

MATERIALES POLIMÉRICOS EN NANOMEDICINA: TRANSPORTE Y LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS.

Cristiam Fernando Santa*, Betty Lucy López Osorio**

RESUMEN

La aparición de nuevas enfermedades, así como la falta de un procedimiento eficaz y menos tóxico para el tratamiento enfermedades como el cáncer, han impulsado el desarrollo de sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos. La nanomedicina, un área de gran crecimiento durante las últimas décadas, hace uso de ensambles nanométricos (nanotransportadores) para la liberación controlada de medicamentos. Esta, no solo supera los inconvenientes de los tratamientos clásicos de las enfermedades, si no que también aporta diversas mejoras y nuevas posibilidades. El presente trabajo presenta una revisión de los principales aspectos del diseño de nanotransportadores poliméricos para la liberación controlada de medicamentos.

Palabras clave: nanomedicina, transporte y liberación controlado de fármacos, nanotransportadores poliméricos.

Polymers in nanomedicine: controlled drug transport and delivery

ABSTRACT

The appearance of new diseases and the lack of effective treatments of diseases like cancer have enhanced the development of controlled drug transport and delivery systems. Nanomedicine, one area that has grown through the last decades, uses nanometric assemblies (nanotransporters), for controlled drug delivery. Nanomedicine not only overcomes the drawbacks of classical treatments of diseases, but presents benefits and new possibilities. This papers review the main aspects for the design of the polymeric nanotransporters for controlled drug delivery.

Keywords: nanomedicine, controlled drug transport and delivery, polymeric nanotransporters.

* Grupo Ciencia de los Materiales, Instituto de Química, Universidad de Antioquia, A.A. 1226, Medellín, Colombia

** Betty.lope@gmail.com

1. Introducción

El área conocida como nanomedicina, emplea ensamblajes o materiales nanométricos para el transporte y liberación controlada de fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades. Es un campo multidisciplinario donde convergen áreas como la ingeniería, la química, la biología, la medicina y la ciencia de materiales. Esta disciplina ha presentado un gran crecimiento durante las últimas décadas donde se encuentra que el número de reportes científicos, patentes y recursos económicos relacionados con ella han experimentado un crecimiento exponencial (Grund et al., 2011). La necesidad del desarrollo de la nanomedicina como una alternativa para el tratamiento de enfermedades radica en el hecho de que la medicina tradicional, que se basa en la dosificación directa de los fármacos, falla a la hora de tratar enfermedades como el cáncer e incluso carece de opciones cuando se requiere tratar de enfermedades en el cerebro (Vilar et al. 2012, Ogier et al. 2009). Las principales fallas consisten en una incorrecta biodistribución del fármaco (baja especificidad) y una baja estabilidad o solubilidad de este, lo cual conlleva a altas toxicidades de los tratamientos, ya que se deben usar mayores dosificaciones del fármaco, para lograr el efecto deseado. Los nanotransportadores no solo subsanan estas deficiencias, sino que ofrecen mayores ventajas como la posibilidad de hacer un control y diagnóstico externo del tratamiento, y además abren la posibilidad de tratamientos múltiples empleando diversos fármacos simultáneamente, dosificaciones controladas del medicamento permitiendo tratamientos a corto, mediano y largo plazo (Martín del Valle et al., 2009) Los polímeros han probado ser de los materiales más promisorios para la fabricación de los nanotransportadores, en parte gracias a la gran variedad y versatilidad que presentan estas macromoléculas (Gil & Hudson, 2004). Centenares de estructuras químicas, modulación de sus propiedades fisicoquímicas desde su síntesis, propiedades como biodegradabilidad y biocompatibilidad, los hacen grandes candidatos como materia prima en la producción de nanotransportadores.

Los nanotransportadores son sistemas de alta complejidad, que deben cumplir con características como ser biocompatibles, no generar respuestas inmunes, y llegar al sitio específico de acción, entre otras. Debido a esta complejidad se requiere conocer cada uno de los aspectos que influyen tanto en la preparación como en el uso de dichos nanotransportadores. Por lo tanto en esta revisión se pretende resaltar los aspectos más relevantes en el diseño de nanotransportadores poliméricos de fármacos, comenzando por la correcta elección del material con el que se fabricara el nanotrasportador, donde se resaltan las ventajas del uso de polímeros así como los pros y contras tanto de los polímeros sintéticos como

naturales. Luego se analiza el comportamiento y los diversos efectos a los cuales están sujetos los nanotransportadores cuando se encuentran en el torrente sanguíneo. Subsiguientemente se revisan las funcionalizaciones que pueden y/o deben realizarse al nanotransportador, en busca de una liberación del fármaco en el sitio de interés. Estas funcionalizaciones pueden otorgar ventajas adicionales como la posibilidad de detectar, controlar los nanotransportadores y fármacos además de un diagnóstico de las enfermedades mediante factores externos. Se discute posteriormente la amplia versatilidad de los polímeros en cuanto a su composición y topología, y como estos aspectos afectan el desempeño del nanotransportador, así como el mecanismo de liberación del fármaco, donde se discuten el caso especial de los polímeros sensibles a estímulos. Por último se resalta en qué dirección están yendo las nuevas investigaciones en el campo de la nanomedicina así como las deficiencias que aún presentan este tipo de tratamientos.

2. Aspectos relevantes para el diseño de nanotransportadores poliméricos

2.1 Materiales

2.1.1 Ventajas de los materiales poliméricos

La química de polímeros ha dotado a los científicos con un gran catálogo de estructuras químicas, que sigue creciendo debido al desarrollo de nuevos métodos de polimerización y la síntesis de nuevos monómeros. Las diversas metodologías sintéticas con que se cuenta, no solo permiten una correcta escogencia de la estructura química si no también una modulación exacta de las propiedades fisicoquímicas de estos, lo cual permite la posibilidad de encontrar un material polimérico que cumpla con las especificaciones necesarias en un gran rango de aplicaciones. La nanomedicina no es una excepción y se encuentran polímeros que poseen características necesarias en esta área como biodegradabilidad, biocompatibilidad, baja o nula inmunogenicidad y citotoxicidad.

