

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

Virginia Sáez¹, Estibaliz Hernández¹ y Lucio Sanz Angulo²

1) Grupo de Nuevos Materiales. Facultad de Ciencias. Universidad del País Vasco. Campus de Lejona. Vizcaya

2) Escuela Universitaria de Ingeniería Técnica Minera y de Obras Públicas. Beurco, s/n. Baracaldo. España

1. INTRODUCCIÓN

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un determinado fármaco es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. La utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés (véase la Figura 1).

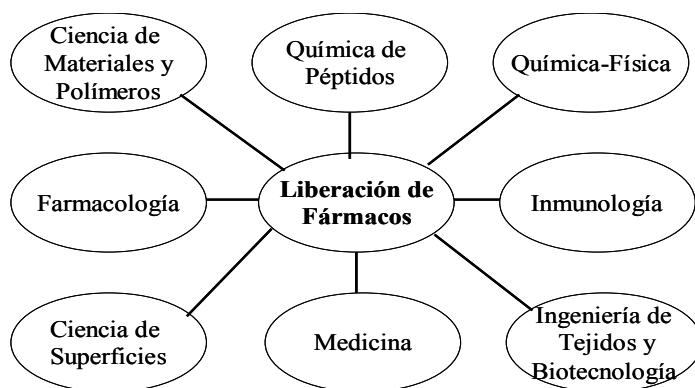


Figura 1. Disciplinas científicas relacionadas con liberación de fármacos.

El objetivo principal de la liberación controlada es simple: conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está

presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos.

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios (*Theeuwes 1975; Langer 1980; Baker 1987; Fassih y Ritschel 1993*). La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero y, en menor medida, depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH (*Katime et al.*), la temperatura (*Katime et al.,*) y los fluidos del organismo (*Brannon-Peppas y Peppas 1980; Gehrke y Cussler 1989; Bae et al. 1991*). Por ello, los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos dilatados de tiempo (*Wood et al. 1982; Collet et al. 1983; Pywell et al. 1986; Kou et al. 1988; Barcellos et al.,*).

La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de unas concentraciones adecuadas del mismo en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Sin embargo, las técnicas convencionales utilizadas generalmente, proporcionan frecuentemente un control muy pobre de las concentraciones de la sustancia en plasma y el tiempo de residencia sólo se puede aumentar, si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis; ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel mínimo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo (*Urquhart 1982; Civiale et al. 1991; Fassih y Ritschel 1993; Dumitriu 1994*). Los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a períodos alternativos de ineficacia o de toxicidad, hecho particularmente problemático si ambos niveles mínimos están muy próximos (*Vert 1986*).

En el caso ideal, el objetivo es conducir a la existencia de una concentración uniforme de fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a lograr la ausencia de efectos secundarios (*Langer y Peppas 1981; Urquart 1981, Chandrasekaran et al. 1983; Lee 1984; Ranade 1990*).

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.

Los sistemas basados en materiales poliméricos diseñados para aplicaciones médicas tienen en cuenta una serie de factores tales como: la naturaleza de la enfermedad, las propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración, la localización de la terapia, y las características del material polimérico empleado, incluyendo el mecanismo de liberación del fármaco. Los materiales poliméricos empleados en medicina incluyen polímeros sintéticos que imitan polímeros naturales con modificaciones químicas. Estas modificaciones se hacen para mejorar la biocompatibilidad, degradabilidad, o para introducir otras propiedades deseadas. También se suelen conjugar químicamente con los fármacos modificando eficazmente las características bioquímicas y farmacológicas del medicamento. La permeabilidad de los materiales poliméricos puede ser modificada y controlada, se les puede dar forma fácilmente y pueden ser empleados de forma relativamente sencilla con una gran variedad de métodos. Los ingredientes activos y los modificadores de propiedades pueden ser incorporados tanto física como químicamente. En general, los polímeros tienen muy baja o ninguna toxicidad.

Las principales ventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico son (*Langer y Peppas, 1981; Graham, 1990; Langer et al., 1990*):

1. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este período en el cuál la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis,

2. Los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero/fármaco,
3. Los fármacos que presentan "*in vivo*" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva, y
4. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un coste inferior. Se puede disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un agente activo de alto precio.

Sin embargo, estas ventajas deben evaluarse junto con las posibles desventajas que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica (*Lyman y Rowland, 1985; Dumitriu, 1994*):

1. Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado,
2. Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, si éste es biodegradable,
3. La necesidad que existe en algunos casos de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada,
4. Problemas derivados de la presencia del implante,
5. Alto coste de una determinada formulación polímero/fármaco, debido al precio del polímero o de su procedimiento de obtención, y
6. Garantía de unas características de seguridad adecuadas, de forma que se eliminen fugas u otros factores que conduzcan a un control inadecuado.

