

# Los biopolímeros como materiales para el desarrollo de productos en aplicaciones farmacéuticas y de uso biomédico

## Biopolymers as materials for developing products in pharmaceutical applications and biomedical uses

Manuel Guillermo Rojas Cortés<sup>1</sup>, Bibiana Margarita Vallejo Díaz<sup>2</sup> y Jairo Ernesto Perilla<sup>3</sup>

### RESUMEN

Los biopolímeros han sido ampliamente estudiados en aplicaciones farmacéuticas para modificar la liberación de principios activos, localización de los fármacos en su diana terapéutica, sobrepaso de barreras fisiológicas (tisulares y celulares) y la protección de agentes terapéuticos inestables a las condiciones fisiológicas presentes en las vías de administración menos invasivas. Así mismo, es notable la importancia en el uso de biopolímeros para el diseño de los nuevos dispositivos biomédicos combinados, en los cuales la necesidad de incorporar sustancias con actividad farmacológica ha llevado a la generación de novedosas alternativas para el tratamiento de enfermedades en el ser humano, acercando el diseño de sistemas terapéuticos farmacéuticos al concepto de "diseño integral de producto a la medida". Este documento presenta una revisión sobre las tendencias en el uso de biopolímeros al diseño de productos con aplicaciones farmacéuticas y biomédicas, así como los elementos necesarios que debe conocer el ingeniero para obtener un material que pueda ser utilizado en el campo de la salud y pretende servir de referencia al estado del arte en este campo específico del conocimiento.

**Palabras clave:** biopolímeros, liberación modificada, sistemas terapéuticos, dispositivos biomédicos.

### ABSTRACT

Biopolymers have been widely studied for use in pharmaceutical applications. They have been used for modifying drug release, orientating a drug towards its therapeutic target, penetrating physiological barriers (tissues and cells) and protecting unstable therapeutic agents against physiological conditions which are present in a less invasive administration routes. The importance of biopolymers in designing new biomedical devices must thus be stressed, especially when a pharmaceutical substance must be incorporated into a polymer matrix. A new generation of alternatives for human health has thus been generated by designing pharmaceutical therapeutic systems in line with the concept of "integrated custom-made product design". This document reviews the trends concerning using biopolymers for designing products having pharmaceutical and biomedical applications. The paper also introduces the elements which should be mastered by engineers for obtaining material which can be used in the health field and tries to provide a reference point regarding the state of the art in this specific field of knowledge.

**Keywords:** biopolymer, modified release, therapeutic system, biomedical device.

Recibido: noviembre 16 de 2007

Aceptado: febrero 28 de 2008

### Introducción

Las aplicaciones médicas y farmacéuticas de los biopolímeros constituyen actualmente uno de los campos de mayor interés en los desarrollos de macromoléculas, por su utilización como dispositivos terapéuticos cardiovasculares, ortopédicos, oftalmológicos y dentales, sustitutos de la piel, sistemas de liberación de fármacos y sensores para propósitos de diagnóstico.

Los polímeros fueron incluidos oficialmente en el campo farmacéutico en 1980 en la Farmacopea Americana USP XX y

desde entonces se han empleado como auxiliares de formulación en medicamentos y como materiales de envases y empaques (Martin, 1993; USP, 2006).

La aplicación de estos materiales en el campo biomédico y en sistemas terapéuticos farmacéuticos conlleva la formación de una interfase con el sistema biológico, que requiere alta biocompatibilidad por parte del polímero (Rosero, 2003). Los polímeros biocompatibles se pueden obtener de fuentes naturales o sintéticas y al ser introducidos en el sistema biológico se consideran biomateriales poliméricos o biopolímeros (Ratner, 2004).

<sup>1</sup> Químico farmacéutico, Universidad Nacional de Colombia. Profesional, Investigación & Desarrollo Carval de Colombia S.C.A. manuelqf@gmail.com, mgrojasc@unal.edu.co

<sup>2</sup> Química farmacéutica. Especialista, Gerencia de Tecnología, M.Sc., en Ingeniería de Materiales y Procesos. Candidato a Doctor, Ingeniería Química. Profesora, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. bmvallejod@unal.edu.co.

<sup>3</sup> Ingeniero químico. M.Sc., Ingeniería Química. Ph.D., en Ingeniería de Polímeros. Profesor, Departamento de Ingeniería Química y Ambiental, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. jeperillap@unal.edu.co

El desarrollo de nuevos biopolímeros ha evolucionado paralelamente a los avances en las tecnologías de síntesis, purificación y análisis, esto ha permitido orientar el tratamiento de las enfermedades al campo de la ciencia molecular, desarrollando nuevos sistemas terapéuticos en los cuales los biopolímeros son parte importante de su composición, así como su empleo en la ingeniería de tejidos (Dill, 1999; Stupp *et al.*, 2005; Justo, 1998, Brocchini, 2001). Esta situación ha hecho que la ciencia e ingeniería de polímeros cada vez tenga mayor injerencia en campos de las ciencias farmacéuticas y la medicina.

Con el objeto de visualizar el estado del arte de los biopolímeros en los campos farmacéutico y biomédico e identificar hacia dónde se orientan las investigaciones a nivel mundial, se desarrolló la siguiente revisión, en donde se expondrán los avances logrados en liberación modificada de principios activos, localización a dianas farmacológicas, sobrepaso de barreras fisiológicas, protección de principios activos frente a condiciones fisiológicas, así como las tendencias en el diseño de dispositivos biomédicos y la forma en que los principios básicos de la ingeniería química entran a ser fundamentales en la obtención de biopolímeros para la generación de estos sistemas complejos.

## Sistemas terapéuticos farmacéuticos y dispositivos biomédicos

Un sistema terapéutico farmacéutico (STF) consta fundamentalmente de un módulo de liberación, un programa terapéutico, un soporte o medio de transporte y uno o varios fármacos o principios activos (ver Figura 1).

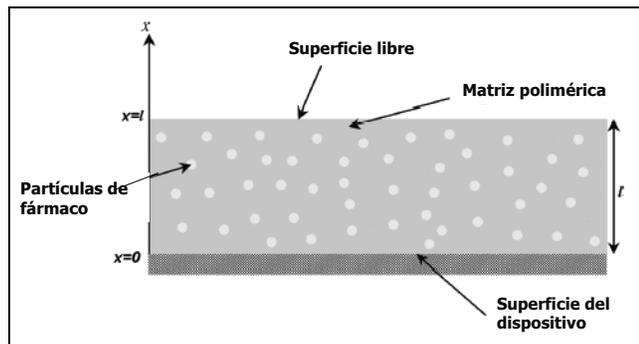


Figura 1. Esquema de un sistema terapéutico farmacéutico (Vallejo, 2007)

El módulo de liberación es la parte del sistema que garantiza la entrega del fármaco o sustancia activa de acuerdo con un programa terapéutico, establecido en el diseño. Allí puede encontrarse una cámara simple o múltiple que almacena el principio activo, el reservorio; la vía o puerta de salida, que puede ser la superficie entera del dispositivo, uno o varios orificios o una cánula; los elementos que generan el potencial químico o mecánico para la liberación, que pueden ser gradientes de concentración, desplazamiento de émbolos, imanes o campos eléctricos (Bohórquez, 1996; Gopferich y Langer, 1995; Su y Lin, 2004).

El programa terapéutico incluye aquellos elementos que definen velocidad y tiempo de liberación, tratando de seguir ritmos fisiológicos internos. De esta forma se puede programar el perfil farmacocinético según las necesidades terapéuticas, se disminuyen efectos secundarios y se reduce el incumplimiento por parte del paciente (Zweers, 2003).

El soporte integra todos los elementos y entra en contacto con el biosistema; requiere adaptación completa al lugar anatómico de emplazamiento final y ha de ser inerte en relación al fármaco y al medio (Bohórquez, 1996; Sáenz, Hernández, López, 2004).

Los STF pueden ser clasificados como sistemas pasivos en los cuales se encuentra un elemento del tipo membrana semipermeable, o una cubierta cuya capacidad para liberar el fármaco queda plenamente establecida en el momento de la elaboración. También se encuentran los sistemas activos en los cuales la forma farmacéutica tiene un control que se activa por una señal externa, con el fin de modular la liberación del fármaco.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, un dispositivo biomédico se define como cualquier instrumento, aparato o máquina utilizado para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o que sirva para detectar, medir, restablecer o modificar la estructura o el funcionamiento del organismo con un fin sanitario determinado (Rojas, 2004).

La tendencia en el diseño de estos dispositivos conlleva la necesidad de incorporar sustancias con actividad farmacológica, diferenciándolos de los dispositivos biomédicos y sistemas terapéuticos convencionales (Matsuda, 2002), esto ha permitido la generación de una nueva clase de dispositivos biomédicos con efecto farmacológico, denominados para fines de regulación en Colombia como dispositivos biomédicos combinados (Invima, 2005).

La Tabla 1 presenta un compendio de la clasificación según ISO 10993-5, ISO 10993-10, ISO 10993-11, ISO 10993-3, ISO 10993-6, ISO 10993-4, aceptada para algunos dispositivos biomédicos en función del contacto con la piel humana (Wallin, Arscott, 1998; Wallin, Upman, 1998a; Wallin, Upman, 1998b; Jhonson, Upman, Wallin, 1998; Wallin, Upman, 1998c; Buchanan *et al.*, 1998).

## Aplicaciones farmacéuticas

### Biopolímeros para modificar la liberación de fármacos

El empleo de los biopolímeros en el control de la liberación busca la dosificación del fármaco a través de la matriz polimérica en flujos dentro de su ventana terapéutica, esto conlleva a la reducción de efectos adversos por fluctuación en las concentraciones plasmáticas del fármaco y la disminución del número de dosis necesarias del medicamento (Sáenz, Hernández y Angulo, 2004; Lastres, 2002).