Finalmente la versatilidad de los polímeros y sus métodos de síntesis, permite no solo el control de su naturaleza química y propiedades fisicoquímicas, sino que además permiten la fácil modificación de estos, durante o luego de su síntesis lo cual proporciona un mayor rango posibilidades de ser usados como nanotransportadores.

2.1.2 Polímeros sintéticos y Polímeros naturales

Los polímeros obtenidos de fuentes naturales (plantas, hongos, animales y/o bacterias) son una gran opción debido a su alta biocompatibilidad y biodegradabilidad. Sin embargo

el uso de estos polímeros en nanomedicina puede ser difícil debido a variaciones en sus propiedades que se presentan de lote a lote. Por otra parte la producción de polímeros sintéticos puede estandarizarse con mayor facilidad, y con un escalamiento más sencillo. Estos presentan desventajas en el momento de evaluar sus propiedades biológicas, ya que muchos de ellos son altamente inmunogénicos y no biocompatibles y/o biodegradables. Aun así dada la gran variedad de estructuras poliméricas conocidas hoy en día, se presentan varias opciones dentro de las cuales destacan el poliláctico (PLA), y sus derivados, el polietilenglicol (PEG), las policaprolactonas (PCL) entre otras. Debe tenerse en cuenta a la hora de escoger el polímero que se va a emplear, no solo su estructura química y sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, sino también la metodología de polimerización a ser empleada, esta debe permitir obtener el polímero sin impurezas que afecten su desempeño biológico.

2.2 Nanotransportadores en el torrente sanguíneo

Para el tratamiento de muchas enfermedades, es necesario que el fármaco viaje a través del torrente sanguíneo, hasta llegar a su sitio de acción. Primero debe de evitarse la adhesión de los nanotransportadores a las paredes de los vasos, o su agregación debido a una baja estabilidad coloidal, situaciones que desembocan en la formación de trombos o embolias (Grund et al., 2011). Además de esto deben considerarse dos efectos que afectan de sobremanera la biodistribución de los nanotransportadores y posteriormente del fármaco liberado. Estos efectos son el efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR por sus singlas en inglés) y la captura de los nanotransportadores por parte del sistema retículo endotelial (SRE) (Chaudhari et al., 2012).

2.2.1 El efecto EPR y la captura por parte del SRE

El tamaño de los sistemas de liberación controlada de droga es de extrema importancia, ya que este es uno de los factores que determinan, el tiempo de circulación del nanotransportador y el destino donde estos se acumulan y liberan el medicamento, mediante la utilización del efecto EPR (Figura 1).

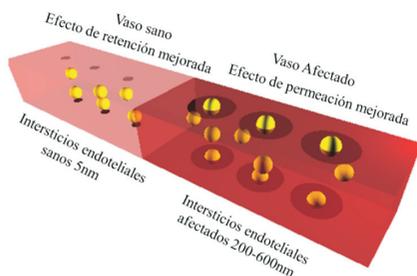


Figura 1. Esquematización del efecto EPR

En el caso ideal los nanotransportadores se mantienen en el torrente sanguíneo el tiempo suficiente para llegar al sitio de acción. Esto se logra con un tamaño lo suficientemente grande ($>5\text{nm}$) para impedir la permeabilidad de los nanoensambles por los intersticios endoteliales. Partículas con este tamaño presentan efecto de retención mejorada comparada con el fármaco libre. El tamaño máximo de los transportadores se determina por dos factores: Primero estos deben ser lo suficientemente pequeños ($<200\text{nm}$) para que los macrófagos del cuerpo no los detecten, segundo (este aspecto es de suma importancia en el tratamiento de enfermedades cancerígenas), luego de evadir los macrófagos el transportador tiene más posibilidades de llegar al tejido enfermo, en el cual los intersticios endoteliales son más grandes ($200\text{nm}-600\text{nm}$ dependiendo del tipo de tumor) debido a la creación acelerada y descontrolada de nuevos vasos causada por el cáncer (Cho et al., 2008). Los nanotransportadores podrán entonces atravesar dichos intersticios y ser retenidos preferencialmente en los tejidos afectados por el tumor (Grund et al. 2011, Greish 2012, Greish 2007).

2.2.2 El efecto máscara y la funcionalización con polietilenglicol.

Otra forma de evitar la captura del nanotransportador por parte del macrófago, es una funcionalización superficial de este, que impida el reconocimiento por parte del macrófago, esto se conoce como efecto máscara. El polímero usado para esto debe ser un polímero hidrofílico, para que provea estabilidad coloidal en el sistema sanguíneo, no-iónico para evitar interacciones con proteínas específicas que marcan el transportador (proceso conocido como opsonización) para su posterior fagocitosis, y de un peso molecular considerable para proveer una protección estérica eficiente. El polietilenglicol ($<20\text{kDa}$) o polióxido de etileno ($>20\text{kDa}$) es el polímero más utilizado con este propósito (Knop et al., 2010). Se ha reportado por ejemplo que nanopartículas de poli(n-butilcianoacrilato) recubiertas con PEG, son fagocitadas tres veces menos que partículas de poli(n-butilcianoacrilato) sin modificar (Chaudhari et al., 2012). Además, esta estrategia se ha utilizado también para funcionalizar péptidos, proteínas y otros fármacos directamente (Harris & Veronese, 2003), demostrando una menor opsonización y captura de los fármacos. A pesar de su gran uso el PEG presenta varias desventajas como son la posibilidad de una respuesta inmunológica, cambios en el comportamiento fármaco-cinético del medicamento, la toxicidad de los subproductos de la síntesis del PEG (1,4 dioxano y óxido de etileno, por lo cual se debe utilizar PEG grado farmacéutico en todas las aplicaciones). Además el PEG no es biodegradable, y por lo tanto debe ser de bajo peso molecular para poder ser excretado vía renal, y no bioacumularse (Knop et al., 2010). Diversas alternativas

como el poliácido glutámico, poliglicerol, poliacrilamidas, entre otras están siendo evaluadas como remplazos, pero su estudio está aún en etapas muy preliminares en comparación con el amplio uso y conocimiento que se tiene del PEG.

