

LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS. HIDROGELES.

Virginia Sáez¹, Estibaliz Hernández¹ y Lucio Sanz Angulo²

**1) Grupo de Nuevos Materiales, Facultad de Ciencias, Campus de Lejona.
Universidad del País Vasco. Vizcaya. España**

**2) Escuela Universitaria de Ingeniería Técnica Minera y de Obras Públicas.
Beurco, s/n. Baracaldo. España**

1. INTRODUCCIÓN

No existe una definición precisa del término hidrogel, la descripción más usual se refiere a ellos como materiales poliméricos entrecruzados en forma de red tridimensional de origen natural o sintético, que se hinchan en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos, y que retienen una fracción significativa de la misma en su estructura sin disolverse (*Wichterle, 1971; Ratner y Hoffman, 1976, Pedley et al., 1980*).

Los sólidos poliméricos son especialmente aptos para formar geles gracias a su estructura de largas cadenas. La flexibilidad de estas cadenas hace posible que se deformen para permitir la entrada de moléculas de disolvente dentro de su estructura tridimensional.

Los geles se pueden clasificar en dos tipos, en función de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional que los constituyen. Los *geles físicos*, presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, sino que están asociadas a una reacción de enlace ⇔ no enlace, que se puede dar en los dos sentidos. Generalmente, las uniones son del tipo de van der Waals, muchos más débiles que las uniones covalentes (*DeGennes, 1979*). Por otro lado, están los *geles químicos*,

que son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura conduce a la degradación del gel. Por este motivo, se dice que los geles químicos no son reversibles con la temperatura, una vez rotos los enlaces no se pueden volver a formar. Este tipo de enlaces da lugar a un proceso de gelificación fuerte.

En el caso de mallas entrecruzadas, el entramado molecular está fijado por los nudos covalentes de la malla. En los polímeros no entrecruzados existe un entramado de origen físico (no permanente), puesto que las cadenas se enredan unas con otras en una maraña tridimensional que puede albergar y retener moléculas de líquido.

Por lo que respecta al hinchamiento, la diferencia fundamental entre polímeros entrecruzados y no entrecruzados reside en que, en los primeros, la entrada de líquido no puede separar las cadenas por estar covalentemente unidas mientras que en los segundos, la entrada de líquido puede desenmarañar las cadenas, separándolas, debido a que las fuerzas que las mantienen unidas son de origen físico. La estructura entrecruzada es insoluble mientras que la no entrecruzada puede disolverse. La entrada de líquido en el interior de una malla polimérica alcanza un límite o grado máximo de hinchamiento, ya que la estructura covalente no puede deformarse indefinidamente. Por el contrario, el hinchamiento de un polímero no entrecruzado carece de límite, puesto que la incorporación progresiva de líquido puede conducir a la disolución del polímero.

La apariencia externa que tiene un gel depende de su proporción líquido / sólido. En el caso de los polímeros entrecruzados, los geles mantienen su aspecto de sólidos elásticos. Pero en el caso de polímeros no entrecruzados, a medida que aumenta la proporción de líquido se va pasando desde dicho aspecto de sólido elástico al de líquido viscoso.

Los hidrogeles presentan una serie de características particulares como son:

- Carácter hidrófilo: debido a la presencia en la estructura de grupos solubles en agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, SO₃H) (*Friends et al., 1993*).
- Insolubles en agua: debido a la existencia de una red polimérica tridimensional en su estructura.

-Presentan una consistencia suave y elástica la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero (*Ratner y Hoffman, 1976; Chatterj, 1990; Allen et al., 1992*).

-Se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio químico-físico, pero sin perder su forma. El estado hinchado es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas hidratadas (*Jhon et al., 1976; Küdela, 1987*). Las fuerzas cohesivas son principalmente debidas a entrecruzamientos covalentes, aunque también contribuyen las fuerzas electrostáticas, hidrófobas, o interacciones dipolo-dipolo. El grado y la naturaleza del entrecruzamiento, la tacticidad y la cristalinidad del polímero son responsables de las características en el estado hinchado. La forma no hidratada se denomina xerogel.

El entrecruzamiento en los hidrogeles es debido no solo a uniones covalentes (enlaces sigma), típicas de cualquier material entrecruzado sino también a fuerzas intermoleculares de van der Waals y a los enlaces de hidrógeno.

En los hidrogeles existen, además, otros tipos de interacciones como son las fuerzas electrostáticas, tanto atractivas como repulsivas, uniones intermoleculares de componentes hidrófobos e interacciones iónicas (*Ross-Murphy et al., 1986*).

2. CLASIFICACIÓN

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas dependiendo de qué características y propiedades particulares se tomen como referencia (*Peppas et al., 2000*).

En base a la naturaleza de los grupos laterales pueden clasificarse en neutros o iónicos (aniónicos, catiónicos, anfolíticos). De acuerdo a sus características mecánicas y estructurales, se pueden clasificar en redes afines o redes fantasma. Dependiendo del método de preparación: red homopolimérica, copolimérica, multipolimérica, o red polimérica interpenetrada (*Bekturov y Bimendina, 1981; Tsuchida y Abe, 1982; Klier y Peppas, 1990; Bell y Peppas, 1995*). Finalmente, pueden clasificarse en base a la estructura física de la red en hidrogeles amorfos, semicristalinos, estructuras por enlaces de hidrógeno y agregados hidrocoloidales (*Peppas y Mikos, 1986; Hickey y Peppas, 1995*).

Los hidrogeles también pueden presentar un comportamiento de hinchamiento dependiente del medio externo, se dice entonces que son hidrogeles fisiológicamente sensibles (*Peppas, 1991*). Algunos de los factores que afectan al hinchamiento de este tipo de hidrogeles incluyen el pH, fuerza iónica, temperatura y radiación electromagnética.

3. SÍNTESIS DE HIDROGELES

En la síntesis de un hidrogel, junto a los elementos habituales de cualquier reacción de polimerización, tales como el disolvente, monómero o monómeros y el

iniciador, se necesita de un agente entrecruzante, que va a ser el responsable de la estructura reticulada del gel (*Ratner y Hoffman, 1976*).

Al sintetizar un hidrogel se puede elegir entre un gran número de monómeros, que dividiremos en tres categorías:

- 1) *Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables*: en esta categoría pueden incluirse la acrilamida, la N-vinilpirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, etc. (*Korsmeyer y Peppas, 1984*),
- 2) *Monómeros con grupos funcionales ionizables*: como, por ejemplo, los ácidos acrílicos, metacrílicos, itacónico, sulfónicos y aminas; de los cuales se obtienen hidrogeles que absorben gran cantidad de agua y tienen pobres propiedades mecánicas. Para los polímeros preparados a partir de estos monómeros, el hinchamiento en disolución acuosa de sales disminuye como consecuencia del apantallamiento de las cargas por los iones salinos (efecto polielectrolítico) (*Corkhill et al., 1987; Davis et al., 1991*).
- 3) *Monómeros zwiteriónicos o sales internas*: el sustituyente lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal. Su característica primordial es que para el polímero entrecruzado el hinchamiento de la red es mayor en disolución salina que en agua (efecto antipolielectrolito) (*Huglin y Rego, 1990, 1991a, 1991b; Blanco et al., 1994*).

Los hidrogeles se preparan mediante el hinchamiento de una estructura entrecruzada en agua o fluidos biológicos que contienen grandes cantidades de ésta. En muchas ocasiones el fluido puede estar presente durante la formación de la estructura entrecruzada. Existen varios métodos de preparar hidrogeles entrecruzados como son:

-Entrecruzamiento por radiación: Esta reacción utiliza la emisión de electrones, rayos γ , rayos X o luz ultravioleta para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada.

-Reacción química: Este método es una reacción de copolimerización y entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un monómero multifuncional el cual está presente en muy pequeñas cantidades, este último se denomina agente entrecruzante y presenta una masa molecular pequeña, se une a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos multifuncionales.

En la síntesis de hidrogeles, la práctica más habitual consiste en copolimerizar distintos monómeros para obtener propiedades finales adecuadas a la aplicación deseada. Por lo general, a un monómero hidrófilo (que asegurará una mayor entrada de agua en la red molecular y, por tanto, un mayor contenido de agua) se le añade uno hidrófobo (que mejora sensiblemente las propiedades mecánicas del hidrogel resultante) (*Nagaoka, 1989*). Por otro lado, se pueden obtener diferentes tipos de hidrogeles variando la estructura molecular o el grado de entrecruzamiento del material (*Wood et al., 1982; Akala y Collet, 1987; Graham y McNeill, 1988*).

Independientemente del tipo de polimerización y de los monómeros que se utilicen, es necesario emplear un agente desencadenante de la reacción de polimerización o iniciador. Los sistemas de iniciación que pueden emplearse son los habituales en la síntesis de polímeros: radicales libres, temperatura, iniciadores iónicos, radiación gamma o par redox.

En general, el grado de entrecruzamiento determina la solubilidad, el grado de hinchamiento, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero (*Akelah y Moet, 1990*). La elección del agente entrecruzante y de

otros monómeros modificadores de propiedades, depende del tipo de monómero base elegido y es fundamental a la hora de optimizar las propiedades del hidrogel a sintetizar.

La densidad de entrecruzamiento es una expresión del número promedio de unidades de monómeros repetidas entre nudos. Una densidad de entrecruzamiento baja permite tener una red más abierta, un valor mayor de este parámetro permite un hinchamiento potencial, pero a su vez el gel es menos deformable. El caso más simple de entrecruzamiento es la formación de enlaces covalentes entre cadenas de polímeros individuales formando una red tridimensional infinita.

El entrecruzamiento covalente puede obtenerse por una variedad de técnicas, por ejemplo, la polimerización de una disolución concentrada de ácido acrílico puede causar auto-entrecruzamiento a través de la eliminación de átomos de hidrógeno del esqueleto del polímero, seguida de combinaciones radicales. También es posible obtener entrecruzamiento covalente mediante radiación ionizante y puede ser controlada a través de la dosis y la velocidad de la radiación aplicada al sistema. Sin embargo, la ruta más común para obtener este tipo de entrecruzamiento es la copolimerización del monómero principal con una pequeña cantidad de un comonómero multifuncional.

Las fuerzas cohesivas que permiten el entrecruzamiento no son tan sólo de carácter covalente. También intervienen otras fuerzas, como por ejemplo, las electrostáticas, hidrófobas, interacciones dipolo-dipolo o enlaces de hidrógeno (*Ross-Murphy et al., 1986; Anderson, 1984*).

La elección del agente entrecruzante es fundamental para optimizar las propiedades, estos agentes han de poseer varios grupos reactivos en su estructura, siendo habitual la utilización de compuestos tetrafuncionales y hexafuncionales. Un ejemplo de este tipo de monómeros y uno de los más utilizados es la N,N'-metilenbisacrilamida (NMBA).

4. HINCHAMIENTO DE ESTRUCTURAS ENTRECRUZADAS

Una red polimérica tridimensional puede absorber una gran cantidad de agua o fluido con el que se ponga en contacto. Durante el hinchamiento, las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la malla ejercen sobre el disolvente contenido en ella. A medida que la malla se hincha con el disolvente aumenta dicha presión elástica y el hinchamiento alcanza su valor máximo o de equilibrio cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas. Similar analogía existe entre el equilibrio de hinchamiento y el equilibrio osmótico. La reacción elástica de la red puede ser interpretada como una presión actuando en la disolución o el gel hinchado. En el estado de equilibrio esta presión es suficiente para incrementar el potencial químico del disolvente en la disolución de forma tal que compense el valor debido al exceso de disolvente alrededor del gel hinchado.

4.1. Teoría de hinchamiento para hidrogeles. Las teorías que describen el equilibrio de hinchamiento en sistemas gel/disolvente han existido desde hace muchos años (*Frenkel, 1940; Flory y Rehner, 1943*) y son una extensión de las bases que definen el equilibrio de fase en disoluciones de polímero de cadena lineal. Para el equilibrio entre dos fases coexistentes α y β , el potencial químico de cada componente i es el mismo en ambas fases:

$$\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta \quad (4.1)$$

Para el hinchamiento de un hidrogel en un disolvente α representa la fase gel y β representa la fase externa alrededor del gel. La ecuación (4.1) se aplica para todos los componentes (incluyendo iones) que puede haber en ambas fases, es decir, todas las especies capaces de difundir. Cuando i representa el disolvente (componente 1), la ecuación (4.1) comúnmente se escribe de la forma:

$$\Delta\Pi_{\text{hinchamiento}} = -\frac{\mu_1^{\text{gel}} - \mu_1^{\text{externo}}}{V_1} = 0 \quad (4.2)$$

donde $\Delta\Pi_{\text{hinchamiento}}$ es la presión osmótica entre ambas fases y V_1 es el volumen molar del disolvente. Cuando $\Delta\Pi_{\text{hinchamiento}}$ no es cero, se produce un cambio de volumen en el hidrogel debido al hinchamiento. La teoría de Flory-Rehner (*Flory, 1953*), plantea que la presión osmótica de hinchamiento viene dada por las contribuciones de tres términos:

$$\Delta\Pi_{\text{hinchamiento}} = \Delta\Pi_{\text{mezcla}} + \Delta\Pi_{\text{elástica}} + \Delta\Pi_{\text{ión}} = 0 \quad (4.3)$$

donde $\Delta\Pi_{\text{mezcla}}$ es la contribución a la presión osmótica de la mezcla polímero/disolvente, $\Delta\Pi_{\text{elástica}}$ es la contribución elástica de las cadenas de polímero deformadas desde su estado de referencia, y $\Delta\Pi_{\text{ión}}$ representa la contribución debida a la presencia de iones libres y enlazados (por ejemplo, mezcla ión/disolvente y efectos electrostáticos), generalmente se le llama contribución del potencial de Donnan.

Durante el hinchamiento el disolvente se mueve dentro y fuera del hidrogel hasta que $\Delta\Pi_{\text{hinchamiento}}$ se anula, es decir, hasta que se produce un balance entre estas fuerzas que provocan la expansión o contracción del gel. La ecuación (4.3) combinada con la

ecuación (4.1) define el grado de hinchamiento (composición del gel en el equilibrio) en condiciones específicas.

El modelo de Flory-Rehner hace uso de varias consideraciones que han sido objeto de numerosas discusiones (*Zhao et al., 1992; McKenna et al., 1989*). Una de estas consideraciones es el principio de separabilidad de las contribuciones elásticas y de mezcla polímero/disolvente de la presión de hinchamiento total. La segunda consideración es que la $\Delta\Pi_{mezcla}$ está dada por la descripción teórica de una mezcla polímero/disolvente para una disolución de polímero de peso molecular infinito a la misma concentración y el mismo disolvente que en la red. Estudios de la validez de estas consideraciones han mostrado que la primera de ellas se puede aceptar ya que los términos elásticos, de mezcla e iónicos son linealmente aditivos. Sin embargo, la consideración de que el término $\Delta\Pi_{ión}$ se puede separar es cuestionable, ya que al poner en contacto un polímero hidrófilo con grupos cargados fijados a la red en un disolvente, tendrá una influencia en el término de mezcla polímero/disolvente. Para muchos propósitos se asume que la fracción de unidades estructurales cargadas en la red es en general suficientemente baja para que no tenga efecto en el término $\Delta\Pi_{mezcla}$. Esto se asume como válido para hidrogeles muy hinchados y con poca carga (*Hooper et al., 1990; Ricka et al., 1984*). Para el cálculo de $\Delta\Pi_{mezcla}$ se emplea la teoría de Flory-Huggins, que viene dada en función de la fracción en volumen de polímero ϕ_2 :

$$\Delta\Pi_{mezcla} = \frac{RT}{V_1} (\ln(1 - \phi_2) + \phi_2 + \chi\phi_2^2) \quad (4.4)$$

donde R es la constante de los gases, T la temperatura y χ el parámetro de interacción de Flory-Huggins que caracteriza la energía de interacción polímero/disolvente.

La teoría de Flory-Huggins se ha empleado habitualmente para describir la contribución de la mezcla polímero/disolvente al hinchamiento del gel (*Tanaka, 1986; Flory, 1953; Ilavsky, 1981*). Se basa en un modelo de distribución al azar que asume que los potenciales de interacción del disolvente y los segmentos de polímero son homogéneos a lo largo de todo el segmento. Esta teoría puede describir con éxito el equilibrio de fases (incluyendo el equilibrio de hinchamiento) para polímeros no polares en disolventes no polares. Sin embargo, los modelos de mezcla al azar no tienen en cuenta las interacciones que dependen de la orientación y que influyen en el comportamiento de los sistemas acuosos, incluyendo los hidrogeles.

