

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES | 1 |
| OBJETIVOS | 2 |
| METODOLOGÍA | 2 |
| 1. Composición y estructuras | 3 |
| 1.1. <i>Clasificación</i> | 4 |
| 1.2. <i>Enlaces. Anomalías del enlace P-N</i> | 5 |
| 1.3. <i>Estructuras. Propiedades</i> | 7 |
| 2. Aplicaciones biosanitarias | 8 |
| 2.1. <i>Ingeniería de tejidos, Ingeniería de tejidos óseos, aplicaciones en ortopedia</i> | 9 |
| 2.2. <i>Compósitos o “composites” dentales</i> | 11 |
| 2.3. <i>Administración de fármacos</i> | 11 |
| a) <i>Transportadores poliméricos para administración de fármacos</i> | 12 |
| b) <i>Encapsulación en matriz</i> | 13 |
| c) <i>Conjugados de fármacos anticancerígenos</i> | 13 |
| d) <i>Autoensamblaje y micelas de agentes anticancerosos</i> | 14 |
| e) <i>Polifosfazenos termosensibles. Nanoesferas terapéuticas con polifosfazenos termosensibles</i> | 14 |
| f) <i>Administración de ácidos nucleicos y genes. Terapia génica. Poliplejos</i> | 15 |
| g) <i>Administración de vacunas e inmunomodulación</i> | 15 |
| 2.4. <i>Materiales con electroactividad</i> | 15 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES | 16 |
| BIBLIOGRAFÍA | 16 |

RESUMEN:

Los fosfazenos son compuestos catenarios o cíclicos que contienen átomos de fósforo y de nitrógeno con dos sustituyentes en cada átomo de fósforo. Constituyen polímeros inorgánicos-orgánicos con multitud de aplicaciones en innumerables campos y disciplinas. Son numerosos los recientes avances en el mundo de los polímeros sintéticos biodegradables, tales como los poliésteres y sus copolímeros, los poliuretanos, y, como no, los polifosfazenos. Pese a que poliésteres como los poliglicólidos y los poliláctidos y sus copolímeros siguen siendo una de las clases de polímeros sintéticos biodegradables más empleados en productos de uso clínico y sanitario, presentan importantes desventajas, como la liberación de productos de degradación ácidos y el estrecho intervalo de propiedades mecánicas; lo cual ha llevado a los investigadores a interesarse más y centrar sus estudios en polímeros más prometedores y carentes de estos inconvenientes, como los fosfazenos [1, 2]. En este trabajo trataremos los fosfazenos, centrándonos en su composición y estructura, así como en sus aplicaciones en las ciencias biosanitarias.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La Química de los fosfazenos se remonta a 1834, cuando Liebig y Wöhler aislaron una pequeña cantidad de un producto inidentificado y cristalino a partir de la reacción de amonio con pentacloruro de fósforo. Este compuesto era blanco, sólido, cristalino y podía ser destilado a vapor o calentado con ácido caliente o base sin descomponerse. En 1864, Gladstone y Holmes propusieron $(\text{NPCl}_2)_3$ como su fórmula molecular tras usar mediciones de la densidad de vapor. Un creciente interés hacia los fosfazenos era patente en los años cercanos al siglo XIX, cuando escritos de Gladstone, Besson, Besson y Rosset, Coulridge y en concreto Stokes, sentaron las bases de sus reacciones básicas. En 1895 Stokes sugirió una estructura cíclica; estudió reacciones de sustitución e hidrólisis de los clorociclofosfazenos, descubriendo su polimerización térmica y dando lugar a la primera “goma inorgánica”. Describió su despolimerización a altas temperaturas y bajas presiones. Ficquelmont estudió las reacciones de aminólisis. A partir de entonces surgieron diferentes líneas de investigación que fueron especializándose cada vez más. En 1924 Schenk y Römer desarrollaron un método

mejorado para la síntesis de clorofosfazenos, que incluso hoy en día constituye la base de su producción comercial. No fue hasta los años cincuenta cuando la creciente demanda de materiales con propiedades nuevas e inusuales llevó a un incremento de la investigación relativa a las reacciones de sustitución y polimerización de los fosfazenos. Entre 1960 y 1970, van de Grampel y sus colaboradores presentaron una serie de sistemas de anillos mixtos y los ciclotiofosfazenos. A medida que crecía el conocimiento sobre Química, el interés científico se desplazaba hacia los posibles usos de estos compuestos en una amplia gama de aplicaciones en campos como la Medicina, los ignífugos y la microlitografía [3, 4].

OBJETIVOS:

Conocer en qué consisten los fosfazenos, cuál es su composición y cuáles son sus estructuras más habituales.

Analizar y descubrir su historia, cuál ha sido su trayectoria a lo largo de los años desde que fueron descubiertos, pues constituyen polímeros de relativamente nuevo descubrimiento.

Clasificarlos en función de su estructura de la forma más simple o habitual, al mismo tiempo que se indica de forma breve su síntesis.

Conocer brevemente en qué consiste el enlace P-N y cuáles son sus anomalías para este tipo de polímeros.

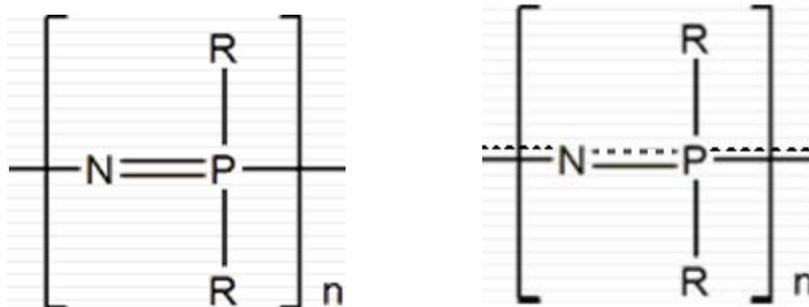
Determinar sus propiedades y características, las cuales resultarán vitales en sus aplicaciones.

