



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“POLIMEROS CON RESPUESTA A ESTIMULOS
EXTERNOS”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO
DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO
P R E S E N T A
MOISES ORNELAS FUENTES**



MÉXICO, D.F.

AÑO 2010



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.

Esta tesis se desarrollo en el Laboratorio de Macromoléculas perteneciente al Departamento de Química de Radiaciones en el Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM.

Agradecimientos a DGAPA., proyecto PAPIIT IN200208

Agradecimientos

A Dios

A mis padres

A mi hermana

A mis amigos

A mis maestros

Moisés Ornelas Fuentes

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Prof. María Trinidad Martínez Castillo
VOCAL	Prof. Marco Antonio Uresti Maldonado
SECRETARIO	Prof. Emilio Bucio Carrillo
PRIMER SUPLENTE	Prof. Eduardo Vivaldo Lima
SEGUNDO SUPLENTE	Prof. Kira Padilla Martínez

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema:

Dr. Emilio Bucio Carrillo

Firma

Sustentante:

Ornelas Fuentes Moisés

Firma

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	8
CAPITULO 1 ANTECEDENTES	9
1.1 POLIMEROS	11
1.2 Polímeros cristalinos y amorfos	11
1.3 Tipos de copolímeros	13
1.4. Copolímeros estadísticos	15
1.5 Copolímeros alternantes	15
1.6 Copolímeros de bloque	15
1.7 Copolímeros de injerto	16
1.8 N-isopropilacrilamida	17
1.9 Acido acrílico	17
1.10 Injertos inducidos por radiación ionizante	18
1.11 Polímeros con respuesta a estímulos externos	19
1.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN EN POLÍMEROS	20
1.2.1 Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR)	20
1.2.2 Análisis Termogravimétrico (TGA)	20
1.2.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	20
1.2.4 Hinchamiento	21
1.2.5 pH crítico	21
1.2.6 Temperatura crítica de solución (LCST)	21
CAPITULO 2 HIDROGELES	23
2.1 HIDROGELES CON RESPUESTA A ESTÍMULOS EXTERNOS	23
2.2 POLIMEROS DE REDES INTERPENETRADAS Y SU RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS (IPN).	25
2.3 MATERIALES CON DOBLE RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS	27
2.3.1 Doble respuesta a la temperatura	27
2.3.2 Temperatura y Ph	28

2.3.3 El campo magnético y la temperatura de Respuesta de Polímeros	31
2.3.4 Polímeros con respuesta a la temperatura y la luz	31
CAPITULO 3 SINTESIS DE COPOLÍMEROS DE INJERTO EMPLEANDO RADIACIÓN IONIZANTE CON RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS	33
3.1. Radiación de injerto	33
3.1.1. Injerto por el método directo	34
3.1.2. Injerto por el método de pre-irradiación	34
3.1.3. Injerto por el método de pre-irradiación oxidativo	35
3.2. Injertos mediante radiación ionizante	36
3.2.1. Copolímeros de injerto	37
3.2.2. Copolímero de injerto de uno y dos pasos	38
3.3. Materiales injertados	39
CONCLUSIONES	40
Referencias	41

INTRODUCCION

Los polímeros con respuesta a estímulos externos, que han surgido como resultado del esfuerzo interdisciplinario en campos como la ingeniería, la química de polímeros, bioquímica, medicina y farmacia, encuentran cada día aplicaciones más sofisticadas y numerosas en los ámbitos de la biotecnología y la biomedicina. En los últimos años, el Laboratorio de Química de Radiaciones en Macromoléculas del Instituto de Ciencias Nucleares (LQRM-ICN) se ha incorporado a proyectos multidisciplinarios a través de la modificación de polímeros utilizando radiación ionizante, contribuyendo así con el biomaterial requerido en las numerosas aplicaciones de los campos antes mencionados.

Por tal razón es de suma importancia obtener copolímeros de injerto inteligentes ("smart polymers") con ciertas funcionalidades específicas (-COOH, amidas, aminas, etc.) y requeridas para determinada aplicación, lo cual se ha visto en un gran número de artículos publicados en revistas de arbitraje internacional. Dentro de las numerosas opciones para la modificación de superficies poliméricas, se encuentra la que utiliza radiación gamma, de la cual se tiene gran experiencia y ha servido para lograr la funcionalidad deseada cuando se modifica una matriz polimérica no biocompatible, debido a su eficiencia. Otro aspecto muy importante en la síntesis del biomaterial, es su caracterización fisicoquímica, la cual juega un papel de suma importancia para lograr obtener y validar las características requeridas del material polimérico. Recientemente los materiales sintetizados en LQRM-ICN se han podido aplicar en la liberación controlada de fármacos

Debido a que los copolímeros son el resultado de la combinación química de dos moléculas de diferente naturaleza y que las radiaciones son creadoras de sitios activos en los polímeros, se pueden preparar copolímeros de injerto de naturaleza y propiedades diversas, las cuales pueden ser modificadas de acuerdo a las necesidades.

El injerto inducido por radiación es un método bien conocido desde la década de los 60 (Chapiro 1962) y los parámetros a utilizar son: dosis e intensidad de radiación, la concentración de monómero, temperatura y tiempo de reacción, concentración de monómero, dosis de pre-irradiación, etc. Se puede aplicar a substratos tales como fibras o películas, con monómero en fase líquida, vapor o solución. Para su preparación, se pueden seguir dos procedimientos: Método de irradiación directa o el método de pre-irradiación oxidativa.

En el ámbito de la tecnología farmacéutica, los polímeros encuentran interesantes aplicaciones como componentes de sistemas de liberaciones controladas capaces de regular la velocidad de liberación del fármaco y de responder, incluso, a las condiciones del medio biológico. Los sistemas de liberación controlada presentan importantes ventajas como son el incremento de la eficacia de los tratamientos, la reducción de sus efectos secundarios y la simplificación de los regímenes posológicos.

Este último aspecto tiene una gran relevancia puesto que contribuye muy eficazmente a la mejora del cumplimiento terapéutico. En los últimos años está cobrando un impulso creciente el desarrollo de dispositivos médicos que desempeñan una doble función: la actuación mecánica propia de implantes, catéteres o “stents” y, al mismo tiempo, la función propia de un sistema de liberación que cede fármaco de manera controlada. Con frecuencia, los implantes, catéteres o “stents” resultan contaminados por microorganismos en el momento de su inserción o por la propia etiopatología del proceso.

La posibilidad de que los microorganismos se adsorban sobre las paredes del dispositivo y formen “biofilms” resulta muy difícil de evitar por los procedimientos terapéuticos convencionales. Como consecuencia de ello, se les considera el “paraíso” de los microorganismos oportunistas. Por todo ello, el desarrollo de procedimientos capaces de dotar a materiales biocompatibles de aptitud para cargar y ceder de forma controlada agentes antimicrobianos y otros fármacos despierta un interés creciente. Los polímeros de injerto, sintetizados utilizando como sustrato materiales que, como el polipropileno, son de uso habitual en la fabricación de dispositivos biomédicos, los cuales encierran un gran potencial en este campo.

La incorporación de fármacos a los sistemas poliméricos se puede producir por diferentes mecanismos, como la simple imbibición del fármaco en la fase acuosa del entramado polimérico o el establecimiento de interacciones de carácter iónico y puentes de hidrógeno o enlaces de Van der Waals. El LQRM-ICN, UNAM, ha sido pionero en el anclaje de redes sensibles a pH y a temperatura dentro del intervalo de valores fisiológicos. Esta tecnología encierra un gran potencial para el desarrollo de materiales con capacidad de incorporación y control de la cesión optimizadas. También ofrece grandes posibilidades en otras áreas como la

industria de los fertilizantes (liberación controlada de abonos) o en el tratamiento de plagas (liberación controlada de pesticidas).

En lo que se refiere a la biotecnología, una de las aplicaciones de mayor interés es la inmovilización de enzimas. Por este procedimiento, se consigue incrementar la estabilidad de las enzimas y mejorar su rendimiento cuando se utilizan en el diagnóstico o el tratamiento de procesos patológicos, en la producción industrial de alimentos, fármacos o sustancias químicas para aplicaciones diversas o en el tratamiento de residuos.

Frente a los catalizadores convencionales no biológicos, las enzimas presentan notables ventajas como son su intensa actividad catalítica a temperatura ambiente, presión atmosférica y su elevada especificidad de sustrato. La generalización del uso de las enzimas en la industria química es limitada por su baja estabilidad, sin embargo, con el inconveniente de que suelen ser poco estables en las condiciones de trabajo, al tiempo que por su elevada solubilidad en agua resultan difíciles de separar de los productos finales para su reutilización. Estos inconvenientes se pueden librar acudiendo a su inmovilización utilizando polímeros adecuados, como pueden ser los copolímeros de injerto para uso biológico. Cuando la enzima se inmoviliza en un polímero inteligente, los productos enzimáticos de la reacción pueden actuar como señales químicas que, en presencia del sustrato, induzcan una transición volumétrica de fases en condiciones específicas de pH o temperatura.

OBJETIVOS

Por lo expuesto, los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

- 1) Realizar una recopilación monográfica sobre los polímeros con respuesta a estímulos externos.

Para alcanzar dichos objetivos se proponen las metas siguientes:

- i. Revisar la información bibliográfica sobre polímeros con respuesta a estímulos externos publicados los últimos cinco años.
- ii. Revisar los campos de uso de los polímeros con respuesta a estímulos externos.
- iii. Proponer un esquema a futuro del destino de los polímeros con respuesta a estímulos externos en sus distintos campos de aplicación.

Todo ello con el objeto de poder establecer líneas de investigación sobre polímeros con respuesta a estímulos externos, sus usos y aplicaciones.

CAPITULO 1. ANTECEDENTES

En los últimos años, ha habido un crecimiento notable en la investigación y el desarrollo de polímeros sintéticos para los componentes biomédicos [1]. Las redes poliméricas sensibles a estímulos que son capaces de modificar su volumen y propiedades en respuesta a la variación de los factores ambientales han atraído una gran atención [2]. Cuando la respuesta es predecible y reversible, el estímulo de sistemas de respuesta se denominan "inteligentes". Los sistemas inteligentes pueden ser diseñados para responder a una amplia gama de variables externas ó fisiológico / patologías, como los cambios de temperatura, pH, fuerza iónica, o la aplicación de los campos de la luz eléctrica y magnética, o ultrasonidos [3-50].

Algunos polímeros sensibles a estímulos susceptibles de someterse a una disminución abrupta de la solubilidad a cierta temperatura, este umbral se nombra temperatura baja crítica de solución (LCST) [51-60]. Las redes realizadas con estos polímeros son hidrofílicas y permanecen hinchados por debajo de la LCST, mientras que por encima de esta temperatura, las redes son cada vez más hidrofóbicas. Por otra parte, los hidrogeles que son hidrofóbicos debajo de una temperatura crítica y por encima de ella son hidrofílicos presentan una temperatura alta crítica de solución (UCST) [61-70].

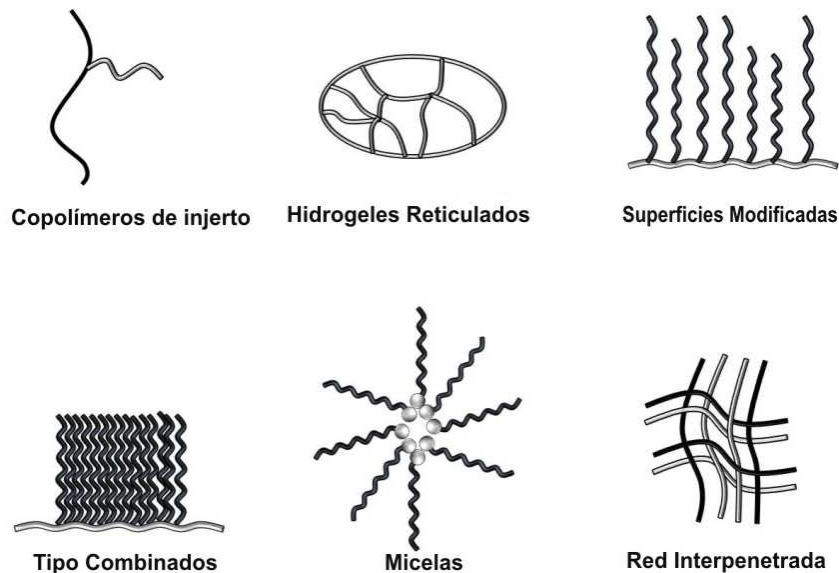


Figura 1. Las diferentes configuraciones de los polímeros con respuesta a estímulos externos

Los polímeros con respuesta a estímulos, pueden ser preparados en varias arquitecturas, como micelas, hidrogeles reversibles, reticulado (permanente), hidrogeles, redes interpenetradas (IPN's), copolímeros de injerto, modificado de superficies y de tipo peine(Figura 1).

Los polímeros sensibles a estímulos son adecuados para una amplia variedad de aplicaciones, principalmente en la química y la agricultura. También se han demostrado útiles como componentes principales de las drogas y sistemas de entrega de genes y en el campo de la biotecnología para la inmovilización de enzimas, la separación de afinidad térmica o inmunodiagnóstico [71-82]. Aunque más recientemente y aún incipiente, los dispositivos médicos con recubrimiento de polímeros de estímulos sensibles puede ampliar significativamente su gama de aplicaciones [83]. Los dispositivos de memoria de forma (es decir, dispositivos que pueden poseer una forma que facilita la implantación y que recupera una conformación determinada por las condiciones del cuerpo para la realización de una función), los dispositivos con un perfil de adsorción de proteínas modificado ó que pueda atraer/repeler a ciertas células del cuerpo (por ejemplo, para la prevención de la respuesta inflamatoria, la inducción de la curación o comportarse como andamios de tejidos), o dispositivos que deben funcionar como músculos artificiales o de las membranas (por ejemplo, para la implantación y/o sustituir tejidos dañados), aprovechar los materiales con capacidad de respuesta a estímulos a granel o sólo en la superficie. Existe comentarios alentadores acerca de los materiales sensibles a estímulos externos y sus aplicaciones en el campo biomédico las cuales se pueden encontrar en diversas fuentes [83-87].

La presente tesis recopila avances recientes en la preparación de los polímeros con respuesta a estímulos externos y se centra principalmente en el rendimiento de los materiales modificados conservando sus propiedades. La irradiación con una fuente adecuada de energía, como rayos gamma, ultravioleta o los haces de electrones [88-104], es uno de los métodos más versátiles para la síntesis de hidrogeles inteligentes y para la funcionalización de los materiales inteligentes preformados. Este enfoque tiene las principales ventajas de no requerir promotores y catalizadores, pueden hacer uso de un número ilimitado de monómeros o polímeros para impartir las funcionalidades de superficie para satisfacer requisitos específicos, y permite un control preciso de la polimerización y el grado de entrecruzamiento [105]. El injerto inducido mediante

radiación ionizante conduce a la modificación de la composición de la superficie de los biomateriales poliméricos sin cambiar sus propiedades mecánicas [106-111].

