



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**INJERTO DE GLICIDIL METACRILATO
SOBRE ALGODÓN MEDIANTE
PREIRRADIACIÓN OXIDATIVA PARA CARGA
Y CESIÓN DE FÁRMACOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

ERICK GERMAIN HIRIART RAMÍREZ



MÉXICO, D.F.

2011



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: **JUAN MANUEL NAVARRETE TEJERO**

VOCAL: Profesora: **SOFÍA GUILLERMINA BURILLO AMEZCUA**

SECRETARIO: Profesor: **EMILIO BUCIO CARRILLO**

1er. SUPLENTE: Profesor: **GUSTAVO GARDUÑO SÁNCHEZ**

2do. SUPLENTE: Profesor: **REYNALDO SANDOVAL GONZÁLEZ**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: **LABORATORIO DE
MACROMOLÉCULAS, INSTITUTO DE CIENCIA NUCLEARES, UNAM.**

Asesor del tema:



Emilio Bucio Carrillo

Supervisor técnico:



Dra. Carmen Álvarez Lorenzo

Sustentante:



Erick Germain Hiriart Ramírez

El presente trabajo fue realizado en las instalaciones del Instituto de Ciencias Nucleares dentro del laboratorio de macromoléculas del Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica perteneciente a la Universidad Nacional Autónoma de México.

Los avances de esta tesis fueron presentados en los siguientes congresos:

- **Segundo Congreso Nacional de Membranas**

(México, D.F., Junio 28 y 29, 2011)

- **242nd ACS National Meeting & Exposition**

(Denver, Colorado, E.U.A., Agosto 28-Septiembre 1, 2011)

Agradecimientos.

A **mis padres**, por haberme brindado toda su confianza, motivación y cariño durante este camino hacia mi meta profesional. Todo su amor, esfuerzo y apoyo forjará los máximos frutos que el día de mañana tendrán su mayor provecho. El esfuerzo y dedicación que promovieron en mí será efecto de nuevas metas a cumplir.

A **mis hermanos** por su cariño, comprensión y compañía dentro de los buenos y malos ratos, compartiendo fuertes lazos que promueven la perseverancia y mejora en cada paso.

A **mi familia** que apoyó en todo momento y por su interés por saber de mi desempeño y mis logros, de pasar grandes momentos de diversión y siempre mantener el lazo de unión que fomenta la confianza y el apoyo mutuo.

A **mis amigos y compañeros** que hicieron de los momentos de convivencia, únicos e inolvidables, y por demostrar la confianza de estar presentes en los buenos y malos momentos.

Por el soporte económico otorgado, **DGAPA-UNAM** proyecto PAPIIT IN202311.

Al **Dr. Emilio Bucio Carrillo** por todo el apoyo y empeño para la culminación de mi trabajo así como los buenos momentos de compañerismo y al **Dr. Angel Contreras García** por su apoyo y tiempo para la realización del presente trabajo.

A la **Dra. Carmen Álvarez Lorenzo** y al **Dr. Angel Concheiro** por su apoyo, conocimientos y asesoría en la realización de la parte experimental.

A la **Dra. Sofía Gullermina Burillo Amezcua** por su apoyo y asesoramiento durante la realización de mi estancia de tesis.

Al **M. en C. Benjamín Leal** y al **Fís. Francisco García** del ICN por el apoyo técnico para la realización del proyecto.

Al profesor **Gustavo Garduño Sánchez** por haberme apoyado en la trascendencia académica y el compartir su gusto por la química, al **Dr. Milton Thadeu García Medeiros de Oliveira** por fomentar el gusto por la Ingeniería Química a partir de sus conocimientos.

A la **Facultad de Química** por los conocimientos otorgados a lo largo de mi estancia, a la **UNAM** por darme la oportunidad de estudiar en la máxima casa de estudios y al **ICN** por la realización de mi proyecto.

Nuestro futuro depende de cómo
entendamos el pasado.

Gustavo Cerati

Índice

Índice.....	I
Índice de figuras.....	V
Índice de tablas.....	II
Índice de gráficas.....	II
Simbología.....	I
Capítulo 1 - INTRODUCCIÓN	1
Capítulo 2 - OBJETIVOS	2
2.1 Objetivo general	2
2.2 Objetivos particulares	2
Capítulo 3 - GENERALIDADES	3
3.1 Polímeros	3
3.1.1 Polimerización.....	3
3.1.1.1 Polimerización por condensación.....	4
3.1.1.2 Polimerización por adición.....	5
3.2 Copolimerización	8
3.2.1 Tipos de copolímeros.....	9
3.2.1.1 Copolímeros al azar.....	9
3.2.1.2 Copolímeros alternados.....	9
3.2.1.3 Copolímeros de distribución con secuencia ordenada...	9
3.2.1.4 Copolímeros de bloque.....	10
3.2.1.5 Copolímeros de injerto.....	10
3.3 Copolimerización por injerto	11

3.3.1	Técnicas de injerto.....	11
3.3.1.1	Injerto iniciado por métodos químicos.....	12
3.3.1.2	Injerto por radiación.....	12
3.3.1.3	Injerto fotoquímico.....	14
3.3.1.4	Injerto inducido por radiación de plasma.....	14
3.3.1.5	Injerto enzimático.....	15
3.3.2	Parámetros que influyen en el grado de injerto.....	15
3.3.2.1	Naturaleza química de la matriz polimérica.....	15
3.3.2.2	Efecto de la intensidad de dosis.....	15
3.3.2.3	Efecto de la dosis de irradiación.....	16
3.3.2.4	Efecto de la temperatura.....	16
3.3.2.5	Efecto de la concentración.....	16
3.3.2.6	Efecto del disolvente.....	17
3.4	Interacción de la radiación con los materiales poliméricos	17
3.4.1	Efecto fotoeléctrico.....	17
3.4.2	Efecto Compton.....	18
3.4.3	Formación de pares.....	18
3.4.4	Fuentes de irradiación.....	18
3.4.4.1	Cobalto-60 (^{60}Co).....	18
3.5	Modificación de superficies poliméricas	19
3.6	Moléculas puente dentro de la bioconjugación	21
3.6.1	Reactivos polifuncionales.....	21
3.6.2	Glicidilmetacrilato (GMA).....	22
3.7	Inmovilización de compuestos activos	22
3.7.1	Retención física.....	24
3.7.2	Retención química.....	24
3.8	Uso de ciclodextrinas sobre matrices poliméricas	25
3.8.1	Ciclodextrinas naturales.....	26

3.8.2 Estructura y propiedades físicas.....	27
3.8.3 Ciclodextrinas como agentes liberadores de fármacos.....	30
3.8.4 Complejos de inclusión.....	30
3.8.5 Preparación de complejos de inclusión.....	32
3.9 Características fisicoquímicas de fármacos y sistemas de liberación controlada.....	34
3.9.1 Biomateriales.....	35
3.9.2 Biocompatibilidad.....	37
3.9.3 Hidrosolubilidad de fármacos.....	37
3.9.4 Estabilidad física y química de fármacos.....	38
3.9.4.1 Formación del complejo fármaco/ciclodextrina.....	38
3.10 Métodos de caracterización	39
3.10.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)	39
3.10.1.1 Reflectancia total atenuada (ATR).....	40
3.10.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	40
3.10.3 Análisis termogravimétrico (TGA)	41
Capítulo 4 - Desarrollo experimental	42
4.1 Características de los materiales empleados	42
4.2 Síntesis del copolímero de injerto de algodón-g-GMA	44
4.2.1 Destilación del monómero y preparación de ampollitas de vidrio.....	44
4.2.1.1 Preparación de muestras.....	44
4.2.2 Injerto de glicidilmetacrilato sobre gasas de algodón.....	45
4.2.2.1 Irradiación de muestras.....	45
4.2.2.2 Preparación de la solución de disolvente-monómero...	46
4.2.2.3 Evacuación del oxígeno mediante un gas inerte.....	47
4.2.2.4 Preparación del medio de reacción.....	47
4.2.2.5 Extracción y secado de muestras.....	47

4.2.2.6	Determinación del porcentaje de injerto sobre la gasa	48
4.3	Inmovilización de ciclodextrinas sobre gasas modificadas	48
4.3.1	Secado de muestras y determinación de la cantidad inmovilizada de ciclodextrina.....	49
4.4	Pruebas de caracterización	50
4.4.1	Caracterización con espectroscopia de infrarrojo (FTIR-ATR).....	50
4.4.2	Caracterización mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	50
4.4.3	Caracterización mediante análisis termogravimétrico (TGA).....	51
Capítulo 5	- Resultados y análisis	52
5.1	Injerto del GMA sobre gasa de algodón	52
5.1.1	Sitios reactivos de formación de radicales en el proceso de preirradiación.....	52
5.1.2	Mecanismo de injerto de GMA sobre gasas de algodón.....	53
5.1.3	Injerto de GMA sobre gasas de algodón.....	62
5.2	Inmovilización de β CD e HP β CD sobre algodón-g-GMA	67
5.3	Caracterización de los injertos de GMA e inmovilización de ciclodextrinas sobre los copolímeros de algodón-g-GMA.....	70
5.3.1	FTIR-ATR.....	70
5.3.2	Calorimetría diferencia de barrido (DSC).....	72
5.3.3	Análisis termogravimétrico (TGA).....	73
Capítulo 6	- Conclusiones	76
Capítulo 7	- Perspectiva y aplicación	77
Referencias		78

Índice de figuras

Capítulo 3. GENERALIDADES

Figura 1. Representación de un copolímero al azar	9
Figura 2. Representación de un copolímero alternado	9
Figura 3. Representación de un copolímero de distribución con secuencia ordenada	10
Figura 4. Representación de un copolímero de bloque	10
Figura 5. Estructura de un copolímero de injerto	10
Figura 6. Modificación de un polímero mediante injerto	11
Figura 7. Mecanismo de copolimerización de injerto vía preirradiación oxidativa	14
Figura 8. Modificación de superficies poliméricas	19
Figura 9. Métodos para la inmovilización de compuestos bioactivos.	20
Figura 10. Relación de las moléculas puente con la bioactividad	21
Figura 11. Mejoramiento de las propiedades químicas de la matriz polimérica a partir de la inmovilización de biomoléculas	23
Figura 12. Estructura cíclica y molecular de las ciclodextrinas .	26
Figura 13. Conformación de la molécula de ciclodextrina	27
Figura 14. Formación de un complejo de inclusión	31
Figura 15. Formación del complejo fármaco/ciclodextrina	32
Figura 16. Liberación de fármacos a través de un material polimérico	36

Figura 17. Destilación a presión reducida	44
Figura 18. Ampolleta de vidrio y línea de vacío con ampolletas	45
Figura 19. Fuente de ⁶⁰ Co Gammabeam 651 PT	46
Figura 20. Línea de suministro de argón	47
Figura 21. Mecanismo de formación de peróxidos e hidroperóxidos sobre gasas de algodón	56
Figura 22. Mecanismo de iniciación del injerto de GMA sobre gasas de algodón	57
Figura 23. Mecanismo de propagación de injerto de GMA sobre gasas de algodón y formación de homopolímero.	58
Figura 24. Mecanismo de terminación del injerto (recombinación) de GMA sobre gasas de algodón	59
Figura 25. Mecanismo de terminación del injerto (desproporción) de GMA sobre gasas de algodón	60
Figura 26. Mecanismo de terminación de la homopolimerización de poliGMA.	61
Figura 27. Reacción de inmovilización de ciclodextrinas sobre injertos de algodón-g-GMA	68
Figura 28. Inmovilización de ciclodextrinas a partir de injerto de GMA sobre gasas de algodón	69
Figura 29. Espectro de FTIR-ATR de la gasa testigo y la gasa con copolímero algodón-g-GMA	70
Figura 30. Espectros FTIR-ATR de la inmovilización de ciclodextrinas sobre copolímeros de algodón-g-GMA	71

Figura 31. Termogramas DSC correspondientes a la gasa sin modificar y a la gasa con injerto	72
Figura 32. Termogramas DSC correspondientes a la gasa con β CD y a la gasa con HP β CD.	73
Figura 33. Termograma TGA de la gasa testigo y la gasa con copolímero algodón-g-GMA	74
Figura 34. Termograma TGA para las gasas modificadas con β CD y con HP β CD	75

Índice de tablas

Capítulo 3. GENERALIDADES

Tabla 1. Propiedades físicoquímicas de las ciclodextrinas 29

Índice de gráficas

Capítulo 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Gráfica 1. Efecto de la dosis de irradiación en la formación de injerto de GMA sobre gasas de algodón. 63

Gráfica 2. Efecto de la dosis de irradiación en la formación de injertos de GMA sobre gasas de algodón. 64

Gráfica 3. Efecto de la concentración de monómero en función del porcentaje de injerto 65

Gráfica 4. Efecto del tiempo de reacción en el porcentaje de injerto 66

Gráfica 5. Efecto del tiempo de reacción en el porcentaje de injerto 67

Simbología

ADN	Ácido desoxirribonucléico
ARN	Ácido ribonucléico
g	Referente al vocablo "graft" en inglés, que en español significa "injerto"
CGTasa	Ciclodextrin glucosiltransferasa
Gy	Grey; unidad de dosis de radiación
eV	Electrón volt
Co	Cobalto
GMA	Glicidilmetacrilato
γ	Radiación gamma
FTIR	Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier
ATR	Reflectancia total atenuada
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
TGA	Análisis termogravimétrico
β -CD	β -ciclodextrina
HP- β -CD	Hidroxipropil- β -ciclodextrina
DMF	Dimetilformamida
algodón-g-GMA	Injerto de glicidilmetacrilato sobre algodón
T_m	Temperatura de fusión
T_g	Temperatura de transición vítrea

Capítulo 1 - INTRODUCCIÓN

Los biomateriales, 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 ha existido un crecimiento considerable dentro del campo de la investigación y desarrollo de polímeros sintéticos para componentes biomédicos.

La polimerización de injertos es un método aplicable en la modificación de propiedades físicas y químicas de superficies poliméricas. Algunas propiedades consideradas como la biocompatibilidad, el intercambio iónico, y la termo-sensibilidad se pueden obtener en diversas superficies poliméricas mediante procesos a partir del método de injerto. La irradiación ionizante, luz ultravioleta, plasma e iniciadores químicos son métodos útiles para la copolimerización de injertos.

A partir de los conceptos anteriores, así como de los artículos verificados, el trabajo a realizar consiste en obtener el injerto del monómero de glicidil metacrilato mediante técnicas de química de radiaciones con el fin de desarrollar especies con carga, tales como peróxidos e hidroperóxidos a partir del método de preirradiación oxidativa. Para lograr el injerto se debe tomar en cuenta la temperatura y tiempo de reacción a trabajar; aunado a esto se deben realizar extracciones con etanol para eliminar el homopolímero formado. Una vez terminado el proceso, se proseguirá a secar en una estufa al vacío y se determinará si el injerto está en la gasa a partir de la diferencia de peso y su caracterización mediante las técnicas de FTIR-ATR, DSC y TGA.

Capítulo 2 - OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Obtener el copolímero de injerto algodón-g-GMA mediante el método de preirradiación oxidativa; esta técnica será aplicada sobre gasas de algodón estableciendo las condiciones óptimas de injerto.

Una vez establecidas las condiciones, se prepararán las gasas para la inmovilización de ciclodextrinas para la futura carga y cesión de fármacos.

2.2 Objetivos particulares

1.- Desarrollar las condiciones óptimas para obtener el injerto de GMA sobre gasas de algodón mediante:

- ✓ Dosis de irradiación
- ✓ Concentración de monómero
- ✓ Tiempo de reacción

2.- Inmovilización de la β -ciclodextrina y la hidroxipropil- β -ciclodextrina sobre las gasas modificadas mediante injerto de GMA.

3.- Llevar a cabo la caracterización de las gasas modificadas con injerto de GMA como las que contienen ciclodextrinas inmovilizadas a partir de las técnicas de espectroscopia de infrarrojo (FTIR-ATR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA).

Capítulo 3 - GENERALIDADES

3.1 Polímeros¹

Son macromoléculas formadas por la unión covalente de varios átomos o moléculas más pequeñas, las cuales se conocen como *monómeros*. Es la unidad representativa de un polímero, estas unidades pueden acomodarse en diferentes formas, ya sea como una cadena lineal, ramificada o entrecruzada. En la actualidad existen 2 tipos de polímeros; los *naturales* (tales como el ADN, ARN, el algodón y celulosa, etc.) y los *sintéticos* (Polietileno, poliestireno, polipropileno, etc.)¹.

Existen diferentes formas de clasificar a los polímeros, lo que ha llevado a desarrollar e investigar más sobre su síntesis y caracterización.

La estructura de los polímeros, menciona que pueden ser de condensación y de adición. Los polímeros de esta naturaleza se identifican a partir del método que se empleó para sintetizar².

La otra caracterización emplea el mecanismo de polimerización posible. Especifica los procesos de polimerización en cadena y polimerización por pasos².

Dentro del proceso de polimerización se pueden obtener 2 tipos de especies; los homopolímeros, que se componen de un monómero repetido de manera secuencial y los copolímeros, que pueden presentar un arreglo diferente entre el monómero y otra unidad.

3.1.1 Polimerización^{1,2}

Este proceso se emplea para unir las moléculas de monómero a partir de enlaces covalentes, se emplean diversos procesos para lograrlo tales como calor, radiación o un catalizador para iniciarlo.

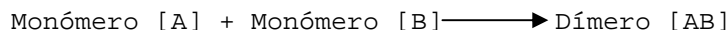
Los procesos por los cuales se pueden obtener polímeros son por los previamente mencionados y también pueden efectuarse mediante los métodos de condensación y de adición.

Los polímeros de condensación involucran dentro de su síntesis la eliminación de moléculas pequeñas, grupos funcionales o ciertos átomos presentes en el monómero presentando como residuo H_2O .

Los polímeros de adición no presentan ningún cambio al unir moléculas del monómero, su principal distinción es la ruptura de dobles enlaces carbono-carbono.

3.1.1.1 Polimerización por condensación

Este tipo de condensación se ejerce mediante la presencia de ciertas moléculas, las cuales pueden ser monómeros, dímeros, trímeros, tetrámeros, etc. No se desarrollan mediante un mecanismo de reacción pues esta síntesis se lleva a cabo mediante pasos, los cuales están denotados por condensaciones obteniéndose como subproductos H_2O principalmente. Se presentan reacciones de la siguiente manera:



Etc.

La principal característica es que se obtienen especies de bajo peso molecular, las cuales se denominan *oligómeros* y pueden ser aisladas una vez concluido el proceso de síntesis.

Este tipo de polimerización emplea el criterio de *funcionalidad*, establece el número de enlaces que un monómero puede formar con otro monómero en una reacción. Para el caso de la polimerización por condensación equivale al número de grupos funcionales presentes.

El grado de polimerización se puede expresar de la siguiente manera:

$$\alpha \text{ Poly}_{(x)} + \alpha \text{ Poly}_{(y)} = H - [\text{Poly}]_x - OH + (2x - 1)H_2O$$

En esta ecuación, se establece el valor de α como el grado de polimerización, es decir; el número de unidades repetidas ligadas de forma estadística dentro de la cadena polimérica. Los subíndices x, y indican que son diferentes estructuras de polímeros y mediante una reacción de condensación, se logran juntar ambos polímeros con terminaciones inestables que pueden dar lugar a otra polimerización o culminar con la reacción mediante otra especie presente en el medio.

3.1.1.2 Polimerización por adición

Se lleva a cabo a partir de una especie iniciadora que resulta excitada mediante fuentes de energía (R^{\bullet}), con estos se producen centros reactivos, los cuales pueden ser radicales libres o iones.

Se presenta en cadena con 3 etapas específicas (iniciación, propagación y terminación).

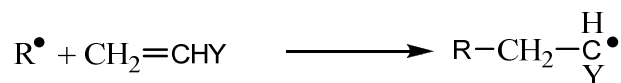
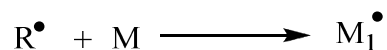
Esta polimerización emplea la propagación de centros activos a través de las adiciones sucesivas de una gran cantidad de moléculas de monómero dentro de una reacción en cadena. La característica principal dentro de este proceso es que el polímero producido tiene un mecanismo controlado, pues sólo se genera mediante la interacción entre el monómero empleado y las especies reactivas, nunca ocurre que el monómero reaccione con otra molécula del monómero, a su vez las diferentes especies de oligómeros no reaccionan entre ellas. El crecimiento de la cadena polimérica se detiene una vez que es inhibido el centro activo (radical libre o iones) por 1 o más reacciones de terminación posibles.

Se puede llevar a cabo de diferentes formas posibles:

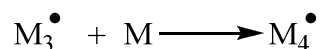
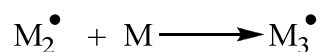
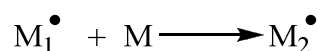
- a) *Radicales libres*. Se establece mediante una reacción en cadena que consiste en la secuencia de 3 pasos; iniciación, propagación, y terminación. La fase de iniciación involucra 2 reacciones. En la primera se generan radicales libres a partir de una ruptura homolítica de una especie iniciadora (I) para obtener 1 par de radicales libres (R^{\bullet})



La segunda parte implica la adición del radical producido a la primera molécula de monómero para producir un macro-radical M_1^\bullet .

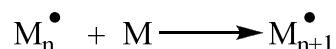


La fase de propagación comienza a partir de la adición continua de moléculas de monómero. Cada adición logra un nuevo radical con la misma propiedad que el anterior sólo que con 1 unidad más de monómero. El mecanismo relacionado se muestra a continuación:

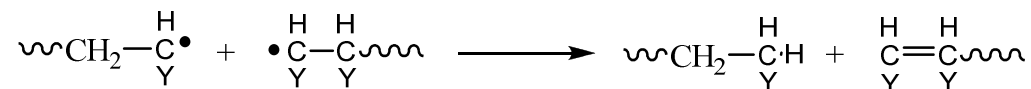


etc.

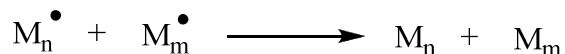
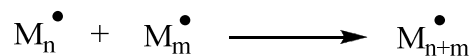
De forma general se puede expresar:



En la fase de terminación, se terminan los radicales mediante una reacción bimolecular entre radicales. Dos radicales reaccionan con cada uno mediante acoplamiento (combinación) o en algún otro caso mediante desproporción, en este proceso se presenta un radical hidrógeno, el cual es de tipo *beta* dentro de un macro-radical se transfiere a otro macro-radical. Esto logra la formación de 2 moléculas de polímero, una saturada y otra insaturada:



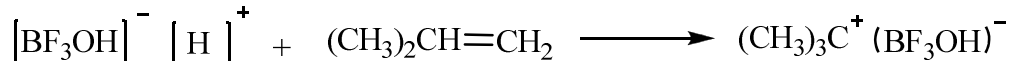
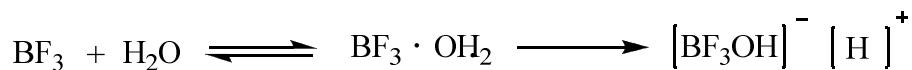
También pueden existir terminaciones a partir de una combinación de acoplamiento y desproporción, representado de la siguiente manera:



Otra de las formas de terminación sucede cuando se agotan todas las moléculas de monómero presentes.

