

MATERIALES INTELIGENTES: HIDROGELES MACROMOLECULARES. ALGUNAS APLICACIONES BIOMÉDICAS

INTRODUCCION

Un gel se define como una red tridimensional de cadenas flexibles, constituida por segmentos conectados de una determinada manera e hinchada por un líquido. Si el líquido que solvata las cadenas es orgánico recibe el nombre de organogel, mientras que si el responsable de la solvatación es el agua, entonces se denominan hidrogeles.

Existen dos tipos de geles, en función de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional que los constituyen, físicos y químicos. En este artículo estudiaremos preferentemente algunas características de los geles químicos.

Los hidrogeles son polímeros que poseen unas características particulares. Son hidrófilos, insolubles en agua, blandos, elásticos y en presencia de agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen, pero manteniendo su forma hasta alcanzar un equilibrio físico-químico (Pedley *et al.*, 1980), mientras que en estado deshidratado (xerogel) son cristalinos (Lee, 1985). Los hidrogeles comenzaron a desarrollarse a partir de la publicación del trabajo, en 1960, de Wichterle y Limm sobre el empleo del poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) y sus derivados en algunas aplicaciones biomédicas. Las características particulares de los hidrogeles son consecuencia de los siguientes factores:

- a) su carácter hidrófilo es debido a la presencia en su estructura molecular de grupos funcionales hidrófilos como, por ejemplo: OH, COOH, CONH₂, CONH, SO₃H, etc.,
- b) su insolubilidad en agua es originada por la existencia de una malla o red tridimensional en su estructura polímera. Este entrecruzamiento puede ser debido a la existencia de fuerzas cohesivas débiles (como fuerzas de van der Waals y enlaces de hidrógeno) y a enlaces covalentes o iónicos (Bruck, 1973),
- c) su tacto suave y consistencia elástica se encuentra determinada por el monómero hidrófilo de partida y su



Issa A. Katime



Oscar Katime



Daniel Katime

Departamento de Química-Física,
Facultad de Ciencia y Tecnología.
Campus de Lejona. Universidad del
País Vasco. Apartado 644, 48080
Bilbao. E-mail: qfpkaami@lg.ehu.es

baja densidad de entrecruzamiento (Ratner y Hoffman, 1976; Chatterj, 1990; Allen *et al.*, 1992a), y d) el estado de equilibrio del hidrogel hinchado es el resultado del balance entre las fuerzas osmóticas originadas por el agua al entrar en la red macromolecular y las fuerzas cohesivas ejercidas por las cadenas macromoleculares que se oponen a esa expansión (Kudella, 1987; Andrade, 1976).

La capacidad para absorber agua e iones, sin que pierdan su forma, es de gran importancia en algunos hidrogeles naturales como los que se encuentran en los músculos, tendones, cartílagos, intestinos y la sangre. Los geles cargados o geles

ionogénicos forman un grupo especial para los cuales el grado de hinchamiento y las propiedades relacionadas con la fuerza dependen del pH del medio (Katime *et al.*, 2004).

SÍNTESIS

En la síntesis de un hidrogel, además de un monómero, se precisa de un sistema iniciador, que será el responsable de la formación de los radicales libres monoméricos que van a permitir el crecimiento de las cadenas macromoleculares, y un agente entrecruzante, ya que una característica de cualquier hidrogel es su estructura reticulada, la cual se consigue con la ayuda de dicho agente (Ratner y Hoffman, 1976; Katime *et al.*, 2004). Entre otras cosas, esa estructura tridimensional permite la presencia de disolvente en su interior (agua), que sirve tanto de medio para la reacción de polimerización como de disolvente, que provoca el hinchamiento del hidrogel.

Las fuerzas cohesivas que producen el entrecruzamiento del polímero no son 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, 1981; Janáček *et al.*, 1975). Se ha comprobado que tanto el grado como la naturaleza del entrecruzamiento, la tacticidad y la cristalinidad del

polímero, son los responsables de las características que aparecen en el hinchamiento del hidrogel.

En lo que respecta al hinchamiento, la diferencia esencial entre los polímeros entrecruzados y no-entrecruzados radica en que, en los primeros la entrada de disolvente no es capaz de separar las cadenas macromoleculares que forman el gel por estar covalentemente unidas, mientras que en geles físicos el mecanismo de solvatación puede desenredar y separar unas de las otras a medida que progresa la entrada de disolvente en la red macromolecular. Esta entrada alcanza un límite o grado máximo de hinchamiento ya que la estructura covalente no puede deformarse indefinidamente.

Una de las líneas de investigación en las que más se está trabajando en los últimos años es en la formulación de nuevos hidrogeles con mejores propiedades mecánicas, que es uno de los puntos débiles de estos sistemas, así como dotarlos de un cierto grado de "inteligencia". Diversos estudios han permitido obtener mejoras en su comportamiento mecánico, óptico o de hinchamiento, añadiendo al monómero hidrófilo otro con propiedades hidrófobas. Por tratarse de sistemas acuosos se deben tener en cuenta, además de las variables tradicionales (temperatura, concentración, etc.), otras propias de dichos medios tales como el pH, la fuerza iónica, etc.

Myoga y Katayama estudiaron las interacciones electrostáticas en geles polianfolitos, que contienen cationes y aniones en su estructura molecular. Observaron que a pH neutro se deshinchaban, mientras que a pH diferentes (mayores y menores) se hinchaban. Este comportamiento es debido a que a pH neutro todas las cargas están ionizadas, atrayéndose entre sí de modo que el resultado final es un deshinchamiento del gel; por otro lado, si una de las cargas esta neutralizada y la otra ionizada el gel se hincha.

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

APLICACIONES EN EL CAMPO DE LA BIOMEDICINA

Junto a las aplicaciones en las que los hidrogeles se usan para mantener la humedad de la tierra cultivada, como materiales absorbentes (pañales), membranas, recubrimientos, microcápsulas, productos auxiliares para la industria del papel, soportes para catalizadores, ligantes de productos farmacéuticos, aislamiento y fragmentación de biopolímeros y análisis, destacan aquellas que podemos enmarcar dentro del campo de la biomedicina. Este uso implica el cumplimiento de una serie de requisitos como son biocompatibilidad con los tejidos, inalterabilidad frente a procesos degradativos,

resistencia y propiedades mecánicas adecuadas para cada uso. En la **Figura 1** puede verse la representación esquemática del proceso de hinchamiento de un xerogel en función de algunos estímulos externos que influyen en el proceso de hinchamiento como, por ejemplo, la composición del disolvente, temperatura, iones, pH, luz, campo eléctrico, etc.

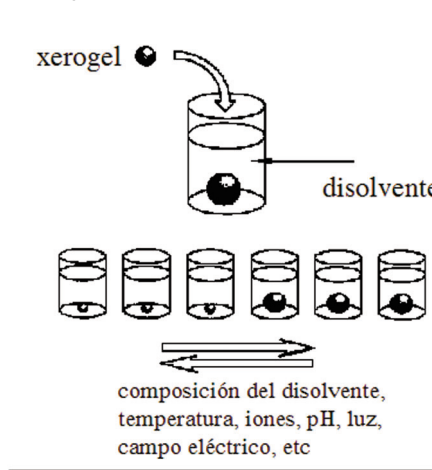
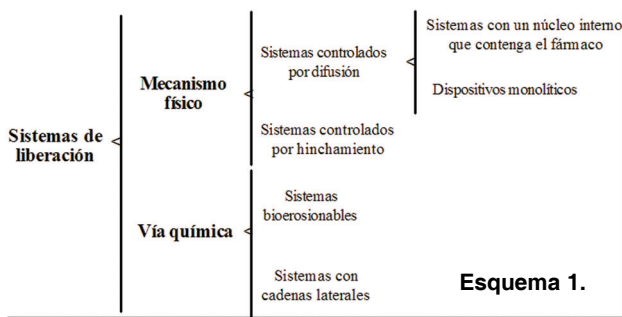


Figura 1. Representación esquemática del proceso de hinchamiento de un xerogel.

Vamos a centrar este artículo en una de las aplicaciones más interesantes de los últimos años: la liberación controlada de fármacos. De los sistemas conocidos de liberación controlada de fármacos que se han desarrollado hasta la actualidad, los más representativos son los siguientes:



Se han propuesto diversas estrategias para utilizar los hidrogeles como sistemas eficientes de liberación de fármacos. A continuación comentaremos brevemente cada uno de estos sistemas de liberación controlada de fármacos.

Sistemas de liberación. Sistemas de liberación controlados por un mecanismo físico. Aquí se pueden distinguir dos grandes grupos:

a) Sistemas controlados por difusión. El control de la cantidad de producto bioactivo que llega a una zona determinada de aplicación, se realiza mediante un fenómeno de difusión del compuesto directamente a través de la estructura molecular de un polímero, o bien a través de macro o microporos que existen en la estructura polímera. El caso más frecuente es aquel en el que

el control por difusión es una combinación de esos dos mecanismos. Los sistemas que controlan la dosificación de fármacos por un mecanismo de difusión pueden presentarse en dos formas bien diferenciadas:

a1) Sistemas con un núcleo interno que contiene al fármaco. Estos sistemas están constituidos por un núcleo central que contiene el fármaco que se quiere liberar rodeado por una membrana polimérica delgada, homogénea y no porosa (véase la **Figura 2**), la cual puede hincharse o no en el medio biológico donde se aplica (*Chien, 1983; Korsmeyer y Peppas, 1981; Peppas y Franson, 1983*).

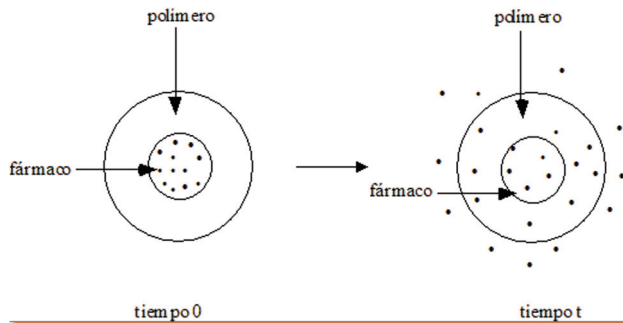


Figura 2. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada con un núcleo interno de agente activo.

