

TRABAJO DE FIN DE GRADO

LOS MATERIALES DE CAMBIOS DE FASE EN LA FORMULACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CON LIBERACIÓN CONTROLADA

Autora: María del Carmen Gómez de la Torre

Tutor: Dr. Edgar Pérez Herrero

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica,
Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna

Curso 2022-2023

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA.....	9
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
1. LOS PCMS COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS... 9	
2. INCLUSIÓN DE PCMs EN SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS. ESTRATEGIAS UTILIZADAS PARA ESTABILIZAR LOS SISTEMAS BASADOS EN PCMs.....	13
3. TÉCNICAS PARA GENERAR EL CAMBIO DE FASE DE LOS PCMs.....	21
6. CONCLUSIÓN.....	23
7. BIBLIOGRAFÍA.....	23

1. RESUMEN.

Los Materiales de Cambio de Fase cada vez presentan un mayor uso en múltiples aplicaciones, en áreas tan diversas como la industria alimentaria, la edificación o la electrónica. Sin embargo, cabe destacar su aplicación en el ámbito biomédico, donde están adquiriendo una importancia significativa. En este sentido, estos materiales han demostrado ser una interesante herramienta en sistemas de administración de fármacos para generar una liberación controlada y “a demanda” con la dosis correcta, en el lugar y momento adecuado, mejorando así, la eficacia del tratamiento y disminuyendo los posibles efectos secundarios que se pueden dar en el paciente. Sin embargo, para ello, es necesario transformar estos materiales en partículas coloidales o incluirlos en los nuevos vectores de administración de fármacos. En este trabajo se describen los principales métodos de síntesis y estrategias para conseguir este objetivo y se recogen las principales técnicas empleadas para generar el cambio de fase de sólido a líquido y permitir la liberación de los fármacos incluidos en estos materiales.

Indudablemente, y por la gran utilidad que presentan, los PCMs son unos materiales cuya presencia en nuestro entorno se prevé duradera en el tiempo.

ABSTRACT

Phase Change Materials are increasingly used in multiple applications, in areas as diverse as the food industry, construction or electronics. However, it is worth noting their application in the biomedical field, where they are acquiring significant importance. In this regard, these materials have proven to be an interesting tool in drug delivery systems to generate a controlled release and "on demand" with the correct dose, in the right place and time, thus improving the efficacy of the treatment and reducing the possible side effects that can be given in the patient. However, to do so, it is necessary to transform these materials into colloidal particles or include them in the new drug delivery vectors. This paper describes the main synthesis methods and strategies to

achieve this objective and includes the main techniques used to generate the phase change from solid to liquid and allow the release of drugs included in these materials.

Undoubtedly, and due to the great utility they present, PCMs are materials whose presence in our environment is expected to last over time.

2. INTRODUCCIÓN.

Los Materiales de Cambio de Fase (PCMs, por sus siglas en inglés, Phase Change Materials) son aquellos materiales capaces de almacenar y liberar energía durante un cambio de estado a temperatura constante, y, por ello, son una herramienta valiosa en la gestión y regulación de la temperatura en diferentes aplicaciones. Estos materiales destacan por sus elevados calores latentes de fusión y su capacidad para producir transiciones reversibles sólido/líquido - líquido/sólido en rangos controlados de temperaturas ([Zhu et al., 2017](#), [Qiu, 2020](#)). En la figura 1 se representa el proceso de cambio de estado que sufren los PCMs a temperatura estable ([Ma et al., 2021](#), [Xue et al., 2021](#)).

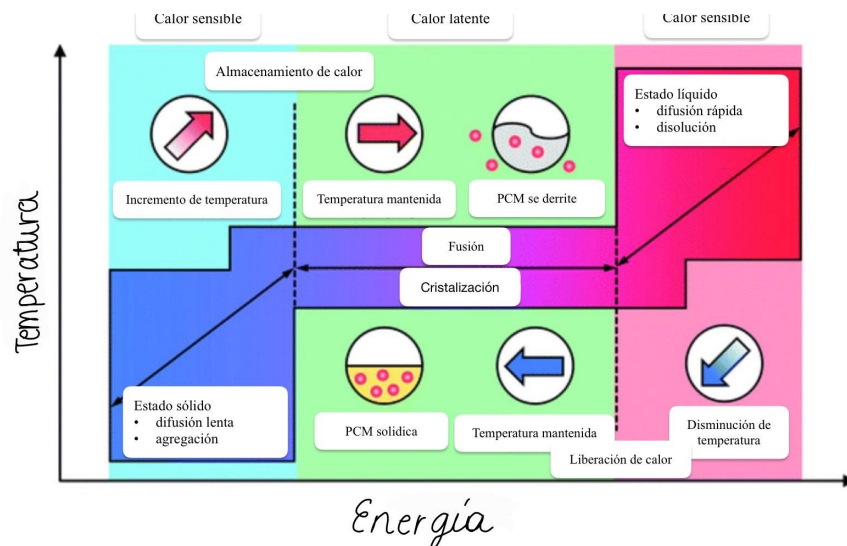


Figura 1. Proceso de los PCM al producirse el cambio de estado. Reproducido con modificaciones con permiso de [Ma et al., 2021](#).

Cada vez son más las ocasiones en las que se recurre a los PCMs como posible solución a un problema y es innegable que desempeñan un papel fundamental en numerosos contextos. Esta realidad deja al descubierto un futuro prometedor en sus aplicaciones en las distintas áreas que día a día van descubriéndose. En cualquier caso, la elección del PCM adecuado va a depender del objetivo que se busca.

Estos materiales han demostrado una gran utilidad en la industria alimentaria, consiguiendo que la temperatura ambiental no dañe a los alimentos y evitando por tanto, el desperdicio de éstos; en el almacenamiento de energía térmica, lo que reduce la dependencia de fuentes de energía no renovables y ocasiona una menor emisión de gases de efecto invernadero; y en la regulación pasiva de la temperatura de los edificios, reduciendo las oscilaciones de temperatura y dando lugar a una disminución del uso del aire acondicionado en los meses de verano y de la calefacción en los meses de invierno, con el consiguiente ahorro tanto energético como económico. En Canarias, esto podría constituir un recurso realmente beneficioso para aquellos lugares donde se alcanzan temperaturas más bajas, como sucede en la zona norte de Tenerife en invierno, o en las zonas más calurosas, como la zona sur de Tenerife en verano. Por todo ello, los PCMs van a tener un papel fundamental en la solución de los efectos nocivos para la vida en el planeta del cambio climático pronosticado. De igual manera, estos PCMs se han utilizado en la industria textil contribuyendo a equilibrar la temperatura corporal en la persona; y en la industria electrónica, controlando la temperatura y evitando un sobrecalentamiento de los componentes.

