

# Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos

HYDROGELS. POTENTIALS BIOMATERIALS FOR CONTROLLED DRUG DELIVERY

Alejandro Arredondo Peñaranda<sup>1,Ψ</sup>, Marta Elena Londoño López<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Ingeniería Biomédica. Escuela de Ingeniería de Antioquia-Universidad CES, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica EIA-CES (GIBEC), Línea de Biotecnología en Salud y Biomateriales, Colombia

Recibido 1 de agosto de 2008. Aceptado 1 de junio de 2009

---

**Resumen**— Con los métodos tradicionales de liberación de medicamentos se obtienen controles muy pobres sobre los niveles de fármaco óptimos terapéuticos que demandan los tratamientos. Estas imprecisiones provocan que el medicamento, que en principio puede ser efectivo para tratar la enfermedad, no se administre ni en la cantidad ni el tiempo ni el lugar esperado para que el tratamiento sea eficaz. De otro lado, el avance creciente en los últimos años sobre hidrogeles con facultades de liberadores trae nuevas alternativas para que un control preciso pueda ser aplicado en la administración de medicamentos. En la presente revisión se indican las propiedades que despiertan el interés sobre estos biomateriales, además de las condiciones de los fármacos que deben ser tenidos en cuenta, para luego ilustrar las bases que involucran el diseño y la construcción de dispositivos liberadores ideales a partir de hidrogeles.

**Palabras clave**— Control de liberación, Fármaco, Hidrogel, Nivel óptimo terapéutico.

**Abstract**— With traditional methods in drug release, poor controls are obtained about the ideal therapeutic levels that are required by the treatments. Due to these anomalies, the drug that initially was effective for the treatment of aforementioned disease, may not be administered in the required amount, at the right time and the expected location for effective treatment. On the other hand the rise, in recent years, about hydrogels as delivery systems, shows new alternatives to do an exact control in the field of drug delivery. In the present review, are shown the main properties about these interesting biomaterials, in addition to the drug conditions to be taken into account and then the basis that involve design and production of drug delivery systems based on hydrogels.

**Keywords**— Release control, Drug, Hydrogel, Ideal therapeutic level.

---

## I. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de todo tipo de enfermedades requiere de diferentes clases de fármacos que se administran principalmente por vía oral o intravenosa. Dicha administración conlleva varios inconvenientes como son el poco control de los niveles necesarios del medicamento en el plasma, lo que hace ineficiente el tratamiento además de los efectos colaterales que

se derivan del paso de estos fármacos por regiones ajenas al lugar donde se produce la afección. El estudio de la liberación controlada de sustancias activas en los sistemas vivos se presenta como una alternativa de solución a la anterior situación y por tanto ha concentrado gran atención en las últimas dos décadas [1-2], y ha sido abordado con especial interés desde las ciencias de nuevos materiales [3-4] y las ciencias

<sup>Ψ</sup> Dirección para correspondencia: [bmalar@eia.edu.co](mailto:bmalar@eia.edu.co)

farmacéuticas, lo que ha permitido conocer en detalle la mayor parte de los factores que intervienen en este proceso con el objeto de proponer formas de administración de fármacos de una manera controlada y para hacer los procesos terapéuticos más efectivos y cómodos para el paciente.

Desde el punto de vista de los materiales, la tendencia es obtener sistemas inteligentes, [5] cargados con el principio activo del medicamento, que respondan a estímulos del ambiente y puedan liberar su carga en el lugar, el tiempo y a la velocidad deseada. Es así como en las últimas décadas los polímeros han recibido mucha atención [6-7] para su aplicación en esta área dado que sus propiedades pueden ser diseñadas de acuerdo a los requerimientos que se deseen para atender las necesidades en la liberación de medicamentos. Entre los polímeros, los hidrogeles han mostrado muy buenas propiedades para ser cargados con medicamentos, por ser biocompatibles [8-9] y presentar propiedades de hinchamiento en medio acuoso [10-11] entre otras características de interés, lo que los perfila como una buena opción para ser usados en la liberación controlada de medicamentos.

Con esta revisión se quieren mostrar las características más destacadas de los hidrogeles como sistemas de liberación de medicamentos, como se ha reportado a través de trabajos de investigación en el mundo durante los últimos años. Además, se pretende mostrar las aplicaciones que en este campo se han alcanzado con éxito indicando los nuevos desarrollos que vienen y que motivan la investigación en esta área de la biomedicina.

## II. LOS HIDROGELES EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

### 2.1 Características de los hidrogeles

Un hidrogel es una red tridimensional conformada de cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua [10-12]. Estos polímeros tienen unas características bien conocidas, como ser hidrófilos, blandos, elásticos e insolubles en agua además de que se hinchan en presencia de ella, aumentando apreciablemente su volumen mientras mantienen la forma hasta alcanzar el equilibrio físico químico [10]. Adicionalmente, pueden tener gran resistencia mecánica [13] según el método con el que se obtengan. Su conformación tridimensional ocurre en soluciones acuosas concentradas cuando el polímero inicial es capaz de gelificar con la consecuente formación de redes espaciales no covalentes [14]. El carácter hidrófilo se debe a la presencia de grupos funcionales hidrófilos como son: OH, COOH, CONH, entre otros [11,15].

Los hidrogeles son materiales muy apropiados para aplicaciones en medicina dada su buena interacción con los tejidos vivos [16-17], ya que por un lado muestran buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua [18-20]. Por otro lado, son materiales inertes por lo que las células y proteínas no tienden a pegarse a su superficie [21]. Y además, su característica de hinchamiento en medio líquido les aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas, algunas soluciones orgánicas [10].

Las anteriores propiedades se han hecho evidentes desde el primer trabajo, en 1960, de Wichterle y Limm [22] sobre el poli (metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) el cual fue empleado en algunas aplicaciones biomédicas. Más recientemente las aplicaciones que han demostrado, entre otros, los grupos de investigación de Nikolaos Peppas (Departamento de Ingeniería Química, Ingeniería Biomédica y Farmacéutica, Universidad de Texas, Austin, EE.UU.), Issa Katime (Departamento de Química Física, Universidad del País Vasco, Bilbao, España) o Vladimir Lozinski (Instituto de Organoelementos Compuestos, Academia Rusa de Ciencias, Moscú, Rusia). Los dos primeros con la obtención de hidrogeles principalmente por vías químicas y el último con la obtención de criogeles por medio de la técnica de congelamiento/ descongelamiento. Los resultados obtenidos por estos investigadores hacen de estos materiales una potente alternativa en la solución de problemas del área de la salud.

En la aplicación como liberadores de medicamentos, los hidrogeles han sido ampliamente usados como portadores inteligentes de sustancias activas [23-24], y sus características físicas y químicas tales como capacidad de hinchamiento, cinética de liberación, respuesta al ambiente o biodegradabilidad, han sido trabajadas por la ingeniería hasta niveles moleculares con el fin de lograr su optimización [25].

