

# EL HOMBRE Y LA MÁQUINA

El hombre y la máquina  
Universidad Autónoma de Occidente  
maquina@uao.edu.co  
ISSN (Versión impresa): 0121-0777  
COLOMBIA

2006

Fabio Zuluaga Corrales / Nora Elena Valderruten / Franklyn Muñoz  
SÍNTESIS Y ESTUDIO DE HIDROGELES DE ACRILAMIDA/ÁCIDO METACRÍLICO Y  
SU APLICACIÓN EN LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

*El hombre y la máquina*, julio-diciembre, número 027

Universidad Autónoma de Occidente

Cali, Colombia

pp. 100-107

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

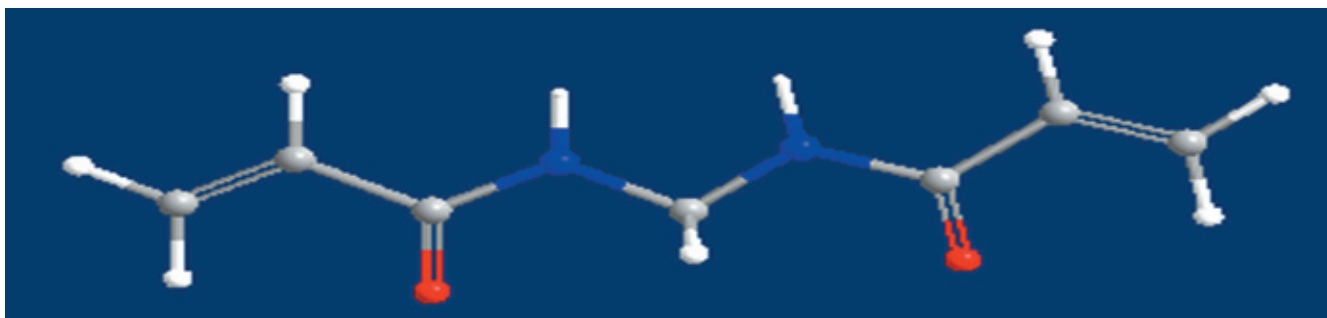
Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



# Síntesis y estudio de hidrogeles de acrilamida/ácido metacrílico y su aplicación en la liberación de fármacos

FABIO ZULUAGA CORRALES\*  
NORA ELENA VALDERRUTEN\*\*  
FRANKLYN MUÑOZ\*\*\*



Estructura de la N, N' Metilenbisacrilamida (Bis)

## Resumen

Se sintetizaron diversos hidrogeles poliméricos utilizando acrilamida (AA) y ácido metacrílico (AM) como monómeros y N,N'-metilenbisacrilamida (BIS) como agente entrecruzante. Además, se determinó la influencia de la cantidad relativa de los monómeros, del porcentaje de agente entrecruzante, del pH y la temperatura sobre las propiedades mecánicas y de hinchamiento de estos materia-

les. Por otro lado, se estudió la aplicación de estos polímeros como sistemas de transporte y liberación controlada de sustancias con acción farmacológica específica. Las relaciones en peso de AA/AM empleadas para la síntesis fueron 1/2 y 5/3, y la concentración de agente entrecruzante fue 1 y 2 %. Para la preparación de estos hidrogeles se utilizó como iniciador de la polimerización a la pareja redox persulfato de potasio ( $K_2S_2O_8$ ) bisulfito de sodio ( $NaHSO_3$ ).

\* Ph.D. University of Florida M.Sc. University of Manchester Químico. Universidad del Valle. Profesor Departamento de Química Universidad del Valle e-mail : fazulu@univalle.edu.co

\*\* Licenciada en Biología y Química, Universidad del Valle. M.Sc. Universidad del Valle. Ph.D. Universidad del País Vasco. Profesora, Departamento de Química Universidad del Cauca. e-mail: novalderruten@unicauca.edu

\*\*\*Químico Universidad del Valle. E-mail:fdm0126@yahoo.com

Al final se encontró que los hidrogeles sintetizados siguieron una cinética de hinchamiento de segundo orden, que al variar el pH los hidrogeles sintetizados se hinchan considerablemente en medios alcalinos y neutros, mientras que a valores de pH ácidos se contraen, y que la liberación de Ibuprofeno desde estos materiales se adaptó a un mecanismo de difusión de tipo no Fickiano o anómalo.

