

HIDROGELES. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EN EL DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

J.L. Escobar¹, D.M. García¹, D. Zaldivar¹ e Issa Katime²

¹ Centro de Biomateriales, Universidad de la Habana. Avenida Universidad e/ G y Ronda, CP 10600, Caja Postal 6130, Plaza de la Revolución, Ciudad de la Habana, Cuba. email: jlescobar@biomat.uh.cu

² Grupo de Nuevos Materiales, Departamento de Química Física. Facultad de Ciencias. Campus de Leioa. Universidad del País Vasco, Bilbao, España. email: qfpkaami@lg.ehu.es

INTRODUCCION

Hidrogel. El término hidrogel (1) se utiliza para denominar a un tipo de material de base polimérica caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos. La hidrofilia de estos geles es debido a grupos como: -OH, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H. Esta propiedad de absorber agua les convierten en materiales de enorme interés, sobre todo en la medicina como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, substrato para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables, lentes de contacto e implantes (2). Estos hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros mono o polifuncionales. Las características de estos monómeros (tipo de grupos que lo forman) y el grado de entrecruzamiento determina las propiedades de hinchamiento del xerogel (hidrogel seco) y por tanto su aplicabilidad. En la mayoría de los casos, un solo monómero no proporciona al mismo tiempo buenas propiedades mecánicas y gran retención de agua, por ello es necesario recurrir a la copolimerización (3), para poder

obtener un mejor compromiso de estas dos propiedades. Los monómeros más utilizados para preparar hidrogeles pueden dividirse estructuralmente en tres categorías:

- Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables. En esta categoría pueden ser incluidos la N-vinil-2-pirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, etc.
- Monómeros con grupos funcionales ionizables, tales como los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, metaacrilamida. Los hidrogeles preparados a partir de estos monómeros adsorben, en general grandes cantidades de agua y por ello presentan muy pobres propiedades mecánicas por sí solos. Por esta razón, las estructuras mencionadas se utilizan para modificar otros monómeros menos hidrófilos.
- Monómeros cuyo grupo lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal (monómeros zwiteriónicos).

Hidrogeles cargados y complejos polielectrolitos. La formación de complejos polielectrolitos (4) (interpolímeros) es otra de las alternativas posibles para obtener hidrogeles. Estos complejos se forman mediante la adición de una disolución polimérica, que lleva incorporado un grupo aniónico en el sustituyente lateral de la cadena principal, sobre otra disolución polimérica que posea grupos potencialmente catiónicos. Este proceso provoca la formación de enlaces iónicos entre las cargas de signos opuestos de ambos polímeros.

Complejos con grupos ionizables de signos opuestos en cadenas poliméricas.

Los complejos polielectrolitos representan un tipo de hidrogel entrecruzado por enlaces iónicos. Estos enlaces existen en complejos polielectrolitos entre los sitios aniónicos y catiónicos de las cadenas polielectrolíticas. Dichos complejos se preparan habitualmente con un exceso de una especie iónica o variando la proporción de un componente aniónico o catiónico. A modo de ejemplo se puede mencionar el complejo que se forma mediante la reacción del poli(cloruro de vinil-bencil-trimetil-amonio) con el poli(p-estireno-sulfonato de sodio), usualmente con un exceso de carga negativa.

Complejos polielectrolitos entrecruzados con iones polivalentes. Algunos complejos polielectrolitos contienen un solo tipo de cadena polielectrolítica la cual está entrecruzada iónicamente por pequeños iones polivalentes. Este tipo de complejos usualmente contiene en su estructura al poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico) o copolímeros con la acrilamida. Dichos copolímeros se obtienen por copolimerización, o a través de una hidrólisis parcial de la poliacrilamida o poli(metaacrilamida).

El agente entrecruzante más utilizado es una sal de un catión polivalente tal como el sulfato de aluminio, cuya fórmula es $(Al_2(SO_4)_3)$.

Las membranas de estos complejos polielectrolitos presentan buenas propiedades de transporte, en diálisis y en los procesos donde se realizan variaciones de presión, al igual que las membranas de poli(ácidos carboxílicos) entrecruzados por cationes polivalentes.

Influencia de los polielectrolitos iónicos sobre la cinética de hinchamiento y la liberación de fármacos. Estudios recientes (5) muestran claramente que el grado de ionización de la matriz polimérica juega un papel importante en los procesos de liberación del fármaco que esta ocluida en dicha matriz así como, en los mecanismos de transporte de fármacos introducidos dentro de polímeros iónicos. El transporte en soluciones tampón es aparentemente más rápido que en agua destilada, pero esto en algunos casos puede no ser así.