En el ámbito sanitario, los PCMs han adquirido una importancia significativa en las cadenas de frío para conservar medicamentos y vacunas, desempeñando un papel crucial en entornos tropicales con recursos limitados. Además, protege al fármaco de la degradación ambiental. En fisioterapia, los PCMs se han aplicado en termoterapia usándose como fuente de calor para tratar el dolor y mantener una temperatura constante en la lesión, mejorando el estado del paciente y su rehabilitación (Ma et al., 2021).

Además de todas las aplicaciones descritas anteriormente, la inclusión de los PCMs en la formulación de sistemas de administración de fármacos es un tema emergente que está despertando un creciente interés en la actualidad. Su aplicación en este campo ha

demostrado ser una efectiva estrategia para generar una liberación controlada de fármacos con la dosis correcta en el lugar afectado y momento preciso. Su principio de funcionamiento es básico, las cargas terapéuticas que quieren ser transportadas a las dianas terapéuticas son incluidas en los PCMs. Como está esquematizado en la Tabla 1, por medio de un proceso de un cambio de fase, los PCM pasan de estado sólido a líquido, liberando los fármacos que podrán ejercer su acción en el momento deseado y no antes, minimizando, e incluso, anulando los efectos indeseables en el paciente a causa de la medicación (Xue et al., 2021).

Tabla 1. Proceso que sufre el fármaco con respecto a la presencia o no de un estímulo.

ESTÍMULOS	ESTADO DEL PCM	FÁRMACOS
No	Sólido	Retención
Si	Fundido	Liberación

En el mismo sentido, se está prestando especial atención a la utilización de los PCMs en el tratamiento del cáncer, concretamente en la vehiculización de la quimioterapia. A pesar de su uso generalizado, los pacientes experimentan efectos secundarios perjudiciales debido a la toxicidad de los medicamentos utilizados en oncología. Sin embargo, estos efectos indeseados pueden ser mitigados de manera efectiva mediante un control preciso de la liberación del fármaco y de la concentración instantánea de las moléculas en el tejido enfermo, evitando su filtración prematura, a la vez que se reduce e incluso, se evita el daño a otros tejidos (Ma et al., 2021).

Desde luego, un hecho constatado es la conexión entre la I+D+i y los PCMs en la formulación de sistemas de administración de fármacos con liberación controlada, logrando una innovación del panorama farmacéutico actual que causa una mejora en los tratamientos médicos.

Los principales materiales utilizados como PCMs están recogidos en la tabla 2 (Ma et al., 2021). No obstante, los ácidos y alcoholes grasos han demostrado ser la opción más atractiva en biomedicina ya que además de encontrarse en abundancia y presentar un bajo coste, tienen muy poca toxicidad, y una alta capacidad de biodegradación. La

mayoría de estos compuestos tienen una cadena alifática no ramificada, y se encuentran en grasas animales o también, vegetales como triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol ([Qiu, 2020](#))

Tabla 2. Clasificación de PCMs

PCMs	Inorgánicos	Sales hidratadas
		Sales fundidas
		Metales y aleaciones
	Orgánicos	Parafinas
		Ácidos grasos
		Alcoholes grasos
		Polímeros de alto PM
	Compuestos	Inorgánico-Orgánico
		Orgánico-Orgánico
Inorgánico-Inorgánico		

Aunque por sus características los ácidos grasos son una buena opción en aplicaciones biomédicas, es complicado que los compuestos puros tengan una temperatura de cambio de fase cercana a la fisiología (37°C); además de que, durante la solidificación, tienden a formar estructuras cristalinas provocando una disminución de la capacidad de encapsulación del fármaco, conllevando a una liberación imprevista y no deseada. Como solución, se recurre a las mezclas eutécticas. Se trata de combinaciones de dos o más PCMs que juntos tienen un punto de fusión inferior al que posee cada uno de ellos de manera individual ([Zhu et al., 2017](#), [Qiu, 2020](#)). En la tabla 3 se incluyen los intervalos de punto de fusión que presentan algunos ácidos grasos; alcoholes grasos; y mezclas eutécticas ([Ma et al., 2021](#), [Qiu, 2020](#)).

Tabla 3. PCMs utilizados en sistemas de administración de fármacos

Material	Temperatura de cambio de fase (°C)
Ácido láurico	41-43
Ácido vaccénico	44
1-Tridecanol	38
1-Tetradecanol	35-39
1-Pentadecanol	41-44
Ácido láurico + ácido esteárico (4:1)	39

3. OBJETIVOS.

- Definir los materiales de cambio de fase (PCMs) y describir sus principales aplicaciones.
- Recopilar los principales procesos de transformación a los que se someten los PCMs para convertirse en sistemas particulados de administración de fármacos.
- Describir las estrategias más utilizadas para estabilizar los sistemas particulados basados en PCMs.
- Estudiar las técnicas más comunes para inducir un aumento de temperatura de los PCMs, generar su fusión, y producir una liberación “a demanda” del fármaco incluido en su interior.

4. METODOLOGÍA.

Para la obtención de la información, en este trabajo se han utilizado diferentes artículos procedentes de la búsqueda avanzada en inglés en la base de datos *PubMed*, usándose los filtros y palabras claves indicados en la Figura 2.



Figura 2. Esquema del proceso llevado a cabo para obtener los resultados de este trabajo bibliográfico

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

LOS PCMs COMO ESTRATEGIA PARA GENERAR UNA LIBERACIÓN CONTROLADA Y/O “A DEMANDA” DE FÁRMACOS.