**Palabras clave:** hidrogeles, ácido metacrílico, acrilamida, liberación controlada de fármacos

### Abstract

Different acrylamide (AA) and methacrylic acid (MA) polymeric hydrogels using N,N'-methylenebisacrylamide (BIS) as crosslinking agent were synthesized. The influence of several factors such as relative amount of the monomers and the crosslinking agent, pH and temperature, on the mechanical properties and degree of swelling of these materials, was determined. Furthermore, the application of these polymers as transport and controlled release systems of pharmacologically active compounds was studied. Weight to weight AA/AM ratios were 1/2 and 5/3 and crosslinker concentration was 1-2%. Potassium persulfate ( $K_2S_2O_8$ ) and sodium bisulfate ( $NaHSO_3$ ) were used as a redox pair initiator. At the end, the hydrogels were found to follow a second order swelling kinetics. The swelling degree varies with pH: at neutral or basic pH's they swell considerably while at acidic pH's they contract. Ibuprofen release from these materials follows a non Fickian or anomalous mechanism.

**Key words:** hydrogels, me-

thacrylic acid, acrylamide, drug controlled release

### Introducción

Un gel es un sistema polimérico formado por una red tridimensional que tiene la capacidad de absorber una gran cantidad de disolvente. En estado seco es un material sólido y duro, pero cuando entra en contacto con un disolvente, se hincha absorbiendo el líquido hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico.<sup>1</sup>

Generalmente se reconocen dos tipos de geles: los geles físicos y los geles químicos. Dicha clasificación depende de la naturaleza de las uniones involucradas en la conformación de la estructura entrecruzada (red tridimensional) que los componen. Por ejemplo, en los geles físicos el entrecruzamiento entre las cadenas del polímero se constituye por uniones que no son completamente estables. Dichas uniones pueden ser originadas por las interacciones entre los grupos funcionales específicos que conforman la molécula. Habitualmente, estas uniones son de tipo Van der Waals o de enlaces de hidrógeno, las cuales son mucho más débiles que las uniones de carácter netamente covalente.<sup>2</sup> Por otro lado, los geles químicos son aquellos en los que la red se encuentra formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura implica la degradación del gel.

Un organogel se define como un gel capaz de hincharse en presencia de un líquido orgánico y de retener en su interior una alta cantidad del mismo. Por el contrario, un hidrogel es un material polimérico que se hincha en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos que retienen, sin disolverse, una

fracción significativa de la misma en su estructura.<sup>3-5</sup> Los hidrogeles se caracterizan por presentar una serie de características particulares como son:

**Carácter hidrófilo.** Se debe a la presencia en la estructura de grupos polares afines con el agua como: -OH, -COOH, -CONH-, -CONH<sub>2</sub>, y -SO<sub>3</sub>H. [6]

**Insolubilidad en agua.** Se debe a la existencia de una red polimérica tridimensional en su estructura molecular. Este entrecruzamiento puede ser originado por la existencia de fuerzas cohesivas débiles (fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno), enlaces covalentes o iónicos.<sup>7</sup>

**Consistencia suave y elástica.** Esta característica se encuentra determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.<sup>8</sup>

**Conservación de la forma.** Los hidrogeles se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico, sin perder su forma, como resultado del balance entre las fuerzas intermoleculares dispersivas y las cohesivas que actúan sobre las cadenas hidratadas del polímero en su estado hinchado.<sup>9</sup>