Tabla 1. Clasificación de los dispositivos biomédicos

Categoría de dispositivo y superficie de contacto		Ejemplo
Dispositivos de superficie	Piel	Electrodos, prótesis externas, grapas de fijación, vendajes de compresión, monitores de varios tipos.
	Membranas mucosas	Lentes de contacto, catéteres urinarios, dispositivos intravaginales e intraintraestomacales (tubos para el estómago, sigmoidoscopio, colonoscopio, gastroscopio), tubos endotraqueales, bronqueoscopio, prótesis dental, dispositivos para ortodoncia).
	Piel comprometida o abierta	Vestido para tejido ulcerado, quemado o granulado o en mecanismos de curación, parches oclusivos.
Dispositivos de comunicación externa	Ruta indirecta a la sangre	Suministro de sangre y de soluciones
	Comunicación con tejido/ hueso/ dentina	Laparoscopios, artroscopios, sistemas de drenaje, cementos dentales, materiales de relleno dental, grapas de piel
	Circulación (sangre)	Catéteres intravasculares, electrodos temporales de marcapasos, oxigenadores, tubos oxigenadores extracorpóreos, dializadores, tubos de diálisis y accesorios, hemoadsorbentes e inmuno adsorbentes.
Dispositivos implantados	Tejidos/huesos	Pines ortopédicos, placas, reemplazo de juntas, prótesis óseas, cementos y dispositivos intraóseos, marcapasos, dispositivos para distribución de fármacos, sensores neuromusculares y simuladores, reemplazo de tendones, implante de senos, laringe artificial, ganchos de fijación.
	Sangre	Electrodos de marcapasos, válvulas de corazón, injertos vasculares, dispositivos de asistencia ventricular

Los biopolímeros pueden controlar la liberación del fármaco por varios mecanismos, como se describe a continuación.

### Sistemas de liberación controlada por difusión

La difusión del fármaco es regulada por el biopolímero desde el sistema terapéutico hacia su exterior formando una membrana que rodea el fármaco, creando un reservorio. Esta forma de liberación se presenta en implantes, sistemas transdérmicos y dispositivos de administración oral, como sistemas matriciales (Langer y Peppas, 1981; Thacharodi y Panduranga, 1996; Peppas y Wright, 1998) (ver Figura 2). Con este mecanismo se han conseguido tiempos de liberación prolongados, como en el caso de cápsulas a base de polidimetilsiloxano o copolímeros de etilen-acetato de vinilo (EVA),

implantadas subdérmicamente en la parte superior del brazo para la liberación controlada de levonorgestrel, un anticonceptivo, por períodos de hasta siete años, siguiendo una cinética de orden cero (Ba et al., 1999; Sivin et al., 2000; Brache et al., 2006).

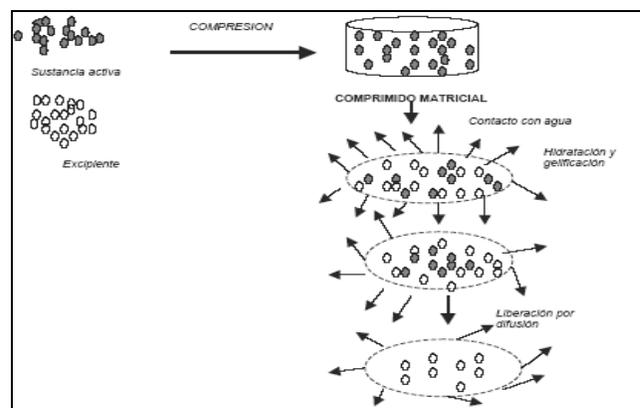


Figura 2. Esquema de un sistema controlado por difusión (Vallejo, 2003)

### Sistemas de liberación controlada por activación de solvente

En estos dispositivos la velocidad de liberación del fármaco es controlada por la velocidad de difusión del agua hacia su interior. El sistema polimérico puede hincharse, generando canales o poros para la salida del fármaco, o en otros casos impulsarlo por un sistema osmótico, como el caso de la bomba osmótica, que emplea membranas rígidas semipermeables a base de acetato de celulosa (Santus y Baker, 1995; Ozdemir y Sahin, 1997) (ver Figura 3). El sistema ha sido empleado en la administración de fármacos como ibuprofeno, pseudoefedrina y nifedipino, entre otros.

### Sistemas de liberación controlada por reacción química o enzimática

La liberación del fármaco está determinada por una reacción química de tipo hidrolítico o enzimático, en este caso los polímeros biodegradables están constituidos principalmente por monómeros biocompatibles, que se eliminan del organismo por rutas fisiológicas convencionales sin generar alteraciones homeostáticas de este (Langer y Peppas, 2003).

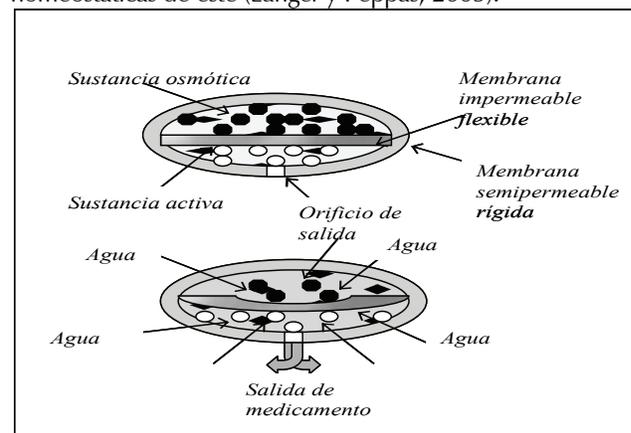


Figura 3. Esquema de una bomba osmótica (Vallejo, 2003)

Un avance significativo en estos sistemas ha sido el diseño de matrices que presentan biodegradación superficial (ver Figura 4), conseguidas al polimerizar polianhídridos (monómeros insolubles) por medio de uniones hidrolizables, manteniendo el agua fuera del sistema, evitando así una posible degradación. Este enfoque ha sido explorado en el desarrollo de implantes a base de poli[1,3-bis(p-carboxifenoxi)] propano: ácido sebásico (PCPP:SA), cargados con carmustina [1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea] (BCNU), para la liberación localizada de agentes quimioterapéuticos en el cerebro (Siepmann, 2006).

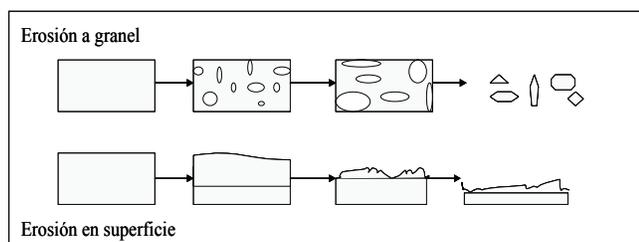


Figura 4. Esquema que representa las formas de erosión (Lloyd, 2001)

### Sistemas de liberación controlada por el ambiente fisiológico

Algunos polímeros han recibido la denominación de “inteligentes” (Peppas, 2004a) por responder súbitamente a modificaciones de las condiciones físicas o químicas en el ambiente con cambios pronunciados en sus propiedades. Los estímulos a los que responden los polímeros pueden ser: (i) físicos, como la temperatura, la fuerza iónica, los solventes, radiaciones, campos eléctricos, estrés mecánico, presión, radiaciones sónicas y campos magnéticos; (ii) químicos, como el pH, iones específicos y agentes químicos; y (iii) bioquímicos, como sustratos de enzimas, ligandos afines y otros agentes biológicos (Peppas et al., 2000) (ver Figura 5).

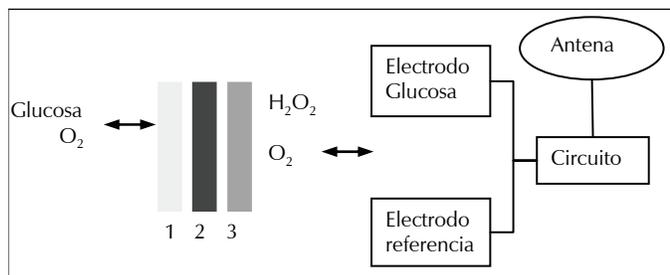


Figura 5. Esquema de un Sistema Sutorregulado (Lloyd, 2001)

Los materiales con estas propiedades son polímeros como la poli(N-isopropilacrilamida) (PMIPAA), que presenta precipitación inducida térmicamente a 32° C (temperatura crítica mínima de solución). También se han desarrollado especialmente para uso en inyectables copolímeros tribloque biodegradables de poli (etilenglicol-b-(DL-ácido áctico-co-ácido glicólico)) (PEG-PLGA-PEG y PLGA-PEG-PLGA), que gelifican térmicamente, permitiendo su administración en forma de soles y su posterior gelificación en el interior del organismo (Peppas, Bures, 2000; Heller, Hoffman, 2004; Berger et al., 2004; Balakrishnan, Jayakrishnan, 2005).

Los polímeros sensibles al pH tienen importancia en la modificación de la liberación de fármacos, debido a los diferentes pH presentes en el cuerpo que pueden modular su localización en lugares específicos o en condiciones fisiológicas especiales, los polímeros como el quitosano o hidrogeles de ácidos acrílicos son algunos ejemplos (Abramson et al., 2004).

En este grupo se encuentran además los hidrogeles bioadhesivos, que forman enlaces de hidrógeno y asociaciones moleculares con la glicoproteína mucina, siendo el más conocido el poli (ácido acrílico) ligeramente entrecruzado o Carbomero® (Tan et al., 2000, Ameye et al., 2005; Mulhbachter et al., 2006).

Algunos estudios se han enfocado en la consecución de hidrogeles con respuesta a glucosa, basados en sistemas autorregulados sensibles a un sustrato, atrapando en su superficie enzimas (glucosa oxidasa) que al estar en presencia del sustrato generan subproductos que alteran el pH circundante (ácido glucónico) y median la liberación del fármaco. Estos sistemas son elaborados por inmovilización de glucosa oxidasa y catalasa en geles de poli (dimetil aminoetil metacrilato-g-etilenoglicol) en forma de discos y micropartículas (Langer, 1998; Langer y Tirrel, 2004).

En el desarrollo de sistemas inteligentes, los dispositivos tipo gatillo presentan una liberación súbita de su contenido al ser estimulados por un sustrato específico, y han mostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de adictos a morfina, al liberar naltrexona (antagonista) como respuesta a la presencia de la sustancia en el organismo. Se fundamentan en sistemas terapéuticos con recubrimientos impermeables que contienen enzimas atrapadas para su degradación pero que son únicamente activadas por la molécula estimuladora sustrato-específico (morfina) (Podual et al., 2000).

### Sistemas de liberación particulados

El tamaño de la partícula es determinante en la velocidad de disolución mientras menor sea su tamaño, mayor será el área superficial disponible para la disolución. En el diseño de los novedosos sistemas de liberación modificada se cuenta con: (i) microcápsulas, similares a sistemas tipo reservorio, (ii) microesferas, similares a sistemas monolíticos, (iii) conjugados de biopolímeros-proteínas o biopolímeros-fármacos, para localizar y proteger los principios activos, (iv) micelas poliméricas, para transportar fármacos poco solubles y (v) liposomas.