Se han desarrollado modelos más realistas para describir mejor el efecto de la mezcla polímero/disolvente (*Prange et al., 1989; Marchetti et al., 1990*). Estos modelos se han propuesto para disoluciones acuosas de polímero con puentes de hidrógeno, y distinguen distintos lugares de aplicación dentro de un mismo segmento, de modo que cada molécula de disolvente o cada segmento de polímero puede tener uno, dos, o tres tipos de lugares de interacción: lugares donantes de enlaces de hidrógeno (posición α), lugares aceptores de enlaces de hidrógeno (posición β), y lugares que interaccionan por fuerzas dispersivas (posición D). Debido a esto, los potenciales superficiales no son homogéneos y se explican los efectos de mezcla no aleatoria dependiente de la orientación que tiene lugar en las disoluciones poliméricas acuosas y en hidrogeles. Sin embargo, estos modelos son matemáticamente más complejos que la teoría de Flory-Huggins. Para hidrogeles polielectrolíticos que se hinchan considerablemente el término $\Delta\Pi_{mezcla}$ es generalmente pequeño comparado con $\Delta\Pi_{ión}$ y $\Delta\Pi_{elástica}$. Un análisis del

orden de magnitud de los términos de la ecuación (4.3) muestra que la influencia del parámetro polímero/disolvente (χ) se hace menor para hidrogeles ligeramente cargados a altos grados de hinchamiento.

Las dos teorías más comunes de la elasticidad de un elastómero consideran los casos idealizados de red o deformación afín y malla fantasma (*Horta, 1991*). En la red afín se supone que la deformación macroscópica se transmite a los nudos de forma tal, que las posiciones de estos cambian en la misma proporción en que lo hacen las dimensiones macroscópicas de la malla, dichas posiciones quedan fijas, no fluctúan (las componentes de cada vector de la cadena se transforman linealmente con la deformación). En el modelo de la malla fantasma, las cadenas actúan como muelles elásticos que pueden saltar unas sobre otras libremente, como si carecieran de volumen (cadenas fantasma). La deformación macroscópica se transmite a los nudos a través de las fuerzas retráctiles de las cadenas y las posiciones medias de dichos nudos se desplazan proporcionalmente a la deformación, aunque fluctúan libremente en torno a estas posiciones medias.

El modelo de red afín se utiliza frecuentemente para describir la contribución elástica al hinchamiento del gel. Sin embargo, este modelo brinda una descripción pobre de las propiedades elásticas, cuando se aplica sobre un amplio intervalo de deformaciones, y es particularmente inadecuado para redes hinchadas cuyas propiedades están presumiblemente cerca de las de una malla fantasma. Para el hinchamiento isotrópico de una red tetrafuncional perfecta, de la teoría de la elasticidad se obtiene:

$$\Delta\Pi_{\text{elástica}}^{\text{fantasma}} = -n_x RTN \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right)^{1/3} \quad (4.5)$$

$$\Delta\Pi_{\text{elástica}}^{\text{afín}} = -2n_x RT \left[\left(\frac{\phi_2}{\phi_0} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} \left(\frac{\phi_2}{\phi_0} \right) \right] \quad (4.6)$$

donde n_x es el número de cadenas efectivas que contribuyen a la elasticidad por unidad de volumen, ϕ_0 es la fracción en volumen de hidrogel en el estado de referencia.

Las redes reales se ajustan a cualquiera de estos dos casos límite. Flory et al. (*Flory 1977, 1982*) emplearon un modelo en el cual la fluctuación de los nudos está permitida, pero la amplitud de estas fluctuaciones depende de las fuerzas de las cadenas vecinas. La expresión del potencial químico según este modelo se puede expresar:

$$\Delta\mu_{1,\text{elas}} = \Delta\mu_{1,\text{elas}}^{\text{fantasma}} (1 - F) + \Delta\mu_{1,\text{elas}}^{\text{afín}} F \quad (4.7)$$

donde F es la función de interpolación que varía entre 0 (no hay fuerzas sobre los nudos) y 1 (fuerzas sobre los nudos). Por tanto, este modelo es una interpolación entre el comportamiento límite de los modelos de red afín y fantasma. La función de interpolación F está relacionada con el grado de hinchamiento y con el grado de interpenetración de la red, y depende del volumen molar del disolvente y de las características del polímero (densidad de entrecruzamiento y concentración de monómero empleada (*Hooper et al., 1990*). En general, cuando el hinchamiento es pequeño y la interpenetración en la red es grande F se aproxima a 1 y el comportamiento de la amlla se aproxima al modelo afín. Cuando el hinchamiento es grande y la interpenetración es pequeña F se aproxima a cero y el comportamiento se explica por el modelo de malla fantasma.

Las cargas fijadas en la red están confinadas en la fase del hidrogel, con un número igual de contraiones. Debido a estas cargas fijadas hay una distribución desigual de los iones móviles en el hidrogel y la disolución externa, produciendo una diferencia de presión osmótica entre las dos fases. Esta diferencia introduce una contribución adicional a la presión de hinchamiento.

El equilibrio ideal de Donnan ha sido usado exitosamente para caracterizar esta contribución a la presión de hinchamiento de hidrogeles (*Ricka, 1984*). Una descripción completa del efecto de los iones fijos y libres en el hinchamiento del hidrogel requiere una expresión para las interacciones ión-ión, ión-disolvente e interacciones ión-polímero. En el equilibrio ideal de Donnan estas interacciones se omiten y la presión osmótica generada por el potencial de Donnan viene dada por:

$$\Delta\Pi_{\text{ion}} = \frac{\Delta\mu_{\text{ion}}}{V_1} \approx RT\Delta C = RT \sum_i (C_i^{\text{gel}} - C_i^{\text{externa}}) \quad (4.8)$$

donde C_i^{gel} y C_i^{externa} representan las concentraciones de los iones móviles en el gel y en la disolución externa respectivamente. La ecuación (4.8) asume que la concentración iónica es pequeña y que el coeficiente osmótico es la unidad. La concentración de los iones móviles en la disolución externa se fija en las condiciones experimentales y la concentración de iones móviles en el gel se calcula (utilizando la ecuación 4.8) de acuerdo al equilibrio ideal de Donnan: el potencial químico de las especies iónicas en el hidrogel debe ser igual al potencial químico de la disolución externa y los requerimientos de electroneutralidad se satisfacen para todas las especies cargadas, fijas y móviles, en la fase del hidrogel.

Para $\Delta\Pi_{\text{i}\ddot{\text{o}}\text{n}}$ es necesario estimar la concentración del poliión, $C_{\text{poli}\ddot{\text{o}}\text{n}}$ la cual está dada por:

$$C_{\text{poli}\ddot{\text{o}}\text{n}} = [\text{COO}^-] = \alpha C_P = \alpha' f C_P \quad (4.9)$$

donde C_P es la concentración del polímero, $[\text{COO}^-]$ y α' son la concentración y el grado de ionización de los grupos ácidos ionizados respectivamente, y f es la fracción de los grupos ácidos en el polímero. Se debe tener en cuenta que α es el grado de ionización del polímero ($= \alpha' f$). El grado de ionización de los grupos ácidos, α' , está relacionado con el pH por la ecuación de Henderson-Hasselbach (*Katchalsky y Spitznik, 1947*):

$$pH = pK_a - n_0 \log (1 - \alpha'/\alpha') \quad (4.10)$$

donde K_a es la constante de ionización del poliácido y n_0 es un factor numérico.

A partir de la ecuación (4.10) se puede obtener:

$$\alpha' = \frac{1}{10^{(pK_a - pH)/n_0} + 1} \quad (4.11)$$

De esta forma los geles parcialmente ionizados pueden considerarse como polímeros rodeados por una membrana de Donnan.

El porcentaje de hinchamiento volumétrico está relacionado con el porcentaje de hinchamiento lineal de forma simple mediante la ecuación (4.12):

$$\frac{d}{d_0} = \left(\frac{\phi_i}{\phi} \right)^{1/3} \quad (4.12)$$

donde d/d_0 es la relación lineal de hinchamiento y ϕ_i y ϕ son las fracciones en volumen inicial y en el equilibrio de hinchamiento respectivamente.

4.2. Factores que afectan al hinchamiento. La relación de entrecruzamiento es uno de los factores más importantes que afectan al hinchamiento de los hidrogeles y se define como la relación entre los moles de agente entrecruzante y los de las unidades repetidas de monómero. A mayor entrecruzamiento, mayor cantidad de agente entrecruzante es incorporado en la estructura del hidrogel. Los hidrogeles muy entrecruzados tienen una estructura más compacta y se hinchan mucho menos comparandolos con el mismo hidrogel con un entrecruzamiento menor. El entrecruzamiento dificulta la movilidad de las cadenas de polímero, disminuyendo así el hinchamiento.

La estructura molecular del polímero también puede afectar al hinchamiento. Aquellos hidrogeles que contienen grupos hidrófilos en su estructura se hinchan en mayor grado que aquellos que contienen grupos hidrófobos, estos grupos colapsan en presencia de agua, minimizando su interacción con las moléculas de la misma y dando como resultado hidrogeles mucho menos hinchados.

5. GELES SENSIBLES AL MEDIO

Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas (*Krane et al., 1991*). La red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura (*Huglin et al., 1997*),

composición del disolvente (*Ohmine y Tanaka, 1982*), tensión mecánica, campo eléctrico, luz (*Suzuki y Tanaka, 1990*), pH (*Shibayama et al., 1996*), presión (*Lee et al., 1990*), etc. Este fenómeno ha abierto las puertas a una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas en química, medicina, medio ambiente, agricultura y en otros muchos campos de la industria (*Peppas, 1991*).

En particular la mayoría de los trabajos de investigación han estado centrados en el efecto del pH y la temperatura debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos. La dependencia del grado de hinchamiento de polímeros entrecruzados con estas variables ha permitido su uso como materiales para diversas aplicaciones como son: en membranas de separación sensibles al pH, purificación y recuperación de productos farmacéuticos de una disolución o en la liberación de fármacos.

Tabla 1. Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).

Estímulo	Respuesta
$\Delta(\text{pH})$	-Química/bioquímica (estimula o inhibe las reacciones o los procesos de reconocimiento).
$\Delta(\text{temperatura})$	
$\Delta(\text{agentes químicos o bioquímicos})$	-Separación de fases (precipitación). -Forma (hinchamiento o deshinchamiento).
$\Delta(\text{disolvente o sales})$	
$\Delta(\text{campo eléctrico})$	-Superficie (se vuelve hidrófobo).
$\Delta(\text{radiación EM})$	-Permeabilidad (aumenta o disminuye acusadamente).
$\Delta(\text{tensión mecánica})$	-Propiedades mecánicas (se endurece o reblanzece). -Óptica (se hace más transparente o más opaco, se colorea). -Eléctrica (genera señales, ocurre una reacción electroquímica).

El volumen de los hidrogeles depende del balance entre interacciones específicas repulsivas y atractivas que existen en la red. La combinación de interacciones moleculares tales como fuerzas de van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas, determinan el grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio.

5.1. Geles sensibles al pH. Los geles sensibles al pH pueden sintetizarse por copolimerización con electrolitos débilmente ionizados. La variación del pH del medio de hinchamiento induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos y, por tanto, un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel.

Si un gel contiene grupos ionizables, es un gel sensible al pH, dado que la ionización está determinada por el pH en términos de ionización de equilibrio (ecuación de Henderson-Hasselbach, (4.10)).

Tabla 2. Grupos más comunes en hidrogeles pH-sensibles

Aniónicos	-COO ⁻	-OPO ₃ ²⁻	
Catiónicos	-NH ₃ ⁺	-NRH ₂ ⁺	-NR ₂ H ⁺

Se han desarrollado un gran número de investigaciones sobre hidrogeles que responden a cambios iónicos y de pH (*Ricka y Tanaka, 1984; Siegel y Firestone, 1988; Oppermann, 1992; Scranton et al., 1995; Shibiyama et al., 1996; Wen-Fu et al., 1999; Tamura et al., 2000*). Estas investigaciones han potenciado las aplicaciones médicas de este tipo de compuestos (*Vakkalanka et al., 1996*).

Las redes poliméricas que contienen estos grupos ionizables experimentan un cambio brusco o gradual en la dinámica y en el comportamiento de hinchamiento como resultado del cambio en el pH del medio. En los geles que contienen grupos ionizables como ácidos carboxílicos, la ionización ocurre cuando el pH del medio está por encima de pK_a del grupo ionizable. Al aumentar el grado de ionización (al aumentar el pH) el número de cargas fijadas a la red también lo hace provocando un incremento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas. Esto produce un aumento de la hidrofilia de la red y, por tanto, un mayor hinchamiento del material.

Por el contrario, los materiales que contienen grupos funcionales como aminas unidas a la red se ionizan a pH por debajo del valor del pK_b de las especies ionizables. Así, cuando el pH del medio disminuye, se incrementa la ionización del gel y, por tanto, el hinchamiento.

El hinchamiento de geles polielectrolíticos está afectado en gran medida por la fuerza iónica del medio de hinchamiento. Al aumentar la fuerza iónica, la concentración de iones en el gel se incrementa para satisfacer el equilibrio de Donnan. El hinchamiento se reduce debido al incremento de la interacción del gel con los contraíones y disminuyen las fuerzas del hinchamiento osmótico.

El primer trabajo sobre el hinchamiento dinámico de redes sensibles al pH fue realizado por Katchalsky (*Katchalsky et al., 1995*) y estableció que el colapso y la expansión de geles de poli(ácido metacrílico) ocurren reversiblemente ajustando el pH del medio. Ohmine y Tanaka (*Brandon-Peppas, 1990*) observaron el colapso brusco de redes iónicas en respuesta a cambios bruscos en la fuerza iónica del medio de hinchamiento. Khare y Peppas (*Khare y Peppas, 1995*) estudiaron la cinética de hinchamiento del poli(ácido metacrílico) y del poli(ácido acrílico) y observaron que para estos geles, depende del pH y de la fuerza iónica.

El mecanismo de hinchamiento de geles que presentan grupos ionizables en su estructura como grupos carboxilos se puede interpretar de la siguiente forma:

Los geles que son sensibles al cambio del pH en la disolución, usualmente tienen grupos ionizables, generalmente ácidos carboxílicos o dominios básicos aminoalquílicos. Cuando estos grupos se ionizan se genera una presión osmótica de hinchamiento dentro del gel. Así, los grupos ionizados se convierten a su forma no iónica, la presión de hinchamiento desaparece y el gel se colapsa. El proceso de ionización y desionización es un proceso de intercambio iónico y, por tanto, la velocidad de este intercambio iónico influye decisivamente en la cinética del proceso global de hinchamiento o colapso.

Los principios de la cinética de intercambio iónico fueron desarrollados por Helfferich en los años sesenta (*Helfferich, 1962; 1965*) y estos fueron aplicados a geles sensibles al pH por Gehrke y Cussler (*Gehrke y Cussler, 1989*). Estos autores mostraron que bajo ciertas circunstancias (hinchamiento en base diluída) la cinética de intercambio iónico gobierna la cinética del cambio de volumen, mientras que en otras condiciones ésta tenía una influencia pequeña (colapso en medio ácido). Grimshaw et al., desarrollaron un modelo cuantitativo para tratar las cinéticas de hinchamiento de geles sensibles al pH (*Grimshaw, P.E.; Grodzinsky, A.J.; Yarmush, M.L.; Yarmush, D.M., 1990*).

Teniendo en cuenta que la reacción de intercambio es muy rápida, la etapa limitante de la velocidad es la difusión de los iones a través del gel. Los geles típicos sensibles al pH son ácidos o bases débiles donde la ionización o neutralización de los grupos ácidos o básicos involucra una reacción que consume un par de contraiones, tal como la reacción del ión hidrógeno con el hidroxilo para formar el agua.

5.2. Geles sensibles a la temperatura. La temperatura es uno de los parámetros más significativos que afectan el comportamiento de fases de los geles. La transición de fase en volumen de un gel termosensible fue publicada por primera vez por Hirokawa y Tanaka (*Hirokawa y Tanaka, 1984a*) para geles de NIPA en agua. Posteriormente, Ito y colaboradores publicaron una serie de trabajos en japonés en los que presentaban la síntesis de varios geles de polímeros hidrófobos, que colapsaban al incrementar la temperatura. Ese estudio demostró la posibilidad de producir geles con la temperatura de transición deseada, e incluso de desarrollar geles con varias temperaturas de transición (*Shibayama y Tanaka, 1993*). Numerosos investigadores han estudiado las aplicaciones de estos hidrogeles, entre las que se encuentran: reguladores para la liberación de fármacos, biosensores y platos inteligentes para cultivos celulares (*Kikuchi y Okano, 1998*).

