



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**NUEVA SÍNTESIS DE LA RED POLIMÉRICA INTERPENETRADA net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-
PAAc MEDIANTE RADIACIÓN GAMMA Y SU APLICACIÓN EN LA LIBERACIÓN LOCAL DE
VANCOMICINA**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. FRANKLIN DAVID MUÑOZ MUÑOZ



TUTOR: DR. EMILIO BUCIO CARRILLO AÑO:2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

El trabajo de investigación reportado en esta memoria hace parte del proyecto PAPIIT IN200208 titulado: “Síntesis y Caracterización de Copolímeros de Injerto mediante Radiación Ionizante para Uso Biotecnológico y Biomédico”. El apoyo económico brindado fue de vital importancia para la realización de mi Maestría.

Al Dr. Emilio Bucio Carrillo por la confianza otorgada para la realización de este trabajo, por todo el impulso brindado en todo el transcurso de mi Maestría y toda la ayuda incondicional proporcionada para mi superación personal y académica.

A la Dra. Guillermina Burillo por toda la asesoría y aporte intelectual para el desarrollo de este trabajo. Todo su conocimiento y experiencia son fundamentales para el crecimiento científico de nuestro grupo de investigación.

Al Dr. Juan Carlos Ruiz por sus valiosas ideas y su contribución en el planteamiento de este proyecto. Su participación en este trabajo de investigación fue importante para corregir problemas e inconvenientes presentados a lo largo de esta labor.

A la Dra. Carmen Alvarez del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Santiago de Compostela, España. Su colaboración y contribución sobre el área biomédica fue de gran utilidad para el cumplimiento de los objetivos trazados en este proyecto.

A la Dra. Susana Castillo Rojas por su colaboración y orientación brindada en el manejo del equipo UV-vis.

Al Sr. Salvador Ham Lizardi por el apoyo en la elaboración de material de vidrio. Su disposición para transmitir su conocimiento en el manejo de esta área será recordada por siempre en el Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la UNAM.

Al Sr. Martin Cruz Villafane por su colaboración y soporte técnico en todos los recursos sistemáticos empleados.

Al Fis. Francisco García y al Fis. Benjamin Leal por toda su colaboración en los procesos de irradiación de las muestras estudiadas en este trabajo.

Al Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) y al Posgrado de Química de la UNAM por el apoyo económico brindado en la presentación de este trabajo durante diferentes congresos internacionales.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Macromoléculas del Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Este trabajo se presentó en los siguientes congresos:

- Grafting of NIPAAm/Ac Networks Onto Polypropylene Films by Gamma Radiation for Smart Delivery of Vancomycin. Franklin Muñoz, Juan-Carlos Ruiz, Emilio Bucio, Guillermina Burillo, Carmen Alvarez-Lorenzo, Angel Cocheiro. Smart Coatings 2008, Orlando, Florida, USA. February 27 – 29, 2008.
- Interpenetrating Smart Polymer Networks Grafted onto PP by γ -rays and their characterization: net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc. Franklin Muñoz, Juan-Carlos Ruiz, Emilio Bucio, Guillermina Burillo, Carmen Alvarez-Lorenzo, Angel Cocheiro. Second International Nuclear Chemistry Congress, Cancún, México. April 13 -18, 2008.

Índice general

I	Resumen	1
1.	Introducción	3
2.	Objetivos	6
3.	Generalidades	8
3.1.	Polímeros	8
3.1.2.	Homopolímeros y copolímeros	9
3.1.3.	Clasificación estructural de los polímeros	11
3.1.4	Síntesis de polímeros	12
3.1.4.1.	Polimerización por etapas	12
3.1.4.2.	Polimerización en cadena	12
3.1.4.3.	Polimerización iónica y copolimerización	16
3.1.4.3.1.	Polimerización aniónica	16
3.1.4.3.2.	Polimerización catiónica	17
3.1.5.	Mezclas de polímeros	17
3.1.5.1.	Redes poliméricas interpenetradas	19
3.1.5.1.1.	Antecedentes de las IPNs	21
3.1.6.	Polímeros inteligentes	22
3.1.6.1.	Redes poliméricas inteligentes	25
3.1.6.2.	Cadenas poliméricas inteligentes injertadas sobre superficies	26
3.1.6.3.	Polímeros absorbentes	27
3.1.6.4.	Polímeros termosensibles	29
3.1.6.5.	Polímeros sensibles al pH	31
3.1.6.6.	Poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) y poli(ácido acrílico) (PAAc)	32

3.1.7.	Modificación de superficies poliméricas	34
3.2.	Radiación ionizante	36
3.2.1.	Rayos α	36
3.2.2.	Rayos β	37
3.2.3.	Rayos γ	39
3.2.4.	Transferencia Lineal de Energía	40
3.2.5.	Interacción de la radiación gamma con la materia	40
3.2.5.1.	Efecto fotoeléctrico	41
3.2.5.2.	Efecto Compton	42
3.2.5.3.	Producción de pares	42
3.2.6.	Fuentes de radiación	43
3.2.6.1.	Cobalto-60 (^{60}Co)	43
3.2.7.	Unidades de radiación	44
3.2.8.	Efectos de la radiación en polímeros	45
3.2.8.1.	Ventajas y desventajas de la irradiación en polímeros	46
3.2.9.	Copolimerización de injerto inducida por radiación gamma	47
3.2.9.1.	Irradiación directa	48
3.2.9.2.	Irradiación directa en presencia de vapor	48
3.2.9.3.	Preirradiación oxidativa	48
3.2.9.4.	Método de preirradiación	49
3.2.10.	Factores que inciden en los procesos de injertos por radiación	49
3.3.	Polipropileno (PP)	50
3.4.	Liberación controlada de fármacos en polímeros funcionales	52
3.4.1.	Mecanismos de liberación controlada	53
3.4.1.1.	Sistemas controlados por hinchamiento	55
3.5.	Biopelículas	55

3.6.	Vancomicina	56
3.7.	Técnicas de caracterización de polímeros	57
3.7.1.	Análisis térmico	58
3.7.1.1.	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	58
3.7.1.2.	Análisis Termogravimétrico (TGA)	59
3.7.2.	Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR)	59
3.7.2.1.	Reflexión Total Atenuada (ATR)	60
3.7.3	Ángulo de contacto	61
4.	Parte experimental	62
4.1.	Síntesis de IPNs	62
4.1.1.	Paso 1: Síntesis de injerto de PNIPAAm sobre PP	62
4.1.1.1.	Purificación de NIPAAm	62
4.1.1.2.	Reacción de injerto de PNIPAAm sobre PP	62
4.1.2.	Paso 2: Reticulación de cadenas de PNIPAAm injertadas sobre PP	63
4.1.3.	Paso 3: Síntesis de segunda red de PAAc sobre el sistema net-PP-g-PNIPAAm	64
4.1.3.1.	Purificación de ácido acrílico (AAc)	64
4.1.3.2.	Preparación de disolución de AAc/BIS/DMF y AAc/BIS/H ₂ O	64
4.1.3.3.	Síntesis de hidrogeles de PAAc	64
4.1.3.4.	Preparación de la segunda red de PAAc sobre las redes de PNIPAAm injertadas sobre PP	65
4.2.	Estudios de hinchamiento	65
4.3.	Determinación de LCST	66
4.3.1.	Determinación por hinchamiento	66
4.3.2.	Determinación por ángulo de contacto	66

4.4.	Estudio de reversibilidad térmica	67
4.5.	Determinación de pH crítico	68
4.6.	Caracterización	69
4.7.	Estudios de carga y liberación de vancomicina	69
4.7.1.	Calibración de vancomicina en UV-vis	69
4.7.2.	Carga de vancomicina sobre las IPNs sintetizadas	69
4.7.3.	Liberación de vancomicina desde las IPNs sintetizadas	69
4.8.	Pruebas adicionales	70
4.8.1.	Reacción de injerto de PAAc sobre PP	70
4.8.2.	Reacción de injerto de PAAc sobre cadenas de PNIPAAm	70
4.9.	Fuentes de radiación	72
5.	Análisis de resultados	73
5.1.	Síntesis de IPNs	74
5.1.1.	Paso 1: síntesis de injertos de PNIPAAm sobre PP	74
5.1.1.1.	Mecanismo de reacción de síntesis de PP-g-PNIPAAm	76
5.1.1.2.	Cinética de injerto	79
5.1.2.	Paso 2: síntesis de net-PP-g-PNIPAAm	82
5.1.3.	Paso 3: síntesis de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	90
5.2.	Estudios de hinchamiento	97
5.2.1.	Hinchamiento límite de PP-g-PNIPAAm	97
5.2.2.	Hinchamiento límite de net-PP-g-PNIPAAm	98
5.2.3.	Hinchamiento límite de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	99
5.2.4.	Hinchamiento de hidrogeles de PAAc	103
5.3.	Determinación de la LCST	104
5.3.1.	LCST de PP-g-PNIPAAm	104

5.3.1.1.	Determinación por hinchamiento	104
5.3.1.2.	Determinación por ángulo de contacto	105
5.3.2.	LCST de net-PP-g-PNIPAAm	106
5.3.2.1.	Determinación por hinchamiento	106
5.3.2.2.	Determinación por ángulo de contacto	106
5.3.3.	LCST de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	108
5.4.	Reversibilidad térmica de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	108
5.5.	pH crítico	110
5.5.1.	pH crítico de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	110
5.6.	Espectroscopia FTIR – ATR	111
5.7.	Análisis Termogravimétrico (TGA)	116
5.8.	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	117
5.9.	UCST del PAAc	117
5.10	Pruebas adicionales	121
5.10.1.	Reacciones de injerto de PAAc sobre PP	121
5.10.2.	Reacciones de injerto de PAAc sobre PNIPAAm	122
5.11.	Liberación controlada de vancomicina	125
6	Conclusiones	129
	Bibliografía	132
	Anexos	137

Índice de esquemas

3.1	Organización estructural de los polímeros.....	8
3.2.	Estructura química de algunos homopolímeros.....	9
3.3.	Estructura de un copolímero.....	9
3.4.	Polimerización por etapas.....	12
3.5.	Generación de la especie activada para la polimerización en cadena iniciada por radicales libres.....	13
3.6.	Mecanismo de iniciación de la polimerización en cadena. Asociación de la especie activada a la molécula de monómero.....	13
3.7.	Mecanismo de propagación de la polimerización en cadena.....	14
3.8.	Terminación por combinación.....	14
3.9.	Terminación por desproporción.....	15
3.10.	Terminación por transferencia de cadena.....	15
3.11.	Mecanismo de polimerización aniónica.....	16
3.12.	Mecanismo de polimerización catiónica.....	18
3.13.	Estructura química del NIPAAm.....	32
3.14.	Estructura química del ácido acrílico.....	33
3.15.	Ionización del PAAc en agua.....	33
3.16.	Reacciones de captura de neutrones del ⁵⁹ Co.....	43
3.17.	Interacción de la radiación con una molécula de polímero.....	46
3.18.	Mecanismo de irradiación directa.....	48
3.19.	Mecanismo de preirradiación oxidativa.....	49
3.20.	Estructura química del polipropileno.....	51
3.21.	Configuraciones posibles para el polipropileno.....	51

3.22.	Estructura química de la vancomicina.....	57
5.1.	Ruta de síntesis de la IPN net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.....	74
5.2.	Mecanismo de formación de dialquilperóxidos e hidroperóxidos sobre el PP.....	77
5.3.	Mecanismo de iniciación de polimerización de NIPAAm sobre PP.....	78
5.4.	Mecanismo de propagación en cadena de PNIPAAm sobre PP.....	78
5.5.	Mecanismo de terminación de polimerización de NIPAAm sobre PP.....	80
5.6.	Estructura química de la N,N'-metilénbisacrilamida (BIS.....	83
5.7.	Mecanismo de síntesis de net-PP-g-PNIPAAm por irradiación gamma.....	84
5.8.	Radiolisis del agua.....	85
5.9.	Recombinación de radicales libres.....	85
5.10.	Mecanismo de reticulación de PP-g-PNIPAAm usando radiación gamma y BIS.....	86
5.11.	Algunas estructuras químicas posibles para la reticulación de cadenas de PNIPAAm injertadas sobre PP.....	88
5.12.	Mecanismo de síntesis de redes de PAAc por irradiación gamma, en presencia de BIS.....	94
5.13.	Reticulación de cadenas de PAAc por radiación gamma.....	95
5.14.	Reticulación por enlaces de hidrógeno entre las cadenas de net-PAAc.....	102
5.15.	Conformación de cadenas de PNIPAAm a temperaturas superiores e inferiores a la LCST	105
5.16.	Interacciones por enlace de hidrógeno de los grupos carboxilos en PAAc causantes de la UCST a pHs ácidos.....	120

Índice de figuras

3.1.	Organización de copolímeros alternados.....	10
3.2.	Copolímeros al azar.....	10
3.3.	Copolímeros en bloque.....	10
3.4.	Copolímero con cadenas injertadas.....	11
3.5.	Representación de los diferentes ordenamientos en las cadenas de polímeros lineales, ramificados y entrecruzados.....	11
3.6.	Seis estructuras básicas de polímeros multicomponentes.....	19
3.7.	Construcción de una IPN secuencial.....	20
3.8.	Modelo de síntesis de una IPN simultánea.....	21
3.9.	Representación esquemática de un polímero reticulado en su estado contraído e hinchado.....	23
3.10.	Representación de las cuatro interacciones moleculares fundamentales entre las cadenas de polímeros.....	24
3.11.	Clasificación de los polímeros inteligentes dependiendo de su forma física.....	25
3.12.	Conformaciones estructurales de las cadenas de un polielectrolito en dependencia del pH de la solución.....	34
3.13.	Representación de un proceso de injerto inducido por efecto de la radiación gamma.....	35
3.14.	Acoplamiento directo.....	36
3.15.	Desintegración α del núcleo de Americio-241.....	36
3.16.	Desintegración β del tritio.....	37
3.17.	Emisión de un positrón desde el radioisótopo de carbono-11.....	37
3.18.	Captura de electrones del Berilio-7.....	38
3.19.	Poder de penetración de los diferentes tipos de radiación ionizante sobre distintos materiales.....	39

3.20.	Incremento del LET para diferentes tipos de radiación.....	40
3.21.	Importancia relativa de los tres tipos de interacciones principales de la radiación electromagnética con la materia.....	41
3.22.	Efecto fotoeléctrico producido por la interacción de radiación γ con la materia.....	41
3.23.	Efecto compton de la radiación γ	42
3.24.	Producción de pares en la interacción de la radiación γ con la materia.....	43
3.25.	Decaimiento radiactivo del ^{60}Co	44
3.26.	Representación de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo.....	54
3.27.	Liberación de fármacos desde polímeros (a) implantables o sistemas orales. (b) Sistemas transdérmicos.....	54
3.28.	Esquema de un sistema de liberación controlada por hinchamiento.....	55
3.29.	Diagrama de bloques de los componentes de un equipo para DSC.....	59
3.30.	Diagrama de bloques de componentes de equipo para TGA.....	60
3.31.	Geometría experimentada en una unidad de muestra de reflexión total atenuada (ATR).	61
3.32.	Tipos de ángulos formados sobre las superficies analizadas con ángulo de contacto.....	61
4.1.	Esquema del Gamma beam 651 PT.....	71
5.1.	% de injerto de PNIPAAm sobre PP en función del tiempo de reacción.....	82
5.2.	Nomenclatura general asignada a los sistemas net-PP-g-PNIPAAm sintetizados en ésta investigación.....	89
5.3.	Película de PP, película I_{100} e $IPN_{100,\gamma}$ sintetizadas en esta investigación.....	96
5.4.	Hinchamiento en función del tiempo para sistemas injerto PP-g-PNIPAAm de: 100 % (\blacklozenge); 165% (\blacksquare) y 300% (\blacktriangle).....	97
5.5.	Hinchamiento en función del tiempo para los sistemas net-PP-g-PNIPAAm.....	98
5.6.	Diferencia de hinchamiento en función del tiempo para sistemas PP-g-PNIPAAm con 100% de injerto (I_{100}) y los sistemas net-PP-g-PNIPAAm ($R_{100,\gamma}$ y $R_{100,(\gamma+BIS)}$) derivados de este sistema.....	99
5.7.	Hinchamiento en función del tiempo para los sistemas IPN_{100} e IPN_{300}	100
5.8.	Hinchamiento en función del tiempo de los hidrogeles sintetizados por irradiación directa a: 2.5 kGy en H_2O (\blacklozenge); 5.0 kGy en H_2O (+); 2.5 kGy en DMF (\blacksquare); y 5.0 kGy en DMF (x).....	103

5.9.	Determinación de LCST por medio de hinchamiento para los sistemas PP-g-PNIPAAm.....	104
5.10.	Determinación de LCST de sistemas PP-g-PNIPAAm por ángulo de contacto.....	106
5.11.	Determinación de LCST por medio de hinchamiento para sistemas net-PP-g-PNIPAAm....	107
5.12.	Determinación de LCST de sistema net-PP-g-PNIPAAm por ángulo de contacto.....	107
5.13.	Determinación de LCST de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc por hinchamiento.....	108
5.14.	Determinación de LCST de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc por ángulo de contacto.....	109
5.15.	Termosensibilidad del sistema net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc con 100% de PNIPAAm injertado.....	109
5.16.	pH crítico de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc determinado por hinchamiento.....	110
5.17.	pH crítico de hidrogeles de PAAc determinado por hinchamiento.....	111
5.18.	FTIR-ATR comparativo del PP y NIPAAm contra los sistemas PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm.....	112
5.19.	FTIR-ATR comparativo del PAAc, net-PP-g-PNIPAAm e IPN.....	114
5.20.	TGA de los sistemas sintetizados.....	116
5.21.	Temograma de DSC para: PP; PP-g-PNIPAAm con 300 % de injerto; net-PP-g-PNIPAAm con 300 % y reticulado con γ y BIS; y net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.....	118
5.22.	Hinchamiento como función de la temperatura de hidrogeles de PAAc sintetizadas en esta investigación, a pH = 2.0.....	119
5.23.	Hinchamiento como función de la temperatura de IPNs sintetizadas en esta investigación, a pH = 2.0.....	120
5.24.	Reacciones de copolimerización de PAAc sobre cadenas de PNIPAAm y PP.....	121
5.25.	Representación de copolimerización de injerto de PAAc sobre cadenas de PNIPAAm del sistema PP-g-PNIPAAm.....	123
5.26.	Perfiles de liberación de vancomicina desde las IPNs sintetizadas, a 37 °C y en buffer HCl/KCl con pH = 1.2.....	126
5.27.	Perfiles de liberación de vancomicina desde las IPNs sintetizadas, a 37 °C y en buffer fosfato a pH = 7.4.....	128

Índice de tablas

5.1.	Condiciones de reacción para la síntesis de PP-g-PNIPAAm.....	75
5.2.	Clasificación de los sistemas PP-g-PNIPAAm elegidos para nuestro estudio y las condiciones de reacción empleadas en su síntesis.....	82
5.3.	Sistemas net-PP-g-PNIPAAm sintetizados.....	89
5.4.	Clasificación de hidrogeles de PAAc sintetizados en esta investigación.....	92
5.5.	Clasificación y contenido de PNIPAAm y PAAc en las IPNs sintetizadas en este trabajo.....	96
5.6.	Hinchamientos límite en agua (W_{∞}) de los sistemas sintetizados.....	101
5.7.	Hinchamiento límite (W_{∞}) de las IPNs sintetizadas, después de someterse a diferentes temperaturas y valores de pH.....	102
5.8.	Asignación de bandas de absorción de los grupos funcionales presentes en PP, NIPAAm, PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm.....	113
5.9.	Asignación de bandas de absorción de los grupos funcionales presentes en PAAc e IPNs.	115
5.10.	Resultados de reacción de injerto de PAAc sobre PP.....	122
5.11.	Resultados de % en aumento en peso de las películas de PP-g-PNIPAAm irradiadas a diferentes dosis en disolución acuosa de AAC.....	124
5.12.	Resultados de carga de vancomicina sobre las IPNs sintetizadas.....	125

Parte I

Resumen

En este proyecto se sintetizaron redes poliméricas interpenetradas (IPNs) con respuesta a la variación de pH y temperatura, para ser aplicadas en el campo biomédico. El sistema, que consta de una primera red constituida por cadenas de PNIPAAm injertadas y reticuladas sobre PP, y de una segunda red interpenetrada de PAAc, fue sintetizado empleando radiación gamma. En la primera etapa de síntesis se injertó PNIPAAm sobre películas de polipropileno por medio del método de preirradiación oxidativa. En la segunda etapa, a partir de estas películas injertadas (PP-g-PNIPAAm) y empleando el método de irradiación directa, se obtuvieron unos sistemas reticulados sólo por radiación gamma y otros por efecto combinado de la radiación en presencia de agente reticulante BIS. Finalmente, sobre todos los sistemas reticulados (net-PP-g-PNIPAAm), se sintetizaron redes de PAAc, nuevamente haciendo uso del método directo. La caracterización de todos los sistemas sintetizados fue realizada con FTIR-ATR, TGA, DSC y ángulo de contacto. También se estudiaron las cinéticas de hinchamiento en medios acuosos y se determinaron las LCST y pHs críticos de los polímeros mediante la dependencia del hinchamiento de estos materiales con la temperatura y pH, respectivamente. Se encontró una UCST a pHs ácidos en las IPNs sintetizadas, debido a la presencia de grupos carboxilos provenientes del PAAc, y se estudió la liberación de Vancomicina *in vitro*, a pH = 1.2 y 7.4, desde estos materiales. El objetivo del proyecto es que estos polímeros puedan ser empleados en implantes o en catéteres y que su comportamiento inteligente le permita liberar controladamente vancomicina para evitar la propagación de agentes infecciosos sobre el organismo humano.

Capítulo 1

Introducción

El uso de energía nuclear, la síntesis de materiales poliméricos y el diseño de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos o sustancias bioactivas pueden llegar a ser visualizadas como tres áreas de la ciencia aparentemente desligadas o carentes de una posible interrelación. No obstante, a través de numerosas investigaciones se ha encontrado que poseen un enorme potencial de combinarse y adaptarse para llevar a cabo la producción de sistemas especializados. Así, mediante el uso de energía nuclear o ionizante es posible crear o modificar materiales poliméricos para que actúen inteligentemente ante diferentes estímulos y puedan ser finalmente empleados “*in vivo*” e “*in vivo*” como liberadores o dosificadores de fármacos.

A través del tiempo se ha venido extendiendo el uso de la radiación ionizante en diversos procesos químicos e industriales, pues su capacidad para inducir reacciones químicas y eliminar microorganismos son unas de las diversas cualidades que la enlistan como una de la más poderosa, efectiva y útil fuente de energía, lo que compensa la desventaja de su alto costo. Así, su empleo como iniciador en las reacciones de polimerización, induciendo la producción de radicales libres, ofrece como ventaja la omisión del uso de catalizadores o precursores para promover la iniciación química y, por consiguiente, garantizar la ausencia de impurezas en el polímero procesado.

Al resaltar propiamente los materiales poliméricos, es evidente que en estos últimos años se ha centrado un gran interés sobre aquellos que experimentan cambios de volumen en respuesta a pequeñas variaciones en las condiciones del medio que los rodea. 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.^[1-4] Este comportamiento característico, sumado a la biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza inerte, propiedades mecánicas, resistencia química y térmica, posicionan a esta clase de materiales, denominados comúnmente como “polímeros inteligentes”, entre las puertas del desarrollo de una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas en química, medicina, medio ambiente y en otros campos de la industria.^[5]

Un considerable número de investigaciones se enfocan sobre todo en el efecto que ejercen el pH y la temperatura sobre las propiedades de los polímeros inteligentes, debido a que estas variables juegan un papel importante en los sistemas fisiológicos, biológicos y químicos. Así, el cambio de volumen o el grado de hinchamiento de estos materiales y su dependencia con los cambios de temperatura y pH han permitido su uso como sistemas especializados en diversas aplicaciones, tales como: membranas de separación sensibles al pH, inmovilizadores de enzimas, purificación y recuperación de productos farmacéuticos, dispositivos oftalmológicos, músculos artificiales, sistemas de aislamiento térmico dependientes de la temperatura, herramientas biotecnológicas para inmunodiagnóstico y terapia genética, sensores, sistemas transportadores en el mecanismo de liberación controlada de fármacos, de proteínas, de nanopartículas y DNA, etc.^[6-15]

Entre el conjunto clasificado como polímeros inteligentes se destacan los hidrogeles, copolímeros de injerto, copolímeros de injerto tipo peine, copolímeros en bloque, redes poliméricas semi-interpenetradas y redes poliméricas interpenetrantes (IPN), entre otros. No obstante, es conveniente resaltar que las más recientes investigaciones se han orientado hacia la producción de esta clase de polímeros a partir de la modificación de matrices poliméricas hidrofóbicas y relativamente inertes como el polietileno y polipropileno; injertando o uniendo sobre las mismas, monómeros de carácter hidrófilo con sensibilidad al pH o a la temperatura. Con ello se logra alterar las propiedades químicas de la matriz polimérica inicial, pero a su vez, se consigue conservar una gran parte de su resistencia mecánica. Cabe resaltar que la vía eficiente para lograr la modificación de este tipo de matrices poliméricas incluye el uso de radiación de alta energía.^[16]

La tecnología de la liberación controlada es un campo relativamente nuevo, por ello la investigación en este terreno ha sido extremadamente fértil y ha dado lugar a innumerables descubrimientos. Lógicamente, la complejidad y exigencia de esta área ha logrado que cada vez sean desarrollados y examinados nuevos y más sofisticados sistemas de liberación controlada. Por ello, siendo este un aspecto de gran relevancia, la utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés.

Es incuestionable que existe una necesidad urgente de superar muchas de las desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos y el manejo de diferentes infecciones. 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. Así, existen situaciones en donde es necesario que el agente activo se libere sólo cuando es estrictamente necesario y, a la vez, en un área inequívocamente afectada.^[17-19] Esto evidentemente requiere el diseño y uso de sistemas inteligentes que liberen controladamente sustancias bioactivas en dependencia con las condiciones de su ambiente. Actualmente se emplean diferentes métodos

para mejorar la acción del fármaco, siendo uno de los más importantes y estudiados la liberación controlada mediante el empleo de matrices poliméricas.

En este trabajo se presenta una nueva estrategia para la síntesis del sistema de redes interpenetradas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc, empleando radiación gamma como iniciador de la polimerización. Los polímeros sintetizados a partir de N-isopropilacrilamida (NIPAAm) y ácido acrílico (AAc) son, por si solos, un ejemplo típico de polímeros sensibles a los cambios de temperatura y pH, respectivamente. Por ello, esta IPN, al contener dos polímeros sensibles en su estructura, se caracteriza por presentar un doble carácter inteligente dependiendo del ajuste de estas dos variables en el medio. Esta cualidad será aprovechada para el empleo de este material en la liberación local de vancomicina, lo cual puede ser aplicado principalmente para el diseño de implantes o en el uso como catéteres para el control de infecciones provocadas por la inserción de estas herramientas médicas en el organismo.

Capítulo 2

Objetivos

Modificar una película de polipropileno (PP) con los monómeros adecuados (N-isopropilacrilamida y ácido acrílico), para obtener sistemas de redes poliméricas interpenetradas (IPNs) que presenten respuesta a la temperatura y pH, con potencial uso en la liberación controlada de fármacos.

Realizar la síntesis de estas IPNs en tres pasos, utilizando radiación gamma en cada uno de ellos. El primer paso es injertar N-isopropilacrilamida (NIPAAm) sobre una película de polipropileno (PP) mediante el método de preirradiación oxidativa. El segundo paso es lograr la reticulación de las cadenas de NIPAAm polimerizadas (PNIPAAm) sobre PP, por medio de irradiación directa; unas con incidencia de la radiación solamente y otras con la incidencia de radiación en presencia de agente reticulante. El tercer paso es lograr la polimerización, en forma de redes y en el interior de los sistemas previamente reticulados de PNIPAAm sobre PP, del monómero sensible al pH: el ácido acrílico (AAc).

Emplear en el primero y segundo paso de la síntesis de IPNs, condiciones de reacción ya reportadas para la preparación de materiales similares, con el fin de alcanzar una buena reproducibilidad en la obtención de los polímeros que por combinación de varias de sus propiedades, se adapten mejor en aplicaciones biomédicas.

Evaluar, para el tercer paso de la síntesis de IPNs, las dosis de irradiación gamma y las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de las redes de poli(ácido acrílico) (PAAc) interpenetradas sobre los sistemas reticulados de PNIPAAm sobre PP (net-PP-g-PNIPAAm).

Estudiar la cinética de hinchamiento en agua de todos los polímeros sintetizados y medir su variación a diferentes valores de temperatura para hallar los valores de LCST. Estudiar la variación del hinchamiento a diferentes valores de pH para determinar el pH crítico de las IPNs sintetizadas.

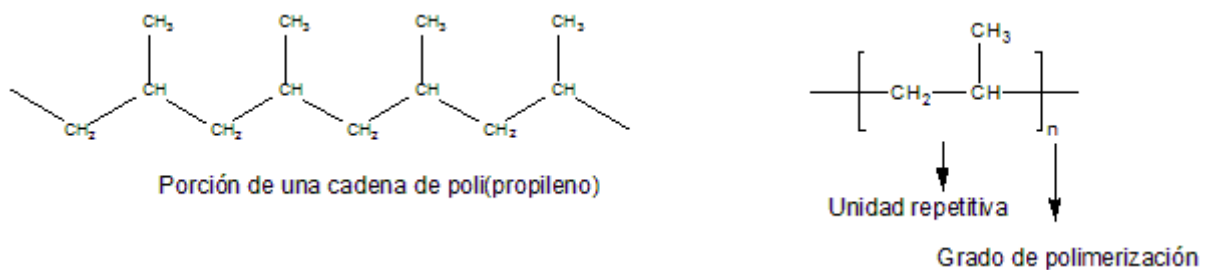
Evaluar la liberación de vancomicina desde las IPNs sintetizadas y determinar la influencia del grado de entrecruzamiento y la composición de los monómeros en los polímeros sintetizados, sobre el proceso de hinchamiento y de liberación del fármaco.

Capítulo 3

Generalidades

3.1. Polímeros

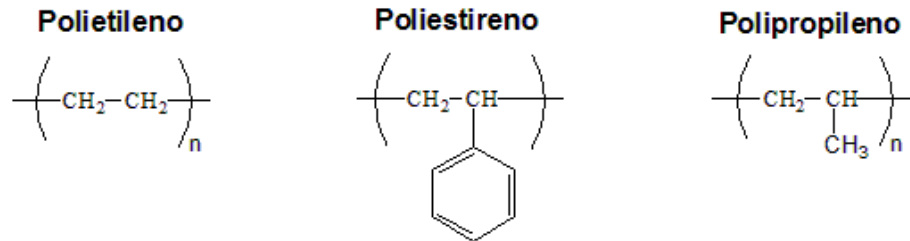
Los polímeros se consideran macromoléculas construidas por la unión de un número grande de moléculas más pequeñas. Estas moléculas, que se combinan entre sí covalentemente para formar las moléculas del polímero, se denominan monómeros, y el proceso químico mediante el cual estos monómeros se unen se denomina polimerización. El grado de polimerización de un polímero indica el número de unidades constitutivas repetitivas que tiene una cadena de polímero.^[20] En el Esquema 3.1 se representan estos elementos y se esquematiza la organización estructural de los polímeros, empleando como ejemplo un material muy común por su uso comercial: el polipropileno (PP).



Esquema 3.1: Organización estructural de los polímeros

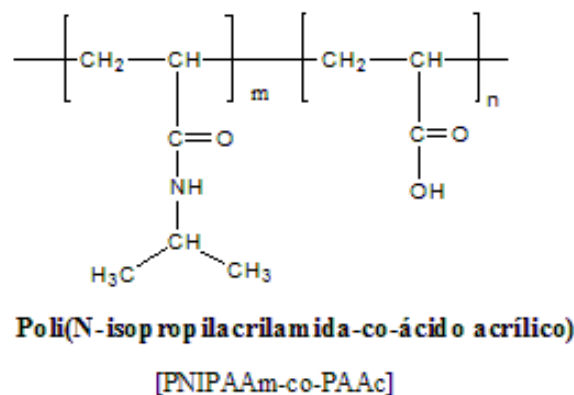
3.1.2. Homopolímeros y copolímeros.

Se denomina homopolímero a las macromoléculas compuestas por un solo tipo de unidades constitutivas repetitivas, la cuales se unen a través de un mecanismo de polimerización único. Algunos ejemplos típicos de homopolímeros son: polietileno (PE), poliestireno (PS) y polipropileno (PP), cuyas estructuras químicas se muestran en el Esquema 3.2.^[21]



Esquema 3.2: Estructura química de algunos homopolímeros.

Es posible sintetizar polímeros con más de un tipo de unidad repetitiva, es decir, que las cadenas tengan distintos constituyentes. Cuando una cadena se forma con dos tipos de unidades el material se denomina copolímero; para tres constituyentes diversos se llama terpolímero; para cuatro unidades distintas, cuaterpolímero, etc. Un ejemplo de copolímero se ilustra en el Esquema 3.3, empleando como monómeros la N-isopropilacrilamida (NIPAAm) y el ácido acrílico (AAc).



Esquema 3.3: Estructura de un copolímero.

Evidentemente, el orden de estos monómeros en la estructura del polímero puede ser muy variable. En el caso de los copolímeros se puede tener:

Copolímeros alternados.

En ellos, las unidades repetitivas se alternan consecutivamente a lo largo de toda la cadena. A continuación se puede apreciar en la Figura 3.1 el orden de las unidades de un copolímero en su forma alternada, considerando las unidades repetitivas hipotéticas A y B.

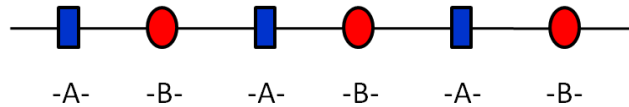


Figura 3.1: Organización de copolímeros alternados.

Copolímeros al azar o aleatorios.

Para estos no existe una secuencia definida en el ordenamiento de las unidades repetitivas a lo largo de la cadena (Figura 3.2).

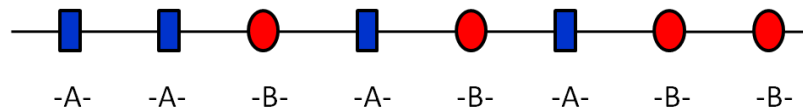


Figura 3.2: Copolímeros al azar.

Copolímeros en bloque.

Se comprenden de secuencias completas de una sola de las unidades repetitivas, seguidas por secuencias completas de la otra unidad repetitiva (Figura 3.3).

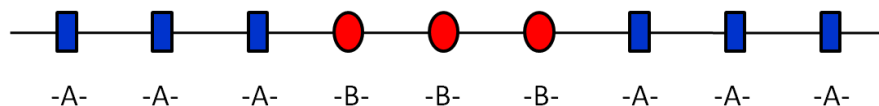


Figura 3.3: Copolímeros en bloque.

Copolímeros de injerto.

Estos presentan una cadena principal constituida por un solo tipo de unidad repetitiva, que tiene injertados lateralmente bloques de cadenas conformadas por el otro tipo de unidad repetitiva. Esta clase de copolímeros serán nombrados constantemente en esta investigación (Figura 3.4).

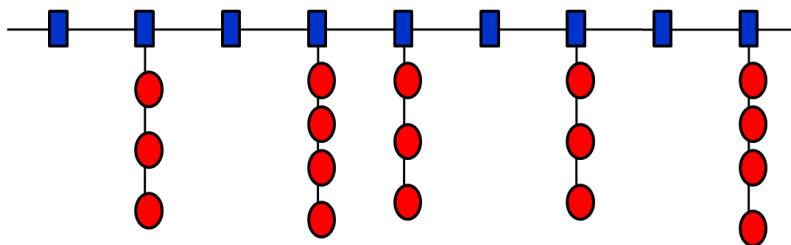


Figura 3.4: Copolímero con cadenas injertadas.

La nomenclatura de esta clase de copolímeros incluye como conectivo la letra -g-, cuyo significado se deriva del término “injerto” traducido al inglés: graft. Como ejemplo se tiene el PP-g-PNIPAAm, cuyo significado es que las cadenas de poli(NIPAAm) están injertadas sobre una matriz polimérica de polipropileno (PP).

3.1.3. Clasificación estructural de los polímeros

Los polímeros, dependiendo de su estructura, pueden ser clasificados como polímeros lineales, ramificados o reticulados (Figura 3.5). Los polímeros lineales son aquellos en que los monómeros se han unido en una longitud continua para formar las cadenas del polímero. Los polímeros ramificados tienen cadenas secundarias que están unidas a la cadena principal. La ramificación puede ser producida por impurezas o por la presencia de monómeros que tienen varios grupos reactivos. En los polímeros reticulados o entrecruzados dos o más cadenas están unidas por cadenas secundarias. Con un grado pequeño de entrecruzamiento se obtiene una red poco compacta esencialmente bidimensional, pero a grados elevados de entrecruzamiento se da lugar a una estructura compacta tridimensional. La reticulación puede ser producida normalmente por reacciones químicas o por el uso de radiación ionizante.



Figura 3.5: Representación de los diferentes ordenamientos en las cadenas de polímeros lineales, ramificados y entrecruzados.

3.1.4. Síntesis de polímeros.^[22]

Las reacciones por las cuales se combinan los monómeros para generar moléculas más grandes se conocen con el término de polimerización. Existen dos mecanismos generales que explican la formación de las cadenas poliméricas: La polimerización por etapas y la polimerización en cadena.

3.1.4.1. Polimerización por etapas.

En este proceso químico la mayoría de monómeros se unen con la eliminación simultánea de moléculas pequeñas, a excepción de los poliuretanos. Algunos polímeros de condensación típicos son las poliamidas y los poliésteres (Esquema 3.4).



Esquema 3.4: Polimerización por etapas

Los monómeros son incorporados a las cadenas poliméricas apenas se inicia la reacción para dar origen a dímeros, trímeros, tetrámeros, etc. y sólo se alcanzan pesos moleculares altos cuando la polimerización está a punto de terminar.

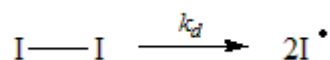
3.1.4.2. Polimerización en cadena.

En este tipo de polimerización los monómeros son compuestos insaturados que son incapaces de reaccionar sin un proceso de activación por medio de un iniciador, o bien, por interacción con alta energía. Generalmente, el peso molecular del polímero crece rápidamente desde el momento en que se inicia la reacción.

Mecanismo de polimerización en cadena

El mecanismo de reacción para este tipo de polimerización consta de tres etapas: Iniciación, propagación y terminación.

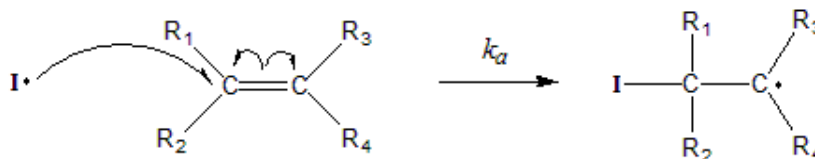
Iniciación: durante esta etapa se genera la especie activa que se adiciona a los monómeros. El iniciador puede ser un radical, un anión o un catión y se puede generar mediante radiación electromagnética, calor o reacciones químicas (Esquema 3.5)



Esquema 3.5. Generación de la especie activada para la polimerización en cadena iniciada por radicales libres.

Entre la amplia gama de iniciadores químicos empleados en esta clase de reacciones, se destacan el peróxido de benzoilo (BPO), el azoisobutironitrilo (AIBN) y el persulfato de potasio.^[23-24] Estos compuestos se descomponen térmicamente para generar especies radicalarias. El persulfato de potasio también produce radicales libres por medio de reacciones redox.

La etapa de iniciación de la polimerización en cadena se complementa por la asociación de la especie activada con una molécula de monómero (Esquema 3.6).



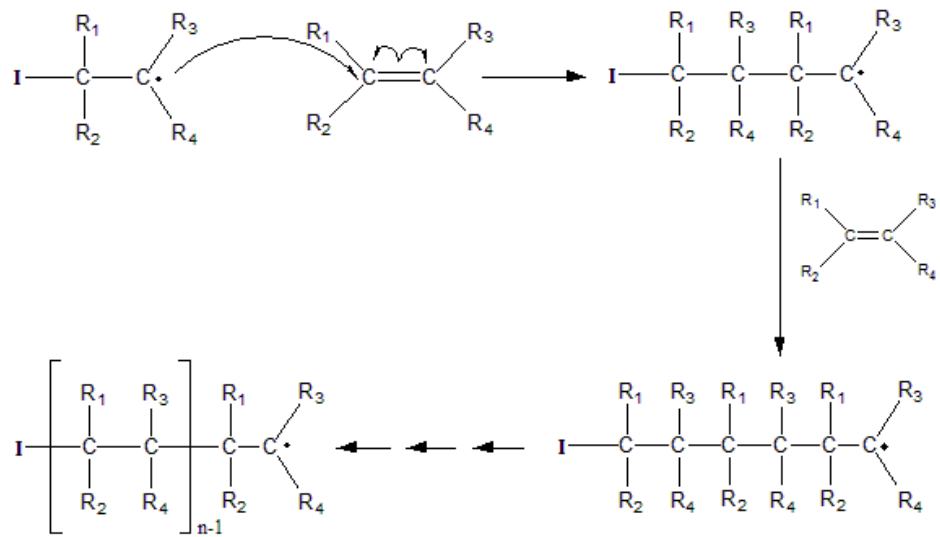
Esquema 3.6: Mecanismo de iniciación de la polimerización en cadena. Asociación de la especie activada a la molécula de monómero.

Los grupos R en el esquema 6 pueden representar la presencia de átomos de hidrógeno (-H), grupos funcionales orgánicos (-COOH, -COOR, -C-O-C-, -CONH₂, -CONHR, etc.), cadenas alquílicas, halógenos, entre otros. Por consiguiente, la estabilidad del radical libre formado y su ubicación en la molécula del monómero, dependen de los grupos u átomos que hagan parte de la misma. Los parámetros tanto de origen termodinámico como estéricos son los que gobiernan la posición y estabilidad del radical libre.

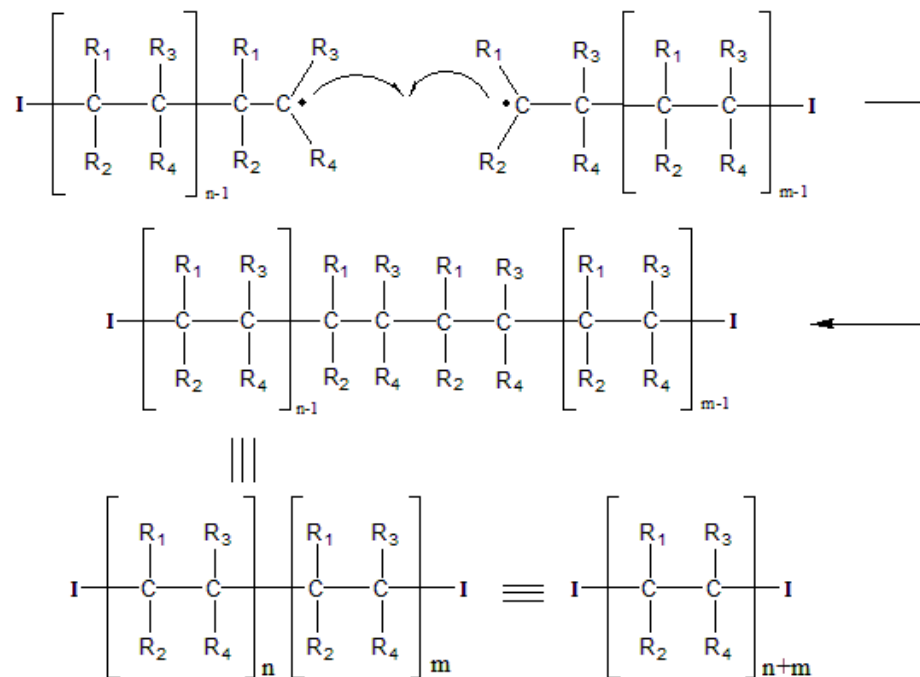
Propagación: la reacción en cadena se aprecia en las etapas de propagación, en las cuales un gran número de moléculas de monómeros son convertidas en polímero (Esquema 3.7).

Terminación: la terminación de la polimerización puede efectuarse de diversas maneras, siendo las más características la terminación por combinación de dos cadenas activadas y la terminación por desproporción. En la terminación por combinación, las dos cadenas activadas del polímero, $n - 1$ y $m - 1$, colisionan para generar una sola cadena neutra con grado de polimerización $n + m$ (Esquema 3.8).

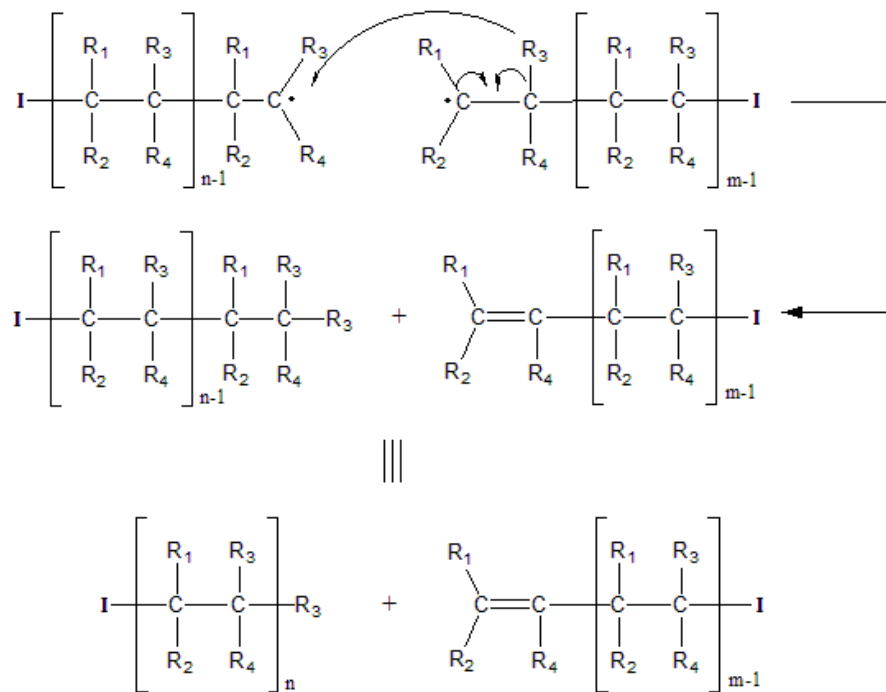
En la terminación por desproporción una de las cadenas terminadas contendrá una insaturación, mientras la otra permanece totalmente saturada (Esquema 3.9).



Esquema 3.7: Mecanismo de propagación de la polimerización en cadena.

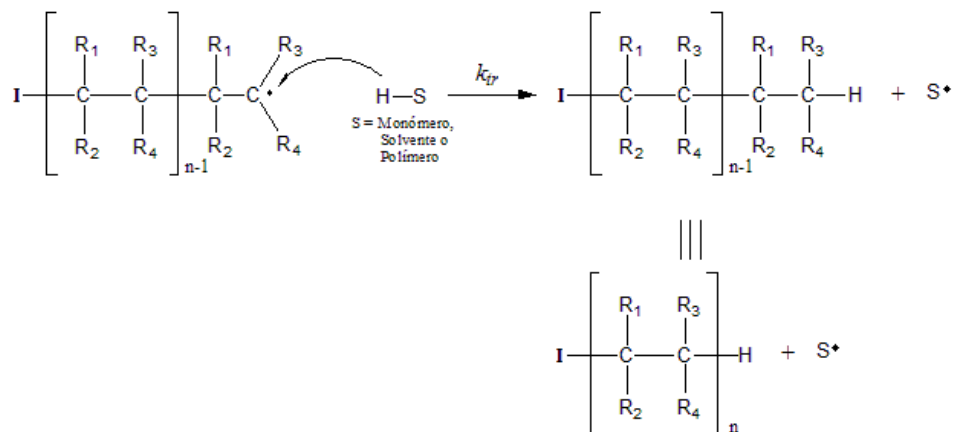


Esquema 3.8: Terminación por combinación.



Esquema 3.9: Terminación por desproporción.

Otro tipo de terminación conocido es el de transferencia de cadena. Dicha transferencia puede ser realizada desde la molécula del iniciador, monómero, polímero o solvente, debido, por ejemplo, al efecto de abstracción de un átomo de hidrógeno (Esquema 3.10). La molécula de monómero, polímero o solvente que realiza la transferencia puede continuar iniciando la polimerización de otras cadenas, debido a su carácter de radical libre, o puede combinarse con otra cadena de polímero activada para lograr su terminación.^[25]



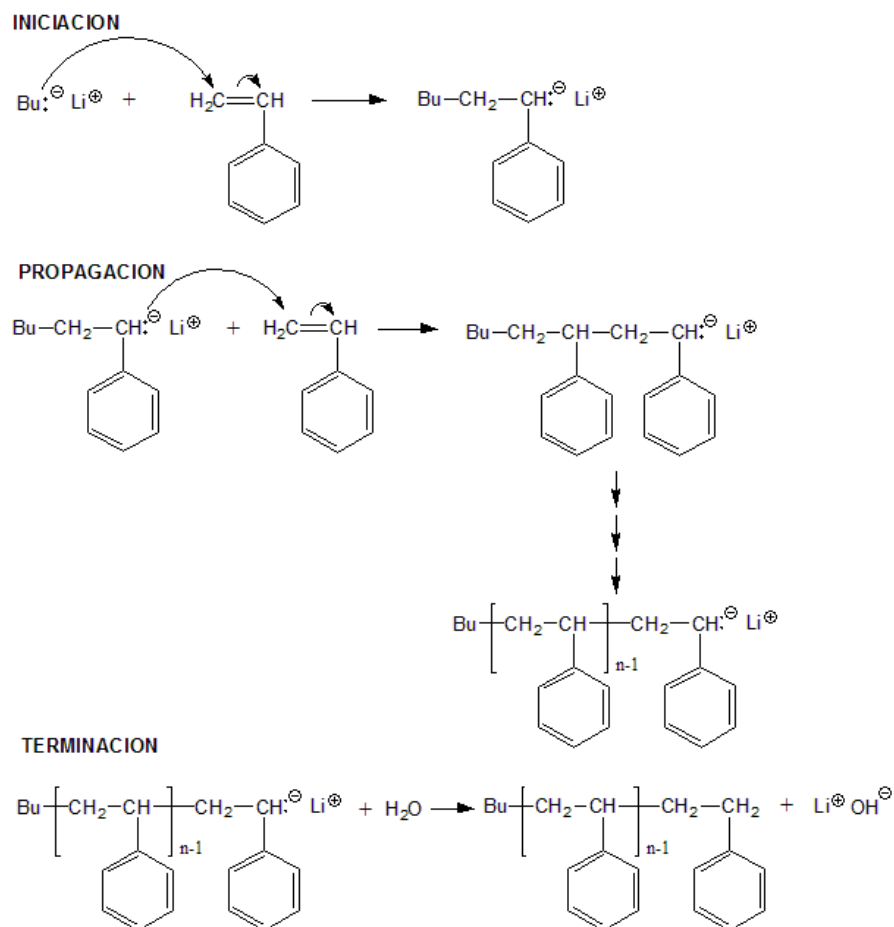
Esquema 3.10: Terminación por transferencia de cadena.

3.1.4.3. Polimerización iónica y copolimerización

En esencia, la polimerización iónica presenta las mismas etapas básicas de la polimerización iniciada por radicales libres (iniciación, propagación y terminación). Sin embargo, existen unas diferencias importantes, pues las especies activas formadas en el proceso son carbaniones (C⁻) o carbocationes (C⁺). Así, la polimerización aniónica se lleva a cabo en presencia de monómeros con grupos electroattractores, mientras que la polimerización catiónica requiere de grupos electrodonantes.

3.1.4.3.1. Polimerización aniónica.

En este tipo de polimerización los iniciadores son nucleófilos fuertes, tales como reactivos de Grignard y otros compuestos organometalicos como el n-butillitio. Como se observa en el Esquema 3.11, la introducción del nucleófilo al doble enlace del monómero conduce a la formación un carbanión unido a su correspondiente contraión. La cadena se propaga por la inserción de más moléculas de monómero entre el carbanión y su contraión.



Esquema 3.11: Mecanismo de polimerización aniónica.

Para que esta reacción se lleve a cabo efectivamente se debe evitar la presencia de oxígeno y trazas de agua o de disolventes próticos. Bajo estas condiciones, la propagación puede proceder indefinidamente o hasta que todas las moléculas de monómero han sido consumidas. Por dicha razón, la polimerización aniónica es llamada polimerización viviente.

Tal como se observa en el Esquema 3.11, la terminación de la polimerización ocurre solo mediante la adición de oxígeno, dióxido de carbono, alcohol metílico o agua.

3.1.4.3.2. Polimerización catiónica.

En este caso, la iniciación de la polimerización catiónica es promovida por un catalizador, el cual es restituído al final de la reacción, sin ser incorporado al final de la cadena, tal como ocurre en la polimerización radicalar y aniónica. Los ácidos de Lewis como el trifluoruro de boro (BF_3) pueden ser utilizados como catalizadores. Para este caso, se requiere el uso de un cocatalizador que actúe como fuente de protones, por ejemplo, el agua.

La adición de la especie protonada al monómero produce un ión carbonio asociado a su respectivo contraión. La propagación es promovida por la adición del ión carbonio a otra molécula de monómero. Por su parte la terminación ocurre por transferencia de cadena con otro monómero, con el polímero, solvente o contraión.^[25] En el Esquema 3.12 se muestran las etapas de iniciación, propagación y terminación de la polimerización catiónica, empleando como ejemplo la polimerización de isobutileno.