Las microcápsulas se han empleado para liberación de orden cero de fármacos por periodos de tiempo prolongados, sin embargo sus procesos de manufactura son costosos y existe posibilidad de ruptura de la membrana que contiene el fármaco (Langer, 1998). Las microesferas son preparadas por métodos como separación de fases, liofilización o técnicas de reducción de tamaño (molienda o micronizado). Respecto a los conjugados con proteínas, estos tienen una vida media corta en el plasma, para aumentarla se han conjugado con polietilén glicol (PEG), que protege a las proteínas de la degradación enzimática y por ende disminuye su inestabilidad;

en cuanto a los conjugados con fármacos son estables en plasma y han sido empleados para tratamientos contra el cáncer por la retención y permeabilidad que se logra en las células tumorales, siendo el más utilizado el poli[N-(2-hidroxipropilmetacrilamida)](HPMA) (Keys *et al.*, 1998).

De otra parte, las micelas poliméricas (copolímeros de bloque anfifílico) se utilizan como sistemas de liberación de fármacos por la capacidad para solubilizar fármacos poco solubles en agua e incrementar su biodisponibilidad, los más empleados son los polímeros de PEG. Finalmente, los liposomas pueden atrapar tanto solutos solubles en agua en su capa interna, como solutos liposolubles en las bicapas lipídicas, ofreciendo protección a las sustancias contenidas en su interior y una reducción de los efectos adversos a nivel sistémico (Langer y Peppas, 2003; Keys *et al.*, 1998).

El empleo de las nanopartículas cobra importancia en los estudios de liberación de fármacos, por la capacidad que presentan para transportar una gran variedad de sustancias a distintas zonas del organismo, manteniendo un efecto sostenido en el tiempo; los biopolímeros más empleados han sido poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA) y sus copolímeros poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (Kavimandan, 2006).

### Empleo de polímeros estrella

Los polímeros estrella corresponden a una nueva generación de estructuras poliméricas altamente ordenadas y ramificadas de construcción arborescente, con monodispersión de tamaños. Su arquitectura estructural presenta tres componentes básicos bien definidos, un cuerpo, una cápsula interior y grupos funcionales terminales, que permiten adecuar estos sistemas para aplicaciones a la medida de las necesidades del paciente; entre los más utilizados están los dendrímeros, como las poli (amidoaminas) (PAMAM) (Tomalia y Frechet, 2005; Tomalia, 2005).

La formación de sistemas particulados con formas y tamaños bien definidos es de gran interés en aplicaciones para la liberación de fármacos y transfección de genes. Los agentes bioactivos pueden encontrarse encapsulados en el interior de los polímeros estrella, unidos químicamente o adsorbidos físicamente a la superficie de los dendrímeros. Estos sistemas terapéuticos, sin embargo, han presentado desventajas atribuidas a la gran cantidad de cargas positivas presentes en la superficie, que los hacen no biocompatibles con las membranas fisiológicas, por lo cual se han introducido moléculas de PEG y ácidos grasos en su superficie que apantallan o neutralizan las cargas superficiales de estos (Svenson y Tomalia, 2005).

En el desarrollo de dendrímeros hidrosolubles la superficie amínica de PAMAM se modifica con tris (hidroximetil)aminometano (TRIS), para ser empleado con fármacos aromáticos carboxílicos como antibacteriales que se liberan a pH bajos (Svenson y Tomalia, 2005).

### Biopolímeros para localizar selectivamente fármacos en el organismo

El desarrollo de materiales en este sentido busca esencialmente la reducción de efectos adversos al localizar la terapia en su diana terapéutica, condición de gran utilidad cuando los principios activos son muy tóxicos.

#### Localización en tumores

El diseño de sistemas quimioterapéuticos direccionado a tumores se basa en el concepto de localización pasiva, donde las partículas gruesas son acumuladas en el tejido tumoral debido a que presentan un lecho capilar poroso que favorece la captación de partículas gruesas que son introducidas a las células normales sanas únicamente por procesos de endocitosis (Podual *et al.*, 2000). De allí que se busque el incremento del tamaño de los agentes quimioterapéuticos ligándolos a polímeros solubles (sistemas de liberación controlada química o enzimáticamente), encapsulación de nanotransportadores, como nanoesferas poliméricas, micelas poliméricas, emulsiones lipídicas, liposomas y polímeros tipo estrella (Degertekin *et al.*, 2003; Tabata *et al.*, 1998).

Los conjugados de polímero-fármaco se han explorado como uno de los nuevos enfoques en la quimioterapia del cáncer. Los fármacos pueden ser conjugados al polímero empleando varias uniones degradables, además los diferentes ligandos pueden ser unidos a la columna polimérica para una localización específica del fármaco, como en el caso de la Doxorubicina, Paclitaxel, Campotecina o Platino, que se conjugan a polímeros de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA), poliglutamato y polietilenglicol, estos polímeros conjugados tienen como ventaja aumentar la solubilidad y/o aumentar el tiempo de vida útil y biodisponibilidad de los principios activos, reduciendo la dosis requerida y la toxicidad asociada a éstos (Hagerstrom 52). Se ha comprobado mediante estudios que los conjugados de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA) y Doxorubicina incrementan la afinidad del fármaco por los melanomas, además de aumentar en un orden de cinco a diez veces la dosis tolerada por el organismo (Modi, Jain y Kumar, 2004).

#### Bioadhesión-mucoadhesión

La bioadhesión es un fenómeno en el cual dos materiales, siendo al menos uno de ellos de naturaleza biológica, son mantenidos juntos por medio de fuerzas interfaciales por períodos de tiempo prolongado, y ha sido estudiada en el campo farmacéutico para localizar la liberación de los fármacos en su sitio activo o de máxima absorción. El diseño de productos mucoadhesivos permite la administración sobre mucosas, oral, gastrointestinal, nasal, oftálmica y vaginal (Peppas y Huang, 2004).

En la administración transdérmica el efecto de bioadhesión incrementa notablemente la absorción de los agentes farmacológicamente activos, como en el caso de parches transdérmicos a base de Carbopol® 934, que se comporta como

bioadhesivo (Shin *et al.*, 2005). También han sido explorados como vehículos mucoadhesivos en rutas oftálmicas polímeros polianiónicos, como poli (ácido galacturónico), carboximetilquitina y polímeros a base de ácido hialurónico, en el transporte de sales de Ciclopentolato y Pilocarpina, incrementando el tiempo de acción en el tratamiento del glaucoma (Luo *et al.*, 2000; Saetone *et al.*, 1994).

Gracias al efecto bioadhesivo ha sido posible localizar terapias sostenidas en el tiempo dentro del estómago, para el tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*, mediante el empleo de nanopartículas bioadhesivas a base de gliadina (proteínas de gluten de trigo) (Arango *et al.*, 2004).

### **Adición de moléculas biorreconocibles e impresión molecular**

Estos métodos son de desarrollo reciente y se caracterizan por ser más selectivos en la localización activa de fármacos. Se han identificado algunas moléculas biorreconocibles para el uso específico en terapias localizadas, por ejemplo, la lecitina (glicoproteína), para que sea reconocida por los componentes glicosilados de la mucosa nasal, y aumenten así la absorción de nanopartículas a base de poli (etilenglicol)-poli (ácido láctico) que pueden ser empleadas para el transporte de fármacos destinados a actuar a nivel del cerebro (Gao *et al.*, 2006).

La impresión molecular es un técnica reciente para la creación de polímeros sintéticos que presenten una alta sensibilidad por moléculas pequeñas, incluye la polimerización de monómeros funcionales previamente ligados a una molécula plantilla de interés, la cual es extraída del polímero entrecruzado, quedando una estructura polimérica complementaria y de alta afinidad por esta (Peppas, 2004).

Los materiales de mayor interés para ser tratados por esta tecnología son los polímeros basados en silicio, metacrilatos y acrilatos, permitiendo la consecución de terapias inteligentes o a la medida de la necesidad del paciente (Bures, 2001), como se presenta en la impresión molecular de plantillas de glucosa a copolímeros de 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) y poli(etilenglicol) dimetacrilato (PEG600DMA) que pueden emplearse en atrapamiento de glucosa plasmática o para el desarrollo de sistemas terapéuticos de liberación mediada por esta sustancia endógena, en terapias de diabetes insulino-dependientes (Oral y Peppas, 2004).

En algunos casos la localización de las sustancias activas se consigue por medio de recubrimientos poliméricos superficiales, como en el caso de nanopartículas a base de poli (butilcianoacrilatos) recubiertas con polisorbato 80, que generan la adsorción de ApoE (apolipoproteína), la cual es transportada endógenamente al cerebro, donde interactúa con receptores específicos de LDL (lipoproteína de baja densidad), útiles para el transporte de fármacos para acción local en el cerebro.

### **Localización por administración quirúrgica de sistemas terapéuticos**

En algunas ocasiones, cuando se requiere la intervención quirúrgica del paciente, se aprovecha para introducir sistemas terapéuticos farmacéuticos; por ejemplo, se han utilizado implantes de matrices biodegradables en forma de láminas a base de polianhídridos que presentan degradación superficial como los copolímeros de 1,3-bis(p-carboxifenoxi)propano (CPP) y ácido sebásico 20:80 cargados con carmustina [1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea] (BCNU) en el tratamiento de glioma maligno, para erradicar las células tumorales remanentes, luego de la extracción quirúrgica de tumores cerebrales (Dang *et al.*, 1996).

### **Biopolímeros para mejorar el sobrepaso de fármacos a través de barreras tisulares o celulares**

El sobrepaso de barreras es un paso fundamental en la consecución de la acción de los sistemas farmacológicamente activos, constituye un punto central en la investigación de formas farmacéuticas con un mínimo nivel de invasión y permite la administración de fármacos por diferentes rutas: oral, nasal, transdérmica, pulmonar, bucal, ocular, vaginal y rectal, con el fin de reemplazar favorablemente la vía intravenosa de poca acogida por los pacientes, especialmente cuando se trata de terapias crónicas, como en el tratamiento de diabetes insulino-dependientes (Morishita *et al.*, 2005).