2.2.3 Herramientas sintéticas para la funcionalización con PEG.

El PEG puede ser enlazado o absorbido al nanotransportador. En el caso de nanopartículas poliméricas el proceso de adsorción de PEO se puede llevar a cabo mediante la estabilización coloidal de estas usando surfactantes tipo copolímero en bloque A-B o A-B-A donde el bloque A es polióxido de etileno PEO y el bloque B polióxido de propileno PPO, dichos surfactantes se comercializan con el nombre de Poloxameros® o Pluronic® (Stolnik et al., 1995). El enlace covalente del PEG con el nanotransportador, se realiza utilizando los grupos funcionales terminales tipo alcohol del PEG, que pueden ser modificados (transformados en ácidos, cloruros de ácido, etc). Este proceso puede realizarse antes de la síntesis del nanotransportador (copolimerización), durante la formación del nanotransportador (Bodnar et al., 2006) o luego de haber preparado el nanotransportador. En la formación de copolímeros el PEG puede ser utilizado como macroiniciador (Xiao et al., 2010), o como macromonomero (Papadimitriou et al., 2012).

2.3 Funcionalización de los nanotransportadores

Las funcionalizaciones de los nanotransportadores (Incluida la funcionalización con PEG ya mencionada), se clasifican principalmente en dos tipos, según la función a cumplir. El primer tipo de funcionalización tiene como objetivo que el nanotransportador llegue y se acumule en el sitio deseado, ya sea un tumor, un órgano o un tejido mediante fenómenos como el efecto EPR o mediante interacciones con receptores o dianas terapéuticas que poseen las células de este sitio. Este primer tipo de funcionalizaciones se conocen con el nombre vectorización. El segundo tipo de funcionalizaciones se llevan a cabo para controlar el transporte, diagnóstico y seguimiento de la biodistribución del nanotransportador mediante estímulos externos.

2.3.1 Vectorización pasiva.

Consiste en el control del tamaño del nanotransportador o en la funcionalización con agentes que provean efecto mascara, lo cuál evita (o propicia en el caso de la necesidad de transporte a órganos como el riñón) la fagocitosis. El proceso de funcionalización con PEG para dotar al nanotransportador de una protección contra la captura por el SRE, también es considerado una vectorización pasiva (Farokhzad & Langer, 2009). Basile y colaboradores (Basile et al., 2012) resumen

varios sistemas que utilizan la vectorización pasiva para llegar al sitio de acción.

2.3.2 Vectorización activa.

Esta vectorización se realiza con el fin de atravesar las barreras biológicas específicas que el nanotransportador debe cruzar para luego liberar el medicamento en el sitio deseado. Ya sabemos que mediante el efecto EPR las nanopartículas se acumulan en los tejidos infectados por tumores, luego de esto, mediante una interacción entre los vectores activos (moléculas ancladas al nanotransportador) y las dianas terapéuticas (receptores situados en la membrana de las células) el nanotransportador es internalizado con una mayor eficiencia y especificidad en las células afectadas, aumentando la especificidad del tratamiento lo cuál reduce los efectos secundarios del medicamento (Farokhzad & Langer, 2009). Esta vectorización también es usada no solo para permear la membrana celular, si no también para permear barreras como la hematoencefálica, que debe ser atravesada en los procesos de transporte de fármacos al cerebro (Costantino et al., 2005). Los vectores activos, van desde moléculas pequeñas como los azúcares entre ellos la manosa (Yu et al., 2013), vitaminas como el ácido fólico (Basile et al., 2012), pasando por proteínas pequeñas, ácidos nucleicos, oligo-proteínas (Costantino et al., 2005) hasta llegar a los anticuerpos monoclonales (Nobs et al., 2004). Este proceso se encuentra cada vez más y más reportado, y se busca establecer como una parte mandatoria del proceso de diseño y producción de los nanotransportadores, gracias a la gran especificidad que provee a estos.

2.3.3 Funcionalización para el diagnóstico y control externo.

Los nanotransportadores han sido modificados también mediante la inclusión de partículas metálicas magnéticas (Mahmoudi et al., 2011), puntos cuánticos (Qi & Gao, 2008) y moléculas fluorescentes (Huang et al., 2004). Este tipo de modificaciones permite mediante medios externos (magnéticos y espectroscópicos), el seguimiento y control (en el caso de las partículas magnéticas) de la biodistribución del nanotransportador, además de un diagnóstico de las enfermedades. Los nanotransportadores que incluyen partículas metálicas (magnéticas y puntos cuánticos) en su estructura, generalmente se preparan mediante el recubrimiento de dichas partículas con una capa polimérica. En el caso de las moléculas fluorescentes estas son enlazadas covalentemente al polímero antes de la preparación del nanotransportador. Estas tres posibles modificaciones tienen como ventajas, que son inertes, y que las posibilidades de su detección y control permanecen invariantes con el tiempo. Una ventaja adicional de las nanopartículas magnéticas, es el fenómeno conocido como hipertermia magnética, el cuál consiste en

el calentamiento de dichas partículas cuando son sometidas a campos magnéticos alternantes. Esto ha sido usado en el tratamiento del cáncer y ha sido también acoplado a partículas termosensibles, creando así un método de liberación con control externo (ver sección 2.7.2)(S. Wang et al., 2013)

2.4 Topología

La topología o arquitectura de los polímeros a utilizar en la fabricación del nanotransportador influye en el posterior desempeño de estos. Los polímeros a utilizar pueden ser lineales (homopolímeros, copolímeros en bloque, al azar y alternados), ramificados (polímeros tipo estrella, copolímeros de injerto, dendrímeros, dendrímeros en bloque, dendrímeros de injerto y polímeros altamente ramificados) o entrecruzados (Redes poliméricas simples, interpenetrantes y semi-interpenetrantes) (Qiu & Bae, 2006). Queda fuera del alcance de esta revisión la discusión de la influencia de cada tipo de arquitectura en el desempeño del nanotransportador y solo se ejemplificará esto en el uso de copolímeros en bloque, de injerto y homopolímeros.