Investigar cuáles son las aplicaciones de los fosfazenos, centrándonos en las biosanitarias y demostrar la versatilidad y multifuncionalidad de estos polímeros.

METODOLOGÍA: Revisión, documentación e investigación bibliográfica; empleo de libros y artículos referentes al tema propuesto, tratando de que las fuentes sean lo más recientes y rigurosas posibles.

Así pues, la información encontrada sobre los fosfazenos, de forma resumida y centrada en los objetivos del trabajo, es la siguiente:

1. COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURAS:



Existen multitud de compuestos que contienen fósforo y nitrógeno, incluyendo los fosfazenos, tratados en este trabajo. Los fosfazenos, de fórmula general $(PX_2N)_n$, pueden presentarse en cadena, ser cíclicos o incluso poliméricos y forman elastómeros altamente flexibles en los que los enlaces P-N son cortos y fuertes. Fueron llamados inicialmente polímeros de fosfonitrilo, no obstante, posteriormente adquirieron el nombre de fosfazenos (phosphazenes en inglés), pues reflejaba de mejor forma su estructura, al representar al fósforo (**phosphorus**), nitrógeno (nitrogen =**azo**) y los dobles enlaces P=N (=eno, **ene** en inglés); todo ello siempre presente. Sus polímeros se diferencian en la naturaleza de los sustituyentes que presentan en el P, además de en la forma y el grado de polimerización [5]. Existen análogos de compuestos P-N en los que el átomo de oxígeno es reemplazado por el grupo isolobal NR ó NH ($P_4O_6 \rightarrow P_4(NR)_6$) y otros en los que los grupos OH u OR son reemplazados por NH_2 ó NR_2 ($P(OMe)_3 \rightarrow P(NMe_2)_3$). P-N es estructuralmente equivalente a SiO, siendo algunos fosfazenos análogos a los siloxanos. El hexaclorociclotrifosfazeno, es un intermedio clave en la síntesis de otros muchos fosfazenos, siendo los dicloruros de fosfazenos cíclicos buenos materiales de partida para la obtención de los fosfazenos más elaborados. Son sintetizados fácilmente: $nPCl_5 + nNH_4Cl \rightarrow (Cl_2PN)_n + 4nHCl$

Un solvente clorocarbonado y temperaturas cercanas a $130^\circ C$ producen el trímero y el tetrámero cíclicos, y cuando el trímero se calienta sobre $290^\circ C$ se constituye el polifosfazeno. La reacción anterior produce una mezcla de compuestos cíclicos

$(\text{NPCl}_2)_n$ con $n= 3, 4, 5\dots$, así como polímeros lineales de bajo PM. El control de las condiciones de reacción puede llevar a rendimientos en torno al 90% en compuestos con $n= 3$ ó 4 , los cuales pueden ser purificados por extracción, recristalización o sublimación [6]. El Cl en el trímero, tetrámero y polímero es rápidamente desplazado por otras bases de Lewis: $(\text{Cl}_2\text{PN})_n + 2n\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O}^- \rightarrow [(\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O})_2\text{PN}]_n + 2n\text{Cl}^-$

Como la goma de silicona, los polifosfazenos mantienen la elasticidad a bajas temperaturas, ya que las moléculas son helicoidales y los grupos PNP son altamente flexibles [7].

1.1 Clasificación:

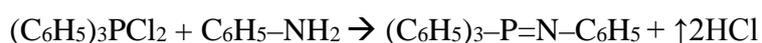
Una clasificación habitual de estos compuestos se basa en el número de unidades de fosfazeno que componen la estructura:

Monofosfazenos: compuestos que sólo presentan una unidad de fosfazeno y son del tipo $\text{X}_3\text{P} = \text{NR}$, (X y $\text{R} = \text{Cl}, \text{OR}, \text{NR}_2, \text{Ar}, \text{etc.}$). Son compuestos insaturados que pueden elaborarse de las siguientes formas:

- a) Haciendo reaccionar una azida ($\text{R} - \text{N}_3$) con PR_3 ($\text{R} = \text{Ar}, \text{OR}, \text{Cl}, \text{NR}_2$):



- b) Haciendo reaccionar dihalotrifetilfosfenos con aminas aromáticas:



Difosfazenos: compuestos que contienen dos grupos $-\text{P}=\text{N}-$ y en los que los enlaces $\text{P}=\text{N}$ y $\text{P}-\text{N}$ son equivalentes. Suelen obtenerse en condiciones suaves:

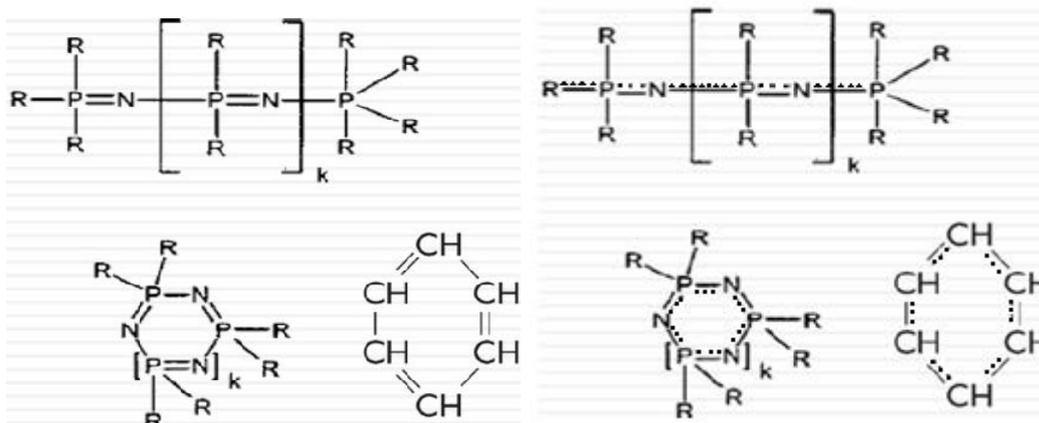


Sin embargo, el PCl_5 sufre aminólisis en NH_3 líquido. Los difosfazenos pueden presentarse tanto en forma covalente como iónica.