Una de las aplicaciones en la administración por vías oral de macromoléculas activas (péptidos o proteínas) es el empleo de polímeros aniónicos basados en poli (ácido acrílico) (PAA) o poli (ácido metacrílico) (PMAA), que atrapan iones calcio en la luz intestinal, generando modificaciones en la membrana gastrointestinal y facilitando el ingreso de las macromoléculas (Kaparissides *et al.*, 2006). Como alternativa para la administración de insulina, esta puede unirse a moléculas biorreconocibles por la membrana intestinal, empleando hidrogeles sensibles al pH, como poli (ácido metacrílico) con cadenas de poli(etilenglicol) (PEG) injertadas P(MAA-g-EG), cargados con insulina conjugada a transferían, que aumenta notablemente su permeabilidad, al ser reconocida por los receptores de las membranas intestinales (Peppas, 2004a; Kaparissides *et al.*, 2006).

En el caso de productos administrados por vía transdérmica se presentan ventajas en cuanto a la ausencia de enzimas proteolíticas y evasión del efecto de primer paso, pero presenta impedimentos en la permeación de sustancias hidrofílicas y de alto peso molecular. Los avances en esta ruta incluyen métodos ultrasónicos que buscan la alteración en la permeabilidad del estrato córneo (Mitragotri, 2001; Mitragotri *et al.*, 2000).

La tendencia en el paso de barreras celulares es la formación de un complejo fármaco-transportador que es colocado sobre la superficie de una célula, este es introducido en un endosoma rodeado por una membrana que acidifica su entorno, a las pocas horas el endosoma circulará hasta los lisoso-

mas ricos en enzimas descomponiendo el contenido endosomal. Entonces, para generar una respuesta a nivel celular (terapia génica), es necesario que el agente activo escape del endosoma antes de que sea embebido en los lisosomas.

Se ha estudiado el comportamiento de polímeros a base de ácido alfa-alkilacrílico en solución, que pueden protonarse en medio ácido interactuando y desnaturalizando las membranas endosomales, permitiendo la liberación del principio activo en el citosol, siendo de utilidad para productos de transfección genética no viral (Hoffman, 2004).

### **Biopolímeros para proteger la estabilidad de los fármacos**

La protección de sustancias activas es un tema que ha tomado importancia en los últimos años principalmente por el creciente desarrollo de productos biotecnológicos, generalmente péptidos y proteínas, debido a que los medios fisiológicos presentan condiciones adversas como: pH, fuerza iónica y actividad enzimática principalmente en rutas de baja invasión (oral y mucosas), lo que hace más desafiante el desarrollo de STF. Inicialmente estos productos fueron administrados exclusivamente por vía intravenosa (IV) o subcutánea, pero con los avances en biopolímeros y la modificación superficial de los materiales se ha logrado incursionar con formulaciones para diferentes vías de administración sin que se afecte la biodisponibilidad que presenta la vía IV (Elisseef *et al.*, 1999).

Otra situación en donde es necesario proteger el fármaco del ambiente fisiológico, es en el empleo de sistemas particulados administrados por vía intravenosa, porque se puede promover la formación de trombos o la eliminación rápida por el sistema inmune, debido a la poca biocompatibilidad de los polímeros que se emplean.

A continuación se presentan las tendencias en el uso de biopolímeros para mejorar la funcionalidad de los STF.

### **Tratamientos y estrategias no trombogénicas**

La investigación en la capacidad de los materiales para adherir o adherirse a células ha sido fundamental en el desarrollo de dispositivos biomédicos y farmacéuticos y en la prevención de la trombogenicidad (Schwarz, 2004). La trombogenicidad es definida como la capacidad de un material a inducir o promover la formación de trombo-embolia, producto de la agregación de plaquetas o polimerización de fibrinógeno. La reducción de la trombogenicidad se ha alcanzado mediante el empleo de procedimientos como los que se detallan en seguida.

#### *Inserción de hidrogeles*

Se fundamenta en la disminución de la energía libre interfacial, simulando el comportamiento de la interfase endotelio-sangre, se emplea el método de recubrimiento por radiación o fotoinserción para ligar hidrogeles a la superficie de

los sistemas particulados (micropartículas) (Ratner y Hoffman, 2004; Yeh *et al.*, 1995).

#### *Inmovilización de polietilenglicol (PEG)*

La inmovilización de polímeros sintéticos hidrosolubles a base de PEG a la superficie de los sistemas terapéuticos en porciones localizadas ejerce una repulsión estérica sobre las proteínas y células sanguíneas, haciéndolos hemocompatibles. La inmovilización se logra por adsorción, atrapamiento superficial, entrecruzamiento con PEG o con sus polímeros estrella, copolimerización con PEG, inmovilización química y formación de copolímeros de bloque (Ratner y Hoffman, 2004).

#### *Recubrimiento con albúmina o alquilación de superficies*

La albúmina es una proteína que presenta efectos antitrombogénicos, por tanto el recubrimiento de superficies con esta contribuye a evitar la formación de trombos; la alquilación se ha empleado para aumentar la afinidad de las superficies a la albúmina plasmática, consiguiéndose el efecto antitrombogénico.

También, se han sintetizado derivados de estructura similar a la heparina que impiden la sustitución por otras proteínas plasmáticas (Ratner y Hoffman, 2004, Davda y Labhassetwar, 2002).

#### *Diseño de superficies que imitan membranas celulares*

El recubrimiento "bioimitador" de materiales poliméricos con fosforilcolinas para disminuir su efecto trombogénico se basa en la imitación de las propiedades superficiales presentes en las células naturales, cuya membrana celular está compuesta principalmente por fosfatidilcolinas. Esta técnica se ha empleado en el recubrimiento de materiales con base en silicón, utilizados en implantes no biodegradables, que pueden presentar encapsulamiento por parte del organismo (Lloyd, 2003; Parker *et al.*, 2005).

### **Protección contra la actividad proteolítica en el intestino**

En la estabilización de proteínas, se han logrado numerosos avances, específicamente en la administración oral de la insulina (Yamagata *et al.*, 2006). Para proteger principios activos del ambiente gástrico se han utilizado hidrogeles sensibles al pH como polímeros a base de poli (acrilatos) que impiden la liberación de los agentes terapéuticos en la luz gástrica. Sin embargo, el intestino presenta gran cantidad de enzimas proteolíticas que pueden disminuir la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos (Morishita *et al.*, 2002).

El reto de diseñar sistemas que liberen selectivamente los agentes terapéuticos en la luz del colón, por ser esta zona la de menor carga enzimática del tracto gastrointestinal, ha llevado a la síntesis de polímeros con base en comonomeros ácidos y con entrecruzamientos azoaromáticos, que además presentan la ventaja de ser enzimáticamente degradables por los microorganismos específicos del colón (Yeh *et al.*, 1995).

### *Inhibición de enzimas proteolíticas*

La presencia de enzimas dependientes de calcio como la tripsina y quimiotripsina, en la luz intestinal, degradan la insulina a este nivel cuando se administra por vía oral. El diseño de micropartículas a base de hidrogeles de poli (ácido metacrílico) injertado con polietilenglicol (MAA-g-EG), que presentan hinchamiento pH-dependiente, impiden la liberación gástrica por formación y disociación de complejos interpoliméricos entre los grupos etoxi del polietilenglicol con los grupos carboxílicos del ácido metacrílico (Morishita *et al.*, 2002; Madesen y Peppas, 1999). En la luz intestinal los grupos ácidos son neutralizados, permitiendo la liberación del principio activo y la unión de iones calcio a los grupos carboxílicos, generando la inhibición de las enzimas dependientes de calcio. Además, estos sistemas han mostrado propiedades mucoadhesivas, debidas al efecto de los injertos de PEG (Morishita *et al.*, 2005; Yamagata *et al.*, 2006; Madsen y Peppas, 1999).

### **Unión al epitelio gastrointestinal**

La vacunación por vía oral se utiliza para la protección contra patógenos entéricos y de la mucosa tales como (*E. coli*, *Salmonella* o *Shigella*), también contra (*N. gonorrea*, *N. meningitidis*, *H. pylori*, *Giardia* y *Cryptosporidium*); sin embargo, su efectividad es limitada debido a que la mayoría de antígenos no resisten la degradación en el intestino, por tal motivo se han desarrollado nanopartículas biodegradables de PLC (poliláctico-co-glicólico), ligadas a proteínas biorreconocibles por las células "M" antígeno específicas, las cuales están recubiertas por parches Peyer, que corresponden a agregaciones de tejido linfoide que se encuentran en la porción más baja del intestino delgado (íleo) y son altamente fagocíticos o pinocíticos, constituyéndose en una puerta directa para liberación al tejido linfoide (Russell-Jones, 2000; Brayden y Baird, 2004).

### **Protección de fármacos en diseños para inhalación**

Las características únicas de los pulmones como: gran área superficial, alta permeabilidad y amplio suministro de sangre, hacen esta ruta potencial para la administración de péptidos y proteínas (Ungaro *et al.*, 2006); sin embargo, los aerosoles de inhalación tradicionales presentan problemas de agregación de partículas que les impide alcanzar el pulmón y las que llegan son degradadas por los macrófagos debido a su menor tamaño, haciendo esta ruta poco eficiente y de corta duración para el contacto .

La biodisponibilidad de fármacos administrados por vía pulmonar se ha mejorado al emplear partículas con tamaño superior a 5µm, altamente porosas y de baja densidad (0.1 g/mL) (Tsapis *et al.*, 2002), que mejoran su aerodinámica y permiten el transporte a través de la corriente de aire para su localización final sobre los pulmones (Ungaro *et al.*, 2006; Edwards y Hanes, 1997; Edwards *et al.*, 2006); además, al incrementar el tamaño se reduce la agregación y fagocitosis debida a macrófagos alveolares (Tsapis *et al.*, 2002).

Se han diseñado nanopartículas a base de biopolímeros como hidroxipropil celulosa, poliestireno, modificado y fosfolípidos como el dipalmitoil DL- $\alpha$ -fosfatidilcolina que permiten mejorar la absorción de los principios activos, atravesar los tejidos y localizarse en células, además de proteger los principios activos de los macrófagos alveolares (Vanbever *et al.*, 1999; Tsapis *et al.*, 2002).

Esta clase de sistemas se han empleado en la farmacoterapia del dolor para administración de opiáceos como la morfina, mostrando ventajas en el tratamiento del dolor severo por presentar una respuesta rápida y reproducible en el tiempo (Ward *et al.*, 1997), se han utilizado para la liberación de epinefrina en tratamientos de anafilaxis, mostrando ventajas por su rapidez en el inicio de la acción (Dunbar *et al.*, 2004) y en la liberación de insulina, donde se ha empleado para la consecución de las micropartículas porosas, biopolímeros como el poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) acompañado de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina como excipiente, en la optimización del comportamiento aerodinámico, logrando buenos resultados en términos de la biodisponibilidad del fármaco y el tiempo de acción (Ungaro *et al.*, 2006).