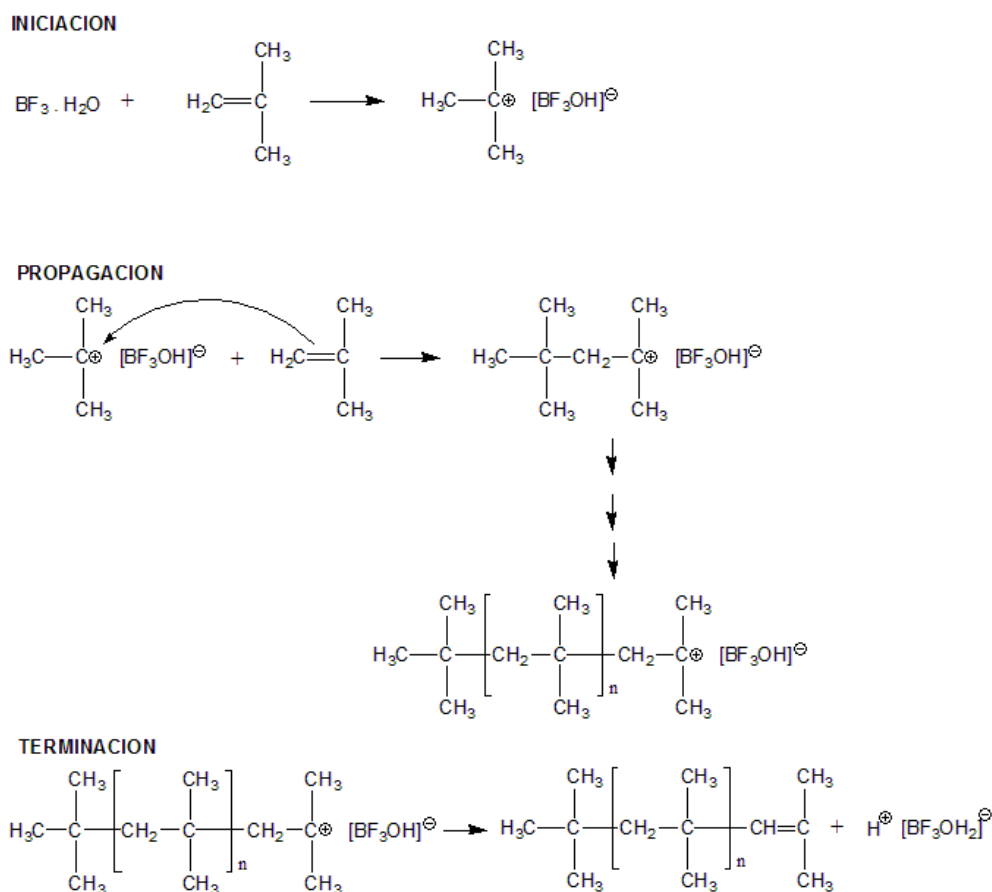
3.1.5. Mezclas de polímeros.^[26]

Por definición, una mezcla polimérica se conoce de dos formas: como una combinación de dos o más polímeros o como la combinación de dos o más polímeros sin alguna cantidad sustancial de reticulación, injerto o uniones de bloque entre las diferentes cadenas del polímero.

Existen seis subclases de combinaciones posibles para dos cadenas de polímeros diferentes, entre ellas se destacan los copolímeros de injerto y los copolímeros en bloque, los cuales ya fueron definidos de forma general anteriormente. En la Figura 3.6 se representan éstas combinaciones:

- a. **Mezcla de polímeros.** Consiste en la combinación de cadenas de dos o más polímeros sin establecimiento de uniones químicas entre ellas (definición general). La combinación puede involucrar cadenas individuales lineales o ramificadas.
- b. **Copolímeros de injerto.** En estas un punto terminal de la cadena de un polímero es unida a un punto aleatorio de la cadena principal de otra macromolécula.
- c. **Copolímeros de bloque.** Difiere de un copolímero injerto en que la unión se realiza entre los puntos terminales de las cadenas de los polímeros implicados.

- d. **Copolímero AB reticulado.** Consiste en una red simple compuesta de dos clases de cadenas poliméricas. Por ejemplo, las cadenas de B son enlazadas desde sus puntos terminales a puntos aleatorios de dos cadenas diferentes de A.
- e. **Semi-IPN.** Se conoce también como pseudo-IPN y se encuentra compuesta de dos polímeros, uno lineal y el otro reticulado.
- f. **IPN.** Se encuentra compuesta de dos polímeros reticulados.



Esquema 3.12: Mecanismo de polimerización catiónica.

Cabe resaltar que los polímeros (a), (b) y (c) de la Figura 3.6 son termoplásticos, es decir, que pueden fluir y ser moldeados cuando son calentados. Por su lado, los polímeros (d), (e) y (f) son termofijos, puesto que no fluyen por efecto del calor, a menos de que se involucre la ruptura de enlaces químicos primarios en la estructura (degradación). Sí se tiene en cuenta la definición de mezclas poliméricas que hace omisión o descarta la presencia de reticulación, formación de injerto y uniones en bloque entre las cadenas de los polímeros implicados, se observa que solo las combinaciones (a), (e) y (f) caben dentro de esta consideración.

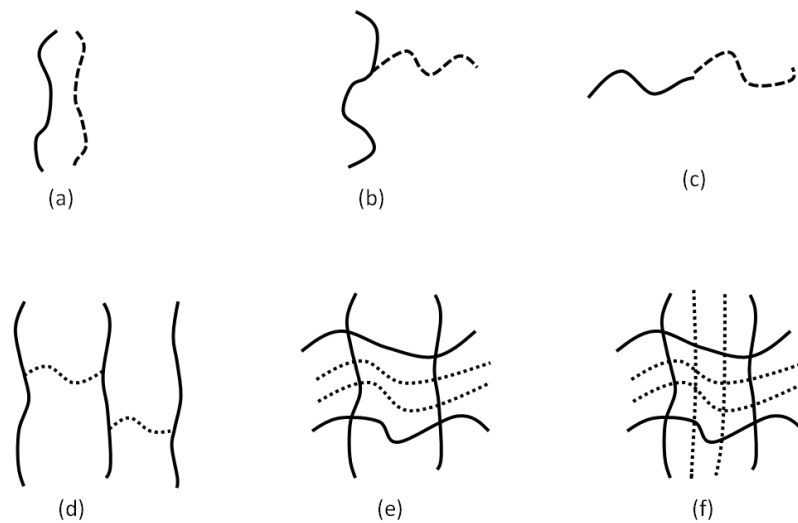


Figura 3.6: Seis estructuras básicas de polímeros multicomponentes.

Son factores energéticos los que juegan un papel importante en la miscibilidad de las mezclas poliméricas. Para lograr que los dos polímeros se mezclen se debe procurar que dichas macromoléculas tengan menor energía cuando están mezcladas que cuando se encuentran aisladas una de otra. Además, para obtener una fase homogénea se requiere que la entropía de mezcla sea mayor a la de los polímeros separados (en principio, debe ser mayor que cero) y que la energía libre de mezcla sea menor que cero. Se espera siempre que una mezcla miscible de dos polímeros contenga finalmente propiedades intermedias a la de los constituyentes.^[27]

Por otro lado, una mezcla heterogénea recibe el nombre de mezcla inmisible. Para éstas, contrario a las mezclas homogéneas, la energía libre de mezcla es mayor que cero. Bajo estas condiciones sólo unos pocos polímeros pueden mezclarse.

En general, las variables que se pueden controlar para obtener la mezcla polimérica son la temperatura y la composición. Se ha encontrado que algunos pares de polímeros son miscibles únicamente cuando el contenido de uno de los polímeros es mucho mayor que el otro.

3.1.5.1. Redes Poliméricas Interpenetradas.

Estas mezclas poliméricas son conocidas como IPNs por sus siglas en inglés, *Interpenetrating Polymer Networks*. Se definen como una combinación de dos o más polímeros en forma de redes, con la posibilidad de que al menos una de esas macromoléculas sea polimerizada o reticulada en presencia de la otra. En la Figura 3.6 (e) y (f) se aprecian las estructuras básicas de una semi-IPN y una IPN, respectivamente.

La nomenclatura de esta clase de polímeros incluye prefijos y conectivos como -net- para hacer alusión a la presencia de redes, e -inter- para referirse a interpenetrante. Como ejemplo se tiene la IPN sobre la cual se centra nuestra investigación: la net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc. Este sistema

consta de una primera red de PNIPAAm injertada sobre polipropileno, sobre la cual se interpenetra una segunda red de poli(ácido acrílico), (PAAc).

En la síntesis o diseño de redes poliméricas las reticulaciones entre las cadenas del polímero pueden lograrse fácilmente por la inclusión de un agente reticulante en la reacción de polimerización, o por medio de interacción entre el polímero o monómero con la radiación ionizante. Un agente reticulante se caracteriza por poseer varios grupos reactivos en su estructura, lo que le permite originar el entrecruzamiento de las distintas cadenas que componen el polímero.

Existen varios tipos de IPNs dependiendo del proceso de síntesis de las redes que la conforman, entre ellas se resalta:

- a. **IPNs secuenciales:** para la construcción de estos materiales se sintetiza inicialmente la primera red (Red I). Seguidamente, todos los compuestos necesarios para la síntesis de la segunda red (monómero, agente reticulante e iniciador de la reacción) son absorbidos por hinchamiento en la primera red para generar finalmente la reacción de polimerización in situ (Figura 3.7).

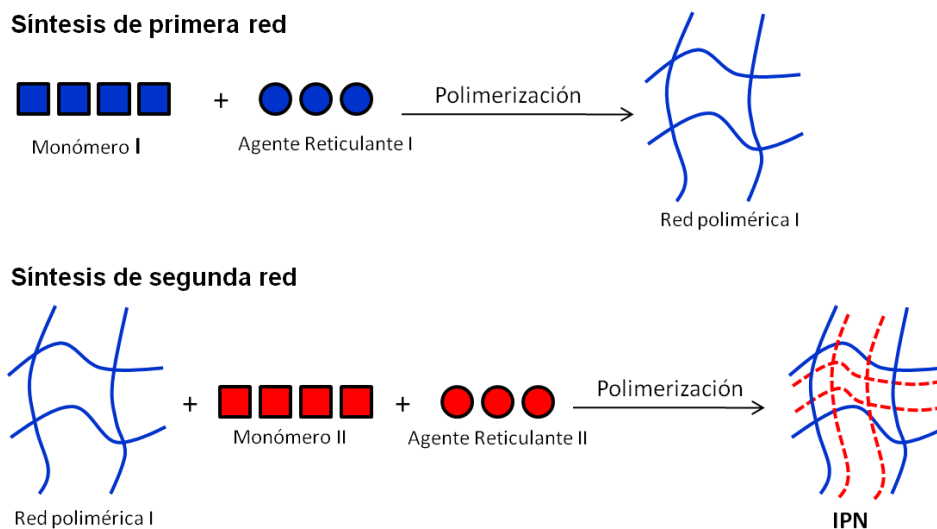


Figura 3.7: Construcción de una IPN secuencial.

- b. **IPNs simultáneas:** se conocen como SIN (Simultaneous Interpenetrating Network). Para su síntesis se parte de una mezcla compuesta por todos los compuestos necesarios para llevar a cabo la polimerización de dos o más redes (monómeros, agentes reticulantes, iniciadores de reacción, etc.) (Figura 3.8). Las reacciones de interferencia se pueden evitar eligiendo las condiciones para que el proceso de polimerización simultáneo de cada red siga un mecanismo de reacción diferente. A manera de ejemplo se puede pensar en la síntesis de una IPN simultánea empleando la polimerización por etapas para la construcción de una red, mientras simultáneamente se usa la polimerización en cadena para la construcción de la otra. Estos dos mecanismos de polimerización también difieren cinéticamente, lo que favorece la ausencia de interferencias en las dos reacciones que proceden simultáneamente.

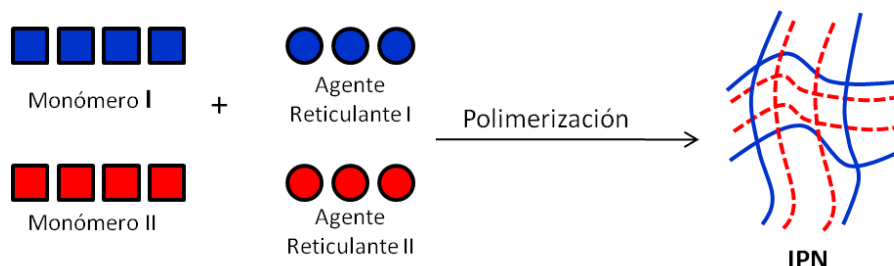


Figura 3.8. Modelo de síntesis de una IPN simultánea.

- c. **IPNs termoplásticas:** estos materiales se componen de reticulaciones de tipo físico, en lugar de entrecruzamientos químicos. Los entrecruzamientos físicos entre las cadenas del polímero se constituyen 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.^[28] Este tipo de reticulación puede implicar copolímeros en bloque, ionómeros y/o inducir semicristalinidad. Por su característica termoplástica, estas IPNs pueden fluir y moldearse a temperaturas elevadas.
- d. **Semi-IPNs:** están conformadas por uno o más polímeros reticulados y uno o más polímeros lineales o ramificados (Figura 3.6(e)).

3.1.5.1.1. Antecedentes de las IPNs

Las IPNs están entre las clases más antiguas de mezclas poliméricas. El primer trabajo reportado sobre esta clase de materiales fue realizado en 1914 por Jonas Aylsworth, quien mezcló caucho natural, azufre, fenol y formaldehído formando dos redes poliméricas en forma de SIN, una por la vulcanización del caucho con azufre y la otra por la reacción de fenol y formaldehído.^[29] Su intención consistía en mejorar la resistencia del polímero fenol-formaldehído, ya que dicho material era extremadamente quebradizo. Con ello se logró mejorar la resistencia del material y fomentar su uso comercial. No obstante, para este tiempo aún no se empleaban términos como polímero, redes, IPNs, etc. Fue entonces para el año de 1940 donde Millar empezó a incorporar dicha terminología mediante su estudio con materiales intercambio iónico que contenían poliestireno en su estructura.^[30] Por ello, desconociendo el rumbo y clasificación que finalmente se le dio a los productos de su investigación, Aylsworth, es tal vez, el inventor de la primera IPN en la historia de esta clase de polímeros.

Amos y colaboradores desarrollaron una semi-IPN empleando redes del famoso copolímero de injerto estireno-butadieno (SBR, Styrene-Butadien rubber), mezclándolo con poliestireno.^[31] El producto se conoce comercialmente como poliestireno de alto impacto (HIPS, High-impact polystyrene).

Por otra parte, Solt desarrolló resinas de intercambio iónico con IPNs. Para ello mezcló una red polimérica cargada negativamente con otra cargada en forma positiva.^[32] Por otro lado, Staudinger y

Hutchinson sintetizaron las IPNs net-poliestireno-inter-net-poliestireno y la net-poli(metilmetacrilato)-inter-net-poli(metilmetacrilato) para usarlas como materiales transparentes en ventanas, recubrimientos o protectores.^[33]

Actualmente se han publicado diversos trabajos sobre el diseño de IPNs especializadas para aplicaciones biomédicas y nanotecnológicas. Murthy y colaboradores, por ejemplo, diseñaron un hidrogel semi-IPN dispersando cadenas de poli(vinilpirrolidona) (PVP) entre geles compuestas por redes de poli(acrilamida) (PAAm). Este sistema funciona como nanoreactor en la producción y estabilización de nanopartículas metálicas como la plata.^[34] No obstante, se ha reportado que algunas nanopartículas metálicas como el oro y la plata presentan actividad antibacteriana, lo que transfiere dichas cualidades al polímero que los contiene.^[35] Al final de esta investigación se encontró que este material presenta excelente capacidad inhibidora de bacterias.

Generalmente, aquellas IPNs que responden inteligentemente a los estímulos como el pH y temperatura, se componen de redes individuales que por sí solas presentan sensibilidad a cada una de estas variables del medio. Este tipo de material presenta un interés relevante para su aplicación como dosificador de sustancias bioactivas. Así, por ejemplo, se han sintetizado microesferas de tipo semi-IPNs sensibles al pH a partir de quitosano y N,N'-dimetilacrilamida para la liberación de clorotiazida,^[36] IPNs termosensibles de goma guar (GG) y PNIPAAm para el transporte de fármacos en el tratamiento del colon,^[37] semi-IPNs sensibles al pH y la temperatura como las de carboximetilquitosano y PNIPAAm para la liberación de coenzima A,^[38] IPNs sensibles al pH y la temperatura con potencial aplicación en la liberación de vancomicina como los sistemas sintetizados por Ruiz y colaboradores: la net-PP-g-PAAc-inter-net-PNIPAAm y la net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.^[39-40] Estas IPNs combinan las propiedades termosensibles del NIPAAm, la sensibilidad al pH del PAAc y la resistencia mecánica del polipropileno. Lo novedoso de estos sistemas radica en que la construcción de la primera red (net-PP-g-PAAc y net-PP-g-PNIPAAm) se llevó a cabo mediante el uso de radiación gamma, mientras que la polimerización de la segunda red (net-PNIPAAm y PAAc, respectivamente) fue iniciada por vía química.

Se resalta que uno de los objetivos de este trabajo se centran en sintetizar nuevamente las IPNs net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc, pero a diferencia de los sistemas sintetizados por Ruiz, se hará empleando radiación gamma en la construcción de las dos redes poliméricas que componen este sistema.

3.1.6. Polímeros inteligentes

La principal característica de este tipo de polímeros es su habilidad para responder a pequeños cambios en las condiciones del medio que lo rodea. Estos materiales pueden experimentar cambios macroscópicos y reversibles en su estructura cuando son alteradas variables del medio como la temperatura, pH, la fuerza iónica, presencia de ciertos metabolitos químicos, adición de polímeros con cargas opuestas, formación de complejos polication-polianión, incidencia de campos magnéticos y eléctricos, luz u otro tipo de radiación electromagnética y composición química del disolvente, entre otros.^[1-4,41-43] Generalmente, las respuestas son manifestadas como cambios reversibles en uno o más de los siguientes aspectos del material: volumen, forma, características de la superficie, solubilidad, transición sol-gel y otros que también se evidencian visualmente.

Concretamente, un estímulo físico aplicado al material, tal como la temperatura, pH o tensión mecánica afecta sus niveles de energía y altera las interacciones moleculares al atravesar ciertos puntos críticos.^[44] Cuando el medio es acuoso, los cambios en la microestructura son producto del paso de un estado hidrofílico a uno hidrofóbico. Por consiguiente, es necesario que la estructura molecular del polímero posea una proporción adecuada de hidrofobicidad e hidrofiliidad para que la transición de fase se produzca en agua.^[45] La Figura 3.9 muestra esquemáticamente los dos posibles estados de estos polímeros cuando la transición de fase se presenta, el estado colapsado y el hinchado, los cuales dependen de las condiciones del medio.

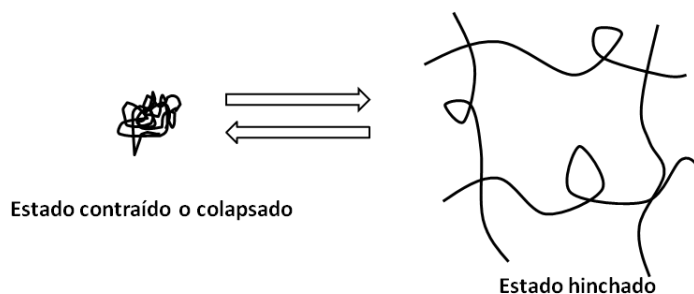


Figura 3.9: Representación esquemática de un polímero reticulado en su estado contraído e hinchado

El estudio de este fenómeno se inició por la predicción teórica de Dusek y Patterson en 1968.^[46] Sin embargo, la transición de fase en volumen fue experimentalmente demostrada con geles de poli(acrilamida) parcialmente ionizados en una mezcla de acetona/agua por Tanaka en 1978.^[47] Concretamente, esta transición resulta del balance competitivo entre las fuerzas repulsivas del sistema y las fuerzas atractivas del mismo. Existen cinco tipos de interacciones a nivel molecular responsables del comportamiento fisicoquímico de sistemas poliméricos: fuerzas de tipo Van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas e interacciones originadas por fenómenos de transferencia de carga. En la Figura 3.10 se representan los cuatro tipos de interacciones más importantes que determinan el comportamiento de fases a nivel molecular, ya sea en un medio homogéneo o heterogéneo, y son las que determinan la aparición de puntos críticos como la LCST (Lower Critical Solution Temperature) y pH crítico.

El marcado interés sobre los polímeros inteligentes se centra en su capacidad para ser aplicados en un sinnúmero de funciones biomédicas especializadas, entre ellas se destaca la liberación de fármacos, la construcción de membranas de bioseparación, diseño de implantes, cromatografía, etc. Algunos sistemas han sido desarrollados combinando dos o más mecanismos sensibles en un mismo polímero, como es el caso de los polímeros duales con respuesta simultánea al pH y temperatura. Recientemente, se adelantan investigaciones para el diseño de polímeros inteligentes con respuesta a estímulos bioquímicos como a antígenos, enzimas y agentes bioquímicos.

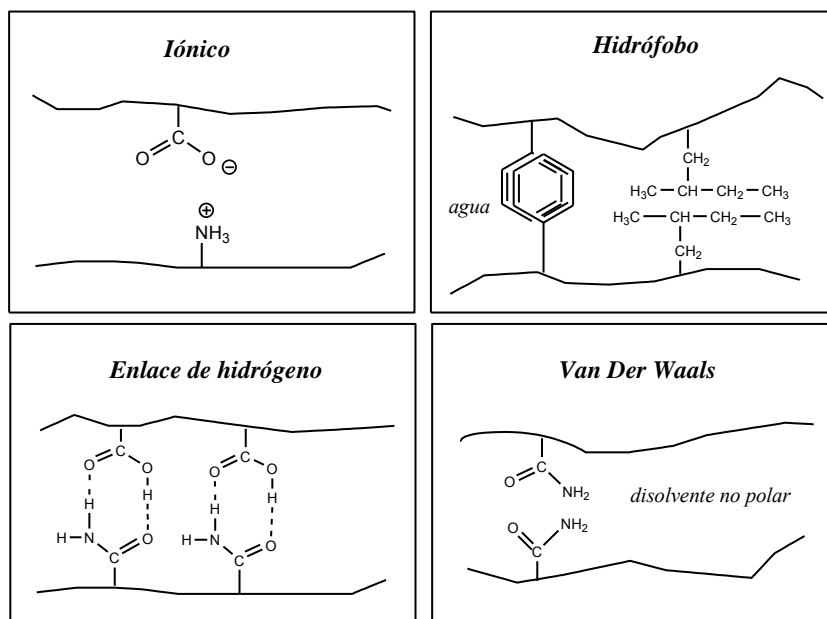


Figura 3.10: Representación de las cuatro interacciones moleculares fundamentales entre las cadenas de polímeros

En casos específicos, por ejemplo, la sensibilidad al pH y temperatura en un polímero quieren ser aprovechadas para la liberación controlada de fármacos en tejidos tumorales, puesto que éstos presentan un ambiente ácido, debido al ácido láctico producido por hipoxia y por organelos intracelulares ácidos.^[48] Por su lado, el mecanismo de liberación desde el polímero debe facilitarse a la temperatura en que el cuerpo humano opera. Por consiguiente, varios polímeros inteligentes han sido diseñados para liberar fármacos anticancerígenos en los sitios tumorales, específicamente bajo las condiciones ácidas en la que esta falencia prevalece y a temperaturas por encima del nivel normal. Dependiendo de su forma física, los polímeros inteligentes pueden ser clasificados en tres clases (Figura 3.11):

- Polímeros con cadenas lineales libres en solución.** En estos las cadenas experimentan un colapso reversible al ser aplicado un estímulo externo.
- Geles reticulados covalentemente o geles físicos.** El hinchamiento o colapso reversible de las redes poliméricas se desencadena por cambios en el medio que los rodea.
- Cadenas injertadas sobre superficies.** Estos polímeros presentan hinchamientos o colapsos reversibles pasando por estados hidrofílicos o hidrofóbicos, según sea su caso, cuando un parámetro externo es modificado.

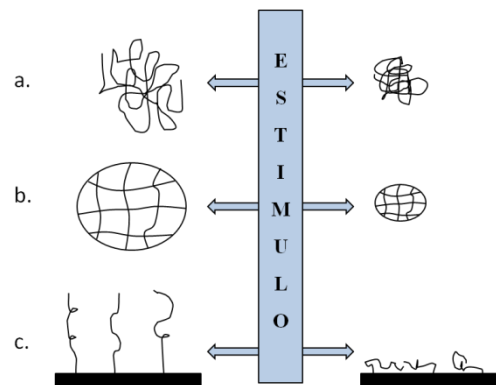


Figura 3.11: Clasificación de los polímeros inteligentes dependiendo de su forma física.

3.1.6.1. Redes poliméricas inteligentes

Un gel es un sistema polimérico formado por una red tridimensional que tiene la capacidad de absorber una gran cantidad de disolvente. La clasificación de geles físicos y geles químicos depende de la naturaleza de las uniones involucradas en la conformación de la estructura entrecruzada. Por ejemplo, en los geles físicos la reticulación entre las cadenas del polímero se constituye por uniones débiles que pueden ser originadas por las interacciones entre los grupos funcionales específicos que conforman la molécula, tales como uniones de tipo Van der Waals o de enlaces de hidrógeno. 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 implicaría la degradación del gel. En materia de hinchamiento (absorción de disolvente sobre la matriz polimérica), una notable diferencia entre los geles químicos y los geles físicos reside en que, para los primeros, su estructura entrecruzada químicamente es insoluble en el medio de hinchamiento, puesto que la entrada de líquido no puede separar las cadenas que se encuentran covalentemente unidas entre sí; mientras que en los segundos, la disolución del polímero es inminente al encontrarse que la entrada del líquido puede separar las cadenas debido a que las fuerzas que las sujetan son sólo de origen físico. No obstante, en una malla polimérica entrecruzada químicamente la entrada del líquido alcanza un límite o grado máximo de hinchamiento, ya que la estructura covalente no puede deformarse indefinidamente. Por el contrario, el hinchamiento de un polímero no entrecruzado (sin entrecruzamiento químico) carece de límite, puesto que la incorporación progresiva del líquido puede conducir a la disolución del polímero.^[28]

No necesariamente todas las redes poliméricas capaces de absorber disolvente e hincharse en dicho medio adquieren la apariencia de un gel y deben denominarse como tal. Un gel puede estar constituido por redes poliméricas interpenetradas, mientras que una IPN no necesariamente conduce a la formación de un gel, más aún, si alguna de sus redes se componen de polímeros hidrófobos. Así, la diferencia entre estas dos clases de redes radica en la consistencia viscoelástica que adquieren los geles en su estado hinchado. Generalizando, los polímeros reticulados que tienen la capacidad de absorber agua en su estructura habitualmente presentan una serie de características particulares como son:

Carácter hidrofílico. Esto se debe a la presencia en la estructura de grupos polares o solubles en agua como: -OH, -COOH, -CONH-, -CONH₂, y -SO₃H.

Insolubilidad en agua. Se debe a la existencia propia de la red polimérica tridimensional en su estructura molecular. Esta reticulación puede ser originada por la extensión simultánea de fuerzas cohesivas débiles (fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno) y enlaces covalentes o iónicos.

Conservación de la forma. Cuando estos polímeros reticulados se hinchan en agua, lo hacen aumentando su volumen hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico, sin perder su forma. Esto se puede atribuir al resultado del balance entre las fuerzas dispersivas (repulsiones electrostáticas, por ejemplo) y las cohesivas intermoleculares (reticulación, enlaces de hidrógeno, atracciones electrostáticas, hidrofobas e interacciones dipolo-dipolo) que actúan sobre las cadenas hidratadas del polímero en su estado hinchado.

En general, el grado de reticulación o entrecruzamiento determina la solubilidad, el porcentaje de hinchamiento, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero. Por consiguiente, la elección del agente entrecruzante y de otros monómeros modificadores de propiedades, depende del tipo de monómeros base elegido y es fundamental a la hora de optimizar las propiedades de la red polimérica a sintetizar. Existen varios procedimientos para preparar polímeros entrecruzados, siendo uno de los más importantes la reticulación por medio de radiación. Esta reacción utiliza la emisión de electrones, rayos gamma (γ), rayos X o luz ultravioleta (UV) para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada.

3.1.6.2. Cadenas de polímeros inteligentes injertadas sobre superficies.

En similitud a los polímeros reticulados inteligentes, aquellos que se componen de cadenas poliméricas lineales inteligentes injertadas sobre superficies o membranas también poseen la cualidad de absorber agua en su estructura hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico, aunque su capacidad de retención depende de la estructura general de la macromolécula y de la hidrofiliidad tanto del polímero injertado como de la superficie modificada. La cantidad de agua absorbida en estos polímeros no es considerable si la superficie que los soporta tiene de carácter netamente hidrofóbico. Por otro lado, la absorción de agua puede ser extremadamente grande cuando cadenas inteligentes hidrofílicas son injertadas sobre matrices o superficies que también poseen un alto carácter hidrofílico e inteligente. Como ejemplo de estos dos casos se tienen los copolímeros de PP injertados con PNIPAAm y los hidrogeles de PAAc injertados tipo peine, unos con cadenas de PAAc y otros con cadenas de PNIPAAm.^[49-50] Las reacciones de injerto fueron promovidas por electrones acelerados y radiación gamma. Estos trabajos fueron dirigidos por Burillo y Bucio en el Laboratorio de Macromoléculas del Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica en el Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

La fuerza conductora de la transición de fase de estos polímeros la brinda las cadenas del polímero injertadas sobre una superficie. La conformación de dichas cadenas inducen los cambios de estados en el polímero. Cuando las cadenas injertadas adquieren una conformación que las hace solubles en el medio acuoso, la superficie gana propiedades hidrofílicas; mientras que a las condiciones en que las cadenas injertadas logran colapsar o ser insolubles, la superficie se torna hidrofóbica.

3.1.6.3. Polímeros absorbentes

En general, existe una serie de propiedades interesantes que se derivan de las circunstancias de hinchamiento. Estas propiedades son:

Contenido de agua en equilibrio. Esta es una característica fundamental en los polímeros reticulados o injertados hidrófilos que controla un gran número de sus propiedades como son la permeabilidad, las propiedades mecánicas, superficiales y su biocompatibilidad.^[51] El contenido de agua en el equilibrio de estos polímeros se ve afectado fundamentalmente por la naturaleza del monómero o monómeros hidrófilos que lo conforman, por el tipo y densidad de entrecruzamiento, y por otros factores como la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación. Por otro lado, la capacidad de estas matrices poliméricas de absorber un soluto y liberarlo de forma controlada está íntimamente relacionada con las propiedades de hinchamiento del material. Por lo tanto, es razonable esperar que la naturaleza del agua en el interior del polímero y en la interfase con el mismo, jueguen un papel importante sobre el tipo de aplicaciones que se le pueden dar a estos sistemas.

Propiedades mecánicas. Como definición general, la resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza sin romperse. Para el caso de los materiales poliméricos, éstos poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo externo de intensidad limitada. Dicha deformación desaparece cuando el esfuerzo cesa. A este comportamiento se le denomina elasticidad y está relacionado con la flexibilidad molecular de los polímeros. Cuando el material se encuentra entrecruzado, ya sea mediante enlaces químicos o físicos, formando una malla o red tridimensional, puede llegar a resistir esfuerzos mucho mayores sin perder su forma original puesto que los enlaces intermoleculares evitan el desplazamiento de unas cadenas con respecto a otras; a este tipo de polímeros se les conoce con el nombre de elastómeros.

En los materiales conformados por una red tridimensional, se denomina densidad de nudos al número de puntos de entrecruzamiento que presentan por unidad de volumen. Si la densidad de nudos es pequeña, los espacios entre cada entrecruzamiento son mayores, la malla es más abierta y su flexibilidad es considerable, por lo que el material exhibe comportamiento elástico. Si la densidad de nudos es grande, los tramos de cadena entre los puntos de entrecruzamiento son cortos, la malla resulta tupida y su flexibilidad es muy limitada, lo que confiere rigidez a dicho material.

Cuando una red polimérica está hinchada se convierte en un material blando que presenta baja resistencia a la tracción y al desgarro. Aunque el contenido de agua tiene una gran influencia en las propiedades mecánicas, el comportamiento elástico y la rigidez depende de su estructura molecular, de la densidad de reticulación (densidad de nudos), de la formación de enlaces covalentes y de las fuerzas de interacción iónica, polares y/o estéricas adicionales entre las cadenas, de la superficie injertada, etc. Las propiedades mecánicas de estos polímeros mejoran cuando el monómero es capaz de formar enlaces de hidrógeno, aunque como contrapartida sea más sensible a los cambios de temperatura y de pH del medio.

Las propiedades mecánicas de un polímero absorbente pueden ser controladas por tres vías diferentes:

- Alterando la composición monomérica del polímero: con sólo incrementar la cantidad relativa del componente hidrófobo se aumenta la fuerza mecánica del producto final. Por ello, el empleo de

matrices poliméricas hidrofóbicas (como el PE y PP) modificadas con la adición de monómeros hidrófilos al sistema, ofrece ventajas en la resistencia mecánica del material terminado.

- Aumentando o disminuyendo la densidad de nudos: para aquellos polímeros reticulados, la fuerza mecánica cambia drásticamente cuando se altera la densidad de entrecruzamiento.
- Variando las condiciones bajo las que el polímero es sintetizado: se pueden manipular variables importantes como el tiempo de reacción, temperatura, cantidad y tipo de disolvente.

No obstante, se debe tener en cuenta que cualquier cambio en el polímero afecta no sólo las propiedades mecánicas de la red, sino también cualquier otro tipo de comportamiento del material.

Existen diversos ensayos y métodos que sirven para evaluar el comportamiento mecánico de un material, pero todos ellos se basan en el estudio de las relaciones existentes entre las tensiones aplicadas y las deformaciones producidas. En estudios recientes se han evaluado diferentes propiedades mecánicas de geles e IPNs sensibles al pH que presentan un elevado potencial para su uso en biomedicina. La medición de estos parámetros ha sido de vital importancia para determinar el efecto que tienen las condiciones de polimerización y el porcentaje de entrecruzamiento sobre las propiedades mecánicas de los materiales evaluados.^[52]

Biocompatibilidad. La biocompatibilidad de un material se puede definir como la capacidad que presenta el mismo para resistir cambios adversos en sus propiedades físicas, químicas, mecánicas y de superficie a la hora de entrar en contacto con fluidos corporales y tejidos vivos. Además, este material no debe dañar tejidos próximos al lugar de implante, ni causar reacciones tóxicas, alérgicas y tumorales, no debe destruir enzimas, proteínas plasmáticas o elementos de la sangre (si entra en contacto con ella), ni reducir los electrolitos de los tejidos o interferir en su metabolismo.^[53] Adicionalmente, dicho material debe soportar la esterilización sin deteriorarse de forma considerable.

Un material con un alto grado de biocompatibilidad se caracteriza por: presentar propiedades similares a las del entorno biológico en el que se introduce, ser bioestable o biodegradable dependiendo de su aplicación y no producir efectos negativos o colaterales en el organismo.^[54]

El término biomaterial hace injerencia a una sustancia no farmacológica, apropiada para su inclusión en sistemas vivos, que potencia o sustituye las funciones de los órganos y tejidos corporales. Estos materiales interactúan con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, reforzar o reemplazar un tejido, órgano o una determinada función del organismo.

Los polímeros empleados hasta el momento en el campo de la biomedicina que han presentado un alto nivel de biocompatibilidad se han caracterizado por su alto contenido de agua y su baja tensión superficial, entre otros factores. Aunque la presencia de agua embebida en el material polimérico no es una garantía de su biocompatibilidad, se acepta que una elevada fracción de la misma favorece dicha propiedad. Por tanto, el carácter hidrófilo es una de las propiedades más importantes de los polímeros en cuanto a su uso biomédico, pero un aumento considerable en este factor hace que disminuya la fuerza mecánica, lo que limita su uso en muchas aplicaciones de este tipo. Por otra parte, una matriz polimérica sintetizada con fines biomédicos debe ser muy resistente a la digestión enzimática y su carácter inerte debe ser evidenciado por la incapacidad de las células normales para atacar su superficie y crecer en ella.

En materia de implantes, con el desarrollo de la tecnología médica aparecieron polímeros que permitían ser implantados en el organismo sin causar reacciones adversas, tal como los implantes de válvulas cardíacas, de cadera, marcapasos e incluso implantes dentales de oseointegración. Entre estos también están incluidos aparatos de implantación temporal o parcial como catéteres. No obstante, a pesar del gran avance de la medicina, la introducción de un material nuevo al organismo genera simplemente un ambiente óptimo para la formación de una biopelícula, que a su vez, es causante de infecciones de transcurso crónico y persistente en los seres humanos.^[55] Por ello, la producción de polímeros capaces de ser implantados en el organismo y de combatir simultáneamente la formación de éstas colonias de microorganismos es de vital importancia para la rama médica y científica. Basados en éste principio se propone el trabajo consignado en esta memoria.

Toxicidad. Dependiendo del método de preparación, todo material polimérico presenta el riesgo de contener en su estructura restos de monómeros, oligómeros o iniciadores químicos que no reaccionaron durante el proceso de síntesis. Evidentemente, estos componentes pueden ser liberados al emplear el material en diferentes aplicaciones que impliquen el contacto con fluidos fisiológicos.

Por ello, entre las medidas de seguridad mínimas se debe tener previo conocimiento de la toxicidad de la materia prima con que se elaboró el polímero. Otra estrategia para disminuir el grado de toxicidad radica en modificar la cinética de polimerización (lo que logra obtener grados altos de conversión de monómero a polímero) e intensificar el proceso de lavado del producto terminado. No obstante, la síntesis de estos polímeros sin uso de iniciadores químicos, empleando la radiación gamma para desencadenar la polimerización, representa una herramienta útil y eficaz para producir polímeros con mayor pureza. En la actualidad, la polimerización iniciada por radiación ionizante también ha sido empleada para optimizar la síntesis de algunos polímeros, para mejorar o alterar características especiales y para modificar las propiedades químicas de algunas matrices poliméricas, sin alterar considerablemente su resistencia mecánica inicial.

3.1.6.4. Polímeros termosensibles.

Los polímeros sensibles a la temperatura exhiben un punto crítico o temperatura de solución crítica (Lower Critical Solution Temperature, LCST) en medios acuosos. En este punto generalmente se induce una separación de fase por el sobrepaso de un valor fijo de temperatura. La transición de fase en esta clase de polímeros es estimulada térmicamente: partes de la macromolécula son solubles en agua a bajas temperaturas (alta hidrofiliidad del polímero), pero son insolubles a temperaturas superiores a la LCST (alta hidrofobicidad de la macromolécula).^[56] Desde una perspectiva fisicoquímica, la LCST corresponde a la región en el diagrama de fases en la cual la contribución entálpica del enlace de hidrogeno entre el agua y las cadenas de polímero se hace menor que la entropía ganada por todo el sistema, y por tanto, depende en gran medida de las capacidades de las cadenas para establecer uniones de hidrógeno entre sí.^[45]

Los polímeros termosensibles pueden ser clasificados en diferentes grupos, dependiendo del mecanismo y grupos químicos involucrados en las interacciones inter e intramolécularas asociadas a la LCST. Estos son:

- a. Poli(acrilamidas N-alkil-sustituidas). Entre estas se destaca el PNIPAAm que presenta una LCST entre un rango de 32 a 35°C, dependiendo de la microestructura de la macromolécula.^[57]
- b. Poli(N-vinilalquilamidas). La poli(N-vinilcaprolactama) con una LCST entre 32-35°C, que depende del peso molecular del polímero, representa un ejemplo importante de esta clase de materiales.
- c. Algunos polióxidos y poliglicoles. Entre estos se destacan el poli(óxido de etileno), el poli(óxido de propileno-co-óxido de etileno) y el copolímero tribloque de poli(ácido láctico)/polietilenglicol/poli(ácido láctico) (PLLA-PEG-PLLA).^[45]

La LCST de un polímero puede variar cuando se añaden grupos funcionales específicos a la molécula. Por consiguiente, la incorporación de grupos hidrofílicos a las cadenas poliméricas incrementa el valor de la LCST, mientras que la adición de grupos hidrofóbicos disminuye dicho valor.^[58] Las diferentes técnicas de copolimerización pueden ser empleadas para la introducción de estos grupos sobre la macromolécula, siendo de gran utilidad las reacciones de injerto inducidas por radiación ionizante.

Transiciones como la LCST han mostrado un gran potencial para aplicaciones en bioingeniería y biotecnología. Para los dispositivos implantables, se requiere que la respuesta inteligente de estos sistemas se asocie a los cambios de temperatura del paciente en los que se pretende implantar el polímero. Por consiguiente, se quiere diseñar materiales inteligentes que liberen sustancias bioactivas cuando la temperatura corporal rebasa un determinado valor, para que actúe inmediatamente sobre la restauración de la temperatura del paciente. Una vez restablecida la temperatura corporal a valores normales, la salida del fármaco de la matriz polimérica debe disminuir drásticamente o incluso inhibirse completamente debido a la recuperación del volumen inicial del polímero. En definitiva, para estos sistemas, la liberación de un fármaco depende de la temperatura del sujeto en donde se implante el módulo.

El estudio sobre los polímeros termosensibles inició en 1978, cuando Tanaka observó la transición de fase en polielectrolitos de derivados de poliacrilamida, tales como: N-isopropilacrilamida (NIPAAm), dietilacrilamida (DEAAm) y dimetilacrilamida (DMAAm), entre otros.^[59]

Por otro lado, existen polímeros termosensibles que exhiben un comportamiento opuesto al presentado en la LCST. Estos materiales presentan una separación de fase a temperaturas bajas, es decir, se comportan de manera hidrofóbica a temperaturas bajas e hidrofílicamente a temperaturas altas. El punto crítico que demarca esta transición se conoce como Temperatura de Solución Crítica Superior (Upper Critical Solution Temperature, USCT) y ha sido observado en mezclas de poliestireno/polimetilmetacrilato.^[60] Bucio y colaboradores han sintetizado copolímeros de injerto en forma de películas empleando radiación gamma como iniciador de la polimerización. Al final obtuvieron resultados interesantes y novedosos en el comportamiento de estos materiales: presentan una LCST en medios neutros (pH = 7.0), mientras que a valores de pH ácido (pH = 2.0) se evidencia una USCT.^[61] Estas transiciones se atribuyen a la presencia del poli(N,N'-dimetilaminoetilmetacrilato (PDMAEMA) en las cadenas del polímero. Los sistemas sintetizados en esta investigación son:

- a. PP-g-PDMAEMA: éste material presenta una LCST a 29°C en medios neutros. Cuando se introduce en soluciones acuosas a pH 2.2 la LCST desaparece y se observa una UCST a alrededor de 39 y 42 °C.^[62]
- b. PP-g-(DMAEMA/4VP): en éste sistema se injertó la mezcla monomérica de DMAEMA/4-vinilpiridina (4VP) en un solo paso, por efecto de la radiación gamma. En iguales condiciones que el sistema anterior, presenta una LCST a 34°C y una UCST a 30°C.^[63]
- c. (PP-g-PDMAEMA)-g-4VP: su síntesis se realizó secuencialmente. En primera instancia se injertó el monómero DMAEMA sobre la película de PP para formar el sistema PP-g-PDMAEMA. Seguidamente, se injertó el monómero 4VP sobre dicho sistema. La UCST de estos materiales a pH neutro se presentó sobre los 30°C. Sin embargo, al aumentar el porcentaje de 4VP injertado, se evidencia la aparición simultánea de una segunda UCST alrededor de los 45°C.^[63]
- d. (PP-g-PDMAEMA)-g-PNIPAAm: al igual que el sistema anterior, la síntesis de este copolímero se llevó a cabo en dos etapas.^[64] Este sistema presenta dos LCST debido al PDAMEMA (29°C) y al PNIPAAm (32°C) y una UCST en medios ácidos.

Tal como lo evidencian estos polímeros, contrario a cómo sucede en la LCST, la adición de grupos o monómeros hidrofílicos al sistema disminuye el valor de la UCST de un polímero, mientras que la incorporación de grupos hidrófilos aumenta dicho valor. Tanto la LCST como la UCST serán transiciones de vital importancia para el estudio y caracterización de los polímeros sintetizados en esta investigación.

3.1.6.5. Polímeros sensibles al pH.

Procesos que dependen estrechamente del pH del medio como la protonación y desprotonación imparten fácilmente cargas sobre toda la macromolécula (específicamente en los grupos carboxílicos y amino). Con ello se induce una transición de fase sobre rangos específicos de pH. Por ello, los polímeros sensibles al pH se pueden sintetizar por polimerización o copolimerización con electrolitos débilmente ionizados. La presencia de grupos ionizables en el polímero, tal como los grupos carboxilos provenientes del ácido acrílico (-COOH), favorecen la formación de enlaces de hidrógeno entre dichos grupos en su estado ionizado (-COO⁻) y las moléculas de agua.^[65] Pero lógicamente, la ionización de estos grupos carboxilos depende de un aparente pK_a en el polímero. El establecimiento y preferencia de formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos carboxilatos (-COO⁻) hace que el grado de hinchamiento aumente. La repulsión de cargas entre esos aniones también refuerza el hinchamiento, ya que obliga a que las cadenas del polímero permanezcan lo más separadas posibles, permitiendo el paso de las moléculas de agua hacia el interior de la matriz. Otro grupo ionizable representativo en algunos polímeros es el grupo funcional amino, tal como el que se encuentra presente en la poli(4-vinilpiridina) (P4VP). Para estos grupos, en forma contraria a los grupos carboxilos, la protonación a pHs bajos ocasiona la acumulación de cargas positivas sobre las cadenas del polímero, lo que incrementa la fuerza de repulsión entre las cadenas del polímero y debilita la formación de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y los átomos de nitrógeno de los grupos aminos que hacen parte de la macromolécula. Esto conduce al colapso del material en medios

acuosos ácidos y el hinchamiento a pHs altos, en donde no se promueve la protonación del grupo amino y se favorece el establecimiento de puentes de hidrógeno con el agua.

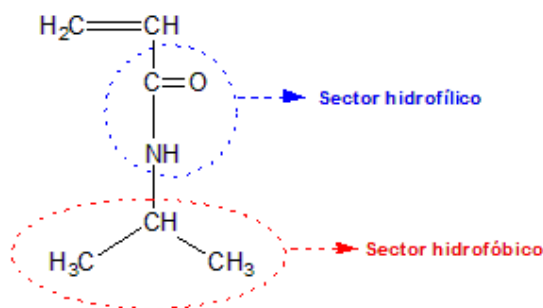
Naturalmente, se ha centrado un gran interés sobre los polímeros sensibles al pH por su potencial aplicación en las respuestas inteligentes ante los diferentes estímulos fisiológicos que requiere el área biomédica, entre ellos, los cambios de pH a través del paso hacia diferentes órganos y fluidos del cuerpo humano.

El primer trabajo sobre el hinchamiento dinámico de redes sensibles al pH fue realizado por Katchalsky, quien estableció que el colapso y la expansión de geles de poli(ácido metacrílico) ocurren reversiblemente ajustando el pH del medio.^[66] Khare y Peppas estudiaron la cinética de hinchamiento del poli(ácido acrílico), encontrando que tal hinchamiento depende directamente del pH y de la fuerza iónica.^[67] De esta manera, hasta la fecha se han publicado un sinnúmero de investigaciones de polímeros sensibles al pH construidos con ácido acrílico, uno de los monómeros empleados para la síntesis de los polímeros objeto de esta investigación.

3.1.6.6. Poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) y Poli(ácido acrílico) (PAAc)

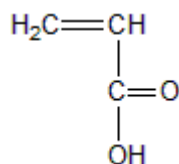
El PNIPAAm es uno de los polímeros termosensibles sobre el cual se ha centrado mayor interés. Este presenta una LCST entre 30 y 35°C en medios acuosos, dependiendo de la microestructura de la macromolécula. Así, el PNIPAAm es soluble en medios acuosos a temperaturas inferiores a la LCST, e insoluble a temperaturas superiores. En general, presenta una alta solubilidad en tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO). La amplia gama de aplicaciones de este polímero van desde la purificación de proteínas, bioseparación de ácidos nucleicos como el ARN, de ADN plasmídico y esteroides, inmovilización de enzimas, biosensores, absorción de iones metálicos y nanopartículas, tejidos artificiales, liberación de fármacos, cromatografía termosensible, renaturalización de proteínas, membranas de microfiltración, entre muchas otras.^[45, 68-72]

El PNIPAAm presenta una temperatura de fusión (Tm) de 200°C y una temperatura de transición vítrea (Tg) entre 85 y 130°C. El monómero, la N-isopropilacrilamida (NIPAAm), presenta un peso molecular de 113.16 g/mol, un punto de fusión de 61°C y de ebullición a 90°C. La estructura química del NIPAAm se representa en el Esquema 3.13, en ella se demarcan las partes hidrofílicas e hidrofóbicas de la molécula que inciden sobre la presencia de la LCST en el producto polimerizado.



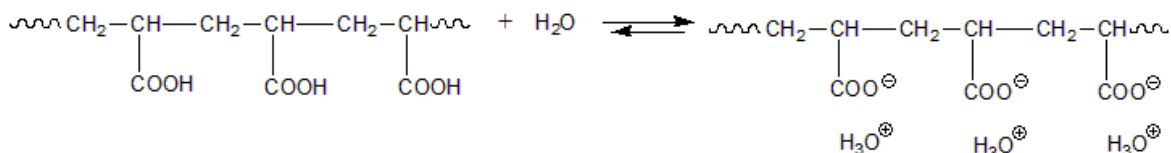
Esquema 3.13: Estructura química del NIPAAm

Por su lado, el ácido acrílico (AAc) es un líquido incoloro, altamente hidrofílico, inflamable, con un peso molecular de 72.06 g/mol, punto de fusión de 13°C y punto de ebullición de 139°C. Su principal aplicación es su empleo como monómero para la producción de PAAc. La estructura del AAc se muestra en el Esquema 3.14.^[39]



Esquema 3.14: Estructura química del ácido acrílico.

En cuanto al polímero, el PAAc, por contener un número grandes de grupos carboxilos, actúa como polielectrolito que se ioniza parcialmente en medios acuosos, formando grupos carboxilatos que se unen fácilmente con las moléculas de agua por medio de enlaces de hidrógeno. La repulsión electrostática entre estos grupos ionizados provoca la separación de las cadenas del polímero, facilitando así, la entrada permanente de agua al interior de la matriz. En el Esquema 3.15 se observa este proceso, el cual contribuye con el aumento de hidrofiliidad del polímero.



Esquema 3.15: Ionización del PAAc en agua.

Las cadenas que contienen grupos carboxilos sin ionizar adoptan arreglos en forma de ovillos cuando se encuentran en solución. Cuando la cadena contiene un número considerable de grupos ionizados (grupos carboxilatos) prefiere expandirse o estirarse sobre el medio, lo que conduce a la absorción de grandes cantidades de agua. Esta transición ocurre siempre por arriba de un pH crítico y es quien incide en el comportamiento inteligente de estos polímeros. Para el PAAc se ha reportado dicho punto sobre pH 5.0 y 6.0.^[50] En la Figura 3.12 se observa los arreglos adoptados por las cadenas de un polímero en solución en sus estados neutro e ionizado, dependiendo del ajuste de pH del medio. Cabe resaltar que este comportamiento es similar para redes poliméricas o cadenas injertadas sobre una superficie.

El PAAc es de carácter amorfo, quebradizo y presenta una Tg alrededor de 106°C.^[39] Por ser altamente hidrofílico, cuando absorbe agua es un material con bajas propiedades mecánicas, por lo que se recomienda copolimerizarlo con otros monómeros menos hidrofílicos, mezclarlo con otros polímeros o incrementar gradualmente su grado de reticulación (para el caso de redes poliméricas).

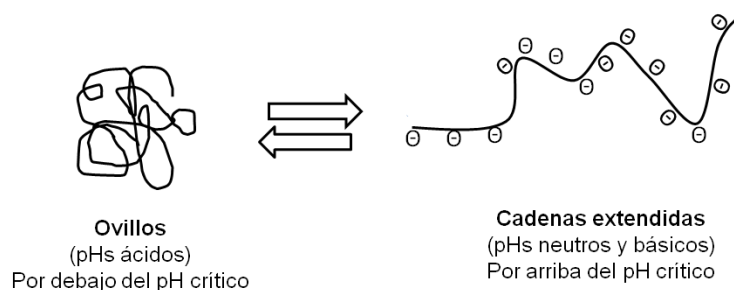


Figura 3.12: Conformaciones estructurales de las cadenas de un polielectrolito en dependencia del pH de la solución.

Los usos del PAAc se han evidenciado en la combinación con otros polímeros para la construcción de variados materiales sensibles al pH y la temperatura, entre ellos se destacan: IPNs compuestas de alcohol polivinílico (PAV) y PAAc, sintetizadas por irradiación ultravioleta (UV) para su aplicación como sensores en áreas biológicas y químicas;^[73] hidrogeles de poli(hidroxietilmetacrilato (HEMA)-co-PAAc) preparadas por fotopolimerización para la construcción de válvulas biomiméticas;^[74] copolímeros aleatorios de PAAc y ácido poli(vinil sulfónico) para el diseño de músculos artificiales,^[75] entre muchos otros.