Debido a que la insolubilidad del hidrogel es originada por la existencia de una malla o red tridimensional en su estructura, es necesario que junto a los elementos requeridos en cualquier reacción de polimerización (disolvente, monómeros e iniciador), se introduzca un agente entrecruzante para obtener una estructura reticulada, la cual permite alojar en su interior al disolvente. Comúnmente, un agente entrecruzante se caracteriza por poseer varios grupos reactivos en su estructura. En el caso de la polimerización en cadena, se

requiere que los monómeros insaturados contengan por lo menos dos dobles enlaces para poder originar el entrecruzamiento de las distintas cadenas que componen el polímero. Así, en la mayoría de casos suelen utilizarse compuestos tetra y hexafuncionales como agentes entrecruzantes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las fuerzas cohesivas que permiten el entrecruzamiento no se restringen a ser tan sólo de carácter covalente, ya que también intervienen otras fuerzas como las electrostáticas, las hidrófobas, las interacciones dipolares y los enlaces de hidrógeno.<sup>7</sup>

En estos últimos años se ha centrado un gran interés sobre los hidrogeles que experimentan cambios de volumen en respuesta a pequeñas variaciones en las condiciones del medio que los rodea.<sup>10</sup> Esta respuesta se puede atribuir a la acción de diferentes agentes externos como: temperatura, composición del disolvente, pH, irradiación con luz a la longitud de onda adecuada, campo eléctrico, fuerza iónica, etc.<sup>11</sup> Este comportamiento característico, sumado a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza inerte, propiedades mecánicas, resistencia química y térmica, ha abierto las puertas a una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas en química, medicina, medio ambiente, agricultura, y en otros campos de la industria.<sup>12,13</sup> Así, los hidrogeles se han venido utilizando especialmente como supraabsorbentes, controladores de ambiente húmedo, membranas de separación sensibles al pH, sistemas de purificación y recuperación de productos farmacéuticos, sistemas de aislamiento térmico dependientes de la temperatura, sensores, dosificadores de pesticidas y nutrientes, controladores de componentes aromatizantes, etc.<sup>14-16</sup>

Actualmente los hidrogeles se han convertido en la base clave para el diseño y construcción de numero-

sas aplicaciones biomédicas, entre las cuales se destacan: los dispositivos oftalmológicos, biosensores, biomembranas, controladores de flujo de microfluidos, músculos artificiales, etc.<sup>17,18</sup> Sin embargo, a través de esta investigación, nos centramos en una de las aplicaciones que ha despertado un notable interés en el sector científico y la cual consiste en estudiar la capacidad que tienen estos materiales para adaptarse como sistemas transportadores en el mecanismo de liberación sostenida de fármacos. El objetivo principal de la liberación controlada es simple: conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo en que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos.<sup>19</sup> Con esto se evitan tanto los niveles de sobredosis como el riesgo de los efectos colaterales o subterapéuticos.<sup>20</sup>

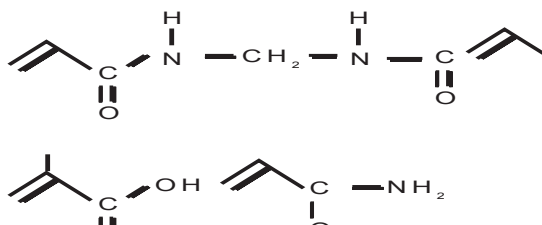
De manera general, los hidrogeles han sido empleados como vehículos para inmovilizar, encapsular y liberar de manera controlada un gran número de sustancias con actividad fisiológica, tales como: antibióticos, anticoagulantes, antineoplásicos, anticuerpos, antagonistas de fármacos, anticonceptivos, vitaminas, etc.<sup>21</sup> Muchos de los estudios con hidrogeles se han centrado en la liberación de especies de peso molecular relativamente bajo,<sup>22</sup> pero últimamente ha crecido el interés por componentes macromoleculares como péptidos, proteínas y hormonas.<sup>23</sup>