### **Protección frente a la opsonización de proteínas**

La opsonización es un fenómeno por el cual el sistema fagocítico mononuclear o sistema retículoendotelial (MPS o RES), reconoce y destruye las nanopartículas transportadoras de fármacos, ligadas a las opsoninas, que son reconocidas por los macrófagos del hígado o células Kupffer, antes de que alcancen el sitio de acción. Este comportamiento natural del organismo es el mayor obstáculo que deben enfrentar los sistemas terapéuticos nanoparticulados.

Los avances para superar este inconveniente se basan en la modificación de superficies por inserción de PEG que vuelve "sigilosas" a las nanopartículas; también el empleo de polímeros hidrofílicos no iónicos, como polisacáridos, poli-acrilamida, alcohol polivinílico, poli (N-vinil-2-pirrolidona) como agentes de recubrimiento, cuyo espesor de película determina la eficiencia de la protección (Owens y Peppas, 2006).

### **Aplicaciones en el diseño de dispositivos biomédicos**

Algunos de estos productos tienen en su composición biopolímeros, principalmente aquellos destinados a reemplazar tejidos y órganos blandos, como el caso de corazones artificiales a base de poliuretanos, lentes de contacto suaves a base de polihidroxietilmetacrilatos (PHEMA) entrecruzados con etilenglicol dimetilacrilato (EGDMA), articulaciones a base de dimetilsiloxano, entre otros (FDA, 2006). El uso especializado de estos materiales requiere el cumplimiento de estándares internacionales, para su comercialización y utilización (Wallin y Arscott, 1998; Wallin y Upman, 1998a; Wallin y Upman, 1998b; Johnson *et al.*, 1998; Wallin y Upman, 1998c; Buchanan *et al.*, 1998).

Dentro de este grupo de nuevas alternativas terapéuticas merecen especial atención por su aplicación actual y desarrollo de productos en el mercado los siguientes:

### **Stents liberadores de fármacos**

El *stent* es un diseño en forma de malla metálica circular y expandible que mantiene el lumen de las arterias coronarias abierto luego de una angioplastia, procedimiento quirúrgico realizado en casos de obstrucción coronaria (Moreno, 2005). El *stent* liberador de fármaco (*drug-eluting stent*) (Ribeiro *et al.*, 2004) mejora la funcionalidad del dispositivo gracias a la acción farmacológica del principio activo que se libera, porque se ha demostrado que el empleo del dispositivo convencional es insuficiente en la prevención de la oclusión de los vasos sanguíneos o restenosis (Dilcher *et al.*, 2004; Lozano *et al.*, 2005).

Estos híbridos de dispositivos biomédicos y STF se elaboran a partir de acero inoxidable 316L, tratado superficialmente por técnicas de descarga de gas con Parileno C (Ratner y Hoffman, 2004), que lo prepara para el cubrimiento con una matriz polimérica hemocompatible donde se encuentra ligado o embebido el fármaco inhibidor de la proliferación de células del músculo para evitar la restenosis (Ribeiro *et al.*, 2004).

El futuro de estos dispositivos tiende al desarrollo de prototipos construidos totalmente por polímeros biodegradables (Delgado, 2006). En estos últimos diseños los polímeros controlan la velocidad de liberación de los fármacos por mecanismos de difusión o degradación (Delgado, 2006; Hans y Lowman, 2002; Kothwala *et al.*, 2006).

La matriz de recubrimiento polimérico es una mezcla de poli (etileno-vinil acetato) y poli(metacrilato de butilo) donde se encuentra disperso el fármaco rapamicina; otros biopolímeros que se han utilizado para estas aplicaciones son matrices biodegradables a base de: poli(ácido L-láctico), bioimitadoras con fosforilcolina, politetrafluoroetileno (PTFE), naturales con base en fibrina e hidrofóbicas elastoméricas con base en copolímeros tribloque como Translute® (Delgado, 2006; Fernández, 2006; Fuster, 2003), las cuales han sido estudiadas con varios fármacos contra la restenosis.

A pesar de las ventajas obtenidas con los *stents* híbridos, se han evidenciado algunos inconvenientes relacionados con generación de trombos, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad y elevados costos que limitan su uso, pero que continúan bajo investigación con la posibilidad de futuras innovaciones (Dilcher *et al.*, 2004; Macaya, 2004).

### **Músculos bioartificiales liberadores de fármacos**

Los músculos bioartificiales son resultado de los avances que se han logrado en ingeniería de tejidos, donde se desarrollan soportes biopoliméricos que permiten la maduración *in vitro* de células vivas precursoras del tejido a reemplazar o que atraen células endógenas para formar o regenerar tejidos humanos (Hoerstrup *et al.*, 2004; Tabata, 2000). El soporte debe permitir la adhesión de las células, su proliferación celular,

mediar la organización tisular y finalmente biodegradarse, (Delgado, 2006), para ello se cuenta con algunos biopolímeros, como se muestra en la tabla 4. Los músculos bioartificiales han sido concebidos como dispositivos de liberación de proteínas terapéuticas a largo plazo, empleando factores de crecimiento para el tratamiento de desórdenes musculares, osteoporosis y enfermedad cardiovascular; también es posible incorporar mioblastos que contienen genes foráneos insertados, capaces de producir y liberar grandes cantidades de proteínas (Hillery, 2000).

### **Sistemas de liberación de fármacos sobre lentes de contacto**

Los lentes de contacto suaves e hidrofílicos son dispositivos biomédicos a base de hidrogeles como poli (2-hidroxietil metacrilato) (PHEMA) ligeramente entrecruzado con etilenglicol-di-metacrilato (EGDMA), permeables al oxígeno (Refojo, 2004). Estos lentes de contacto suaves han mostrado potencial uso como sistemas de liberación de fármacos porque pueden absorber agentes activos solubles en agua y actuar como reservorios dependiendo de la hidrofiliidad y peso molecular del fármaco, lográndose una liberación continuada del principio activo en períodos de tiempo superiores a los alcanzados con las formas convencionales tipo gotas oftálmicas (Kleinmann *et al.*, 2006; Herreras, 2006). Por las razones anteriores han sido empleados para liberar fármacos introducidos por medio de una saturación previa del lente en una solución del principio activo; los resultados de la farmacoterapia han sido favorables para gentamicina y tobramicina, en términos de la concentración alcanzada sobre la mucosa ocular (Hehl, 1999). Sin embargo, la tendencia se orienta al desarrollo de lentes de contacto con nanopartículas dispersas que permiten una baja velocidad de liberación durante períodos prolongados de tiempo (Gulsen y Chauhan, 2004).

De otra parte, se han insertado fármacos como levofloxacin (antibiótico), en forma de láminas sobre los lentes; estas láminas del fármaco se elaboran mezclándolo con poli (alcohol vinílico) y recubriéndolo con un copolímero de bloque a base de estireno (etil/buteno), obteniendo sistemas con velocidad de liberación adecuada, que presentan ventajas en cuanto a absorción y efecto farmacológico (Sano *et al.*, 1996).

### **Microdispositivos**

Para efectos de localización de fármacos, se investiga en el desarrollo de dispositivos biomédicos que depositen el principio activo a su sitio de acción, de forma celular, local o sistémica, disminuyendo la intensidad de dolor ocasionada por dispositivos convencionales, como jeringas o catéteres que emplean agujas de un diámetro considerable (Hilt y Pappas, 2005). La tendencia apunta a la miniaturización de dispositivos como microagujas, microbombas, microválvulas y microdispositivos implantados que liberan o ayudan en la administración localizada de los fármacos. Los microchips implantables se han diseñado para el almacenamiento y libe-

ración de múltiples fármacos en forma controlada empleando membranas que se degradan por mediación de impulsos electroquímicos y que recubren los microrreservorios (Hilt y Peppas, 2005; Carmelo y Orgaz, 2006).

### **Electrodos intracocleares como sistemas de liberación de fármacos**

El implante coclear sustituye las células dañadas del órgano de Corti, estimulando el nervio auditivo y enviando señales al cerebro (Carmelo y Orgaz, 2006). Por otra parte, la liberación constante de agentes neurotrópicos al interior de la cóclea es una herramienta que está en investigación para la regulación del octavo núcleo craneal, que corresponde al centro auditivo en desórdenes del oído interno (Shepherd y Xu, 2002). Los sistemas de liberación de fármacos intracocleares constan de una microbomba osmótica implantable conectada a una cánula fina cuya parte distal es puesta en el giro basal del tímpano en la cóclea o caracol del oído, vía una cocleostomía y se alcanza una velocidad de liberación del orden de  $1\mu\text{L/h}$  para tetrodotoxina (Prieskorn y Miller, 2000; Brown et al., 1993).

Estos dispositivos permiten también la inclusión de diferentes fármacos simultáneamente mediante el empleo de varias microbombas en el dispositivo.

### **El reto en el diseño de nuevos materiales**

Desde la perspectiva de la ingeniería de materiales el desafío para el desarrollo de nuevos biopolímeros con potenciales aplicaciones al campo de la salud requiere, entre otras, las siguientes consideraciones.

a) *Toxicidad*: el biopolímero no debe generar reacciones tóxicas al organismo, incluidas aquellas sustancias que puedan migrar y ocasionar irritación sobre la piel o las mucosas, para tal efecto se debe evaluar la duración del contacto entre el polímero y la superficie biológica, y si es de forma interna o externa en el organismo. También es posible evaluar la respuesta sobre células para efectos de evitar daños sobre material genético, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva (WHO, 2003).

b) *Biocompatibilidad*: se refiere a la aceptación por parte del sistema inmunitario del individuo, de un cuerpo extraño, la respuesta del hospedero incluye resistencia a la coagulación de la sangre, resistencia a la colonización bacteriana y una cicatrización normal sin complicaciones (Satturwar et al., 2003). Corresponde a un efecto de doble vía, el material no debe producir respuestas adversas al medio biológico como citotoxicidad, irritación y sensibilidad, tampoco debe atacarlo, a menos que sea biodegradable (Barcellos et al., 1998; Anderson et al., 1997; Saraydin et al., 2004).

c) *Biodegradabilidad*: corresponde a la degradación por acción de un organismo viviente en contraste con las degradaciones producidas por mecanismos físicos o químicos (Guo et al., 2004; Ding et al., 2006). La degradación se refiere a la descomposición y destrucción de los enlaces macromolecu-

lares, ya sea por efecto de elevadas temperaturas, soluciones alcalinas, ácidas, luz ultravioleta u otras condiciones ambientales, provocando el rompimiento de las cadenas del polímero, lo cual lo hace irreversible y además contaminante (Anderson et al., 1997; Breitenbach et al., 2000; Maia et al., 2004; Peña et al., 2006). En la fisiología humana se habla de "biodegradación", puesto que un polímero implantado en un tejido del cuerpo se encuentra bajo la acción de un sistema biológico y su degradación obedece a una descomposición orgánica sin causar daños, contaminación, ni infección (Tharanathan, 2003; Zweers, 2003; Agrawal et al., 2001; Vaz et al., 2003; Zhang, et al., 2006).