1. LOS PCMS COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Para la utilización de los PCMs como sistemas de administración de fármacos, es necesario someterlos a un proceso de transformación en partículas coloidales de tamaños homogéneos. Según la literatura, los métodos más directos y efectivos de lograr este objetivo son: emulsificación, electropulverización (electrospray) y precipitación anti-solvente (Qiu, 2020).

A. EMULSIFICACIÓN

Aunque esta técnica es una forma muy efectiva de obtener directamente partículas coloidales de PCM, permitiendo controlar su tamaño, estructura y composición; el tamaño de las partículas resultantes se ve afectado por la intensidad de la fuerza aplicada en el mezclado de las fases, generándose una alta polidispersidad (Qiu, 2020).

En esta técnica, como se puede observar en la Figura 3, de forma general, el PCM, fundido o en solución, junto con el fármaco que se quiere encapsular, se dispersa en un antisolvente, generalmente agua, que contiene un emulsionante apropiado. Mediante agitación mecánica de alta cizalla o sonicación, la dispersión se rompe en gotas micro/nanométricas, las cuales por medio de enfriamiento o después de la evaporación del disolvente, se convierten en partículas coloidales de PCM (Qiu, 2020).

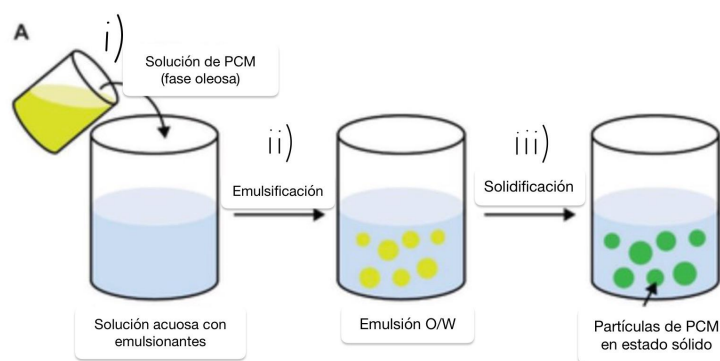


Figura 3. Proceso de fabricación de partículas de PCM a través de la emulsificación: i) dispersión del PCM fundido en una solución acuosa con emulsionantes, ii) formación de una emulsión aceite en agua (O/W) bajo agitación, y iii) solidificación de las gotitas

de O/W a través del enfriamiento de la masa fundida o evaporación del solvente de la fase oleosa. Reproducido con modificaciones con permiso de (Saifullah, 2013).

Para evitar la heterogeneidad en los tamaños de las partículas que produce esta técnica, Saifullah et al. utilizó un dispositivo fluido tubular, como el mostrado en la Figura 4, formados por dos capilares concéntricos para la mezcla de fases. Estos autores utilizaron esta tecnología para preparar de manera rápida y económica partículas monodispersas de n-octano (PCM) recubiertas de poliurea (Saifullah, 2013).

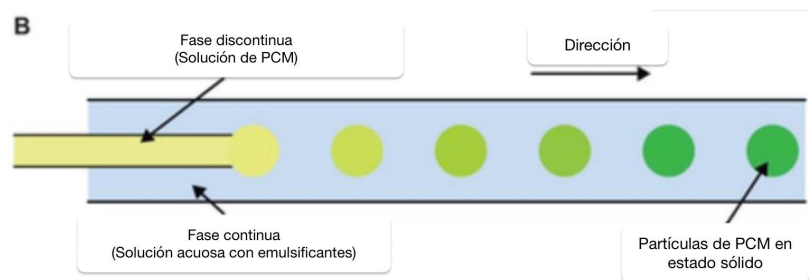


Figura 4. Dispositivo fluido tubular formado por dos capilares concéntricos utilizado para la mezcla de fases en la técnica de emulsificación. Reproducida con modificaciones con permiso de (Saifullah, 2013)

B. ELECTROPULVERIZACIÓN

En la Figura 5 se puede observar un esquema de esta sencilla técnica de bajo coste utilizada ampliamente en la generación de partículas a micro y nanoescala con diferentes estructuras y composiciones. En este método es necesario disponer de una fuente de alimentación de alto voltaje, una bomba de jeringa y una boquilla. Cuando un líquido es impulsado a través de una boquilla, éste tiende a formar una gota semiesférica a causa de la tensión superficial. Al conectarla a una fuente de alto voltaje, la superficie de la gota se carga con cargas del mismo signo, provocando que ésta se divida en gotas de menor tamaño debido a la repulsión electrostática. Las partículas sufren un cambio de estado a sólido al evaporarse el disolvente (Qiu, 2020).

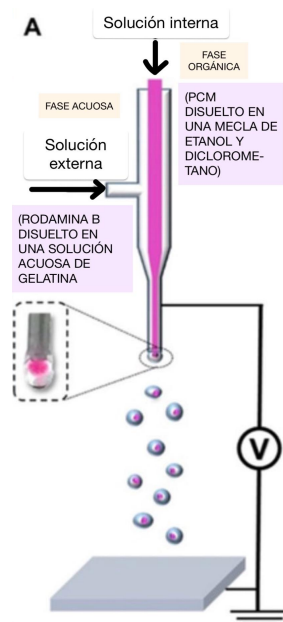


Figura 5. Esquema de la técnica de electropulverización o electrospray. Reproducida con modificaciones con permiso de (Xue et al., 2017)

Xue et al utilizaron la electropulverización para convertir el PCM formado por una mezcla eutéctica de ácido láurico y ácido esteárico (con un punto de fusión de 39°C) en partículas de pequeño tamaño. Estos autores utilizaron rodamina B y albúmina de suero bovino marcada con isotiocianato de fluoresceína como moléculas modelo para validar el proceso de liberación pulsátil “a demanda” de este sistema. Como se observa en la Figura 4, se pusieron en contacto dos soluciones inmiscibles; una interna formada por el PCM disuelto en etanol y diclorometano; y otra externa con la molécula modelo disuelta en una solución de gelatina. Durante la electropulverización, el PCM precipitó para formar micropartículas esféricas estables en agua. Una vez evaporado el solvente, el fármaco quedó retenido en el centro de las partículas (Xue et al., 2018).