La capacidad de absorción de agua, determinada por el estado de equilibrio hinchado, se debe al balance que ocurre entre las fuerzas osmóticas, debidas al agua que entra en la red, y las fuerzas que ejercen las cadenas poliméricas en oposición a esa expansión [10]. El proceso de obtención del hidrogel determina la capacidad de hinchamiento que este tendrá, dado que los espacios que se establezcan entre las redes poliméricas flexibles que se formen en dicho proceso determinará la cantidad de agua que el hidrogel pueda albergar [26]. Esta flexibilidad a su vez se ha mostrado que es función de: el peso molecular, el grado de pureza del polímero y de su concentración en solución acuosa [14], además de factores propios del método físico o químico de síntesis [14]. Para el método físico de congelamiento/descongelamiento (c/d) estos

factores son: la temperatura y el tiempo de congelamiento, la tasa de descongelamiento y el número de ciclos c/d [14] y para el método químico: el entrecruzante y la fuerza de los enlaces que se generan, entre otros [10].

La cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende de las propiedades físicas del mismo, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el hidrogel [21,27-28], además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel [10].

Como es de esperarse, en el proceso de liberación de fármacos disueltos o encapsulados en un polímero hacia el medio externo, éstos deben atravesar la barrera que supone la superficie del hidrogel, por lo cual las condiciones de estructura y forma de la superficie son un factor importante en la liberación. Este factor también se puede controlar desde la síntesis de la red polimérica e incluye el control del tamaño del poro [29]. La formación de los poros depende, nuevamente, tanto del peso molecular como de la concentración inicial en la solución del polímero y en el caso de los geles físicos, de las condiciones de congelamiento/descongelamiento [14] (razón de descongelamiento y número de ciclos).

Todas las consideraciones anteriores determinan las propiedades físicas y químicas del hidrogel resultante y deben ser tenidas en cuenta en el diseño, la síntesis y la aplicación de los sistemas poliméricos de liberación de sustancias activas. Tener en cuenta estos aspectos es lo que permitirá impulsar otras aplicaciones de esta nueva generación de biomateriales [25] en las áreas médica, farmacéutica o biológica.

## 2.2 Características de los fármacos

Como se ha dicho, las propiedades intrínsecas del fármaco influyen sobre la forma como este puede ser liberado controladamente. Las propiedades intrínsecas más importantes incluyen: la solubilidad, el peso molecular, la constante de disociación ácida (pKa) y coeficiente de partición aparente [10].

La solubilidad del fármaco en agua u otros disolventes orgánicos es necesaria para que ocurra la absorción en el organismo, por medio de los procesos de ósmosis y difusión a través de membranas [10,29-30]. Cuando la velocidad de disolución está a niveles inferiores de 0,1mg/cm<sup>2</sup> aparecen problemas de absorción y biocompatibilidad. De otro lado, velocidades mayores a 1 mg/cm<sup>2</sup> indican que el fármaco es soluble en el medio y puede ser absorbido por difusión [10].

El peso molecular afecta la constante de difusión de cualquier soluto (el fármaco en este caso) de manera inversa así: a medida que aumenta el peso molecular disminuye

dicha constante [10,14,29]. Para la mayoría de fármacos que se emplean en la actualidad el peso molecular está entre 200 y 500 g/mol [30]. Para otros fármacos que superen estos valores la constante de difusión disminuye mucho más, llegando a limitarse la absorción para pesos moleculares mayores a 1000 g/mol [30].

El pKa, como la medida de la fuerza de las moléculas para disociarse, determina el porcentaje de ionización del fármaco. Si un fármaco ácido tiene pKa bajo es más fácilmente ionizables en soluciones con determinado grado de acidez (pH). Mientras que un fármaco básico con pKa bajo tiene menor porcentaje de ionización [10,30]. Al mismo tiempo, el comportamiento de los hidrogeles también se puede describir por su pKa, generalmente los hidrogeles aniónicos hinchan más cuando el pH externo es mayor que su pKa, mientras que los hidrogeles catiónicos hinchan más cuando el pH externo es más bajo que su pKa [31].

Por último, el coeficiente de partición aparente es un indicativo de la facilidad del soluto para atravesar los tejidos grasos del organismo. Un coeficiente bajo indica una absorción favorable por difusión, un coeficiente alto indica la facilidad de penetrar más en los tejidos grasos, como son los tejidos cerebrales [10,29].

Al evaluar las anteriores propiedades se tienen más elementos de decisión sobre que hidrogel y que métodos de síntesis son más adecuados según la aplicación particular de liberación.

Otro factor de decisión importante al momento de diseñar un dispositivo de liberación de medicamentos, es conocer el sitio donde el sistema cargado va a ser implantado. Dependiendo del sitio de liberación, se configura la matriz polimérica, así es posible preparar sistemas implantables, orales, transdermales o parenterales. La Fig. 1 ilustra algunos sistemas de liberación.

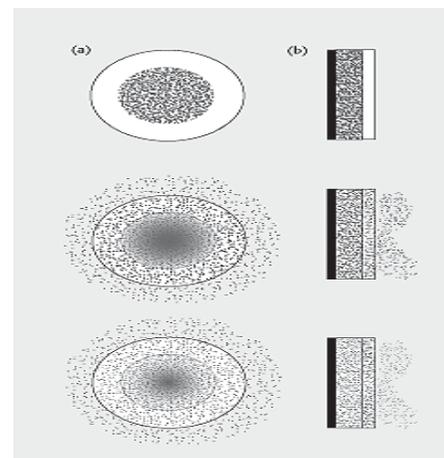


Fig. 1. Liberación de fármacos a partir de hidrogeles (a) orales o implantables y (b) sistemas transdermales [32].

Para el sistema tipo *a*, orales o implantables, la liberación de la sustancia de interés se hace desde el centro a la periferia, moviéndose en todas las direcciones. Este sistema a su vez puede ser de dos tipos, uno de matriz y otro de película. En el primero, el fármaco está embebido en una red tridimensional del polímero y su movimiento de liberación se hace atravesando los espacios vacíos de esta red. En el segundo, el fármaco está en un reservorio interno y para ser liberado debe atravesar una película limitante. El sistema tipo *b*, es el sistema típico empleado para liberación a través de la piel, en él se tiene una matriz con dos superficies planas opuestas y la liberación se hace exclusivamente a través de la cara en contacto con la piel; la otra cara es impermeable y sirve a su vez como barrera a los agentes del ambiente externo.

### 2.3 Vías de administración

Las características de biocompatibilidad que se reconocen en los hidrogeles permiten que estos puedan liberar fármacos por casi todas las rutas fisiológicas del organismo. Las más comunes son: peroral y transdermal, pero también se han empleado las rutas pulmonar, nasal, rectal, cerebral, entre otras.