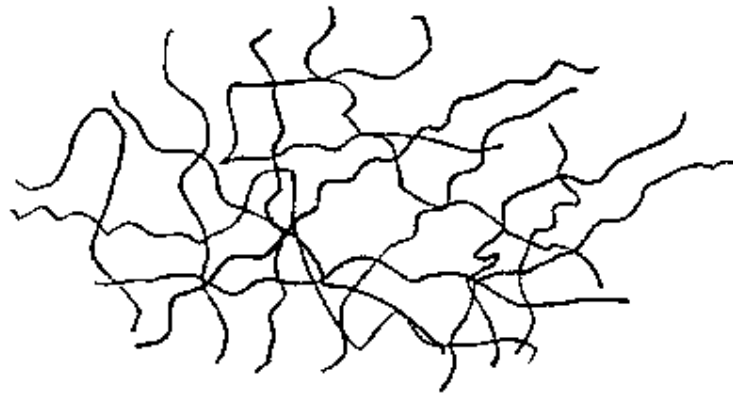
1.1 POLIMEROS

La materia esta formada por moléculas que pueden ser de tamaño normal o moléculas gigantes llamadas polímeros. Los polímeros se producen por la unión de cientos de miles de moléculas pequeñas denominadas monómeros que forman enormes cadenas de las formas más diversas. Algunas parecen fideos, otras tienen ramificaciones, algunas más se asemejan a las escaleras de mano y otras son como redes tridimensionales. Existen polímeros naturales de gran importancia comercial como el algodón, formado por fibras de celulosas. La celulosa se encuentra en la madera y en los tallos de muchas plantas, y se emplean para hacer telas y papel. La seda es otro polímero natural muy apreciado y es una poliamida semejante al nylon. La lana, proteína del pelo de las ovejas, es otro ejemplo. El hule de los árboles de hevea y de los arbustos de Guayule, son también polímeros naturales importantes.

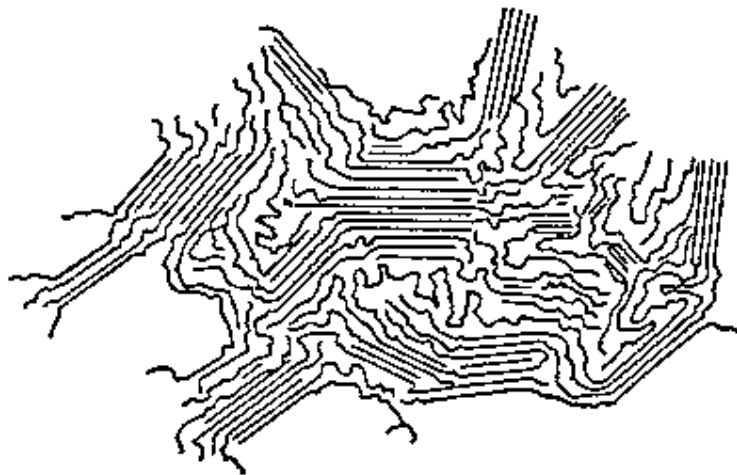
Sin embargo, la mayor parte de los polímeros que usamos en nuestra vida diaria son materiales sintéticos con propiedades y aplicaciones variadas. Lo que distingue a los polímeros de los materiales constituidos por moléculas de tamaño normal son sus propiedades mecánicas. En general, los polímeros tienen una excelente resistencia mecánica debido a que las grandes cadenas poliméricas se atraen. Las fuerzas de atracción intermoleculares dependen de la composición química del polímero y pueden ser de varias clases.

1.2 Polímeros cristalinos y amorfos

Todos los materiales sólidos pueden clasificarse de acuerdo a su estructura molecular en cristalinos y amorfos. En los sólidos cristalinos, las moléculas se encuentran ordenadas en las tres dimensiones. Esto es lo que se llama ordenamiento periódico y lo pueden tener los sólidos cristalinos constituidos por moléculas pequeñas. En el caso de los polímeros, las cadenas son muy largas y fácilmente se enmarañan y a demás, en el estado fundido se mueven en un medio muy viscoso, así que no puede esperarse en ellos un orden tan perfecto, pero de todas maneras, algunos polímeros exhiben ordenamiento parcial en regiones llamadas cristalitas. Una sola macromolécula no cabrá en uno de esos cristalitas, así que se dobla sobre ella misma y a demás puede extenderse a lo largo de varios cristalitas.



Polímero de estructura amorfa



Polímero de estructura cristalina

Figura 2. Estructura amorfa y cristalina de un polímero

Se distinguen regiones de dos clases: las cristalinas, en la que las cadenas dobladas varias veces en zigzag están alineadas formando las agrupaciones llamadas cristalitas; y otras regiones amorfas, en la que las cadenas se enmarañan en un completo desorden. La proporción o porcentaje de zonas cristalinas puede ser muy alta, como en el polietileno, en el nylon y en la celulosa. En esos casos puede considerarse que el material contiene una sola fase, que es cristalina, aunque con muchos defectos. En otros polímeros, como el PVC, el grado de cristalinidad es mucho menor y es más razonable considerarlo como sistemas de dos fases, una

ordenada, cristalina, embebida en una matriz amorfa. Finalmente hay otros polímeros totalmente amorfos, como es el caso del poliestireno atáctico. El grado de cristalinidad de los polímeros, que por su estructura regular y por la flexibilidad de sus cadenas tienen mayor tendencia a cristalizar, depende de las condiciones de la cristalización. Si el polímero cristaliza a partir del material fundido, habrá más imperfecciones porque las cadenas se enredan y el medio es muy viscoso, lo cual dificulta el ordenamiento de ellas.

En cambio, si el polímero cristaliza de una solución diluida, es posible obtener cristales aislados, con estructuras bien definidas como en el caso del polietileno, de donde se distinguen las llamadas lámelas formadas por cadenas dobladas muchas veces sobre sí mismas. En estos casos, si la solución contiene menos de 0,1 % de polímero, la posibilidad de que una misma cadena quede incorporada a varios cristales se reduce o se elimina. La cristalización a partir del polímero fundido conduce a la situación descrita anteriormente, en la que se tendrán dos fases: cristalina y amorfa, con algunas cadenas participando en varios cristalitas, actuando como moléculas conectoras.

También es frecuente que los cristalitas mismos se agrupen radicalmente a partir de un punto de nucleación y crezcan en él en forma radical, formando esferulitas. Un enfriamiento muy rápido puede reducir considerablemente el grado de cristalinidad. Los cristalitas también pueden agruparse de otras maneras, generando fibrillas; la formación de fibrillas en lugar de esferulitas, dependerá de factores tales como la flexibilidad de la cadena y las interacciones entre ellas, el peso molecular del polímero, la velocidad del enfriamiento y en muchos casos del tipo de esfuerzo del cual se somete al material durante el procesamiento. Los cristales fibrilares pueden producirse en los procesos de inyección o de extrusión, o durante el proceso de estirado de algunos materiales que se emplean en la industria textil (nylon y poliésteres).

1.3 Tipos de copolímeros

La copolimerización consiste en la formación de macromoléculas a partir de dos o más monómeros de estructura química diferente. Esto conduce lógicamente a la obtención de una extensa gama de productos cuya naturaleza va a depender de:

- i) la naturaleza de los monómeros
- ii) de las concentraciones relativas de los monómeros presentes

iii) de la distribución de las secuencias, es decir, de la forma en la que se unan los monómeros durante el proceso de polimerización. Por estos motivos, la técnica de la copolimerización constituye el método ideal para obtener polímeros que presenten determinadas características físicas útiles para aplicaciones específicas.

Se conocen innumerables copolímeros industriales en los que se ha logrado modificar sustancialmente su solubilidad, características mecánicas, térmicas, ópticas, poder de teñido, etc.

Los copolímeros juegan también un papel muy importante en los polímeros de origen natural, especialmente en el caso de los polisacáridos y proteínas en los que sus propiedades dependen muy acusadamente de cómo se establecen las secuencias de los azúcares y aminoácidos. En general, una reacción de copolimerización puede representarse de la siguiente manera:



Figura 3. Copolímeros

El copolímero formado está compuesto por unidades monoméricas A y B distribuidas al azar o de forma regular dependiendo de la estructura de los monómeros utilizados, de acuerdo al tipo de iniciación empleada, disolvente, temperatura, etc. Un copolímero formado por dos monómeros se denomina bipolímero o copolímero, cuando son tres terpolímeros, etc.

Conviene advertir que el término copolímero suele emplearse única y exclusivamente a los polímeros de adición; algunos polímeros de condensación pueden poseer en su estructura dos unidades estructurales distintas. La posibilidad de formar copolímeros con estructura química heterogénea ha creado nuevos e interesantes problemas en el campo de los altos polímeros y, desde el punto de vista industrial, más aún ya que se pueden obtener, variando la composición de los distintos monómeros, unas determinadas propiedades, cosa que no se consigue mezclando dos homopolímeros diferentes. Los copolímeros también se pueden clasificar atendiendo a la forma en que los monómeros están situados dentro de la estructura del copolímero. Evidentemente existirán infinitas maneras de disponerlos, por lo que los siguientes tipos deben entenderse como estructuras límites ideales.

1.4. Copolímeros estadísticos

En este tipo de copolímeros las unidades estructurales se disponen al azar unas respecto a las otras, originando estructuras del tipo:



Figura 4. Copolímeros estadísticos

Estos copolímeros se suelen designar mediante la siguiente nomenclatura: poli(A-co-B). Un ejemplo podría ser el siguiente: poli(estireno-co-acrilonitrilo).

1.5 Copolímeros alternantes

En los que los monómeros A y B se disponen de modo alternado a lo largo de la estructura del copolímero:

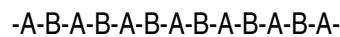
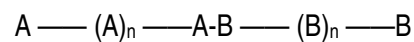


Figura 5. Copolímeros alternados

Se designan mediante la siguiente nomenclatura: poli(A-alt-B).

1.6 Copolímeros de bloque

También denominados copolímeros secuenciales. Aquí todas las unidades A y B se agrupan separadamente, formando secuencias homogéneas del tipo:



o bien

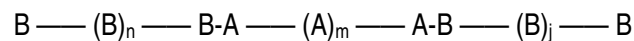


Figura 6. Copolímeros de bloque

Para designarlos se suele utilizar la notación poli(A-b-B). Como suele deducirse de la observación de estas estructuras, se pueden formar copolímeros compuestos por varios bloques de unidades monoméricas A o B, por lo que entonces se denominan dibloques, tribloques, tetrabloques, etc.

1.7 Copolímeros de injerto

Los copolímeros que hemos considerado hasta aquí son todos lineales. También se pueden formar copolímeros ramificados cuyas estructuras pueden ser:

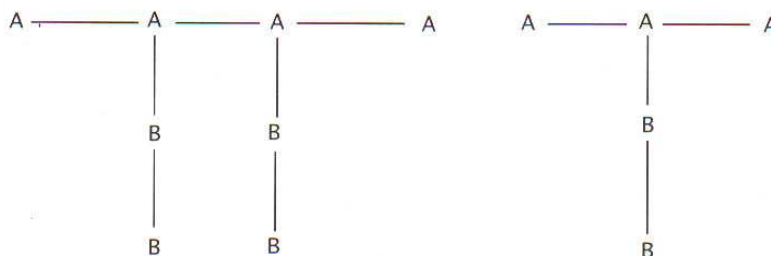
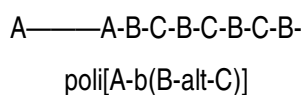
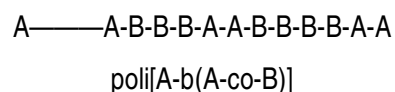
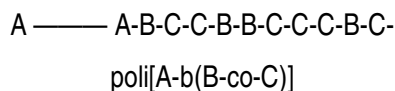


Figura 7. Copolímeros de injerto

Estos copolímeros se denominan de injerto. En ellos las ramificaciones B pueden estar distribuidas estadísticamente o de manera regular a lo largo de la cadena principal A. Se designan mediante el simbolismo: poli(A-g-B), en donde la letra g proviene del inglés graft, que significa injerto. Como se ha comentado anteriormente, éstas son las estructuras que pueden considerarse fundamentales, existen, sin embargo, numerosas variantes de las cuales sólo se tienen:



1.8. N-isopropilacrilamida

De 50 años a la fecha, la poly(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) se menciona con frecuencia en la literatura y esto se fue incrementando con el tiempo. La primera publicación de PNIPAAm fue sobre la síntesis y polimerización correspondiente al monómero de N-isopropilacrilamida (NIPAAm). La PNIPAAm es uno de los polímeros más estudiados debido a que presenta respuesta la temperatura cerca de la temperatura ambiente, dicha respuesta es llamada temperatura crítica de solución o “low critical solution temperature” (LCST). Experimentalmente se ha encontrado para la PNIPAAm un valor de LCST entre 30 y 35 °C, la temperatura exacta dependerá de la micro-estructura. La PNIPAAm fue reportada en la literatura en julio de 1956.

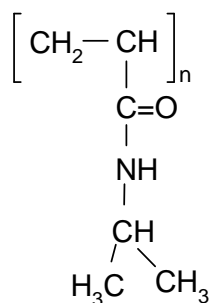


Figura 8. Poli (N-isopropilacrilamida)

1.9. Acido acrílico

Los polímeros del ácido acrílico, son polímeros de alto peso molecular, se hinchan extensamente en agua debido a su naturaleza química. La presencia de un gran número de grupos carboxílicos que proveen la habilidad de formar uniones tipo hidrógeno son los responsables de que esto ocurra. Los efectos del pH sobre estos polímeros son importantes, ya que a pH ácidos las cadenas poliméricas se encuentran protonadas dando como resultado una leve rigidez o endurecimiento de las cadenas debido a la repulsión de cargas electrostáticas y un menor grado de hinchamiento comparado con los sistemas poliméricos totalmente ionizados.

Por encima del valor de pKa (6 ± 0.5) los grupos ácidos carboxílicos son ionizados en un grado extenso, de este modo se reducen las uniones hidrógeno. Bajo condiciones más alcalinas los geles se encuentran sumamente hinchados y las cadenas se tornan bastante rígidas a causa de la repulsión electrostática de las cadenas aniónicas a lo largo del eje polimérico.