En general, y desde el punto de vista ideal, los polímeros deben estar libres de aditivos, impurezas, estabilizadores, residuos de catalizador o emulsionantes. Generalmente, son sintetizados por procesos de polimerización que conducen a elevadas conversiones, son químicamente inertes y esto hace que su uso en Medicina sea posible. Pero este comportamiento inerte es relativo, porque la mayoría de los polímeros están contaminados con sustancias de bajo peso molecular, por ejemplo monómero residual, catalizadores, etc., que se difunden desde el polímero y reaccionan químicamente con las moléculas biológicas (*Escales et al., 1976; Dumitriu, 1994*). Teóricamente la polimerización en bloque sería el método deseable de preparación, aunque es obvio que no es siempre posible su utilización (*Akelah y Moet, 1990*). Otra característica importante de los polímeros a utilizar es que no sean susceptibles de rupturas químicas (por ejemplo hidrólisis), salvo que se pretendan sistemas que actúen por erosión. En este último caso, es fundamental que los productos resultantes no sean tóxicos (*Bauser y Chmiel, 1983; Lyman y Rowland, 1985; Jeyanthi y Rao, 1990*).

El adecuado diseño de un dispositivo de liberación de fármacos para una aplicación biomédica, debe tener en cuenta que las propiedades físicas y mecánicas del polímero sean las apropiadas, ya que el fallo de estos sistemas a menudo tiene su origen en una inadecuada resistencia mecánica. En este sentido, los parámetros más importantes que han de ser considerados son las propiedades elásticas, el grado de hinchamiento, la resistencia a la tracción y a la compresión, la cizalla bajo cargas estáticas y dinámicas, la resistencia al desgarre y a la fatiga. La degradación térmica es de menor importancia debido a las relativamente pequeñas fluctuaciones de temperatura que se dan en el organismo (*Ebert et al., 1982; Dumitriu, 1994*).

Los requisitos de tipo biológico dependen de la aplicación específica del sistema de liberación. Los materiales poliméricos a utilizar no deben inducir fenómenos cancerígenos, tóxicos o nocivos en general (*Bauser y Chmiel, 1983; Lyman y Rowland, 1985; Jeyanthi y Rao, 1990*). La toxicidad se encuentra relacionada con la liberación (migración) de pequeñas cantidades de monómeros residuales u otros aditivos. Con excepción de los sistemas bioerosionables, las propiedades físicas, químicas y mecánicas de los polímeros no deben ser modificadas por la acción del medio biológico.

Además, no deben inducir reacciones inflamatorias al contacto con los tejidos y deben tener capacidad de esterilización (*Bruck y Mueller, 1988; Lyman y Rowland, 1985; Jalil, 1990*).

2. BIOMATERIALES

El término biomaterial puede ser definido como una sustancia no farmacológica, apropiada para su inclusión en sistemas, que potencia o sustituye las funciones de los órganos y tejidos corporales. Estos materiales interaccionan con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, reforzar o reemplazar un tejido, órgano o una determinada función del organismo.

Los investigadores que se encargan del estudio de los biomateriales deben afrontar un obstáculo fundamental: para que una sustancia constituya un biomaterial apto, no sólo debe resultar mecánicamente satisfactorio, sino también biocompatible, es decir, debe interactuar con el receptor de forma no tóxica, controlable y predecible. Inicialmente las investigaciones se centraron en el desarrollo de materiales poco reactivos con los tejidos, todavía no se ha conseguido un comportamiento totalmente inerte en el organismo, más aún, se admite que no todas las reacciones entre los materiales extraños y el organismo son necesariamente perjudiciales, incluso en determinados casos se valora que sean muy interactivos.

En las últimas décadas se han sintetizado un gran número de polímeros y se ha evaluado su comportamiento en contacto con biomoléculas, virus, bacterias, fluidos corporales, células y organismos. Estos estudios son una parte de la tendencia creciente de diseñar *polímeros inteligentes*. Existen principalmente tres tipos fundamentales de polímeros empleados en entornos biológicos (*Gross, 1985*):

A. Polímeros usados como biomateriales en el reemplazamiento de órganos y cirugía ósea. Deben ser biocompatibles y no deben tener ningún efecto adverso sobre el sistema biológico al que están expuestos. También han de ser bioestables y/o biodegradables (*Szycer et al., 1994; Paris et al., 1994; Bascones et al., 1994; Rastrelli., 1994*),

B. Polímeros que actúen como matrices que permitan la liberación controlada de una sustancia activa. Esta sustancia activa puede ser liberada de la matriz intacta o bien por medio de la bioerosión (hidrolítica) o biodegradación (enzimática) del polímero (*Jozefonvicz y Jozefowicz, 1994*). De nuevo, el polímero y sus subproductos de degradación no deben tener ningún efecto biológico adverso, es decir, han de ser biocompatibles (*Baker, 1980; Langer y Peppas, 1983; Kopecek et al., 1984*), y

C. Polímeros sintéticos solubles, que por sí mismos desarrollan actividad biológica. Estos pueden ser activos en función de su carga, microestructura, conformación, etc... (*Dumitriu y Dumitriu, 1994; Puisieux et al., 1994*). Por otro lado pueden ser utilizados como transportadores de moléculas que se unan a sus sitios activos, como son aditivos para alimentos, pesticidas, insecticidas o sustancias farmacológicamente activas (*Gregoriadis, 1979; Kálal, 1979; Pitha, 1983*).

