

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
clientes@cavalier.com
cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070161- -00002-0000

Fecha: 2012-08-09 10:45:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	09 070 161
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	8

1 4 1 1 2

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Via PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/SE2007/050957

Fecha de Presentación Internacional

7/Diciembre/2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 32 a 58	07/Julio/2009
Reivindicaciones:	Folios 59 a 61	07/Julio/2009
Dibujos:	Folio 63	07/Julio/2009
Prioridad:	PCT/SE2006/001405	08/Diciembre/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Un Artículo Absorbente que Contiene una Capa de Material Respirable".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para artículos absorbentes como una solución alternativa al problema para reducir el riesgo de derrame de líquido a través de una capa de

Expediente 09 070 161 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un artículo absorbente caracterizado porque por lo menos parte del material de soporte externo respirable comprende un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61F 13/514.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

La reivindicación 1 hace relación a un uso, dado que en el preámbulo que es el elemento que introduce al objeto a ser protegido refiere como sigue: *"Un artículo absorbente para absorción de exudados corporales tal como un pañal, toalla sanitaria, protector para incontinencia, pantalones absorbentes, pantiprotectores, etc."*, lo cual no es patentable de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Durante la evaluación de claridad y concisión de las reivindicaciones, esta Oficina encontró que:

- Las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 7 y 8 no son claras porque presentan efectos *"material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH"*, *"material polimérico...es capaz de experimentar una transición de fase entre una fase isotrópica y una fase nemática a temperaturas seleccionadas"*, *"material de refuerzo externo respirable tiene un grado más bajo de respirabilidad después de un cambio discontinuo en el volumen libre causado por la humectación con el fluido corporal"*, *"cambio discontinuo en el volumen libre se acciona por un cambio en la temperatura causado por el contacto con el líquido corporal, tal como orina o fluido menstrual"*, lo cual no es permitido. Las reivindicaciones deben caracterizar un producto por la forma o constitución del mismo y las partes que lo componen. No se aceptan reivindicaciones que caractericen resultados, usos, ventajas o efectos.
- Las reivindicaciones 1, 3 y 6 no son claras porque presentan términos indefinidos *"por lo menos"*, utilizado para definir el rango de varias características del producto deben eliminarse. Estos términos no permiten establecer un intervalo puntual para cada una de las características técnicas, no siendo estas precisas y por lo tanto no claras, ya que no permiten una comparación con el estado de la técnica.

En conclusión, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de claridad de acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de Prioridad: diciembre 8 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6436508	Absorbent Articles Having a Liquid Swellable Material Coated Breathable Bacsheet	20/Agosto/2002
D2	Artículo ¹	Liberación Controlada de Fármacos	Enero/2003

D1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6436508B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20020820&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (resumen) un artículo absorbente tal como compresas higiénicas que comprenden un núcleo, una lámina superior, absorbente, y la hoja posterior que son respirables por la incorporación de una hoja posterior respirable y tienen una tendencia reducida a humedecer una prenda. La lámina posterior comprende al menos una capa permeable al aire, tales como una película perforada formado una capa fibrosa que se aplica y revestido preferiblemente con un no soluble, el material que retiene líquido, tal como alcohol de polivinilo. En contacto con descarga de fluido, el material se hincha y cierra las aberturas de la capa, lo que reduce la permeabilidad del aire y prevenir el paso de líquido a través de la capa y por lo tanto a través de la hoja posterior en la prenda de la usuaria del artículo.

¹ "Liberación Controlada de Fármacos. Revista Iberoamericana de Polímeros. Volumen 4(1). Enero 2003, divulga (Fl. 95 a 100 y 101) polímeros que pueden cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura, composición del disolvente, tensión mecánica, campo eléctrico, luz, pH, presión etc, lo cual tiene una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas en química, medicina, medio ambiente, agriculturas entre otros por ejemplo en materiales absorbentes, en membranas, recubrimientos, microcapsulas etc.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El siguiente examen de patentabilidad se realizó teniendo en cuenta las objeciones señaladas en los numerales 4 y 5 de la presente comunicación.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un artículo absorbente para absorción de exudados corporales: tal como un pañal, toalla sanitaria, protector para incontinencia, pantalones absorbentes, pantiprotectores, etc., el artículo tiene una estructura absorbente y un material de refuerzo externo respirable que está debajo de la estructura absorbente, caracterizado porque por lo menos partes del material de refuerzo externo respirable comprenden un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes

¹ http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:L5L5ltWCx-8J:scholar.google.com/+liberacion+controlada+de+farmacos.+hidrogeles&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1
Expediente 09 070 161 1er Art 45

condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH.

