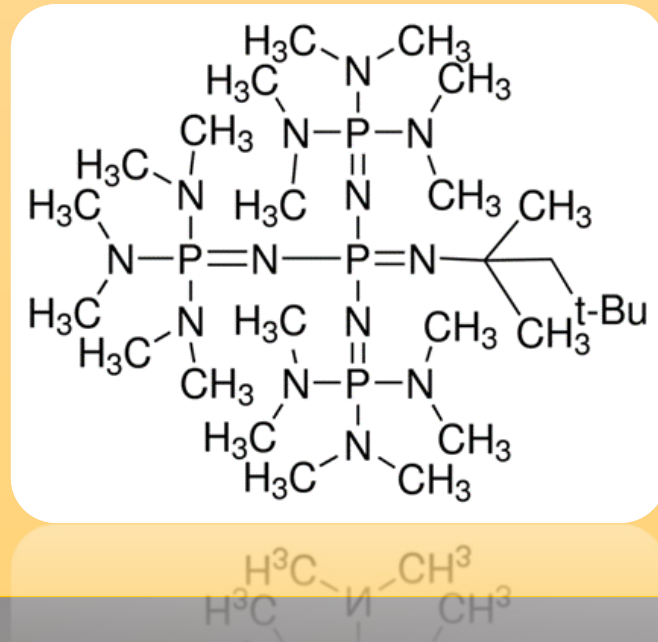


FOSFAZENOS: COMPOSICIÓN, ESTRUCTURAS Y APLICACIONES BIOSANITARIAS



B. VICTORIA FERNÁNDEZ GARCÍA. TRABAJO DE FIN DE GRADO. FACULTAD DE FARMACIA.
5º GRADO EN FARMACIA. CURSO 2014-2015. CONVOCATORIA 30 DE JUNIO DE 2015.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

En 1834, Liebig y Wöhler aislaron producto cristalino a partir de la reacción de amonio con pentacloruro de fósforo. En 1864 se propuso $(NPCI_2)_3$ como su fórmula molecular. Gladstone, Besson, Rosset, Coulridge, Ficquelmont y en concreto Stokes, sentaron las bases de las reacciones de los fosfazenos (sustitución, hidrólisis, polimerización...). A partir de entonces surgieron diferentes líneas de investigación. En 1924 se desarrolló un método mejorado de síntesis. La creciente demanda de materiales con propiedades nuevas e inusuales llevaría a incrementar la investigación relativa a los fosfazenos. El interés científico fue desplazándose hacia sus aplicaciones en campos tan diversos como la microlitografía, los ignífugos, Medicina e incluso Farmacia.

OBJETIVOS:

Conocer los fosfazenos, su composición y estructuras / Analizar su historia y trayectoria / Clasificarlos en función de su estructura e indicar de forma breve su síntesis / Conocer el enlace P-N y sus anomalías para estos polímeros / Determinar sus propiedades y características, vitales en sus aplicaciones / Investigar sus aplicaciones, centrándonos en las biosanitarias y demostrar la versatilidad de estos polímeros.

METODOLOGÍA (Revisión bibliográfica):



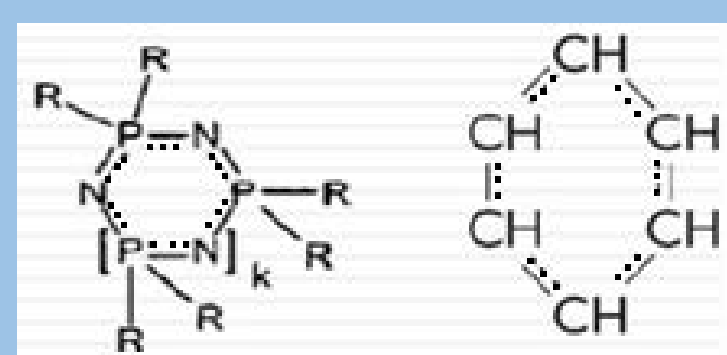
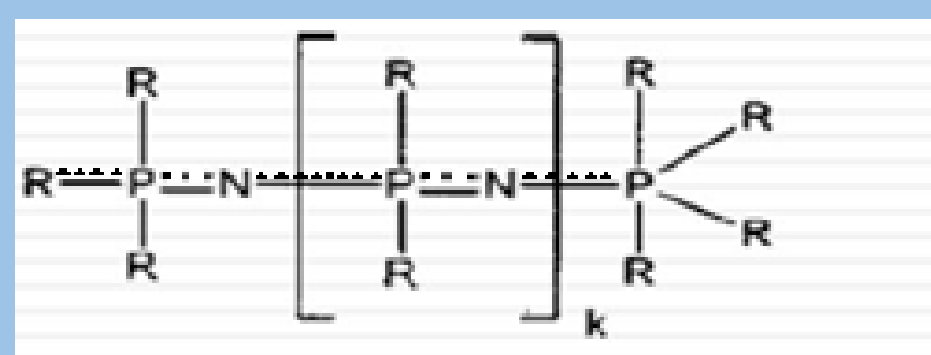
COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURAS

Los fosfazenos, $(PX_2N)_n$, en cadena, cíclicos o poliméricos, forman elastómeros. Fosfonitrilos = fosfazenos ("phosphazenes") \rightarrow P (phosphorus) + N (=azo) + dobles enlaces P=N (=eno, "ene"). Sus polímeros se diferencian en los sustituyentes del P y la polimerización. Los cloruros de fosfazenos cíclicos son buenos materiales de partida: $nPCI_5 + nNH_4Cl \rightarrow (Cl_2PN)_n + 4nHCl$
Cuando el trímero se calienta (290°C) se constituye el polifosfazeno.

❖ Clasificación:

- ❖ **Monofosfazenos:** presentan una unidad de fosfazeno y son del tipo $X_3P = NR$, (X y R = Cl, OR, NR_2 , Ar, etc.):
 $P(C_6H_5)_3 + C_6H_5-N_3 \rightarrow (C_6H_5)_3-P=N-C_6H_5 + \uparrow N_2$
 $(C_6H_5)_3PCI_2 + C_6H_5-NH_2 \rightarrow (C_6H_5)_3-P=N-C_6H_5 + \uparrow 2HCl$
- ❖ **Difosfazenos:** 2 grupos -P=N-. Se presentan en forma covalente o iónica:
 $PCI_5 + NH_4Cl + Solventes HC \rightarrow [Cl_3P=N-PCI_2=N-PCI_3]^+ Cl^-$
- ❖ **Polifosfazenos:** más de 2 grupos -P=N-. Forman **cadena, estructuras cíclicas y polímeros.**

❖ **Enlaces:** existen diferentes modelos. Se trata de correlacionar la reactividad y las propiedades físicas con la estructura molecular (geometría molecular, ángulos y distancias de enlace, anillos o cadenas, estructura electrónica, fuerzas de enlace, hibridación de orbitales, enlaces π ...). El P tetracoordinado se une con el N dicoordinado. Existen varias **anomalías del enlace P-N**, destacando que todas las distancias P-N son consideradas iguales (1,56-1,61 Å) y la longitud es más corta de la esperada (1,80 Å).