C. PRECIPITACIÓN ANTI-SOLVENTE

En esta técnica la dispersión de una fase orgánica (compuesta por el PCM y el fármaco disueltos en un disolvente orgánico miscible en agua) en una fase acuosa (antisolvente), genera la precipitación del PCM que solo es soluble en el disolvente orgánico (Chen et al., 2018).

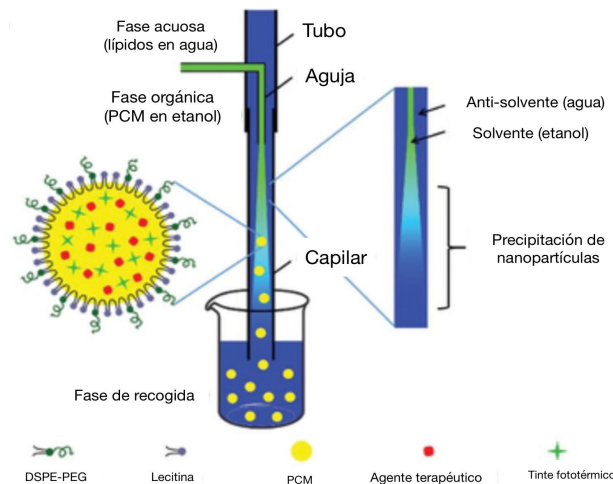


Figura 6. Esquema de la precipitación anti-solvente. Reproducida con modificaciones con permiso de (Chen et al., 2018).

Chen et al utilizaron esta técnica para generar nanopartículas de PCM formadas por una mezcla eutéctica de ácido láurico (LA) y ácido esteárico (SA) con un punto de fusión de 39°C), utilizando un dispositivo fluido para mezclar las fases, como se muestra en la Figura 6. En este caso particular, se utilizó como fase acuosa una mezcla de lecitina y 1,2-diestearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina-*N*-[metoxi(polietilenglicol)-5000] (DSPE-PEG) en agua y como fase orgánica, el PCM y doxorrubicina en etanol. El fármaco fue liberado de una forma controlada al fundirse el PCM por calentamiento del sistema por encima de 39°C (Chen et al., 2018).

2. INCLUSIÓN DE PCMs EN SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS. ESTRATEGIAS UTILIZADAS PARA ESTABILIZAR LOS SISTEMAS BASADOS EN PCMs.

Las partículas coloidales elaboradas directamente a partir de PCMs pueden agregarse y formar estructuras más grandes en medio acuoso, siendo éste un gran inconveniente en la estabilidad de los sistemas. Una opción de fácil aplicación para evitarlo es el uso de sílice o poliestireno (PS) como recubrimiento en la superficie. Sin embargo, la cubierta sólida puede dificultar el paso de las cargas útiles y presentar complicaciones en los sistemas de administración de medicamentos al no ser biodegradable.

En la Tabla 4 se presentan algunas de las estrategias que se han desarrollado en los últimos años para conseguir la inclusión de PCMs en diferentes sistemas de liberación de fármacos, con el objetivo de evitar la falta de estabilidad de los PCMs particulados (Qiu, 2020).

Tabla 4. Algunas estrategias utilizadas para estabilizar los sistemas basados en PCMs.

ESTRATEGIAS	MATERIALES	VENTAJAS	DESVENTAJAS	REF.
Incorporación en nanopartículas lipídicas	<u>PARTÍCULA:</u> - Fosfolípidos <u>PCMs:</u> - Mezcla eutéctica de LA y SA	- Fácil aplicación - Biocompatible - Biodegradable	- Pueden liberarse los fármacos sin que se quiera	(Zhu et al., 2017; Chen et al., 2018)
	<u>PARTÍCULA:</u> - LDL <u>PCMs:</u> - Mezcla eutéctica de LA y SA	- Materiales biológicos naturales - Biocompatible - Biodegradable - Capacidad de focalización	- Múltiples procedimientos para cargar fármacos - Suministro limitado de LDL	(Zhu et al., 2017)
Utilización en partículas huecas con una abertura simple (Figura 7A y 7B)	<u>PARTÍCULA:</u> - SiO ₂ - PS <u>PCMs:</u> - Mezcla de dos ácidos grasos (LA y SA)	- Fácil carga a través de la apertura - Alta capacidad de carga - Adecuado para múltiples tipos de cargas útiles - Reglamento de liberación	- No degradable in vivo - Múltiples procedimientos para la preparación de partículas huecas de SiO ₂ y con orificio	(Qiu et al., 2019)
Encapsulación en partículas mesoporosas de sílice	<u>PARTÍCULA:</u> - SiO ₂ - Fe ₃ O ₄ - Óxido de tantalio con Fe	- Fácil carga - Capacidad de carga relativamente alta	- No degradable in vivo	(Liu et al., 2014; Zhang et al., 2017; Feng et al.,

Incorporado en AuNCs (Figura 7C)	<u>PCMs:</u> - 1-tetradecanol			2018)
	<u>PARTÍCULA:</u> - Au <u>PCMs:</u> - 1-tetradecanol	- Fácil carga - Alta capacidad de carga - Adecuado para múltiples tipos de cargas útiles - Reglamento de liberación - Propiedad fototérmica	- No degradable in vivo - Múltiples procedimientos para la elaboración de los AuNCs	(Moon, 2011; Tian, 2013; Shen et al., 2017; Cheng et al., 2018; Chen et al., 2007)

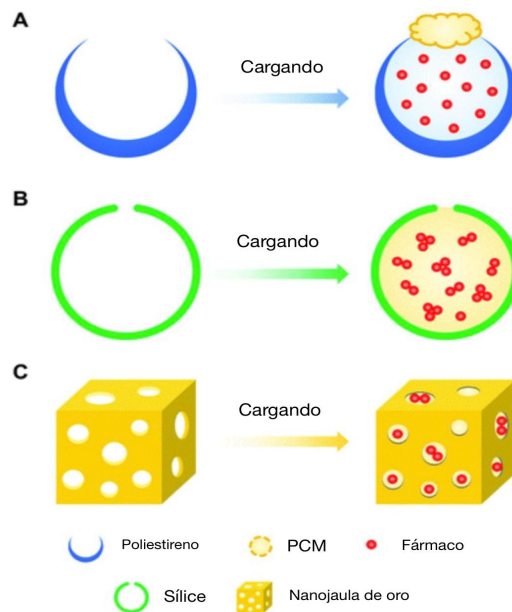


Figura 7. Inclusión de PCMs en partículas con uno o varios orificios. (A) Partículas de PS de un único orificio cubierto con PCM. (B) Partícula de sílice de un solo edificio relleno de PCM. (C) Nanojaula metálica rellena de PCM. Reproducido con modificaciones con permiso de (Xue, 2021)