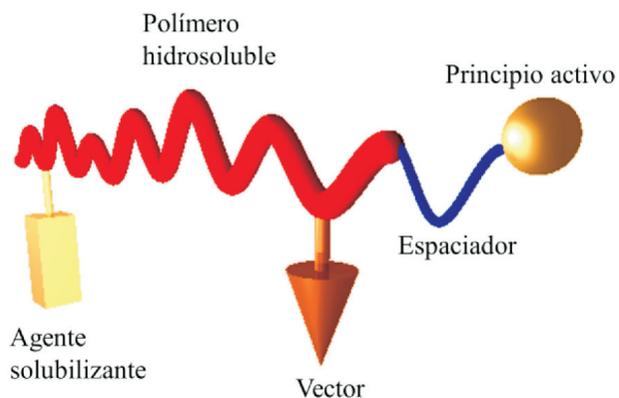


Figura 2. Esquematización de un pro-fármaco

En la Figura 2 se esquematiza la estructura de un polímero lineal siendo utilizado directamente como nanotransportador. El ensamble entre este y el fármaco, es conocido como pro-fármaco. El fármaco o principio activo es generalmente enlazado al polímero mediante un espaciador. Es mandatorio que este ensamble sea soluble en agua, por eso además del fármaco, el polímero puede ser funcionalizado con un agente de solubilización además de un vector activo. En este tipo de nanotransportador, el polímero escogido no solo afecta la solubilidad, si no que en conjunto con el espaciador son los responsables del mecanismo y la cinética de la liberación del principio activo y en conjunto con el vector son los responsables de la biodistribución y la citotoxicidad del nanotransportador (Qiu & Bae, 2006).

Los copolímeros en bloque más utilizados en la liberación controlada de medicamentos, son los anfífilicos. Estos copolímeros poseen al menos un bloque con características hidrofílicas y uno con características hidrofóbicas (Fig 2). En estos copolímeros cuando se requiere utilizar la estrategia de funcionalización con PEG, este corresponde al segmento hidrofílico del copolímero. La rigidez, longitud y proporción de los bloques, controlan el tipo de ensamble que constituirá el nanotransportador (ver sección 2.5), además en conjunto con el segmento hidrofílico controlan la biodistribución y el tiempo de circulación del nanotransportador; y en conjunto con el segmento hidrofóbico regirán tanto la encapsulación como la liberación del principio activo (Qiu & Bae, 2006). Un claro ejemplo de esto fue reportado por Rodríguez-García y colaboradores (Rodríguez-García et al., 2011) quienes mediante el control de la rigidez e hidrofobicidad del segmento hidrofóbico, (Polibutadieno PDB vs poli óxido de etileno) en vesículas preparados a partir copolímeros PBD-b-PEO ó PEO-b-PPO-b-PEO, pudieron controlar la liberación de calceína y rodamina. La hidrofobicidad del segmento de PDB es tan alta, que la bicapa formada por estos es muy rígida, e impide por completo la liberación de ambas sustancias.

Como ocurre para los copolímeros en bloque, también los copolímeros de injerto más utilizados son aquellos que poseen características anfífilicas. En general están compuestos de un esqueleto hidrofóbico y ramificaciones hidrofílicas (Fig 3). Para este tipo de ensambles, a parte de los polímeros utilizados como segmentos hidrofóbico e hidrofílico, la cantidad de injerto o grado de sustitución determina, en el caso de hidrogeles termosensibles (ver sección 2.7) preparados a partir de estos, a que temperatura se liberará el fármaco, o en el caso de uso de micelas, determina su concentración crítica micelar.

No solo cada arquitectura en particular tiene parámetros que permiten el control de la liberación, si no que al cambiar de arquitectura, manteniendo constante los polímeros utilizados se afectan las características del nanotransportador. Essa y colaboradores reportaron (Essa et al., 2010) el uso nanopartículas de PLA y de dos tipos de copolímeros de PLA y PEG, uno tipo tribloque (PLA-b-PEG-b-PLA) y uno de injerto (PLA-g-PEG). La arquitectura afectó la disposición de las cadenas de PEG en las nanopartículas, y la estabilidad coloidal de éstas, donde las NP de PLA-g-PEG fueron más estables debido a una mayor exposición de las cadenas de PEG causada por la arquitectura. Además también se reportó una velocidad de liberación diferente para los tres casos siendo mayor la del copolímero en bloque.

2.5 Autoensamble de copolímeros en bloque, tipos de nanotransportadores

Aunque se continúan estudiando/utilizando algunos homopolímeros (Rancan et al., 2009) como sistemas de transporte de

fármacos, la gran tendencia es la modificación de estos, lo cual provee múltiples ventajas (**Dash & Konkimalla**, 2012). La síntesis de copolímeros es una de las herramientas más reportadas con este fin. Estos proveen no solo la posibilidad de modificar con PEG el nanotransportador, si no que brindan la posibilidad de tener topologías más diversas las cuales influyen el comportamiento del nanotransportador

en diferentes maneras. Dentro de los copolímeros, los copolímeros en bloque y de injerto (Incluyendo los dendrímeros de bloque e injerto) llaman la atención por su habilidad de autoensamblarse en medios acuosos formando diferentes tipos de ensamblajes (**Homberg et al.**, 2002). Dentro de estos tipos se encuentran las micelas (esféricas, reversas, cilíndricas, tipo gusano), ensamblajes lamelares, estructuras bicontinuas, las nanopartículas y las vesículas (Fig 3).

