



Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Doctorado en Ciencias e Ingeniería de Materiales

Instituto de Ciencias Nucleares

“Síntesis y caracterización de un copolímero termo-sensible con potenciales aplicaciones en el diseño de biosensores”

Tesis

Que para optar por el grado de:
Doctor en Ciencias e Ingeniería de Materiales

Presenta:

M. en C. Jesús Eduardo López Barriguete

Tutor principal:

Dr. Emilio Bucio Carrillo
Instituto de Ciencias Nucleares

Comité tutor:

Dr. Lauro Bucio Galindo
Instituto de Física

Dr. Juan Manuel Gutiérrez Salgado
CINVESTAV Zacatenco

Ciudad Universitaria, CD. MX. Febrero de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la asignación de la beca durante mis estudios de doctorado en el programa de Posgrado en Ciencias e Ingeniería de Materiales (PCeIM) de la UNAM. Con número de beca: 225764

Al soporte de los diferentes medios que apoyaron la realización: proyecto DGAPA - PAPIIT IN201617; PAEP UNAM (PCeIM), Sociedad Mexicana de Cristalografía (SMCr), y al Instituto de Ciencias Nucleares para la asistencia y presentación en congresos nacionales e internacionales, así como a cursos complementarios para el trabajo.

Al Dr. Emilio Bucio Carrillo por su apoyo, dirección, asesorías, motivación y paciencia durante la realización de los estudios y experimentos del trabajo realizado.

Al Dr. Lauro Bucio Galindo y Dr. Juan Manuel Gutiérrez Salgado por formar parte de mi comité y que sin su apoyo, consejos y observaciones no hubiera sido posible la realización del proyecto

A la Dra. Guillermina Burillo por la comprensión, discusión, consejos, ímpetu, así como de sus historias que integraron y complementaron la investigación así como el trabajo en equipo.

Al Dr. Juan Manuel Gutiérrez Salgado y al Laboratorio de Bioelectrónica del CINVESTAV Zacatenco por el apoyo en recursos y asistencia técnica.

Al Dr. Takashi Isoshima y al Dr. Yoshihiro Ito del centro de investigación RIKEN en Japón por su colaboración, apoyo y opiniones. Además de su enorme hospitalidad.

A la Dra. Carmen Álvarez Lorenzo y Dr. Ángel Concheiro de la Universidad de Santiago de Compostela, España por sus consejos y apoyos para el comienzo del proyecto.

Al equipo y amigos del Laboratorio de Radiación de Macromoléculas: Dra. Alejandra Ortega, Saúl, Víctor, Alejandro, Gabriel, Felipe, Luisa, Angélica, Geovanni, Mitzi, Néstor, Zaira, Eduardo, Héctor, Ayla, Kathleen, Erika, Eliseo, por su apoyo, asesorías y amistad durante la realización del proyecto.

Expresar la gratitud al M. en C. Benjamín Leal y al Fis. Francisco García por el apoyo y asesorías en la irradiación de muestras, Sr. Martín Cruz por apoyo en cómputo del ICN – UNAM. A la M. en C. Bárbara Ramírez, Ing. Eréndira Martínez, Cristina Zorrillo, Dr. Samuel Tehuacanero Cuapa, Antonio Morales y al Arq. Diego Quitero del IF – UNAM por su apoyo técnico.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Ciencias Nucleares por brindarme un espacio para crear, desarrollar y aplicar conocimientos, así como oportunidades y colaboraciones para mejorar y cumplir con las metas establecidas durante mis estudios.

“ Por Mi Raza Hablará El Espíritu”

La presente tesis doctoral se realizó en el Laboratorio de Macromoléculas del Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, y en colaboración con el Laboratorio de Nano Ingeniería Medica, Rikagaku Kenkyūsho (RIKEN), Japón.

Este trabajo se presentó en los siguientes congresos:

Internacionales:

- Development of thermo-responsive hydrogels membranes: N-isopropyl acrylamide and N-vinyl caprolactam by ionizing radiation for biomedical applications. **López-Barriguete J.E.** and Bucio E. The 12th Ionization Radiation and Polymers Symposium. (IRaP 2016). Giens, Francia. 25 – 30 de septiembre. 2016
- Development and characterization of hydrogel films with thermal response for biomedical sensor application. **López-Barriguete J.E.**, Isoshima T., and Bucio E. 17th IEEE International Conference on Nanotechnology (IEEE NANO 2017). Pittsburgh, Estados Unidos de América. 25 – 28 de julio. 2017

Nacionales:

- Caracterización de Monómeros Termoresponsivos por Difracción de Rayos X. **Jesús Eduardo López Barriguete**, Emilio Bucio , Lauro Bucio. SMCr. VIII Congreso Nacional de Cristalografía, II Reunión Latinoamericana de Cristalografía, VI Reunión de Usuarios de Luz Sincrotrón. Mérida, Yucatán, México. 23-27 de octubre de 2016
- Analysis of the Amorphous Structure of Three Responsive Hydrogel Films by Pair Distribution Function (PDF). **Jesús Eduardo López Barriguete**, Emilio Bucio, Lauro Bucio. SMCr. First International Meeting of Diffraction V Mexican Meeting on Diffraction Meeting of Synchrotron Light Users. Mérida, Yucatán, México. 21-26 de Octubre, 2017

Los resultados de esta tesis se publicaron en:

- Temperature-responsive copolymeric hydrogel systems synthesized by ionizing radiation. **Jesús Eduardo López-Barriguete**, Emilio Bucio. Radiation Physics and Chemistry 135: 113–120. (2017)
- Radiation Grafting for the Functionalization and Development of Smart Polymeric Materials. Víctor H. Pino-Ramos, Alejandro Ramos-Ballesteros, Felipe López-Saucedo, **Jesús E. López-Barriguete**, Gustavo H. C. Varca y Emilio Bucio. Top Curr Chem 374:63. (2016)

Abstract

The bio-inspired technology comes from the observation and studying of different species in nature. The imitation or mimicking has made possible the creation of adapting mechanisms and capabilities, that have helped us to understand the related phenomena, in order to engineer novel materials, devices, and design certain techniques to improve them. In this project, the electroreceptor system on sharks inspired the idea of studying conductive biomaterials that enhance gel electrical signals produced by an object.

The present doctoral work consists on design and select the best responsive materials based on elaboration of temperature responsive hydrogel film sensor by using gamma radiation for possible biomedical device applications. Eight different systems containing were tested to obtain the better volume relation, thermal response, and properties of film elaboration. Two temperature responsive polymers PNIPAAm and PNVCL were selected because both have a low critical solution temperature (LCST) close to the human body temperature (32 and 33 °C respectively). The addition of hydrophilic monomers of AAc, MAAC, DMAAm, and HEMA were employed to modified the LCST of the polymeric systems and obtain values close to the corporal temperature. The synthesis process used to obtain the hydrogel system was using gamma radiation (^{60}Co) with a dose of 50 kGy (dose rate average 10.5 kGy h^{-1}) due to the advantages of avoid external elements, initiators or residual products that could be toxic; and to obtain sterilized final products. Five viable systems were obtained, moreover were established the better volume relation (vol%) to displace the LCST close to 37 °C and conserved the thermo-dynamic transition point even to the addition to other materials due to the plans of films formation. The best hydrogels were the poly(NIPAAm-co-DMAAm), which an LCST at 39.8 °C, and relatively close the 42.7 °C poli(NIPAAm-co-MAAc). Hence, these two systems were the base of the hydrogel films elaboration, the addition of plasticizer of MMA and EEM were required to increase of mechanical properties. The systems poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA), poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA), and poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM), maintained the temperature response close to 37 °C (39, 38, and 40 °C). Nevertheless, their mechanical properties were not the best due to the films presented brittle and

low resistant. Hence, a cross-linking agent (EGDMA) was added to increase the flexibility and resistant. The structural improvement bring the three flexible responsive hydrogel films with thermo sensitive, biocompatible, resistant, and conformable properties. Although, just two systems conserved the LCST at 36 and 39 °C, the poly(NIPAAm-*co*-DMAAm-*co*-MMA) and poly(NIPAAm-*co*-DMAAm-*co*-EEM) respectively. Besides the incorporation of conductive materials inside the matrix was studied to obtain responsive films with electrical variation due to the internal structure change but the methodology (synthesis) of copper ions and silver nanoparticles were not enough to add the conductive properties to the materials. All the characterization techniques of DSC (thermal transition point LCST), TGA (thermal stability and degradation), swelling (water percentage absorption), FT-IR (functional groups), SEM and AFM (morphology), XDR (structure and distribution), EDX (chemical analysis) were applied from the beginning of the project to analyze and evaluate the properties and obtain a characterization of different stages of the materials. Finnaly, its were obtaining “intelligent” films with thermal response, biocompatibility, resistant, flexibility and conformable. These applications can be applied as thermal sensors, drug delivery, wound relief, nanoactuators, etc. Also, to the development of flexible polymers for nanotechnology, biological sensors, smart membranes or flexible electronics.

Resumen

El presente trabajo doctoral consistió en el diseño y selección de los mejores materiales estímulo-sensibles basados en la elaboración de un sensor película de hidrogel con respuesta a la temperatura, utilizando radiación gamma para posibles aplicaciones de dispositivos biomédicos. Inicialmente ocho diferentes sistemas fueron probados para obtener la mejor relación de volumen, respuesta a la temperatura y propiedades para la formación de películas. Los sistemas se integraron de: Dos polímeros termo responsivos PNIPAAm y PNVCL, que fueron seleccionados ya que ambos tienen una temperatura crítica de solución baja (LCST) cerca a la temperatura del cuerpo humano (32 y 33 °C respectivamente). La adición de monómeros hidrofílicos de AAc, MAAc, DMAAm y HEMA se emplearon para modificar la LCST de los sistemas poliméricos para obtener valores cercanos a la temperatura corporal. El proceso de síntesis utilizado para obtener sistemas de hidrogeles fue la irradiación gamma con una dosis de 50 kGy (rango de dosis promedio de 10.5 kGy h⁻¹), debido a las grandes ventajas evitando el uso de agentes externos, iniciadores o residuos finales que pueden ser tóxicos, además de obtener productos finales estériles. Se obtuvieron cinco sistemas viables, con los cuales, se estableció la mejor relación de volumen (vol%) para el desplazamiento de la LCST cerca de los 37 °C y conservar el punto de transición termo-dinámico incluso con la adición de otros materiales para la formación de películas. Los mejores resultados fueron el poli(NIPAAm-co-DMAAm) con una LCST de 39.8 °C y otro relativamente cercano a 42.7 °C, el poli(NIPAAm-co-MAAc). Dichos sistemas se tomaron como base para la elaboración de películas de hidrogeles, a los cuales se adicionaron los monómeros (plastificantes) de MMA y EEM (aplicación en lentes de contacto y películas) para incrementar las propiedades mecánicas de los sistemas, obteniendo así películas de hidrogel de poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA), poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA) y poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM), en donde todos los sistemas mantuvieron la respuesta a la temperatura cerca de 37 °C (39, 38 y 40 °C). A pesar de esto, las propiedades mecánicas no fueron las ideales ya que las películas presentaron fragilidad y poca resistencia, por lo tanto, se adicionó un agente entrecruzante (EGDMA) para incrementar dichas propiedades. La mejora de estructura debido a la adición del entrecruzante dio como resultado tres películas flexibles de hidrogel con sensibilidad a la temperatura, biocompatibilidad, resistencia y adaptabilidad, aunque solo dos sistemas conservaron su LCST a 36 y 39 °C, el poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA) y el poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM) respectivamente. Además se estudió la incorporación de materiales conductivos dentro de la matriz para obtener películas responsivas con variación eléctrica debido a los cambios internos de la estructura pero la metodología (síntesis) de cobre y nanopartículas de plata no fue suficiente para

