana, la diferencia de



concentración del fármaco a través de la membrana, las características termodinámicas del sistema (a través del coeficiente de partición), y la estructura del polímero (mediante el coeficiente de difusión del soluto).

*b) Sistemas matrices* o dispositivos monolíticos. En estos sistemas el compuesto bioactivo se encuentra uniformemente distribuido en un soporte de polímero sólido. El fármaco puede encontrarse disuelto en la matriz polimérica o disperso si su contenido es mayor que el límite de solubilidad.

La migración del fármaco al medio se produce por difusión molecular a través del soporte o por difusión a través de microporos existentes en la matriz polimérica. En este caso, la interpretación del fenómeno de difusión puede realizarse utilizando la segunda ley de Fick. En cualquier caso, se produce una disminución de la velocidad de migración del fármaco con el tiempo, debido principalmente a que el recorrido de difusión aumenta de forma continua (*Rhine et al., 1980*). Por esta razón, puede resultar difícil formular matrices que presenten velocidades de liberación del fármaco constantes y reproducibles durante largos periodos de tiempo. Una posible solución a este problema fue sugerida por Langer et al. que emplearon sistemas matrices con geometrías especiales para compensar la disminución de la velocidad de difusión con el tiempo (*Langer et al., 1980*). Por otra parte, Baker y Lonsdale (*Baker y Lonsdale, 1974*) consideraron que la fracción de fármaco liberada es proporcional a  $t^{1/2}$  y la velocidad de liberación es proporcional a  $t^{-1/2}$ , y trataron ambos casos por separado, incluyendo las diferentes geometrías como bloques, esferas y cilindros. A medida que el tiempo transcurre, la velocidad de liberación se aproxima mejor a un decaimiento exponencial (*Roseman, 1980*).

En este tipo de sistemas, en los que la liberación del fármaco también está controlada por difusión, este proceso se explica utilizando la ecuación (2.3), con un coeficiente de difusión dependiente de la concentración dado a través de las ecuaciones (2.5), (2.6) y (2.7) (véase la Tabla 1).

**3.2. Sistemas controlados por el disolvente.** Son matrices poliméricas o sistemas con depósito donde la liberación es controlada por la penetración de un disolvente, vía ósmosis o hinchamiento.

*a) Sistemas controlados por hinchamiento.* Son sistemas monolíticos en los que el compuesto activo se encuentra disuelto o disperso en un soporte de polímero

hidrófilo, entrecruzado o no, el cual se hincha sin disolverse cuando se pone en contacto con un medio acuoso (véase la Figura 2.3). Estos sistemas polímeros se denominan *hidrogeles* y han despertado gran interés porque con ellos es posible, al menos teóricamente, conseguir una velocidad de liberación constante (*Langer y Peppas, 1981*).

En estos sistemas el grado de hinchamiento (y por tanto la cantidad de fármaco liberada) depende del balance hidrófilo/hidrófobo de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento. La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de esta naturaleza implica un proceso de absorción de agua y otro simultáneo de desorción del compuesto bioactivo por un mecanismo de difusión controlado por el hinchamiento que sufre el polímero. Cuando el agua penetra en la matriz hidrófila, el polímero, que presenta inicialmente un estado vítreo, se hincha y su temperatura de transición vítrea puede alcanzar valores inferiores a la temperatura del medio que la rodea pasando con ello a un estado tipo elastomérico. En estas condiciones, el soluto difunde desde las regiones hinchadas al medio externo y la liberación de éste está controlada por la velocidad y posición de la interfase vítrea/elástica.

Para la difusión de un fármaco en una malla elastomérica, se obtiene la siguiente solución de la ecuación de Fick, para tiempos pequeños,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3.3)$$

donde  $M_t/M_\infty$  es la fracción de soluto que se ha liberado a un tiempo  $t$ , y  $k$  y  $n$  son dos constantes características del disco o pastilla polimérica/medio de disolución y del mecanismo de transporte, respectivamente. Es de importancia relevante que la ecuación anterior sólo se aplique al 60 % inicial de cantidad total de fármaco liberado.