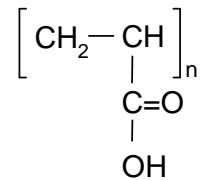


Figura 9. Poli (ácido acrílico)

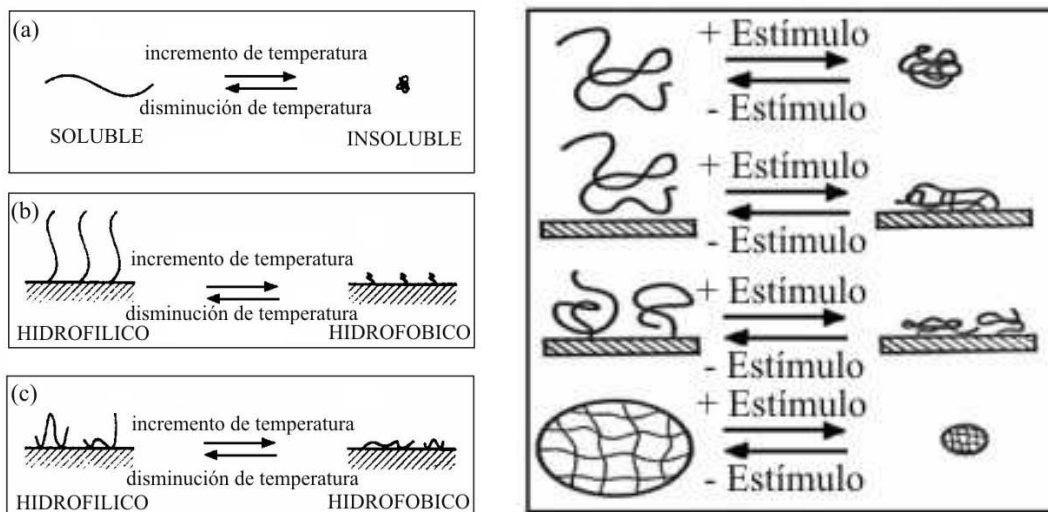
1.10. Injertos inducidos por radiación ionizante

Debido a que los copolímeros son el resultado de la combinación química de dos moléculas de diferente naturaleza y que las radiaciones son creadoras de sitios activos en los polímeros, esto nos conduce a numerosos procesos de química de radiaciones en macromoléculas, dando como resultado copolímeros de injerto. El injerto inducido por radiación es un método bien conocido, los cuales han sido reportados desde la década de los 60's (Chapiro 1962).

Estos se pueden obtener en substratos tales como fibras o películas, con monómero en fase líquida, vapor o solución. El primer método empleado para obtener injertos es el de preirradiación, actualmente existen cuatro métodos para obtener injertos: preirradiación, preirradiación oxidativa, irradiación directa e irradiación directa en fase vapor.

1.11 Polímeros con respuesta a estímulos externos

Los llamados “polímeros inteligentes” presentan cambios en su volumen como respuesta a pequeños cambios en estímulos externos tales como temperatura, pH, campo eléctrico y otros más. Esto ha desarrollado un gran interés debido a su gran potencial en aplicaciones en diversos campos, tales como: biotecnología, inmovilización de bio-compuestos, anticuerpos y liberación controlada de fármacos. Este tipo de materiales poliméricos pueden presentar un “punto crítico” en el que las cadenas poliméricas se hidratan para formar estructuras expandidas en agua o se contraen por su carácter hidrofóbico. Si el “punto crítico” es llamado: “Lower Critical Solution Temperature” (LCST), se refieren a un polímero sensible a la temperatura, el cual es hidrofílico por debajo e hidrofóbico por arriba de la LCST; “Upper Critical Solution Temperatura” (UCST) cuando el polímero es hidrofóbico por debajo e hidrofilito por arriba de la UCST; “pH crítico” cuando es sensible al pH, presentando un estado hinchado o encogido por abajo o por arriba de tal “punto crítico”. Con el propósito de mejorar sus propiedades mecánicas, El Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) en su departamento de química de radiaciones en macromoléculas ha sintetizado con gran éxito copolímeros de injerto en matrices hidrofóbicas por radiación gamma.



Polímeros “inteligentes” en solución, superficies e hidrogel.

Polímeros con respuesta a la temperatura en solución y en superficie.

Figura 10. Polímeros con respuesta a estímulos externos

1.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN EN POLÍMEROS

1.2.1. Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR)

La espectroscopia de IR ha llegado a ser una de las técnicas más importantes para la determinación de la estructura molecular. Sus aplicaciones de tipo analítico la han convertido en una herramienta indispensable en el laboratorio químico. La región del infrarrojo es una determinada zona de la radiación electromagnética, situada más allá de la parte roja de la región visible. Como toda radiación electromagnética, la radiación infrarroja es un movimiento ondulatorio, formado por un campo magnético oscilante. La radiación infrarroja, puede caracterizarse por la longitud de onda.

1.2.2. Análisis Termogravimétrico (TGA)

Esta técnica es bastante sencilla con la cual se puede ver la resistencia térmica de los compuestos con respecto a la temperatura; es decir, en una gráfica de % de pérdida de peso vs Temperatura podemos saber la temperatura de descomposición de una muestra.

1.2.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Cuando un material pasa por un cambio de estado físico, por ejemplo, una fusión o una transición cristalina de una forma a otra, o cuando reacciona químicamente, tiene lugar una absorción o un desprendimiento de calor. Muchos de estos procesos pueden ser iniciados simplemente aumentando la temperatura del material. Los calorímetros diferenciales de barrido están diseñados para determinar las entalpías de estos procesos, midiendo el flujo calorífico diferencial requerido para mantener una muestra del material, y una referencia inerte a la misma temperatura. El método es uno de los más importantes en la determinación de las mesofases de un cristal líquido.

1.2.4. Hinchamiento

Los polímeros son capaces de captar grandes cantidades de agua, manteniendo su estructura tridimensional, en cantidades que dependen de la hidrofilia de los polímeros constituyentes. Este proceso además es reversible y depende de las condiciones ambientales. El mecanismo por el que los polímeros son capaces de absorber tanto volumen de soluciones acuosas no es solamente físico, sino que depende de la naturaleza química del polímero. Por un lado, la diferencia entre la concentración de iones, el gel hinchado y la solución externa produce una presión osmótica, que sólo puede reducirse a través de la dilución de carga, es decir, por el hinchamiento del gel, y por otro, la densidad de carga neta entre las cadenas genera repulsiones electrostáticas que tienden a expandir el gel, lo que contribuye al hinchamiento. La técnica de hinchamiento se utiliza con frecuencia para determinar el parámetro de solubilidad de los polímeros. Se basa en evaluar el hinchamiento del polímero en una serie de disolventes de parámetros de solubilidad conocidos. Se asume que se alcanzará el máximo hinchamiento cuando el parámetro de solubilidad del disolvente sea igual al del polímero. El hinchamiento puede definirse en términos de velocidad y de equilibrio de máxima inhibición, y define la capacidad de penetración de las moléculas de disolvente en el polímero, dependiendo de la naturaleza del disolvente.

1.2.5. pH crítico

El grado de ionización de un grupo funcional es función del pH del medio. En medio acuoso de pH y fuerza iónica apropiados los grupos pendientes se ionizan y desarrollan cargas fijas sobre el sistema polimérico, generando fuerzas electrostáticas de repulsión que a su vez producen el fenómeno de hidratación/deshidratación dependiente del pH.

1.2.6. Temperatura crítica de solución (LCST)

La temperatura crítica de solución es representada por sus siglas en Inglés como LCST (low critical solution temperature), es la capacidad que tiene un material polimérico de respuesta a la temperatura. El primer reporte en la literatura sobre la LCST de la PNIPAAm fue en 1967

por Scarpa et al. Ellos reportaron la solubilidad inversa como función de la temperatura y la subsecuente precipitación de un 2% de solución a 31°C. A finales de 1968, Heskings y Guillet publicaron un estudio acerca de una simple observación de la separación de fases macroscópicas por calentamiento. Este último método, que resulta ser el más sencillo para la determinación de la LCST, es comúnmente conocido como el método del punto nube.

CAPITULO 2 HIDROGELES

2.1. HIDROGELES CON RESPUESTA A ESTÍMULOS EXTERNOS

Los hidrogeles son tridimensionales, hidrofílicos, son redes de polímeros capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos, sin disolver en condiciones fisiológicas (Figura 11) [112-114]. La baja toxicidad y alta biocompatibilidad pide el uso de hidrogeles como biomateriales [115-116].

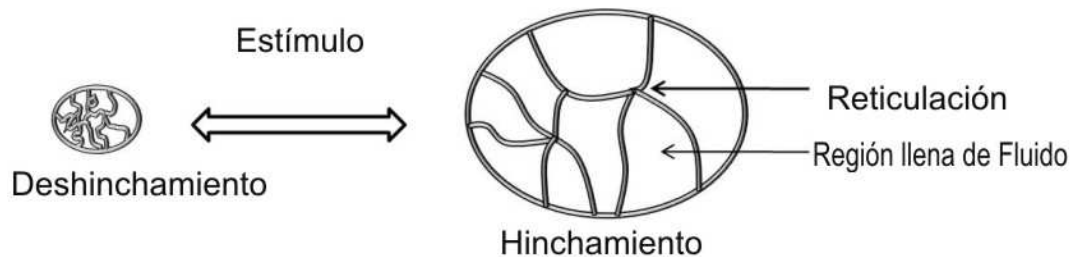


Figura 11. Hinchamiento / deshinchamiento de un hidrogel y su respuesta a estímulos externos

Los hidrogeles convencionales son mecánicamente débiles, lo cual pone en peligro sus aplicaciones prácticas. La preparación de los hidrogeles con alta resistencia mecánica, se ha convertido en un tema relevante en los últimos años. Por lo tanto, los geles topológicos [117], geles con nanocompuestos [118] y redes interpenetradas (IPN) [119] con la resistencia mecánica muy alta [120] son objeto de estudio. Los hidrogeles que se someten a la fuerza del primer volumen de cambio de fase en respuesta a pequeños cambios en los parámetros ambientales, tales como temperatura, pH o iónicos, son de gran interés en la liberación controlada de drogas, la encapsulación celular, la ingeniería de tejidos [121-131], microsensores de escala actuadores, microcontrol de flujo de fluidos y la filtración, separación [132-138].

Los hidrogeles se pueden preparar a partir de polímeros naturales o sintéticos en distintos formatos y mediante la aplicación de diferentes técnicas [139-140]. Los geles químicamente reticulados tienen enlaces iónicos o covalentes entre las cadenas de polímeros. La copolimerización [141-142], polimerización en suspensión [143], la polimerización por

irradiación [144], la reacción química de los grupos complementarios [145-147], y el entrecruzamiento utilizando enzimas [148] son algunos ejemplos comunes. Químicamente el entrecruzamiento implica el uso de un agente reticulante capaz de inducir a los enlaces covalentes, pero que es a menudo tóxico y el exceso debe ser eliminado de la red después de la síntesis. Por otra parte, algunos enfoques, como las interacciones iónicas [149-152], cristalización [153], los enlaces de hidrógeno [154,155], la interacción de proteínas [156], y el entrecruzamiento de las interacciones hidrofóbicas [140] se han explorado para obtener físicamente geles reticulados [157-162] sensibles a la temperatura e hidrogeles sensibles al pH los más estudiados son los de poli (acrilamida), en particular, poli (N-isopropilacrilamida), PNIPAAm, es el representante más destacado de polímeros sensibles a la temperatura, son polímeros de respuesta que tienen un LCST [98,99,102,104]. El pH de las redes de respuesta consiste en cadenas de polímeros con grupos ionizables que pueden aceptar y donar protones en respuesta a los cambios ambientales en el pH. Un cambio rápido en la carga neta de los grupos pendientes causa una alternancia del volumen hidrodinámico de las cadenas poliméricas [163-165] (Figura 12).

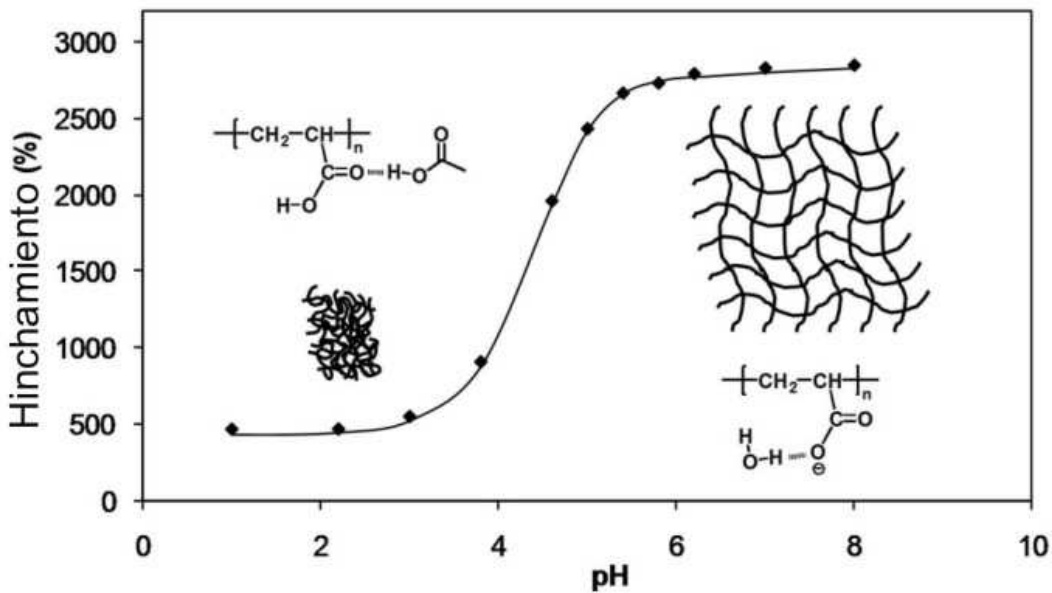


Figura 12. pH sensibles y transición de fase volumen de un hidrogel de ácido acrílico

Sólo unos pocos sistemas de polímeros sensibles a la temperatura y el pH se describen en la literatura, los polímeros sensibles suelen ser sintetizados como copolímeros [166-173]. El

mecanismo de los hidrogeles inteligentes de responder al campo eléctrico sigue siendo poco conocido a pesar de varias investigaciones teóricas y experimentales se han realizado [174-178].

2.2. POLIMEROS DE REDES INTERPENETRADAS Y SU RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS (IPN).

Las redes de polímeros interpenetradas (IPN) consisten en una combinación de dos o más polímeros, con al menos un polimerizado y/o entrecruzados en la presencia inmediata de la otra (s). IPN pertenecen a una clase de mezclas de polímeros, en el que dos polímeros diferentes se ven obligados a mezclarse unos con otros a través de los enlaces químicos de la red dentro de cada componente [102, 179-182]. Muchos tipos de IPN existen. En la primera, la red de polímero que se sintetiza a continuación con un segundo monómero, el agente reticulante y el activador se hinchan en la red y polimerizados in situ (Figura 13).