adicionar propiedades eléctricas al material. Todas las técnicas de caracterización como DSC (punto de transición de temperatura LCST), TGA (estabilidad térmica y degradación), hinchamiento (porcentaje de absorción de agua), FT-IR (grupos funcionales), SEM y AFM (morfología), DRX (estructura y distribución) y EDS (análisis químico), fueron aplicados desde el principio en el Proyecto para analizar y evaluar las propiedades, así como para obtener la caracterización de las diferentes etapas de los materiales. Concluyendo que se obtuvieron películas “inteligentes” con respuesta a la temperatura, biocompatibles, resistentes, flexibles y adaptables, siendo aplicables como sensores térmicos, liberadoras de fármacos, bandas de curación, nanoactuadores, entre otros. Además, para el desarrollo de polímeros flexibles en nanotecnología, sensores biológicos, membranas inteligentes o electrónica flexible.

ÍNDICE GENERAL

	Pág
1. Introducción	1
2. Objetivos	5
2.1. Objetivos generales	5
2.2. Objetivos particulares	5
3. Generalidades	6
3.1. Biomateriales	6
3.2. Hidrogeles	7
3.3. Polímeros estímulo-sensibles “inteligentes”	8
3.3.1. Respuesta térmica	9
3.3.2. Respuesta pH	11
3.3.3. NIPAAm	11
3.3.4. NVCL	11
3.3.5. Polisacáridos (biomimética)	11
3.3.6. Otros polímeros sintéticos	12
3.4. Polimerización	12
3.5. Radiación ionizante	12
3.5.1. Tipos de radiación	13
3.5.2. Radiación gamma	14
3.5.3. Ventajas	15
3.5.4. Métodos de irradiación	16
3.6. Películas y membranas	16
3.7. Sensores	18
3.7.1. Biosensores	19
3.7.1.1. Tipos de biosensores	20
3.7.1.2. Materiales y aplicaciones	20
4. Metodología experimental	23
4.1. Materiales	24
4.2. Purificación de reactivos	26
4.3. Irradiación con fuentes de cobalto 60	26
4.4. Síntesis de hidrogeles	26
4.5. Síntesis de hidrogeles de sistemas viables	28
4.6. Síntesis de películas de hidrogel	28
4.6.1. Tratamiento de moldes	29
4.7. Preparación de películas	30
4.7.1. Montaje de moldes	31
4.7.2. Sistemas irradiados	31
4.8. Caracterización de materiales	32
4.8.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	32
4.8.2. Pruebas de hinchamiento en agua	32

4.8.3. Espectroscopia de infrarrojo (FT-IR)	32
4.8.4. Análisis Termogravimétrico (TGA)	33
4.8.5. Microscopia electrónica de barrido (SEM)	33
4.8.6. Microscopia de fuerza atómica (AFM)	33
4.8.7. Difracción de rayos-X (DRX)	34
4.8.8. Espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDS)	34
4.8.9. Pruebas eléctricas	35
5. Resultados	37
5.1. Síntesis de hidrogeles	37
5.1.1. Hidrogeles	37
5.1.2. Hidrogeles termo-sensibles	37
5.1.2.1. Copolímeros viables	37
5.1.2.2. Películas de hidrogeles flexibles	39
5.1.2.3. Películas termo-sensibles con mejoras de estructura	41
5.1.2.4. Reacciones de formación de películas de hidrogel	44
5.2. Pruebas de caracterización	47
5.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	47
5.2.2. Pruebas de hinchamiento en agua	54
5.2.3. Dinámica de peso e hinchamiento	56
5.2.4. Espectroscopia de infrarrojo (FT-IR ATR)	57
5.2.4.1. Estudio de estabilidad de películas	61
5.2.4.1.1. Películas de hidrogeles en seco	62
5.2.4.1.2. Películas de hidrogeles en hinchado	63
5.2.5. Termogravimetría (TGA)	67
5.2.6. Microscopia electrónica de barrido (SEM)	72
5.2.6.1. Hidrogeles viables	72
5.2.6.2. Películas flexibles responsivas	74
5.2.7. Microscopia de fuerza atómica (AFM)	78
5.2.8. Difracción de rayos-X (DRX)	82
5.2.8.1. Tamaño de partícula	83
5.3. Evaluación de películas modificadas	86
5.3.1. Espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDS)	86
5.3.1.1. Análisis general de películas modificadas	87
5.3.1.2. Análisis puntual por zona	88
5.3.2. Conductividad	101
6. Conclusiones	103
Trabajo a futuro	105
Referencias	106
Anexos	112

Índice de figuras

	Pág
3.1 Biomateriales aplicados al cuerpo humano. De reemplazo, asistencia y mejora	7
3.2 Estructura de un hidrogel. a) Comportamiento de hinchamiento y b) Estructura química y enlaces de hidrogeno	8
3.3 Comportamiento de estructuras por un estímulo externo. a) Transición de fase y b) cambio interno de estructura.	10
3.4 Ejemplificación de la radiación ionizante, en donde se generan diferentes especies por interacción en el átomo. Además del comportamiento para una cadena polimérica en la generación de un sitio activo.	13
3.5 Decaimiento de celdas de cobalto (60)	15
3.6 Diagrama de la composición y estructuras de la piel humana	17
3.7 Diagrama eléctrico de una membrana celular	18
3.8 Ejemplos de materiales poliméricos flexibles, adaptables y con aplicaciones biomédicas	21
4.1 Inicio de la polimerización de monómeros responsivos por radiación ionizante, así como sus estados resonantes	24
4.2 Estructuras moleculares de monómeros termo-sensibles de a) NIPAAm y b) NVCL, monómeros hidrofílicos de c) AAc, d) DMAAm, e) MAAC y f) HEMA, monómeros plastificantes de g) MMA y h) EEM, y agente entrecruzante i) DMDCS	25
4.3 Preparación de moldes con DMDCS. Modificación para la desactivación superficial	30
4.4 Moldes de vidrio para la elaboración de películas/membranas responsivas	30
4.5 Montaje de moldes en soportes de irradiador gamma	31
4.6 Placas de vidrio irradiadas con los hidrogeles resultantes	31
4.7 Preparación de muestras con recubrimiento de oro para SEM y EDS (UNAM)	35
4.8 Preparación de muestras con recubrimiento de osmio para SEM y EDS (RIKEN)	35
4.9 Ejemplificación de la prueba de cuatro puntas para pruebas eléctricas	36
5.1 Formación de hidrogeles sensibles a la temperatura con diferentes relaciones (vol%) utilizando monómeros como: NIPAAm, NVCL, AAc, MAAC, HEMA y DMAAm. Se sintetizaron mediante radiación gamma con dosis de 50 y 100 kGy	39
5.2 Pruebas preliminares de la formación de películas mediante radiación gamma. Hidrogeles manipulables estériles	40
5.3 Se muestran las primeras películas mejoradas con incremento de flexibilidad y resistencia con base en materiales responsivos. Dichas películas fueron elaboradas mediante radiación gamma a dosis de 50 kGy	41
5.4 Formación total de películas/membranas responsivas. Con una dosis de radiación de 50 kGy en moldes de vidrio y marco de silicona	42
5.5 Medidas de las películas flexibles después de la formación e irradiación. Dimensiones de 7.5 x 7.5 x 0.1 cm	43
5.6 Formación de películas/membranas responsivas flexibles, resistentes y adaptables para los sistemas: NMAMX, NDEX y NDMX	44

5.7	Reacción de polimerización de hidrogeles responsivos por radiación gamma (NDMX)	45
5.8	Reacción de polimerización de hidrogeles responsivos por radiación gamma (NDEX)	45
5.9	Cadena polimérica de las películas de hidrogel con estructura 3D. a) Estructura molecular de NDMX y b) Estructura molecular de NDEX. Átomos grises para carbono (C), rojos para oxígeno (O), azules para nitrógeno (N) y los blancos para hidrogeno (H)	46
5.10	Termogramas de DSC del punto de transición termo-dinámico (LCST), de diversos sistemas viables de hidrogeles responsivos, elaborados a una dosis de radiación de 50 kGy. La LCST está indicada en las figuras por líneas punteadas. Los diferentes hidrogeles probados tienen diferentes relaciones copoliméricas con relaciones (v/v%) de: a) 50:50, b) 70:30, c) 80:20 y d) 90:10	50
5.11	Termogramas de DSC con LCST de las muestras: a) NMAM, b) NDM y c) NDE, elaborados a una dosis de radiación de 50 kGy. La LCST está indicada en las figuras por líneas punteadas, dichos sistemas conservan su punto termo dinámico de transición aun adicionando un plastificante al sistemas para mejoras de estructura (flexibilidad)	52
5.12	Termogramas de DSC de los sistemas responsivos (hidrogeles flexibles y adaptables) más cercanos a la temperatura fisiológica (37 C). Dosis de radiación de 50 kGy, se indica en cada figura la LCST (línea punteada). Se tiene los siguientes tres sistemas: a) NMAMX, b) NDMX y c) NDEX	54
5.13	Variación de peso y dinámica de hinchamiento para los sistemas NMAMX, NDMX y NDEX a diferentes concentraciones	57
5.14	Espectros de FT-IR de los sistemas termo responsivos obtenidos con una dosis de 50 kGy, y una relación de 80:20 (vol%). Los grupos funcionales principales están indicados en cada copolímero y bien especificados en la Tabla 5.10	59
5.15	Espectros de FT-IR para los sistemas de hidrogeles con plastificantes para la mejora de las propiedades mecánicas, con dosis irradiada de 50 kGy, y una relación de 87.5:7.5:5 (vol%). Se pueden observar las principales bandas de los grupos en la Tabla 5.11	61
5.16	FT-IR comparativo de los sistemas poliméricos responsivos de películas flexibles y adaptables. Dosis de 50 kGy. La muestras secas se mantuvieron a 70 °C durante 24 h y las muestras hinchadas fueron introducidas en agua destilada (milliQ) durante 12 h	64
5.17	FT-IR de comparativa entre las muestras seca vs hinchadas. Se enfoca en la sección pertinente al grupo hidroxilo por las condiciones de hinchamiento. Se observan ligeros desplazamientos de las bandas características por el exceso de agua libre en la muestra. a) Espectro de muestra NDMX, b) Espectro de muestra NDEX y c) Espectro de muestra NMAMX	65
5.18	Termogramas (TGA) de los distintos hidrogeles viables (NAA, ND, NHE, NMA y VD), con relaciones poliméricas (v/v%) de: a) 80:20 y b) 90:10. Esos copolímeros fueron sintetizados usando una dosis de 50 kGy	68
5.19	Termogramas TGA de sistemas mejorados con un plastificantes (MMA y EEM), con relaciones poliméricas (v/v%) de 87.5:7.5:5. Presentando comportamientos	69