Comparación de las características técnicas **esenciales** con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Artículo absorbente	Artículo absorbente para la absorción de exudados corporales (resumen).	Material polimérico se utiliza para recubrir superficies para controlar la permeabilidad a través de una membrana porosa (Fl. 95 a 100 y 101).
El artículo tiene una estructura absorbente y un material de refuerzo externo respirable que está debajo de la estructura absorbente, caracterizado porque	El artículo comprende una estructura absorbente (es decir, "núcleo absorbente") y un material de lámina posterior respirable subyacente a dicha estructura absorbente (resumen).	No menciona
Por lo menos partes del material de refuerzo externo respirable comprenden un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH.	No menciona.	Material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre porosa en respuesta a contacto con el líquido, los iones, la temperatura o el pH (Fl. 95 a 100 y 101).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un artículo absorbente y un material polimérico para controlar la permeabilidad.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el artículo absorbente de D1, consiste en que por lo menos partes del material de refuerzo externo respirable comprenden un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el material polimérico de D2 consiste en que hace parte de un el artículo absorbente que tiene una estructura absorbente y un material de refuerzo externo respirable que está debajo de la estructura absorbente caracterizado porque por lo menos partes del material de refuerzo externo respirable comprenden el material polimérico.

El efecto que logra el incluir un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH en una capa de material de soporte externo respirable es que provoca una respuesta rápida para reducir el riesgo de derrame de líquido ya que el cambio discontinua en el volumen libre implica un cambio abrupto de la permeabilidad de la capa de material respirable haciendo más eficiente el artículo absorbente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el artículo absorbente conocido en D1 para

Expediente 09 070 161 1er Art 45

reducir el riesgo de derrame de líquido de una capa de material de soporte externo respirable de un artículo absorbente para hacerlo más eficiente?.

Sin embargo, la utilización de un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH para hacer más eficiente el artículo absorbente, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre poroso en respuesta a contacto con el líquido, los iones, la temperatura o el pH (Fl. 95 a 100 y 101).

En consecuencia, el o la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un material polimérico que exhibe un cambio discontinuo en el volumen libre en respuesta a cualquiera de las siguientes condiciones o variables: contacto líquido, la presencia de ciertos iones, la temperatura y/o el pH de D2 en el artículo absorbente de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Respecto a las reivindicaciones dependientes, del documento D1 se determina, reivindicación 2, el material de lámina posterior se selecciona del grupo que consiste en películas perforadas películas microporosas, películas macroporosas, películas nanoporoso, películas monolíticas, no tejidos fibrosos y laminados del mismo (resumen); reivindicación 3, el material polimérico se aplica en forma de un revestimiento en al menos una superficie o región de dicho material de lámina posterior (resumen); reivindicación 4, una persona versada en la puede esperar que el material polimérico penetre dentro de las aberturas para lograr la función de cierre descrito de dichas aberturas; reivindicación 7, el material de lámina posterior respirable tiene un menor grado de transpirabilidad (inherente desde que el material de recubrimiento polimérico cierra aberturas en contacto con el líquido, reduciendo así las aberturas a través de la cual puede pasar el aire/vapor de agua después de un cambio discontinuo en el volumen libre por humectación con fluido corporal(resumen). Del documento D2 se determina, reivindicaciones 3, 4 y 5, la habilidad de la poli(N-isopropilacrilamida) y sus copolímeros para mostrar un naturaleza hidrófila por debajo de su temperatura de miscibilidad crítica inferior y su naturaleza hidrófoba por encima de ella, permiten que este polímero termosensible pueda ser aplicado como una capa sobre una superficie para que en función de la temperatura la naturaleza del recubrimiento cambie de hidrófoba a hidrófila para diversas aplicaciones (Fl. 98).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 8, no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6436508	1 - 8	Nivel Inventivo
D2	Artículo ¹	1 – 8	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para sesenta (60) días y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 AGO. 2012

Elaborado por: Yenny Marcela Campos Borda 
Revisado por: Rosa Patricia Téllez 

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 $\Leftrightarrow$ 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 indisoluble 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 (*Ilion et al., 1976; Kádela, 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, anfóliticos). 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 zwitteriónicos 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

99

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:

$$\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta \tag{4.1}$$

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:

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

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:

$$\Delta\Pi_{\text{hinchamiento}} = \Delta\Pi_{\text{mezcla}} + \Delta\Pi_{\text{elástica}} + \Delta\Pi_{\text{ión}} = 0 \tag{4.3}$$

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 $\Delta\Pi_{\text{mezcla}}$ 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 $\Delta\Pi_{\text{ión}}$ 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 $\Delta\Pi_{\text{mezcla}}$. 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 $\Delta\Pi_{\text{mezcla}}$ se emplea la teoría de Flory-Huggins, que viene dada en función de la fracción en volumen de polímero ϕ_2 :

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

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 $\Delta\P_{mezcla}$ es generalmente pequeño comparado con $\Delta\P_{ión}$ y $\Delta\P_{elástica}$. 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 fantasmas). 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:

$$\Delta\P_{elástica}^{fantasma} = -n_eRTN\left(\frac{\phi}{\phi_0}\right)^{1/3}$$

