

POLÍMEROS CON PROPIEDADES REDOX.

APLICACIONES EN MEDICINA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Carmen Gálvez Domínguez

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

POLÍMEROS CON PROPIEDADES REDOX. APLICACIONES EN MEDICINA

Alumno: Carmen Gálvez Domínguez

Tutores: Dr. Manuel Bueno Martínez y Dra. Inmaculada Molina Pinilla

TRABAJO FIN DE GRADO CARACTER BIBLIOGRÁFICO

Sevilla, 17 de Junio de 2019

RESUMEN

Los polímeros redox son macromoléculas electroactivas con grupos que pueden ser oxidados (pierden electrones) o reducidos (ganan electrones). Esta reacción de oxidación-reducción de los polímeros es la responsable del mecanismo de acción: posibilidad de modificar su estructura tridimensional, transferencia de electrones, actuar como cátodo o ánodo o ruptura de enlaces al ser reducido.

Hay diferentes tipos de polímeros redox por lo que es de gran importancia llevar a cabo una caracterización adecuada. Uno de los métodos más utilizados es la voltametría cíclica, un método electroquímico, que mediante gráficas nos proporciona con detalle las propiedades del polímero redox sometido a estudio.

Muchos sectores industriales han utilizado los polímeros redox para el diseño de nuevos aparatos o para la mejora de los ya existentes. Así podemos destacar, en el sector de la energía el desarrollo de baterías y superconductores, o en el campo de la medicina, el desarrollo de biosensores y sistemas de liberación de fármacos sensibles a estímulos redox. Estos sistemas son capaces de diagnosticar enfermedades y conseguir una curación más efectiva y con menos efectos tóxicos.

En este trabajo fin de grado se presenta el empleo de este tipo de polímero para diferentes aplicaciones. Así, por ejemplo, se describe el uso de polímeros redox para: la fabricación del biosensor de glucosa que utilizamos hoy en día para medir la cantidad de glucosa en sangre, o la fabricación de nuevos sistemas de transporte y liberación de fármacos anticancerosos con el fin de evitar la toxicidad que produce los fármacos libres utilizados actualmente en quimioterapias.

Palabras clave: *"polymers", "redox polymers", "biosensors", "drug delivery", "nanogel".*

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

CV:	Voltametría cíclica
Dex-SS-PCL:	Dextrano- β -poli(ϵ -caprolactona)
DMF:	N,N-dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
DOX:	Doxorubicina
DTT:	Ditiotreitol
EDC:	1-etil-3-(3 dimetilaminopropil) carbodiimida
EIS:	Espectroscopia de impedancia electroquímica
EQCM:	Microbalanza electroquímica de cristal de cuarzo
FAD:	Dinucleotido de flavina y adenina
FADH₂:	Dinucleotido de flavina y adenina reducido
GOx:	Glucosa oxidasa
GSH:	Glutation reducido
h:	Horas
H&E:	Tinción hematoxilina-eosina
ICM-MS:	Espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente
mA:	Miliamperio
mL:	Mililitro
mM:	Milimolar
NHS:	N-hidroxisucinimida
Nm:	Nanómetro

OPV:	Células fotovoltaicas orgánicas
PEI:	Poli(eter-imida)
Pt:	Platino
PBS:	Buffer fosfato
RhB:	Rodamina B
RRDDS:	Sistemas de administración de fármacos sensibles a estímulos redox
TPA:	Trifenilamina
UV-NIR:	Espectroscopia de infrarrojo cercano
V:	Voltio
v/v:	Concentración volumen/ volumen
UV-VIS:	Espectroscopia ultravioleta-visible
µg:	Microgramo

ÍNDICE

RESUMEN	3
LISTA DE ACRÓNIMOS	4
1. INTRODUCCIÓN	9
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
4.1. Síntesis de nuevos polímeros redox	14
4.2. Características y factores que afectan a las propiedades redox	18
4.3 Aplicaciones de los polímeros redox	20
4.3.1 Aplicaciones de los polímeros redox en el sector de la energía.....	21
4.3.2 Aplicaciones de los polímeros redox en la medicina.....	23
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

Los polímeros han estado siempre muy presentes en nuestra vida, el algodón, la madera y otros muchos materiales de origen natural polimérico se han usado desde hace muchos siglos, y en muchos casos se siguen utilizando con similares fines en la actualidad. A principios del siglo XX se inició la Química de los Polímeros, al comprobar que los llamados polímeros eran macromoléculas de cadena muy larga en la que los átomos que la componían estaban unidos por enlaces covalentes. A raíz de ese descubrimiento, se desarrolló enormemente la síntesis de polímeros, descubriéndose a lo largo de las siguientes décadas una gran variedad de polímeros sintéticos, entre ellos, los polímeros orgánicos de alta conductividad que despertó un gran interés, y actualmente las investigaciones en esta área se centran en la obtención de nuevos sistemas mejorados (Aizenberg y Fratzl, 2009).

Los polímeros con propiedades redox son macromoléculas electroactivas que presentan sitios localizados en su estructura o grupos que pueden ser oxidados (pierden electrones) o reducidos (ganan electrones). La estructura del polímero no es electroactiva, sino que a esta se le une un centro redox por formación de un complejo o por atracción electrostática. Según la IUPAC los polímeros redox son polímeros con grupos que pueden ser reducidos u oxidados de forma reversible. Esta reacción redox reversible puede tener lugar en las cadenas laterales del polímero, cuando estas lleven grupos funcionales adecuados, por ejemplo, ferroceno (Figura 1a), o bien puede tener lugar en la cadena principal de la macromolécula, como sucede en el caso de los polímeros conductores conjugados como la polianilina (Figura 1b) (Gracia y Mecerreyes, 2013).

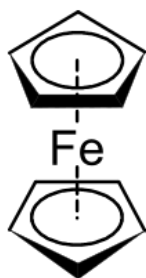


Figura 1a. Estructura de ferroceno.

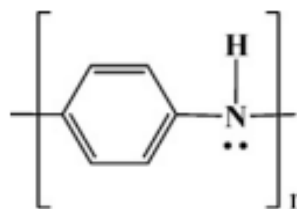


Figura 1b. Estructura de Polianilina.

Los cambios producidos en las propiedades de un material polimérico pueden estar asociados con procesos redox. Así, dependiendo del estado de oxidación (oxidado/reducido) el polímero presenta diferentes propiedades químicas, electrónicas, ópticas o mecánicas. Por ello, los polímeros con propiedades redox son objetivos interesantes para aplicaciones muy diversas, y para el diseño de diferentes dispositivos electroquímicos, como baterías, electrocromáticos, optoelectrónicos, o biosensores y celdas biocombustibles, gracias a la reversibilidad y a la facilidad con lo que se controlan estos procesos redox. Además, estos polímeros han revolucionado la medicina ya que con ellos se han desarrollado nuevos tipos de actuadores y vehículos de liberación de fármacos (Figura 2) (Gracia y Mecerreyes, 2013).

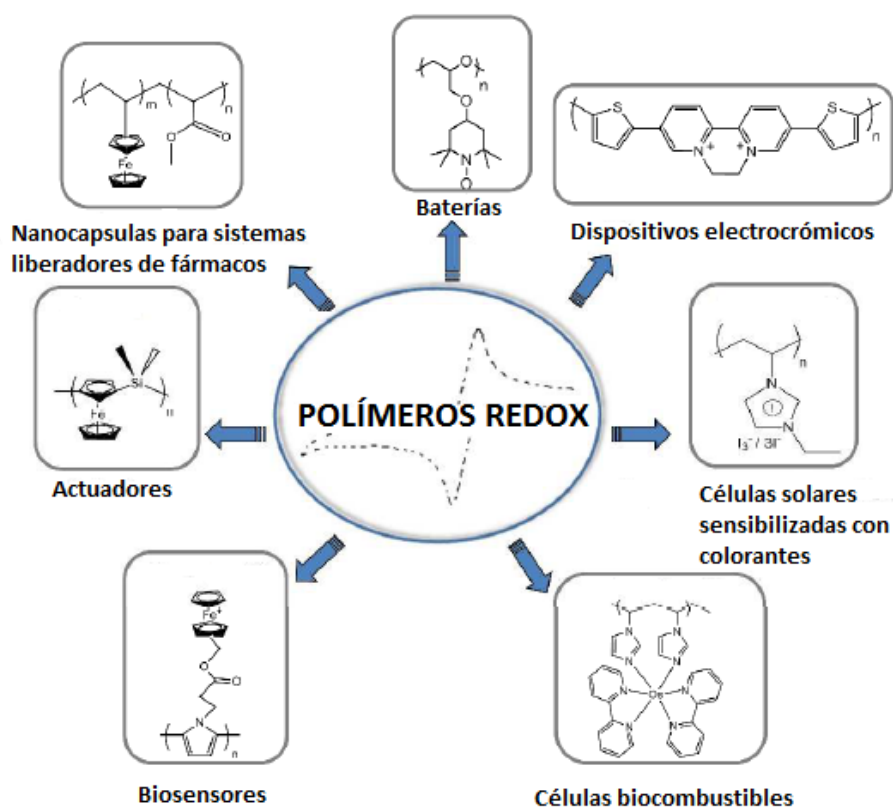


Figura 2. Diferentes estructuras químicas de los polímeros redox (Gracia y Mecerreyes, 2013).

2. OBJETIVOS

EL objetivo principal de este trabajo de revisión bibliográfica consiste en explicar lo que se entiende por polímero redox, presentar sus diferentes tipos y sus usos más habituales en el sector de la energía, así como estudiar las nuevas aplicaciones de éste tipo de polímero en el campo de la medicina.

3. METODOLOGÍA

La metodología de este trabajo se ha fundamentado en una revisión bibliográfica de artículos científicos en inglés encontrados a través de bases de datos como PubMed, MEDLINE, Scopus y Scifinder.

Para la búsqueda de artículos se empleó el uso de palabras claves como: "polymers", "redox polymers", "biosensors", "drug delivery" y "nanogel". Los criterios de selección en las bases de datos fueron los siguientes:

- Artículos publicados los últimos diez años.
- Artículos en inglés y castellano.
- Tipos de documentos revisados: reviews, patentes y artículos.