El cambio de volumen en los geles termosensibles viene caracterizado por la temperatura de miscibilidad crítica inferior (LCST) de la cadena de polímero o copolímeros (*Shunsuke et al., 1987; Otake et al., 1989*). La LCST del polímero puede ser mayor o menor copolimerizando con monómeros más o menos hidrófilos. En esencia, ciertos polímeros con una composición y densidad de entrecruzamiento apropiadas pueden hincharse enormemente en agua a temperatura ambiente y colapsar a la LCST. Hidrogeles que contienen unidades de N-isopropilacrilamida (NIPA) están dentro de los materiales de este tipo. La transición en estos geles se debe al cambio en el balance entre los diversos tipos de interacciones que existen en el sistema, pero especialmente los enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas. Cuando por ejemplo, una enzima es inmovilizada en estos hidrogeles, puede ser *encendida* o *apagada* deshinchando o volviendo a hinchar los poros según la temperatura es aumentada o disminuida hasta las cercanías de la LCST, respectivamente (*Dong y Hoffman, 1986*;

Hoffman, 1987), esto es debido al cierre y apertura de los caminos de paso de la difusión molecular.

Se ha demostrado que los geles heterogéneos con microestructuras porosas se pueden hinchar y deshinchar en respuesta a cambios en la temperatura a velocidades 10^3 veces mayores que los geles homogéneos no porosos (*Kabra B.G. et al., 1992*).

La habilidad de la poli(N-isopropilacrilamida) y sus copolímeros para mostrar una naturaleza hidrófila por debajo de su LCST y una naturaleza hidrófoba por encima de ella, ha servido en su aplicación para sistemas de cultivo celular (*Sakai et al., 1996; von Recum et al., 1998*).

La mayoría de las células se adhieren y crecen en superficies hidrófobas, como el poliestireno, pero no ocurre lo mismo con las superficies hidrófilas, donde no crecen. El método para despegar las células que han crecido, se suele basar en enzimas o sistemas mecánicos, estos métodos suelen causar daños en las células. Aplicando una capa de polímero termosensible en el soporte del cultivo celular, las células pueden despegarse fácilmente por sí mismas, simplemente cambiando la temperatura desde una temperatura por encima de la LCST hasta otra por debajo, la naturaleza del recubrimiento cambia de hidrófoba a hidrófila, de modo que las células se despegan de la superficie hidrófila.

Otra aplicación de los geles termosensibles es la liberación controlada de fármacos (*Peppas et al., 1986; Katime et al., 2001*). También se han empleado en la regulación de las reacciones enzimáticas (*Dong y Hoffman, 1987*)

En principio es posible combinar ambos efectos (pH y temperatura) en un solo material copolimerizando electrolitos débilmente ionizados, por ejemplo, monómeros acrílicos (ácido acrílico, ácido metacrílico, etc.) en una red polimérica de un polímero termosensible.

5.3. Geles sensibles a otros estímulos. Diversos estímulos además del pH y la temperatura pueden influenciar en el comportamiento de los hidrogeles.

Algunos geles experimentan transiciones de fases al variar la composición del disolvente. Ejemplo de este tipo de comportamiento se observa en el hinchamiento de geles de NIPA y acrilamida en mezclas de DMSO y agua (*Hirokawa et al., 1984b*).

5.3.1. Geles sensibles a la luz. Con respecto a otros parámetros que inducen transiciones de fase en geles, la luz es un parámetro fácil de controlar. Se han empleado dos métodos que inducen transiciones de fase en volumen en respuesta a la luz:

- 1) *Ionización por iluminación con luz ultravioleta:* por ejemplo, geles copolímeros de NIPA y moléculas fotosensibles (*Mamade et al., 1990*). En ausencia de radiación ultravioleta existen geles que sufren un continuo cambio de volumen, mientras que con irradiación ultravioleta muestran una transición de fase en volumen. A una temperatura apropiada los geles se hinchan discontinuamente en respuesta a la irradiación de luz ultravioleta y colapsan cuando dejan de iluminarse.
- 2) *Calentamiento local por iluminación con luz visible:* Este fenómeno se caracteriza por un incremento de la temperatura dentro de un gel termosensible (*Suzuki y Tanaka, 1990*). El gel estaba formado por el monómero termosensible NIPA, y el cromóforo clorofila. En ausencia de luz el gel cambiaba de volumen de forma continua al variar la temperatura, en tanto que con iluminación la temperatura de transición disminuye y más allá de cierto umbral de irradiación la transición de fase en volumen se hace discontinua. La transición de fase presumiblemente es inducida por un calentamiento local de las cadenas de polímero, debido a la absorción y la consiguiente disipación térmica de la

energía lumínica del cromóforo. *Kodzwa et al.*(1999), también han estudiado el intercambio iónico controlado por la luz en hidrogeles.

5.3.2. Geles sensibles al campo eléctrico. Antes de descubrirse la transición de fase, ya se conocía el efecto de la aplicación de campos eléctricos en los procesos de hinchamiento (*Osada et al.*, 1988; *Kurauchi et al.*, 1991; *Hsu y Block* 1996). Hsu y Block estudiaron el fenómeno electrocinético en tres tipos de geles aniónicos bajo la aplicación de una corriente eléctrica, en liberación de fármacos eléctricamente modulada. Se observó que la intensidad de la corriente eléctrica y la composición del gel influían en el mecanismo de liberación. Tanaka y col.(*Tanaka et al.*,1982) encontraron la transición de fase en geles de acrilamida hidrolizada en mezclas estequiométricas de acetona/agua al aplicar un campo eléctrico. Su interpretación original de que la electroforesis de la malla polimérica podría ser responsable de la transición de fase no parece correcta. El efecto más importante parece ser la migración y redistribución de los contraiones e iones añadidos dentro del gel (*Giannetti et al.*, 1988). Chiarelli y col.(*Chiarelli et al.*, 1991) sintetizaron geles polielectrolitos conjugados con polímeros conductores que presentan sensibilidad al campo eléctrico y ofrecen posibilidades sustanciales en el control de la acción mecánica, de modo que el material sea capaz de contraerse y relajarse de forma reversible bajo estímulos eléctricos con tiempos y fuerzas de contracción comparables a las de los músculos de los organismos vivos. Sin embargo, las propiedades mecánicas obtenidas fueron relativamente pobres y la conductividad eléctrica no era suficiente.

5.3.3. Geles sensibles a reacciones bioquímicas. Un gel puede sufrir una transición de fase cuando están presentes en el medio elementos bioquímicamente activos (*geles*

bioquímicamente sensibles), tales como enzimas o receptores, el elemento activo puede formar un complejo, el cual perturba el equilibrio del gel induciendo la transición de fase de hinchamiento o de colapso (*Okano et al., 1990; Miyazaki et al., 1999a,b*). Kokufuta y Tanaka (*Kokufuta, E., Tanaka, T., 1991*) desarrollaron un gel que alcanza un hinchamiento reversible y cambios en el proceso de colapso, en respuesta a sacáridos, sales, DSS y otras sustancias. El gel consiste en una red polimérica covalentemente entrecruzada de NIPA, en la que se ha inmovilizado la concavalina A (Con A). Estos geles pueden ser utilizados en el desarrollo de sensores, absorbentes selectivos y liberación de fármacos controlada bioquímicamente. También se han desarrollado sistemas que responden a moléculas específicas, tal es el caso de los sistemas bioerosionables de liberación de fármacos, sensibles a la molécula de calcio desarrollados por Goldbart y Kost (1999) (*Goldbart ,R,Kost, J., 1999*). El sistema está compuesto por una matriz de celulosa que contiene α -amilasa y cuya actividad está regulada por el calcio. Miyazaki y col. (*Miyazaki et al., 1999 a,b*) desarrollaron un hidrogel sensible a antígenos basado en una red polimérica interpenetrada de acrilamida.

6. TRANSICIÓN DE FASE Y FENÓMENOS RELACIONADOS.

Los geles son unos materiales interesantes ya que presentan propiedades de líquidos y de sólidos. Las propiedades típicas de líquidos se deben a que el mayor constituyente de los geles es generalmente un líquido, por ejemplo, el agua. Por otro lado, los geles tienden a mantener su forma debido a que se encuentran entrecruzados formando una red, este aspecto representa la naturaleza sólida de los geles. Además de estos aspectos característicos de líquidos y sólidos, un gel puede cambiar su estado drásticamente, de modo similar a como un gas cambia su volumen. La Figura 1 muestra

esquemáticamente los dos posibles estados de un gel, el estado colapsado y el hinchado, que corresponden a los estados líquido y gaseoso de los fluidos respectivamente.

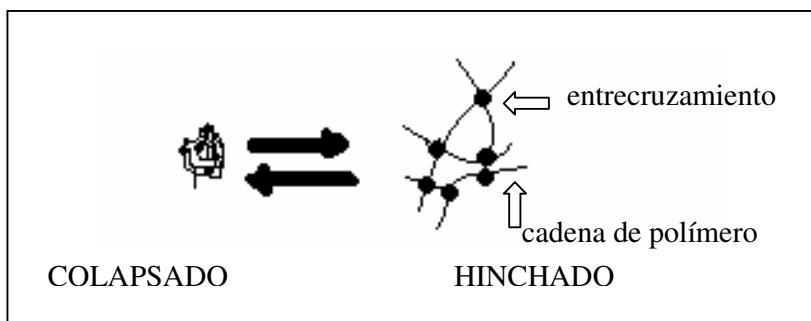


Figura 1. Estados colapsado e hinchado de un gel.

En estado seco, un gel es un material sólido, pero cuando se añade un disolvente, se hincha hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento, de modo que el disolvente queda retenido en su interior. Todas las unidades monoméricas del gel están conectadas entre sí y forman una molécula de escala macroscópica.

Entre las propiedades únicas de los geles, la transición de fase en volumen ha atraído especial atención desde su descubrimiento. El estudio de las transiciones de fase en volumen se inició por la predicción teórica de Dusek y Patterson (*Dusek y Patterson, 1968*). Ellos sugirieron la posibilidad de un cambio de volumen discontinuo de un gel, basándose en la analogía de la transición ovillo-glóbulo de polímeros en solución, predicha por Pititsen y colaboradores (*Pititsen et al., 1965*). Dusek y Patterson afirmaban que “sería difícil conseguir las condiciones necesarias para que la transición de fase se diera en el caso de libre hinchamiento, pero sería posible para un gel bajo tensión”. Los grupos de Lifshitz (*Lifshitz et al., 1978*) y DeGennes (*DeGennes, 1972*) estudiaron teóricamente un fenómeno similar en una cadena de polímero, conocido

como la transición hélice-glóbulo. La transición de fase de geles es una manifestación macroscópica de esa transición.

La transición de fase en volumen fue descubierta experimentalmente por Tanaka (*Tanaka, 1978*), para un hidrogel de acrilamida parcialmente ionizado en una mezcla de acetona/agua. La importancia de la transición de fase ha sido reconocida desde el punto de vista científico y de la ingeniería. La transición significa que un cambio infinitesimal de una variable intensiva del medio como, por ejemplo, la composición del disolvente (*Tanaka et al., 1980; Amiya y Tanaka, 1987; Katayama y Ohta, 1985*), la temperatura (*Hirotsu et. al, 1987; Inomata, et al., 1990; Otake et al., 1990*), el potencial químico, el pH (*Siegel y Firestone, 1988; Ricka y Tanaka, 1984; Ohmine y Tanaka, 1982*), entre otros, pueden desencadenar un enorme cambio de las propiedades extensivas del material como, por ejemplo, el volumen.

Esta transición de fase es análoga a la que experimentan los fluidos y los sistemas magnéticos. Un hidrogel es un buen sistema para el estudio de fenómenos críticos, puesto que dicho fenómeno puede observarse en un intervalo moderado de temperatura. Además, recientemente se han encontrado nuevas fases en geles poliméricos, que corresponden a estados termodinámicamente estables entre el hinchamiento y el colapso de la red.

6.1. Interacciones fundamentales para la transición de fase en volumen. Las interacciones moleculares son las que regulan el tamaño y la forma de los geles, si se ven influenciadas por: la temperatura, la concentración de polímero, la composición del disolvente, el pH o la concentración de sal (en el caso de geles ionizables), se puede inducir una transición de fase en volumen controlando uno de estos parámetros. Existen cinco interacciones moleculares fundamentales que hacen posible la transición de fase: las fuerzas de van der Waals, las interacciones hidrófobas, las electrostáticas, los

enlaces de hidrógeno y las transferencias de carga. En el caso de los geles estas interacciones han sido estudiadas, a excepción de las transferencias de carga, por este motivo discutiremos las otras cuatro. Dichas interacciones se ilustran en la Figura 2 y determinan el comportamiento de fases, la configuración y la reactividad química de las moléculas.

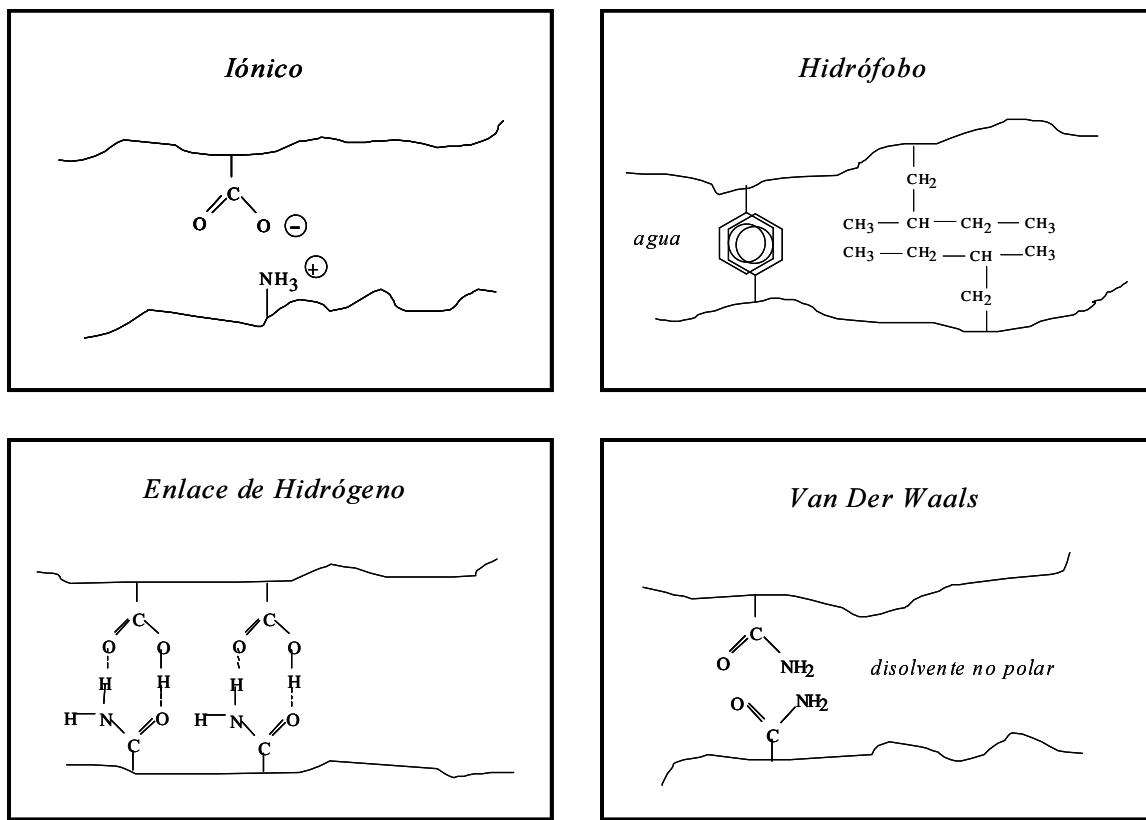


Figura 2. Representación esquemática de las cuatro interacciones moleculares fundamentales.

Fuerzas de van der Waals. El grupo de Tanaka (*Tanaka et al., 1980*) encontró que un gel de acrilamida, parcialmente ionizado, sufre una transición de fase en volumen en mezclas de agua/acetona. La principal afinidad polímero-polímero es debida a las fuerzas de van der Waals. La acetona, un disolvente no polar, se agrega al

agua para incrementar las interacciones atractivas entre los polímeros en las redes. La transición fue también observada al variar la temperatura mientras la composición del disolvente permanecía constante: el gel se hinchaba a temperaturas altas y se deshinchaba a temperaturas bajas.