Polifosfazenos: compuestos con más de dos grupos $-\text{P}=\text{N}-$. Los dicloruros de fosfazenos poliméricos se forman cuando tienen lugar más sustituciones de halógenos o halofosforados en los grupos $-\text{NH}_2$. Estos forman **cadena y estructuras cíclicas**, cuya

unidad estructural básica se repite hasta 10^4 veces. Se suelen representar como $(\text{NPCl}_2)_n$.

Los trímeros cíclicos, tetrámeros, etcétera, se obtienen usando diferentes condiciones. La separación se realiza a través de fraccionamiento. El trímero cíclico ciclo- $(\text{NPCl}_2)_3$ al calentarse entre 150 y 300°C da lugar a productos poliméricos, mientras que al calentarse a temperaturas más altas (350-360°C), sufre escisión y despolimerización [5]. Los tres tipos estructurales principales son el trímero cíclico, el tetrámero cíclico y el polímero (oligómero o de mayor PM). Aunque habitualmente se les representa formados por alternancia de enlaces P-N sencillos y P=N dobles, todas las distancias P-N son consideradas iguales, del orden de 1,5 Å. No obstante, la longitud del enlace (1,56-1,61 Å), es notablemente más corta de la esperada (aproximadamente de 1,80 Å) para los enlaces P-N. Este tipo de enlaces y de distancias interatómicas permite hablar de una cierta aromaticidad en los fosfazenos cíclicos, presentándose planaridad del anillo en determinados casos y una cierta estabilidad de los compuestos, los cuales son incluso más difíciles de reducir que los compuestos aromáticos orgánicos [6].



La mayoría de los anillos de seis miembros, como $(\text{NPX}_2)_3$, son planos, mientras que los anillos más grandes no lo son. Los fluoroderivados, $(\text{NPF}_2)_n$, son planos o casi, cuando $n=3-6$.

1.2. Enlaces:

Existen diferentes teorías de enlace respecto a los fosfazenos. La Química moderna trata de correlacionar la reactividad y las propiedades físicas con la estructura molecular,

moda que queda especialmente patente en la química del P-N. Los resultados de la estructura molecular suelen dividirse en dos categorías íntimamente relacionadas: información sobre geometría molecular, ángulos y distancias de enlace, la existencia de anillos o cadenas, la presencia de sistemas planos o de anillos voluminosos...; e información sobre la estructura electrónica de las moléculas, las fuerzas de enlace, la hibridación de los orbitales y la existencia de enlaces π . Los modelos teóricos de la estructura molecular constituyen una herramienta muy útil para entender ambos tipos de informaciones y, como antes se ha comentado, son diversos los modelos existentes para la estructura electrónica de los compuestos P-N.

1.2.1. Anomalías del enlace P-N:

Los monofosfazenos, ciclotrifosfazenos, ciclotetrafosfazenos y los polifosfazenos de alto PM se caracterizan por la unión del P tetracoordinado con el N dicoordinado. La formación del enlace σ en dichos compuestos emplea 4 de los 5 electrones de la capa de valencia del P y 2 de los 5 electrones de valencia del N. Así, un electrón del P y 3 del N aún no han sido utilizados. Se suele asumir que 2 de los electrones restantes del N ocupan un orbital de par solitario no enlazante, mientras que el otro electrón del N interacciona con el último del P para formar algún tipo de enlace π . Debemos considerar también varias anomalías asociadas al enlace de este tipo de compuestos:

1. Las estructuras con anillos y cadenas de fosfazenos son muy estables.
2. Las distancias de los enlaces P-N en los fosfazenos son más cortas de lo esperado para los enlaces σ puros covalentes. Esto se ha asociado con la existencia de los ligandos más electronegativos.
3. Las longitudes de enlace suelen ser equivalentes alrededor del anillo excepto cuando hay ligandos asimétricos.
4. Los ángulos de enlace del esqueleto en el fósforo en los ciclo- y los polifosfazenos se aproximan a 120° , mientras que en el nitrógeno varían entre 120° y $148,6^\circ$.
5. Algunos fosfazenos cíclicos son planos y algunos son voluminosos, pero la presencia o ausencia de volumen parece tener poco efecto en la estabilidad molecular.

6. Los átomos de N de la estructura de los ciclofosfazenos funcionan como sitios de coordinación básicos, especialmente cuando los ligandos que aportan electrones son anexionados al P.
7. Los efectos espectrales normalmente asociados a los sistemas orgánicos de electrones π , como el desplazamiento batocrómico que acompaña a un aumento de la deslocalización, no se producen en los ciclo- o polifosfazenos.
8. Al contrario de los sistemas orgánicos aromáticos, el esqueleto de fosfazeno es difícil de reducir electrolíticamente.

Así pues, en los fosfazenos, el enlace P-N difiere del enlace σ covalente habitual y no se asemeja al enlace σ - π de los compuestos orgánicos aromáticos.