Los documentos utilizados para la elaboración de este trabajo fin de grado se eligieron procurando que las aplicaciones presentadas se basaran en polímeros redox de naturaleza orgánica.

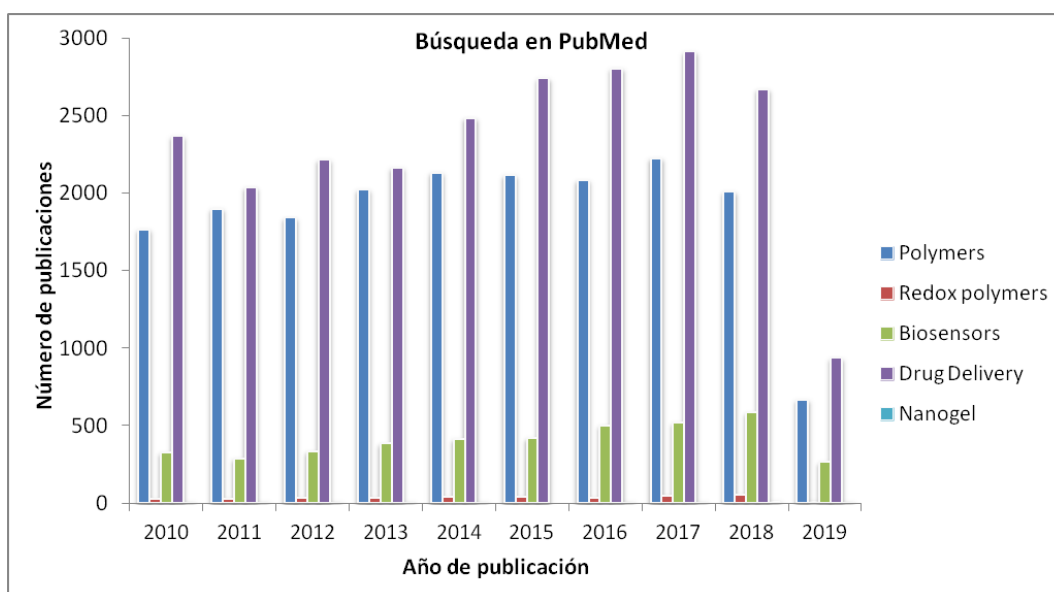


Figura 3. Número de publicaciones anuales encontradas en PubMed con cada palabra clave.

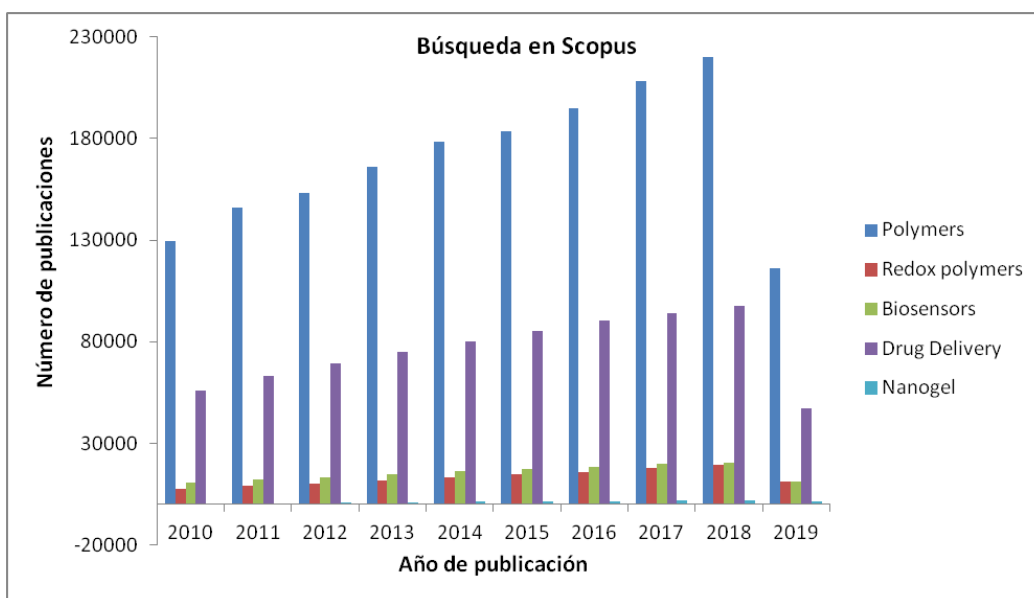


Figura 4. Número de publicaciones anuales encontradas en Scopus con cada palabra clave.

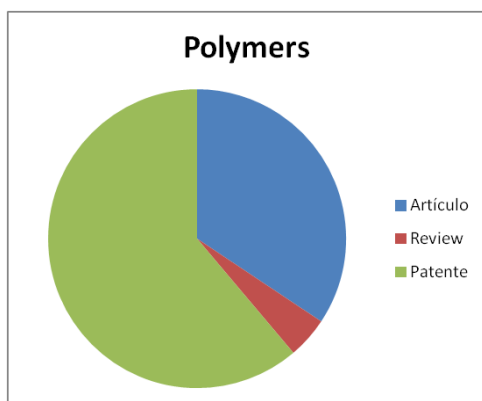


Figura 5. Porcentaje de referencias publicadas utilizando la palabra clave: "Polymers".

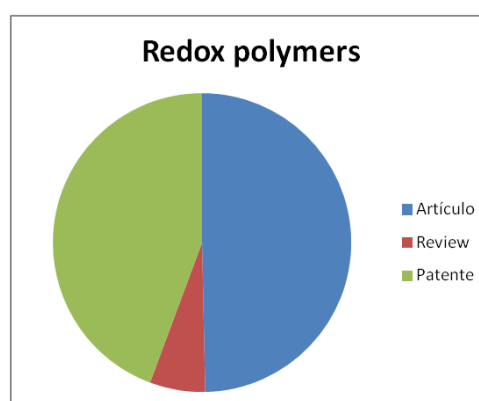


Figura 6. Porcentaje de referencias publicadas utilizando la palabra clave: "Redox polymers".

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis de nuevos polímeros redox

Los polímeros redox son un nuevo tipo de polímeros electroactivos que surgieron sobre 1980. Al principio las estructuras químicas se basaban en polímeros conductores como poliacetileno (Figura 7) o bien contenían en su estructura ferroceno (Figura 1a).

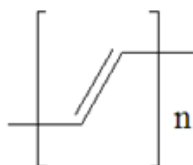


Figura 7. Estructura de Poliacetileno.

En la actualidad, las estructuras químicas de los polímeros redox son variadas, pudiéndolas clasificar en tres tipos (Casado et al., 2016):

- i. La estructura del polímero puede llevar un centro o cadena lateral redox.
- ii. La naturaleza del polímero puede ser conjugada, semiconductor o no conjugada.
- iii. El centro redox puede ser orgánico o inorgánico.

Con el descubrimiento de nuevos polímeros redox se ha visto que los criterios empleados para establecer la clasificación anterior pueden tener excepciones y formas híbridas. Algunos ejemplos de polímeros redox se muestran a continuación.

Los grupos químicos orgánicos tales como fenoxilo, nitroxilo, hidrazilo o quinonas, son un claro ejemplo de radicales con propiedades redox estables. Uno de los más interesantes es el grupo nitroxilo, que observamos en el 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (Figura 8), que se encuentra como cadena lateral del polímero mostrado, es un buen radical para su uso en baterías y superconductores (Nakahara et al., 2011).

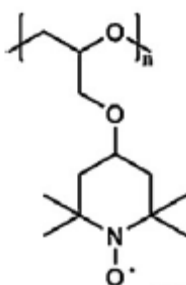


Figura 8. Radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (Nakahara et al., 2011).

El mecanismo en el que interviene el polímero presenta dos etapas de transferencia de electrones: la primera etapa es transferencia heterogénea del electrón desde el colector de corriente hasta el primer radical. La segunda etapa es la transferencia homogénea del electrón de radical en radical (Figura 9) (Oyaizu y Nishide, 2009).

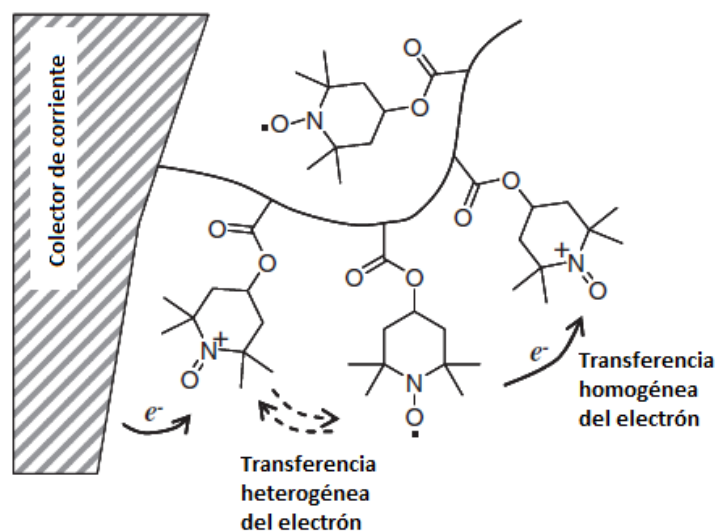


Figura 9. Perfil de transferencia de electrones en un electrodo de polímero conteniendo 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi como cadena lateral (Nakahara et al., 2011).

Los grupos redox conteniendo trifenilamina (TPA) o biperidinio han sido frecuentemente incorporados en las cadenas principales de diferentes polímeros debido a la naturaleza electrodonante del átomo de nitrógeno. Empleándose para la preparación de ventanas electrocrómicas, dispositivos de memoria, o papeles electrónicos (Hsiao et al., 2014). El grupo de Chang logró sintetizar polímeros de tipo poli(éter imida) (PEI) (Figura 10) con una estructura central basada en monómeros TPA que se caracterizaba por presentar procesos reversibles electrocrómicos y cambios estables de color según su estado de oxidación; siendo transparente en estado neutro, naranja en el primer estado de oxidación y azul en el segundo estado de oxidación (Figura 11). Los cambios de color se observan al impregnar un cristal conductor ITO (óxido de estaño indio) con el polímero PEI y someterlo a un cambio de potencial eléctrico. El proceso de oxidación y reducción que sufre el polímero PEI se muestra en la Figura 12 (Chang et al., 2014).