La ruta transdermal presenta la ventaja de producir un efecto sistémico, evitando el efecto del metabolismo hepático [30] y el paso por el tracto gastrointestinal. Otras ventajas son [10]: mayor tiempo de acción terapéutica, disminución de las dosis y acción controlada. Sin embargo presenta desventajas [10,30] como el bajo número de fármacos capaces de permear la piel, la generación de reacciones alérgicas locales y problemas de acumulación del medicamento que podrían causar toxicidad. Para esta ruta de administración se deben emplear polímeros biodegradables, sintéticos o naturales como los derivados del D,L-láctico, poli( $\delta$ -coprolactona) o los sistemas reabsorbibles basados en poli(ácido acrílico) o poli(vinil pirrolidona) [21].

La ruta peroral se refiere a la administración a través del tracto gastrointestinal, es la más común por la facilidad para ingerir sustancias de muy diversa naturaleza [30]. Sin embargo, presenta desventajas como son las condiciones variables de pH, movilidad intestinal y de las superficies de absorción [30]. Los hidrogeles preparados para administrarse por esta ruta se han conformado en formas esféricas [33], cilíndricas [34] y en discos [35].

La ruta oral, se refiere a la administración a través de las mucosas de la cavidad oral. Esta ruta permite el rápido acceso del dispositivo de administración y también se ha facilitado su empleo para la administración en terapias sistémicas.

Los sistemas de liberación en otras rutas como son pulmonar, ocular, nasal, rectal o cerebral, requieren

implantarse y se pueden conformar en cilindros [36], discos [37] o en forma de tambor [38]. Estas rutas alternativas guardan similitudes con las rutas comunes y se basan en la disolución y difusión de fármacos [10,30].

### III. MÉTODOS TRADICIONALES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Los dispositivos tradicionales de administración de fármacos como son las cápsulas, tabletas, parches, inyectables, gotas supositorios y *spray*, normalmente tienen un control muy deficiente sobre las concentraciones de estas sustancias en el plasma [10,32-39], lo que genera que los tratamientos sean poco eficaces. Obsérvese en la Fig. 2 el nivel de concentración de fármaco alcanzado por los tratamientos convencionales. Este nivel alcanza valores altos inicialmente, para luego descender rápidamente acercándose a valores ineficaces. Para los tratamientos convencionales, los niveles variables del fármaco se intentan mejorar por la administración de dosis sucesivas para mantenerse más o menos cerca del nivel óptimo de eficacia. Sin embargo un sistema que controle adecuadamente la liberación de medicamentos no requiere de dosis repetidas y puede mantenerse más cerrado en los niveles efectivos del tratamiento [10,32-39].



Fig. 2. Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada [21].

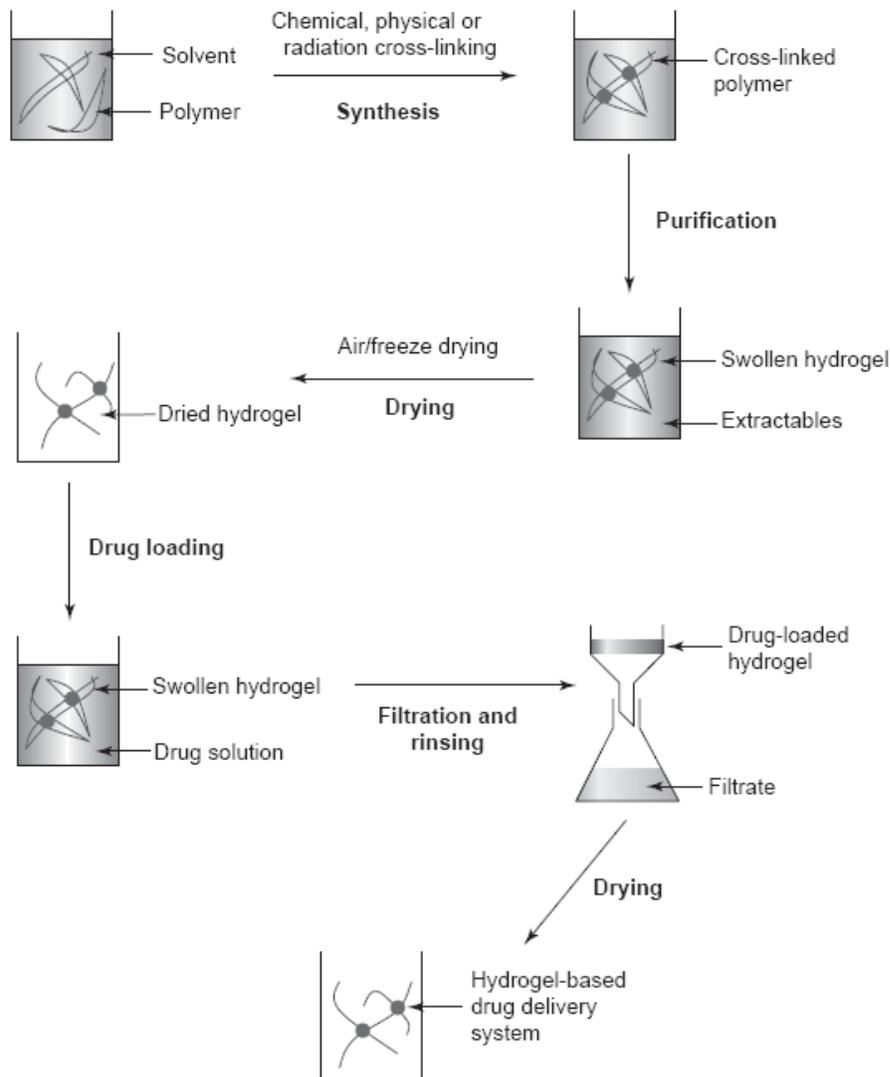
### IV. DISEÑO DE HIDROGELES PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTO

La utilización de diversos polímeros, como soporte de fármacos para controlar su liberación, es un enfoque en creciente auge como han demostrado los numerosos estudios que se vienen haciendo en esta área. Los hidrogeles, se han reconocido como matrices poliméricas de elevada biocompatibilidad y atractiva capacidad de hinchamiento en medio acuoso lo cual facilita la liberación de medicamentos de manera controlada. El procedimiento que ha sido revisado en varios trabajos para la preparación de un hidrogel como liberador de medicamentos se ilustra

en la Fig. 3. Este esquema, muestra un proceso general para obtener un sistema fármaco-hidrogel por medio de la unión física de ambos, es decir, el fármaco en disolución es atrapado en la matriz polimérica, por su propiedad hidrofílica, la cual actúa como soporte de almacenamiento y dosificación [32]. Sin embargo otro sistema fármaco-hidrogel puede ser obtenido cuando el principio farmacológicamente activo está unido químicamente a la matriz polimérica.