El principio activo está contenido en el interior de una capa de polímero que controla la velocidad de salida. El transporte del fármaco desde el depósito interno hasta el medio exterior tiene lugar mediante un mecanismo de disolución del soluto en la interfase soluto/polímero y una posterior difusión molecular del soluto hacia el exterior, a través de los segmentos macromoleculares, bajo la influencia de un gradiente de concentración que sigue la primera ley de Fick (*Langer y Peppas, 1983*). La liberación o salida del fármaco es proporcional al tiempo y puede controlarse ajustando la geometría del artefacto empleado (cápsulas, microcápsulas, fibras huecas, liposomas, membranas, etc.), el espesor de la membrana, la diferencia de concentración a través de la membrana, las características termodinámicas del sistema (coeficiente de partición) y la estructura del polímero (coeficiente de difusión del soluto). Aunque estos sistemas pueden ser, al menos teóricamente, capaces de liberar el agente bioactivo a velocidad constante, en la práctica existen diversos factores que pueden dar lugar a desviaciones importantes de este comportamiento (*Heller, 1983; Langer y Peppas, 1983*).

a2) Dispositivos monolíticos. En estos sistemas el compuesto bioactivo se encuentra uniformemente distribuido en un soporte polimérico sólido. El fármaco puede encontrarse disuelto en la matriz polimérica o bien quedar disperso si su contenido es más elevado que el límite de solubilidad (véase la **Figura 3**). La migración del fármaco al medio que lo rodea se produce por difusión molecular a través del soporte o por difusión por los microporos existentes en la matriz polimérica. Esto hace que la solubilidad del soluto en el polímero sea un factor importante en el control de la migración.

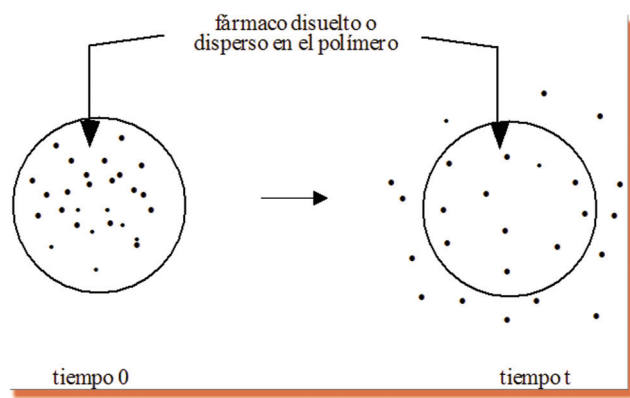


Figura 3. Sistema de liberación monolítico de difusión controlada de fármacos.

En el caso de que el fármaco esté disuelto en la matriz polimérica y para un dispositivo de liberación plano, la fracción de fármaco liberada (M_t/M_∞) se puede calcular empleando la segunda ley de Fick (*Higuchi, 1961; Peppas et al., 1980*):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2} \exp\left[\frac{-D_{ip}(2n+1)^2\pi^2}{4l^2}t\right]$$

En esta ecuación M_t y M_∞ representan, respectivamente, la cantidad de fármaco liberada en un tiempo t y la cantidad total de fármaco liberada a tiempo infinito, el cociente M_t/M_∞ es, por lo tanto, la fracción de fármaco liberado en el tiempo t , n un exponente que depende de la geometría del sistema liberador, D_{ip} el coeficiente de difusión del fármaco y l el espesor del dispositivo. Esta ecuación puede simplificarse para tiempos de liberación pequeños, es decir, para valores de $0 \leq M_t/M_\infty \leq 0,60$, de la forma siguiente:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{D_{ip}t}{\pi l^2} \right]^{0,50} = kt^{0,50}$$

donde la constante k es igual a:

$$k = 4 \left(\frac{D_{ip}}{\pi l^2} \right)^{1/2}$$

esta constante es característica del sistema hidrogel/medio de disolución.

Si el fármaco está disperso en el polímero a la concentración c_0 , mayor que la concentración de solubilidad del fármaco en el polímero, c_{is} , entonces el fármaco liberado en función del tiempo viene dada por la ecuación:

$$M_t = \frac{2C_{is}A}{\operatorname{erf}\left(\frac{x^*}{2\sqrt{D_{ip}t}}\right)} \left(\frac{D_{ip}}{\pi}t\right)^{1/2}$$

donde x^* representa la posición del fármaco que se

está disolviendo, que puede calcularse mediante la expresión

$$\left(\frac{\pi}{D_{ip}t}\right)^{1/2} \exp\left(-\frac{x^*2}{4D_{ip}t}\right) \operatorname{erf}\left(\frac{x^*}{2\sqrt{D_{ip}t}}\right) = \frac{C_{is}}{C_0 - C_{is}}$$

Korsmeyer y Peppas (1983) y Lee (1980) han propuesto también soluciones numéricas aproximadas de este problema.

Como hemos comentado antes, la interpretación del fenómeno de difusión de fármacos desde sistemas monolíticos puede realizarse utilizando la segunda ley de Fick. En cualquier caso se produce una disminución de la velocidad de migración del fármaco con el tiempo debido fundamentalmente al hecho de que el recorrido de difusión aumenta de forma continua (Cobby *et al.*, 1974; Brooke y Washkuhn, 1977; Rhine *et al.*, 1980).

Para el caso de un cilindro en forma de varilla con un radio r , donde la liberación del fármaco tiene lugar desde la superficie curvada (difusión bidimensional), entonces para liberaciones de hasta el 40% ($0 \leq M_t/M_\infty \leq 0,40$) se obtiene que:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{D_{ip}t}{\pi r^2} \right]^{0,50} - \frac{D_{ip}t}{r^2}$$

Para dispositivos con forma esférica y radio r , la liberación del fármaco es tridimensional y se obtiene, para concentraciones menores que el 40% ($0 \leq M_t/M_\infty \leq 0,40$) que

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left[\frac{D_{ip}t}{\pi r^2} \right]^{0,50} - \frac{3D_{ip}t}{r^2}$$

Años más tarde, Crank dedujo expresiones más generales para las distintas geometrías de los dispositivos de liberación que tienen en cuenta el segundo tramo del proceso. Así, ha propuesto que:

Para discos:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left[-\frac{D_{ip}\pi^2 t}{l^2}\right]$$

Cilindros:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{(2,405)^2} \exp\left[-\frac{(2,405)^2 D_{ip}t}{r^2}\right]$$

Esferas:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left[-\frac{D_{ip}\pi^2 t}{r^2}\right]$$

b) Sistemas controlados por hinchamiento. Debido a las dificultades que existen para obtener sistemas como los descritos anteriormente, capaces de liberar fármacos a una velocidad constante, se ha empezado a prestar una especial atención a los sistemas monolíticos en los que el compuesto activo se encuentra disuelto o disperso en un soporte polímero hidrófilo, entrecruzado o no, el cual se hincha sin disolverse cuando se pone en contacto con un medio acuoso (véase la **Figura 4**). Con estos sistemas es posible, al menos teóricamente, lograr una velocidad de liberación constante de cualquier fármaco (Langer y Peppas, 1981 y 1983, Lee, 1985).

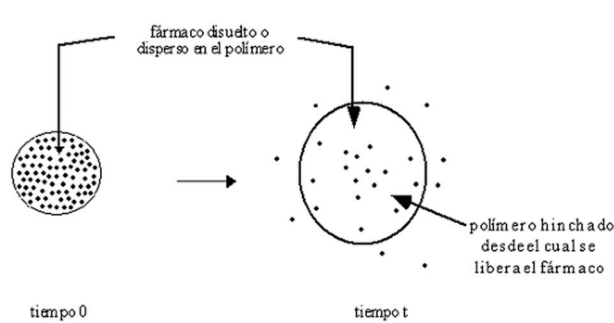


Figura 4 Esquema de un sistema de liberación de fármaco controlada por hinchamiento.

Sistemas controlados por vía química. En este caso podemos distinguir las siguientes posibilidades:

c1) Sistemas bioerosionables. En estos sistemas la liberación del fármaco está controlada por la degradación o disolución de la matriz polímera por ataque hidrolítico o enzimático a un enlace débil, ionización o protonación. Aunque hay infinitas posibilidades para el diseño de sistemas conjugados polímero - fármaco, el modelo más aceptado es el propuesto por Ringsdorf, que considera que el enlace covalente que existe entre el fármaco y el polímero debe establecerse a través de grupos funcionales que puedan ser degradados en un determinado medio fisiológico. Gracias al elevado número de posibilidades que ofrece actualmente la química macromolecular es posible combinar propiedades hidrófobas e hidrófilas, reactividad hidrolítica o incluso interacciones específicas con enzimas y receptores. Son sistemas en los que el fármaco se dispersa uniformemente en un polímero de forma similar a como se realiza en los dispositivos monolíticos, pero en estos sistemas la fase polímera va desapareciendo con el tiempo y, por lo tanto, cuando se erosiona el polímero que rodea al fármaco se produce la liberación del mismo (**Figura 5**).

En las aplicaciones farmacéuticas es interesante emplear matrices polímeras que se erosionan superficialmente debido a que en estos sistemas la liberación del fármaco sigue una cinética de orden cero.

Esta característica ofrece una ventaja en muchas aplicaciones, en comparación con los sistemas que no actúan por erosión, debido que los polímeros biodegradables son gradualmente absorbidos por el

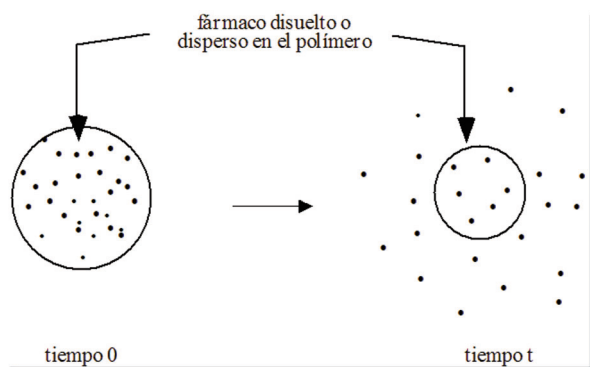


Figura 5 Representación esquemática de un sistema bioerosionable de liberación controlada de fármacos.

organismo sin que haya necesidad de una eliminación quirúrgica posterior. Sin embargo, estos sistemas también pueden tener algunos inconvenientes derivados de la naturaleza de los productos de degradación, que pueden ser tóxicos, inmunogénicos o cancerígenos (Heller et al., 1978; Bruck, 1983; Solheim et al., 1992).