## Metodología

### Síntesis de hidrogeles

Las reacciones de copolimerización se llevaron a cabo en solución

acuosa a la temperatura de 60 °C. Las relaciones en peso de AA/AM empleadas fueron 2/1 y 5/3. La cantidad de agente entrecruzante utilizada fue del 1,0 % para la primera serie de hidrogeles y 2,0 % para la segunda. Para cada reacción se empleó una concentración de 1,0% de persulfato de potasio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) como iniciador de la polimerización. Las cantidades de bisulfito de sodio (NaHSO<sub>3</sub>) manejadas fueron equimolares (1:1) a las requeridas de persulfato. En cada caso, los porcentajes de iniciador y agente entrecruzante se calcularon con respecto a la cantidad total de monómeros requeridos. En la Figura 1 se representan las estructuras del agente entrecruzante N,N'-metileno-bisacrilamida (BIS) y de los monómeros Ácido Metacrílico (AM) y Acrilamida (AA), empleados en la síntesis.



**Figura 1.** Estructura molecular de los monómeros y del agente entrecruzante empleados para la síntesis de los hidrogeles.

La mezcla de reacción se degasificó con argón durante 30 minutos para evitar la formación de burbujas en el producto final. El tiempo de reacción fue de aproximadamente 24 horas. Los hidrogeles obtenidos se sumergieron en agua durante siete días para eliminar posibles restos de monómero residual y las fracciones solubles de polímeros. Seguidamente, los hidrogeles se cortaron en forma de discos y se dejaron secar a temperatura ambiente durante dos semanas hasta verificar que alcanzaran un peso constante. Finalmente, las pastillas secas se lijaron y pulieron hasta alcanzar un peso determinado.

### Estudios de Hinchamiento

Los estudios de hinchamiento se llevaron a cabo sumergiendo las pastillas secas de polímero (xerogel), previamente pesadas, en un baño con agua destilada a la temperatura deseada: 26 y 37 °C. El control sobre el proceso de hinchamiento de los hidrogeles se hizo siguiendo el incremento de peso de las pastillas en función del tiempo. Dicho seguimiento se realizó hasta el tiempo en que no se presentaran variaciones significativas en el peso del hidrogel. Los grados de hinchamiento,  $W$ , y los contenidos de agua,  $H$ , se calcularon a partir de las siguientes ecuaciones:

$$W = \left[ \frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \right] \times 100 \quad H = \left[ \frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \right] \times 100 \quad (1)$$

Para el estudio del efecto ejercido por el pH sobre el hinchamiento de estos materiales, se utilizaron cinco medios de hinchamiento con diferentes valores de pHs: 3.0, 4.0, 5.0, 9.0 y 11.0.

### Estudios de liberación de Ibuprofeno

Para incorporar el fármaco en el hidrogel se cargaron las pastillas del polímero introduciéndolas en una disolución acuosa del fármaco (0.5 mg/mL de Ibuprofeno en solución tampón a pH 7,4) a temperatura ambiente, durante el transcurso de dos semanas. Después de dicho tiempo, se

retiraron de la disolución. Algunas de las pastillas se emplearon de manera directa en los estudios de liberación, mientras que otras se deshidrataron para efectuar la liberación desde el xerogel. Los hidrogeles empleados para el estudio de liberación fueron los hidrogeles  $S_1$ , los cuales presentan una relación: AA/AM = 5/3 y un porcentaje de agente entrecruzante (BIS) de 1,0% (ver Tabla 1).

Los experimentos de liberación se realizaron a temperatura ambiente, en 100 mL de solución tampón ajustada a un pH de 7.4 y bajo agitación constante. El seguimiento de la liberación se efectuó tomando, a distintos intervalos, alícuotas de 150  $\mu$ L de la disolución en donde se encontraba inmersa la pastilla de hidrogel. Seguidamente, se determinó la concentración de cada una de las alícuotas tomadas por medio del método de HPLC en fase reversa.