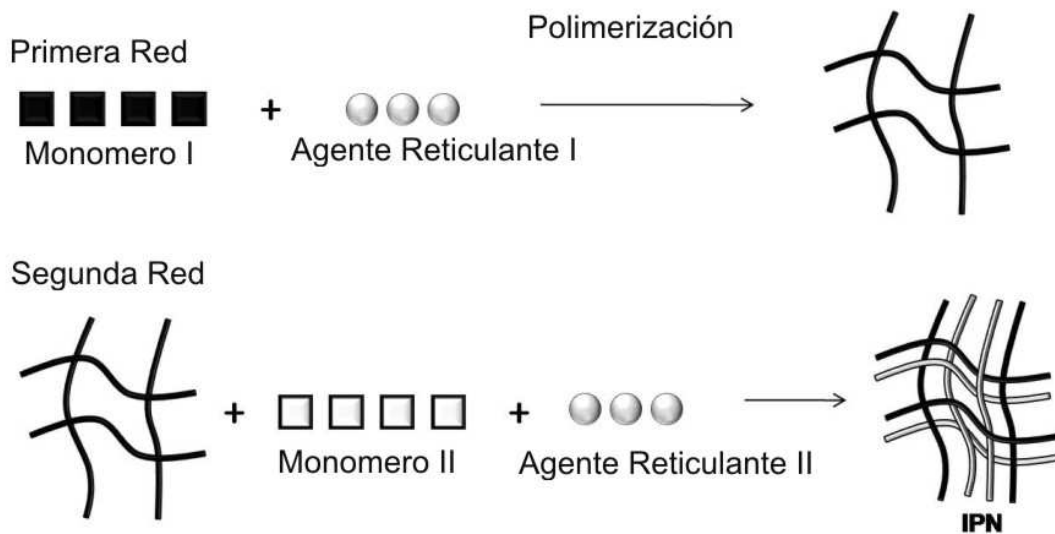


Figura 13. Procedimiento de preparación de una IPN secuencial

Los monómeros y agentes reticulantes vinculados y los iniciadores de ambas redes se polimerizan simultáneamente (Figura 14) la polimerización tiene que ocurrir a través de no interferir las reacciones, como el uso de cadena y de la cinética de polimerización por pasos.



Figura 14. Procedimiento de preparación de una IPN simultánea

Aunque las reacciones comienzan al mismo tiempo, las tasas de la cinética de polimerización no son idénticas [179]. La combinación de los resultados de cada red, la mejora de características deficientes o incluso la consecución de características adicionales. En el caso particular de las redes con respuesta a estímulos, se puede crear un IPN con una red que mantiene su sensibilidad a una determinada variable, mientras que la otra red proporciona fuerza mecánica o que puedan responder a otra variable. En este último caso, la IPN puede mostrar múltiples respuestas [183]. Algunos sistemas de IPN se han diseñado para cambiar la liberación de drogas dentro y fuera como una función de la temperatura [184-188]. A pesar de la abundante información sobre IPN's, las escasas publicaciones informan del uso de radiaciones ionizantes para la preparación de IPN's inteligentes [189].

La IPN sobre la base de poli (N-isopropilacrilamida), PNIPAAm, y poli (N-acriloxisuccinimida), PNAS, fueron preparados por un método secuencial. La PNIPAAm, que se polimeriza y el reticulado por irradiación de rayos gamma, se hinchó en una solución de PNAS / polilisina. La transición de fase o LCST de PNIPAAm no se vio afectada con la introducción de PNAS en la estructura, pero en comparación con las redes de PNAS el IPN mostró una tasa de respuesta rápida a los cambios externos de la temperatura, la mejora de su potencial en el campo de los dispositivos o sistemas de alto rendimiento, tales como órganos artificiales [190.191].

2.3 MATERIALES CON DOBLE RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS

2.3.1 Doble respuesta a la temperatura

Estos copolímeros consisten en dos o más diferentes fracciones sensibles a la temperatura muestran un comportamiento de autoensamblado en el agua. La doble termorespuesta del copolímero comprende bloques de copolímero formando estructuras micelares [192-201], copolímeros aleatorios [202-205], microgeles de núcleo central [206-209] y, más recientemente, los copolímeros de injerto sintetizado mediante la irradiación gamma [108]. Algunos de los materiales nuevos con doble LCST han sido desarrollados por la formación de copolímeros de bloque, IPN laminado de polímeros entrecruzados, y los copolímeros de injerto poseen sensibilidad a la temperatura independiente [210]. Estos sistemas están compuestos de N-alquilo acrilamidas y N, N'-metacrilatos dialquilamino. En estos estudios, la estructura del polímero se encontró que influye profundamente en la sensibilidad térmica, como las técnicas de formulación del polímero llevado a los materiales con diferentes grados de sensibilidad a la temperatura. Estos materiales pueden ser utilizados en el diseño de estrategias para liberación de medicamentos donde el patrón de liberación puede ser finamente ajustado y en bioseparaciones, donde una sola membrana podría usarse para la separación molecular de cuatro rangos de diferente tamaño, simplemente sobre la base de la temperatura que rodea la membrana (Figura 15).

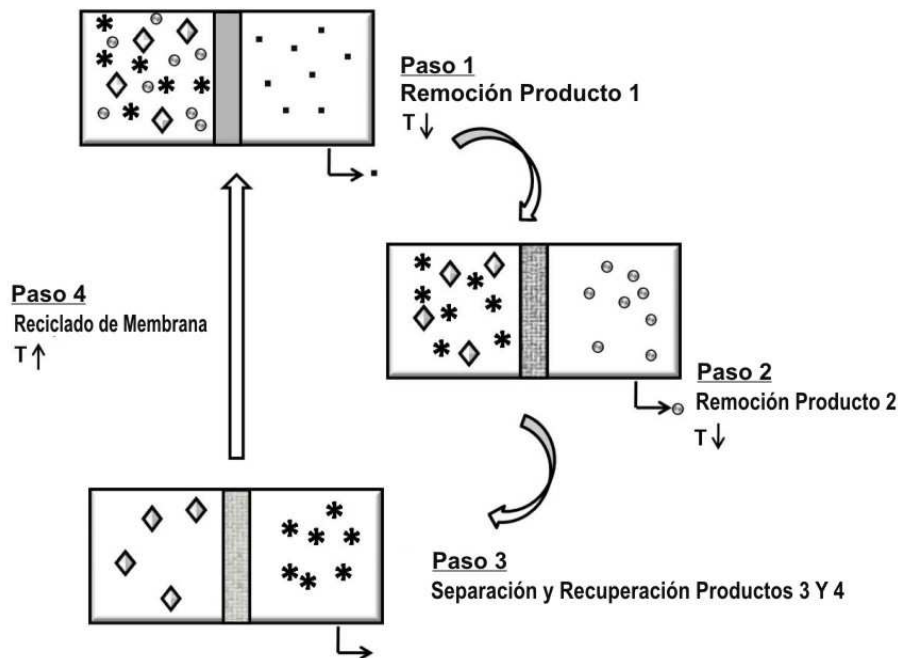


Figura 15. Aplicación de la doble respuesta a la temperatura en membranas de separación.

2.3.2 Temperatura y pH

La capacidad de responder simultáneamente a la temperatura y el pH ofrece un control adicional sobre el comportamiento de la fase de polímero. En este sentido, una serie muy diversa de materiales inteligentes pueden ser preparadas con el objetivo de imitar el comportamiento de las macromoléculas de respuesta en la naturaleza. De hecho, existe un creciente interés en la obtención de macromoléculas e hidrogeles cuya solución acuosa y las propiedades de hinchazón pueden cambiar de repente y de forma reversible en respuesta a un pH y temperatura simultáneos en el rango fisiológico (Figura 16). Algunos homopolímeros sensibles a la temperatura y el pH han sido reportados en la literatura [211-213].

Sin embargo, la mayoría de los sistemas que cumplen con los requisitos in vivo son aleatorios [214-229], bloque [230-250] o copolímeros de injerto [104, 251-260] que han sido sintetizados

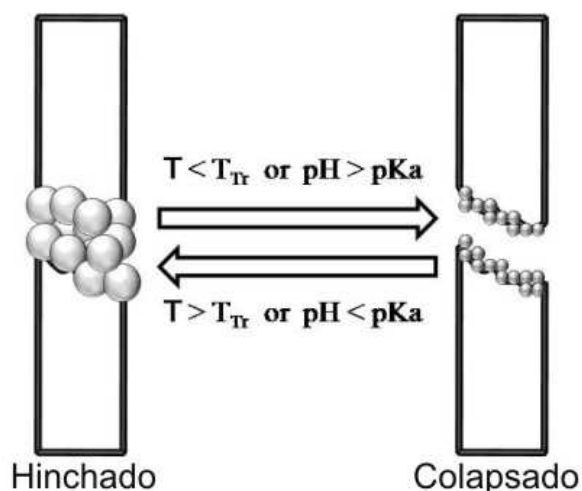


Figura 16. Esquema del comportamiento a la temperatura y el pH de material sensible.

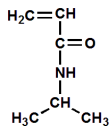
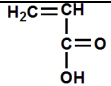
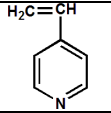
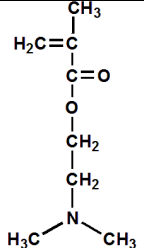
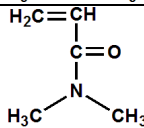
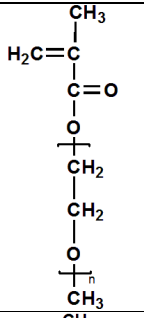
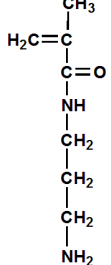
utilizando monómeros hidrofóbicos e hidrofílicos que contienen grupos ionizables y la temperatura de los grupos sensibles (Tabla 1 y 2). IPN, compuesto por PNIPAAm y PMAAc (poli(ácido metacrílico)) se han preparado a través de una secuencia UV-inducida por polimerización en la solución [261]. Estos hidrogeles exhiben una transición de hinchazón en 31-32 °C y pH 5,5 que indica que la capacidad de respuesta de cada red es relativamente independiente. La permeabilidad de la membrana del IPN fue significativamente afectada por la variación de pH y la temperatura. Estudios de permeación indican un comportamiento significativo de exclusión de tamaño para modelos de fármacos de diferentes pesos moleculares.

Esto significa que para el mismo grado de inflamación, los más pequeños solutos se difunden con mayor rapidez.

Tabla 1. Estructura química de los polímeros comunes utilizados como componentes de dispositivos biomédicos

$\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_n\text{-}$	Poliétileno	PE
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-(CH-CH}_2\text{)}_n\text{-} \end{array}$	Polipropileno	PP
$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \\ \text{-(C-C)}_n\text{-} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	Teflón	PTFE
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{-(C-C)}_n\text{-} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{Cl} \end{array}$	Poli cloruro de vinilo	PVC

Tabla 2. Estructura química de los monómeros utilizados para la preparación de los copolímeros con respuesta a estímulos externos

	N-isopropilacrilamida	NIPAAm
	Acido acrílico	AAc
	4-vinilpiridina	4VP
	2-(dimetilamino) etil metacrilato	DMAEMA
	N,N'-dimetilacrilamida	DMAAm
	Polietilenglicol metileter metacrilato	PEGMEMA
	N-(3-aminopropil) metacrilamida	APMA

2.3.3 El campo magnético y la temperatura de Respuesta de Polímeros

Algunos hidrogeles y las nanopartículas se han desarrollado para combinar la sensibilidad al campo magnético y la temperatura dentro de un polímero simple. Este sistema ofrece la ventaja de conseguir materiales con rapidez de respuesta. El campo magnético y la temperatura de respuesta del hidrogeles se han utilizado en algunas aplicaciones, como la concentración y purificación de proteínas (Figura 17) [262-265], inmovilizado control de la reacción enzimática [266-269], y provocando la liberación del fármaco [270-272].

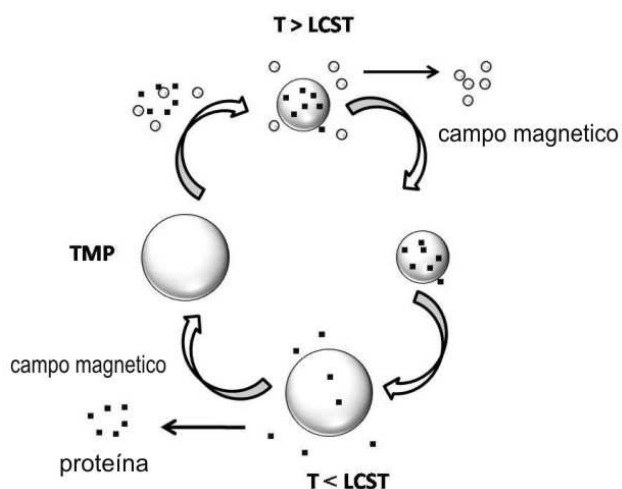


Figura 17. La separación de proteínas por la temperatura de respuesta en partículas magnéticas.

2.3.4 Polímeros con respuesta a la temperatura y la luz

Mientras que la temperatura y el pH son bien conocidos como agentes desencadenantes, el uso de la luz como estímulo externo ha recibido menos atención. La luz también puede activar la transición de fase de hidrogeles cuando se aplica sobre la piel o las superficies externas del cuerpo humano, e incluso puede controlar el grado de inflamación de los hidrogeles utilizados como depósitos colocados a cierta profundidad por debajo de la piel. La combinación de la temperatura y la sensibilidad de la luz alcanzada con PNIPAAm ha sido modificada en parte con cromóforos de azobenceno se ha investigado en detalle por Irie y Kungwatchankun [273].

Además, Lee et al. [274] informaron de la síntesis de los polímeros con moléculas bien definidos, densamente injertados que contienen trans-methacrililoioxiazobenceno (MOAB) y 2 - (dimetilamino) etilmetacrilato (DMAEMA). La LCST del copolímero es notablemente afectada por la fotoisomerización de las unidades de azobenceno. Reticulado de temperatura y redes sensibles a pH han mostrado un potencial para aplicaciones en sistemas de suministro de medicamentos [275-277].

CAPITULO 3

SINTESIS DE COPOLÍMEROS DE INJERTO EMPLEANDO RADIACIÓN IONIZANTE CON RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS

La modificación de materiales preformados en la superficie con polímeros con respuesta a estímulos externos pueden presentarse por:

- i) el injerto de cadenas largas de polímeros, comportándose cada una de ellas de forma independiente,
- ii) el injerto y entrecruzamiento de cadenas de polímeros para crear una red de hidrogel
- iii) el injerto y entrecruzamiento de cadenas de polímeros para formar una red primaria que es en un segundo paso interpenetrada por una red de la misma o diferente naturaleza, resultando en una estructura similar a una IPN.