Entre los factores que aceleran la degradación de un polímero se encuentran: la presencia de grupos hidrofílicos, grupos hidrofílicos terminales, grupos reactivos hidrolíticos en la cadena, menor cristalinidad, alta porosidad y diseño de dispositivos de menor tamaño. (Middleton et al., 2000; Kolybaba et al., 2004).

d) *Requerimientos mecánicos y desempeño*: cada biomaterial tendrá sus propios requisitos, que pueden dividirse en eficiencia mecánica, durabilidad y propiedades características según el tipo de producto en donde se empleen. Los polímeros presentan una resistencia y rigidez menor que otros biomateriales, deben cumplir con exigencias como alta resistencia mecánica, relativa flexibilidad, alta tenacidad y resistencia al desgaste y a la fatiga en caso de emplearlos para implantes permanentes (Rosero, 2003; Ratner et al., 2004).

Las propiedades conferidas a los polímeros permiten su empleo en el campo biomédico y farmacéutico y una de las aplicaciones más promisorias (Wegner, 2000), es en el mejoramiento de los mecanismos de adhesión, prevención de fallas adhesivas por modificaciones de la superficie, desarrollo de polímeros pegantes dependientes de tiempo, temperatura y presión, y adhesión específica a sistemas vivos bien sea células o polímeros naturales del organismo; así como el diseño de microdispositivos que pueden administrarse por vía oral y que contienen reservorios de fármacos, especialmente péptidos y moléculas de origen biológico (Ahmed et al., 2002; Salamat-Miller et al., 2005).

### **Conclusiones**

Es evidente el gran avance científico y tecnológico que ha traído consigo la incursión de los biopolímeros en el área de la salud, al permitir un mejoramiento sobre los sistemas terapéuticos convencionales en términos de la modificación en la liberación de fármacos orientados a lograr terapias "inteligentes" o a la medida de las necesidades de cada paciente, la localización de fármacos a su diana farmacológica o sitio de mayor absorción para mejorar la biodisponibilidad, el sobrepaso de barreras fisiológicas y la protección de principios activos frente a las condiciones fisiológicas agresivas.

El vertiginoso desarrollo de sustancias con actividad farmacológica obtenidas por biotecnología ha exigido la investigación sobre nuevos materiales que contribuyan en la formulación

de sistemas de entrega estables como producto terminado y a su vez mantengan la integridad dentro del organismo, durante el tiempo de acción. Esta necesidad ha llevado al desarrollo de novedosas técnicas de modificación a la estructura de polímeros, produciendo una nueva generación de biopolímeros con propiedades específicas, que representan un potencial importante para la formulación de esta clase de productos.

Otra tendencia que sobresale en forma notable es la modificación superficial de materiales conocidos para la consecución de propiedades superficiales deseables en la funcionalidad de los sistemas terapéuticos diseñados "a la medida", con el fin de mejorar los resultados que se alcanzan con el uso de formas farmacéuticas convencionales.

Se encuentra un marcado interés hacia el diseño de dispositivos biomédicos que incorporan en su constitución sustancias con actividad farmacológica y cuyo objetivo es controlar la entrega de esta; sin embargo, no entran en la clasificación de medicamentos, ni tampoco de dispositivo médico. Esta situación plantea un desafío en el diseño de nuevos materiales que necesariamente conlleva la participación de un grupo interdisciplinario altamente calificado donde se requerirá de la participación de químicos farmacéuticos, ingenieros químicos, ingenieros biomédicos, entre otros profesionales calificados, que trabajen en el diseño racional, evaluación, legislación y empleo en pacientes, de estos dispositivos biomédicos combinados.

Esta revisión constituye un valioso aporte al recopilar la información actual y mostrar una visión global de las nuevas tendencias en el diseño y desarrollo de productos farmacéuticos y biomédicos, así como las características de los materiales empleados para este fin. Sin embargo, su vigencia podría ser corta, en la medida que cada día se están dando constantes avances en ciencia e ingeniería de materiales que no dejan de ser sorprendentes.

## Bibliografía

- Abramson, S., Alexander, H., Best, S., *Biomaterials Science.*, Ed. por B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen y J.E. Lemons, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 67-68, 78-79, 100-112.
- Agrawal, C.M., Ray, R.B, *Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering.*, *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol 55, 2001, pp. 141-150
- Ahmed, A., Bonner, C., Desai, T., *Bioadhesive microdevices with multiple reservoirs: a new platform for oral drug delivery.*, *Journal of Controlled Release*, Vol 81, 2002, pp. 291-306.
- Ameye, D. , Pringels, E., Foreman, P., Remon, J.P., Adriaensens, P., Storme, L., GELAN., *Correlation between the molecular morphology and the biocompatibility of bioadhesive carriers prepared from spray-dried starch/carbopol blends*, *Polymer*, Vol 46, 2005, pp. 2338-2345.

- Anderson, J. M., Shive, M. S., *Biodegradation and Biocompatibility of PLA and PLGA Microspheres.*, *Adv Drug Del Rev*, Vol 28, 1997, pp. 5-24.
- Arangoa. M. A., Campanero, M. A., Irache J. M., *Potencial bioadhesivos de las nanopartículas de gliadina en el estomago.*, *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, Vol 33, 2004, pp. 38-47
- Ba, M. G., Moreau, J. C., Sokal, D., Dunson, R, Dao, B., Kouedou, D., Diadhiou, F., *A 5-year clinical evaluation of Norplant® implants in Senegal*, *Contraception*, Vol 59, 1999, pp. 377-381.
- Balakrishnan, B., Jayakrishnan, A., *Self-cross-linking biopolymers as injectable in situ forming biodegradable scaffold*, *Biomaterials*, Vol 26, 2005, pp.3941-3951.
- Barcellos, I. O., Carobrez, S. G., Pires, A., Álvarez, M., *In vivo and in Vitro responses to poly (ethylene terephthalate-co-diethylene glycol terephthalate) and polyethylene oxide blends.*, *Biomaterials*, Vol 19, 1998, pp. 2075-2082.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J. M, Felt, O., Peppas, N. A., Gurny, R., *Structure and interaction in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol 57, 2004, pp.19-34.
- Bohórquez, J., *Tendencias en el desarrollo de sistemas terapéuticos.*, Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 1996, pp. 2-6
- Brache, V., Faundes, A., Alvarez, F. y García, A.G., *Transition from Norplant® to Jadelle® in a clinic with extensive experience providing contraceptive implants.*, *Contraception*, Vol. 73, 2006, pp. 364-367
- Breitenbach, A., Pistel, K.F., Kissel, T., *Biodegradable comb polyesters. Part II. Erosion and release properties of poly (vinyl alcohol)-g-poly(lactic-co-glycolic acid)*, *Polymer*, Vol. 41, 2000, pp. 4781-4792.
- Brocchini. S., *Combinatorial Chemistry and Biomedical Polymer Development.*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 53, 2001, pp. 123-130.
- Brown, J. N., Miller, J. M., Altschuler, R. A., Nuttall, A. L., *Osmotic pump implant for chronic infusion of drugs into the inner ear.*, *Hearing Research*, Vol 70, 1993, pp.167-172.
- Buchanan, J. M., Upman, P. J., Tallin R. F, *ISO 10993-4: A Practical Guide to ISO 10993-4: Hemocompatibility*, en línea., *Medical Plastics And Biomaterials Magazine*, 1998, URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/11/009.html>, Consultado: Mayo 01 de 2006.
- Bures, P., Huang, Y., Oral, E., Peppas, N. A., *Surface modifications and molecular imprinting of polymers in medical and pharmaceuticals applications*, *Journal of Controlled Release*, Vol. 72, 2001, pp.25-33.
- Carmelo, I., Orgaz, M., *Avances médicos de la última década*, *Discovery Salud*, 2006, en línea, URL: [http://www.dsalud.com/numero16\\_6.htm](http://www.dsalud.com/numero16_6.htm), Consultado: Junio 17 de 2006.
- Dang, W., Daviau, T., Ying ,P., Zhao, Y., Nowotnik, D., *Effects of GLIADEL® wafer initial molecular weight on the erosion of wafer and release of BCNU.*, *Journal of Controlled Release*, Vol. 42, 1996, pp. 83-92