Otro factor que influye es la fuerza iónica, la cual restringe o suprime la ionización y también conduce a un decremento del coeficiente de difusión inicial y final. En los primeros estadios de la liberación, debido a que el hinchamiento limita el coeficiente de difusión del fármaco, la liberación es lenta y predominantemente desde la capa superficial del sistema. Cuando el hinchamiento aumenta, el coeficiente de difusión del fármaco puede aumentar. Sin embargo, la distancia viajada por el fármaco en el gel hinchado es mucho más larga. Este balance entre difusión lenta-distancia pequeña y difusión rápida-distancia grande tiende a favorecer una liberación quasi-constante en un período de tiempo largo.

Cualquier componente adicional que pueda afectar los procesos de ionización influye en la liberación. La presencia de electrolitos pequeños (que aumentan la fuerza iónica), así como las interacciones polímero-disolvente, pueden afectar el comportamiento de la liberación. Cualquier demora en la liberación, debido a las interacciones, se podrá apreciar como un decremento en el intervalo de liberación constante (orden cero) para una liberación fickiana.

Tecnología de la liberación controlada. La tecnología de la liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. Lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo.

Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual las dosis administradas no tiene valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo.

La dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico, IT, como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva:

$$IT = \frac{\text{concentración mínima tóxica}}{\text{concentración mínima efectiva}} \quad (1)$$

Cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco.

Tras una suministración de fármaco de dosis única, la concentración de la droga aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica. Para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un amplio período de tiempo se requieren dosis altas, pero la concentración de la droga ha de permanecer por debajo de la mínima tóxica. Una aproximación más efectiva a una concentración de fármaco constante puede obtenerse a través de una dosificación periódica de fármaco cada poco tiempo, pero este procedimiento es impracticable en muchos casos (Figura 1, superior).

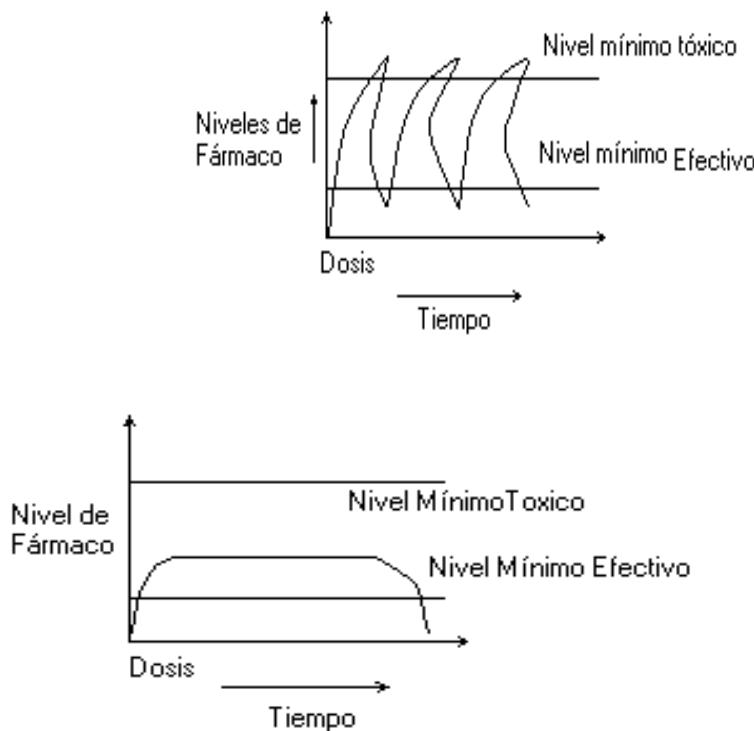


Figura 1. Sistemas tradicionales de liberación (figura superior) y sistemas de liberación controlada de fármacos (figura inferior).

La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco en el organismo (parte inferior de la Figura 1).