3.1. Radiación de injerto

Este método consiste en la formación de sitios activos en el la cadena principal del polímero mediante el uso de radiación de alta energía. Monómeros que reaccionan con los sitios activos y luego se propagan a formar injertos de cadena lateral (Figura 18). Cuando se combinan dos o más monómeros de diferente naturaleza química, se obtienen los copolímeros de injerto, utilizando radiaciones ionizantes de alta energía o radiaciones no ionizantes, se pueden realizar siguiendo diferentes enfoques [278]: i) método directo, ii) preirradiación, iii) preirradiación oxidativa

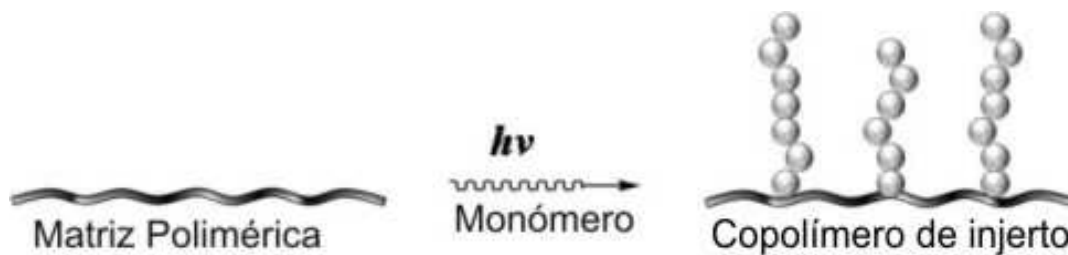


Figura 18. Injerto de copolímero en matriz polimérica.

3.1.1. Injerto por el método directo

Un material polimérico es irradiado en contacto con un monómero, esto puede ser en estado gaseoso, estado vapor, estado líquido ó en solución. La irradiación produce sitios activos en la matriz polimérica (Tabla 1), principalmente macrorradicales, que inician la polimerización del injerto y homopolimerización del injerto(Figura 19).

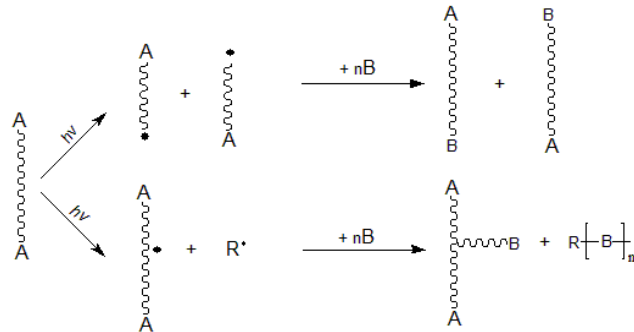


Figura 19. Injerto inducido por radiación aplicando el método directo.

Este método tiene el inconveniente de que durante la irradiación también genera radicales en los monómeros destinadas al injerto que se traduce en homopolimerización en lugar del injerto. El injerto inducido mediante radiación predomina cuando el rendimiento de los radicales a partir del monómero es considerablemente menor que el rendimiento de la matriz de polímero. La formación de homopolímero puede ser reducido o evitado mediante la adición de un inhibidor de los radicales libres del monómero como el Fe⁺², Fe⁺³, Cu⁺², o por la realización de la reacción a baja temperatura. Este último método sólo es válido cuando la energía de activación de homopolimerización es superior a la de la reacción de injerto [278].

3.1.2. Injerto por el método de pre-irradiación

La superficie del polímero es irradiada en el vacío o en atmósfera inerte. El injerto es iniciado por macrorradicales atrapados en los polímeros irradiados y la homopolimerización no se produce. Este método tiene tres inconvenientes principales: i) la posible degradación de la matriz del polímero, ya que la dosis es mayor que en el método directo, ii) es fuertemente dependiente

de la temperatura de reacción y de la cristalinidad del polímero, y iii) el rendimiento de los injertos es menor que en el método directo [278].

3.1.3. Injerto por el método de pre-irradiación oxidativo

El polímero es pre-irradiado en la presencia de aire u oxígeno, de modo que los macrorradicales formados se convierten en peróxidos y/o hidroperóxidos, y cuando el polímero irradiado se calienta en la presencia de monómero (en ausencia de aire) el peróxido se descompone para dar macrorradicales, que son los sitios activos para la polimerización de injerto (Figura 20).

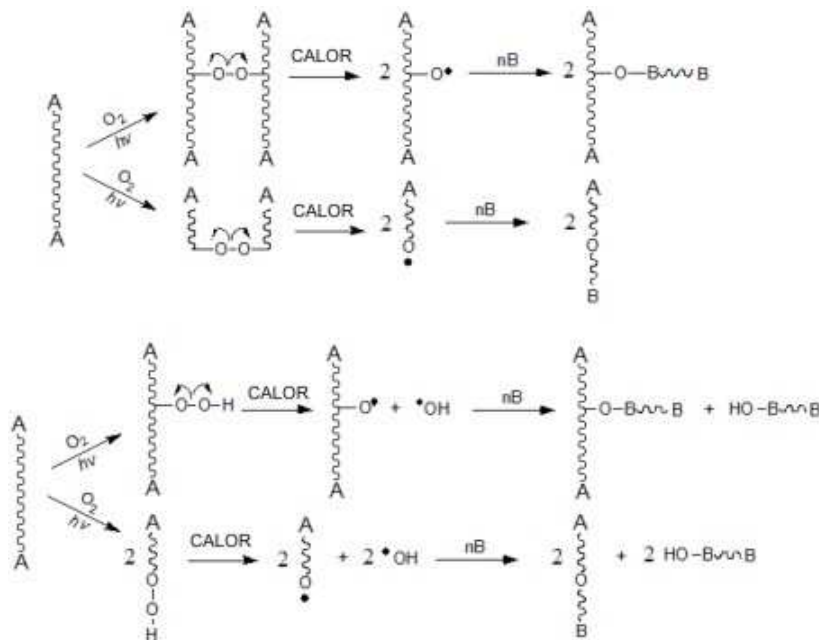


Figura 20. Injerto inducido por radiación aplicando el método de pre-irradiación.

Una de las ventajas del método de pre-irradiación oxidativo es la posibilidad de almacenar el polímero irradiado algún tiempo antes de injerto. Algunas desventajas son que el radical hidroxilo induce la homopolimerización y que el método de preirradiación requiere una dosis mayor de radiación que el método directo [278].

3.2. Injertos mediante radiación ionizante

3.2.1. Copolímeros de injerto

Se han propuesto algunos métodos de modificación de la superficie por injerto de macromoléculas [279-284]. Los injertos iniciados en la superficie, sugiere un método versátil y eficaz para la modificación de la superficie de las membranas de polímeros [285]. Las cadenas de polímero injertadas se espera que se amontonen y se extiendan desde la superficie de la membrana o poros de la pared, actuando como una segunda frontera entre la membrana y el medio ambiente [286]. La introducción de un material hidrófilo en un elastómero termoplástico hidrofóbico tiene el potencial para crear un material conveniente con propiedades mecánicas y térmicas para su uso en aplicaciones biomédicas o adhesivos (Tabla 1) [287]. El proceso de injerto que se llevó a cabo en las fibras de celulosa utilizando principalmente polimerización convencional de radicales libres de monómeros de vinilo (Tabla 2) mediante la generación de radicales sobre la estructura del polímero por sistemas redox, proceso de transferencia de cadena ó irradiación [288-292]. Normalmente, estos procesos se caracterizan por el bajo control por arriba del peso molecular y más de polidispersidad de las cadenas de injerto, la densidad de la cadena en el sustrato, y la posible degradación de las fibras. Por otra parte, la homopolimerización del monómero añadido frecuentemente predomina con respecto a la copolimerización por injerto [293].

Las membranas de polímeros injertados con PNIPAAm que muestran un comportamiento térmico de respuesta han atraído una gran atención (Figura 21). Pueden ser aplicados en muchas áreas, incluida la liberación de drogas [294-296], la separación inteligente [297-298], biosensores [299], y la ingeniería tisular [300]. Varias técnicas han sido empleadas para realizar el injerto de PNIPAAm [301].

La modificación de la estructura química de polímeros por injerto de especies químicas nuevas en el esqueleto del polímero es una forma muy atractiva para aportar propiedades nuevas o mejoradas para los materiales resultantes. Este enfoque ha sido ampliamente utilizado para hacer compatibles las mezclas de polímeros inmiscibles [302-303] y para la preparación de polímeros funcionales [304-305]. Diferentes técnicas se han desarrollado, incluyendo los procesos iniciados por las reacciones químicas, las técnicas de irradiación, y fotoquímicos y de plasma inducido por injerto [304]. En cuanto a la modificación de polipropileno, libre de procesos

radicales de injerto han sido ampliamente estudiados para funcionalización con diversos grupos orgánicos, incluido el anhídrido maleico, acrílico, metacrílico y especies de vinilo [305-308].

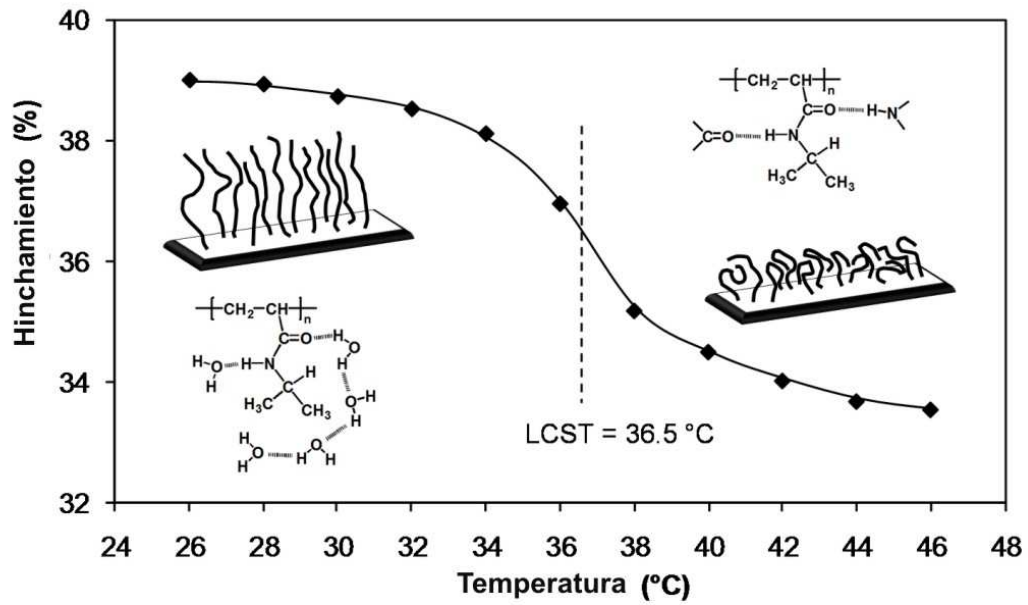


Figura 21. Temperatura de respuesta (LCST) en NIPAAm injertado en la película de PP.

3.2.2. Método de copolímero de injerto de uno y dos pasos.

Los copolímeros de injerto se pueden obtener en uno o dos pasos, aplicando el método de preirradiación o el método directo, el camino para la obtención de los materiales de injerto depende de la estructura química del polímero que sirve como sustrato y / o de los monómeros que van a ser injertados (Tabla 1 y Tabla 2). Cuando el injerto se realiza en un solo paso con dos monómeros, formando ramificaciones de cadenas en el copolímero aleatoriamente. Por el contrario, el método de dos pasos conduce a ramificaciones que contienen un solo tipo de monómero. La mayoría de las polimerizaciones de superficie por injerto se llevan a cabo a través de un solo paso ó método simultáneo, en el que el producto de injerto en la presencia de monómero bajo la radiación ionizante (Figura 22). Los dos pasos o la técnica combinatoria (Figura 23) introduce por primera vez grupos inactivos sobre los sustratos bajo la radiación ionizante y, entonces, la polimerización de injerto es iniciada por calor o irradiación [309-318].

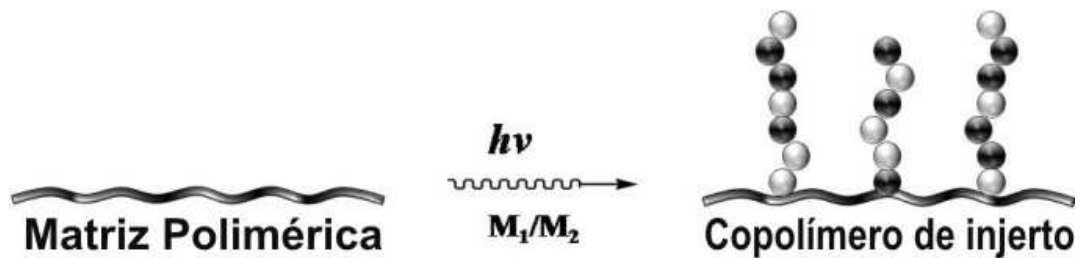


Figura 22. Polimerización de injerto binario en un solo paso.

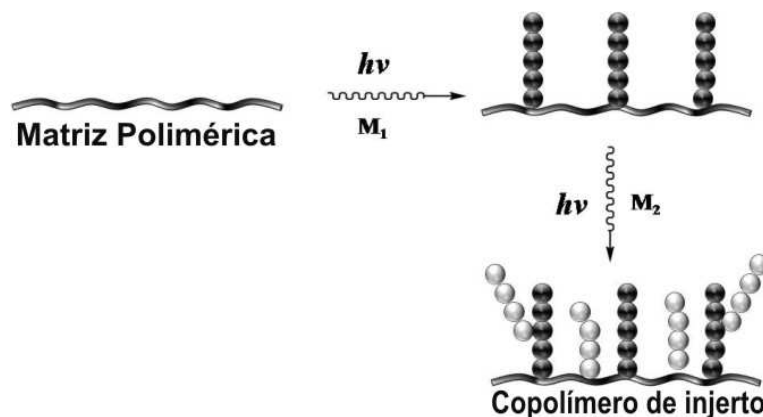


Figura 23. Polimerización de injerto binario en dos pasos.

3.3. Materiales injertados

Los materiales relativamente inertes, como el polipropileno (PP) y polietileno (PE) (Tabla 1), ampliamente utilizados como componentes de dispositivos médicos que pueden ser dotados con la temperatura o con temperatura y el pH sensibles hinchados por componentes de injerto sensibles en la superficie. Este enfoque está ganando una creciente atención en los últimos años, apoyada por el número de publicaciones parecía aumentar en la última década sobre la funcionalización de las superficies con polímeros de injerto con respuesta a estímulos (Figura 24).