	muy similares por su similitud en la composición química de los tres sistemas responsivo. Elaborados a una dosis de 50 kGy	
5.20	Termograma de análisis de TGA para películas responsivas con mejoras en sus propiedades mecánicas (flexibilidad, resistencia y adaptabilidad). Los sistemas fueron irradiados con una dosis de 50 kGy. Comportamiento térmicos similares para los tres sistemas	70
5.21	Imágenes de SEM correspondientes: a) poli(NIPAAm-co-AAc), b) poli(NIPAAm-co-DMAAm), c) poli(NIPAAm-co-HEMA), d) poli(NIPAAm-co-MAAc) y e) poli(NVCL-co-DMAAm). Estos sistemas se obtuvieron con una relación de copolímero de 80:20 (vol%) y dosis de 50 kGy	73
5.22	Imágenes de SEM correspondientes al sistema NMAMX (Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)) a) Borde de la muestra con un aumento de 500X, b) Superficie de la muestra a 10000X, c) Otro punto de la superficie a 10000X y d) Aumento máximo al borde a 12000X. Las imágenes fueron adquiridas a 5 kV con recubrimiento de oro y dosis de 50 kGy. Se observan pliegues en el borde y superficie de la muestra, así como porosidad y estructuras tipo hojuela	75
5.23	Imágenes de SEM correspondientes al sistema NDMX (Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)) a) Borde de la muestra con un aumento de 5000X, b) Superficie de la muestra a 12000X, c) Borde de la muestra a 12000X y d) Aumento máximo al borde a 15000X. Las imágenes fueron adquiridas a 5 kV con recubrimiento de oro y dosis de 50 kGy. Se observa una superficie casi plana de la muestra, poros pequeños y estructuras en forma de fibras	76
5.24	Imágenes de SEM correspondientes al sistema NDEX (Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)) a) Superficie y borde de la muestra con un aumento de 5000X, b) Superficie de la muestra a 12000X, c) Borde de la muestra a 12000X y d) Aumento máximo al borde a 12000X. Las imágenes fueron adquiridas a 5 kV con recubrimiento de oro y dosis de 50 kGy. Se observa una superficie casi plana de la muestra, poros pequeños y estructuras en forma de fibras	77
5.25	Morfología de películas de NMAMX por técnica de AFM a tres diferentes concentraciones 1) 1 mol L ⁻¹ , 2) 1.25 mol L ⁻¹ y 3) 1.5 mol L ⁻¹ . Además de aumentos a: a)10 μm, b)3 μm y c)1 μm de campo visual, denotando similitudes en la superficie de la muestra de estructuras semi-planas con pliegues grandes y poros	79
5.26	Morfología de películas de NDMX por técnica de AFM a tres diferentes concentraciones 1) 1 mol L ⁻¹ , 2) 1.25 mol L ⁻¹ y 3) 1.5 mol L ⁻¹ . Además de aumentos a: a)10 μm, b)3 μm y c)1 μm de campo visual, denotando similitudes en la superficie de la muestra de estructuras planas a fibrosa con pliegues y sin poros	80
5.27	Morfología de películas de NDEX por técnica de AFM a tres diferentes concentraciones 1) 1 mol L ⁻¹ , 2) 1.25 mol L ⁻¹ y 3) 1.5 mol L ⁻¹ . Además de aumentos a: a)10 μm, b)3 μm y c)1 μm de campo visual, denotando similitudes en la superficie de la muestra de estructuras planas a fibrosa con pliegues y sin poros.	81
5.28	Patrón de DRX de los copolímeros viables obtenidos usando una relación de 80:20 (vol%) y a una dosis de 50 kGy.	83

5.29	Patrón de difracción comparativo a diferentes concentraciones por parte del sistema VDM	84
5.30	Patrón de difracción del sistema VDM en comparación con los patrones de difracción de los diferentes monómeros que integran el sistema (cristalinos). Para denotar el comportamiento y desplazamientos de ángulo al formar el polímero amorfo	84
5.31	Patrón de DRX de NVCL con refinamiento Reitveld para simular el tamaño de partícula del sistema	85
5.32	Simulación del tamaño de partícula para la NVCL. Con un tamaño aproximado de 2 nm	85
5.33	Muestras analizadas por SEM y EDX con modificación de Ag y Cu. a) Imagen de SEM con todas las muestras a 8 kV y 20 X de aumento, b) Espectro de EDX (1000sec) con todas las muestras y análisis de elementos de Ag y Cu, y c) Imagen de mapeo de elementos por EDX	87
5.34	Muestra NDMX – Ag (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	88
5.35	Espectro de EDS de la muestra NDMX – Ag (borde) a 200X, 8kV, and 1000s. Pico a 2.98 keV Para plata (Ag L). Análisis cualitativo	89
5.36	Muestra NDMX – Ag (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	89
5.37	Espectro EDS de la muestra NDMX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV, and 1000s. Pico a 2.98 keV para plata (Ag L). Análisis cualitativo	90
5.38	Muestra NDEX – Ag (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	91
5.39	Espectro de EDS de la muestra NDEX – Ag (borde) a 200X, 8kV y 1000s. Pico a 2.98 keV para plata (Ag L). Análisis cualitativo	92
5.40	Muestra NDEX – Ag (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	92
5.41	Espectro de EDS de la muestra de NDEX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s. Pico a 2.98 keV para plata (Ag L). Análisis cualitativo	93
5.42	Muestra NDMX – Cu (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de cobre (Cu L - verde), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	94
5.43	Espectro de EDS de la muestra NDMX – Cu (borde) a 200X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo	95
5.44	Muestra NDMX – Cu (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de	96

	cobre (Cu L - verde), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	
5.45	Espectro de EDS de la muestra NDMX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo	97
5.46	Muestra NDEX – Cu (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de cobre (Cu L - azul), c) distribución de silicio (Si K – rosa), d) osmio (Os M – verde), e) oxígeno (O K – amarillo) y f) carbón (C K – verde)	97
5.47	Espectro de EDS de la muestra NDEX – Cu (borde) a 200X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo	98
5.48	Muestra NDEX – Cu (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de cobre (Cu L - verde), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo)	99
5.49	Espectro de EDS de la muestra NDEX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo	99
5.50	Pruebas conductivas para las muestras NDMX y NDEX con modificaciones de Ag y Cu (café y azul). Fijadas y colocadas sobre un porta muestra. Se utilizo el arreglo de cuatro puntas (4 probe) para hacer mediciones, punta de platino ajustables. Algunas sufrieron cambios por la inducción eléctrica	101

Índice de tablas

	Pág
3.1 Estructura química de polímeros sintéticos y con carga	9
3.2 Características principales de los elementos de radiación ionizante	14
3.3 Relaciones de energía y valores de radiación	15
3.4 Clasificación general de los sensores (aplicación biomédica)	19
3.5 Tipos de sensores (interface)	19
4.1 Proporción de los materiales para la preparación de los hidrogeles termo-responsivos	27
4.2 Picos de energía correspondientes a los elementos contenidos en las películas de hidrogel por análisis de EDX	34
5.1 Relación para la preparación de los sistemas viables	38
5.2 Relación de hidrogeles responsivos (sistemas viables y mejorados con LCST cercano a 37 °C)	40
5.3 Descripción de materiales con plastificantes para la formación de películas/membranas responsivas a diferentes concentraciones	42
5.4 Copolímeros viables obtenidos por irradiación gamma (50kGy). Códigos experimentales, respuesta térmica de LCST y propiedades	49
5.5 Hidrogeles viables con la incorporación de los plastificantes MMA y EEM, irradiados a 50 kGy. Códigos experimentales, respuesta térmica (LCST) y propiedades	51
5.6 Películas responsivas (hidrogeles flexibles y adaptables) con mejoras mecánicas, sintetizadas mediante irradiación gamma (50kGy). Códigos experimentales, la LCST (respuesta térmica) y sus propiedades	53
5.7 Relación de hinchamiento para cada sistema polimérico	55
5.8 Relación de hinchamiento límite de los hidrogeles modificados con un elemento plastificante (MMA y EEM)	55
5.9 Hinchamiento comparativo por diferencia de concentración en los sistemas poliméricos con mejoras mecánicas y formación de películas responsivas	56
5.10 Análisis de FT-IR de hidrogeles copoliméricos, relación de 80:20 (vol%) y dosis de 50 kGy. Grupos funcionales principales de muestras viables	58
5.11 FT-IR de hidrogeles flexibles, con mejoras de monómeros MMA y EEM (1ra formación de películas/membranas). Dosis de radiación de 50 kGy	60
5.12 FT-IR de hidrogeles flexibles adaptables y resistentes en estado seco. Dosis de radiación de 50 kGy	62
5.13 Análisis FT-IR de hidrogeles flexibles adaptables y resistentes en estado hinchado. Las principales bandas características se conservaron y fueron elaborados con una dosis de radiación de 50 kGy	63
5.14 Bandas características de FT-IR de muestras secas e hinchadas. Comparativa de picos desplazados y suprimidos por la cantidad de agua libre dentro de la matriz de cada sistema. Distinción de enlaces O-H en cada una de las muestras para NMAMX, NDMX y NDEX (radiación de 50 kGy)	66
5.15 Estabilidad térmica por parte de los diferentes sistemas de hidrogeles (50 kGy)	68

Índice de figuras y tablas

5.16	Estabilidad térmica de los sistemas de hidrogeles con mejora mecánica usando MMA y EEM a 50 kGy	70
5.17	Estabilidad térmica por parte de los NMAMX, NDMX y NDEX de hidrogeles responsivos (películas finales) (50 kGy)	71
5.18	Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Ag (borde) a 200X, 8kV, and 1000s	89
5.19	Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s	90
5.20	Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Ag (borde) a 200X, 8kV y 1000s	92
5.21	Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV t 1000s	93
5.22	Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Cu (borde) a 200X, 8kV y 1000s	95
5.23	Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s	97
5.24	Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s	99

1. Introducción

La inspiración para nuevos sistemas proviene de cualquiera de los cinco sentidos que utilizamos para interactuar o desenvolvemos en un ambiente, tal como un sonido, textura o movimiento gracias a la observación y estudio de diferentes especies biológicas. El humano siempre se ha estado fascinado por la naturaleza, lo que ha llevado a un esfuerzo constante por tratar de imitarla. Los rápidos avances en la ciencia y tecnología han hecho que se desarrollen sistemas más allá que solamente una imitación de la misma. Las capacidades y adaptaciones de los mecanismos provenientes de ella, han ayudado a entender algunos de sus fenómenos promoviendo el desarrollo de nuevos dispositivos y técnicas con el fin de mejorar su entendimiento. Esta conjunción de áreas se denomina como biomimética o tecnología bioinspirada (Mukherjee, 2010).