Cuando el valor de  $n$  es 0,50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo fickiano y la constante  $k$  puede expresarse como,

$$k = 4 \left( \frac{D_i}{\pi h^2} \right)^{1/2} \quad (3.4)$$

donde  $D_i$  es el coeficiente de difusión del fármaco desde el polímero y  $h$  es el espesor de la pastilla polimérica (*Korsmeyer y Peppas, 1983; Peppas y Franson, 1983*).

Una difusión anómala o no fickiana se produce cuando los valores de  $n$  son mayores que 0,50. En el caso de  $n = 1$ , el mecanismo de transporte es particularmente interesante, debido a que la migración se produce a velocidad constante, si no cambia la geometría del sistema durante el proceso de liberación (*Katime et al.*, 2004).

El mecanismo de transporte de un fármaco desde un polímero que se hincha puede predecirse si se utiliza el número Deborah, denominado número de interfase de hinchamiento,  $D_e$ .

El número Deborah se define mediante la relación (*Ventras et al.*, 1975),

$$D_e = \lambda / \theta \quad (3.4)$$

siendo  $\lambda$  el tiempo medio de relajación del sistema polímero / disolvente y  $\theta$  un tiempo de difusión definido por el cociente  $h^2/D$ , donde  $h$  es el espesor de la muestra y  $D$  el coeficiente de difusión del soluto en el sistema. Cuando  $D_e > 1$ , o bien  $D_e < 1$ , la difusión del soluto no se ve afectada por el fenómeno de relajación y la migración es de tipo fickiano. Si  $D_e = 1$ , la difusión del soluto es anómala (no fickiana) siendo su naturaleza dependiente de la importancia relativa que tienen los fenómenos de relajación y difusión.

Un análisis matemático riguroso del comportamiento de liberación desde este tipo de sistemas, da lugar a problemas de límites variables. Crank realizó un estudio detallado de soluciones a este tipo de problemas (*Crank*, 1975).

*b) Sistemas osmóticos.* Son sistemas compuestos por un núcleo de fármaco rodeado por una membrana polimérica selectiva al agua. La membrana permite el paso del agua pero no el del fármaco. La membrana polimérica presenta una pequeña apertura a través de la cual se libera el fármaco como consecuencia del aumento de la presión hidrostática. Un ejemplo de esta tecnología es la minibomba implantable *Alzet* y su versión oral *Osmet*.

**4. Dosificación controlada por vía química.** En aquellos sistemas en los que la dosificación está controlada por vía química, la liberación del principio activo, como su nombre indica, se produce mediante una reacción química. Esta puede ser un ataque hidrolítico o enzimático a un enlace débil, ionización o protonación. Aunque hay infinitas posibilidades para el diseño de sistemas conjugados polímero-fármaco, el modelo más aceptado es el propuesto por Ringsdorf (*Ringsdorf*, 1975). Dicho modelo

considera que el enlace covalente que se produce entre el fármaco y el sistema polimérico debe establecerse a través de grupos funcionales que puedan ser degradados en un medio fisiológico. Gracias a la gran cantidad de posibilidades ofrecidas por la química macromolecular desde un punto de vista sintético, es posible combinar propiedades como el carácter hidrófilo e hidrófobo, la reactividad hidrolítica en un medio hidratado o incluso interacciones específicas con enzimas y receptores.

El modelo teórico sugerido por Ringsdorf tiene tres importantes componentes que se pueden incorporar a sistemas macromoleculares mediante la copolimerización de los correspondientes componentes monoméricos con una composición adecuada y producir así la mejor acción terapéutica.

En general, el primer componente está diseñado para proporcionar sistemas hidro o liposolubles dependiendo del lugar de acción del fármaco activo. Éste es introducido en la cadena polimérica como una unidad comonomérica en una composición y una distribución microestructural apropiadas. Monómeros como el metacrilato de 2-hidroxietilo, N-vinilpirrolidona, y N-N'-dimetilacrilamida se usan frecuentemente para la preparación de sistemas altamente hidrófilos e hidrosolubles. Estos monómeros generan polímeros y copolímeros biocompatibles e hidrosolubles que pueden ser eliminados del cuerpo humano mediante disolución en fluidos fisiológicos (*Florence, 1994; Parejo et al., 1996*).