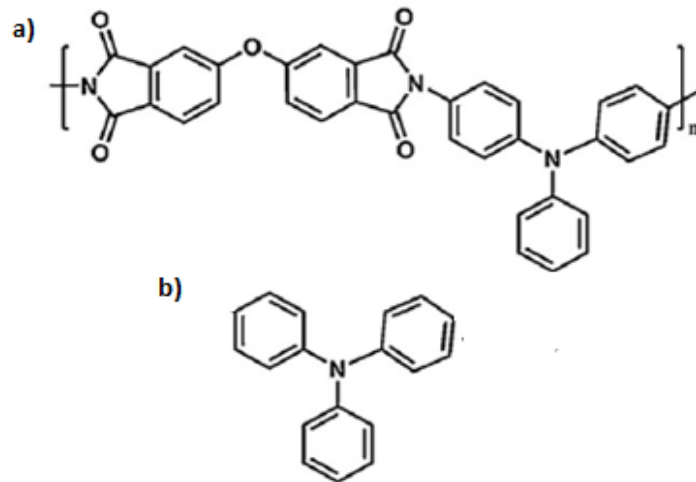


Figura 10. a) Polímero PEI. b) Grupo de TPA (Hsiao et al., 2014).



Figura 11. Muestra del cambio de color por procesos reversibles de oxidación electrocrómico (Chang et al., 2014).

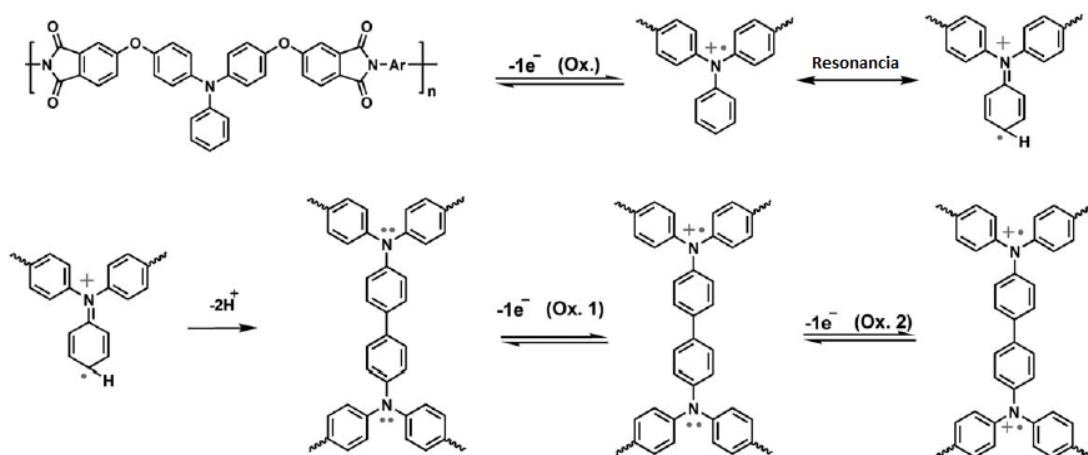


Figura 12. Proceso de oxidación y reducción del polímero PEI (Hsiao et al., 2014).

El ferroceno como grupo redox reconocido, forma polímeros conjugados o copolímeros. La copolimerización de vinilferroceno y metacrilato de metilo forma nanocápsulas de PVFc-b-PMMA [poli(vinilferroceno)-bloque-poli(metacrilato de metilo)] (Figura 13). La estructura de la nanocápsula es de poli(vinilferroceno) rodeada de poli(metacrilato de metilo). Al oxidarse modifica su estructura coloidal e introduce sustancias polares en la capa exterior de la nanocápsula (Figura 14). El paso de hidrofobia a hidrofilia podría ser usada para liberar su carga hidrófoba que posea en el núcleo gracias a la reacción redox que se produce. En la actualidad, la investigación relacionada con estas nanocápsulas se está centrando en introducir mejoras en la formación de la capa externa de la nanocápsula, por lo que estas nanocápsulas no han sido todavía probadas *in vivo* o *in vitro* (Staff et al., 2012).



Figura 13. Proceso de oxidación del polímero PVFc-b-PMMA (Staff et al., 2012).

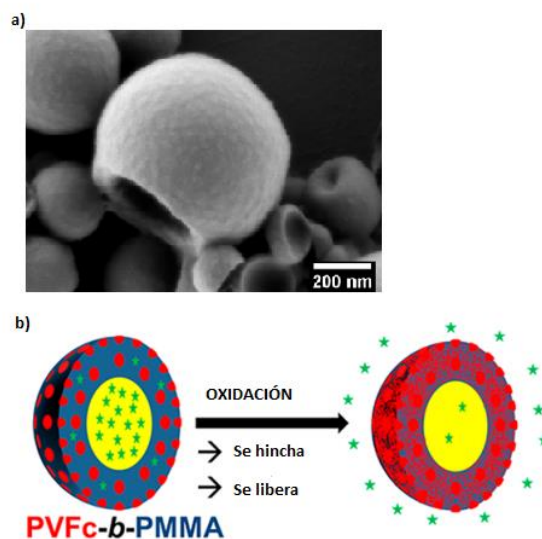


Figura 14. a) Estructura de la nanocápsula. b) Función de oxidación de la nanocapsula PVFc-b-PMMA (Staff et al., 2012).

4.2. Características y factores que afectan a las propiedades redox

Es necesario llevar a cabo una caracterización adecuada de los polímeros redox para poder comprender mejor la relación que existe entre la estructura que presenta y las propiedades que muestra ese material. Además de la caracterización habitual a la que se somete cualquier polímero, como la determinación de la distribución de pesos moleculares, la medida de las propiedades térmicas o de las propiedades mecánicas, la caracterización de los polímeros redox se basa fundamentalmente en métodos electroquímicos. Entre ellos, los más usados son la espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) y la voltametría cíclica (CV). Además, estas técnicas se pueden combinar con UV-vis, UV-NIR, fotoemisión, microbalanza electroquímica de cristal de cuarzo (EQCM) y microscopía de fuerza atómica para obtener una mejor visión de los cambios que tienen lugar durante los procesos redox.

La voltametría cíclica es el método electroquímico más usado ya que proporciona datos relevantes sobre el comportamiento de los materiales redox en diferentes potenciales y una caracterización rápida y veraz. El método consiste en el barrido a una velocidad fija del potencial del electrodo a diferentes corrientes obteniendo una gráfica. La curva obtenida nos ofrecerá información del tipo de proceso que tiene lugar en el electrodo. Los polímeros redox de forma general pueden presentar cinco tipos de gráficas atendiendo a los cinco tipos de comportamientos. El primero de ellos viene presentado por polímeros conductores, el potencial se divide en dos tipos de corrientes, una corriente farádica que es causa de la reacción redox y otra corriente capacitiva debida a la doble capa eléctrica de la superficie del electrodo (Figura 15a). En los polímeros con grupos redox en la cadena lateral sólo se observa la corriente farádica, la gráfica presenta un pico máximo y otro mínimo, ambos corresponden al potencial de oxidación y reducción respectivamente. Si la reacción electroquímica está controlada por difusión en la superficie del electrodo se produce una separación no oxidativa en los picos de reducción (ΔE) (Figura 15b). Sin embargo, si el material electroactivo se encuentra en la superficie del electrodo y la reacción no se encuentra limitada por difusión, la ΔE es igual a cero (Figura 15c). Por otro lado, existen procesos cuasi reversibles, son unos procesos híbridos y se comportan de forma reversible a velocidades bajas e irreversible a velocidades alta, por lo que solo podría verse oxidada o reducida. La grafica mostraría por consiguiente picos separados y poco agudos (Figura 15d). Por último, tendríamos una gráfica de un polímero redox con reacción de oxidación irreversible (Figura 15e) (Casado et al., 2016):

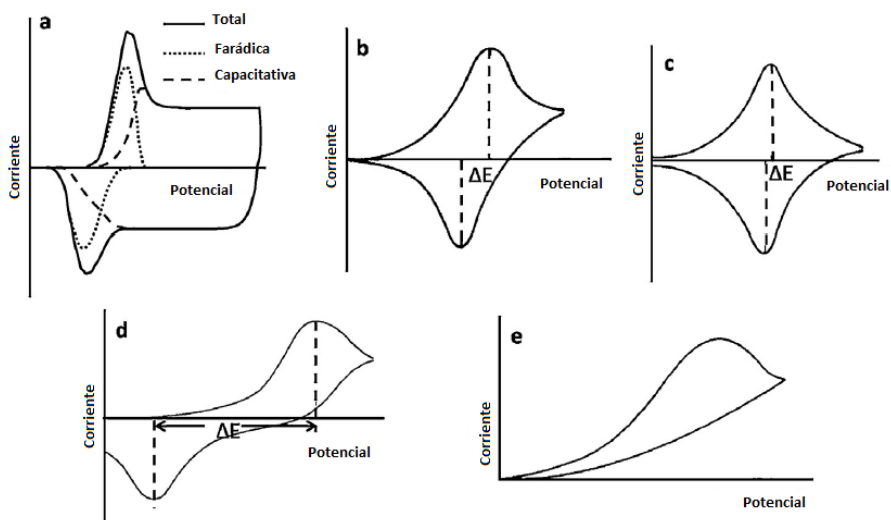


Figura 15. Gráficas de voltametría cíclica de: polímero conductor (a), polímero con proceso redox reversible controlado por difusión (b), proceso reversible con material electreactivo en el electrodo (c), proceso cuasi reversible del polímero (d) y proceso irreversible (e) (Casado et al., 2016).