La visión actual de los sistemas bioinspirados pretende dotar de nuevas características a la instrumentación analítica química y bioquímica existente con el fin de incluir: medidas in situ con obtención de información en tiempo real, robustez y análisis simultáneos entre otros. Para ello, se hace necesaria la utilización de dispositivos con nuevos materiales, tamaño reducido, bajo consumo, biocompatibles, así como de bajo costo. (Toumazou, 2008).

La innovación y el desarrollo de materiales novedosos como los polímeros que son capaces de interactuar dentro de diferentes medios de forma “inteligente” (estímulo-sensible) son sumamente atractivos para la mejora y funcionalización de componentes o de micro y nano

dispositivos, ya que a estos niveles la detección, reconocimiento o actuación pueden ser modificables y/o ajustables (Peppas and Langer, 1994). Materiales como los polímeros han sido de gran interés por características como biocompatibilidad, permitiendo su uso en el desarrollo de biosensores in vivo, el monitoreo y liberación de fármacos, por mencionar algunos (Hoffman, 2013; Turner, Anthony PF; Wilson, 1989).

En las últimas décadas el uso de distintos materiales para diversas industrias como la aeroespacial, química, metalurgia, automotriz, farmacéutica y médica entre otras, a hecho que estos tengan un diseño con propiedades específicas, esto debido a que pueden responder a temperatura, pH, campo eléctrico, etc., al recibir un estímulo externo, dichos sistemas son llamados polímeros estímulo-sensibles o “materiales inteligentes”. Los polímeros estímulo-sensibles tienen como principal característica la modificación de su estructura debido a un pequeño estímulo externo o que depende del medio en el que se encuentren. Los estímulos pueden ser (Bajpai et al., 2011; Biazar et al., 2010; Contreras-García et al., 2008; Hoffman, 2013; Peppas et al., 2006; Ulanski and Rosiak, 1999):

- Térmicos
- pH
- Presión (física)
- Metabólicos (química)
- Magnéticos
- Eléctricos
- Radiación (ópticos)
- Electromagnéticos

La estimulación provoca cambios en el material que se manifiestan en la modificación de su estructura, volumen, superficie, solubilidad y en ciertas ocasiones pueden identificarse de forma visual (turbio-traslucido y viceversa) (Muñoz-Muñoz et al., 2015). Dichos polímeros “inteligentes” están basados en materiales de bajo costo y fácilmente ajustables comparados con los metales o cerámicos, estas características han hecho avanzar y emerger nuevas corrientes en la ciencia de la micro y nano escala, trabajando a niveles macromolecular o incluso a escalas moleculares (ingeniería de materiales), por lo tanto, la necesidad de llevar a cabo mejores diagnósticos en los sistemas de cuidados a la salud. Los avances en la tecnología han llevado a evolucionar el uso de los biomateriales desde materiales simples de recubrimiento hasta diseños con precisión molecular para un aplicación específica, cumpliendo con sistemas biológicos basados en la biomimética. Esto ha llevado a producir dispositivos médicos para el apoyo en el diagnóstico (sensores) y/o en el tratamiento de enfermedades. Los sensores desarrollados con base en polímeros conductores han conectado y expandido la forma de su uso, así como han logrado satisfacer los requerimientos para análisis biológicos avanzados empleando arreglos con multiparámetros, proporcionando una alta cantidad de información y permitiendo aplicaciones con alto grado de miniaturización (Geetha et al., 2006; Ramanavičius et al., 2006; Toshima, 2002).

En el año de 1978 Hirokawa y Tanaka fueron los primeros en probar la existencia de la fase de transición (TF) de volumen para materiales estímulo-sensibles. La N-isopropilacrilamida (NIPAAm) en agua, se identificó como un gel termo-sensible (Ward and Georgiou, 2011). Para 1989, Ito et al. sintetizaron y demostraron que los geles sufren de colapso en su estructura por un

incremento de temperatura. Dicha producción de geles, derivó y estableció que estos polímeros tienen una temperatura de transición específica y que la diferencia de diseños llevó a que los geles contarán con varios puntos de temperatura de transición (Liu et al., 2009).

Uno de los polímeros más usados por su biocompatibilidad y propiedades termo-responsivas es la NIPAAm, este hecho ha motivado que sea empleado para preparar superficies inteligentes, así como interfaces. Su característica termo-sensible ha sido utilizada ampliamente en los campos de liberación de fármacos, ingeniería de tejido, liberación de ADN e inmovilizador biomolecular (Alvarez-Lorenzo and Concheiro, 2014; Francis Suh and Matthew, 2000; Hyun et al., 2014; Klouda, 2015; Langer and Peppas, 2003). Este polímero presenta un punto crítico bajo de transición (LCST) de 32 °C (Arndt et al., 2001; Knipe and Peppas, 2014; Liu and Gong, 2000; Vogt and Sumerlin, 2008; Yin et al., 2006), de gran importancia porque está por debajo de la temperatura del cuerpo humano (37 °C) y al estar en contacto con la temperatura corporal se presentará el estímulo y/o liberación esperada, siendo este último punto importante para una aplicación biomédica. Dicho punto de transición puede ser modificado, incorporando un comonomero con propiedades que modifique su estado hidrofílico por hidrofóbico, dependiendo de los grupos funcionales (Hoffman, 2013; Lorenzo et al., 2015; Peppas et al., 2006).

El desarrollo de la piel artificial ha tenido avances significativos imitando las capacidades de la piel humana mediante la fabricación de redes multisensoriales complejas que se han utilizado en aplicaciones de sistemas inteligentes autónomos, diagnósticos médicos y dispositivos protésicos. La piel humana es el órgano sensorial más grande del cuerpo humano, siendo esta una barrera física protectora, reguladora de temperatura y que nos permite interactuar de distintas formas con el medio. Dicho órgano nos permite percibir distintas señales de forma táctil, como las formas o texturas, modificaciones o grados de presión, así como variaciones de temperatura. Recientemente, la piel artificial puede atribuírsele grandes capacidades sensoriales, constituyendo una red de sensores integrados que pueden percibir los estímulos externos (Rice and Albrecht, 2017), por lo que se le denomina en la literatura como piel sensitiva, piel inteligente o más comúnmente piel electrónica (Webb et al., 2013). Teniendo en cuenta que la aplicación en la medicina de sensores en la piel poseen una gran ventaja en el monitoreo y diagnóstico de enfermedades (Tejin and Wikander, 2005).

La combinación de materiales para dispositivos electrónicos orgánicos, es de gran valor, ya que elimina las limitantes de solo diseñarlos para un tipo de forma, al agregar elementos que los vuelvan flexibles, modifiquen la estructura de desarrollo y además no perjudiquen las capacidades conductoras. Como lo mencionan en los trabajos de Sekitani et al., 2009, Rogers et al., 2010 y Someya et al., 2008; la creación de la electrónica flexible es un gran reto dentro del área de ciencia e ingeniería de materiales, siendo una parte importante para el desarrollo de dispositivos médicos, sensores flexibles y materiales conductores elásticos para las áreas médico-biológicas y nanotecnológicas.

Las últimas investigaciones en dispositivos artificiales han llevado a incorporar sensores químicos y biológicos en substratos flexibles (Lin et al., 2016). Donde algunos objetivos es la medición de líquidos y gases por medio de lenguas y narices electrónicas. Otras modalidades importantes son los cambios térmicos con variantes como la biocompatibilidad, soporte mecánico y auto alimentación (Schwartz et al., 2013). Además las aplicaciones en BioMEMS, diagnóstico y

detección en tiempo real de ADN, así como en la implementación control en microfluidica, biosensores/bioactuadores, nano sensores, nano actuadores, sensores musculares entre otros (Hwang et al., 2016; Lin et al., 2016; Park et al., 2016; Webb et al., 2013; and Samchenko et al., 2011).

El trabajo tuvo como inicio la bioinspiración por parte de un sistema con propiedades termo-eléctricas (sistema electroreceptor). La integración de las diversas áreas como la biología, física, química, biomédica e ingeniería han generado así la combinación de materiales estímulo sensibles con materiales mecánicamente flexibles para generar un dispositivo biomédico con una respuesta a la temperatura similar a la temperatura corporal, además de conjuntar las propiedades como biocompatibilidad, flexibilidad, resistencia y adaptabilidad. El uso de radiación ionizante como modificador de sistemas poliméricos proporciona ventajas ya que es posible controlar los niveles de reticulación, además de obtener materiales estériles para aplicaciones biomédicas. Además de estudiar la incorporación de materiales conductores que incorporen y den como resultado cambios en la estructura interna que puedan ser medibles, obteniendo un material con propiedades termo-eléctricas para aplicaciones en sensores térmicos, películas flexibles, nanoactuadores, entre otras.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Sintetizar hidrogeles en forma de películas termo-sensibles con respuesta cercana a la temperatura del cuerpo humano, para permitir el desarrollo de un dispositivo biomédico flexible y adaptable capaz de detectar cambios de temperatura en regiones del cuerpo humano.

2.2. Objetivos Particulares

- Sintetizar copolímeros termo-sensibles (inteligentes) por medio de radiación ionizante (radiación gamma), que contengan N-isopropilacrilamida o N-vinilcaprolactama copolimerizados con ácido acrílico (AAc), hidroxietilmetacrilato (HEMA), N-dimetilacrilamida (DMAAm), y ácido metacrílico (MAAc).
- Sintetizar los copolímeros a diferentes dosis de irradiación en el intervalo de 25 a 100 kGy, para obtener las condiciones óptimas con el mayor rendimiento posible, y establecer este parámetro para la formación de películas.
- Evaluar la respuesta a temperatura de los sistemas poliméricos para encontrar la LCST mediante DSC de las muestras previamente hinchadas a una velocidad de calentamiento de $1\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.
- Caracterización de los polímeros termo-responsivos y termo-eléctricos a lo largo de las distintas etapas mediante las técnicas de espectroscopia de infrarrojo con reflectancia total atenuada (FT-IR ATR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), hinchamiento limite, difracción de rayos-X (DRX), microscopia de fuerza atómica (AFM) y microscopia electrónica de barrido (SEM).
- Estudiar la posible incorporación de un elemento conductor al copolímero termo-sensible.
- Evaluar la integración de elementos conductores mediante espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDS) y conductividad en las películas termo-sensibles modificadas.