Los dos primeros tipos de biomateriales poliméricos no son solubles en agua, no se distribuyen en el organismo y deberían tener poca o ninguna actividad biológica intrínseca.

2.1. Biocompatibilidad. La definición original de material biocompatible (*J. Black, 1981*) se modificó para incluir los materiales que presentan mínima interacción con el medio, ya que resulta prácticamente imposible encontrar un biomaterial absolutamente inerte. Esto es cierto siempre que la respuesta fisiológica al biomaterial se mantenga dentro de unos límites aceptables. Por tanto, la biocompatibilidad puede expresarse como la capacidad de un material para cumplir con una respuesta apropiada cuando actúa como huésped en un organismo vivo para una aplicación específica.

La alteración de los biomateriales por el ambiente fisiológico es la biodegradación. Los organismos vivos poseen una compleja pero estructurada organización, que le permite identificar, rechazar o admitir cualquier cuerpo extraño introducido en él. Las interacciones de cualquier sustancia de origen natural o sintético con el medio fisiológico determinan el periodo necesario para su reconocimiento y la intensidad de la reacción del organismo para rechazar o asimilar el cuerpo extraño

introducido y restablecer así el equilibrio interno. Este tipo de interacciones se conocen como biocompatibilidad (*Drobnick y Rypacek, 1984*).

La biocompatibilidad de un material o dispositivo implantado, es un proceso dinámico con dos vertientes que comprende los efectos que provoca el organismo receptor en el material implantado y los efectos provocados por el material implantado (o de sus productos de degradación) en el organismo receptor. Desde este punto de vista, es necesario valorar todas las interacciones y riesgos asociados con la introducción de sustancias extrañas al organismo e incluye el análisis de las respuestas de éste tanto en el ámbito local como global.

Por este motivo se han desarrollado protocolos estándares para la evaluación de los biomateriales. Se ha propuesto el empleo de materiales estándares, preparados y caracterizados bajo condiciones controladas, de modo que las respuestas biológicas sean reproducibles (*Ward, Hu, Tsuchiyama, O'Connor, Klevgard, Duffy, 1981*).

2.2. Efectos de los biomateriales en el organismo receptor. Los biomateriales empleados en Medicina son numerosos y difieren entre sí en cuanto a su naturaleza química, grado y condiciones de polimerización, peso molecular, y presencia de aditivos e impurezas. También es muy importante la forma, estructura, textura, rigidez o flexibilidad del implante, estabilidad y tolerabilidad.

Dentro de las manifestaciones más comunes que suelen aparecer se encuentran los procesos inflamatorios y la formación de cápsulas fibrosas e infecciones provocadas por implantes poliméricos.

3. METODOS GENERALES EMPLEADOS EN LA LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Existen diversos ejemplos de técnicas de control de la liberación de medicamentos: bombas con diferentes velocidades de flujo, polímeros sensibles al pH o a la temperatura, polímeros donde la liberación del fármaco es activada por una reacción química, por un disolvente o enzima, polímeros donde el fármaco se libera por difusión,

polímeros que liberan el fármaco en respuesta a un estímulo externo del campo magnético o ultrasonidos, estímulos eléctricos o fotoirradiación.

3.1. Infusión líquida. Los sistemas básicos de goteo intravenoso se han mejorado enormemente en las tres últimas décadas. Los diseños más recientes se basan en bombas electromecánicas miniaturizadas colocadas en el paciente, cuyo peso oscila entre 100 y 400 gramos. También se han desarrollado bombas implantables de presión de vapor que requieren implantación quirúrgica.

3.2. Sistemas eléctricos. Existen muchas situaciones clínicas donde la liberación de fármacos es pulsátil, en este caso la liberación responde a condiciones patológicas, o se produce acorde con los ritmos circadianos del paciente, son más efectivas que una liberación constante del fármaco (*Mazer, 1990; Lemmer, 1991*). Para producir esa clase de liberación debe diseñarse un sistema modulado externamente (sistema “open-loop”), o un sistema auto-regulado (“closed-loop”), usando nuevas tecnologías basadas en polímeros.

La estimulación electroquímica pulsátil para los estudios de liberación controlada de medicamentos presenta muchas aplicaciones potenciales. Entre ellas destacan la resistencia al transporte de iones a través de membranas de polipirrol controlada eléctricamente (*Burgmayer y Murry, 1982*), y encogimiento de geles polielectrolitos bajo corriente eléctrica, resultando en un efecto de expulsión hacia el exterior de la solución de fármaco embebida (*Sawakata, Hara, Yasunagari, Osada, 1990*).

La ventaja de emplear un electrodo de polímero electroactivo se basa en que las drogas iónicas pueden ser cargadas y liberadas electroquímicamente del soporte de polímero sólido de forma controlada. El cambio en la carga de la red de polímero redox durante la reacción que se produce, en respuesta a la señal eléctrica, permite al polímero atraer y expulsar los iones. De este modo se pueden unir fármacos aniónicos en polímeros catiónicos o fármacos catiónicos en materiales compuestos poliméricos (*Hepel y Fijalek, 1994*).