Entre los polímeros que incluyen la presencia de PNIPAAm y PAAc se tienen IPNs en forma de microgeles para la liberación controlada de dextrano.^[76] Recientemente, Burillo y colaboradores sintetizaron IPNs de PNIPAAm y PAAc, empleando radiación gamma para construir inicialmente la red de PAAc, e iniciadores redox y agente entrecruzante (N,N'-metilenbisacrilamida, BIS) para la polimerización de la segunda red de PNIPAAm.^[77] Burillo también sintetizó copolímeros de injerto de la mezcla monomérica NIPAAm/AAc sobre películas de politetrafluoroetileno (PTFE), generando así el sistema: PTFE-g-(PAAc/PNIPAAm). Las reacción de injerto fueron inducidas por radiación gamma, empleando el método de preirradiación en presencia de aire.^[78] Seguidamente, Bucio y Burillo modificaron el sistema anterior injertando NIPAAm y AAc en dos pasos, produciendo así el sistema (PTFE-g-PAAc)-g-PNIPAAm.^[79] Finalmente, Ruiz, sumado al grupo de investigación de Bucio y Burillo, también sintetizó IPNs con estos dos polímeros estímulo-sensibles, incluyendo una matriz de PP como soporte.^[39-40]

Los resultados de estas investigaciones centradas en la síntesis y caracterización de polímeros inteligentes sensibles a la temperatura y al pH, a partir de PNIPAAm y PAAc, han despertado un gran interés por que su comportamiento reversible en respuesta a la variación de las condiciones del medio, puede ser aplicado a funciones biomédicas como liberadores o dosificadores de fármacos específicos, proteínas y DNA.

3.1.7. Modificación de superficies poliméricas.^[80]

Aunque se considera que su estudio detallado aún se encuentra en etapas preliminares, se destaca que actualmente se han publicado ya varias investigaciones sobre el diseño y síntesis de materiales inteligentes empleando matrices altamente hidrofóbicas. Entre las ventajas que esta

práctica ofrece se encuentra la introducción de nuevas características sobre el polímero modificado, tales como mayor hidrofiliidad, biocompatibilidad, conductividad, dureza, adhesión, lubricación, sensibilidad a las variables del medio, entre otros. Un material altamente hidrofílico comúnmente se asocia a una baja resistencia mecánica en su estado hinchado, por ello, la adición de grupos polares o altamente solubles en agua sobre cadenas poliméricas hidrofóbicas es una herramienta útil para producir polímeros hidrofílicos con mejores propiedades mecánicas.

Las reacciones de injerto son las más adecuadas para llevar a cabo la modificación de una superficie. Cuando se hace referencia al término “modificación de superficies”, significa que las reacciones para este proceso ocurren sólo en la parte externa del material. Existen dos métodos para producir injertos sobre superficies: reacciones de injerto de monómeros polimerizados directamente sobre la superficie y reacciones de acoplamiento de cadenas poliméricas en la superficie.

- a. Reacciones de injerto de monómeros polimerizados directamente sobre la superficie: estas reacciones pueden ser estimuladas por el uso de radiación ionizante (rayos gamma, electrones acelerados, radiación UV), no ionizante (tratamiento con plasma de O₂) o agentes oxidantes. El objetivo de estas fuentes de energía es la de generar la especie activada sobre la superficie, para que la propagación de la polimerización del monómero se realice desde estos puntos. La Figura 3.13 muestra la copolimerización de injerto producida por efecto de la radiación gamma (γ). La radiación gamma puede conducir a la formación de radicales libres “in situ” por la irradiación directa sobre la mezcla matriz polimerica-monómeros, introducir grupos peróxidos por preirradiación en presencia de aire (los cuales se descomponen térmicamente para producir radicales libres), y lograr la producción de injertos por la formación de radicales atrapados por preirradiación.

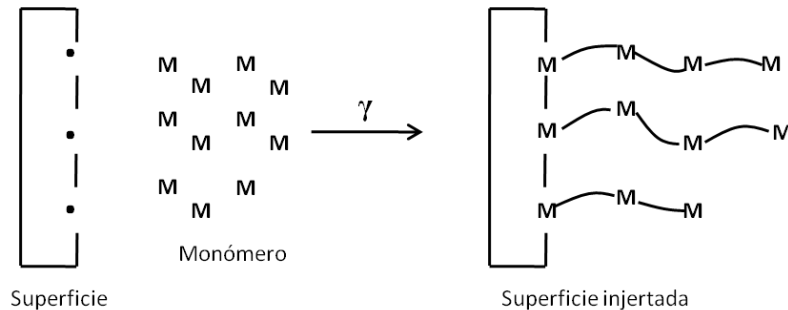


Figura 3.13: Representación de un proceso de injerto inducido por efecto de la radiación gamma.

- b. Reacciones de acoplamiento directo: a diferencia del caso anterior, las superficies a modificar poseen grupos reactivos que pueden combinarse químicamente con otros componentes. De esta forma, reacciones típicas como la esterificación, amidación, ácido-base, etc., pueden unir cadenas poliméricas sobre la superficie. La Figura 3.14 representa una reacción de acoplamiento o enganche directo de cadenas poliméricas sobre una superficie.

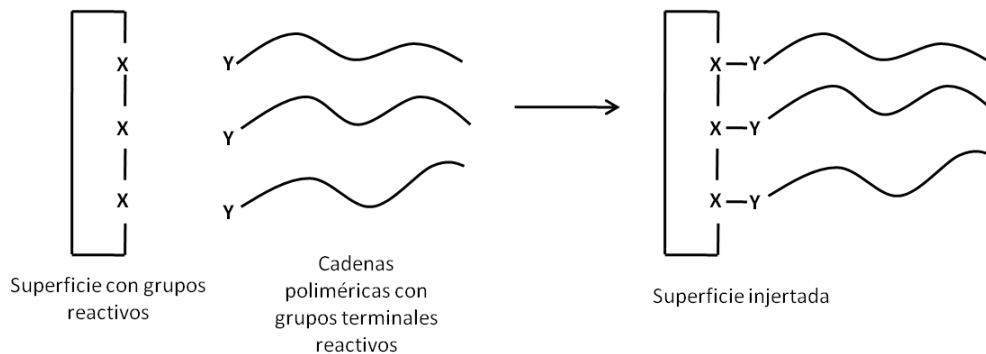


Figura 3.14: Acoplamiento directo.

3.2. Radiación ionizante. ^[81-82]

Los radioisótopos naturales y artificiales (emisión de partículas alfa (α), partículas beta (β), radiación gamma (γ), rayos X y haces de partículas cargadas hacen parte de los diferentes tipos de radiaciones ionizantes de alta energía que son usadas para iniciar reacciones químicas. Las más empleadas para este fin son la radiación gamma y los haces de electrones.

3.2.1. Rayos α .

Las partículas o rayos alfa consisten de núcleos atómicos compuestos de dos protones y dos neutrones (núcleos de helio). Por consiguiente, estos núcleos presentan doble carga positiva (He^{2+}) y son emitidos por ciertos núcleos radioactivos. En la Figura 3.15 se representa la desintegración de un núcleo del radioisótopo americio-241 (^{241}Am) para producir neptunio-237 (^{237}Np) y partículas alfa.

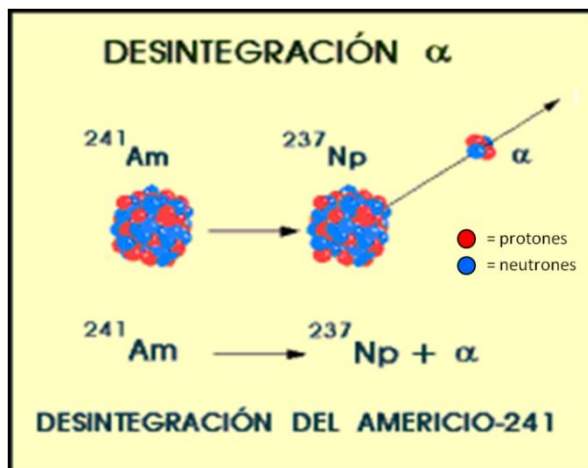


Figura 3.15: Desintegración α del núcleo de Americio-241

Considerando como unidad de energía el Megaelectrón Volt (MeV), 1MeV se define como la energía cinética aplicada a un electrón u otra partícula cargada libre, cuando ésta es acelerada a través de una diferencia de potencial de un millón de Volts. La energía de emisión de las partículas α superan los 10 MeV y es dependiente de la especie radioactiva que la genera. Al interaccionar con la materia, las partículas α presentan una alta transferencia lineal de energía, lo que significa que producen una alta ionización o excitación de átomos y moléculas a su paso. No obstante, a diferencia de las partículas β y la radiación γ , las partículas α son de corto alcance (viajan una corta distancia al penetrar la materia) a pesar de ser más energéticas. Esto se atribuye a que este tipo de partículas concentran sus componentes en los núcleos, lo que las hace mucho más pesadas que las partículas β .

3.2.2. Rayos β .

Se consideran electrones rápidos de masa despreciable emitidos por sustancias radioactivas. A pesar de tener menor energía y causar una menor ionización específica que las partículas α , su inferioridad en masa-tamaño y su superioridad en velocidad hacen que tengan mayor poder de penetración cuando interacciona con la materia. El proceso de emisión de partículas β^- se da en núcleos que presentan un exceso de neutrones, por lo que un neutrón se transforma en un protón y en un electrón (partícula beta) que es seguidamente emitido. En la Figura 3.16 se representa este proceso. Nótese que el modelo atómico de Bohr puede adaptarse con facilidad para la explicación de estos eventos en los átomos.

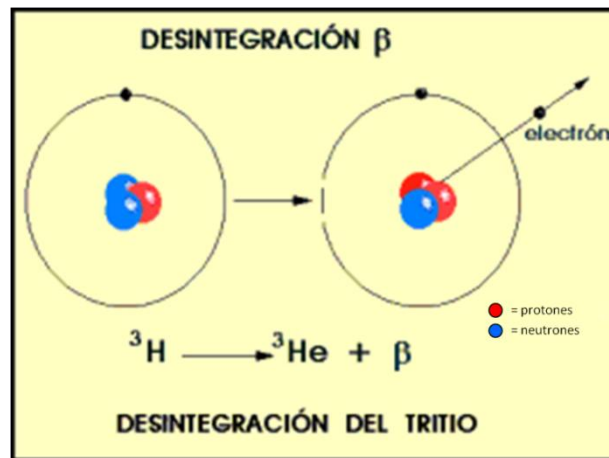


Figura 3.16: Desintegración β del tritio.

Los positrones (partículas β^+) son partículas con masa despreciable y carga equivalente a la de un protón, que también pueden ser emitidos por reacciones de decaimiento radioactivo. Este proceso se da en núcleos que presenten un exceso de protones, por lo que un protón se transforma en un neutrón y en un positrón (Figura 3.17).

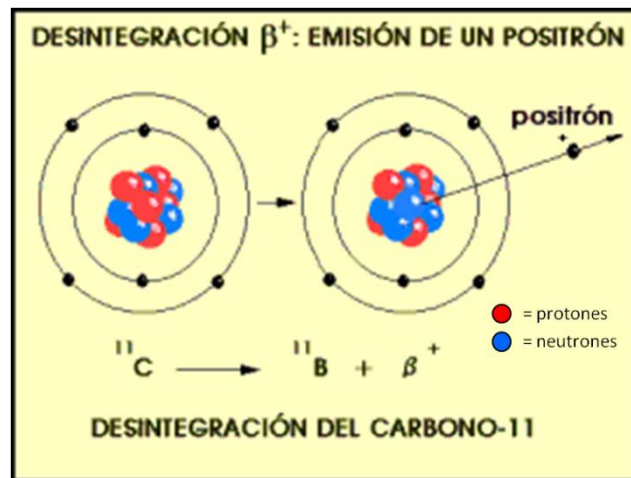


Figura 3.17: Emisión de un positrón desde el radioisótopo de carbono-11.

Mientras los rayos α son emitidos siempre con la misma energía desde un determinado radionúclido, las partículas β son emitidas entre rangos que van desde cero hasta un valor máximo de energía que depende del radioisótopo en cuestión. En la emisión de partículas β el número másico permanece constante durante el proceso, mientras que el número atómico aumenta una unidad para β^- y disminuye una unidad para β^+ .

No obstante, un proceso denominado captura de electrones (captura K) se da también en núcleos con exceso de protones, lo cual consiste en la captura de un electrón por parte del núcleo, seguida de la transformación de un protón en un neutrón (Figura 3.18). El resultado final es la reducción del número atómico en una unidad mientras que el número másico permanece invariable. Este proceso compite con la emisión de positrones.

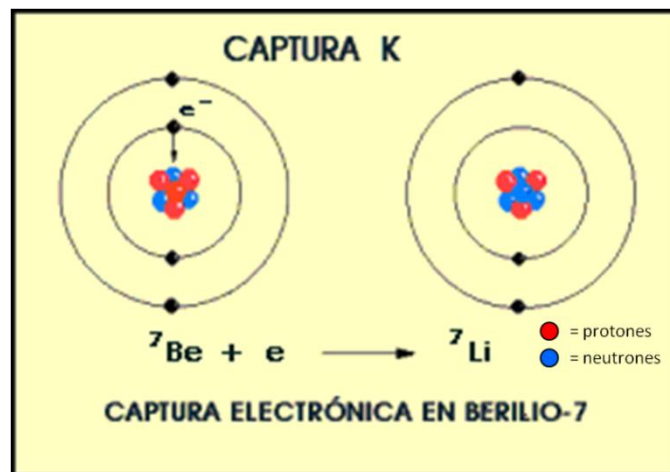


Figura 3.18: Captura de electrones del Berilio-7.

3.2.3. Rayos γ .

Son radiaciones electromagnéticas de la misma naturaleza que los rayos X, pero de menor longitud de onda. Su poder de penetración es muy elevado frente al de las partículas alfa o beta. La radiación gamma se manifiesta en los procesos radiactivos como consecuencia de la relajación de un núcleo, que previamente haya sido excitado. Por tanto, los procesos donde se produce emisión de partículas alfa o beta, van acompañados de emisión de radiación electromagnética en forma de fotones (rayos γ), tal como ocurre en la desintegración β y γ del Cobalto-60.

La diferencia entre los rayos γ y los rayos X radica en que los primeros son producidos por reacciones nucleares, mientras que los rayos X son producidos por la desaceleración de electrones o por la excitación o transiciones de los electrones en los orbitales. La energía de un fotón de ambos tipos de radiación se relaciona con la siguiente ecuación:

$$E = \frac{hc}{\lambda} = h\nu$$

donde h es la constante de Planck, c es la velocidad de la luz, λ y ν son la longitud de onda y la frecuencia, respectivamente. Las longitudes de onda para éste rango de radiación van de 3×10^{-9} a 3×10^{-14} cm, lo que corresponde a energías de 40 keV a 4 MeV.

Las partículas α y β pierden energía gradualmente a través de una serie de pequeñas pérdidas de energía cuando interacciona con la materia. Por su lado, la radiación γ se compone de fotones, no consta de partículas, por lo que puede absorberse completamente con una probabilidad menor de interaccionar con la materia. En la Figura 3.19 se representa la diferencia en penetración de los rayos α , β , X y γ sobre materiales distintos.

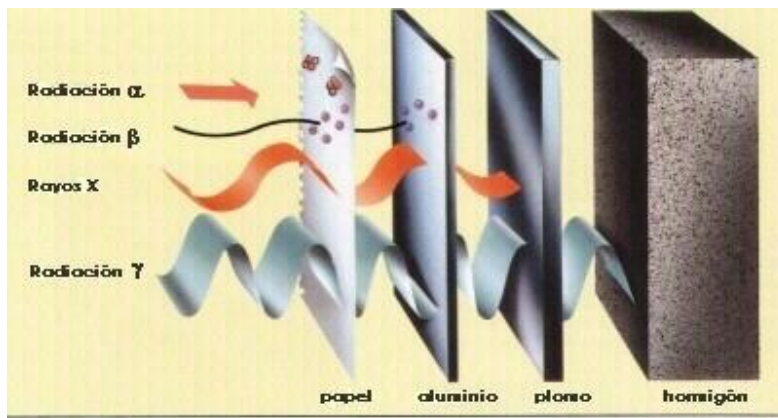


Figura 3.19: Poder de penetración de los diferentes tipos de radiación ionizante sobre distintos materiales

3.2.4. Transferencia Lineal de Energía (LET)

Se conoce como LET a la relación lineal por la cual un haz de partículas o un haz de fotones pierden energía al interactuar con la materia. Generalmente el LET se reporta en unidades de keV/ μm . En general, todos los tipos de radiación ionizante transfieren su energía al material con que interacciona, causando la ionización y excitación de moléculas o átomos presentes en el paso del haz, aunque lo hacen en proporciones diferentes. Por consiguiente, aquellos tipos de partículas más energéticas y más pesadas, como las α , presentaran una mayor transferencia de energía debido a que su probabilidad de colisión con la materia es mayor sobre una trayectoria lineal, comparado con las partículas β y los rayos γ . Así, el LET de los diferentes tipos de radiación es inversamente proporcional a su grado de penetración. En la Figura 3.20 se observa el orden en que incrementa el LET de los diferentes tipos de radiación nuclear.

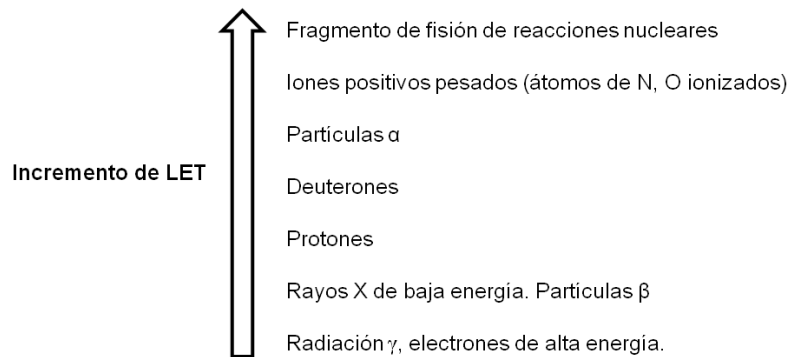


Figura 3.20: Incremento del LET para diferentes tipos de radiación

3.2.5. Interacción de la radiación gamma con la materia

La radiación γ no presenta carga eléctrica, por ésta razón no sufre desviación en su trayectoria bajo la acción de campos eléctricos. Por consiguiente, la radiación γ tiene la capacidad de atravesar grandes espesores de material y de causar la ionización de las moléculas con que colisione a su paso. Los rayos γ pueden expulsar un electrón de su trayectoria atómica y, a su vez, estos electrones pueden producir la ionización de nuevos átomos contenidos en el medio. Dicho proceso se repetirá continuamente hasta que los recursos energéticos de la radiación se agoten.

Los tres mecanismos de interacción de la radiación γ con la materia son: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares. El predominio de cada uno de estos mecanismos depende de la energía del fotón incidente y del número de protones del material. La importancia relativa de estos tres procesos de interacción, conforme al número atómico del absorbente (Z) y a la energía de la radiación gamma incidente (E_γ), se muestra en la Figura 3.21.

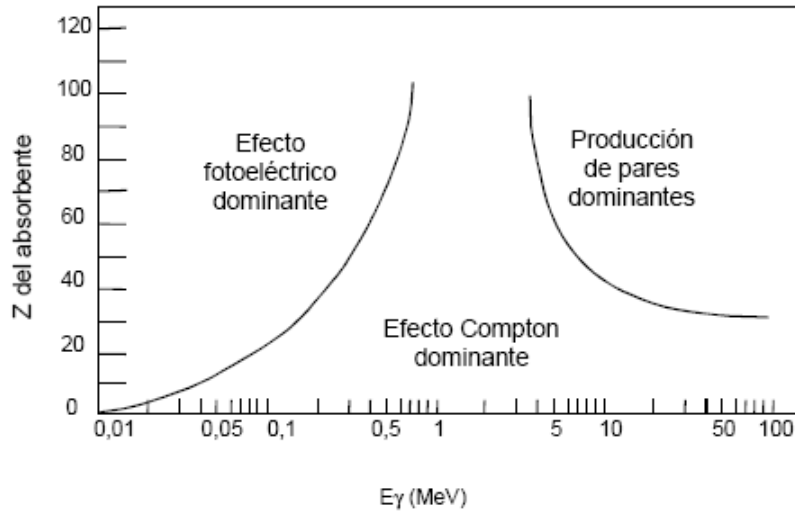


Figura 3.21: Importancia relativa de los tres tipos de interacciones principales de la radiación electromagnética con la materia.

Tanto el efecto fotoeléctrico como el efecto Compton involucran interacciones con electrones orbitales de los átomos del material absorbente. La producción de pares se manifiesta para energías superiores a 1,02 MeV que es la energía equivalente a la masa en reposo dos electrones.

3.2.5.1. Efecto fotoeléctrico.

Este proceso se puede considerar como la interacción del rayo incidente con la nube electrónica del átomo en el que es totalmente absorbido emergiendo un electrón, denominado fotoelectrón. Dicho electrón emerge principalmente desde la capa K o L del átomo (capas internas).

La energía cinética de este fotoelectrón corresponde a la diferencia entre la energía del rayo gamma y la energía de unión del electrón en la capa electrónica desde donde fue removido. El proceso puede ser esquematizado empleando nuevamente el modelo atómico de Bohr, tal como lo muestra la Figura 3.22.

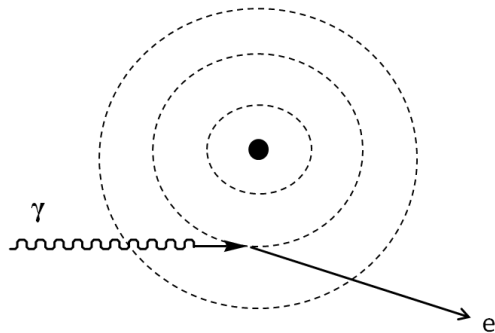


Figura 3.22. Efecto fotoeléctrico producido por la interacción de radiación γ con la materia.

La probabilidad de ocurrencia de este proceso aumenta con la energía de unión, por lo que habitualmente el fotoelectrón pertenece a las capas K o L del átomo, que corresponden a las más próximas al núcleo. Estas energías de unión son mayores.

La vacante dejada por el fotoelectrón es cubierta por otro electrón que proviene de las capas superiores, con la emisión de radiación (rayos X característicos) que corresponde a la diferencia de energías entre ambos niveles, o bien esta energía es transferida a un segundo electrón, que emerge del átomo quedando doblemente ionizado.

3.2.5.2. Efecto Compton.

Se considera como una colisión elástica entre el fotón incidente y un electrón atómico de las capas más externas. El resultado es la desaparición del fotón con energía inicial E_0 y la aparición de otro fotón con energía menor (E) acompañado de un electrón cuya energía cinética es aproximadamente la diferencia $E_0 - E$. Este proceso se muestra esquemáticamente en la Figura 3.23.

Este mecanismo de interacción prevalece, en general, para fotones cuyas energías están comprendidas entre 0,5 y 10 MeV.

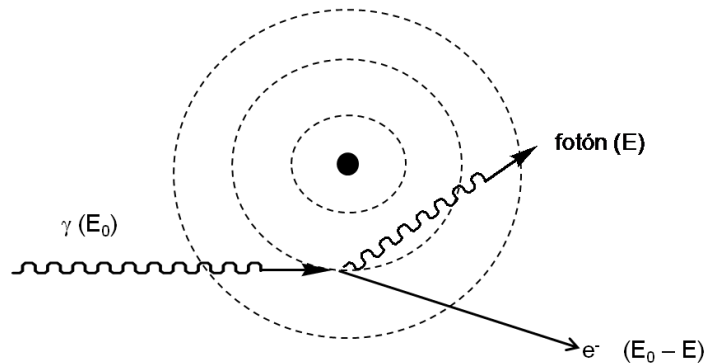


Figura 3.23: Efecto Compton de la radiación γ .

3.2.5.3. Producción de pares

Cuando el fotón incidente tiene energía superior a 1.02 MeV, es posible que al pasar por las proximidades de un núcleo desaparezca, y en su lugar, la energía se haya transformado en un electrón y en un positrón. La masa en reposo de cada una de estas partículas es 0.511 MeV, por lo que la energía cinética que comparten es la energía del fotón incidente menos 1.02 MeV.

Ambas partículas se comportan como partículas beta, interactuando en forma directa. El positrón, una vez perdida prácticamente toda la energía cinética, se combina con un electrón aniquilándose y apareciendo en su lugar dos fotones de 0.511 MeV de energía cada uno, que se mueven en direcciones opuestas. Esta radiación secundaria, denominada radiación de aniquilamiento, acompaña

normalmente la absorción de los rayos gamma de alta energía por la materia. Este tipo de interacción se representa en la Figura 3.24.

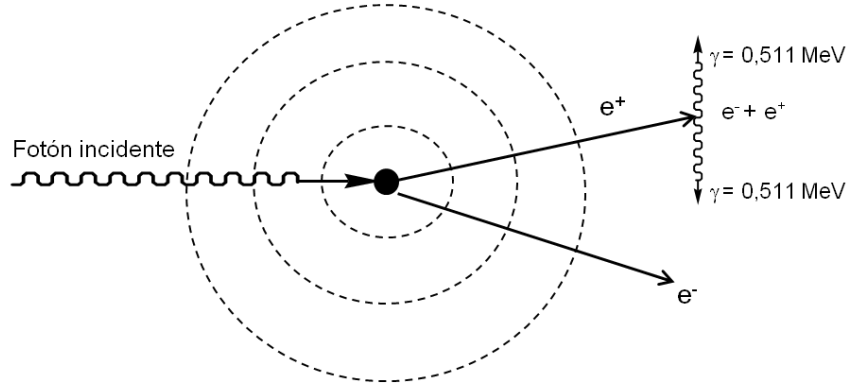


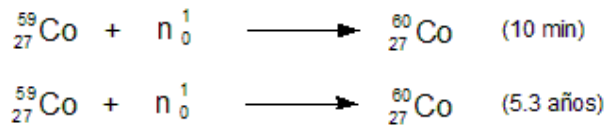
Figura 3.24: Producción de pares en la interacción de la radiación γ con la materia.

3.2.6. Fuentes de radiación.^[83]

Entre las diferentes tipos de fuentes radioactivas se encuentran los isótopos radiactivos naturales como el radio y radón; radioisótopos artificiales como el cobalto-60, cesio-137 y estroncio-90/itrio-90; aceleradores de partículas como los generadores de rayos-X, los aceleradores de electrones de varios tipos, los aceleradores Van der Graaff y los ciclotrones; y finalmente, los reactores nucleares como los de generadores de neutrones.

3.2.6.1. Cobalto-60 (^{60}Co).

Este radioisótopo se caracteriza por emitir radiación gamma con una vida media de 5.27 años. Su formación proviene del proceso de captura de neutrones del ^{59}Co (estado natural) cuando es expuesto a un flujo de neutrones térmicos. Las reacciones involucradas en este proceso se muestran en el Esquema 3.16.



Esquema 3.16: Reacciones de captura de neutrones del ^{59}Co .

En la Figura 3.25 se representa el esquema de decaimiento radioactivo del ^{60}Co . En éste se observa la emisión de dos β^- para producir ^{60}Ni en su estado excitado, el cual emite rayos γ para decaer a su estado basal.

3.2.7. Unidades de radiación.^[84]

La unidad más empleada para medir la energía ionizante es el mega electrón volt (MeV), que es definido como un millón de veces la energía adquirida por un electrón cuando es acelerado por una diferencia de potencial de 1 volt. Una unidad de MeV equivale a 1.6×10^6 erg y a 3.827×10^{-14} calorías.

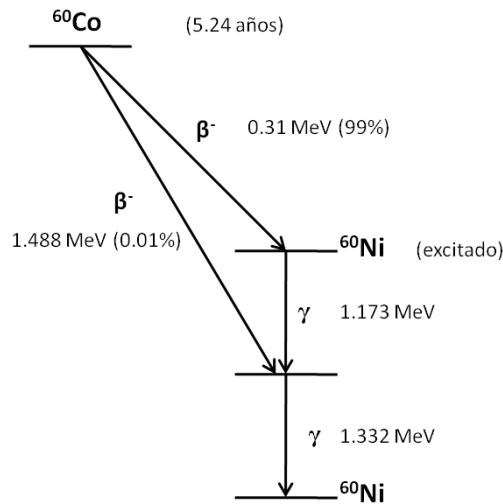


Figura 3.25: Decaimiento radioactivo del ^{60}Co .

Las unidades más empleadas en la irradiación nuclear de materiales son:

Actividad (A): s^{-1} o Becquerel (Bq) y Curie (Ci). $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$

Dosis Absorbida: es la cantidad de energía depositada por unidad de masa. La dosis absorbida D se define como el cociente dE/dm , donde dE es la energía promedio depositada por la radiación ionizante en una porción de materia con masa dm ($D = dE/dm$). La unidad empleada es el J/Kg, que se denomina Gray (Gy). El rad, nombrado así por sus siglas en inglés (radiation absorbed dose), se define como la cantidad de radiación que deposita 10^{-2} J de energía en 1 Kg de material absorbente. Su equivalencia en Gray es la siguiente:

$$1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy} \quad \text{ó} \quad 10 \text{ kGy} = 1 \text{ Mrad}$$

Intensidad (I): representa la dosis absorbida por unidad de tiempo. Las unidades comúnmente empleadas son $\text{J Kg}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ó rad/s

Dosis equivalente (H): Sievert (Sv) ó rem.

Rendimiento radioquímico (G(X)): Este parámetro permite evaluar el número de transformaciones que se generan mediante la radiación por cada 100 eV. El número de transformaciones se refiere al número de iones, radicales, monómeros, moléculas, etc., formados durante el proceso de radiación. Otras unidades empleadas son mol/J ó $\mu\text{mol/J}$.

3.2.8. Efectos de la radiación en polímeros.

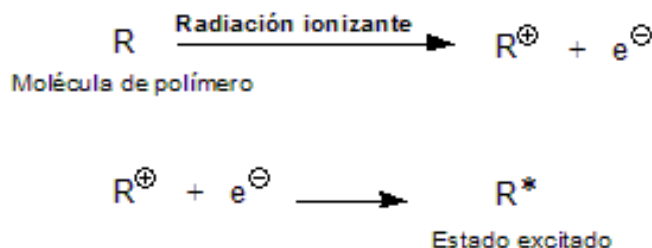
Se ha encontrado que una diversa gama de polímeros han sido sintetizados por efecto de la radiación ionizante y que éstos son susceptibles a la degradación y entrecruzamiento cuando son expuestos a estos tipos de radiación de alta energía, tal como la radiación gamma, electrones acelerados y rayos X. En algunos casos, estos efectos pueden ser usados como ventaja, como es el caso de la preparación de recubrimientos para circuitos integrados por medio de irradiación de electrones acelerados. La radiación gamma y los electrones acelerados pueden emplearse para la síntesis de copolímeros de injerto. Además, también puede ser usada para promover la polimerización de un monómero en estado sólido y ofrece una ventaja especial de lograr modificar diversas superficies. En trabajos realizados por Burillo, Bucio y colaboradores se han reportado el estudio del efecto de la irradiación con electrones acelerados sobre el polietilentereftalato (PET) y poli(fluoruro de vinileno) (PVDF);^[85-86] el efecto fotoquímico de azocompuestos injertados por irradiación y sobre PP, PE, PET y policarbonatos (PC);^[87-88] la polimerización y entrecruzamiento de NIPAAm en solución y estado sólido;^[89] y la síntesis de injertos con monómeros como NIPAAm, AAc, DMAEMA, DMAAm, 2-bromoetilacrilato y glicidilmetacrilato sobre matrices poliméricas de PP, PE, PTFE y tipos de poli(cloruro de vinilo) (PVC), obteniendo así, superficies inteligentes para diversas aplicaciones.^[63,78,90-95]

En otros casos, como sucede con el uso de plásticos en vehículos espaciales, en plantas nucleares, y aquellos que son esterilizados por radiación gamma para uso médico, requiere el uso de polímeros con buena resistencia a la radiación. La esterilización de productos desechables para uso biomédico (jeringas, batas quirúrgicas, etc.) por irradiación gamma es una práctica que se ha venido incrementando considerablemente debido a las limitaciones incorporadas en otros métodos, tales como la ineficiencia de la esterilización por vapor y las inminentes sospechas del riesgo de carcinogénesis asociado al uso de óxido de etileno, que es habitualmente empleado en la esterilización fría.

Algunos polímeros como el poliestireno y la polisulfona ofrecen una gran resistencia a la radiación, mientras otros como el polipropileno y polietileno, dependiendo de las condiciones de irradiación, pueden reticularse o degradarse. En general, los polímeros que contienen anillos aromáticos en su estructura son extremadamente resistentes a la radiación.

En el Esquema 3.17 se representa el efecto que muestra la radiación nuclear cuando interacciona con la materia. El primer evento incluye la eyección de un electrón de alta energía. Este electrón primario puede ionizar moléculas adicionales, produciendo la liberación de más electrones en una reacción en cadena (efecto Compton). No obstante, un estado electrónicamente excitado resulta de la recombinación de la molécula cargada positivamente con el electrón expulsado. Se considera que éste estado excitado se produce también cuando la transferencia de energía involucrada en la interacción radiación-materia es insuficiente para causar la ionización. De manera general, el estado excitado de un polímero decae por reacciones químicas que incluyen rompimientos heterolíticos de

enlaces (producción de iones) o por rompimientos homolíticos entre las cadenas o grupos sustituyentes (formación de radicales libres). A temperatura ambiente la vida media de los radicales libres puede ser de horas e incluso semanas, lo que les provee una amplia probabilidad para iniciar entrecruzamientos entre las cadenas del polímero, para promover reacciones de injerto con otros monómeros o para reaccionar con el oxígeno de la atmósfera en la producción de peróxidos. En condiciones estándar, la fácil recombinación de los iones producidos durante la irradiación, hace que los radicales libres sean la especie reactiva predominante en el polímero irradiado.



Esquema 3.17. Interacción de la radiación con una molécula de polímero.

La preferencia entre el rompimiento de las cadenas (degradación) o su entrecruzamiento depende de la estructura química del polímero a irradiar. En general, los polímeros que contienen átomos de carbono cuaternarios, tal como el isobutileno o el poli(metil metacrilato) sufren ruptura en sus cadenas cuando son irradiados en atmósfera inerte, mientras que el entrecruzamiento es más probable para polímeros que carecen de átomos de carbono cuaternario, como es el caso del polietileno y polipropileno. En presencia de oxígeno, por su capacidad de reaccionar con los radicales libres generados por la radiación, es predominante el mecanismo de rompimiento de cadenas en el polímero. Por ello, los antioxidantes, que se caracterizan por captar radicales libres, son eficientes estabilizadores para la degradación oxidativa de la radiación.^[25]

Para el caso de la irradiación de monómeros con insaturaciones en su estructura química, la producción general de moléculas excitadas en el medio induce el incremento de especies radicalarias y, por consiguiente, facilita la iniciación de la reacción por el mecanismo de polimerización en cadena. De esta manera se han sintetizado un número variado de geles e IPNs, entre las que se destacan las IPNs de PNIPAAm/PAAc y PNIPAAm/poli(N-acrilosuccinimida) (PNAS) sintetizadas por Bucio, Burillo y colaboradores.^[39,40,77, 96]

3.2.8.1. Ventajas y desventajas de la irradiación en polímeros

Algunos otros métodos de iniciación polimérica que genere radicales libres en el medio como la iniciación térmica, fotoquímica o química pueden generar reacciones más específicas (generación de solo una o dos especies de radicales diferentes) y ser empleadas con un costo económico menor, comparada con la iniciación por radiación ionizante. No obstante, la iniciación por radiación presenta algunas ventajas.

Ventajas:

- Con la iniciación por radiación se pueden producir materiales puros, sin alguna contaminación adherida por el uso de un catalizador químico, el cual en muchas ocasiones no se remueve completamente del polímero en los procesos de lavado.
- Las reacciones inducidas por radiación pueden ser llevadas a cabo a temperaturas bajas, incluyendo la temperatura ambiente, lo que reduce los posibles daños térmicos al sistema y disminuye los peligros asociados al fuego o explosión.
- La intensidad de radiación puede ser controlada y reducida si las reacciones resultan ser muy vigorosas.
- Al ser comparada con reacciones iniciadas por luz UV, la radiación ionizante garantiza un mayor poder de penetración sobre el material, lo que se evidencia en la producción de reacciones más uniformes en un mayor volumen de reactante, evitando la formación de producto en las paredes del recipiente de reacción. Con el uso de radiación ionizante pueden emplearse recipientes que presenten absorción en UV o que estén fabricados con metal.
- Debido al alto poder de penetración de la radiación ionizante, es posible irradiar materiales a presión sin la ayuda de equipos especiales.

Desventajas:

- Altos costos de operación y de mantenimiento del sistema de irradiación.
- Necesidad de reemplazo o recarga de las fuentes de radiación γ , factor que depende de la vida media del radioisótopo empleado. Para el caso de las fuentes de ^{60}Co se requieren recargas cada 2 o 3 años.

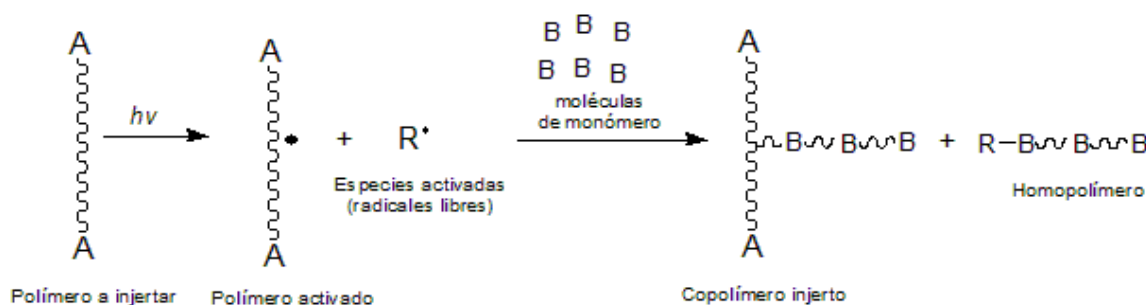
3.2.9. Copolimerización de injerto inducida por radiación gamma

La radiación gamma es una herramienta útil para lograr modificar superficies de películas poliméricas o fibras, variando la hidrofiliicidad o hidrofóbicidad, incrementando la resistencia a la luz o añadiendo propiedades inteligentes sobre las mismas. Por consiguiente, las reacciones de injerto sobre una superficie inducen cambios significativos en las propiedades físicas del polímero. Dicho proceso radica en la producción de sitios activos (radicales libres) en las cadenas principales del polímero a irradiar. Las unidades monoméricas se adicionan sucesivamente a cada sitio activo, lo que se manifiesta en la producción de cadenas largas injertadas sobre la superficie polimérica.

Existen cuatro métodos para inducir reacciones de injerto sobre superficies: irradiación directa, irradiación directa en presencia de vapor, preirradiación y preirradiación oxidativa.

3.2.9.1. Irradiación directa.

Este método consiste en irradiar el conjunto integrado por la película a injertar y el monómero en estado puro o diluido (el disolvente no debe presentar efectos secundarios con la radiación). Antes de irradiarse se debe eliminar el oxígeno presente en el sistema. La desventaja asociada a este método radica en la formación de homopolímero en una alta proporción, lo que además, puede dificultar el aislamiento del copolímero injertado. La homopolimerización puede inducirse por la presencia de las especies activas producidas en el medio o por las generadas en el mismo monómero en su proceso de excitación-relajación al interactuar directamente con la radiación. En general, la homopolimerización suele contrarrestarse con la adición de un inhibidor, con la disminución de la concentración y/o la intensidad de radiación. El mecanismo de irradiación directa se muestra en el Esquema 3.18.



Esquema 3.18: Mecanismo de irradiación directa

3.2.9.2. Irradiación directa en presencia de vapor.

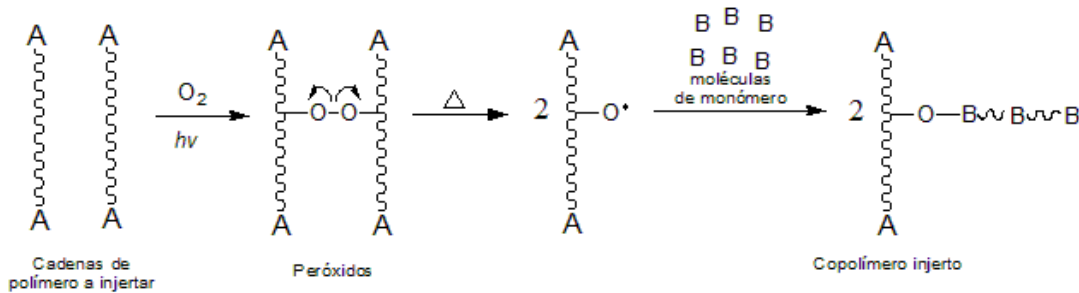
En este método se emplea un dispositivo (ampolleta) diseñado de tal forma que el monómero puro (en estado líquido) o en disolución permanezca separado de la película a injertar. La parte del dispositivo que contiene el monómero es cubierta con plomo, lo que permite que la radiación ionizante incida sólo sobre la película. La copolimerización se llevará a cabo cuando la película y el vapor del monómero entren en contacto. La irradiación se lleva a cabo después de eliminar el oxígeno del sistema. El mecanismo es igual al presentado en el método de irradiación directa (Esquema 3.18).

3.2.9.3. Preirradiación oxidativa

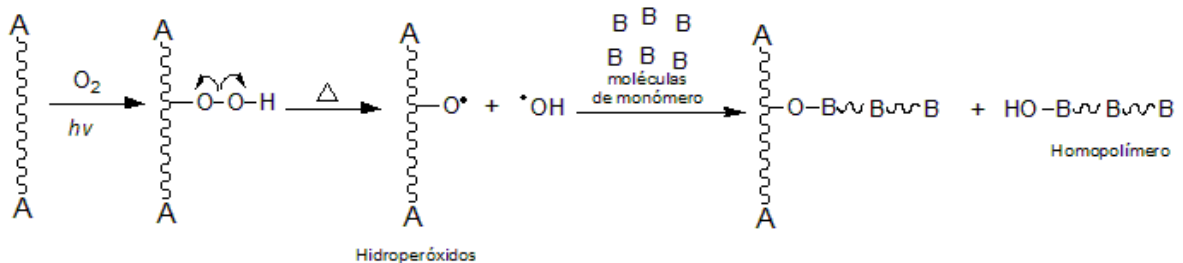
En éste método se somete a irradiación inicialmente la película a injertar, lo que conlleva a la formación de peróxidos y/o hidroperóxidos en este material. La irradiación se lleva a cabo en presencia de aire. Luego, el polímero irradiado se coloca en contacto con una disolución monomérica, para que por acción de calentamiento aplicado durante un tiempo determinado de reacción, se produzca la descomposición de los peróxidos y la generación correspondiente de los radicales libres en el polímero, lo que inicia la polimerización del monómero sobre estos sitios activos de la matriz. En el Esquema 3.19 se presenta el mecanismo de la preirradiación oxidativa.

Las variables incluidas en este método son: temperatura de reacción de la mezcla película irradiada-disolución monomérica (temperatura de injerto), tiempo de reacción, concentración de monómero, dosis de preirradiación e intensidad de radiación.

Formación de peróxidos



Formación de hidroperóxidos



Esquema 3.19. Mecanismo de preirradiación oxidativa

3.2.9.4. Método de preirradiación.

Al igual que en el método de preirradiación oxidativa, la película es inicialmente irradiada sin entrar en contacto con el monómero. La diferencia radica en que la irradiación debe efectuarse en condiciones de vacío o en atmósfera inerte. Luego, sin perder éstas condiciones, se pone en contacto al polímero y al monómero (en estado líquido o en disolución), para finalmente someterse a calentamiento. El mecanismo de reacción es en esencia igual al del método directo (Esquema 3.18), solo que la preirradiación evita la formación de homopolímero. Los rendimientos de injerto son bajos con respecto a otros métodos, debido a la que la probabilidad de recombinación de radicales durante el proceso es mayor.

3.2.10. Factores que inciden en los procesos de injertos por radiación

Velocidad de polimerización: este factor depende de la naturaleza del monómero. Así, por ejemplo, se ha encontrado que la velocidad de polimerización del acetato de vinilo es 100 veces mayor a la del estireno. Generalmente, para que el proceso de injerto se lleve a cabo efectivamente por radiación, el rendimiento radioquímico de asociación de radicales en el polímero ($G_{R'(P)}$) debe ser mayor que en el

monómero ($G_{R(M)}$). Esto significa que se requiere un mayor rendimiento de polimerización sobre las cadenas que se están injertando, de lo contrario, el proceso no se llevará a cabo o se obtendrán rendimientos bajos.

Intensidad de radiación (I): la razón de dosis influye sobre la cinética de polimerización. A altas intensidades la polimerización vía radicales decrece debido que se facilita la recombinación de los macroradicales en reacción. La velocidad de injerto en muchos casos es proporcional a la raíz cuadrada de la intensidad de radiación ($V \sim I^{0.5}$).

Dosis (D): A altas dosis la velocidad de polimerización se incrementa debido al proceso de autoaceleración (efecto gel). Este es causado por un aumento en la viscosidad del sistema, lo que ocasiona un incremento en la velocidad de terminación, sin afectar la velocidad de propagación de las cadenas. Este proceso también depende de la naturaleza del monómero y de la intensidad de radiación.

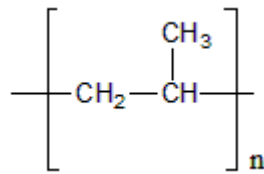
Temperatura y concentración: la velocidad de polimerización incrementa con la temperatura. Otras variables como la difusión del monómero, concentración, dosis, etc., combinadas con la temperatura pueden facilitar la formación de homopolímeros. Existe un valor límite considerado temperatura óptima, en ella se obtienen los mayores porcentajes de injerto y no se presenta la disolución del copolímero o la matriz polimérica. La velocidad de polimerización depende de la concentración de monómero empleado. No obstante, la concentración óptima depende también del método de irradiación elegido.

Disolvente: tanto para el caso del método directo de irradiación como para el de preirradiación, se requiere una disolución completa del monómero. Para ello, tanto el monómero como el disolvente deben tener una estructura química similar. Los disolventes más empleados para este fin son el agua, metanol, etanol, acetona, hexano, tolueno y dimetilformamida (DMF). Las características que debe tener el disolvente son: disolver el monómero sin disolver el copolímero de injerto o la matriz polimérica a injertar y facilitar la difusión del monómero sobre la superficie a injertar.

Espesor: el proceso de difusión del monómero depende del espesor de la película a injertar. Se ha encontrado que la velocidad de injerto es superior en películas delgadas que en películas gruesas.

3.3. Polipropileno (PP).^[97]

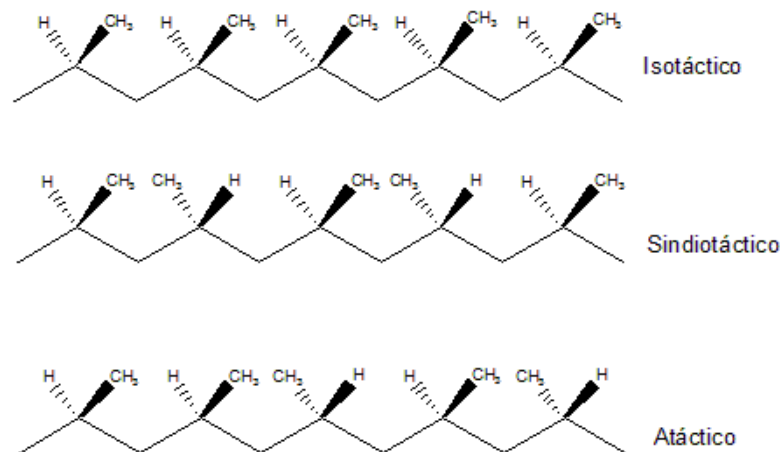
El PP pertenece al grupo de las poliolefinas y es empleado en una amplia gama de aplicaciones, tales como empaques para alimentos, tejidos, equipos de laboratorio, componentes automotrices, películas transparentes y como catéteres en aplicaciones biomédicas. Es un termoplástico semicristalino que se produce por polimerización de propeno en presencia de un catalizador estereoespecífico (catalizadores Ziegler-Natta o metallocenos). Presenta una gran resistencia contra diversos disolventes orgánicos, ácidos y bases inorgánicas. Además, es un material reciclable y su incineración no genera efectos contaminantes sobre el medio ambiente. La estructura del polipropileno se presenta en el Esquema 3.20.



Esquema 3.20: Estructura química del polipropileno

Aunque su baja densidad, alta pureza, buena resistencia al calor y alta rigidez le atribuyen características destacadas para muchas aplicaciones, su baja funcionalidad hace que posea una mala compatibilidad con muchos otros polímeros y sistemas, lo que limita su uso en otras aplicaciones. Por ello, la introducción de monómeros funcionalizados por un proceso de copolimerización de injerto, le conceden nuevas propiedades al PP, conservando a su vez, su resistencia mecánica.

Entre los métodos empleados para injertar el PP se destacan la iniciación química, radiación UV y radiaciones ionizantes. Actualmente, el uso de radiación gamma y electrones acelerados se ha venido extendiendo considerablemente. Bucio y colaboradores han sintetizado una amplia gama de polímeros empleando el método de preirradiación oxidativa e irradiación directa. Sus resultados han confirmado que el método de preirradiación para injertar 4VP y NIPAAm sobre PP induce la obtención de copolímeros con alta estabilidad térmica. No obstante, el PP experimenta entrecruzamientos y rupturas de cadena cuando es sometido a radiación gamma. El predominio de uno de estos dos procesos depende su grado de cristalinidad. El grado de cristalinidad depende a su vez de la configuración o estereoquímica del PP (Esquema 3.21).



Esquema 3.21: Configuraciones posibles para el polipropileno

Las formas isotácticas y sindiotácticas del PP tienden a adquirir una disposición espacial más ordenada en estado sólido, conformando estructuras semicristalinas que le confieren propiedades físicas y mecánicas excepcionales. La forma atáctica no tiene ningún tipo de cristalinidad. El PP

estereoregular se entrecruza en menor proporción que el polietileno (PE), incluso cuando se adiciona algún agente reticulante. El PP con 80% de cristalinidad presenta una temperatura de transición vítrea (Tg) a -17°C y una temperatura de fusión (Tm) a 167°C .

3.4. Liberación controlada de fármacos en polímeros funcionales.^[98]

La tecnología de la liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. Para esta área, lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo. No obstante, la utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés.

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios. La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea viene determinada por las propiedades del propio polímero y depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Por consiguiente, los sistemas de liberación controlada deben poseer la capacidad de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos dilatados de tiempo.^[18]

Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas, las cuales dependen de la naturaleza propia del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual las dosis administradas no tienen valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo.

Es importante señalar que la dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico, IT, como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva:

$$IT = \frac{\text{Concentración mínima tóxica}}{\text{Concentración mínima efectiva}}$$

Cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco.

Con lo anterior se ratifica que la eficacia de un fármaco, en una aplicación específica, requiere la utilización de unas concentraciones adecuadas del mismo y una suministración en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Sin embargo, las técnicas convencionales utilizadas para el transporte y liberación de fármacos proporcionan corrientemente un control muy pobre sobre las concentraciones de la sustancia en el plasma sanguíneo a diferentes intervalos de tiempo. En cuanto al tiempo de residencia de la sustancia en este medio, sólo se podría aumentar si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis. Lógicamente, ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar la concentración mínima tóxica, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo. Por todo esto, los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a períodos alternativos de

ineficacia o de toxicidad, hecho particularmente problemático si ambos niveles mínimos están muy próximos.

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos o sustancias bioactivas y permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En los casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.^[99]

Los sistemas basados en materiales poliméricos diseñados para aplicaciones médicas tienen en cuenta una serie de factores tales como: la naturaleza de la enfermedad, las propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración, la localización de la terapia y las características del material polimérico empleado, incluyendo el mecanismo de liberación del fármaco. Los materiales poliméricos empleados en medicina incluyen polímeros sintéticos que imitan polímeros naturales con modificaciones químicas. Estas modificaciones se hacen para mejorar la biocompatibilidad, degradabilidad o para introducir otras propiedades deseadas. También se suelen conjugar químicamente con los fármacos, modificando eficazmente las características bioquímicas y farmacológicas del medicamento. La permeabilidad de los materiales poliméricos puede ser modificada y controlada, se les puede dar forma fácilmente y pueden ser empleados de forma relativamente sencilla con una gran variedad de métodos. Los ingredientes activos y los modificadores de propiedades pueden ser incorporados tanto física como químicamente. Además, se ha demostrado que constantemente los polímeros ensayados en aplicaciones biomédicas han presentado muy baja o ninguna toxicidad.^[99]

Por último, los sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones tradicionales deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo, sobre o cerca de la zona enferma y, además, pueden ser implantados o adheridos externamente a la piel.

3.4.1. Mecanismos de liberación controlada

Existen varios mecanismos por los cuales pueden liberarse diferentes principios activos a partir de matrices poliméricas. Uno de ellos es sin duda la difusión, la cual ocurre cuando un agente activo atraviesa el polímero que forma el dispositivo de liberación.

En la Figura 3.26 se muestra un sistema en el que se han mezclado los monómeros y el agente activo formando un sistema homogéneo. La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye con el tiempo.

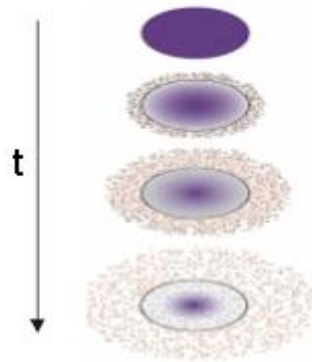


Figura 3.26: Representación de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo.