- Davda, J., Labhasetwar, V., Characterization of nanoparticle uptake by endothelial cells., *Int. J. Pharm*, Vol. 233, 2002, pp. 51-59
- Degertekin, M., Regar, E., Tanabe, K., Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis., *JACC*, Vol. 41, 2003, pp.184-189
- Delgado, S. A., Stent con drogas, *Revista CONAREC.*, Vol. 22, 2006, pp. 2-22.
- Dilcher, C., Chan, R., Hellings, D., Effect of ionizing radiation on the stability and performance of the TAXUS Express2 paclitaxel-eluting stent., *Cardiovascular Radiation Medicine*, Vol. 5, 2004, pp.136-141.
- Dill, K., Strengthening Biomedicine's Roots., *Nature*, Vol. 400, 1999, pp. 309-310.
- Ding, T., Liu, Q., Shi, R., Tian, M., Yang, J., Zhang, L., Synthesis, characterization and in vitro degradation study of a novel and rapidly degradable elastomer., *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 91, 2006, pp. 733-739.
- Dunbar, J., Illeperuma, A., Milovanovic, J., A placebo - and active comparator - controlled dose escalation study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of inhaled large porous particle (AIR®) epinephrine in normal volunteers., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 113 (Sup 1), 2004, pp.S405-S433.
- Edwards, D., Prud'home, R., Hickey, A., Oberdörster, G., Engineering particle system for pulmonary drug delivery., en línea, URL: <http://www.deas.harvard.edu/projects/weitzlab/jeanresearch/PulmonaryDrugDelivery.html>, Consultado: Junio 20 de 2006.
- Edwards, D. A., Hanes, J., Large porous particles for pulmonary drug delivery, *Science*, Vol 276, 1997, pp.1868-1871.
- Elisseeff, J., Anseth, K., Simst, D., McIntosh, W., Transdermal photopolymerization for minimally invasive implantation., *Proc. Natl.Acad. Sci.* Vol. 96, 1999, pp. 3104-3107.
- FDA., Required Biocompatibility Training and Toxicology Profiles for Evaluation of Medical Devices May 1, 1995 (G95-1), en línea, URL: <http://www.fda.gov/cdrh/g951.html>, Consultado: Marzo 15 de 2006.
- Fernández, A., Estado del arte de los stents recubiertos., *Gaceta cardiovascular*, en línea, URL: <http://www.televida.org.co/images/archivos/clinica/gacetaedicion13.pdf>, Consultado: Junio 02 de 2006.
- Fuster, V., La rapamicina: del laboratorio al tratamiento de las arterias en los pacientes., *Revista Española de Cardiología*, Vol. 56 (Supl 1), 2003, pp.2-6.
- Gao, X., Tao, W., Lu, W., Zhang Q., Zhang, Y., Jiang, X., Fu, S., Lectin-conjugated PEG-PLA nanoparticles: Preparation and brain delivery after intranasal administration., *Biomaterials*, Vol. 27, 2006, pp. 3482-3490
- Gopferich, A., Langer, R., Modeling monomer release from bioerodible polymers, *Journal of Controlled Release*, Vol. 33, 1995, pp. 55-69.
- Gulsen, D., Chauhan, A., Ophthalmic drug delivery through contact lenses., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 45, 2004, pp.2342-2347.
- Guo, W. X., Huang, K. X., Preparation and properties of poly(dimer acid decanedioic acid) copolymer and poly(dimer acid-tetradecanedioic acid) copolymer., *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 84, 2004, pp. 375-381.
- Hägerström, H., Polymer Gels as Pharmaceutical Dosage Forms., Tesis de Grado presentada a ACTA Universitatis Upsaliensis, para optar al grado de Doctor of Philosophy, 2003, pp, 9-16.
- Hans M.y Lowman, A., Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting., *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, Vol. 6, 2002, pp.319-327.
- Hehl. E. M., Beck. R., Luthard K., Guthoff, R., Drewelow. B., Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humor of patients by means of Acuve contact lenses., *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 55, 1999, pp.317-323.
- Heller, J., Hoffman, A. S., En "Biomaterials Science"., Ed. por B.D., Ratner, A.S., Hoffman, F.J. Schoen y J.E. Lemons, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 628-645.
- Herreras, J. M., Lentes de contacto y medicaciones tópicas y sistémicas., en línea, URL: <http://www.oftalmo.com/publicaciones/lentes/cap27.htm>, Consultado: Junio 04 de 2006.
- Hillery. A. M., BioArtificial muscle implants as drug delivery systems., *Pharmaceutical Science & Technology Today*, Vol. 3, 2000, pp. 78-78
- Hilt, J. Z., Peppas, N. A., Microfabricated drug delivery devices., *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 306, 2005, pp.15-23
- Hoerstrup. S. P., Lu, L., Lysaght, M. J., En "Biomaterials Science"., Ed. por B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen y J. E. Lemons, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 709-722, 735-746.
- Hoffman, A. S., En *Biomaterials Science.*, Ed. por. Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J y. Lemons J.E, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 107-112.
- INVIMA., Decreto número 4725 de 2005, en línea, URL: <http://www.invima.gov.co/version1/>, Consultado: Abril 25 de 2006.
- Jhonson, G. M., Upman, P. J., Tallin, R. F., ISO 10993, A Practical Guide to ISO 10993-3: Genotoxicity, en línea., *Medical Plastics And Biomaterials Magazine*, 1998, URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/10/012.html>, Consultado: Mayo 01 de 2006.
- Justo, J. B., La Ciencia y la Ingeniería de los Biomateriales, un Desafío Interdisciplinario., *Ciencia Hoy*, Vol. 9, 1998, pp. 50-59.
- Kaparissides, C., Alexandridou, S., Kotti, K., Chaitidou, S., Recent advances in novel drug delivery systems., *Journal of Nanotechnology*, Online, Vol. 2, 2006, pp.1-11.
- Kavimandan, N. J., Losi, E., Peppas, N. A., Novel delivery system based on complexation hydrogels as delivery vehicles for insulin-transferrin conjugates., *Biomaterials*, Vol. 27, 2006, pp.3846-3854.

- Keys, K., Andreopoulos, F., Peppas, N., Poli (ethylene glycol) Star Polymer Hydrogels., *Macromolecules*, Vol. 31, 1998, pp. 8149-8156.
- Kleinmann, G., Apple, D.J., Chew, J., Hydrophilic acrylic intraocular lens as a drug-delivery system: Pilot study., *J. Cataract. Refract.*, Vol. 32, 2006, pp.652-654.
- Kolybaba. M. A., Tabil, L. G., Panigrahi, S. A, Recent developments in the biopolymer industry, 2004 North Central ASAE/CSAE Conference Sponsored by the Manitoba Section of CSAE. Winnipeg., Manitoba Canada. September 24-25, 2004.
- Kothwala, D., Raval, A., Choubey. Paclitaxel Drug Delivery from Cardiovascular Stent., *Trends Biomater. Artif. Organs*, Vol. 19, 2006, pp. 88-92.
- Langer, R., Peppas, N. A., Advances in biomaterials, drug delivery and bionanotechnology., *AIChE*, Vol. 49, 2003, pp. 2990- 3006.
- Langer, R., Drug delivery and targeting., *Nature*, Vol. 392, 1998, pp.5-10.
- Langer, R. S., Peppas, N. A., Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology., *AIChW Journal*, Vol. 49, 2003, pp. 2990-3006.
- Langer, R. S., Peppas, N. A., Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery system., *Biomaterials*, Vol. 2, 1981, pp. 201-214.
- Langer, R. S., Tirrel, D., A Designing materials for biology and medicine., *Nature*, Vol. 428, 2004, pp. 487-492.
- Lastres, J. L., Nuevos sistemas orales de liberación modificada, *Schironia*, Vol. 1, 2002, pp. 63-71.
- Lloyd, A., Improving the Biocompatibility of Silicone., *Materialstoday*, Vol. 19, 2003.
- Lloyd, A. W, Swarbrick, J., *Drug Delivery and Targeting.*, Edited by Anya M.Hillery, New York, 2001.
- Lozano, I., Herrera, C., Moris, C., Stent liberador de fármacos en lesiones de tronco coronario izquierdo en pacientes no candidatos a revascularización quirúrgica., *Revista Española de Cardiología*, Vol. 58, 2005, pp.145-152.
- Luo, Y., Kirker, K. y Prestwich, G., Cross-linked hyaluronic acid hidrogel films: new biomaterials for drug delivery., *Journal of Controlled Release*, Vol. 69, 2000, pp.169-184.
- Macaya, C., ¿Está justificado el uso sistemático de stent con fármacos? Argumentos en contra., *Revista Española de Cardiología*, Vol. 57, 2004, pp. 109-115.
- Madsen, F., Peppas, N. A., Complexation graft copolymer networks: swelling properties, calcium binding and proteolytic enzyme inhibition., *Biomaterials*, Vol. 20, 1999, pp.1701-1708.
- Maia, J. L., Santana, H. A., Re, M. I., The effect of some processing conditions on the characteristics of biodegradable microspheres obtained by an emulsion solvent evaporation process., *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, Vol. 21, 2004, pp. 1-12.
- Matsuda, T., Device-Directed Therapeutic Drug Delivery Systems., *Journal of Controlled Release*, Vol. 78, 2002, pp.125-131.
- Middleton, J. C., Tipton, A. J., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices., *Biomaterials*, Vol. 21, 2000, pp. 2335-2346.
- Mitragotri. S., Farrel, J., Tang, H., Terahara, T., Kost, J., Langer, R., Determination of threshold energy dose for ultrasound-induced transdermal drug transport., *Journal of Controlled Release*, Vol.63, 2000, pp. 41-52.
- Mitragotri, S., Effect of therapeutic ultrasound on partition and difusión coefficients in human stratum corneum., *Journal of Controlled Release*, Vol. 71, 2001, pp. 23-29.
- Modi, S., Jain, J. P., Kumar, N., Polymer-drug conjugates: Recent development for anticancer drugs., *CRIPS*, Vol. 5, 2004, pp.2-8.
- Moreno, R., Stents recubiertos y otros dispositivos antirrestenosis., *Revista Española de Cardiología*, Vol. 58, 2005, pp. 842-862.
- Morishita, M., Goto, T., Nakamura, K., Lowman, A. M., Takayama, K., Peppas, N. A., Novel oral insulin delivery system based on complexation polymer hidrogels: Single and multiple administration studies in type 1 and 2 diabetic rats., *Journal of Controlled Release*, Vol. 110, 2006, pp. 587-594.
- Morishita, M., Lowman, A. M., Takatama, K., Nagai, T., Peppas, N. A., Elucidation of the mechanism of incorporation of insulin in controlled release system based on complexation polymers, *Journal of controlled Release*, Vol. 81, 2002, pp. 25-32.
- Mulhbacher, J., Ispas-Szabo, P., Oullet, M., Alex, S., Matesscu, A., Mucoadhesive properties of cross – linked high amylose starch derivatives., *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol. 40, 2006, pp. 9-14.
- Oral. E., Peppas, N. A., Dynamic studies of molecular imprinting polymerizations., *Polymer*, Vol. 45, 2004, pp. 6163-6173.
- Owens. D. E., Peppas, N. A., Opsonization, biodistribution y pharmacokinetics of polymeric nanoparticles., *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 307, 2006, pp.93-102.
- Özdemir, N y Sahin, J., Design of a controlled release osmotic pump system of ibuprofen, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 158, 1997, pp. 91-97.
- Parker, A .P, Reynolds, P. A, Lewis, A. L., Investigation into potential mechanisms promoting biocompatibility of polymeric biomaterials containing the phosphorylcholine moiety A physicochemical and biological study., *Colloids and Surfaces B:Biointerfaces*, Vol. 46, 2005, pp. 204-217.
- Peña, J., Corrales, T., Izquierdo-Barba, I., Doadrio, A.L., Valletregi-M., Long term degradation of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) films in biologically related fluids., *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 91, 2006, pp. 1424-1432.
- Peppas, N. A., Huang, Y., Nanoscale technology of mucoadhesive interactions., *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, 2004, pp.1675-1687.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., Hydrogels in pharmaceutical formulations., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 50, 2000, pp.27-46.

