

## **LIBERACION DE CEFAZOLINA SODICA A PARTIR DE HIDROGELES DE COPOLÍMEROS DE POLI(ACRILAMIDA-co-ACIDO METACRILICO)**

**J. L. Escobar<sup>1</sup>, D. Zaldivar<sup>2</sup>, L. Agüero<sup>2</sup>, S. Fernández<sup>2</sup> e I. Katime<sup>3</sup>**

1) Instituto Nacional de Investigaciones Fundamentales de la Agricultura Tropical, Boyeros, La Habana. Cuba

2) Centro Biomateriales. Universidad de la Habana, 10400, Vedado, La Habana. Cuba

3) Grupo de Nuevos Materiales y Espectroscopia Supramolecular. Facultad de Ciencia y Tecnología. Departamento de Química Física. Universidad del País Vasco. Bilbao. España. Correo electrónico: [issa.katime@ehu.es](mailto:issa.katime@ehu.es)

### **RESUMEN**

Se han sintetizado diferentes hidrogeles de copolímeros de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico) mediante copolimerización por vía radical en solución acuosa a 60°C utilizando como iniciador el persulfato de potasio ( $K_2S_2O_8$ ). El comportamiento de hinchamiento de los copolímeros preparados con 95, 90, 88 y 84% mol de ácido metacrílico en agua a diferentes temperaturas (25, 37 y 45°C) fue seguido gravimétricamente. En los momentos iniciales del proceso de hinchamiento ( $(M_t/M_{\max}) < 0,50$ ) se ha calculado el exponente difusional de los copolímeros y los valores obtenidos indican que el proceso de difusión es no Fickiano. A tiempos elevados (a tiempos mayores que 90 minutos) del proceso de hinchamiento se encontró que dicho proceso se ajusta al modelo propuesto por Schott (segundo orden). Por otra parte, se ha estudiado la liberación dosificada de la cefazolina sódica (CFS) a partir de los hidrogeles sintetizados. Se ha observado que el mecanismo de liberación para este tipo de hidrogeles es no-Fickiano

### **SUMMARY**

Poly(acrylamide-co-methacrylic acid) copolymers were synthesized by radical polymerization in aqueous solution at 60°C using  $K_2S_2O_8$  as initiator. The swelling behavior of films prepared with 95, 90, and 84 mol% of methacrylic acid was followed gravimetrically at 37°C in distilled water. The diffusion coefficients (D), were determined according to the Fickian law. On the other hand, the sodium cefazolin release (CFS) starting from the hydrogels synthesized in a buffer phosphate from pH = 7.4 to the temperature of 37°C was studied. The Higuchi's treatment for the formulations prepared was applied and the results indicate that the release of the CFS is controlled by the diffusion.

### **INTRODUCCION**

Los hidrogeles son sustancias poliméricas naturales o sintéticas que tienen la propiedad de hincharse en agua. Son polímeros con características particulares tales como elasticidad y capacidad de hinchamiento hasta alcanzar un equilibrio fisico-químico. Estas propiedades son consecuencia de diversos factores: i) su carácter

hidrófilo es debido a la presencia de grupos solubles en agua como: -OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, ii) algunas veces la insolubilidad es originada por la existencia de una malla o red tridimensional en su estructura, y iii) su tacto suave y consistencia elástica se encuentran determinados por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero resultante.

El fenómeno de hinchamiento puede definirse en términos de la velocidad y del estado de equilibrio, siendo de una importancia fundamental en la caracterización del material como sistema de liberación dosificada de drogas terapéuticamente activas (1 - 3). En este sentido en la actualidad se ha prestado especial interés en el desarrollo de las formas de liberación dosificada basadas en hidrogeles para modificar la bio-disponibilidad de las drogas, al ser incorporadas en matrices poliméricas hidrófilas, permitiendo que su liberación sea continua durante períodos más prolongados posibilitando de tal modo el empleo de dosis menores y la eliminación de efectos colaterales indeseables como ocurre con los antineoplásicos (4).