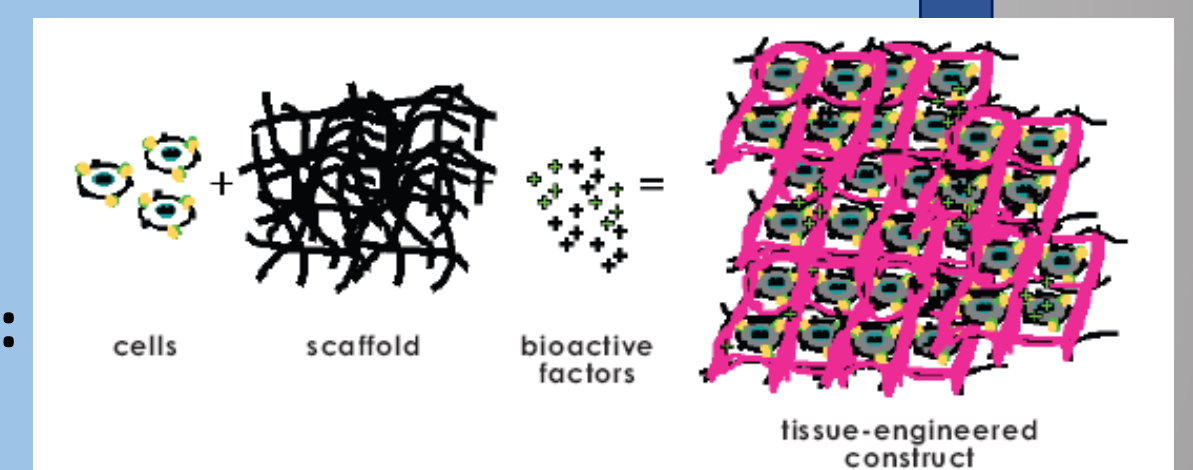
❖ **Estructuras:** técnicas físicas (difracción R-X, termoquímica, espectro UV, resonancia de espín, conductividad, espectro de masas, momentos dipolares, RMN...). $(NPR_2)_3$ ó $(RNPR'_3)_2 \rightarrow$ **CÍCLICOS**. $(NPR_2)_n \rightarrow$ **POLÍMEROS LINEALES**. **Propiedades:** buenos oxidantes, estables térmica y radiactivamente, resistentes a solventes, repelentes al agua, no inflamables, soportan temperaturas bajas sin descomponerse, flexibilidad...

APLICACIONES BIOSANITARIAS

Son polímeros biodegradables, lo que les otorga un gran atractivo dentro del campo de la Biomedicina al sobrevivir un tiempo limitado *in vivo*, degradarse en productos no dañinos para el hombre y poder alterar sus propiedades.

❖ Ingeniería de tejidos y ortopedia:

Constituyen genuinas estructuras, similares a andamiajes, que favorecen la regeneración tisular; pues las células aisladas carecen de la habilidad de formar tejidos 3D sin un soporte ("scaffold"). El polímero se cubre, por ejemplo, con los osteoblastos del paciente y mientras éstos se multiplican y rellenan el espacio entre las fibras, el polímero se va degradando. Deben ser biocompatibles, biodegradables, biomiméticos..., para evitar trombosis, daño celular, carcinogénesis... Mezclar polímeros también es posible.



❖ Compósitos o "composites" dentales:

Resinas fotopolimerizables Bis-GMA/TEGDMA modificadas con polifosfazenos con metacrilato disminuyen la contracción por polimerización *in situ*, que tanto afecta a la eficiencia clínica de los implantes dentales.

❖ Administración de fármacos:

- Transportadores poliméricos para administración de fármacos:** anticancerígenos, inmunosupresores, anestésicos... Materiales avanzados con doble función: Ingeniería de tejidos + Administración de fármacos.
- Encapsulación en matriz:** progesterona, colchicina, naproxeno, proteínas...
- Conjugados de fármacos anticancerígenos:** unión covalente de principios activos al polímero. Transportadores conjugados con platino, epirrubina...
- Autoensamblaje y micelas de anticancerígenos:** platino, docetaxel, etc.
- Polifosfazenos termosensibles:** hidrogeles inyectables (5-FU, doxorubicina...).
- Administración de ácidos nucleicos y genes. Terapia génica. Poliplejos:** esperanza en la lucha contra el cáncer. Objetivo: transportadores "a la carta".
- Administración de vacunas e inmunomodulación:** adyuvantes inmunológicos, administración de antígenos en vacunas y de inmunoterápicos.

❖ Materiales con electroactividad:

Útiles en Ingeniería de tejidos neuronal y cardiovascular o para su empleo en dispositivos médicos que requieran electroactividad.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Los fosfazenos abren un importante campo de investigación: sus propiedades, modificables, permiten su empleo en una amplia variedad de disciplinas. A medida que continúa el progreso científico, los polímeros adoptan propiedades más cercanas a las del cuerpo humano y más próximas a cubrir las necesidades terapéuticas. 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:

- ❖ 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>
- ❖ 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>
- ❖ 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.
- ❖ Y Otras 30 referencias bibliográficas.