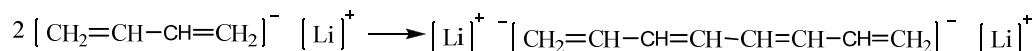
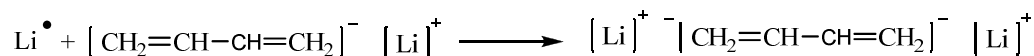
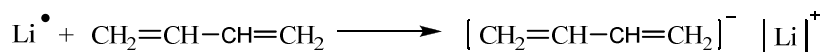
b) *Iónica*. El proceso se lleva a partir de dobles enlaces empleando iniciadores catiónicos y aniónicos. Estos procesos dependen del sustituyente presente en el doble enlace y del intermediario generado durante la propagación.

i. Catiónica. Mediante la generación de un complejo catalizador-cocatalizador se logra producir un protón hacia el monómero formando un ión carbonio y en presencia de una molécula de monómero se genera un carbocatión, a continuación se presenta una reacción:



El carbocatión formado reacciona con otra molécula de monómero y genera un ión carbonio de mayor tamaño. El proceso continua hasta presentar alguna fase de terminación mencionada.

ii. Aniónica. Precede mediante la apertura de un doble enlace, lo que genera la formación de un ión-radical, el cual puede reaccionar con otro átomo del metal presente ó mediante recombinación genera un di-ión. Se ilustra mediante el siguiente ejemplo:



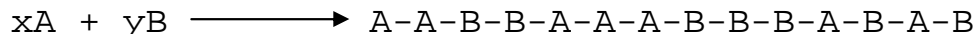
3.2 Copolimerización¹

Hoy en día existen procesos que promueven mejoras a sistemas poliméricos, los cuales se han empleado para el desarrollo de nuevos materiales que son utilizados dentro de los campos de la biología, la química, la física y la ingeniería.

El proceso de copolimerización consiste en el procesamiento de macromoléculas a partir de 2 o más con estructura química diferente. El desarrollo de esta técnica emplea como bases la naturaleza química presente en los monómeros, la concentración presentada de cada uno y la forma en que se unen los monómeros durante el proceso.

Por tanto, esta técnica es fundamental para desarrollar materiales con propiedades específicas; un ejemplo natural de este proceso, es en la síntesis de proteínas y aminoácidos, en donde existe una forma en que los pares de bases y nucleótidos son unidos en cadena para procesar funciones específicas, por lo tanto dentro de los procesos industriales es factible implementar este tipo de recursos.

Un copolímero se puede expresar de la siguiente manera:



Este proceso ejemplifica un copolímero así como el proceso de copolimerización, que mediante la presencia de 2 o más unidades monoméricas se emplean ciertos métodos de unión que nos dan una secuencia particular de la unión en cadena de ambos monómeros. Los valores de "x" y "y" nos hablan de la funcionalidad, que indica el número de enlaces que uno de los monómeros puede formar con otro monómero dentro del proceso de polimerización. Los parámetros que proporcionan la distribución de las moléculas son la estructura de los monómeros, la temperatura, el disolvente, etc.

Se pueden denominar bipolímeros o copolímeros a aquellas macromoléculas formadas por 2 monómeros, terpolímeros a los que presentan 3 monómeros y así sucesivamente. Este término de copolímero sólo se emplea para los polímeros de adición, aunque existan polímeros de condensación que presenten dos unidades conjugadas en su estructura.

La aplicación de este tipo de técnicas ha desarrollado gran capacidad de investigación para la industria debido a que se logran excelentes modificaciones mediante la variación de la composición de los monómeros, matrices poliméricas y reactivos así como el tipo de reacción en conjunto con sus parámetros.

A continuación se presentan las estructuras características más comunes en que pueden presentarse los copolímeros, estas se denominan como estructuras límites ideales.

3.2.1 Tipos de copolímeros

3.2.1.1 *Copolímeros al azar*

Se presentan las unidades estructurales mediante una configuración alternada y de manera consecutiva se van uniendo (Figura 1), uno tras otro dentro de la secuencia de la cadena polimérica. Se denotan con la nomenclatura poli(A-co-B).

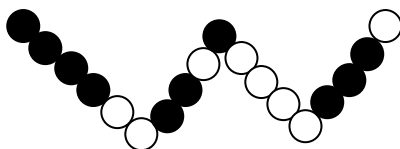


Figura 1. Representación de un copolímero al azar (\bullet = monómero A; \circ = monómero B)

3.2.1.2 *Copolímeros alternados*

Este polímero se caracteriza debido a que las unidades mantienen una distribución alternada de la secuencia presente dentro de la cadena polimérica (Figura 2). Se denotan como poli(A-alt-B)

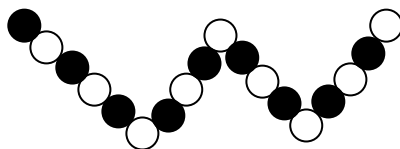


Figura 2. Representación de un copolímero alternado (\bullet = monómero A; \circ = monómero B)

3.2.1.3 *Copolímeros de distribución con secuencia ordenada*

Presentan una secuencia ordenada y bien definida (Figura 3). Se generan mediante un suministro controlado del monómero durante la polimerización.

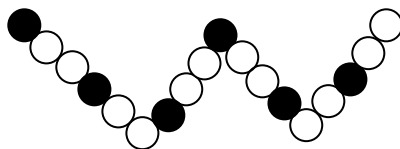


Figura 3. Representación de un copolímero de distribución con secuencia ordenada (\bullet = monómero A; \circ = monómero B)

3.2.1.4 Copolímeros de bloque

En estas estructuras, se generan homopolímeros que forman bloques secuenciales con otros bloques de otro tipo de homopolímero (Figura 4). La secuencia presentada es totalmente homogénea.

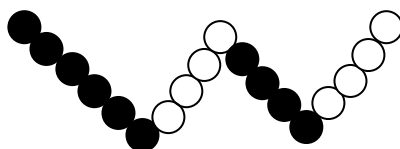


Figura 4. Representación de un copolímero de bloque (\bullet = monómero A; \circ = monómero B)

Se compone de dos o más partes de cadenas poliméricas con propiedades químicas diferentes. Se obtiene mediante la combinación de dos macromoléculas con propiedades características.

3.2.1.5 Copolímeros de injerto

Un copolímero de injerto presenta largas cadenas de 2 diferentes unidades monoméricas lo cual permite poseer al injerto características particulares de la macromolécula generada, generalmente se presentan de forma lineal aunque también pueden formarse de forma ramificada (Figura 5).

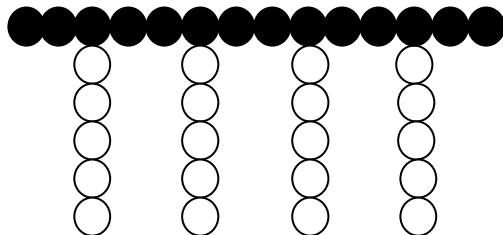


Figura 5. Estructura de un copolímero de injerto (\bullet = monómero A; \circ = monómero B)

Las ramificaciones del monómero B están distribuidas de manera estadística o regular a lo largo de la cadena principal A, por lo general esta cadena se conoce con el nombre de matriz polimérica. Se emplea la denominación poli(A-g-B). La letra "g" proviene del vocablo inglés "graft", que significa injerto.

3.3 Copolimerización por injerto^{1, 4, 5}

Para obtener mejores materiales se deben desarrollar métodos que promuevan características destacadas de los sistemas a modificar, uno de los procesos que promueve estas mejoras en las propiedades así como aplicaciones específicas es el método de injerto y de mezcla. Con este método se logran estructuras bien definidas así como la modificación de la topología.

Mediante la mezcla química de dos o más polímeros se promueve generar propiedades específicas para aplicaciones. En el método de injerto se presentan enlaces covalentes entre la cadena polimérica y la matriz polimérica. En la siguiente figura, se muestra la representación general de un injerto.

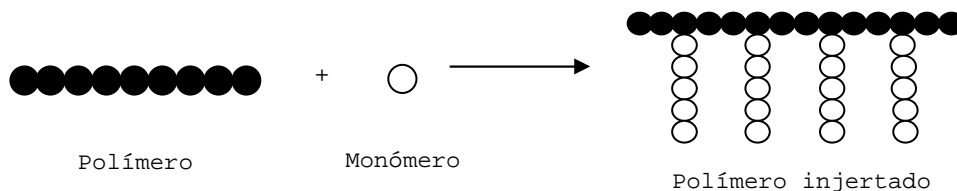


Figura 6. *Modificación de un polímero mediante injerto.*

3.3.1 Técnicas de injerto

Se han desarrollado diferentes formas de injertar un monómero en una matriz polimérica; algunos métodos implican el uso de iniciadores por métodos químicos, radiación, medios fotoquímicos, plasma y medios enzimáticos con el fin de llevar a cabo la polimerización; debido a que estos métodos se desarrollan de manera experimental existen ventajas y desventajas.

3.3.1.1 Injerto iniciado por métodos químicos

Se obtienen 2 opciones para llevar a cabo el injerto, vía radicales libres y de forma iónica. El llevar a cabo la copolimerización mediante uno de los dos procesos depende del tipo de iniciador a emplear. Este iniciador puede promover mejores condiciones de reacción, aunque la desventaja que se presenta se encuentra al final del proceso donde quedan atrapadas estas especies dentro del medio de reacción, lo que implica la purificación de los productos.

Injerto vía radicales libres. Dentro del proceso químico, se logran generar radicales libres mediante los iniciadores seleccionados y se transfieren al sustrato para reaccionar con el monómero, a partir de esto se inicia la fase de propagación que da lugar a la formación del copolímero.

Injerto vía iónica. Mediante el uso de ácidos y bases de Lewis como iniciadores, genera y facilita la formación de iones necesarios para la copolimerización.

3.3.1.2 Injerto por radiación

Las especies reactivas se generan mediante la irradiación de macromoléculas, aplica de manera general a la modificación de materiales debido a que la absorción de la radiación no es selectiva y se puede lograr cualquier combinación propuesta entre polímeros.

Se caracteriza por ser más eficiente ya que no requiere de un iniciador químico para llevar a cabo la copolimerización.

La mayoría de los procesos se desarrolla vía radicales libres aunque también es posible trabajar de forma iónica dependiendo de los parámetros empleados para trabajar, principalmente a bajas temperaturas.

La copolimerización vía radicales libres procede mediante 3 fases; la fase de iniciación en donde se generan radicales activos, la fase de propagación que promueve la polimerización entre las especies activas y el monómero, y la fase de terminación que indica la finalización del proceso. Por otro lado, la copolimerización iónica procede de manera aniónica o catiónica en donde las especies reactivas se generan y reaccionan con el monómero mediante radiación de alta energía,

procediéndose a formar el copolímero. La ventaja que este método propicia es la alta velocidad de reacción ya que a bajas dosis de irradiación se obtienen injertos favorables.

La copolimerización puede desarrollarse en un solo paso puesto que se optimizan 2 procesos; la generación de sitios activos formados por la radiación en la superficie polimérica contiguo a la polimerización de los monómeros.

Existen 3 métodos principales para la copolimerización de injerto empleando radiación:

Método de irradiación directa.- En esta técnica se debe preparar el monómero en solución junto con la matriz polimérica bajo condiciones de atmósfera inerte y en seguida se irradian simultáneamente promoviendo radicales libres, en conjunto con el proceso de adición de macromoléculas. La principal desventaja presente es la formación de homopolímero, residuo que no se desea generar siempre.

El injerto se verá beneficiado siempre y cuando se logren obtener mayor cantidad de radicales en la cadena polimérica que en el monómero en solución. El emplear un disolvente sensible a la radiación en solución con el monómero promoverá un incremento en el grado de injerto.

Método de preirradiación.- Este proceso se lleva a cabo mediante la irradiación de la matriz polimérica en ausencia de aire, empleando vacío o atmósfera de algún gas inerte, a continuación, se genera el injerto una vez que el monómero se pone en contacto con el polímero previamente irradiado, presentado en estado líquido o gaseoso. En esta técnica se disminuye la homopolimerización, aunque, existe la posibilidad de la degradación de la matriz polimérica.

Método de preirradiación oxidativa. Comparando con el método anterior, en este método se procede a preirradiar la matriz polimérica, sólo que en este caso se hará en presencia de aire, lo que promueve que los radicales formados se recombinen con el oxígeno generando peróxidos e hidroperóxidos (Figura 7). Empleando estas especies como sitios activos dentro de la matriz polimérica, la reacción de injerto se lleva a cabo en conjunto con una solución monómero-disolvente con presencia de calor y en ausencia de aire; esto provoca que los peróxidos e hidroperóxidos se

conviertan en radicales libres. Estos radicales darán paso a la fase de polimerización.

Una de las ventajas de este método, es que permite almacenar en frío la matriz polimérica irradiada por un tiempo considerable antes de realizar el proceso de reacción. Aunque, es posible la formación de radicales hidroxilo durante el proceso de reacción ($\cdot\text{OH}$), promoviendo la formación de homopolímero, dicho hecho es una de las principales desventajas.

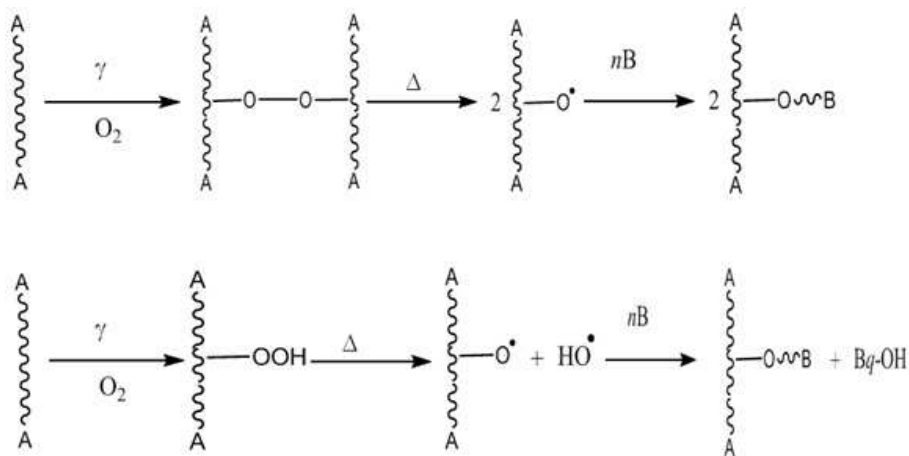


Figura 7. Mecanismo de copolimerización de injerto vía preirradiación oxidativa.

3.3.1.3 Injerto fotoquímico

Se absorbe la luz mediante la presencia de un cromóforo dentro de una macromolécula, lo que propicia un cambio a un estado excitado que genera radicales libres, los cuales forman parte del proceso de injerto. En caso de que la absorción de la luz no sea muy buena y no promueva la ruptura homolítica de enlaces y por consiguiente no se generen radicales libres, se puede emplear un fotosensibilizador que facilitará la vía de este proceso.

3.3.1.4 Injerto inducido por radiación de plasma

El empleo de plasma genera la excitación electrónica inducida, ionización y disociación. Por tanto, la aceleración de electrones provenientes del plasma, tiene la suficiente energía para inducir el

rompimiento homolítico de los enlaces presentes en la estructura polimérica, con ello se puede formar radicales libres, involucrados en la reacción de injerto.

3.3.1.5 Injerto enzimático

Es un método reciente, implica el uso de una enzima que interacciona e inicia la reacción de injerto químico-electroquímico. Este tipo de método se ha logrado emplear para modificar estructuras de fibras de lino.

Esta técnica se considera como bio-injerto; es una técnica versátil y funcional debido a que las enzimas no requieren un sustrato en específico, lo que permite enlazar un amplio rango de compuestos fenólicos y emplear a estos para incorporar varias propiedades deseables en la matriz polimérica⁶.

3.3.2 Parámetros que influyen en el grado de injerto⁵

Mediante los métodos antes mencionados se puede modificar las matrices poliméricas para contribuir a una mejora dentro de las propiedades físicas y químicas, y posteriormente aplicarlos a diferentes campos. Dicha modificación requiere de la evaluación de ciertos parámetros o condiciones para lograr un buen rendimiento y proveer las propiedades deseadas al polímero. A continuación, se muestra el análisis de algunas de estas condiciones.

3.3.2.1 Naturaleza química de la matriz polimérica

Debido a que es el soporte del sistema de copolimerización de injerto, es necesario cubrir el conocimiento de sus características físicas y químicas, pues éstas serán parte fundamental para generar enlaces covalentes entre el monómero y dicho soporte, con el objetivo de obtener buenos rendimientos de la copolimerización.

3.3.2.2 Efecto de la intensidad de dosis

A partir de una alta intensidad de dosis (entre 100 a 160 Gy/min, menciona la literatura) se observa la disminución del grado de injerto debido a que los radicales libres que se forman, vuelven a recombinarse. Aunque, cuando se disminuye la intensidad de dosis, puede que no exista

la formación de radicales en la superficie polimérica que implica que no se lleve a cabo el proceso de copolimerización.

3.3.2.3 Efecto de la dosis de irradiación

Empleando una dosis de irradiación alta en un proceso (de 60 a 100 kGy), la velocidad de copolimerización incrementa y se genera un efecto de autoaceleración causado por la naturaleza del monómero, del disolvente y de la intensidad empleada. La viscosidad del medio influye gradualmente ya que genera un incremento en la velocidad de terminación. Tomando en cuenta que si se aumenta la viscosidad del sistema, la difusión del monómero hacia la matriz polimérica será menor, provocando la disminución del grado de injerto.

3.3.2.4 Efecto de la temperatura

La cinética de copolimerización depende en gran medida de este factor ya que la velocidad de formación de injerto aumenta con el incremento de la temperatura (obteniéndose cierto límite). Este incremento se ve favorecido debido a la descomposición de peróxidos e hidroperóxidos formados, esta circunstancia se ve marcada dentro del método de preirradiación oxidativa. Por lo tanto, el incremento en la temperatura, favorece el proceso de difusión del monómero en la matriz polimérica, lo que promueve mayores grados de injerto.

3.3.2.5 Efecto de la concentración

El grado de injerto generalmente dependerá de la concentración empleada, puesto que aumenta la concentración del monómero dentro del sistema favoreciendo el rendimiento en la copolimerización. No siempre es proporcional, ya que se involucran factores como las propiedades químicas de los reactivos y del método de injerto empleado. Al conocer las dificultades que se presentan en cada método, por proponer un ejemplo; si se emplea el método de irradiación directa con una concentración de monómero mayor al 80%, debido al proceso de copolimerización existe una mayor tendencia a la formación de homopolímero que a favorecer el rendimiento de injerto, en contraste con el método de preirradiación, se emplea una concentración de monómero mayor a 50%, ya que a concentraciones más bajas se presenta un rendimiento en el injerto menor.

3.3.2.6 Efecto del disolvente

A través del disolvente se promueve con mayor facilidad la difusión del monómero hacia la matriz polimérica, por tanto, la elección del disolvente será muy importante para obtener buenos rendimientos en el injerto. Se deben evaluar diferentes parámetros, entre ellos la solubilidad del monómero, el hinchamiento de la matriz polimérica así como la generación de radicales libres en presencia del disolvente durante el proceso de irradiación.

3.4 Interacción de la radiación con los materiales poliméricos^{7, 8, 9}

En general, la radiación ionizante provoca cambios en la estructura molecular y propiedades macroscópicas de la matriz polimérica. Los cambios preceden tanto en el material como en el rayo incidente, todo esto en función del tipo de radiación empleada y de las características del material polimérico a irradiar.

Principalmente, los polímeros presentan alteraciones por diversas reacciones básicas: absorción de electrones y la formación subsecuente de radicales, entrecruzamiento debido a la combinación entre radicales ó la desproporción en fragmentos.

El uso de fotones de alta energía, como los rayos gamma genera 3 tipos diferentes de mecanismos: Efecto Compton, el efecto fotoeléctrico y la producción de pares. El motivo por el que uno de los efectos puede predominar depende de la energía del fotón y del número atómico del material con el que se está interactuando.

3.4.1 Efecto fotoeléctrico

Causado por la interacción de un fotón incidente sobre los electrones de un átomo absorbente. La capa interna de un electrón recibe la transferencia de energía generada por el fotón incidente. Cuando la energía de ligadura del electrón al átomo es menor a la energía suministrada, éste es expulsado. Se libera energía en forma de rayos X (fenómeno de fluorescencia), en cuanto al lugar vacante, es ocupado por un electrón externo.

El proceso fotoeléctrico predomina en radiaciones de baja energía (< 0.1 MeV) y con sustancia absorbentes de alto número atómico.

3.4.2 Efecto Compton

Se presenta en el momento que un fotón incidente interacciona con un electrón. Se obtiene un fotón con menor energía y un electrón desviado de su órbita. La energía cedida al electrón es proporcional al valor del ángulo de desviación, pues a un mayor ángulo la energía cedida es mayor. Este efecto predomina dentro del intervalo de energía de 0.1 a 1 MeV, así como también, en materiales de número atómico bajo.

3.4.3 Formación de pares

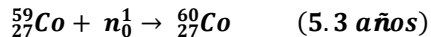
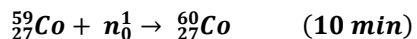
La formación de estas especies es posible cuando la energía del fotón excede al doble de la energía equivalente a la masa del electrón (1.022 MeV). El proceso consiste en convertir un fotón en energía cinética de un electrón y un positrón, en consecuencia de interaccionar el fotón con el campo magnético del núcleo. Se mantiene el principio de conservación de energía para que exista este fenómeno.

3.4.4 Fuentes de irradiación

Existen diferentes materiales radioactivos, las fuentes más comunes se presentan en los isótopos radioactivos naturales como el radio y radón, radioisótopos artificiales como el cobalto-60, cesio-137 y estroncio-90/itrio-90. También puede generarse la radiación mediante aceleradores de partículas como los generadores de rayos X, los aceleradores de electrones y los reactores nucleares, por mencionar uno, los generadores de neutrones.

3.4.4.1 Cobalto-60 (^{60}Co)

Se caracteriza por la emisión de radiación gamma con una vida media de 5.27 años. Se forma a partir del proceso de captura de neutrones del ^{59}Co (estado basal) al exponerse a un flujo de neutrones térmicos. Se presentan las siguientes reacciones:



3.5 Modificación de superficies poliméricas^{10, 11}

El uso de técnicas como la inmovilización mediante enlaces covalentes de compuestos bioactivos ha trascendido en las últimas décadas dentro de los campos de la biomédica, textiles, alimentos, biológicos y bioingeniería.

Para la modificación de matrices, se ha mantenido el concepto general (Figura 8) que nos indica lo siguiente:

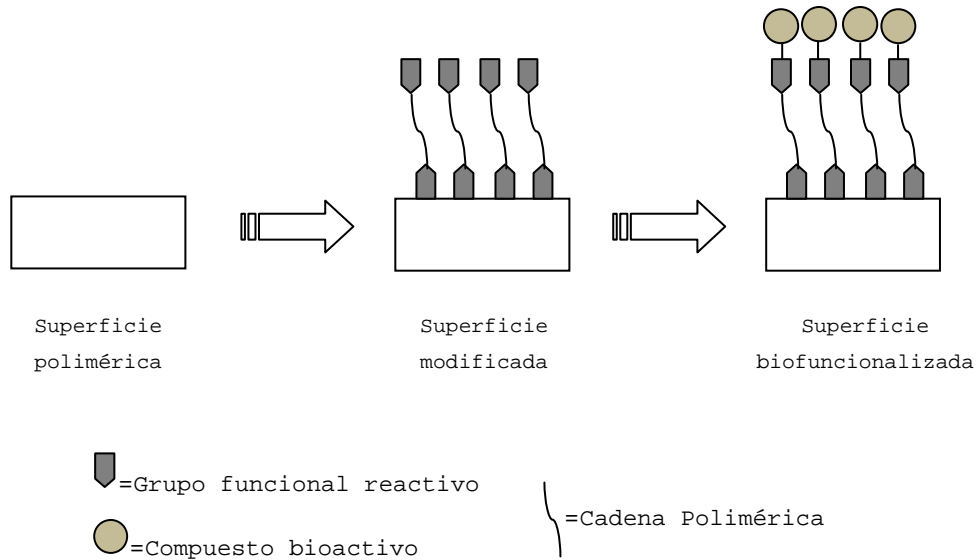


Figura 8. Modificación de superficies poliméricas

El proceso involucra la selección o diseño de una matriz polimérica que cumpla con ciertos parámetros para su aplicación; elasticidad, origen (natural ó sintético), biodegradación. Debido a que cada matriz se configura de diferentes componentes dentro de su naturaleza, se debe realizar una previa modificación de la superficie antes de formar uniones covalentes de biomoléculas. Para ello se debe optimizar la superficie de manera que sea posible añadir nuevos grupos funcionales que provean reactividad.