Para estos fines se han estudiado sistemas poliméricos como son, por ejemplo, hidrogeles de poliacrilamida, poli(metacrilamida), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(N-vinil-2-pirrolidona), poli(acrilamida-co-ácido itacónico), entre otros (5-15). El principal objetivo de este trabajo de investigación ha sido estudiar la influencia de la composición de comonómeros del copolímero poli(acrilamida-co-ácido metacrílico) en el proceso de hinchamiento y liberación de la cefazolina sódica.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

**Purificación de los monómeros.** El ácido metacrílico (AM) fue previamente purificado por destilación a presión reducida, recogiéndose la fracción entre 34 y 36 °C, a 5 mm de Hg. La acrilamida (AA), el persulfato de potasio (iniciador) y la N,N'-metilenbisacrilamida (entrecruzante) fueron empleados sin previa purificación. Todos los reactivos provenían de la firma FLUKA A.G. Se utilizó agua bidestilada (calidad inyectable) proveniente de la Industria Medico Farmacéutica (IMEFA)

**Procedimientos de polimerización. Síntesis de los hidrogeles.** Las reacciones de copolimerización se llevaron a cabo en solución acuosa a la temperatura de 60 ± 0,1°C. Los porcentajes de ácido metacrílico utilizados en la síntesis de los diferentes hidrogeles pueden verse en la Tabla 1. La reacción se realizó en ampollas de vidrio selladas a vacío, con persulfato de potasio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) al 1% y con N,N'-metilenbisacrilamida al 0,1%. En todas las muestras obtenidas el grado de conversión fue siempre superior al 95%. Los hidrogeles obtenidos se sacaron de las ampollas y se sumergieron en agua durante siete días, cambiándola repetidas veces, para eliminar posibles restos de monómero residual y las fracciones solubles de polímeros. Después los hidrogeles se cortaron en forma de discos, se dejaron secar a temperatura ambiente durante una semana y posteriormente en una estufa a la temperatura de 50 °C durante otros siete días ( $W_0$ ) hasta alcanzar peso constante.

**Técnicas de Hinchamiento.** Los discos preparados (1,00±0,05 mm) de espesor promedio y (20,00±0,05 mm) de diámetro, previamente secados, se sumergieron en 10 mL de agua destilada a la temperatura de 37°C. El estudio se llevó a cabo midiendo gravimétricamente la ganancia de agua con el tiempo de inmersión. Los valores de hinchamiento, W, reportados son los promedios de tres mediciones realizadas en cada punto experimental. El grado de hinchamiento, W, se calculó a partir de la ecuación:  $W = (W_w - W_o)/W_o$ , donde  $W_w$  es el peso del hidrogel en un tiempo t y  $W_o$  es el peso del xerogel.

**Obtención de las formulaciones.** La obtención de las formulaciones (Hidrogel - cefazolina sódica) (H - CFS) se realizó mediante el atrapado físico de la cefazolina sódica en el hidrogel. Para lograr este propósito se utilizó el procedimiento de polimerización descrito en el presente trabajo, pero adicionando en la mezcla de alimentación 1% de CFS (con respecto a la cantidad de monómero), como se indica en la Tabla 2.

**Liberación de la cefazolina sódica.** Para realizar la determinación cuantitativa de la cefazolina sódica inicialmente se preparó una curva de calibración mediante espectroscopia UV a una longitud de onda,  $\lambda$ , de 262 nm. Posteriormente, las formulaciones se sumergieron en solución de tampón fosfato (pH = 7,4) a la temperatura de 37°C y se determinaron las absorbancias en función del tiempo, con el objetivo de obtener los perfiles de liberación (concentración de cefazolina sódica liberada en función del tiempo). En la Figura 3 se muestra específicamente uno de estos perfiles de liberación para la formulación H - CFS.

## DISCUSIÓN Y RESULTADOS EXPERIMENTALES

**Estudio del proceso de hinchamiento.** Los hidrogeles del copolímero poli(acrilamida-co-ácido metacrílico) con diferentes composiciones monoméricas fueron sintetizados mediante polimerización vía radical en solución como se describe en la parte experimental. En la Tabla 1 se muestran las composiciones de las mezclas de alimentación de todos los hidrogeles obtenidos. Se pudo apreciar que los discos preparados tomaron una consistencia blanda, ligeramente elástica y de color blanco a diferencia de cuando estaban secos que eran rígidos, frágiles y transparentes. Durante el proceso de hinchamiento se observó un incremento considerable de las dimensiones de los discos y al cabo de las ocho horas, la muestra M<sub>1</sub>, comenzó a fragmentarse debido posiblemente a la baja concentración del agente entrecruzante utilizado en la obtención de los hidrogeles lo que indica que dichos hidrogeles presentan una baja densidad de entrecruzamiento.