Existen dos mecanismos de erosión posibles: i) homogéneo y ii) heterogéneo. Este último tiene lugar cuando la degradación se produce únicamente en la superficie de la matriz polímera. Se dice que tenemos erosión homogénea cuando la degradación tiene lugar en toda la matriz polímera. El tipo de mecanismo de erosión puede predecirse a partir de la hidrofobia y morfología de la matriz polímera. Así, cuanto más hidrófobo es el polímero mayor es la probabilidad de que prevalezca el mecanismo heterogéneo. Por consiguiente, a medida que aumenta la hidrofilia del polímero aumentan las probabilidades de tener un mecanismo de erosión homogéneo. Otro factor que contribuye a que el mecanismo de erosión sea homogéneo o heterogéneo es la morfología del polímero. Es bien conocido que muchos polímeros son semicristalinos y que en ellos los dominios cristalinos están separados de las regiones amorfas. En estos casos se ha observado que las regiones cristalinas excluyen al agua, lo que favorece que el mecanismo de erosión preferido sea el heterogéneo. Evidentemente cuanto mayor es la cristalinidad existen más posibilidades de que éste sea el mecanismo que prevalezca. Este hecho es muy interesante ya que en la práctica es el mecanismo más útil para la mayoría de las aplicaciones, debido a las siguientes razones: 1) El orden de reacción de liberación del fármaco es cero, 2) La velocidad de liberación es independiente de las propiedades físicas y químicas del fármaco, 3) Puede variarse la velocidad de liberación modificando la concentración de carga, y 4) La integridad mecánica del sistema se conserva debido a que la erosión es superficial.

Para un dispositivo cuyo mecanismo de erosión sea heterogéneo y su forma cilíndrica, esférica y/o plana se tiene que

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{c_0 r} \right]^2$$

donde M_t y M_∞ ya se han definido antes, k_0 es la constante de velocidad de erosión, c_0 la concentración inicial de fármaco cargada en el hidrogel, t es el radio en el caso de una esfera o un cilindro o el semiespesor si el dispositivo es plano. El exponente n vale 3 para esferas, 2 si se trata de cilindros y 1 si es una superficie plana. El análisis de la ecuación anterior nos dice que la única geometría que presenta una liberación de fármaco de orden cero es la plana, en las otras dos la cantidad de fármaco liberada disminuye con el tiempo (Hopfenberg, 1976).

Desde un punto de vista químico hay tres posibles mecanismos de erosión (Heller, 1980): I) Degradación de los entrecruzamientos y liberación de cadenas polímeras, II) Solubilización de polímeros insolubles en agua mediante procesos de hidrólisis, ionización o protonación de grupos laterales, y III) Degradación de enlaces lábiles de la cadena principal originando moléculas hidrosolubles de bajo peso molecular.

Los sistemas que experimentan el mecanismo de erosión química I suelen liberar muy rápidamente el fármaco. Sin embargo, estos sistemas son útiles en el caso de fármacos poco solubles en agua o que son retenidas por algún mecanismo físico (por ejemplo, enmañaramiento) en la matriz orgánica entrecruzada dificultando su liberación. Ejemplos de este tipo de comportamiento son la liberación de hidrocortisonas insolubles en agua desde gelatina entrecruzada con formaldehído (Heller, 1985) y proteínas desde hidrogel de poli(acrilamida, poli(N-vinil pirolidona) y poli(N,N-metilenbisacrilamida) (Torchilin et al., 1977). En estos casos la velocidad de liberación disminuye con el tiempo debido a que la difusión es la etapa que controla la velocidad del proceso; la velocidad de erosión es extremadamente lenta.

Los sistemas basados en el mecanismo de erosión química II son útiles en aplicaciones tópicas y orales. En este tipo de erosión la única reacción que ocurre es la solubilización de algún sustituyente lateral de la cadena macromolecular, lo que prácticamente no altera el peso molecular del hidrogel.

La principal aplicación de estos sistemas se ha centrado en el recubrimiento entérico de fármacos que son sensibles al pH. Mediante esta estrategia se pueden suministrar fármacos que ingeridos por vía oral no son liberados cuando llegan al estómago (pH muy ácido) pero que cuando se encuentran en el intestino (pH básico) comienzan a hacerlo con facilidad.

En los sistemas del tipo III, el polímero de alto peso molecular e insoluble en agua se transforma en hidrosoluble por ruptura de determinados enlaces lábiles que posee la cadena macromolecular principal. Este hecho hace útil estos sistemas para la aplicación sistemática de fármacos por vía subcutánea, intramuscular o intraperitoneal. Por supuesto, deben cumplir la condición que los productos de degradación sean com-

pletamente inicios. Entre los polímeros que se han empleado para confeccionar estos dispositivos podemos citar el ácido poliláctico, el ácido poliglicólico y sus copolímeros, la poli(ϵ -caprolactona), poliamidas, poli(orto-ésteres) y polianhídridos.

c2) Sistemas con cadenas laterales. En estos sistemas el fármaco aparece unido químicamente a una estructura polimérica de la que posteriormente se libera por ruptura hidrolítica o enzimática (véase **Figura 6**) (Dumitriu, 1994; Levenfeld et al., 1991; Vogl y Tirell, 1979). La velocidad de liberación del fármaco puede modificarse dentro de unos límites amplios si la hidrólisis del enlace es catalizada por enzimas (Kopeček et al., 1981). En general, se prefiere que la liberación del fármaco tenga lugar mejor mediante ruptura hidrolítica que enzimática (Lee et al., 1980).

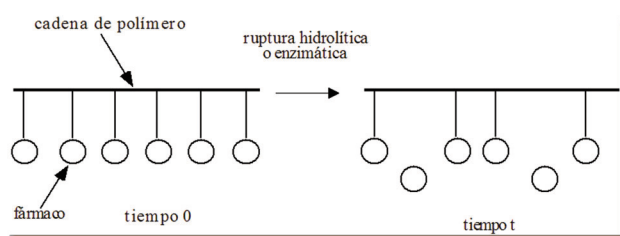


Figura 6 Sistema de liberación controlada de fármacos con cadenas laterales.

Para obtener una liberación constante del fármaco, la ruptura debe ser la etapa que controle el proceso, es decir, la más lenta. Una aplicación de este tipo de dispositivo lo ha utilizado Harris y colaboradores (1976) para diseñar un sistema polímero/herbicida, que libera el herbicida a una velocidad de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante 130 días mediante un proceso de hidrólisis. Petersen y colaboradores (1979) han desarrollado un sistema similar pero para aplicaciones clínicas, uniendo noretindrona a un poliaminoácido biodegradable (poli(hidroxialquil-L-glutamina)). Este sistema es capaz

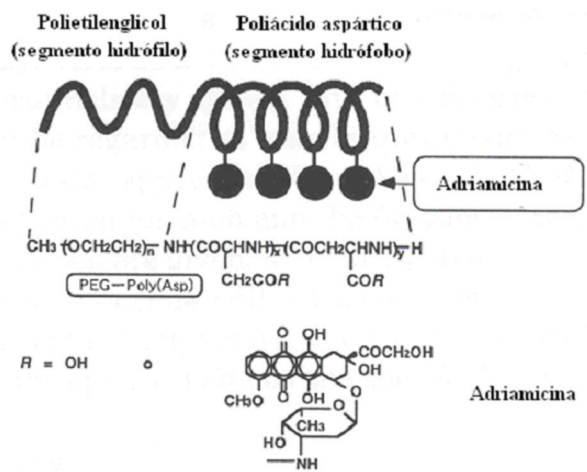


Figura 7. Hidrogel sintetizado a partir del etilenglicol y el ácido aspártico, al que se le ha unido moléculas del anticancerígeno adriamicina.

¹⁾ Esta antraciclina tiene un efecto antitumoral muy significativo sobre las leucemias, linfomas y tumores sólidos, tales como el cáncer de mama y sarcomas de partes blandas.

de liberar el fármaco de forma prácticamente constante durante más de cien días. En la **Figura 7** se muestra el caso de la adriamicina¹ que se ha unido a la parte hidrófoba de un hidrogel formado a partir de etilenglicol (parte hidrófila) y el ácido aspártico (parte hidrófoba) (Kataoka, 2000; Harada y Kataoka, 2000).

Cinética de hinchamiento de los hidrogeles. Por lo comentado anteriormente puede deducirse que en la mayoría de las aplicaciones farmacéuticas es muy importante conocer cuál es la cinética de hinchamiento de los hidrogeles que contienen el fármaco, ya que el proceso afecta su liberación. A continuación estudiaremos las posibilidades de que el hinchamiento esté controlado bien por una cinética de primer o segundo orden.

CINÉTICA DE PRIMER ORDEN.