- Peppas, N. A., Wright, S. L., Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid)., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 46, 1998, pp. 15-29
- Peppas, N. A., Devices based on intelligent biopolymers for oral protein delivery., *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 277, 2004(a), pp.11-17.
- Peppas, N. A., Intelligent therapeutics: biomimetic system and nanotechnology in drug delivery., *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, 2004(b), pp.1529-1531.
- Podual, K., Doyle, F. J. III., Peppas, N. A., Glucose-sensitivity of glucose oxidase-containing cationic copolymer hydrogels having poly(ethylene glycol) grafts., *Journal of Controlled Release*, Vol. 67, 2000, pp. 9-17.
- Prieskorn, D. M., Miller, J. M., Technical report: chronic and acute intracochlear infusion in rodents., *Hearing Research*, Vol. 140, 2000, pp. 212-215.
- Ratner, B. D., Hoffman, A. S., En: *Biomaterials Science*, Ed. por. Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J y. Lemons J.E, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 201-215.
- Ratner, B. D., En: *Biomaterials Science*, Ed. por B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen y J.E. Lemons, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 10-19.
- Refojo, M. F., En "Biomaterials Science", Ed. por B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen y J.E. Lemons, Elsevier, San Diego, 2004, pp. 583-590.
- Ribeiro, E., Balestrini, S., Saaiibi, J. F., Prevención de restenosis post implante de stents coronarios, *Revista del CONAREC*, Vol. 20, 2004, pp.113-132.
- Rojas, F., *El Control de los Dispositivos Médicos*, Editorial, *Revista Cubana de Salud Pública*, Vol. 30, 2004.
- Rosero, M. V, Estudio de los biomateriales para el desarrollo de endoprotesis., tesis de grado, Ingeniería Mecánica y Mecatrónica, Universidad Nacional de Colombia, 2003, pp. 101-102.
- Rusell-Jones, G. J., Oral vaccine delivery., *Journal of Controlled Release*, Vol. 65, 2000, pp. 49.-54
- Saettone, M. F., Monti, D., Torracca M.T., Chetoni, P., Mucoadhesive ophthalmic vehicles: evaluation of polymeric low-viscosity formulations., *Journal of Ocular Pharmacology*, Vol. 10, 1994, pp.83-92
- Saez, V., Hernández, E., López, L., Liberación controlada de fármacos., *Aplicaciones biomédicas, Revista Iberoamericana de Polímeros*, Vol. 4, 2003, pp. 111-122.
- Saéz, V., Hernández, E., Angulo, L. S., Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales poliméricos., *Revista Iberoamericana de Polímeros*, Vol. 5, 2004, pp. 55-70.
- Salamat Miller, N., Chittchang, M., Johnston, T.P., The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery., *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 7, 2005, pp. 1666 – 1691.
- Sano, K., Tokoro, T., Imai, Y., A new drug delivery system utilizing piggyback contact lenses., *Acta Ophthalmologica Scandinava*, Vol. 74, 1996, pp. 243-248.
- Santus, G., Baker, R. W., Osmotic drug delivery: a review of the patent literature., *Journal of Controlled Release*, Vol. 35, 1995, pp. 1-21.
- Saraydin, D., Saraydin, S. U., Karadag, E., Koptagle, E., Guven, O., In vivo biocompatibility of radiation crosslinked acrylamide copolymers., *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, Vol. B 217, 2004, pp. 281-292.
- Satturwar, P.M., Fulzele, S.V., Dorle, A.K., Biodegradation and In vivo Biocompatibility of Rosin: a natural film forming polymer., *AAPS PharmSciTech*, Vol. 4, 2003, Article 55, pp. 1-6.
- Schwarz, U., Forces and elasticity in cell adhesion., Tesis presentada a la Universidad de Potsdam, para optar al grado de Doctor of Philosophy, 2004, pp. 1-16.
- Shepherd, R.K., Xu, J., A multichannel scale tympani electrode array incorporating a drug delivery system for chronic intracochlear infusion., *Hearing Research*, Vol. 172, 2002, pp.92-98.
- Shin, S, Kim, H., Oh, I, Cho, Ch., Yang, K., Development of tretinoin gels for enhanced transdermal delivery., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 60, 2005, pp. 67-71.
- Siepmann, J., Local controlled drug delivery to the brain., Preface, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 314, 2006, pp. 99-100.
- Sinko, P. J., *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*., Fifth Edition, Lippincott Williams E. Wilkins, Baltimore, 2006, pp. 615-616
- Sivin, I., Mishell, D. R, Diaz, S., Prolonged effectiveness of Norplant® capsule implants: A 7-years study., *Contraception*, Vol. 61, 2000, pp. 187-194.
- Stupp, S. I., Donners, J., Li, L., Mata, Y. A., Expanding Frontiers in Biomaterials., *MRS Bulletin*, Vol. 30, 2005, pp. 864–873.
- Su, Y. Ch., Lin, L., A water – powered micro drug delivery system., *Journal of Micro Electromechanical Systems*, Vol. 13, 2004, pp. 75- 82.
- Svenson, S., Tomalia, D. A., Dendrimers in biomedical applications-reflections on the field., *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 57, 2005, pp.2106-2129.
- Tabata, Y., Murakami, Y., Ikada, Y., Tumor accumulation of poly(vinyl alcohol) of different sizes after intravenous injection., *Journal of Controlled Release*, Vol. 50, 1998, pp.123-133.
- Tabata, Y., The importance of drug delivery system in tissue engineering., *PSTT*, Vol. 3, 2000, pp. 80-89.
- Tan, Y., Peh, K. K, Al Hanbali, O., Effect of carbopol and polyvinylpyrrolidone on the mechanical, rheological, and release properties of bioadhesive polyethylene glycol gels *AAPS PharmSciTech*, Vol. 1, 2003, article 24.
- Thacharodi, D., Panduranga, K., Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluations., *Biomaterials*, Vol. 17, 1996, pp. 1307-1311.
- Tharanathan, R. N., Biodegradable films and composite coatings: past, present and future trends., *Food Science & Technology*, Vol.14, 2003, pp. 71-78.
- Tomalia, D. A., Fréchet, J. M., Introduction to "dendrimers and dendritic polymers"., *Progress in Polymer Science*, Vol. 30, 2005, pp. 217-219.

- Tomalia, D. A., The dendritic state, *Materialstoday*, Vol. 8, 2005, pp. 34-46..
- Tsapis, N., Bennett, D., Jackson, B., Weitz, D. A., Edwards, D. A., Trojan particles: Large porous carriers of nanoparticles for drug delivery., *PNAS*, Vol. 99, 2002, pp. 12001-12005
- Ungaro, F., De Rosa, G., Miro, A., Quaglia, F. La Rotonda M.I., Cyclodextrins in the production of large porous particles: development of dry powders for the sustained release of insulin to the lungs, *European Journal of Pharmaceutical Science*, In Press, Accepted Manuscript, Available online 22 May 2006.
- USP United States Pharmacopeial Convention, Inc., *Farmacopea de los estados Unidos de América 29*, Formulario Nacional 24. Edición en español. Philadelphia, USA. 2006. pp. 3050-3058.
- Vallejo, B., Aplicación de la metodología de diseño axiomático al desarrollo de un comprimido de liberación modificada., Tesis de Maestría en Ingeniería de Materiales y Procesos. Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Ingeniería Mecánica, 2003.
- Vallejo, B., Estudio del fenómeno de adhesión a superficies biológicas de películas obtenidas a partir de biopolímeros, para aplicación en el área de la salud.. Propuesta de Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Ingeniería Química, 2006.
- Vaz, C., De Graaf, L.A., Reis, R.L., Cunha, A.M., In Vitro degradation behavior of biodegradable soy plastics: effects of cross linking with glyoxal and thermal treatment., *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 81, 2003, pp. 65-74.
- Wallin, R. F., Upman, P. J., ISO 10993, A Practical Guide to ISO 10993-11: Systemic Effect., en línea, *Medical Plastics And Biomaterials Magazine*, 1998, URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/07/010.html>, Consultado: Mayo 01 de 2006.
- Wallin, R. F., Upman, P. J., ISO 10993, A Practical Guide to ISO 10993-6: Implant Effect, en línea, *Medical Plastics And Biomaterials Magazine*, 1998, URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/08/013.html>, Consultado: Mayo 01 de 2006.
- Wallin, R. F., Arscott, E. F., ISO 10993, A Practical Guide to ISO 10993-5: Citotoxicity., en línea, *Medical Plastics And Biomaterials Magazine*, 1998, URL: <http://www.zdevicelink.com/mddi/archive/98/04/013.html>, Consultado: Mayo 01 de 2006.
- Wallin, R. F., Upman, P. J., ISO 10993-10, A Practical Guide to ISO 10993-10: Sensitization., en línea, *Medical Plastics And Biomaterials Magazine*, 1998, URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/05/025.html>, Consultado: Mayo 01 de 2006.
- Ward, M. E., Woodhouse, A., Mather, L. E., Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 62, 1997, pp. 596-609.
- WHO., *Medical Device Regulations Global overview and guiding principles.*, World Health Organization, Geneva, 2003.
- Yamagata, T., Morishita, M., Kavimandan, N.J, Nakamura, K., Fukuoka, Y., Characterization of insulin protection properties of complexation hydrogels in gastric and intestinal enzyme fluids, *Journal of Controlled Release*, Vol. 112, 2006, pp. 343-349.
- Yeh, P.Y., Berenson, M. M., Samowitz, W.S., Kopecková, P., Kopecek, J., Site-specific drug delivery and penetration enhancement in the gastrointestinal tract., *Journal of Controlled Release*, Vol. 36, 1995, pp.109-124.
- Zhang, H., Cui, W., Bei, J., Wang, S., Preparation of poly (lactide -co-glycolide -co-caprolactone) nanoparticles and their degradation behaviour in aqueous solution., *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 91, 2006, pp. 1929-1936.
- Zweers, M. L., *Biodegradable nanoparticles for intravascular drug delivery.*, Thesis Doctoral Dissertation, Thesis University of Twente, Enschede, The Netherlands, 2003.