Uno de los métodos que ha logrado optimizar tanto tiempo como costo es el uso de radiación ionizante.

El beneficio que se logra con una copolimerización de injerto vía radiación ionizante es que es en 1 solo paso se modifica el material empleado y el rendimiento no se ve disminuido. Dentro de la principal interacción se tiene la formación de enlaces covalentes entre la matriz polimérica y el monómero empleado, lo que generará la modificación de propiedades.

Los métodos que se desarrollan para la inmovilización de compuestos bioactivos sobre una matriz polimérica son la adsorción (mediante interacciones electrostáticas) y la unión covalente (Figura 9). Este proceso implica una unión química muy estable entre la biomolécula y la superficie a modificar.

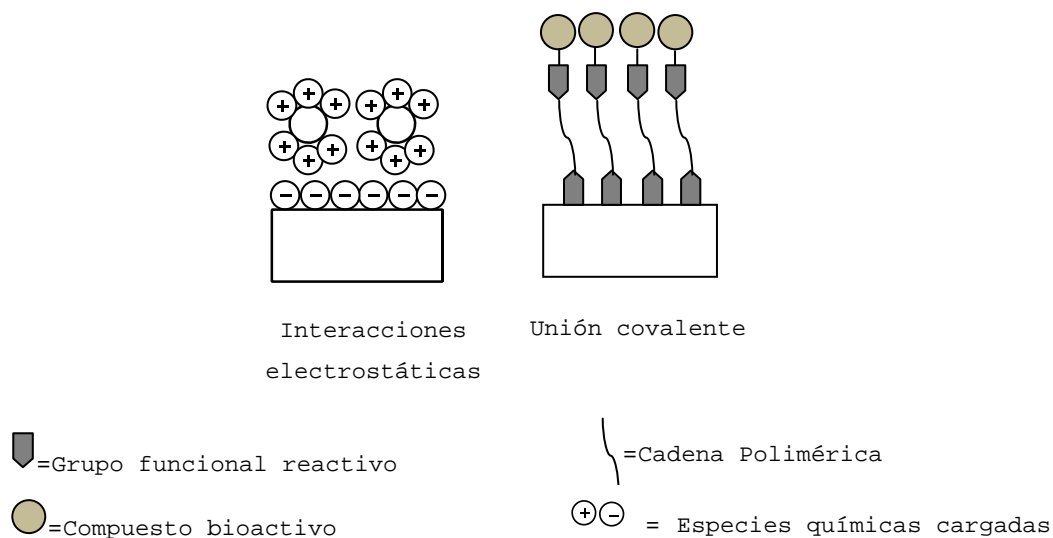


Figura 9. Métodos para la inmovilización de compuestos bioactivos.

3.6 Moléculas puente dentro de la bioconjugación¹³

Dentro de la superficie polimérica existe una gran posibilidad que los grupos reactivos no sean los suficientes o que los compuestos bioactivos no ejerzan su actividad al unirse de manera química a la superficie; en este tipo de casos es necesario realizar un injerto de tipo intermediario (puente) entre la superficie y el compuesto bioactivo. Las consideraciones para realizar el injerto deben ser las relaciones estructura-función, la ubicación de los grupos funcionales disponibles para realizar una unión química y la sinergia existente entre la unión del compuesto bioactivo y del sustrato hidrofóbico. Debido a la naturaleza de la matriz polimérica, el tipo de compuesto bioactivo y las propiedades del injerto, existen ciertos factores que influyen en el desempeño de este proceso. (Figura 10)

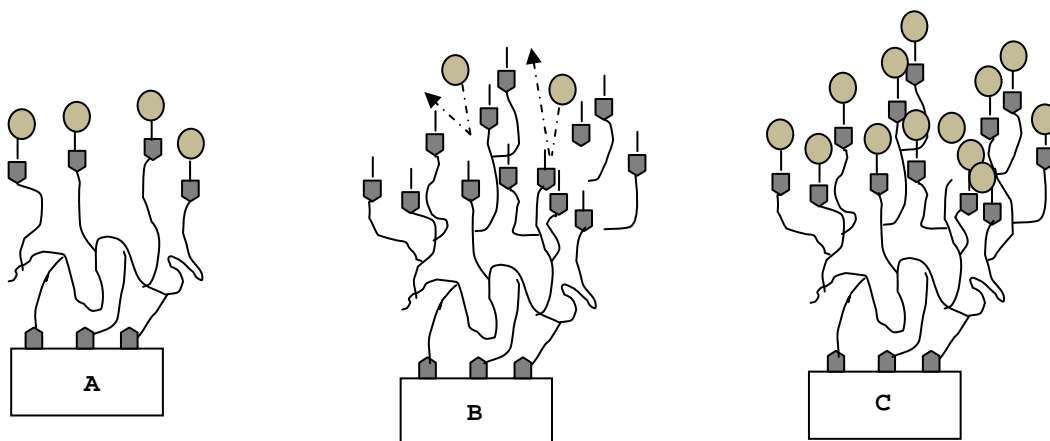


Figura 10. Relación de las moléculas puente con la bioactividad; a) se incrementa la inmobilización de biomoléculas debido a los puentes de conformación de las cadenas de injerto, b) debido a un exceso de grupos funcionales reactivos, disminuye la inmobilización, c) por impedimento estérico se reduce la bioactividad.

3.6.1 Reactivos polifuncionales

Compuestos como la poli(etilenimina) y la poli(alilamina) se han logrado unir de manera covalente a superficies que presentan aldehídos o ácidos carboxílicos dentro de su estructura con el fin de mejorar la funcionalidad de la superficie con grupos amino primarios.

Dentro de los objetivos principales para realizar injertos es el incremento de la cantidad de sitios de reacción posibles sobre la

superficie polimérica para poder generar sitios activos de inmovilización de biomoléculas.

3.6.2 Glicidilmetacrilato (GMA) ^{13,14,15,16}

En los campos tecnológicos, se busca la modificación de superficies con el fin de desarrollar mejores materiales con aplicaciones específicas para el desarrollo industrial. Con el sentido de mejorar la baja versatilidad química debido a los grupos funcionales presentes en las estructuras, se ha logrado promover distintas técnicas para mejorar las propiedades reactivas de ciertos polímeros. El proceso de injerto de un monómero sobre la superficie polimérica mediante radiación ha sido muy aceptado debido a la versatilidad presente, la eficiencia y alto rendimiento presentado así como un bajo costo. El monómero de GMA es objeto de estudio debido a la alta reactividad que presenta el grupo epóxido dentro de su estructura. Algunas aplicaciones desarrolladas al emplear este grupo funcional del GMA son la sulfonación, la fosforilación y la hidrólisis, promoviendo así la síntesis de nuevos materiales.

Este grupo epóxido es inestable en presencia de grupos hidroxilo (-OH) o grupos amino (-NH₂) lo que conlleva a uniones entre el grupo mencionado y los nucleófilos de manera covalente.

La estructura del GMA presenta un enlace vinílico del cual se genera un injerto mediante la presencia de peróxidos e hidroperóxidos generados sobre la matriz polimérica; a su vez este compuesto queda con un anillo epóxido el cual es altamente reactivo y puede unirse de manera covalente a uno de los grupos -OH presentes en algún compuesto^{14,15}.

3.7 Inmovilización de compuestos activos¹²

Al realizar el proceso de inmovilización, se deben considerar que las nuevas propiedades químicas obtenidas en la matriz polimérica deben ser compatibles con los sitios de reacción presentes en el compuesto bioactivo que se inmovilizará a la matriz de forma covalente. Los grupos funcionales más comunes para promover uniones covalentes son los grupos epóxidos, tióles, aldehídos, ácidos carboxílicos y aminas primarias; el

empleo de cada uno está en función de la reactividad que se desarrollará para la superficie polimérica.

Muchas veces se necesita de bloquear algunos grupos funcionales presentes en la matriz polimérica que se ha seleccionado a modificar para promover la inmovilización de las biomoléculas.

Los sistemas poliméricos (polímeros entrecruzados, copolímeros e injertos) con grupos funcionales que promuevan uniones covalentes, interacciones débiles de tipo electrostático o mediante puentes de hidrógeno, generan ciertos sitios de disponibilidad para la inmovilización de biomoléculas.

En la industria farmacéutica se han desarrollado materiales biológicos que se obtienen mediante la inmovilización de ciclodextrinas sobre los diversos soportes poliméricos; éstos polímeros cargan mediante enlaces covalentes múltiples receptores moleculares que favorecen la capacidad de formación de complejos de inclusión a partir de la presencia de ciclodextrinas.

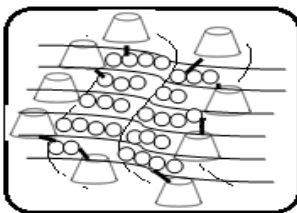


Figura 11. *Mejoramiento de las propiedades químicas de la matriz polimérica a partir de la inmovilización de biomoléculas.*

La inmovilización tiene por objetivo retener moléculas biológicamente activas mediante un proceso químico en solución o en un soporte fijo. En biomedicina se emplean los polímeros multifuncionales como soportes para uniones covalentes de carbohidratos y ciclodextrinas, así también entidades biológicas como péptidos y fragmentos de ADN. [Ref.32]

Ciertos monómeros funcionales son importantes dentro del campo de la química, esto se propone a partir de los grupos funcionales presentes, los cuales son capaces de modificar y ser modificados en diversas reacciones químicas, retomando el desarrollo a partir de monómeros con anillos epóxido en su estructura se consideran altamente reactivos debido

a que promueven la síntesis orgánica en presencia de alcoholes o aminas en un solo paso. A partir de esto, las biomoléculas reaccionan con grupos terminales en los injertos para dar lugar a la inmovilización de las mismas. El alcance que se logra es el mejoramiento de las propiedades de los compuestos bioactivos, promover la estabilidad y desarrollar un uso dentro de los campos de los productos químicos, farmacéuticos, alimenticios y demás aplicaciones industriales. Los métodos que generalmente promueven la inmovilización son: la retención física y la retención química (unión covalente).

3.7.1 Retención física

Se divide en 2 procesos:

- *La retención de la molécula en las cavidades de la matriz sólida porosa.* Se promueve una polimerización en presencia de una solución de monómero y después mediante suspensión se procede a la inmovilización. La retención puede llevarse a cabo en geles o fibras, donde las biomoléculas pueden quedar atrapadas en el interior de un gel o también pueden ser ocluidas dentro de las microcavidades de la fibra.
- *La inclusión se realiza mediante la micro-encapsulación,* se rodea a las biomoléculas mediante membranas semipermeables que no permiten el paso de éstas, pero facilitan la salida de sustratos y producto.

3.7.2 Retención química

Como el proceso anterior, es posible realizarlo de 2 maneras:

- *La unión en soportes sólidos;* las propiedades deseadas se encuentran en función del tipo de soporte y el enlace formado. Las biomoléculas se pueden unir al soporte mediante adsorción o mediante unión covalente. Sin funcionalizar, la molécula se logra unir al soporte, esto es a partir de fuerzas débiles como las de van der Waals o puentes de hidrógeno. Se puede ver afectado el proceso debido al pH presente en el medio de reacción, la fuerza iónica, el diámetro del poro y los iones presentes.

- *La reticulación*, implica que la unión covalente formada promueva la inmovilización a partir de la activación de grupos funcionales en el soporte, lo que permite la interacción con los grupos nucleófilos de las biomoléculas.

La inmovilización de las ciclodextrinas se puede desarrollar a partir de la interacción entre el grupo hidroxilo primario (-CH₂OH) y el soporte empleado.

3.8 Uso de ciclodextrinas sobre matrices poliméricas^{17,18,19,31}

Las ciclodextrinas son compuestos con una cavidad hidrofóbica en donde se pueden alojar moléculas no polares que logran conformar complejos de inclusión. Para corroborar que han sido inmovilizadas sobre la superficie modificada, se emplean técnicas de espectroscopia de infrarrojo (FTIR), microscopia electrónica de barrido (SEM) y espectros de absorbancia y también se puede observar que la modificación y el tratamiento por el cual pasan las fibras no afectan las propiedades mecánicas de las mismas.

Por lo tanto, el agente microbiano (ácido benzóico) y un compuesto útil dentro de las tecnologías de alimentos (vainillina), son algunos de los productos químicos que se han empleado para investigar respecto a la formación de complejos de inclusión presentados por las ciclodextrinas. El hecho de que las ciclodextrinas posean la capacidad de procesar complejos de inclusión de manera reversible permite que sean herramientas útiles y eficaces para la liberación controlada de fármacos, elminación de olores y como agentes de tratamiento de aguas residuales.

La forma más segura de administrar las ciclodextrinas es mediante vía oral puesto que no existe absorción gastrointestinal y mediante la vía ocular pues no provocan irritación en la zona del epitelio corneal ni en la conjuntiva ocular además de no producir lagrimeo.

La incorporación dentro de este tipo de formulaciones se ve limitada debido a la interacción con los parabenos, además de provocar una reducción en la efectividad conservante que se produce. Las ciclodextrinas tienen un alto potencial como excipientes vía nasal pues actúan como promotores de la absorción de péptidos y proteínas sin dañar

el sistema mucociliar ni las estructuras mucosales. Pueden ser suministrados vía rectal para la absorción de macromoléculas sin irritar la mucosa.

Las ventajas del uso de ciclodextrinas es que forman muy fácilmente complejos de inclusión con distintos fármacos además de la baja toxicidad presentada. La función de inmovilizarlas a diferentes tipos de superficies poliméricas es dotar éstas con propiedades de reconocimiento molecular.

3.8.1 Ciclodextrinas naturales

También se conocen como dextrinas de Schardinger, cicloamilosas o cicloglucanos; se conforman por paquetes de oligosacáridos producidos por la acción de la enzima *ciclodextrin glucosiltransferasa* (CGTasa), del *Bacillus maceranus* encontrado en el almidón. En el año de 1903, Schardinger logra formular su preparación y aislamiento.

Las ciclodextrinas naturales se conforman por unidades de D-(+)-glucopiranosas, covalentemente unidas por enlaces conformados por α -(1,4)-glucosídicos. La característica de estas series es que la letra griega que les acompaña representa las unidades de glucosa unidas: α - 6 unidades, β - 7 unidades, γ - 8 unidades y de ahí sucesivamente (Figura 12).

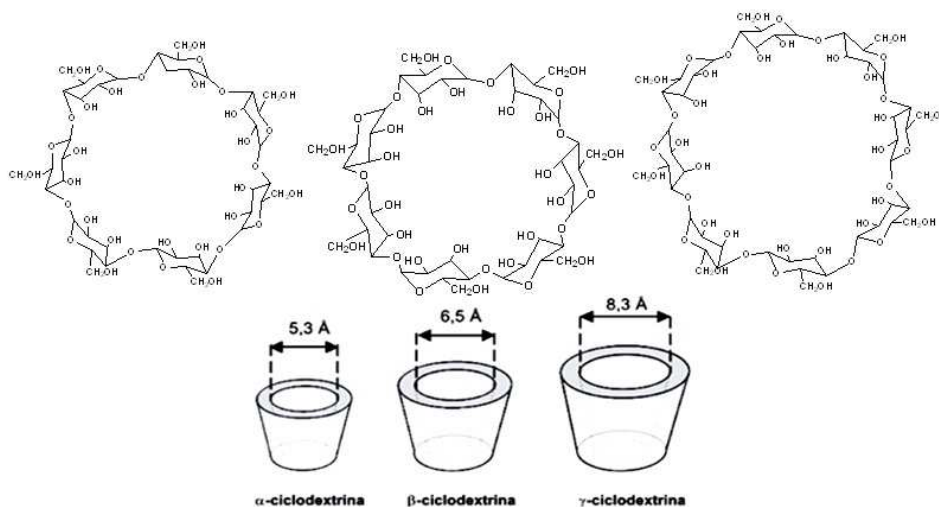


Figura 12. Estructura cíclica y molecular de las ciclodextrinas.

El tratamiento que se emplea para procesar el extracto crudo del almidón es mediante la *ciclodextrin glucosiltransferasa* del *Bacillus macerans*; el extracto obtenido contiene la α , β , y γ -ciclodextrinas en conjunto con subproductos de la degradación. Empleando disolventes orgánicos es posible separar a las 3 ciclodextrinas.

Hoy en día sólo se han logrado obtener estas 3 ciclodextrinas, aunque se ha trabajado con aquellas conformadas por más de 8 unidades de glucopiranosas y se conocen como ciclodextrinas mayores siendo también más difícil de aislarse.

3.8.2 Estructura y propiedades físicas³⁵

La molécula de las ciclodextrinas mantiene la forma de un cono truncado debido a que la cavidad del anillo presente es ligeramente cónica. Los lados se presentan por 6 o más anillos de glucosa con una conformación de silla. Por fuera, en el borde superior, se encuentran los grupos hidroxilo (-OH), grupos secundarios C-2 y C-3; en el borde inferior se presentan los grupos hidroxilo (-OH) primarios de C-6, es decir, los grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$ (Figura 13). La presencia de los grupos hidroxilo hidrofílicos presentes en los extremos de las cavidades promueven que las ciclodextrinas sean solubles en agua.

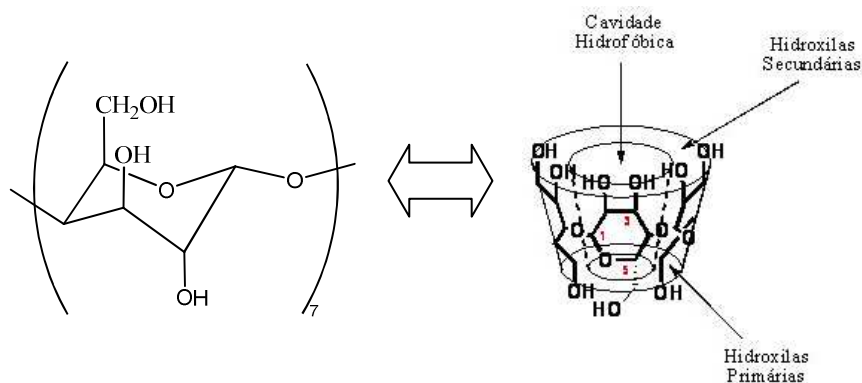


Figura 13. Conformación de la molécula de ciclodextrina.

Las ciclodextrinas tienen un interior lipofílico que puede aceptar una molécula no polar como huésped; la forma en que se adapte esta molécula dependerá de su tamaño y polaridad, como también del tamaño de la cavidad que presente la ciclodextrina empleada. La sección hidrófila del complejo formado provee a la molécula huésped solubilidad en agua.

Las características mencionadas promueven la formación de complejos de inclusión o lo que se entiende por encapsulamiento molecular. Las interacciones acontecidas entre las moléculas anfitrión-huésped con carácter hidrofóbico y dipolo-dipolo, también intervienen fuerzas de Van der Waals y enlaces de puente de hidrógeno.

Dentro de la literatura se ha corroborado la acción de la α -ciclodextrina como la molécula que mejor aloja a los núcleos bencénicos debido a su cavidad pequeña y al pequeño volumen que presenta, mientras que la β -ciclodextrina promueve su acción hacia un núcleo de naftaleno. La principal característica desarrollada en las ciclodextrinas es la formación de complejos de inclusión, los cuales presentan una alta estabilidad y se logran separar de forma muy pura como si fueran sustancias cristalinas que pueden emplearse directamente en complejos con fármacos y saborizantes. En la Tabla 1 se muestran diversas propiedades de las ciclodextrinas mencionadas.

Tabla 1. *Propiedades físicoquímicas de las ciclodextrinas*

Ciclodextrina	Unidades de D(+)-glucopiranosas	Peso Molecular (g/mol)	T de Descomposición (°C)	Solubilidad en H ₂ O (g/100 mL) @25 °C	Moléculas de H ₂ O en el interior de la cavidad	Diámetro de la cavidad (Å)	Profundidad de la cavidad (Å)	Diámetro de la periferia (Å)
α -ciclodextrina	6	973	250 - 260	14.5	8	4.7-5.3	6.7	14.6
β -ciclodextrina	7	1135	255 - 265	1.85	11	6.0-6.5	7.0	15.4
γ -ciclodextrina	8	1297	240 - 245	23.2	17	7.5-8.3	7.0	17.5

Es posible incorporar diferentes grupos funcionales y con ellos formar una amplia gama de derivados a partir de la cantidad de grupos hidroxilo susceptibles a reaccionar. El incorporar grupos funcionales mejora el desempeño de las propiedades fisicoquímicas de la ciclodextrina empleada como también genera nuevos lugares de unión.

La Tabla 1 muestra características importantes, en especial, en los datos de la β -ciclodextrina, la cual muestra una hidrosolubilidad limitada. Esta hidrosolubilidad se presenta a través del establecimiento de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo secundarios por tanto, la formación de uniones intramoleculares al sustituir los grupos hidroxilo facilita la interacción con el agua.

A partir de su hidrosolubilidad los derivados de la ciclodextrina pueden identificarse como hidrofílicos, hidrofóbicos o ionizables.

Si la alquilación se produce en un medio básico, el proceso se lleva en posición 6 preferentemente, mientras que dentro de un medio menos básico se llevará en la posición 2. Este efecto tiene gran trascendencia dentro de la práctica ya que las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina y la capacidad de formar complejos de inclusión depende en gran medida de las posiciones existentes que ocupan sus sustituyentes.

3.8.3 Ciclodextrinas como agentes liberadores de fármacos^{20,21,22,23,24}

Las ciclodextrinas se han empleado para lograr optimizar cuestiones como la baja solubilidad, la inestabilidad y la volatilidad de algunos fármacos. Se ha logrado adaptar para reducir la irritación gástrica, mejorar las propiedades organolépticas, procesar fármacos líquidos en polvos microcristalinos o amorfos, y la compatibilidad de fármacos entre sí o con excipientes.

3.8.4 Complejos de inclusión²⁵

La formación de estos complejos involucra interacciones de carácter no covalente y con una velocidad muy rápida de formación/disociación, lo cual se puede comparar con varios procesos fisiológicos. Por tanto, la representación de estos complejos es como una sola especie, aunque en

disolución se comportan como sistemas dinámicos donde coexisten la ciclodextrina y el huésped libre.

Como se mostró en la Tabla 1, existen moléculas de agua dentro de la cavidad de la ciclodextrina en un estado energético desfavorable debido a la presencia de grupos apolares; las moléculas de agua son desplazadas hacia el exterior conforme se va introduciendo la molécula huésped. El reemplazo por moléculas menos polares que son introducidas de manera total o parcial, promueve la formación de complejos de inclusión (Figura 14). Este complejo se logra formar considerando ciertas características; las moléculas huéspedes deben tener un tamaño adecuado además de ser apolares en el agua.