Independientemente del sistema de liberación elegido, este debe ser capaz de administrar la sustancia de interés

de manera continua y a los niveles de concentración necesarios. Para ello, la concentración debe alcanzar y mantener un nivel óptimo de eficacia durante el tiempo que se requiera su acción terapéutica (Fig.2). El nivel óptimo será una cantidad de fármaco en el organismo que está por debajo del nivel tóxico y por encima del mínimo de eficacia. Un método convencional de liberación posee un control pobre sobre estos niveles. Sin embargo, se puede obtener un control óptimo de la concentración en una sola dosis de mayor volumen, eliminando la necesidad de tomar dosis diarias [32-39], lo que representa un reto para los tratamientos actuales [32].



*Drug Discovery Today*

Fig. 3. Esquema de la obtención de un hidrogel para la liberación de medicamentos [40].

#### 4.1 Cinética de liberación

Una cinética de liberación de fármacos a través de sistemas controlados por difusión presentan dos configuraciones básicas: de membrana y de matriz [10]. Un sistema de membrana es un fármaco que está rodeado de un polímero en forma de película, mientras que en un sistema de matriz, el fármaco está distribuido uniformemente dentro de un polímero sólido tridimensional. Tanto para los sistemas de membrana como de matriz, los factores que determinan la velocidad de flujo,  $Q$ , se pueden controlar desde la construcción del sistema fármaco-hidrogeles, mediante: el área superficial de la membrana,  $A$ , el espesor de la membrana,  $h$ , y las concentraciones de fármaco dentro y fuera de la membrana,  $C_i$  y  $C_o$ . Esto se resume como sigue [10]:

$$Q = K.D_i \cdot \left(\frac{A}{h}\right)(C_o - C_i) \quad (1)$$

$D_i$  y  $K$  se refieren a la constante de difusión y al coeficiente de partición del fármaco respectivamente, estas son propiedades intrínsecas del mismo. De esta relación se observa como aumentando el área y la concentración fuera de la membrana se aumenta la rapidez de flujo igualmente, una disminución en el espesor y la concentración interna aumentan esta rapidez de liberación.

Existen algunas propuestas para modelar el proceso de penetración del solvente y posterior liberación del soluto o droga desde materiales poliméricos. La modelación de liberación de drogas desde polímeros hinchados, descrito por Peppas y col. [41] demostró la importancia tanto del espesor de la matriz polimérica como del coeficiente de difusión de agua y la droga, como también de la respuesta visco elástica del polímero (tiempo de relajación visco elástica) sobre el resultado de los perfiles de hinchamiento y liberación. La ecuación 2 [41] recoge la influencia de estas variables. La información deducida desde este modelo muestra la influencia muy marcada de pequeños cambios en el espesor de la matriz sobre los perfiles de hinchamiento de la muestra.

$$\frac{\partial c_3}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D_{3,2} \frac{\partial c_3}{\partial x} \right\} \quad (2)$$

Esta ecuación representa el transporte de drogas desde polímeros hinchados y corresponde a un modelo de difusión fickiano, introduciendo un comportamiento no Fickiano a través del término  $C_{3,2}$ , que representa el factor de dependencia a la concentración, por parte de la droga. La concentración de la droga en el hidrogel es una función del tiempo  $t$  y de la posición  $x$ .  $D_{3,2}$  es el coeficiente de difusión de la droga en el polímero.

La dependencia de la concentración para el coeficiente de difusión de la droga, fue considerada siguiendo la expresión:

$$D_{3,2} = D_3^0 \exp \left[ -\beta_3 \left( I \frac{c_1}{c_{10}} \right) \right] \quad (3)$$

Donde  $D_3^0$ , la difusividad de la droga en el polímero hinchado, es el límite de  $D_{3,2}$  cuando el hidrogel alcanza el equilibrio.  $\beta_3$  es una constante del material con valores típicos entre 2 y 4.

Las condiciones iniciales y límite de este modelo de transporte son:

$$t = 0 - \delta < x < \delta \quad c_3 = c_3^0 \quad (4)$$

$$x = 0 \quad t > 0 \quad \frac{\partial c_3}{\partial x} = 0 \quad (5)$$

$$x = 0 \pm d \quad t > 0 \quad \partial c_3 = 0 \quad (6)$$

Otros modelos para la liberación de medicamentos se han propuesto y su aplicación depende de las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles y del medicamento que se cargue en ellos [31].

#### 4.2 Hidrogeles que responden a estímulos

Los hidrogeles denominados inteligentes son aquellos que pueden responder a diferentes estímulos del medio. Así, se pueden crear dispositivos poliméricos que responden a estímulos [42-44] físicos, químicos y eléctricos del medio: polímeros sensibles a condiciones químicas de pH o a la presencia de un disolvente o enzima; polímeros que responden a la temperatura, a un campo magnético, al ultrasonido o fotoirradiación; o polímeros sensibles a estímulos eléctricos. Una característica interesante de muchos hidrogeles sensibles a estos estímulos es que el mecanismo que causa el cambio estructural es completamente reversible [32,45].

Estas posibilidades de estimulación permiten que el problema de la liberación de medicamento pueda ser abordado con diferentes mecanismos. Sin embargo, los mayores estudios han sido del lado de los efectos del pH [46-47] y la temperatura [48-49]. Ambas condiciones se consideran muy importantes debido a que son variables inherentes a los sistemas fisiológicos.

El pH puede variar el volumen del hidrogel siempre que el hidrogel posea grupos funcionales ionizables [50]. Si estos grupos son carboxílicos, entonces al aumentar el pH aumenta la hidrofilia de la red y por tanto el hinchamiento [10]. Pero si el polímero contiene grupos aminas, entonces una disminución del pH es lo que aumenta el hinchamiento [10].

Diversas aplicaciones de los hidrogeles sensibles a la temperatura fueron estudiados en la liberación de medicamentos desde hace diez años por Kikuchi y Okano

[51]. Entre los hidrogeles termorreversibles que se han estudiado en esta última década están los hidrogeles de poli (N-isopropilacrilamida) [52-53], la metaacrilamida [54], la poli(acrilamida) parcialmente hidrolizada [55], la agarosa [56], el poli (vinil alcohol) [57-58] y el poli (vinil alcohol-co-acetato de vinilo) [59], entre otros. Actualmente se considera a las poli-N-alquilacrilamidas como los hidrogeles termosensibles más importantes [21]. También se han logrado resultados interesantes sobre los hidrogeles termosensibles, obteniendo polímeros inyectables que son líquidos a bajas temperaturas pero que a temperatura corporal gelifican [10]. Un ejemplo bien conocido fue el diseño de copolímeros tribloque: Polietilenglicol (PEG)-ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)-PEG, que se propusieron para la liberación de espirinolactona [60], de insulina [61-62] y de pDNA (DNA plasmídico) [63], este último, mostrando potenciales aplicaciones en terapia génica [21].