Los valores de potenciales redox obtenidos en las diferentes gráficas tienen gran relevancia para cada una de las aplicaciones de los polímeros redox. Estos valores dependen de varios parámetros como son la preparación de la muestra, el electrolito y la configuración de la célula utilizada. Por ejemplo, en el caso de las baterías es importante conocer bien la diferencia del potencial redox del cátodo y el ánodo, ya que nos mostrará el voltaje de dicha batería. Por su parte, los superconductores tienen la necesidad de un amplio potencial redox seguido de una región meseta, que daría una elevada capacitancia eléctrica. Y por último en el caso de biosensores o células de biocombustibles, no se busca un elevado potencial redox, simplemente se busca que sea cercano al potencial de la enzima que interviene en la reacción (Ramya et al., 2013).

Otro método electroquímico usado para la caracterización de los polímeros redox es la impedancia. Se define como la resistencia que ofrece un sistema a la corriente eléctrica y se obtiene mediante el uso de espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS). Esta técnica ofrece datos sobre la velocidad de los procesos de transporte de carga (Casado et al., 2016).

A parte de los métodos electroquímicos existen unos factores externos al polímero que son importantes en la caracterización de los polímeros redox y aparecen nombrados en la siguiente lista (Casado et al., 2016):

- i. Naturaleza del electrolito.
- ii. Condición de la muestra.
- iii. Formulación del electrodo cuando se añaden el aglutinante y el conductor.
- iv. Cinética de los procesos redox.
- v. Temperatura del experimento.
- vi. Tipo de electroquímica.

4.3. Aplicaciones de los polímeros redox

En cuando a los posibles usos de los polímeros redox tenemos un abanico bastante amplio debido al gran número de aplicaciones encontradas. Una de estas aplicaciones, quizás la más importante, ha sido y sigue siendo su empleo en baterías y biosensores. Pero éstas no son las únicas, sino que en los últimos años se han ido encontrando numerosas aplicaciones que están siendo utilizadas para el desarrollo de diferentes dispositivos de energía como células solares, células biocombustibles y supercondensadores (Figura 16). Otra área de investigación reciente y muy novedosa ha sido la introducción de los polímeros redox en el campo de la medicina, lo que ha supuesto el desarrollo de actuadores, nuevos dispositivos bioelectrónicos, y de nuevos sistemas de liberación de fármacos o de superficies inteligentes (Deraedt et al., 2014).

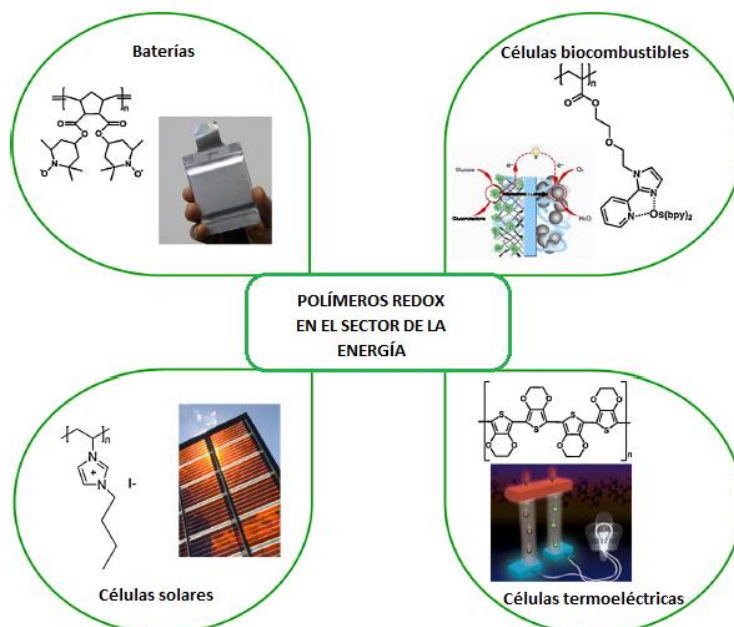


Figura 16. Polímeros redox en aplicaciones energéticas (Casado et al., 2016).

4.3.1 Aplicaciones de los polímeros redox en el sector de la energía

En las baterías, los electrodos están compuestos por un material redox activo que proporciona la actividad, carbono que facilita el transporte de electrones, y el aglutinante la estructura. En la actualidad, los componentes más utilizados para la preparación comercial de electrodos son materiales redox activos (óxidos y fosfatos inorgánicos de litio, zinc, óxido de manganeso, silicio o grafito), un aditivo conductor como el negro de humo y un aglutinante polimérico (Mike y Lutkenhaus, 2013).

Los polímeros redox no solo nos ofrece una solución para el almacenamiento de energía, sino que también, al poder ser preparados a partir de la biomasa y/o al poder ser también reciclados en términos de fabricación de baterías de modo sostenible. Además, los materiales poliméricos presentan características adicionales muy interesantes que hay que tener en consideración como un peso específico menor, menor solubilidad, una mayor estabilidad mecánica y térmica, así como menor toxicidad (Mike y Lutkenhaus, 2013). Por otro lado, es conocido que materiales inorgánicos de referencia como, por ejemplo, LiFePO_4 presentan un alto voltaje ($>3.4 \text{ V vs. Li/Li}^+$), pero una baja capacidad ($140\text{--}170 \text{ mA h g}^{-1}$), en comparación con algunos polímeros redox en los que tanto el voltaje como la capacidad pueden ser superiores.

Aunque los polímeros redox se pueden usar como material activo de ánodos y cátodos, la mayoría de los esfuerzos de investigación se han centrado en el uso de polímeros redox actuando como cátodos. En particular en combinación con el litio, pero también frente al sodio, que son los ánodos más energéticos debido a su bajo peso molecular. Menos frecuentes son las investigaciones en las que los polímeros redox se utilizan como ánodos, frente a cátodos de alta energía, como los óxidos inorgánicos o el silicio (Casado et al., 2016). Además, en las baterías de polímero/aire, los polímeros redox también se han utilizado como ánodos, mientras que el oxígeno es el material activo del cátodo. Curiosamente, también se han desarrollado baterías totalmente poliméricas donde los polímeros redox se utilizan como cátodo y ánodo.

En las baterías es necesario tener en cuenta las siguientes características:

- Potencial redox, diferencia entre el potencial del cátodo y del ánodo, a mayor potencial redox del cátodo y menor del ánodo, mayor energía tiene la batería.
- La capacidad teórica es la cantidad de carga almacenada por unidad de masa y su valor depende de la cantidad de electrones que pueden almacenarse por unidad repetitiva de polímero y de su peso molecular.

- Capacidad de velocidad, tiene relación con la tasa C que mide la corriente de carga de una batería en un tiempo determinado (1 C corresponde con 1 hora), el valor que se demanda es 5C, obtenido en materiales inorgánicos. Se sabe que los polímeros redox pueden cargarse a tasas más altas.
- El ciclo de vida determina cuántos ciclos puede tener una batería, por lo que se necesita una vida de ciclo larga (entre 3000 y 5000 ciclos).

La eficiencia eléctrica se define como la relación entre la descarga y la capacidad de carga y debe ser superior al 95%.

Las células de biocombustible, las células termoeléctricas y las solares convierten la energía química en energía eléctrica usando enzimas como catalizadores y productos procedentes de la biomasa como sustratos, como por ejemplo el empleo de glucosa como combustible (Gracia y Mecerreyes, 2013). Las células de biocombustibles basadas en enzimas es un medio muy versátil de generar energía eléctrica a partir de biomasa o de sustratos biocombustibles, pudiendo utilizar fluidos biológicos como fuente biocombustible para la activación eléctrica de artilugios médicos electrónicos implantados, o ayudas protésicas (Yu y Scott, 2010). Para que la conversión energética sea efectiva en las células de biocombustibles es necesario que se lleve a cabo una inmovilización del enzima en hidrogeles redox activos asociados a los electrodos. Los polímeros redox se implementan actualmente para el contacto eléctrico de oxidasas y deshidrogenasas con electrodos que actúan como ánodos de las células de biocombustible (Gracia y Mecerreyes, 2013).

En este tipo de células de biocombustible, las enzimas están directamente involucradas en las reacciones biológicas para la producción de energía. Las enzimas participan en la cadena de transferencia de electrones entre el combustible y el ánodo. En el ánodo, las enzimas oxidan las materias orgánicas y producen electrones, y en el cátodo, las enzimas actúan como catalizadores para la reducción de oxidantes y aceptan electrones. Uno de los principales desafíos para este tipo de células de combustible es establecer una transferencia de electrones eficiente entre enzimas y soportes de electrodos (Yu y Scott, 2010). Los polímeros redox actúan como mediadores para transportar electrones entre la proteína y la superficie del electrodo. Los polímeros redox basados en osmio, han demostrado ser los candidatos más prometedores para actuar como mediadores en cátodos de células de biocombustible (Casado et al., 2016).

En el caso de las células solares de alto rendimiento un componente clave es el par redox triyoduro/yoduro generalmente disuelto en un electrolito líquido orgánico. Hoy en día, la tecnología DSSC se enfrenta a problemas de estabilidad a altas temperaturas ($> 85^{\circ}\text{C}$) que se

quiere intentar solucionar con la sustitución del par redox yoduro o su solidificación. Por este motivo, se han desarrollado varios polímeros con propiedades redox durante los últimos años con el objetivo de preparar células solares con colorante sólido de alto rendimiento (Xia et al., 2008).

4.3.2 Aplicaciones de los polímeros redox en medicina

Desde hace unos años el uso de polímeros redox en sistemas de transporte de fármacos o de material genético (Figura 17) ha acaparado un enorme interés. El principio esencial en los sistemas de transporte de fármacos empleando polímeros redox es hacer uso de entornos con actividad redox (Song et al., 2014) o reactivos específicos (Priya James et al., 2014) útiles para desencadenar la administración controlada de un fármaco o gen en el lugar deseado. Por ejemplo, como desencadenante, el polímero redox puede aprovechar las distintas diferencias en los potenciales redox entre el citosol o el líquido intracelular y el líquido extracelular para administrar selectivamente el agente terapéutico (Ganta et al., 2008). Aunque los polímeros redox deben ser suficientemente estables en el torrente sanguíneo, pueden ser propensos a una escisión rápida dentro de la célula, en una escala de tiempo de minutos a horas. Por lo tanto, una molécula de fármaco o gen puede ser atrapada o encapsulada en un nanotransportador que contiene un enlace(s) redox escindible(s). Este enlace(s) se reducirá /oxidará dentro de la célula donde el agente terapéutico debe administrarse (Casado et al., 2016).