Tabla 1. Valores de la composición, exponente difusional, n, constante de velocidad característica del sistema, k, hinchamiento máximo en el equilibrio, W<sub>máx</sub>, y coeficientes de difusión aparente, a 37°C, para diferentes hidrogeles de poli(ácido metacrílico-co-acrilamida).

Muestras	% de AM	n	k.10 <sup>2</sup> (min <sup>-n</sup> )	W <sub>máx</sub>	D <sub>a</sub> (cm <sup>2</sup> /s)x10 <sup>8</sup>
M1	95	0,7727	0,80	21,48	8,84
M2	90	0,8550	1,09	17,84	8,25
M3	88	0,9278	1,43	16,00	7,70
M4	84	0,9638	2,00	13,36	6,41

Se consideró en el trabajo que el W<sub>máx</sub> se alcanzó en todas las muestras a las 6 horas de tratamiento. En la Figura 1 se presenta la variación del grado de hinchamiento con el tiempo de tratamiento a 37°C. En dicha figura se observa un notable efecto de las composiciones de los hidrogeles con el grado de hinchamiento. Por ejemplo, para la muestra de composición M<sub>4</sub> (84% de AM) se obtuvo un grado de hinchamiento máximo de 13,36, mientras que para la muestra de composición M<sub>1</sub> (95% de AM) fue de 21,48. Este comportamiento puede ser explicado teniendo en cuenta el fuerte carácter hidrófilo

proporcionado por la introducción de unidades de ácido metacrílico en las cadenas del hidrogel. La presencia de los grupos carboxilos del ácido metacrílico favorece la formación de enlaces de hidrógeno entre dichos grupos con las moléculas de agua.

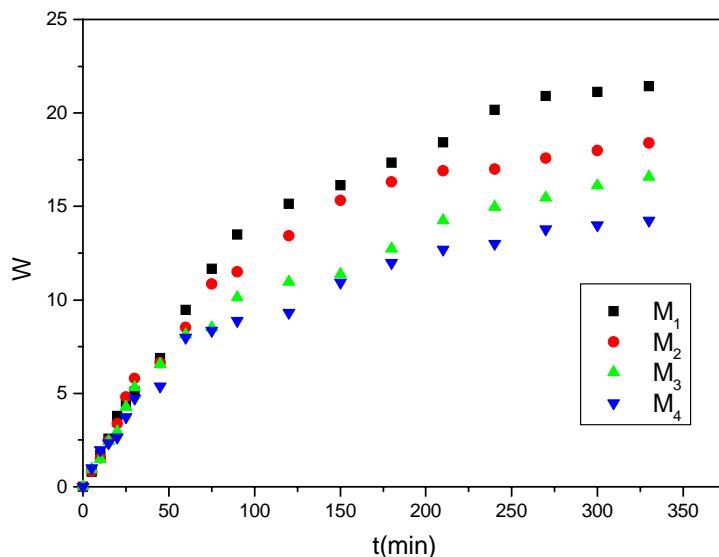


Figura 1. Variación del grado de hinchamiento de diferentes hidrogeles de poli(ácido metacrílico-co-acrilamida) en función del tiempo de inmersión, a 37°C.

Para determinar la naturaleza de la difusión del agua hacia el interior del hidrogel se utilizó la ecuación

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_{\max}}\right) = \ln k + n \cdot \ln t$$

En esta ecuación  $M_t$  y  $M_{\max}$  representan las cantidades de agua absorbida por el hidrogel en el tiempo  $t$  y a las seis horas de tratamiento, respectivamente,  $k$  es una constante característica del sistema y  $n$ , es el exponente difusional, que tiene en cuenta el modo de transporte del agua. Un valor de  $n = 0,5$  indica un mecanismo de difusión fickiana, mientras que si se cumple que  $0,5 < n < 1$  indica que la difusión es de tipo no fickiana o anómala. En el caso especial en que  $n = 1$ , el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II. Esta ecuación se aplica a los estados iniciales del hinchamiento observándose linealidad cuando se representa  $\ln(M_t/M_{\max})$  en función de  $\ln t$  hasta valores de la fracción de hinchamiento iguales a 0,6 (16).