Existen diferentes modelos y teorías para explicar su estructura electrónica, tales como: el modelo del fosfazeno zwitteriónico (uno de los primeros, se basa en la transferencia de un electrón del P al N, formando una estructura zwitteriónica), el modelo del P 4s ó 4p (basada en la hibridación sp^2 del N con 2 lóbulos formando enlaces σ con el P y el tercero como orbital de par-solitario), el modelo d_{π} - p_{π} (resultado de publicaciones de Craig y Paddock; de Dewar, Lucken y Whitehead; y más tarde de Mitchell)... [3].

1.3. Estructuras:

Debido a las distintas teorías de enlace propuestas para los fosfazenos, son numerosos los investigadores que han tratado de distinguir entre un modelo y otro aplicando técnicas físicas para estudiar sus estructuras. La difracción de rayos-X constituye la piedra angular en la que se basan la mayoría de los argumentos sobre la estructura de los fosfazenos. También son útiles los datos termoquímicos, del espectro UV, polarográficos, resonancia del espín electrónico, conductividad, espectro de masas, momentos dipolares, anisotropía diamagnética, basicidad, RMN... Los experimentos de difracción de rayos-X han mostrado que son cíclicos los compuestos con fórmulas $(NPR_2)_3$ ó $(RNPR'_3)_2$, mientras que los derivados $(NPR_2)_n$ con propiedad de goma elástica o de termoplásticos constituyen polímeros de tipo lineal. También proporcionan datos sobre longitudes y ángulos de enlace y conformaciones moleculares [3, 8].

1.3.1. Propiedades: los fosfazenos son buenos oxidantes y presentan propiedades térmicas y radiactivas muy estables, aumentando su estabilidad cuando tienen sustituyentes tales como $-NH_2$, $-OR$, $-OC_6H_5$ o derivados fluorados. Presentan resistencia a los solventes, repelencia al agua, son no inflamables, pueden soportar temperaturas bajas sin llegar a descomponerse, mantienen su flexibilidad y tienen propiedades dieléctricas características; todo lo cual determina sus usos y aplicaciones y les hace muy versátiles actualmente.

2. APLICACIONES BIOSANITARIAS:

En los últimos años ha sido notable el incremento de investigaciones relativas a los fosfazenos, hecho que se debe a sus buenas propiedades y a la multitud de campos en los que tienen aplicaciones, destacando el biosanitario. Sus usos abarcan desde la Ingeniería de Tejidos y los sistemas de liberación de fármacos, hasta los hidrogeles y los materiales capaces de responder a estímulos.

Los polifosfazenos constituyen polímeros biodegradables, lo que les otorga un gran atractivo dentro del campo de la Biomedicina como materiales que sobreviven solamente un tiempo limitado *in vivo*. Resultan muy útiles al degradarse en subproductos no dañinos para el hombre y poder alterar sus propiedades físicas al modificar los sustituyentes. Son usados como materiales de construcción bioinertes en el implante de dispositivos, como materiales estructurales para construir válvulas cardíacas y vasos sanguíneos y como soportes biodegradables para la regeneración *in vivo* de huesos. Por otra parte, el cisplatino, la dopamina y los esteroides son sólo algunos ejemplos de fármacos que se benefician de las aplicaciones de estos versátiles polímeros dentro del campo de la administración de principios activos [7].

Tras esta pequeña introducción a las aplicaciones biosanitarias, proseguiremos a ampliar cada una de ellas de manera individual.

2.1. Ingeniería de tejidos, ingeniería de tejidos óseos, aplicaciones en ortopedia:

Sin duda, la mayor parte de las investigaciones existentes sobre los fosfazenos y relacionadas con sus aplicaciones biosanitarias, se encuentran dentro del campo de la Ingeniería de Tejidos, pues estos polímeros constituyen genuinas estructuras, similares a un andamiaje, que favorecen la regeneración tisular. Su importancia en Medicina Regenerativa radica en tratar de regular el comportamiento celular a partir de sus propiedades, ya que las células aisladas carecen de la habilidad de formar tejidos tridimensionales sin un soporte o esqueleto, denominado “scaffold” en inglés. La fibra de polímero se cubre, por ejemplo, con los osteoblastos del paciente, es decir, con las células formadoras de hueso y al mismo tiempo que los osteoblastos se multiplican y rellenan el espacio entre las fibras, el polímero se va degradando. Estas estructuras deben tener una serie de propiedades, tales como biocompatibilidad, biodegradabilidad y propiedades mecánicas y físico-químicas apropiadas, pues el contacto con los fluidos corporales humanos es directo y podrían ocurrir fenómenos adversos como trombosis, daño celular, degeneración de plasma y proteínas, inactivación enzimática, inflamación, carcinogénesis... Además, el polímero debe tener una arquitectura biomimética, es decir, similar a la del cuerpo humano, y favorecer la adhesión, proliferación y diferenciación de células madre. Se habla de biomateriales inteligentes, capaces de responder a estímulos como el pH, la temperatura, enzimas, antígenos, glucosa y estímulos eléctricos que están inherentemente presentes en los organismos vivos y juegan un papel muy importante en su biología [1, 7, 9, 10].

La Ingeniería de tejidos surge de la necesidad de regenerar tejidos dañados o pérdidas de tejidos. Se están sintetizando mezclas de polifosfazenos con poliésteres cuyo patrón de degradación controlada da como resultado productos de degradación de pH neutro y no tóxicos y siendo las tasas de degradación acordes a las de la propia regeneración del tejido. Una mezcla polimérica de estas características lograba mayores tasas de crecimiento de osteoblastos y poseía mayor biocompatibilidad que materiales como PLAGA, los cuales conducen a productos de degradación ácidos y respuestas inflamatorias e inmunológicas. Los polifosfazenos biodegradables, en cambio, dan lugar a productos de degradación reguladores del pH (buffer); y la alteración de sus sustituyentes modifica su flexibilidad, propiedades físico-químicas y mecánicas y velocidad de degradación. La mezcla de polímeros tiene la ventaja de poder combinar

las propiedades beneficiosas de cada uno de ellos y de modificarlos en función de las necesidades terapéuticas. El empleo de una mayor proporción de polifosfazeno en la mezcla resulta en una velocidad de degradación más lenta, idónea para tratamientos de larga duración [11, 12].