Entre todos estos dispositivos inteligentes, los geles sensibles a campos eléctricos son bastante llamativos pues presentan aplicaciones potenciales

en diversos campos, como el transporte de iones a través de membranas controladas eléctricamente o la liberación del fármaco por medio del colapso de geles polielectrolitos empleando una corriente eléctrica [10]. Ambas aplicaciones son muy elaboradas y por tanto requieren de una investigación exhaustiva, pero sin duda representan la unión de los biomateriales con los dispositivos eléctricos y electrónicos y abren una puerta enorme de posibilidades en el campo de la nanotecnología, que se espera sea el futuro de la liberación controlada de medicamentos, entre otros desarrollos en biomedicina.

A pesar de que varios intentos de dispositivos a partir de hidrogeles han fracasado comercialmente, una cantidad importante de estudios, incluso *in vivo*, se han desarrollado desde hace tres décadas. La Tabla 1 lista productos de liberación de medicamentos basados en hidrogeles que han sido comercialmente exitosos. Aunque no es una revisión exhaustiva sí da una idea del tipo de sistemas basados en hidrogeles que han salido satisfactoriamente de la etapa de investigación y se han hecho comerciales.

**Tabla 1.** Productos comerciales basados en hidrogeles [40].

Producto	Manufacturado/Comercializado por	Composición	Indicado para	Observaciones	Referencia
<b>SQZ Gel™ oral controlled release system</b>	Macromed (Sandy, UT, EE.UU.)	Quitosa y polietilenglicol	Hipertensión	pH-sensible, tableta una vez al día de diltiazem hidrocloreuro	<a href="http://www.macromed.com">http://www.macromed.com</a>
<b>Hycore-V™ and Hycore-R™</b>	CeNes Drug Delivery (Irvine, UK)	—	Infecciones vaginal y rectal, respectivamente	Liberación localizada de metronidazole	<a href="http://www.cenes.com">http://www.cenes.com</a>
<b>Cervidil® vaginal inset</b>	Controlled Therapeutics, UK; comercializado por Forest Pharmaceutical, (St. Louis, MO, EE.UU.)	Oxido de Polietileno y uretano	Iniciación y/o continuación de la maduración cervical a término o cercano al término	Producto contiene 10 mg de dinoprostona (PGE2) abd y exhibe razón de liberación <i>in vivo</i> de $-0.3 \text{ mg } h^{-1}$	<a href="http://www.btgplc.com">http://www.btgplc.com</a>
<b>Moraxen™</b>	CeNes Pharmaceuticals; comercializado por Schwartz Pharma (Monheim, Germany) and Amarin Corporation (London, UK) in UK and Eire, and Bioglan Pharma (Hitchin,UK) en el resto de Europa.	—	Final de la etapa de dolor del cáncer	Producto una vez diariamente de liberación lenta de morfina sulfato	<a href="http://www.cenes.com">http://www.cenes.com</a>
<b>Smart Hydrogel™</b>	MedLogic Global (Plymouth, UK)	Poli(acido acrílico) y poli(oxipropileno-co-oxietileno glicol)	usado para desarrollo de sistemas de liberación de drogas oftálmico, bucal, nasal, vaginal, transdermal, inyectable, implantable y pulmonar no-aerosol	Composicion mucoadhesiva líquida que sufre transformación sol-gel a la temperatura corporal puede ser moldeado para liberación de drogas sensible a estímulos	<a href="http://www.medlogic.com">http://www.medlogic.com</a>
<b>Aquamere™</b>	Hydromer (Somerville, NJ, EE.UU.)	Interpolímeros de PVP y copolímeros de PVP injertados con uretano	Liberación de drogas cuidado de la piel, tópico y oral	—	<a href="http://www.hydromer.com">http://www.hydromer.com</a>
<b>Aquatrix™ II</b>	Hydromer	Quitosa-PVP	Gel adhesivo a la piel, apósito de quemaduras y heridas, implantes y matrices de liberación de drogas	—	<a href="http://www.hydromer.com">http://www.hydromer.com</a>
<b>Hypan®</b>	Hymedix International (Dayton, NJ, EE.UU.)	Derivados de acrilato hidrofílico con una única estructura multibloque	usado en la manufactura de lentes de contacto suaves y geles húmedos para heridas y apósitos	—	<a href="http://www.hymedix.com">http://www.hymedix.com</a>

En la Tabla 2 se puede observar los reportes de fármacos liberados desde los distintos hidrogeles polímeros (polímero de un monómero único). Por ejemplo, se estudió exitosamente la liberación de hidrocortisona desde hidrogeles de polihidroxietil metacrilato (PHEMA) a través de implantes en embriones de pollo [64]. También se realizaron estudios de liberación en implantes

subcutáneos en ratas [65] y varios antitumorales (*cis-platino*, 5-fluorouracilo, por ejemplo) han sido liberados desde hidrogeles, con ensayos *in vivo* [66-67].

En la Tabla 3 se muestran los fármacos liberados desde distintos hidrogeles copolímeros (polímero formado por combinación de dos o más monómeros).

**Tabla 2.** Fármacos liberados desde distintos hidrogeles polímeros [10].

Hidrogel	Fármaco	Año
<b>PHEMA</b> <b>poli(metacrilato de 2-hidroxietilo)</b>	Propranolol hidrocloreuro	D'Emanuele, A., Staniforth, J.N., 1991
	Acido benzoico y derivados	Collen et al., 1983; Pywell et al., 1986
	Acido salicílico	Ferreira, L. et al., 2000; Pywell et al., 1986
	Albúmina de suero bovino	Heynman et al., 1989
	Antipirina	De Leede et al., 1986
	Cloranfenicol	Meslard et al., 1986;
	Epinefrina	Heyrman et al., 1989
	Hidrocortisona	Anderson et al., 1976
	Insulina	Bae et al., 1989
	Mitomicina C	Kiremitci et al., 1986; Heyrman et al., 1989
	Progesterona	Song et al., 1981
Teofilina	De Leede et al., 1986	
Clorhidrato de Tiamina (vitamina B1)	Lee 1982; Lee 1983	
<b>PVA</b> <b>poli(vinil alcohol)</b>	Atenolol	Morimoto et al., 1989
	Indometacina	Morimoto et al., 1989
	Clorhidrato de propanol	Morimoto et al., 1989
	Proxifilina	Gander et al., 1989
	Teofilina	Gander et al., 1989
<b>PAA</b> <b>Poliacrilamida</b>	Estradiol	Balin et al., 1974
	Hormona Luteinizante	Balin et al., 1974
	Insulina	Davis et al., 1972
	Clorhidrato de pilocarpina	Pekala et al., 1986
<b>PVP</b> <b>poli(vinil-2-pirrolidona)</b>	Benzocaina y acido benzoico	Lapidus et al., 1968
	Maleato de clorofenilalamina	Lapidus et al., 1968
	Salicilato sódico	Lapidus et al., 1968
<b>N-vinil pirrolidona</b>	Teofilina, 5-fluoruracilo	Shantha, K.L., Harding, D.R.K., 2000
<b>PMMA</b> <b>poli(metacrilato de metilo)</b>	Mitomicina C	Kiremitci et al., 1986
<b>PV polímeros de vinilo</b>	Testosterona	Yoshida et al., 1983
<b>Pa polímeros de acrilato</b>	Progesterona	Lee et al., 1980
<b>Poli(etilen glicol) diacrilato</b>	Teofilina, 5-fluoruracilo	Shantha, K.L., Harding, D.R.K., 2000
<b>PHA poli(<math>\alpha</math>-hidroxiácidos)</b>	LHRH	Kaetsu et al., 1987
	Agentes anticancerígenos	Kaetsu et al., 1987
<b>PNIPA</b> <b>poli(N-isopropilacrilamida)</b>	Vitamina B1	Afrassiabi et al., 1987
	Heparina	Gutowska, A. et al., 1992
<b>PE polímeros de poliéter</b>	<i>cis-platino</i>	Deurloo et al., 1990