En la Tabla 1 se muestran los valores de las constantes de difusión, así como los del exponente difusional para los hidrogeles preparados e hinchados a 37 °C. Como puede observarse, en todos los casos el valor de  $n$  es superior a 0,5 y, por tanto, este resultado indica que la difusión del agua hacia dichos hidrogeles sigue un mecanismo de difusión anómalo (no fickiano). Esto quiere decir que los procesos de difusión y relajación de tensiones de las cadenas tienen lugar en el mismo orden de tiempos, de forma tal que el predominio de un proceso sobre el otro este relacionado cuanto mayor sea la desviación con respecto al comportamiento Fickiano. En la Tabla 1 se aprecia que los copolímeros con menor porcentaje de AM presentan mayores desviaciones del comportamiento Fickiano.

A pesar de tratarse de un fenómeno de difusión anómalo para todas las composiciones estudiadas se puede llevar a cabo una estimación de los coeficientes de

difusión de la entrada del agua a través de los hidrogeles (17). La aplicación de la ley de *Fick* (18) para un proceso de hinchamiento controlado por difusión se puede expresar como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi l^2}}$$

donde D es el coeficiente de difusión, t es el tiempo y l es el grosor de la película de la película. Por tanto, para un proceso de este tipo, la representación de los valores  $M_t/M_\infty$  en función de la raíz cuadrada del tiempo,  $t^{1/2}$ , daría una línea recta de cuya pendiente se puede calcular directamente el valor de D. En nuestro caso, teniendo en cuenta los valores obtenidos del exponente n, no cabe esperar linealidad entre  $M_t/M_\infty$  y  $t^{1/2}$ . No obstante, si se puede tener una idea del coeficiente de difusión (particularmente llamado en el documento coeficiente de difusión aparente Da como se muestra en la Tabla 1) a partir de la pendiente inicial de dicha representación.

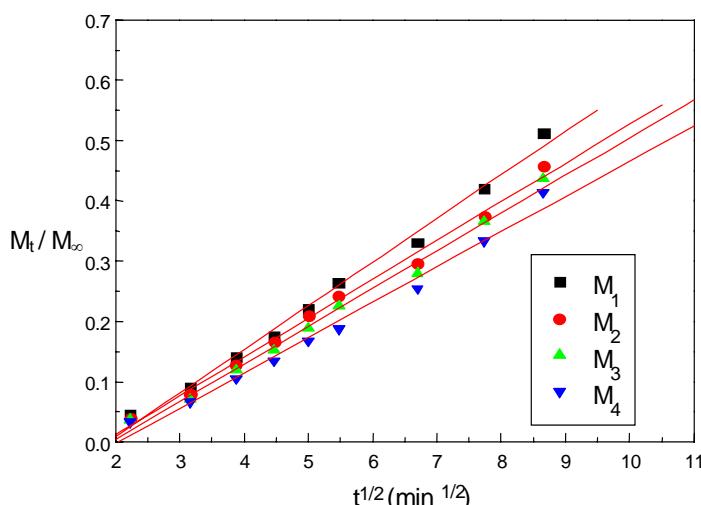


Figura 2. Variación de la fracción de la ganancia de agua ( $M_t/M_\infty$ ) en función de la raíz cuadrada del tiempo,  $t^{1/2}$ , a 37°C, para diferentes hidrogeles.

La Figura 2 representa la fracción de hinchamiento en agua frente a la raíz cuadrada del tiempo para los hidrogeles de distinta composición. Como es de esperar a medida que disminuye el porcentaje de AM en la mezcla de alimentación disminuye el coeficiente de difusión aparente.

Durante los instantes iniciales de absorción de agua a través del hidrogel inicialmente en estado vítreo, la difusión en la región vítreo es el proceso determinante de la velocidad de hinchamiento. Por tanto, la pendiente de la representación de  $M_t/M_\infty$  en función de  $t^{1/2}$  puede interpretarse como el coeficiente de difusión en la región vítreo.

**Estudio cinético de la liberación “*in vitro*” de la cefazolina sódica.** En la Figura 3 se muestran los perfiles de liberación de la cefazolina sódica a partir de los hidrogeles de poli(ácido metacrílico-co-acrilamida). En dicha figura se aprecia que la liberación de la cefazolina sódica depende de la composición de los hidrogeles empleados.