(4.5)

$$\Delta \Pi_{elástica}^{afin} = -2n_e RT \left[\left(\frac{\phi_2}{\phi_0} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} \left(\frac{\phi_2}{\phi_0} \right) \right]$$

(4.6)

donde n_e 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:

$$\Delta \mu_{1,elax} = \Delta \mu_{1,elax}^{fantasma} (1 - F) + \Delta \mu_{1,elax}^{afin} F$$

(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 afin 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 afin. 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 generadapor el potencial de Donnan viene dada por:

$$\Delta \Pi_{ion} = \frac{\Delta \mu_{ion}}{V_i} = RT \Delta C = RT \sum_i (C_i^{gel} - C_i^{externa})$$

(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 $\Delta\Pi_{don}$ es necesario estimar la concentración del polión, $C_{polión}$ la cual está dada por:

$$C_{polión} = [COO] = \alpha C_P = \alpha' f C_P \tag{4.9}$$

donde C_P es la concentración del polímero, $[COO]$ 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 Spitnik, 1947*):

$$pH = pK_a + n_0 \log (1 - \alpha' / \alpha) \tag{4.10}$$

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

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

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

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

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

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

donde d/d_0 es la relación lineal de hinchamiento y ϕ_i y ϕ son las fracciones en volúmen 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*).

[Handwritten signature and date: 20/01/2003]

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).
$\Delta(\text{temperatura})$	-Separación de fases (precipitación).
$\Delta(\text{agentes químicos o bioquímicos})$	-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 reblandece).
	-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 ⁻
Catiónicos	-NH ₃ ⁺	-NRH ₂ ⁺ -NR ₂ H ⁺ -NR ₃ ⁺

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; Seranton 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_a 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 contraiones 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; 1963*) y estos fueron aplicados a geles ensibles al pH por Gehrke y Cussler (*Gehrke y Cussler, 1989*). Estos autores mostraron que bajo ciertas circunstancias (hinchamiento en base diluida) 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 trata 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 japones 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 disminuída 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; Kutime 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 (*Manade 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. *Kodwa 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.

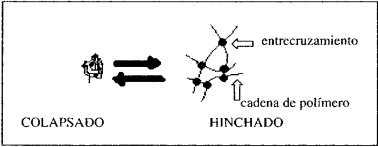


Figura 1. Estados colapsado e hinchado de un gel.

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 Pittsen y colaboradores (Pittsen 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

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 (Drust-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 metabélicas 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 (*Küdel, 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. Debido a su pequeña resistencia al desgarró, se emplean para encapsular materiales duros poco compatibles (*Küdelä, 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 polietilentereftalato 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 vítrea mediante una pequeña incisión y posteriormente se hincha absorbiendo los fluidos oculares (*Küdelä, 1987; Pedley et al., 1980*). Los hidrogeles de PHEMA han sido ampliamente utilizados en cirugía de córnea como queratoprótesis (*Crawford et al., 1996; Sundeman 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 reblandece 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; Iordanskii 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 desecada, 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	Pywell et al., 1986
	Citarabina	Trigo et al., 1994
	Cloranfenicol	Yean et al., 1990a, Yean et al., 1990b
	5-Fluorouracilo	García et al., 1994
	Fosfatasa ácida	Cantarella et al., 1993
	Insulina	Bae et al., 1989
Poli(vinil alcohol) PVA	Progesterona	Song et al., 1981
	Teofilina	De Leede et al., 1986
	Albumina	Burczack et al., 1994
	Atenolol	Morimoto et al., 1989*
	Heparina	Irigoyen et al., 1996
	Indometacina	Morimoto et al., 1989
Poli(etilenglicol) PEG	Proxifilina	Gander et al., 1989
	Teofilina	Gander et al., 1989
	Clorfenamina	Ates et al., 1994
Poli(etilenglicol-co-butilentereftalato) P(EG-BT)	Albumina	McNeil y Graham, 1996
Poli(acríamida-co-monoalquilitaconato)	Clorfenamina	Mathir et al., 1997
Poli(metacrilato-co-etilenglicol)	Albumina	Bezemer et al., 2000
Poli(ácido acrílico) PAA	Citarabina	Gómez et al., 1998
Poli(1-vinil-2-pirrolidona) PVP	5-Fluorouracilo	Blanco et al., 1996 a y b
Poli(N-isopropil acrilamida) PNIPA	Insulina	Lowman et al., 1999
Polímeros de poliéter PE	Estradiol	Balín et al., 1974
Poli(metacrilato de hidroxietilo-co-dimetilmetacrilato) P(HEMA-co-DMM)	Insulina	Davis et al., 1972
	Mateato de clorofenilamina	Lapidus y Lordi, 1968
	Salicilato sódico	Lapidus y Lordi, 1968
	Vitamina B ₁₂	Afrassiabi et al., 1987
	Cis-platino	Deurloo et al., 1990
	Procainamida	Schacht et al., 1985
		Gyselínck 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*).