En la Figura 3.27 (a) y (b), la liberación del fármaco puede permanecer constante. Estos sistemas consisten en un núcleo de agente activo rodeado por una membrana delgada, homogénea y no porosa. El principio activo está contenido dentro de una capa de polímero, la cual puede hincharse o no en el medio biológico donde se aplica. En estos sistemas, la única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero. El sistema 3.27 (a) es representativo de sistemas de liberación implantables y orales.

En los sistemas mostrados en la Figura 3.27 (b) se ilustra un sistema de liberación en el que sólo un lado del dispositivo estará entregando el fármaco realmente. En estos sistemas transdérmicos, una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo. A esta clase de sistemas también se los conoce como sistemas unidireccionales de liberación.

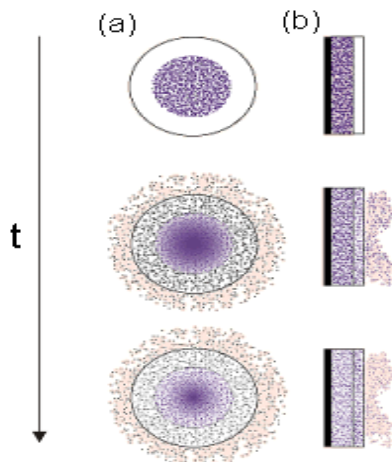


Figura 3.27: Liberación de fármacos desde polímeros (a) implantables o sistemas orales. (b) Sistemas transdérmicos.

3.4.1.1. Sistemas controlados por hinchamiento.

Estos están diseñados para liberar agentes activos en el momento en que se presente un ambiente biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlada están inicialmente secos y cuando se introducen en el cuerpo humano, absorberán agua u otros fluidos del cuerpo hasta hincharse. El hinchamiento aumenta el volumen acuoso dentro del polímero, así como su tamaño tridimensional, permitiéndole al fármaco difundir a través de la red hinchada al medio externo (Figura 3.28).

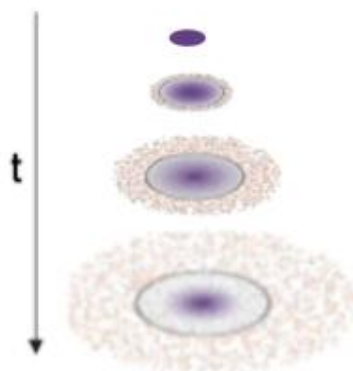


Figura 3.28: Esquema de un sistema de liberación controlada por hinchamiento.

3.5. Biopelículas.^[100]

Las biopelículas son organizaciones microbianas compuestas por microorganismos que se adhieren a diferentes superficies, ya sean blandas, animadas e inanimadas, gracias a la secreción de un exopolímero. Este exopolímero, que es producido por los mismos microorganismos, forma una matriz adherente en donde estos quedan atrapados y comienzan a organizarse en colonias con diferentes requerimientos metabólicos. En general, estas conformaciones microbianas, que pueden estar conformadas por bacterias, hongos y protozoos, presentan características como heterogeneidad, diversidad de microambientes, resistencia a antimicrobianos y capacidad de comunicación intercelular que las convierten en complejos difíciles de erradicar de los ambientes donde se establecen. En el hombre, las biopelículas se asocian con un gran número de procesos infecciosos que por lo general son de transcurso lento, ocasionando que su control sea dispendioso.

Con el desarrollo de la tecnología médica, aparecieron materiales que permitían ser implantados en el organismo sin causar reacciones adversas como los aparatos de implantación temporal o parcial como catéteres. A pesar del gran avance de la medicina, la introducción de un material nuevo al organismo, simplemente genera un ambiente óptimo para la formación de una biopelícula. Así, bacterias como *Staphylococcus epidermidis*, con frecuencia se encuentra relacionada con infecciones crónicas o tardías en aparatos implantados gracias a su bajo potencial patogénico, mientras que

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos Gram negativos, por lo general, se encuentran asociados con la colonización y generación de infecciones agudas.

Cuando se pretende combatir estas conformaciones por medio de agentes antimicrobianos, se encuentra que mientras los microorganismos aislados son susceptibles a estos factores de control, las colonias organizadas e incluidas en el exopolímero forman una capa impermeable en donde sólo los microorganismos más superficiales se ven afectados. Por consiguiente, el conocimiento de la interacción que existe entre los diferentes microorganismos que componen y habitan una biopelícula, es un área muy estudiada por el momento, pues in vitro, se ha encontrado que al bloquear las moléculas involucradas en la adherencia y comunicación celular se puede inhibir el desarrollo de ellas.

La incorporación de agentes antimicrobianos en las superficies de los materiales implantados, pueden llegar a ser muy efectivos en la prevención del desarrollo de biopelículas y las infecciones asociadas a ellas, evitando así, los efectos colaterales sistémicos derivados del uso de altas dosis de antibióticos, y superando a la vez, las dificultades provenientes de la resistencia bacteriana producidas en el exopolímero.

Agentes antibióticos y antisépticos pueden ser incorporados por absorción o unión covalente sobre la superficie de un material polímero diseñado para la liberación controlada de fármacos. Sin embargo, a pesar de los progresos en este ámbito, el desarrollo de materiales adecuados para la producción de catéteres e implantes con capacidad de liberar localmente cantidades adecuadas a velocidades óptimas sigue siendo una difícil tarea.^[101]

La importancia de esta investigación se centra en modificar superficies de polipropileno (PP) para producir sistemas inteligentes que absorban y liberen controladamente vancomicina, ya que el PP es uno de los materiales mayormente empleado en la construcción de catéteres y la vancomicina es uno de los antibióticos frecuentemente utilizado en el tratamiento de infecciones producidas por estafilococos resistentes a penicilinas como el *Staphylococcus aureus*, principalmente en el uso de catéteres.

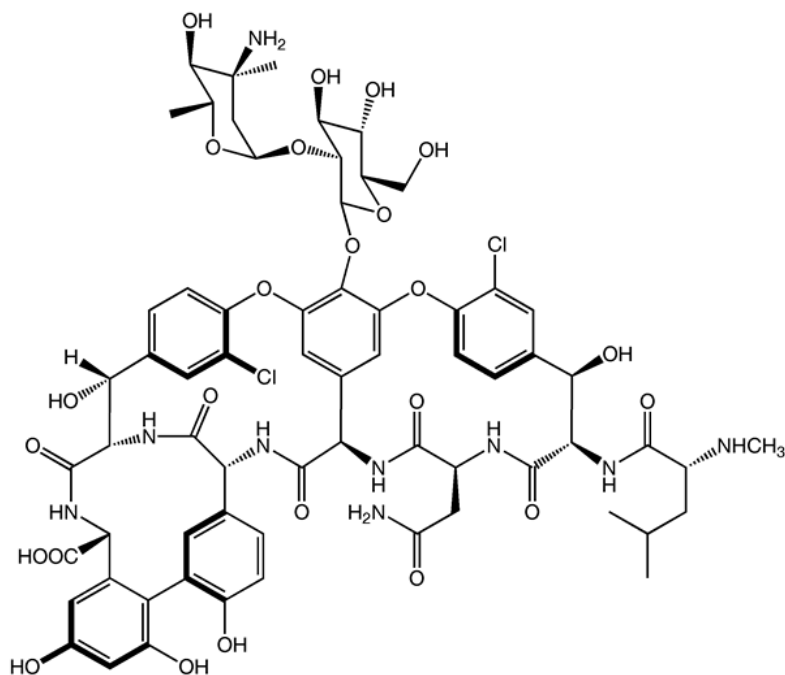
3.6. Vancomicina.^[102]

Es un antibiótico empleado para infecciones ocasionadas por bacterias grampositivas y gramnegativas susceptibles. La vancomicina está indicada para el tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas susceptibles de microorganismos. Su forma farmacéutica comercial es el clorhidrato de vancomicina y se administra por vía intravenosa, pues no se presenta absorción si se administra por vía oral.

La vancomicina presenta un peso molecular de 1449.3 g/mol, lo que la clasifica como una molécula grande. Presenta seis valores de pKa, correspondientes a un grupo amino primario, uno secundario, un grupo carboxílico y tres grupos fenoles. En el Esquema 3.22 se presenta la estructura química de la vancomicina.

En cuanto al espectro de actividad de este glucopéptido tricíclico, se requieren niveles de 100 µg/ml o mayores para ejercer un efecto bactericida frente a *E. faecium* y *E. faecalis*, mientras que se

necesitan niveles de 2 µg/ml para tener acción bactericida frente a cepas de *Staphylococcus*. En adultos con función renal normal la dosis es de un 1g cada 12 horas (30 mg/kg). En pacientes graves la dosis puede ser aumentada a 1g cada 8 horas, los primeros días. Cada dosis debe administrarse en no menos de 60 minutos para minimizar los efectos adversos. La droga debe ser controlada periódicamente mediante un monitoreo de su concentración sérica. En caso de insuficiencia renal la dosis tiene que ser modificada; iniciando con una dosis de 15 mg/kg para alcanzar niveles terapéuticos, y posteriormente, se ajusta según la función renal, siguiendo protocolos médicos determinados.



Esquema 3.22: Estructura química de la vancomicina.

3.7. Técnicas para la caracterización de polímeros.^[83]

Estructuralmente, se conoce que algunos polímeros son completamente amorfos y que otros pocos son altamente cristalinos. Los polímeros altamente cristalinos se caracterizan por presentar zonas altamente ordenadas en la estructura del polímero, las cuales a su vez se encuentran asociadas con las zonas amorfas contenidas en la estructura del mismo. En la práctica no existen polímeros 100% cristalinos. En efecto, es evidente encontrar que algunos polímeros se comportan como materiales quebradizos o frágiles, mientras que otros se caracterizan por poseer una alta flexibilidad. Esto se debe a las siguientes propiedades físicas:

Temperatura de transición vítrea (T_g). Es aquella en la cual un polímero adquiere las características de un vidrio: fragilidad y rigidez. Esta temperatura está presente en todos los polímeros y regularmente es diferente para cada uno de ellos. La principal propiedad física responsable de que un

polímero sea blando o rígido es la T_g . Si se tiene un polímero cuya T_g está por encima de la temperatura ambiente, éste será un material rígido o vítreo. Si por el contrario la T_g de un polímero está por debajo de la temperatura ambiente, será un material flexible y blando.

Temperatura de fusión (T_m). Es la temperatura a la cual un polímero pasa del estado sólido al estado líquido (fundido), viscoelástico o gomoso. Esta temperatura se puede identificar en los polímeros altamente cristalinos.

Los polímeros completamente amorfos sólo presentan T_g , mientras que los polímeros completamente cristalinos (que no existen), solo presentarían T_m . No obstante, existen polímeros con dominios cristalinos y amorfos que presentan T_g y T_m . En general, estas dos propiedades físicas (T_g y T_m) pueden ser medidas a través de algunas técnicas de análisis térmico, mientras que otras proporcionan información sobre la temperatura a la cual se empieza a degradar un polímero.

3.7.1. Análisis térmico

El análisis térmico incorpora varias técnicas experimentales que registran el comportamiento de un material en función de la temperatura. Las principales técnicas empleadas en este tipo de análisis son: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y el Análisis Termogravimétrico (TGA). En general, el análisis térmico presenta varias ventajas al compararse con otras técnicas de caracterización. Entre ellas se encuentra:

- La muestra puede ser estudiada en un amplio rango de temperaturas empleando varias velocidades de calentamiento.
- No discrimina del estado de la muestra. Materiales en estado sólido, líquido o gel pueden ser analizados en los equipos de análisis térmico.
- Requiere de cantidades pequeñas de muestra (entre 0.1 μg y 10 mg).
- Los equipos de análisis térmico tienen un precio razonable.

3.7.1.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La Figura 3.29 muestra un diagrama de bloques que describe el funcionamiento de un sistema de operación de un equipo para DSC. En éste, los recipientes de la muestra y de la referencia se mantienen, dentro de una cámara de muestras, conectados a un sensor de resistencia que mide la temperatura de la base de cada uno de estos recipientes. Una resistencia es empleada para calentar la cámara de muestra. Si una diferencia de temperatura es detectada entre la muestra y la referencia, debido a un cambio de fase en la muestra, la energía perdida se recupera hasta que la diferencia de temperatura es menor al valor umbral del detector (alrededor de 0.01K). La energía suministrada por unidad de tiempo es registrada como función de la temperatura y es proporcional a la capacidad calorífica de la muestra. Esta técnica es adecuada para la determinación de transiciones de fase inducidas en la muestra por efecto de los cambios de temperatura, tales como temperatura de fusión (T_m), cristalización (T_c), evaporación, Transición vítrea (T_g), entre otras.

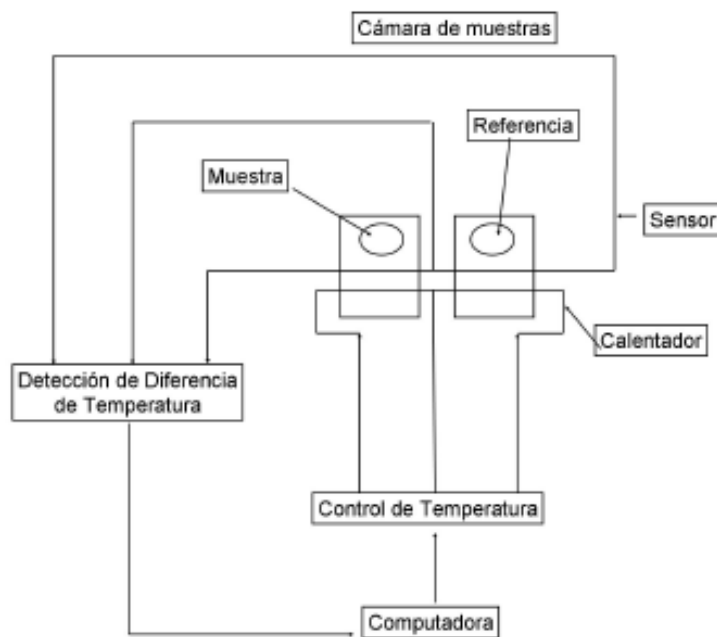


Figura 3.29: Diagrama de bloques de los componentes de un equipo para DSC.

3.7.1.2. Análisis Termogravimétrico (TGA).^[103]

En el análisis termogravimétrico se mide los cambios de masa de una muestra como función de la temperatura. No todas las transiciones de fase implican un cambio en la masa del material, como sucede con la T_g , T_m y T_c . Sin embargo, otros eventos como la sublimación, vaporización, oxidación, reducción y descomposición siempre comprometen cambios en la masa.

Un equipo de TGA se utiliza para caracterizar la descomposición y estabilidad térmica de los materiales. En él se registran los cambios de masa, expresados en porcentajes, como función de la temperatura. Los componentes de un equipo de TGA se muestran en la Figura 3.30.

3.7.2. Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR)

La espectroscopia infrarroja (IR) es empleada para analizar las características vibracionales de moléculas y estructuras cristalinas, utilizando para ello diferentes tipos de muestras y diferentes instrumentaciones. Los espectros aparecen con numerosas bandas características en el intervalo del espectro infrarrojo (de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1}). En cuanto a instrumentación, los equipos de IR están equipados con sistemas de análisis que utilizan transformadas de Fourier de haz sencillo. Como ventajas se tienen que se pueden analizar muestras del orden de unos pocos μg y en diferentes

estados (sólidos, líquidos y gases). Con la excepción de los enantiómeros, dos compuestos no tienen exactamente el mismo espectro infrarrojo. La espectroscopia IR es una herramienta útil en la elucidación estructural de los compuestos químicos con grupos funcionales orgánicos.

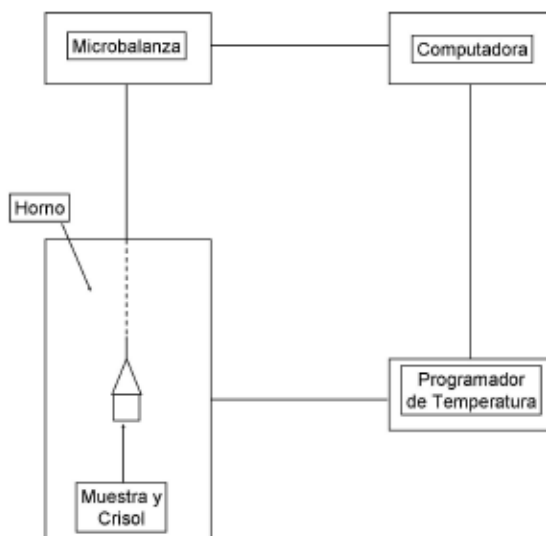


Figura 3.30: Diagrama de bloques de componentes de equipo para TGA.

3.7.2.1. Reflexión Total Atenuada (ATR).^[104]

Debido a los problemas de solubilidad que experimentan los polímeros en la mayoría de disolventes, se emplea un método alternativo para medir espectros IR haciendo uso de técnica de reflexión total atenuada (ATR, por sus siglas en inglés). En ésta, la radiación que penetra a través de la superficie se denomina onda evanescente. Así, la onda evanescente que alcanza el exterior de la superficie donde se produce la reflexión total interna, interacciona con el material en el lado exterior de la superficie. Si el lado exterior de la superficie absorbe luz a la longitud de onda que está propagando, la luz que viaja internamente a través del material está atenuada, y se puede registrar el espectro del material inferior (Figura 3.31). Este tipo de muestreo es muy efectivo para sólidos y líquidos, especialmente en las regiones de infrarrojo medio y del infrarrojo cercano.

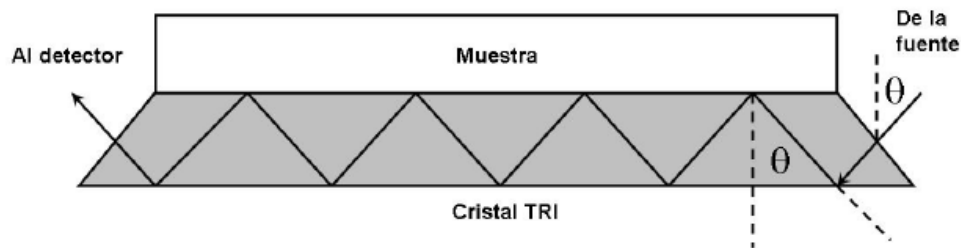


Figura 3.31: Geometría experimentada en una unidad de muestra de reflexión total atenuada (ATR).

3.7.3. Angulo de contacto.^[105]

El ángulo de contacto, θ , es una medida cuantitativa de la capacidad de absorción de líquidos por una superficie sólida plana. Esto se define geoméricamente como el ángulo formado por un líquido en el límite de tres fases donde un líquido, gas y sólido se intersecan. En la Figura 3.32 se aprecia que a bajos valores de θ el líquido se extiende o moja la superficie, mientras que para altos valores de θ se tiene un mojado bajo. Si el ángulo θ es menor a 90° se considera que el líquido moja el sólido. Por otro lado, si el ángulo medido es mayor a 90° se considera que el grado de mojado es demasiado bajo. Un ángulo de contacto de cero representa una humectación total.

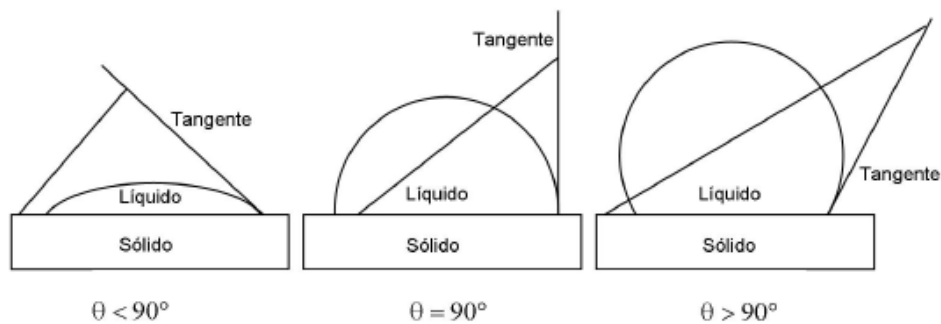


Figura 3.32: Tipos de ángulos formados sobre las superficies analizadas con ángulo de contacto.

Dos diferentes enfoques son comúnmente usados para medir ángulos de contacto de sólidos no porosos, goniometría y tensiometría. La goniometría implica la observación y análisis de la forma que presenta una gota del líquido al entrar en contacto con un sólido. Los elementos básicos de un goniómetro incluyen una fuente de luz, una muestra estática, lentes y un dispositivo para la captura de imágenes. El ángulo de contacto puede ser determinado directamente por la medida del ángulo formado entre el sólido y la tangente a la superficie de la gota. Por su lado, la tensiometría implica la medida de las fuerzas de interacción cuando un sólido hace contacto con un líquido.

En general, con la medición del grado de mojado como función de la temperatura en un polímero, por medio del ángulo de contacto, brinda información importante sobre la LCST de un polímero.

Capítulo 4

Parte experimental

4.1. Síntesis de IPNs

4.1.1. Paso 1: síntesis de injerto de PNIPAAm sobre PP

4.1.1.1. Purificación de NIPAAm

La NIPAAm utilizada fue adquirida de Sigma-Aldrich con una pureza de 97%. La purificación de éste monómero se realiza por recristalización. Para ello, se prepara una mezcla de hexano/tolueno 50:50 para disolver el NIPAAm en estado impuro. El volumen de mezcla necesario para disolver 50 g de NIPAAm es 350 mL. Se requiere que el hexano sea previamente destilado, para evitar posibles contaminaciones en el monómero. Para disolver el NIPAAm se necesita calentamiento a aproximadamente 30 °C; un calentamiento a temperaturas más altas puede promover la homopolimerización.

Después de disolver la NIPAAm se filtra a vacío y se somete a 0 °C durante 24 horas. Luego, al tener el NIPAAm precipitado en la mezcla de disolventes, se filtra nuevamente a vacío para retirar impurezas solubilizadas en el medio. Dicho procedimiento se repite hasta apreciar un color blanco característico en toda la muestra sometida a recristalización. Al llegar a este punto, se elimina la cantidad de la mezcla disolvente remanente empleando un desecador al vacío. El NIPAAm purificado se almacena en un recipiente ámbar para evitar el contacto con la luz.

4.1.1.2. Reacción de injerto de PNIPAAm sobre PP

Para este procedimiento se utilizaron películas de polipropileno (PP) provenientes de PEMEX, con un grosor de 60 µm, 71% de cristalinidad y un tamaño de 1.2 x 4.0 cm. Dichas películas fueron lavadas en metanol por 12 horas y secadas al vacío hasta tener un peso constante. La película de PP se coloca

dentro de un tubo de ensayo de vidrio Pyrex, al cual se le une otro tubo de menor diámetro (0.5 cm) por aplicación de calor, para formar una ampolla. Dicha ampolla se irradia en el Gamma beam 651 PT, en presencia de oxígeno a una dosis de 30 kGy y una intensidad de 10.9 kGy/h. Al terminar su tiempo de irradiación, a cada ampolla se le agregan 7 mL de disolución acuosa de NIPAAm 0.5 o 1.0 M, dependiendo de los porcentajes de injerto que se quieren obtener. Después se burbujea argón por 25 minutos para desplazar el oxígeno presente en la muestra y se sella la ampolla por aplicación de calor. Inmediatamente sellada la ampolla, se procede a depositarla en un baño de agua a 70 °C, a diferentes tiempos de reacción (30 min a 5 horas) para obtener porcentajes de injerto diferentes. Cuando termina el tiempo de reacción, se retira la ampolla del baño de agua y se abre. Rápidamente, después de sacar la película de la ampolla, se somete a lavados con agua destilada durante 36 horas para eliminar el homopolímero formado y adherido a la película. El agua del lavado se cambia constantemente para asegurar la eliminación de impurezas. Después de secar las películas a 50 °C en una estufa al vacío durante 36 horas, se miden los pesos finales y se comparan con los registrados inicialmente por el PP mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Injerto (\%)} = \left(\frac{W_f - W_0}{W_0} \right) \times 100$$

donde W_f es el peso final y W_0 es el peso inicial.

Cada película injertada se rotula con el código correspondiente y se almacenan para su posterior uso. La nomenclatura general asignada para estos productos es PP-g-PNIPAAm y los rótulos dados usan la letra I, haciendo alusión a la palabra injerto.

4.1.2. Paso 2: reticulación de cadenas de PNIPAAm injertadas sobre PP.

Los productos de la síntesis de redes a partir de las películas de PP injertadas con PNIPAAm se reconocen como net-PP-g-PNIPAAm. Se emplearon dos vías para generar los sistemas reticulados, las cuales son:

Reticulación con radiación gamma solamente: para esta reacción se coloca cada película de PP-g-PNIPAAm de interés, previamente pesada, sobre un tubo Pyrex. En seguida, se construye una ampolla uniendo un tubo de menor diámetro sobre el tubo Pyrex que contiene la película a reticular. A este recipiente se le agrega 7 mL de agua y se burbujea con argón por 15 minutos. Luego, se sella la ampolla por aplicación de calor, sin suspender el burbujeo con argón para evitar la entrada de oxígeno. Después del proceso de sellado, se irradia en el Gamma beam 651 PT a una dosis de 40 kGy y una intensidad de 10.8 kGy/h. Al terminar el tiempo de irradiación, se retira la película de la ampolla y se somete a procesos de lavados por 12 horas. Finalmente, se secan las películas reticuladas a 50 °C y se registran los pesos finales de cada una. Los rótulos asignados emplean la letra R, para representar películas reticuladas. En ellos también se añaden los porcentajes de injerto de las películas injertadas de las cuales provienen y la letra γ , lo cual significa que dichos materiales fueron reticulados únicamente con radiación gamma.

Reticulación con radiación gamma en presencia de agente reticulante BIS: El procedimiento es similar al anterior. La diferencia radica en que se agregan 7 mL de solución acuosa de BIS con concentración de 0.046 M (0.7 % w/v) a la ampolla, en lugar de adicionar solo agua. Los tiempos de burbujeo, la razón de dosis, la dosis, los procesos de secado y lavado son iguales que en la

reticulación con radiación gamma únicamente. La rotulación de las películas para su almacenaje es análoga al empleado en el método anterior, solo que para éste se añade la letra γ y la sigla BIS para simbolizar que dichos materiales fueron reticulados con radiación gamma en presencia de BIS.

4.1.3. Paso 3: síntesis de segunda red de PAAc sobre el sistema net-PP-g-PNIPAAm.

4.1.3.1. Purificación de ácido acrílico (AAc)

El AAc fue obtenido de Aldrich Chemical Company Inc. Milwaukee USA. Su purificación se realiza mediante destilación al vacío a una temperatura de 50 °C con la finalidad de eliminar los inhibidores contenidos en el compuesto, añadidos intencionalmente por los fabricantes para evitar su homopolimerización. En el proceso de destilación del AAc se obtiene inicialmente un líquido opaco, el cual se denomina cabeza de destilación. Este líquido se recoge en un recipiente aparte, sin hacer uso de él en las reacciones pertinentes, pues contienen una proporción alta de impurezas. El producto destilado que se emplea en los procesos de síntesis, se recoge cuando empieza a salir completamente transparente a través del tubo condensador. Por otro lado, la parte final del destilado se denomina cola de destilación. Esta es recogida en el mismo recipiente donde fue almacenada la cabeza, con el fin de ser recirculados en otras muestras a purificar.

4.1.3.2. Preparación de disolución AAc/BIS/DMF y AAc/BIS/H₂O

La concentración empleada de AAc en ambas disoluciones es de 25 % v/v. Por su parte, la concentración de BIS utilizada fue de 1.0 % w/w con respecto al peso total del AAc empleado. Al final, las diferencias entre cada una de estas disoluciones radica en el disolvente. Unas fueron aforadas con DMF, mientras que otras con agua, dependiendo de la reacción a ejecutar.

4.1.3.3. Síntesis de hidrogeles de PAAc

Con el fin de evaluar la formación de hidrogeles (redes poliméricas) a dosis de irradiación bajas y con diferentes disolventes, se irradiaron muestras que contuvieran AAc, para ello se emplearon disoluciones de AAc/BIS/DMF y AAc/BIS/H₂O. En este proceso se agregó 3 mL de cada disolución sobre tubos de 0.5 cm de diámetro sellados al calor en la parte inferior. Luego, se burbujeó con argón por 15 minutos y se sellaron los tubos con aplicación de calor, sin tratar de perder la atmósfera inerte. Después fueron irradiados en Gamma beam 651 PT a dosis de 2.5, 5.0 y 10 kGy, con una intensidad de 5.5 kGy/h. Al terminar el tiempo de irradiación, se presentó formación de hidrogeles. Cada uno de estos hidrogeles fue retirado de los tubos, cortados en forma de pastillas de aproximadamente 0.3 cm grosor y secados en un desecador al vacío. Los rótulos asignados para el almacenaje de estos polímeros constan de una letra H para simbolizar la palabra hidrogeles, y contienen datos como las dosis aplicadas y el disolvente empleado.

4.1.3.4. Preparación de la segunda red de PAAc sobre las redes de PNIPAAm injertadas sobre PP.

El producto final de esta reacción se reconoce como net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc. En este paso se procede a sintetizar la segunda red de PAAc en el interior de la red compuesta por el sistema net-PP-g-PNIPAAm ya sintetizado en el paso 2. Para dicho proceso se coloca la película de net-PP-g-PNIPAAm, previamente pesada, sobre un tubo de ensayo Pyrex cuyo extremo inferior se amolda al calor para estrechar sus paredes y lograr formar una forma cubica que impida que la película presente movimientos al agregar el disolvente y que en los procesos de hinchamiento se presenten enrollamientos de las mismas. Luego, con aplicación de calor se forma la ampollita por unión de un tubo de menor diámetro con el tubo Pyrex que contiene la película a modificar. Después de construir la ampollita, se calienta un punto intermedio de la misma para formar un ángulo de 90° ó un dispositivo en forma de L. Esto se hace con el fin de que la película mantenga una posición horizontal en el momento de ser irradiada, ya que de esta forma se evita la difusión del monómero desde la superficie y se obtiene mayor uniformidad en la síntesis de la red de PAAc sobre todo el sistema net-PP-g-PNIPAAm. Una vez realizado esto, se agregan 8 mL de disolución de AAc/BIS/DMF y se deja en hinchamiento por 12 horas. Luego, se retira la disolución de cada ampollita, permitiendo que la película net-PP-g-PNIPAAm mantenga permanezca hinchada con el monómero. Para ello, se congeló inmediatamente usando nitrógeno líquido y simultáneamente se aplicó vacío durante 15 minutos. Después de dicho tiempo se sellaron las ampollitas por aplicación de calor y se irradió rápidamente en el Gamma beam 651 PT a dosis de 2.5 kGy y con una intensidad de 5.5 kGy/h. Al terminar el tiempo de irradiación, se extrajo la película de las ampollitas y se sometieron a procesos de lavado con agua durante 3 días para remover el homopolímero adherido sobre la superficie de las películas. Los procesos de secado se llevaron a cabo a 40 °C, usando para ello una estufa al vacío. El peso de las películas producto fue registrado. Los rótulos asignados para estos materiales constan de las siglas IPN y demás códigos asignados a los sistemas net-PP-g-PNIPAAm de los que provienen.

4.2. Estudios de hinchamiento

Los estudios de hinchamiento se realizaron a 25 °C, en agua destilada. Para el mantenimiento de la temperatura se empleó un baño térmico con agua calibrado a 25 °C. Las películas a analizar fueron introducidas en recipientes de vidrio con aproximadamente 75 mL de agua. Luego, se registró el peso de las películas en intervalos de tiempo de cada 2 minutos, durante los primeros 20 minutos. Después, se tomaron medidas en intervalos de 5 minutos durante los siguientes 40 minutos, y luego, a intervalos de 10 minutos durante la siguiente hora. También se tomaron medidas de peso a las 24 horas para registrar alguna variación considerable. Los porcentajes de hinchamiento fueron evaluados por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \left(\frac{W_f - W_0}{W_0} \right) \times 100$$

donde W_f es el peso de la película hinchada y W_0 es el peso de la película en su estado seco.

Para los hidrogeles de PAAc, por presentar mayores capacidades de hinchamiento, se modificó los intervalos de tiempo en que se realizan las mediciones de peso: cada tres minutos durante los primeros 15 minutos, cada 5 minutos durante los siguientes 15 minutos, cada 15 minutos durante los 30 minutos restantes. Después, se midió cada 30 minutos durante las 3 horas siguientes, para finalmente, realizar las últimas mediciones cada 24 horas, durante 3 días más.

Los valores de tiempo límite de hinchamiento, requeridos para las demás pruebas que implican procesos de hinchamiento, fueron tomados como la unidad de tiempo a la cual el porcentaje de hinchamiento de las muestras analizadas no varía considerablemente o se mantiene constante.

4.3. Determinación de LCST

4.3.1. Determinación por hinchamiento

Para este proceso se colocaron las muestras previamente hinchadas hasta su valor límite en agua destilada, en un baño térmico estabilizado a 20 °C. Cada muestra se mantuvo en este medio a tiempos superiores a los valores encontrados de hinchamientos límites para cada película, para asegurar así, que las condiciones de equilibrio prevalezcan. Los tiempos elegidos para cada sistema sintetizado se encuentran consignados en la Tabla 4.1. Después de dicho tiempo se mide el peso de la película hinchada. Todo este procedimiento fue aplicado en igual forma para las siguientes temperaturas: 25, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 50 y 60 °C. Así, después de permanecer en cada medio, a su correspondiente temperatura, durante el tiempo especificado para cada película, se va incrementando el valor de la temperatura en el baño térmico. A la hora de manipular los resultados, el valor promedio del intervalo de temperaturas a la cual se presenta un cambio considerable en el hinchamiento de los materiales analizados, se toma como el valor de la LCST

Los hidrogeles de PAAc no fueron sometidos a este análisis por no contener el monómero sensible a la temperatura: el NIPAAm.

4.3.2. Determinación por ángulo de contacto

El análisis de ángulo de contacto se realizó en un equipo de análisis de forma de gota KRUSS DSA 100, en un rango de temperatura de 25 a 40 °C. Se realizaron en promedio 6 mediciones de ángulo de contacto para cada temperatura. El análisis fue efectuado a lo largo de la película, asegurándose de que la superficie estuviera totalmente seca. Al final, el valor promedio del rango de temperaturas a la cual se presenta un cambio considerable en el ángulo de contacto, se considera como el valor representativo para la LCST.

Nombre del sistema	Rótulos de las películas	Tiempo elegido para hinchamientos límites en la determinación de LCST (min)
PP-g-PNIPAAm (100 % de injerto)	I_{100}	30
PP-g-PNIPAAm (165 % de injerto)	I_{165}	30
PP-g-PNIPAAm (300 % de injerto)	I_{300}	60
net-PP-g-PNIPAAm (100 % de injerto)	$R_{100,\gamma}$	30
net-PP-g-PNIPAAm (100 % de injerto)	$R_{100,(\gamma+BIS)}$	30
net-PP-g-PNIPAAm (165 % de injerto)	$R_{165,\gamma}$	30
net-PP-g-PNIPAAm (165 % de injerto)	$R_{165,(\gamma+BIS)}$	30
net-PP-g-PNIPAAm (300 % de injerto)	$R_{300,\gamma}$	60
net-PP-g-PNIPAAm (300 % de injerto)	$R_{300,(\gamma+BIS)}$	60
net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	$IPN_{100,\gamma}$	90
net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	$IPN_{100,(\gamma+BIS)}$	90
net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	$IPN_{165,\gamma}$	90
net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	$IPN_{165,(\gamma+BIS)}$	90
net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	$IPN_{300,\gamma}$	180
net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc	$IPN_{300,(\gamma+BIS)}$	180

Tabla 4.1. Tiempos elegidos para los hinchamientos límites de las películas sintetizadas a cada valor de temperatura analizado, en la determinación de la LCST.

4.4. Estudio de reversibilidad térmica

El estudio de reversibilidad térmica fue realizado solamente sobre las IPNs net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc. Para ello se colocó en agua, a dos temperaturas diferentes, cada película previamente hinchada hasta su porcentaje límite. Una de las temperaturas escogidas está por arriba de la LCST determinada para estas películas (40 °C), mientras la otra se encuentra por debajo de este punto crítico (20 °C). Los tiempos empleados para la permanencia de las películas en cada medio fue igual a los reportados en la Tabla 4.1 para la determinación de la LCST. Los cambios de temperatura se realizaron en 4 ciclos repetitivos. El valor de la termosensibilidad se determinó por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Termosensibilidad } (S_T) = \frac{> (\%)H}{< (\%)H}$$

en donde $>(\%)H$ es el mayor porcentaje de hinchamiento y $<(\%)H$ es el menor valor de hinchamiento obtenido en el proceso.

4.5. Determinación de pH crítico

La determinación de pH crítico se realizó de forma similar a los estudios de determinación de LCST, solo que en lugar de cambiar los valores de temperatura, se cambiaron los valores de pH del medio. Para ello se prepararon soluciones Buffer de ácido cítrico/fosfato ácido de sodio monohidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Los valores de pH preparados y los volúmenes de disolución acuosa de ácido cítrico (0.1 M) y fosfato (0.2 M) empleados en la preparación de 100 mL de disolución buffer, se reportan en la Tabla 4.2. Este estudio fue aplicado solamente a las IPNs sintetizadas, por contener grupos carboxílicos en su estructura, puesto que en un ensayo sobre películas net-PP-g-PNIPAAm no se presentaron cambios significativos en el hinchamiento de estos materiales. Los tiempos de hinchamiento o de permanencia de las películas en cada pH son iguales a los reportados en la Tabla 4.1 para las IPNs sintetizadas.

pH	Volumen de Acido cítrico (0.1 M) empleado (mL)	Volumen de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.2 M) empleado (mL)	Resultado de pH medido en potenciómetro
2.2	98.0	2.0	2.19
3.0	79.4	20.6	3.05
3.8	64.4	35.6	3.83
4.6	53.2	46.8	4.62
5.0	48.4	51.6	5.04
5.4	44.2	55.8	5.37
5.8	39.6	60.4	5.84
6.2	33.8	66.2	6.25
7.0	17.6	82.4	7.05
8.0	3.6	96.4	8.03

Tabla 4.2. Valores de pH y cantidades requeridas de ácido cítrico y fosfato de sodio para la preparación de los buffer requeridos en la determinación de pH crítico.

La preparación de buffer a pH 9.0 se realizó tomando una cantidad determinada de disolución $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.2 M) y añadiéndole posteriormente una disolución de NaOH (0.2 M), hasta que el potenciómetro marcara el valor de 9.0.

4.6. Caracterización

Los análisis de IR fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100, con un aditamento especial para ATR. Las superficies de cada película fueron analizadas fácilmente con una punta de diamante que hace parte de este equipo. Dicha punta ejerce presión sobre el ATR.

La estabilidad térmica fue analizada en un equipo TGA Q50 TA Instruments, equipado con celda calibrada con Indio (In). El análisis se efectuó en atmósfera de nitrógeno. El programa de calentamiento fue de 10 °C/min, desde temperatura ambiente (25 °C) hasta 700 °C.

Los termogramas de DSC fueron obtenidos en un equipo DSC 2010 TA Instruments equipado con charolas de aluminio. Las muestras fueron analizadas en atmósfera de nitrógeno (con flujo de 60 cm³/min) y con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en un rango de 30 a 250 °C.

4.7. Estudios de carga y liberación de vancomicina

4.7.1. Calibración de vancomicina en UV-Vis

Con el fin de determinar las concentraciones de vancomicina absorbidas o liberadas en función del tiempo desde las IPNs sintetizadas, se llevó a cabo la determinación, en el equipo de UV-vis, de la curva patrón de disoluciones acuosas de vancomicina, a diferentes concentraciones. Las concentraciones empleadas fueron 0.02, 0.04, 0.08, 0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18 y 0.2 mg/mL. Todas estas disoluciones fueron preparadas por dilución en agua destilada de la mayor concentración (0.2 mg/mL). El equipo de UV-vis empleado fue un Varian Cary Model 100 UV-visible spectrophotometer (Varian Associates), los blancos empleados fueron de agua destilada y la absorción de vancomicina fue medida a 280 nm.

4.7.2. Carga de Vancomicina sobre las IPNs sintetizadas

Para la carga y liberación de vancomicina se emplearon todos los sistemas de IPNs sintetizados. Para el proceso de carga, en primera instancia, cada película de IPN fue sumergida a pH 8.0 durante 5 horas para generar la ionización de grupos carboxilos sobre las cadeanas, y estimular así un mayor hinchamiento de los polímeros en medios acuosos. Luego, después de un intenso proceso de secado (a 40 °C en estufa al vacío), cada película fue cortada en cuatro partes iguales, pesadas y depositadas en tubos de ensayo con 5 mL de disolución acuosa de Vancomicina (0.4 mg/mL), a temperatura ambiente. Cada 24 horas se midió la absorción de todas las disoluciones, hasta completar 72 horas. Inmediatamente después de este tiempo, se retiraron los polímeros de las disoluciones y se sometieron a secado a 40 °C.

4.7.3. Liberación de Vancomicina desde las IPNs sintetizadas

Para la liberación se escogieron dos soluciones buffer con los siguientes valores de pH: 1.2 y 7.4. Para su preparación se siguió las recomendaciones de la USP.^[106] En la Tabla 4.3 se reportan las

composiciones y componentes empleados en dicha preparación. La temperatura utilizada para realizar el estudio fue de 37 °C (temperatura promedio del cuerpo humano). Para mantener la temperatura de los medios de liberación constante sobre este valor, se utilizó un baño térmico. Cada polímero fue depositado en 5 mL de solución buffer al pH indicado y los valores de absorbancia en UV-vis fueron medidos cada 15 minutos durante las dos primeras horas, cada 30 minutos durante las 2 horas siguientes y cada 60 minutos durante otras 4 horas. También se midió la absorbancia a las 24 horas de empezar el análisis.

pH	Componentes	Volumen empleado (mL)	Volumen total de solución (mL)	Resultado de pH medido en potenciómetro
1.2	HCl (0.2 M)	85.0	Se afora con agua hasta 200 mL	1.19
	KCl (0.2M)	20.6		
7.4	KH ₂ PO ₄ •H ₂ O (0.2 M)	50	Se afora con agua hasta 200 mL	7.41
	NaOH (0.2 M)	39.1		

Tabla 4.3. Componentes empleados para la preparación de soluciones buffer a pH 1.2 y 7.4

4.8. Pruebas adicionales

4.8.1. Reacción de injerto de PAAc sobre PP

Para corroborar que en la reacción de síntesis de redes interpenetrantes de PAAc sobre el sistema net-PP-g-PNIPAAm no se presentan reacciones adicionales de injerto de PAAc sobre PP, se sometieron a irradiación películas de polipropileno, bajo condiciones similares a las que fueron sintetizadas las redes poliméricas de PAAc en las IPNs e hidrogeles. Para ello se construyó la ampollita en forma de L con películas de PP en su interior, y se dejaron 12 horas sobre 8 mL de disolución AAC/BIS/DMF. Después de dicho tiempo, para unos sistemas se retiró la disolución y se sometieron las ampollitas a vacío durante 15 minutos, mientras que para otros, se dejó el contenido total de la disolución y se sometieron a vacío, también por 15 minutos. Luego, se irradiaron en Gamma beam 651 PT a dosis de 2.5, 5.0 y 10 kGy y con una intensidad de 5.5 kGy/h. Al terminar el tiempo de irradiación programado para cada película, fueron retiradas de las ampollitas, se sometieron a lavados para eliminar el homopolímero adherido a la superficie y se secaron a 40 °C. Al final de este proceso se registraron los pesos de las películas para compararse con su peso inicial mediante la ecuación para medir el porcentaje de injerto:

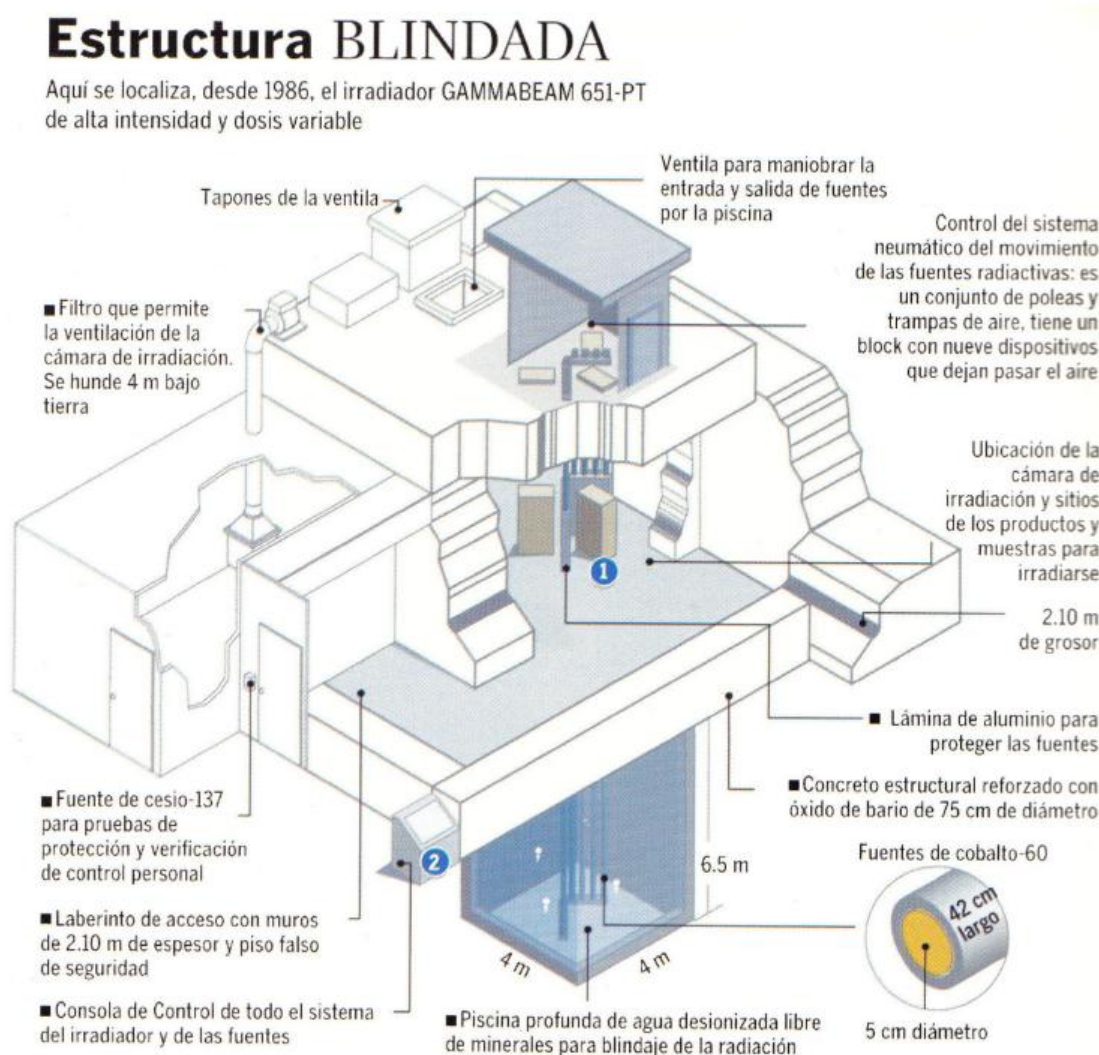
$$\text{Injerto (\%)} = \left(\frac{W_f - W_0}{W_0} \right) \times 100$$

donde W_f es el peso final y W_0 es el peso inicial.

4.8.2. Reacción de injerto de PAAc sobre cadenas de PNIPAAm

Para corroborar que bajo las condiciones de reacción en que se sintetizan las redes de PAAc sobre los sistemas net-PP-g-PNIPAAm no se generan reacciones de injerto de PAAc sobre las cadenas de PNIPAAm injertadas previamente en PP, se realizó la siguiente prueba: se tomaron dos películas del

sistema PP-g-PNIPAAm con 340 % de injerto, se colocaron a hinchar en 8 mL disolución AAC/BIS/DMF durante 12 horas para después continuar con los demás pasos requeridos en la síntesis de redes de PAAc. Sin embargo, antes de someterse a irradiación, se observó formación y desprendimiento de gel sobre las películas injertadas, debido al gran hinchamiento que presentan las cadenas de PNIPAAm en DMF. Esto hizo que replanteáramos el experimento de la siguiente forma: se tomaron varias películas del sistema PP-g-PNIPAAm entre 327 y 345 % de injerto, se colocaron a hinchar durante 12 horas en 8 mL de disolución AAC/H₂O (25 % v/v, en ausencia de BIS). Después de dicho tiempo, se retiró la disolución y se sometió la película hinchada a 15 minutos de aplicación de vacío. Luego de sellar la ampollita (que fue construida en forma de L) se irradió en Gamma beam 651 PT a dosis de 2.5, 5.0 y 10, 20 y 30 kGy. Al terminar el tiempo de irradiación, todas las películas fueron extraídas y sometidas a los correspondientes procesos de lavado y secado. La variación final en peso se considera como prueba para corroborar si el PAAc realmente se injerta sobre las cadenas de PNIPAAm bajo las condiciones de reacción empleadas.



Fuente: Dr. Epifanio Cruz Zaragoza del Instituto de Ciencias Nucleares UNAM

Figura 4.1: Esquema del Gamma beam 651 PT.

4.9. Fuente de radiación

La fuente de irradiación que se empleó en esta investigación fue el Gamma beam 651 PT, ubicado en el Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la UNAM. Presenta una actividad aproximada de 70,000 Ci (octubre de 2008) y fue diseñado por Nordion International Inc (Figura 4.1).

Capítulo 5

Análisis de resultados

En el Esquema 5.1 se muestra la ruta sintética planteada para la construcción de la IPN objeto de nuestro estudio: las redes de PAAc interpenetradas sobre redes de PNIPAAm injertadas sobre PP (net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc). Su síntesis secuencial incluye el uso de radiación gamma en cada uno de los pasos propuestos. Estos se clasifican de la siguiente manera:

Paso 1. Síntesis del copolímero de injerto PP-g-PNIPAAm empleando el método de preirradiación oxidativa.

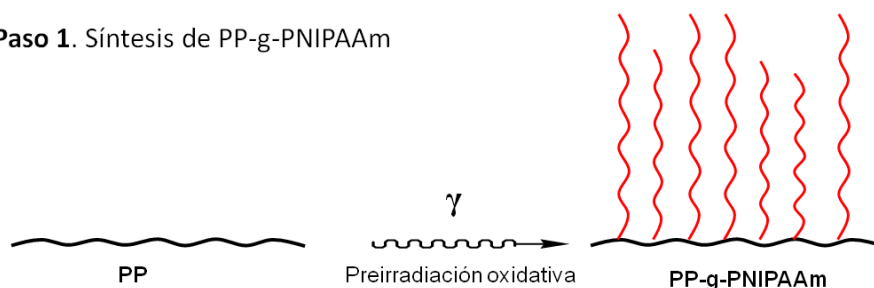
Paso 2. Reticulación de PP-g-PNIPAAm por medio de radiación gamma, usando el método directo, con y sin la presencia de agente reticulante BIS. Los sistemas sintetizados de esta manera se denominarán net-PP-g-PNIPAAm.

Paso 3. Formación de la red de PAAc (net-PAAc) por polimerización y reticulación del AAc con radiación gamma, empleando el método directo. Para producir el sistema general de redes interpenetradas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc, la síntesis de net-PAAc se llevó a cabo en el interior de la matriz polimérica net-PP-g-PNIPAAm.

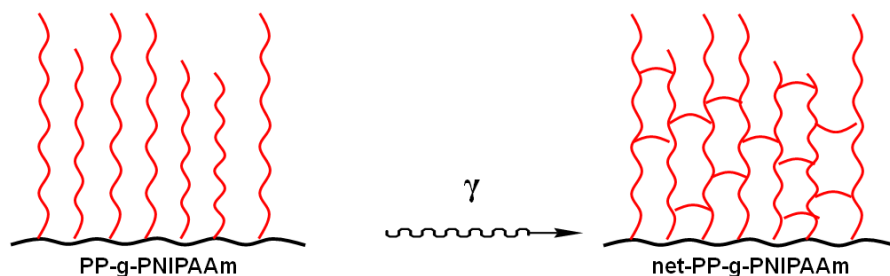
La síntesis de esta IPN ya fue reportada previamente por Ruiz, Bucio y colaboradores.^[40] La variación importante de la presente investigación con respecto a dicho reporte se centra en la inclusión de radiación gamma para llevar a cabo la construcción de la segunda red de PAAc (paso 3 de Esquema 5.1), en lugar de emplear iniciadores químicos. No obstante, las condiciones de reacción escogidas para la síntesis de PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm coinciden totalmente con las reportadas por Ruiz para la síntesis de los mismos sistemas. Nuestra elección y adaptación de dichas

condiciones se realizó en base a los excelentes resultados reportados, y fueron aplicadas con fines exclusivamente comparativos.

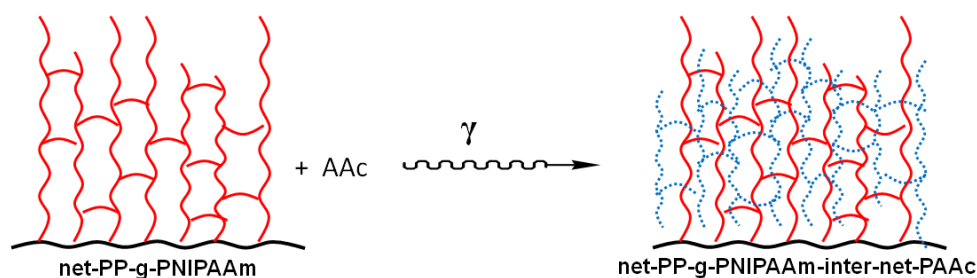
Paso 1. Síntesis de PP-g-PNIPAAm



Paso 2. Reticulación de PP-g-PNIPAAm



Paso 3. Síntesis de red de PAAC sobre net-PP-g-PNIPAAm



Esquema 5.1: Ruta de síntesis de la IPN net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAC.