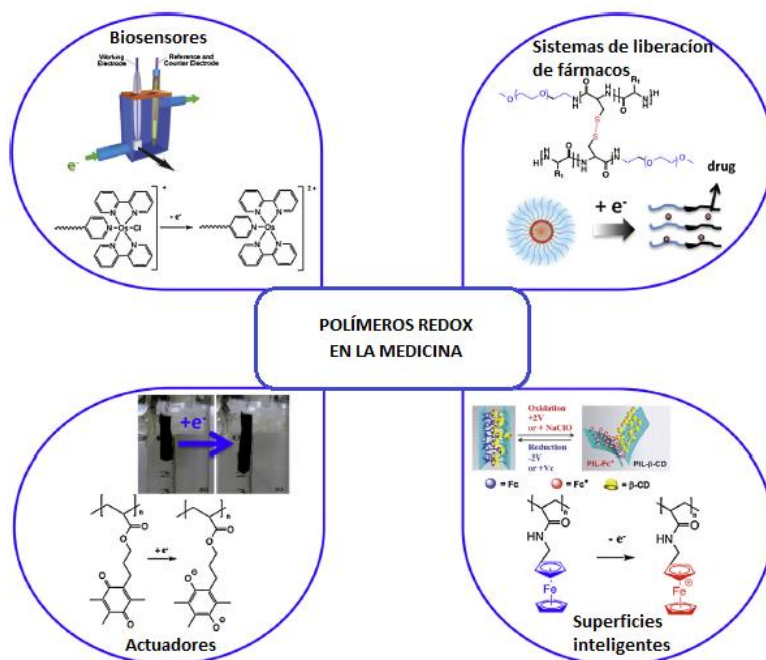


Figura 17. Polímeros redox en aplicaciones médicas (Casado et al., 2016).

Los sensores y los biosensores han sido históricamente una de las áreas de aplicación más populares de los polímeros redox. Así, a lo largo de los años, estos materiales han desempeñado un papel crucial en el desarrollo de biosensores electroquímicos, así como en sensores químicos y algunos sensores ópticos.

La diabetes mellitus es una enfermedad que cursa con concentraciones altas de glucosa en sangre como resultado de una deficiencia de insulina, llegando a convertirse en un problema de salud pública mundial. Los pacientes con esta enfermedad poseen concentraciones de glucosa más altas del rango normal (0.8-1.2 mg/dL) y por consiguiente riesgos de sufrir enfermedades cardíacas, insuficiencia renal o ceguera. Por lo tanto, un control exhaustivo de la concentración de glucosa en sangre podría suponer una gestión efectiva de la diabetes mellitus (Deng et al., 2014). En este sentido, un biosensor electroquímico que mida la glucosa en sangre es particularmente interesante (Figura 18). El polímero redox es clave en la inmovilización efectiva de las enzimas en los electrodos como mediador que facilita el flujo electrónico entre la proteína y la superficie del electrodo y aumenta la sensibilidad del sensor. Se están investigando varios polímeros redox que incluyen polímeros conductores como polipirrol, polímeros redox que contienen osmio o polímeros redox modificados con ferroceno (Gracia y Mecerreyes, 2013).

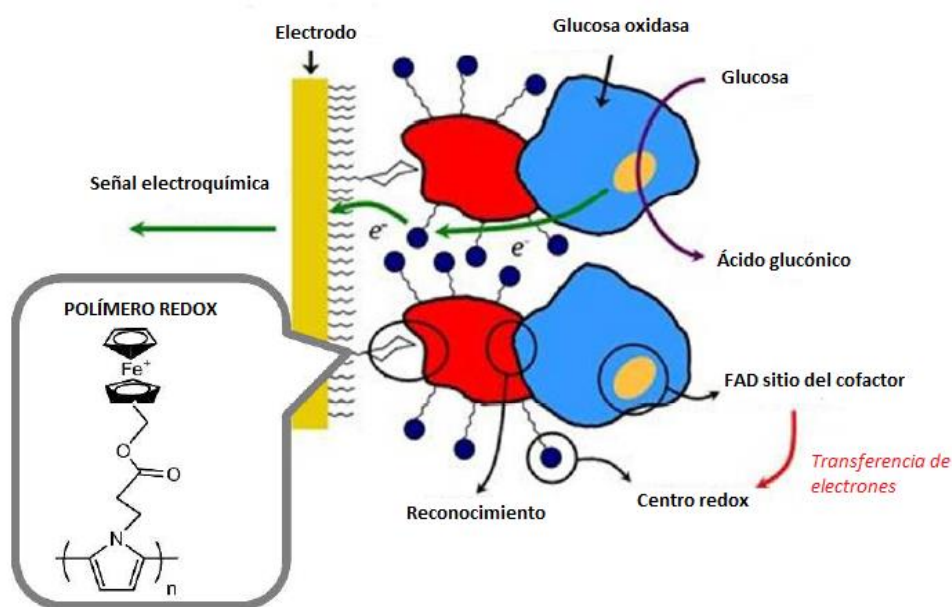
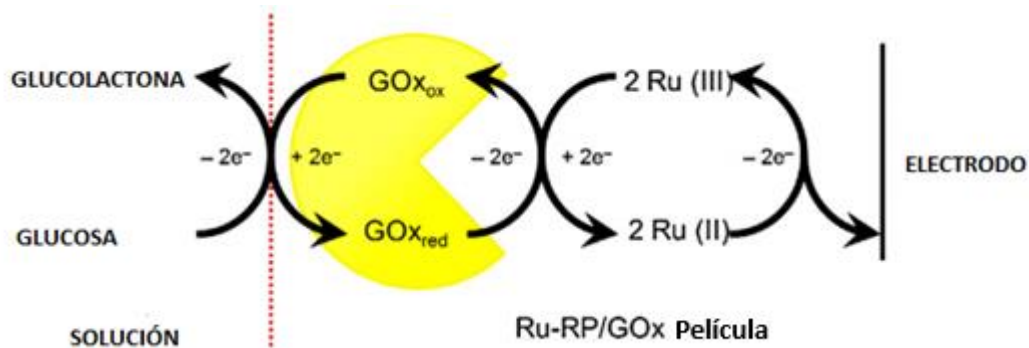


Figura 18. Esquema del biosensor electroquímico medidor de glucosa (Gracia y Mecerreyes, 2013).

La primera generación de biosensores electroquímicos de glucosa tuvo como fundamento una reacción catalítica de reducción del grupo dinucleótido de flavina y adenina (FAD) de la enzima glucosa oxidada (GOx) por la glucosa. El grupo reducido de la flavina (FADH₂) reacciona con el oxígeno presente en la sangre, quedando de nuevo oxidado FAD. Esto presenta una limitación conocida como "déficit de oxígeno", es decir, en la sangre hay menor cantidad de oxígeno que de glucosa, por consiguiente, el resultado de la medición no es representativa. Para solventar este problema se incluyeron en los biosensores electrodos ricos en oxígeno a partir de una pasta de carbono. Sin embargo, un segundo problema surgió debido al alto potencial que producía interferencias en especies fáciles de oxidar como el ácido ascórbico (vitamina C), ácido úrico y dopamina (DA). Por ello se ve comprometida la selectividad y precisión del biosensor electroquímico de la glucosa (Deng et al., 2014).

En la década de los 80 se desarrollaron una segunda generación de biosensores de glucosa, en los cuales se introdujeron el uso de mediadores de transferencia de electrones, en lugar de oxígeno, actuando como aceptores y transportadores de electrones. Los mediadores se encuentran entre los sitios de la enzima y la superficie del electrodo. El biosensor de glucosa seguiría como esquema general de reacción el siguiente (Saleem et al., 2015):



Hay numerosos mediadores de electrones, pero el más adecuado es el ferroceno por no responder al oxígeno, ser independiente a las fluctuaciones de pH y por su estabilidad en la oxidación y reducción. El ferroceno tiene la función de mediar en el transporte de electrones entre el GOx y el electrodo. Por su parte, el electrodo se encarga de detectar la cantidad de electrones transferida para así poder comparar la cantidad de glucosa que hay presente en la sangre (Saleem et al., 2015).

La interacción entre el electrodo y la enzima por medio del mediador redox es clave en la fabricación de biosensores electroquímicos. La facilidad para pasar entre el estado oxidado y

reducido cíclicamente y de forma ininterrumpida, se utiliza para detectar los niveles de glucosa en sangre de forma precisa y con mayor sensibilidad a potenciales relativamente bajos (Saleem et al., 2015).

En las aplicaciones médicas de los polímeros redox encontramos los sistemas de administración de fármacos junto a los sensores y biosensores. Muchas investigaciones se han centrado en el desarrollo de un sistema de administración de fármacos dirigidos, sobre todo en los tratamientos oncológicos con quimioterapia debido a dos problemas importantes que son necesarios de solventar, uno de estos es la toxicidad causada por una acción farmacológica no específica y el otro es la resistencia a los medicamentos (Raza et al., 2018).

Los sistemas de administración de fármacos sensibles a estímulos redox (RRDDS) se basan en una vectorización eficaz hacia los tejidos tumorales debido a que poseen una concentración de glutathione (GSH) cuatro veces mayor que los tejidos normales. La elevada concentración de GSH en las células tumorales tiene un doble beneficio para estos sistemas, por un lado, actúa como marcador para los RRDDS y por otro lado reducen el enlace de disulfuro produciendo la liberación del fármaco dentro de la célula (Raza et al., 2018).

Dentro de los RRDDS encontramos los liposomas o las micelas compuestas por una membrana de fosfolípidos, son portadores sin toxicidad y con una funcionalidad a largo plazo. Estos sistemas liberan el fármaco gracias a agentes reductores por desestabilización de la membrana o reducción de los enlaces disulfuro (Raza et al., 2018).

Los liposomas son vesículas esféricas con una estructura de bicapa lipídica y pueden encapsular fármacos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, moléculas pequeñas, nucleótidos o proteínas, impidiendo su liberación en el torrente sanguíneo (Petros y DeSimone, 2010).