Tabla 2. Valores de composición, exponente difusional (n), constante de velocidad característica de la liberación, k, porcentaje de liberación de la cefazolina sódica y coeficientes de difusión aparente de la liberación de CFS a 37°C para hidrogeles de poli(ácido metacrílico-co-acrilamida).

Formulaciones	% de AM	Liberación de cefazolina sódica			
		% cefazolina sódica	n	kx10 <sup>2</sup> (min <sup>-n</sup> )	D <sub>a</sub> Lx10 <sup>8</sup> (cm <sup>2</sup> /s)
H-CFS I	95	57,74	0,64	3,9	26,4
H-CFS II	90	37,41	0,70	2,7	24,0
H-CFS III	84	35,86	0,75	2,3	23,1

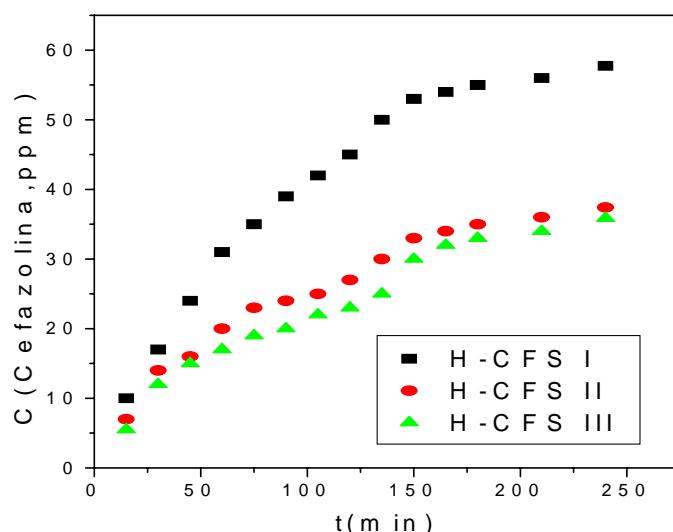


Figura 3. Variación de la cantidad de cefazolina sódica liberada, C, en función del tiempo, en condiciones fisiológicas.

En la Tabla 2 se muestran las formulaciones preparadas y los resultados de la liberación a los primeros 250 minutos. Por ejemplo, la formulación H - CFSI, que es la de mayor contenido de ácido metacrílico o sea la que tiene la capacidad de absorber mayores cantidades de agua liberó un 57,74% de cefazolina sódica y la formulación H - CFSIII, que es la de menor contenido de ácido metacrílico, liberó un 35,86% de cefazolina sódica. Esto puede deberse a la formación de canales que durante el proceso de absorción aumentan el transporte del principio activo de la matriz polimérica hacia el medio por el mismo sitio por donde entra el agua a la matriz. Es evidente que la fracción liberada no es lineal con respecto al tiempo lo cual es lógico de esperar puesto que las matrices poliméricas se hallan en estado elastomérico y no sufren ningún cambio estructural durante el periodo de liberación.

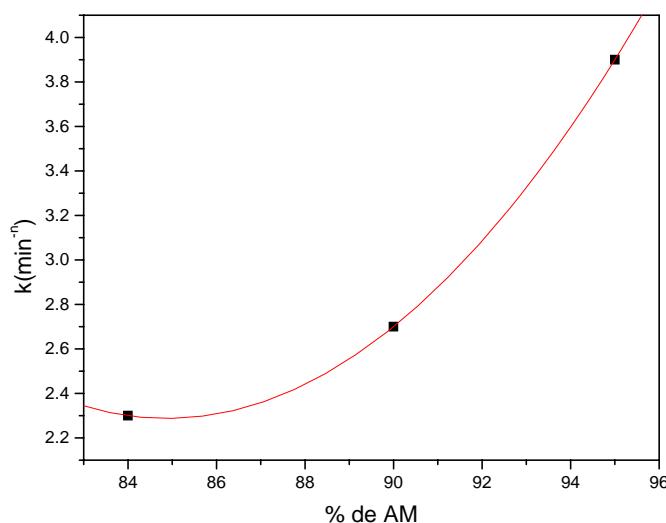


Figura 4. Variación del valor de la constante cinética,  $k$ , de la liberación de cefazolina sódica desde los hidrogeles en función del contenido de ácido metacrílico.