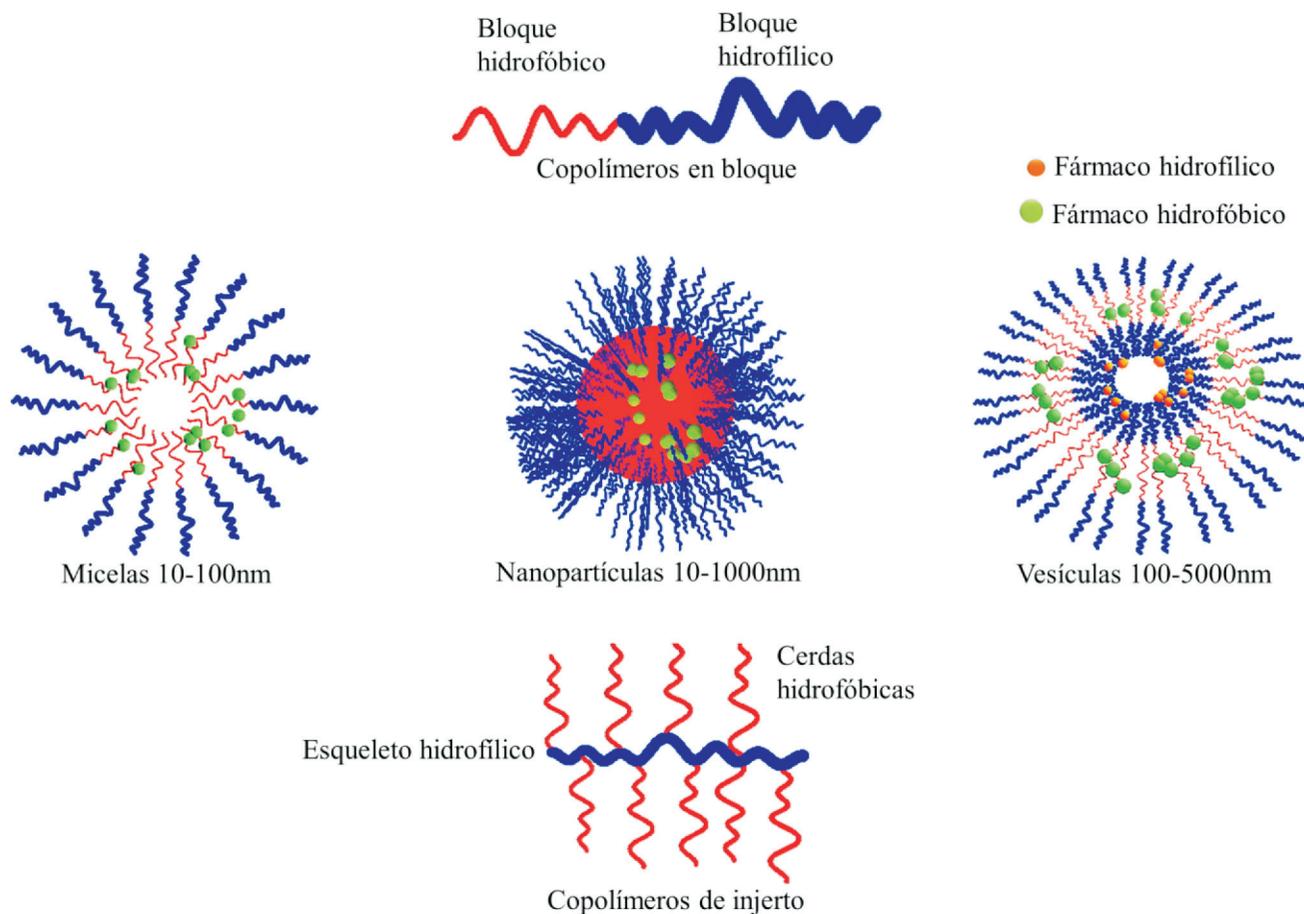


Figura 3. Esquematización de los copolímeros en bloque y copolímeros de injerto. Nanotransportadores preparados a partir de ellos

Las micelas son ensamblajes dinámicos compuestos por un núcleo líquido hidrofóbico y recubierto por cadenas hidrofílicas. Las micelas presentan tamaños entre los 10 y 100nm, por lo cual son ideales para la nanomedicina. Estos ensamblajes permiten la solubilización de principios activos hidrofóbicos en su centro líquido. Estos ensamblajes son ampliamente usados no solo en los campos de la medicina, si no en todas las áreas de la química de coloides debido a sus características tensoactivas. Por su parte las nanopartículas

preparadas a partir de copolímeros en bloque son ensamblajes con un núcleo sólido hidrofóbico, recubiertas por cadenas hidrofílicas, con tamaños entre 10-1000nm, en este tipo de ensamblajes el principio activo, que es hidrofóbico, se adsorbe, enlaza o encapsula (en el caso de partículas cuyo núcleo es un cascarón esférico) en el núcleo. Por último las vesículas son ensamblajes también con estructura dinámica, compuestas por un núcleo líquido hidrofílico, recubierto por una o más bicapas hidrofóbicas, las cuales están a su vez recubiertas

por cadenas hidrofílicas. Estos ensamblajes presentan tamaños entre 100-5000nm y poseen una ventaja en comparación con los otros ya que permite transportar simultáneamente fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, lo cuál es útil en el desarrollo de terapias múltiples.

El tipo de ensamblajes formados por los copolímeros depende de la longitud de los bloques, su naturaleza, y la proporción entre estos (Blanz et al., 2009). Para copolímeros PLA-b-PEG se han determinado las siguientes relaciones: cuando la fracción de PEG es menor de 0.2 los copolímeros tienden a formar ensamblajes tipo nanopartícula, cuando esta fracción está entre 0.2-0.42 se forman vesículas, finalmente si la relación se encuentra entre 0.42 y 0.5 se obtienen mezclas de micelas tipo gusano y esféricas (Ahmed & Discher, 2004). Los ensamblajes obtenidos también son afectados también por la concentración del copolímero, el medio de preparación utilizado y la utilización de mezclas de varios copolímeros.