El tratamiento clínico de una determinada afección se realiza a través de una dosificación generalizada sobre todo el organismo humano, cuando en muchas ocasiones esta afección está localizada en un determinado órgano. En este sentido podríamos considerar que normalmente se recurre a una invasión desproporcionada del fármaco, cuando solo se necesita una acción local. Este problema es particularmente grave en la terapia del cáncer, ya que los fármacos no distinguen entre las células malignas, y las normales que en estos casos pueden ser fuertemente afectadas por la acción de dichos fármacos provocándole serios daños y hasta su muerte. Los sistemas conjugados polímero-fármaco pueden diseñarse para conseguir una vectorización del efecto hacia el órgano o células enfermas. Normalmente, la vectorización se logra uniendo al conjugado soluble, receptores específicos como anticuerpos, hormonas o carbohidratos, que idealmente serán reconocidos específicamente por receptores de la superficie de las células de la zona dañada.

Una primera distinción de los conjugados polímero-fármaco puede hacerse a partir de su solubilidad en los fluidos corporales (sangre, sistema linfático y tejido intersticial), es decir, hay conjugados solubles e insolubles. Estos últimos pueden ser aconsejables para la liberación local del fármaco mediante un implante.

Hidrogeles usados para sistemas de liberación controlada. Los primeros polímeros que se utilizaron en los sistemas de liberación controlada fueron:

- Poliuretanos.
- Poli(metacrilato de metilo).
- Poli(etileno).
- Poli(vinil pirrolidona).

Sus usos fueron condicionados por algunas de sus características, las cuales se deseaban obtener en el sistema final. Por ejemplo, los poliuretanos les proporcionaban elasticidad a la matriz, el poli(metacrilato de metilo) le proporcionaba a las muestras fuerza física y transparencia, el poli(etileno) les brinda a las matrices dureza y poca hidrofilia y la poli(vinil pirrolidona) muy utilizada en procesos de suspensión por sus cualidades.

Las estructuras que se emplean con más frecuencia en la actualidad son:

- Poli(metacrilato de 2-hidroxietilo).
- Poli(N-vinil pirrolidona).
- Poli(vinil alcohol).
- Poli(ácido acrílico).
- Poli(acrilamida).
- Polietilenglicol.
- Ácido Poli(metacrílico).

Por otra parte, existe un grupo de polímeros, en su mayoría biodegradable, que empezaron a utilizarse en el campo de los sistemas de liberación controlada en las ultimas décadas. Aquí podemos mencionar a:

- Ácido poliláctico (PLA).
- Ácido poliglicólico (PGA).
- Poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).
- Polianhídridos.
- Poliésteres.

Originalmente, se usaron los ácidos polilácticos y poliglicólicos como materiales para suturas internas, porque estos después de cumplir su función son metabolizados por procesos normales en el organismo. Sin embargo, los materiales biodegradables producen derivados de degradación que deben tolerarse con pequeña o ninguna reacción adversa dentro del ambiente biológico. Por esta razón es importante verificar la tolerancia del organismo humano no solo de las matrices poliméricas sino también de sus productos de degradación.

Conjugado polímero-fármaco. Los sistemas poliméricos con actividad farmacológica pueden presentar una estructura química muy variada, aunque esencialmente existen dos concepciones (6-9) genéricamente diferentes:

1. Una de ellas está basada en la unión física de los compuestos farmacológicamente activos a matrices poliméricas de naturaleza hidrófila o hidrófoba, que pueden ser macromoléculas lineales, ramificadas o entrecruzadas. En este tipo de

formulaciones, podemos considerar que el fármaco se encuentra embebido en la matriz que actúa como soporte o celdilla de almacenamiento y dosificación. La preparación, mecanismo de acción y aplicación de este tipo de sistemas se describe con rigurosidad en tópicos posteriores.

2. La segunda variante consiste en la preparación y utilización de sistemas en los que el principio farmacológicamente activo es la propia macromolécula, o está unido a ella químicamente. En este caso, es necesario que la unión covalente entre el fármaco y la matriz polimérica o entre las diferentes unidades del principio activo polimerizado, sea fácilmente hidrolizable permitiendo la fácil ruptura del enlace covalente.

Desde el punto de vista químico, los sistemas de dosificación controlada ofrecen la posibilidad de reunir en la matriz polimérica diferentes grupos funcionales, que pueden controlar los procesos fisiológicos y bioquímicos a los que estará sometido el sistema una vez introducido en el organismo. En este sentido, uno de los modelos de sistemas de dosificación controlada que fue desarrollado en la década de los setenta, y aceptado hoy día, es el propuesto por Ringsdorf (10-11). Este modelo propone el sistema constituido por varios componentes fundamentales, incorporados a una matriz polimérica bioestable o biodegradable, como se representa en el esquema de la Figura 2.