3. Generalidades

3.1. Biomateriales

Un biomaterial se define como aquella sustancia o conjunto de sustancias de origen natural o sintético que tienen el objetivo de ser utilizado por un periodo indeterminado, en sistemas parciales o completos, los cuales cumplan con la función de tratar, remplazar o aumentar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo, esto sin causar alguna reacción adversa de forma local o toxicidad dentro de sistema (Rosiak et al., 1995). Por lo tanto, se busca que la función de los biomateriales sea la de ser implantados de forma corta o prolongada con base a su aplicación, además de poder usarse de forma externa. Siendo estos factores y la aplicación deseada la que determinará el diseño de un biomaterial particular. En el área de dispositivos médicos, se emplean de gran manera para la reparación de sistemas esqueléticos (prótesis e implantes dentales), en la funcionalidad de sistemas cardiovasculares (stent), y en la reparación y rehabilitación de sentidos, así como entrenamientos médicos. Teniendo un amplio campo de aplicación para el diseño y desarrollo de mejores materiales (Ratner et al., 2004; and Langer and Peppas, 2003). Algunos ejemplos se presentan en la Figura 3.1.

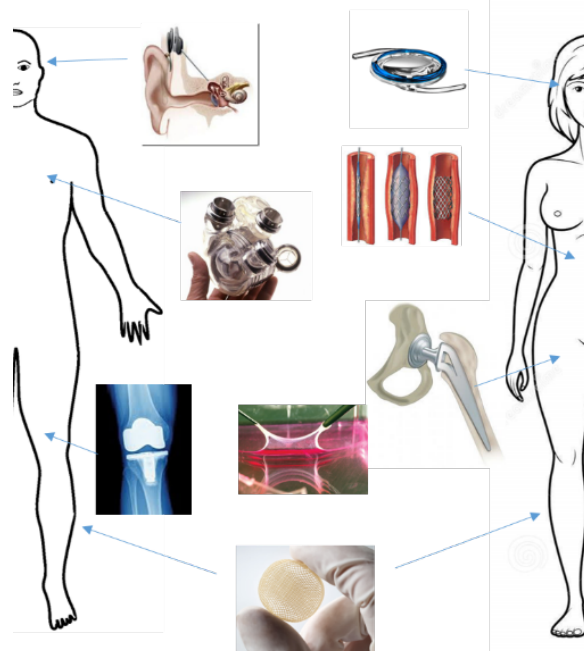


Figura 3.1. Biomateriales aplicados al cuerpo humano. De reemplazo, asistencia y mejora

3.2. Hidrogeles

Los hidrogeles están formados de una matriz polimérica con una estructura tri-dimensional (3D), estas redes contienen polímeros con propiedades hidrofílicas, siendo una de sus capacidades principales la absorción de grandes cantidades de agua o de otros fluidos biológicos, esto sin perder su forma y sin disolverse bajo condiciones fisiológicas (Maitra and Shukla, 2014). Históricamente estos son los primeros biomateriales que se diseñaron para el uso directo en el cuerpo humano. La Figura 3.2 muestra el comportamiento del hidrogel, así como la interacción de los enlaces de hidrógeno.

La utilización de hidrogeles tiene una práctica común en la clínica y en cierta parte de la investigación y medicina experimental, en donde se incluye la liberación de fármacos, diagnóstico, inmovilización celular, separación biomolecular y en la ingeniería de tejidos y regeneración (Rosiak et al., 1995). Esperándose el desarrollo y creación de nuevos dispositivos para estas áreas biomédicas. Sabiendo que se tienen algunas desventajas por las limitantes en su conformación estructural, además de una respuesta lenta a estímulos externos y malas propiedades mecánicas. Pero que se tienen mejoras de forma biomecánica al modificar la síntesis por injertos poliméricos y por mezclas con redes interpenetradas (IPN).

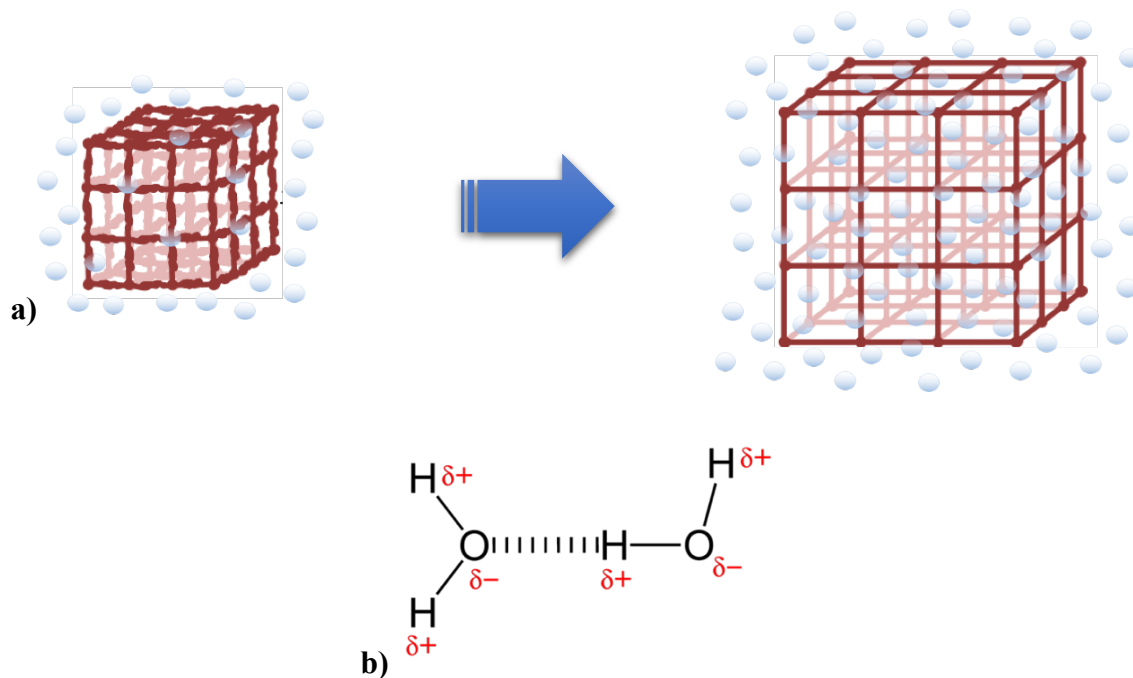


Figura 3.2. Estructura de un hidrogel. a) Comportamiento de hinchamiento y b) Estructura química y enlaces de hidrógeno

3.3. Polímeros estímulo-sensibles “inteligentes”

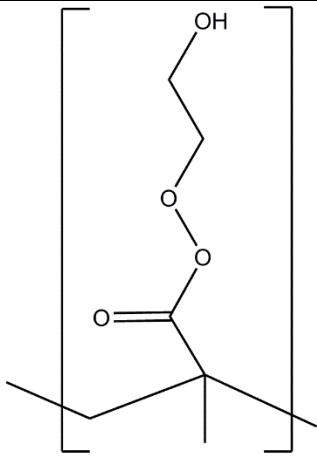
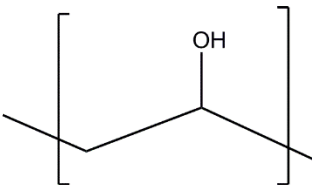
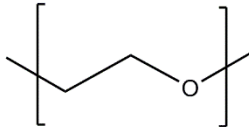
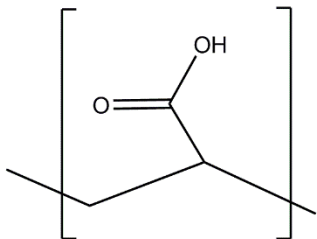
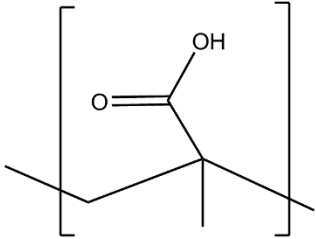
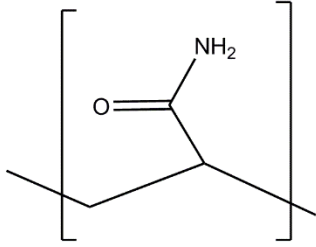
Los polímeros están conformados por dos o más unidades pertenecientes a un monómero, esta repetición en la cadena permite que dichos materiales pueden adquirir diversas formas, ya sea de una forma lineal, por ramificaciones o reticulado. Generalmente, los polímeros se clasifican por su reacción ante la temperatura, los termoplásticos tienen la capacidad de cambiar su forma y estructura debido al incremento de temperatura (generación de calor), la cual hace que las cadenas tengan fluidez y que puedan adaptarse a diferentes formas de manera reversible, además de que al bajar su temperatura pueden regresar a su estado sólido. Por otro lado, los termoestables con un comportamiento de manera similar se someten a calentamiento para hacer que las cadenas se modifiquen, con el inconveniente de que su cambio de forma no es reversible, ya que estos tienen un punto de “curación” del cual no se puede hacer modificaciones. Ambos tipos al seguir incrementando la temperatura presentan un punto de degradación del material (Rosen, 1993).

Los polímeros estímulo-responsivos han sido estudiados y desarrollados por más de tres décadas, dando nuevos y diversos resultados de materiales adaptables. Dichos materiales tienen la propiedad de modificar su estructura interna de manera abrupta y reversible, debido a un estímulo externo en el medio. Sus propiedades pueden verse alteradas debido a estímulos como la temperatura, humedad, pH, campos eléctricos y magnéticos, presión, entre otros. Algunos de estos pueden cambiar de color, forma, resistencia o potencial (Rosiak and Ulanski, 1999; Schwartz, 2009).

Las aplicaciones para las cuales se utilizan los polímeros estímulo-sensibles han ido en aumento, desde nuevos materiales para la construcción de aeronaves o barcos, en implantes dentales o prótesis, adhesivos, cultivo celular, dispositivos médicos, fibras, dispositivos

electrónicos, entre muchos más. En la Tabla 3.1 se mencionan algunos ejemplos de los polímeros más utilizados, también otros ejemplos se mencionarán más adelante dependiendo de sus propiedades.

Tabla 3.1. Estructura química de polímeros sintéticos y con carga (Langer and Peppas, 2003).

Polímeros neutros		
		
PHEMA	PVA	PEG
Polímeros iónicos		
		
PAAc	PMAAc	PAAm

3.3.1. Respuesta térmica.

Los polímeros estímulo-sensibles a la temperatura presentan un punto crítico de temperatura, el cual se le denomina temperatura de solución crítica inferior (LCST siglas en inglés), esta característica muestra que a temperaturas por debajo de dicho punto (LCST) los polímeros son solubles (miscible) en el medio. Por otro lado, el caso contrario mostrado con temperaturas por encima de la LCST, dichos polímeros se vuelven insolubles dentro del medio. También se presenta otro caso donde hay un punto superior de temperatura (UCST siglas en inglés) presentando un comportamiento de solubilidad inverso. Para materiales estructuralmente entrecruzados (no solubles), dicho punto de transición se ve reflejado con el hinchamiento o colapso de la estructura, siendo esto con capacidad de ser reversible. Es posible hacer un mejor análisis del fenómeno, donde el sistema de energía libre es representado por la ecuación de Gibbs (Ec. 1), en esta se puede apreciar que la separación de fase es favorecida con el incremento de la

temperatura debido a la entropía del sistema, por consiguiente, la no solubilidad del material hace que el agua tenga mayor entropía.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Ec. 1}$$

donde G es la energía libre de Gibbs, H la entalpia, T temperatura y S la entropía.