De los hidrogeles descritos en la tabla 2, los que se emplean con más frecuencia en la actualidad [32] son: poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA), poli(N-vinil pirrolidona) (PVP), poli(vinil alcohol) (PVA), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida) (PAA), polietilenglicol (PEG) y ácido poli(metacrílico). Por otra parte, existe un grupo de polímeros, en su mayoría biodegradable, que también han sido ampliamente empleados en sistemas de liberación [32], estos son: el ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), polianhídridos y poliésteres.

Entre estos polímeros, los reportes sobre hidrogeles de PVA incluyen los trabajos de Hassan y su equipo en el 2000, donde logran por un sistema multicapas atrapar y luego liberar albúmina de suero de bovino [68]. Entre 1991 y 1994 el equipo de Peppas incorporó suero de albúmina de bovino en hidrogeles de PVA y estudiaron el efecto de los ciclos de congelamiento y descongelamiento en el desempeño del dispositivo [69]. Shaheen y Yamaura en el 2002, encapsularon teofilina para el tratamiento del asma [70]. Además del PVA, los reportes sobre liberación a partir de alginato [71] y PLGA [72], plantean diferentes técnicas para liberar los medicamentos y proponen que pueden ser aplicados para el tratamiento de varias enfermedades.

**Tabla 3.** Fármacos liberados desde distintos hidrogeles copolímeros [10].

Hidrogel	Fármaco	Año
<b>Acrilamida-co-ésteres del ácido itacónico</b>	Maleato de Timolot Clorhidrato de ciprofloxacina	Mendizábal et al., 1997 Mendizábal et al., 1997
<b>EVAC etileno-co-vinil acetato</b>	Insulina Zinc insulina bovina	Creque, H. et al., 1980 Kost, J., 1999
<b>Etileno-co-vinil alcohol</b>	Insulina	Kost, J., 1999
<b>HEMA<sup>1</sup>-co-MA<sup>2</sup> metacrilato de 2-hidroxietilo-co- ácido metacrílico</b>	Antagonistas de narcóticos Ciclazocina Fenilpropanolamina	Abrahams et al., 1975 Abrahams et al., 1975 Kou et al., 1988
<b>HEMA-co-MMA<sup>3</sup> metacrilato de 2-hidroxietilo-co- metacrilato de metilo</b>	Fluoruro sódico Teofilina	Cowsar et al., 1976 Peppas et al., 1983
<b>HEMA-co-DMM metacrilato de 2-hidroxietilo-co- metacrilato de dimetilo</b>	Procainamida	Schachat et al., 1982 Gyselinck et al., 1983
<b>HEMA-co-MEM metacrilato de 2-hidroxietilo-co- metacrilato de metoxietilo</b>	Progesterona	Song et al., 1981
<b>Metil vinil éter-co-maleico anhídrido</b>	Hidrocortisona Naltrexona	Heller, J. et al., 1978 Roskos, K.V. et al., 1992
<b>Poli (etileno-co-vinil acetato)</b>	Ethinyl estradiol, Naltrexona	Pitt, C.G. et al., 1985
<b>sMMA copolímeros de sales de MMA</b>	Dexametasona Sulfatiazol sódico	Smid-Korbar et al., 1984 Smid-Korbar et al., 1984
<b>HEMA-co-A metacrilato de 2-hidroxietilo-co- acrilamida</b>	Teofilina	Klum et al., 1988
<b>Quitosán-poli(óxido de etileno) (PEO)</b>	Amoxicilina, Metronidazol	Patel, V.R., Amiji, M.M., 1996
<b>Poli (ácido acrílico):PEO</b>	Salicynamida, Nicotinamida,	Bilia, A. et al., 1996
<b>HEMA-co-NVP metacrilato de 2-hidroxietilo-co- N-vinil-2-pirrolidona</b>	Succifilina Teofilina	Michaud et al., 1987 Korsmeyer et al., 1984
<b>Gelatin-PEO</b>	Rivoflavina	Amiji, M. et al., 1997

## V. CONCLUSIÓN

Los sistemas convencionales de liberación de medicamentos, en muchos casos, son poco efectivas ya que tienen poco control sobre los niveles del fármaco en el organismo. Esta dificultad provoca que los tratamientos, para muchas enfermedades que requieren dosificaciones sistémicas, sean ineficaces o tóxicos. Ambas situaciones son muy delicadas y pueden llegar a poner en peligro la vida de un paciente. Los sistemas de control de fármacos basados en hidrogeles, han demostrado que tienen capacidades que los avalan como sistemas inteligentes que pueden ser sintetizados de muy diversas formas y aplicados como liberadores de medicamentos altamente biocompatibles, abriendo la posibilidad de implementarse en el organismo a través de casi todas las rutas de administración conocidas para el cuerpo humano.

Como se mostró, los hidrogeles se pueden obtener desde una gran variedad de polímeros e incluso es posible y muy variada su copolimerización, combinando así propiedades que resulten en hidrogeles con mejores propiedades para aplicaciones particulares. Desde la síntesis se pueden determinar los factores más influyentes en una liberación controlada de fármacos: la velocidad del flujo, el volumen que se administra, el tiempo que dura y el estímulo que inicia la liberación. Estos cuatro puntos adecuadamente controlados en un hidrogel, prácticamente pueden garantizar que el fármaco sea administrado en la cantidad que se necesita (por el volumen cargado en la matriz polimérica), en el punto específico (por la respuesta ante un estímulo químico, físico o eléctrico), en las concentraciones óptimas de eficacia (por la velocidad del flujo) y por el tiempo del tratamiento (al considerar las tres sollicitaciones anteriores: estímulo, velocidad y volumen).