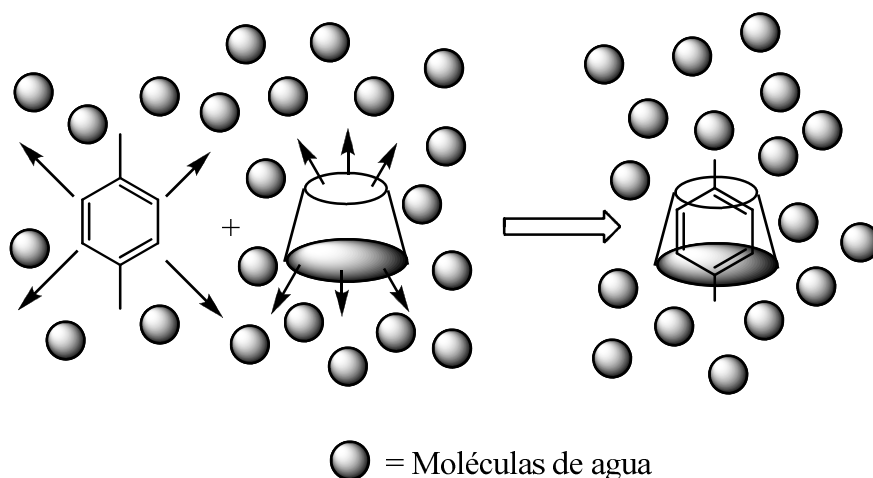


Figura 14. *Formación de un complejo de inclusión*

Por tanto, la estabilidad y estructura de los complejos desarrollados se encuentra en función de los factores geométricos y de la polaridad, independiente de otros factores como las interacciones electrostáticas e impedimento estérico que mantienen cierta relación con la estructura y fortaleza de los complejos formados. La disposición que generalmente predomina es aquella que proporciona el máximo contacto posible entre la parte hidrofóbica de la molécula huésped y la superficie interna de la cavidad de la ciclodextrina.

Comúnmente, se recomienda encapsular un huésped en la cavidad de la ciclodextrina formando un complejo de inclusión con una relación 1:1 molar; aunque dependiendo del tamaño de las moléculas huésped es posible introducir el complejo anfitrión-huésped en una relación de 1:2. También es posible, por el lado contrario, tener una molécula huésped de mayor volumen y requerir 2 moléculas de ciclodextrina para encapsular, lo que prevee una relación de anfitrión-huésped de 2:1.

El proceso de encapsulamiento molecular permite desarrollar un medio por el cual pueden atraparse y liberarse justo cuando se requieren los fármacos poco solubles como por ejemplo, los saborizantes con rápido deterioro y fragancias volátiles. Dentro de la industria farmacéutica, los fármacos hidrofóbicos que son insolubles dentro del cuerpo humano, se vuelven más solubles o estables y en ocasiones se pueden observar ambas características gracias a las ciclodextrinas inmovilizadas, de esta forma, los fármacos pueden administrarse a partir de las "cápsulas moleculares".

3.8.5 Preparación de complejos de inclusión³¹

El desarrollo de los complejos de inclusión procede a partir de un cambio favorable en la entalpía y un cambio indirectamente proporcional en la entropía. Los efectos que se asocian a este cambio favorable de la entalpía son principalmente las interacciones hidrofóbicas y de Van der Waals entre el fármaco huésped y la ciclodextrina (Figura 15); la relación entre los grupos hidroxilo de la ciclodextrina y el fármaco vía puentes de hidrógeno, la generación de energía debido al desplazamiento de moléculas de agua presentes en la cavidad de la ciclodextrina por el fármaco hidrofóbico y la energía liberada debido a los cambios conformacionales juegan un papel importante en este cambio.

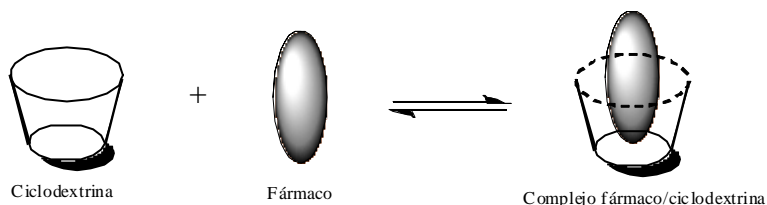


Figura 15. Formación del complejo fármaco/ciclodextrina

Dentro de una solución, los complejos se encuentran en equilibrio con las especies disociadas:



Donde:

CD es la ciclodextrina y *S* el fármaco libre, *CD x S* especifica el complejo de inclusión.

La relación de equilibrio cuando se obtiene una estequiometría del complejo de 1:1 entre la solubilidad del fármaco y la concentración de la ciclodextrina puede definirse de la siguiente manera:

$$K_f = \frac{[CD \times S]}{[CD] \times [S]}$$

En donde, $[CD \times S]$ es la concentración del complejo, $[CD]$ y $[S]$ representa la concentración de la ciclodextrina y el fármaco, respectivamente. Lo que la literatura cita a partir de los estudios de Frömming y Szetji (1994) es que a altos valores de K_f indican una gran estabilidad en el complejo de inclusión.

Los complejos de inclusión pueden desarrollarse mediante 3 métodos:

- Disolución
- Co-precipitación
- Molienda

El proceso de **disolución** implica la adición en exceso del fármaco a una disolución acuosa de ciclodextrina en presencia de agitación constante a temperatura ambiente después de cierto tiempo se logra alcanzar el equilibrio, una vez alcanzado el sistema se filtra o centrifuga para separar el principio activo no disuelto. Para obtener el complejo de inclusión en estado sólido, se debe eliminar el agua presente mediante evaporación.

La eficacia del proceso está relacionada con la cantidad de ciclodextrina empleada, si la eficacia es baja se requiere suministrar una mayor cantidad de ciclodextrina para generar el complejo. Una forma de optimizar el proceso es a partir del grado de ionización del fármaco.

Generalmente, las formas no ionizadas generan complejos de inclusión más estables que las especies ionizadas, aún presentada una solubilidad intrínseca baja. Una alternativa que puede involucrarse para mejorar la capacidad de formar complejos de las ciclodextrinas es a partir de la incorporación de un tercer componente el cual puede ser un hidroxiaácido o un polímero hidrofílico.

El segundo método, **la co-precipitación**, consiste en preparar una disolución de ciclodextrina en la cual se añade el fármaco en concentraciones altas, con agitación y calor continuos. Cuando se estabiliza a la temperatura ambiente se logra la precipitación del complejo; se obtiene el sólido mediante la filtración o centrifugación. Este método emplea mucha energía y por tanto se maneja sólo a nivel laboratorio.

El método de **la molienda**, se desarrolla mediante la pulverización de mezclas del fármaco y la ciclodextrina en un molino; su uso se encuentra muy restringido debido a que se aplica solo a limitados sistemas.

3.9 Características fisicoquímicas de fármacos y sistemas de liberación controlada^{20,21,22,26}

Un fármaco se define como toda sustancia química capaz de interaccionar con un organismo vivo. La definición no se desarrolla en un amplio campo ya que no profundiza si es posible emplear o no cierto fármaco para el tratamiento de enfermedades, no especifica la procedencia ni la naturaleza del mismo. Debe tenerse en cuenta que muchos fármacos no tienen efectos terapéuticos sobre las enfermedades, pero pueden ser capaces de provocar acciones y efectos farmacológicos. Los fármacos que pueden tener efectos terapéuticos se denominan principios activos, a toda sustancia a la cual se debe el efecto farmacológico de un medicamento; la actividad del principio activo varía dependiendo de su naturaleza y procedencia (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo). Por tanto, un medicamento se define como toda sustancia o combinación de sustancias que se presente con propiedades para el tratamiento o la prevención de enfermedades en los seres humanos o pueden administrarse éstos con el fin

de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Los medicamentos deben administrarse de manera adecuada, tales como cápsulas o comprimidos. Éstos describen la disposición de cómo los principios activos y excipientes se adaptan para constituir un medicamento, en pocas palabras se refiere a la forma en que se presenta el producto farmacéutico y la manera de administrarlo.

La manera en que el principio activo puede suministrarse es mediante un excipiente, el cual sirve como vehículo, promueve estabilidad, modifica las propiedades organolépticas o determina las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.

3.9.1 Biomateriales^{27,28}

Han sido trascendentes los avances relacionados con la liberación controlada de agentes bioactivos a partir de los sistemas poliméricos biodegradables, entre los que se encuentran sistemas compuestos por homo y copolímeros.

Dentro del campo biotecnológico, se puede expresar que un biomaterial es una sustancia que ha sido desarrollada con fines ingenieriles para tomar cierta forma, la cual por sí sola o en parte de un sistema complejo, se emplea para dirigir mediante el control de interacciones con compuestos de sistemas vivos el curso de cualquier diagnóstico o proceso terapéutico en la medicina humana o veterinaria.²⁸

El término biomaterial engloba todos los materiales introducidos en los tejidos corporales con propósitos terapéuticos específicos, de diagnóstico o con propósitos preventivos. Los materiales desarrollados deben ser *biocompatibles*, lo que implica que no deben provocar ninguna respuesta adversa significativa del medio fisiológico que dañe el biomaterial; debido a que existe interacción con los tejidos y fluidos corporales, debe *biodegradarse* en componentes no tóxicos de manera física como química o en todo caso combinar ambas propiedades²⁸.

Las propiedades involucradas caracterizan a los sistemas de liberación controlada; dentro de estos sistemas el agente bioactivo se

incorpora a través de un soporte que por lo general es un material polimérico o una combinación de varios (Figura 16).

La velocidad de liberación del principio activo desde el sistema hasta el medio que lo rodea depende principalmente de factores como el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Para esto, los sistemas de liberación controlada también deben poseer la capacidad de permitir la administración de sustancias bioactivas de manera lenta y continua, y de tiempo prolongado.

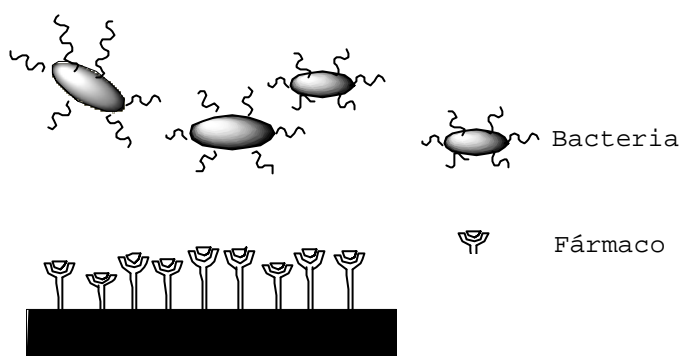


Figura 16. Liberación de fármacos a través de un material polimérico.

Los materiales poliméricos empleados como productos sanitarios, cuando se aplican para el área biomédica, toman en cuenta diversos factores entre ellos la naturaleza de la enfermedad, las propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración y las características del material polimérico empleado, como también el mecanismo de liberación del fármaco.

Las modificaciones realizadas a estos materiales se aprovechan para mejorar la biocompatibilidad, la degradabilidad o para diseñar otras propiedades que se consideren necesarias. Este proceso puede abarcar dentro de la conjugación química con los fármacos lográndose modificaciones en las características bioquímicas y farmacológicas del medicamento. La permeabilidad que presenta el material polimérico seleccionado puede ser modificada y controlada ya que es muy fácil darle una forma y se pueden adaptar a gran variedad de métodos.

Los sistemas de liberación controlada ofrecen cierta libertad en cuanto a la selección del lugar donde se aplicará, en contraste con las formulaciones tradicionales, debe de suministrarse a partir de una inyección o de manera ingerida, éstos sistemas pueden aplicarse de manera virtual en cualquier cavidad corporal, por tanto se pueden situar en el organismo sobre o cerca de la zona a tratar así como ser implantados o adheridos externamente a la piel.

3.9.2 Biocompatibilidad^{12,29}

Se define como la capacidad que presentan los materiales para resistir cambios adversos en relación a sus propiedades físicas, química, mecánicas y de superficie, al entrar en contacto con fluidos corporales y tejidos vivos. Dentro de las prioridades del material se encuentran que no debe dañar tejidos próximos al lugar de implante, ni provocar reacciones tóxicas, alérgicas y tumorales, no debe destruir enzimas, proteínas o elementos de la sangre (en caso de mantenerse contacto con ella), ni destruir los electrolitos de los tejidos o interferir en la regulación del metabolismo.

El biomaterial debe ser adecuado para la inclusión en sistemas vivos, que puede llegar a sustituir las funciones de los órganos y tejidos corporales. La interacción con los sistemas biológicos consiste en evaluar, reforzar o reemplazar un tejido, órgano o una determinada función del organismo.

3.9.3 Hidrosolubilidad de fármacos^{31,32}

La introducción de ciclodextrinas sustituidas ha permitido mejorar las cuestiones en cuanto a las formulaciones que plantean los fármacos de muy baja solubilidad. Por citar un ejemplo, el uso de la α -ciclodextrina y la dimetil- β -ciclodextrina permiten solubilizar eficazmente los péptidos como la ciclosporina A. El efecto hidrosolubilizante presente en las ciclodextrinas puede mejorarse mediante aditivos, tales como electrolitos o polímeros hidrofílicos, que promueven mayor afinidad por el fármaco.

3.9.4 Estabilidad física y química de fármacos^{31,32,33}

El efecto de las ciclodextrinas sobre la estabilidad química de los fármacos es poco predecible pues en algunos casos puede ser favorable, puede no manifestarse aunque también pueden acelerar la degradación.

La biodisponibilidad de un fármaco se encuentra en función de la estructura cristalina y en consecuencia influye en la solubilidad y la velocidad de disolución. La solubilidad más alta se presenta en fármacos de estructura amorfa aunque resulta contraproducente emplear este tipo de fármacos debido a que pueden existir problemas de estabilidad física. Por tanto, para evitar transiciones polimórficas que puedan sufrir ciertos fármacos, como el nifedipino y el cloramfenicol, se ha utilizado el proceso de formación de complejos de inclusión. Dentro de los beneficios proporcionados por los complejos de inclusión se encuentra la disminución de la volatilidad de fármacos con elevada presión de vapor promoviendo estabilidad dentro de las formulaciones.

3.9.4.1 Formación del complejo fármaco/ciclodextrina³¹

Las ciclodextrinas pueden ser aprovechadas en los sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de la polaridad y el grado de ionización.

El empleo de ciclodextrinas con carácter hidrofílico e hidrofóbico promueven la liberación inmediata y la liberación prolongada. Los derivados hidrofílicos promueven mejor solubilidad y optimizan la velocidad de principios activos de baja hidrosolubilidad, por lo que se puede aplicar en procesos de liberación inmediata. Los derivados hidrofóbicos, entre los que se encuentran los alquilados y los esterificados, prolongan el tiempo de liberación de fármacos hidrosolubles.

Otro grupo importante dentro del campo de clasificación de las ciclodextrinas es el de los derivados ionizables, los cuales se pueden emplear en los procesos de liberación retardada. Siendo dependiente la solubilidad con el pH; a un pH neutro se ionizan los grupos ácido y la solubilidad se incrementa promoviendo la liberación del fármaco.

La formación de complejos de inclusión ha logrado grandes aplicaciones, entre ellas evitar que el fármaco precipite en fluidos corporales por dilución en cuanto se disocie el complejo. La precipitación de ciertos fármacos tras haber sido incorporado a una forma farmacéutica, estableciendo un complejo de inclusión con una ciclodextrina, depende de la solubilidad intrínseca del mismo, de la fuerza de interacción presente entre el fármaco y la ciclodextrina²⁹.

Dentro del desarrollo de complejos, si se obtiene una relación de tipo lineal entre la solubilidad del fármaco y la concentración de la ciclodextrina es difícil lograr que se precipite el fármaco por efecto de la dilución en fluidos fisiológicos, mientras que si se pierde la linealidad es posible esperar que el fármaco precipite modificando de manera gradual la biodisponibilidad.

Cabe mencionar que si el complejo fármaco/ciclodextrina tiene una estequiometría 1:1, se aumenta de forma lineal la concentración de la ciclodextrina. En esta situación no es muy relevante la fracción de fármaco libre después de administrarse, pues independiente de la dilución y la rápida disociación del complejo, la concentración del fármaco permanece por debajo de la solubilidad intrínseca.

3.10 Métodos de caracterización

3.10.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)³³

El estudio que se observa dentro de espectroscopias moleculares es la interacción que existe entre la radiación electromagnética y la materia. Cuando un haz de radiación infrarroja es absorbido por una molécula, cambia su estado de energía vibracional y rotacional. Los cambios rotacionales requieren de muy poca energía y es posible observarlos específicamente en muestras gaseosas. Para el estudio de espectros de infrarrojo (IR) de muestras sólidas y líquidas, sólo se toman en cuenta los cambios de estado de energía vibracional. Comúnmente las mediciones en estos se equipos se realiza a partir de la absorción (o intensidad transmitida), pero hasta ahora también se ha logrado desarrollar espectroscopias basadas en el fenómeno de reflexión, como la reflectancia total atenuada (ATR).

Siendo una extensión de 10 a 14,300 cm^{-1} , el infrarrojo se divide en 3 zonas: el IR lejano que va de 200 - 10 cm^{-1} , el IR medio que se encuentra entre 4000 - 200 cm^{-1} y el IR cercano donde se observan ondas entre 14300 - 4000 cm^{-1} .

3.10.1.1 Reflectancia total atenuada (ATR)^{12,33}

Se sustenta en el fenómeno de la reflexión total interna y la transmisión de la luz de un cristal con elevado índice de refracción. El infrarrojo penetra más allá de la superficie del cristal donde se genera la reflexión total dado que se colocará un material absorbente (muestra), la luz que viaja por el cristal se verá atenuada y registrará el espectro de la muestra.

Esta técnica es empleada para el estudio de sólidos y líquidos ya que debe existir un contacto íntimo entre la muestra y el cristal del ATR, esto reflejará una lectura mediante la lectura de dos tipos de vibración molecular: estiramiento y torsión. Un estiramiento es un movimiento a través del enlace, de forma que la distancia interatómica se incrementa o decrece mientras que la torsión es un cambio presentado en el ángulo entre los enlaces con un átomo en común.

3.10.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)³²

Este método es un proceso cualitativo puesto que emplea el comportamiento de un gradiente de temperatura ejercido por una muestra de referencia, en contraste con una muestra de estudio, en función de la temperatura o a través del tiempo dadas las condiciones mediante un control de temperatura.

El gradiente de temperatura (ΔT) es proporcional al cambio de flujo de calor (energía por unidad de tiempo), a través de termopares se realiza la medición comparando la muestra de referencia y la muestra a estudiar mientras que otro termopar mide la temperatura del horno y del plato con sensibilidad al calor. El equipo realizará estudios del calor absorbido ó emitido presente a partir de un cambio de fase de la muestra alternando el flujo de calor a través del plato sensible al calor.

El equipo se puede describir a partir de dos platillos, en uno de ellos se introduce la muestra a estudiar y el otro platillo de

referencia. Ambos platillos se encuentran sobre la superficie de un calefactor, generalmente se usa una velocidad de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ bajo una atmósfera de nitrógeno.

Para obtener buenos resultados se debe tener un peso aproximado $<10\text{ mg}$, debe estar bien compactada y aplanada, ubicarla dentro del espacio que está designado en el calefactor.

Dentro de los estudios que se pueden realizar es la determinación de propiedades como la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m). La T_g es la temperatura que presenta un material cuando pasa de un estado vítreo (en naturaleza sólida y con rigidez) a un estado más elástico. Esta temperatura (T_g) es determinada a partir de un punto intermedio dentro del rango de temperaturas.

Cuando cierta cantidad de calor es suministrada a un material, llega una temperatura a la cual sus cristales terminan por separarse, en este caso se dice que se funde, por lo tanto se lleva a cabo una transición endotérmica. En presencia de todo este proceso, se logra obtener la T_m en materiales que forman cristales en su estructura, pues aquellos que son de tipo amorfo no la presentan.

3.10.3 Análisis termogravimétrico (TGA)³²

El resultado obtenido a partir de esta técnica es la resistencia que presenta el material en función de la temperatura, pues el equipo realiza un estudio a partir de la variación de la masa de la muestra respecto al incremento de temperatura. La lectura es a partir de la pérdida en peso, la cual se reporta en porcentaje (%) en función del incremento de temperatura. La velocidad de calentamiento se trabaja a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ bajo atmósfera de nitrógeno.

El equipo funciona a partir de una balanza en donde se introduce una cantidad pequeña de muestra ($< 10\text{ mg}$), el equipo comenzará a calentar la muestra y cualquier cambio en la masa de la muestra, provocará un desbalance en el brazo de la balanza y por tanto se generará un cambio en la trayectoria del haz luminoso. La corriente que resulta de este desbalance, se amplifica y registra.

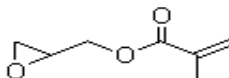
Capítulo 4 - Desarrollo experimental

4.1 Características de los materiales empleados³⁴

Para el desarrollo de la parte experimental fue necesario recabar la suficiente información de las propiedades físicas y químicas de los reactivos utilizados. Las cuales son mencionadas a continuación:

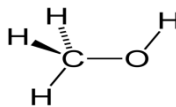
- **Glicidimetacrilato**

- Peso molecular: 142.15 g/mol
- Densidad: 1.042 g/cm³
- Punto de ebullición: 189 °C
- Punto flash: 76 °C
- Solubilidad en agua: 0.5-1.0 g/100 mL @20 °C
- Estructura molecular:



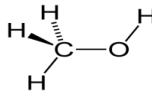
- **Metanol**

- Peso molecular: 32.04 g/mol
- Densidad: 0.791 g/cm³
- Punto de ebullición: 64.7 °C
- Punto de inflamación: 12 °C
- Solubilidad en agua: Totalmente miscible
- Estructura molecular:



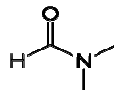
- **Etanol**

- Peso molecular: 46.07 g/mol
- Densidad: 0.789 g/cm³
- Punto de ebullición: 78 °C
- Punto de inflamación: 17 °C
- Solubilidad en agua: Totalmente miscible
- Estructura molecular:



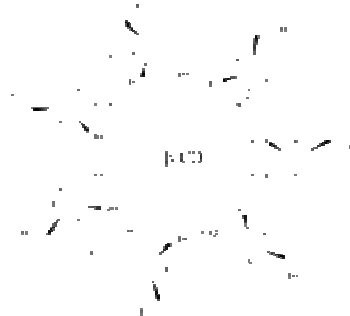
- **Dimetilformamida (DMF)**

- Peso molecular: 73.09 g/mol
- Densidad: 0.944 g/cm³
- Punto de ebullición: 153 °C
- Punto de inflamación: 58 °C
- Solubilidad en agua: Totalmente miscible
- Estructura molecular:



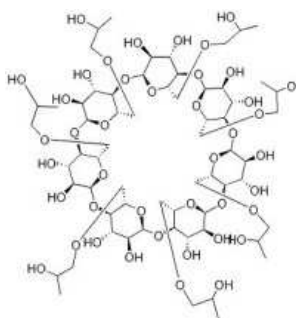
- **β-ciclodextrina (βCD)**

- Peso molecular: 1135 g/mol
- Punto de ebullición: -
- Punto de fusión: 260 °C
- Solubilidad en agua: -
- Estructura molecular:



- **Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD)**

- Peso molecular: 1400 g/mol
- Punto de ebullición: -
- Punto de fusión: 300 °C
- Solubilidad en agua: -
- Estructura molecular:



4.2 Síntesis del copolímero de injerto de algodón-g-GMA

4.2.1 Destilación del monómero y preparación de ampollitas de vidrio

Se trabajó con el GMA distribuido por Sigma-Aldrich con una pureza del 97%. El monómero fue tratado a partir del proceso de destilación a presión reducida debido al punto de ebullición tan alto que presenta. Este proceso de destilación a presión reducida fue necesario para eliminar impurezas presentes en el monómero y el inhibidor de polimerización si lo hubiera.