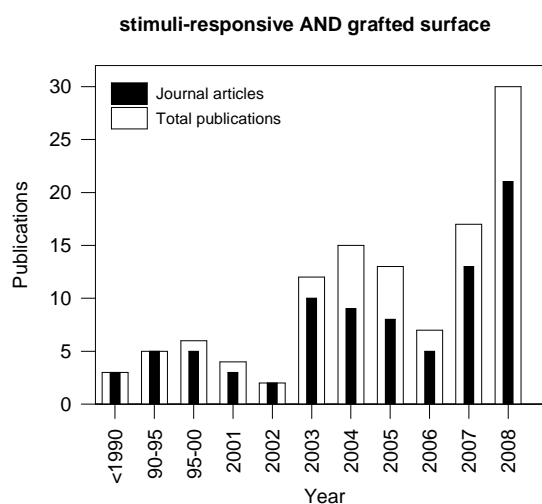


Figura 24. Evolución del número de publicaciones acerca de los polímeros con respuesta a estímulos, copolímeros injertado en las superficies. No se han encontrado coincidencias antes de 1987. (Fuente: SciFinder Scholar 2007; de búsqueda: estímulo-respuesta y superficies de injerto).

CONCLUSIONES

Los sistemas con respuesta a estímulos externos han ampliado su posibilidad de aplicación al ser preparados con diferentes formas físicas, tales como los hidrogeles, IPN e injertos en superficie. Sin embargo, estos sistemas, aún permanecen como un tema de investigación ardua, tanto en el mundo académico y en la industria, que se espera de lugar a nuevas aplicaciones de mucha importancia en un futuro próximo. El desarrollo de dispositivos basados en polímeros con respuesta a estímulos externos requiere un ajuste de sus propiedades. Los materiales han de responder a los estímulos externos de forma que se ajusten exactamente a las necesidades de su aplicación. Para lograr esto, es necesario una mejor comprensión de la relación entre las propiedades de los polímeros (dependencia de comportamiento en el punto de transición de las condiciones externas) y la estructura de las macromoléculas. La polimerización/injerto controlado por los rayos gamma permite el control de la estructura y funcionalidad de los polímeros y se ha mostrado como una técnica eficaz para obtener polímeros sensibles a estímulos. Sin embargo, la explotación a gran escala comercial de este método aún puede requerir algunos años para convertirse en una realidad.

Referencias

- [1] Kang, E. T., Zhang, Y. *Adv. Mater.* 2000, 12, 1481.
- [2] Zhou, L., Yuan, W., Yuan, J., Hong, X. *Mater. Lett.* 2008, 62, 1372.
- [3] Zhao, D., Chen, X., Liu, Y., Wu, C., Ma, R., An, Y., Shi, Y. *J. Colloid. Interf. Sci.* 2009, 331, 104.
- [4] Russo, P. S. In: *Reversible Polymeric Gels and Related Systems*, ACS Symp. Ser. Vol. 350, American Chemical Society, Washington, DC, 1987.
- [5] Bucio, E., Burillo, G., Adem, E., Coqueret, X. *Macromol. Mater. Eng.* 2005, 290, 745.
- [6] Chearúil, F. N., Corrigan, O.I. *Int. J. Pharm.* 2009, 366, 21.
- [7] Xie, R., Zhang, S. B., Wang, H. D., Yang, M., et al. *J. Membrane Sci.* 2009, 326, 618.
- [8] Alem, H., Duwez, A. S., Lussis, P. P. Lipnik, Jonas, A.-M., Demoustier-Champagne, S. *J. Membr. Sci.* 2008, 308, 75.
- [9] Yang, B., Yang, W. T. *J. Membr. Sci.* 2003, 218, 247.
- [10] Choi, Y. J., Yamaguchi, T., Nakao S. I. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2000, 39, 2491.
- [11] Chu, L. Y., Li, Y., Zhu, J. H., Chen. W. M. *Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2124.
- [12] Chu, L. Y., Li, Y., Zhu, J. H., Wang, H. D., Liang, Y. J. *J. Control. Rel.* 2004, 97, 43.
- [13] Chu, L. Y., Niitsuma, T., Yamaguchi, T., Nakao, S.I. *AIChE J.* 2003, 49, 896.
- [14] Chu, L. Y., Yamaguchi, T., Nakao S. I. *Adv. Mater.* 2002, 14, 386.
- [15] Chu, L. Y., Park, S. H., Yamaguchi, T., Nakao, S. I. *J. Membr. Sci.* 2001, 192, 27.
- [16] Kidoaki, S., Ohya, S., Nakayama, Y., Matsuda, T. *Langmuir* 2001, 17, 2402.
- [17] Li, Y., Chu, L. Y., Zhu, J. H., Wang, H. D, Xia, S. L., Chen, W. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004, 43, 2643.
- [18] Park, Y. S., Ito, Y., Imanishi, T. *Langmuir* 1998, 14, 910.
- [19] Peng, T., Cheng, Y. L. *J. Appl. Polym. Sci.* 1998, 70, 2133.
- [20] Xie, R., Li, Y., Chu, L. Y. *J. Membr. Sci.* 2007, 289, 76.
- [21] Ozbas, B., Kretsinger, J., Rajagopal, K., Schneider, J. P., Pochan, D. J. *Macromolecules* 2004, 37, 7331.

- [22] Kretsinger J. K., Haines L. A., Ozbas B, Pochan D. J., Schneider J. P. *Biomaterials* 2005, 26, 5177.
- [23] Haines-Butterick, L, Rajagopal, K, Branco, M, Salick, D, Rughani, R, Pilarz, M, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104, 7791.
- [24] Salick, D. A., Kretsinger, J. K., Pochan, D. J., Schneider, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14793.
- [25] Beltran, S., Baker, J. P., Hooper, H. H., Blanch, H. W., Prausnitz, J. M. *Macromolecules* 1991, 24, 549.
- [26] Park, T. G., Hoffman, A. S. *J. Appl. Polym. Sci.* 1992, 46, 659.
- [27] Feil, H., Bae, Y. H., Feijen, J, Kim, S. W. *Macromolecules* 1992, 25, 5528.
- [28] Brazel, C. S., Peppas, N. A. *Macromolecules* 1995, 28, 8016.
- [29] Bousquet, A., Perrier-Cornet, R., Ibarboure, E., Papon, E., Labrugere, C., Heroguez, V, et al. *Macromolecules* 2007, 40, 9549.
- [30] Lynn, D. M., Amiji, M. M., Langer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1707.
- [31] Hu, L., Chu, L. Y., Yang, M., Wang, H. D., Niu, C. H. *J. Colloid Interface Sci.* 2007, 311, 110.
- [32] Debord, J. D., Lyon, L. A. *Langmuir* 2003, 19, 7662.
- [33] Kumar, A., Srivastava, A., Galaev, I. Y., Mattiasson, B. *Prog Polym Sci* 2007, 32, 1205.
- [34] Ballauff, M., Lu, Y. *Polymer* 2007, 48, 1815.
- [35] Freiberg, S., Zhu, X. *Int. J. Pharm.* 2004, 282, 1.
- [36] Chu, L. Y., Kim, J. W., Shah, R. K., Weitz, D. A. *Adv. Funct. Mater.* 2007, 17, 3499.
- [37] Chen, Y. L., Gautrot, J. E., Zhu, X. X. *Langmuir* 2007, 23, 1047.
- [38] Fu, Q., Rao, G. V. R., Ward, T. L., Lu, Y. F., Lopez, G. P. *Langmuir* 2007, 23, 170.
- [39] Sun, Q. H., Deng, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8274.
- [40] Xiao, X. C., Chu, L. Y., Chen, W. M., Wang, S., Li, Y. *Adv. Funct. Mater.* 2003, 13, 847.
- [41] Chu, L. Y., Park, S. H., Yamaguchi, T., Nakao, S. *Langmuir* 2002, 18, 1856.
- [42] Xiao, X. C., Chu, L. Y., Chen, W. M., Wang, S., Xie, R. *Langmuir* 2004, 20, 5247.
- [43] Xiao, X. C., Chu, L. Y., Chen, W. M., Zhu, J. H. *Polymer* 2005, 46, 3199.

- [44] Cheng, C. J., Chu, L. Y., Ren, P. W., Zhang, H., Hu, L. J. *Colloid. Interface Sci.* 2007, 313, 383.
- [45] Li, G. L., Yang, X. Y., Wang, B., Wang, J. Y., Yang, X. L. *Polymer* 2008, 49, 3436.
- [46] Guo, H. X., Zhao, X. P., Guo, H. L., Zhao, Q. *Langmuir* 2003, 19, 9799.
- [47] Ju, X. J., Liu, L., Xie, R., Niu, C. H., Chu, L. Y. *Polymer* 2009, 50, 922.
- [48] Wu, Y., Guo, J., Yang, W. L., Wang, C. C., Fu, S. K. *Polymer* 2006, 47, 5287.
- [49] Zhang, K. P., Luo, Y. L., Li, Z.Q. *Soft Mater.* 2007, 5, 183.
- [50] Garcia, A., Marquez, M., Cai, T., Rosario, R., Hu, Z.B., Gust, D., et al. *Langmuir* 2007, 23, 224.
- [51] Liu, H. Y., Zhu, X. X. *Polymer* 1999, 40, 6985.
- [52] Shi, X., Li, J., Sun, C., Wu, S. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects* 2000, 175, 41.
- [53] Siu, M., Zhang, G., Wu, C. *Macromolecules* 2002, 35, 2723.
- [54] Kujawa, P., Tanaka, F., Winnik, F.M. *Macromolecules* 2006, 39, 3048.
- [55] Taylor, L. D., Cerankowski, J., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 1975, 13, 2551.
- [56] Pelton, R. *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2000, 85, 1.
- [57] Duracher, D., Elaissari, A, Pichot, C. J. *Polym. Sci. Pol. Chem.* 1999, 37, 1823.
- [58] Lowe, J.S., Chowdhry, B.Z., Parsonage, J.R., Snowden, M.J., *Polymer* 1998, 39, 1207.
- [59] Ito, S., Ogawa, K., Suzuki, H., Wang, B., Yoshida, R., Kokufuta, E. *Langmuir* 1999, 15, 4289.
- [60] Bucio, E., Burillo G. J. *Radioanal. Nucl. Chem.* 2009, 280, 239.
- [61] Klouda, L., Mikos, A. G. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 68, 34.
- [62] Burillo, G., Bucio, E., Arenas, e., Lopez, G. P. *Macromol. Mater. Eng.* 2007, 292, 214.
- [63] Singh, M., Singhal, S. J. *Appl. Polym. Sci.* 2007,104, 3261.
- [64] Singh, M. J. *Chem. Thermodyn.* 2006, 39, 240.
- [65] Singh, M. J. *Ind. Chem. Soc.* 2001, 78, 397.
- [66] Borghesani, G., Pedriali, R., Pulidori, F., Scaroni, I. J. *Soln. Chem.* 1986, 15, 397.
- [67] Cascella, C., Castronuovo, G., Elia, V., Sartorio, R., Wurzbürger, S. J. *Chem. Soc. Faraday Trans.* 1990, 86, 85.

- [68] Lagi, M., Nostro, P.L., Fratini, E., Ninham, B.W., Baglioni, P. *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 589.
- [69] Bini, R., Bortolini, O., Chiappe, C., Pieraccini, D., Siciliano, T., *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 598.
- [70] Gouveia, L. M., Grassl, B., Müller, A. J. *Colloid Interf. Sci.* 2009, 333, 152.
- [71] Chen, J. P., Hsu, M. S., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 1997, 2, 233.
- [72] Hoffman, A. S. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2002, 43, 3.
- [73] Fong, W. K., Hanley, T., Boyd, B. J. *J Control. Release.* 2009, 135, 218.
- [74] Bayhan, M., Tuncel, A. J. *Appl. Polym. Sci.* 1998, 67, 1127.
- [75] Tuncel, A., Ozdemir A. J. *Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2000, 11, 8177.
- [76] Tuncel, A. J. *Appl. Polym. Sci.* 1999, 74, 1025.
- [77] Chen, G., Ito, Y., Imanishi, Y. *Macromolecules* 1997, 30, 7001.
- [78] Yuk, S. H., Cho, S. H., Lee, S. H. *Macromolecules* 1997, 30, 6856.
- [79] Yoshida, R., Takahashi, T., Yamaguchi, T., Ichijo, H. *Adv. Mater* 1997, 9, 175.
- [80] Wu, C., Zhou, S. *Macromolecules* 1997, 30, 574.
- [81] Sen, M., Sari, M. *Eur. Polym. J.* 2005, 41, 1304.
- [82] Cho, S. H., Jhon, M. S., Yuk, S. H. *Eur. Polym. J.* 1999, 35, 1841.
- [83] Chaterji, S., Kwon, I. K., Park, K. *Prog Polym Sci.* 2007, 32, 1083.
- [84] Jeong, B., Gutowska, A. *Trends Biotechnol.* 2002, 20, 305.
- [85] Lendlein, A., Kelch, S. *Mater Sci Forum* . 2005, 492
- [86] Yoshida, M., Langer, R., Lendlein, A., Lahann, J. *Polym Rev.* 2006, 46, 347.
- [87] Kost, J., Langer, R. *Adv Drug Deliver Rev.* 2001, 46, 125.
- [88] Dennis, G. R., Garnett, J. L. *Elvis, Z. Radiat. Phys. Chem.* 2003, 67, 39.
- [89] Burillo, G., Oseguera, M. A., Vazquez, C. *Rad. Phys. Chem.* 1997, 50, 511.
- [90] Bucio, E., Burillo, G. *Polymer Bull* 1997, 38, 587.
- [91] Bucio, E., Aliev, R., Burillo, G. *Rad. Phys. Chem.* 1998, 52, 193.
- [92] Burillo, G., Díaz, A., Bucio, E. *J. Mex. Chem. Soc.* 2006, 50, 1.
- [93] Carreón, M. P., Aliev, R., Ocampo, R., Burillo, G. *Polymer Bull* 2000, 44, 331.
- [94] Aliev, R., García, P., Burillo, G. *Radiat. Phys. Chem.* 2000, 58, 299.
- [95] Sadurni, P., Alagon, A., Aliev, R., Burillo, G., Hoffman, A. S. *J Biomat Sci-Polym E.* 2005, 16, 181.
- [96] Bucio, E., Arenas, E., Burillo, G. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2006, 447, 203.
- [97] Bucio, E., Burillo, G. *Radiat Phys Chem.* 2007, 76, 1724