A. INCORPORACIÓN DE PCMs EN NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS.

Uno de los principales materiales utilizados en la fabricación de nanopartículas lipídicas son los fosfolípidos que son uno de los componentes esenciales de las membranas celulares. Se caracterizan por una estructura anfifílica, es decir, se encuentran formados por una parte hidrófoba, que permite la incorporación de PCMs y otra hidrofílica; junto con una notable biocompatibilidad in vivo. Se autoensamblan en diferentes estructuras supramoleculares en entornos acuosos para minimizar la energía libre (Xue, 2021).

En este sentido, *Zhu et al* desarrollaron nanopartículas de PCM lipídicas basadas en fosfolípidos (lecitina y DSPE-PEG5000), utilizando una mezcla eutéctica formada por LA y SA con un punto de fusión del 39°C como PCM. Para ello, los autores utilizaron una nanoprecipitación modificada, disolviendo la mezcla eutéctica en metanol y añadiéndola en una solución acuosa de fosfolípidos, formándose las nanopartículas por autoensamblado. Las nanopartículas de PCM mostraron una forma uniforme y esférica junto con una alta encapsulación de doxorrubicina, fármaco que fue liberado de una forma controlada con la fusión del PCM (Zhu et al., 2017).

Otra interesante opción de estabilización de los PCMs basada en sistemas lipídicos contemplada en la bibliografía es la utilización de materiales biológicos naturales, tales como los exosomas o las lipoproteínas, por su gran biocompatibilidad y buenos tiempos de circulación en sangre. En concreto, las lipoproteínas de baja densidad (LDLs), muestran interesantes ventajas como su pequeño tamaño, su buena capacidad de carga para encapsular PCMs, y su baja inmunogenicidad. Están formadas por un núcleo hidrofóbico formado en su mayor parte por triglicéridos y ésteres de colesterol; y una capa exterior de fosfolípidos con la apolipoproteína ApoB-100 que es reconocida por el receptor LDL que se encuentra sobreexpresado en numerosas células cancerosas (Qiu, 2020).

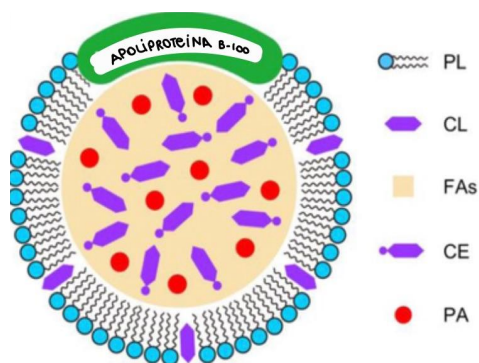


Figura 8. Nanopartícula de LDL con su nuevo núcleo formado por una mezcla eutéctica cargada con fármacos. Reproducido con modificaciones con permiso de (Zhu et al., 2017b).

Zhu et al. utilizaron el método de Krieger para reconstituir el núcleo de LDLs, extrayendo los lípidos de su interior y sustituyéndolos por una mezcla binaria formada por LA y SA como matriz hidrofóbica para acomodar los fármacos a vehicular. Todo este proceso se llevó a cabo sin modificar la estructura de la Apo B-100 (Zhu et al., 2017b).

B. UTILIZACIÓN DE PCMs EN ESTRUCTURAS HUECAS CON ABERTURA SIMPLE (“NANOBOTELLAS”)

Las nanobotellas han despertado interés en los últimos años por su aplicación en la liberación controlada en la administración de fármacos debido a su alta capacidad de carga reduciendo los inconvenientes que una envoltura sólida presenta. En quimioterapia se han utilizado como portadores de fármacos de moléculas pequeñas (Dox); y de biomacromoléculas (DNA, RNA y proteínas) (Qiu, 2021).

Como se puede apreciar en la Figura 9, se trata de estructuras coloidales sólidas, esféricas o cilíndricas, que están huecas y tienen un único orificio en su superficie. Su funcionamiento consiste en la introducción de un PCM como relleno que sella la abertura de la nanobotella. Al fundirse el PCM, el orificio queda libre y el fármaco sale al exterior. Es posible diseñar el sellado del orificio de distintas formas para provocar la liberación del fármaco a demanda (Qiu, 2020, Qiu, 2021).

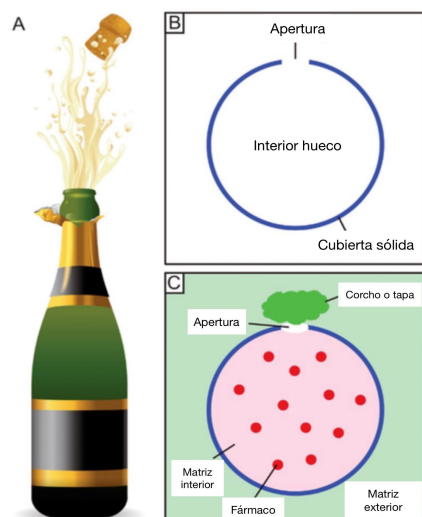


Figura 9. A) Botella común donde se almacena champán. B) Nanobotella con abertura en su cuerpo hueco. C) Encapsulación de una carga útil en el interior de la nanobotella para luego liberarse de forma controlada. Reproducida con modificaciones con permiso de (Qiu, 2021).

Como se puede observar en la Figura 10, *Hyun et al.* fabricaron nanobotellas a partir de partículas esféricas uniformes de poliestireno (PS) depositadas sobre un sustrato de poli(dimetilsiloxano) (PDMS). Estas partículas se fijaron en una fina capa de poli(4-vinilpiridina) (P4VP) y se pusieron en contacto con una mezcla de tolueno y agua. Finalmente, las partículas se congelaron, liofilizaron y se eliminó la matriz de P4VP. Estos autores utilizaron un recubrimiento de 1-tetradecanol (con un punto de fusión de 38°C) disuelto en etanol como PCM para sellar el orificio de la nanobotella (Hyun et al., 2013).