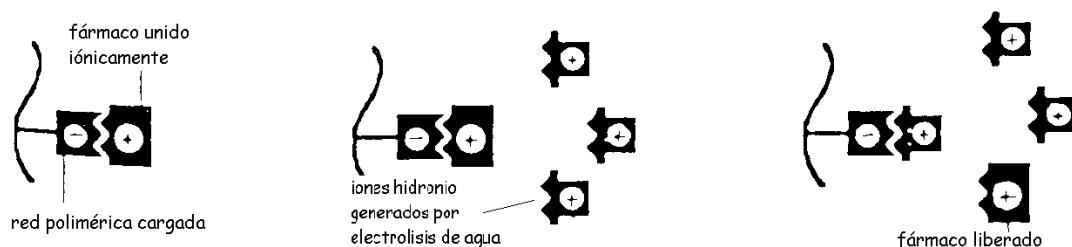
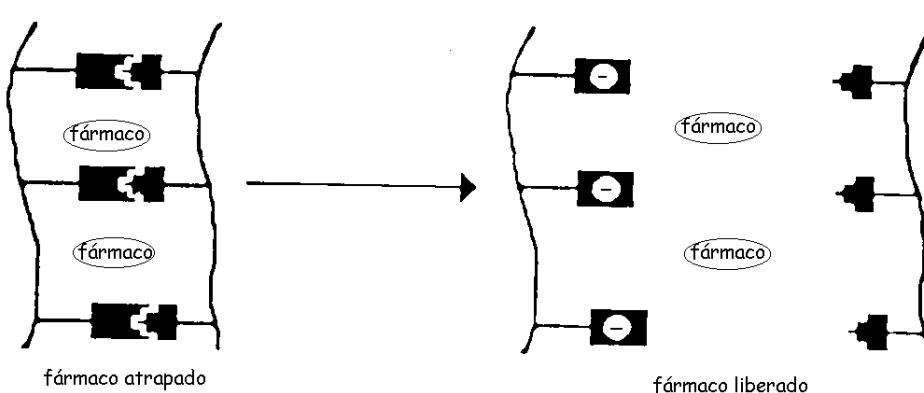


Figura 2. Intercambio iónico de un fármaco cargado positivamente unido a una red polimérica cargada negativamente con iones hidrógeno proveniente de la electrólisis del agua sometida a una corriente eléctrica.

A. Complejo interpolimérico con enlace -H



B. Complejo interpolimérico iónico

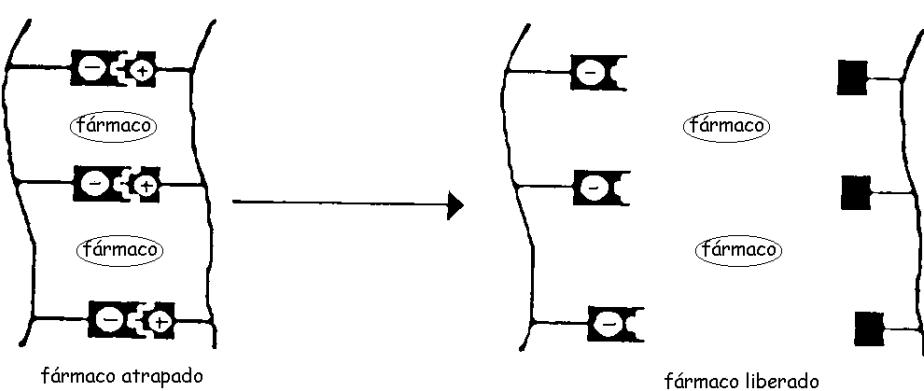


Figura 3. Representación esquemática de una matriz de polímero erosionable sometido a corriente eléctrica.

Un efecto de las reacciones electroquímicas en sistemas acuosos es el cambio de pH local alrededor de los electrodos, en el ánodo se generan iones hidronio (H^+) y en el cátodo iones hidroxilo (OH^-), esto se emplea para liberación de solutos controlada por intercambio iónico donde se produce una liberación “on-off” de un soluto cargado positivamente desde un hidrogel cargado negativamente. Otro método de liberación “on-off” mediante la erosión superficial de un polímero estimulada por una corriente eléctrica (Bae, Kwon, Kim, 1994).

3.3. Difusión. Cuando un gas, fluido o sólido está formado por dos o más componentes en diferentes concentraciones, estos siempre se desplazan en la dirección que equilibra las concentraciones (ley de Fick). Este principio difusional da sentido a la liberación controlada de fármacos.

En dosis homogéneas, un fármaco disuelto o embebido en un polímero sólido, tiende a difundirse hacia su superficie. La cantidad de fármaco liberada desde un film o una pastilla delgada es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo (Roseman e Higuchi, 1970), y la velocidad de liberación disminuye gradualmente. La cinética de liberación del fármaco está gobernada por sus propiedades físicas, particularmente por su peso molecular y su solubilidad en la matriz polimérica y en agua; por las propiedades físicas de la matriz; por su geometría; y por la cantidad de fármaco incorporado. La velocidad de difusión depende del área superficial y de la densidad de la membrana, así como de la solubilidad y del coeficiente de difusión del fármaco. Si hay suficiente fármaco para mantener una concentración interna mayor que la del medio externo, la velocidad de difusión del fármaco a través de la membrana se mantiene constante.