En diferentes áreas, se ha estudiado el modo de construir profármacos, portadores de genes o fármacos que respondan a estímulos redox. El grupo de investigación de Meng y Zhong ha diseñado una forma fácil de preparar un copolímero anfifílico de dextrano- β -poli(ϵ -caprolactona) (Dex-SS-PCL) unido mediante enlace de disulfuro en una reacción con condiciones de temperatura suave (Figura 19). Las micelas formadas alcanzan un tamaño promedio de 60 nm en una solución de buffer de fosfato (PBS). La doxorubicina (DOX), fármaco anticanceroso que posee en el interior, se libera siguiendo una cinética de orden cero en una solución de ditioneitol (DTT), liberándose por completo al cabo de 10 horas (Huo et al., 2014). La liberación intracelular de DOX se ha demostrado en estudios con macrófagos monocitos de una línea celular de ratones leucémicos (RAW 264.7) (Figura 20) (Sun et al., 2010).

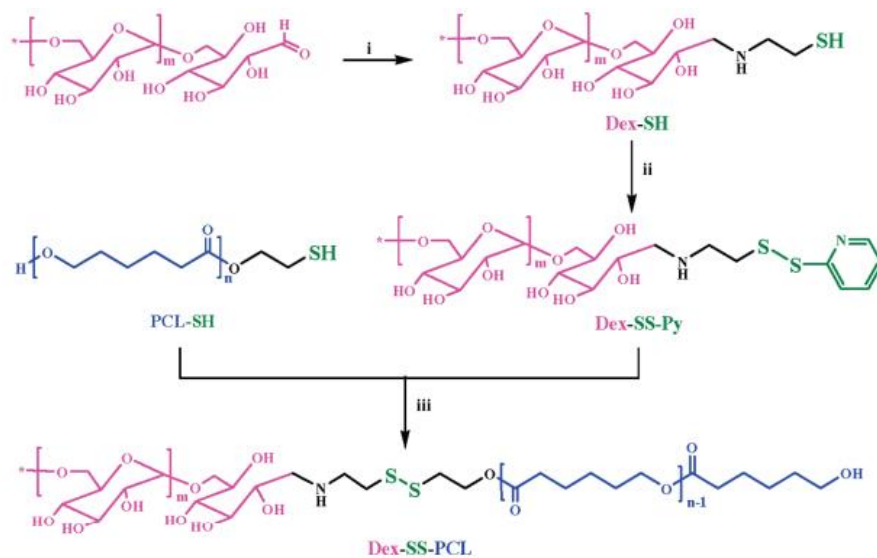


Figura 19. Síntesis de Dex-SS-PCL. Reactivos y condiciones: (i) cisteamina, NaBH_3CN , $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (v/v: 3/1), 60°C durante 48 h. y 40°C durante 48 h.; tratamiento con 130 mM DTT en agua durante 48 h.; (ii) Py-SS-Py, pH 2.0, H_2O , repetir a las 24 h.; (iii) DMF/LiCl, CH_3COOH , 40°C durante 24 h (Sun et al., 2010).

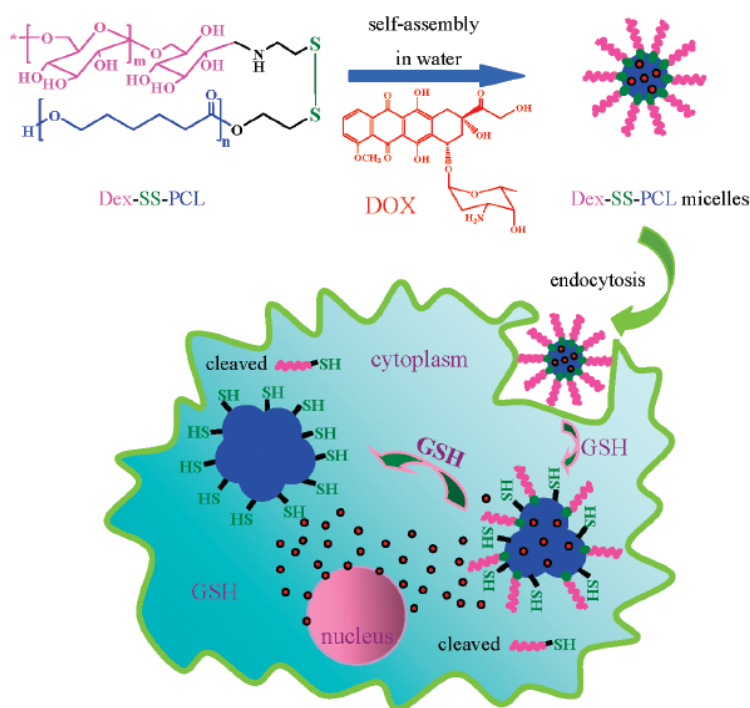


Figura 20. Esquema de la síntesis de Dex-SS-PCL que responden a estímulos redox (Sun et al., 2010).

Las micelas de Dex-SS-PCL que contienen DOX se preparan fácilmente en agua con una gran cantidad de fármaco. Las micelas cargadas entran en las células de RAW 264.7 por endocitosis produciéndose la rotura del enlace disulfuro debido al tripéptido de glutatión (GSH), lo que conlleva la eliminación del dextrano y esto da lugar a una desestabilización de las micelas y la consiguiente liberación de DOX en el citosol y núcleo celular (Sun et al., 2010).

La microscopia confocal laser de barrido (CLSM) (Figura 21) muestra imágenes de micelas cargadas con DOX efectivas en la inhibición de la leucemia en las células de RAW 264.7. En las imágenes de CLSM se muestran las células pasadas unas cuatro horas de incubación. Las imágenes superiores representan el caso (A) en el cual se observan las micelas de Dex-SS-PCL cargadas de DOX en las células de color rojo. Por otro lado, en la parte inferior se presenta el caso control (B) en el cual el DOX está en forma libre (12.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$). De izquierda a derecha en el caso (A) y en el caso control (B) se contempla en primer lugar la fluorescencia de DOX en las células de color rojo, después los núcleos celulares teñidos de 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) en color azul, y por último superposiciones de las dos imágenes (Sun et al., 2010).

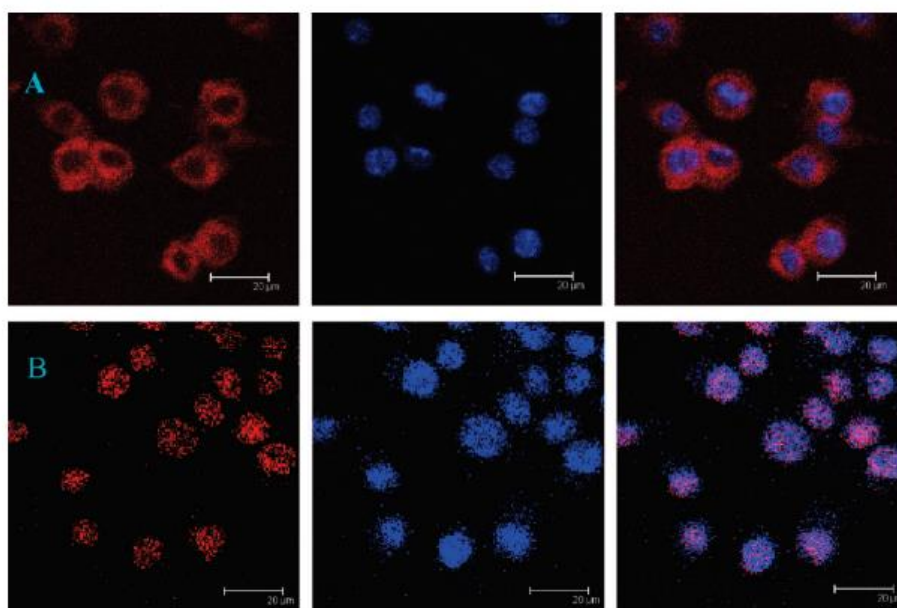


Figura 21. Imágenes observadas a través de microscopia confocal laser de barrido (Sun et al., 2010).

Otro fármaco sujeto a investigaciones ha sido el platino, fármaco con actividad anticancerosa que produce nefrotoxicidad y problemas de pérdidas de audición en pacientes que tienen este tratamiento. Para disminuir estos efectos adversos se han desarrollado estudios sobre la valencia del platino. Siguiendo esta línea, se ha visto que fármacos de platino con valencia +4 son inertes, a diferencia de los que poseen platino con valencia +2, los cuales presentan actividad anticancerosa. Por lo tanto, se descubre que el platino (IV) es un profármaco que en sangre no posee actividad y al llegar a las células cancerosas se reduce a platino (II) gracias a la actuación de sustancias reductoras como el glutatión. Los estudios farmacéuticos más innovadores se centran en el diseño de un medicamento que consiga proteger al platino (IV) en sangre hasta que realice su acción farmacológica en las células cancerosas (Xiao et al., 2011).

Estos estudios consisten en la formación primero de un complejo de platino (IV) (Figura 22) a partir de cisplatino y posteriormente un copolímero anfifílico de platino (IV) conjugado (Xiao et al., 2011).