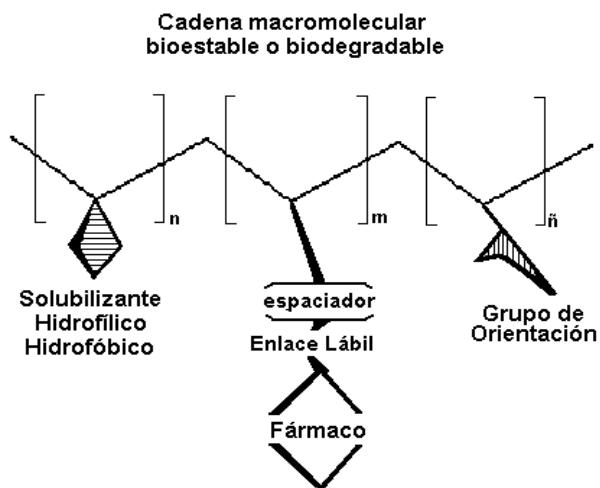


Figura 2. Modelo del sistema de dosificación controlada de naturaleza macromolecular propuesto por Ringsdorf.

Este modelo incluye los diferentes grupos enlazados al polímero bioestable y biodegradable tales como:

- Fármaco.
- Grupo espaciador o separador.
- Un sistema de transporte y orientación.
- Grupos solubles.

El fármaco es el agente que proporciona la respuesta fisiológica, el cual puede unirse al polímero o de forma permanente a través de un enlace estable o temporalmente y ser removido por hidrólisis o procesos enzimáticos.

En ocasiones, resulta adecuada la introducción de unidades que actúan como separadores o espaciadores entre la matriz polimérica y el fármaco activo. El grupo espaciador esta constituido por unidades o segmentos de cadenas con grupos funcionales a los que pueda unirse covalentemente el fármaco, esta unión debe ofrecer una resistencia química adecuada, capaz de mantener estable el compuesto farmacológicamente activo hasta el momento de su actuación.

El sistema de transporte está formado por unidades o segmentos de cadenas cuya misión es facilitar el transporte del sistema por los fluidos fisiológicos o a través de la membrana celular. Aunque su presencia no es estrictamente necesaria en todos los sistemas de dosificación, se trata de restos que contienen grupos funcionales capaces de inducir una respuesta específica en determinadas zonas del organismo.

Los grupos solubilizantes, tales como carboxilatos, aminas cuaternarias y sulfonatos son añadidos para incrementar la hidrofilia y solubilidad del sistema macromolecular en medio acuoso. Los grupos alquílicos de cadenas largas ajustan la hidrofobia y solubilidad en regiones grasas.

Mecanismos de liberación controlada. Existen varios mecanismos por los cuales pueden liberarse diferentes principios activos a partir de matrices poliméricas. Uno de ellos es sin duda la difusión, la cual ocurre cuando un agente activo atraviesa el polímero que forma el dispositivo de liberación.

En la Figura 3, se han mezclado los monómeros y el agente activo formando un sistema homogéneo. La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye en el tiempo.

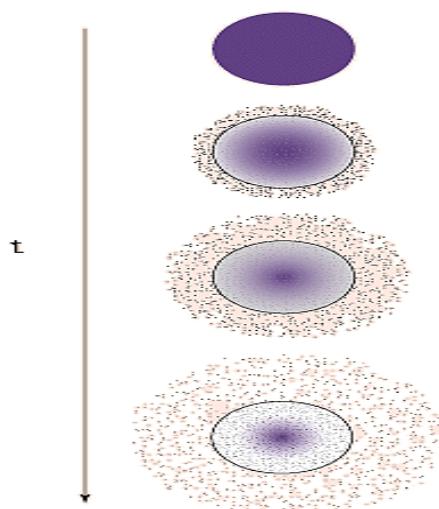


Figura 3. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo.

En el sistema de liberación mostrado en las Figuras 4a y 4b, la liberación del fármaco puede permanecer constante. En este caso el hidrogel-fármaco sólido, hidrogel-solución diluida o solución concentrada dentro del polímero es rodeada por una película o membrana del material de liberación controlada. La única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y ésta mientras cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable

a lo largo de la vida del sistema de liberación controlada. El sistema mostrado en la Figura 4a es representativo de sistemas de liberación implantables y orales. El sistema mostrado en la Figura 4b ilustra un sistema de liberación en el que sólo un lado del dispositivo estará entregando el fármaco realmente. Este es el caso de los sistemas transdérmicos, en los que una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo.