La experiencia de más de cuatro décadas de investigación en el área de los hidrogeles, desde los pioneros descubrimientos de Wichterle y Limm (1960), hasta los trabajos actuales, han demostrado repetidamente que los hidrogeles son uno de los materiales más atractivos en el campo médico por su alta biocompatibilidad, su insolubilidad en agua, su carácter hidrófilo, su capacidad de hinchamiento y estado de equilibrio hinchado. Estas características sumadas al descubrimiento de su capacidad para cambiar su conformación (y por tanto sus propiedades físico-químicas) al ser estimulados externamente, manifiestan una gran potencialidad de estos materiales para ser empleados como sistemas de liberación controlada de fármacos en los diferentes tejidos del cuerpo humano.

Hacia el futuro, puede esperarse que los hidrogeles sean empleados en desarrollos de la bionanotecnológicos, campo que es una de las grandes promesas de este siglo

de la informática y la electrónica, donde los nuevos materiales deben ir en desarrollo paralelo a dicho campo para apoyar esta revolución hacia los sistemas microcontrolados, que seguramente, tendrán amplias posibilidades de aplicación en el área biomédica y dentro de esta, en la liberación controlada de medicamentos.

## REFERENCIAS

- [1] Serra L., Doménech J., Peppas N. Diseño y síntesis de hidrogeles acrílicos modificados para la liberación controlada de fármacos. Barcelona. 2008. Consultado el 4 abril de 2008 en: <http://www.sefig.org/doc/SALAMANCA2005-pdf/BIOFARMACIA/BIOF006.%20Serra-Domenech-Peppas.pdf>.
- [2] Ortiz E., Cruz R.A., Cruz J., Mendoza A.M., Morales A.B. Síntesis y caracterización de hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida y metilcelulosa. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 7(4), 247-253, diciembre 2006.
- [3] Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature*, 30(s), 5-10, 1998.
- [4] Shaheen S.M., Kazuo Y. Preparation of theophylline hydrogels of atactic poly(vinyl alcohol) /NaCl/H<sub>2</sub>O system for drug delivery system. *Journal of Controlled Release*. 81(3), 367-377, June 2002.
- [5] Peppas N.A., Hilt J.Z., Khademhosseini A., Langer R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*, 18, 1345-1360, 2006.
- [6] Langer R., Peppas N.A. Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review. *Polymer Reviews*, 23(1), 61-126, 1983.
- [7] Heller J. Drug Carrier System. The drug carrier system. *CRC Crit Rev Ther.* 1, 39, 1984.
- [8] Nowak A.P., Breedveld, V., Pakstis, L., Ozbas, B., Pine D.J., Pochan, D., Deming T.J. Rapidly recovering hydrogel scaffolds from self-assembling diblock copolypeptide amphiphiles. *Nature*, 417, 424-428, May 2002.
- [9] Miyata T., Urugami T., Nakamae K. Biomolecule-sensitive hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 79-98, 2002.
- [10] Katime D., Katime O., Katime I.A. Los materiales inteligentes de este milenio: los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones. Servicio editorial de la Universidad del país Vasco. 2004. Capítulos 1; 7, 15-20, 121-228.
- [11] Escobar J.L., Zaldivar D., Agüero L., Fernández S., Katime I. Liberación de cefazolina sódica a partir de hidrogeles de copolímeros de poli (acrilamida-co-ácido metacrílico). *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 1-10, 2003.
- [12] Hamidi M., Azadi A., Rafei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 60(15), 1638-1649, 2008.
- [13] De Queiroz A., Passos D., De Brito Alves, Sdnei., Silva, Gerard S., Higa, Olga Z., Vitolo, Michele. Alginate-Poly(vinyl alcohol) core-shell microspheres for lipase immobilization. Brasil. 2005. Wiley InterScience. Consultado el 26 de marzo de 2008 en: <http://www.interscience.wiley.com>.
- [14] Lozinski V.I., Plieva F.M. Poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments. *Enzyme and microbial technology*, 23, 227-242, 1998.