3.4. Ósmosis. La liberación de medicamentos por difusión a través de una barrera que controla la velocidad del proceso no resulta apropiada cuando se emplean dosis elevadas o fármacos muy solubles en agua. En este último caso se han desarrollado sistemas de administración oral controlados osmóticamente.

- La *bomba osmótica* elemental consiste en un núcleo osmótico central que contiene la droga, rodeado por una membrana semipermeable, con un orificio para la liberación.

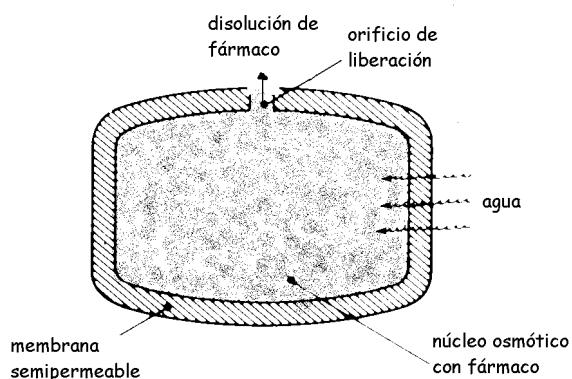


Figura 4. Sección transversal de un sistema osmótico para administración oral.

El sistema se asemeja a una pastilla convencional, pero funciona por ósmosis: el fármaco extrae agua del tracto intestinal a través de la membrana semipermeable hacia el núcleo. El agua es absorbida a una velocidad controlada por la permeabilidad de la membrana al agua y por la actividad osmótica de la formulación del núcleo. Como la estructura de la membrana no permite que la pastilla aumente su volumen, la disolución de fármaco debe abandonar el interior de la pastilla a través del pequeño orificio al mismo tiempo que el agua entra por ósmosis. El sistema osmótico mantiene una velocidad de liberación de fármaco constante hasta que se disuelve por completo, a partir de ese momento la velocidad de liberación disminuye a una velocidad predecible pero variable. Posteriormente la velocidad de liberación no se ve influenciada por cambios en el pH del tracto intestinal. La membrana inerte es excretada intacta.

- *Bombas mini-osmóticas* : Se cargan de fármaco con una jeringuilla hipodérmica especial y son implantadas subcutáneamente o en la cavidad peritoneal o conectadas por medio de una cánula especial a cualquier órgano del cuerpo.

El agente osmótico en la bomba absorbe agua del medio acuoso a una velocidad controlada por la membrana. La presión que ejerce el agua absorbida comprime la pared flexible de reserva, provocando un flujo constante a través del orificio de liberación. El regulador de flujo minimiza las pérdidas por difusión y las burbujas de aire que podrían interrumpir el flujo.

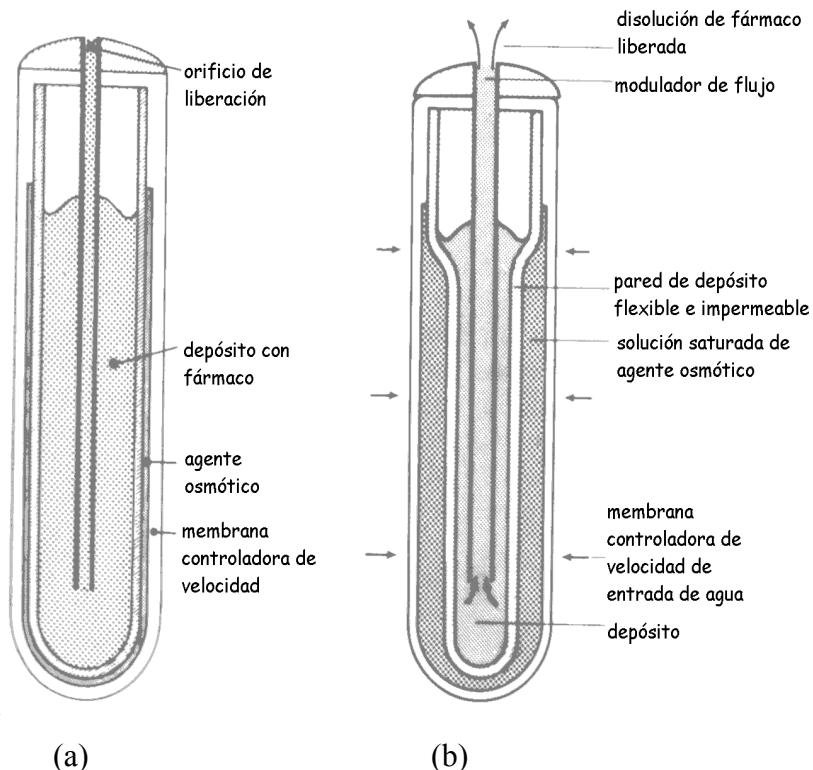


Figura 5. Sección transversal de una bomba mini-osmótica: (a) la bomba con la disolución de fármaco antes de su uso; (b) la bomba en operación.