Interacción hidrófoba. Las moléculas de agua en la vecindad de las cadenas hidrófobas de polímero tienen muchos enlaces de hidrógeno y forman unas estructuras ordenadas, llamadas icebergs, las cuales son similares a la estructura de las moléculas de agua en el hielo (*Tanford, 1986*). Después de la formación del iceberg, disminuyen tanto la entalpía como la entropía de mezcla, siendo este proceso exotérmico. Esta es la llamada interacción hidrófoba. Aunque la energía de la interacción hidrófoba es muy pequeña, juega un papel muy importante en la estabilización de la configuración de los biopolímeros. En el caso de los polímeros sintéticos, estas interacciones se pueden controlar sustituyendo el grupo lateral de la cadena de polímero que forma la red.

Hirokawa y Tanaka (*Hirokawa y Tanaka, 1984b*) encontraron una transición de fase en volumen para hidrogeles de NIPA en agua, al incrementar la temperatura por encima de 33 °C. Esta dependencia térmica (que es opuesta a la transición inducida por las fuerzas de van der Waals) es debida a la interacción hidrófoba entre la red de polímero y el agua. A temperaturas altas la red se deshincha y se hace más ordenada, pero las moléculas de agua excluidas se hacen menos ordenadas. El colapso del gel hace aumentar la entropía del sistema completo.

Enlace de hidrógeno. Cuando un átomo de hidrógeno esta localizado entre dos átomos próximos con una alta electronegatividad, tales como oxígeno y nitrógeno, se puede formar un enlace de hidrógeno. La energía de este enlace (3-9 kcal/mol) es muy pequeña comparada con la de un enlace covalente y juega un papel muy importante en las propiedades físicas y químicas de los biopolímeros. Además, para que se forme un

enlace de hidrógeno se requiere de una configuración característica, ya sea de la secuencia local del polímero (enlace intra-cadena) o de los polímeros (enlace inter-cadena). Por el contrario, la formación del enlace de hidrógeno estabiliza dicha configuración.

Una transición de fase en volumen, debida a una interacción de enlace de hidrógeno, fue demostrada para una red de polímero interpenetrada (IPN), formada por dos redes o mallas independientes entremezcladas (*Ilmain et al., 1991*). Una de ellas correspondía al poli(ácido acrílico) y la otra a la poli(acrilamida). El gel fue sintetizado por Okano y colaboradores (*Okano et al., 1990*), quienes encontraron que el hidrogel se deshinchaba a bajas temperaturas mientras que su volumen incrementaba a medida que lo hacía la temperatura. Determinaron que la interacción más importante era el enlace de hidrógeno, aunque también propusieron que el efecto “zipper”, que describe la naturaleza cooperativa de la interacción entre dos polímeros, contribuía a la aparición del fenómeno.

Interacción electrostática. La interacción electrostática es inversamente proporcional a la constante dieléctrica del medio. En los polímeros sintéticos se pueden introducir cargas en la cadena mediante procesos de copolimerización o de ionización parcial, lo que origina una fuerte repulsión en el sistema. Como las cargas no pueden desplazarse al estar unidas a la cadena, los contraíones tienden a estar localizados cerca de ellas para mantener la electroneutralidad del sistema. Como resultado, se crea un potencial de Donnan entre el interior y el exterior del gel, prevaleciendo la presión osmótica interna, por lo que el hidrogel se hincha.

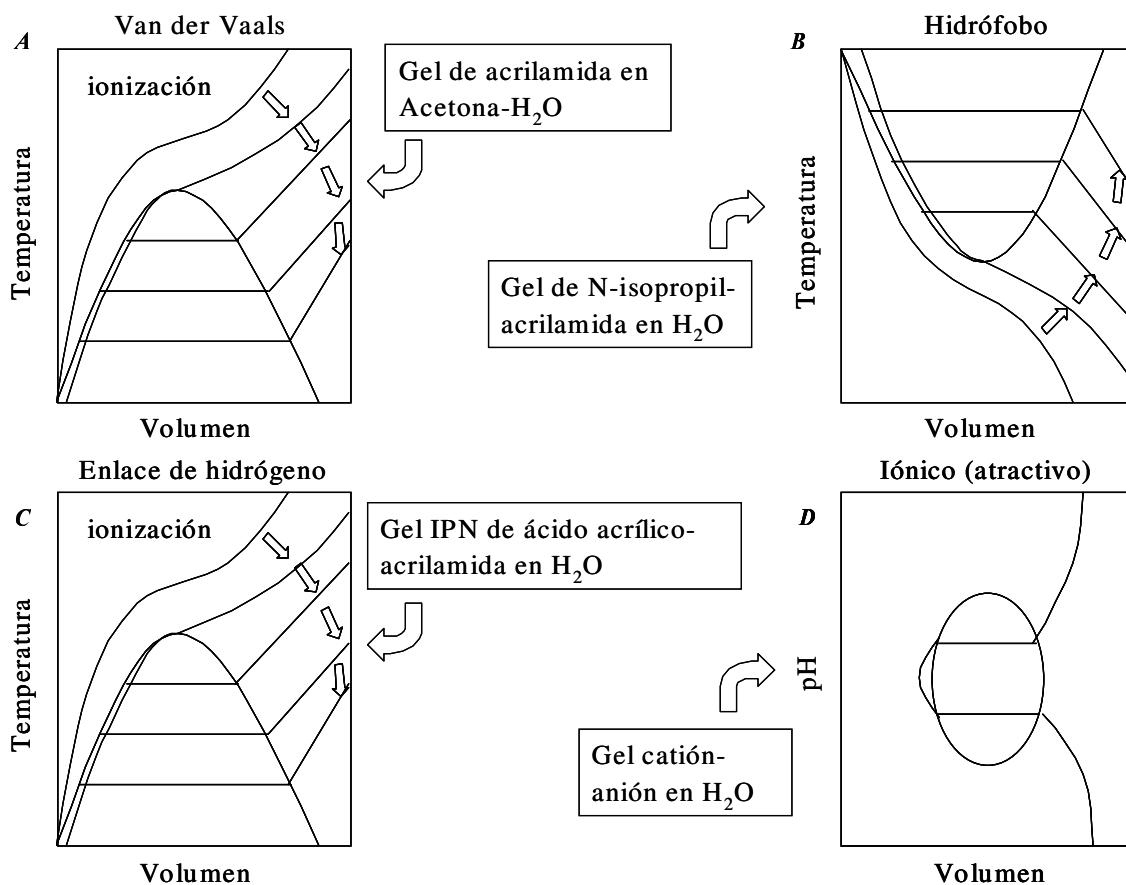


Figura 3. Transiciones de fase en volumen de geles inducidas por: A) fuerzas de van der Waals, B) interacciones hidrófobas, C) enlaces de hidrógeno y D) fuerzas electrostáticas (Shibayama y Tanaka, 1993).

Myoga y Katayama (*Myoga y Katayama, 1987*) estudiaron las interacciones electrostáticas en geles poli(anfolitos), que contienen cationes y aniones en su estructura molecular. Observaron que a pH neutro se deshinchan, mientras que a pHs diferentes (mayores y menores) se hinchan. Por lo visto, a pH neutro todas las cargas están ionizadas y se atraen unas a otras de modo que el gel se deshincha; por otro lado, si una de las cargas está neutralizada y la otra está ionizada el gel se hincha.

La Figura 3 muestra un esquema de las transiciones de fase en geles, inducidas por alguna de estas interacciones fundamentales. Tanto las fuerzas de van der Waals

como los enlaces de hidrógeno ocasionan un colapso a temperaturas bajas, mientras que las interacciones hidrófobas causan el efecto opuesto. Las interacciones electrostáticas pueden ser atractivas o repulsivas, ello depende de la estructura del gel.

6.2. Termodinámica de la transición de fase en volumen de los geles

Fluidos de van der Waals. Los gases ideales no presentan fenómenos críticos puesto que no hay interacciones entre las moléculas. En el caso de un fluido de van der Waals se espera que ocurra el fenómeno crítico, debido a la existencia del volumen excluido y de interacciones atractivas entre las moléculas del fluido, por ejemplo, interacciones de van der Waals (*Stanley, 1971*). La ecuación de estado para esta clase de fluidos es:

$$P = \frac{nk_B T}{V - nb} - \frac{n^2 a}{V^2} \quad (6.1)$$

donde P es la presión, V el volumen, T la temperatura absoluta, n el número de moléculas del fluido, a y b son las constantes de van der Waals y k_B es la constante de Boltzmann. La presión es la derivada de la energía libre de Hemholtz del fluido de van der Waals, F_{VDW}, con respecto al volumen manteniendo la temperatura constante:

$$P = \left(\frac{\partial F_{VDW}}{\partial V} \right)_T \quad (6.2)$$

La Figura 4a muestra el diagrama de fases para un fluido de van der Waals. A temperaturas altas (T > T_c, donde T_c es la temperatura crítica), F_{VDW} es una función

convexa del volumen, debido a que la presión tiende a ser positiva. La presión es una función monótona del volumen y la transición no ocurre. Sin embargo, a temperaturas donde $T < T_c$, aparece una región donde la compresibilidad isotérmica, $-(\partial V/\partial P)_T/V = k_T$, se hace negativa y aparece un mínimo de Maxwell en la curva P-V. Ya que esta situación es termodinámicamente irreal, la curva se reconstruye por el método de construcción propuesto por Maxwell. Por último, en el caso de $T = T_0 (< T_c)$ si $P > P_0$ sólo existe la fase líquida, pero si $P = P_0$ aparece una transición de fase y coexisten en el sistema la fase líquida y la gaseosa. Cuando $P < P_0$ sólo está presente la fase gaseosa.

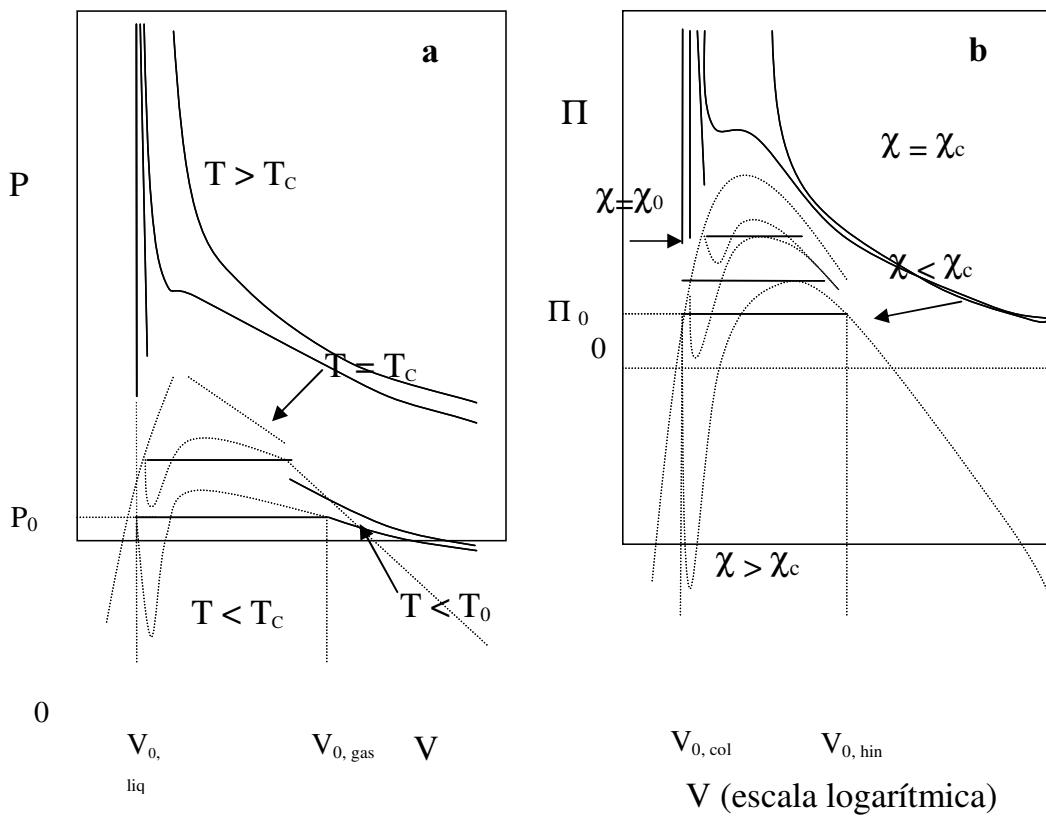


Figura 4 a). Diagrama de fases para un fluido de van der Waals, **b).** Diagrama de fases para un gel (Saito et al., 1993).

La ecuación (6.1) puede rescribirse en forma de desarrollo del virial, introduciendo la densidad, $\rho \equiv 1/V$, y las variables reducidas para la densidad, temperatura y presión:

$$P_R = T_R \left\{ \rho_R + \rho_R^2 \left[1 - \left(\frac{1}{T_R} \right) \right] + \rho_R^3 + \rho_R^4 + \dots \right\} \quad (6.3)$$

$$\rho_R = \frac{nb}{V}, \quad T_R = \frac{bk_B}{a} T, \quad P_R = \frac{b^2}{a} P \quad (6.4)$$

donde la temperatura de Boyle, T_B , se define como aquella en la cual el segundo coeficiente del virial se anula, por ejemplo $T_R = 1$. La proporción $T_B/T_c = 27/8$ es bien conocida para un fluido de van der Waals. En esta transición, dos contribuciones opuestas a la energía libre (la entropía translacional de las moléculas del fluido y la interacción de van der Waals) están balanceadas.

Teoría clásica para geles. De forma similar a los fluidos de van der Waals, los geles poliméricos presentan una transición de fase en volumen. En el caso de los geles, las fases gaseosa y líquida corresponden a las fases hinchada y colapsada, respectivamente. La expresión para la energía libre está dada por (*Flory, 1957; De Gennes, 1979; Tanaka et al., 1977*):

La presión osmótica total estará dada por:

$$\pi = \pi_M + \pi_{el} + \pi_{ion} = \frac{k_B T}{a^3} \left\{ \frac{\phi_0}{N_x} \left[\left(f + \frac{1}{2} \right) \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right) - \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right)^{1/3} \right] - \phi - \ln(1 - \phi) - \chi \phi^2 \right\} \quad (6.5)$$

La Figura 4b muestra el diagrama de fases para un gel. La presión osmótica puede presentar valores negativos debido al término $(\phi/\phi_0)^{1/3}$ de la ecuación (6.5). Además, cuando $\chi < \chi_c$ (χ_c es el valor crítico de χ que se calcula cuando la segunda y tercera derivada de la energía libre se hacen cero) aparece un mínimo en la curva de $\Pi - V$, similar a lo que ocurre en los fluidos de van der Waals. χ_c es función no sólo de la temperatura sino también de f , N_x y ϕ_0 . Si $\chi = \chi_0 (> \chi_c)$ y $\pi > \pi_0$ el gel está en estado colapsado, pero si $\pi = \pi_0$ coexisten los estados hinchado y colapsado, cada uno con su propio volumen. Por último, si $\pi < \pi_0$ el gel permanece hinchado.

Si ϕ es pequeño, el término logarítmico de la ecuación (6.5) puede expandirse en serie y π puede expresarse de la forma:

$$\pi = \frac{k_B T}{a^3} \left\{ \frac{\phi_0}{N_x} \left[\left(f + \frac{1}{2} \right) \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right) - \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right)^{1/3} \right] + \left(\frac{1}{2} - \chi \right) \phi^2 + \frac{\phi^3}{3} + \frac{\phi^4}{4} + \dots \right\} \quad (6.6)$$

Esta forma de expansión tipo virial de la presión osmótica es análoga a la del fluido de van der Waals. Dusek y Patterson (*Dusek y Patterson, 1968*) examinaron esta ecuación y predijeron la existencia de dos fases, por ejemplo, la colapsada y la hinchada.