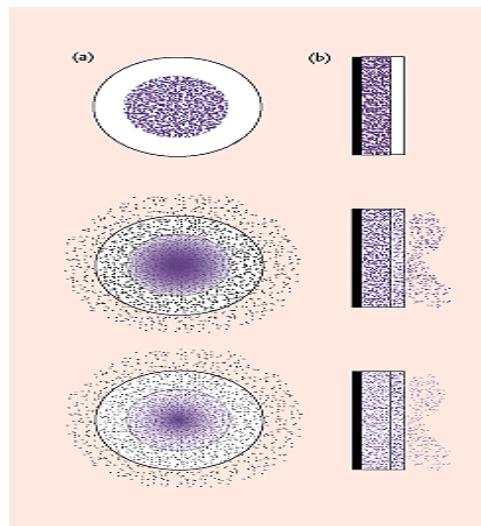


Figura 4. La liberación de fármacos a partir de hidrogeles (a) implantables o sistemas orales, y (b) sistemas a través de la piel (transdérmicos).

En los sistemas controlados por difusión el dispositivo de entrega del fármaco es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento. En estos sistemas, las combinaciones escogidas de matrices poliméricas y agentes bioactivos deben permitir la difusión controlada del fármaco dentro del organismo humano y sin producir cambios en el polímero.

En la Figura 5 se representa esquemáticamente un sistema transdérmico, donde una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración de la droga por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo.

En los sistemas difusión-controlados el dispositivo de entrega de droga es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento o degradación. En estos sistemas, las combinaciones de matrices poliméricas y agentes bioactivos escogidos deben permitir la difusión de la droga a través de los poros o macromoléculas del polímero en la introducción del sistema de liberación controlada dentro del ambiente biológico sin producir cambio en el propio polímero.

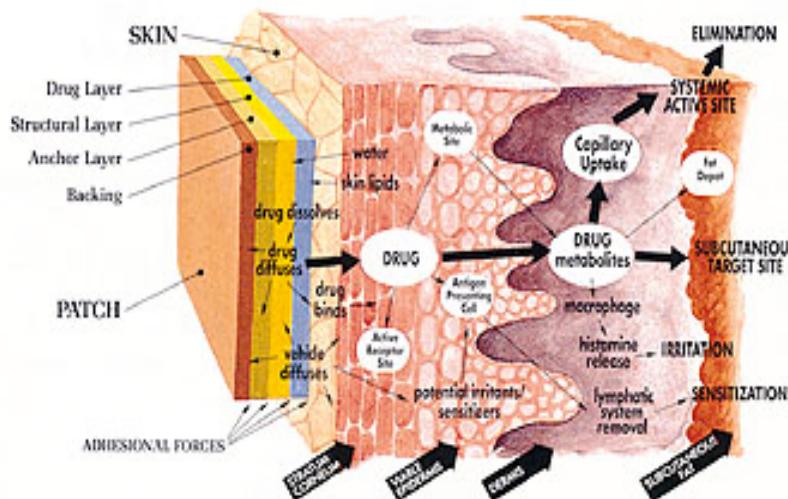


Figura 5. Procesos de transporte en los sistemas transdérmicos.

Sistemas sensibles al medio ambiente. Es posible diseñar sistemas de liberación controlada que no liberen agentes activos hasta que halla un ambiente biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlados están inicialmente secos y cuando se introduce en el

cuerpo humano, absorberá agua u otros fluidos del cuerpo hasta hincharse. El hinchamiento aumenta el volumen acuoso dentro del hidrogel así como su tamaño tridimensional permitiéndole al fármaco difundir a través de la red hinchando al medio externos. A continuación se muestran ejemplos de estos tipos de dispositivos en las Figuras 6a y 6b para el sistema de depósito y sistemas de matrices, respectivamente. La mayoría de los materiales usado en sistemas de liberación controlada son basado en hidrogeles poliméricos que se hincharán sin disolverse cuando se pone en contacto con el agua u otros fluidos biológicos. Estos hidrogeles pueden absorber muchos fluidos y llegar al estado de equilibrio, y comprende de un 60-90% de fluido y sólo 10-30% del polímero.