Mezclas con polifosfazeno-poli(láctido-co-glicólido) lograban una mayor adhesión y proliferación de osteoblastos de rata, con una mejor expresión fenotípica que el PLAGA y con un mayor ratio atómico Ca/P de la capa de apatita [13].

El grado de separación de fases y la miscibilidad de estas mezclas constituyen factores muy importantes en su homogeneidad, biocompatibilidad y efectividad. La miscibilidad de varios polímeros es el resultado de fuertes interacciones intermoleculares: puentes de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo y fuerzas de Van der Waals [14, 15].

También han aumentado los estudios acerca de los mecanismos de degradación *in vitro* e *in vivo*. Se define “bioelastómero” como sustancia elástica con una serie de características (biocompatibilidad, etc), considerándose los polifosfazenos dentro de esta categoría con utilidades en diversos campos clínicos [10].

En Ingeniería de tejidos óseos se están investigando compósitos de polifosfazenos con nanohidroxiapatita con forma de microesferas, con buena adhesión y proliferación de osteoblastos y adecuada expresión de la fosfatasa alcalina, uno de los marcadores de diferenciación celular y mineralización [16]. La temperatura, las proporciones de polímeros y el pH son algunos de los factores determinantes en su proceso de síntesis [17]. También se han estudiado la osteocompatibilidad, la biodegradabilidad y las propiedades mecánicas de polifosfazenos compuestos por alanina, teniendo en cuenta los efectos de los sustituyentes laterales [18, 19, 20].

Por último, la síntesis y optimización de nanofibras de polifosfazenos, cuya pequeña dimensión conduce a un gran área de superficie, favorece la adhesión de células endoteliales de arterias coronarias (modelo bovino) y la adhesión y proliferación de osteoblastos [21].

2.2. Compósitos o “composites” dentales:

Los polifosfazenos, debido a su gran adaptabilidad y versatilidad, encuentran también aplicaciones en el campo de las prótesis dentales. Se ha investigado una resina fotopolimerizable de Bis-GMA/TEGDMA modificada con varios polifosfazenos con metacrilato, con el fin de disminuir la contracción o encogimiento por polimerización, que tanto afecta a la eficiencia clínica de los implantes dentales. La contracción de las resinas al polimerizarse *in situ* supone un grave problema, pues al endurecerse y fijarse al diente se producen fisuras y otros defectos que conducen a la absorción de alimentos y a la formación de caries; lo cual termina todo ello por mermar las propiedades mecánicas de la resina y disminuir la efectividad del implante. Las resinas Bis-GMA/TEGMA resultaron muy resistentes a la contracción polimérica, incrementando su durabilidad y eficiencia [22].

2.3. Administración de fármacos:

Los polímeros biodegradables, como los polifosfazenos, están ganando interés dentro de este campo debido a su naturaleza transitoria y, por ello, a su versatilidad en implantes médicos de corta duración. Son materiales excelentes para la liberación controlada de fármacos debido a su inestabilidad hidrolítica, sus productos de degradación inocuos, su fácil fabricación y su permeabilidad de matriz [23]. Presentan otras propiedades ventajosas, como adoptar morfologías que van desde geles viscosos hasta micropartículas amorfas y la pentavalencia del P, que ofrece el potencial para la formación de los enlaces covalentes del fármaco [24]. El principio activo queda atrapado en la estructura del polímero o se incorpora a su esqueleto y es liberado cuando el polímero se degrada, de forma controlada [7]. Los recientes avances en Biología Molecular y Celular, unidos al desarrollo de los fármacos biotecnológicos más novedosos, necesitan de la modificación y mejora de los polímeros existentes o de la síntesis de otros nuevos [25].

En 2013, se realizó una excelente revisión que recogía los recientes avances de la química de los polifosfazenos en cuanto a sus aplicaciones en la liberación de fármacos

y de genes. [26]. Se expondrán brevemente a continuación cada una de estas aplicaciones.

a) Transportadores poliméricos para administración de fármacos.

El empleo de polímeros en Nanomedicina y otras ciencias se encuentra a la orden del día, habiéndose diseñado y obtenido una amplia variedad de ellos y revolucionando y mejorando la administración de fármacos y la terapia clínica. Estos materiales se utilizan tanto para formulaciones de administración de fármacos convencionales que atrapan y/o solubilizan principios activos y matrices para la liberación controlada de fármacos, como para sistemas supramoleculares y fármacos basados en polímeros multicomponentes. En los años 30, Allcock demostró la liberación controlada de anestésicos unidos covalentemente a polifosfazenos. Ejemplos en administración de fármacos incluyen: conjugados polímero-principio activo, transportadores dendríticos e hiperramificados, conjugados polímero-anticuerpo, micelas poliméricas, nanoesferas y cápsulas. Estos sistemas suelen ser denominados “polímeros terapéuticos” y modifican la farmacocinética del principio activo, ajustando la biodistribución en el paciente y liberando el fármaco de forma controlada y/o activada. Los principios activos con estrecho margen terapéutico y de tamaño molecular pequeño son los que más se benefician de la conjugación a transportadores macromoleculares, como agentes anticancerígenos, inmunosupresores, antirreumáticos, y otros fármacos que ya se comercializan o se encuentran en ensayos clínicos avanzados. Se suelen buscar conjugados polímero-principio activo con alto PM para reducir el aclaramiento renal y aumentar el tiempo de circulación en sangre; no obstante, en polímeros no biodegradables, como PEG, esto puede conllevar una acumulación fisiológica perjudicial. La biodistribución y la absorción celular dependen del tamaño molecular del transportador; y la estructura es vital en cuanto a la biodistribución en el organismo: a mayor número de prolongaciones del polímero, mayor tiempo de circulación en sangre; mientras que los polímeros rígidos y alargados favorecen su absorción por las células tumorales.