Un punto muy importante que se busca para las aplicaciones biomédicas es que la LCST presente un cambio cercano a la temperatura fisiológica (37 °C), teniendo así algunos monómeros que ya tienen una utilización común para estas aplicaciones. El monómero más utilizado es el N-isopropil acrilamida (NIPAAm), que presenta en su forma de polímero (PNIPAAm) una LCST de 32 °C (Beija et al., 2011 and Zadrazil and štepanek, 2010) y que de forma similar la N-vinilcaprolactama (NVCL) ha aumentado su utilización, y que de misma forma el polímero (PNVCL) tiene una LCST muy similar a 33 °C (Beija et al., 2011, Zadrazil and štepanek, 2010, and Yin et al., 2006) aunque teniendo un comportamiento contrario en cuanto al peso y longitud de la cadena (Rice and Albrecht, 2007). También se encuentran algunos otros polímeros con propiedades termo-responsivas como son: el poli(N,N- dietil acrilamida) (PDEAAm) con una LCST de rango 25 – 32 °C (Vihola et al., 2007 and Vihola et al., 2008), el poli(2-(dimetilamino)etil metacrilato) (PDMAEMA) con una LCST alrededor de 50 °C (Butun et al., 2001) y el poli(etilen glicol) (PEG) con una LCST cercana a los 85 °C (Kim et al., 2006, Hu et al., 2010, and Yoon et al., 2010).

Distintos trabajos se han realizado para demostrar las características de cambio de un estado hidrofílico a hidrofóbico, dando así lugar a la modificación de sus transiciones de fase (Zadrazil and štepanek, 2010, and Yin et al., 2006). En una investigación reportada por T. Liu et al., 2009, nos muestra un análisis de los diferentes monómeros con sus respectivos valores de temperatura de transición de fase, obteniendo así la información para la selección pertinente del sistema.

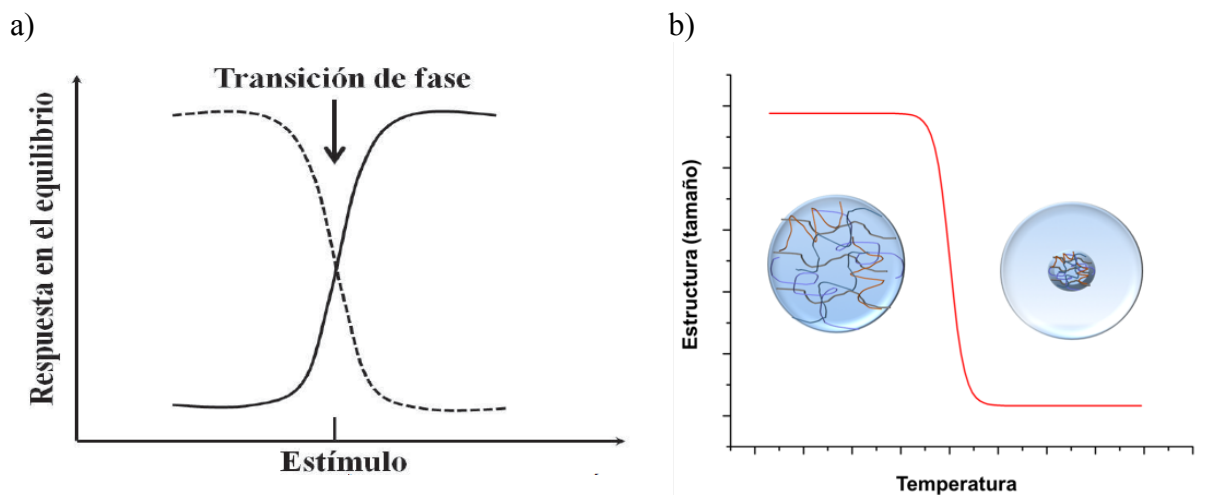


Figura 3.3. Comportamiento de estructuras por un estímulo externo. a) Transición de fase y b) cambio interno de estructura.

3.3.2. Respuesta pH

Los polímeros pH responsivos tienen dentro de su estructura grupos amino y carboxilo, estos polímeros una vez ionizados sufren de un cambio hidrodinámico dentro de la estructura, modificándola para incrementar su capacidad de retención de agua. Toda esta función depende del pK_a del mismo material ya que esto regula el rango de pH de reacción.

Para estos polímeros el punto de cambio de transición (transición de fase) se le denomina como pH crítico siendo este su punto de sensibilidad y que puede ser ajustado o modificado dependiendo la combinación con otros monómeros, además estos también pueden adquirir una respuesta dual (Verestiuc et al., 2004). Teniéndose como ejemplos claros al PVA y al PAAc con pH crítico de entre 5 y 6, este último altamente reactivo y que puede ser combinable con NIPAAm para tener un material sensible a la temperatura y pH (Ruiz et al., 2007).

De entre sus aplicaciones más comunes se encuentra la liberación de fármacos y terapias proteicas a lo largo de órganos como el intestino (liberación prolongada) poli(NIPAAm-co-MAAc) (Brazel and Peppas, 1996), algunos otros como el poli(MA-co-DMAEMA) más específicos como liberadores de insulina (Varshosaz and Falamarzian, 2001, and Shivakumar et al., 2004), además de otros hidrogeles sensibles a pH con base en polipéptidos, proteínas y polisacáridos (Chiu et al., 1999).

3.3.3. N-isopropil acrilamida (NIPAAm)

La N-isopropil acrilamida es un monómero utilizado ampliamente en el área biomédica en aplicaciones como liberación de fármacos, soporte, membranas, sensores y biosensores, entre otros (Ju et al., 2001; Yin et al., 2006). En su formación de homopolímero (PNIPAAm) tiene la propiedad de responder a una temperatura de transición de fase a los 32 °C (LCST) cercana a la del cuerpo humano, no es biodegradable y generalmente se sintetiza por polimerización de radicales libres (Feil et al., 1993; Shi et al., 2006; Brazel and Peppas, 1996).

3.3.4. N-vinilcaprolactama (NVCL)

De forma similar, el monómero de N-vinilcaprolactama que contiene grupos carboxílicos hidrofílicos y amidas con características de ser soluble en agua, no adhesivo, sensible a la temperatura y biocompatible. Este es utilizado de gran forma en el área biomédica en liberación de fármaco, adhesión celular, ingeniería de tejidos, entre otras (Shubo et al., 2009; Ling et al., 2012). Aunque con menos regularidad que el NIPAAm, teniendo características muy similares de respuesta a la temperatura, con una LCST alrededor de 33 °C pero de comportamiento contrario con base en su estructura (Beija et al., 2011).

3.3.5. Polisacáridos (biomimética)

Los polisacáridos son polímeros de elementos de origen orgánico y que están constituidos por unidades repetitivas de monosacáridos (equivalente a monómeros), de igual forma presentan pesos moleculares elevados y se unen mediante enlaces glucosídicos. La formación de dichas moléculas se presenta a lo largo de diversos órganos sensoriales en las distintas especies (Francis

and Matthew, 2000). La base natural de los polímeros (sintéticos) provienen de la formación de polisacáridos, pudiéndose observar las similitudes en la estructura de forma lineal o ramificada. Teniendo como ejemplos al glucógeno que cuenta con una estructura muy ramificada (almacenamiento), y por otro lado el almidón que está formado por cadenas α -glucosídicas se deriva de homopolímeros (glucosano). Otro ampliamente utilizado para membranas liberadoras de fármaco es el quitosano, polisacárido lineal derivado de la quitina que se encuentra en el esqueleto de los invertebrados (Klouda, 2008).

3.3.6. Otros polímeros sintéticos

Otros hidrogeles importantes con aplicaciones biomédicas se encuentran: el poli(óxido de etileno) (PEO) formando un copolímero de tribloque con el poli(óxido de propileno) (PPO) dando al (PEO-PPO-PEO) con propiedades responsivas que comercialmente se le conoce como Pluronic® formando micelas con una temperatura crítica (Bajpai et al., 2011; Langer and Peppas, 2003). El PEG que combinado con un poliéster biodegradables o con el poli(ácido glicólico-co-láctico) (PLGA) obteniéndose hidrogeles responsivos duales biocompatibles y degradables (Hyun et al., 2014; Klouda, 2015). Los poli(organo)fosfocenos con respuesta a la temperatura y como agente de contraste en imágenes de resonancia magnética (RMN) y las aplicaciones ya mencionadas, ya que sus productos son biodegradables. Y el DMAEMA que de igual forma responde a la temperatura y que en combinación con alginato y óxidos sódico da pH sensibilidad (Klouda, 2015).

3.4. Polimerización

La polimerización consiste en un proceso químico en el cual distintos elementos en este caso monómeros o reactivos se agrupan de manera química para formar moléculas de gran peso, ya sea en cadenas lineales o macromoléculas. Existe una división dependiendo del tipo de polimerización, un grupo pertenece a la reacción por adición, en la cual, la interacción es directa en un doble enlace, y la otra por condensación que es entre moléculas polifuncionales. El mecanismo de reacción por parte de la formación de polímeros de adición consiste en la iniciación, propagación y terminación, las cuales se derivan en radicales libres, iónica y catiónica. La polimerización por radicales libres se lleva a cabo por la apertura del doble enlace, generando así un radical libre y continuando con el proceso de formación (reacción en cadena), así derivando las reacciones entre monómeros y radicales.

3.5. Radiación ionizante

Los materiales están constituidos por átomos y que, al ser expuestos a un tipo de radiación ionizante, se da una interacción con los electrones de los orbitales con una probabilidad de ocurrencia que dependerá del tipo y de la energía de la radiación, y de misma forma de la naturaleza del material (Burillo and Ogawa, 1985; Kabanov et al., 2009). Teniendo un resultado de excitación y/o de ionización de los átomos. Las altas energías que son producidas por este tipo de radiación crea sitios activos en las cadenas poliméricas (ionización), siendo estos sitios donde se realizan las

reacciones químicas para la formación de otros materiales como los copolímeros (enlaces covalentes).

Los primeros experimentos aplicados a materiales poliméricos fueron con polímeros hidrofílicos y radiación de entrecruzantes, además para el caso de hidrogeles se realizaron análisis de topología, mecanismos de reacción y parámetros de radiación (Rosiak et al., 1995). De las primeras personas que desarrollaron fundamentos para la física y química de radiaciones de polímeros fueron escritos por Charlesby y Chapiro (Charlesby, 1960, and Chapiro, 1962). Otros trabajos se presentaron posteriormente por parte de Kaetsu y Hoffman (Kaetsu, 1981; Hoffman, 1981) con gran interés de aplicar en el campo de la biomedicina, siendo la modificación por técnicas de radiación una aplicación potencial para las mejoras de biomateriales

La Figura 3.4, muestra un ejemplo de la creación de sitios activos en la radiación de polímeros, además de los tipos de radiación ionizante.