- [98] Palacios, O., Aliev, R., Burillo, G. *Polymer Bull.* 2003,51, 191.
- [99] Ramírez-Fuentes, Y. S., Bucio, E., Burillo, G. *Polymer Bull.* 2008, 60, 79.
- [100] Bucio, E., Aliev, R., Burillo, G. *Polymer Bull.* 2002, 45, 571.
- [101] Arenas, E., Bucio, E., Burillo, G., Lopez, G.P. *Polymer Bull* 2007,58, 401.
- [102] Ruiz, J. C., Burillo, G., Bucio, E. *Macromol..Mater. Eng.* 2007, 292, 1176.
- [103] Arenas, E., Bucio, E., Burillo, G., Lopez, G. P. *Des Monomers Polym.* 2007, 10, 459.
- [104] Meléndez-Ortiz, H. I., Bucio, E., Burillo G. *Radiat Phys Chem.* 2009, 78, 1.
- [105] Bhattacharya, A. *Prog. Polym. Sci.* 2000, 25, 371.
- [106] Nava-Ortiz, C. A. B., Burillo, G., Bucio, E., Álvarez-Lorenzo, C. *Radiat Phys Chem.* 2009, 78, 19.
- [107] Ruiz, J. C., Álvarez-Lorenzo, C., Taboada, P., Burillo, G., Bucio, E., De Prijck, K., Nelis, H. S., Coenye, T., Concheiro, A. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 70, 467–477.
- [108] Meléndez-Ortiz, Bucio E. *Polymer Bull* 2008, 61, 619.
- [109] Contreras-García, A., Burillo, G., Aliev, R., Bucio, E. *Radiat Phys Chem.* 2008, 77, 936.
- [110] Adem, E., Avalos-Borja, M., Bucio, E., Burillo, G., Castillon., F.F., Cota, L. *Nucl Intrum Meth B.* 2005,234, 471.
- [111] Rosiak, J. M., Ulanski, P., Pajewski, L. A., Yoshii, F., Makuuchi, K. *Radiat Phys Chem.* 1995, 46, 161.
- [112] Chen, G., Hoffman, A. S. *Nature.* 1995, 373, 49.
- [113] Holtz, J. H., Asher, S. A. *Nature.* 1997, 389, 829.
- [114] Yoshida, R., Ucida, K., Kaneko, Y., Sakai, K., Kikuchi, A., Sakurai, Y., Okano, T. *Nature.* 1995, 374, 240.
- [115] Dinarvand, R., D’Emanuele, A. J. *Control. Release.* 1995, 36, 221.
- [116] Hoffman, A. S. *J. Control. Release.* 1987, 6, 297.
- [117] Okumura, Y., Ito, K. *Adv. Mater.* 2001, 13, 485
- [118] Haraguchi, K., Takehisa, T. *Adv. Mater.* 2002, 14,1120.
- [119] Gong, J. P., Katsuyama, Y., Kurokawa, T., Osada, Y. *Adv. Mater.* 2003, 15, 1155.
- [120] Wang, Y., Wang, H. *Radiat Phys Chem.* 2009, 78, 234.

- [121] Kayaman, N., Kazan, D., Erarslan, A., Okay, O., Baysal, B. M. J. Appl. Polym. Sci. 1998, 67, 805.
- [122] Ozturk, V., Okay, O. Polymer. 2002, 43, 5017.
- [123] Sokker, H. H., Ghaffar, A. M. A, Gad Y. H., Aly, A. S. Carbohydr. Polym. 2009, 75, 222.
- [124] Peppas, N. A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward, J. H., Zhange, J. Annu. Rev. Biomed. Eng. 2000, 2, 9.
- [125] Lingyun, C., Zhigang, T., Yumin, D. Biomaterials 2004, 25, 3725.
- [126] Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., Kankane, S. Prog. Polym. Sci. 2008, 33, 1088.
- [127] Plunkett, K. N., Berkowski, K. L., Moore, J.S. Biomacromolecules 2005, 6, 632.
- [128] Bhattarai, N., Ramay, H. R., Gunn, J, Matsen, F. A., Zhang, M. J Control Release 2005, 103, 609.
- [129] Alarcon, C. D. L., Penndam, S., Alexander, C. Chem. Soc. Rev. 2005, 34, 276.
- [130] Schilli, C. M., Zhang, M., Rizzardo, E., Thang, S. H., Chong, Y. K., Edwards, K. Macromolecules 2004, 37, 7861.
- [131] Zhang, X. Z., Yang, Y. Y., Chung, T. S., Ma, K. X. Langmuir 2001, 17, 6094.
- [132] Galaev, I. Y., Mattiasson, B. Trends Biotechnol. 1999, 17, 335.
- [133] Mucalo, M. R., Kato, K., Yokogawa, Y. Colloid. Surface B. 2009, 71, 52
- [134] Beebe, D. J., Moore, J., Bauer, J. M., Yu, Q., Liu, R. H., Devadoss, C., Jo, B. H. Nature 200, 404, 588.
- [135] Baroli, B. J. Pharm. Sci. 2007, 96, 2197.
- [136] Entezami, A. A., Massoumi, B. Iran. Polym. J. 2006, 15, 13.
- [137] Ghazizadeh, Y., Mirzadeh, H., Amanpour, S., Ahmadi, H., Rabbani, Sh. Iran. Polym. J. 2006, 15, 821.
- [138] Ganji, F., Vasheghani-Farahani, E. Iran. Polym. J. 2009, 18, 63.
- [139] Satish, C. S., Satish, K. P., Shivakumar, H. G. Ind. J. Pharm. Sci. 2006, 68, 133.
- [140] Hennink, W. E, Van Nostrum, C. F. Adv. Drug Deliver. Rev. 2002, 54, 13.
- [141] Wang, Z., Hou, X., Mao, Z., Ye, R., Mo, Y., Finlow, D. E. Iran. Polym. J. 2008, 17, 791.
- [142] Bagheri, S., Mohammadi-Rovshandeh, J., Hassan, A., Iran. Polym. J. 2007, 16, 489.
- [143] Zhang, Y., Zhu, W., Ding, J. J. Biomed. Mater. Res. A. 2005, 75, 342.

- [144] Baroli, B. J. *Chem. Technol. Biotechnol.* 2006, 81, 491.
- [145] Lopes, M. A., Felisberti, M.I. *Biomaterials.* 2003, 24, 1279.
- [146] Oh, E. J., Kang, S. W., Kim, B. S., Jiang, G., Cho, I. H., Hahn, S. K., J. *Biomed. Mater. Res. A.* 2008, 86, 685.
- [147] Coviello, T., Grassi, M., Rambone, G., Alhaique, F., *Biomaterials.* 2001, 22, 1899.
- [148] Garcia, Y., Collighan, R., Griffin, M., Pandit, A., J. *Mater. Sci-Mater. M.* 2007, 18, 1991.
- [149] Ganji, F., Abdekhodaie, M. J., Ramazany-Sadtabadi, A., J. *Sol-Gel Sci. Techn.*, 2007, 42, 47.
- [150] Mohamadnia, Z., Jamshidi, A., Mobedi, H., Ahmadi, E., Zohuriaan-Mehr, M. J. *Iran. Polym. J.* 2007, 16, 711.
- [151] Aalaie, J., Vasheghani-Farahani, E., Rahmatpour, A., Semsarzadeh, M.A. *Eur. Polym. J.* 2008, 44, 2024.
- [152] Aalaie, J., Vasheghani-Farahani, E., Semsarzadeh, M. A., Rahmatpour, A. J. *Macromol. Sci. B.* 2008, 47, 1017.
- [153] Stenekes, R. J., Talsma, H., Hennink, W. E., *Biomaterials*, 2001, 22, 1891.
- [154] Kimura, M., Fukumoto, K., Watanabe, J., Ishihara, K., J. *Biomat. Sci-Polym E.* 2004, 15, 631.
- [155] Oh, K. S., Han, S. K., Choi, Y. W., Lee, J.H., Lee, J. Y., Yuk, S. H. *Biomaterials*, 2004, 25, 2393.
- [156] Cappello, J., Crissman, J. W., Crissman, M., Ferrari, F. A., Textor, G., Wallis, O., Whitley, J. R., Xia, Z., Burman, D., Aukerman, L., Stedronsky, E. R. J *Control. Release.* 1998, 53, 105.
- [157] Lowman, A.M., Peppas, N.A. "Hydrogels" in E. Mathiowitz, ed., *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Wiley, New York, 1999, pp. 397-418.
- [158] Cesteros, L. C., González-Teresa, R., Katime, I. *Eur. Polym. J.* 2009, 45, 6.
- [159] Fernández-Barbero, A., Suárez, I. J., Sierra-Martín, B., Fernández-Nieves, A., de las Niervas, F. J., Márquez, M., Rubio-Retama, J., López-Carrasco, E. *Adv. Colloid. Interfac.* 2009, 88, 147-148,
- [160] Chaoliang, H., Kim, S. W., Lee, D. S. J. *Control. Rel.* 2008, 127, 189.
- [161] Schmaljohann, D., *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2006, 58, 1655.
- [162] Chen, J., Liu, M., Chen, S. *Mater. Chem. Phys.* 2009, 115, 339.

- [163] Gil, E. S., Hudson, S. M. *Prog. Polym. Sci.* 2004, 29, 1173.
- [164] Siegel, R. A. *Adv. Polym. Sci.* 1993, 109, 233.
- [165] Dimitrov, I., Trzebicka, B., Müller, A. H. E., Dworak, A., Tsvetanov, C. B. *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 1275.
- [166] Göpferich, A. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 68, 1.
- [167] Li, W., Wu, W., Liu, W. *Int J Pharm* 2008, 346, 133.
- [168] Kisselev, A. M., Manias, E. *Fluid Phase Equilib.* 2007, 261, 69.
- [169] Gan, L. H., Roshan, D. G., Loh, X. J., Gan, Y. Y. *Polymer* 2001, 42, 65.
- [170] Gonzalez, N., Elvira, C., Roman, J. S. *Macromolecules* 2005, 38, 9298.
- [171] Cho, S. H., Jhon, M. S., Yuk, S. H., Lee, H. B. *J. Poly. Sci. B Polym. Phys.* 1997, 35, 595.
- [172] Khan, A. J. *Colloid. Interf. Sci.* 2007, 313, 697.
- [173] Wang, B., Xu, X., Wang, Z., Cheng, S., Zhang, X., Zhuo, R. *Colloid Surface B* 2008; 64, 34.
- [174] Li, H. *Inter. J. Solids Struct.* 2009, 46, 1326.
- [175] Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M., Armstrong, C. G. *J. Biomech. Eng.-T ASME* 1980, 102, 73.
- [176] Myers, E. R., Lai, W. M., Mow, V. C. *J. Biomech. Eng.-T ASME* 1984, 106, 151.
- [177] Lanir, Y. *Biorheology* 1987, 23, 173.
- [178] Eisenberg, S. R., Grodzinsky, A. J. *J. Biomech. Eng.-T ASME* 1987, 109, 79.
- [179] Sperling, L. H., Mishra, V. "The Current Status of Interpenetrating Polymer Networks", in: *IPNs Around the World Science and Engineering*, S. C. Kim, L. H. Sperling, Eds., J. Wiley and Sons, New York 1997.
- [180] Sperling, L. H. *Interpenetrating Polymer Networks, and related Materials*, Plenum, New York, 1981.
- [181] Klemperer, D., Sperling, L. H., Utracki, L. A. *Interpenetrating Polymer Networks. Adv. Chem. Ser. 239*, ACS Books, Washington, DC. 1991.
- [182] Miyata, T. *Supramolecular Design for Biological Applications*, CRC Press. 2002.
- [183] Mukae, K., Bae, Y. H., Okano, T., Kim, S. W. *Polym. J.* 1990, 22, 206.
- [184] Mukae, K., Bae, Y. H., Okano, T., Kim, S. W. *Polym. J.* 1990, 22, 250.
- [185] Zhang, X-Zh., Wu, Da-Q., Chu, Ch-Ch. *Biomaterials.* 2004, 25, 3793.

- [186] Moura, M. R., Guilherme, M. R., Campese, G. M., Rodovanovic, E., Rubira, A. F., Muniz, E. C. *Eur. Polym. J.* 2005, 41, 2845.
- [187] Kim, S. J., Park, S. J., Kim, I. Y., Chung, T. D., Kim, H. Ch. *J. Appl. Polym. Sci.* 2003, 90, 881.
- [188] Fei, J., Zhang, Z., Gu, L. *Polym. Int.* 2002, 51, 502.
- [189] Guilherme, M. R., Campese, G. M., Rodovanovic, E., Rubira, A. F, Tambourgi, E. B., Muniz, E. C. *J. Membrane Sci.* 2006, 275, 187.
- [190] Ortega, A., Bucio, A., Burillo, G. *Polymer Bull.* 2007, 58, 565.
- [191] Ortega, A., Bucio, A., Burillo, G. *Polymer Bull.* 2008, 60, 515.
- [192] Hasan, E., Zhang, M., Müller A., Tsvetanov CB. *J. Macromol. Sci. Part A- Pure Appl. Chem.* 2004, 41, 467.
- [193] Aoshima, S., Sugihara, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2000, 38, 3962.
- [194] Dimitrov, P., Rangelov, S., Dworak, A., Tsvetanov C. *Macromolecules* 2004, 37, 1000.
- [195] Sugihara, S., Kanaoka, S., Aoshima, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2004, 42, 2601.
- [196] Li, C., Buurma, N., Haq, I., Turner, C., Armes, S. *Langmuir.* 2005, 21, 11026.
- [197] Sugihara, S., Kanaoka, S., Aoshima S. *Macromolecules* 2005, 38, 1919.
- [198] Chen, X., Ding, X., Zheng, Z., Peng, Y. *Colloid Polym. Sci.* 2005, 283, 452.
- [199] Hua, F., Jiang, X., Zhao, B. *Macromolecules.* 2006, 39, 3476.
- [200] Mertoglu, M., Garriera, S., Laschewsky, A., Skrabania, K., Storsberg J. *Polymer* 2005, 46, 7726.
- [201] Dimitrov, P., Rangelov, S., Dworak, A., Haraguchi, N., Hirao, A., Tsvetanov C., *Macromol. Symp.* 2004, 215, 127.
- [202] Soga, O., Van Nostrum, C., Hennik, W. *Biomacromolecules.* 2004, 5, 818.
- [203] Park, J., Kataoka, K. *Macromolecules.* 2006, 39, 6622.
- [204] Ali, M., Stöver, H. *Macromolecules.* 2004, 37, 5219.
- [205] Mori, T., Nakashima, M., Fukuda, Y., Minagawa, K., Tanaka, M., Maeda, Y. *Langmuir.* 2006, 22, 4336.
- [206] Berndt, I., Richtering, W. *Macromolecules.* 2003, 36, 8780.
- [207] Berndt, I., Pedersen, J., Lindner, P., Richtering, W. *Langmuir.* 2006, 22, 459.
- [208] Xu, J., Luo, S., Shi, W., Liu, S. *Langmuir.* 2006, 22, 989.
- [209] Luo, S., Xu, J., Zhu, Z., Wu, C., Liu, S. *J. Phys. Chem. B.* 2006, 110, 9132.