El parámetro de interacción, χ , depende de la temperatura y está definido por:

$$\chi = \frac{\Delta H - T\Delta S}{k_B T} \quad (6.7)$$

donde ΔH y ΔS son las contribuciones de la entalpía y de la entropía a χ . Usando esta relación se puede replantear la ecuación (6.6) para que quede de forma similar a la (6.3) desde el punto de vista de fracción de volumen reducido, $\rho \equiv (\phi/\phi_0)$:

$$\pi = \frac{k_B T}{a^3} \left\{ -\left(\frac{\phi_0}{N_x} \right)^{1/3} + \left(\frac{\phi_0}{N_x} \right) \left(f + \frac{1}{2} \right) \rho + A\phi_0^2 \left(1 - \frac{\Theta}{T} \right) \rho^2 + \frac{\phi_0^3 \rho^3}{3} + \dots \right\} \quad (6.8)$$

donde

$$A = \frac{k_B + 2\Delta S}{2k_B} \quad \text{y} \quad \Theta = \frac{2\Delta H}{k_B + 2\Delta S} \quad (6.9)$$

La temperatura de Flory (Θ) de las disoluciones poliméricas corresponde a la temperatura de Boyle en un fluido de van der Waals. En el caso de geles poliméricos, el equilibrio de hinchamiento se alcanza cuando la presión osmótica se iguala a cero. Si el gel está sumergido en un buen disolvente, $A > 0$ y $\Theta < T$ o $A < 0$ y $\Theta > T$, lo cual hace que la presión osmótica sea positiva. Por tanto, el gel se hincha (ρ decrece) hasta que el término $\rho^{1/3}$ supera al resto de los términos positivos de la ecuación (6.8).

Para un fluido de van der Waals la situación es diferente, puesto que el volumen no se puede determinar sin una presión externa (por ejemplo, la presión atmosférica). El gas no puede mantener su volumen debido a la ausencia del término $\rho^{1/3}$. Por otro lado, el gel tiene su propia contención (por ejemplo, la elasticidad debida a la red) la cual está dada por el término $\rho^{1/3}$. Esto determina la forma y tamaño del gel. Excepto por el término $\rho^{1/3}$ las ecuaciones (6.3) y (6.8) son parecidas, indicando que los geles y los fluidos de van der Waals se comportan de forma similar (*Shibayama y Tanaka, 1993*).

7. PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES

Existe una relación directa entre las propiedades de un hidrogel (o un polímero en general) y su estructura, de tal forma que ambas características no pueden considerarse de forma aislada, ya que el método de síntesis influye de manera decisiva sobre ellas. Por lo tanto, cuando se exponen las propiedades de los hidrogeles ha de hacerse referencia a los parámetros estructurales que las condicionan.

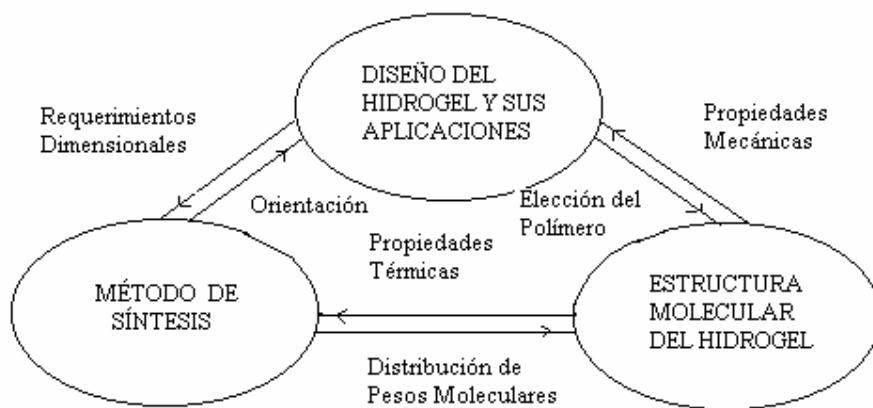


Figura 5. Relación entre las propiedades de los hidrogeles y los parámetros estructurales que las condicionan.

Derivadas de la situación de hinchamiento del hidrogel, existen una serie de propiedades muy importantes (*Hitchman et al., 1984; Nagaoka, 1989; Oxley et al., 1993*) que se describen en los siguientes apartados.

7.1. Contenido de agua en equilibrio.

Esta propiedad afecta a otras, como por ejemplo, la permeabilidad, las propiedades mecánicas y superficiales y la biocompatibilidad (*Mirejousky et al., 1993*).

El contenido de agua en el equilibrio de un hidrogel se ve afectado, fundamentalmente, por la naturaleza del monómero o monómeros hidrófilos que lo forman, por el tipo y densidad de entrecruzamiento y por otros factores como son, la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación (*Pedley et al., 1980; Dumitriu, 1994*).

El comportamiento de hinchamiento es una parte integral del comportamiento físico de los hidrogeles. Desde su preparación, deben estar en contacto con el agua para obtener la estructura solvatada final. La Figura 6 indica los dos posibles procesos de hinchamiento.

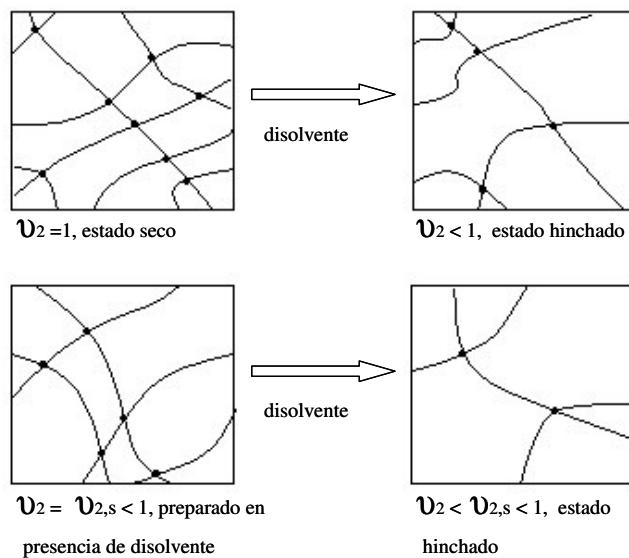


Figura 6. Proceso de hinchamiento a partir del estado seco y parcialmente hinchado.

Por otro lado, la capacidad de estas matrices poliméricas de absorber un soluto y liberarlo de forma controlada está íntimamente relacionada con las propiedades de hinchamiento del gel (*Good y Mueller, 1980*). Por lo tanto es razonable esperar que la

naturaleza del agua en el interior del gel y en la interfase con el mismo puede ser de gran importancia (*Andrade et al., 1973*). Hay una gran evidencia para sugerir que el agua en los polímeros puede encontrarse en más de un estado y que estos estados del agua en los hidrogeles pueden también afectar a sus propiedades. Esta hipótesis fue validada mediante estudios de dilatometría, de conductividad específica, de calorimetría diferencial de barrido y de resonancia magnética nuclear (*Lee et al., 1974 y 1975; Sung et al., 1981; Corkhill et al., 1987; Roorda et al., 1990*). Así, el agua presente en una red polimérica existe en una serie de estados cuyos dos extremos son: un estado de agua fuertemente asociada con la matriz polimérica a través de enlaces de hidrógeno (agua asociada o no libre) y un estado de agua con un alto grado de movilidad y que no se ve afectada por el entorno polimérico (agua no asociada o libre). La proporción entre estos tipos de agua parece estar determinada principalmente por el contenido de entrecruzante del polímero (*Ratner y Hoffman, 1976; Pedley y Tighe, 1979; Corkhill et al., 1987; Allen et al., 1992*).

En el equilibrio, la presión de hinchamiento (diferencia entre la presión osmótica y la elástica) es cero, pero no así durante el proceso de hinchamiento del hidrogel. En tales momentos, si aplicamos una presión instantánea igual a la presión de hinchamiento, éste se detiene. El valor de la presión de hinchamiento obedece la siguiente relación empírica:

$$P_{SW} = KC^n \quad (7.1)$$

donde K y n son constantes cuyos valores oscilan entre 2 y 3 (*Refojo, 1966*) y C es la concentración del polímero entrecruzado.

La cantidad de agua retenida dentro del hidrogel en el equilibrio, puede expresarse de varias formas:

a) *Porcentaje de agua en peso.* Se define mediante la siguiente ecuación:

$$W = \left(\frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso húmedo}} \right) \times 100 \quad (7.2)$$

b) *Porcentaje de hidratación o índice de hinchamiento en peso.* Se puede expresar matemáticamente de la siguiente manera:

$$H = \left(\frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \right) \times 100 \quad (7.3)$$

c) *Grado de hinchamiento en peso.* Viene dado por:

$$D_h = \left(\frac{\text{peso húmedo}}{\text{peso seco}} \right) \quad (7.4)$$

Cuando se expresa el contenido de agua en equilibrio de un gel es necesario indicar la temperatura a la cual se ha realizado la experiencia y si se ha realizado en agua pura o en disoluciones salinas. La composición química del hidrogel, así como su densidad de entrecruzamiento, condicionan el contenido de agua en el equilibrio y puede variarse modificando las fracciones molares de los monómeros en la alimentación.

A una temperatura determinada, la fracción en volumen de polímero en el hidrogel, ϕ_2 , se define como (*Davis et al., 1988*):

$$\phi_2 = (d_0/d)^3 \quad (7.5)$$

donde d_0 y d son los diámetros de la pastilla de hidrogel seca e hinchada respectivamente.

Considerando las ecuaciones anteriores, puede deducirse una expresión que relaciona ambos parámetros (*Davis y Huglin, 1989*):

$$W = [\phi_1\rho_1 / (\phi_1\rho_1 + \phi_2\rho_2)] \times 100 \quad (7.6)$$

donde ϕ_1 es la fracción en volumen de agua en el hidrogel ($1-\phi_2$), y ρ_1 y ρ_2 son las densidades del agua y del polímero respectivamente.

Aunque el contenido de agua en el hidrogel es la propiedad más importante derivada del hinchamiento, existen otras muchas relacionadas con este parámetro como son: la estabilidad dimensional, humectabilidad superficial y tensión superficial crítica, permeabilidad al oxígeno, permeselectividad y propiedades ópticas, que se detallan a continuación.

7.2. Estabilidad Dimensional. Tanto el hinchamiento lineal como el hinchamiento en volumen, dependen de la cantidad de agua absorbida, por tanto, cualquier fenómeno que dé lugar a cambios en el contenido de agua absorbida, dará lugar a cambios dimensionales. Teniendo en cuenta que el contenido de agua absorbida

depende de la estructura del material, la composición del hidrogel tendrá un marcado efecto sobre la estabilidad del mismo. (*Tighe, 1986*).

7.3. Humectabilidad Superficial y Tensión Superficial Crítica. Las propiedades superficiales de un material son importantes para establecer su biocompatibilidad. La humectabilidad superficial se obtiene determinando la tensión superficial crítica, que a su vez se determina midiendo el ángulo de contacto de un líquido con la superficie. La medida del ángulo de contacto de una serie de líquidos con diferente tensión superficial conduce a la determinación de la tensión superficial crítica. (*Tighe, 1986; Küdela, 1987*).

7.4. Permeabilidad al oxígeno. La velocidad de transporte de compuestos de bajo peso molecular a través de hidrogeles es un importante parámetro para muchas aplicaciones. Así por ejemplo, la permeabilidad al oxígeno es de fundamental importancia en aplicaciones de lentes de contacto (*Benjamín, 1994; Imayasu et al., 1994*).

Es necesario distinguir entre la permeabilidad de un film expuesto a los gases y la permeabilidad de un film expuesto a los líquidos que lo humedezcan. En el caso de los hidrogeles, se mide la permeabilidad del oxígeno disuelto en agua en vez de la permeabilidad al oxígeno gaseoso (*Küdela, 1987*).

En los hidrogeles la permeabilidad al oxígeno está gobernada por el contenido de agua en equilibrio. Cuando los hidrogeles presentan contenidos de agua menores o iguales al 30% la permeabilidad al oxígeno depende de la estructura polimérica que condiciona la proporción de agua *unida* y de agua *libre*. Sin embargo, con contenidos de agua en equilibrio superiores, la permeabilidad al oxígeno está en proporción logarítmica al contenido de agua del hidrogel (*Tighe, 1986; Chen et al., 1988; González et al., 1992*).

7.5. Permeabilidad. Las membranas de hidrogeles se preparan mediante polimerización de los componentes monoméricos en ausencia de agentes entrecruzantes. El polímero obtenido en solución forma filmes que posteriormente se entrecruzan térmica o fotoquímicamente. Las membranas así obtenidas presentan una baja tensión superficial con los fluidos acuosos o biológicos y su contenido en agua asociada permite controlar la permeabilidad. Así, se ha observado que el transporte de iones a través de la membrana no solamente depende de su tamaño, sino del contenido de agua que es el factor que condiciona el tamaño del poro. Teniendo en cuenta que el contenido de agua depende de la estructura molecular, pueden diseñarse membranas de diferente tamaño de poro y que, por tanto, permitan el paso selectivo de diferentes iones (*Tighe, 1986*).

7.6. Propiedades ópticas. El índice de refracción de los hidrogeles depende de su composición química, del grado de hinchamiento y de la naturaleza del disolvente que produce el hinchamiento.

Cuando la mezcla monomérica se polimeriza en presencia de una cantidad elevada de un disolvente con bajo poder solvatante, se produce la separación de fases y el gel que se obtiene es heterogéneo, presenta regiones con diferente índice de refracción y, por tanto, es un gel turbio. Por otro lado, un gel originalmente homogéneo puede convertirse en un gel con turbidez cuando el poder solvatante del disolvente que hincha el gel se empobrece. Este empobrecimiento del poder solvatante puede deberse a variaciones de temperatura o a intercambio de un buen disolvente con otro de menor poder solvatante (*Wichterle, 1971*).

7.7. Propiedades mecánicas. La resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza sin romperse y generalmente se

caracteriza por el esfuerzo que induce dicha ruptura. La respuesta de un material a la acción de una fuerza puede oscilar entre dos comportamientos extremos:

- Viscoso: Toda la fuerza aplicada al cuerpo, lo deforma, y al dejar de actuar, permanece la deformación. La energía suministrada se pierde en forma de calor.
- Elástico: Una vez que cesa la aplicación de la fuerza, desaparece la deformación inducida, recuperándose el trabajo correspondiente.

Entre ambos modelos ideales nos encontramos con el comportamiento real de los materiales (viscoelástico), que define la palabra plástico en términos mecánicos como combinación de ambos comportamientos, pudiendo despreciarse una componente frente a otra, o debiendo considerarse ambas, en función de la naturaleza intrínseca del material, del nivel de tensión aplicada y de la temperatura.

Los materiales poliméricos poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo externo de intensidad limitada. Dicha deformación desaparece cuando el esfuerzo cesa. A este comportamiento se le denomina elasticidad y está relacionado con la flexibilidad molecular de los polímeros. Cuando el material se encuentra entrecruzado (ya sea mediante enlaces químicos o físicos) formando una malla o red tridimensional, puede resistir esfuerzos mucho mayores sin perder su forma original, puesto que los enlaces intermoleculares evitan el desplazamiento de unas cadenas con respecto a otras. Nos hallamos entonces frente a un elastómero.

Se denomina densidad de nudos al número de puntos de entrecruzamiento que hay por unidad de volumen en el material. Si la densidad de nudos es pequeña, la malla resulta muy abierta, los tramos de cadena que unen dos nudos consecutivos son grandes y su flexibilidad se ve apenas limitada, por lo que el material exhibe comportamiento elástico. Si la densidad de nudos es grande, la malla resulta tupida. En este caso los

tramos de cadena entre nudos son cortos, las cadenas están ancladas por muchos puntos, por lo que el material pierde flexibilidad y resulta más rígido.

Cuando un hidrogel está hinchado se convierte en un material blando que presenta baja resistencia a la tracción y al desgarro. Aunque el contenido de agua tiene una gran influencia en las propiedades mecánicas, el comportamiento elástico y la rigidez de los hidrogeles depende de su estructura molecular, de la densidad de entrecruzamiento, de la formación de enlaces covalentes y de las fuerzas de interacción iónica, polares y/o estéricas. Las propiedades mecánicas de un hidrogel mejoran cuando el monómero es capaz de formar enlaces de hidrógeno, aunque como contrapartida sea más sensible a los cambios de temperatura y de pH del medio.

Las propiedades mecánicas de un hidrogel pueden ser controladas por tres diferentes vías:

- Alterando la composición monomérica del polímero, con sólo incrementar la cantidad relativa del componente hidrófobo se aumentará la fuerza mecánica del producto final.
- Aumentando o disminuyendo la densidad de entrecruzamiento, la fuerza mecánica aumenta drásticamente cuando se incrementa la densidad de entrecruzamiento.
- Variando las condiciones bajo las que el hidrogel es sintetizado, como el tiempo de reacción, temperatura, cantidad y tipo de disolvente, teniendo en cuenta que cualquier cambio en el polímero afecta no sólo a las propiedades mecánicas de un hidrogel sino también a cualquier otro tipo de comportamiento del material.