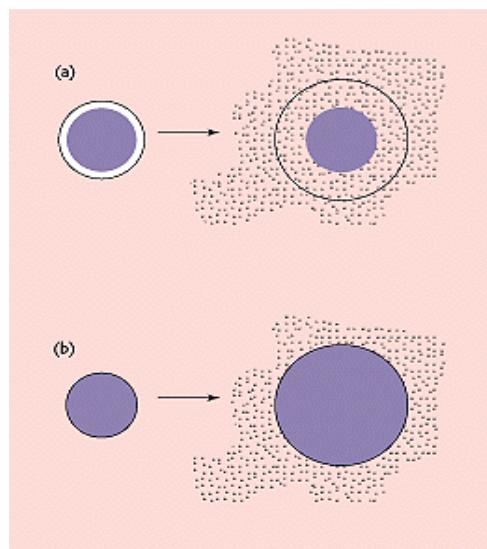


Figura 6. (a) el depósito y (b) hinchamiento de la matriz unido a la liberación controlada de fármaco.

Uno de los rasgos más notables y útiles de los polímeros es que están relacionados con la habilidad que se manifiesta cuando el hinchamiento puede ser activado por un cambio en el ambiente que rodea el sistema de liberación. Dependiendo del polímero el

cambio medio ambiental puede ser producto a la variación de diferentes factores como por ejemplo: el pH, la temperatura, o la fuerza iónica, etc. Varios de éstos medios ambientales sensibles se listan dentro de los hidrogeles mostrando en la Tabla 1. Para la mayoría de estos polímeros, los cambios estructurales son reversibles.

Tabla 1. Factores que influyen en el hinchamiento de los polímeros.

Factores	Hidrogeles	Mecanismo
Temperatura	Hidrogeles termosensibles como, por ejemplo, la poli(N-isopropilacrilamida)	Cuando hay cambios en la temperatura del medio, se producen cambios en la interacción polímero-polímero y polímero-solución provocando de esta manera variaciones en el hinchamiento de los hidrogeles y en la liberación de los fármacos.
pH	Hidrogeles ácido o básico	Cuando hay Cambios en el pH del medio ocurren variaciones en el hinchamiento del polímero y en la liberación de droga.
Fuerza iónica	Hidrogeles iónicos	Cuando hay cambios en la fuerza iónica se producen cambios en la concentración de iones dentro del gel, en el hinchamiento y en la liberación de droga
Especies Químicas	Hidrogeles con grupos electroaceptores	Los compuestos electroaceptores forman complejos de carga transferencia produciendo cambios en el hinchamiento y en la liberación de droga.
Magnético	Partículas dispersas en alginato en forma de microesferas	Cuando se aplica un campo magnético cambia la porosidad del gel, así como el hinchamiento y liberación de droga.

Sistemas de liberación por vía oral. Entre las primeras aplicaciones de los sistemas de liberación controlada de fármacos por encapsulación están los medicamentos suministrados por vía oral. Una vez más, para este tipo de sistema, la liberación está íntimamente relacionada con el hinchamiento de los sistemas poliméricos. Un gran número de los polímeros sensibles al pH se hinchan a altos valores de pH y se deshinchan a valores bajos de pH, además que estos sistemas tienen la característica de proteger el fármaco de la acción de las enzimas y fluidos gástricos que son muy ácidos ($\text{pH} = 1$) y básicos en el intestino ($\text{pH} = 8,5$). Además muchos dispositivos orales son diseñados para que se desintegren y se disuelvan después de pasar por el intestino.

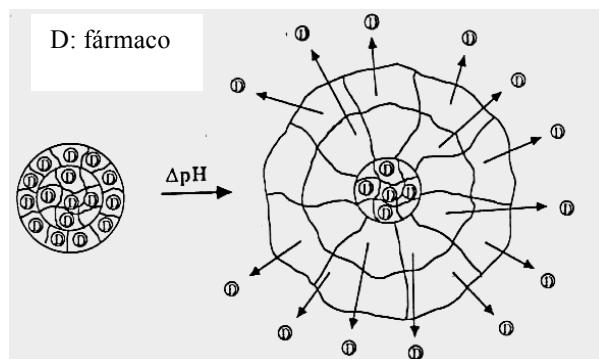


Figura 7. Sistema de liberación por vía oral sensible al pH.

Son muchas las variables que afectan la proporción del fármaco liberado, tales como, el tamaño de la tableta y la concentración del fármaco, el tamaño de poro de la matriz inerte y la solubilidad intrínseca del fármaco en medio acuoso.

Sistemas biodegradables. Todos los sistemas previamente descritos son basados en polímeros que no cambian su estructura química más allá de lo que ocurre en el

hinchamiento. Estos materiales se degradan dentro del organismo humano como resultado de procesos biológicos naturales y eliminan la necesidad de quitar un sistema de entrega de droga después que la liberación del agente activo se ha completado.