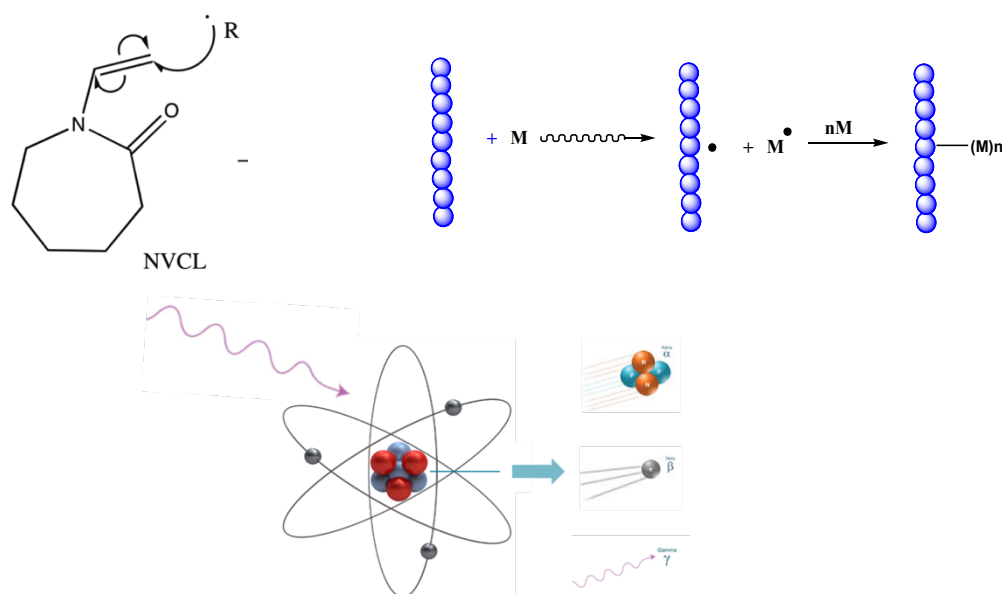


Figura 3.3. Ejemplificación de la radiación ionizante, en donde se generan diferentes especies (alfa, beta y gamma) por interacción en el átomo. Además del comportamiento para una cadena polimérica en la generación de un sitio activo.

3.5.1. Tipos de radiación

Los tipos de radiación ionizante utilizados son: partículas alfa, beta y radiaciones electromagnéticas.

- *Partículas alfa (α)*

Las partículas α que son fácilmente absorbidas por la materia, tienen una energía entre los 3 – 9 MeV y son emitidas por los núcleos del átomo.

- *Partículas beta (β)*

Dichas partículas corresponden al electrón, siendo que la masa de este es mínimamente cuantificable (despreciable), ya que corresponde a la relación de masa con un protón de 1/1836 y para el neutrón de 1/1834.

- *Radiaciones electromagnéticas (gamma)*
Estas partículas corresponden a fotones emitidos, y que estos provienen del núcleo del átomo

La Tabla 3.2 contiene las características de cada una de las partículas, distinguiendo su composición, estructura, entre otros.

Tabla 3.2. Características principales de los elementos de radiación ionizante

Características	Partícula Alpha	Partícula Beta	Partícula Gamma
<i>Símbolo</i>	α	β	γ
<i>Composición</i>	2 protones 2 neutrones	1 electrón	1 fotón
<i>Estructura</i>	Núcleos de Helio	Electrón (alta energía) de movimiento rápido	Radiación electromagnética
<i>Símbolo químico</i>	${}^4_2\text{He}$	${}_{-1}^0e$	${}^0_0\gamma$
<i>Carga (e)</i>	+2	-1	0
<i>Masa (kg)</i>	6.64×10^{-22}	9.11×10^{-31}	0
<i>Poder de ionización</i>	Grande	Pequeño	Muy pequeño
<i>Elementos de absorción</i>	Papel, piel	Al (~5 mm) Pb (2-3 mm)	Concreto (> 1 m) Pb (varios cm)
<i>Permanencia en aire</i>	~5 cm	~1 m	∞
<i>Campo magnético</i>	Reflectado	Reflectado Opuesto a α	No afectado
<i>Campo eléctrico</i>	Reflectado	Reflectado Opuesto a α	No afectado

3.5.2. Radiación Gamma

La radiación gamma (γ), se produce generalmente por elementos radioactivos debido a las altas energías que poseen. Esto indica que este tipo de radiación es capaz de penetrar la materia en diferente profundidad que las de tipo beta y alfa, así formando partículas cargadas eléctricamente, denominados iones. Los rayos gamma son iguales que otro tipo de radiación electromagnética como lo son la luz, las ondas de radio y los rayos-X pero con una diferencia de longitud de onda menor, lo cual, hace que tengan una mayor energía (Rosiak et al., 1995). Estos son muy similares a los rayos-X por la producción de la transición de niveles de energía. Con la diferencia de que los rayos gamma son emitidos por el núcleo, mientras que los rayos-X provienen en los orbitales o fuera del núcleo (Meléndez et al., 2015).

La unidad de energía de este tipo de radiación corresponde a los megaelectronvolts (MeV), donde un MeV (1 MeV), equivale a fotones gamma de longitudes inferiores a 10^{-11} m o frecuencias superiores a 10^{19} Hz. Los rayos gamma se producen por la desintegración de los isótopos radioactivos como el ^{60}Co (cobalto 60) (Clought, 2001), y que se puede observar su comportamiento de radiación en la Figura 3.5.

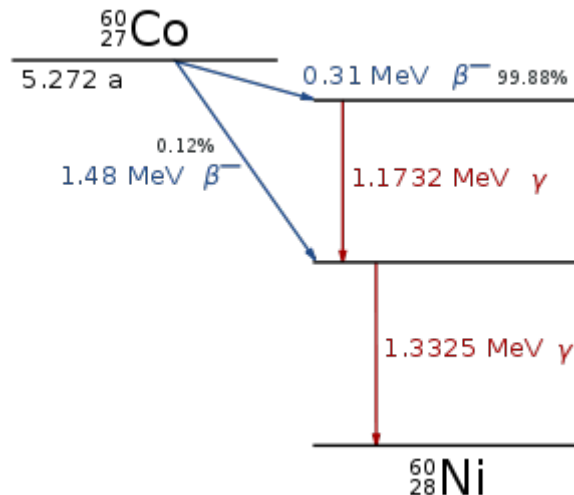


Figura 3.5 Decaimiento de celdas de cobalto (60)

Las fuentes de radiación γ más comúnmente usadas incluye a la ya mencionada anteriormente (vida media de 5.27 años) y a las celdas de Cesio (^{137}Cs) que generalmente se utiliza para procedimientos de radioterapia (1.174 MeV).

Tabla 3.3. Relaciones de energía y valores de radiación

$$1\text{MeV} = 1.602 \times 10^{-13}\text{J}$$

$$1\text{rad} = 0.01\text{Gy}$$

$$^{60}\text{Co} \quad 1.25\text{MeV} \quad (\text{promedio})$$

$$1\text{Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{Kg}} = 1 \frac{\text{m}^2}{\text{s}^2}$$

3.5.3. Ventajas

Se sabe que existen diferentes maneras de funcionalizar a nuevos biomateriales o de realizar modificaciones de características en superficie de materiales ya existentes, y aunque las técnicas convencionales ofrecen metodologías sencillas y con requerimientos de instalaciones de poca complejidad para desarrollar el material, el uso de radiación como iniciador en reacciones químicas cuenta con diversas ventajas sobre métodos clásicos de iniciación del proceso de polimerización. Presentando las siguientes ventajas:

- Ausencia de aditivos como iniciadores, catalizadores, entre otros; eliminación de productos derivados de la síntesis que pueden tener acciones tóxicas.

- Inicialización de reacciones a cualquier temperatura.
- Diversos grupos de monómeros y polímeros.
- Control de grado de entrecruzamiento e injerto.
- Control en la modificación de fondo o de penetración en superficies sin afectar las propiedades del material.
- Realización de procesos simultáneos (un paso) de síntesis y esterilización del material.
- Inmovilización de materiales bioactivos sin la pérdida de actividad.
- Bajo costo de producción.

Agregando un aspecto importante al proceso, la sensibilidad a la radiación de sistemas poliméricos debe tomarse en cuenta, ya que la radiación ionizante no es selectiva, por lo cual, tiene efecto sobre todos los elementos que componen al sistema, como puede ser: la matriz, monómero, disolvente u otra especie dentro del sistema (Kabanov et al., 2009; Rosiak et al., 1995; Rosiak and Ulański, 1999).

3.5.4. Métodos de irradiación (para películas e hidrogeles)

Los métodos más utilizados como iniciadores de la polimerización son: la irradiación por rayos- γ (Gammabeam) altamente energético y alta penetrabilidad, haz de electrones (e-beam) altamente energético y poca penetrabilidad, y por descarga de plasma de radiofrecuencia (RFGD) con frecuencias de trabajo de 450 kHz. Existen algunos otros métodos como la radiación (fotónica) por luz ultravioleta (UV) pero que requieren de agentes foto-iniciadores para favorecer la reacción, los rayos-X con energía cercana a las gammas y hasta los sincrotrones que se utilizan para otro tipo de aplicaciones (Reichmanis et al., 1993, and Clough, 2001). Siendo la gamma utilizada por utilizar dosis bajas y alta penetrabilidad en la formación de matrices, y por otro lado, la de electrones generada por aceleradores y con poca penetrabilidad de unos pocos milímetros.

La radiación ionizante es considerada como una herramienta adecuada para formación de hidrogeles ya que cuenta con un proceso controlable y da como resultado un material estéril en un solo paso, además de las ventajas ya mencionadas para la formación de nuevos materiales. Hay algunas técnicas de irradiar polímeros, siendo una en forma de monómeros sólidos que requiere de dosis más altas por posibles reacciones aleatorias y la remoción de oxígeno (Burillo and Ogawa, 1986) o en soluciones acuosas que facilita la reacción ya que se evitan reacciones y facilita su control, requiriendo dosis menores (Rosiak and Ulanski, 1999, and Kabanov et al., 2009).

Teniendo aplicaciones potenciales en el tratamiento y modificación de superficies para el incremento de biocompatibilidad, implantes y para sensores, así como mejoras en el diagnóstico (enlace de biomaterial), membranas de separación y selectivas, cultivos celulares, soportes de tejidos (crecimiento celular), recubrimiento y grabado de patrones (Clough, 2001).

3.6. Películas y membranas

Una película es una capa delgada de material que generalmente se utiliza para cubrir o recubrir una superficie. Debido a sus propiedades de adaptabilidad se han utilizado en diversas industrias para dispositivos avanzados como en la electrónica, mecánica, óptica, entre otras. Se sabe que algunos polímeros tienen dichas propiedades y por su fácil manejo y fabricación su

aplicación sigue incrementándose. Por las dimensiones que se requieren en las aplicaciones se define a las películas delgadas a las capas de recubrimiento que están por debajo de espesores de 0.001 mm (Lock et al., 2008). Dichas características se buscan para el desarrollo de sensores, MEMS y de materiales para electrónica flexible.