7.8. Biocompatibilidad.

En el campo de los polímeros el término biocompatibilidad se refiere a dos aspectos diferentes pero que se encuentran directamente relacionados (*Bruck, 1973b; Lyman, 1975; Langer et al., 1990 ; Dumitriu, 1994*):

- La elevada tolerancia que han de mostrar los tejidos a ese agente extraño, fundamentalmente cuando el polímero va a ser implantado.
- La estabilidad química y, especialmente, física del material polimérico durante todo el tiempo en el que se encuentre en contacto con el organismo.

Desde que los hidrogeles se introdujeron en el campo de la Biomedicina, ha quedado demostrado que poseen un gran potencial como biomateriales, debido a su buena biocompatibilidad. Esta característica se debe a que las propiedades físicas de los hidrogeles se asemejan a las de los tejidos vivos más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos, particularmente, en lo referente a su contenido en agua relativamente alto, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión superficial (*Ratner y Hoffman, 1976; Jeyanthi y Rao, 1990; Smetana, 1993*). Aunque la presencia de agua embebida en el hidrogel no es una garantía de su biocompatibilidad, se acepta que esa elevada fracción de agua está relacionada estrechamente con su buena biocompatibilidad (*Drost-Hansen, 1971a ;Bruck, 1973a ; Ratner y Hoffman, 1976*). Se ha relacionado la naturaleza del agua en los hidrogeles con sus propiedades biomédicas, y puesto que la biocompatibilidad de los mismos no es necesariamente una simple función del contenido de agua, es razonable sospechar que la naturaleza del agua en los geles y la interfase gel-agua pueda ser importante (*Andrade et al., 1973; Jhon y Andrade, 1973*). Por un lado, el agua no asociada actúa como un plastificante, un medio de transporte en la matriz polimérica para solutos disueltos en ella (como oxígeno,

fármacos, etc.) y un puente entre las muy distintas energías superficiales de los hidrogeles sintéticos y los fluidos corporales (*Corkhill et al., 1987*). Además, la presencia de elevadas cantidades de agua en los tejidos biológicos, y la forma de organización molecular de la misma, hace sospechar que la estructura organizada del agua en los geles (agua asociada) tenga una profunda influencia en una amplia variedad de sus propiedades, como en los coeficientes de permeabilidad y difusión, en la interacción con proteínas plasmáticas y en la biocompatibilidad con la sangre y con los tejidos (*Drost-Hansen, 1971b ; Bruck, 1973a*).

Otra propiedad que favorece la buena biocompatibilidad de estos materiales es su baja tensión interfacial con agua o fluidos biológicos (*Andrade et al., 1973; Rao et al., 1994*). Obviamente, la tensión interfacial juega un papel importante al gobernar las biointeracciones en la superficie del gel. Se sabe que el transporte, desde el medio acuoso, a través de membranas hidrofóbicas induce el conocido *efecto barrera* en la interfase (*Huang et al., 1971; Ng et al., 1976*). Cuando el carácter hidrofílico o contenido en agua de la matriz del gel aumenta, la tensión interfacial con el agua se reduce y por lo tanto la contribución del efecto barrera disminuye (*Barnes et al., 1988*).

Considerando todos estos factores anteriormente citados, cuando los hidrogeles entran en contacto con fluidos corporales y tejidos, biocompatibilidad significa que estos materiales no deben cambiar adversamente sus propiedades físicas, químicas y mecánicas; no deben dañar los tejidos ni causar reacciones tóxicas o alérgicas, ni tumores; no han de destruir las enzimas y proteínas plasmáticas, ni los elementos formes de la sangre (si están en contacto con ésta); no deben reducir los electrolitos de los tejidos o interferir en el metabolismo de los mismos; y por último, los hidrogeles no han de deteriorarse durante la esterilización con el resultado de cambios en las

características físicas, químicas, mecánicas y superficiales (*Bruck, 1973b ; Dumitriu, 1994*).

Los ensayos en cultivos celulares se pueden usar para evaluar la toxicidad de los hidrogeles. La mayoría de los problemas asociados con la toxicidad se deben a monómeros, oligómeros o iniciadores que no reaccionaron durante la polimerización y son liberados al utilizar el material. Por ello, es importante conocer la toxicidad de los monómeros que se utilizan en la elaboración de los hidrogeles.

La relación entre la estructura química y la citotoxicidad de los monómeros acrílicos y metacrílicos ha sido ampliamente estudiada (*Yoshi, 1997*). Para resolver el problema de la toxicidad se han ensayado varias soluciones, entre las que se incluyen la modificación de la cinética de polimerización, para lograr un mayor grado de conversión, y el extenso lavado del hidrogel resultante. Por otro lado, se ha explorado la síntesis de hidrogeles sin iniciadores químicos, empleando la radiación gamma para desencadenar la polimerización (*Peppas et al., 1999; Stringer y Peppas, 1996; Akkas et al., 1999*).

8. APLICACIONES DE LOS HIDROGELES.

Los hidrogeles se usan para mantener la humedad de la tierra cultivada, como materiales absorbentes, en membranas, recubrimientos, microcápsulas, en productos para la industria del papel; también para la fijación de herbicidas, en cromatografía, como portadores de enzimas, en el procesamiento de alimentos, en el tratamiento del aire, como rellenos en pieles artificiales, como agentes de separación,etc. Pero sobre todas ellas destacan aquellas aplicaciones que podemos enmarcar en el campo de la biomedicina (*Yoda, 1998*). Esta última utilización implica el cumplimiento de una serie de requisitos como son: una compatibilidad mínima con los tejidos, inalterabilidad frente a los procesos degradativos y una resistencia mecánica adecuada para cada uso.

Tanaka (*Tanaka, 1978*) descubrió que los geles de poliacrilamida parcialmente ionizados pueden colapsar bruscamente con pequeños cambios en el pH, composición del disolvente o temperatura. A partir de este descubrimiento numerosos grupos de investigación han estudiado aspectos del comportamiento de hinchamiento. Estos estudios están basados en la posibilidad de usar estos geles como agentes de concentración renovables. En este sentido se han estudiado geles cuyo volumen cambia con el pH, la temperatura, presión, composición del disolvente, etc.

Quizás uno de los principales incentivos del desarrollo de la ciencia de los biomateriales ha sido la imperiosa necesidad de encontrar, desarrollar y utilizar materiales biocompatibles. Los biomateriales son utilizados para reparar, restaurar o reemplazar parcial o totalmente tejidos u órganos humanos de complicada adaptación y funcionamiento que han sufrido daños irreversibles.

La permeación y la difusión no son exclusivas de los hidrogeles. Sin embargo, la permeación en los hidrogeles tiene particular importancia en dos aplicaciones: la permeación al oxígeno a través de lentes de contacto y la permeación de fármacos en sistemas de liberación controlada.

El hinchamiento y la permeación reflejan las propiedades internas de los hidrogeles. Las propiedades superficiales son críticas para la adhesión a las células, trombogenicidad y biocompatibilidad. Hay tres propiedades superficiales esenciales para su compatibilidad con la sangre, éstas son: contenido de agua, carácter iónico y humectabilidad superficial. Ejemplos de estas aplicaciones son las que se comentan a continuación:

Lentes de contacto. Para esta aplicación se precisa que la lente permita la llegada de oxígeno a la córnea, que el fluido lacrimal forme una película entre la córnea y la lente y, por último, que dicha lente resista la fuerza del párpado para evitar posibles

inestabilidades visuales (*Refojo, 1987*). La clasificación de los hidrogeles para esta aplicación se hace normalmente de acuerdo con el contenido en agua de los mismos, puesto que esta característica condiciona la cantidad de oxígeno que pueden difundir. Encontramos entonces hidrogeles de baja (38 al 45% de agua), de media (50 al 60% de agua) y de alta hidratación (mayor del 70% de agua).

Las primeras lentes de contacto basadas en hidrogeles se sintetizaron empleando poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ligeramente entrecruzado con dimetacrilato de glicol. Actualmente, se fabrican lentes de contacto hechas de un hidrogel que incorpora un análogo sintético de la fosforilcolina (*Young et al., 1997*) y otros que tienen usos terapéuticos contra afecciones tales como: erosión recurrente, úlceras metaherpéticas y otros defectos epiteliales (*McDermott y Chandler, 1989*).

Prótesis en tejidos. Las propiedades físicas de los hidrogeles permiten su empleo en prótesis de tejidos blandos. En implantes cerebrales, se han utilizado diferentes hidrogeles que actúan como sustrato para la cura y crecimiento de tejidos (*Woerly et al., 1990*), así como en el encapsulamiento, transplante (*Rowley et al., 1999*) y liberación de células y en la regeneración de axones (*Woerly, 1993*). En la reproducción de tejido cartilaginoso, en cirugía reconstructiva de la aurícula, se han empleado hidrogeles de alginato y colágeno (*de Chalain, 1999*), obteniéndose cartílagos muy parecidos a los naturales. El poli(HEMA) ha sido utilizado en prótesis de senos presentando ventajas sobre los tejidos grasos que tienden a reabsorberse, y otros materiales sintéticos como las siliconas, ya que los hidrogeles son permeables a los fluidos corporales y no presentan barreras impermeables a los procesos fisiológicos.

Por otro lado, en vista de la magnífica compatibilidad los hidrogeles se han intentado utilizar como prótesis de tejidos duros (huesos). Sin embargo, las resistencias mecánicas logradas con estos hidrogeles no han sido las adecuadas (*Küdela, 1987*;

Pedley et al., 1980). Los hidrogeles de poli(alcohol vinílico) y los interpenetrados (IPN), reforzados o no, presentan mejores propiedades mecánicas y se han estudiado como posibles sustitutos de los tendones, ligamentos y discos intervertebrales (*Corkhill et al., 1993; Gu et al., 1998; Ambrosio et al., 1998; Oka et al., 2000*).

Prótesis de conductos humanos. Los hidrogeles se han empleado también en prótesis de uréter, conductos biliares y esófago. Debida a su pequeña resistencia al desgarro, se emplean para encapsular materiales duros poco compatibles (*Küdella, 1987; Pedley et al., 1980*).

Revestimiento de suturas. Los hidrogeles no poseen las propiedades mecánicas adecuadas para emplearlos en suturas quirúrgicas, sin embargo, su biocompatibilidad ha permitido su empleo como revestimiento de las suturas. Los beneficios de este revestimiento se manifiestan en un mayor crecimiento de las células y en la eliminación de algunos efectos nocivos que producen las suturas tradicionales. Así, cuando se utiliza como sutura hilo de polietilenterftalato se provocan reacciones en los tejidos y se observa la formación de coágulos, efectos que desaparecen recubriendo la sutura con un hidrogel.

Cirugía. Cuando se produce un desprendimiento de retina es necesario suplir, engrosar o reemplazar el humor vítreo. El gel deshidratado se coloca en la cavidad vítreo mediante una pequeña incisión y posteriormente se hincha absorbiendo los fluidos oculares (*Küdela, 1987; Pedley et al., 1980*). Los hidrogeles de PHEMA han sido ampliamente utilizados en cirugía de córnea como queratoprótesis (*Crawford et al., 1996; Sandeman et al., 2000*), encontrándose que presentan un buen grado de integración y compatibilidad.

Los hidrogeles también se han empleado en la corrección de glaucomas. Esta enfermedad produce tensión ocular, endurece el globo ocular, eleva la presión dentro

del ojo y destruye las fibras del nervio óptico. Un método para tratar dicha enfermedad, consiste en insertar una tira de hidrogel en la cámara ocular, que al hidratarse se hincha y reblanquece tapando la incisión quirúrgica, permitiendo, al mismo tiempo, un lento drenaje del fluido ocular, con la consiguiente disminución de la tensión ocular.

También se han empleado hidrogeles de hialuronato de sodio en cirugía pélvica y abdominal, puesto que en este tipo de intervenciones previenen el riesgo de una adhesión, inducida por irritaciones mecánicas o químicas (*Osada et al., 1999*). Por último, podemos resaltar el uso de hidrogeles de gelatina y poli(ácido glutámico) como sellantes de los agujeros de aire que comúnmente aparecen en operaciones de tórax y de pulmón (*Otani et al., 1999*).

Hemodiálisis. La hemodiálisis es una técnica terapéutica que permite la eliminación de toxinas de la sangre en los enfermos de riñón. Aunque en esta técnica se utilizan membranas de celulosa regenerada, se han ensayado membranas que presentan permeabilidad selectiva, basadas en polímeros y copolímeros de PHEMA, N-vinilpirrolidona, ácido acrílico y acrilonitrilo.

Hemoperfusión. La hemoperfusión es una técnica terapéutica utilizada en el tratamiento de enfermos urémicos. El principal problema que presenta esta técnica es la necesidad de absorbentes biocompatibles que presenten algún grado de especificidad frente a determinadas toxinas de la sangre. Diversos tipos de carbón activado presentan una elevada área superficial y poseen gran capacidad de adsorción de ciertas toxinas, pero presentan baja compatibilidad con la sangre. Se han utilizado hidrogeles como material de revestimiento de los granos de carbón activado logrando mejorar su biocompatibilidad. Los hidrogeles que recubren las partículas de carbón activado actúan como membranas, y se suelen realizar dos tipos de revestimiento: mediante

impregnación (revestimiento de la superficie de los poros) o mediante encapsulación (revestimiento total de la superficie externa).

9. APLICACIÓN DE LOS HIDROGELES EN LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS.

Los hidrogeles son materiales con un excelente potencial para esta aplicación, puesto que sus características físicas (grado de hidratación, porosidad, densidad de entrecruzamiento, resistencia mecánica, etc.) pueden alterarse y controlarse fácilmente, con el fin de modificar la velocidad de liberación de un fármaco determinado (*Langer et al., 1990*).

Estos materiales han sido utilizados como vehículos para inmovilizar, encapsular y liberar de manera controlada un gran número de sustancias con actividad fisiológica, tales como: antibióticos, anticoagulantes, antineoplásicos, anticuerpos, antagonistas de fármacos, anticonceptivos, etc. (*Pedley et al., 1980; Peppas et al., 2000*). Muchos de los estudios con hidrogeles se han centrado en la liberación de especies de peso molecular relativamente bajo (*Bruining et al., 1999; Jordanskii et al., 2000; Khare y Peppas, 1993; Okuyama et al., 1993; Blanco et al., 1997; Trigo et al., 1994; Teijón et al, 1997*), pero últimamente ha aumentado el interés por componentes macromoleculares como proteínas (*Patil et al., 1996; Peppas et al, 1999; Vakkalanka et al., 1996; Aso et al., 1998; Dengre et al., 2000*). La incorporación de la sustancia biológicamente activa dentro del hidrogel puede llevarse a cabo de dos formas. La primera de ellas consiste en la inclusión de dicha sustancia por métodos puramente físicos, bien introduciendo el xerogel en soluciones concentradas de la sustancia deseada, seguido de la evaporación del disolvente cuando el gel ha alcanzado el equilibrio de hinchamiento; o bien, si el fármaco es suficientemente estable en las condiciones de síntesis requeridas, incluyendo esta sustancia en la mezcla inicial de polimerización y obtener así, directamente tras la

reacción, el gel cargado con el fármaco (*Pedley et al., 1980; Korsmeyer y Peppas, 1984*).

Cuando se incorporan fármacos de esta última forma pueden encontrarse diversos problemas. La mayor parte de ellos se deben a que el fármaco no sea soluble en la mezcla de polimerización, ni estable a las elevadas temperaturas que implica la síntesis de polímeros sintéticos o que exista algún tipo de interacción o reacción con alguna de las sustancias presentes en el medio, que provoque una degradación del fármaco o una interacción irreversible del mismo con la matriz polimérica; por otro lado, puede existir incompatibilidad entre el fármaco y el polímero, de tal forma que no se obtenga una distribución homogénea de la sustancia activa en la matriz polimérica.

No obstante, en los casos en los que se salvan estas incompatibilidades, la incorporación de sustancias activas a polímeros por inclusión de las mismas en la mezcla inicial de polimerización, presenta una serie de ventajas puesto que el proceso de incorporación es más rápido, se puede controlar exactamente la cantidad de fármaco que se desea incorporar y el control de la liberación de éste mejora.

La segunda forma de inclusión de una sustancia en el hidrogel emplea mecanismos químicos, consistentes en la inmovilización de la sustancia en la matriz del hidrogel mediante la formación de enlaces tipo éster, anhídrido, amida, etc., aprovechando, posteriormente, su hidrólisis en medio acuoso, para conseguir una liberación altamente controlada de la sustancia activa.