5.1. Síntesis de IPNs

5.1.1. Paso 1: síntesis de injertos de PNIPAAm sobre PP

La reacción de copolimerización de injerto de NIPAAm sobre PP fue iniciada por radicales libres, producto de la interacción del PP con radiación γ , empleando el método de preirradiación oxidativa. Las condiciones de reacción inicialmente empleadas en la síntesis de los diferentes sistemas PP-g-NIPAAm se resumen en la Tabla 5.1.

La preferencia en el uso del método de preirradiación oxidativa para llevar a cabo reacciones de injerto sobre películas hidrofóbicas como el PP, se hace evidente al considerar que con éste mecanismo se evita la producción de altas proporciones de homopolímero, lo que a su vez interfiere positivamente en los rendimientos de injerto obtenidos. La alta formación de homopolímero en el método directo es además facilitada por el uso de disoluciones monoméricas acuosas, ya que estos medios inducen la formación de radicales H^{\bullet} y OH^{\bullet} derivados de la radiolisis del agua, los que a su vez, pueden llegar a inducir específicamente la polimerización en cadena de las moléculas insaturadas contenidas en el medio.

Variable	Valor
Razón de dosis	10.9
Dosis	30 kGy
Concentración de NIPAAm	0.5 y 1.0 M
Temperatura de reacción	70 °C
Tiempo de reacción	30 – 300 min

Tabla 5.1: Condiciones de reacción para la síntesis de PP-g-PNIPAAm.

En algunos casos, la producción de una alta concentración de homopolímero dificulta el aislamiento de la película injertada del medio irradiado. Este factor depende de las propiedades del homopolímero formado a la dosis e intensidad de radiación y elegidas para la reacción. Además, la irradiación directa sobre el monómero (NIPAAm) y la matriz polimérica a injertar (PP), podría conducir a (1) la polimerización y reticulación exclusiva del monómero o (2) a la reticulación prematura de las cadenas ya injertadas sobre la superficie. Cualquiera de estos dos eventos dificulta la cuantificación final del porcentaje de cadenas injertadas sobre la matriz polimérica. Esto se soporta con las investigaciones ya reportadas sobre la irradiación de NIPAAm en medios acuosos. Nagaoka, por ejemplo, sintetizó hidrogeles de PNIPAAm empleando radiación γ para inducir la polimerización y entrecruzamiento de las cadenas poliméricas.^[108] En esta investigación, la irradiación se aplicó directamente a disoluciones acuosas de NIPAAm (10% w/w), empleando dosis entre los 20 y 200kGy. La dosis de incipiente gel (Dg), que representa la dosis en la cual se presenta la primera formación de gel debido al entrecruzamiento de las cadenas del polímero, fue encontrada a 71 Gy para los sistemas sintetizados. No obstante, también reportaron que a dosis menores a 20 kGy predomina siempre la formación de geles, aunque con muy baja resistencia mecánica.

Por su parte, Bucio y colaboradores sintetizaron hidrogeles de NIPAAm por radiación gamma, empleando tres métodos diferentes: (a) irradiación directa de solución acuosa de NIPAAm (10% w/w); (b) irradiación de solución acuosa de NIPAAm (10% w/w) en presencia de agente reticulante BIS (0.3% w/w); y (c) con irradiación directa sobre NIPAAm en estado sólido, compactado a diferentes valores de presión.^[89] Las muestras fueron irradiadas a dosis entre 5 y 200 kGy, encontrándose valores bajos de Dg (0.18 kGy para los polímeros reticulados con BIS; 0.37 kGy para los reticulados sin emplear agente reticulante; y 9.4 kGy para las muestras irradiadas en estado sólido). En general, dichos resultados indican que la polimerización y reticulación simultánea de NIPAAm para formar hidrogeles puede promoverse a muy bajas dosis de irradiación, con lo que se prevé que una posible reacción de

copolimerización entre PP y PNIPAAm no se originaría eficientemente con el método directo, pues la producción de una alta proporción de homopolímero no se considera rentable. De manera general, las reacciones de copolimerización entre monómeros insaturados y superficies poliméricas por éste método exige dosis relativamente altas.

Aunque no se discutirá aún el efecto del agente reticulante sobre las propiedades del polímero, se considera, en base a estos trabajos previos, de que la mejor manera de realizar la síntesis del copolímero de injerto PP-g-PNIPAAm, es haciendo uso del método de preirradiación oxidativa. Las condiciones adecuadas para obtener porcentajes de injerto altos en las reacciones de copolimerización de NIPAAm sobre PP, por preirradiación oxidativa, fue estudiada Bucio y colaboradores.^[108]

5.1.1.1. Mecanismo de reacción de síntesis de PP-g-PNIPAAm.

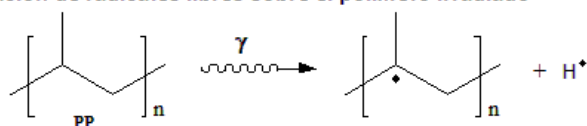
En esencia, el mecanismo de reacción para la copolimerización de injerto entre PP y PNIPAAm es igual al mostrado anteriormente en el esquema general del método de preirradiación oxidativa (Capítulo 3, Esquema 3.19). En el Esquema 5.2 se presenta la primera parte del mecanismo implicado en la copolimerización: la formación de dialquilperóxidos e hidroperóxidos sobre las cadenas de PP.

La primera parte del mecanismo incluye la generación de radicales libres sobre el PP por interacción con la radiación gamma. Por cuestiones de estabilidad, el radical libre ubicado en el átomo de carbono terciario de la molécula de PP es la especie reactiva predominante (Esquema 5.2 (1)). La generación de éste radical por rompimiento del enlace C-H origina la liberación de hidrógeno (H_2) con un rendimiento radioquímico de 2.78 moléculas/100 eV. No obstante, la probabilidad de romper el enlace C-C entre el grupo metilo ($-CH_3$) y el carbono terciario de la molécula de PP es menor por adquirir un grado de estabilidad desfavorable y por involucrar la liberación de CH_4 con un rendimiento igual a 0.07 moléculas/100 eV, lo que hace que este proceso de ruptura sea menos viable que el primero. En general, la ventaja del proceso que incluye la liberación de H_2 , a diferencia con uno que produzca CH_4 , es que garantiza la rápida difusión y eliminación de éstas moléculas biatómicas del sistema. Por su parte, el CH_4 , al difundir de manera más lenta puede originar la recombinación del radical metilo ($CH_3\cdot$) con las cadenas activadas para regenerar nuevamente la estructura inicial del PP.

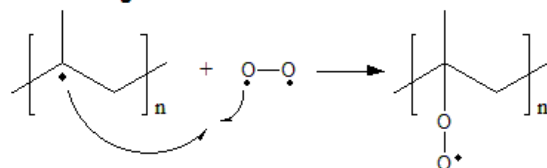
La formación de radicales libres sobre las cadenas de PP provoca la reacción con oxígeno para la producción de radicales peroxi (Esquema 5.2 (2)). Existen dos opciones de combinación radicalaria posibles para estas especies reactivas: la recombinación de dos radicales peroxi para formar un dialquilperoxi (Esquema 5.2 (3.1)) y la combinación entre un radical peroxi y un radical de hidrógeno para obtener hidroperóxidos (Esquema 5.2 (3.2)).

En el Esquema 5.3 se muestra la segunda parte del mecanismo de síntesis de PP-g-PNIPAAm. En ella se promueve la iniciación de la polimerización del NIPAAm sobre la superficie de PP por descomposición térmica de los peróxidos e hidroperóxidos que fueron formados en el paso anterior. Dicha descomposición se representa como el rompimiento homolítico de los dialquilperóxido e hidroperóxidos para generar radicales alcoxi, los cuales se adicionan a las partes insaturadas de las moléculas del monómero para iniciar la polimerización en cadena del mismo. Se resalta que la unión de injerto entre PP y PNIPAAm queda establecida por un enlace de tipo éter.

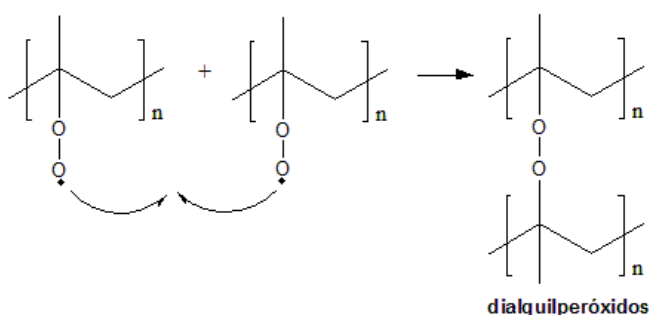
1. Formación de radicales libres sobre el polímero irradiado



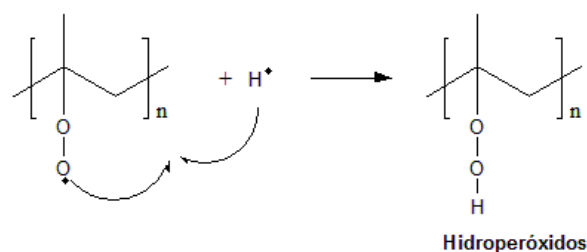
2. Reacción con oxígeno



3.1 Formación de dialquilperóxidos



3.2 Formación de hidroperóxidos

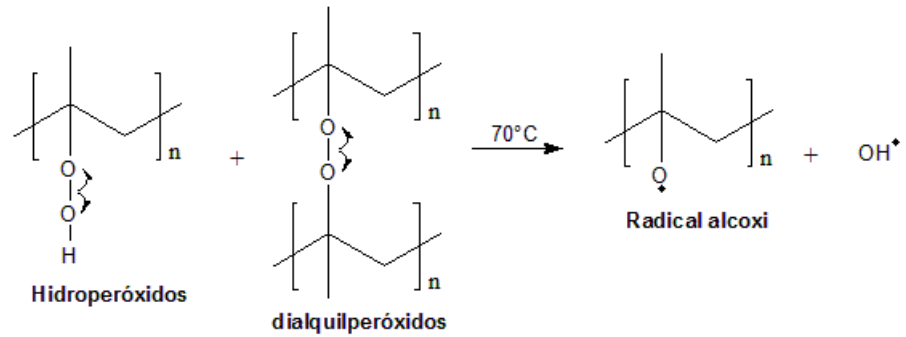


Esquema 5.2: Mecanismo de formación de dialquilperóxidos e hidroperóxidos sobre el PP.

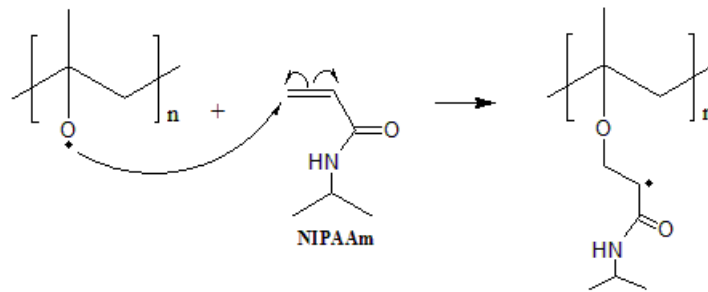
No obstante, la formación de radicales hidroxilo (OH•) en la descomposición térmica de los hidroperóxidos puede también iniciar la polimerización del monómero, generando así el homopolímero. Sin embargo, esta especie es generada en todo el sistema en una menor proporción que los radicales alcoxi, por lo que el promedio de cadenas injertadas resulta mayor que la cantidad de homopolímero producido (Esquema 5.3). Por otra lado, existe la probabilidad de que cadenas activas (con radicales libres) de homopolímero en continuo crecimiento, se recombinen con macrorradicales de la matriz a injertar, lo que resulta en la obtención de cadenas injertadas de mayor longitud.

En el Esquema 5.4 se presenta el mecanismo de propagación de la polimerización en cadena de NIPAAm sobre PP. En este paso las especies activas son adicionadas sucesivamente sobre las moléculas monoméricas, originando el crecimiento de las cadenas injertadas.

4. Descomposición termica de dialquilperóxidos e hidroperóxidos

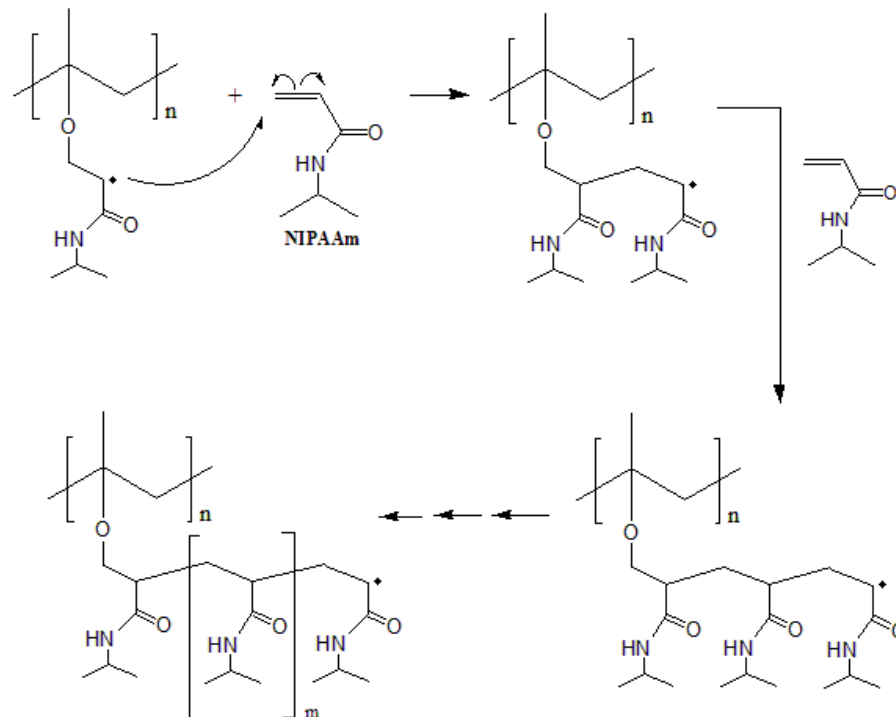


5. Iniciación de polimerización de NIPAAm



Esquema 5.3: Mecanismo de iniciación de polimerización de NIPAAm sobre PP

6. Propagación en cadena de PNIPAAm



Esquema 5.4: Mecanismo de propagación en cadena de PNIPAAm sobre PP.

La parte final del mecanismo de síntesis de PP-g-PNIPAAm involucra la terminación de la polimerización (Esquema 5.5). La terminación puede llevarse a cabo por la combinación de dos macroradicales o por el mecanismo de desproporción. La primera induce la formación de cadenas más largas y el incremento del peso molecular del polímero (Esquema 5.5 (7.1)). En la terminación por desproporción se obtiene al final dos macromoléculas, una con un doble enlace en su grupo terminal y la otra con sus enlaces totalmente saturados. No obstante, tampoco se descarta que la terminación por la unión de un radical polimérico con un radical hidroxilo contenido en el medio (producido en la descomposición térmica de los hidroperóxidos) pueda llevarse a cabo, aunque sí se asegura que la probabilidad de ocurrencia de éste evento es mínima debido a que la proporción de radicales OH[•] es menor que la de los macroradicales.

5.1.1.2. Cinética de injerto.

Evidentemente, bajo las condiciones de reacción establecidas se efectuó la copolimerización de injerto de las cadenas de PNIPAAm sobre PP. Esto fue comprobado por el incremento en peso de las películas sometidas a reacción, el cual se cuantifica con la siguiente ecuación:

$$\text{Cantidad de Injerto (\%)} = \frac{(W_f - W_0)}{W_0} \times 100$$

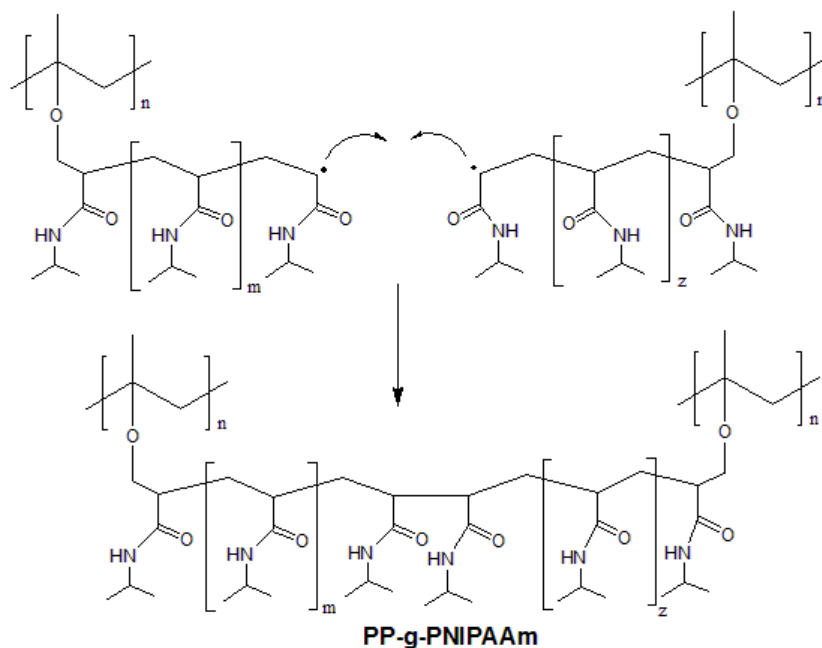
donde W_f es el peso de la película injertada y W_0 es el peso inicial de la película de PP antes de someterse a la reacción.

En general, la modificación por copolimerización de injerto sobre superficies poliméricas también es visible con cambios en las propiedades físicas del material de partida. En nuestro caso, el aparente aumento en la opacidad, capacidad de absorción de agua y rigidez en su estado seco, demuestran que la reacción de copolimerización sobre el PP se llevó a cabo eficientemente.

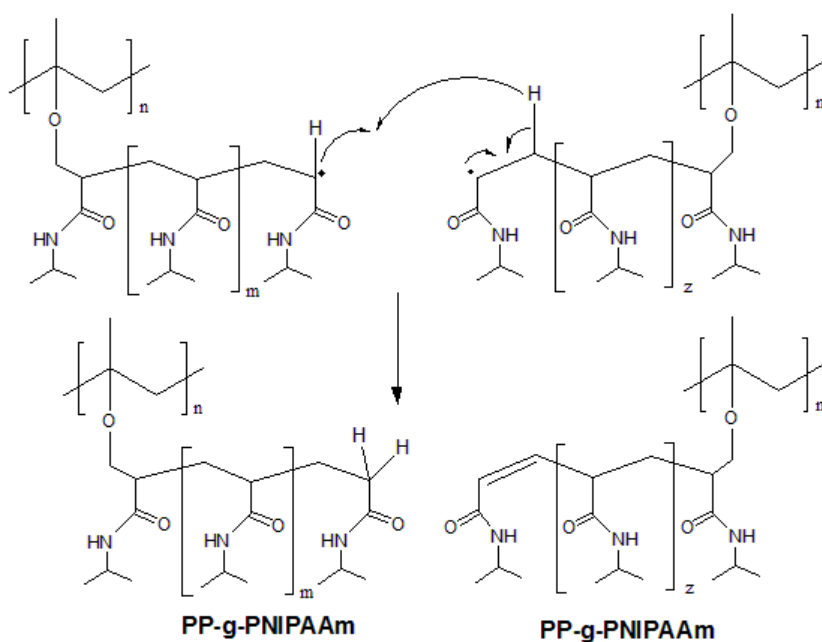
No obstante, la variable principal sobre las condiciones de polimerización escogidas fue el tiempo medido de reacción entre la disolución de NIPAAm y la película de PP previamente irradiada, a una determinada temperatura (70°C). En esta etapa es donde se llevan a cabo los mecanismos de iniciación, propagación y terminación de la polimerización de NIPAAm sobre PP, los cuales fueron expuestos anteriormente (Esquemas 5.3, 5.4 y 5.5). Por consiguiente, de acuerdo con lo esperado, al final se obtuvieron diversos porcentajes de injertos que aumentaban con el incremento del tiempo de reacción hasta alcanzar un valor límite.

Lo anterior se explica considerando que un mayor tiempo en el medio de reacción incrementa la proporción de descomposición térmica de los dialquilperóxidos e hidroperóxidos formados en el PP por la interacción previa con la radiación, lo que aumenta los sitios activos sobre los cuales se pueden propagar más cadenas de NIPAAm sobre la superficie. Un incremento en el tiempo de reacción también induce la polimerización de un número mayor de moléculas de monómero sobre las cadenas injertadas en crecimiento, logrando así un aprovechamiento máximo de la concentración monomérica empleada. Por ello, al considerar ésta variable, se puede considerar que a tiempos largos de reacción se obtienen copolímeros con un mayor número de cadenas injertadas y con una longitud o peso molecular mayor a las obtenidas en tiempos relativamente bajos.

7.1 Terminación por combinación



7.2 Terminación por desproporción



Esquema 5.5: Mecanismo de terminación de polimerización de NIPAAm sobre PP.

Nuestro objetivo es el de sintetizar IPNs con carácter inteligente y aplicarlos en la liberación local de vancomicina, lo que requiere la modificación de la superficie de PP, sin alterar sus propiedades mecánicas de manera considerable. Por ello, la obtención de materiales con poca resistencia a la tracción o altamente quebradizos en su estado seco, durante el primer paso de síntesis, no

representa una buena alternativa para tal aplicación. Así, los sistemas PP-g-PNIPAAm sintetizados en nuestra investigación con un porcentaje de injerto superior a 180% presentan propiedades mecánicas poco aptas para una aplicación biomédica. Esto se comprende al considerar que en los materiales modificados cuya composición mayor está conformada por las cadenas introducidas o injertadas (por ejemplo, polímeros injertados con porcentajes mayores a 200%), las propiedades físicoquímicas y mecánicas de dicho sistema serían gobernadas principalmente por el componente en mayor proporción. Por consiguiente, se ha encontrado que una alta incorporación de monómeros hidrofílicos en un material conllevan a un incremento en su capacidad de absorción de agua, pero empobrecen a su vez, las propiedades mecánicas inicialmente presentadas en el polímero aún sin modificar. Por el contrario, el incremento de hidrofobicidad en un material aumenta su resistencia mecánica, pero disminuye su afinidad con las moléculas de agua, lo que reduce su aplicación en sistemas que requieran difusión de agua o involucren entornos biológicos (biocompatibilidad).

La solución a esta problemática se centra en alcanzar un equilibrio en las propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas del polímero. Así, los sistemas PP-g-PNIPAAm sintetizados que mejor se adaptan a los requerimientos básicos de la aplicación, son aquellos que en el primer paso de la síntesis de las IPNs contienen un 50, 100 y 165% de injerto de PNIPAAm sobre PP. Por ello, nuestra atención se centró en la síntesis de estos materiales. No obstante, para efectos comparativos, también se presentó un notable interés en la obtención de sistemas PP-g-PNIPAAm con un porcentaje de injerto de 300%, ya que IPNs con porcentajes de injerto superiores a esta cantidad fueron sintetizados por Ruiz, Bucio y colaboradores.^[40]

Para lograr sintetizar de forma reproducible los sistemas PP-g-PNIPAAm con 50, 100, 165 y 300% de injerto, fue necesario estudiar la cinética de la reacción de copolimerización de PNIPAAm sobre PP, para con ello elegir los tiempos de reacción requeridos para producir dichos porcentajes. En la Figura 5.1 se presenta el estudio de la cinética de injerto sobre dos concentraciones de disolución acuosa de NIPAAm: 0.5 y 1.0 mol/L. En ella se observa que los porcentajes de injerto aumentan con el tiempo y que a aproximadamente a partir de los 150 minutos de reacción, los porcentajes de injerto no varían drásticamente, alcanzando valores constantes principalmente para concentraciones de NIPAAm de 0.5M.

A mayor concentración de NIPAAm se presentan mayores porcentajes de injerto. Esto se atribuye a que una mayor proporción de moléculas de monómero en el medio aumenta la probabilidad de que éstas sean adicionadas a los sitios activos de la superficie de PP o a las respectivas cadenas injertadas de NIPAAm en actividad o crecimiento progresivo.

En general, las condiciones de reacción replanteadas para la síntesis de los sistemas estudiados en ésta investigación se reportan en la Tabla 5.2. Se resalta que para la preparación de cada uno de estos sistemas se utilizó el método de preirradiación oxidativa, con una razón de dosis (I) de 10.9 kGy/h, una dosis de 30kGy y una temperatura de reacción de 70°C. Estas condiciones son similares a las empleadas por Ruiz en su reporte.^[40] Los porcentajes de injerto reportados en la Tabla 5.2 representan valores promedios de varias películas injertadas sobre dicho valor. Por ejemplo, películas con resultados de injerto de 48, 50, 52 y 55 % integran el conjunto de sistemas denominado I₅₀, con un valor aproximado de 50 % de injerto. La elección de estos conjuntos de películas se realizó eligiendo valores sobre un rango limitado y restringido de cantidades porcentuales de injerto.

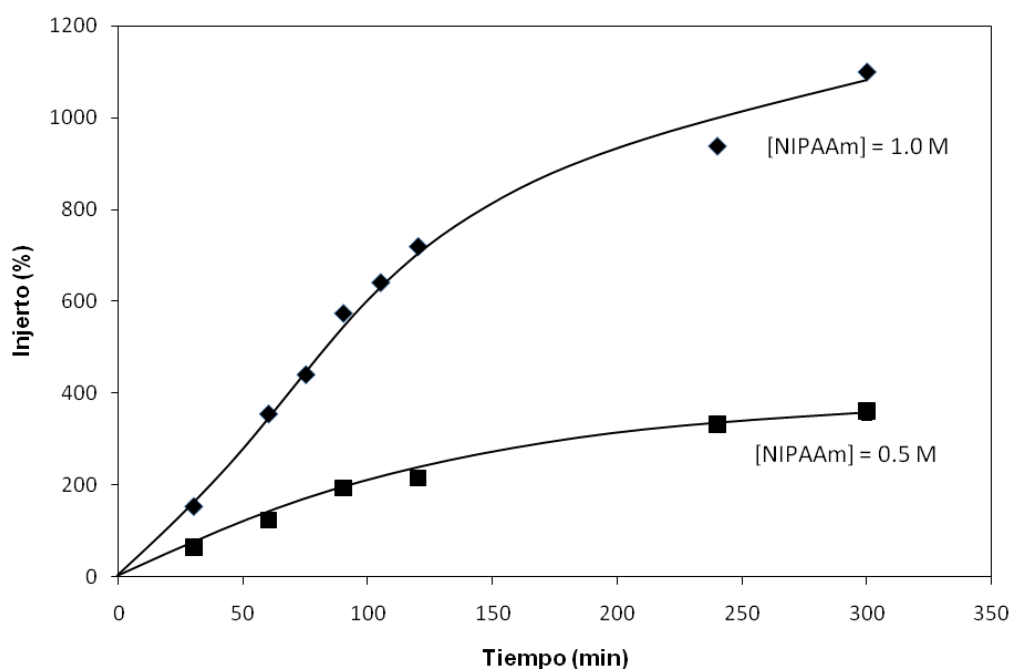


Figura 5.1: % de injerto de PNIPAAm sobre PP en función del tiempo de reacción.

Nombre asignado al Sistema PP-g-PNIPAAm	% injerto	Concentración de NIPAAm (mol L ⁻¹)	Tiempo de reacción (min)
I ₅₀	50	0.5	45
I ₁₀₀	100	0.5	60
I ₁₆₅	165	0.5	75
I ₃₀₀	300	1.0	50

Tabla 5.2: Clasificación de los sistemas PP-g-PNIPAAm elegidos para nuestro estudio y las condiciones de reacción empleadas en su síntesis.

La cinética de hinchamiento en agua, la respuesta a los cambios de temperatura y la caracterización por espectroscopía IR, ángulo de contacto y calorimetría diferencial de barrido (DSC) para estos sistemas, se tratará en apartados posteriores.

5.1.2. Paso 2: síntesis de net-PP-g-PNIPAAm

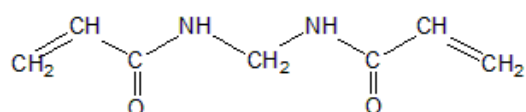
El uso de radiación ionizante en la síntesis de los hidrogeles de NIPAAm sintetizados por Bucio y colaboradores, evidenció características importantes en la reticulación estimulada por la radiación

gamma y la reticulación efectuada de manera combinada entre la radiación γ y agentes reticulantes.^[89] Según los resultados obtenidos en su investigación, la reticulación estimulada por radiación gamma en presencia de un agente reticulante, como el BIS, disminuye el valor Dg (0.18 kGy) en el polímero, comparado con el entrecruzamiento originado sólo por radiación (0.73 kGy). Esto significa que el uso de agentes reticulantes conduce más fácilmente a la formación de redes poliméricas. No obstante, se ha encontrado que la reticulación originada por la ayuda de estos compuestos y la radiación, producen estructuras más rígidas, con densidades de reticulación (cantidad de reticulación por área del polímero) más altas y longitudes de cadena entre cada entrecruzamiento más cortas que las obtenidas por la reticulación exclusivamente estimulada por irradiación gamma.

En nuestro caso, una vez injertadas las cadenas de PNIPAAm sobre PP, se procede a reticularlas con el uso único de radiación gamma para algunos sistemas y con el efecto combinado γ -BIS para los otros. Así como se mencionó anteriormente, es importante resaltar que la formación de la red polimérica a partir de las cadenas ya injertadas de PNIPAAm es mucho más fácil y efectiva que tratar de injertar cadenas previamente reticuladas de PNIPAAm sobre PP. Dicha facilidad hace inferencia a los requerimientos energéticos para llevar a cabo estos procesos.

Para sintetizar los sistemas net-PP-g-PNIPAAm se utilizó el método directo de irradiación. Para la reticulación con radiación γ se sumergió la película injertada en agua y se irradió en atmósfera inerte. Para la reticulación combinada γ -BIS se empleó disolución acuosa altamente diluida de BIS (0.046 M) e irradiación directa en atmósfera inerte. La dosis empleada para esta finalidad fue de 40 kGy.

Un agente reticulante por lo regular contiene varios grupos reactivos en su estructura química. Para la polimerización en cadena iniciada por radicales libres, los agentes reticulantes, como el BIS, contienen por lo menos dos enlaces insaturados, para generar así, la propagación de las cadenas en cada uno de ellos. En el Esquema 5.6 se representa la estructura química del BIS, un agente reticulante empleado comúnmente en la síntesis de hidrogeles.

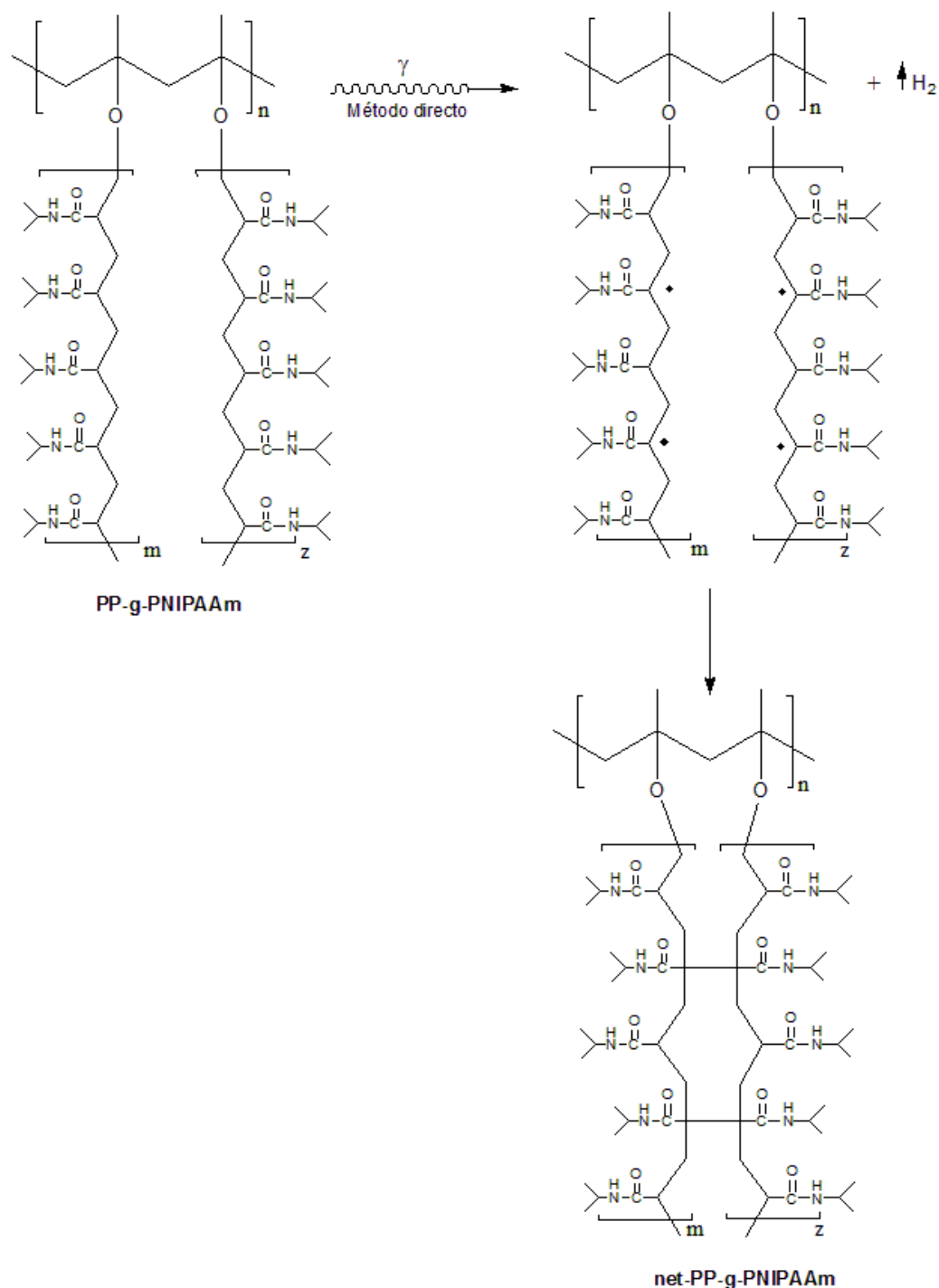


Esquema 5.6: Estructura química de la N,N'-metilenbisacrilamida (BIS).

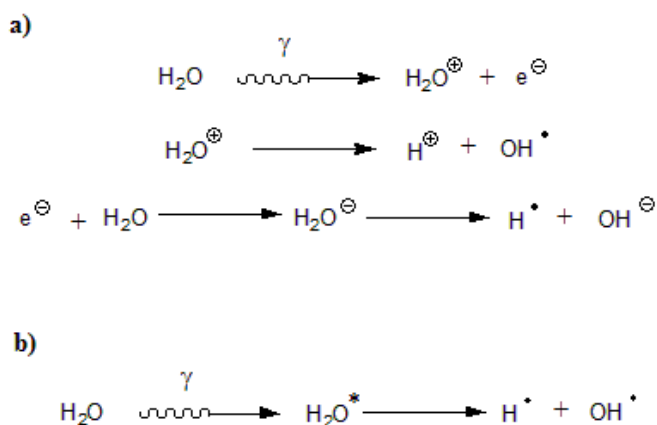
En el Esquema 5.7 se presenta el mecanismo de reticulación de dos cadenas hipotéticas de PNIPAAm injertadas sobre PP, por interacción con radiación gamma. La reticulación se origina en puntos aleatorios sobre cualquier par de cadenas en toda la macromolécula. El rompimiento homolítico de enlaces C-H en los carbonos terciarios de las cadenas de PNIPAAm es el más probable por la estabilidad de los radicales libres generados.

La difusión de H₂ desde el sistema se promueve por la recombinación de radicales hidrogeno (H \cdot). Este proceso se facilita por la gran cantidad de especies radicalarias generadas por la radiólisis del agua, ya que las posibilidades de recombinación de estos radicales aumenta. La reacción en general y las especies formadas por la interacción del agua con la radiación se muestran en el Esquema 5.8 (a).

En la radiólisis de agua existe también la posibilidad más directa de formar los radicales libres con la sola excitación inducida a partir de la radiación de una molécula de agua (Esquema 5.8 (b)). Los fenómenos que se producen al excitarse la molécula de agua, no son bien conocidos, pero teóricamente es posible la disociación de ésta en radicales H· y OH·.

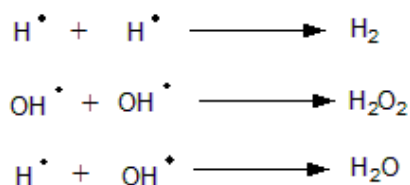


Esquema 5.7: Mecanismo de síntesis de net-PP-g-PNIPAAm por irradiación gamma.



Esquema 5.8: Radiolisis del agua.

En general, los iones hidroxilo y los protones derivados de esta reacción tienden a atraerse rápidamente, neutralizándose y formando de nuevo agua. Los radicales se distribuyen de forma heterogénea a lo largo de la trayectoria de radiación, dependiendo de la transferencia lineal de energía de radiación. La mayor parte de ellos, incluyendo los radicales H[•] generados por la ruptura del enlace C-H en el polímero, se pierden en reacciones de acople combinándose como lo indica el Esquema 5.9. Así, el agua se caracteriza entonces por ser un excelente intermediario en la reticulación, por irradiación gamma, de cadenas injertadas sobre una superficie polimérica.



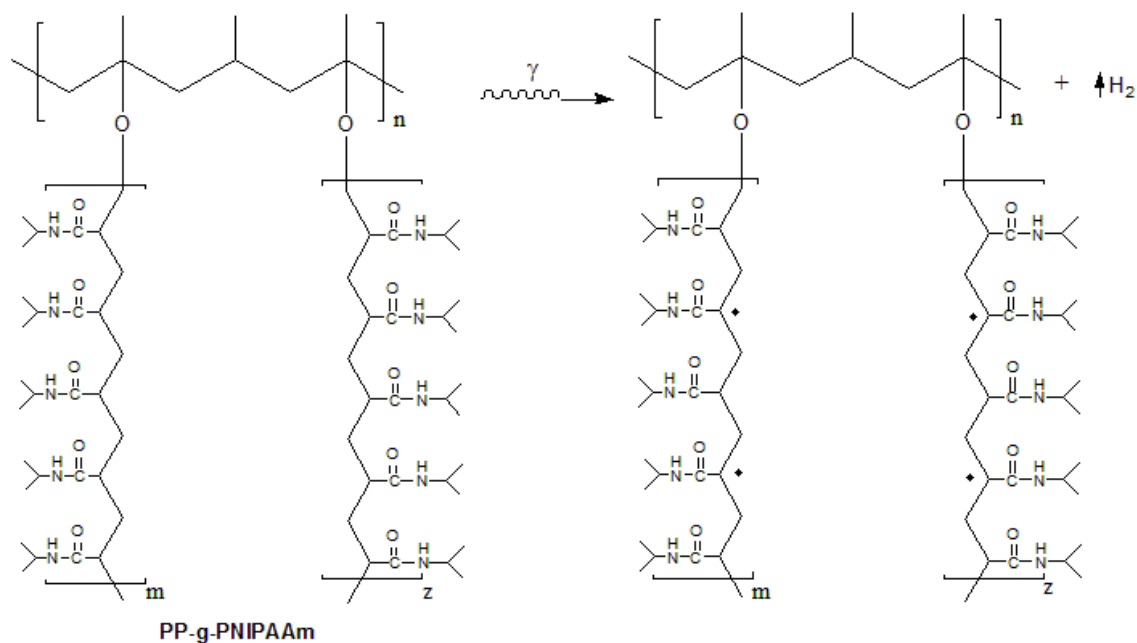
Esquema 5.9: Recombinación de radicales libres

El entrecruzamiento de las cadenas poliméricas, adicionando un agente reticulante al sistema, opera de forma similar al mecanismo de reticulación cuando se emplea sólo radiación gamma (Esquema 5.7). Aquí, la diferencia se presenta en que los radicales originados en el polímero, se adicionan a las partes insaturadas de la molécula de éste compuesto, cuya función principal es la de unir las cadenas de la macromolécula. En el Esquema 5.10 se representa el mecanismo de reticulación sobre dos cadenas hipotéticas de PNIPAAm, injertadas previamente sobre PP.

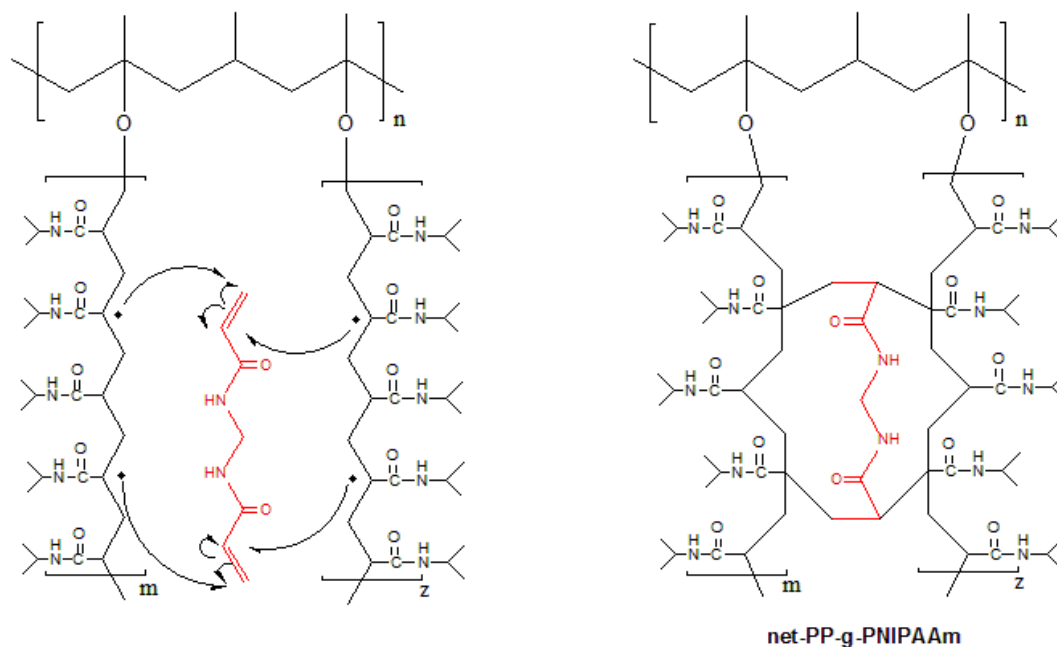
La reticulación con radiación γ y BIS genera en teoría redes más densas. Esto se atribuye a que, al actuar como puente de comunicación, la inclusión de moléculas insaturadas aumenta la probabilidad de unión de las cadenas, cuando éstas se encuentran activadas con radicales libres. La densidad de entrecruzamiento depende entonces de las dosis empleadas para generar los radicales y de la concentración de agente reticulante. A mayor dosis y mayor cantidad de moléculas de agente

reticulante por unidad de volumen, se espera obtener redes compactas con densidades de reticulación muy altas.

1. Producción de radicales libres por radiación γ :



2. Entrecruzamiento de cadenas poliméricas por inclusión de BIS:



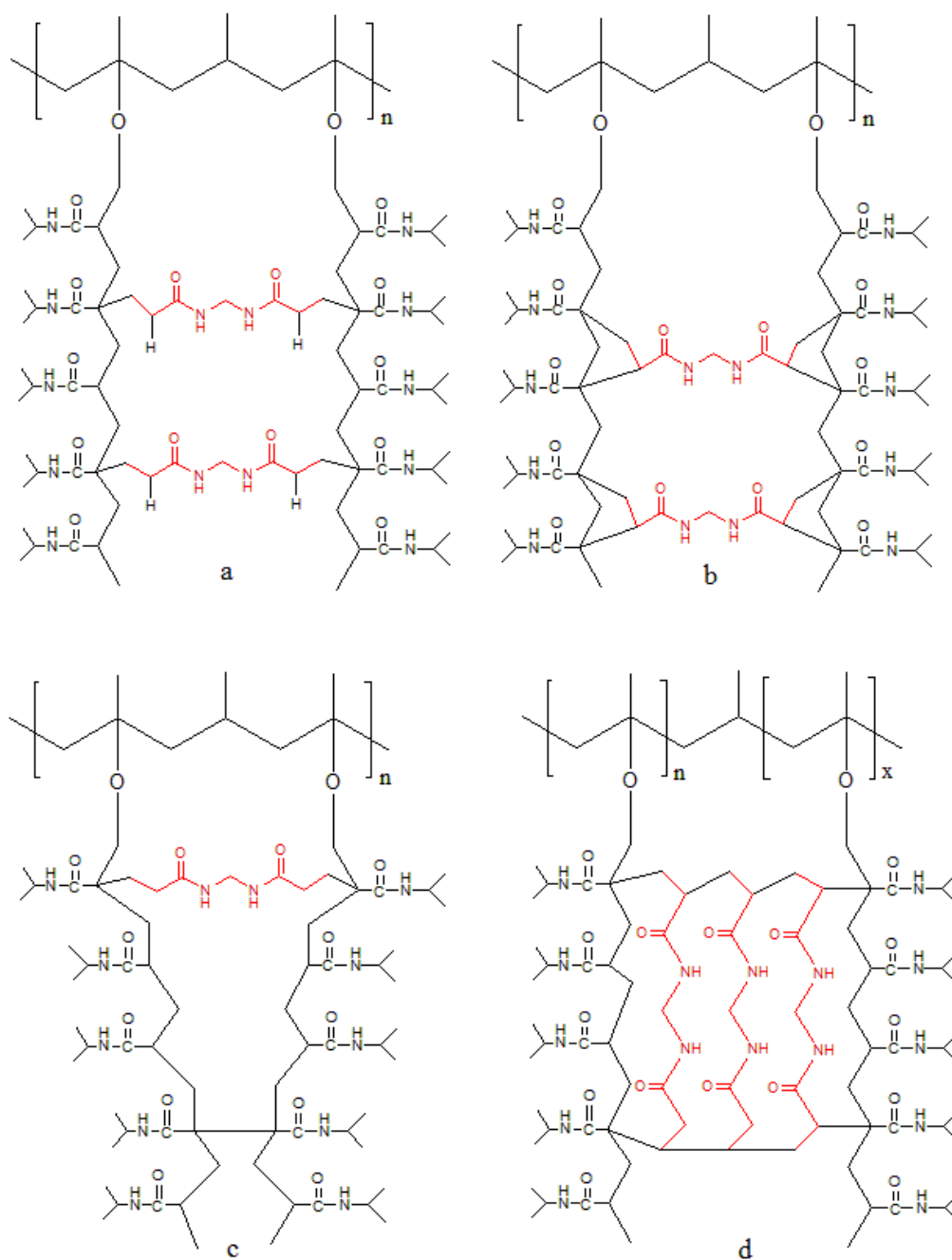
Esquema 5.10: Mecanismo de reticulación de PP-g-PNIPAAm usando radiación gamma y BIS.

Evidentemente, al entrar a comparar los dos métodos de reticulación empleados, resulta importante destacar que con el uso de una misma dosis e intensidad de radiación en los sistemas entrecruzados únicamente con radiación γ y en los reticulados combinadamente con radiación γ y BIS; se espera que para los últimos, la reacción siga los dos mecanismos de reticulación correspondientes (Esquemas 5.7 y 5.10). Así, la unión entre las cadenas del polímero inducida por la inclusión de un agente reticulante, sería reforzada, en alguna proporción, por la unión entre cadenas promovida por la recombinación directa de los macroradicales (reticulación sólo con radiación γ). Esto produce una mayor densidad de reticulación en el polímero.

Existen varias orientaciones diferentes en las que el BIS puede entrar a unir cadenas previamente polimerizadas, aunque para estos casos, dichas cadenas necesariamente deben contener radicales libres en algunos puntos de su estructura. Continuando con el caso hipotético de reticulación de dos cadenas de PNIPAAm injertadas sobre PP, se representa en el Esquema 5.11, algunas de las varias estructuras posibles para la reticulación promovida por la acción simultánea de la radiación gamma y el BIS. Estos arreglos estructurales dependen de la orientación con la que es incluida la molécula de este agente reticulante entre las cadenas de la macromolécula. Entre ellas se resalta el entrecruzamiento por la adición respectiva de dos macroradicales sobre cada extremo de la molécula de BIS, con la participación adicional de radicales $H\cdot$ en funciones de neutralización radicalaria (Esquema 5.11(a)); la adición de dos radicales vecinos sobre cada extremo de la estructura química del BIS (b); el efecto combinado de la reticulación sólo con radiación γ , y el entrecruzamiento combinado con radiación γ y BIS (c); la posibilidad de entrecruzamiento de cadenas relativamente alejadas, por la propagación en cadena de varias moléculas de BIS, lo cual puede ser promovido a altas concentraciones de agente reticulante (d).

Se resalta que las estructuras químicas mostradas en el Esquema 5.11 se clasifican como representaciones de modelos netamente idealizados, pues la realidad evidencia que los arreglos conformacionales e interacciones con características aleatorias en un polímero involucran un mayor grado de complejidad, en cuanto a su elucidación o caracterización estructural, debido al alto grado de desorden asociado a estos sistemas. En nuestro caso, por ejemplo, la síntesis de net-PP-g-PNIPAAm por irradiación ionizante de alta energía, como lo es la radiación gamma, puede conllevar a la coexistencia simultánea de varios tipos diferentes de procesos químicos en el interior del polímero, lo cual se puede traducir en la obtención de cadenas o redes poliméricas con miles o millares de conformaciones estructurales posibles, de las cuales algunas prevalecen más sobre otras, debido a su estabilidad termodinámica.

De manera general, lo anterior significa que todas las interacciones y estructuras mostradas del Esquema 5.7 al 5.11, entre otras, pueden presenciarse o integrar a su vez el sistema net-PP-g-PNIPAAm sintetizado. No obstante, nuestra atención se centrará en encontrar las propiedades del material como tal, que nos permitan diferenciarlo de los demás sistemas involucrados en la síntesis de las IPNs. Dichas propiedades como capacidad de absorción, respuesta a la temperatura del medio de hinchamiento, etc., nos permitirán también concluir que la reticulación del sistema PP-g-PNIPAAm sí se produjo efectivamente.



Esquema 5.11: Algunas estructuras químicas posibles para la reticulación de cadenas de PNIPAAm injertadas sobre PP.

Los sistemas net-PP-g-PNIPAAm sintetizados en esta investigación se clasifican en la Tabla 5.3. La rotulación asignada para estos materiales, desglosada detalladamente en la Figura 5.2, depende directamente de los sistemas previos PP-g-PNIPAAm. La intensidad de radiación empleada para este proceso fue de 10.8 kGy/h y la dosis de 40 kGy.

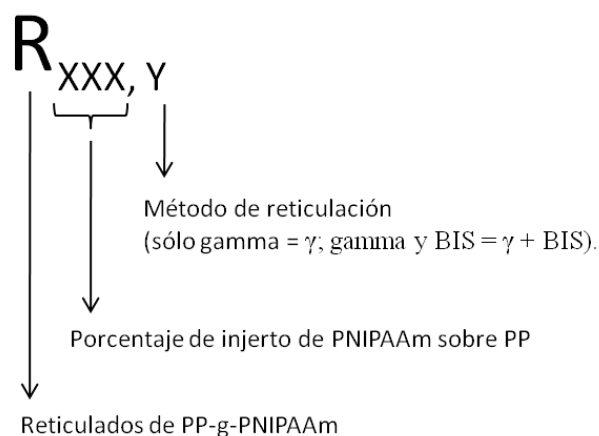


Figura 5.2: Nomenclatura general asignada a los sistemas net-PP-g-PNIPAAm sintetizados en ésta investigación.

Nombre asignado al Sistema net-PP-g-PNIPAAm	% injerto PNIPAAm sobre PP	Método de reticulación
$R_{50, \gamma}$	50	γ
$R_{50, (\gamma + \text{BIS})}$	50	$\gamma + \text{BIS}$
$R_{100, \gamma}$	100	γ
$R_{100, (\gamma + \text{BIS})}$	100	$\gamma + \text{BIS}$
$R_{165, \gamma}$	165	γ
$R_{165, (\gamma + \text{BIS})}$	165	$\gamma + \text{BIS}$
$R_{300, \gamma}$	300	γ
$R_{300, (\gamma + \text{BIS})}$	300	$\gamma + \text{BIS}$

Tabla 5.3: Sistemas net-PP-g-PNIPAAm sintetizados.

De forma cualitativa se informa que al final de cada proceso (después de las respectivas etapas de lavado y secado de los productos de reacción), el método de reticulación que emplea únicamente radiación gamma, arrojó disminuciones en el peso de las películas reticuladas con respecto a los sistemas injertados, por el orden de una cantidad despreciable de miligramos (aproximadamente 0.5 % w). Por su lado, las películas reticuladas con radiación gamma y BIS, incrementaron su peso en una cantidad no muy significativa (alrededor de 0.4 % w). Esto se atribuye a que el entrecruzamiento de

cadena por irradiación gamma produce la difusión de moléculas de hidrógeno desde el sistema, lo que se manifiesta en una pequeña disminución en el peso del polímero por la pérdida de éstos átomos. La reticulación por incorporación de BIS en las cadenas lógicamente aumenta el peso del polímero, por la introducción de más y nuevos átomos en la matriz.

Todos los sistemas PP-g-PNIPAAm sometidos a reticulación, independientemente de los dos mecanismos empleados, incrementaron su opacidad después de la reacción. Esto se comprende al considerar que el incremento de más cadenas poliméricas por unidad de área de la macromolécula, aumentan el índice de refracción por la disminución de los espacios libres atravesados por la luz.

Los estudios de hinchamiento, sensibilidad a la temperatura y demás caracterizaciones de estos materiales se comentará posteriormente.