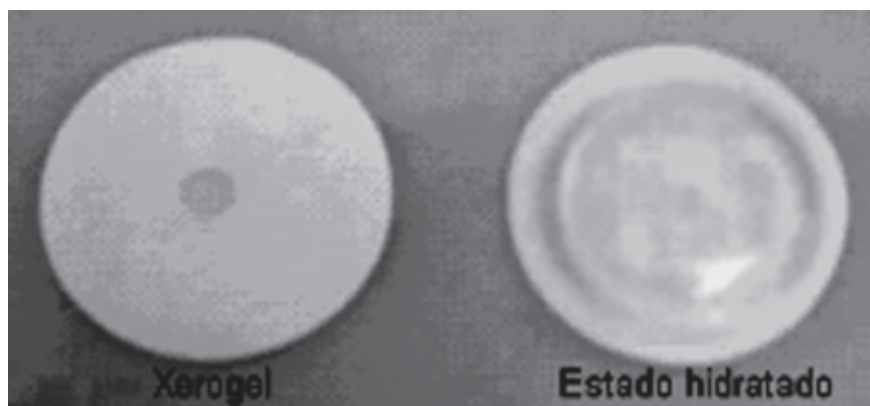
### Discusión y resultados experimentales

Los hidrogeles de acrilamida (AA) y ácido metacrílico (AM) con diferentes composiciones monoméricas fueron sintetizados mediante polimerización vía radical en solución, tal como se describe en la metodología. En la Tabla 1 se muestran las composiciones de las mezclas de alimentación de todos los hidrogeles obtenidos.

Al terminar el proceso de polimerización se observó que los hidrogeles preparados tomaron una consistencia blanda, ligeramente elástica y con una transparencia característica. Por el contrario, en su estado deshidratado (xerogel) presentaron una gran rigidez, dureza y se tornaron de color blanco. En la Figura 2 se muestran las diferencias físicas entre el estado xerogel y el estado de hidratación hasta el equilibrio en agua destilada para los hidrogeles  $S_1$  con proporción 5/3 de AA/AM.

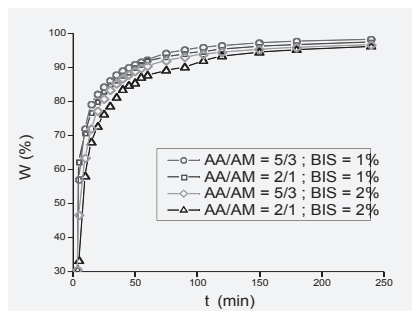
**Tabla 1.** Valores de las composiciones monoméricas, porcentajes de agente entrecruzante, grados de hinchamiento en el equilibrio ( $W_{\infty}$ ), y constantes de velocidad ( $K$ ) para los sistemas de hidrogeles sintetizados

Nombre del sistema	Relación en peso de AA/AM	Porcentaje de agente entrecruzante (BIS)	Porcentaje de AM	$W_{\infty}$ (%) a 26 °C	$K \times 10^4$ ( $\text{min}^{-1}$ ) a 26 °C
Sistema 1 ( $S_1$ )	2/1	1 %	33,33	98,55	22,05
	5/3		37,50	99,17	23,75
Sistema 2 ( $S_2$ )	2/1	2 %	33,33	97,39	14,87
	5/3		37,50	97,92	19,57



**Figura 2.** Estado xerogel y estado de hidratación hasta el equilibrio en agua destilada para los hidrogeles AA/AM = 5/3, con 1,0% de BIS.