Desde su desarrollo como sistemas de liberación controlada de sustancias bioactivas, los hidrogeles poliméricos y copoliméricos han sido utilizados para liberar una gran variedad de sustancias, algunas de las cuales se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Ejemplos de sustancias empleadas en liberación controlada e hidrogeles comúnmente empleados para ello.

HIDROGEL	SUSTANCIA LIBERADA	REFERENCIA
Poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) PHEMA	Acido salicílico Citarabina Cloranfenicol 5-Fluorouracilo Fosfatasa ácida Insulina Progesterona Teofilina	Pywell et al., 1986 Trigo et al., 1994 Yean et al., 1990a, Yean et al., 1990b García et al., 1994 Cantarella et al., 1993 Bae et al., 1989 Song et al., 1981 De Leede et al., 1986
Poli(vinil alcohol) PVA	Albúmina Atenolol Heparina Indometacina Proxifilina Teofilina	Burczack et al., 1994 Morimoto et al., 1989 ^a Irigoyen et al., 1996 Morimoto et al., 1989 Gander et al., 1989 Gander et al., 1989
Poli(etilenglicol) PEG	Eritromicina Proxifilina Clorfenamina	Ates et al., 1994 McNeil y Graham, 1996 Mathir et al., 1997
Poli(etilenglicol-co-butilentereftalato) P(EG-BT)	Albúmina	Bezemer et al., 2000
Poli(acriamida-co-monoalquilitaconato)	Citarabina 5-Fluorouracilo	Gómez et al., 1998 Blanco et al., 1996 a y b
Poli(metacrilato-co-etilenglicol)	Insulina	Lowman et al., 1999
Poli(ácido acrílico) PAA	Estradiol Insulina	Balin et al., 1974 Davis et al., 1972
Poli(1-vinil-2-pirrilidona) PVP	Maleato de clorofenilamina Salicilato sódico	Lapidus y Lordi, 1968 Lapidus y Lordi, 1968
Poli(N-isopropil acrilamida) PNIPA	Vitamina B ₁₂	Afrassiabi et al., 1987
Polímeros de poliéster PE	Cis-platino	Deurloo et al., 1990
Poli(metacrilato de hidroxietilo-co-dimetilmacrilato) P(HEMA-co-DMM)	Procainamida	Schacht et al., 1985 Gyselinck et al., 1983

La importancia de los hidrogeles como biomateriales se debe a la similitud de sus propiedades físicas con las de los tejidos vivos. Este parecido se basa en su elevado

contenido en agua y su consistencia blanda y elástica, así como su baja tensión interfacial. Estas propiedades únicas son una de las razones del actual interés de la tecnología de la liberación controlada, ya que un compuesto con acción biológica puede liberarse de una forma conveniente durante un largo periodo de tiempo y en un lugar concreto, minimizándose el número de dosis y maximizándose la utilización del fármaco.

La liberación de agentes bioactivos por mecanismos de hinchamiento controlado de un polímero, está relacionada con la difusión de un soluto (fármaco) desde y a través de dicho polímero, originalmente en estado cristalino, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero (*Korsmeyer y Peppas, 1983*).

El modelo matemático de los procesos de liberación de una sustancia activa desde polímeros es de considerable importancia en la predicción del comportamiento de difusión y en el estudio de los parámetros estructurales que puedan afectar a este proceso.

Generalmente, la difusión de solutos desde sistemas elastoméricos en equilibrio de hinchamiento es de tipo fickiano. Sin embargo, en sistemas elastoméricos donde no existe equilibrio, la difusión puede ser o no de tipo fickiano (*Lee, 1985a*). El origen de la migración, en este último sistema, ha sido atribuido a la existencia de fenómenos de relajación macromoleculares lentos, inducidos por el proceso de hinchamiento. Estos procesos de relajación deben estar relacionados con los tiempos finitos que necesitan las cadenas de polímero para responder a la presión de hinchamiento osmótico y ordenarse con el fin de acomodar las moléculas de disolvente que penetran en el sistema (*Korsmeyer y Peppas, 1983; Peppas y Franson, 1983; Lee, 1985b*).

Por consiguiente, dependiendo de la velocidad de relajación del polímero en el proceso de hinchamiento, la migración del soluto puede ser o no fickiana (*Hopfenberg et al., 1981; Korsmeyer y Peppas, 1981*). Para entender este comportamiento es necesario considerar la difusión fickiana de un soluto a través de un polímero, descrito por la ecuación (7.1), y examinar las soluciones matemáticas de dicha ecuación con condiciones límite apropiadas (*Korsmeyer y Peppas, 1983; Crank, 1975*):

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (9.1)$$

donde c_i es la concentración del soluto, D_i es el coeficiente de difusión del soluto independiente de la concentración, t es el tiempo de liberación y x la posición en el medio.

De las soluciones matemáticas de la segunda ecuación de difusión de Fick, bajo condiciones límite simples, empleadas frecuentemente en experimentos de liberación en agua o fluidos biológicos y para polímeros con formas geométricas sencillas como pastillas, cilindros y esferas (*Crank, 1975*), se obtiene la siguiente solución para períodos de tiempo cortos (*Yean et al., 1990; Peppas et al., 2000*):

$$\frac{M_i}{M_\infty} = kt^n \quad (9.2)$$

donde M_i/M_∞ es la fracción de droga liberada en el tiempo t , k es una constante característica del sistema pastilla de polímero/medio de disolución, y n es un exponente característico del modo de transporte del soluto. Cuando n vale 0,5 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión fickiano y la constante k puede expresarse como:

$$k = 4 \left(\frac{D_i}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} \quad (9.3)$$

donde D_i es el coeficiente de difusión del fármaco desde el polímero y δ el grosor de la pastilla de polímero (*Schott, 1992*).

Para valores de $n > 0,50$ se observa una difusión anómala (no-Fickiana). En el caso especial 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 velocidad constante.

Agradecimientos. Los autores agradecen al MCYT y a la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) las facilidades concedidas durante la realización de este trabajo. Asimismo, agradecemos al Prof. Issa Katime su ayuda durante la confección del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Afrassiabi, A., Hoffman, A. S., Cadwell, L., *J. Membr. Sci.*, 33 (1987) 191.
- Akala, E. O. y Collet, J. H., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13 (1987) 1779.
- Akelah, A. y Moet, A. (eds), *Functionalized Polymers and Their Applications*, ed. Chapman and Hall, Londres (1990).
- Akkas, P., Sari, M. y Guven, O., *Radiat. Phys. Chem.*, 55 (1999) 719.
- Allen, P.E.M., Bennett, D. J. y Williams, D.R.G., *Eur. Polym. J.*, 28 (1992) 347.
- Ambrosio, L., De-Santis, R. y Nicolais, L., *Proc. Inst. Mech. Eng. H.*, 212 (1998) 93.
- Amiya, T. y Tanaka, T., *Macromolecules*, 20 (1987) 1162.
- Anderson, J. M. (Editor), *Biomaterials '84*, Vol. VII, 20 (1984).
- Andrade, J. D., *Med. Instrum. Baltimore*, 7 (1973) 110.
- Aso, Y., Yoshioka, S. y Kojima, S., *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 46 (1998) 1836.
- Ates, S., Tuncel, T., Otuk, G., *Pharmazie*, 49 (1994) 459.
- Bae, Y. H., Okano, T., Kim, S. W., *J. Control. Rel.*, 9 (1989) 271.
- Baker, J. P., Hong, L. H., Blanch, H. W., Prausnitz, J.M., *Macromolecules*, 27 (1994) 1446-1454.
- Balin, H., Halpern, B. D., Davis, R. H., Akkapeddi, M. K., Kyriazis, G. A., *J. Reprod. Med.*, 13 (1974) 208.
- Barnes, A., Corkhill, P. H. y Tighe, B. J., *Polymer*, 29 (1988) 2191.
- Bekturov, E. A., Bimendia, L. A., *Interpolym. Complexes, Adv. Polym. Sci.* 43 (1981) 100-147.
- Bell, C. L., Peppas, N. A., *Adv. Polym. Sci.*, 122 (1995) 125-175.

- Benjamin, W. J., *J. Am. Optom. Assoc.*, 65 (1994) 169.
- Bezemer, J. M., Grijpma, D. W., Dijkstra, P. J., van Blitterswijk, C. A., Feijen, J., *J. Control. Rel.*, 66 (2000) 307.
- Blanco, M. D., Rego, J. M. y Huglin, M. B., *Polymer*, 35 (1994) 3487.
- Blanco, M. D., García, O., Trigo, R. M. y Teijón, J. M., Katime, I., *Biomaterials*, 17 (1996a) 1061.
- Blanco, M. D., García, O., Olmo, R., Teijón, J. M., Katime, I., *J. Chromatogr.*, B., 680 (1996b) 243.
- Blanco, M. D., Trigo, R. M., García, O. y Teijón, J. M., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 8 (1997) 709.
- Brandon-Peppas, L., Harland, R. S. (eds.), *Absorbent Polymer Technology*, Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokio, 159-170 (1990).
- Bruck, S. D., *J. Biomed. Mater. Res.*, 7 (1973a) 387.
- Bruck, S. D., *Biomater. Med. Dev. Art. Org.*, 1 (1973b) 79.
- Bruining, M. J., Edelbroek-Hoogendoorn, P. S., Blaauwgeers, H. G., Mooy, C. M., Hendrikse, F. H. y Koole, L. H., *J. Biomed. Mater. Res.*, 47 (1999) 189.
- Burczack, K., Fujisato, T., Hatada, M., Ikada, Y., *Biomaterials*, 15 (1994) 231.
- Cantarella, L., Alfani, F., Cantarella, M., *Enzyme Microb. Technol.*, 15 (1993) 861.
- Chatterj, P. R., *J. Appl. Polym. Sci.*, 44 (1990) 401.
- Chen, Y. C., Fletcher, W. A., Griffin, B. J., *Biomaterials*, 9 (1988) 372.
- Chiarelli, P., Umezawa, K., De Rossi, D., *Polym. Gels*, De Rossi (ed), Plenum Press, New York, 1991.
- Chou, L. Y., Blanch, H. W., Prausnitz, J.M., *J. Appl. Polym. Sci.* 45 (1992) 1411.

- Corkhill, P.H., Jolly, A.M., Ng, C.O., Tighe, B.J., *Polymer*, 28 (1987) 1758.
- Crank, J., *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, Oxford (1975).
- Crawford, G. J., Chirila, T. V., Vijayasekaran, S., Dalton, P. D. y Constable, I. J., *J. Refract. Surg.*, 12 (1996) 525.
- Davis, B. K., Noske, I., Chang, M. C., *Acta Endocrinológica*, 70 (1972) 385.
- Davis, T. P., Huglin, M. B., Yip, D.C.T., *Polymer*, 29 (1988) 701.
- Davis, T. P., Huglin, M. B., *Macromolecules*, 22 (1989) 2824.
- Davis, T. P., Huglin, M. B., *Macromol. Chem.*, 189 (1991) 195.
- deChalain, T., Phillips, J. H. y Hinek, A., *J. Biomed. Mater. Res.*, 44 (1999) 280.
- DeGennes, P. G., *Phys. Lett. A*, 38 (1972) 339.
- DeGennes, P. G., *Scaling Concepts in Polymer Physics*, Cornell University Press, Ithaca, New York (1979).
- De Leede, L. G. J., de Boer, A. G., Poertzgen, E., Feijen, J., Breimer, D. D., *J. Control. Rel.*, 4 (1986) 17.
- Dengre, R., Bajpai, M y Bajpai, S. K., *J. Appl. Polym. Sci.*, 76 (2000) 1706.
- Deurloo, M. J. M., Bohlken, S., Kop, W., Lerk, C. F., Hennink, W., Bartelink, H., Begg, A. C., *Cancer. Chemoter. Pharmacol.*, 27 (1990) 135.
- Dong, L. C., Hoffman, A. S., *J. Control. Rel.*, 4 (1986) 213-222.
- Dong, L. C., Hoffman, A. S., en: Russo P. (ed.) ACS Symp. Ser., 350 (1987) 236.
- Drost-Hansen, W., en *Chemistry of the Cell Interface, part B*, ed. H.D. Brown, Academic Press, New York, pp. 1 (1971a).
- Drost-Hansen, W., *Fed. Proc.*, 30 (1971b) 1539.
- Dumitriu, S. (ed.), *Polymeric Biomaterials*, Marcel Dekker, Inc., New York (1994).

- Dusek, K. y Patterson, D., *J. Polym. Sci. Part A-2*, **6** (1968) 1209.
- Flory, P. J., *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press: Ithaca, N.Y., Cap. 13 (1953).
- Flory, P. J., *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York (1957).
- Flory, P. J., *J. Chem. Phys.*, **66** (1977) 5720.
- Flory, P.J., Erman, B., *Macromolecules*, **15** (1982) 800.
- Flory, P.J., Rehner, J.Jr., *J. Chem. Phys.*, **11**(11) (1943) 521.
- Frenkel, J., *Ruber Chem. Technol.*, **13** (1940) 264.
- Friends, G., Künzler, J., McGee, J. y Ozark, R., *J. Appl. Polym. Sci.*, **49** (1993)1869.
- Gander, B., Gurny, R., Doelker, E., Peppas, N., *Pharm. Res.*, **6** (1989) 578.
- García, O., Trigo, R. M., Blanco, M. D., Teijón, J. M., *Biomaterials*, **15** (1994) 689.
- Gehrke, S. H., Cussler, E. L., *chem.. Eng. Sci.*, **44** (1989) 559.
- Giannetti, G., Hirose, Y., Hirokeiwa, Y., Tanaka, T., en: Carter F.L. et al. (eds) *Molecular Electronic Devices*, Elsevier, London, 1988.
- Goldbart, R., Kost, J., *Pharm. Res.*, **16** (1999) 1483-1486.
- Gómez, C., Blanco, M. D., Bernardo, M. V., Sastre, R. L., Teijón, J. M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **50** (1998) 703.
- González, N., Vadillo, I., Blanco, M.D., Trigo, R.M., Teijón, J.M., *Rev. Iberoamericana de Polímeros*, **1** (1992) 79.
- Good, W. R. y Mueller, K. F., en *Control. Rel. Mat.*, ed. R. Baker, Academic Press, New York, pp.155 (1980).

- Graham, N. B. y McNeill, M. E., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, 19 (1988) 255.
- Grimshaw, P.E., Grodzinsky; A.J., Yarmush, M.L., Yarmush, A.M., *Chem. Eng. Sci.*, 45 (1990) 2917.
- Gyselinck, P., Schacht, E., van Severer, R., Braeckman, P., *Acta Pharm. Technol.*, 29 (1983) 9.
- Gu, Z. Q., Xiao, J. M. y Zhang, X. H., *Biomed. Mater. Eng.*, 8(1998) 75.
- Helfferich, F., *Ion Exchange*, McGraw-Hill, New York, capt. 5, secc.5-1 a 5-4, pp.95 (1962).
- Helfferich, F., *J. Phys. Chem.*, 69 (1965) 1178.
- Hickey, S. A., Peppas, N.A., *J. Membr. Sci.* 107 (1995) 229-237.
- Hirokawa, Y. y Tanaka, T., *Microbial adhesion and aggregation*, Springer, Berlin Heidelberg, New York (1984a).
- Hirokawa, Y., Tanaka, T., Matsuo, E., *J. Chem. Phys.*, 81 (1984b) 6379.
- Hirotsu, S., Hirokawa, Y. y Tanaka, T., *J. Chem. Phys.*, 87 (1987) 1392.
- Hirotsu, S., Onuki, A., *J. Phys. Soc. Japan*, 58 (1989) 1508.
- Hitchman, M. L., Huglin, M. B., Melling, S., Zakaria, M.B., *Polymer*, 25 (1984) 1441.
- Hoffman, A.S., *J. Control. Rel.*, 6 (1987) 297-305.
- Hoffman, A. S., *Polymer Gels*, De Rossi et al. (Eds.), Plenum Press, New York, 1991.
- Hooper, H.H., Baker, J.P., Blanch, H.W., Prausnitz, J.M., *Macromolecules*, 23 (1990) 1096-1104.
- Hopfenberg, H. B., Apicella, A. y Saleeby, D. E., *J. Membr. Sci.*, 8 (1981) 273.
- Horta A., *Macromoléculas*, UNED, Madrid (1991).