5.1.3. Paso 3: síntesis de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.

Uno de los objetivos principales de esta investigación es sintetizar IPNs net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc. Una vez obtenidos los sistemas net-PP-g-PNIPAAm, que representan la primera red de la IPN secuencial objetivo, el paso a seguir era la generación de redes de PAAc (segunda red) en el interior de la matriz polimérica ya construida, sin establecer uniones covalentes con ella. Sin embargo, la síntesis de esta red macromolecular empleando radiación gamma exige la verificación de las condiciones de reacción adecuadas que eviten la formación de subproductos no deseados, tales como la copolimerización de injerto de cadenas de PAAc sobre el sistema net-PP-g-PNIPAAm.

Hasta el momento, se han realizado un sinnúmero de investigaciones asociadas a la síntesis de hidrogeles de PAAc y a la copolimerización de injerto de cadenas de PAAc sobre PP. Entre ellos se destaca los trabajos realizados por Gupta y Chapiro, quienes sintetizaron injertos de PAAc sobre PP por medio del método de preirradiación oxidativa, a una intensidad de 0.6 kGy/h, con dosis entre 20 y 100 kGy, temperaturas de reacción entre 27 y 70 °C, y tiempos de reacción entre 0 y 500h.^[108] Los porcentajes de injerto obtenidos fueron inferiores a 900%. Los autores explicaron que la reacción de injerto se efectúa sobre la parte amorfa del polímero y que aproximadamente a las 40 horas de reacción, el porcentaje de injerto se mantiene constante sobre la película.

Otros autores, como Kaji, obtuvieron sistemas PP-g-PAAc empleando preirradiación oxidativa a condiciones específicas de reacción (dosis de 10 a 100 kGy, temperaturas de 40 a 70 °C, tiempos de reacción de 0.5 a 16 h y sal de Mohr para evitar formación de homopolímero). El porcentaje de injerto máximo obtenido a 100 kGy, 50 °C y disolución acuosa de AAc al 50% fue de 75%.^[110]

Muchas investigaciones relacionadas se han realizado en Laboratorio de Macromoléculas del Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica en el Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Entre ellas se destaca la síntesis de sistemas de copolímeros binarios de PAAc/PNIPAAm sobre PP. Así, el sistema (PP-g-PAAc)-g-PNIPAAm fue sintetizado en dos etapas, empleando el método de preirradiación oxidativa.^[111] La copolimerización de injerto del PAAc sobre PP se empezó a evidenciar desde dosis de 5 kGy e intensidades de 2.4 kGy/h, después de someter a reacción la película de PP previamente irradiada con una disolución acuosa de AAc (40% w/w), a 50 °C y 1h de reacción. Los porcentajes de injerto obtenidos a estas condiciones eran aproximadamente de 200%.

Por su parte, Ruiz sintetizó IPNs net-PP-g-PAAc-inter-net-PNIPAAm.^[39] Para la síntesis de PP-g-PAAc utilizó preirradiación oxidativa con dosis de 10 kGy, temperaturas de reacción de 50 °C, disolución acuosa de PAAc al 40% v/v y tiempos de reacción entre 20 y 75 min. Los porcentajes de injerto obtenidos variaron entre 33 y 826 %. La síntesis de net-PP-g-PAAc se realizó por irradiación directa en disolución acuosa y por irradiación en disolución acuosa de BIS.

No obstante, tal como se añadió anteriormente, el método de preirradiación oxidativa es el más adecuado para generar reacciones de copolimerización de injerto de cadenas lineales sobre superficies poliméricas, pues requiere el uso de dosis menores y evita la formación de homopolímero en proporciones considerables, comparado con el método de irradiación directa. Por consiguiente, dichos resultados descartan al método de preirradiación oxidativa como herramienta para la construcción de las redes interpenetradas de PAAc requeridas en nuestros sistemas.

Por otro lado, también se ha reportado la síntesis de IPNs de PAAc y PNIPAAm, empleando el método de irradiación directa para la construcción de la red de PAAc, e iniciadores redox para la síntesis de la red de PNIPAAm.^[77] Aquí, los hidrogeles de PAAc fueron sintetizados irradiando disoluciones acuosas de AAc (50% v/v), a una intensidad de 3.0 kGy/h y a dosis compuestas desde 5 a 30 kGy. Al final obtuvieron porcentajes de reticulación de 80% para los hidrogeles sintetizados a 5 kGy. Estos resultados demuestran que el método directo es el más adecuado para preparar redes de PAAc y, que aplicados en nuestro caso, se pueden fijar las condiciones en las que este método no promueva reacciones de injerto sobre la matriz polimérica a modificar.

Tal como ocurre con los hidrogeles de PNIPAAm nombrados en apartados anteriores, la incorporación de agentes reticulantes en el medio de polimerización contribuyen disminuyendo el valor de D_g . Así, la polimerización de AAc en presencia de BIS requiere del uso de dosis menores para la formación de geles o redes poliméricas. Evidentemente, el interés de preparar redes de PAAc con la menor dosis posible y a intensidades de irradiación bajas, se debe a que de esta manera se evita la probabilidad de producir reacciones de injerto entre las cadenas de PAAc y el sistema net-PP-g-PNIPAAm, hecho de bastante relevancia para nuestra investigación. Además, el uso de bajas dosis evita reacciones secundarias en los sistemas net-PP-g-PNIPAAm ya preparados, entre las que se encuentran las reacciones de reticulación adicionales y las de degradación.

En la mayoría de trabajos en los que se han sintetizado hidrogeles de PAAc, se han empleado disoluciones acuosas del monómero. Esto se debe a que los radicales $H\cdot$ y $OH\cdot$, producidos por la radiólisis del agua, promovida incluso a bajas dosis de irradiación, pueden iniciar también la polimerización del AAc. No obstante, la excitación de las moléculas de AAc por interacción con la radiación gamma también genera radicales libres que inician la polimerización en cadena de otras moléculas de éste monómero. Se recuerda que el AAc es un monómero que polimeriza fácilmente por sus condiciones termodinámicas. Esto se hace evidente al recordar que el AAc comercial contiene inhibidores que le impiden autopolimerizarse.

También se recuerda que las disoluciones acuosas representan un medio apto para llevar a cabo las reacciones de copolimerización de injerto, pues se promueve una alta difusión de H_2 , dificultando la recombinación de radicales libres generados de la ruptura del enlace C-H en el polímero y evitando de esta forma su inactivación. En efecto, la coexistencia de estos radicales son los que permiten que la propagación de cadenas se realice sobre la superficie.

Al tener en cuenta estas dos características, se buscó un disolvente diferente al agua que pudiera llevar a cabo la construcción de la segunda red de la IPN, disminuyendo el riesgo de generar reacciones de injerto sobre las cadenas de PNIPAAm o el PP que integran la primera red. La elección de este disolvente se hizo teniendo en cuenta su afinidad con el sistema net-PP-g-PNIPAAm, pues para que las redes de PAAc se sinteticen dentro de estas matrices poliméricas, se requiere una alta absorción y difusión de moléculas de monómero entre sus redes. Así, el disolvente que mejor cumple esas condiciones es la N,N-dimetilformamida (DMF). Comparado con el agua, el DMF causa un mayor hinchamiento de películas injertadas o de redes sintetizadas con PNIPAAm.

No obstante, para examinar y diferenciar cualitativamente el efecto de la dosis y el disolvente sobre la polimerización y reticulación de PAAc, se verificó la formación de gel (redes poliméricas) por la irradiación directa con diferentes dosis (2.5, 5.0 y 10 kGy), de disoluciones acuosas de AAc (25 % v/v) y disoluciones de AAc en DMF a la misma concentración. En las dos se añadió agente reticulante BIS (1.0% con respecto al peso empleado de AAc). Al final se obtuvieron hidrogeles insolubles en agua que conservaron su forma en el estado hinchado, lo que demuestra que incluso a la dosis de irradiación más baja (2.5 kGy), se promueve fácilmente la formación de redes poliméricas. En la Tabla 5.4 se presentan la clasificación otorgada a los hidrogeles de PAAc sintetizados a estas condiciones. La síntesis de todos los sistemas net-PAAc se efectuó a una intensidad de 5.5 kGy/h. La cinética de hinchamiento de estos materiales y demás caracterizaciones con efecto comparativo sobre las IPN sintetizadas, se tratará posteriormente.

Al observar que a 2.5 kGy se forman redes poliméricas de PAAc con DMF como disolvente y usando BIS como agente reticulante, se procedió a sintetizar los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc. Las condiciones adecuadas para dicho procedimiento consistieron en hinchar inicialmente las matrices net-PP-g-PNIPAAm con la disolución de AAc/BIS en DMF, para después someterlas, en posición horizontal, a irradiación directa en condiciones de vacío. Esta orientación hace que la formación de las redes de PAAc ocurra uniformemente sobre la superficie hinchada, evitando la difusión de la disolución monomérica desde las películas a modificar, sobre todo en sus partes extremas.

Nombre asignado a los hidrogeles net-PAAc	Dosis (kGy)	Disolvente
H _{2.5}	2.5	H ₂ O
H _{2.5,DMF}	2.5	DMF
H _{5.0}	5.0	H ₂ O
H _{5.0,DMF}	5.0	DMF
H ₁₀	10.0	H ₂ O
H _{10,DMF}	10.0	DMF

Tabla 5.4: Clasificación de hidrogeles de PAAc sintetizados en esta investigación.

En el Esquema 5.12 se muestra el mecanismo general de reacción para la síntesis de redes poliméricas de PAAc inducida por radiación gamma. La reticulación de las cadenas de PAAc ocurre principalmente por la propagación en cadena de los enlaces insaturados en la molécula de BIS. Su inclusión entre las cadenas del polímero ocurre de manera aleatoria y es promovida por los macrorradicales en propagación o crecimiento.

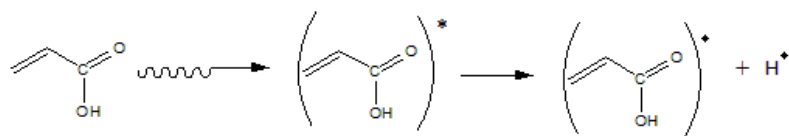
No se descarta que la reticulación promovida solamente por radiación gamma, es decir, por la recombinación de macrorradicales, ocurra en el medio de reacción (Esquema 5.13). Por ello, ésta posibilidad de refuerzo en el entrecruzamiento de las cadenas también se incluye dentro de las reacciones probables. Se recuerda que los medios acuosos son más aptos para la reticulación mostrada en el Esquema 5.13, pues la generación de radicales libres en las cadenas del polímero se facilita por la difusión de H_2 proveniente de la recombinación de radicales H^\bullet . Por consiguiente, se espera que los hidrogeles sintetizados en medios acuosos presenten una mayor densidad de reticulación que aquellos que fueron preparados en DMF, lo que se evidenciará en los estudios de hinchamiento de estas matrices poliméricas. Dichos estudios se discutirán más adelante.

La síntesis de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc se caracterizó por la producción de películas que al entrar en contacto de manera inmediata con el agua, se tornaron de color blanco. Esto se explica por el incremento del número de moléculas sobre la trayectoria libre del paso de la luz.

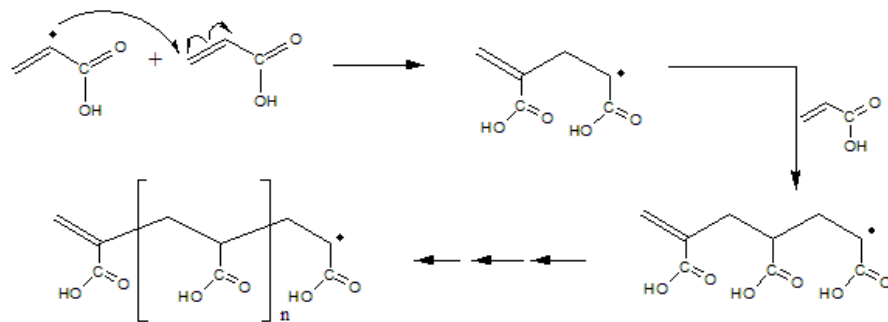
Siendo el cambio de color uno de muchos indicativos de que el último paso de la síntesis de nuestras IPNs se llevó a cabo efectivamente, se destaca que las películas $R_{50,\gamma}$ y $R_{50,(\gamma+BIS)}$ (sistemas net-PP-g-PNIPAAm) no presentaron respuesta positiva a este cambio físico cuando fueron sometidas dicho proceso. Su incapacidad para alojar a las redes de PAAc en su estructura fue corroborada también con su respuesta negativa a la ganancia en peso, pues una constante en todos los demás sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc sintetizados es que la construcción de la red de PAAc ocasionó un incremento en el peso final del material. Así, se atribuye de que probablemente en las películas $R_{50,\gamma}$ y $R_{50,(\gamma+BIS)}$, una corta longitud de las cadenas de PNIPAAm injertadas, una distancia de separación considerable entre ellas, una mayor o menor densidad de reticulación responsable a su vez de una limitada capacidad de absorción; son las causas primordiales de que no se hayan sintetizado las redes de PAAc sobre el interior de ésta matriz net-PP-g-PNIPAAm.

Entonces, sin considerar de ahora en adelante a las películas $R_{50,\gamma}$ y $R_{50,(\gamma+BIS)}$, se clasifican en la Tabla 5.5 todos las IPNs net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc sintetizadas en esta investigación. Los subíndices que aparecen en la nomenclatura asignada a estos materiales dependen directamente de los nombres y condiciones de reacción dadas a los sistemas net-PP-g-PNIPAAm (R) de los que proviene, y no del paso final implicado en su síntesis (construcción de redes de PAAc). La síntesis de la segunda red se llevó a cabo a 2.5 kGy y una intensidad de 5.11 kGy/h. Cada sistema de IPNs se conforma de dos películas producto.

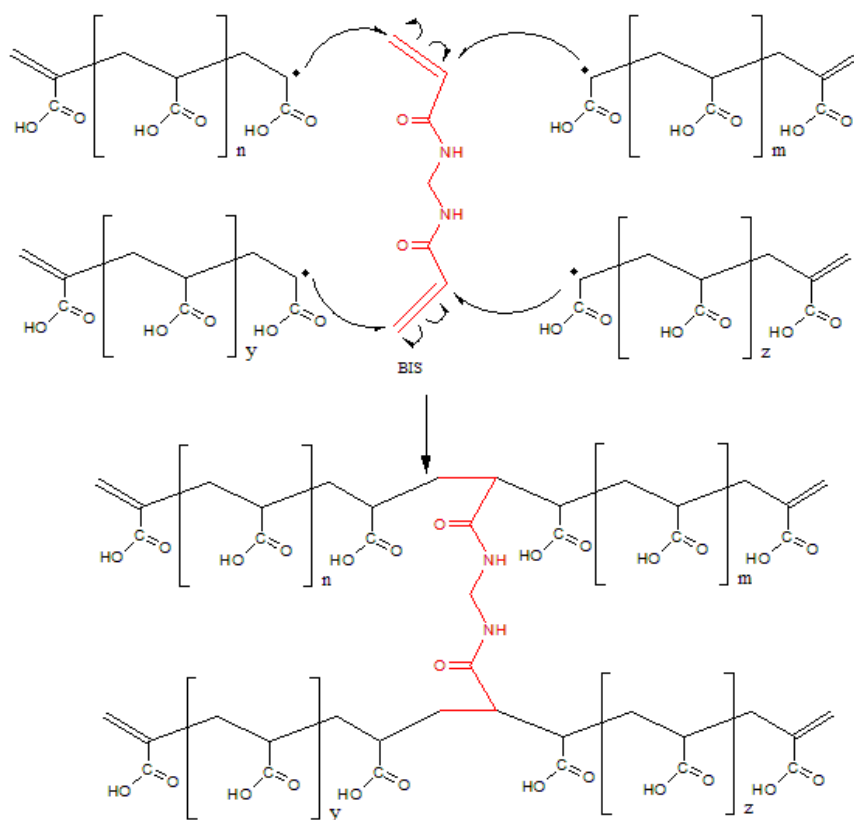
1. Producción de radicales libres:



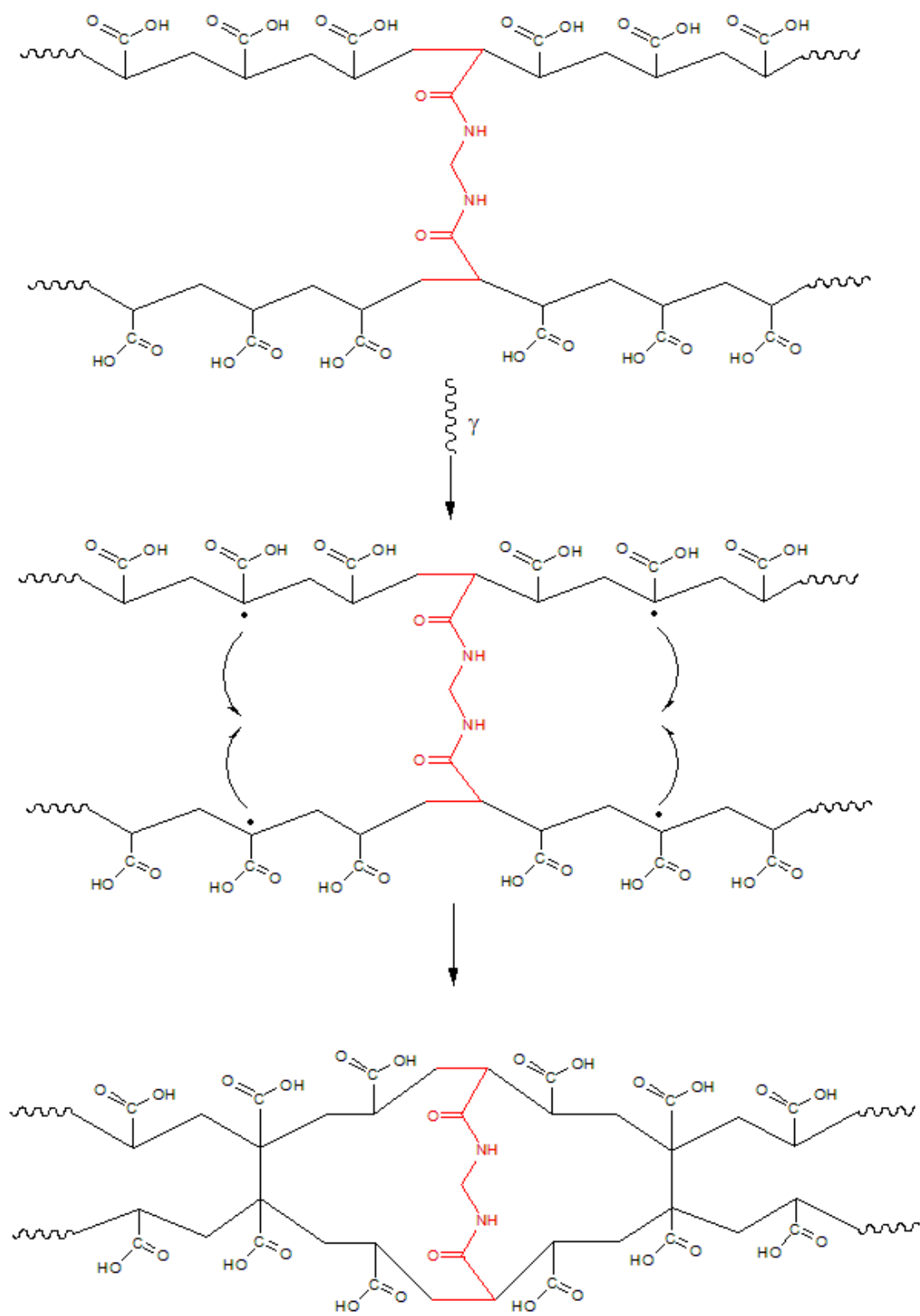
2. Iniciación y propagación de polimerización de AAc



3. Entrecruzamiento de las cadenas de PAAc por la inclusión de BIS



Esquema 5.12: Mecanismo de síntesis de redes de PAAc por irradiación gamma, en presencia de BIS.



Esquema 5.13: Reticulación de cadenas de PAAc por radiación gamma.

Nombre asignado a las IPNs	Nombre del sistema net-PP-g-PNIPAAm del que provienen	Composición promedio de red PNIPAAm (1ra red) en IPN (% w/w)	Composición promedio de red PAAc (2da red) contenido en IPN (% w/w).
IPN _{100,γ}	R _{100,γ}	71	29
IPN _{100,(γ+BIS)}	R _{100,(γ+BIS)}	72	28
IPN _{165,γ}	R _{165,γ}	69	31
IPN _{165,(γ+BIS)}	R _{165,(γ+BIS)}	72	28
IPN _{300,γ}	R _{300,γ}	66	34
IPN _{300,(γ+BIS)}	R _{300,(γ+BIS)}	68	32

Tabla 5.5: Clasificación y contenido de PNIPAAm y PAAc en las IPNs sintetizadas en este trabajo.

Las composiciones de las respectivas redes que hacen parte de las IPNs se calcularon con respecto al peso total de PNIPAAm/PAAc adicionado al final del proceso de modificación del PP. Según dichos resultados, a mayor cantidad de PNIPAAm injertado (300%), mayor es la cantidad de PAAc captado. Pero, por otro lado, la cantidad de PAAc disminuye cuando la reticulación de PNIPAAm es realizada en presencia de BIS. Todo lo anterior se atribuye a que aquellas redes net-PP-g-PNIPAAm con mayor capacidad de absorción, bien sea por contener mayor cantidad de PNIPAAm injertado o por presentar menor reticulación en sus cadenas, tienen la virtud de alojar mayor cantidad de AAc en su interior, lo que permite su polimerización en una mayor proporción.

Las diferencias entre una película de PP sin modificar, una I₁₀₀ y una IPN_{100,γ} se evidencian en la Figura 5.3. En ella se aprecia la pérdida de transparencia a medida que aumenta los procesos de modificación del PP.

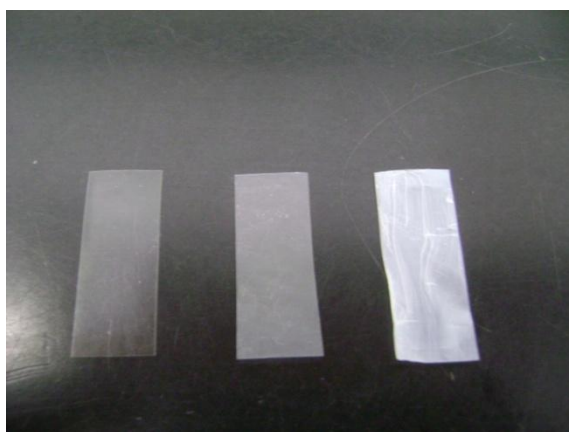


Figura 5.3: (De izquierda a derecha) Película de PP, película I₁₀₀ e IPN_{100,γ} sintetizadas en esta investigación.

Al final de esta memoria se relacionaran resultados de experimentos adicionales que descartan la copolimerización de injerto de PAAc sobre el sistema net-PP-g-PNIPAAm.

5.2. Estudios de hinchamiento

5.2.1. Hinchamiento límite de PP-g-PNIPAAm

Los estudios de hinchamiento se realizaron en agua destilada, a 25 °C. Esta temperatura se encuentra por debajo de los valores de LCST reportados para el PNIPAAm (32-35°C), lo que asegura un comportamiento altamente hidrofílico en estos sistemas. En la Figura 5.4 se muestran los hinchamientos límite para las películas I₁₀₀, I₁₆₅ y la I₃₀₀. Los estudios correspondientes con las películas I₅₀ fueron despreciados por su incapacidad para formar los productos de interés para el proyecto.

El hinchamiento de los sistemas PP-g-PNIPAAm incrementa con el porcentaje de PNIPAAm injertado. Evidentemente, la incorporación de mayores cantidades de monómero hidrofílico (NIPAAm) sobre las cadenas del polímero incrementa su afinidad con las moléculas de agua.

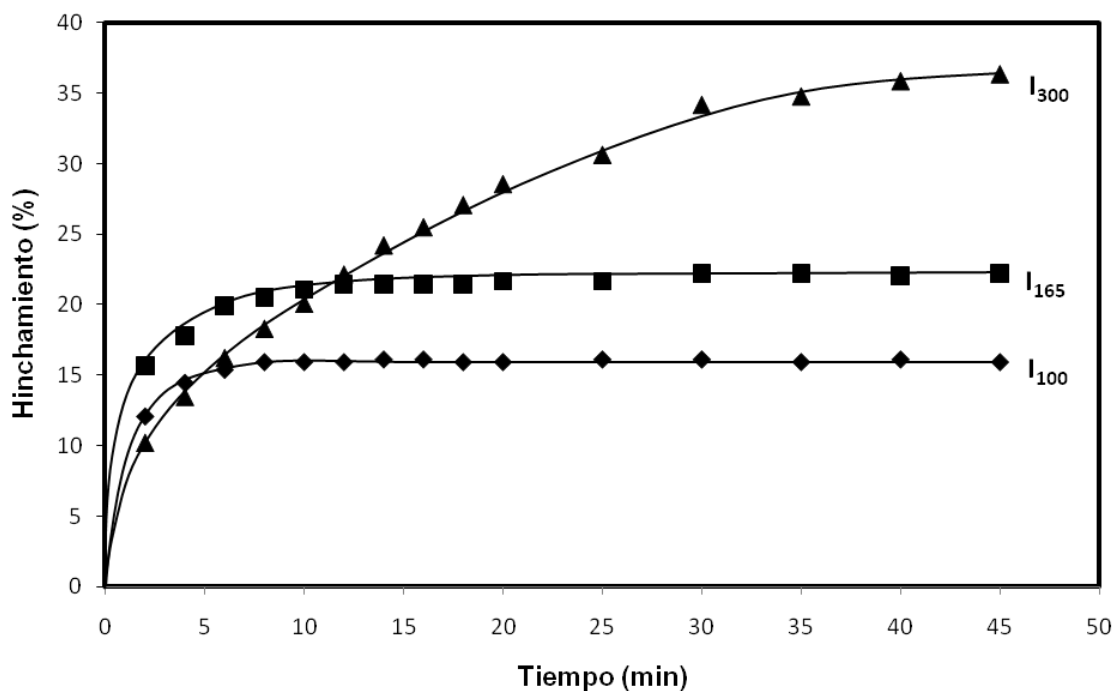


Figura 5.4: Hinchamiento en función del tiempo para sistemas injerto PP-g-PNIPAAm de: 100 % (◆); 165% (■) y 300% (▲).

Los tiempos límites de hinchamiento para las películas I_{100} e I_{165} se encuentra aproximadamente a los 10 minutos. Para las películas I_{300} se establece alrededor de los 30 minutos. Una mayor longitud en el tamaño de las cadenas injertadas de PNIPAAm sobre PP puede inducir incrementos en los tiempos de hinchamiento límite.

5.2.2. Hinchamiento límite de net-PP-g-PNIPAAm.

El hinchamiento límite para los sistemas net-PP-g-PNIPAAm se presenta en la Figura 5.5. En ella se observa que los sistemas reticulados con la combinación de radiación gamma y Bis presentan menor hinchamiento que las redes construidas por efecto de la radiación únicamente. Los tiempos de hinchamiento límite fue de aproximadamente 8 minutos para los sistemas R_{100} y R_{165} , mientras que en los sistemas R_{300} se presentó alrededor de los 30 minutos.

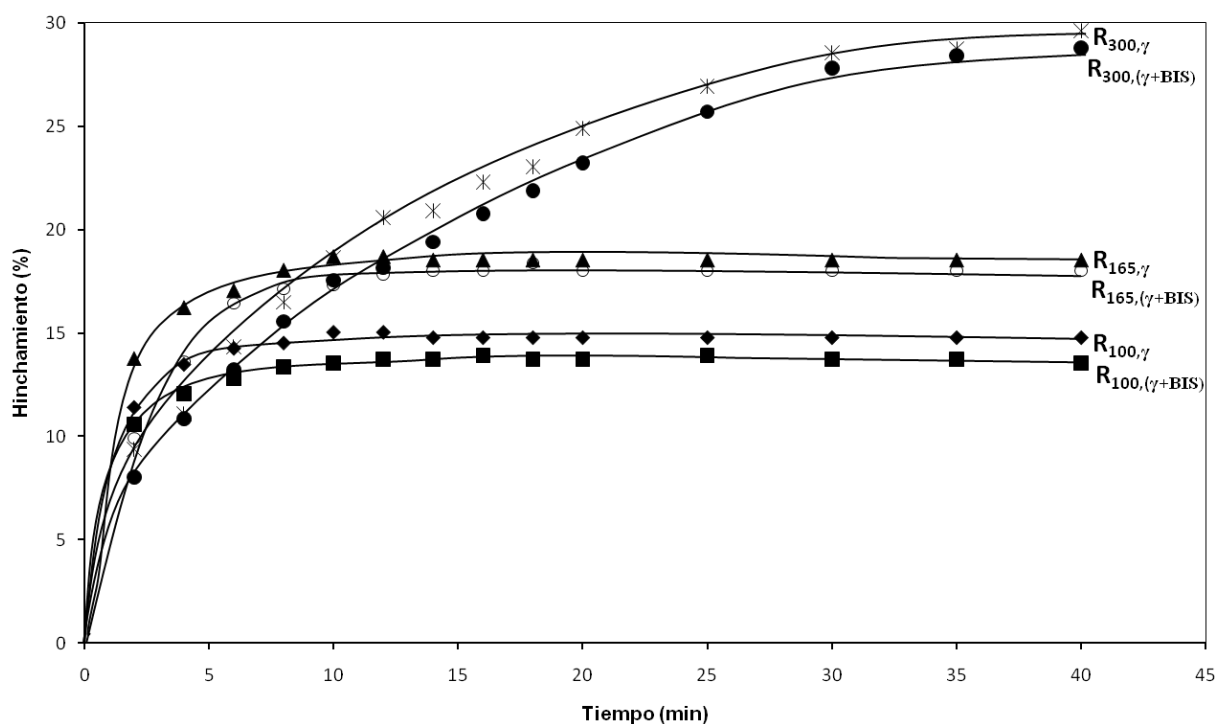


Figura 5.5: Hinchamiento en función del tiempo para los sistemas net-PP-g-PNIPAAm.

Los tiempos de hinchamiento límite son cortos para las películas con porcentajes de injerto relativamente bajos (100 y 165 %), puesto que presentan una menor hidrofilia que aquellos con porcentajes elevados (300%).

Aunque la diferencia en hinchamiento entre los sistemas $R_{(\gamma+BIS)}$ con sus equivalentes R_γ no es significativa, ésta se atribuye a que la reticulación combinada con radiación γ y agente entrecruzante

produce redes más compactas que alojan menores cantidades de agua que aquellas reticuladas solo con radiación. Debido a que la reticulación de las cadenas del polímero restringe o limita la capacidad de absorción de agua de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm, con respecto a los sistemas injertados, los tiempos para que se presenten los hinchamientos límite también se reducen en pequeña proporción. La diferencia entre los hinchamientos de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm y los PP-g-PNIPAAm, se representa en la Figura 5.6 para los sistemas I_{100} y R_{100} . La tendencia de hinchamiento es similar para las demás películas sintetizadas. El hinchamiento siempre incrementa a mayores porcentajes de injerto de PNIPAAm sobre PP.

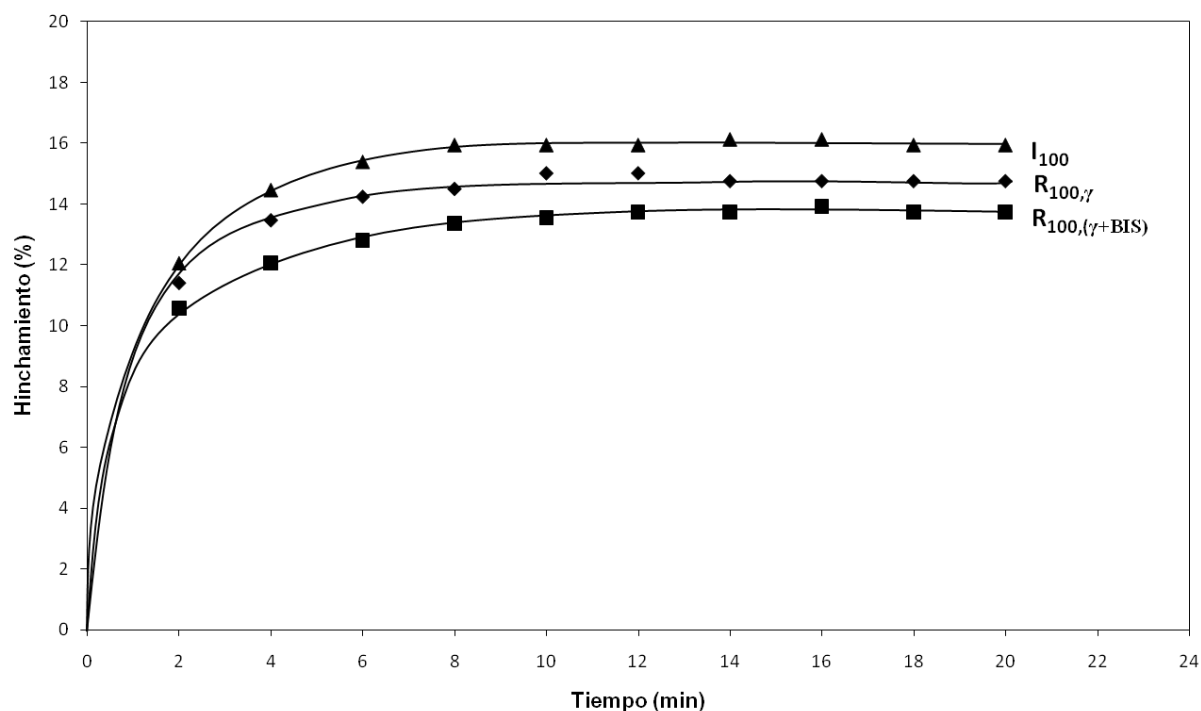


Figura 5.6: Diferencia de hinchamiento en función del tiempo para sistemas PP-g-PNIPAAm con 100% de injerto (I_{100}) y los sistemas net-PP-g-PNIPAAm ($R_{100,\gamma}$ y $R_{100,(\gamma+BIS)}$) derivados de este sistema.

5.2.3. Hinchamiento límite de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.

En la Figura 5.7 se muestran las diferencias de hinchamientos para los sistemas IPN_{100} e IPN_{300} . Las IPNs que provienen de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm reticulados con radiación gamma y BIS contienen menor proporción de PAAc (Tabla 5.5), por consiguiente, presentan menores hinchamientos que aquellos reticulados con radiación gamma solamente.

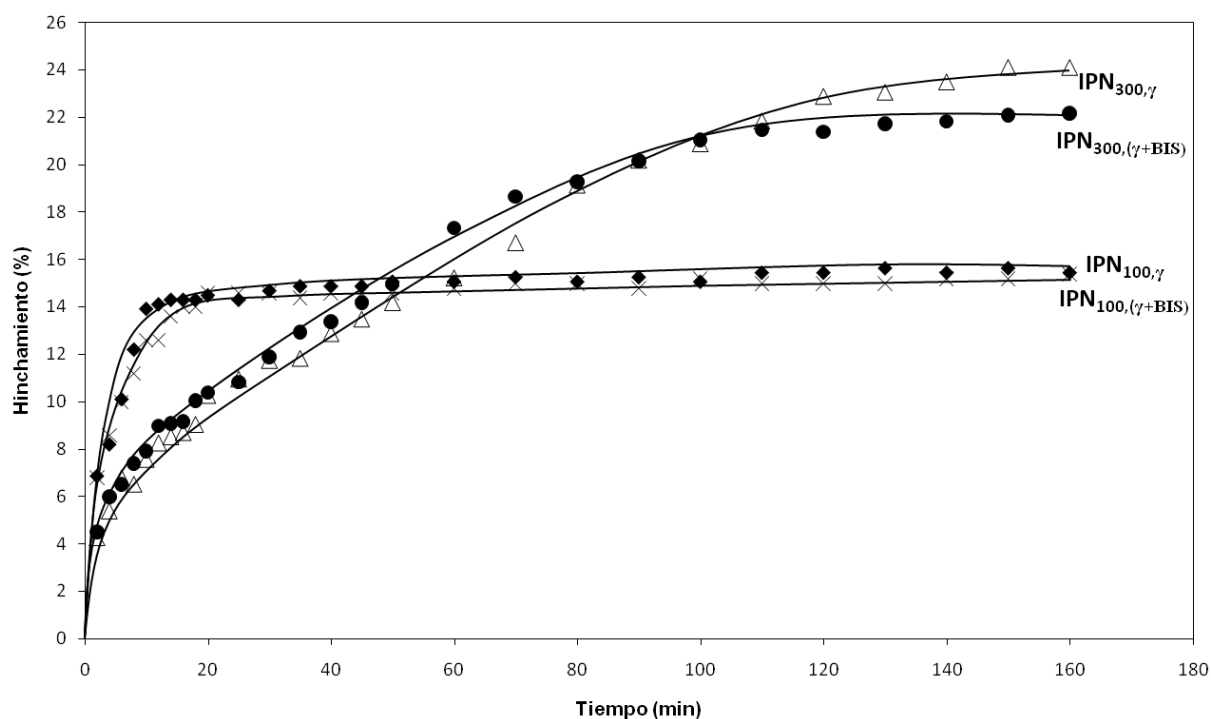


Figura 5.7: Hinchamiento en función del tiempo para los sistemas IPN₁₀₀ e IPN₃₀₀.

En general, los tiempos de hinchamiento límite fueron de aproximadamente 18 minutos para los sistemas IPN₁₀₀. El mismo resultado se presentó para los IPN₁₆₅. Por su parte, los IPN₃₀₀ presentan su hinchamiento límite alrededor de los 140 minutos. Se nota que el perfil de hinchamiento ha sido similar para los sistemas PP-g-PNIPAAm, net-PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm-g-PAAC (Figuras 5.4, 5.5 y 5.7).

Por contener grupos carboxílicos (-COOH), de carácter ionizable y con una alta hidrofiliicidad, se esperaba que las IPNs sintetizadas presentaran porcentajes de hinchamiento superiores a los de los demás sistemas sintetizados precedentes (I y R). Sin embargo, al observar los resultados de hinchamiento límite en agua (W_{∞}) resumidos en la Tabla 5.6 para todos los materiales sintetizados, se aprecia que las IPNs presentaron hinchamientos menores a los sistemas PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm.

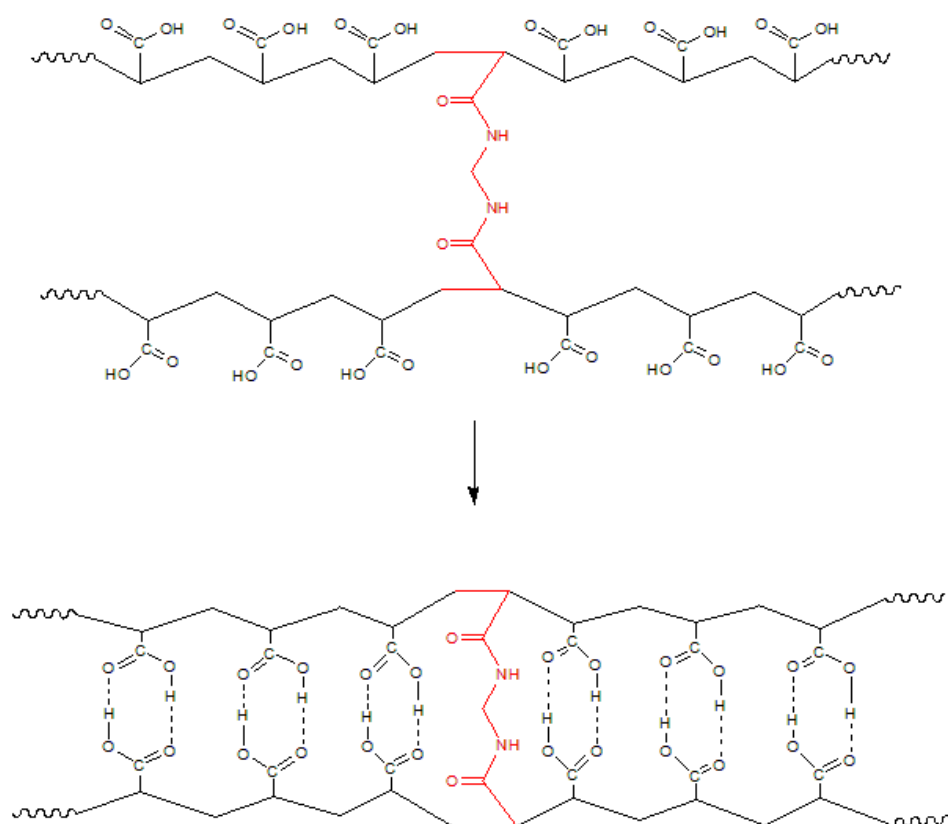
La razón de este comportamiento se debe a que por ser los primeros hinchamientos de estos materiales, la proporción de grupos carboxílicos sin ionizar en las cadenas del polímero es mayor que la de los grupos carboxilatos (-COO⁻) generados. Una alta concentración de grupos carboxílicos favorece la reticulación física de las cadenas por enlaces de hidrógeno, lo que impide la entrada de un número considerable de moléculas de agua y dificulta su asociación con la red. En el Esquema 5.14 se representa la unión por enlaces de hidrógeno entre grupos carboxílicos de las cadenas de net-PAAC. Las uniones de hidrógeno también pueden establecerse por interacción de grupos carboxilatos y grupos amida (como los presentados en el PNIPAAm).

Nombre del sistema	Hinchamiento límite W_{∞} (%)
I_{100}	16.1
I_{165}	22.8
I_{300}	39.1
$R_{100,\gamma}$	14.8
$R_{100,(\gamma+BIS)}$	13.7
$R_{165,\gamma}$	18.5
$R_{165,(\gamma+BIS)}$	18.0
$R_{300,\gamma}$	30.2
$R_{300,(\gamma+BIS)}$	29.8
$IPN_{100,\gamma}$	15.8
$IPN_{100,(\gamma+BIS)}$	15.2
$IPN_{165,\gamma}$	20.3
$IPN_{165,(\gamma+BIS)}$	19.3
$IPN_{300,\gamma}$	27.4
$IPN_{300,(\gamma+BIS)}$	23.3

Tabla 5.6: Hinchamientos límite en agua (W_{∞}) de los sistemas sintetizados

Los hinchamientos límite de todas las IPNs medidos después de someterse a diferentes temperaturas y pHs (condiciones requeridas en otras pruebas), presentaron un notable incremento (Tabla 5.7). Dichos valores superan los hinchamientos límites de los sistemas PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm, lo que confirma que la adición de PAAc a estos sistemas les confiere un carácter más hidrofílico.

Los cambios de temperatura que involucran hinchamientos y colapsos en los materiales estudiados pueden establecer rearrreglos estructurales y conformacionales en las cadenas de dicho polímero, con relación a los estados adoptados desde el momento de su síntesis. Por otro lado, el sometimiento a valores de pH básicos induce una mayor proporción de ionización de los grupos carboxílicos del PAAc, con lo que se transfiere una mayor hidrofiliidad al polímero. Los valores de hinchamiento límite consignados en la Tabla 5.7 para IPNs sintetizadas, fueron obtenidos después de culminar los estudios de pH crítico, en medios acuosos, con pH = 8.0. En resumen, los cambios de temperatura inducen cambios en la matriz polimérica por la presencia de PNIPAAm, mientras que los cambios en pH lo hacen sobre el PAAc. No obstante, la interrelación entre estos dos grupos funcionales y sus posibles asociaciones físicas son las que gobiernan el comportamiento del material.



Esquema 5.14: Reticulación por enlaces de hidrógeno entre las cadenas de net-PAAc.

Nombre del sistema	Hinchamiento límite W_{∞} (%)
IPN _{100,γ}	25.5
IPN _{100,$(\gamma$+BIS)}	22.3
IPN _{165,γ}	44.2
IPN _{165,$(\gamma$+BIS)}	33.7
IPN _{300,γ}	92.4
IPN _{300,$(\gamma$+BIS)}	50.8

Tabla 5.7: Hinchamiento límite (W_{∞}) de las IPNs sintetizadas, después de someterse a diferentes temperaturas y valores de pH.

La absorción de agua con aparentemente varios valores de hinchamiento límite también fueron reportados por Bucio y colaboradores para hidrogeles de PAAc copolimerizado con 4PVP.^[61] Los valores de hinchamiento encontrados por ellos alcanzaban límites constantes durante largos periodos de tiempo, presentando varias mesetas en las graficas correspondientes.

5.2.4. Hinchamiento de hidrogeles de PAAc

Con fines comparativos, se presenta en la Figura 5.8 el hinchamiento de los hidrogeles de PAAc sintetizados a diferentes dosis de irradiación y en dos medios distintos: disolución acuosa y disolución en DMF.

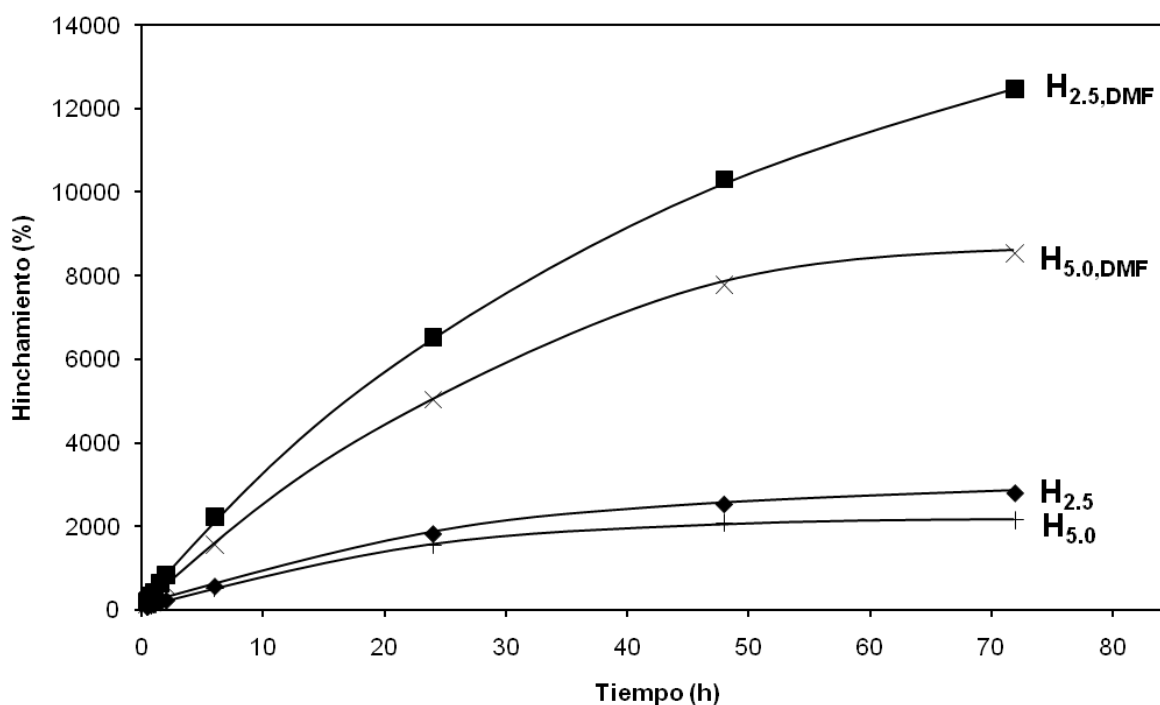


Figura 5.8: Hinchamiento en función del tiempo de los hidrogeles sintetizados por irradiación directa a: 2.5 kGy en H₂O (◆); 5.0 kGy en H₂O (+); 2.5 kGy en DMF (■); y 5.0 kGy en DMF (x).

Estos resultados indican que a mayor dosis menor es el hinchamiento de los hidrogeles. Se resalta que los hidrogeles PAAc sintetizados a 10 kGy en disolución acuosa (H₁₀) presentaron porcentajes de hinchamiento menores (1,604 %) a los hidrogeles preparados en disolución acuosa y dosis de 5.0 (H_{5.0}) y 2.5 kGy (H_{2.5}). De igual manera, los hidrogeles (H_{10,DMF}) presentaron hinchamientos menores (4,230 %) que sus equivalentes (H_{2.5,DMF} y H_{5.0,DMF}). Esto confirma que el método de irradiación directa genera mayor reticulación en medios acuosos y menor entrecruzamiento cuando el disolvente es DMF.

Una proporción menor de reticulación en DMF indica que en este medio el número de especies radicalarias formadas sobre las cadenas de AAC ya polimerizadas es menor. Aunque el rendimiento radioquímico del PP (3 moléculas/100 eV) es mayor que el de PAAC (2 moléculas/100 eV),^[39] la posibilidad de disminuir o controlar la formación de radicales sobre las cadenas de PP, PNIPAAm y hasta de PAAC, evitaría la copolimerización de PAAC sobre la matriz net-PP-g-PNIPAAm. La posibilidad de que ocurra dicha reacción se comprobará con pruebas adicionales relacionadas al final de este capítulo.

5.3. Determinación de la LCST

La temperatura crítica de solución inferior se determinó por dos técnicas diferentes: hinchamiento y ángulo de contacto. En las dos se obtuvo resultados similares.

5.3.1. LCST de PP-g-PNIPAAm

5.3.1.1. Determinación por hinchamiento

En la Figura 5.9 se representan los hinchamientos límites de los sistemas PP-g-PNIPAAm en función de la temperatura. Los tiempos límites de hinchamiento de cada película se definieron en los estudios previos de hinchamiento (10 minutos para I_{100} e I_{165} ; 30 minutos para I_{300}), por ello, se emplearon tiempos superiores a éstos para garantizar el equilibrio de hinchamiento en cada matriz polimérica (30 minutos para I_{100} e I_{165} ; 60 min para I_{300}).

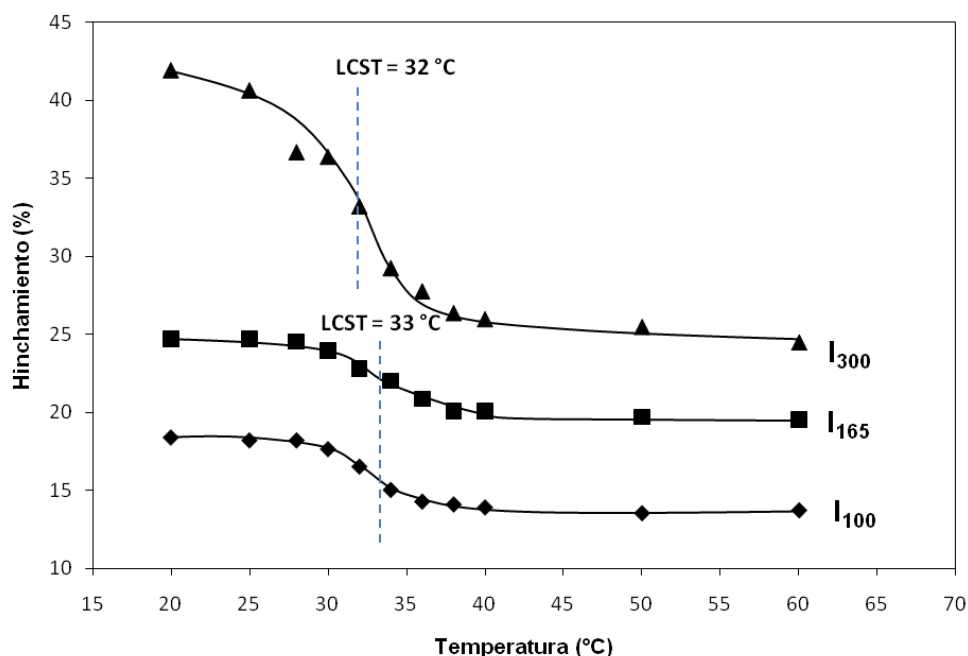
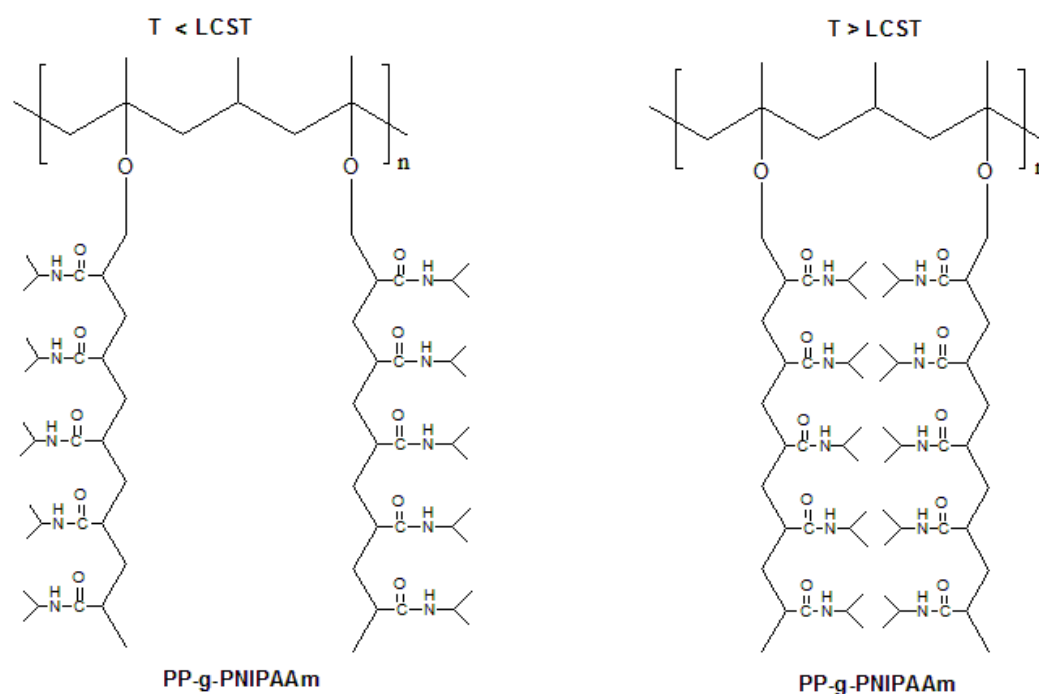


Figura 5.9: Determinación de LCST por medio de hinchamiento para los sistemas PP-g-PNIPAAm.