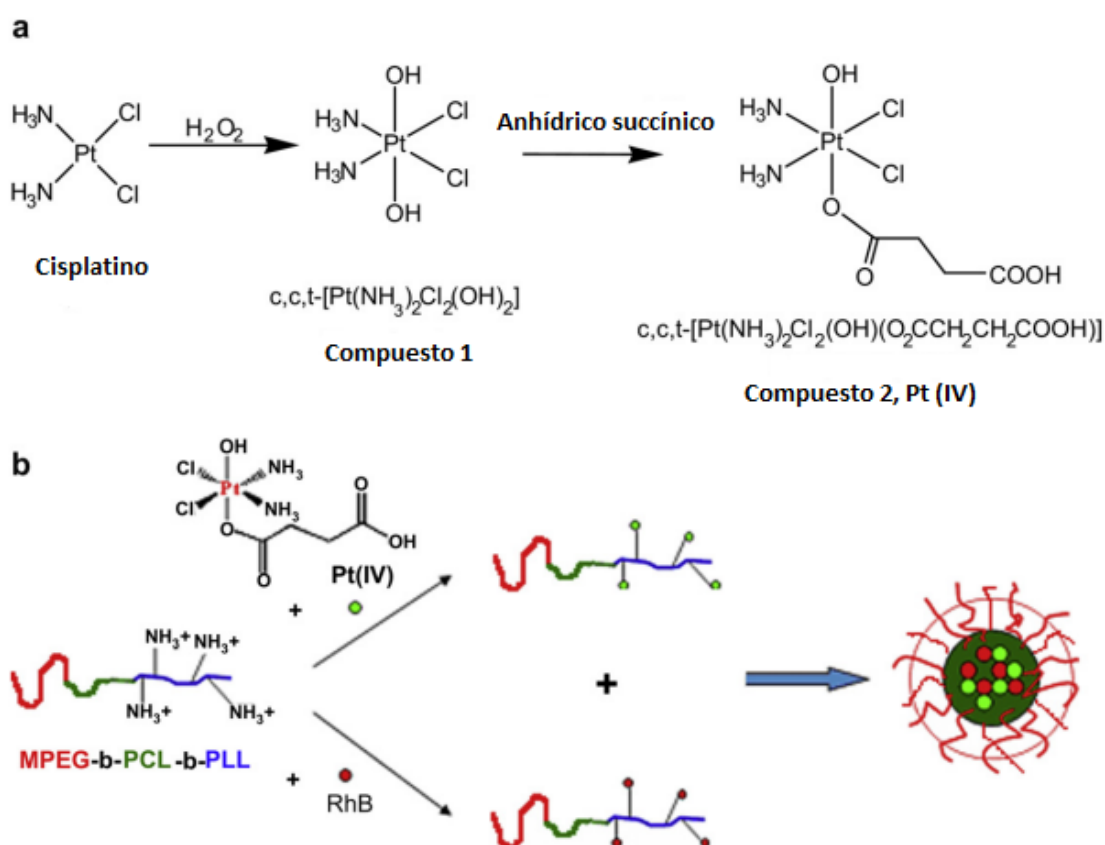


Figura 22. (a) Síntesis del compuesto dos de platino (IV); (b) Síntesis del conjugado MPEG-b-PCL-b-PLL/Pt (IV) y MPEG-b-PCL-b-PLL/RhB y el autoensamble de las micelas (Xiao et al., 2011).

La síntesis del compuesto dos de platino (IV) empieza con cisplatino (II) debido a la inestabilidad de los procesos de reducción del platino. En primer lugar, el cisplatino es oxidado con H_2O_2 formando el compuesto uno al que se le introduce dos hidroxilos. Después, el complejo dos se forma al añadir anhídrido succínico que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (Xiao et al., 2011). El complejo dos, según los estudios, presenta características de potencial de reducción ideales (- 0.49 V a pH 7.4 y - 0.42 a pH 6.0) estables en el torrente sanguíneo sin reducirse hasta alcanzar las células cancerosas. Allí se reduce de forma más fácil a platino (II gracias al cambio positivo del potencial de reducción del medio ácido en el endosoma (Dhar et al., 2009).

En segundo lugar se sintetiza el copolímero tribloque MPEG-b-PCL-b-PLL [metoxil-poli(etilenglicol)-bloque-poli(ϵ -caprolactona)-bloque-poli(L-lisina)] (Song et al., 2013) elegido por su alto grado de biodegradabilidad, naturaleza anfifílica y grupos laterales de NH_2 . Mediante el método EDC-HCL/NHS se forma un conjugado MPEG-b-PCL-b-PLL/Pt (IV) al unirse el copolímero tribloque junto al complejo dos de Pt (IV). Los conjugados poliméricos de Pt (IV) se pueden controlar al aumentar el grado de polimerización de PLL, aumentando con ello la relación molar de Pt/ NH_2 (Figura 23a) (Xiao et al., 2011).

El copolímero tribloque MPEG-b-PCL-b-PLL posee dos bloques hidrófilos (MPEG y PLL) y otro hidrófobo (PCL) al conjugarse con el complejo Pt (IV) se autoensamblan en micelas, PCL-b-PLL/Pt (IV) como núcleo y MPEG como cubierta hidrófila (Xiao et al., 2011).

Las células de cáncer de ovario humano SKOV-3 (Figura 23b) se han examinado por espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) en el cual se visualiza los conjugados de polímero de Pt (IV) incorporados por las células, el copolímero de MPEG-b-PCL-b-PLL/Pt (IV) y un copolímero fluorescente, MPEG-b-PCL-b-PLL/RhB, ensamblados conjuntamente en una misma micela. Los dos copolímeros tienen estructura molecular idéntica siendo posible la unión de ambos en la misma micela. La rodamina B (RhB) sirve como sustancia fluorescente posibilitando su observación en rojo en la micrografía (Xiao et al., 2011).

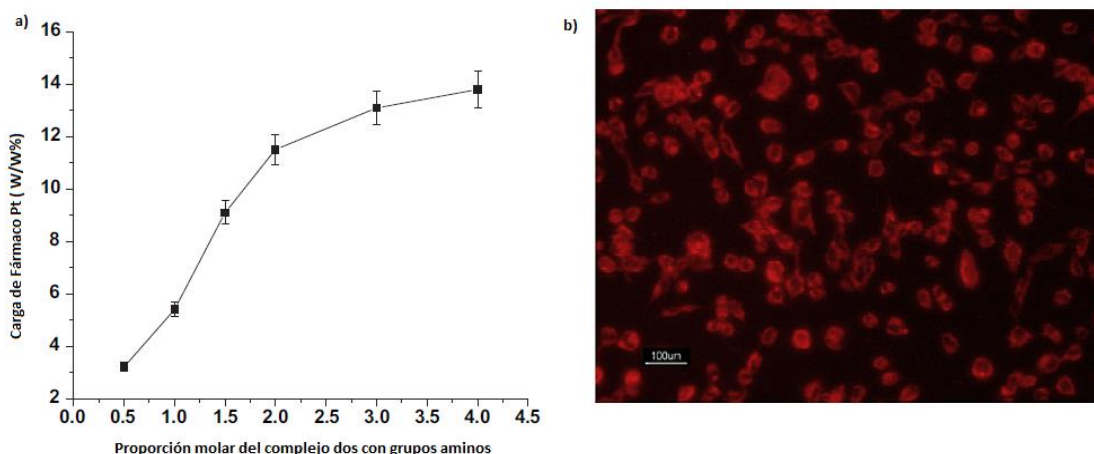


Figura 23. (a) Carga de Pt en función de la proporción molar del complejo dos con grupos aminos. (b) Imágenes de fluorescencia mediante (ICP-MS) de células SKVO-3 pasadas 6 horas de incubación (Xiao et al., 2011).

En la última década se han desarrollado trabajos sobre nanogeles sensibles a estímulos, que han tenido una importancia significativa en el avance de los sistemas de liberación de fármacos sensibles a estímulos redox. Los investigadores han utilizado los nanogeles como nanotransportadores específicos, obteniendo una mejor liberación y estabilidad de los fármacos en el campo de la medicina (Hajebi et al., 2019).

La mayoría de los nanogeles que responden a estímulos redox, contiene enlaces disulfuros en su estructura debido a las concentraciones elevadas de los agentes reductores, tales como glutatión reducido (GSH), peroxiredoxina y tiorredoxina, dentro del espacio celular, lo que conlleva la ruptura de los enlaces disulfuro y la liberación selectiva del fármaco (Hajebi et al., 2019). En especial las concentraciones altas de GSH las encontramos en células cancerosas, siendo esto una buena estrategia terapéutica para una liberación controlada del fármaco (Chen et al., 2013).

Hace relativamente poco, se ha utilizado un nanogel de dextrina (DNG) reticulado y bio reducible cargado de DOX y AMD3100 (Plerixafor, inmunoestimulante usado para la movilización de células madre hematopoyéticas en pacientes con cáncer) para la detección de quimioquinas CXCR4, la prevención de metástasis tumoral y liberación intracelular de DOX (Figura 24) (Hajebi et al., 2019).

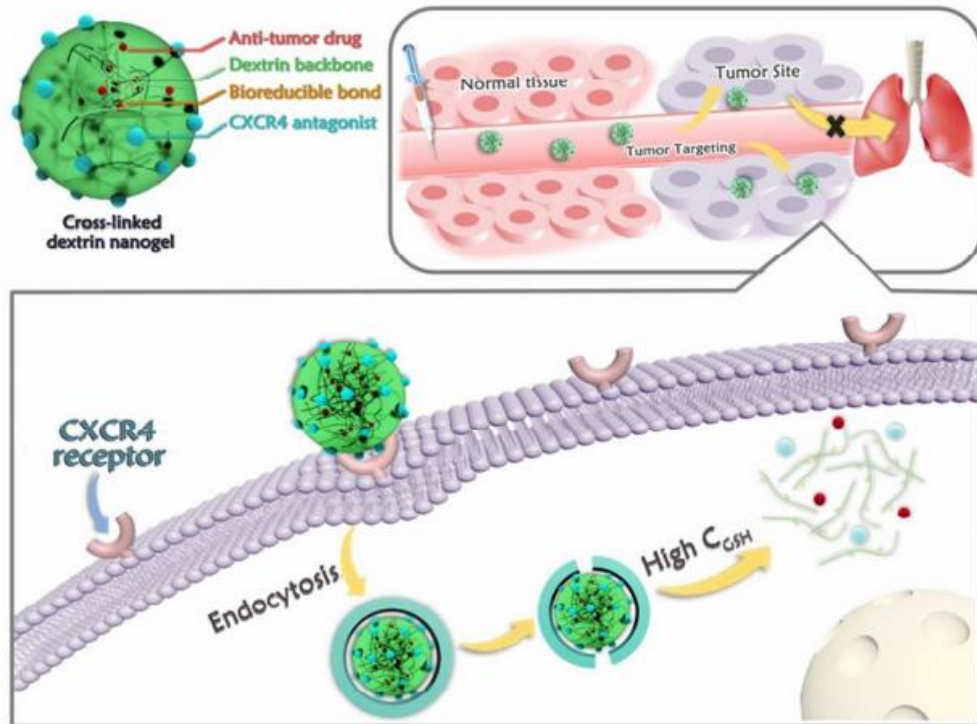


Figura 24. Imagen de las multipropiedades del nanogel de dextrina (DNG) cargado de DOX y AMD3100 (Zhang et al., 2017).