- Huang, S. T., Tang, T.E.S. y Kammermeyer, K. J., *J. Makromol. Sci.*, 5 (1971)1.
- Huglin, M. B. y Rego, J. M., *Polymer*, 31 (1990) 1269.
- Huglin, M. B. y Rego, J. M., *Polymer*, 32 (1991a) 3354.
- Huglin, M. B. y Rego, J. M., *Macromolecules*, 24 (1991b) 2556.
- Huglin, M. B., Liu, Y. y Velada, J.L.; *Polymer*, 38 (1997) 5785.
- Hsu, C.S., Block, L.H., *Pharm. Res.*, 13 (1996) 1865-1870.
- Ilavsky, M., *Polymer*, 22 (1981) 1687.
- Ilmain, F., Tanaka, T. y Kokufuta, E., *Nature*, 349 (1991) 400.
- Imayasu, M., Petroll, W.M., Jester, J.V., Petel, S.K., Ohashi, J., Cavanagh, H.D., *Ophthalmology*, 101 (1994) 371.
- Inomata, H., Yagi, Y. y Saito, S., *Macromolecules*, 29 (1990) 4887.
- Iordanskii, A. L., Feldstein, M. M., Markin, V. S., Hadgraft, J. y Plate, N. A., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49 (2000) 287.
- Jeyanthi, R. y Rao, K. P., *Biomaterials*, 11 (1990) 238.
- Jhon, M. S. y Andrade, J. D., *J. Biomed. Mater. Res.*, 7 (1973) 509.
- Jhon, M. S., Ma, S. M., Hattori, S., Gregonis, D. E. y Andrade, J. D., *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ed. J. D. Andrade, ACS Symposium Series 31, American Chemical Society, Washington, pp. 60 (1976).
- Kabra, B.G., Akhtar, M.K., Gerhke, S.H., *Polymer*, 33 (1992) 990.
- Kabra, B.G., Gerhke, S.H., *Polym. Commun.*, 32 (1991) 322.
- Katayama, T. y Ohta, A., *Macromolecules*, 18 (1985) 2781.
- Katchalsky, A., Spitnik, P., *J. Polym. Sci.*, 2 (1947) 432.
- Katchalsky, A., y Michaeli, I., *J. Polym. Sci.*, 15 (1995) 69.
- Katime, I., Velada, J. L., Novoa, R., Díaz de Apodaca, E., *Pol. Int.*, 40 (1996)

- Katime, I., Rodríguez, E., *J. Macromol. Sci-Pure and Appl. Chem.*, A38 (5&6), (2001) 543.
- Katime, I., Valderruten, N., Quintana, J.R., *Polym. Int.*, 50 (2001) 869-874.
- Khare, A. R. y Peppas, N. A., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 4 (1993) 275.
- Khare, A. R. y Peppas, N. A., *Biomaterials*, 16 (1995) 559.
- Kikuchi, A. y Okano, T., *Biorelated Polymers and Gels*, T. Okano (ed.), Academic Press, Boston (1998).
- Klier, J., Peppas, N.A., en: L-Brannon-Peppas; R.S. Harland (Eds.), *Absorbent Polym. Technology*. Elsevier, Amsterdam, 1990, pp. 147-169.
- Kodzwa, M.G., Staben, M.E., Rethwisch, D.G., *J. Membr. Sci.*, 158 (1999) 85-92.
- Kokufuta, E., Tanaka, T., *Macromolecules*, 24 (1991) 1605.
- Korsmeyer, R. W. y Peppas, N. A., *J. Membr. Sci.*, 9 (1981) 211.
- Korsmeyer, R. W. y Peppas, N. A., en *Control. Rel. Deliv. Sist.*, Roseman, T. J. y Mansdorf, S. Z. (eds.), Marcel Dekker, INC, New York, and Basel, 77 (1983).
- Korsmeyer, R. W. y Peppas, N. A., *J. Controlled Release*, 1 (1984) 89.
- Krane, A. R., Peppas, N.A.; *Polymer News*, 16 (1991) 230.
- Küdela, V., *Encyclop. Polym. Sci. and Technol.*, 7 (1987) 783.
- Kurauchi, K., Shiga, T., Hirose, Y., Okada, A., en *Polymer Gels: Fundamentals and Biomedical Applications*, De Rossi, D., Kajiwara, K., Osada, Y., Yamauchi, A. (eds.), Pergamon Press, New York, pp. 237 (1991).
- Langer, R., Vima, L. G., Tamado, J. A. y Witermantel, E., *Biomaterials*, 11 (1990) 738.
- Lapidus, H., Lordi, N. G., *J. Pharm. Sci.*, 57 (1968) 1292.
- Lavon, I., Kost, J., *J. Control. Release*, 54 (1998) 1-7.

- Lee, H. B., Andrade, J.D. y Jhon, M. S., *Polym. prep.*, 15 (1974) 706.
- Lee, H. B., Jhon, M. S. y Andrade, J. D., *J. Coll. Interface Sci.*, 51 (1975) 558.
- Lee, P. I., *Eur. Pat. Appl.*, 11 (1985a) 31.
- Lee, P. I., *J. Controlled Release*, 2 (1985b) 277.
- Lee, K. K., Cussler, E. L., Marchetti, M., McHugh, M. A., *Chem. Eng. Sci.*, 45 (1990) 766.
- Lifshitz, I. M., Grosberg, A. Yu y Khoklov, A. R., *Rev. Modern Phys.*, 50 (1978) 683.
- Lowman, A. M., Morishita, M., Kajita, M., Nagai, T., Peppas, N. A., *J. Pharm. Sci.*, 88 (1999) 933.
- Lyman, D. J., en *Polymers in Medicine and Surgery*, eds. R. L. Kronenthal, Z. Oser y E. Martin, Plenum Press, New York, pp. 29 (1975).
- Madruga, E. L., J., *Rev. Plast. Moder.*, 377 (1987).
- Mamade, A., Tanaka, T., Kungnatchakun, D., Irie, M., *Macromolecules*, 24 (1990) 1605.
- Marchetti, M., Prager, S. y Cussler, E.L., *Macromolecules*, 23 (1990) 1760.
- Mathir, Z. M., Dangor, C. M., Govender, T., Chetty, D. J., *J. Microencapsul.*, 14 (1997) 743.
- McDermott, M. L. y Chandler, J. W., *Surv. Ophthalmol.*, 33 (1989) 381.
- McKenna, G. B., Flynn, K. M. y Chen, Y., *Macromolecules*, 22 (1989) 4507.
- McNeill, M. E., Graham, N. B., *J. Biomat. Sci. Polym. Ed.*, 7 (1996) 953.
- Mirejousky, D., Patel, A. S. y Young, G., *Biomaterials*, 14 (1993) 1080.
- Miyazaki, T., Ascmi, N., Urgami, T., *Nature*, 399 (1999a) 765-769.
- Miyazaki, T., Ascmi, N., Urgami, T., *Macromolecules*, 32 (1999b) 2082-2084.

- Morimoto, K., Fukanoki, S., Morisaka, K., Hyon, S. H., Ikada, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 37 (1989a) 2491.
- Morimoto, K., Nagayasu, A., Fukanoki, S., Morisaka, K., Ikada, Y., *Pharm. Res.*, 6 (1989) 578.
- Myoga, A. y Katayama, S., *Polym. prep.. Japan*, 36(1987) 2852.
- Nagaoka, S., *Polym. Sci.*, 21 (1989) 847.
- Ng., C. O., Pedley, D. G. y Tigue, B. J., *Br. Polym. J.*, 8 (1976) 124.
- Ohmine, I. y Tanaka, T., *J. Chem. Phys.*, 77 (1982) 5725.
- Oka, M., Ushio, K., Kumar, P., Ikeuchi, K., Hyon, S. H., Nakamura, T. y Fujita, H., *Proc. Inst. Mech. Eng. H.*, 214 (2000) 59.
- Okano, T., Bae, Y. H., Jacobs, H. y Kim, S. W., *J. Control. Rel.*, 11 (1990) 255.
- Okuyama, Y., Yoshida, R., Sakai, K., Okano, T. y Sakurai, Y., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 4 (1993) 545.
- Onuki, A., *J. Phys. Soc. Japan* 56:699 (1988) 1868.
- Oppermann, W., *Polyelectrolyte Gels: Properties, Preparation and Applications*, R.S.Harland, r.k. Prud'homme (Eds.), ACS Symposium Series, No. 480, American Chemical Society, Washington D.C. (1992).
- Osada, Y., Umezawa, K., Yamauchi, A., *Macromol. Chem.*, 189 (1988) 3859.
- Osada, H., Takahashi, K. Fujii, T. K., Tsunoda, I. y Satoh, K., *J. Int. Med. Res.*, 27 (1999) 233.
- Otake, K., Inomata, H., Konno, M. y Saito, S., *J. Chem. Phys.*, 91 (1989)1345.
- Otake, K., Inomata, H., Konno, M. y Saito, S., *Macromolecules*, 23 (1990) 283.
- Otani, Y., Tabata, Y. e Ikada, Y., *Ann. Thorac. Surg.*, 67 (1999) 922.
- Oxley, H.R., Corkhill, P.H., Fitton, J.M., Tighe, B.J., *Biomaterials*, 14 (1993) 1064.

- Patil, N. S., Dordick, J. S. y Rethwisch, D. G., *Biomaterials*, 17 (1996) 2343.
- Pedley, D.G. y Tighe, B.J., *Br. Polym. J.*, 11 (1979) 130.
- Pedley, G., Skelly, P.J., Tighe, B.J., *Br. Polym. J.*, R:99 (1980).
- Peppas, N.A., *J. Bioact. Compat. Polym.*, 6 (1991) 241-246.
- Peppas, N. A., Keys, K. B., Torres-Lugo, M. y Lowman, A. M., *J. Controlled Release*, 62 (1999) 81.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandund, W., Ichikawa, H., *Eur. Jour. of Pharmaceutics and Biopharm.*, 50 (2000) 27-46.
- Peppas, N.A., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., *J. Membr. Sci.*, 241 (1980).
- Peppas, N. A. y Franson, N. M., *J. Polym. Sci.: Polym. Phys. Ed.*, 21 (1983) 983.
- Peppas, N.A., Mikos, A.G., Preparation methods and structure of hydrogels, en: N.A. Peppas (Ed.), *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Vol.1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986, pp.1-27.
- Pititsen, O. B. y Eizner, Yu E., *Biofizika*, 10 (1965) 3.
- Prange, M.M., Hooper, H.H., Prausnita, J.M., *AIChE J.* 35 (1989) 803.
- Pywell, E., Yalkowsky, S., Collet, J., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12 (1986) 1767.
- Rao, J.K., Ramesh, D.V. y Rao, K.P., *Biomaterials*, 15 (1994) 383.
- Ratner, B. D. y Hoffman, A. S., *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ed. J. D. Andrade, ACS Symposium Series 31, American Chemical Society, Washington, pp. 1 (1976).
- Refojo, M. F., *J. Appl. Polym. Sci.*, 9 (1966) 3161.
- Refojo, M. F., *Rev Plásticos Modernos*, 27 (1987) 369.
- Ricka, J., Tanaka, T., *Macromolecules*, 17 (1984) 2916.
- Roorda, W.E., de Bleyser, J., Junginger, H.E. y Leyte, J.C., *Biomaterials*, 11 (1990) 17.

- Ross-Murphy, S. B. y McEvoy, H., *Polym. J.*, 18 (1986) 2.
- Rowley, J. A., Madlambayan, G. y Mooney, D. J., *Biomaterials*, 20 (1999) 45.
- Saito, S., Konno, M. y Inomata. H., *Adv. Polym. Sci.*, 109 (1993)207.
- Sakai, H., Doi, Y., Okano, T., Yamada, N., Sakurai, Y., Thermoresponsive Polymer Surfaces for cell cultive: análisis of the surfaces and control of the cell attachment/detachment, en: N. Ogata, S.W. Kim, J. Feijen, T. Okano (Eds.), Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems, Springer, Tokyo, 1996, pp. 229-230.
- Sandeman, S. R., Faragher, R. G., Allen, M. C., Liu, C. y Lloyd, A. W., *Br. J. Ophthalmol.*, 84 (2000) 640.
- Schacht, E., Vermeensch, J., Vandoorne, F., Vercauteren, R., Remon, J. P., *J. Control. Rel.*, 2 (1985) 245.
- Scranton, A.B., Rangajaran, B., Klier, J., *Adv. Polym. Sci.*, 120 (1995) 1.
- Schott, H. J., *J. Macromol. Sci. Phys.*, 22 (1992) 2.
- Serres, A., Baudys, M., Kim, S.W., *Pharm. Res.*, 13 (1996) 196-201.
- Shibayama, M. y Tanaka, T., *Adv. Polym. Sci.*, 109 (1993)1.
- Shibayama, M., Ikkai, F., Inamoto, S., Nomura, S. Han, C.C., *J. Chem. Phys.*, 105(10) (1996) 4358-4366.
- Shunsuke, H., Hirokawa, Y. y Tanaka, T., *J. Chem. Phys.*, 87 (1987) 1932.
- Siegel, R.A., Firestone, B.A., *Macromolecules*, 21 (1988) 3254.
- Smetana, K., *Biomaterials*, 14 (1993) 1046.
- Stanley, H. E., *Introduction to Phase Transitions and Critical Phenomena*, Oxford Univ. Press, Oxford (1971).
- Stringer, J. L. y Peppas, N. A., *J. Control. Release*, 42 (1996) 195.

- Song, S.Z., Cardinal, J. R., Kim, S. H., Kim, S. W., *J. Pharm. Sci.*, 70 (1981) 216.
- Sung, Y. K., Gregonis, D., Jhon, M.S. y Andrade, J.D., *J. Appl. Polym. Sci.*, 26 (1981) 3719.
- Suzuki, A., Tanaka, T., *Nature*, 346 (1990) 345.
- Tamura, T., Yoshida, S., Miyamoto, Y., Kawauchi, S., Satoh, M. y Komiyama, J., *Polym. Inter.*, 49 (2000) 147.
- Tanaka, T., Ishiwata, S. y Ishimoto, C., *Phys. Rev. Lett.*, 39 (1977) 474.
- Tanaka, T., *Phys. Rev. Lett.*, 40 (1978) 820.
- Tanaka, T., Fillmore, D. J., Sun, S-T, Nishio, I., Swislow, G. y Shah A, *Phys. Rev. Lett.*, 45 (1980) 1636.
- Tanaka, T., Nishio, I., Sun, S.-T., Veno-Nishio, S., *Science*, 218 (1982) 417.
- Tanaka, T., *Gels. Encycl. Polym. Sci. Eng.*, 2nd ed: 6 (1986) 514.
- Tanford, C., *The hydrophobic effect*, Wiley, New York (1986).
- Teijón, J. M., Trigo, R. M., García, O. y Blanco, M. D., *Biomaterials*, 18 (1997) 383.
- Tighe, B.J., *Br. Polym. J.*, 18 (1986) 8.
- Trigo, R. M., Blanco, M. D., Teijon, J. M. y Sastre, R., *Biomaterials*, 15 (1994) 1181.
- Tsuchida, E., Abe, K., *Adv. Polym. Sci.*, 45 (1982) 1-119.
- Vakkalanka, S.K., Brazel, C.S., Peppas, N.A., *J. Biomat. Sci. Polym. Ed.*, 8 (1996) 119-129.
- von Recum, H.A., Kim., S.W., Kikuchi, A., Okuhara, M., Sakurai, Y., Okano, T., *J. Biomed. Mater. Res.*, 40 (1998) 631-639.
- Wichterle, O., *Encyclop. Polym. Sci. and Technol.*, 1^a Ed., 15 (1971) 273.

- Wen-Fu, L. y Chih-Hsuan, S., *Journal of Applied Polymer Science*, 71 (1999) 221.
- Woerly, S., Marchand, R. y Lavallee, C., *Biomaterials*, 11(1990) 97.
- Woerly, S., *Biomaterials*, 14 (1993) 1056.
- Wood, J. M., Attwood, D. y Collett, J. H., *J. Pharm. Pharmacol.*, 34 (1982) 1.
- Yean, L., Bunel, C. y Vairon, J. P., *Makromol. Chem.*, 191 (1990a) 1119.
- Yean, L., Meslard, J. C., Subira, F., Bunel, C., Vairon, J. P., *Makromol. Chem.*, 191 (1990b) 1131.
- Yoda, R., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 9 (1998) 561.
- Yoshi, E., *J. Biomed. Mater. Res.*, 37 (1997) 517.
- Young, G., Bowers, R., Hall, B. y Port, M., *CLAO J.*, 23 (1997) 226.
- Zhao, Y. y Eichinger, B.E.; *Macromolecules*, 25 (1992) 6996.