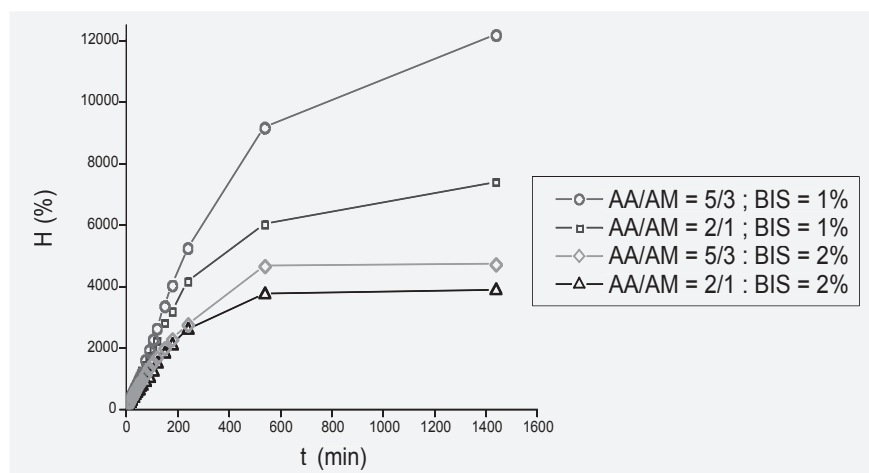
Las Figuras 3 y 4 muestran la variación del grado de hinchamiento,  $W$ , en función del tiempo de inmersión para los discos preparados a partir de las composiciones indicadas en la Tabla 1, a temperatura ambiente (26 °C), y empleando agua destilada como medio de hinchamiento.



**Figura 3.** Representación del grado de hinchamiento,  $W$  (%), en función del tiempo, a 26 °C, para los hidrogeles  $S_1$  y  $S_2$

De estas gráficas se puede deducir que todos los hidrogeles presentan valores de hinchamiento en el equilibrio,  $W_\infty$ , cercanos al 100%, lo que indica que estas matrices poliméricas presentan una amplia capacidad para alojar grandes cantidades de agua en su interior. Además, se aprecia que a medida que aumenta el contenido de ácido metacrílico en el polímero, el grado de hinchamiento en el equilibrio,  $W_\infty$ , y el contenido de agua en este punto,  $H_\infty$ , también se hacen

mayores. Este comportamiento se atribuye a la hidrofiliicidad de dicho monómero, lo que favorece la formación de enlaces de hidrógeno entre el polímero y el agua.



**Figura 4.** Representación del contenido de agua,  $H$  (%), en función del tiempo, a 26 °C, para los hidrogeles  $S_1$  y  $S_2$

En nuestra investigación se encontró que los hidrogeles sintetizados cumplen una cinética de hinchamiento de segundo orden, en donde la velocidad de hinchamiento es directamente proporcional al cuadrado de la capacidad de hinchamiento disponible. Dicho modelo cinético se representa mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{KW_\infty^2} + \frac{1}{W_\infty}t = \frac{1}{W_\infty} \left[ \frac{1}{KW_\infty} + t \right] \quad (2)$$

En la Tabla 1 se resumen las propiedades de hinchamiento encontradas a 22 °C para los hidrogeles S<sub>1</sub> y S<sub>2</sub>. En ella se observa cómo el contenido de agua en equilibrio,  $W_{\infty}$ , y la constante de velocidad de hinchamiento,  $K$ , aumentan a medida que lo hace el porcentaje de ácido metacrílico en el hidrogel. Esto, tal como se comentó anteriormente, se puede atribuir a la mayor hidrofili- ciedad asociada a dicho ácido.

Por otro lado, se observó que al aumentar la temperatura del medio de hinchamiento hasta 37 °C, o al incrementar el pH del disolvente, se presenta un incremento en los valores de  $W$  y  $H$  para todos los hidrogeles estudiados. Tanto el aumento de la temperatura como del pH causan el rompimiento de enlaces de hidrógeno entre las cadenas del polímero, lo que incrementa el hinchamiento de estos materiales. Por consiguiente, a pHs bajos se presenta constantemente un colapso (disminución de volumen) en el hinchamiento de los hidrogeles S<sub>1</sub> y S<sub>2</sub>.