Existen pocas teorías rigurosas sobre la cinética de hinchamiento de los hidrogeles. Li y Tanaka (1990) propusieron la siguiente expresión:

$$\frac{W}{W_{\infty}} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} B_n \exp(-t/\tau_n)$$

B_n es una constante relacionada con el cociente entre la cizalla y el módulo osmótico longitudinal, de forma

que $\sum_{n=1}^{\infty} B_n$ es igual a la unidad. Sin embargo, para va-

lores elevados de t o cuando τ_1 es mucho mayor que los otros τ_n , se pueden eliminar en la ecuación anterior los términos de τ_n superiores a $n \geq 2$, de forma que se puede escribir:

$$\frac{W}{W_{\infty}} = 1 - B_1 \exp(-t/\tau_1)$$

Se ha visto que para muchos geles B_1 suele valer ~ 1 , con lo que, si $k = 1/\tau$, tenemos

$$\frac{W}{W_{\infty}} = 1 - \exp(-kt) \quad (1)$$

que es una ecuación de primer orden, y en forma diferencial puede escribirse como:

$$\frac{dW}{dt} = k(W_{\infty} - W)$$

integrándola obtenemos:

$$\ln \left(\frac{W_{\infty}}{W_{\infty} - W} \right) = kt$$

W es el hinchamiento (expresado en g hidrogel/g xerogel) y W_{∞} es el hinchamiento cuando se alcanza el equi-

librio ($t = \infty$). En este caso k es la constante de velocidad de la reacción (expresada en g xerogel/(g hidrogel.hr). Si suponemos que la difusión del disolvente tiene lugar en una lámina de dimensiones infinitas perpendicular a la dirección de difusión (es decir, el espesor de la lámina, h , es pequeño comparado con su superficie) podemos escribir que (Crank, 1975):

$$\frac{W}{W_{\infty}} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left(-\frac{(n+1)^2 \pi^2 Dt}{h^2}\right)$$

donde D es el coeficiente de difusión (en cm^2s^{-1}), t el tiempo (en segundos) y h el espesor de la película de hidrogel. Esta ecuación converge rápidamente para tiempos elevados. Es obvio que para hinchamientos elevados h no se puede considerar constante, pero para tiempos de hinchamiento altos pueden despreciarse los términos en $n \geq 1$ así como el $\ln(8/\pi^2)$, con lo que la ecuación anterior se puede escribir de la forma:

$$\frac{W}{W_{\infty}} \approx 1 - \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{h^2}\right)$$

que es similar a la ecuación (1) suponiendo que:

$$k = \frac{\pi^2 D}{h^2}$$

con lo que podemos escribir la ecuación anterior de la forma:

$$\ln\left(\frac{W_{\infty}}{W_{\infty} - W}\right) = \left(\frac{\pi^2 D}{h^2}\right)t$$

CINÉTICA DE SEGUNDO ORDEN

Otros autores (Shoot, 1992; Robinson, 1964) han propuesto que el hinchamiento puede describirse de acuerdo a una ecuación de segundo orden:

$$\frac{dW}{dt} = k(W_{\infty} - W)^2$$

Integrando esta ecuación en el intervalo $t = 0$ (xerogel) y $t = \infty$ (hidrogel completamente hinchado) se obtiene que:

$$W = \left(\frac{k t W_{\infty}^2}{1 + k t W_{\infty}}\right)$$

Reordenando esta ecuación obtenemos que:

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{k W_{\infty}^2} + \frac{t}{W_{\infty}}$$

Considerando que $K_{\infty} = k W_{\infty}^2$ (constante de velocidad aparente de hinchamiento en el equilibrio) se tiene finalmente que

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{K_{\infty}} + \frac{t}{W_{\infty}}$$

Por lo que, representando el cociente t/W en función del tiempo, se debería obtener una recta cuya ordenada en el origen es igual a $1/K_{\infty}$ y cuya pendiente permite calcular $1/W_{\infty}$.

Otro método para determinar el orden del proceso de hinchamiento es integrando la ecuación diferencial:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{1}{A} \left(\frac{W_{\infty} - W}{W_{\infty}}\right)^2$$

cuyo resultado es:

$$\ln\left(\frac{\Delta W}{\Delta t}\right) = -\ln A + n \ln\left(\frac{W_{\infty} - W}{W_{\infty}}\right)$$

A partir de esta ecuación podemos determinar el orden del proceso de hinchamiento del hidrogel.

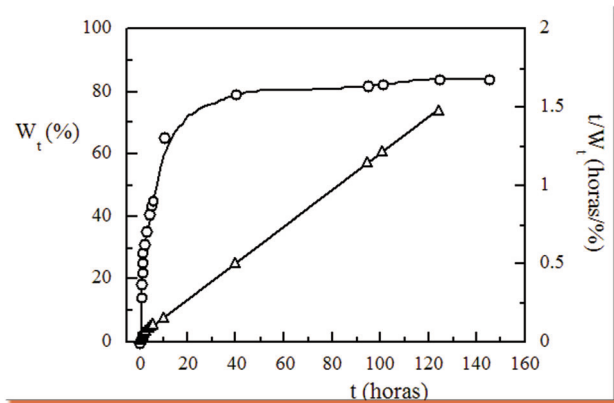


Figura 8 Variación del hinchamiento con el tiempo (O) y cinética de segundo orden (Δ) para un hidrogel de itaconato de n -alquilo, a pH neutro.

En la **Figura 8** se muestra un ejemplo de hinchamiento y cinética de segundo orden para un hidrogel sintetizado a partir de un monoitaconato de n -alquilo (Katime et al., 1998; Novoa 1999; Díaz de Apodaca, 1999), a pH = 7,0.

EFFECTO DE SOBRESHINCHAMIENTO ("OVERSHOOTING EFFECT")

Franson y Peppas (1983), Ventras et al. (1984), Kambour et al. (1966) y Overbergh et al. (1975) observaron, respectivamente, en el PHEMA, PHEMA-co-N-vinil-2-pirrolidona y en el PMMA, un comportamiento anómalo al estudiar las cinéticas de hinchamiento de estos hidrogeles. El fenómeno consiste, como se muestra en la **Figura 9**, en un sobrehinchamiento inicial seguido de una disminución del mismo hasta alcanzar el hinchamiento de equilibrio del hidrogel.

Posteriormente, el fenómeno se ha detectado en otros hidrogeles. Por ejemplo en el poli(cloruro de [2-

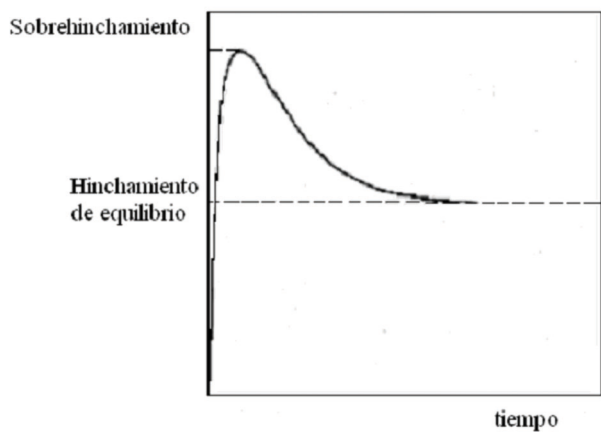


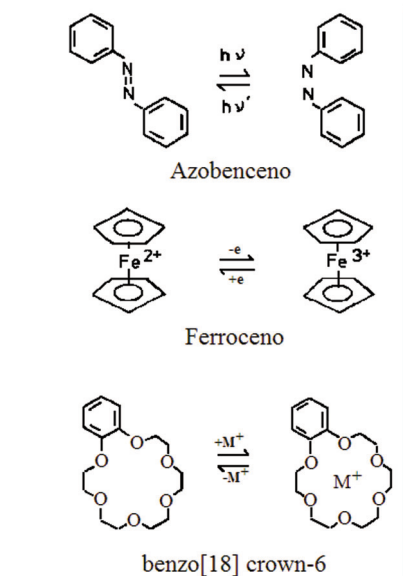
Figura 9 Representación esquemática del proceso de sobrehinchamiento en un hidrogel.

(acrililoilo)etil trimetilamonio-co-ácido acrílico), poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido metacrílico), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo-co-estirensulfonato sódico), poli(N-vinilimidazol-co-estirensulfonato sódico), etc. Este comportamiento lo han intentado explicar Peppas, Valencia y Pierola, Barrales-Rienda, y otros autores empleando diversos modelos. Estos modelos tienen sus puntos fuertes y débiles, lo que significa que ninguno de ellos es totalmente satisfactorio y capaz de explicar todos los resultados experimentales observados hasta el momento.

HIDROGELES QUE RESPONDEN A ESTÍMULOS EXTERNOS

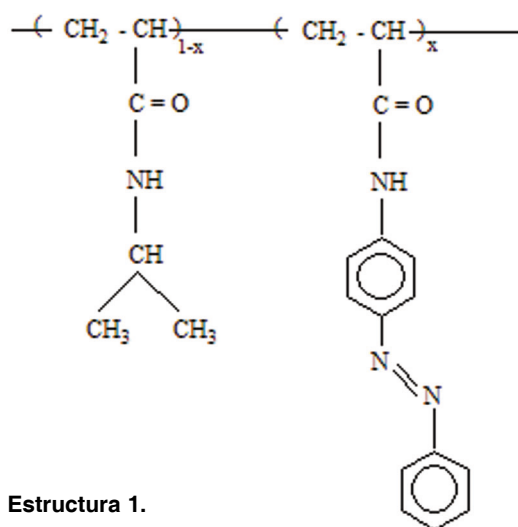
Es bien conocido desde hace muchos años que la conformación de los polímeros gobierna sus propiedades físico-químicas. Si se pudieran controlar los cambios conformacionales de cualquier polímero, por ejemplo, mediante la aplicación de estímulos externos utilizando fotones, electrones, pH, temperatura, etc., podríamos modificar sus propiedades físicas. En la actualidad se ha descrito en la bibliografía algunos polímeros que

Tabla 1. Ejemplos de algunas moléculas receptoras.



modifican reversiblemente su conformación cuando son fotoirradiados (Irie 1979, 1981, 1990; Menju et al., 1981; Kumar y Neckers, 1990). En estos casos los polímeros poseen grupos cromóforos fotoisomerizables que absorben los fotones modificando su conformación. La intensidad del cambio conformacional es proporcional a la concentración de estos grupos funcionales. Sin embargo, el compuesto debe absorber un número importante de fotones para que responda eficazmente al estímulo fotoquímico recibido.

En la **Tabla 1** se muestran algunos ejemplos de moléculas capaces de inducir cambios conformacionales en los polímeros en los que estén situados. Así, por ejemplo, el azobenceno presenta una transición *trans-cis* cuando es irradiado con luz UV. Este cambio conformacional no sólo modifica de forma importante el momento dipolar del azobenceno, que cambia de 0,50 a 3,1 D, sino también su hidrofobia (la molécula es más hidrófoba cuando su conformación adopta la forma *trans*). Si aprovechamos las propiedades termosensibles de la N-isopropilacrilamida con las fotosensibles del azobenceno para sintetizar un hidrogel con la siguiente estructura molecular:



Estructura 1.

se puede obtener un compuesto que responda indistintamente a los cambios de temperatura y radiación electromagnética. El cambio en la hidrofobia del gel puede originar también una separación de fase en el sistema, que puede medirse fácilmente determinando la variación de la transmitancia en el sistema, como se muestra en la **Figura 10**. Como puede verse en esta figura, la luz UV desplaza de forma importante la temperatura a la que aparece el cambio de fase en el sistema. Por otra parte, esta figura muestra claramente como al irradiar el azobenceno con luz UV, éste adopta la conformación *cis*, lo que se traduce en una disminución de su hidrofobia y, por lo tanto, un aumento de su solubilidad en el agua.