Los dendrímeros en bloque o de injerto, también llamados micelas dendríméricas o micelas unimoleculares (Cao & Zhu, 2011), se consideran como nanotransportadores en sí (Albertazzi et al., 2012), lo cuál presenta una ventaja por que evita el paso de preparación del nanotransportador,

2.7 Mecanismos de liberación.

El mecanismo por el cual se da la liberación del fármaco es influenciado por diversos factores como el material del nanotransportador (composición, estructura, degradabilidad), el medio en el cuál se da la liberación (pH, enzimas, fuerza iónica, temperatura) y el tipo de fármaco (hidrofiliidad, estabilidad e interacción con la matriz) (Fu & Kao, 2010). En esta sección se discutirán primero los mecanismos reportados para nanotransportadores preparados tanto con polímeros no-degradables como con polímeros biodegradables, los modelos matemáticos que se derivan de cada uno de estos mecanismos, y que son usados para predecir la cinética de la liberación están fuera del alcance de esta revisión y pueden ser consultados en (Fu & Kao, 2010). Finalmente se aborda el gran avance del uso de polímeros sensibles a estímulos para tener un control en la especificidad del mecanismo de liberación.

2.7.1 Liberación controlada por polímeros no degradables y polímeros degradables

Para los polímeros no-degradables que han sido usado en sistemas de liberación controlada como polisiloxanos, poliuretanos y polietileno-co-vinilacetato, se encuentran reportados principalmente el uso de dos tipos de nanopartículas, nanopartículas tipo capsula y nanopartículas

tipo matriz, donde cada una posee un mecanismo de liberación diferente. Para las capsulas, la membrana que contiene el fármaco debe ser permeable permitiendo así la liberación de los medicamentos desde su interior. Esta liberación es controlada principalmente por la naturaleza química de la membrana y su grosor. Los nanotransportadores tipo matriz, contienen el material adsorbido y la liberación se da principalmente mediante difusión y por ende es controlada por las diferencias de concentración del fármaco entre el nanotransportador y el medio. (Fu & Kao, 2010)

Para los polímeros biodegradables, generalmente se reporta un mecanismo de erosión del polímero y liberación simultánea del fármaco. Esta erosión puede ser superficial o en todo el volumen del nanotransportador. La erosión superficial ha sido reportada para polianhídridos, policianoacrilatos y policarbonatos, por su parte la erosión en todo el volumen del nanotransportador se reporta para poliésteres como el PLA, PLGA y la Poli(ϵ -caprolactona). Para drogas altamente sensibles al medio de liberación es preferible la degradación superficial ya que se evita un contacto excesivo entre el medio y el fármaco (Grund et al., 2011). El proceso de degradación ya sea superficial o en todo el volumen, depende no solo del polímero y el medio en el que se encuentra si no también en gran parte de la cristalinidad de este, donde polímeros amorfos se degradan con mayor velocidad que polímeros semi-cristalinos (Fu & Kao, 2010).

2.7.2 Liberación controlada por polímeros con respuesta a estímulos.

Algunos polímeros presentan cambios apreciables en sus propiedades cuando son sometidas a estímulos externos físicos, químicos o biológicos, como la luz, temperatura, estímulos eléctricos, electroquímicos, fuerza iónica, cambios de pH, concentración de algunas sustancias (morfina, glucosa, urea) (Vilar et al., 2012), agentes reductores/oxidantes o enzimas. Dichos polímeros son conocidos como polímeros con respuesta a estímulos o polímeros inteligentes, y son utilizados en la liberación controlada de fármacos. Se ejemplifica el uso de los polímeros sensibles al pH, la temperatura y con respuestas biológicas ya que son los más reportados en sistemas de liberación de medicamentos. Varios autores dan un recuento más detallado de polímeros sensibles a cada uno de estos estímulos (Hu et al. 2012, Cabane et al. 2012, F. Meng et al. 2009, Gil & Hudson 2004).

Los polímeros sensibles al pH, son potencialmente aplicables en el tratamiento de tumores, donde el pH en los tejidos afectados es ligeramente menor (J. H. Park et al., 2010), hecho que se puede utilizar para desencadenar la liberación del fármaco solo en estos tejidos. Generalmente

los polímeros sensibles a cambios de pH son aquellos que pueden sufrir reacciones de protonación/ desprotonación (poliácidos o polibases), entre ellos se encuentran algunas poliaminas como la polivinilpirrolidona, poliacrilatos con grupos amina colgantes, algunos poliácidos, como el ácido poliacrílico. La poli(2-metacrililoiloxietilfosforilcolina), y las poliglucosaminas, como el quitosán se presentan como una gran opción debido a su biocompatibilidad. El pH al cual se daría la liberación de la droga sería igual al pKa de los grupos ácidos del polímero. La copolimerización se presenta de nuevo como una herramienta útil ya que mediante el control de la proporción de los polímeros en el nanotransportador se puede influenciar el nivel de sensibilidad de este al pH (utilizando un polímero sensible y otro inerte), esto fue reportado para NP preparadas a partir de mezclas de quitosano y poli n-isopropilacrilamida (Fan et al., 2008).

Los polímeros sensibles a la temperatura, usados en nanomedicina generalmente son sistemas que poseen una temperatura crítica de solución, sea inferior o superior, esto quiere decir que el polímero será insoluble por encima o por debajo de esta temperatura, respectivamente. Estas temperaturas dependen no solo de la identidad química del polímero, si no también de su peso molecular y en el caso de copolímeros de la proporción entre sus bloques. Dentro de los sistemas poliméricos más usados con este fin se encuentran la poli n-isopropilacrilamida y sus copolímeros, los copolímeros tipo pluronic y los copolímeros de PLA-PEG (Du & O'Reilly, 2009). Lo que se pretende es que luego de que el nanotransportador llegue al sitio de acción, se de un cambio en temperatura que cause un cambio estructural (por ejemplo desagregación de micelas o vesículas) dándose así la liberación del principio activo (Du & O'Reilly, 2009). Para ejercer control sobre el cambio en la temperatura pueden ser incorporadas partículas magnéticas y hacer uso de la hipertermia magnética, con este fin se han encapsulado partículas de óxido de hierro en geles de Pluronic F127, reportando un sistema promisorio en la liberación tanto sostenida como a corto plazo (S. Wang et al., 2013).