Para el estudio de la liberación de Ibuprofeno desde estas matrices poliméricas se siguió la ecuación:

$$\frac{M_i}{M_{\infty}} = kt^n \quad (3)$$

donde  $M_i/M_{\infty}$  es la fracción de soluto (fármaco) liberada en el tiempo  $t$ ,  $k$  es una constante característica del sistema pastilla de polímero / medio de disolución, y  $n$  es un exponente característico del modo de transporte del soluto.<sup>23</sup>

Cuando el valor de  $n$  es 0,50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo fickiano y la constante  $k$  puede expresarse como:

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

donde  $D_i$  es el coeficiente de difusión del fármaco desde el polí- mero y  $\delta$  el grosor de la pastilla del polímero.<sup>24</sup>

Una difusión anómala o no fickiana se produce cuando los valores de  $n$  son mayores que 0,50. En el caso de  $n = 1$ , el mecanismo de transporte es particularmente interesante, debido a que la migración se produce a velocidad constante. A este mecanismo se le denomina *mecanismo de tipo II*.<sup>25</sup>

Los valores del coeficiente de difusión,  $D_i$  y del índice de liberación obtenido,  $n$ , para la liberación de Ibuprofeno desde los hidrogeles analizados e hinchados previamente se reportan en la Tabla 2. En ella se observa que los valores obtenidos para  $n$  son cercanos a 0,5, lo que indica que se trata de un proceso Fickiano, en donde la liberación es solo controlada por el fenómeno de difusión, puesto que en este proceso no se presentan cambios de volumen en las matrices poliméricas.

**Tabla 2.** Valores de  $D_i$  y  $n$  obtenidos para la liberación de Ibuprofeno a partir de hidrogeles de AA/AM.

Relación AA/AM	% BIS	$D_i \times 10^7$ (cm <sup>2</sup> /s)	$n$
5/3	1,0	3,73	0,53
5/3	2,0	3,07	0,50

En la Tabla 2 también se aprecia cómo, a medida que aumenta la concentración de agente entrecruzante, BIS, en el copolímero, los coeficientes de difusión en la liberación de Ibuprofeno disminuyen. Esto se refleja en los valores de  $D_i$  obtenidos. Con lo anterior se deduce que la difusividad del fármaco desde la matriz polimérica es mayor cuando la densidad de entrecruzamiento disminuye, ya que un contenido bajo de BIS genera un aumento en el tamaño de poro de la red y en el

volumen de hinchamiento del gel, facilitando así, la migración del fármaco hacia el medio externo.

En la Tabla 3 se representan los valores de la constante cinética para la liberación,  $k$ , que contienen al coeficiente de difusión del soluto,  $D_i$ , al espesor de la pastilla y al exponente difusional,  $n$ , encontrados en la liberación de ibuprofeno desde los xerogeles. Estos valores se calcularon empleando la ecuación 3, en una representación de  $\ln(M_t/M_\infty)$  en función de  $\ln t$ .

**Tabla 3.** Constante cinética de liberación Ibuprofeno,  $k$ , y exponentes difusionales,  $n$ , desde los xerogeles AA/AM = 5/3.

Relación AA/AM	% BIS	$k$ ( $\text{min}^{-n}$ )	$n$
5/3	1,0	0,019	0,91
5/3	2,0	0,017	0,88

Para este caso, los xerogeles analizados presentan un mecanismo de difusión no-Fickiano puesto que  $n > 0,5$ . Lo anterior indica que el proceso de liberación está controlado parcialmente por la relajación viscoelástica de la matriz durante la penetración del agua.

La constante cinética de liberación de Ibuprofeno disminuye con el aumento en el porcentaje de BIS. Esto se relaciona con la velocidad a la cual se hinchan los polímeros en medios acuosos. En los hidrogeles con menor grado de entrecruzamiento se presenta mayor difusividad del soluto, puesto que el tamaño de poro de la red, en continuo crecimiento, facilita dicho proceso.

Entre los posibles mecanismos de difusión de un fármaco desde un hidrogel se destacan: el de difusión por flujo a través de los poros y el de disolución-difusión. Por consiguiente, se presume que para

aquellos hidrogeles que exhiben una menor hidratación (hidrogeles AA/AM = 5/3 con 2,0 % de BIS), se presenta una mayor posibilidad de que la difusión de Ibuprofeno se efectúe por el mecanismo de disolución-difusión.