El sistema que se montó para llevar a cabo dicho proceso (Figura 17) fue a partir de una parrilla de agitación con calentamiento, el medio difusivo de calor hacia el monómero fue un baño de aceite.



Figura 17. Destilación a presión reducida

- Características del proceso

- Temperatura del baño de aceite: 55 - 60 °C
- Temperatura de destilación: 49 - 56 °C

Se empleó una trampa de vacío la cual se colocó dentro de un vaso Dewar con nitrógeno líquido, con el fin de condensar vapores en dicha trampa para impedir que lleguen a la bomba de vacío y se dañe.

4.2.1.1 *Preparación de muestras*

Se emplearon gasas de algodón distribuidas por Dimacu México S.A. de C.V., se emplearon dos diferentes tamaños, con el fin de promover una mayor área de contacto para la polimerización así como obtener resultados

respecto a hacer posible o no el injerto de GMA, los 2 tamaños empleados fueron de 6 x 7 cm y de 10 x 10 cm, con el tamaño seleccionado se determinó el peso de cada una a partir de una balanza analítica marca OHAUS. Conocido el peso, se registra y se procede a trabajar una ampollita de vidrio (Figura 18 inciso (a)), la cual tendrá en su contenido la muestra a irradiar; empleando un tubo de ensayo y una varilla de vidrio, a partir de un soplete se juntan ambas piezas y se modela la ampollita mediante técnicas de soplado de vidrio. La forma en que se corrobora que se fabricaron en forma adecuada dichas ampollitas, es mediante una línea de vacío y una bobina de Tesla; se conecta la ampollita a la línea (Figura 18 inciso (b)) y se hace pasar vacío, si presenta algún agujero la ampollita (fuga), la bobina de Tesla lo detectará haciendo pasar un rayo que es conducido por el vacío a través de la fuga presente.

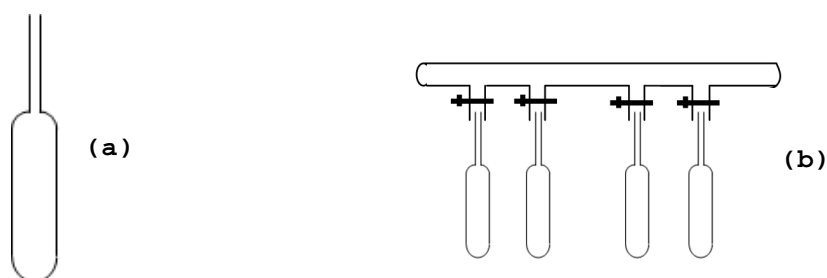


Figura 18. Ampollita de vidrio (a) y línea de vacío con ampollitas (b)

4.2.2 Injerto de glicidilmetacrilato sobre gasas de algodón¹⁵

4.2.2.1 *Irradiación de muestras*

El método que se seleccionó para realizar el injerto de GMA sobre las gasas de algodón fue la preirradiación oxidativa, además de ser un método controlado tiene la ventaja de poder mantener los peróxidos formados por su irradiación en aire mientras se conservan a baja temperatura las ampollitas ya irradiadas. Mediante la unidad de irradiación en el Instituto de Ciencias Nucleares, Gammbeam 651 PT (Figura 20), la cual es una cámara que en su interior contiene una piscina con agua como blindaje para evitar la exposición de la radiación. El agua de esta piscina es recirculada y tratada mediante resinas iónicas.

En el interior se encuentran barras de ^{60}Co que emiten diferentes razones de dosis. La empleada para el experimento fue de 7.38 kGy/h.

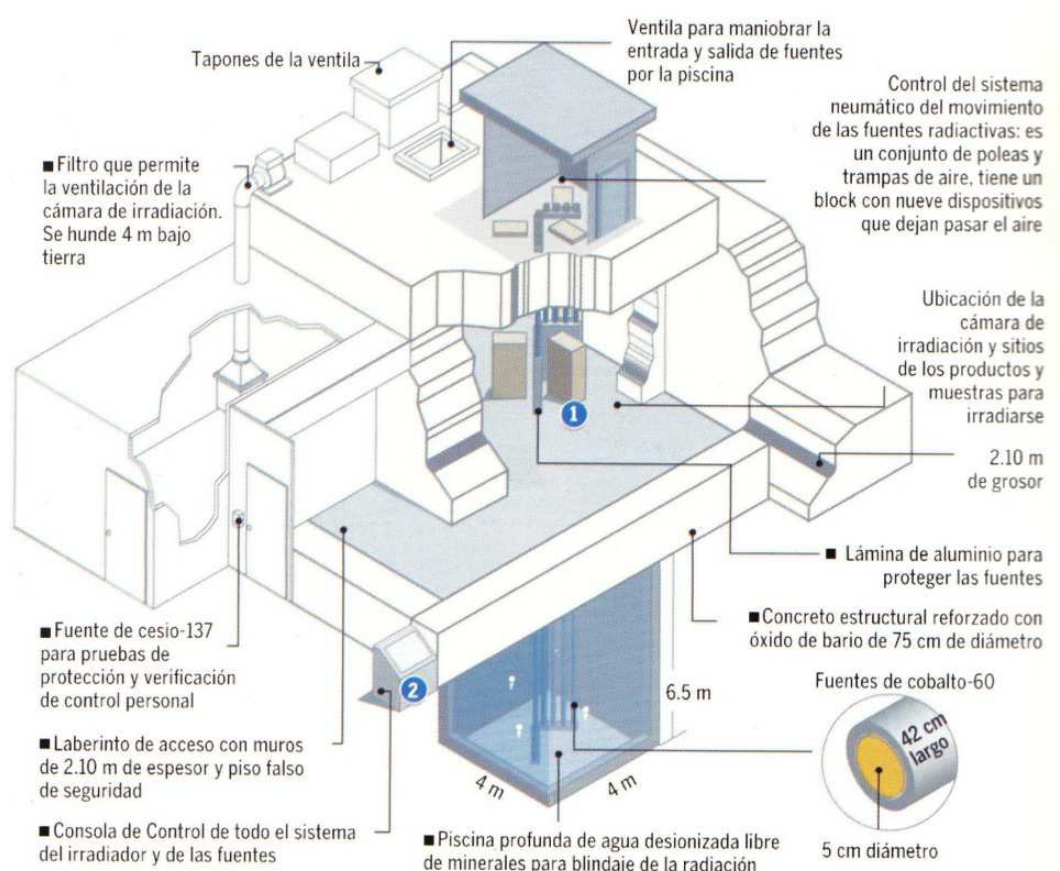


Figura 19. Fuente de ^{60}Co Gammabeam 651 PT

La dosis de irradiación que se estableció para trabajar los experimentos fue de 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 y 20 kGy.

4.2.2.2 Preparación de la solución de disolvente-monómero

Es necesario seleccionar un disolvente que promueva la difusión del monómero empleado en la matriz polimérica, el metanol fue el disolvente seleccionado debido a la polaridad que presenta.

Se emplearon diferentes concentraciones de GMA (5, 10, 15, 20 %v/v) complementadas con una solución de MetOH/H₂O preparada a una relación de 8:2 %v/v. Con la mezcla de disolvente-monómero, se utilizó 10 mL para lograr cubrir la gasa dentro de la ampollita.

4.2.2.3 Evacuación del oxígeno mediante un gas inerte

Para este proceso se emplea una línea de argón (Figura 21). Este gas se introduce en las ampollas mediante una aguja marca Sigma-Aldrich, el propósito de esta aguja es burbujear el gas dentro de todo el sistema de gasa-solución sin necesidad de dañarla o en todo caso destruirla.

Las ampollas se dejan burbujear Ar en este sistema durante 20 minutos con la finalidad de eliminar la mayor cantidad de oxígeno posible, posteriormente a partir de un soplete se prosigue a sellar dichas ampollas.

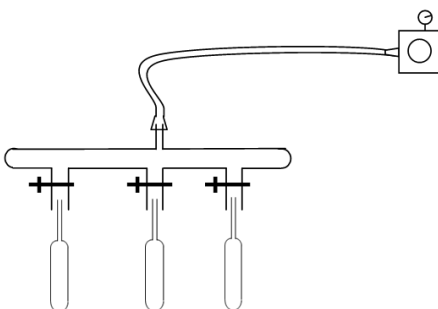


Figura 20. Línea de suministro de argón

4.2.2.4 Preparación del medio de reacción

Mediante un equipo para "baño maría" marca SFV, se programa a una temperatura de baño de 60 °C y se procede a introducir las ampollas selladas dentro del medio de reacción. El proceso de injerto se lleva a cabo durante 7 h.

4.2.2.5 Extracción y secado de muestras

Una vez completado el tiempo de injerto, se procede a sacar las muestras de las ampollas. Las gasas se depositan en pequeños frascos y se les agrega etanol (distribuido por Baker), con el fin de realizar la extracción del residuo de homopolímero.

Después de completar el ciclo de extracciones durante 5 horas, se procede a secar las muestras en vidrios de reloj dentro de una estufa en presencia de vacío a una temperatura de 50 °C durante 24 h.

4.2.2.6 Determinación del porcentaje de injerto sobre la gasa

En cuanto se ha completado el tiempo de secado de las muestra, lo siguiente es pesar las muestras. La lectura que se observa en la balanza relaciona el peso del sistema gasa-g-GMA. El porcentaje de injerto se determina a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Injerto (\%)} = \frac{P_f - P_i}{P_i} * 100$$

En donde:

P_f = Peso del soporte polimérico después del injerto (g)

P_i = Peso del soporte polimérico antes del injerto (g)

4.3 Inmovilización de ciclodextrinas sobre gasas modificadas¹⁸

La inmovilización química de la β -ciclodextrina (β CD) e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) sobre los sistemas de copolímero de injerto se llevó a cabo a partir de los grupos hidroxilo primarios de las ciclodextrinas con los grupos epóxidos presentes en el injerto, mediante una solución de NaCl (0.5 M) y una mezcla de DMF-H₂O como medio de reacción. Las ciclodextrinas fueron adquiridas en Roquette Laisa, España (Barcelona) y la dimetilformamida distribuida por Baker. El proceso de la modificación superficial de las matrices poliméricas modificadas es el siguiente:

- 1.- Se introduce por separada, cada una de las gasa a trabajar dentro de una solución de DMF durante 2 h para promover el hinchamiento.
- 2.- Se añade dentro de otro tubo de reacción la cantidad calculada de ciclodextrina junto con la gasa a modificar. Se considera una relación de ciclodextrina/GMA injertado de 1:1 (mol/mol).
- 3.- Se prepara una solución de NaCl [0.5 M], una vez preparada la solución se pone en contacto dentro del tubo de reacción con DMF en una proporción de 2:8 (%v/v).

4.- Se cierran los tubos de reacción con un tapón de corcho y se mantiene en agitación y a temperatura constante de 70 °C durante 24 h.

5.- Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se colocan las gasas en otro recipiente con una mezcla de acetona/agua/etanol a temperatura ambiente con agitación constante durante 4 días.

4.3.1 Secado de muestras y determinación de la cantidad inmovilizada de ciclodextrina

Cuando termina el proceso de agitación y extracción, las gasas se ponen de nuevo en vidrios de reloj y se introducen en una estufa en presencia de vacío a una temperatura de 50 °C.

Cuando se encuentran las muestras secas, se procede a pesarlas y a partir de la siguiente ecuación se obtiene la cantidad de ciclodextrina presente en el copolímero.

$$CD \text{ (mmol)} = \frac{P_{CD} - P_g}{P_i * PM_{CD}} * 10^3$$

Donde:

P_{CD} = Peso del soporte polimérico después de la inmovilización (g)

P_g = Peso del soporte polimérico antes de la inmovilización (g)

P_i = Peso del soporte polimérico antes del injerto (g)

PM_{CD} = Peso molecular de la ciclodextrina empleada (g/mol)

10^3 = Equivalencia para expresar el resultado en milimol

4.4 Pruebas de caracterización

Para conocer las especies involucradas dentro de los injertos e inmovilizaciones así como la modificación de propiedades térmicas en comparación con la gasa testigo, se desarrollaron las siguientes pruebas:

- ✚ Espectroscopia de infrarrojo de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR).
- ✚ Calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- ✚ Análisis termogravimétrico (TGA).

4.4.1 Caracterización con espectroscopia de infrarrojo (FTIR-ATR)

Se llevó a cabo en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 (Perkin Elmer Cetus Instruments, Norwalk, CT) equipado con un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) con punta diamante. El procedimiento para llevar a cabo esta caracterización fue colocar la muestra sobre la celda del ATR y con la punta de diamante hacer presión sobre la muestra hasta que el equipo detecte lectura de la muestra, se comienza el análisis.

Las muestras se analizaron en un rango de número de onda de 600 a 4000 cm^{-1} .

4.4.2 Caracterización mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El equipo empleado fue un calorímetro diferencial de barrido (TA Instruments 2010) en el cual se introdujeron charolas herméticas de aluminio que contenían la muestra a caracterizar.

Las muestras se calentaron a una velocidad de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ bajo atmósfera de nitrógeno hasta alcanzar una temperatura de 250 $^{\circ}\text{C}$, previamente definida. Para llevar a cabo esta caracterización se empleó la siguiente metodología:

1. Se seca la gasa a la que se le realizará el estudio; gasa testigo, algodón-g-GMA, algodón-g-GMA/ β CD ó algodón-g-GMA/HP β CD, una vez seca se toma una pequeña sección de la

- gasa y se pesa en una balanza analítica. La muestra a emplearse en el equipo no debe rebasar los 10 mg.
2. Con la muestra ya pesada, se coloca dentro de una charola de aluminio y se sella herméticamente.
 3. Se coloca el crisol de referencia y la muestra en sus respectivos sitios.
 4. Se establecen condiciones para el estudio, principalmente se emplea velocidad de calentamiento y la rampa de calentamiento hasta una temperatura deseada y que el equipo disponga.
 5. El análisis a partir del termograma puede determinar ciertas propiedades del material tales como temperatura de transición vítrea (T_g) y temperatura de fusión (T_m).

4.4.3 Caracterización mediante análisis termogravimétrico (TGA)

El aparato empleado para este estudio fue un equipo TGA Q50 (TA Instruments, New Castle, DE), el desarrollo de los experimentos fue en presencia de una atmósfera de nitrógeno y con una velocidad de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, se programa una rampa de calentamiento hasta $800\text{ }^{\circ}\text{C}$. La metodología con la que se trabajó fue la siguiente:

1. Se seca la gasa a la que se le realizará el estudio; gasa testigo, algodón-g-GMA, algodón-g-GMA/ β CD ó algodón-g-GMA/HP β CD, se toma una pequeña muestra y se pesa en una balanza analítica. El peso recomendable no debe rebasar los 10 mg.
2. Antes de iniciar las mediciones se debe calibrar el equipo mediante una charola de platino vacía y limpia, se coloca en la plataforma del equipo y se usa la opción "TARE" del programa.
3. Una vez realizada la calibración, se coloca en la charola la muestra ya pesada y se procede a realizar el análisis.
4. El equipo determina la pérdida de peso en función del incremento de la temperatura, a partir de estas lecturas el software del equipo muestra una gráfica.

Capítulo 5 - Resultados y análisis

5.1 Injerto del GMA sobre gasa de algodón

El injerto se llevó a cabo mediante el proceso de preirradiación oxidativa, empleando como iniciador radiación γ para la formación de radicales libres, la prioridad que mantiene este proceso es que se obtiene el producto con un alto grado de pureza ya que no se emplea ninguna sustancia o catalizador como iniciador.

5.1.1 Sitios reactivos de formación de radicales en el proceso de preirradiación³⁶⁻³⁹

La estructura que se presenta en las fibras de algodón se conforma de estructuras de tipo pentosas, las cuales en presencia de radiación tienden a formar radicales libres. Mediante los estudios de espectros de ESR realizados en previas observaciones, (Electron Spin Resonance) (Arthur et. al. 1971) sustenta el investigador Arthur irradiar en una atmósfera inerte, a partir de esto logró observar que disminuye el grado de polimerización (este dato indica cuantas unidades repetitivas se encuentran en un polímero, muestra la estabilidad en la estructura polimérica). La comparación realizada fue con muestras irradiadas en presencia de una atmósfera inerte y en presencia de oxígeno, el resultado fue que el grado de polimerización disminuye menos en las irradiadas en una atmósfera inerte que en presencia de oxígeno. A partir de este estudio, Dziedziela & Rosiask (1977) encontraron que en presencia de aire durante la irradiación, prácticamente no hay influencia de la degradación de celulosa sino en la formación de cuantos radicales libres se forman y por tanto cuántos podrían haber reaccionado con O_2 y formar peróxidos, los cuales al ser calentados promueven el injerto.

Todos los cambios químicos de la radiación sobre cadenas de estructura de celulosa son consecuencia de reacciones unimoleculares ó bimoleculares de los radicales.

Como se ha ido observando, la formación de radicales puede acontecer en diferentes enlaces presentes en la estructura de tipo

pentosa. Los enlaces que más fácil pueden romperse son los enlaces C-H en las posiciones 1 y 4, debido a que son más débiles que otros como resultado de la retracción a partir de la densidad electrónica de los enlaces glucósidos en las posiciones 1,4- β y el anillo con presencia de un átomo de oxígeno.

La posición 4 (1), es la posición más probable donde se puede llevar a cabo la excitación de energía. Esto corresponde a que es un carbono de tipo terciario, lo que tiende a formar estructuras de radicales más estables. Se llega a esta conclusión debido a que concuerda con el hecho de que en las posiciones 1,4 se tienen rupturas de enlaces C-H que se encuentran debilitados debido a la atracción de los electrones presentes en los carbonos 1,4- β -glucósidos y el anillo en el átomo de oxígeno. Esto además coincide con el hecho de la depolimerización efectiva de las macromoléculas de celulosa.

La degradación radioactiva de la celulosa de algodón inicia a dosis muy bajas (5-10 kGy) viéndose esto reflejado en la disminución del grado de polimerización (esto refleja la fragmentación inducida por radiación de la cadena de polisacáridos). A partir de dosis más altas, se ha descubierto que entre 20 hasta 32 kGy existe la generación de radicales en los carbonos 2,3, y 4. Cabe mencionar que los estudios demuestran que a una mayor dosis de irradiación aumenta considerablemente la formación de radicales.

Al irradiarse muestras en presencia de aire bajo estas condiciones la literatura sugiere, que los radicales formados sobre la cadena polimérica de la celulosa de algodón se convierten en ROOH y ROOR', tipos de peróxidos e hidroperóxidos. Mediante estudios de ESR hechos 4 h después de la irradiación se detectaron especies radicales en las muestras. La concentración de estos radicales incrementaba con el aumento en la dosis. Principalmente se detectaron radicales tipo peroxi.

5.1.2 Mecanismo de injerto de GMA sobre gasas de algodón

La **prefase** del proceso es la formación de radicales libres (Figura 19) que se lleva a cabo cuando la gasa de algodón se somete a radiación (1) en presencia de oxígeno, generando un rompimiento homolítico sobre el enlace C-H (2) que predomina sobre los carbonos terciarios promoviendo la formación de radicales estables.

Los radicales formados se combinan con el radical formado en la molécula de oxígeno (O_2) formándose un enlace C-O (3) obteniendo así el radical peroxi. Esta especie tipo peroxi puede reaccionar de 2 formas diferentes, la primera es que el radical formado se recombine con otro radical peroxi para formar un peróxido (4) y la segunda forma es la interacción entre un radical peroxi y un radical hidrógeno para obtener un hidroperóxido (5).

El mecanismo de *iniciación* de injerto (Figura 20) procede una vez que se forman las especies como los peróxidos e hidroperóxidos, que son especies inestables y sensibles al calor, éstas promueven la formación de radicales alcoxi a partir de su disociación térmica. El peróxido genera el radical alcoxi (6) a partir de un rompimiento homolítico en el enlace característico del peróxido $ROOR'$, el cual reaccionará con el átomo de carbono primario de la parte vinílica presente en el GMA formándose un enlace C-O (grupo éter) (7). En conjunto se formará un radical libre localizado en el carbono secundario del GMA (8).

Otra forma que acontece es la presencia de un radical hidroxilo, procedente del rompimiento homolítico del hidroperóxido (9), se forma una interacción de éste radical y el grupo vinilo del GMA, formando con ello un enlace C-O (10) y generando un grupo funcional alcohol primario. El electrón libre se localiza sobre el carbono secundario del GMA (11).

El paso de *propagación* (Figura 21) se lleva a cabo al reaccionar el radical libre secundario con otra molécula de monómero (12) generándose otro radical secundario (13), este paso se repetirá sucesivamente hasta presentarse un proceso de terminación. De igual forma, el compuesto (11) posee un radical libre secundario capaz de reaccionar con otra molécula de monómero (14), de esta forma es como se logra desarrollar el proceso de homopolimerización (15).

La fase de terminación del mecanismo (Figura 22) es a partir de 2 fases. La primera es mediante el proceso de combinación donde 2 radicales libres secundarios (16) procedentes de 2 cadenas poliméricas diferentes se unen de manera covalente para formar un enlace C-C (17) que implica el aumento en el peso molecular del polímero.

La otra fase es la desproporción (Figura 24) donde un radical libre polimérico se enlaza de manera intramolecular formando un doble enlace

C-C **(18)**, lo que libera un radical hidrógeno que impide el crecimiento de la cadena polimérica **(19)**. Por otra parte, el radical hidrógeno liberado se unirá con otro radical libre para formar un sistema saturado y dar por finalizada la fase de propagación **(20)**.

La presencia de homopolímero es causada dentro de la fase de propagación, la manera en que se puede dar la terminación (Figura 23) de este subproducto es mediante el mecanismo de desproporción, de manera intramolecular se enlazará el radical del grupo funcional alcohol primario con un radical libre polimérico formando un doble enlace C-C **(21)**, que provocará la liberación de un radical hidrógeno que de igual forma que el proceso anterior, impedirá el crecimiento de la cadena homopolimérica **(22)**. De este modo, el radical hidrógeno liberado se unirá con otro radical libre para generar un sistema saturado y dar por finalizada la fase de propagación de homopolímero **(23)**.