En terapia génica, deben valorarse otra serie de características del polímero. Al administrar ácidos nucleicos a partir de polímeros catiónicos, los poliplexos formados, con DNA cargado negativamente, deben protegerse de interacciones biológicas en el

torrente sanguíneo. Además, la internalización del DNA en las células diana es un proceso complejo que constituye todo un reto. La búsqueda de vectores no virales constituidos por polímeros sintéticos es crucial, pues los vectores virales, aunque más eficientes al transferir el material genético, suelen causar trastornos inmunogénicos.

Los materiales más avanzados permiten una doble función, sirviendo simultáneamente tanto en Ingeniería de tejidos como en administración de fármacos, pues poseen la propiedad de liberar de forma controlada factores de crecimiento y otros fármacos desde la matriz al propio soporte polimérico que se encuentra reconstituyendo el tejido dañado. Como el ácido ferúlico, antioxidante que protege de radicales libres.

b) Encapsulación en matriz.

Consiste en la liberación controlada de factores de crecimiento y otros fármacos a partir de una matriz. Matrices de poliorganofosfazenos con ésteres de aminoácidos y/o imidazol, lograban administrar de forma sostenida progesterona y albúmina de suero bovino en un modelo murino. Existen estudios similares con colchicina y napoxeno e incluso proteínas, incluyendo insulina, cuya síntesis en microesferas también es posible. Polifosfazenos con PEG permiten obtener versiones biodegradables de este polímero. Se han obtenido derivados con glicólico y ácido láctico, incluso con carboxilatos, los cuales, pueden originar hidrogeles o microesferas útiles en encapsulación y liberación controlada de células, proteínas y vacunas.

c) Conjugados de fármacos anticancerígenos.

Se trata de la unión covalente simple de principios activos y/o grupos funcionales al esqueleto polimérico, logrando transportadores más efectivos que aquellos sistemas en los que el fármaco se encuentra unido por interacciones secundarias más débiles. Se está estudiando la incorporación de ligandos específicos de las células tumorales que permitan la liberación selectiva del fármaco en la diana terapéutica, así como de ligandos que favorezcan la solubilidad en plasma y enmascaren los principios activos para minimizar la respuesta inmune. En los años 70, Allcock y sus colaboradores descubrieron los primeros conjugados anticancerígenos. Posteriormente se han ido realizando optimizaciones. En conjugados con platino se han obtenido resultados esperanzadores en líneas celulares cancerosas humanas. Otros anticancerígenos, como

epirubicina y doxorubicina, han sido unidos a polifosfazenos mediante conectores sensibles al pH del medio. Sistemas con hipericina fotoactiva resultan candidatos prometedores para la liberación asistida de fármacos en terapia fotodinámica.

d) Autoensamblaje y micelas de agentes anticancerosos.

Existen ciclotrifosfazenos en los que el anillo es sustituido con oligopéptidos hidrofóbicos y cadenas de MPEG, diseñados para la liberación de fármacos anticancerígenos con platino; los cuales se autoensamblan debido a los oligómeros anfifílicos, en micelas terapéuticas estables. Similar es el caso para el docetaxel, cuyo sistema mejorado lograba un autoensamblaje en nanopartículas; y otros fármacos.

e) Polifosfazenos termosensibles. Nanoesferas terapéuticas con polifosfazenos termosensibles.

La temperatura constituye un factor vital para los fosfazenos, especialmente para aquellos termosensibles. Son diversos los estudios en relación a su comportamiento con diferentes temperaturas. El ibuprofeno, por ejemplo, el cual es hidrofóbico, a bajas temperaturas puede ser solubilizado en agregados poliméricos, formando nanoesferas.

Polifosfazenos con respuesta de transición sol-gel dependiente de la temperatura permiten preparar hidrogeles inyectables, los cuales están siendo útiles en la administración sostenida de fármacos como el 5-fluorouracilo, la doxorubicina y la silibinina. La inserción de grupos catiónicos pretende lograr la liberación sostenida de la hormona del crecimiento humano, cargada negativamente. Geles inyectables de polifosfazenos termosensibles y químicamente entrecruzables con grupos tiol e isoleucina se transforman en el hidrogel con la firmeza deseada a la temperatura corporal, mejorando su consistencia con el entrecruzamiento de los grupos tiol con otros grupos. La red tridimensional puede ser modificada según las necesidades, al igual que la velocidad de degradación [27]. Existen múltiples artículos acerca de estos sistemas inyectables basados en fosfazenos; otro de ellos se centra en sistemas duales fotoentrecruzables y termosensibles con grupos metacrilatos incorporados [28]. Son diversos los hidrogeles biodegradables inyectables investigados, incluyendo los de polifosfazenos; y es amplia la variedad de aplicaciones biomédicas y farmacéuticas que están siendo descubiertas, como crecimiento celular [29]. Un nuevo polímero basado en

la mezcla de polifosfazenos termosensibles, autocruzables e inyectables pretendía mejorar aspectos negativos de la síntesis de transportadores inyectables, tales como el uso de reticulantes, la catálisis, ajustes de pH, iniciadores... Las propiedades mecánicas mejoraban claramente respecto a las de los anteriores polímeros similares [30].

f) Administración de ácidos nucleicos y genes. Terapia génica. Poliplejos.