Si en la molécula anterior se sustituye el azobenceno por el leuconitrilo de trifenilmetano, que es una molécula capaz de variar su polaridad de forma mucho más

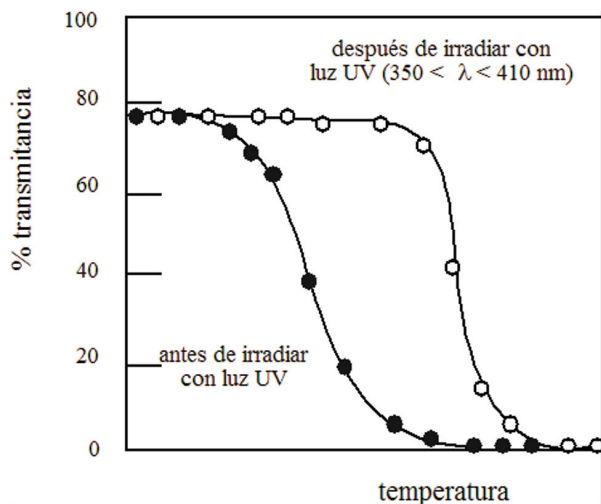


Figura 10. Variación de la transmittancia de una disolución acuosa de poli(N-isopropilacrilamida) al que se le ha sustituido parcialmente moléculas de azobenceno.

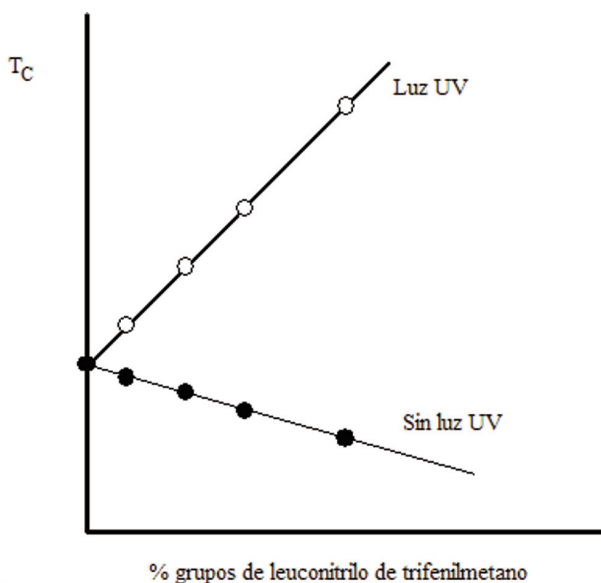


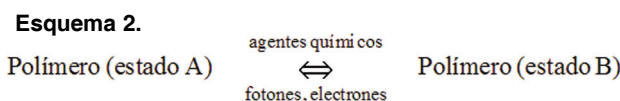
Figura 11. Temperatura de separación de fase, T_C , antes (●) y después (○) de irradiar con luz UV en geles de poli(N-isopropilacrilamida) con diferentes porcentajes de leuconitrilo de trifenilmetano, en disolución acuosa.

pronunciada, esta sustitución, como en el caso anterior, es capaz de modificar la temperatura a la que aparece la separación de fase en el gel, como se muestra en la **Figura 11**. En ella puede verse como varía la temperatura de separación de fase, T_C , para diversos geles en los que se ha variado el porcentaje de leuconitrilo de trifenilmetano, antes y después de irradiar con luz UV.

También puede observarse en la **Figura 11** que a medida que aumenta el porcentaje de los grupos leuconitrilo de trifenilmetano, la diferencia en la T_C se va haciendo cada vez mayor. Esto es debido a que también la hidrofobia del leuconitrilo de trifenilmetano varía al ser irradiado con luz UV, disminuyendo considerablemente al ser iluminado, ya que la molécula de leuconitrilo de trifenilmetano sufre un proceso de fotodisociación en el

enlace C - CN (Irie y Kungwachakun, 1986).

Un ejemplo interesante es la oxidación electroquímica del ferroceno que provoca un aumento de su hidrofobia debido a que el Fe^{2+} cambia su carga a Fe^{3+} . El ferroceno vuelve a su estado de oxidación inicial por reducción electroquímica. Otro ejemplo, es el comportamiento del benzo[18] crown-6 que es capaz de capturar cationes debido a su especial estructura molecular. La captura de cationes provoca también en esta molécula un incremento de su hidrofobia, lo que explica que cuando alguno de estos grupos se incorpore a los sustituyentes laterales de un polímero se puedan modificar sus propiedades según un esquema de este tipo:



En la **Figura 12** se ilustra de forma esquemática como el cambio conformacional en el polímero induce una variación en sus propiedades físicas, cuando el parámetro intensivo que se aplica al hidrogel es la temperatura o un agente químico.

En ausencia de estímulo externo el hidrogel cambia de estado a la temperatura T_a , mientras que después de aplicado el estímulo la transición se lleva a cabo a T_b . Entonces, si se aplica el estímulo externo al sistema a la temperatura T , intermedia entre T_a y T_b , el estado del sistema variará de Y a X isotérmicamente para un determinado valor de la concentración del agente químico, C_c (véase **Figura 12b**). En los siguientes apartados estudiaremos como influye la temperatura y el pH en los hidrogeles y como se puede utilizar esta influencia para construir dispositivos útiles.

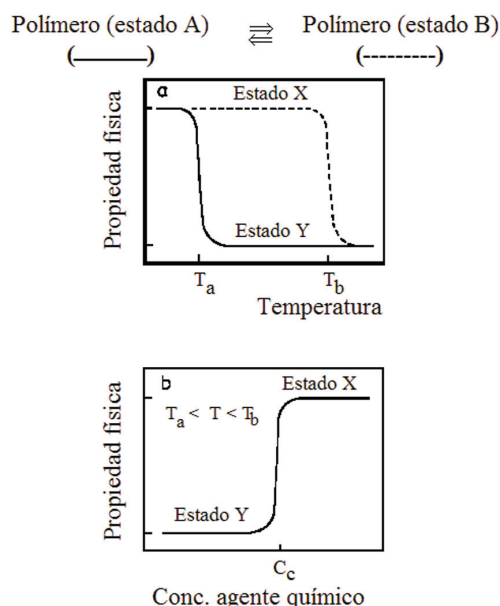


Figura 12. Representación esquemática de una transición de fase inducida en sistemas polímero: a) isotérmica y b) por un agente químico.

HIDROGELES SENSIBLES A LOS CAMBIOS DE TEMPERATURA (TERMOSENSIBLES)

La temperatura es uno de los parámetros que más 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 (1984) para geles de NIPA en agua. Posteriormente, Ito y colaboradores publicaron una serie de investigaciones en japonés en los que presentaban los resultados de la síntesis de varios geles de polímeros hidrófobos, que colapsaban al aumentar la temperatura. Demostraron la posibilidad de producir geles con diferentes varias temperaturas de transición (Shibayama y Tanaka, 1993). Posteriormente, numerosos investigadores han estudiado las aplicaciones de estos geles, entre las que se encuentran reguladores para la liberación de fármacos, biosensores y platos inteligentes para cultivos celulares. En la última década se han sintetizado diferentes tipos de hidrogeles que son sensibles no sólo a la temperatura sino también al pH, la fuerza iónica y la radiación electromagnética. Se ha visto que la variación de cualquiera de estos parámetros provoca en el hidrogel cambios estructurales interesantes, fundamentalmente por su potencial aplicación en biomedicina. Entre los hidrogeles termosensibles podemos citar entre otros, los derivados N-sustituidos de la acrilamida (por ejemplo, la poli(N-isopropilacrilamida) (Heskins y Guillet, 1968; Mukae et al., 1990; Freitas y Cussler, 1987), la poli(N,N-dietilacrilamida) (Ilavsky et al., 1985; Freitas y Cussler, 1987b), la metaacrilamida (Ito et al., 1989), la poli(acrilamida parcialmente hidrolizada) (Cussler et al., 1984), la poli(N,N-dietilacrilamida-co-metacrilato sódico) (Freitas y Cussler, 1987), agarosa (Aizawa y Suzuki, 1971), poli(acrilamida-co-N-isopropilacrilamida), Poli(N,N-dietilacrilamida-co-N-isopropilacrilamida) (Katayama et al., 1984), poli(vinil alcohol-co-acetato de vinilo) (Nord et

al., 1951), poli(ácido metacrílico) (Silberberg et al., 1957), poli(L-prolina) (Mattice y Mandelkern, 1971), poli(acrilamida-co-acrilamida sódica) (Ilavsky, 1982), poli(L-ornitina) con grupos aromáticos laterales azo (Yamamoto et al., 1990), poli(vinil alcohol) (Wenxiu et al., 1985; Burillo et al., 1989), poli(N-acriloilpirrolidona) (Abe et al., 1990), etc. De estos polímeros destacan la PNIPA (Katime et al.) y la PVME por poseer una transición de fase muy acusada y reversible, lo que permite efectuar con ellos múltiples ciclos hinchamiento - deshinchamiento.

La mayoría de los materiales se expanden cuando se calientan y si están disueltos, su solubilidad también aumenta al hacerlo la temperatura. Sin embargo, algunos polímeros presentan un comportamiento opuesto a éste. Los hidrogeles sensibles a los cambios de temperatura se caracterizan por poseer una temperatura crítica de miscibilidad inferior (LCST: "lower critical solution temperature") del polímero o copolímero en disolución acuosa (véase **Figura 13**). En general, los hidrogeles que presentan una UCST se expanden a medida que aumenta la temperatura, mientras que los que tienen una LCST se contraen. La temperatura crítica de miscibilidad superior se puede explicar fácilmente en función de las fuerzas moleculares del sistema y predecir mediante la teoría de Flory-Huggins (Flory, 1953). Sin embargo, la interpretación de la temperatura crítica de miscibilidad inferior es algo más compleja. La LCST de un polímero puede variarse copolimerizándolo con monómeros con diferentes grados de hidrofilia. 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. Los hidrogeles que contienen unidades de NIPA están dentro de los materiales que se comportan de esta forma. 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 a la que se encuentre el gel hasta las cercanías de la LCST (Dong y Hoffman, 1986; Hoffman, 1987).