La LCST se presentó sobre los 33 °C para los sistemas PP-g-PNIPAAm con menor porcentaje de injerto (100 y 165%), mientras que para aquellos con mayor proporción de PNIPAAm (300%) se presentó a 32 °C. Estos dos valores se encuentran en el rango reportado para la LCST de PNIPAAm.

Para temperaturas inferiores a la LCST el polímero presenta propiedades hidrofílicas, mientras que por encima de dicho valor adquiere propiedades hidrofóbicas. Las propiedades hidrofílicas del PNIPAAm se deben a la interacciones entre las moléculas de agua y los grupos amida (-CONH-) pendientes de las cadenas del polímero. La pérdida de hidrofílicidad se atribuye al rompimiento de dichos enlaces de hidrógeno y a la formación simultánea de enlaces hidrofóbicos entre las cadenas del polímero (entre los grupos isopropilo del PNIPAAm), estimulados por la temperatura. En el Esquema 5.15 se representan las conformaciones adoptadas por las cadenas de PNIPAAm injertadas en PP, a temperaturas por debajo y por encima de la LCST.



Esquema 5.15: Conformación de cadenas de PNIPAAm a temperaturas superiores e inferiores a la LCST.

5.3.1.2. Determinación por ángulo de contacto

En la Figura 5.10 se presentan los resultados de LCST obtenidos por medición del ángulo de contacto. Las películas analizadas fueron las I₁₀₀ e I₁₆₅, obteniéndose la LCST a los 32 °C. Así, junto a los resultados obtenidos por hinchamiento, se puede confirmar que los sistemas PP-g-PNIPAAm presentan una LCST entre (32 y 33 °C).

Las películas I₁₀₀, por ser menos hidrofílicas que las I₁₆₅, presentan ángulos de contacto mayores al interactuar con el agua.

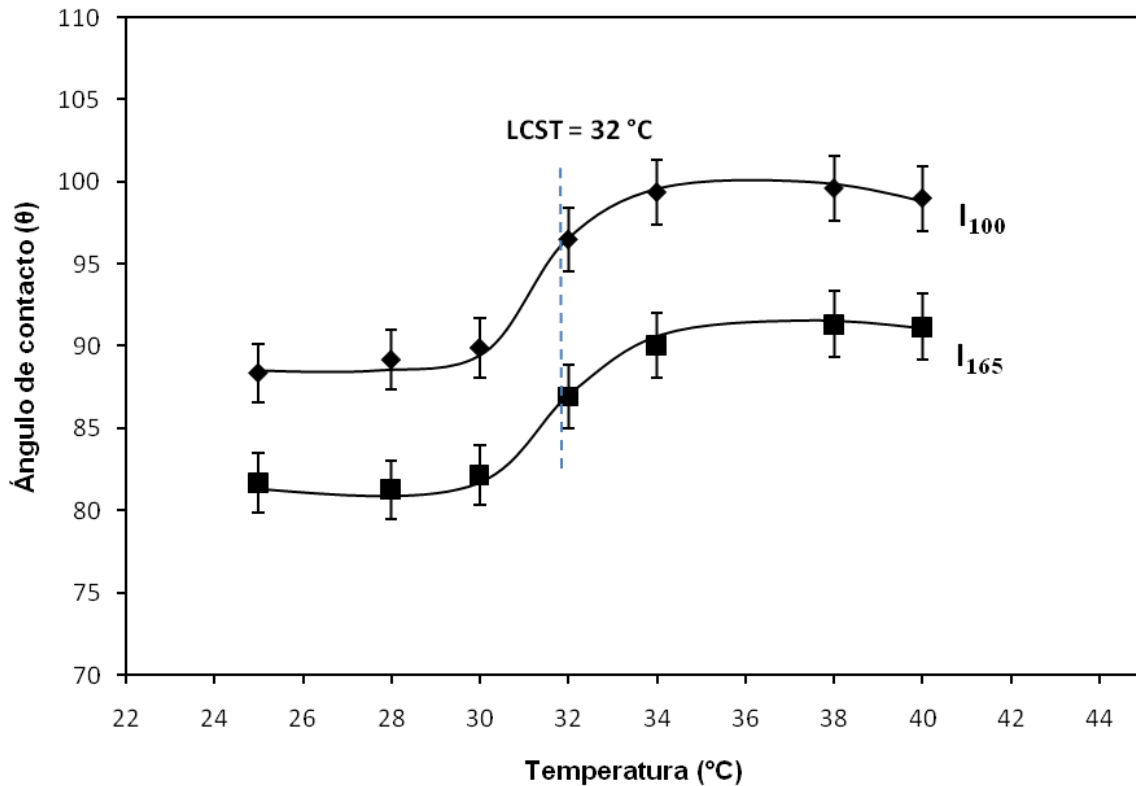


Figura 5.10: Determinación de LCST de sistemas PP-g-PNIPAAm por ángulo de contacto.

5.3.2. LCST de net-PP-g-PNIPAAm

5.3.2.1. Determinación por hinchamiento:

Al igual que los sistemas PP-g-PNIPAAm, la LCST de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm fue observada a 33 °C para las películas R₁₀₀ y R₁₆₅, mientras que para las R₃₀₀ se presentó a 32 °C (Figura 5.11). Con esto se confirma que el método de reticulación no mostró influencia sobre los valores de la LCST.

5.3.2.2. Determinación por ángulo de contacto.

En la Figura 5.12 se muestran los resultados de la medición de la LCST de las películas net-PP-g-PNIPAAm obtenidos por medio del ángulo de contacto. Los resultados concuerdan con los rangos de temperatura medidos por hinchamiento.

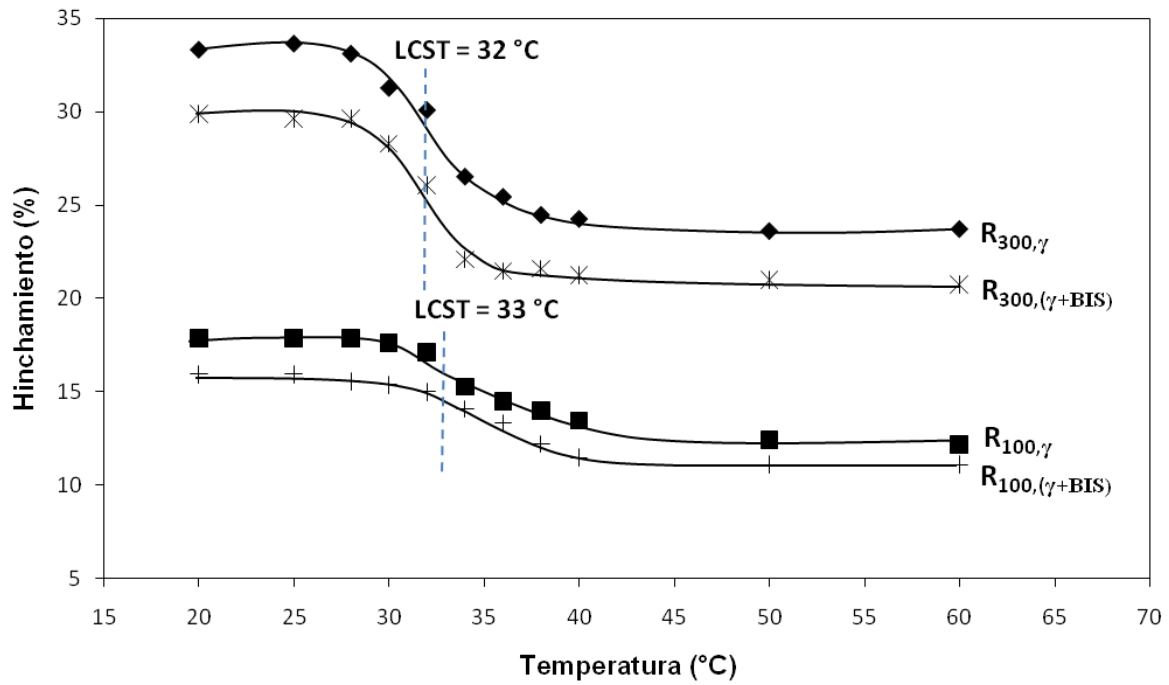


Figura 5.11: Determinación de LCST por medio de hinchamiento para sistemas net-PP-g-PNIPAAm

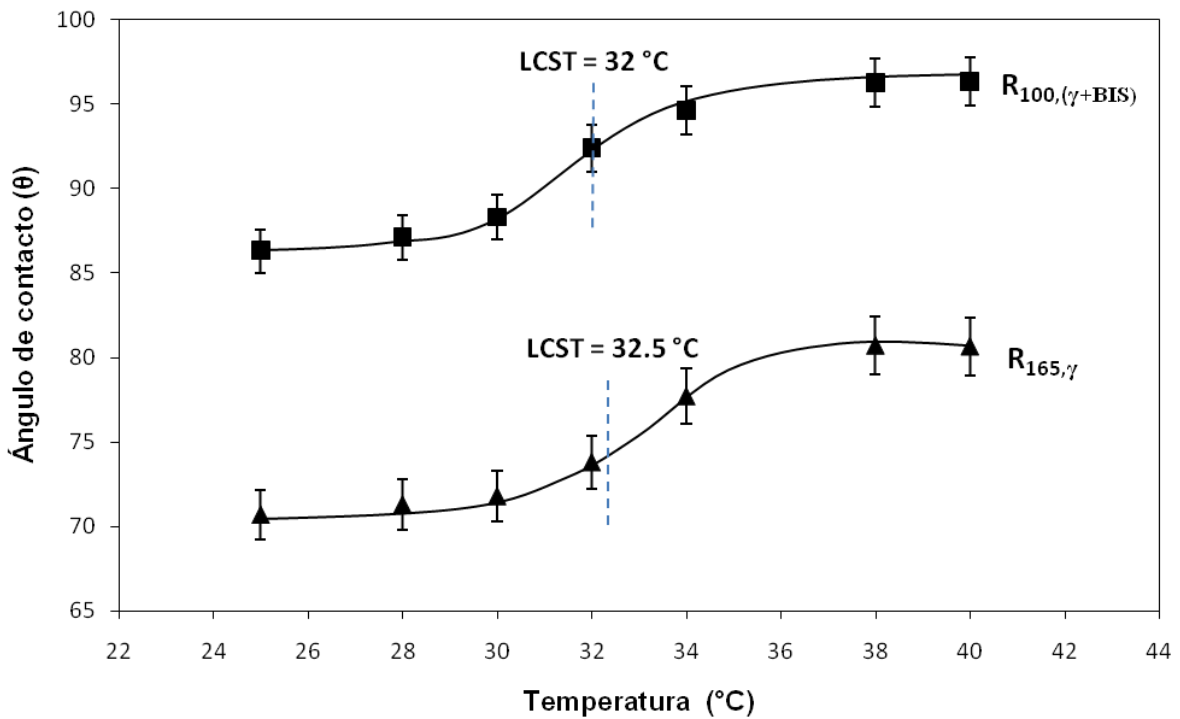


Figura 5.12: Determinación de LCST de sistema net-PP-g-PNIPAAm por ángulo de contacto.

5.3.3. LCST de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc

En las Figuras 5.13 y 5.14 se reportan los resultados de la LCST para las IPNs, medidos por hinchamiento y ángulo de contacto, respectivamente. Los resultados indican que la LCST de las IPNs sintetizadas se encuentra entre 33 y 34.5 °C. La LCST en las IPNs se desplaza ligeramente hacia temperaturas mayores, con respecto a los sistemas PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm. Aunque dicho cambio no es significativo, se atribuye a la inclusión de grupos polares al sistema (grupos carboxílicos del PAAc).

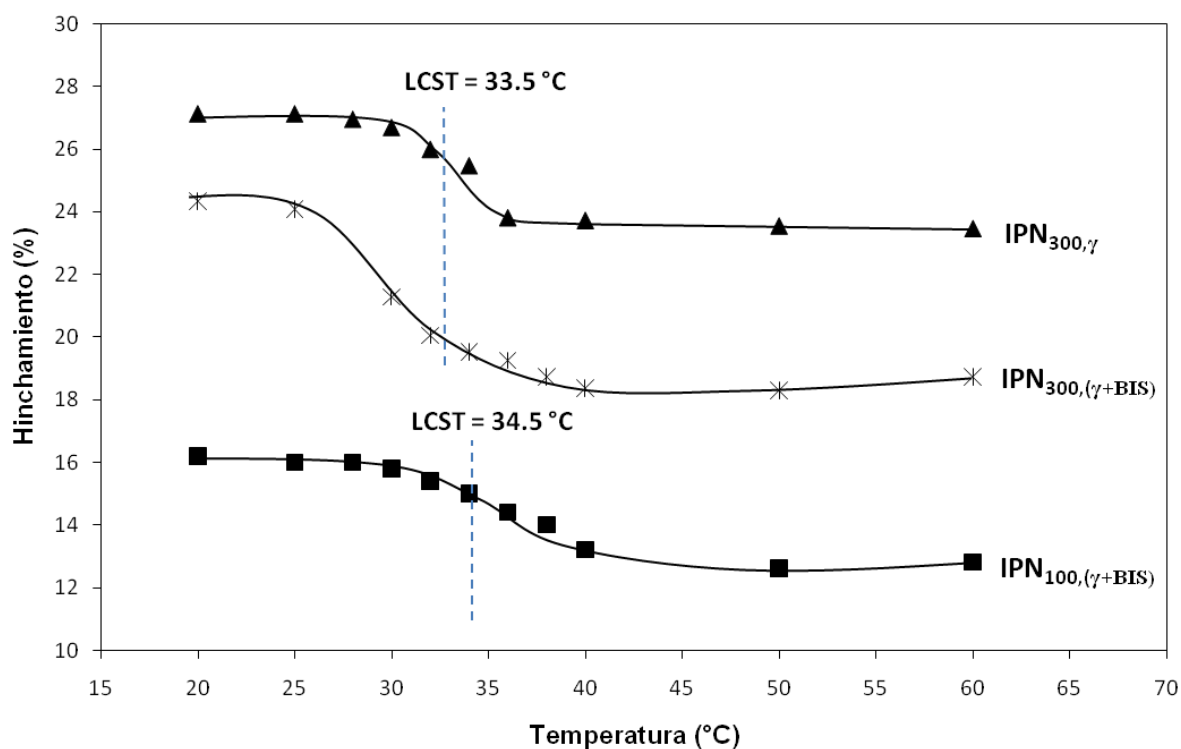


Figura 5.13: Determinación de LCST de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc por hinchamiento.

5.4. Reversibilidad térmica de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc

Las IPNs sintetizadas presentan una buena reversibilidad térmica debido a las cadenas de PNIPAAm injertadas. En la Figura 5.15 se presenta el comportamiento reversible del hinchamiento de las películas IPN_{100,γ} e IPN_{165,(γ+BIS)}, en función de la temperatura. Las temperaturas empleadas fueron 20 y 40°C. Los valores de termosensibilidad encontrados van de 1.15 a 1.30 para todas las IPNs sintetizadas. Dichos valores provienen del cociente entre el mayor y menor valor de hinchamiento para cada película.

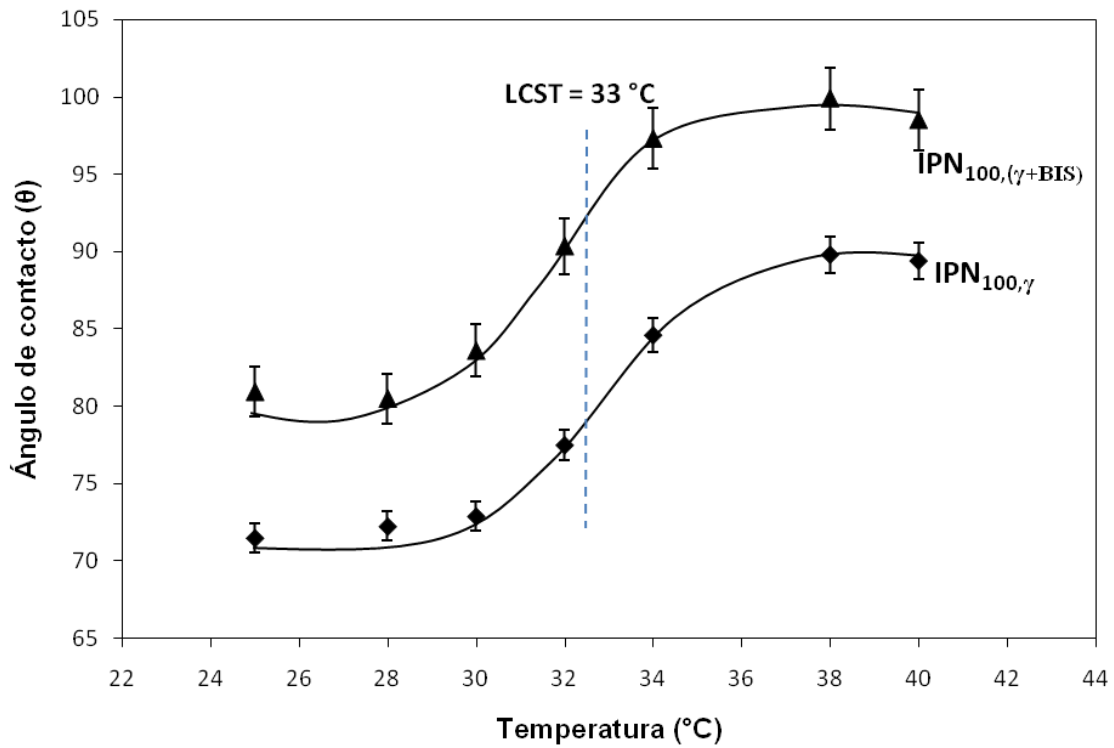


Figura 5.14: Determinación de LCST de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc por ángulo de contacto.

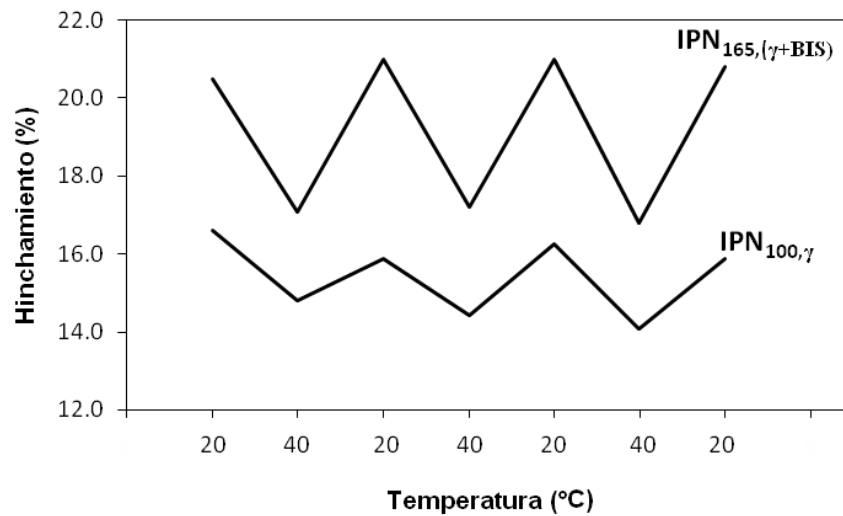


Figura 5.15: Termosensibilidad del sistema net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc con 100% de PNIPAAm injertado.

5.5. pH crítico

5.5.1. pH crítico de net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.

En la Figura 5.16 se presentan los hinchamientos de las IPN sintetizadas en función del pH del medio. El pH crítico encontrado fue 5.5 para todos los sistemas net-PP-g-PNIPAAm, valor que se encuentra entre los rangos reportados para el PAAc. Las IPNs sintetizadas a partir de los sistemas PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm que contienen menor cantidad de NIPAAm injertado (100%), fueron los que capturaron menor cantidad de net-PAAc en su estructura (Tabla 5.5). Esto hace que la respuesta al pH de las películas IPN₁₀₀ sea más discreta que la de las demás IPNs. También se resalta que los sistemas IPN₃₀₀ presentaron fragmentación al tacto cuando fueron introducidos a altos valores de pH (8.0 -9.0). Esto se debe a la alta hidrofiliía producida por la alta concentración de grupos carboxílicos ionizados en la estructura de estos polímeros. Se recuerda que una alta hidrofiliicidad en un material disminuye su resistencia mecánica. De esta manera, se destaca que los sistemas IPN₃₀₀, no son teóricamente apropiados para ser empleados en la liberación de fármacos, pues sus propiedades mecánicas decaen con el aumento en la absorción de agua.

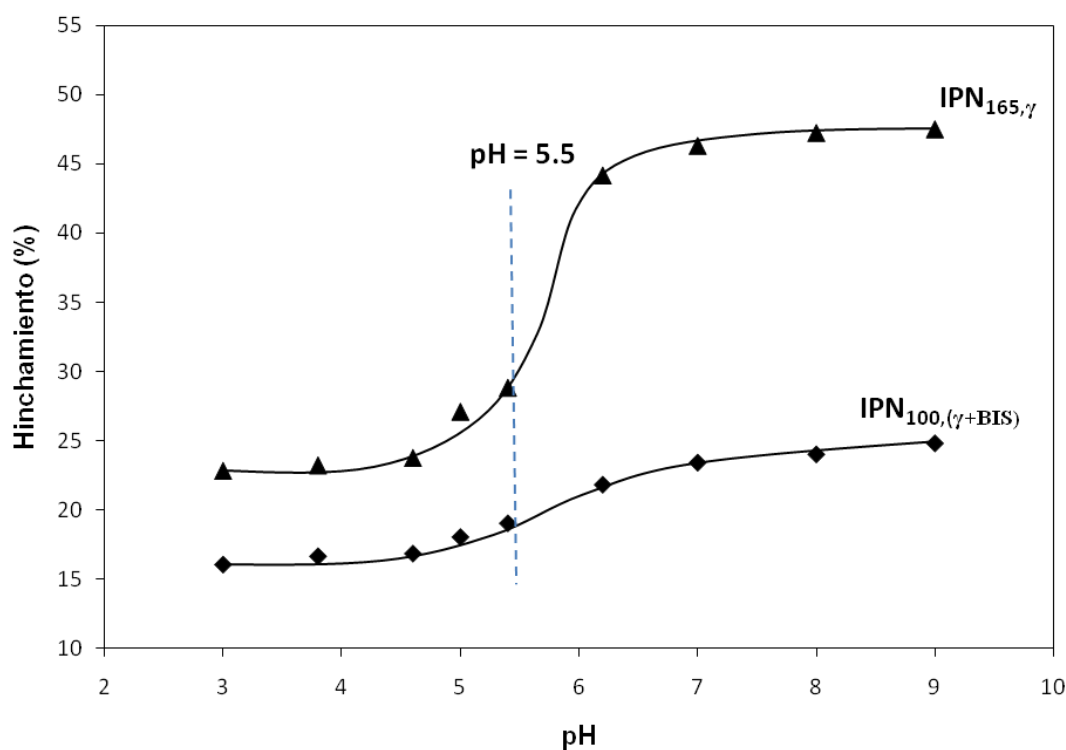


Figura 5.16: pH crítico de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc determinado por hinchamiento

También se determinó el pH crítico de los hidrogeles de PAAc sintetizados a diferentes dosis de irradiación (Figura 5.17). Estos sistemas presentaron un pH crítico de 5.2. La alta concentración de grupos carboxílicos en los hidrogeles hace que este punto crítico se desplace ligeramente hacia valores de pH más bajos, comparados con los presentados para las IPNs. La posible asociación por enlace de hidrógeno entre los grupos carboxílicos del PAAc y los grupos amida del PNIPAAm en las IPNs, requiere de un pH mayor para alcanzar un grado de ionización considerable en el polímero y lograr que la reticulación física entre las cadenas disminuya y su grado de hinchamiento aumente. Esto hace que el pH crítico de estos materiales se presente a valores desplazados levemente hacia pH más altos.

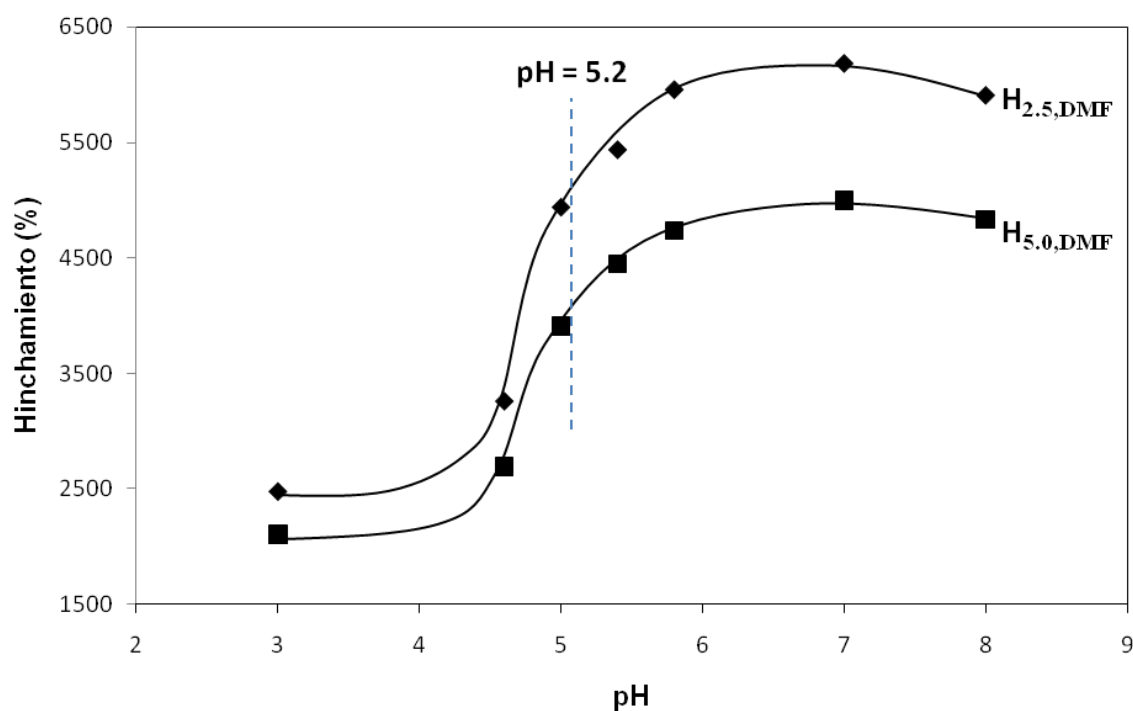


Figura 5.17: pH crítico de hidrogeles de PAAc determinado por hinchamiento.

5.6. Espectroscopia FTIR-ATR

En la Figura 5.18 se muestran la comparación de los espectros FTIR-ATR entre el PP, NIPAAm, I₁₀₀ y R_{100,(γ+BIS)}. Con ello se pretende mostrar los cambios presentados en la matriz polimérica inicial durante los dos primeros pasos requeridos para la síntesis de las IPNs. La asignación de las principales señales de cada espectro se encuentran consignadas en la Tabla 5.8.

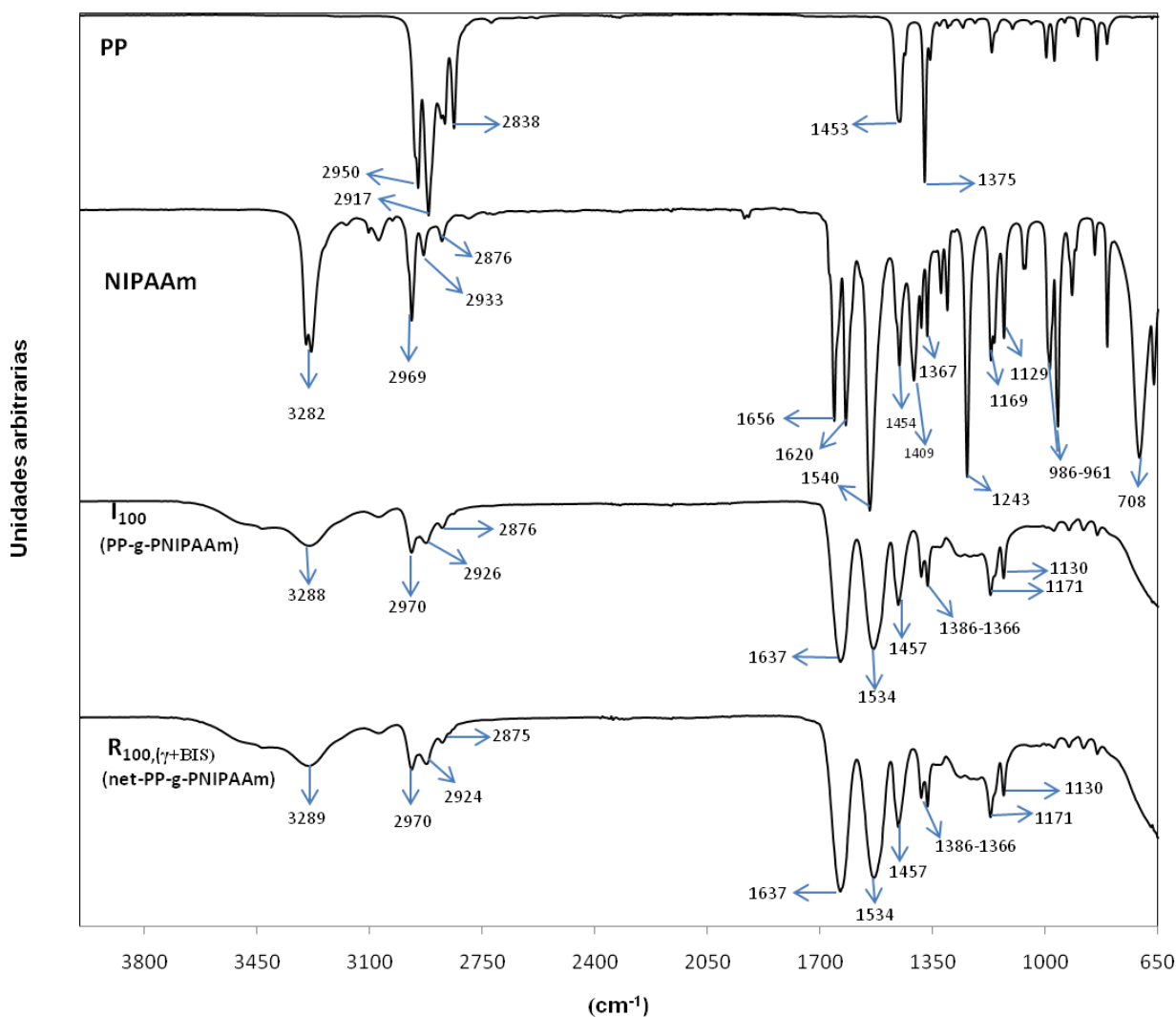


Figura 5.18: FTIR-ATR comparativo del PP y NIPAAm contra los sistemas PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm.

El análisis de las bandas de absorción de cada espectro indica que en los sistemas PP-g-PNIPAAm se conservan predominantemente algunas señales características del grupo funcional amida del NIPAAm (N-H sobre 3288 y 1534 cm^{-1} y C=O sobre 1637). Otras bandas de absorción como las provenientes de la parte vinilica del NIPAAm (C=C sobre 1656 cm^{-1} y =C-H sobre 3074-2969, 1409 y 986-961) no se presentan en el espectro de PP-g-PNIPAAm, debido a que los enlaces insaturados desaparecen en el proceso de polimerización. Por otro lado, el hecho de que las bandas de PP no presenten una intensidad considerable en el sistema PP-g-PNIPAAm se debe a que la modificación de la matriz de polipropileno con PNIPAAm se llevó a cabo preferencialmente sobre la superficie, por ello, la interacción de la radiación IR con los grupos metilenos y metilos del PP se ve ocluida por las cadenas de PNIPAAm injertadas. Se recuerda que la técnica FTIR-ATR, dependiendo de la muestra analizada, brinda información específica sobre la superficie de un material y no sobre la masa.

Material	Grupos funcionales	Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)	
PP	Metilos (-CH ₃)	ν_{as} -C-H	2950	
		ν_s -C-H	2870	
		δ_{as} -C-H	1460	
		δ_s -C-H	1375	
	Metilenos (-CH ₂)	ν_{as} -C-H	2917	
		ν_s -C-H	2838	
NIPAAm	Amida	ν -N-H	3282	
		δ_{as} -N-H	1540	
		δ_s -N-H	708	
		ν -C=O	1620	
		ν -C-N	1243	
	Vinilo	ν_{as} -C-H	3074	
		ν_s -C-H	2969	
		δ_{as} -C-H	1409	
		δ_s -C-H	986-961	
		ν -C=C	1656	
	Isopropilo	ν -C-H	1386 y 1367 1169 y 1129	
	Metilos	ν_{as} -C-H	2933	
		ν_s -C-H	2876	
	PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm	Amida	ν -N-H	3288
			δ_{as} -N-H	1534
ν -C=O			1637	
Isopropilo		ν -C-H	1386 y 1366 1171 y 1130	
Metilos		ν_{as} -C-H	2970	
		ν_s -C-H	2876	
Éter		ν_{as} -C-O-C-	1300-1100 (banda ancha)	

Tabla 5.8: Asignación de bandas de absorción de los grupos funcionales presentes en PP, NIPAAm, PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm

Un punto importante para resaltar es que el grupo isopropilo, con una señal característica en IR (dos bandas a 1386 y 1366 cm^{-1}) se presenta en el PP-g-PNIPAAm. Este grupo funcional proviene del NIPAAm y es el responsable de las interacciones involucradas en la LCST.

El espectro de net-PP-g-PNIPAAm fue similar al del sistema PP-g-PNIPAAm, lo que indica que la reticulación no condujo a cambios drásticos en la superficie de dicha matriz. En estado seco, las cadenas injertadas o reticuladas de PNIPAAm están en estado colapsado, por ello la interacción con la radiación IR se favorece solamente para los grupos funcionales orientados sobre la parte externa de la superficie polimérica analizada. Dichos grupos o sus orientaciones no son modificadas por la reticulación, por ello, el espectro de los dos sistemas es similar.

En la Figura 5.19 se presenta la comparación entre los espectros de una matriz de PAAc, una película net-PP-g-PNIPAAm y una IPN. La asignación de las bandas de absorción correspondientes a estos espectros se encuentra en la Tabla 5.9. El objetivo de esta comparación es el de comprobar la presencia de PAAc en el sistema net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.

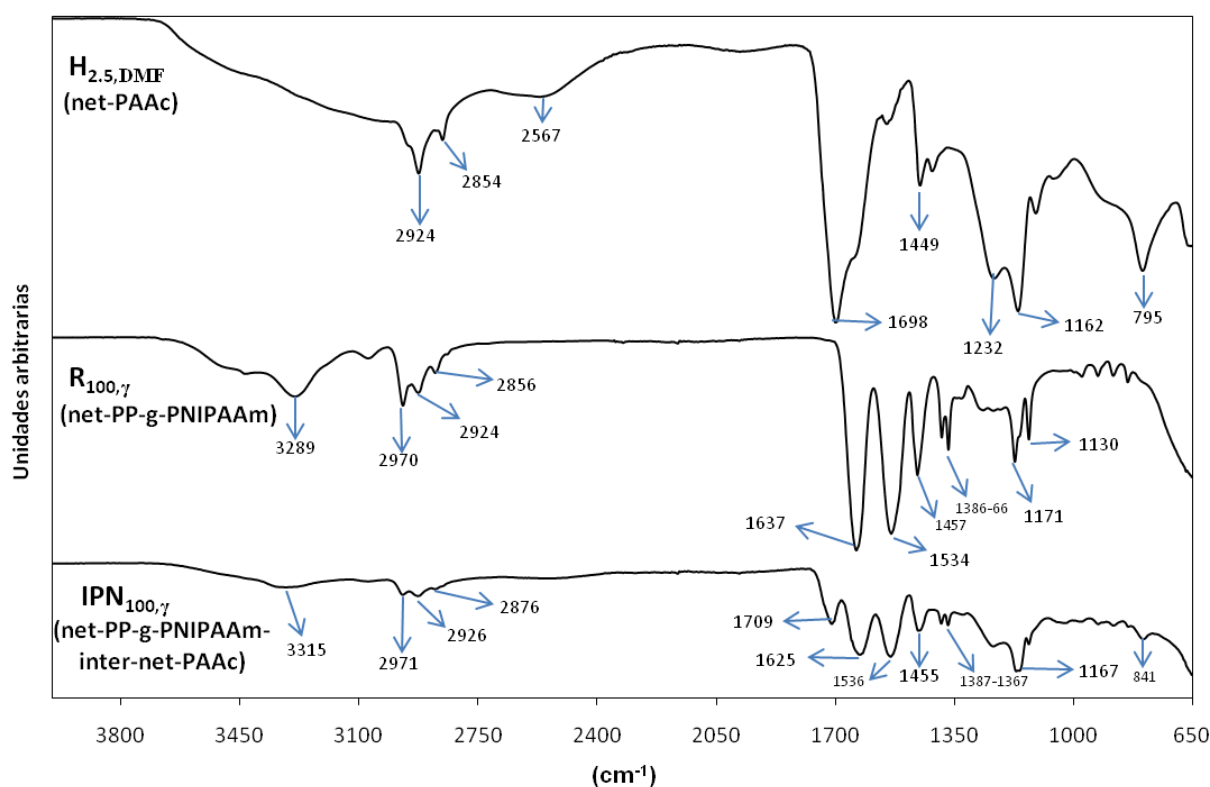


Figura 5.19: FTIR-ATR comparativo del PAAc, net-PP-g-PNIPAAm e IPN.

Material	Grupos funcionales	Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)
PAAc (H _{2.5} ,DMF)	-O-H	ν -O-H libre	3600-2800 (banda ancha)
		ν -O-H asociado con puentes de hidrógeno	2567
		δ -O-H	795
	-C-O-H	ν -C-O-	1300-1100
	Carbonilo	ν -C=O	1698
	Metilenos	ν_{as} -C-H	2924
		ν_s -C-H	2854
δ -C-H		1449	
IPN (net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc)	Metilos	ν_{as} -C-H	2971
		ν_s -C-H	2876
		δ -C-H	1455
	Isopropilo	ν -C-H	1387 y 1367
	Carbonilo	ν -C=O (ácidos)	1709
		ν -C=O (amidas)	1625
	Amidas	ν -N-H	3315
		δ -N-H	1536
-C-O-H	ν -C-O-	1300-1100	

Tabla 5.9: Asignación de bandas de absorción de los grupos funcionales presentes en PAAc e IPNs.

Todos los grupos funcionales presentes en los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc provienen de la combinación del sistema PAAc y net-PP-g-PNIPAAm. La intensidad reducida de las bandas de tensión -O-H de los grupos carboxílicos en la IPN se atribuye a la proporción alta de ionización de estos grupos, promovidas por el contacto con el agua (proceso de lavado e hinchamientos).

Los enlaces de hidrógeno tienden a disminuir las frecuencias de absorción. Para el caso de los grupos carbonilo, la asociación por puente de hidrógeno producen un alargamiento del enlace C=O, lo que hace disminuir la fuerza de enlace. Debido a este fenómeno, el grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos (que generalmente se encuentran formando dímeros) absorbe a frecuencias (o números

de onda en el espectro) más bajas que para el caso de los ésteres. La banda de absorción del grupo carbonilo proveniente del PNIPAAm en los sistemas net-PP-g-PNIPAAm presentan absorción a números de onda menores a los establecidos para dichos grupos en las amidas, debido a la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilos y demás grupos amidas pendientes en las cadenas poliméricas.

La comparación entre los espectros mostrados en la Figura 5.19 evidencia que la IPN sí contiene una proporción de PAAC en su estructura. No obstante, la técnica FTIR-ATR no distingue si el PAAC se constituye como red interpenetrada o injerto.

5.7. Análisis Termogravimétrico (TGA)

Los termogramas de los sistemas poliméricos sintetizados se muestran en la Figura 5.20. En ellos se evidencia una buena estabilidad térmica para todos los materiales. La temperatura de 10% de pérdida en peso del PP fue 438 °C, mientras que para el sistema I_{300} (PP-g-PNIPAAm con 300% de injerto) y $R_{300,(\gamma+BIS)}$ (net-PP-g-PNIPAAm con 300% de injerto) fue de 410°C. Las películas $IPN_{300,(\gamma+BIS)}$ presentaron dicha temperatura a 375 °C. Estos resultados fueron muy similares para todos los sistemas sintetizados.

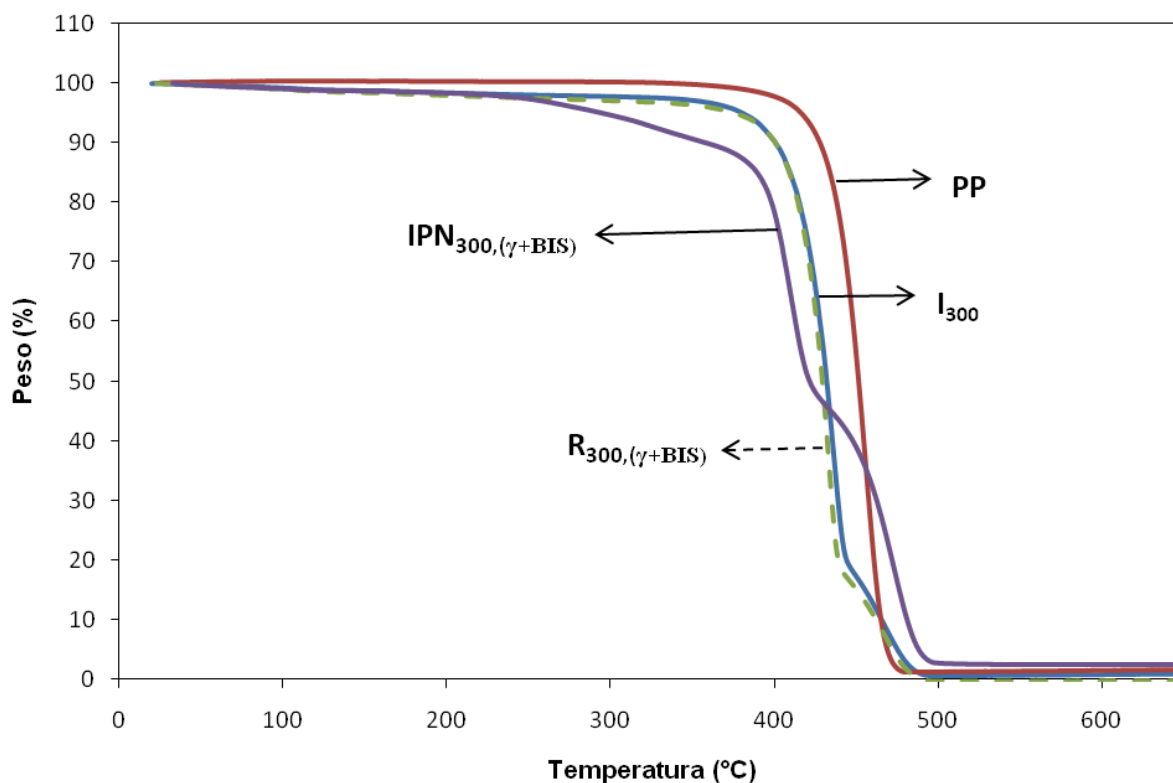


Figura 5.20: TGA de los sistemas sintetizados.

La estabilidad térmica de los polímeros injertados (sistemas I) y reticulados (R) disminuye con respecto al PP, debido a que la introducción de grupos funcionales como los carbonilo y amino provenientes del PNIPAAm, induce una mayor degradación térmica que la producida por la ruptura de enlaces C-H y C-C en el PP. Así, la introducción de grupos carboxilos en el PAAC para formar la segunda red de las IPNs, estimula una degradación térmica aún a menores temperaturas. Sin embargo, dependiendo del uso que se le dará a los materiales analizados, cuando la descomposición de un polímero se presenta por encima de 300 °C, como en este caso, se considera que presenta una alta estabilidad térmica, pues la aplicación como liberadores de fármacos, por ejemplo, no exige el uso de condiciones extremas de temperatura.

5.8. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Con la finalidad de comparar los cambios que sufre la matriz de PP en los procesos involucrados en la síntesis de las IPNs, se presentan en la Figura 5.21 los termogramas de PP, de un sistema PP-g-PNIPAAm, otro de net-PP-g-PNIPAAm y de una IPN sintetizada.

Según estos resultados, el PP muestra una transición endotérmica en 170 °C, la cual corresponde a la T_m de éste polímero. El proceso de copolimerización de injerto de PNIPAAm sobre el PP produjo un material con dos transiciones endotérmicas. La primera transición se observa a 125 °C, y representa la T_g de las cadenas de PNIPAAm injertadas sobre la matriz polimérica. Este valor se encuentra entre los rangos reportados para el homopolímero de PNIPAAm. La segunda transición se presenta a 166 °C, que coincide con la T_m del PP. Así, el termograma correspondiente al injerto de PNIPAAm sobre PP (Figura 5.21) indica que este material introduce propiedades del monómero injertado, conservando a su vez, ciertas propiedades del PP.

El análisis térmico por DSC de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm y net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAC muestra solo una transición endotérmica a 166 °C (Figura 5.21). Dicha transición representa el T_m del PP. La razón por la cual la transición correspondiente al T_g sea menos definida para el sistema net-PP-g-PNIPAAm, y desaparezca completamente en las IPNs, se atribuye a que la formación e introducción de redes poliméricas en el material dificulta la movilidad de las cadenas cuando se incrementa la temperatura. Esto sucede habitualmente con polímeros que son reticulados químicamente, ya que pasan de un estado de termoplástico a uno de termofijo, perdiendo o desplazando su T_g a valores más altos de temperatura. La inclusión de redes de PAAC induce también la formación de enlaces de hidrógeno con los grupos amida del PNIPAAm, lo que también impide el libre movimiento de las cadenas.

5.9. UCST del PAAC

El PAAC por sí solo o copolimerizado con otros monómeros puede presentar una UCST a valores de pH bajos.^[112] Sin embargo, esta característica no ha sido ni destacada, ni reportada ampliamente para éste polímero. No obstante, para corroborar si el PAAC presenta una UCST, se estudió el hinchamiento de los hidrogeles de PAAC sintetizados en esta investigación, como función de la temperatura, a valores de pH fijos (Figura 5.22). Con fines comparativos sobre las IPNs sintetizadas, los sistemas de hidrogeles elegidos para este estudio fueron los $H_{2.5,DMF}$ y $H_{5.0,DMF}$.

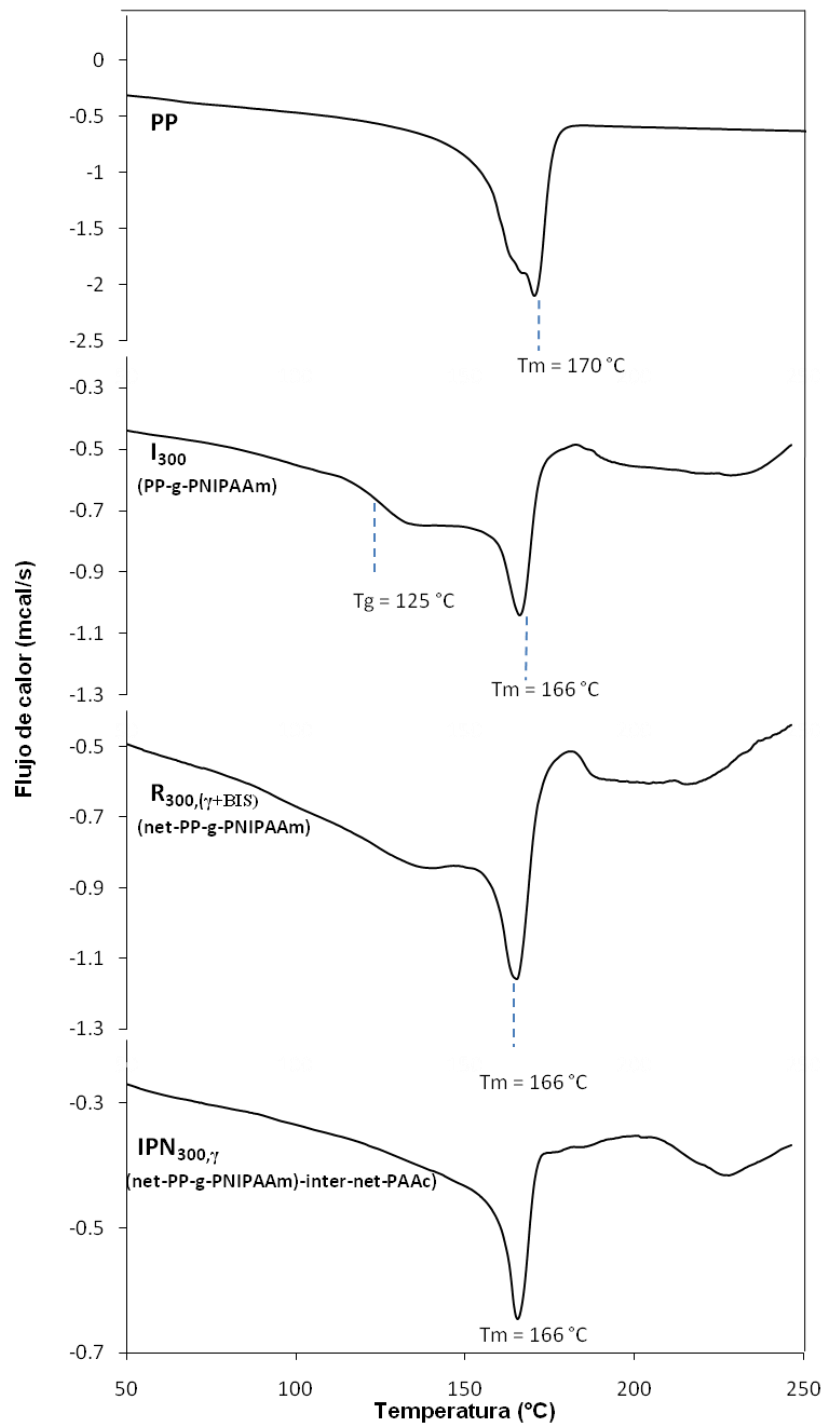


Figura 5.21: Temograma de DSC para: PP; PP-g-PNIPAAm con 300 % de injerto; net-PP-g-PNIPAAm con 300 % y reticulado con γ y BIS; y net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc.

La Figura 5.22 revela que evidentemente se presenta una UCST a 21 y 23 °C para los hidrogeles analizados. Esta respuesta no se observó a pH 5.0 y 8.0. En medios básicos (pH = 8.0), el hinchamiento permaneció ligeramente constante con el incremento en la temperatura. En la Figura 5.23 se muestra los hinchamientos en función de la temperatura para los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAC, a pH 2.0 y 3.0.

Según estos resultados, el valor de la UCST incrementa con el grado de reticulación del polímero (Figura 5.22) y con el contenido de PAAC (Figura 5.23). Esta transición se presenta debido a que a pHs bajos predominan los grupos carboxílicos del PAAC en su estado no ionizado, que actúan causando una reticulación física entre las cadenas del polímero por medio de enlaces de hidrógeno y, a su vez, impiden un mayor hinchamiento. Al aumentar la temperatura en estos medios de hinchamiento, se promueve el rompimiento de los puentes de hidrógeno que mantiene unidas las cadenas, lo que conduce a una mayor capacidad de hinchamiento. En el Esquema 5.16 se representa las interacciones involucradas en este tipo de transición. Un incremento en PAAC hace que la reticulación física a pHs bajos sea mayor, mientras que un mayor grado de reticulación química entre las cadenas, facilita la interacción entre los grupos carboxílicos. Estos dos factores hacen que la UCST se desplace a valores más altos.

Aunque aún no hemos establecido concretamente la aplicación específica para este punto crítico adicional sobre las IPNs sintetizadas, se aprovechó este nuevo comportamiento como herramienta de caracterización de las redes de PAAC contenidas en estos materiales.

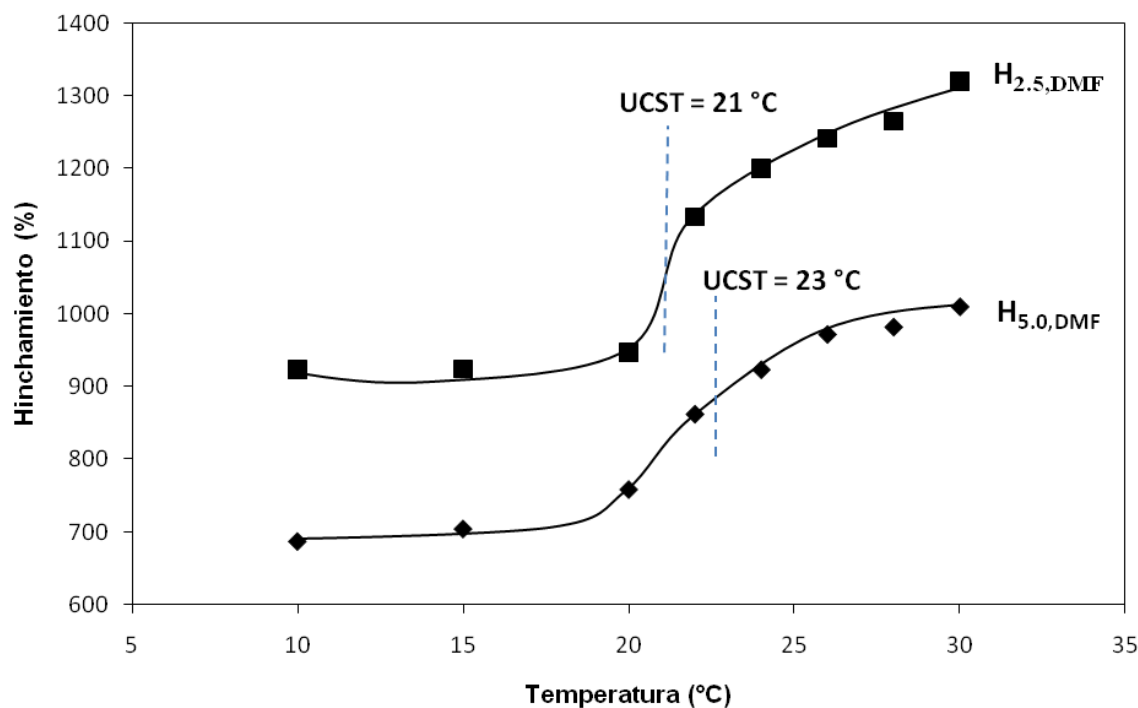


Figura 5.22: Hinchamiento como función de la temperatura de hidrogeles de PAAC sintetizadas en esta investigación, a pH = 2.0.