Investigaciones dentro de este tipo de terapias están siendo esperanzadoras en la lucha contra el cáncer. Los polifosfazenos tratan de mejorar la especificidad y la eficacia de la administración de material genético de forma intravenosa a los tumores en metástasis. El poli[(2-dimetilamino etilamino)fosfazeno] fue uno de los primeros investigados, unía DNA plásmido produciendo poliplejos que transfectaban células COS-7, limitando el tumor y resultando toda una promesa como agente de transfección génica. La modificación de polifosfazenos similares promueve la síntesis de transportadores "a la carta". Existen también poliplejos post-pegilados y/o con ligandos folato incorporados para el reconocimiento polifosfazeno-tumor.

g) Administración de vacunas e inmunomodulación.

La alta densidad de los grupos funcionales y la flexibilidad del esqueleto favorecen que los poliorganofosfazenos puedan formar poliplejos solubles en agua con antígenos. Los policarboxilados también actúan como potentes adyuvantes inmunológicos, estudiándose en vacunas. Varios polifosfazenos polisustituidos se consideran adecuados para la administración de antígenos en vacunas, ya sean bacterianos o víricos; y de agentes inmunoterápicos. Formulaciones supramoleculares y de microesferas también son posibles, liberando el antígeno de manera controlada e incluso sostenida [26].

2.4. Materiales con electroactividad:

Se ha sintetizado un novedoso polifosfazeno biodegradable y electroactivo, con potenciales aplicaciones biomédicas como estructura de sostén para Ingeniería de tejidos neuronal y cardiovascular o para su empleo en otros dispositivos médicos que requieran la electroactividad como propiedad adicional. Los experimentos de degradación y de células RSC96 Schwann, *in vitro*, demostraron que el polímero es

capaz de conducir la corriente eléctrica, es biodegradable y beneficioso para la adhesión y proliferación celular [31].

DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Los fosfazenos abren un importante campo de investigación dentro de los polímeros, cuyas propiedades y características, modificadas química y físicamente en función de las necesidades específicas, permiten su empleo en una amplia variedad de disciplinas: desde Biomedicina, Ortopedia, Ingeniería de Tejidos... hasta liberación controlada de fármacos y otros ámbitos en investigación. A medida que continúa el progreso en la tecnología de los polímeros, los materiales poliméricos adoptan cada vez más características y propiedades más cercanas a las del cuerpo humano y más próximas a cubrir las necesidades en Ingeniería de tejidos y terapia clínica. Por otra parte, la gran adaptabilidad de estos materiales conlleva a cubrir demandas que otros materiales no podían y a investigar nuevas y futuras aplicaciones. En resumen, en los últimos años se han logrado grandes y significativos avances, no obstante, aún queda mucho por descubrir, dilucidar y mejorar de estos genuinos materiales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gunatillake P.A., Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. Eur Cell Mater. [Internet]. 2003 [citado Marzo 2015]; 5: 1-16; discussion 16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562275>
2. Gunatillake P., Mayadunne R., Adhikari R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. Biotechnol Annu Rev [Internet]. 2006 [citado en Mayo 2015]; 12: 301-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045198>
3. Allcock H.R. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Cyclic, linear, and high polymeric systems. Volumen I. 1ª edición. Londres: Academic Press; 1972.
4. Bosscher G, Hadziioannou G. Novel cyclophosphazene monomers and their polymerization behavior. s.n., 1997. Chapter 1. Disponible en: <https://www.rug.nl/research/portal/files/3212373/c1.pdf>
5. Verma R. K. Silicones and Phosphazenes. Preprint. 2006. Disponible en: <http://nsdl.niscair.res.in/jspui/bitstream/123456789/788/1/corrected%20SILICONES%20AND%20PHOSPHAZENE.pdf>
6. Corbridge D. E.C. Phosphorus: An outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology. Volumen I. 5ª edición. Amsterdam: Elsevier; 1995.
7. Atkins, P.W., Overton, T.L., Rourke J.P., Weller, M.T., Armstrong, F.A. Shriver & Atkins Inorganic Chemistry. Volumen I. 5ª edición. Oxford: Oxford University Press; 2010.