Los nanotransportadores sensibles a estímulos biológicos son de gran interés debido a que presentan una alta especificidad en la liberación. Un sistema que presenta un valor comercial son los nanotransportadores sensibles a la glucosa, aplicables en la liberación controlada de insulina, estos se basan en la modificación de un polímero sensible al pH, con una enzima capaz de oxidar la glucosa a ácido glucónico, el cual al ser producido genera un cambio en el pH que afecta el polímero cambiando la estructura del nanotransportador y generando así la liberación de la insulina (Chaterji et al., 2007). Otra estrategia de liberación controlada, es utilizar enzimas como estímulo biológico, y consiste en hacer que

una parte o todo el nanotransportador puedan ser degradados por enzimas, entre ellas las lipasas, proteasas o glicosidasas. La alta especificidad de estos sistemas los hace ampliamente deseados (De la Rica et al., 2012).

Un tipo de sistema de liberación controlada de droga que aún no se ha discutido son los hidrogeles, se dejó hasta este momento ya que estos generalmente se usan siempre como sistemas de respuestas a estímulos, en el área de los nanotransportadores, se han preparado nanopartículas con estos, y además son muy estudiados en sistemas de liberación con sensibilidad a dos estímulos simultáneamente (F. Li et al., 2009). Generalmente son preparados mediante el uso de agentes entrecruzantes, tanto químicos como físicos, logrando así la formación de una red continua del polímero que forma el esqueleto del gel. Estos ensamblajes poseen la habilidad de hincharse o contraerse, al ser sometidos cambios de pH, de solvente, temperatura, o pueden estar hechos de polímeros sensibles a ciertas biomoléculas, y en su presencia degradarse para dar la liberación controlada (Caldorera-Moore & Peppas, 2009).

2.8 Futuro y desarrollos faltantes.

El área de los nano-transportadores de fármacos y la liberación controlada de estos usando polímeros, es un área que seguirá creciendo debido no solo a las nuevas metodologías de síntesis de polímeros, nuevos métodos de preparación de diversos ensamblajes nanométricos, la emergencia de nuevas enfermedades, las enfermedades "grandes" a las cuales aún nos enfrentamos, el creciente desarrollo en la liberación no solo de fármacos si no la terapia con genes y proteínas. Los estudios se están enfocando en la formulación de nanotransportadores multifuncionales, o el transportador "ideal", que contenga polímeros sensibles a uno o varios estímulos (probablemente biológicos), polietilenglicol u otro polímero con efecto máscara, modificación para su diagnóstico con moléculas o partículas fluorescentes y o magnéticas. Por todo esto, este campo seguirá creciendo y gracias a la gran variedad de opciones y conocimiento que se ha producido se comienza a hablar de la posibilidad del diseño de tratamientos personalizados y a la medida (Cho et al., 2008) para cada paciente en particular. A pesar de ser un campo muy amplio y con tantos participantes, se le ha dado una menor importancia a los estudios básicos por ejemplo del control de la estabilidad no solo química si no coloidal de los nanotransportadores, el diseño de modelos que permitan simular las condiciones biológicas que enfrentarían los nanotransportadores para hacer pruebas *in vitro* de este tipo de estabilidad y se piensa que estas son las bases que servirán para nuevos desarrollos y se deben tratar más a fondo.

3. Conclusiones

La necesidad de crear nuevos métodos que permitan la dosificación de fármacos en una forma controlada y eficiente es necesaria. La nanomedicina se presenta como una de las mejores opciones para satisfacer estas necesidades. Los materiales poliméricos debido a su gran variedad, versatilidad, facilidad de síntesis y control de sus propiedades fisicoquímicas, se posicionan como unos de los mejores materiales para usar el transporte y liberación controlada de fármacos. Para impulsar aún más el desarrollo de la nanomedicina hace falta un mejor conocimiento de cada uno de los parámetros involucrados en dicho transporte, tanto desde la escogencia de la materia prima, los efectos que sufren los nanotransportadores cuando están al interior del cuerpo humano, el control de dichos efectos desde las propiedades fisicoquímicas del nanotransportador, el proceso de liberación, y su posterior proceso de excreción. La química e ingeniería de polímeros, aportando desde el diseño de nuevos métodos de síntesis, caracterización y procesamiento de polimerización, seguro constituirán dos de las tantas áreas que seguirá impulsando el desarrollo de la nanomedicina.

4. Agradecimientos

Los Autores Agradecen a la estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 del Comité para el Desarrollo de la Investigación -CODI- de la Universidad de Antioquia. Los autores también agradecen a Colciencias por el soporte financiero al proyecto 111552128297. Contrato RC. No. 425-2011 correspondiente a la convocatoria 521 de 2010.