El segundo componente es el que soporta el agente farmacológico. Consiste en unidades degradables y no degradables incorporadas a la cadena principal polimérica en la que el fármaco específico está covalentemente unido por medio de grupos funcionales. Estos grupos funcionales seleccionados por su actividad hidrolítica son anhídridos, carbonatos, ésteres, uretanos, o amidas. La presencia de estos grupos en un sistema macromolecular confiere un determinado control sobre el mecanismo de biodegradación, la solubilidad y la liberación del fármaco activo soportado por la matriz polimérica. El fármaco puede estar unido directamente a la cadena polimérica o a través de un grupo espaciador que aumenta la flexibilidad y la movilidad de la cadena lateral y disminuye el efecto estérico de los grupos vecinos, con lo que se facilita la acción farmacológica y la actividad enzimática hacia el residuo lateral activo. En general, los grupos espaciadores son segmentos oxietilénicos para los sistemas hidrofílicos y cadenas hidrocarbonadas para sistemas hidrófobos.

Es posible la introducción en el sistema de un tercer componente para aplicaciones específicas como un elemento comonomérico con un objetivo determinado para mejorar la acción del fármaco polimérico. La cadena principal polimérica puede ser biodegradable (dextrano, albúmina, poli(lisina), poli(ácido glutámico), poli(D,L lactona), poli(anhídridos)) o bioestable. En el caso de utilizar cadenas poliméricas bioestables es necesario que el sistema llegue a ser hidrosoluble después de la ruptura hidrolítica del residuo lateral que contiene al fármaco.

Los dos tipos principales de sistemas controlados químicamente son los sistemas bioerosionables, en los cuales la liberación del fármaco está controlada por la velocidad de degradación del polímero, y sistemas poliméricos transportadores, en los que el fármaco está unido covalentemente al polímero a través de un enlace débil que puede romperse por hidrólisis o enzimáticamente.

**4.1. Sistemas bioerosionables.** El compuesto activo se encuentra disperso en un material polimérico, el cual se va erosionando con el tiempo, permitiendo así la liberación del fármaco. En este tipo de sistemas no es necesaria una eliminación quirúrgica, puesto que los polímeros biodegradables son gradualmente absorbidos por el organismo. Sin embargo, los productos resultantes pueden ser tóxicos, inmunogénicos o cancerígenos (*Heller et al., 1990; Solheim et al., 1992*).

El término *bioerosión* hace referencia a un proceso que se asocia con cambios macroscópicos aparentes: cambios en las propiedades fisico-químicas del material polimérico, procesos físicos como hinchamiento, deformación o desintegración estructural, pérdida de peso y pérdida eventual de funciones. En la bibliografía se han descrito dos tipos de bioerosión (*Heller, 1978*):

- En la *bioerosión en volumen*, en función de la velocidad de penetración del agua en la matriz polimérica, ésta será más o menos soluble en agua. Por lo tanto, la absorción de agua se sigue mediante un proceso de erosión que ocurre en todo el volumen del sistema polimérico sólido. Dependiendo de la aplicación para la que se vaya a utilizar, la tendencia habitual de este tipo de erosión de producir una rápida ruptura en pequeños pedazos puede ser una desventaja, ya que la cantidad de fármaco liberado no puede ser controlada adecuadamente mientras el sistema se desintegre en fragmentos aleatorios.

- En la *erosión superficial* la velocidad a la cual el agua penetra en el sistema polimérico es más lenta que la velocidad de transformación del polímero en un material soluble en agua y, por lo tanto, esta última se ve limitada por la cara superficial del sistema sólido. El polímero va perdiendo grosor con el tiempo, y a su vez mantiene la integridad estructural durante todo el periodo del proceso de erosión.

Los principales factores que afectan al proceso de erosión son: la estabilidad química de las cadenas de polímero, la hidrofobia de la matriz polimérica, la morfología del polímero, el peso molecular inicial del polímero, el grado de hinchamiento de la matriz polimérica cargada de fármaco, el proceso de fabricación, la presencia de catalizadores, aditivos o plastificantes, y la geometría del sistema.