8. Chaplin A.B., Harrison J.A., Dyson P.J. Revisiting the electronic structure of phosphazenes. *Inorg Chem.* [Internet]. 2005 [citado Marzo 2015]; 44 (23): 8407-8417. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270979>
9. Ravichandran R., Sundarrajan S., Venugopal JR., Mukherjee S., Ramakrishna S., Advances in polymeric systems for tissue engineering and biomedical applications. *Macromol Biosci* [Internet]. 2012 [citado Marzo 2015]; 12 (3): 286-311. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278779>
10. Shi R., Chen D., Liu Q., Wu Y., Xu X., Zhang L. et al. Recent advances in synthetic bioelastomers. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2009 [citado Marzo 2015]; 10 (10): 4223-4256. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20057942>
11. Deng M., Nair L.K., Nukavarapu S.P., Jiang T., Kanner W.A., Li X. et al. Dipeptide-based polyphosphazene and polyester blends for bone tissue engineering. *Biomaterials* [Internet]. 2010 [citado Marzo 2015]; 31 (18): 4898-4908. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334909>
12. Behraves E., Yasko A.W., Engel P.S., Mikos A.G. Synthetic biodegradable polymers for orthopaedic applications. *Clin Orthop Relat Res.* [Internet]. 1999 [citado Marzo 2015]; (367 Suppl): S118-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546641>
13. Deng M., Nair L.K., Nukavarapu S.P., Kumbar S. G., Brown J.L., Krogman N. R. et al. Biomimetic, bioactive etheric polyphosphazene-poly(lactide-co-glycolide) blends for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* [Internet]. 2010 [citado Marzo 2015]; 92 (1): 114-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165780>
14. Deng M., Nair L.K., Nukavarapu S.P., Kumbar S. G., Jiang T., Krogman N. R. et al. Miscibility and in vitro osteocompatibility of biodegradable blends of poly[(ethylalano)(p-phenoxy) phosphazene] and poly (lactic acid-glycolic acid). *Biomaterials.* [Internet]. 2008 [citado Marzo 2015]; 29 (3): 337-349. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942150>
15. Shan D., Huang Z., Zhao Y., Cai Q., Yang X. Improving the miscibility of biodegradable polyester/polyphosphazene blends using cross-linkable polyphosphazene. *Biomed Mater.* [Internet]. 2014 [citado Marzo 2015]; 9 (6): 061001. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426734>
16. Nukavarapu S.P., Kumbar S.G., Brown J. L., Krogman N. R., Weikel A. L., Hindenlang et al. Polyphosphazene/Nano-hidroxyapatite composite microsphere scaffolds for bone tissue engineering. *Biomacromolecules.* [Internet]. 2008 [citado Marzo 2015]; 9 (7): 1818-1825. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18517248>
17. Greish Y.E., Bender J.D., Lakshmi S., Brown P.W., Allcock H.R., Laurencin C.T. Low temperature formation of hydroxyapatite-poly(alkyl oxybenzoate) phosphazene composites for biomedical applications. *Biomaterials.* [Internet]. 2005 [citado Marzo 2015]; 26 (1): 1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193876>
18. Sethuraman S., Nair L. S., El-Amin S., Nguyen M.T., Singh A., Krogman N. Mechanical properties and osteocompatibility of novel biodegradable alanine based polyphosphazenes: side group effects. *Acta Biomater.* [Internet]. 2010 [citado Marzo 2015]; 6 (6): 1931-1937. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004751>
19. Nair L.S., Lee D.A., Bender J.D., Barret E.W., Greish Y.E., Brown P.W. et al. Synthesis, characterization, and osteocompatibility evaluation of novel alanine-based polyphosphazenes. *J Biomed Mater Res A.* [Internet]. 2006 [citado Marzo 2015]; 76 (1): 206-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265637>

20. Sethuraman S., Nair L.S., El-Amin S., Farrar R., Nguyen M.T., Singh A. et al. In vivo biodegradability and biocompatibility evaluation of novel alanine ester based polyphosphazenes in rat model. *J Biomed Mater Res A*. [Internet]. 2006 [citado Marzo 2015]; 77 (4): 679-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514601>
21. Nair L.S., Bhattacharyya S., Bender J.D., Greish Y.E., Brown P.W., Allcock H.R., et al. Fabrication and optimization of methylphenoxy substituted polyphosphazene nanofibers for biomedical applications. *Biomacromolecules*. [Internet]. 2004 [citado Marzo 2015]; 5 (6): 2212-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530035>
22. Martínez-Ceballos E. C., Vera-Graziano R., Martínez-Barrera G., Olea-Mejía O. Análisis del efecto del poli[bis(HEMA)-fosfaceno] y poli[(HEMA-g-PLA)fosfaceno] en la contracción de fotopolimerización de Bis-GMA:TEGDMA. Superficies y vacío. [Internet]. 2012 [citado Marzo 2015]; 25 (1): 21-25. Disponible en: http://smcsyv.fis.cinvestav.mx/supyvac/25_1/SV2512112.pdf
23. Lakshmi S., Katti D.S., Laurencin C.T. Biodegradable polyphosphazenes for drug delivery applications. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2003 [citado Marzo 2015]; 55 (4): 467-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706046>
24. Chaubal M.V., Gupta A.S., Lopina S.T., Bruley D.F. Polyphosphates and other phosphorus-containing polymers for drug delivery applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. [Internet]. 2003 [citado Marzo 2015]; 20 (4): 295-315. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635982>
25. Nair L.S., Laurencin C.T. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. *Adv Biochem Eng Biotechnol* [Internet]. 2006 [citado Marzo 2015]; 102: 47-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089786>
26. Teasdale I., Brüggermann O. Polyphosphazenes: multifunctional, biodegradable vehicles for drug and gene delivery. *PMC* [Internet]. 2014 [citado Marzo 2015]; 5 (1): 161-187. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729871>
27. Potta T., Chun C., Song S.C. Chemically crosslinkable thermosensitive polyphosphazene gels as injectable materials for biomedical applications. *Biomaterials*. [Internet]. 2009 [citado Marzo 2015]; 30 (31): 6178-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709738>
28. Potta T., Chun C., Song S.C. Dual cross-linking systems of functionally photo-cross-linkable and thermoresponsive polyphosphazene hydrogels for biomedical applications. *Biomacromolecules*. [Internet]. 2010 [citado Marzo 2015]; 11 (7): 1741-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20536118>
29. Nguyen MK., Lee DS. Injectable biodegradable hydrogels. *Macromol Biosci* [Internet]. 2010 [citado Marzo 2015]; 10 (6): 563-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196065>
30. Potta T., Chun C., Song S.C. Injectable, dual cross-linkable polyphosphazene blend hydrogels. *Biomaterials* [Internet]. 2010 [citado Marzo 2015]; 31 (32): 8107-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692695>
31. Zhang Q.S., Yan Y.H., Li S.P., Feng T. Synthesis of a novel biodegradable and electroactive polyphosphazene for biomedical application. *Biomed Mater* [Internet]. 2009 [citado Marzo 2015]; 4 (3): 035008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468157>
32. Baillargeon A.L., Mequanint K. Biodegradable polyphosphazene biomaterials for tissue engineering and delivery of therapeutics. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [citado Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883323>
33. Hélder A. S. Porous-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery applications. *Biomatter* [Internet]. 2012 [citado Marzo 2015]; 2 (4): 237-238. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568109/>