5. Bibliografía

- Ahmed, F. & Discher, D.E., 2004. Self-porating polymersomes of PEG-PLA and PEG-PCL: hydrolysis-triggered controlled release vesicles. *Journal of controlled release*, 96(1), :37-53.
- Albertazzi, L.et al., 2012. Enhanced bioactivity of internally functionalized cationic dendrimers with PEG cores. *Biomacromolecules*, 13(12), :4089-4097.
- Basile, L.Pignatello, R.& Passirani, C., 2012. Active targeting strategies for anticancer drug nanocarriers. *Current drug delivery*, 9(3), :255-268.
- Blanazs, A.Armes, S.P.& Ryan, A.J., 2009. Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and their Biological Applications. *Macromolecular rapid communications*, 30(4-5), :267-277.
- Bodnar, M.Hartmann, J.F.& Borbely, J., 2006. Synthesis and study of cross-linked chitosan-N-poly(ethylene glycol) nanoparticles. *Biomacromolecules*, 7(11), :3030-3036.
- Cabane, E.et al., 2012. Stimuli-responsive polymers and their applications in nanomedicine. *Biointerphases*, 7(1-4), :9.
- Caldorera-Moore, M. & Peppas, N. a, 2009. Micro- and nanotechnologies for intelligent and responsive biomaterial-based medical systems. *Advanced drug delivery reviews*, 61(15), :1391-1401.
- Cao, W. & Zhu, L., 2011. Synthesis and Unimolecular Micelles of Amphiphilic Dendrimer-like Star Polymer with Various Functional Surface Groups. *Macromolecules*, 44(6), :1500-1512.
- Chaterji, S.Kwon, I.K.& Park, K., 2007. Smart Polymeric Gels: Redefining the Limits of Biomedical Devices. *Progress in polymer science*, 32(8-9), :1083-1122.
- Chaudhari, K.R.et al., 2012. Opsonization, biodistribution, cellular uptake and apoptosis study of PEGylated PBCA nanoparticle as potential drug delivery carrier. *Pharmaceutical research*, 29(1), :53-68.
- Cho, K.et al., 2008. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*, 14(5), :1310-1316.
- Costantino, L.et al., 2005. Peptide-derivatized biodegradable nanoparticles able to cross the blood-brain barrier. *Journal of controlled release*, 108(1), :84-96.
- Dash, T.K. & Konkimalla, V.B., 2012. Polymeric modification and its implication in drug delivery: poly-ε-caprolactone (PCL) as a model polymer. *Molecular pharmaceutics*, 9(9), :2365-2379.
- Du, J. & O'Reilly, R.K., 2009. Advances and challenges in smart and functional polymer vesicles. *Soft Matter*, 5(19), :3544-3561.
- Essa, S.Rabanel, J.M.& Hildgen, P., 2010. Effect of polyethylene glycol (PEG) chain organization on the physicochemical properties of poly(D, L-lactide) (PLA) based nanoparticles. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 75(2), :96-106.
- Fan, L.et al., 2008. Novel super pH-sensitive nanoparticles responsive to tumor extracellular pH. *Carbohydrate Polymers*, 73(3), :390-400.
- Farokhzad, O. & Langer, R., 2009. Impact of nanotechnology on drug delivery. *Acs Nano*, 3(1), :16-20.
- Fu, Y. & Kao, W., 2010. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*, 7(4), :429-444.
- Gil, E. & Hudson, S., 2004. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Progress in Polymer Science*, 29(12), :1173-1222.

- Greish, K., 2012. Enhanced permeability and retention effect for selective targeting of anticancer nanomedicine: are we there yet? *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(2), :e161–e166.
- Greish, K., 2007. Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: a royal gate for targeted anticancer nanomedicines. *Journal of drug targeting*, 15(7-8), :457–464.
- Grund, S.Bauer, M.& Fischer, D., 2011. Polymers in Drug Delivery-State of the Art and Future Trends. *Advanced Engineering Materials*, 13(3), :B61–B87.
- Harris, J. & Veronese, F., 2003. Peptide and protein pegylation II-clinical evaluation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, :1259–1260.
- Homberg, K.et al., 2002. Surfactants and polymers in aqueous solution 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd.
- Hu, J.et al., 2012. A review of stimuli-responsive polymers for smart textile applications. *Smart Materials and Structures*, 21(5), :053001.
- Huang, M.Khor, E.& Lim, L.-Y., 2004. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. *Pharmaceutical research*, 21(2), :344–353.
- Knop, K.et al., 2010. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 49(36), :6288–6308.
- De la Rica, R.Aili, D.& Stevens, M.M., 2012. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics. *Advanced drug delivery reviews*, 64(11), :967–978.
- Li, F.et al., 2009. Study of dual responsive poly[(maleilated dextran)- graft -(N-isopropylacrylamide)] hydrogel nanoparticles: preparation, characterization and biological evaluation. *Polymer International*, 58(9), :1023–1033.
- Mahmoudi, M.et al., 2011. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 63(1-2), :24–46.
- Martín del Valle, E.M.Galán, M.A.& Carbonell, R.G., 2009. Drug Delivery Technologies: The Way Forward in the New Decade. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48(5), :2475–2486.
- Meng, F.Zhong, Z.& Feijen, J., 2009. Stimuli-responsive polymersomes for programmed drug delivery. *Biomacromolecules*, 10(2), :197–209.
- Nobs, L.et al., 2004. Poly(lactic acid) nanoparticles labeled with biologically active Neutravidin for active targeting. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 58(3), :483–490.
- Ogier, J.Arnauld, T.& Doris, E., 2009. Recent advances in the field of nanometric drug carriers. *Future Medicinal Chemistry*, 1(4), :693–711.
- Papadimitriou, S. aAchilias, D.S.& Bikiaris, D.N., 2012. Chitosan-g-PEG nanoparticles ionically crosslinked with poly(glutamic acid) and tripolyphosphate as protein delivery systems. *International journal of pharmaceuticals*, 430(1-2), :318–327.
- Park, J.H.et al., 2010. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. *Advanced drug delivery reviews*, 62(1), :28–41.
- Qi, L. & Gao, X., 2008. Emerging application of quantum dots for drug delivery and therapy. *Expert opinion on drug delivery*, 5(3), :263–267.
- Qiu, L.Y. & Bae, Y.H., 2006. Polymer architecture and drug delivery. *Pharmaceutical research*, 23(1), :1–30.
- Rancan, F.et al., 2009. Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy. *Pharmaceutical research*, 26(8), :2027–2036.
- Rodríguez-García, R.et al., 2011. Polymersomes: smart vesicles of tunable rigidity and permeability. *Soft Matter*, 7(4), :1532–1542.
- Stolnik, S.Illum, L.& Davis, S.S., 1995. Long circulating microparticulate drug carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16(2-3), :195–214.
- Vilar, G.Tulla-Puche, J.& Albericio, F., 2012. Polymers and drug delivery systems. *Current drug delivery*, 9(4), :367–394.
- Wang, S.Liu, M.& Kang, K., 2013. Magnetic Nanoparticles and Thermally Responsive Polymer for Targeted Hyperthermia and Sustained Anti-Cancer Drug Delivery. In W. J. Welch et al., eds. *Oxygen Transport to Tissue XXXIV SE - 44*. Springer New York, :315–321 LA – English.
- Xiao, R.Z.et al., 2010. Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 5, :1057–1065.
- Yu, S.S.et al., 2013. Macrophage-Specific RNAi Targeting via “Click”, Mannosylated Polymeric Micelles. *Molecular Pharmaceutics*, :130120103716005.