Se ha demostrado que los geles heterogéneos con microestructuras porosas se pueden hinchar y deshinchar en respuesta a cambios en la temperatura a velocidades mil veces mayores que los geles homogéneos no porosos.

El hecho de que la poli(N-isopropilacrilamida) y sus copolímeros muestren propiedades hidrófilas por debajo de su LCST y una naturaleza hidrófoba por encima de ella, ha servido en su aplicación para sistemas de cultivo celular.

La mayoría de las células se adhieren y crecen en las superficies hidrófobas, como el PS, pero no ocurre lo mismo con las superficies hidrófilas. El método para

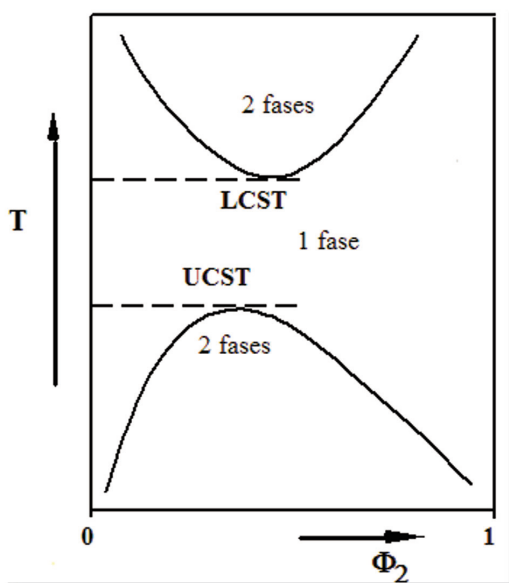


Figura 13. Curvas de demixión con las dos temperaturas críticas: la temperatura crítica de miscibilidad inferior (LCST) y la temperatura crítica de miscibilidad superior (UCST).

despegar las células que han crecido, se suele basar en el empleo de 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 de ella, la naturaleza del recubrimiento cambia de ser hidrófoba a hidrófila, de modo que las células se despegan de la superficie hidrófila.

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 estudiaron el fenómeno electrocinético en tres tipos de geles aniónicos bajo la aplicación de una corriente eléctrica, en la 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. (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 red macromolecular 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 al gel (Giannetti et al., 1988). Chiarelli y col. (1988) 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.

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, que perturba el equilibrio induciendo la transición de fase de hinchamiento o de colapso (Okano et al., 1986, 1987). Kokufuta y Tanaka (1991) sintetizaron un gel que alcanza un hinchamiento reversible y cambios en el proceso de colapso, en respuesta a la presencia de 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. 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 al calcio desarrollados por Goldbart y Kost. El sistema está compuesto por una matriz de celulosa que contiene α -amilasa y cuya actividad está regulada por el calcio. Miyazaki y col. (1999) sintetizaron un gel sensible a antígenos, basado en una red polimérica interpenetrada de acrilamida.

TRANSICIONES DE FASE DE VOLUMEN EN HIDROGELES.

Los geles son unos materiales muy interesantes debido a que presentan propiedades de los líquidos y los sólidos. Una de las propiedades más interesantes de los geles, es la transición de fase de volumen. Este es uno de los fenómenos que más ha atraído la atención, no sólo de los científicos sino también de los ingenieros, por sus implicaciones teóricas y prácticas. El estudio de la transición de fase de volumen fue iniciado por la predicción teórica de Dusek y Patterson, en 1968. Estos investigadores sugirieron la posibilidad de un cambio discontinuo en el volumen de un gel basándose en la analogía de la transición "ovillo - glóbulo" que experimentan los polímeros en solución, predicha por Ptitsyn y Eizner (1965) y más tarde puesta en evidencia por numerosos investigadores (Katime, 1983; Katime y Roig, 1974; Katime et al., 1974, 1975, 1977, 1981a, 1981b, 1984; Katime y Ramiro Vera, 1977; Katime y François, 1985; Dondos et al. 1970; Dondos y Benoit, 1973). Dusek y Patterson predijeron que no era sencillo alcanzar las condiciones necesarias para que apareciera la transición en el caso de hinchamiento libre, pero que sí sería posible su aparición para un gel bajo tensión. En cierto sentido la transición de fase de volumen de los geles es una manifestación macroscópica de la denominada transición "ovillo-glóbulo" que se observa en las cadenas macromoleculares, estudiada por Lifshitz y colaboradores (1978) y de Gennes (1972).

Tanaka (1978) observó por primera vez, en 1978, la existencia de la transición de fase en geles de poli(acrilamida) parcialmente ionizados y entrecruzados con N,N'-metileno-bis(acrilamida) en mezclas binarias de acetona - agua. Cuando la calidad termodinámica de la mezcla binaria acetona-agua disminuye al aumentar la composición de acetona se observa un deshinchamiento del gel. Esto se debe a que la acetona es un disolvente termodinámicamente pobre que hace que los segmentos de la red polimérica prefieran interaccionar entre sí que con las moléculas de la mezcla binaria. La importancia de este hecho radica en que a veces un cambio infinitesimal de una variable intensiva² del sistema puede producir un gran cambio en las propiedades extensivas³ del gel como por, ejemplo el

²) Una propiedad intensiva es aquella que tiene un valor definido en cada punto del sistema como, por ejemplo, la temperatura, la presión, los potenciales químicos, etc. El valor de una variable intensiva puede ser constante en todo el sistema o bien variar de un punto a otro.

³) Una propiedad extensiva es la que depende de la cantidad total de materia presente en el sistema como, por ejemplo, la masa, el volumen, la entropía, etc. La forma de determinar si una variable es intensiva o extensiva consiste en dividir el sistema en dos. Si la variable varía entonces es extensiva y sino intensiva.

volumen, originándose una transición de fase en el sistema. Esta transición de fase de volumen se observa no sólo cuando se modifica la composición de la mezcla sino también la temperatura, la concentración de iones, el pH y el campo eléctrico. Por otra parte, un gel es un buen sistema para estudiar fenómenos críticos, porque éste tiene lugar en un intervalo pequeño de la temperatura, composición del disolvente y pH. En los últimos años se han encontrado "nuevas fases" que son estados termodinámicamente estables entre el gel en estado "hinchado" y en estado "colapsado".

Como resultado de estos trabajos, el interés por el estudio de los geles de polímeros sensibles ha aumentado de forma espectacular a nivel mundial. En Japón, el interés en los geles sensibles se ha acelerado debido, en gran parte, a la designación de éstos materiales como un área de investigación prioritaria por parte del Ministerio de Comercio Internacional e Industria. Como ejemplo de algunas de las aplicaciones podemos citar un sistema sensible a la glucosa que permite liberar insulina.

También este comportamiento, como se muestra en la **Figura 14**, sirve para fabricar diversos sistemas inteligentes⁴ de liberación de fármacos. Estos sistemas dependen de la temperatura del paciente en los que se ha implantado el hidrogel. Cuando la temperatura corporal rebasa un determinado valor (aumento de la temperatura) el hidrogel libera el fármaco, que comienza a actuar para normalizar la temperatura del paciente. Una vez reestablecida la temperatura corporal a valores normales, la salida del fármaco de la matriz polimérica disminuye drásticamente o incluso se inhibe completamente debido a que el hidrogel recupera su volumen inicial. En definitiva, en estos sistemas la liberación del fármaco depende de la temperatura del sujeto en donde se ha implantado el módulo.

Un interesante ejemplo del comportamiento de hidrogeles termosensibles son los copolímeros formados a partir de la N-isopropilacrilamida con distintos derivados

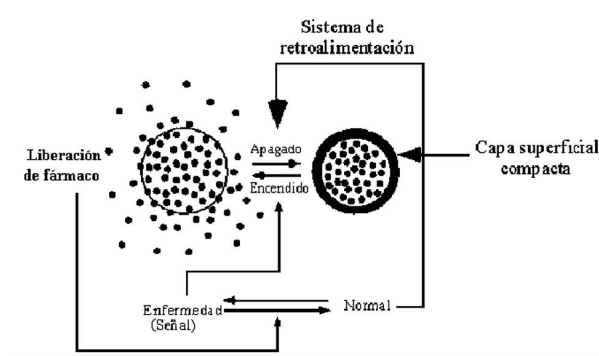


Figura 14. Representación esquemática del funcionamiento de los hidrogeles termosensibles en sistemas inteligentes de liberación de fármacos.

⁴ Los denominados materiales inteligentes pueden combinar dos o más funciones en un solo material; lo que permite a los diseñadores industriales simplificar los componentes, añadir funciones, disminuir peso y/o su volumen y reducir la complejidad y el coste para un mismo nivel de prestaciones. Estos materiales pueden ayudar a la industria fabricando los mismos productos con el mínimo de material (desmaterialización) e incrementando el uso de la mecatrónica (control inteligente de los sistemas mecánicos).

metacrílicos (metacrilato de n-butilo, n-hexilo y laurilo). Como puede observarse en la **Figura 14**, estos hidrogeles copoliméricos se hinchan hasta que la temperatura alcanza los 30 °C. A partir de esta temperatura crítica se produce una fuerte contracción del hidrogel debido a que el copolímero ha alcanzado su LCST y los segmentos macromoleculares del hidrogel prefieren interactuar mejor entre sí que con el agua.

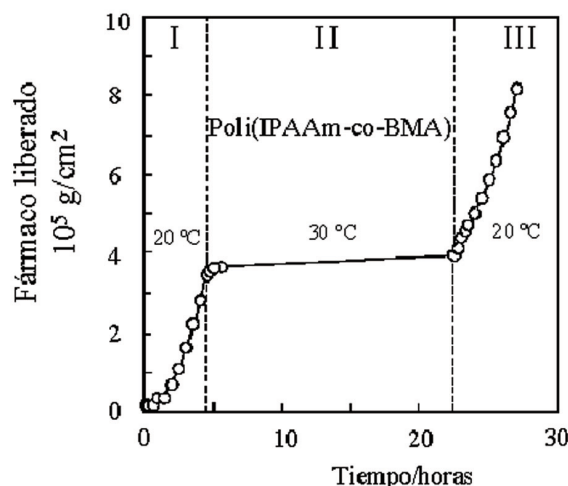


Figura 15. Indometacina liberada desde un hidrogel de poli(NIPA-co-metacrilato de butilo en el intervalo de temperatura 20 - 30°C.