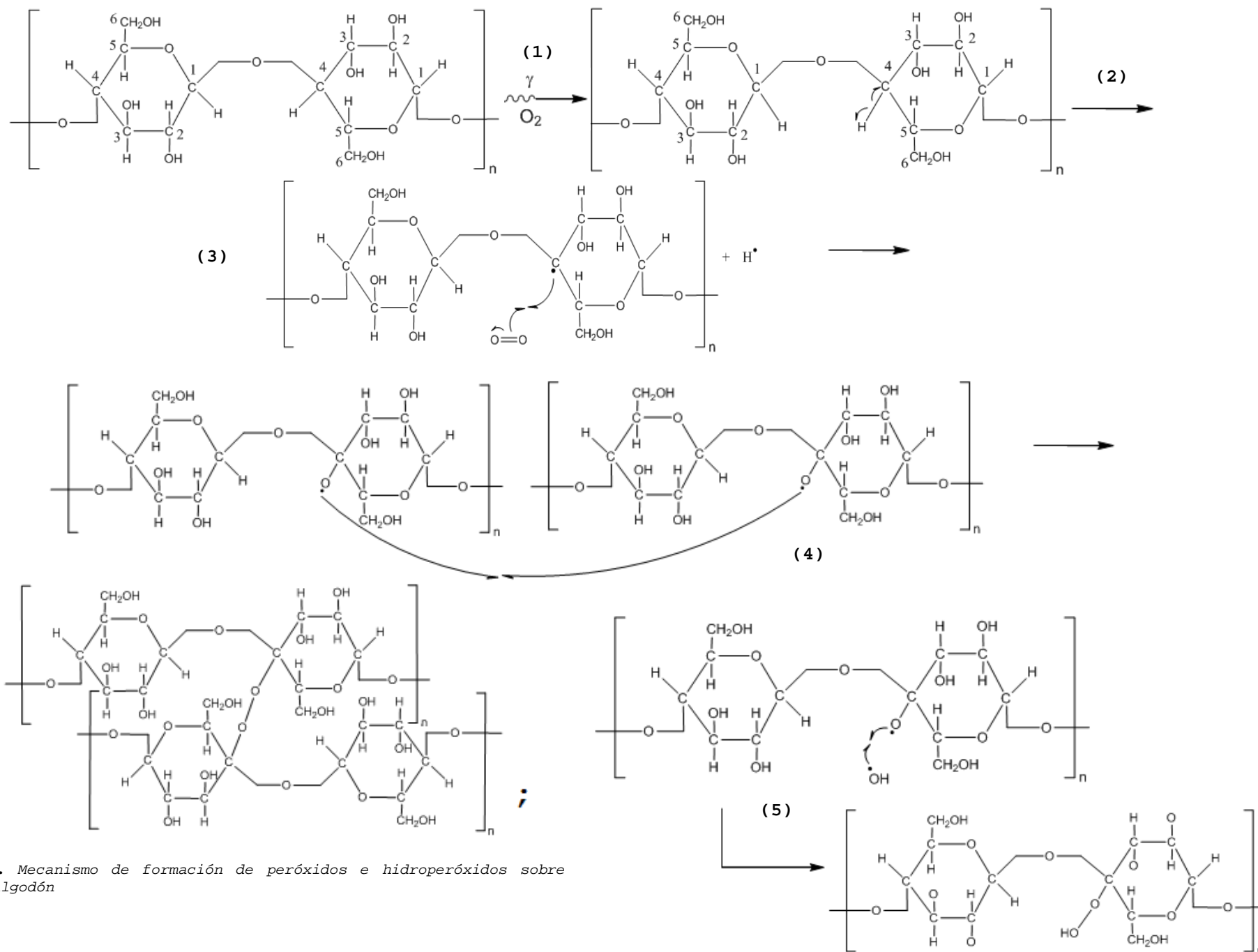


Figura 21. Mecanismo de formación de peróxidos e hidropéroxidos sobre gases de algodón

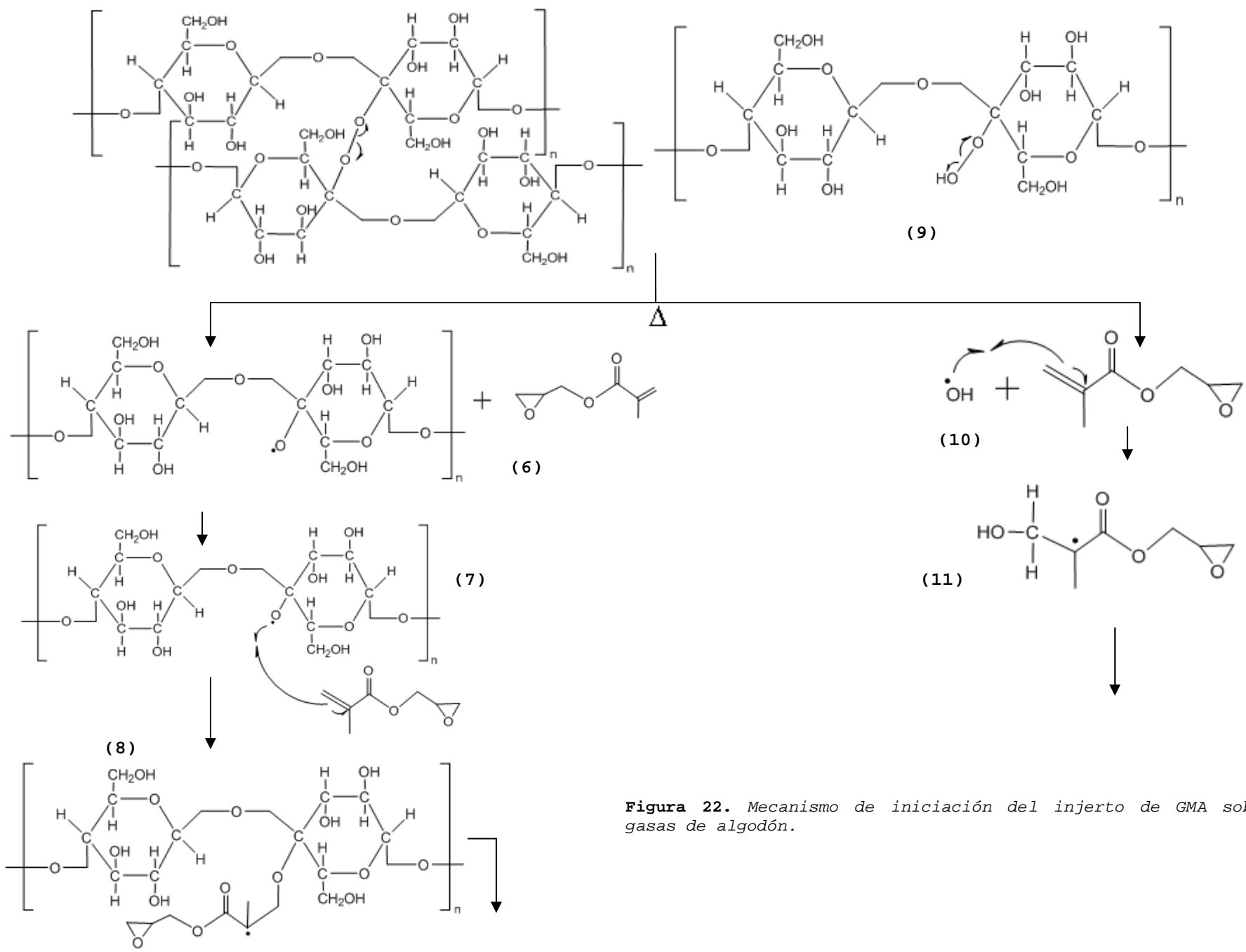


Figura 22. Mecanismo de iniciación del injerto de GMA sobre gasas de algodón.

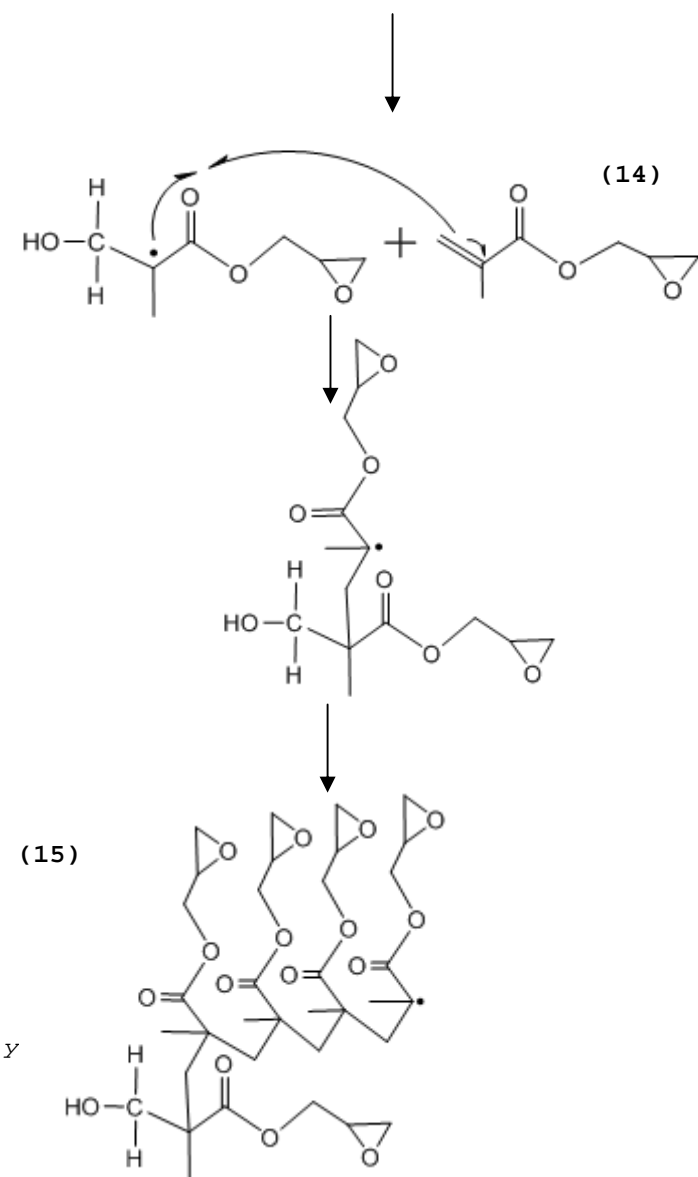
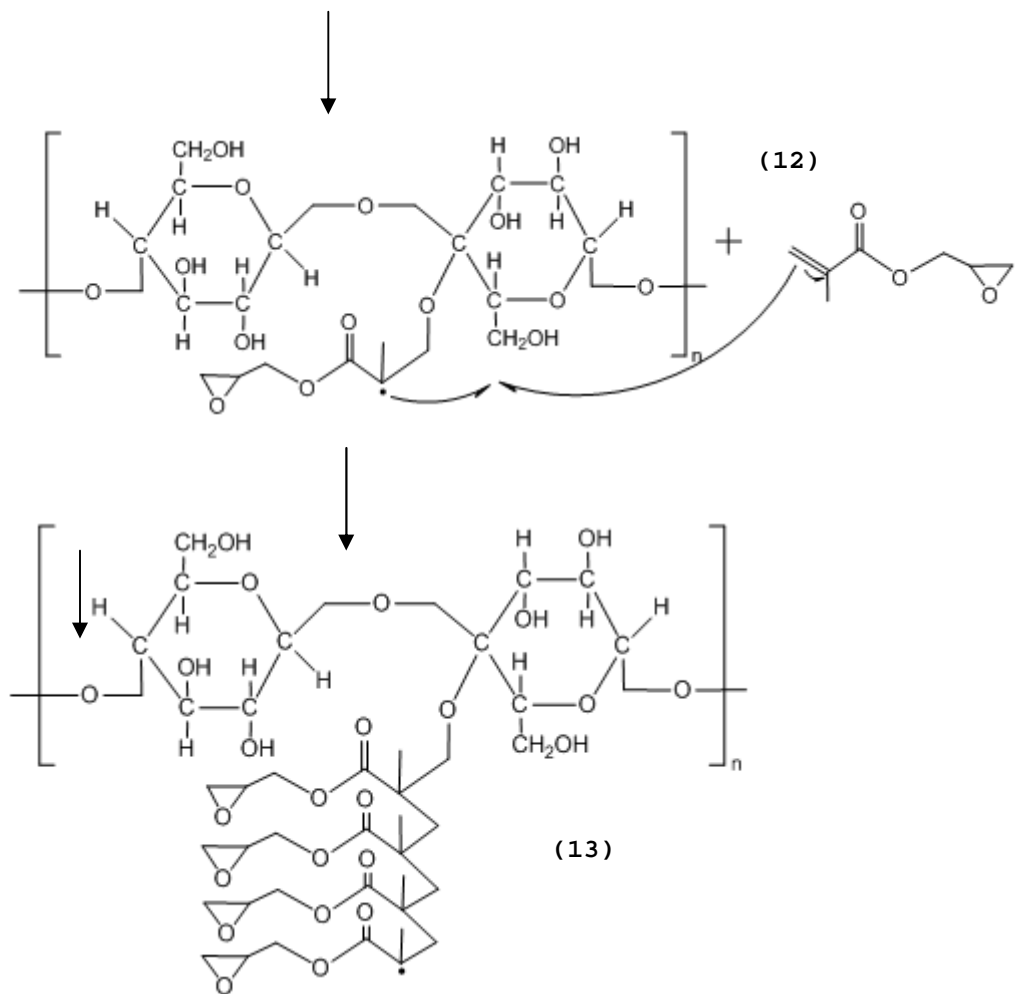


Figura 23. Mecanismo de propagación del injerto de GMA sobre gasas de algodón y formación de homopolímero.

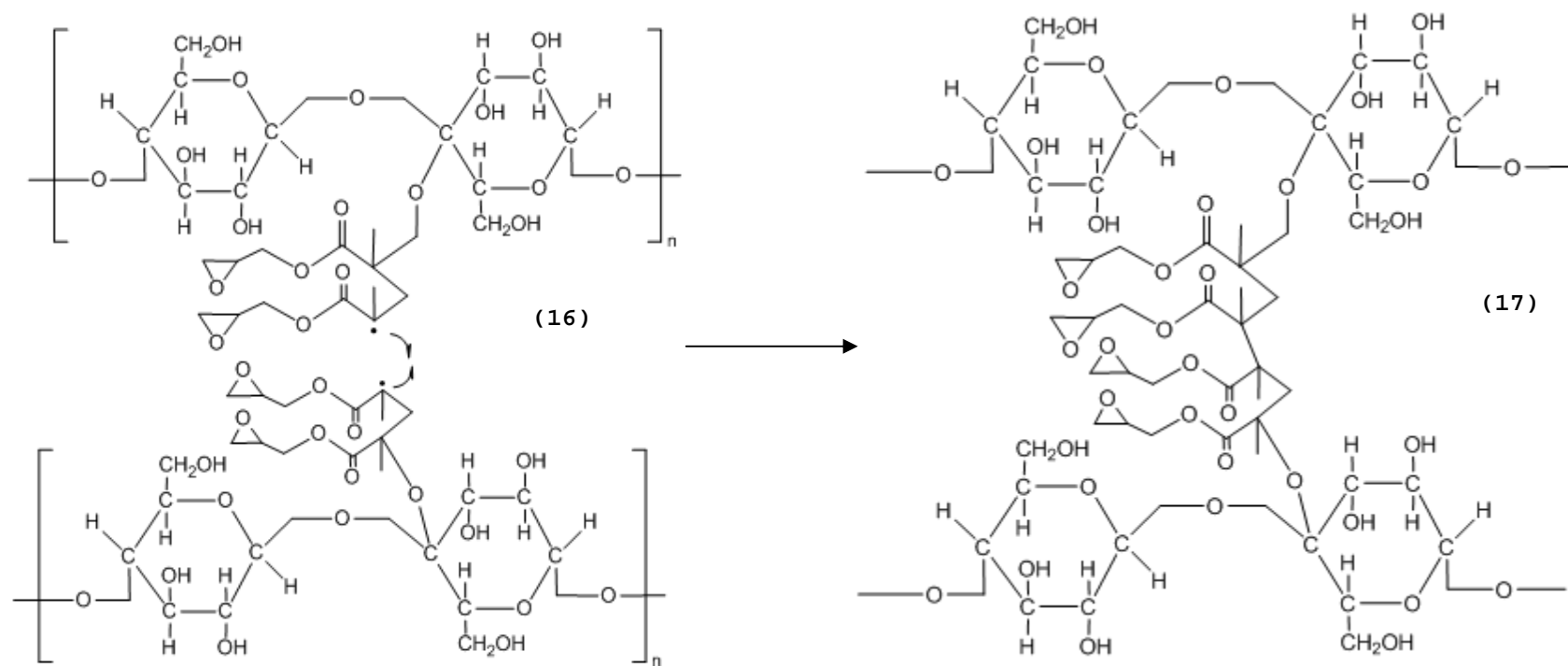


Figura 24. Mecanismo de terminación del injerto (recombinación) de GMA sobre gasas de algodón.

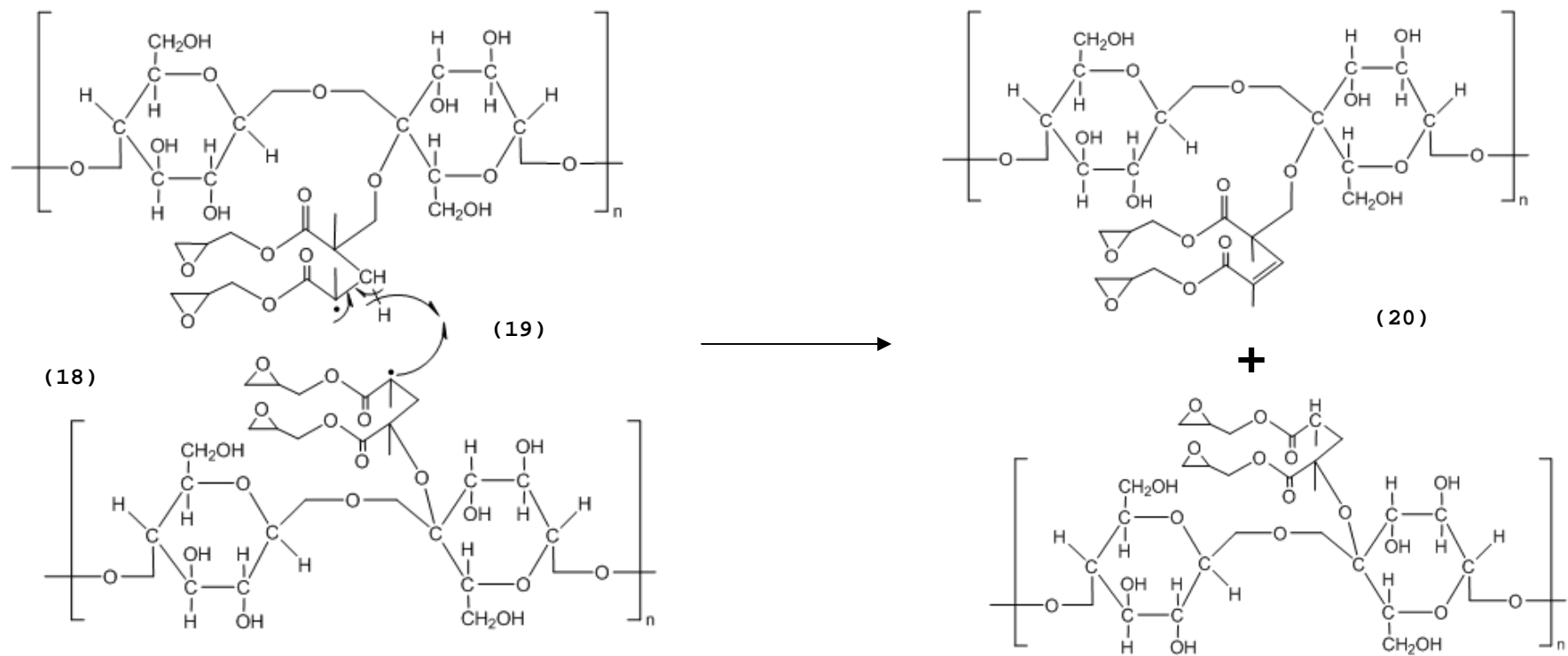


Figura 25. Mecanismo de terminación del injerto (desproporción) de GMA sobre gases de algodón.

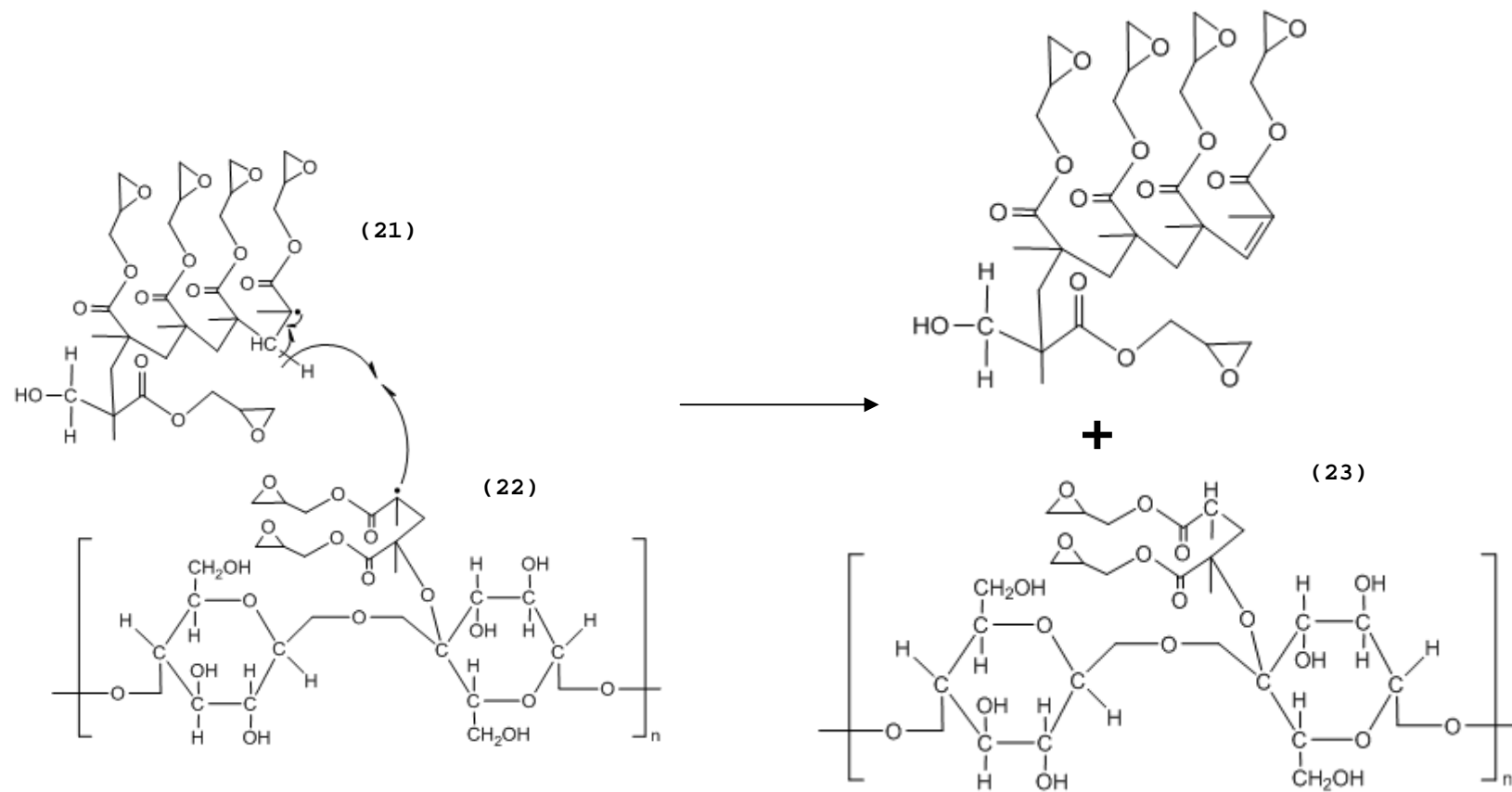
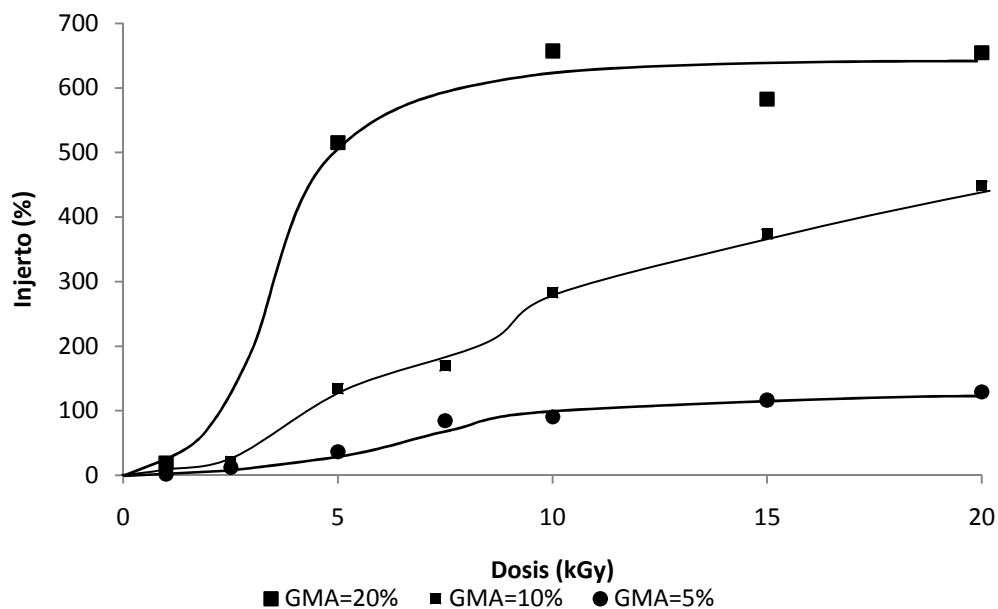


Figura 26. Mecanismo de terminación de la homopolimerización de poliGMA.