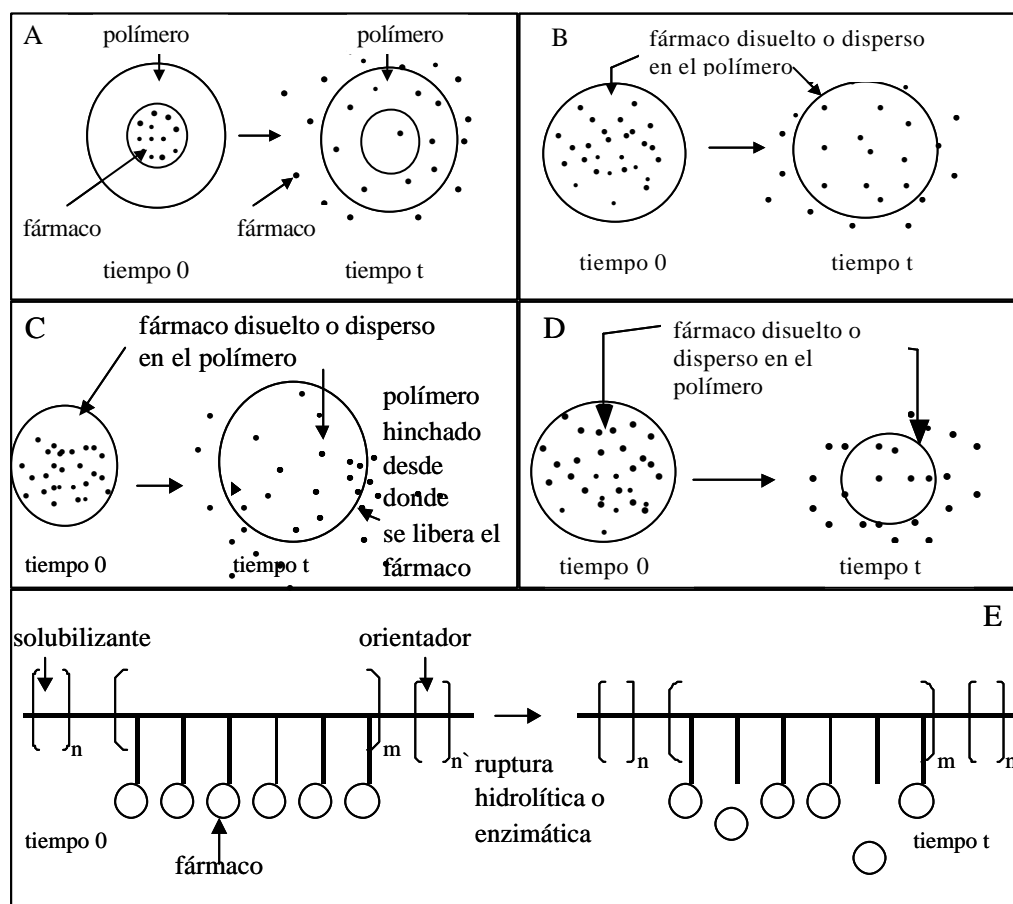


Figura 2. Sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de un matriz polimérica: A) liberación controlada con núcleo interno de agente bioactivo; B) sistema monolítico de liberación controlada; C) sistema monolítico de liberación controlada por hinchamiento; D) sistema bioerosionable; E) sistema de liberación controlada con cadenas laterales.

La susceptibilidad de la cadena de polímero para ser hidrolizada es uno de los parámetros fundamentales a tener en cuenta, pero por sí sola no puede predecir la velocidad a la cual un polímero determinado sufrirá erosión. La velocidad de erosión observada depende mucho de la habilidad de las moléculas de agua para penetrar en la matriz polimérica. La hidrofobia del polímero así como la naturaleza del fármaco, también pueden influir en el grado de bioerosión.