3.5. Liberación desde liposomas. Los liposomas son estructuras de bicapa lípida formados principalmente por fosfolípidos, aunque también pueden estar involucradas otras biomoléculas. Tanto los medicamentos polares como los no polares, enzimas u otras sustancias pueden ser disueltos en el compartimiento acuoso central de los liposomas desde donde pueden difundir hacia la circulación o hacia los tejidos. Los liposomas presentan características muy similares a las matrices poliméricas, y además son capaces de entrecruzar las membranas celulares y prolongar el tiempo de vida medio en plasma de los fármacos con tiempos de vida media cortos. Debido a las propiedades difusionales de los liposomas, la cantidad de fármaco administrada puede ser reducida considerablemente y su limitada toxicidad. Además, los liposomas pueden ser unidos covalentemente a otras moléculas como anticuerpos o radioisótopos.

Existen más tipos de liberación de fármacos basados fundamentalmente en sistemas poliméricos que se pueden clasificar según la forma de incorporación del fármaco y su mecanismo general de activación, que se tratarán más adelante.

4. PROPIEDADES DE LOS POLÍMEROS QUE AFECTAN LA LIBERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.

Consideremos una membrana polimérica y una sustancia activa disuelta que se va a difundir. La cantidad de sustancia que difunde por unidad de tiempo a través de la membrana en equilibrio, es proporcional al coeficiente de difusión y a la diferencia de concentración medida a ambos lados de la membrana (también es proporcional al área e inversamente proporcional al grosor de la membrana). Como se desconoce la concentración en el interior de la membrana, y que normalmente es muy diferente a la concentración de la disolución, la diferencia de concentración medida en la disolución debe multiplicarse por el coeficiente de distribución. Este coeficiente es la relación entre la solubilidad del agente en la membrana y su solubilidad en el medio externo. La permeabilidad se define como el producto del coeficiente de difusión por el coeficiente de solubilidad. Sus dimensiones son las mismas que las del coeficiente de difusión: longitud²/tiempo..

Tabla 1. Coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros.

Soluto	Polímero	Coeficiente de difusión cm ² /s
Acetofenona	Polietileno	3,55 x 10 ⁻⁸
Acetato de clormadiona	Elastómero de silicona	3,03 x 10 ⁻⁷
Estriol	Éter de poliuretano	2 x 10 ⁻⁹
Flupenacina	Poli(metacrilato de metilo)	1,74 x 10 ⁻¹⁷
Hidrocortisona	Policaprolactona	1,58 x 10 ⁻¹⁰
17 α -hidroxi-progesterona	Elastómero de silicona	5,65 x 10 ⁻⁷
Progesterona	Elastómero de silicona	5,78 x 10 ⁻⁷
Ácido salicílico	Poli(acetato de vinilo)	4,37 x 10 ⁻¹¹

Se debe señalar que la relativamente baja difusividad y solubilidad de las macromoléculas en polímeros suele restringir las velocidades de liberación alcanzables en sistemas de liberación que emplean membranas densas no poliméricas (*Baker y Lonsdale, 1974*). Algunos valores referentes a estos parámetros se muestran en la Tabla 1. El coeficiente de difusión y la solubilidad presentan dependencias muy diferentes con la fase del polímero. Esto se tratará más adelante.

Los polímeros hidrófilos, es decir, aquellos que se pueden hinchar en agua y otros disolventes, no están sujetos a las limitaciones de los polímeros densos vistos en la tabla y se tratarán más adelante. Los polímeros porosos también pueden presentar valores mayores de los parámetros mencionados.

Coeficiente de difusión. Los coeficientes de difusión son mucho más sensibles al peso molecular de la sustancia difundida en polímeros que lo que son en líquidos de baja viscosidad. Los coeficientes de difusión dependen de la movilidad de los segmentos de la cadena polimérica. En la Tabla 2 puede verse la influencia de diversos factores en el coeficiente de difusión. La difusión de una molécula en un polímero requiere el movimiento cooperativo de varios segmentos de cadena del polímero. Por eso, las sustancias tienen coeficientes de difusión mayores en polímeros que tienen menores fuerzas intermoleculares como es el caso de las siliconas frente al poliestireno. Cuanto más bajo es el peso molecular o, para ser más exactos, el tamaño de la sustancia difundida, menor es el movimiento que se necesita en los segmentos. Por lo tanto, es más fácil para las moléculas pequeñas encontrar suficiente espacio para la difusión. Por la misma razón, un aumento en la cristalinidad del polímero disminuirá el coeficiente de difusión de la sustancia, como también lo hará un aumento en el grado de entrecruzamiento.

Tabla 2. Factores que modifican el coeficiente de difusión.

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

Los plastificantes o disolventes que aumentan la movilidad de los segmentos conducen a un aumento de los coeficientes de difusión. Si la propia sustancia que difunde es plastificante del polímero, su coeficiente de difusión aumentará. Los coeficientes de difusión son siempre mayores por encima de la temperatura de transición vítrea, T_g , del polímero que por debajo. La energía de activación para la difusión también disminuye por encima de la T_g . El coeficiente de difusión también puede aumentarse por copolimerización, por ejemplo, insertando grupos que aumenten la flexibilidad o disminuyan la cristalinidad.