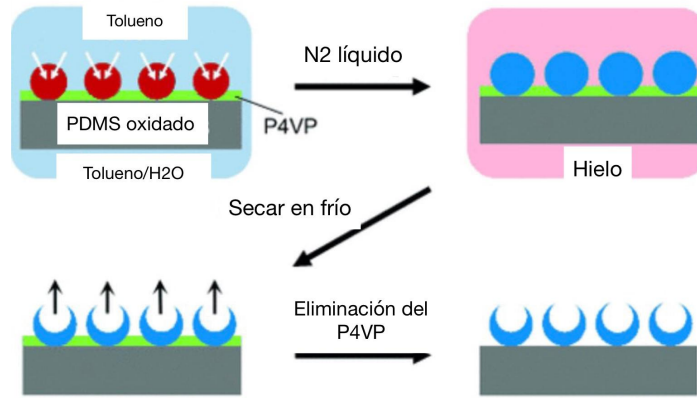


Figura 10. Esquema del proceso de fabricación de la abertura hueca de las nanobotellas. Reproducido con modificaciones con permiso de (Hyun et al., 2013).

Por otra parte, Qiu et al. lograron encapsular una mezcla eutéctica de LA y SA, con una temperatura de fusión de 39°C, en nanopartículas basadas en sílice con agujero. Los autores lograron dotar a las partículas de un orificio utilizando partículas de oro-poliestireno (Au-PS) como plantilla. Es decir, como se muestra en la Figura 11, unas partículas Janus de Au-PS se recubrieron de una delgada capa de vinil-sílice, utilizando la superficie hidrofóbica del PS y evitando la superficie hidrofílica del Au, para luego eliminar el Au (creando el agujero) y el PS (creando una partícula de sílice vacía capaz de albergar el PCM) (Qiu et al., 2019).



Figura 11. Esquema del proceso de fabricación de la abertura hueca de las nanobotellas. Reproducida con modificaciones con permiso de (Qiu et al., 2019).

C. SELLADO DE MATERIALES POROSOS MEDIANTE PCMs

Otra aplicación de los PCMs en el campo de los sistemas de administración de fármacos es su utilización como sellante de diferentes estructuras porosas, tales como partículas mesoporosas de sílice o partículas de oro (Ma et al., 2021).

Con respecto a las estructuras de sílice mesoporosas, *Poudel et al.* desarrollaron un sistema de nanocápsulas huecas de plata y oro, con una alta capacidad de carga del fármaco anticancerígeno 5-fluorouracil, dentro de una estructura de sílice mesoporosa recubierta de ácido láurico como PCM sellante de poros. Como se puede observar en el esquema de la Figura 12, los autores partieron de nanopartículas de plata que recubrieron con una densa capa de sílice, utilizando ácido mercaptoundecanoico como antiagregante. Posteriormente, recubrieron las partículas con una capa de sílice mesoporosa de 3nm y eliminaron la capa densa de sílice. Por último, se redujo galvánicamente las nanopartículas de plata para dar lugar a nanocarcasas de oro/plata quedando una estructura hueca ideal para incorporar el fármaco, el cual también tenía espacio en la estructura mesoporosa externa, con lo que el sistema tenía una gran capacidad de carga. Finalmente, toda la estructura fue sellada con el PCM, de tal manera que solo al fundirse, el fármaco podía ser liberado al exterior pasando por los poros de la sílice mesoporosa (*Poudel et al., 2018*).

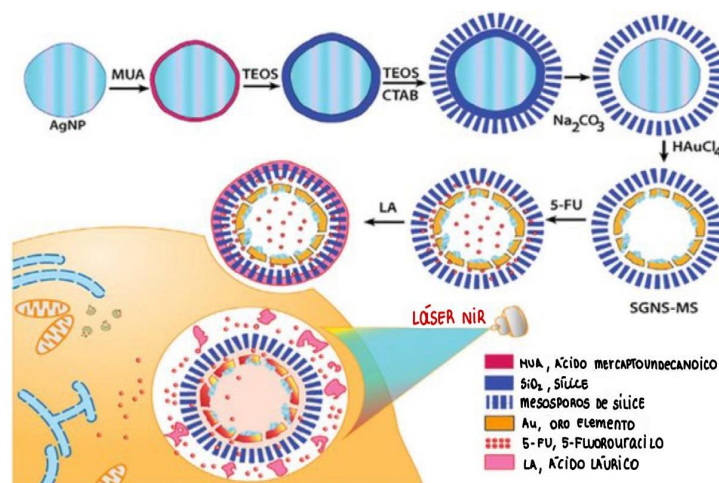


Figura 12. Síntesis de los nanosistemas SGNS/5-FU@PCM. Reproducido con modificaciones con permiso de (*Poudel et al., 2018*).

AgNP, nanopartículas de plata; *TEOS*, ortosilicato de tetraetilo; *CTAB*, bromuro de hexadeciltrimetilamonio; Na_2CO_3 , carbonato sódico; HAuCl_4 , ácido tetracloroáurico de oro; *SGNS-MS*, nanocáscaras mesoporosas recubiertas de sílice de plata y oro; *NIR*, infrarrojo cercano.

De forma similar, *Xu et al.* emplearon para tratar la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores un sistema para la liberación controlada de uroquinasa que utilizaba la mezcla eutéctica de LA y SA (con un punto de fusión de 39,2°C) como

sellante de los poros de una estructura mesoporosa de sílice y oro, tal y como se muestra en la Figura 13 (Xu et al., 2020).

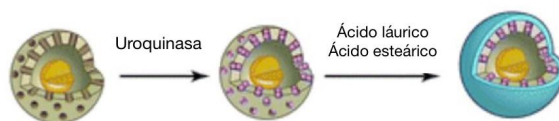


Figura 13. Estudio realizado por Xu et al. Reproducido con modificaciones con permiso de (Xu et al., 2020).