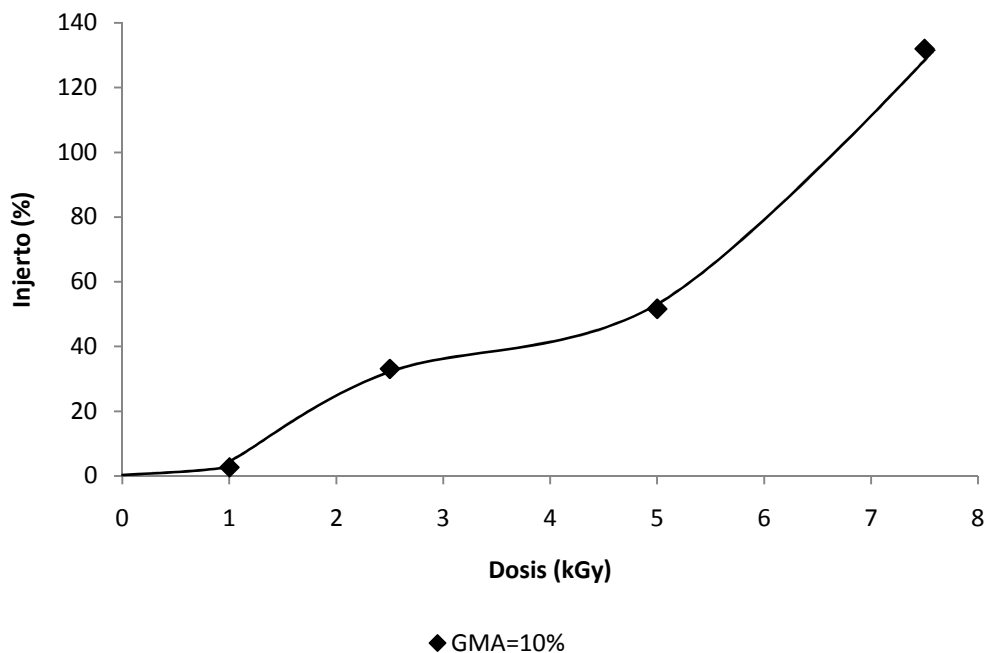
5.1.3 Injerto de GMA sobre gasas de algodón

Los resultados de los experimentos relacionados con la obtención de injerto de GMA sobre gasas de algodón se llevaron a cabo mediante el método de preirradiación oxidativa. Se variaron ciertas condiciones, entre ellas la concentración de monómero, la dosis de irradiación, el tamaño de las gasas y el tiempo de reacción. Cabe decir que no todas las variables son posibles de manipular o controlar, como ejemplo la razón de dosis, la cual se ve afectada debido al decaimiento que presentan las barras de ^{60}Co , así como la humedad en el medio y en ocasiones el aire que puede quedarse atrapado entre las gasas aún cuando se genera una atmósfera inerte mediante la evacuación con Ar; considerando éstos parámetros se determinaron las condiciones óptimas observadas a partir de la experiencia heurística.



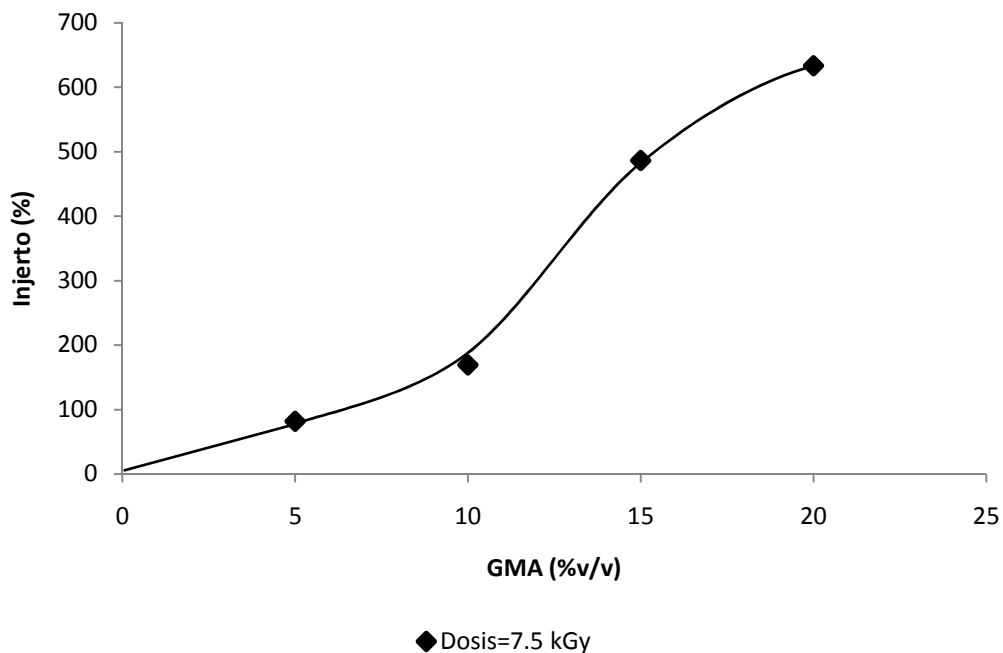
Gráfica 1. Efecto de la dosis de irradiación en la formación de injerto de GMA sobre gasas de algodón. (Se llevo a cabo con gasas pequeñas de 7 x 5 cm, en un tiempo de reacción de 6 h con $T=60$ °C, la concentración de monómero se muestra en la leyenda del gráfico)

En la gráfica 1 se muestra que conforme se tiene un aumento en la dosis de irradiación, aumenta la cantidad de GMA injertado, aunque por lo que se menciona anteriormente, existen posibilidades de que a altas dosis de irradiación se genere una gran cantidad de radicales en consecuencia de la degradación de la estructura del algodón, así como largas cadenas de injerto o se degrade tanto la gasa que sólo se genere homopolímero.



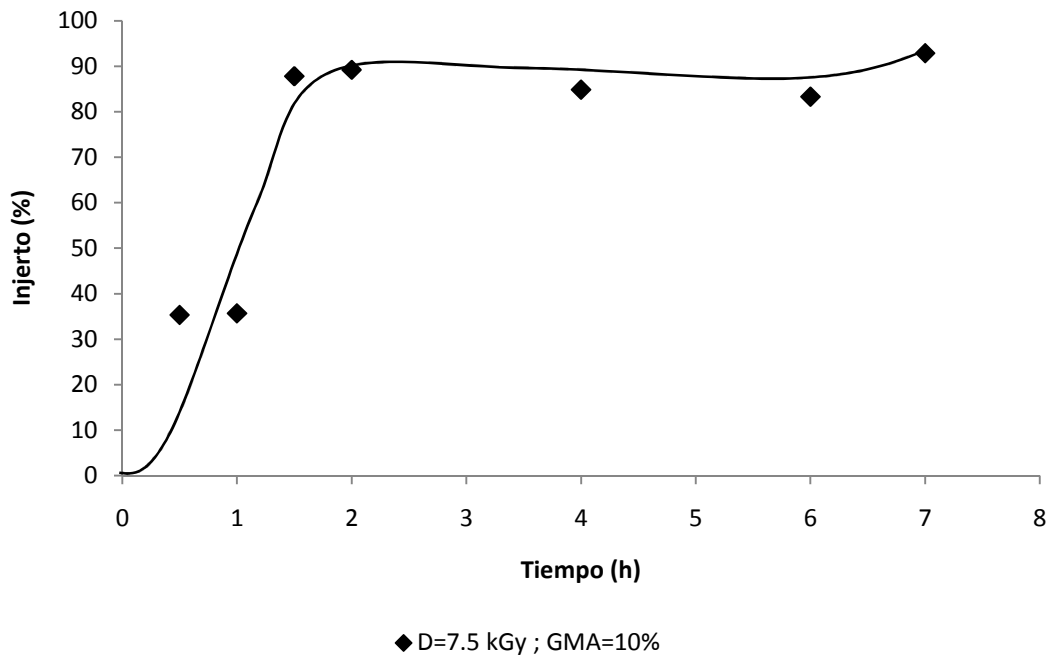
Gráfica 2. Efecto de la dosis de irradiación en la formación de injertos de GMA sobre gasas de algodón. (Se llevó a cabo con gasas grandes de 10 x 10 cm, con un tiempo de reacción de 6 h con $T=60$ °C, la concentración de monómero a trabajar fue de 10% (v/v) GMA)

A partir de la gráfica 2 se seleccionó la concentración de GMA=10% (v/v) debido a que se obtienen buenos porcentajes de injerto a dosis de irradiación muy bajas. El modificar el tamaño de la gasa se realizó con el fin de observar si era posible injertar y en consecuencia se observó que existe la misma tendencia de la gráfica 1, que a mayor dosis de irradiación hay mayor porcentaje de injerto y aparentemente no varió nada con respecto a las gasas de 7 x 5 cm como era de esperarse.



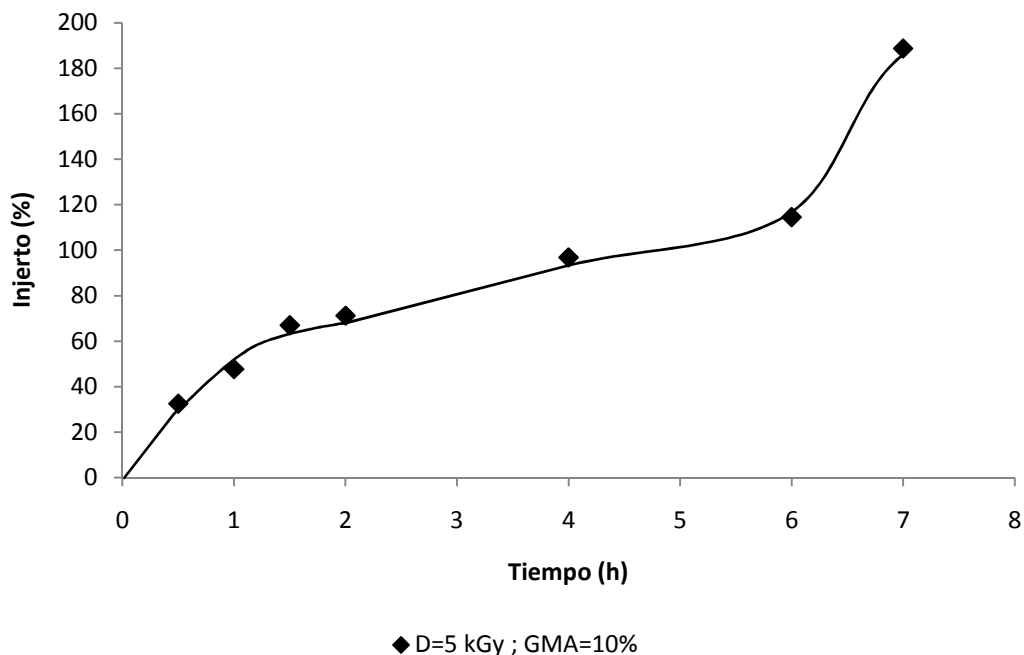
Gráfica 3. Efecto de la concentración de monómero en función del porcentaje de injerto.

En la gráfica 3 se observa el efecto que tiene la concentración de monómero en relación con la dosis seleccionada, a altas dosis de irradiación existe mayor formación de especies reactivas pues la degradación por radiación de la celulosa presente en el algodón se presenta a dosis muy bajas en el rango de 5-10 kGy (Takács et al, 2005) y a mayor cantidad de monómero mayor es la cantidad de moléculas que pueden injertarse.



Gráfica 4. Efecto del tiempo de reacción en el porcentaje de injerto.

La gráfica 4 presenta el estudio del porcentaje de injerto en función del tiempo de reacción, el cual demuestra que a una dosis de 7.5 kGy se obtiene en muy poco tiempo altos porcentajes de injerto, aquí la temperatura que se manejó fue de $T=60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Este estudio promueve optimizar el proceso de polimerización reduciendo el tiempo en que se lleva a cabo la reacción.



Gráfica 5. Efecto del tiempo de reacción en el porcentaje de injerto. (Se realizó el mismo proceso que el anterior con el fin de optimizar el tiempo de irradiación y de reacción)

Puesto que en la gráfica 5 se observó que se alcanzaba muy rápido la meseta (donde la mayor parte resultaba homopolímero), se empleó otro estudio para conocer un poco más respecto al proceso de homopolimerización a una dosis más baja. Con este estudio, se logró observar valores de injerto más congruentes en relación al tiempo en que se lleva la reacción, pues de esta manera se puede sugerir un valor de injerto (%) y emplear una dosis respectiva.

5.2 Inmovilización de β CD e HP β CD sobre algodón-g-GMA

El proceso para inmovilizar las ciclodextrinas fue adaptado a partir del método de Thuaut et. al. el cual se desarrolló mediante la reacción de los hidroxilos primarios de la β CD con el epóxido del GMA previamente injertado sobre una superficie de poliestireno¹⁷.

En este caso se aplicó esta metodología a partir del hinchamiento de las gasas con dimetilformamida (DMF) y después se sumergieron en una disolución de ciclodextrina, NaCl acuoso y DMF (Figura 28). Se debe considerar una relación de ciclodextrina a incorporarse en el medio de 1:1 en relación con el GMA injertado sobre los soportes poliméricos (parte experimental, capítulo 4).

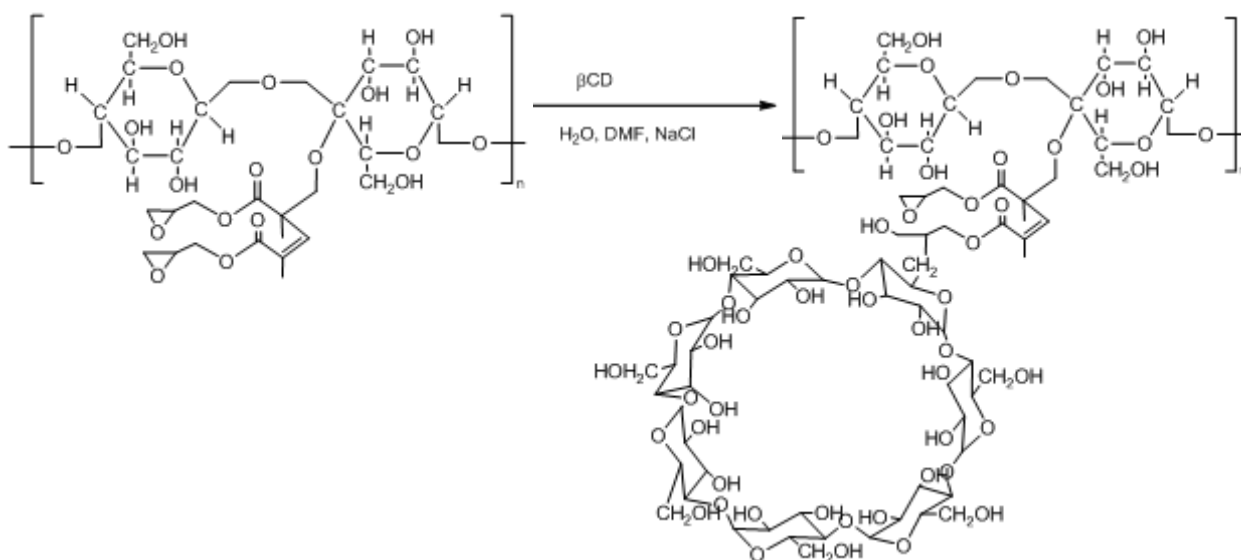


Figura 27. Reacción de inmovilización de ciclodextrinas sobre injertos de algodón-g-GMA.

La característica principal de las moléculas de GMA es el grupo epóxido que demuestra ser altamente reactivo. El rendimiento de la reacción se encuentra favorecido debido a la cantidad de GMA injertado en los copolímeros, ya que a mayor cantidad de grupos epóxido presentes, se tendrán más sitios de reacción para la inmovilización de ciclodextrinas. Este caso es favorable para las βCD pues en las HPβCD se tiene un menor rendimiento de inmovilización debido al impedimento estérico que se muestra en la molécula (ver capítulo 4. Desarrollo experimental).

En la siguiente figura (Figura 29) se muestran las cantidades de ciclodextrina injertada (mmol/g de gasa) y su relación con el injerto de GMA sobre el soporte polimérico.

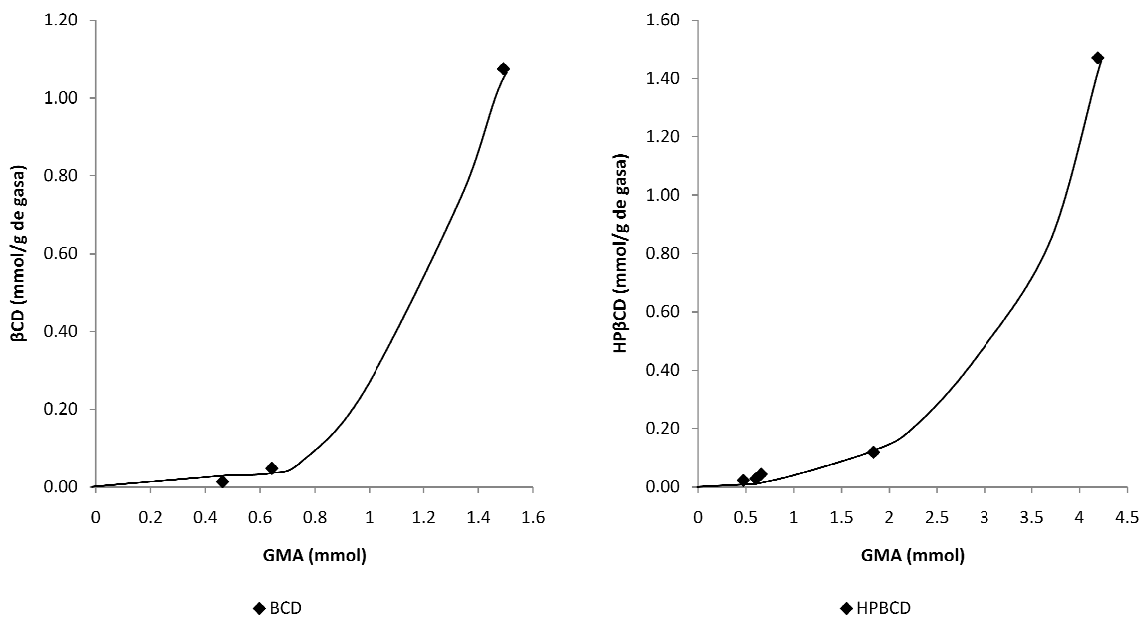


Figura 28. Inmovilización de ciclodextrinas a partir de injerto de GMA sobre gasas de algodón (Se puede observar que la BCD es más reactiva ya que emplea menor cantidad de sitios activos, a diferencia de la HPBCD que necesita de más sitios para reaccionar debido a su impedimento estérico)

Se puede observar que no se cumple con la proporción de 1:1 entre la ciclodextrina y el injerto de GMA del copolímero, esto puede explicarse a partir de que la cantidad de GMA injertada es muy baja y no existen suficientes sitios activos para reaccionar.

5.3 Caracterización de los injertos de GMA e inmovilización de ciclodextrinas sobre los copolímeros de algodón-g-GMA

5.3.1 FTIR-ATR

Este estudio indica la existencia del injerto de GMA sobre la matriz polimérica, la cual es la gasa de algodón. (Figura 30)

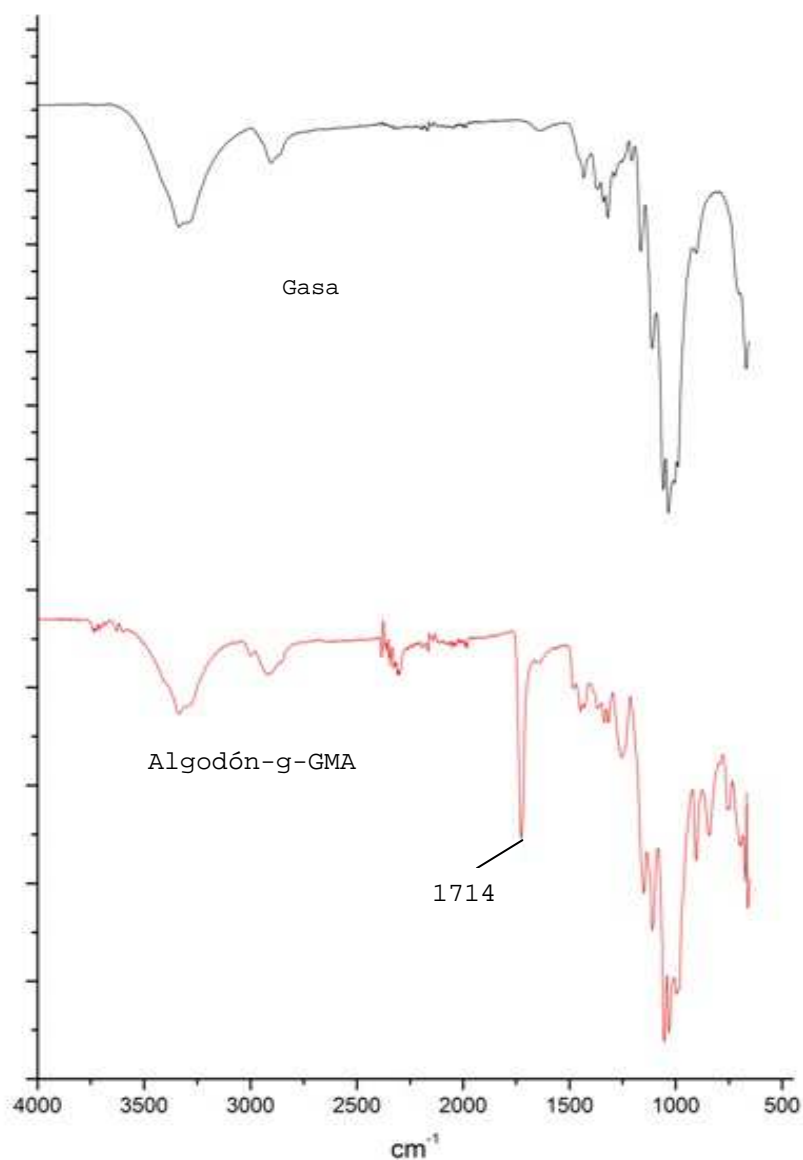


Figura 29. Espectro de FTIR-ATR de la gasa testigo y la gasa con copolímero algodón-g-GMA.

En la Figura 30, el valor de 1714 cm^{-1} muestra la existencia del injerto sobre las gasas de algodón, se encuentra dentro del rango de banda de $1725\text{-}1180\text{ cm}^{-1}$ siendo este número de onda correspondiente a un grupo carbonilo C=O, el cual es característico del enlace covalente predominante entre el GMA y los grupos peróxidos e hidroperóxidos producidos.