**4.2. Sistemas con cadenas laterales.** El fármaco se encuentra unido químicamente a una cadena de polímero y se libera por ruptura hidrolítica o enzimática (*Levenfeld et al., 1991; Peppas et al., 2000*). La velocidad de liberación del fármaco puede modificarse si la hidrólisis del enlace es catalizada por enzimas (*Kopecek et al., 1981*). En la Figura 2, se ha recogido un esquema de los diferentes mecanismos de liberación de fármacos a partir de una matriz polimérica, ya comentados a lo largo de este trabajo.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al MCYT y al Gobierno Vasco la concesión de sendos proyectos de investigación. Asimismo, agradecemos al Prof. I. Katime sus sugerencias durante la realización de este trabajo.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Crank, J. en *“The Mathematics of Diffusion”*, Oxford Press, London, 1975
- Crank, J. en *“Free and Moving Boundary Problems”*, 2ª edición, Oxford University Press, New York, 1975
- Crank, J. y Park, G.S. (editores) *“Diffusion in Polymers”*, Academic, New York, 1968.
- Eyring, H. J. Chem. Phys., 4, 283-289 (1936)
- Florence, A.T. *“Drug Delivery: Advances and Comercial Opportunities”*, CONNECT Pharma’s Bussiness Development Staff, 29 (1994)
- Fujita, H., Fortschr. Hochpolym. Forsch., 3, 1-47 (1961)
- Harland, R. S., Peppas, N., *Colloid. Polym. Sci.*, 267, 218-225 (1989)
- Heller, J., Baker, R.W., Gale, R.M., Rodin, J.O., *J. Appl. Polym. Sci.*, 22, 1991 (1978)
- Heller, J., Ng, S.Y., Fritzing, B.K., Roskos, K.V., *Biomaterials*, 11, 235 (1990)

- Hopfenberg, H. B., Apicella, A., Saleeby, D. E., *J. Membr. Sci.*, **8**, 273 (1981)
- Katime, I., Katime, O., Katime, D. ‘*Los materiales inteligentes de este Milenio: los hidrogeles polímeros*’. Servicio Editorial Universidad del País Vasco. Bilbao 2004
- Kopecek, J., Reijmanova, P., Chytrý, V., *Makromol. Chem.*, **182**, 799 (1981)
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., *J. Membr. Sci.*, **9**, 211 (1981)
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., *J. Controlled Release*, **1**, 89 (1984)
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A. ‘*Controlled Release Delivery Systems*’ (editors). T. J. Roseman y S.Z. Mansdorf, Marcel Dekker, Inc., New York (1983)
- Langer, R.S., Peppas, N.A., *Biomaterials*, **2**, 201 (1981)
- Langer, R.S., Peppas, N.A., *J. Macromol. Sci. Rev., Macromol. Chem. Phys.*, **23**, 61 (1983)
- Lee, P.I., *Polym. Comm.*, **24**, 45 (1983)
- Lee, P.I., *J. Controlled Release*, **2**, 277 (1985a)
- Lee, P. I., *Eur. Pat. Appl.*, **11**, 31 (1985b)
- Levenfeld, B., San Román, J., Bunel, C., Vairon, J. P., *Makromol. Chem.*, **192**, 793 (1991)
- Parejo, C., Ortiz, C., Serradilla, C., Vázquez, B., Gallardo, A., San Román, J., *Revista de Plásticos Modernos*, **482**, 141 (1996)
- Peppas, N.A. en ‘*Controlled Drug Bioavailability*’, Volumen 1. ‘Drug Product Performance’ (V.F. Smolen, editor), Wiley, New York, 1983, pag. 274.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichiwaka, H., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 27 (2000)
- Peppas, N.A. y Franson, N.M., *J. Polym. Sci.: Polym. Phys. Ed.*, **21**, 983 (1983)
- Peppas, N.A., Merrill, E.W., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **14**, 441-457 (1976)
- Peppas, N., Moynihan, H.J., *J. Appl. Polym. Sci.*, **30**, 2589-2606 (1985)
- Peppas, N., Reinhart, C.T., *J. Membr. Sci.*, **15**, 275-287 (1983)
- Reinhart, C.T., Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., *Int. J. Pharm. Tech.*, **2**, 9 (1981)
- Rhine, W., Sukhatme, V., Hsieh, D.S.T., Langer, R., en ‘*Controlled Release of Bioactive Materials*’, R. Baker (Editor), Academic Press, New York, pp. 177 (1980)
- Ringsdorf, H., *J. Polym. Sci. Polym. Symp.*, **51**, 135 (1975)
- Solheim, E., Pinholt, E.M., Bang, G., Sudmann, E., *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 791 (1992)
- Vrentas, J.S., Jarzebski, C.M., Duda, J.L., *AIChE J.*, **21**, 894 (1975)