La mayoría de los polímeros biodegradables son diseñados para degradarse como resultado de la hidrólisis (Figura 8a) de las cadenas poliméricas biológicamente aceptable. En algunos casos los polímeros se degradan a ácido láctico y ácido glicólico, los cuales entran en el ciclo de Kreb, y son convertidos en dióxido de carbono y agua siendo excretados a través de procesos normales en el organismo. Para algunos polímeros degradables (los más notables son los Polianhídridos y poliortoésteres), la degradación sólo ocurre en la superficie del polímero y produce un intervalo de liberación que es proporcional al área de la superficie del sistema de liberación del fármaco (Figura 8b).

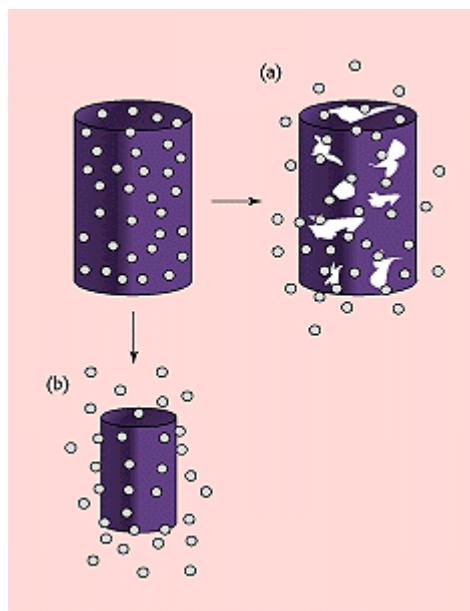


Figura 8. La liberación de fármaco a) volumen-erosión y b) superficie-erosión de sistemas biodegradables.

Tratamiento cinético para los sistemas de liberación controlada. La movilidad relativa del fármaco con respecto a la del medio es el factor que controla el mecanismo de liberación del fármaco. Para describirla se ha introducido un número adimensional, que es el número de interfases de hinchamiento (S_w) (12), de acuerdo a:

$$S_w = \frac{v\delta(t)}{D_i} \quad (2)$$

El número S_w compara el valor de la velocidad de la interfase de hinchamiento (v), con el coeficiente de difusión del medicamento en la fase hinchada, (D_i). El parámetro $\delta(t)$ es el espesor, dependiente del tiempo, de la fase hinchada.

Cuando la velocidad de transporte del soluto a través de la región solvatada es mucho mayor que la velocidad con la que avanza el frente vítreo-elastomérico, el número de interfase de hinchamiento $S_w \gg 1$, el frente de hinchamiento avanza más rápidamente que la liberación del fármaco. En este caso, la difusión tiene lugar a través de un gel hinchado en estado de “cuasi equilibrio” y, por lo tanto, se observa una liberación de tipo fickiana. Para valores de $S_w = 1$ se puede predecir un comportamiento de liberación del soluto no-fickiano (anómalo) y no de orden cero (13).

Los datos de liberación del fármaco desde una película polimérica originalmente en estado vítreo, bajo difusión a contracorriente de un agente de hinchamiento puede ajustarse a la ecuación (3):

$$\frac{M_i}{M_\infty} = kt^n \quad (3)$$

donde M_i/M_∞ es la fracción del fármaco liberado en el tiempo t , k es una constante característica del sistema película polimérica/medio de disolución, y n exponente característico del modo de transporte del soluto. Las velocidades de liberación pueden ajustarse a la ecuación (2) obtenida, por diferenciación, a partir de la ecuación (3):

$$\frac{dM_i}{Adt} = nC_d kt^{n-1} \quad (4)$$

En esta ecuación, C_d es la cantidad del medicamento en el polímero. Las ecuaciones (3) y (4) pueden describir las cinéticas de liberación del fármaco que difunde por mecanismos que siguen la Ley de Fick, caso en el que n es igual a 0,50 y k puede expresarse por:

$$k = 4 \left(\frac{D_i}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} \quad (5)$$

donde D_i es el coeficiente de difusión del fármaco desde el polímero y δ el grosor de la película polimérica. Esta es la conocida aproximación, para períodos cortos de tiempo, si se supone una difusión unidimensional e isotérmica.

Para valores de n entre 0,50 y 1 se observa una difusión anómala (no-fickiana) y el proceso esta dominado por los procesos de difusión-relajación de las cadenas poliméricas.