- [210] Stoltz, M., Brazel, C. J. *J. Appl. Polym. Sci.* 2003, 88, 2974.
- [211] Gan, L., Gan, Y., Deen, C. *Macromolecules*. 2000, 33, 7893.
- [212] Wang, Z. C., Xu, X. D., Chen, C. S., Wang, G. R., Wang, B., Zhang, X. Z., Zhuo, R. X. *Colloid. Surface. B.* 2008, 67, 245.
- [213] Fundueanu, G., Constantin, M., Ascenzi, P. *Biomaterials*. 2008, 29, 2767.
- [214] Chen, G., Hoffman, A. *Macromol. Chem. Phys.* 1995, 196, 1251.
- [215] Feil, H., Bae, Y., Feijen, J., Kim, S. *Macromolecules*. 1993, 26, 2496.
- [216] Salgado-Rodríguez, R., Licea-Claverie, A., Arndt, K. *Eur. Polym. J.* 2004, 40, 1931.
- [217] Hahn, M., Goernitz, E., Dautzenberg, H. *Macromolecules*. 1998, 31, 5616.
- [218] Bulmus, V., Ding, Z., Long, C., Stayton, P., Hoffman, A. *Bioconjugate Chem.* 2000, 11, 78.
- [219] Bokias, G., Hourdet, D., Iliopoulos, I. *Macromolecules*. 2000, 33, 2929.
- [220] Kim, Y., Lim, J., Donahue, H., Lowe, T. *Tissue Eng.* 2005, 11, 30.
- [221] Tuncel, A., Demirgoez, D., Patir, S., Piskin, E. *J. Appl. Polym. Sci.* 2002, 84, 2060.
- [222] Nonaka, T., Hua, L., Ogata, T., Kurihara, S. *J. Appl. Polym. Sci.* 2003, 87, 386.
- [223] Bisht, H., Wan, L., Mao, G., Oupicky, D. *Polymer*. 2005, 283, 662.
- [224] Spafford, M., Polozova, A., Winnik, F. *Macromolecules*. 1998, 102, 7099.
- [225] Aoyagi, T., Ebara, M., Sakai, K., Sakurai, Y., Okano, T. *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.* 2000, 11, 101.
- [226] Bignotti, F., Penco, M., Sartore, L., Peroni, I., Mendichi, R., Casolaro, M. *Polymer*. 2000, 41, 8247.
- [227] Makhaeva, E., Tenhu, H., Khokhlov, A. *Macromolecules*. 2002, 35, 1870.
- [228] Jones, J., Novo, N., Flager, K., Pagnucco, C., Carew, S., Cheong, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2005, 43, 6095.
- [229] Beltran, S., Hooper, H. H., Blanch, H. W., Prausnitz, J. M. *J. Chem. Phys.* 1990, 92, 2061.
- [230] Dong, L., Hoffman, A. *J. Control. Release.* 1991, 15, 141.
- [231] Chourdakis, N., Bokias, G., Staikos, G. *J. Appl. Polym. Sci.* 2004, 92, 3466.
- [232] Vasile, C., Bumbu, G., Mylonas, Y., Bokias, G., Staikos, G. *Polym. Int.* 2004, 53, 1176.
- [233] Lui, S., Billingham, N., Armes, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2328.

- [234] Walderhaug, H., Söderman, O. *Curr. Opin. Colloid. In.* 2009, 14, 171.
- [235] Meyer, M., Schlaad, H. *Macromolecules.* 2006, 39, 3967.
- [236] Kukula, H., Schlaad, H., Antonietti, M., Foerster, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1658.
- [237] Determan, M., Cox, J., Seifert, S., Thiagarajan, P., Mallapragada, S. *Polymer.* 2005, 46, 6933.
- [238] Argawal, A., Unfer, R., Mallapragada, S. *J. Control Release.* 2005, 103, 245.
- [239] Glinel, K., Sukhorukov, G., Moehwald, H., Khrenov, V., Tañer, K. *Macromol. Chem. Phys.* 2003, 204, 1784.
- [240] Emileh, A., Vasheghani-Farahani, E., Imani M. *Eur. Polym. J.* 2007, 43, 1986.
- [241] Bokias, G., Staikos, G., Iliopolous, I. *Polymer.* 2000, 41, 7399.
- [242] Chen, Y., Yi, M. *Radiat. Phys. Chem.* 2001, 61, 65.
- [243] He, C., Kim, S. W., Lee, D. S. *J. Control. Release.* 2008, 127, 189.
- [244] Kuckling, D., Adler, H., Arndt, K., Ling, L., Habicher, W. *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 273.
- [245] Xu, Y., Shi, L., Ma, R., Zhang, W., An, Y., Zhu, X. *Polymer.* 2007, 48, 1711.
- [246] Zhang, Y., Xu, L., Yi, M., Zhai, M., Wang, J., Ha, H. *Eur. Polym. J.* 2006, 42, 2959.
- [247] Xu, F., Kang, E., Neoh, K. *Biomaterials.* 2006, 27, 2787.
- [248] Zhang, W., Shi, L., Ma, R., An, Y., Xu, Y., Wu, K. *Macromolecules.* 2005, 38, 8850.
- [249] Yoo, M., Sung, Y., Lee, Y., Cho, C. *Polymer.* 1998, 16, 3703.
- [250] Chen, W. X., Fan, X. D., Huang, Y., Liu, Y. Y., Sun, L. *React. Funct. Polym.* 2009, 69, 97.
- [251] Durand, A., Hourdet, D. *Polymer.* 1999, 49, 4941.
- [252] Wang, Y., Morawetz, H. *Macromolecules.* 1989, 22, 164.
- [253] Durand, A., Hourdet, D. *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 858.
- [254] Bokias, G., Mylonas, Y., Staikos, G., Bumbu, G., Vasile, C. *Macromolecules.* 2001, 34, 4958.
- [255] Vasile, C., Bumbu, G., Dimitriu, R., Staikos, G. *Eur. Polym. J.* 2004, 40, 1209.
- [256] Gao, C., Moehwald, H., Shen, J. *Polymer.* 2005, 46, 4088.
- [257] Konak, C., Reschel, T., Oupicky, D., Ulbrich, K. *Langmuir.* 2002, 18, 8217.

- [258] Choi, H., Yamamoto, K., Ooya, T., Sasaki, S., Yui, N. *Macromolecules*. 2003, 36, 5342.
- [259] Zhang, M., Liu, L., Zhao, H., Yang, Y., Fu, G., He, B. *J. Colloid Interface Sci.* 2006, 301, 85.
- [260] El-Hag, A., Said, A. *Biomaterials*. 2005, 26, 2733.
- [261] Zhang, J., Peppas, N. *Macromolecules*. 2000, 33, 102.
- [262] Elaissari, A., Holt, L., Meunier, F., Voisset, C., Pichot, C., Mandrand, B. J. *Biomater. Sci. Polym. Ed.* 1999, 10, 403.
- [263] Ding, X., Sun, Z., Wan, G., Jiang, Y. *React. Funct. Polym.* 1998, 38, 11.
- [264] Ding, X., Sun Z., Zhang, W., Peng, Y., Wan, G., Jiang, Y. *J. Appl. Polym. Sci.* 2000, 77, 2915.
- [265] Elaissari, A., Bourrel, V. *J. Magn. Magn. Mater.* 2001, 225, 127.
- [266] Park, T., Hoffman, A. *Enzyme Microb. Technol.* 1993, 15, 467.
- [267] Kato, N., Oishi, A., Takahashi, F. *Mater. Sci. Eng.* 1998, C6, 291.
- [268] Takahashi, F., Sakai, Y., Mizutani, Y. *J. Ferment. Bioeng.* 1997, 83, 152.
- [269] Kondo, A., Fukuda, H. *J. Ferment. Bioeng.* 1997, 84, 337.
- [270] Schmidt, A. *J. Magn. Magn. Mater.* 2005, 289, 5.
- [271] Gelbrich, T., Feyen, M., Schmidt, A. *Macromolecules*. 2006, 39, 3469.
- [272] Mueller-Schulte, D., Schmitz-Rode, T. *J. Magn. Magn. Mater.* 2006, 302, 267.
- [273] Irie, M., Kungwatchankun, D. *Macromolecules*. 1986, 19, 2476.
- [274] Lee, H., Pietrasik, J., Matyjazewski, K. *Macromolecules*. 2006, 39, 3914.
- [275] Shersen, S., Westcott, S., Halas, N., West, J. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, 51, 293.
- [276] Gorelikov, I., Field, L., Kumacheva, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15938.
- [277] Shersen, S., Westcott, S., West, J., Halas, N., *Appl. Phys. B.* 2001, 73, 379.
- [278] Chapiro, A. 1962, *Radiation Chemistry of Polymeric Systems*, New York, Interscience.
- [279] Fang, B., Ling, Q., Zhao, W., Ma, Y., Bai, P., Wei, Q., Li, H., Zhao, C. *J. Membrane Sci.* 2009, 329, 46.
- [280] Pieracci, J., Wood, D. W., Crivello, J. V., Belfort, G. *Chem. Mater.* 2000, 12, 2123.
- [281] Wang, T., Wang, Y. Q., Su, Y. L., Jiang, Z. Y. *Colloid. Surface B.* 2005, 46, 99.

- [282] Wang, Y. Q., Wang, T., Su, Y. L., Peng, F. B., Wu, H., Jiang, Z. Y. *Langmuir*. 2005, 21, 11856.
- [283] Jung, B. J. *Membr. Sci.* 2004, 229, 129.
- [284] Rahimpour, A., Madaeni, S. S., Mehdipour-Ataei, S., *J. Membr. Sci.* 2008, 311, 349.
- [285] Ulbricht, M. *Polymer*. 2006, 47, 2217.
- [286] Zhao, B., Brittain, W. J., *Prog. Polym. Sci.* 2000, 25, 677–710.
- [287] Kennedy, J. E., Devine, D. M., Lyons, J. G., Geever, L. M., Higginbotham, C. L. *J. Mater. Sci.* 2009, 44, 889.
- [288] Kubota, H., Ogiwara, Y. *J. Appl. Polym. Sci.* 1969, 13, 1569.
- [289] Margutti, S., Vicini, S., Proietti, N., Capitani, D., Conio, G., Pedemonte, E. *Polymer*. 2002, 43, 6183.
- [290] Oprea, S., Dumitriu, S., Bulacovski, V. *Cell. Chem. Technol.* 1979, 13, 3.
- [291] Ranby, B. 1978, *New methods for graft copolymerization onto cellulose and starch*. New York: Academic Press.
- [292] Trinci, E., Vicini, S., Proietti, N., Capitani, D. *Eur. Polym. J.* 2005, 41, 1196.
- [293] Zampano, G., Bertoldo, M., Bronco, S. *Carbohydr. Polym.* 2009, 50, 218.
- [294] Vertommen, M. A. M. E., Cornelissen H.-J. L., Dietz, C. H. J. T., Hoogenboom, R., Kemmere, M. F., Keurentjes, J. T. F. *J. Membrane Sci.* 2008, 322, 243.
- [295] Zhang, L., Xu, T. W., Lin, Z. *J. Membrane Sci.* 2006, 281, 491.
- [296] Ying, L., Kang, E. T., Neoh, K.G., Kato, K., Iwata, H., *J. Membrane Sci.* 2004, 243, 253.
- [297] Bayer, C. L., Peppas, N. A. *J. Control Release* 2008, 132, 216.
- [298] Hesampour, M., Huuhilo, T., Makinen, K., Manttari, M., Nystrom, M. J. *Membrane Sci.* 2008, 310, 85.
- [299] Yang, C. C., Tian Y. Q., Jen, A. K. Y., Chen, W. C. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* 2006, 44, 5495.
- [300] Da Silva, R. M. P., Mano, J. F., Reis, R. L. *Trends Biotechnol.* 2007, 25, 577.
- [301] Ling-Shu, W., Yun-Feng, Y., Jing, T., Meng-Xin, H., Zhi-Kang, X. *J. Membrane Sci.* 2009, 327, 174.
- [302] Konig, C., Van Duin, M., Pagnouille, C., Jerome. R. *Prog. Polym. Sci.* 1998, 23, 707.
- [303] Hu, G. H., Sun, Y. J., Lambla, M. J. *J. Appl. Polym. Sci.* 1996, 61, 1039.

- [304] Bhattacharya, A., Misra, B. N. *Prog. Polym. Sci.* 2004, 29, 767.
- [305] Moad, G. *Prog. Polym. Sci.* 1999, 24, 81.
- [306] Bettini, S. H. P., Agnelli, J. A. M. *J. Appl. Polym. Sci.* 1999, 74, 247.
- [307] Passaglia, E., Coiai, S., Aglietto, M., Ruggeri, G., Ruberta, M., Ciardelli, F. *Macromol. Symp.* 2003, 198, 147.
- [308] Huang, H., Liu, N. C. *J. Appl. Polym. Sci.* 1998, 67, 1957.
- [309] Deng, J., Wang, L., Liu, L., Yang, W. *Prog. Polym. Sci.* 2009, 34, 156.
- [310] Yang, W. T., Rånby, B. *Macromolecules* 1996, 29, 3308.
- [311] Ma, H., Davis, R. H., Bowman, C.N. *Macromolecules* 2000, 33, 331.
- [312] Ma, H., Davis, R. H. *Polymer* 2001, 42, 8333.
- [313] Loh, F. C., Lau, C. B., Tan, K. L., Kang, E. T. *J. Appl. Polym. Sci.* 1995, 56, 1707.
- [314] Deng, J. P., Yang, W. T. *J. Appl. Polym. Sci.* 2003, 87, 2318.
- [315] Deng, J. P., Yang, W. T. *J. Appl. Polym. Sci.* 2001, 80, 1426.
- [316] Martínez, J. G., Benavides, R., Guerrero, C., Reyes, B. E. *Polym. Degrad. Stabil.* 2004, 86, 129.
- [317] Kang, E. T., Neoh, K. G., Tan, K. L., Senn, B. C., Pigram, P. J., Liesegang, J. *Polym. Adv. Technol.* 1997, 8, 683.
- [318] Pun, M. Y., Neoh, K. G., Kang, E. T., Loh, F. C., Tan, K. L. *J. Appl. Polym. Sci.* 1995, 56, 355.
- [319] Muñoz-Muñoz, F., Ruiz, J. C., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Bucio, E. *Eur. Polym. J.* 2009, 45, 1859.