Para determinar también la naturaleza de la difusión de la cefazolina sódica desde los hidrogeles de poli(ácido metacrílico-co-acrilamida) se empleo la ecuación que se utilizó en el epígrafe anterior para analizar la difusión del agua hacia el interior del hidrogel, donde  $M_t/M_\infty$  es la fracción de fármaco liberado en un tiempo  $t$ ,  $k$  es la constante cinética para la liberación, que incorpora el coeficiente de difusión global del soluto y las características geométricas del sistema, y  $n$  es el exponente difusional, característico del mecanismo de liberación.

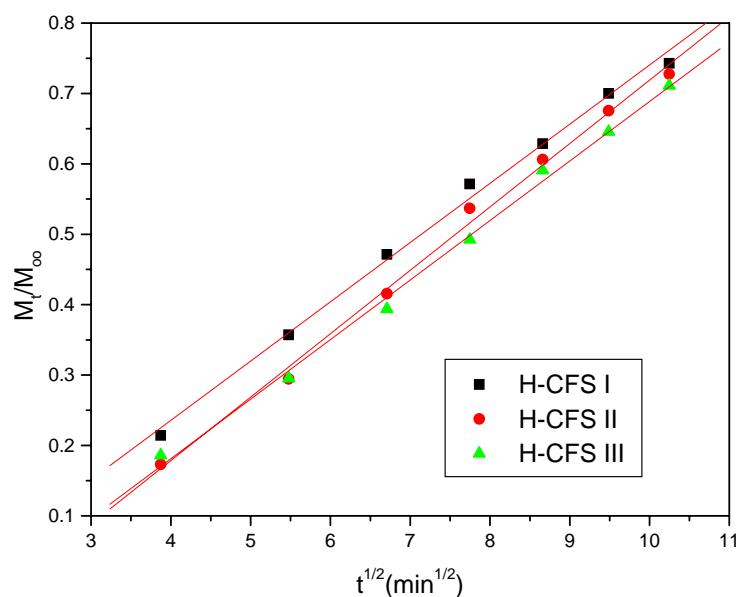


Figura 5. Variación de la fracción liberada de cefazolina sódica ( $M_t/M_\infty$ ) en función de la raíz cuadrada del tiempo,  $t^{1/2}$ , a 37°C.

Los valores  $k$  y  $n$  para la liberación de la cefazolina sódica en condiciones fisiológicas se recogen en la Tabla 2. Todos los valores de  $n$  están comprendidos entre

0,5 y 1, lo cual es indicativo de que la cinética de liberación de la cefazolina sódica desde los hidrogeles se ajusta al mecanismo de difusión anómalo (no Fickiano), es decir, la liberación del fármaco está controlada, al menos parcialmente por la relajación viscoelástica de la matriz durante la entrada del disolvente. También se puede apreciar que a medida que aumenta la concentración del componente hidrófilo, ácido metacrílico, en el copolímero, aumenta la constante de velocidad,  $k$  (Figura 4) y esto queda reflejado en los valores del coeficiente de difusión aparente de la liberación ( $D_{aL}$ ).

En la Figura 5 se representa la fracción de cefazolina sódica liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo,  $t^{1/2}$ , para los distintos hidrogeles con diferente composición. A tiempos cortos de liberación del fármaco,  $M_t/M_\infty < 0,60$ , se observa que existe una relación lineal entre ambos parámetros, confirmando que la liberación de cefazolina sódica desde las pastillas de hidrogel en equilibrio termodinámico de hinchamiento sigue un mecanismo de difusión Fickiano. A partir de las pendientes de las rectas de la Figura 5 se calcularon los coeficientes de difusión de la liberación ( $D_{aL}$ ) (véase la Tabla 2).

Al aumentar el porcentaje de ácido metacrílico en la mezcla inicial de polimerización, es mayor el valor del coeficiente de difusión obtenido para la liberación de cefazolina sódica desde el hidrogel en equilibrio termodinámico de hinchamiento (Figura 6).