Las muestras realizadas en pulmones de ratones (Figura 25) mostraron una disminución de la metástasis y del crecimiento del tumor gracias a la liberación de DOX. La inhibición de la metástasis tumoral es más evidente con los nanogeles DOX-AMD3100-DNG que con AMD3100 libre. La tinción histopatológica (H&E) (Figura 26) en los tejidos de pulmón y otros segmentos tumorales de ratones Balb/C mostraron pocos cambios en la metástasis tumoral y el crecimiento del cáncer en los grupos tratados con AMD3100 libre. Los tratados con DOX libre solo disminuyeron el crecimiento del tumor, a diferencia de los tratadas con el nanogel de DOX-DNG-ADM3100 que remitió el crecimiento del cáncer y la metástasis pulmonar de manera sinérgica (Hajebi et al., 2019).

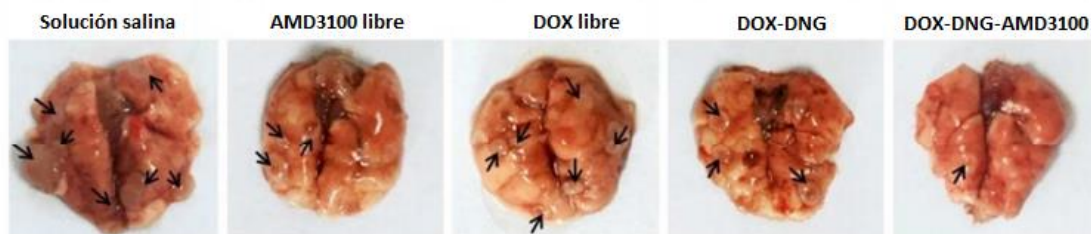


Figura 25. Muestra de pulmones de ratones con tratamientos y eficacias diferentes. Las flechas indican la localización de la metástasis pulmonar (Zhang et al., 2017).

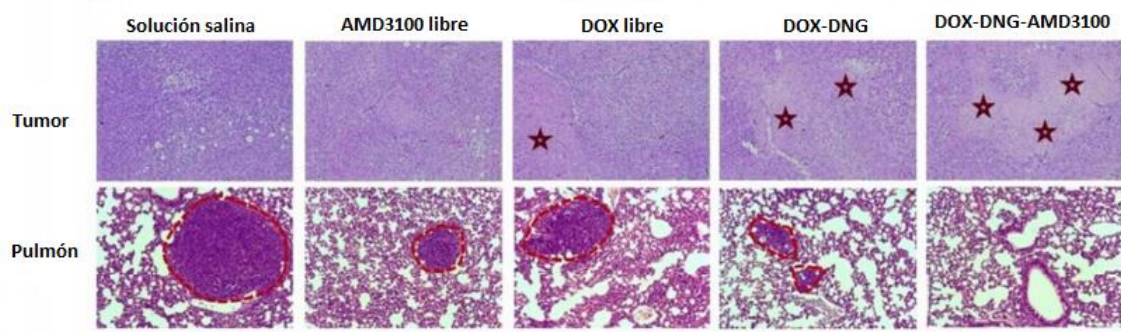


Figura 26. Tinción histopatológica H&E de ratones Balb/C sometidas a diferentes tratamientos obteniendo diferentes resultados. Las estrellas y los círculos muestran la disminución del tumor y metástasis (Zhang et al., 2017).

5. CONCLUSIONES

En el sector de la energía la aparición y evolución de los polímeros redox ha significado un avance muy importante, contribuyendo al desarrollo de nuevos aparatos y a la mejoría de la eficiencia de los ya existentes, revolucionando el sector y abriéndole nuevos caminos de investigación.

Los polímeros redox también han supuesto un gran avance en el campo de la medicina, donde se han aplicado en el desarrollo de biosensores y sistemas de liberación de fármacos sensible a estímulos redox. Así, en patologías como la diabetes mellitus ha significado una mejora en el diagnóstico precoz, y en el cáncer, la reducción de toxicidad de los fármacos empleados en su tratamiento. Concretamente en patología como el cáncer ha llevado a una nueva área de estudio poco explorada y como muy buenos resultados.

6. BIBLIOGRAFÍA

Aizenberg J, Fratzl P. Biological and Biomimetic Materials. *Adv. Mater.* 2009; 21(4): 387–388.

Casado N, Hernández G, Sardon H, Mecerreyes D. Current trends in Redox Polymers for Energy and Medicine. *Prog. Polym. Sci.* 2016; (52): 107–135.

Chen W, Meng F, Feijen J, Zhong Z. Reduction-sensitive nanogels for intracellular protein delivery. *J. Control. Release* 2013; (172): 1.

Deraedt C, Rapakousiou A, Wang Y, Salmon L, Bousquet M, Astruc D. Multifunctional redox polymers: electrochrome, polyelectrolyte, sensor, electrode modifier nanoparticle stabilizer, and catalyst template. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014; (53): 8445–8449.

Dhar S, Daniel WL, Giljohann DA, Mirkin CA, Lippard SJ. Polyvalent Oligonucleotide Gold Nanoparticle Conjugates as Delivery Vehicles for Platinum(IV) Warheads. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; (131): 14652-14653.

Deng H, Teo AKL, Gao Z. An interference-free glucose biosensor based on a novel low potential redox polymer mediator. *Sens. Actuators B.* 2014; (191): 522–528.

Ganta S, Devalapally H, Shahiwala A, Amiji M. A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. *J. Control. Release* 2008; (126): 187–204.

Gracia R, Mecerreyes D. Polymers with Redox Properties: materials for Batteries, Biosensors and More. *Polym Chem. Rev.* 2013; (00-00): 1-10.

Hajebi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, Ahmadi S, Rabiee M, Roghani-Mamaqani H, Tahriri M, Tayebi L, Hamblin MR. Stimulus-Responsive Polymeric Nanogels as Smart Drug Delivery Systems. *Acta Biomater.* 2019.

Hsiao SH, Chang PC, Wang HM, Kung YR, Lee TM. Synthesis of a new class of Triphenylamine-containing poly(ether-imide)s for Electrochromic Applications. *Polym Chem.* 2014; (52): 825–838.

Huo M, Yuan J, Tao L, Wei Y. Redox-responsive polymers for drug delivery: from molecular design to applications. *Polym Chem.* 2014; (5): 1519–1528.

Li H, Wang J, Chu Q, Wang Z, Zhang F, Wang S. Theoretical and experimental specific capacitance of polyaniline in sulfuric acid. *J. Power Sources* 2009; (190): 578–586.

Mike JF, Lutkenhaus JL. Electrochemically active polymers for electrochemical energy storage: opportunities and challenges. *ACS Macro Lett.* 2013; (2): 839–844.

Nakahara K, Oyaizu K, Nishide H. Organic radical battery approaching practical use. *Chem. Lett.* 2011; (40): 222–227.

Oyaizu K, Nishide H. Radical Polymers for Organic Electronic Devices: A Radical Departure from Conjugated Polymers. *Adv. Mater.* 2009; (22): 2339–2344.

Petros RA, DeSimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; (9): 615–627.

Priya James H, John R, Alex A, Anoop KR. Smart polymers for the controlled delivery of drugs—a concise overview. *Acta Pharm. Sin. B* 2014; (4): 120–127.

Ramya R, Sivasubramanian R, Sangaranarayanan MV. Conducting polymers-based electrochemical supercapacitors—progress and prospects. *Electrochim. Acta* 2013; (101): 109–129.

Raza A, Hayat U, Rasheed T, Bilal M, Iqbal HMN. Redox-responsive nano-carriers as tumor-targeted drug delivery systems. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; (157): 705–715.

Saleem M, Yu H, Wang L, Zain-ul-Abdin, Khalid H, Akram M, Abbasi NM, Huang J. Review on synthesis of ferrocene-based redox polymers and derivatives and their application in glucose sensing. *Anal. Chim. Acta* 2015; (876): 9–25.

Song CC, Du FS, Li ZC. Oxidation-responsive polymers for biomedical applications. *J. Mater. Chem. B* 2014; (2): 3413–3426.

Staff RH, Gallei M, Mazurowski M, Rehahn M, Berger R, Landfester K, Crespy D. Patchy nanocapsules of poly(vinylferrocene)-based block copolymers for redox-responsive release. *ACS Nano* 2012; (6): 9042–9049.

Song H, Xiao H, Zhang Y, Cai H, Wang R, Zheng Y, Huang Y, Li Y, Xie Z, Liu T, Jing X. Multifunctional Pt(IV) pro-drug and its micellar platform: to kill two birds with one stone. *J. Mater. Chem. B* 2012; (6): 762–772.

Sun H, Guo B, Li X, Cheng R, Meng F, Liu H, Zhong Z. Shell-Sheddable Micelles Based on Dextran-SS-Poly(ϵ -caprolactone) Diblock Copolymer for Efficient Intracellular Release of Doxorubicin. *Biomacromolecules*. 2010; (11): 848–854.

Xia J, Masaki N, Lira-Cantu M, Kim Y, Jiang K, Yanagida S. Influence of doped anions on poly(3,4-ethylenedioxythiophene) as hole conductors for iodine-free solid-state dye-sensitized solar cells. *J. Am. Chem. Soc.* 2008; (130): 1258–1263.

Xiao H, Qi R, Liu S, Hu X, Duan T, Zheng Y, Huang Y, Jing X. Biodegradable polymer–cisplatin(IV) conjugate as a pro-drug of cisplatin(II). *Biomaterials*. 2011; (32): 7732–7739.

Yu EH, Scott K. Enzymatic Biofuel Cells—Fabrication of enzyme electrodes. *Energies*. 2010; (3): 23-42.

Zhang F, Gong S, Wu J, Li H, Oupicky D, Sun M. CXCR4-Targeted and Redox Responsive Dextrin Nanogel for Metastatic Breast Cancer Therapy. *Biomacromolecules*. 2017; (6): 1793–1802.