- [15] Greenham N.C., Moratti S.C., Bradley D.D.C., Friend R.H., Holmes A.B. Efficient light-emitting diodes based on polymers with high electron affinities. *Nature*, 365(6447), 628-630, 1993.
- [16] Kost J., Lapidot S.A. Handbook of pharmaceutical controlled release technology, 2000.
- [17] Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 173-182, 2002.
- [18] Ratner B.D., Hoffman A.S. Synthetic hydrogels for biomedical applications. Hydrogels for medical and related applications, ACS Symp. 31, 1-35, 1976. Consultado el 26 de marzo de 2008 en: [http://books.google.com.co/books?id=l\\_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gb\\_r&cad=0](http://books.google.com.co/books?id=l_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gb_r&cad=0)
- [19] Jeyanthi R., Rao K.P. In vivo biocompatibility of collagen-poly(hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *Biomaterials*, 11(4), 238-243, May 1990.
- [20] Smetana K., Sulc J., Krcova Z. Physicochemical aspects of the giant multinucleate cell formation. *Experimental and Molecular Pathology* 47, 271, 1987.
- [21] Pérez I.P. Sistemas poliméricos inteligentes con entrecruzamiento biodegradable. Tesis de grado, Instituto de ciencia y tecnología de polímeros, Universidad Complutense de Madrid, 2006.
- [22] Wichterle O., Lim D. Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, 185, 117-118, January 1960.
- [23] Peppas N.A. Hydrogels in medicine and pharmacy. *CRC Press*, 3, 1987.
- [24] Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 50(1), 27-46, July 2000.
- [25] Peppas N.A., Hilt J.Z., Khademhosseini A., Langer R. Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular principles to bionanotechnology. *Adv. Materials*. 18, 1345-1360, 2006.
- [26] Peppas N.A. Gels for drug delivery. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. Amsterdam. Elsevier. 2001.
- [27] Reinhart C.T., Korsmeyer R.W., Peppas N.A. Macromolecular network structure and its effects on drug and protein diffusion. *Int. J. Pharm. Tech.* 2, 9, 1981.
- [28] Crank J. The mathematics of diffusion. Oxford, *Oxford Press*, 1975. Consultado el 26 de marzo de 2008 en: [http://books.google.com.co/books?id=l\\_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gb\\_r&cad=0](http://books.google.com.co/books?id=l_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gb_r&cad=0)
- [29] Matsuyama H., Teramoto M., Urano H. Analysis of solute diffusion in poly(vinyl alcohol) hydrogel membrane. *Journal of membrane science*, 126(1), 151-160, 1997.
- [30] Sáez V., Hernández E., López L. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111-122, Abril 2003.
- [31] Lin C.C., Metters A. T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 58, 1379-1408, 2006.
- [32] Escobar J.L., García D.M., Zaldivar D., Katime I. Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3(3), 1-25, 2002.
- [33] Lee P.I., Kim C.J. Probing the mechanisms of drug release from hydrogels. *Journal of controlled release*, 16, 229-236, 1991.
- [34] Shalaby W.S.W., Blevins W.E., Park K. In vitro and in vivo studies of enzyme-digestible hydrogels for oral drug delivery. *Journal of controlled release*, 19(1-3), 131-144, 1992.
- [35] Bilia A., Carelli V., Colo D., Nannipieri E. In vitro evaluation of a pH-sensitive hydrogel for control of GI drug delivery from silicone-based matrices. *International journal of pharmaceutics*, 130(1), 83-92, 1996.
- [36] Roskos K.V., Tefft J.A., Frintzinger B.K., Heller J. Development of a morphine-triggered naltrexone delivery system. *Journal of controlled release*, 19(1-3), 145-159, 1992.
- [37] Brazel C.S., Peppas N.A. Pulsatile local delivery of thrombolytic and antithrombotic agents using poly(Nisopropylacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels. *Journal of controlled release*, 39, 57-64, 1996.
- [38] Klumb L.A., Horbett T.A. Design of insulin delivery devices based on glucose sensitive membranes. *Journal of controlled release*, 18(1), 59-80, 1992.
- [39] Sáez V., Hernández E., Sanz A.L. Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(1), 55-70, 2004.
- [40] Gupta P., Vermani K., Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug discovery today*, 7(10), 569-579, May 2002.
- [41] Brazel C.S., Peppas N.A. Modeling of drug release from swellable polymers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 49, 47-58, 2000.
- [42] Williams D. Environmentally smart polymers. *Medical device technology*, 16(4), 9-13, 2005.
- [43] Kim S.J., Park S.T., Mi-Seon S., Kim S.I. Characteristics of electrical responsive chitosan/polyallylamine interpenetrating polymer network hydrogel. *Journal of applied polymer science*, 86(9), 2290-2295, 2002.
- [44] Gerlach G., Guenther M., Sorber J., Suchanek G., Arndt K-F., Richter A. Chemical and pH sensors based on the swelling behavior of hydrogels. *Sensor and actuators B: chemical*, 111-112, 555-561, November 2005.
- [45] Ping Yang Y., Kopeckova P., Kopecek J. Biodegradable and pH-sensitive hydrogels: synthesis by crosslinking of N,N-dimethylacrylamide copolymer precursors. *Journal of polymer science part A. Polymer chemistry*, 32(9), 1627-1637, 1994.
- [46] Lowman A.M., Morishita M., Kajita M., Nagai T., Peppas N.A. Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels. *Journal of pharmaceutical science*, 88(9), 933-937, September 1999.
- [47] Morishita M., Lowman A.M., Takayama K., Nagai T., Peppas N.A. Elucidation of the mechanism of incorporation of insulin in controlled release systems based on complexation polymers. *Journal of controlled release*, 81(1-2), 25-32, 2002.
- [48] Jeong B., Kim S.W., Bae Y.H. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 37-51, January 2002.
- [49] Sershen S., West J. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery. *Biomedical micro and nano technology*, 55(3), 439, 2003.
- [50] Shibayama M., Tanaka T. Volume phase transition and related phenomena of polymer gels. *Advances in polymer science*, 109, 1-62, 1993.

- [51] Kikuchi A., Okuhara M., Karikusa F., Sakurai A., Okano T. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*, 9(12), 1331-1348, 1998.
- [52] Heskins M., Guillet J.E. *J Macromolec. Sci. Chem.*, A2, 1441, 1968. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [53] Mukae K., Bae Y.H., Okano T. y Kim S.W., *Polym. J.*, 22, 206, 1990. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [54] Ito S., Hirasa O., Yamauchi A. Preprints, IUPAC Intern. Symp., Seúl. 477, 1989. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [55] Cussler E.L., Stokar M.R., Varberg J.E. *Al Ch E Journal.*, 30, 578, 1984 Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [56] Aizawa M., Suzuki, S. *Bull. Chem. Soc. J. public health*, 44, 2967, 1971. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [57] Wenxiu C., Huaying B., Manwei Z. *Radiat. Phys. Chem.* 26, 43, 1985. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [58] Burillo G., Canizal G., Ogawa T. *Rad. Phys. Chem.* 33, 351, 1989. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [59] Nord F.F., Bien M., Timasheff S.N. *J Am. Chem. Soc.*, 73, 289, 1951. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [60] Jeong B., Bae Y.H., Kim S.W. Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers. *Journal of controlled release*, 63(1-2), 155-163, 2000.
- [61] Kim Y.J., Choi S., Koh J.J., Lee M., Ko K.S., Kim S.W. Controlled release of insulin from injectable biodegradable triblock copolymer. *Pharmaceutical research*, 18(4), 548-550, April 2001.
- [62] Kwon Y.M., Kim S.W. Controlled release of insulin from injectable biodegradable triblock copolymer. *Macromolecular Symposia*, 201, 179-186, 2003.
- [63] Li Z.H., Ning W., Wang J.M., Choi A., Lee P.Y., Tyagi P., Huang L. Controlled gene delivery system based on thermosensitive biodegradable hydrogel. *Pharmaceutical research*, 20(6), 884-888, June 2003.
- [64] Anderson N.G. *Analytical biochemistry*, 43, 100, 1976. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [65] Cerny E., Chromecek R., Opletal A., Papousek F., Otoupalova. *J. Scripta Medica*, 43, 63, 1970. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [66] Deurloo M.J.M., Bohlken S., Ko W., Lerk C.F., Hennink W., Bartelink H., Begg A.C. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 27, 135, 1990. Citado por: Katime y col. Los materiales inteligentes de este milenio, 2004.
- [67] Blanco M.D., García O., Olmo R., Teijón J.M., Katime I. 5-Fluorouracil release from Poly (acrilamide-co-monopropyl Itaconate) Hydrogels) 9<sup>th</sup> International Conference on Partitioning in Aqueous two-phase Systems, Zaragoza, España, Junio 1995.
- [68] Hassan C.M., Peppas N.A. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. *Advances in polymer science*, 153, 37- 65, 2000.
- [69] Peppas N.A., Mongia N.K. Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, 43(1), 51-58, 1997.
- [70] Shaheen S.M., Yamaura K. Preparation of theophylline hydrogels of atactic poly(vinyl alcohol) /NaCl/H<sub>2</sub>O system for drug delivery system. *Journal of controlled release*, 81(3), 367-377, June 2002.
- [71] Qurrat U.A., Sharma S., Khuller G.K., Garg S.K. Alginate-based oral drug delivery system for tuberculosis: pharmacokinetics and therapeutic effects. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51, 931-938, 2003.
- [72] Council for Scientific and Industrial Research (CSIR). New nano-drug delivery system for TB sufferers. Sudáfrica, mayo 2008. Consultado el 13 de junio de 2008 en: [http://www.csir.co.za/msm/polymers\\_and\\_bioceramics/news/news01.html](http://www.csir.co.za/msm/polymers_and_bioceramics/news/news01.html).