En cuanto a las estructuras de oro, Zhang et al. describieron la síntesis de redes tridimensionales de oro mesoporoso recubiertas superficialmente con polietilenglicol (PEG). Los huecos interiores del sistema fueron rellenos con una mezcla de ácido láurico (PCM) y DOX (fármaco), de tal forma que la liberación del fármaco era controlada por la fusión del PCM a temperaturas superiores a 43°C (Zhang et al., 2019). De forma similar, Sun et al. utilizaron DOX como fármaco y 1-tetradecanol (con punto de fusión de 38°C) para rellenar los huecos del interior de nanojaulas (nanocages) de oro (Sun et al., 2014).

3. TÉCNICAS PARA GENERAR EL CAMBIO DE FASE DE LOS PCMs

Como se ha indicado anteriormente, para que se genere la liberación de los fármacos de una manera controlada y “a demanda”, los PCMs deben experimentar un cambio de estado de sólido a líquido. En la Tabla 5, se incluyen algunas de las técnicas empleadas para conseguir este objetivo, las cuales están descritas brevemente a continuación en el texto (Qiu, 2020, Ma et al., 2021).

Tabla 5. Principales técnicas que generan el cambio de estado

TÉCNICAS PARA GENERAR EL CAMBIO DE FASE
- CALENTAMIENTO DIRECTO
- IRRADIACIÓN CON LUZ NIR
- EXPOSICIÓN AL CAMPO MAGNÉTICO

A. CALENTAMIENTO DIRECTO

Se trata de la técnica más sencilla para lograr el cambio de fase. La Figura 14 muestra cómo un aumento directo de temperatura en el PCM en estado sólido, produce la fusión de éste. Este método presenta dos inconvenientes: la poca precisión que existe y su ineficacia in vivo en tratamientos subcutáneos ([Qiu, 2020](#)).

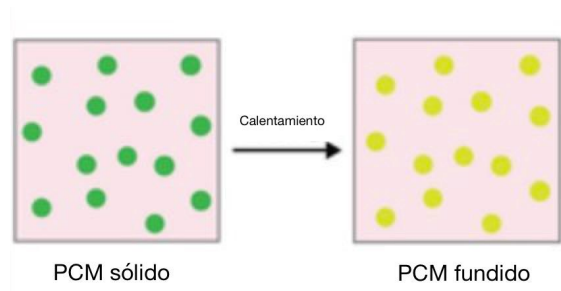


Figura 14. Cambio de estado de sólido a líquido producido por calentamiento directo.

Reproducido con modificaciones con permiso de ([Qiu, 2020](#))

B. NIR

La utilización de radiación infrarroja cercana (NIR, por sus siglas en inglés) como método para producir la fusión de los PCMs tiene grandes ventajas como el control remoto no invasivo en tiempo y espacio; y la capacidad de penetrar profundamente en tejidos blandos al tener menor dispersión y absorción en comparación con otras longitudes de onda. Por ello, esta técnica ha sido utilizada por multitud de autores en la bibliografía ([Yu et al., 2017](#); [Zhu et al., 2017](#); [Chen et al., 201](#); [Xu et al., 2020](#)). Para generar el cambio de estado del PCM a través de luz NIR, es necesario incluir en la formulación un agente fototérmico sensible a la luz NIR.

C. EXPOSICIÓN A UN CAMPO MAGNÉTICO

Aunque la exposición de nanopartículas magnéticas a un campo magnético alterno se ha utilizado extensamente para generar hipertermia en terapias contra el cáncer o como técnica de diagnóstico por imagen, la inclusión de este tipo de partículas en la matriz de los PCMs puede permitir la generación de la energía térmica necesaria para fundir estos materiales y generar una liberación de fármacos controlada por las características del

campo magnético aplicado ([Zhang et al., 2017](#); [Qiu, 2020](#))

6. CONCLUSIÓN.

En los últimos años la investigación farmacéutica y la nanotecnología se están sirviendo de los PCMs para elaborar sistemas de liberación controlada y "a demanda" de fármacos en los que estos materiales actúan como adyuvantes. Las aplicaciones biomédicas son variadas, pero cabe destacar su empleo en los tratamientos oncológicos, donde se precisan dosis pequeñas y concretas en momentos precisos. Además, evitan la gran toxicidad sistémica que aparece con las formas convencionales de administración de fármacos.

La liberación "a demanda" del fármaco responde a un estímulo al que el PCM es sensible, el aumento de temperatura. La aplicación de calor con un estímulo externo, luz NIR, campo magnético, etc., hace que el PCM cambie de estado, de sólido a líquido. Por ello, es fundamental que el PCM tenga un punto de fusión próximo a la temperatura fisiológica (37°C), como algunos alcoholes grasos; ácidos grasos; y/o mezclas eutécticas.

Actualmente, se plantea un futuro prometedor con las investigaciones que buscan nuevos sistemas basados en PCMs biocompatibles, biodegradables, y estables durante su transporte en el organismo.

7. BIBLIOGRAFÍA.

Chen J, Wang D, Xi J et al. Immuno gold nanocages with tailored optical properties for targeted photothermal destruction of cancer cells. *Nano Lett.* 2007;7(5):1318-22. [doi: 10.1021/nl070345g](#).

Chen Q, Zhu C, Huo D et al. Continuous processing of phase-change materials into uniform nanoparticles for near-infrared-triggered drug release. *Nanoscale.* 2018;10(47):22312-22318. [doi: 10.1039/c8nr07027j](#).

Cheng H, Huo D, Zhu C et al. Combination cancer treatment through photothermally controlled release of selenous acid from gold nanocages. *Biomaterials*. 2018;178:517-526. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.058](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.03.058).

Feng L, Wang C, Li C et al. Multifunctional Theranostic Nanoplatform Based on Fe-mTa₂O₅@CuS-ZnPc/PCM for Bimodal Imaging and Synergistically Enhanced Phototherapy. *Inorg Chem*. 2018;57(9):4864-4876. [doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b02959](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02959).

Hyun DC, Lu P, Choi SI et al. Microscale polymer bottles corked with a phase-change material for temperature-controlled release. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2013;52(40):10468-71. [doi: 10.1002/anie.201305006](https://doi.org/10.1002/anie.201305006).