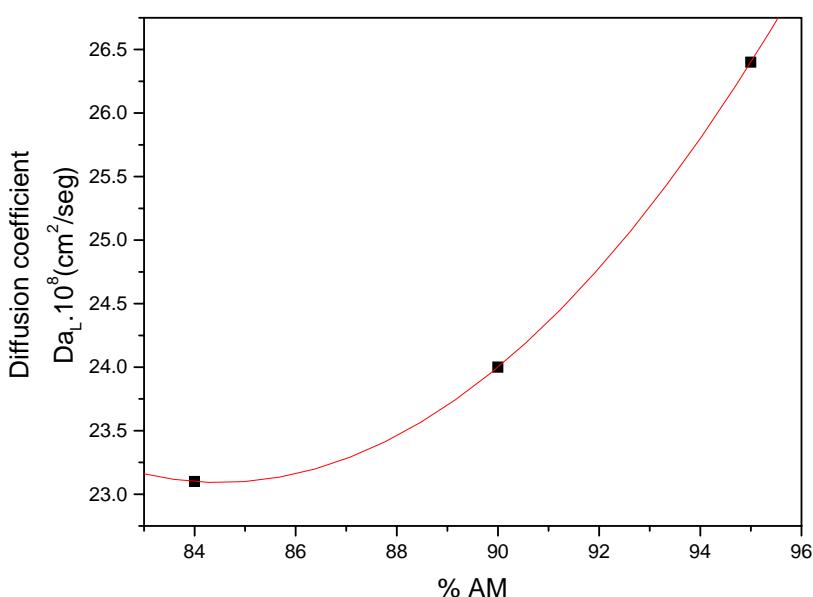


Figura 6. Variación del coeficiente de difusión de cefazolina sódica desde hidrogeles hinchados de AA/AM en función del contenido de ácido metacrílico.

Este hecho puede atribuirse a la mayor difusividad que presenta la cefazolina sódica desde la matriz polimérica como consecuencia del mayor grado de hinchamiento en el equilibrio debido al aumento del componente hidrófilo en el hidrogel. En general, el coeficiente de difusión de un soluto desde un xerogel tiene un valor pequeño y crece con el contenido de agua del mismo. Para justificar la difusión de moléculas pequeñas en polímeros y geles suele utilizarse una aproximación de la teoría del volumen libre propuesta por Yasuda (21), que incorpora el factor más importante de los hidrogeles, la hidratación. Su forma matemática es la siguiente:

$$\frac{D_{aL}}{D_o} = A \cdot \exp \left[ -B \left( \frac{1}{W_\infty} - 1 \right) \right]$$

donde  $D_{aL}$  es el coeficiente de difusión del fármaco,  $D_o$  es el coeficiente de difusión del soluto en agua,  $W_\infty$  es el grado hinchamiento en el equilibrio y A y B son constantes del sistema. La representación de  $\ln D_{aL}$  en función de  $1/W_\infty$  es una línea recta para solutos que difunden a través de la matriz polimérica. Sin embargo, *Reinhart y Pepas* (22) han reportado que la linealidad entre  $\ln D_{aL}$  y  $1/W_\infty$  se rompe para solutos de alto peso molecular, en sistemas altamente entrecruzados, para polímeros ligeramente hinchados y para materiales heterogéneos con solutos hidrofóbicos. La Figura 7 muestra la representación de  $\ln D_{aL}$  y  $1/W_\infty$  para los hidrogeles estudiados.

Como puede observarse, no existe una correlación lineal entre dichos parámetro, lo que indica que debido posiblemente al alto peso molecular y a la alta solubilidad en agua de la cefazolina sódica este ocurriendo un mecanismo de disolución-difusión que envuelve la disolución y difusión de la cefazolina sódica en el interior de los segmentos del polímero.

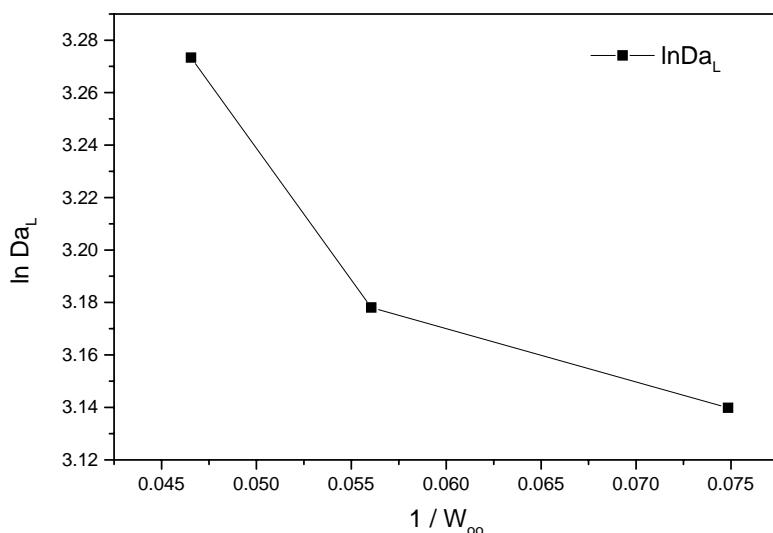


Figura 7. Representación del logaritmo del coeficiente de difusión de la Cefazolina,  $\ln D_{aL}$ , desde los hidrogeles hinchados de AA/AM en función del inverso del grado de hinchamiento en el equilibrio  $1/W_\infty$ .

## CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el grado de hinchamiento en el sistema estudiado se incrementa con diferentes parámetros como son la temperatura y el tiempo, como se representa en los datos anteriormente mostrados. También se procedió a realizar el tratamiento Fickiano para los primeros tiempos de inmersión demostrando que nuestro sistema se ajusta a este modelo. Se demostró que la liberación es a través del mecanismo de difusión aprovechando los canales creados durante el proceso de hinchamiento.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al MCYT y CYTED las facilidades dadas para la realización de este trabajo de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. B.D. Ratner y A.S. Hoffman “*Sinthetic Hydrogels for biomedical applications*” en “*Hydrogels for Medical and related Applications*”, J.D. Andrade (editor). ACS Symposium Series, Washington, D C: American Chemical Society, **31**,1(1976)
2. S.J. Holland, B.J. Tighe y P.L. Gould “*Polymer for Biodegradable Medical Device. I. The potential of Polyesters and Controled Macromolecular release Systems*”, *J. Contr. Rel.*, **4**, 155(1986)
3. H. Bronsted, J.Kopecek “*Hydrogels for site-specific oral drug delivery*”, *Process Int. Symp. Contr. Rel. bioact. Matter.*, **17**, 128(1990)
4. S. Tamburic y D.Q. Craing, *Pharm. Res.*, **13**, 279(1996)
5. N. Aubert, M. Mauzac y J. Jozefonivicz “*Anticoagulant Hydrogels derived from crosslinked dextran. II. Mechanism of thrombin inactivation*”, *Biomaterials*, **8**, 24(1987)
6. G.M. Zentner y J. Feijen, *J. Pharm. Ser.*, **68**(1979)
7. J. Crank ”*The Mathematics of Diffusion*”. Clarendon, Oxford, 239(1978)
8. M.D. Blanco, J.M. Teijón y I. Katime “*Fluorouracil released from copolymeric hydrogels of itaconic acid monoester*”, *Biomaterials*, **17**, 1061 (1996)
9. J. Román, “*Biomembranas: aportación de las macromoléculas al diseño y desarrollo de nuevos sistemas bioprotectores*”, *Revista de plásticos modernos*, **424**, 475(1991)
10. G. Härmert “*Newer 5-aminosalicylic based drugs in chronic inflammatory bowel disease*”, *Mm. J. Med.*, **93**, 199(1992)
11. M. Kamm y A. Senapati, “*Drug Management of ulcerative colitis*”, *Br. Med. J.*, **305**, 35(1992)
12. E. Schatch et al. “*Polymers for colon specific drug delivery*”, *J. controlled release*, **39**, 327(1996)
13. K.L. Shoutha et al. “*Azopolymeric hydrogel for colon targeted drug delivery*”, *Biomaterials*, **16**, 1313(1995)
14. T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874(1961)
15. H.J. Schott, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 467(1992)
16. G.E. Karada, D. Saraydin y S. Centikaya, *Biomaterial*, **17**, 67(1996)
17. S. Woerly, G.W. Plant y A.R. Harvey, *Neurosci. Lett.*, **205**, 197(1996)
18. R.L. Rill, B.R. Locke, Y. Liu y J. Dharia, *Electrophoresis*, **17**, 1304(1996)
19. C.L. Bell y N.A. Pepas, *Biomaterials*, **17**, 1203 (1996)
20. J. Cauich-Rodríguez, V. Deb y S.R. Smith, *Biomaterials*, **17**, 2259(1996)
21. H. Yasuda, C.E. Lamaze y A. Peterlin, *J. Polym. Sci, Part A-2*, **9**, 1117(1971)
22. C.T. Reinhart y N.A. Pepas, *J. Membr. Sci.*, **18**, 227(1984)