Por otra parte, se ha determinado que el comportamiento hinchamiento-deshinchamiento del hidrogel depende del tipo de comonomero que se utilice en su síntesis, lo que indica la enorme importancia que juega no sólo el tipo de comonomero que se emplee sino también el sustituyente lateral del mismo. Este comportamiento se ha utilizado, como puede verse en la **Figura 14**, para liberar indometacina a partir de hidrogeles de poli(NIPA-co-metacrilato de butilo). En esta figura se representa la cantidad de indometacina que se libera en función del tiempo y de la temperatura del receptor. Como puede verse en esta figura, la liberación de indometacina depende de la temperatura a la que se encuentre el hidrogel. En el intervalo I el hidrogel a T = 20 °C, libera el fármaco de la forma que se indica en la figura. Si aproximadamente a las 4,5 horas se eleva la temperatura a 30 °C, se observa una liberación constante del fármaco, la cual permanece prácticamente constante todo el tiempo que se mantiene la temperatura a 30 °C (intervalo II). Si nuevamente se disminuye la temperatura a 20 °C, entonces se observa un aumento brusco de la concentración de indometacina liberada (intervalo III).

Hidrogeles sensibles a los cambios de pH. Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas. La red polimérica puede 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. 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.

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. 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.

Tabla 2. Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).

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

Si un hidrogel posee grupos funcionales ionizables entonces es muy probable que sea sensible a los cambios del pH del medio. Por el contrario, si el hidrogel no posee ningún grupo funcional ionizable, el pH del medio no tiene ningún efecto sobre su hinchamiento. El pH afecta a algunos hidrogeles de forma similar que la temperatura. Este tipo de comportamiento se muestra de forma esquemática en la **Figura 16** en donde, como puede verse, una determinada variación del pH del medio hace que el hidrogel se hinche, lo que conlleva un aumento del tamaño de los poros de la red polimérica, facilitando la migración de las moléculas de fármaco hacia el exterior del hidrogel (liberación).

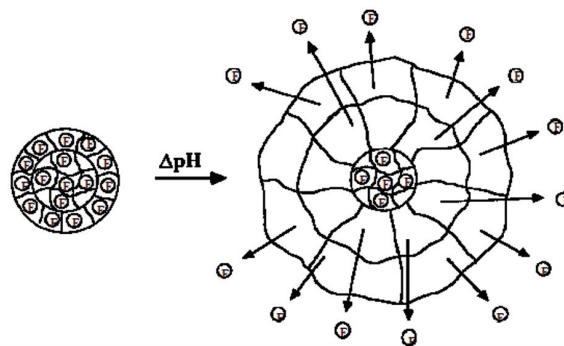


Figura 16. Representación esquemática del efecto del pH en un hidrogel conteniendo un fármaco.

Entre el pH y el grado de ionización existe la siguiente relación, propuesta por Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log \frac{(1 - a)}{a}$$

donde pK_a es el coeficiente de ionización aparente y no un parámetro que tiene en cuenta las interacciones intramoleculares que se establecen en el hidrogel. Siegel (1988) han estudiado este tipo de comportamiento, muy importante en el campo de las aplicaciones médicas.

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

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

El primer trabajo sobre el hinchamiento dinámico de redes sensibles al pH fue realizado por Katchalsky (1995) quién 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 (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 y estos fueron aplicados a geles sensibles al pH por Gehrke y Cussler. 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. (1990), desarrollaron un modelo cuantitativo para tratar las cinéticas de hinchamiento de geles sensibles al pH.

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 contraciones, tal como la reacción del ión hidrógeno con el hidroxilo para formar el agua. En la **Tabla 3** se muestran algunos de los grupos funcionales que son sensibles a los cambios de pH del medio. Dependiendo de la existencia y del número de estos grupos en la estructura molecular de los monómeros que se empleen en la síntesis del hidrogel, se observará un mayor o menor hinchamiento del mismo (Albin et al., 1987).

En la **Figura 17** se muestra cómo el hidrogel se va hinchando por efecto del cambio de pH. El hidrogel se somete a valores de pH que van desde 3,0 (ácido) hasta ~12,0 (básico). Cualquier aumento del pH hace que el material reaccione hinchándose, de forma que cuando alcanza el pH neutro el hidrogel ha cambiado

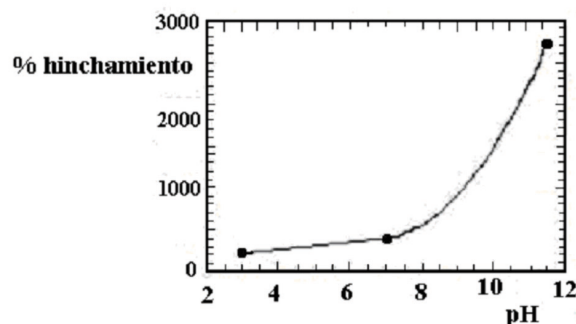


Figura 17. Variación del porcentaje de hinchamiento en hidrogel de poli(acrilamida-co-monoitaconato de isopropilo) en función del pH del medio.

un 1.300% su volumen inicial. Sin embargo, también se observa otro fenómeno y es que a medida que el pH se va haciendo menos ácido, es necesario esperar más tiempo para que se alcance el equilibrio de hinchamiento en el hidrogel. Este aumento casi exponencial del grado de hinchamiento en este tipo de hidrogel los hacen interesantes en aplicaciones como la fabricación de filtros y biosensores. Como puede observarse cuanto mayor es el pH más elevado es el porcentaje de hinchamiento que experimenta el hidrogel. Este comportamiento es muy interesante ya que permite la utilización de un mismo hidrogel para diferentes aplicaciones. Katime y colaboradores han sintetizado distintos hidrogel empleando derivados del ácido itacónico como comonomeros y han encontrado un fuerte efecto del pH en el hinchamiento.

Una aplicación interesante de este tipo de comportamiento consiste en la fabricación de membranas de filtración de diámetro de poro variable con el pH. Dependiendo del grado de hinchamiento que experimente el hidrogel con el pH se podrían construir dispositivos con diámetros internos muy pequeños e incluso nulos, útiles para determinadas aplicaciones. Asimismo, este tipo de hidrogel se podrían emplear como válvulas de cierre inteligentes, control de flujo de fluidos, micro-bombas que operen sin necesidad de energía eléctrica, etc.

En los últimos años se han sintetizado también hidrogel iónicos (aniónicos y catiónicos). En éstos, el comportamiento frente al pH es diametralmente diferente tal y como puede verse en la **Figura 18**. Por ejemplo, si el hidrogel es aniónico se hinchara si la disolución en la que se encuentre es básica y tendrá un comportamiento diametralmente opuesto cuando el pH de la disolución sea ácido. Para hidrogel catiónicos se observa un comportamiento contrario.

Tabla 3. Grupos sensibles a los cambios del pH.

Grupos aniónicos	-COO ⁻	OPO ₃ ⁻	-OSO ₃ ⁻	-SO ₃ ⁻	-OCS ₂ ⁻	-OPO ₃ ²⁻	-PO ₃ ²⁻	PO ₂ ²⁻	-SiO ₂ ²⁻
Grupos catiónicos	-N ⁺	-NH ⁺	-NH ₂ ⁺	-NH ₃ ⁺	-NRNH ₂ ⁺	-NR ₂ H ⁺	-NR ₃ ⁺	-S ⁺	-P ⁺

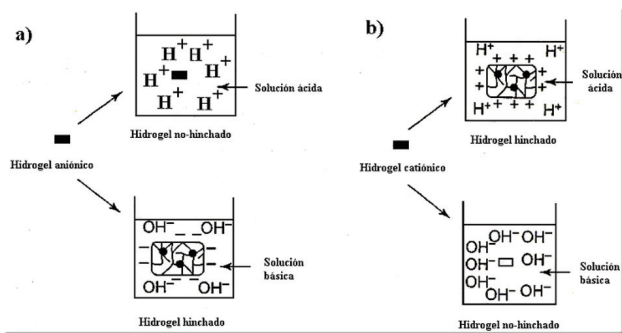


Figura 18. Comportamiento de hidrogeles aniónicos y catiónicos en función del pH de la disolución.

Las aplicaciones descritas anteriormente son sólo una pequeña muestra de las posibilidades de estos materiales. No sería muy exagerado decir que éstas dependen únicamente de la imaginación del investigador, por lo que en un futuro no muy lejano veremos muchas más aplicaciones sorprendentes e interesantes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al MCYT y a la Universidad del País Vasco las ayudas que hicieron posible la realización de este trabajo. Un agradecimiento especial al Prof. Pascual Román Polo por sus acertadas sugerencias.