Liu J, Detrembleur C, De Pauw-Gillet MC et al. Heat-triggered drug release systems based on mesoporous silica nanoparticles filled with a maghemite core and phase-change molecules as gatekeepers. *J Mater Chem B*. 2014;2(1):59-70. [doi: 10.1039/c3tb21229g](https://doi.org/10.1039/c3tb21229g).

Ma K, Zhang X, Ji J, et al. Application and research progress of phase change materials in biomedical field. *Biomater Sci*. 2021;9(17):5762-5780. [doi: 10.1039/d1bm00719j](https://doi.org/10.1039/d1bm00719j).

Poudel BK, Soe ZC, Ruttala HB et al. In situ fabrication of mesoporous silica-coated silver-gold hollow nanoshell for remotely controllable chemo-photothermal therapy via phase-change molecule as gatekeepers. *Int J Pharm*. 2018;548(1):92-103. [doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.056](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.056).

Qiu J, Huo D, Xia Y. Phase-Change Materials for Controlled Release and Related Applications. *Adv Mater*. 2020;32(25):e2000660. [doi: 10.1002/adma.202000660](https://doi.org/10.1002/adma.202000660).

Qiu J, Huo D, Xue J et al. Encapsulation of a Phase-Change Material in Nanocapsules with a Well-Defined Hole in the Wall for the Controlled Release of Drugs. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2019;58(31):10606-10611. [doi: 10.1002/anie.201904549](https://doi.org/10.1002/anie.201904549).

Qiu J, Shi Y, Xia Y. Polydopamine Nanobottles with Photothermal Capability for Controlled Release and Related Applications. *Adv Mater.* 2021;33(45):e2104729. [doi: 10.1002/adma.202104729](https://doi.org/10.1002/adma.202104729).

Qiu J, Xu J, Xia Y. Nanobottles for Controlled Release and Drug Delivery. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(4):e2000587. [doi: 10.1002/adhm.202000587](https://doi.org/10.1002/adhm.202000587).

Saifullah Lone, Hyang Moo Lee, Gyu Man Kim et al. Facile and highly efficient microencapsulation of a phase change material using tubular microfluidics, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2013;422(61-67):0927-7757. doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.01.035.

Shen S, Zhu C, Huo D et al. A Hybrid Nanomaterial for the Controlled Generation of Free Radicals and Oxidative Destruction of Hypoxic Cancer Cells. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2017;56(30):8801-8804. [doi: 10.1002/anie.201702898](https://doi.org/10.1002/anie.201702898).

Sun T, Wang Y, Wang Y et al. Using SV119-gold nanocage conjugates to eradicate cancer stem cells through a combination of photothermal and chemo therapies. *Adv Healthc Mater.* 2014;3(8):1283-91. [doi: 10.1002/adhm.201400026](https://doi.org/10.1002/adhm.201400026).

Tian L, Gandra N, Singamaneni S. Monitoring controlled release of payload from gold nanocages using surface enhanced Raman scattering. *ACS Nano.* 2013;7(5):4252-60. [doi: 10.1021/nn400728t](https://doi.org/10.1021/nn400728t).

Xu J, Zhou Y, Nie H et al. Hyperthermia-triggered UK release nanovectors for deep venous thrombosis therapy. *J Mater Chem B.* 2020;8(4):787-793. [doi: 10.1039/c9tb01851d](https://doi.org/10.1039/c9tb01851d).

Xue J, Xie J, Liu W et al. Electrospun Nanofibers: New Concepts, Materials, and Applications. *Acc Chem Res.* 2017;50(8):1976-1987. [doi: 10.1021/acs.accounts.7b00218](https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00218).

Xue J, Zhu C, Li J et al. Integration of Phase-Change Materials with Electrospun Fibers for Promoting Neurite Outgrowth under Controlled Release. *Adv Funct Mater.* 2018;28(15):1705563. [doi: 10.1002/adfm.201705563](https://doi.org/10.1002/adfm.201705563).

Xue K, Lv S, Zhu C. Bringing naturally-occurring saturated fatty acids into biomedical research. *J Mater Chem B.* 2021;9(35):6973-6987. [doi: 10.1039/d1tb00843a](https://doi.org/10.1039/d1tb00843a).

Yu Y, Zhang Z, Wang Y et al. A new NIR-triggered doxorubicin and photosensitizer indocyanine green co-delivery system for enhanced multidrug resistant cancer treatment through simultaneous chemo/photothermal/photodynamic therapy. *Acta Biomater.* 2017;59:170-180. [doi: 10.1016/j.actbio.2017.06.026](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.06.026).

Zhang L, Shen S, Cheng L et al. Mesoporous gold nanoparticles for photothermal controlled anticancer drug delivery. *Nanomedicine (Lond).* 2019;14(11):1443-1454. [doi: 10.2217/nnm-2018-0242](https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0242).

Zhang Q, Liu J, Yuan K et al. A multi-controlled drug delivery system based on magnetic mesoporous Fe₃O₄ nanoparticles and a phase change material for cancer thermo-chemotherapy. *Nanotechnology.* 2017;28(40):405101. [doi: 10.1088/1361-6528/aa883f](https://doi.org/10.1088/1361-6528/aa883f).

Zhou FL, Chirazi A, Gough JE et al. Hollow Polycaprolactone Microspheres with/without a Single Surface Hole by Co-Electrospraying. *Langmuir.* 2017;33(46):13262-13271. [doi: 10.1021/acs.langmuir.7b01985](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b01985).

Zhu C, Huo D, Chen Q et al. A Eutectic Mixture of Natural Fatty Acids Can Serve as the Gating Material for Near-Infrared-Triggered Drug Release. *Adv Mater.* 2017;29(40):10.1002/adma.201703702. [doi: 10.1002/adma.201703702](https://doi.org/10.1002/adma.201703702).

Zhu C, Pradhan P, Huo D et al. Reconstitution of Low-Density Lipoproteins with Fatty Acids for the Targeted Delivery of Drugs into Cancer Cells. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2017;56(35):10399-10402. [doi: 10.1002/anie.201704674](https://doi.org/10.1002/anie.201704674).