En el caso en que $n = 1$, el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II y es particularmente interesante debido a que la migración del soluto se realiza a velocidades constantes y es puramente controlada por la relajación de las cadenas. En la Tabla 2 se muestran los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de un compuesto activo utilizando una matriz hidrófila como sistema regulador.

Tabla 2. Liberación controlada de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrófilos.

Mecanismo de transporte del soluto	Número de interfase de hinchamiento S_w	Exponente difusional	Velocidad de liberación del soluto
Transporte tipo II	$S_w \ll 1$	$n = 1$	Independiente de t
Difusión anómala	$S_w \approx 1$	$0,50 < n < 1$	$f(t^{n-1})$
Difusión Fickiana	$S_w \gg 1$	$n = 0,50$	$f(t^{-0,5})$

Cuando el hidrogel esta inicialmente hinchado y contiene un fármaco soluble, las ecuaciones que se utilizan en la cinética de liberación son las mostradas en la Tabla 3.

Tabla 3 Soluciones aproximadas para la liberación difusional de fármacos a partir de matrices poliméricas.

Geometría	Estados iniciales	Estados finales
Películas r = espesor	$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2}$	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp \left(\frac{-\pi^2 Dt}{r^2} \right)$
Cilindros r = radio	$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - \frac{Dt}{r^2}$	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{(2.405)^2} \exp \left(\frac{-(2.405)^2 Dt}{r^2} \right)$
Esferas r = radio	$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - 3 \frac{Dt}{r^2}$	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp \left(\frac{-\pi^2 Dt}{r^2} \right)$

Davis (14) dedujo la siguiente ecuación empírica, para calcular el coeficiente de difusión aparente cuando existe una droga o fármaco soluble en el hidrogel:

$$D_p = D_o \exp \left(0.05 + 10^{-6} M \right) P$$

donde D_p es el coeficiente de difusión del soluto en el gel hinchado que contiene P del polímero (% en peso), M es la masa molecular del soluto, D_0 es el coeficiente de difusión del soluto en agua.

Existen dos ejemplos que ilustran este tratamiento, a partir de matrices entrecruzadas como son los casos de los hidrogeles de poli(acrilamida) y de poli(vinilpirrolidona) con solutos en los cuales el intervalo de peso molecular está localizado entre 125.000 y 150.000 g/mol.

La cinética de liberación a partir de hidrogeles secos (xerogeles), es muy complicada debido al incremento considerable de la difusión del disolvente dentro del polímero, pero siguen siendo analizadas situaciones complejas donde el mecanismo de difusión desde diferentes dispositivos esta muy relacionado tanto con el hinchamiento (15, 16) como con los cambios de sus dimensiones.

Agradecimientos. Los autores agradecen al MCYT, al CYTED y a la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) las facilidades concedidas durante la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. L. Ambrasio, R. De Santis y col., Proc. Instn. Mech. Engrs., **6**, 212 (1998)
2. D. Zaldivar, C. Peniche y col., Biomaterials, **14**, 1073 (1993)

3. M. Huglin, J., Rego M. y col., *Macromolecules*, **23**, 5359 (1990)
4. M. Neill y N. Graham, *J. Biomaterials. Sci.*, **7**, 937 (1996)
5. X. Huang y C. Brazel, *J. C. Release*, **73**, 121 (2001)
6. A. Hilton y P. Deasy. *J. Pharm. Sci.*, **82**, 737 (1993).
7. M. Huglin, M. Rehab y col., *Macromolecules*, **19**, 2986 (1986)
8. J. Escobar, D. Zaldivar y col., *Revista CNIC Ciencias Químicas*, **31**, 143 (2000)
9. H. Ringsdorf, *J. Polym.. Sci.*, **51**, 135 (1975)
10. M. Gaylen, R Zentner y col., *J. C. Release*, **72**, 203 (2001)
11. H. Brem y P. Gabikian, *J. C. Release*, **70**, 63 (2001)
12. N. Peppas, N. Franson y col., *J. Polym. Sci.*, **21**, 983 (2001)
13. A. Peterlin, E. Doelker y col., *J. Polym. Sci.*, **17**, 1741 (1999)
14. B. Davis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **71**, 3120 (1974)
15. Y. Chien y E. Lau, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 448 (1978)
16. N. Peppas, R. Gurny y col., *J. Membr. Sci.*, **7**, 241 (1980)