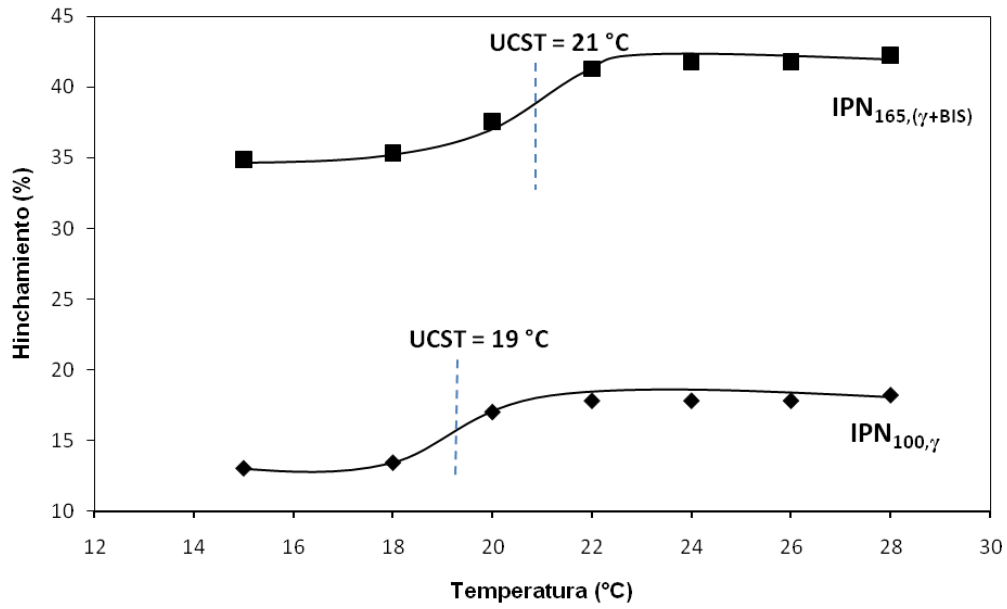
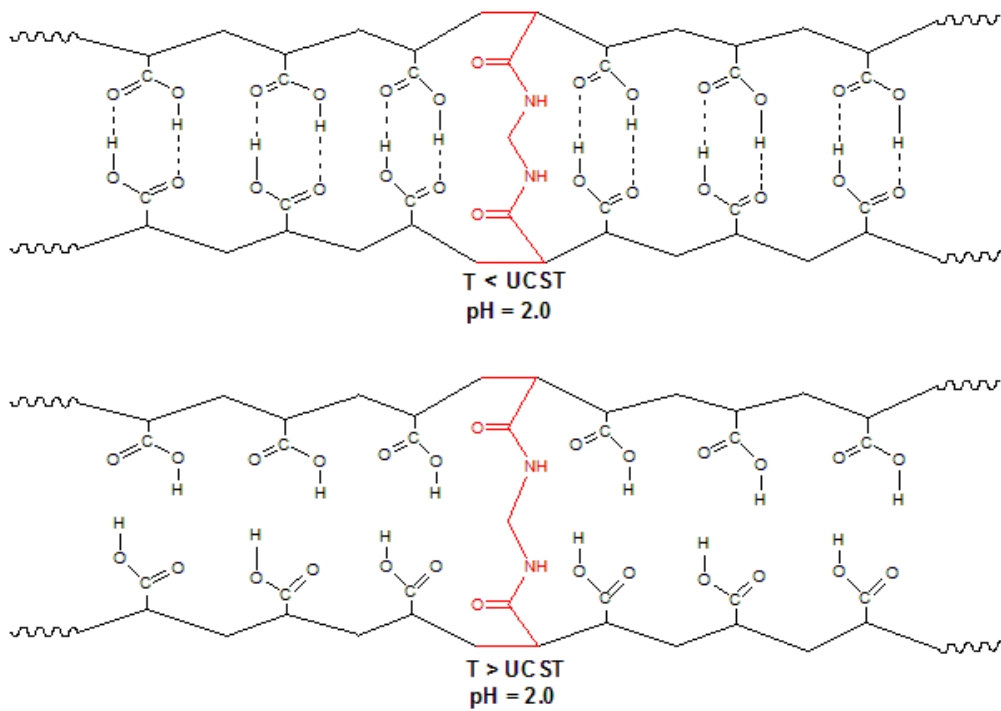


Figura 5.23: Hinchamiento como función de la temperatura de IPNs sintetizadas en esta investigación, a pH = 2.0.



Esquema 5.16: Interacciones por enlace de hidrógeno de los grupos carboxilos en PAAc causantes de la UCST a pHs ácidos.

5.10. Pruebas adicionales

El uso de radiación ionizante para sintetizar la segunda red (net-PAAc) que conforma las IPNs objetivo de esta investigación, genera un marcado interrogante sobre los posibles subproductos de reacción formados, que de alguna manera, no pueden ser identificados por las diferentes técnicas de caracterización empleadas en este proyecto.

Existen dos posibles reacciones adicionales a la formación de redes de PAAc que se pueden efectuar cuando la radiación gamma interacciona directamente con la mezcla conformada por net-PP-g-PNIPAAm y AAc (condiciones a las cuales fue sintetizada la segunda red en las IPNs). Ellas son: copolimerización de injerto de PAAc sobre la matriz de PP y copolimerización de injerto de PAAc sobre las cadenas de PNIPAAm. La generación de proporciones altas de alguna de estas reacciones impediría que los materiales sintetizados se denominen IPNs. En la Figura 5.24 se representan dichas reacciones. El material formado en los dos casos se reconoce como un injerto binario con la siguiente nomenclatura: (net-PP-g-PNIPAAm)-g-PAAc.

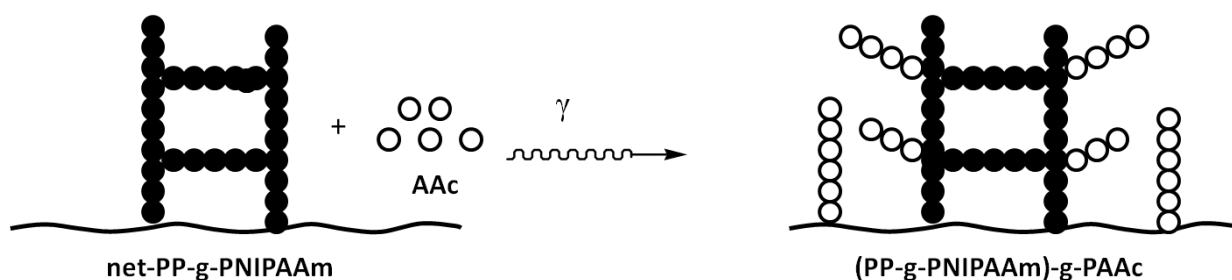


Figura 5.24: Reacciones de copolimerización de PAAc sobre cadenas de PNIPAAm y PP.

A continuación se presentan los resultados de algunas pruebas adicionales efectuadas para descartar la presencia de cada una de estas reacciones anómalas o indeseadas en los materiales sintetizados.

5.10.1. Reacciones de injerto de PAAc sobre PP

Para comprobar si las cadenas de PAAc se injertan principalmente sobre la matriz de PP, se irradió la mezcla integrada por PP y AAc, en las mismas condiciones de reacción empleadas para la síntesis de las IPNs, empleando dosis de 2.5, 5.0 y 10.0 kGy (sistemas A). También se irradiaron, a las mismas dosis, muestras sumergidas totalmente en la solución AAc/BIS/DMF (sistemas B). Cabe resaltar que se descarta anticipadamente una posible formación de mezclas poliméricas o de redes semi-interpenetradas entre el PP y el PAAc, puesto que el monómero AAc, por su alta hidrofiliidad, presenta muy poca difusión sobre la superficie de la matriz hidrofóbica de PP, lo que implica que la formación de redes de PAAc estimulada por radiación gamma, no se realiza en el interior de las cadenas de PP. Contrario sucede en las reacciones de copolimerización de injerto, en donde las cadenas de PAAc se pueden unir a la superficie del PP.

Después de someterse a radiación, se presentó formación de homopolímero PAAc (gel) sobre la superficie de la película de PP, el cual fue retirado fácilmente en el proceso de lavado. En la Tabla 5.10 se reportan los porcentajes de injerto obtenidos después del proceso.

Nombre de sistema	Dosis de irradiación (kGy)	% injerto de PAAc sobre PP
A _{2.5}	2.5	0
A _{5.0}	5.0	0
A ₁₀	10.0	0.4
B _{2.5}	2.5	0.8
B _{5.0}	5.0	1.5
B ₁₀	10.0	1.6

Tabla 5.10: Resultados de reacción de injerto de PAAc sobre PP

Estos resultados indican que la reacción de copolimerización de injerto sobre la matriz de PP no se llevó a cabo bajo las condiciones empleadas para la síntesis de las IPNs, con lo que se descarta dicha posibilidad. Las dosis en las que se empieza a observar las reacciones de injerto es a 10 kGy para los sistemas A (preparados exactamente bajo las mismas condiciones en que se sintetizó la segunda red de las IPNs) y a 5.0 kGy para los sistemas B. Sin embargo, estos porcentajes no son significativos, no alteran ninguna propiedad en el PP y pueden incluirse dentro del margen de error experimental correspondiente a las mediciones del peso de las películas.

Cabe resaltar que la presencia de agente reticulante en la reacción conduce más fácilmente a la formación de redes poliméricas, factor que contribuye en que las reacciones de injerto se presenten en menor proporción.

5.10.2. Reacciones de injerto de PAAc sobre PNIPAAm

Descartando que a dosis bajas el PAAc no se injerta sobre el PP, se diseñaron experimentos que confirmaran que dicha reacción no se lleva a cabo sobre las cadenas de PNIPAAm previamente injertadas sobre el PP. No obstante, se descartó el empleo de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm para llevar a cabo la reacción, ya que tanto la formación de redes interpenetradas, de redes semi-interpenetradas o de cadenas injertadas de PAAc sobre las redes de PNIPAAm, ocasionarían un aumento en el peso del producto final. Teniendo en cuenta la ocurrencia de dichos factores, la distinción entre los productos de cada uno de los procesos anteriores se dificulta en alto grado.

Una solución a dicha problemática fue la de emplear sistemas PP-g-PNIPAAm para llevar a cabo las reacciones de injerto de PAAc. La Figura 5.25 muestra una representación del proceso a verificar.

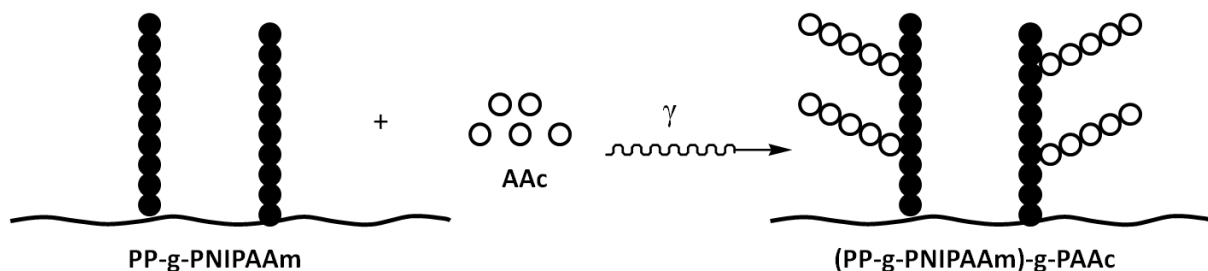


Figura 5.25: Representación de copolimerización de injerto de PAAc sobre cadenas de PNIPAAm del sistema PP-g-PNIPAAm.

Las películas PP-g-PNIPAAm empleadas en este experimento fueron aquellas con porcentaje de injerto alrededor de 340 %. La elección de estos porcentajes relativamente altos se debe a que de esta forma se contaría con mayor cantidad de cadenas injertadas y una mayor longitud de las mismas, incrementando así, las probabilidades de que sobre las cadenas de PNIPAAm se generen radicales libres que puedan injertar el PAAc. Las condiciones de reacción serían exactamente las mismas que se emplearon para la síntesis de la segunda red en las IPNs.

Lamentablemente, antes del proceso de irradiación, cuando se sumergieron las películas PP-g-PNIPAAm sobre la disolución AAc/BIS/DMF para lograr la difusión del AAc sobre el interior de la matriz, se presentó formación y desprendimiento de gel sobre la superficie del polímero. Dicho evento se atribuye a los altos grados de hinchamiento que presentan las cadenas de PNIPAAm cuando se sumergen en DMF. Así, por no ser un sistema reticulado, la amplia capacidad de del material para absorber DMF en su estructura, causa empobrecimiento en las propiedades mecánicas iniciales del polímero por efecto del aumento en el volumen. Esta limitación nos obligó a replantear el experimento, pues la pérdida de PNIPAAm en el proceso conllevaría a resultados anómalos en la cuantificación del proceso de injerto de PAAc.

Partiendo del hecho de que comparados con otros disolventes, las disoluciones acuosas estimulan mucho más la formación de reacciones de injerto en el método de irradiación directa, se optó por emplear agua como disolvente a la hora de hinchar la matriz de PP-g-PNIPAAm para lograr la difusión del AAc. Con ello se asegura que la película no se fragmente o pierda PNIPAAm en el proceso. La disolución de AAc fue preparada sin agente reticulante, para disminuir las reacciones de reticulación (formación de gel) e incrementar las reacciones de injerto. Los siguientes pasos fueron similares a la síntesis de las IPNs (se sacó la película del disolvente, se congeló y se irradió en posición horizontal). Finalmente, la obtención de valores nulos o bajos en los porcentajes de injerto empleando estas condiciones, indicarían que al usar DMF como disolvente, dicha cantidad sería menor.

Nuevamente, las películas PP-g-PNIPAAm elegidas para la reacción fueron aquellas con un promedio de 330, 335 y 345 % de injerto (I_{340}). Con el fin de evaluar las dosis mínimas requeridas para la copolimerización, se eligieron las siguientes dosis para la irradiación: 2.5, 5.0, 10, 20 y 30 kGy. Los

resultados de éste experimento se reportan en la Tabla 5.11. En ésta, los aumentos en el peso de la película después del proceso no fueron reportados como porcentaje de PAAc injertado, en su lugar, se denominó porcentaje de incremento en peso. Esto se hizo considerando que a las dosis de irradiación empleadas se asegura también la formación de geles de PAAc, aún en ausencia de agente reticulante. Así, la formación de estas redes sobre las cadenas injertadas de PNIPAAm podría conducir a una mezcla polimérica en forma de semi-IPN. Por consiguiente, tanto la reacción de copolimerización de injerto, como la formación de semi-IPNs, inducen un aumento en el peso final del polímero, sin importar cual evento predomine sobre el otro o de que los dos coexistan simultáneamente a las condiciones trabajadas.

Películas PP-g-PNIPAAm empleadas	% injerto de PNIPAAm	Dosis de irradiación (kGy)	% de aumento en peso
I ₃₄₅	343	2.5	11
I ₃₄₅	345	5.0	12
I ₃₃₀	327	10.0	12
I ₃₄₀	343	20.0	13
I ₃₃₅	336	30.0	11

Tabla 5.11: Resultados de % en aumento en peso de las películas de PP-g-PNIPAAm irradiadas a diferentes dosis en disolución acuosa de AAC.

Los porcentajes de aumento en peso reportados en la Tabla 5.11 se consideran bajos, teniendo en cuenta que la generación de semi-IPNs (redes de PAAc interpenetradas en cadenas lineales de PNIPAAm previamente injertadas sobre PP) e injertos por irradiación en disolución acuosa son altamente promovidos. Con estos resultados se considera que bajo las mismas condiciones de reacción y usando DMF como disolvente, se obtendrían menores porcentajes de aumento en peso, ya que las reacciones de injerto tienen menor probabilidad de llevarse a cabo.

Se sabe que la incorporación de agente reticulante disminuiría el valor de D_g y provocaría una mayor formación de redes, mientras que el uso de DMF como disolvente disminuiría la generación de radicales libres sobre las cadenas de PNIPAAm. Por ello, a partir de los resultados de las dos pruebas adicionales, se concluye que bajo las condiciones de reacción empleadas en la síntesis de las IPNs, la probabilidad de que se presenten reacciones de injerto de PAAc sobre la matriz de PP es nula, mientras que es muy limitada sobre las cadenas de PNIPAAm. Esto nos brinda la seguridad de que la síntesis de los sistemas net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc se realizó de manera efectiva.

5.11. Liberación controlada de vancomicina

El PP, por su carácter hidrofóbico, no presenta la capacidad de absorber solutos sobre su superficie cuando se introduce en medios acuosos. No obstante, dichas cualidades mejoran al incorporar redes hidrofílicas sobre esta matriz polimérica. En los estudios realizados por Ruiz y colaboradores, se reportó que la vancomicina interacciona directamente a través de enlaces iónicos o hidrofóbicos, lo que sugiere que cadenas poliméricas que contienen grupos de carácter ácido pueden ser adecuados para interaccionar con dicho fármaco, debido al débil carácter básico que presenta la vancomicina.^[40] Por consiguiente, la modificación de PP con PNIPAAm y PAAc, además de conducir a la formación de sistemas inteligentes, son excelentes candidados para absorber y liberar controladamente sustancias bioactivas.

En las investigaciones realizadas por Ruiz se encontró que la vancomicina presenta mayor interacción con los grupos carboxílicos del PAAc en su estado ionizado ($-\text{COO}^-$), mientras que la interacción con estos grupos sin ionizar fueron cuatro veces menos energéticas. Dicho análisis se efectuó por Calorimetría de Titulación Isotérmica (ITC, por sus siglas en inglés). La interacción evaluada entre la vancomicina y PNIPAAm arrojó valores bajos y poco significativos.^[40]

La forma comercial de la vancomicina, el hidrocloreuro de vancomicina, presenta pH = 6.3 en soluciones acuosas (0.01 M), lo que significa que la molécula adopta cargas positivas en los grupos aminos y soporta cargas negativas en los grupos carboxilatos ($-\text{COO}^-$). Esto hace que la vancomicina se asocie principalmente a grupos cargados en las cadenas de un polímero.

Teniendo en cuenta estos factores, se optó por someter las IPNs sintetizadas a hinchamientos en pH 8.0 por 5 horas para garantizar la ionización de los grupos carboxílicos del PAAc. Con ello, se facilitaría ampliamente la carga de vancomicina sobre estos materiales. En la Tabla 5.12 se presentan los resultados obtenidos en la carga de vancomicina sobre las IPNs sintetizadas.

Nombre asignado a las IPNs	Composición promedio de red PNIPAAm (1ra red) en IPN (% w/w)	Composición promedio de red PAAc (2da red) contenido en IPN (% w/w).	Vancomicina cargada sobre el polímero (mg/g IPN)
IPN _{100, γ}	71	29	71.0
IPN _{100,(γ+BIS)}	72	28	94.1
IPN _{165, γ}	69	31	92.7
IPN _{165,(γ+BIS)}	72	28	91.7
IPN _{300, γ}	66	34	51.1
IPN _{300,(γ+BIS)}	68	32	67.8

Tabla 5.12: Resultados de carga de vancomicina sobre las IPNs sintetizadas.

Las películas con mayor reticulación (sistemas γ + BIS) absorbieron mayor cantidad de vancomicina. Esto se atribuye a que, aún presentando menores hinchamientos que los sistemas reticulados únicamente con radiación gamma, su conformación en redes más densas hacen que retengan más las moléculas de soluto sin asociar, es decir, aquellas que no presentan interacción directa con los grupos de las cadenas poliméricas y que ingresan a la matriz polimérica por efectos de difusión. Así, los sistemas con mayor capacidad de hinchamiento (sistemas IPN₃₀₀), al presentar tamaños de poro mayor, retienen una menor cantidad de moléculas de vancomicina cuando las cadenas de la red se relajan en los procesos de secado.

En los estudios realizados por Ruiz, las matrices poliméricas analizadas presentaron valores inferiores a 50 mg/g de polímero, para la carga de vancomicina. Esto indica que las películas sintetizadas en nuestra investigación presentan una mayor capacidad de absorción para dicho fármaco.

Los procesos de cesión o liberación de vancomicina se realizaron a 37 °C y a pHs 1.2 y 7.4 . Estas condiciones se presentan también en el organismo humano, a ello se debe la importancia de su estudio. En la Figura 5.26 se presentan los resultados de liberación de vancomicina a pH 1.2. En ella se observa que las películas con mayor capacidad de absorción de agua (sistemas IPN₃₀₀) presentan menor liberación, lo que se deriva de su resultado en los niveles inferiores de carga, con respecto a las demás películas. De la misma forma, los sistemas reticulados con radiación en presencia de BIS, presentaron siempre una mayor liberación de vancomicina.

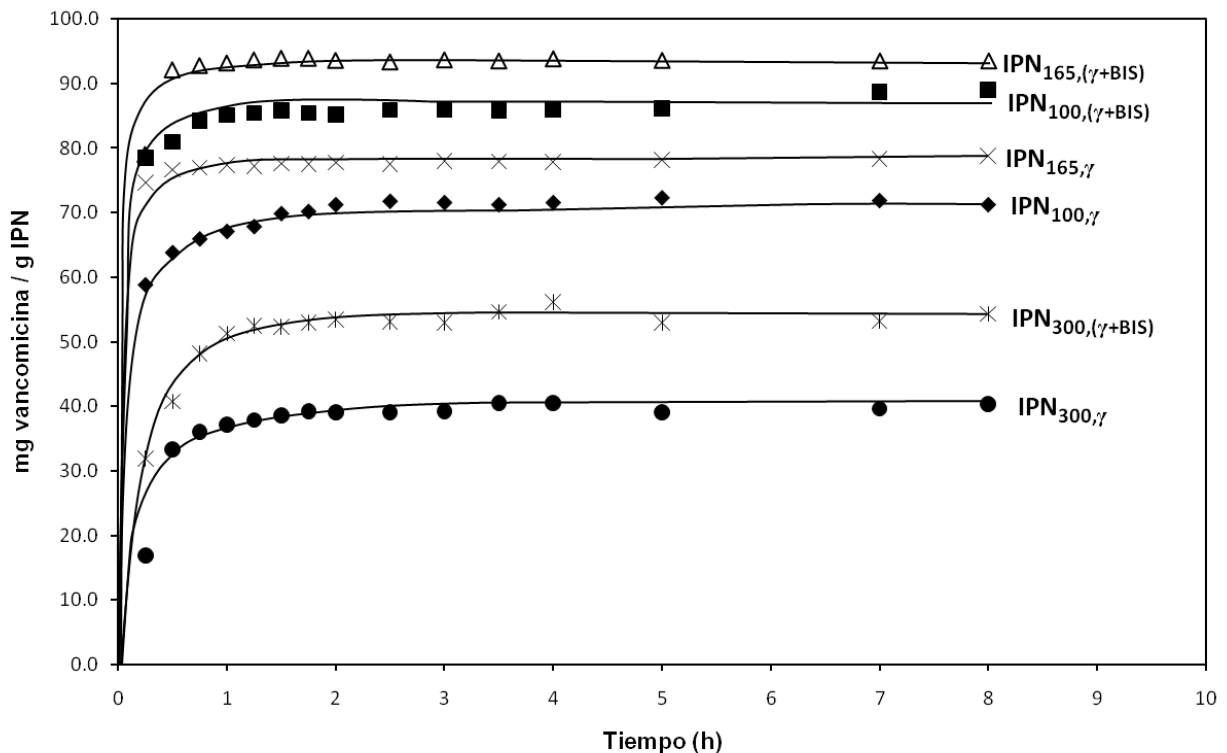


Figura 5.26: Perfiles de liberación de vancomicina desde las IPNs sintetizadas, a 37 °C y en buffer HCl/KCl con pH = 1.2.

En la Figura 5.27 se presentan los resultados obtenidos para la liberación de vancomicina a 37 °C y pH 7.4. En ella se observa que la liberación de vancomicina es mayor para las películas reticuladas únicamente con radiación gamma. Dicho comportamiento se atribuye a que la difusión de las moléculas de vancomicina hacia la solución es gobernada principalmente por los límites de hinchamiento de las redes poliméricas. Las redes con mayor capacidad de absorción presentan un tamaño de poro mayor en su estado hinchado, lo que facilita la salida de las moléculas de soluto no asociadas a la red. Así, un pH neutro produce mayores hinchamientos sobre redes de PAAc que los estimulados a un pH ácido.

Por otra parte, al comparar los resultados presentados en las Figuras 5.26 y 5.27, se encuentra que las concentraciones de vancomicina liberadas a pH 1.2 son mayores a las presentadas a pH 7.4. Este fenómeno ratifica que la vancomicina establece interacciones fuertes con los grupos carboxílicos ionizados del PAAc, pues a pH ácidos, se promueve la protonación de los grupos carboxilatos del polímero y, por consiguiente, facilita la ruptura de las interacciones entre la vancomicina y las cadenas del material, lo que se manifiesta en una mayor difusión de estas moléculas hacia el medio de liberación. No obstante, a pHs neutros o básicos se mantiene una alta proporción de especies ionizadas, conservando así, el enlace vancomicina-polímero e impidiendo la rápida difusión del soluto.

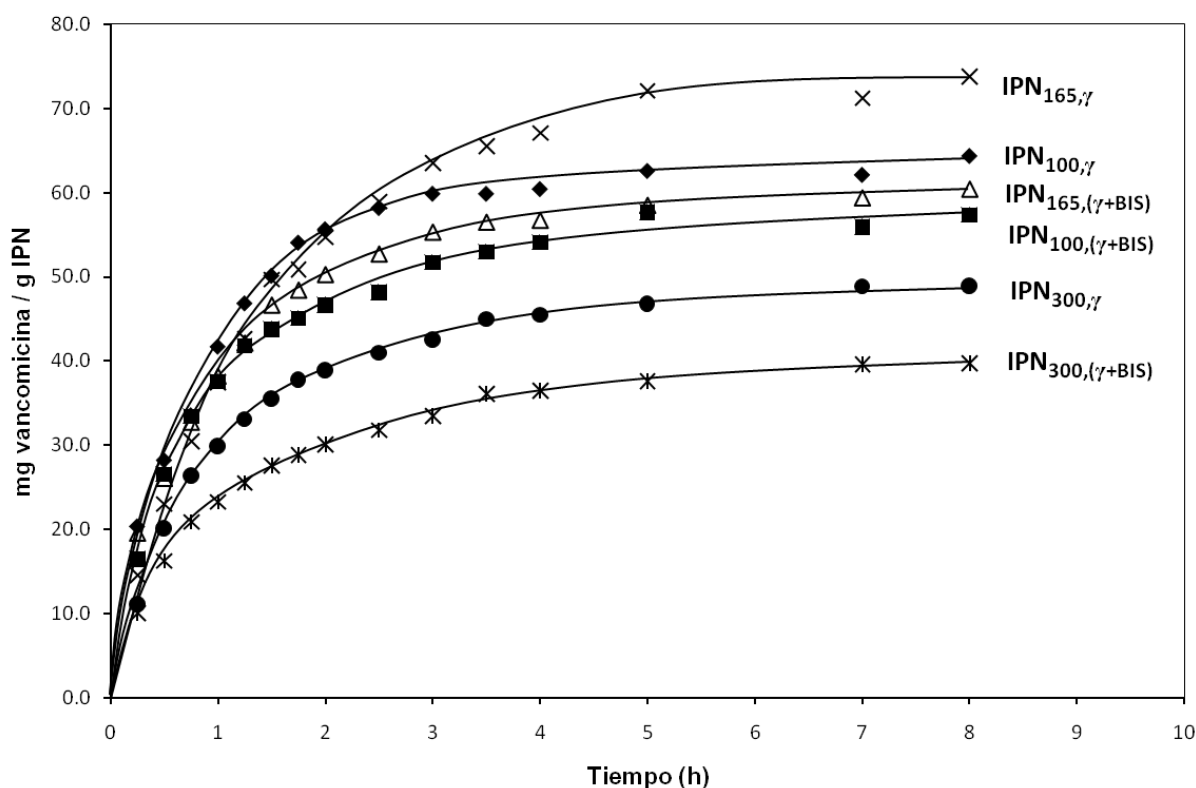


Figura 5.27: Perfiles de liberación de vancomicina desde las IPNs sintetizadas, a 37 °C y en buffer fosfato a pH = 7.4.

Finalmente, se resalta que las concentraciones de vancomicina absorbidas sobre las IPNs no superan los 0.3 mg/mL, mientras que en los resultados obtenidos por los materiales sintetizados por Ruiz, dicho límite fue 0.2 mg/mL.^[40] Pruebas adicionales realizadas sobre éstos últimos indicaron que aquellos polímeros pueden ser aplicados como componentes de prótesis y catéteres. No obstante, aunque aún falta la realización de pruebas adicionales microbiológicas y de biocompatibilidad para los polímeros sintetizados en esta investigación, se presume que por sus cualidades inteligentes ante estímulos de temperatura y pH, su alta hidrofiliidad, la conservación de una alta resistencia mecánica y su capacidad para liberar sustancias bioactivas, se demarcan como candidatos especiales para ser aplicados en la fabricación de catéteres capaces de liberar controladamente vancomicina, evitando así, el rápido desarrollo de biopelículas después de su inserción o implante.

La temperatura corporal se encuentra por arriba de los 37 °C. Dicha temperatura supera el valor de la LCST del PNIPAAm, lo que logra que a esas condiciones las cadenas de este polímero permanezcan contraídas, debido a la hidrofobicidad ganada por el material. El colapso de las redes de PNIPAAm en las IPNs incide en que la difusión de las moléculas de vancomicina se realice de manera lenta sobre el medio de liberación, el cual representa el principal objetivo de la tecnología de la liberación controlada de fármacos. Así, un catéter construido en la forma en que se sintetizaron las IPNs de ésta investigación, aseguraría una mayor liberación de vancomicina sobre los lugares del organismo estabilizados a pH ácido.

Capítulo 6

Conclusiones

- Se logró la síntesis de las redes poliméricas interpenetrantes net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc, en tres pasos. El primer paso, la reacción de injerto de PNIPAAm sobre PP, se realizó por el método de preirradiación oxidativa. El segundo paso, la reticulación de las cadenas de PNIPAAm previamente injertadas sobre PP (síntesis de primera red), se realizó empleando solamente radiación gamma para unos casos, mientras que para otros se utilizó el efecto combinado de radiación gamma y agente reticulante BIS. El tercer paso, la síntesis de la segunda red compuesta por PAAc, se realizó por el método de irradiación directa, empleando BIS como agente reticulante y DMF como disolvente.
- Para los sistemas injertados (PP-g-PNIPAAm), el hinchamiento en agua aumenta con la cantidad de PNIPAAm injertado. Los sistemas reticulados (net-PP-g-PNIPAAm) presentaron menores porcentajes de hinchamiento que los sistemas injertados. Los sistemas reticulados solamente con radiación gamma presentaron mayor hinchamiento que los reticulados con radiación y BIS. En las IPNs sintetizadas, los hinchamientos aumentan con el porcentaje de PAAc captado, lo que depende de la cantidad de PNIPAAm contenida en la primera red. Después de ser hinchados a diferentes temperaturas y pHs, las IPNs sintetizadas presentaron mayores hinchamientos que los sistemas injertados y reticulados.

- El valor de la LCST se determinó por dos métodos diferentes: hinchamiento y ángulo de contacto. Los valores encontrados se encuentran entre 32 y 35 °C, lo que coincide con los rangos reportados para PNIPAAm. El valor de la LCST no fue alterado significativamente en el proceso de reticulación y aumentó aproximadamente 1 °C con la adición de PAAc en la síntesis de la segunda red.
- La reversibilidad térmica de las IPNs sintetizadas se determinó por hinchamiento a dos temperaturas diferentes: 20 y 40°C. Los valores de termosensibilidad encontrados para las IPNs están entre 1.15 y 1.30.
- El pH crítico se determinó por hinchamiento a diferentes valores de pH, encontrándose valores de 5.5 para las IPNs sintetizadas y 5.2 para los hidrogeles PAAc sintetizados con fines comparativos.
- La caracterización por espectroscopía de infrarrojo de los sistemas sintetizados confirmó la reacción de injerto de PNIPAAm sobre PP y la presencia de grupos carboxilos en las IPNs sintetizadas.
- En el análisis termogravimétrico se encontró que las IPNs se degradan térmicamente a 375 °C. La estabilidad térmica de los polímeros injertados y reticulados disminuye con respecto al PP. La introducción de grupos carboxílicos en la síntesis de la segunda red de las IPNs, disminuye la estabilidad térmica con respecto a los sistemas injertados y reticulados.
- La calorimetría diferencial de barrido muestra que la temperatura de fusión del polipropileno (170 °C) no se modifica significativamente durante todos los pasos de la síntesis de las IPNs. Se observaron transiciones endotérmicas debido a las temperaturas de transición vítrea en las películas injertadas, mientras que para las películas reticuladas y las IPNs, no se identifica dicha transición en los termogramas.
- Se encontró una UCST a valores de pH bajos para las IPNs sintetizadas. Dicho valor se observó entre 19 - 21 °C y fue comparado con los hidrogeles de PAAc sintetizados (21-23 °C).
- El resultado de las pruebas adicionales indicaron que la síntesis de las IPNs net-PP-g-PNIPAAm-inter-net-PAAc se realizó de manera eficiente, sin la generación de cantidades significativas de subproductos no deseados.
- Las IPNs sintetizadas presentan una buena capacidad para cargar y liberar controladamente vancomicina. Las cantidades de vancomicina cargada se encuentran en el rango de 51-95 mg vancomicina/g IPN. Las cantidades de vancomicina liberada a pH 1.2 se encontraron entre 35 –

93 mg vancomicina/g IPN, mientras que a pH 7.4 se encontraron entre 33 – 75 mg vancomicina/g IPN. Estos resultados demuestran que las IPNs sintetizadas pueden emplearse para el control de infecciones en la construcción de sistemas implantables.

Bibliografía

1. Khare, A. R., Peppas, N.A.; *Polymer News.*; 1991; 16, p 230.
2. Ayano, E., Suzuki, Y. y Kanezawa, M.; *J. Chromatogr. A.*; 2007; 213, p 1156.
3. Yoo, M. K.; Sung, Y. K. y Lee, Y.M.; *Polymer.*; 2000; 41, p 5713-5719.
4. Bradley, M., Ramos, J. y Vincent, B.m.; *Lagmuir.*; 2005; 21, 1209.
5. Peppas, N. A.; *Journal of Controlled Release.*; 1991; 17, p 298.
6. Richter, A., Howitz, S. y Kuckling, D.; *Sensors & Actuators.*; 2004, 99, p 451.
7. Shtanko, N. I., Kabanov, V. Y. y Apel P. Y.; *Journal of membrane Science.*; 2000; 179, p 155.
8. Hoffman, A. S.; *Adv. Drug Delivery Drug Discov.*; 2002; 54, p 3.
9. Kikuchi, A., Okano, T.; *Adv. Drug Delivery.*; 2002; 54, p 53.
10. De, S., Aluru, N. R.; *Mechanics of Materials.*; 2004; 36, p 395.
11. Park, T. G., Hoffman, A. S.; *J. Biomed. Mater. Res.*; 1990; 24, p 21
12. Sadurni, P., Burillo, G. y Hoffman, A.S.; *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*; 2005; 16, p 181.
13. Ikehata, A., Ushiki, H.; *Polymer.*; 2002; 43, p 2089.
14. Gao, C., Möhwald, H. y Shen, J.; *Polymer.*; 2005, 46, p 4088.
15. Oh, K. S., Lee, J. H. y Yuk, S. H.; *Biomaterials.*; 2003; 25, p 2393.
16. Kaetsu, I.; *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research.*; 1995;105, p 294.
17. Petrak, K.; *British Polym. J.*; 1990; 22, p 213.
18. Kou, J. H.; Amidon, G. L. y Lee, P. I.; *Pharm. Res.*; 1988; 5, p 592.
19. Peppas, N. A.; Huang, Y. y Torres-Lugo, M.; *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*; 2002, 13, p 511.
20. Odian, G.; "Principles of Polymerization". John Wiley & Sons. USA. 1992.
21. Galego, N.; Peniche, C. y Rieumont, J. "Química Física de los Polímeros". Científico Técnica. Ciudad de la Habana. 1987.
22. Cowie, J.; "Polymers: Chemistry & Physics of Modern Materials". Chapman & Hall. New York. 1991.
23. Misra B., Jassal J. y Pande C.; *Ind. J. Chem.*; 1978; 16A, p 1033-1035.
24. Misra B., Dogra R. y Kaur I.; *J. Polym. Sci. Polym Chem.*; 1980; 18, p 341-344.

25. Fried, J. R. "Polymer Science & Technology", Prentice Hall, PTR, 2nd Ed. USA. 2003.
26. Kim, S.C. y Sperling, L.H.; IPNS around the world, Science and Engineering. Ed. Jhon Wiley & Sons, New York; 1997.
27. Utracki, L.A; "Commercial Polymer Blends", Chapman & Hall, 1^a Ed. London. UK. 1998.
28. De Gennes, P. G.; "Scaling Concepts in Polymer Phisics". Cornell University Press, Ithaca, New York. 1979.
29. Aylsworth, J. W, Us Patent 1; 1914; 111, 284.
30. Millar, J. R.; *J Chem Soc.*; 1960; p 1311-7
31. Amos, J. L.; *Polym. Eng. Sci.*; 1974; 14, 1.
32. Solt, G. S. British Patent; 1955; 728, 508.
33. Staudinger, J. J. y Hutchinson, H. M.; Us Patent 2; 1951; 539, 377.
34. Murthy, P.S.K., Varaprada, K., y Sreedhar, B.; *Journal of Colloid and Interface Science.*; 2008; 318, p 217–224.
35. Yeo, S.J., Jeong, S.H.; *Polym. Int.*; 2003, 52, p 1053.
36. Ramesh Babu, V., Hosamani, K.M. y Aminabhavi,T.M.; *Carbohydrate Polymers.*; 2008; 71, p 208–217.
37. Xiuyu, L., Wenhui, W. y Weiqi, L.; *Carbohydrate Polymers.*; 2008; 71, p 394–402.
38. Bao-Lin, Guo. y Qing-Yu, G.; *Carbohydrate Research.*; 2007; 342, p 2416–2422.
39. Ruiz B, Juan Carlos. Formacion de redes interpenetrantes del copolimero de injerto PP-g-PAAc con PNIPAAm, y estudio de su respuesta a la temperatura y pH. Tesis Doctorado. ICN, UNAM. 2007.
40. Ruiz, J.C., Burillo, G., Bucio, E.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*; 2008; 70, p 467-477.
41. Lomadze, N. y Schneider, H-J.; *Tetrahedron Lett.*; 2005; 46, p 751-4.
42. Kabanov, V.A.; *Polym Sci.*; 1994; 36, p 143-56.
43. Leclercq, L., Boustta, M. y Vert, M.; *J Drug Target.*; 2003; 11, p 129-38
44. Galaev, I., Gupta, M.N. y Mattiasson, B.; *CHEMTECH.*;1996; 26 p 19-25.
45. Kumar A., Galaev, I. y Mattiasson, B.; *Prog. Polym. Sci.*; 2007; 32, p 1205-1237.
46. Dusek, K., Patterson, D.; *J. Polym. Sci. Part A-2.*; 1968; 6, p 1209.
47. Tanaka, T.; *Phys. Rev. Lett.*; 1978; 40, p 820.

48. Krasia, T., Soula, R., Borner, H.G.; *Chem.*; 2003; p 538.
49. Bucio, E., Burillo, G., Adem, E.; *Macromol. Mater. Eng.*; 2005; 290, p 745-752.
50. Illescas M, Francisco Javier. Hidrogeles de PAAc Tipo Peine, Sintetizados Mediante Radiación Gamma y Estudio de sus Propiedades de Sensibilidad al pH y a la Temperatura. Tesis Maestría. ICN, UNAM. 2008.
51. Dumitriu, S. (ed.). "Polymeric Biomaterials", Marcel Dekker, Inc., New York.1994.
52. Johnson, B. D., Beebe, D. J. y Crone, W. C.; *Materials Science & Engineering.*; 2004; 24, p 575.
53. KATIME, Y. "Documento CYTED-Subprograma de tecnología de materiales", Universidad del País Vasco-grupo de materiales; Bilbao, 1995.
54. Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*; 2000; 50 p 27-46.
55. Donlan, R. M. y Costerton, J. W.; *Clin. Microbiol. Rev.*; 2002; 15, p 167-193.
56. Yan, L., Zhu, Q. y Kenkare, P.U.; *J. Appl Polym Sci.*; 2000; 78, p 1971-6.
57. Heskin, M., Guillet, J.E.; *J Macromol Sci Chem.*; 1968; A2, p 1441-55.
58. Xue, W., Champ, S., Huglin, M. B.; *Euro. Polym. J.*; 2004; 40, p 703.
59. Tanaka, T. *Phys. Rev. Lett.*; 1978; 40, p 820.
60. Percot, A., Zhu, X.X., Lafleur, M.; *J. of Polymer Sci.:part B, Polymer physics.*; 2000; 38, p 907.
61. Burillo, G., Bucio, E., Arenas, E.; *Macromol. Mater. Eng.*; 2007, 292, p 214-219.
62. Ruiz, J. C., Bucio, E., Burillo, G.; *Rev. Soc. Quim. Mex.*; 2004; 48, p 208.
63. Bucio, E., Aliev, R., Burillo, G.; *Polym Bull.*; 2002; 47, p 571.
64. Melendez, I., Bucio, E., En prensa, *Polímer Bulletin.*; 2008.
65. Ranjha, N. M.; Doelker, E.; *Pharm. Sci.*; 1999; 9, p 335.
66. Katchalsky, A.; Michaeli, I.; *J. Polym. Sci.*; 1995; 15, p 69.
67. Khare, A. R.; Peppas, N. A.; *Biomaterials.*; 1995, 16, p 559.
68. Liang, L., Shi, M., Viswanathan, V.V.; *J. Membrane. Sci.*; 2000; 177, p 97-108.
69. Arica, M.Y., Oketem, H.A., Oketem, Z.; *Polym Int.*; 1999; 48, p 879-84.
70. Jeong, B. y Gutowska, A.; *Biotechnology.*; 2002; 20, p 305-311.
71. Balan, S., Murphy, J., Galaev, I.; *Biotechnol Lett.*; 2003; 25, p 1111-6.
72. Somnath, S., Dean, C., Webster, J.; *International Journal of Pharmaceutics.*; 2007; 341, p 68.

73. Lee, Y.M., Kim, S.H., Cho, C.S.; *J Appl Polym Sci.*; 1996; 62, p 301–11.
74. Liu, R.H., Yu, Q., Beebe, D.J.; *J Microelectromech Syst.*; 2001; 11, p 45–53.
75. Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I.; *Smart Mater Struct.*; 2004; 13, p 317–22.
76. Hoare, T.R. y Kohane, D.S.; *Polymer.*; 2008; 49, p 1993-2007.
77. Burillo, G., Briones, M., Adem, E.; *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B.*; 2007; 265, p 104–108.
78. Palacios, O., Aliev, R. y Burillo, G.; *Polymer Bulletin.*; 2003; 51, p 191-197.
79. Bucio, E. y Burillo, G.; *Radiation Physics and Chemistry.*; 2007; 76, p 1724–1727.
80. Kato, K., Uchida, E., Uyama, Y.; *Progress in Polymer Science.*; 2003; 28, p 209-259.
81. <http://200.0.198.11/Prog-cur/T%E9cnicos/2007/02-07.pdf>
82. <http://w3.cnice.mec.es/recursos/bachillerato/fisica/nucleo1.htm>
83. Contreras, Ángel. Síntesis y Caracterización del Copolímero de Injerto con Respuesta a la Temperatura: N,N-dimetilacrilamida y N-isopropilacrilamida sobre polipropileno. Tesis Maestría. ICN. UNAM. 2008
84. Navarrete, M. “Introducción al estudio de los Radioisótopos”. 2da Ed. UNAM. 1993.
85. Burillo, G., Bucio, E., Adem, E.; *Radiation Physics and Chemistry.*; 2007; 76, p 1728-1731.
86. Adem, E., Burillo, G., Castillon, F.; *Polymer Bulletin.*; 2004; 52, p 163-170.
87. Burillo, G., E, Bucio., Castillo-Rojas, S.; *Polymer Bulletin.*; 2005; 55, p 191–199.
88. Bucio, E., Skewes, P., Burillo, G.; *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B.*; 2005; 236, p 301–306.
89. Ortega, A., Bucio, E. y Burillo, G.; *Polymer Bulletin.*; 2007; 58, p 565–573.
90. Bucio, E., Aliev, R. y Burillo, G.; *Radiat. Phys. Chem.*; 1998; 52, p. 193-6.
91. Contreras-García, A., Burillo, G., Bucio, E.; *Radiation Physics and Chemistry.*; 2008; 77, p 936 - 940.
92. Arenas, E., Bucio, E., Burillo, G.; *Polymer Bulletin.*; 2007; 58, p 401-409.
93. Bucio, E. y Burillo, G.; *Radiat. Phys. Chem.*; 1996; 48, p 805-810.
94. Nava-Ortíz, C.A.B., Burillo, G., Bucio, E., En prensa. *Radiation Physics and Chemistry.*; 2008.
95. Ramírez-Fuentes, Y., Bucio, E., Burillo, G.; *Polymer Bulletin.*; 2008; 60, p 79–87.
96. Ortega, A., Bucio, E y Burillo, G.; *Polymer Bulletin.*; 2008; 60, p 515–524.
97. <http://www.textoscientificos.com/polimeros/polipropileno>.
98. Escobar, J. L.; Garcia, D. M.; Katime, I.; *Revista Iberoamericana de Polímeros.*; 2002; 3, p 1-25.

99. Sáez, V.; Hernández E.; Pérez, L.; *Revista Iberoamericana de Polímeros.*; 2003; 4, p 111-122.
100. <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol35No3supl/body/cm35n3sa8.htm>.
101. Montanaro, L., Campoccia, D. y Arciola, C.R.; *Biomaterials.*; 2007; 28, p 5155-5168.
102. THOMSON PLM.; “Diccionario de Especialidades Farmacéuticas”. Ed.51. Intersistemas Editores. México. 2005.
103. Hatakeyama, T. Thermal analysis. Fundamentals and Applications to Polymer Science. John Wiley and Sons. 1994.
104. Rubinson, Kenneth A. Análisis instrumental. Primera edición. Prentice Hall. 2001.
105. www.ksvinc.com/contact_angle.htm
106. USP. “U.S. Pharmacopeia the Standar of Quality”. Edición annual en español, vol 1, p 886. 2007.
107. Nagaoka N., Safranji A., Yoshida M., Omichi H., Kubota H., Katakai R.; *Macromolecules.*; 1993; 26, p 7386.
108. Bucio, E., Arenas, E. y Burillo G.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*; 2006; 447, p 521-531.
109. Gupta, B. D. y Chapiro, A.; *Eur. Polym. J.*; 1989; 25, p 1137 – 1143.
110. Kaji, K., Abe, Y., Murai, M.; *Journal of Applied Polymer Science.*; 1993; 47, p 1427 – 1438.
111. Ramírez-Fuentes, Y., Bucio, E. y Burillo, G.; *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.*; 2007; 265, p 183–186.
112. Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H.; *Macromolecules.*; 1994; 27, p 297.

Anexos

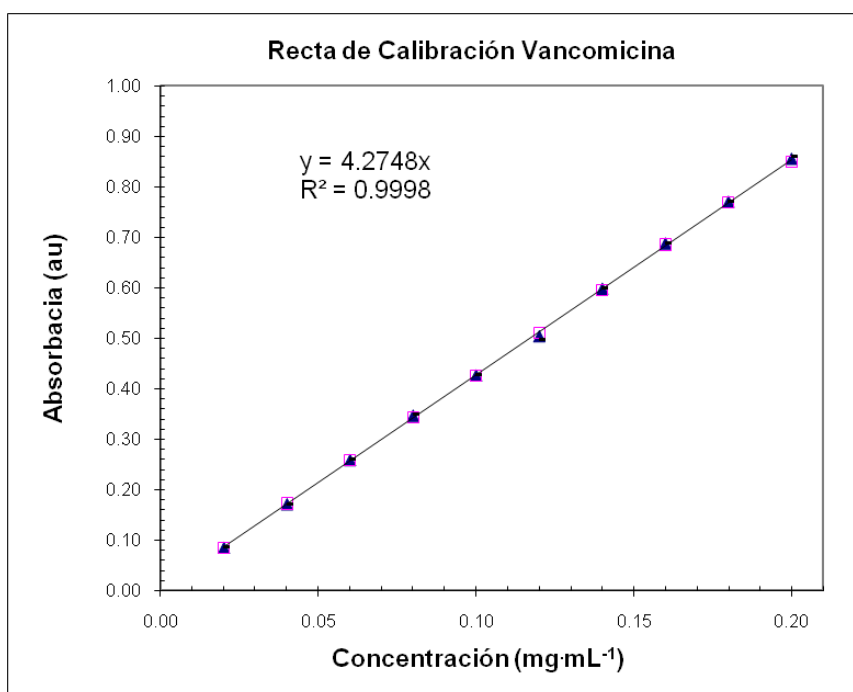
Recta de calibración de vancomicina a 37 °C en UV-vis:

Longitud de onda medida = 280 nm

Tabla de resultados:

Concentración <i>mg/ml</i>	Absorbancia 1 <i>au</i>	Absorbancia 2 <i>au</i>	Media A <i>au</i>
0.020	0.085	0.086	0.086
0.040	0.173	0.170	0.172
0.060	0.258	0.260	0.259
0.080	0.344	0.350	0.347
0.100	0.426	0.427	0.427
0.120	0.511	0.497	0.504
0.140	0.596	0.600	0.598
0.160	0.686	0.689	0.688
0.180	0.770	0.770	0.770
0.200	0.850	0.860	0.855
R² =	0.999934447	0.999371825	0.999792417
b₀ =	0.001733333	-0.000133333	0.0008
b₁ =	4.256060606	4.282121212	4.269090909

Recta de calibración:



Validación del método: vancomicina a 37 °C en UV-vis

								Precisión	
CONC. (mg/ml)	Absor. au	f	Xi'	Xi' med	PR Recupera.	Yi med	σ_y	CV (%)	
Xi	Yi	Yi/Xi	(Yi-bo)/b1						
0.02	0.08500	4.2500	0.01972						
0.02	0.08600	4.3000	0.01996	0.0198	99.2	0.0855	0.0007	0.8	
0.04	0.17300	4.3250	0.04034						
0.04	0.17000	4.2500	0.03963	0.0400	100.0	0.1715	0.0021	1.2	
0.06	0.25800	4.3000	0.06025						
0.06	0.26000	4.3333	0.06072	0.0605	100.8	0.2590	0.0014	0.5	
0.08	0.34400	4.3000	0.08039						
0.08	0.35000	4.3750	0.08180	0.0811	101.4	0.3470	0.0042	1.2	
0.10	0.42600	4.2600	0.09960						
0.10	0.42700	4.2700	0.09983	0.0997	99.7	0.4265	0.0007	0.2	
0.12	0.51100	4.2583	0.11951						
0.12	0.49700	4.1417	0.11623	0.1179	98.2	0.5040	0.0099	2.0	
0.14	0.59600	4.2571	0.13942						
0.14	0.60000	4.2857	0.14036	0.1399	99.9	0.5980	0.0028	0.5	
0.16	0.68600	4.2875	0.16050						
0.16	0.68900	4.3063	0.16121	0.1609	100.5	0.6875	0.0021	0.3	
0.18	0.77000	4.2778	0.18018						
0.18	0.77000	4.2778	0.18018	0.1802	100.1	0.7700	0.0000	0.0	
0.20	0.85000	4.2500	0.19892						
0.20	0.86000	4.3000	0.20126	0.2001	100.0	0.8550	0.0071	0.8	
R² =	0.9996	Media =	4.2803	Media =	100.0				
b₀ =	0.0008	σ_f =	0.045658	σ_f =	0.86184952				
b₁ =	4.2691	CVFRs =	1.1	CV_{PR} =	0.9				
n =	10	Linealidad		t_{exp} =	0.046				
				t teórico =	1.729				

CVFRs: Coeficiente de variación de los factores de respuesta (no superior al 5% y se recomienda que no sea superior al 2%)

t_{exp} es menor a t teórico, por lo tanto se puede decir que no hay diferencias significativas entre los valores calculados con la recta y los teóricos, por lo que la recta es adecuada.

CV: Coeficiente de variación de las medidas repetidas (debe ser inferior al 5%)