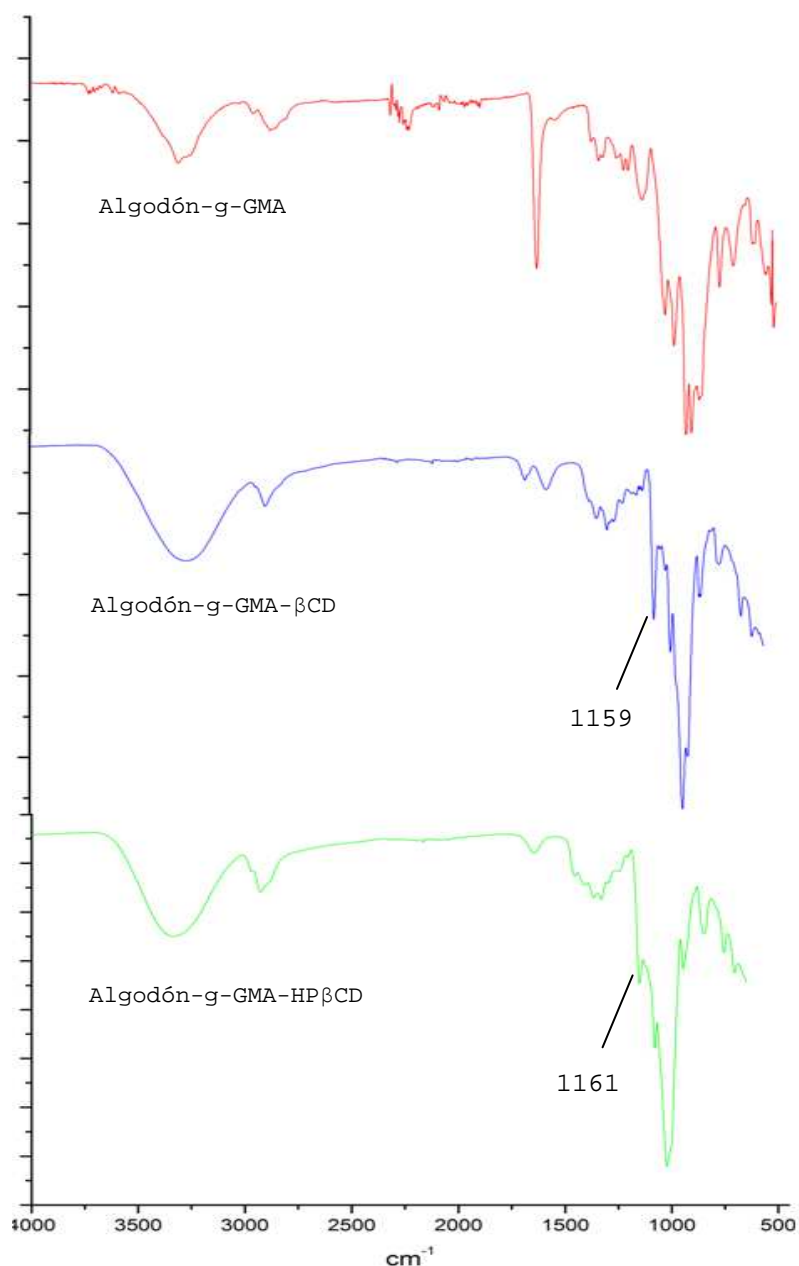


Figura 30. Espectros FTIR-ATR de la inmovilización de ciclodextrinas sobre copolímeros de algodón-g-GMA

La Figura 31 muestra el estudio realizado a las gasas con copolímero de injerto algodón-g-GMA, en donde se observa la disminución en la señal del grupo epóxido y la presencia de bandas de absorción en la región de 1100 y 1200 cm^{-1} (recurrentes al estiramiento del enlace C-O en el grupo funcional éter) que implica la unión de las ciclodextrinas de manera covalente al copolímero de injerto mediante la reacción de los grupos epóxido con algún hidroxilo primario presente en las ciclodextrinas.

5.3.2 Calorimetría diferencia de barrido (DSC)

Esta técnica se emplea con el fin de observar los cambios fisicoquímicos que sufren las matrices poliméricas de algodón, durante la reacción de injerto y su posterior modificación con β -ciclodextrina (β CD) y con la hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD).

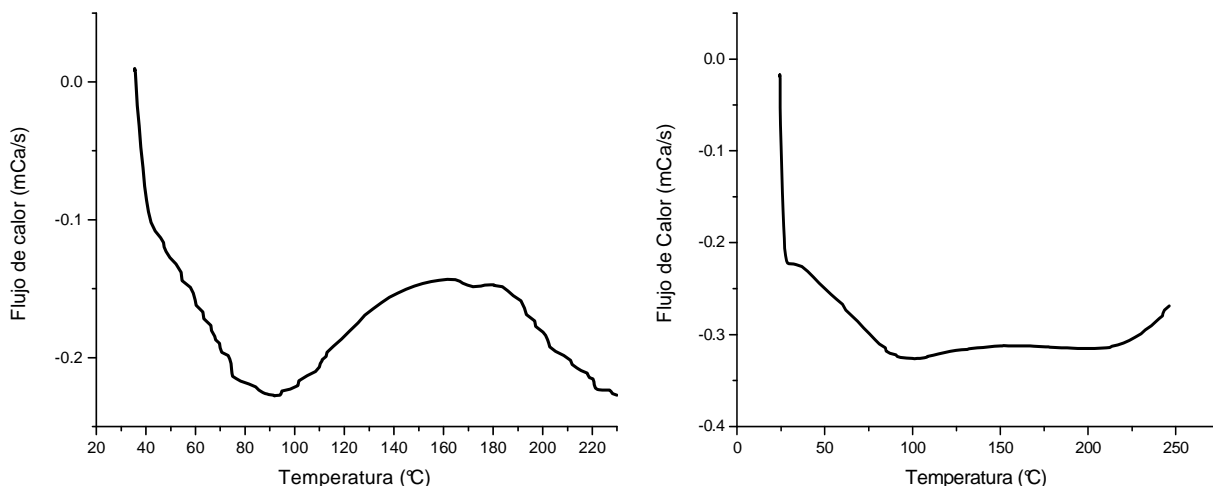


Figura 31. Termogramas DSC correspondientes a la gasa sin modificar (izquierda) y a la gasa con injerto (derecha).

La comparación de ambos termogramas indica la existencia de humedad en el medio, en la gasa testigo se presenta a la temperatura de 90 °C mientras que en la gasa con injerto se ve un poco desfasada hacia el valor de 95 °C tal como lo especifica Shukla & Athalye (1995), donde observan un pico por debajo de los 100 °C correspondiente a la desorción de la humedad, el estudio que desarrollaron demuestra que la descomposición de la celulosa de algodón se encuentra a los 360 °C en la gasa testigo, en conjunto muestran que la T_g del injerto algodón-g-GMA se

encuentra en un rango de 390 - 420 °C⁴⁰. Cabe decir que la T_g reportada para el homopolímero es de 360 °C con una temperatura de fusión de 435 °C⁴¹.

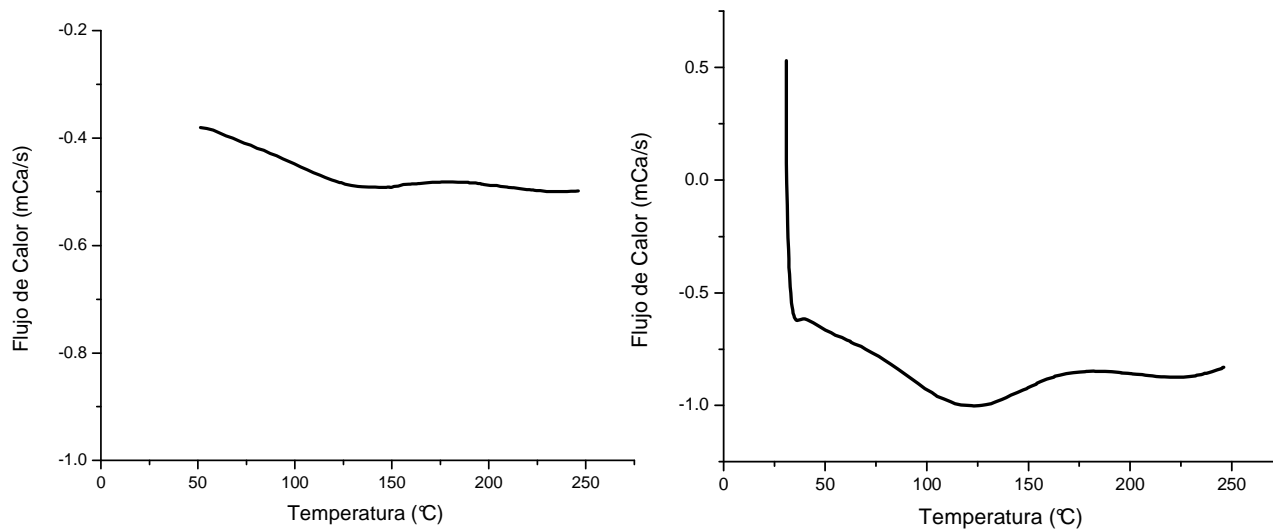


Figura 32. Termogramas DSC correspondientes a la gasa con β CD (izquierda) y a la gasa con HP β CD (derecha).

De igual manera, para el estudio en matrices injertadas modificadas con ciclodextrinas, no se observa gran relevancia más que en ambas gráficas se muestra la presencia de humedad a la temperatura de 125° C.

5.3.3 Análisis termogravimétrico (TGA)

La importancia de este análisis radica en la observación de la pérdida en peso (en %) de la matriz polimérica así como de la matriz con copolímero algodón-g-GMA y de las gasas modificadas con ciclodextrina.

Este estudio influye en cuanto a la resistencia que tiene la muestra a analizar respecto a la descomposición en función de la temperatura.

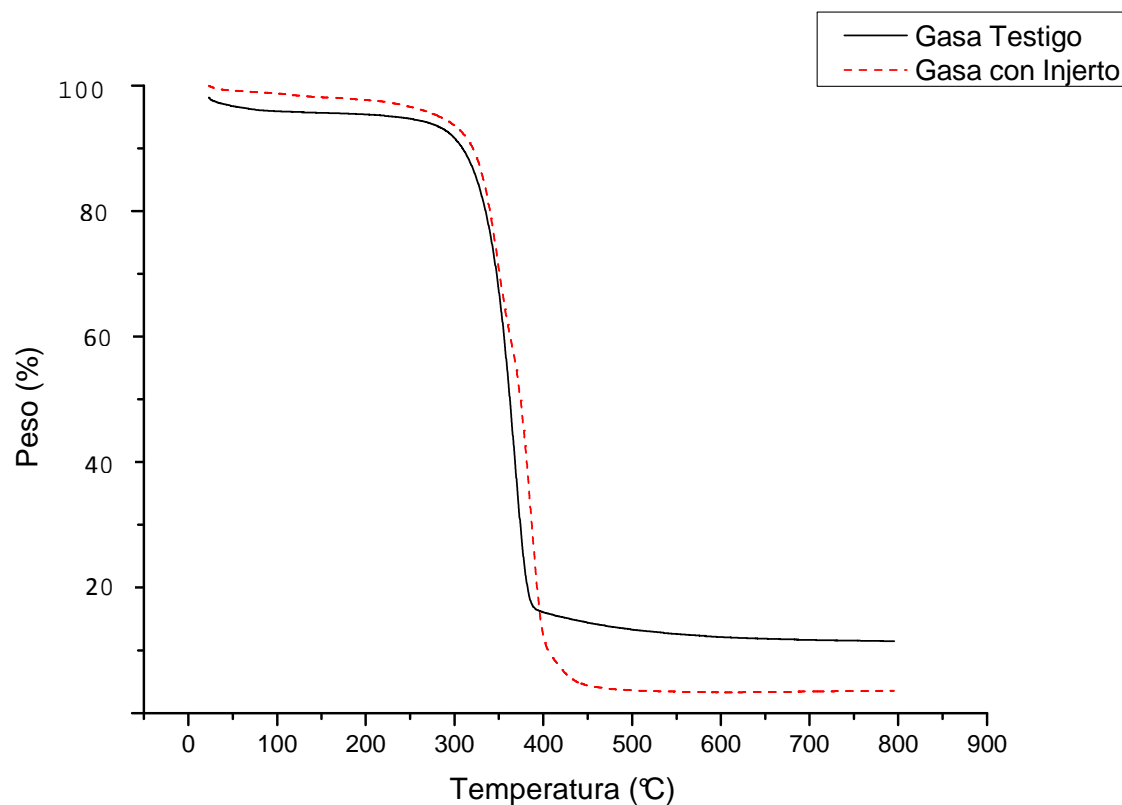


Figura 33. Termograma TGA de la gasa testigo y la gasa con copolímero algodón-g-GMA.

En la Figura 34 se observa que la resistencia a la descomposición es mayor en la gasa injertada ya que requiere de 342 °C para su pérdida de 10% en peso.

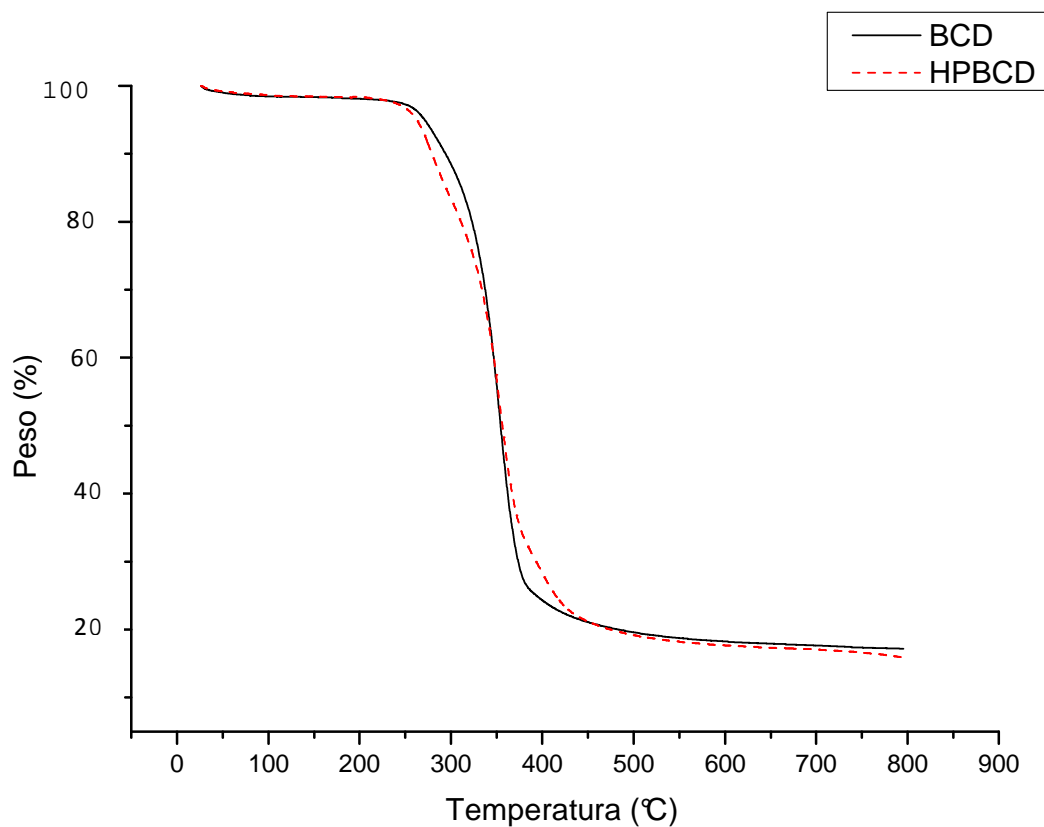


Figura 34. Termograma TGA para las gasas modificadas con β CD y con HP β CD.

Al igual que en la figura 33, se aplica el mismo criterio para la figura 34, la resistencia a la descomposición mediante temperatura es mayor en la gasa con injerto modificada con β CD ya que se requieren de 300 °C para su pérdida de 10% en peso.

Capítulo 6 - Conclusiones

El GMA se logró injertar en las gasas de algodón por el método de preirradiación oxidativa para proporcionar sobre la superficie polimérica grupos funcionales específicos.

Se obtuvieron las condiciones óptimas dentro de las variables de dosis de irradiación, concentración de monómero, tamaño de gasas y tiempo de reacción. El porcentaje de injerto que se obtiene en la matriz polimérica es proporcional a variables presentes. Como se sustentó en el desarrollo del mecanismo, a medida que aumentan los peróxidos e hidroperóxidos existe una mayor cantidad de radicales libres a reaccionar sobre la matriz polimérica; en el tiempo de reacción se observó que a medida que se aumenta el tiempo de exposición existe una mayor degradación de peróxidos e hidroperóxidos que influye con el porcentaje de injerto obtenido.

Mediante las pruebas de FTIR-ATR, DSC y TGA se logró caracterizar el copolímero de injerto como las ciclodextrinas inmovilizadas. A partir del FTIR-ATR se corroboró la realización del injerto como la inmovilización de las ciclodextrinas, la técnica de DSC nos indica que a una determinada rampa de calentamiento, la gasa mantiene sus propiedades sin llegar a la degradación y que la presencia de humedad siempre será un factor a considerar. Finalmente, la técnica de TGA mostró la capacidad de degradación a ciertas temperaturas de las gasas con injerto como de aquellas modificadas con ciclodextrinas.

Capítulo 7 - Perspectiva y aplicación

Debido a las características hidrofóbicas e hidrofílicas que presentan las ciclodextrinas, estas gases podrán emplearse en la carga y cesión controlada de fármacos. Pues como se mostró en el capítulo 3 de generalidades, factores como la bioconjugación, la biodisponibilidad y la hidrosolubilidad de los fármacos respecto al complejo de inclusión que puede formarse; son de gran importancia ya que a partir de la estructura de la ciclodextrina empleada pueden evaluarse dichos parámetros y seleccionar un fármaco a emplear.

Principalmente este trabajo puede ser llevado a la parte de la industria de cosméticos debido a que promueve la disminución de la toxicidad de algún fármaco a emplear así como la liberación controlada a través de la piel o sobre la misma, pues compromete propiedades de liberación o retención a través del contacto.⁴²

Existen trabajos que han logrado realizar la carga de fármacos a partir de la formación de complejos de inclusión mediante el uso de ciclodextrinas, como desarrolló Nava-Ortiz, et.al. 2010 con el uso de miconazol y diclofenaco¹², y De Laender, et.al. 2010 con la carga y cesión de cloruro de benzalconio³¹.

Referencias

- ¹Odian, George. *Principles of polymerization*. Fourth edition. Wiley interscience, 2004. New Jersey, USA.
- ²Billmeyer, Fred W. Jr. *Ciencia de los polímeros*. Primera edición. Editorial Reverté, 2004. Barcelona, España.
- ³Rosen, Stephen L. *Fundamental principles of polymeric materials*. Second Edition. Wiley interscience, 1993. New York, USA.
- ⁴Bhattacharya, A.; Misra, B.N. *Prog. Polym. Sci.* 2004, 29, 767-814.
- ⁵Chapiro, Adolphe. *Radiation Chemistry of Polymeric Systems. From the series High Polymers volume XV*. First Edition. Wiley Interscience, 1962. London, England.
- ⁶Aracri, Elizabetta; Fillat, Amanda et. al. *Bioresource Technology*, 2010, 101, 8211-8216.
- ⁷Besnson, Roberto. *S. Nucl. Instr. And Meth. in Phys. Res.* 2002, 191, 752-757.
- ⁸Kato, Koichi; Uyama, Yoshimiki. *Prog. Polym. Sci.* 2003, 28, 209-259.
- ⁹Navarrete, Manuel; Cabrera, Luis. *Introducción al estudio de los radioisótopos*. Segunda edición. UNAM. México, 1993.
- ¹⁰Goddard, J.M.; Hotchkiss, J.H. *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 698.
- ¹¹Wirsen, A.; Albertsson, A. C.J. *Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 1998, 52, 201.
- ¹²Nava-Ortíz, César Alejandro Bernabé (2010) *Injerto de glicidilmetacrilato sobre polietileno y polipropileno mediante radiación gamma e inmovilización de β -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina, para la incorporación de diclofenaco y miconazol*. (Tesis de Doctorado - UNAM)
- ¹³Jianqin, Liu et. al. *Radiation Physics and Chemistry* 1999, 55, 55-59.
- ¹⁴Hirotsu, Toshihiro. *Thin Solid Films* 2006, 506-507, 173-175.
- ¹⁵Russell, K.E. *Prog. Polym. Sci.* 2002, 27, 1007-1038.
- ¹⁶Reddy, P.R.S.; Agathian, G.; Kumar, Ashok. *Radiation Physics and Chemistry* 2005, 72, 511-516.
- ¹⁷Abdel.Halim et.al. *Carbohydrate Polymers* 2010, 79, 47-53.
- ¹⁸Duchêne, Dominique et.al. *Journal of Controlled Release* 1999, 62, 263-268.

- ¹⁹<http://www.laboratoriouniversal.com.uy/biblioteca/ciclodextrinas.pdf>
(Revisada el día 15 de agosto de 2011)
- ²⁰Del Valle, E.M. Martín. *Process Biochemistry* 2004, 39, 1033-1046.
- ²¹Maderuelo, Cristina et.al. *Journal of Controlled Release* 2011, 154, 2-19.
- ²²Hirayama, F.; Uekama, K. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999, 36, 125-141.
- ²³Brewster, Marcus E.; Loftsson, Thorsteinn. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007, 59, 645-666.
- ²⁴Loftsson, Thorsteinn; Duchêne, Dominique. *International Journal of Pharmaceutics* 2007, 329, 1-11.
- ²⁵Messner, M. et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 2011, 408, 235-247.
- ²⁶Loftsson, Thorsteinn et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 2005, 302, 18-28.
- ²⁷Williams, David F. *Biomaterials* 2009, 30, 5897-5909.
- ²⁸Sáez, Virginia et. al. *Revista Iberoamericana de Polímeros* 2003, 4(3), 69-88.
- ²⁹Sáez, Virginia et. al. *Revista Iberoamericana de Polímeros* 2003, 4(2), 111-122.
- ³⁰Al Omari, M.M. et. al. *Journal of Molecular Liquids* 2010, 155, 103-108.
- ³¹DE LAENDER, Eveline (2010) *Cyclodextrin-grafted cotton gauzes as drug delivery devices*. (First Master of Pharmaceutical Care - GHENT UNIVERSITY)
- ³²Hatakeyama, T. & Quinn, F.X. *Thermal Analysis. Fundamentals and applications to polymer science*. First Edition. Wiley. Great Britian, 1994.
- ³³Cesteros Iturbide, Luis Carlos. *Revista Iberoamericana de Polímeros* 2004, 5(3), 111-132.
- ³⁴Aldrich Chemical, *Catálogo de Químicos Finos 2007-2008*. Estados Unidos, 2006.
- ³⁵www.monografias.com/trabajos46/receptores-moleculares/receptores-moleculares2.shtml (Revisada el día 17 de agosto de 2011)
- ³⁶Takács, E. et. al. *Radiation Physics and Chemistry* 1999, 55, 663-666.
- ³⁷Dubey, K.A. et. al. *Radiation Physics and Chemistry* 2004, 69, 395-400.
- ³⁸Takács, E. et. al. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B* 2005, 236, 259-265.

³⁹Yershov, B.G. and Klimentov, A.S. *Polymer Science U.S.S.R.* 1977, 19, 936-941.

⁴⁰Shukla, S.R. and Athalyte, A.R. *J. Appl. Polym. Sci.* 1995, 57, 983-988.

⁴¹Soundarajan, S. and Reddy, B.S.R. *J. Appl. Polym. Sci.* 1991, 43, 251.

⁴²Matsuda, Hajime; Arima, Hidetoshi. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999, 36, 81-99.