Si la difusión se realiza por medio del mecanismo de flujo a través de los poros, el peso molecular del fármaco sería uno de los factores determinantes en este proceso. En efecto, se puede realizar un trabajo posterior en el que se compare la liberación de otro tipo de fármaco cuyo peso molecular sea mayor al del Ibuprofeno, para obtener así, una información detallada sobre el mecanismo de difusión determinante en la liberación de solutos desde estas matrices poliméricas.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad del Valle y al Centro de Nuevos Materiales, CENM, patrocinado por Colciencias, por el apoyo financiero, y al doctor Pedro Sassia, de la firma ACIDEKA, de España, por la donación de los monómeros y del agente entrecruzante. ⚙

### Bibliografía

- Shibayama, M.; Tanaka, T. *Adv Polym Sci*, **1993**, 109, 1.
- De Gennes, P. G. *Scaling Concepts in Polymer Physics*. 1979, Cornell University Press, Ithaca, New York.
- Pedley, G.; Skelly, P.J.; Tigue, B.J. *Brit Polym J*. 1980, 12, 99.
- Wichterle, O. *Encyclop. Polym. Sci. and Technol.* 1971, ed. N. M. Bikales, Interscience, New York, 15, pp 273.
- Ratner, B. D.; Hoffman, A. S. *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ed. J. D. Andrade, ACS symposium Series 31, American Chemical Society, Washington, 1976, pp. 1.
- Friends, G.; Künzler, J.; McGee, J. *J. Appl Polym Sci* 1993, 49, 1869.
- Ross-Muphy, S. B.; McEvoy, H. *Polym J* 1986, 18, 2.

- Allen, P.; Bennett, D. J.; Williams, D. *Eur Polym J* 1992, 28, 347.
- Küdela, V. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, ed. J. I. Kroschwitz, Wiley, New York, 1987, 7, 783.
- Khare, A. R.; Peppas, N.A. *Polymer News*. 1991, 16, 230.
- Parejo, C.; Gallardo, A.; San Román, J. *Rev Plast Modern* 1998, 75, 96.
- Peppas, N. A. *J. Bioact. Compat Polym.* 1991, 6, 241.
- Pinzón, N.; Espinosa, A.; Katime, I. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2002, 3, 38.
- Brazel, C. S.; Peppas, N. A. *Macromolecules*. 1995, 28, 8016.
- Sáez, V.; Hernández, E.; Sanz, L. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2003, 4, 21.
- Richter, A.; Howitz, S.; Kuckling, D. *Sensors & Actuators*. 2004, 99, 451.
- Lowman, A. M.; Peppas, N. A. *Hydrogels*. In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. 1999. ed. E. Mathiowitz, pp. 397-418. New York: Wiley.
- De, S.; Aluru, N. R. *Mechanics of Materials*. 2004, 36, 395.
- Sáez, V.; Hernández E.; San, L. *Rev. Iberoamer. Polímeros*. 2002, 3, 1.
- Valderruten, N. *Nuevos Materiales Polímeros: Hidrogeles Termosensibles y su Aplicación en la Liberación de Fármacos*. Leioa. 2001. il. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. Facultad de Ciencias. Departamento de Química Física.
- Peppas, N.A.; Bures, P.; Leobandung, W. *Eur J Pharm. Biopharm.* 2000, 50, 27.
- Iordanskii, A. L.; Feldstein, M. M.; Markin, V.S. *Eur J Pharm Biopharm* 2000, 49, 287.
- Peppas, N. A.; Leobandung, W. J. *Biomater. Sci Polym Ed.* 2004, 15, 125.
- Katime, I.; Novoa, R.; Díaz de Apodaca, E. *Polymer Testing*. 1999, 18, 559.
- Petrak, K. *British Polym J* 1990, 22, 213.