Solubilidad. La solubilidad de las sustancias en los polímeros es muy sensible a pequeños cambios en la molécula como la adición de un sustituyente. La forma más ampliamente utilizada para predecir solubilidades en polímeros ha sido el empleo de los parámetros de solubilidad (*Hildebrandt y Scott, 1950*). La similitud del parámetro de solubilidad entre la sustancia activa y el polímero puede favorecer la compatibilidad y la solubilidad. Sin embargo, el número de enlaces de hidrógeno y la polaridad también son factores importantes a tener en cuenta (*Burrell, 1957*).

5. CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES.

Polímeros hidrófobos. Cuando un agente activo es dispersado en un polímero la geometría puede jugar un papel importante en la compatibilidad y velocidad de difusión. Los primeros modelos desarrollados sobre liberación fueron los de la percolación (*Siegel, 1988*) que suponen que los poros del hidrogel eran de sección uniforme pero tortuosos y, por lo tanto, una molécula debía recorrer una mayor distancia que si los poros fueran rectos. Se asumió que había lugares en los que los poros se estrechaban. Esta geometría se puede aproximar más a los polímeros porosos, el hecho de que los poros estén o no aislados del resto o conectados entre sí también influye, ya que si la porosidad aumenta, los poros estarán más conectados y la difusión del agente activo será mayor.

Polímeros hidrófilos. Incluyen a los geles entrecruzados y, por lo tanto, insolubles en agua a cualquier temperatura. Sus propiedades permiten diseñar dispositivos que pueden responder a cambios en el medio, y por ello se pueden usar en

sistemas de liberación controlada. Estos sistemas también pueden fabricarse a partir de polímeros que normalmente son solubles en agua pero que se disuelven más lentamente que el ingrediente activo. Estos polímeros también pueden entrecruzarse por una variedad de métodos.

Agradecimientos. Los autores agradecen al MCYT y a la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) las facilidades concedidas durante la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Akelah, A. y Moet, A. (editores) “*Functionalized Polymers and Their Applications*”, Chapman and Hall, Londres (1990)
- Bae, Y.H., Okano, T. y Kim, S.W., *Pharm. Res.*, **8**, 624 (1991)
- Bae, Y.H., Kwon, I.C. y Kim, S.W. “*Polymer Drugs and Drug Administration*”, Ottenbrite, R.M. (editor), 8 (1994)
- Baker, R.W. y Lansdale H.K. en “*Controlled Release of Biologically Active Agents*”, Tanquary A.C. y Lacey R.E. (editores), Advances in Exp. Medic. and Biology, Plenum, Nueva York, 47, 15-71 (1974)
- Baker, R.(editor) en “*Controlled Release of Bioactive Materials*”, Academic Press, Nueva York (1980)
- Baker, R.W. (editor) en “*Controlled Release of Biologically Active Agents*”, Wiley & Sons, Nueva York, 1 (1987)
- Bascones, A., Vega, J.M., Olmo, N., Lizarbe, M.A. y Gavilanes, J.G. en “*Polymeric Biomaterials*”, Dumitriu S. (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pag. 277 (1994)
- Bauser, H. y Chmiel, H. “*Polymers in Medicine: Biomedical and Pharmacological Applications*”, E. Chiellini y P. Giusti (editores), Plenum Press, Nueva York, pag. 297 (1983)
- Black, J. “*Biological Performance of Materials*”, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pag. 3 (1981)
- Brannon-Peppas, L. y Peppas, N.A., *J. Controlled Release*, **8**, 267 (1980)
- Bruck, S. D. y Mueller, E. P., *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 133 (1988)
- Burgmayer, P. y Murry, R.W., *J. Am. Chem. Soc*, **104**, 6139-6140 (1982)