REFERENCIAS

1. Abe T, Egawa H, Ito H y Nitta A, *J. Appl. Polym. Sci.*, 40, 1223 (1990)
2. Aizawa M y Suzuki S, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 44, 2967 (1971)
3. Allen PEM, Bennett DJ y Williams DRG, *Eur. Polym. J.*, 28, 347 (1992)
4. Anderson JM, *Polym. Sci. & Technol.*, 14, 11(1981)
5. Brooke D y Washkuhn FJ, *J. Pharm. Sci.*, 66, 159 (1977)
6. Bruck SD (Editor) "*Controlled Drug Delivery*", Volúmenes I y II. CRC Press, Boca Raton, Florida 1983
7. Bruck SD, *Biomater. Med. Devices, Artif. Org.*, 1, 79 (1973)
8. Bruck SD, *J. Biomed. Mater. Res.*, 7, 387 (1973)
9. Burillo G, Canizal G y Ogawa T, *Rad. Phys. Chem.*, 33, 351 (1989)
10. Chatterj PR, *J. Appl. Polym. Sci.*, 44, 401 (1990)
11. Chiarelli P y De Rossi D, *Progress in Colloid & Polymer Sci.*, 48 (1988)
12. Chien YW "*Polymeric Materials in Medication*". Gebelin CG y Caraher CE (Editores), Plenum Publishing Co., Londres 1983
13. Cobby J, Mayersohn M y Walker GC, *J. Pharm. Sci.*, 63, 725 (1974)
14. Crank J "*The Mathematics of Diffusion*", Clarendon Press, Oxford, 1975 de Gennes PG, *Phys. Lett. A.*, 38, 339 (1972)
15. Dondos A y Benoit H, *Macromolecules*, 6, 242 (1973)
16. Dondos A, Rempp P y Benoit H, *J. Polym. Sci., Part C*, 30, 9 (1970)
17. Dumitriu S (Editor) "*Polymeric Biomaterials*". Marcel Dekker, Nueva York 1994
18. Flory PJ "*Principles of Polymer Chemistry*", Cornell University Press, Ithaca, Nueva York, 1953
19. Franson NM y Peppas NA, *J. Appl. Polym. Sci.*, 28, 1299 (1983)
20. Freitas RFS y Cussler EL, *Chem. Eng. Sci.*, 42, 97 (1987b)
21. Giannetti G, Hirose Y, Hirokawa Y y Tanaka T "Effects of D.C. Electric Fields on Gels" en "*Molecular Electronic Devices*" Carter FL, Siatkowski RE y Wohltjen H (Editores), Elsevier Science, pages 369-380 (1988)
22. Grimshaw PE, *Chem. Engin. Sci.*, 45(9), 2917 (1990)
23. Harada A y Kataoka K, *Protein Nucleic Acid Enzyme*, 45(7), 1265 (2000)
24. Heller J "*Biocompatible Polymer, Metals y Composite*". Szycher M (Editor), Technomic Publishing, Londres 1983
25. Heller J en "*Medical Applications of Controlled Release*". Langer B y Wise D (Editores). CRC Press, Boca Raton, Florida 1985
26. Heller J, Baker RW, Gale RM y Rodin JO, *J. Appl. Polym. Sci.*, 22, 1991 (1978)
27. Heller J, *Biomateriales*, 1, 51 (1980)
28. Heskins M y Guillet JE, *J. Macromolec. Sci. Chem.*, A2, 1441 (1968)
29. Higuchi T, *J. Pharm. Sci.*, 50, 874 (1961)
30. Hirokawa Y y Tanaka T, *J. Chem. Phys.*, 81, 6379 (1984)
31. Ilavsky M, Hrouz J y Havlicek I, *Polymer*, 26, 1514 (1985)
32. Ilavsky M, *Macromolecules*, 15, 782 (1982)
33. Irie M y Kungwachakun D, *Macromolecules*, 19, 2476 (1986)
34. Irie M, Menju A y Hayashi K, *Macromolecules*, 12, 1176 (1979); Irie M, *Adv. Polym. Sci.*, 94, 27 (1990); Irie M, *Pure Appl. Chem.*, 62, 1495(1990b); Irie M, Hirano S, Hashimoto K y Hayashi K, *Macromolecules*, 14, 262 (1981)
35. Ito S, Hirasa, O y Yamauchi A, *Preprints, IUPAC Intern. Symp.*, Seúl, Junio de 1989, pag. 477
36. Janáček J, Stoy A y Stoy V *J Polym. Sci. Polym. Symp.*, 53, 299 (1975)
37. Kambour RP, Karasz FE y Daane JH, *J. Polym. Sci.*, 4, 327 (1966)
38. Kataoka K, *Gene Medicine*, 4(1), 156 (2000)
39. Katayama S, Hirokawa Y y Tanaka T, *Macromolecules*, 17, 2641 (1984)
40. E. Rodriguez e I. Katime, *Macromolecular Materials & Engineering*, 288(8), 607 (2003)
41. Katime I, *British Polymer J.*, 15, 117 (1983)
42. Katime I y François J, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 81, 705 (1985)
43. Katime I y Ramiro Vera C, *Eur. Polym. J.*, 13, 783 (1977)
44. Katime I y Roig A, *Anal. Quím. (Madrid)*, 70, 853 (1974)
45. Katime I, Gutiérrez Cabañas P y Ramiro Vera C, *Polym Bull.*, 5, 25 (1981b)
46. Katime I, Ibarra X y Valenciano RB, *Eur. Polym. J.*, 17, 509 (1981a)
47. Katime I, Katime O y Katime D "*Los Materiales Inteligentes de este Milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones*". Servicio editorial Universidad del País Vasco, Bilbao 2004

REFERENCIAS

48. Katime I, Ramiro Vera C y Figueruelo JE, *Eur. Polym. J.*, 13, 451 (1977)
49. Katime I, Roig A y Gutiérrez-Cabañas P, *Eur. Polym. J.*, 10, 897 (1974)
50. Katime I, Roig A, Gutiérrez Cabañas P y Katime A, *Anal. Quím.* (Madrid), 71, 563 (1975)
51. Kokufuta E y Tanaka T, *Macromolecules*, 24, 1605 (1991)
52. Kopecek J, Rejmanova P y Chytry V, *Makromol. Chem.*, 182, 799 (1981)
53. Korsmeyer RW y Peppas NA "Controlled Release Delivery Systems". Roseman TJ y Mansdorf SZ (Editores), Marcel Dekker, Nueva York, 1983
54. Kumar GS y Neckers DC, *Chem. Rev.*, 62, 1495 (1990)
55. Kurauchi T, Shiga T, Hirose Y y Okada A "Polymer Gels", Plenum Press, Nueva York 1991
56. Pérez L, Sáez V, Hernández E, Herrero MT, Rodríguez E y Katime I, *Polym. Intern.*, 54(6), 963-971 (2005)
57. Langer R y Peppas NA, *Biomaterials*, 2, 201 (1981); *J. Macromol. Sci. Rev., Macromol. Chem. Phys.*, 23, 61 (1983)
58. Lee ES, Kim SW, Kim SH, Cardinal JR y Jacobs H, *J. Membr. Sci.*, 7, 293 (1980)
59. Lee PIJ, *J. Membr. Sci.*, 7, 245 (1980); *Eur. Pat. Appl.*, 11, 31 (1985)
60. Levenfeld B, San Román J, Bunel C y Vairon J-P, *Makromol. Chem.*, 192, 793 (1991)
61. Li Y y Tanaka T, *J. Chem. Phys.*, 92, 1365 (1990)
62. Lifshitz IM, Grosberg AY y Khoklov AR, *Rev. Modern Phys.*, 50, 683 (1978)
63. Mattice WL y Mandelkern L, *Macromolecules*, 4, 271 (1971)
64. Menju A, Hayashi K y Irie M, *Macromolecules*, 14, 755 (1981)
65. Mukae K, Bae YH, Okano T y Kim SW, *Polym. J.*, 22, 206 (1990)
66. Nord FF, Bien M y Timasheff SN, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 289 (1951)
67. Novoa R "Liberación controlada de fármacos mediante el empleo de hidrogeles poliméricos". Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. Bilbao 1999
68. Okano T, Aoyagi T, Kataoka K, Abe K, Sakurai Y, Shimada M y Shinohara I, *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 919 (1986); Okano T, Uruno M, Sugiyama N, Shimada M, Shinohara I, Kataoka K y Sakurai Y, *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 1035 (1986); Okano T, Miyajima M, Komada F, Imanidis G, Nishiyama S, Kim SW y Higuchi WI, *J. Control. Rel.*, 6, 99 (1987)
69. Osada Y, Umezawa K, Yamauchi A, *Makromol. Chem.*, 189, 3859(1988)
70. Paul DR y McSpadden SK, *J. Membr. Sci.*, 1, 33 (1976)
71. Pedley DG, Skelly PJ y Tighe BJ, *Br. Polym. J.*, 12, 99 (1980); Pedley G, Skelley PJ y Tighe BJ, *Brit. Polym. J.*, 12, 99 (1980)
72. Peppas NA y Franson NM, *J. Polym. Sci.: Polym. Phys. Edn.*, 21, 983 (1983)
73. Peppas NA, Gurny R, Doelker E y Buri P, *J. Membr. Sci.*, 7, 241 (1980)
74. Ratner BD y Hoffman AS "Hydrogels for Medical y Related Applications". Editor J.D. Yrade, ACS Symposium Series, 1976
75. Rhine W, Sukhatme V, Hsieh D y Langer R "Controlled Release of Bioactive Materials", pag. 83. Baker R (Editor), Academic Press, Nueva York, 1980
76. Robinson ID, *Photograph. Sci. Eng.*, 8, 220 (1964)
77. Ross-Murphy SB y McEvoy H, *Polym. J.*, 18, 2 (1986)
78. Shibayama M y Tanaka T, *Adv. Polym. Sci.*, 109, 1 (1993)
79. Siegel RA y Firestone BA, *Macromolecules*, 21, 3254 (1988)
80. Solheim E., Pinholt EM, Bang G. y Sudmann E., *J. Biomed. Mater. Res.*, 26, 791 (1992)
81. Tanaka T, *Phys. Rev.*, A17, 763 (1978)
82. Tanaka T, Nishio I, Sun ST y Ueno-Nishio S, *Science*, 218, 467 (1982)
83. Torchilin VP, Tischenko EG, Smirnov VN y Chazov EL, *Biomed. Mater. Res.*, 11, 223 (1977)
84. Vogl D y Tirrell D, *J. Macromol. Sci. Chem.*, 13, 415 (1979)
85. Wenxiu C, Huaying B y Manwei Z, *Radiat. Phys. Chem.*, 26, 43 (1985)
86. Wichterle O y Lim D, *Nature*, 185, 117 (1960)
87. Yamamoto Y, Nishida A, Takimoto T y Nagai A, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, 28, 67 (1990)



General informacion

The 1st European Chemistry Congress (1st ECC) will take place from Sunday, 27 August until Thursday, 31 August 2006. Exhibition will be open from Sunday, 27 August until Wednesday, 30 August 2006.

Contacts:

Scientific Committee

Peter Kundig, Co-Chairman
University of Geneva

e-mail: peter.kundig@chiorg.unige.ch

Congress Secretariat

Franciska Morlin

Chemol Travel Congress Department
phone: +36 1 266 7032

fax: +36 1 266 7033

e-mail: euchems@chemoltravel.hu