- Burrell, H., *Offic. Diag. Feder. Paint. Technol.*, **29**, 1069-1076 (1957)
- Chandrasekaran, S.K., Wright, R.M. y Yuen, J. en “*Controlled Release Delivery Systems*”, T.J. Roseman y S.Z. Mansdorf (editores), Marcel Dekker, Inc, Nueva York, pag.1 (1983)
- Civiale, C., Ritschel, W.A., Shiu, G.K., Aiache, J.M. y Beyssac, E., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **13**, 491 (1991)
- Collet, J.H., Attwood, D. y Wood, J.M., *Polym. Prep.*, **24**, 62 (1983)
- Drobnick, J. y Rypacek, F., *Adv. Polym. Sci.*, **57**, 1 (1984)
- Dumitriu, S. (editor) “*Polymeric Biomaterials*”, Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1994)
- Dumitriu, S. y Dumitriu D. en *Polymeric Biomaterials*, Dumitriu, S. (editor) Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pag. 41 (1994)
- Ebert, C. D., Lee, E. S., Deneris, J. y Kim, S. W., *Adv. Chem. Ser.*, 199: 161 (1982).
- Escales, F., Galante, J., Rosotke, W. y Coogan, P., *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 175 (1976)
- Fassihi, R.A. y Ritschel, W.A., *J. Pharm. Sci.*, **82**, 750 (1993)
- Gehrke, S.H. y Cussler, E.L., *Chem. Eng. Sci.*, **44**, 559 (1989)
- Graham, N. B., *Chemistry and Industry*, **15**, 482 (1990)
- Gregoriadis, G.(ed) en *Drug Carriers in Biology and Medicine*, Academic Press, Nueva York (1979)
- Gross, L., Encyclopedia of Polymer Science *Science and Engineering*, J.I. Krosschwitz (editor), Wiley & Sons, Nueva York, 2, pp. 243 (1985)
- Hepel, M. y Fijalek, Z. “*Polymer Drugs and Drug Administration*”, Ottenbrite, R.M. (editor), 7 (1994)
- Hildebrandt, J.H., Scott, R.L. “*The Solubilities of Nonelectrolites*”, Reinhold, Nueva York, 1950
- Jalil, R., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 2353 (1990)
- Jeyanthi, R. y Rao, K. P., *Biomaterials*, **11**, 238 (1990)
- Jozefonvicz, J. y Jozefowicz, M. en “*Polymeric Biomaterials*”, Dumitriu S. (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pag. 394 (1994)
- Kálal, J., *Makromol. Chem. Supl.*, **2**, 215 (1979)
- Kopecek, J., Andersen, J.M. y Kim, S.W. (editores) en “*Recent Advances in Drug Delivery Systems*”, Plenum Press, Nueva York, 41 (1984)

- Kou, J.H., Amidon, G.L. y Lee, P.I., *Pharm. Res.*, **5**, 592 (1988)
- Kroschwitz, J.I. (editor) “*Polymer: Biomaterials and Medical Applications*”, Wiley & Sons, Nueva York (1989)
- Langer, R., *Chem. Eng. Commun.*, **6**, 1 (1980)
- Langer, R.S. y Peppas, N. A., *Biomaterials*, **2**, 201 (1981)
- Langer, R.S. y Peppas, N. A., *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **23**, 61 (1983)
- Langer, R., Vima, L. G., Tamado, J. A. y Witermantel, E., *Biomaterials*, **11**, 738 (1990)
- Lee, P.I., *Polymer*, **25**, 973 (1984)
- Lemmer, B., *J. Control. Rel.*, **16**, pp.63-74 (1991)
- Lyman, D. J. y Rowland, S. M. “*Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*”, J.I. Krosschwitz (editor), Wiley & Sons, Nueva York, **2**, pp. 267 (1985)
- Mazer, N.A., *J. Control. Rel.*, **11**, 343-356 (1990)
- Paris, E., King, M.W., Guidoin, R.G., Delorme, J.M., Deng, X. y Douville, Y. en “*Polymeric Biomaterials*”, Dumitriu S. (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pag. 245 (1994)
- Pitha, J., *Adv. Polym. Sci.*, **50**, 2 (1983)
- Puisieux, F., Barrat, G., Benita, S., Couaraze, G., Couvreur, P., Devissaguet, J.P., Dubernet, C., Fattal, E., Fessi, H., Vanthier, C. en “*Polymeric Biomaterials*”, Dumitriu, S. (ed.) Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pag. 749 (1994)
- Pywell, E.J., Yalkowsky, S.H. y Collet, J.H., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 1767 (1986).
- Ranade, U.V., *J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 10 (1990)
- Rastrelli, A. en “*Polymeric Biomaterials*”, Dumitriu S. (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pag.313 (1994)
- Roseman, T. y Higuchi, W.I., *J. Pharm. Sci.*, **59**, 353 (1970)
- Sawahata, K., Hara, M., Yasunaga, H. y Osada, Y., *J. Control. Rel.*, **14**, 253-262 (1990)
- Siegel, R.A. en “*Control. Rel. of Drugs: Polymer and Aggr. Systems*”, Resoff, M. (editor), VCH: Nueva York, pags.1-51 (1988)
- Sinko, P. y Kohn, J., *Pol. Deliv. Sys.*, pags.18-21, Ottenbrite, R.M. (editor), (1994)
- Szycher, M., Siciliano, A.A. y Reed, A.M. en “*Polymeric Biomaterials*”, Dumitriu S. (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pag. 233 (1994)
- Theeuwes, F.J., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 198 (1975)

- Urquhart, J. (editor) en “*Controlled Release Pharmaceuticals*”, American Pharmaceutical Association, Washington, pag. 13 (1981)
- Urquhart, J., *Drugs*, **23**, 207 (1982)
- Vert, M., *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **2**, 291 (1986)
- Ward, R., Hu, C.B., Tsuchiyama, B., O'Connor, D., Klevgard, P. y Duffy, T., *Proceedings: Contractors Meeting, Devices and Technology Branch*, Division of Heart and Vascular Diseases, NHLBI, Publication Nº 81-1123. National Institutes of Health, Bethesda Md., pags. 158-159, Sept. 1981
- Wood, J.M., Attwood, D. y Collet, J.H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 1 (1982)