Las membranas tienen como función principal la separación de elementos o componentes con el mínimo consumo de energía, en donde las propiedades físico-químicas (tamaño de estructura, grupo funcionales, etc.) juegan un rol importante en el diseño y elaboración. Teniendo en la actualidad el objetivo de diseñar membranas avanzadas para obtener módulos con procesos altamente eficientes de transporte y separación (Volkov et al., 2008).

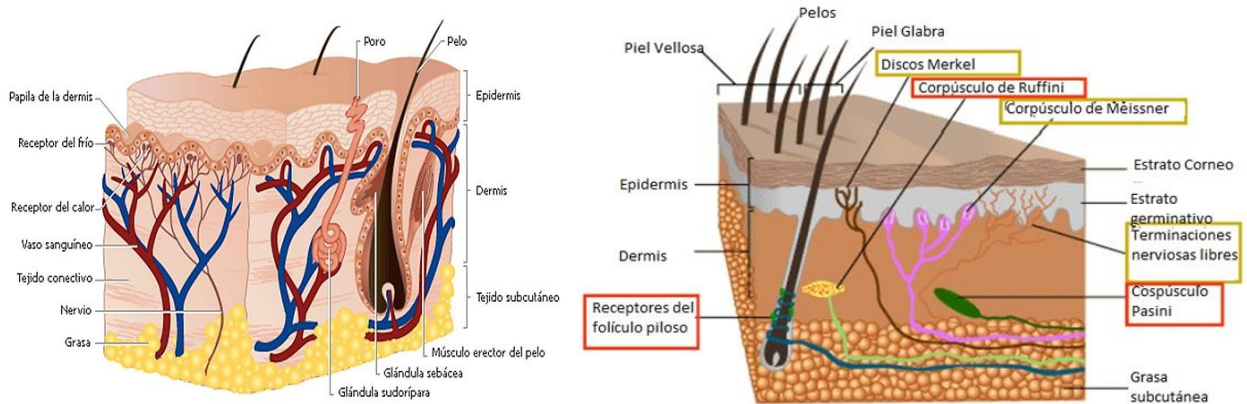


Figura 3.6. Diagrama de la composición y estructuras de la piel humana.

La piel es una membrana permeable con distintas funciones, entre las cuales se encarga de contener a los diversos sistemas con lo que está conformado el cuerpo humano. Otra de las funciones que tiene la piel, es la de interactuar con el medio que la rodea para su interacción, y responde a estímulos como la luz, la temperatura, la humedad, agentes químicos, así como a medios mecánicos. A un nivel más específico como el celular, los poros de la membrana nuclear tienen una regulación selectiva en el transporte de moléculas y polímeros dentro y fuera de la misma. Siendo esta función de gran inspiración para el diseño de membranas artificiales con capacidades responsivas para medios específicos, teniendo como base materiales con propiedades similares a las membranas biológicas.

Como se ha mencionado anteriormente con los materiales responsivos y ahora aplicado a membranas, la formación de dichas propiedades estímulo-responsivas presentan cambios en la conformación, polaridad y/o en la reactividad de grupos funcionales específicos ya sea en el medio o en la superficie de la membrana que generan una modificación en la estructura, permitiendo así el uso como medio de filtración. Dos aplicaciones que aparentemente se ven separadas por sus características, el de sensores (detección o percepción) y a la separación por membrana.

Las matrices poliméricas forman excelentes interfaces que permiten obtener una gran versatilidad, grandes propiedades fisicoquímicas y variabilidad. Aunque sabemos que la modificación de las propiedades fisicoquímicas del material puede resultar en cambios no tan

benéficos como puede ser en las propiedades mecánicas. Teniendo como ejemplo el poli(dimetilsilosano) (PDMS), material altamente utilizado por su estructura mecánica (flexible) para la formación de películas delgadas selectivas y autosoportables. Sabiendo que su naturaleza hidrofóbica genera una limitante para las interacciones, es posible hacer una modificación para poder incrementar la afinidad a grupos orgánicos y que se tenga una sustitución de cadena corta por larga, obteniendo así un material con un incremento en selectividad pero que su estabilidad mecánica ya no permite una película delgada autosoportable (POMS) (Peppas et al., 2008). Siendo esto una consideración para el diseño y elaboración de sensores con aplicaciones biológicas.

Los materiales responsivos pueden tener un gran campo de aplicaciones, ya que los distintos desarrollos tecnológicos han llevado a la necesidad de requerir materiales con propiedades modificables y adaptables para el desarrollo de sensores, sistemas de liberación, optoelectrónica, transductores, actuadores, entre otros (Alvarez-Lorenzo and Concheiro, 2014; Guimard et al., 2007; Peppas et al., 2006; Rogers et al., 2010). El incremento de la investigación en dichas áreas ha incrementado las aplicaciones y desarrollos de materiales poliméricos responsivos multifuncionales (Slaughter et al., 2009).

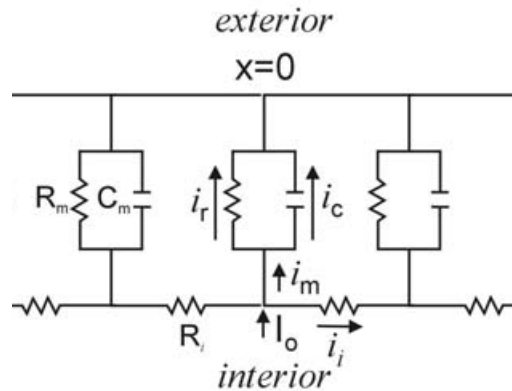


Figura 3.7. Diagrama eléctrico de una membrana celular

3.7. Sensores

Los sensores son transductores que detectan cambios o eventos en el medio para producir una respuesta, teniendo por ejemplo la característica de convertir un tipo de energía o señal en otro tipo de energía, principalmente en una señal eléctrica. La ventaja resultante que tienen los sensores en contra de las técnicas de análisis químico proviene del hecho que son muy especializados, de menor tamaño, portátiles y son económicos. Además de que son adaptables para análisis in situ y que pueden monitorear en tiempo real parámetros físicos y químicos (Bronzino, 2008).

Una variedad de sensores puede ser aplicados con propósitos biomédicos; siendo posible clasificarlos en dos grandes grupos de acuerdo a sus principios y características de transducción. La Tabla 3.4 muestra los dos grupos de sensores.

Tabla 3.4. Clasificación general de los sensores (aplicación biomédica).

Estructura física	Estructura química
Mecánica	Electroquímica
Eléctrica	Fotométrica
Térmica	Bioanalítica
Óptica	Gas
Geométrica	Métodos físico-químicos
Hidráulica	

Los sensores con estructura física pueden medir cambios eléctricos y fenómenos ópticos dentro del cuerpo humano, así como la cuantificación de presión, flujo sanguíneo, temperatura corporal, compresión muscular y crecimiento de hueso (Bronzino, 2008). Por otro lado, aunque los sensores químicos pueden ser aplicados para la medición de estos cambios, estos son particularmente útiles en la detección, cuantificación y monitoreo en presencia de diferentes elementos o compuestos a una concentración específica, además de determinar la actividad e interacción con otros elementos dentro de procesos biológicos particulares para generar posibles terapias y diagnósticos (Turner et al., 1987).

En la clasificación de sensores con aplicaciones biomédicas una característica muy importante es el tipo de interface que forman con el medio en el que se encuentran. En la Tabla 3.5 se denotan los tipos de sensores con base a su interface.

Tabla 3.5. Tipos de sensores (interface).

No-contacto (no-invasivos)
Superficial piel (contacto)
Permanentes (mínima invasión)
Implantables (invasivos)

En la actualidad, con los diversos tipos de sensores utilizados los biosensores han ganado importancia e interés en la comunidad científica debido al rendimiento obtenido y de sus posibles aplicaciones para la obtención de conocimiento y del monitoreo de diversos procesos biológicos, estos han arrojado investigaciones dirigidas para el desarrollo de dispositivos de respuesta rápida y sensible.

3.7.1. Biosensores

Los biosensores se definen como aquellos sensores que adquieren una señal por medio de un bioreceptor (reconocimiento biológico), que representa variables o fenómenos biomédicos o biológicos y que son transformados en una señal eléctrica. Este tipo de sensores se integran por tener una interface entre la parte biológica y un sistema electrónico; teniendo así, que ambas partes funcionan de forma que no se presentan cambios o efectos negativos para el sistema.

3.7.1.1. Tipos de biosensores

La clasificación de los biosensores con base a su diseño y construcción para la adquisición de señales es la siguiente:

1. Sensores amperiométricos
2. Sensores potenciométricos
3. Sensores conductométricos
4. Sensores ópticos
5. Sensores calorimétricos
6. Sensores piezoeléctricos

3.7.1.2. Materiales y aplicaciones

Los materiales utilizados para el diseño y desarrollo de biosensores han cambiado constantemente con el tiempo. Uno de los problemas principales con los que se enfrenta la tecnología de los biosensores es la incompatibilidad (rechazo) de los dispositivos proveniente de los sistemas biológicos (Ponmozhi et al., 2012). Por lo cual, se han focalizado esfuerzos para proveer diferentes materiales que permitan obtener una integración adecuada entre los sistemas (biocompatibilidad). Se conoce muy bien, que el rendimiento de un sensor puede ser modificado por la interacción con sistemas biológicos.

La interacción con el medio biológico va a depender del tipo de clasificación del sensor, basándose en la interface para la cual este diseñado (Tabla 3.5 - interface). Un factor que puede modificar la vida útil de los sensores es la degradación, siendo esta la exposición directa con el material biológico. Los dispositivos colocados dentro del cuerpo sufren una degradación acelerada, teniendo como consecuencia una reducción del rendimiento y daño de estructura.

Una característica que se busca en el diseño de sensores y biosensores, es tener como base estructuras flexibles con una capacidad para ser deformados y poderse adaptar a estructuras irregulares como las del cuerpo humano. Es aquí donde las últimas investigaciones han estado probando y desarrollando diversos materiales como los polímeros con características de adaptabilidad, biocompatibilidad, excelentes propiedades mecánicas y de bajo costo para obtener los dispositivos requeridos en el área biomédica.

Un método alternativo para el tratamiento y funcionalización de las superficies poliméricas en el área de sensores es la utilización de fuentes de radiación, dicho proceso de inducción tiene la función de crear sitios activos para que se injerte un material específico, esto hace que se obtengan mejoras en las propiedades como la biocompatibilidad, sensibilidad polimérica o molecular a electricidad, magnetismo o agentes químicos; esta incorporación de injertos aumenta la sensibilidad, resistencia y la especificidad a diversos procesos biológicos.

El alcohol poli vinílico (PVA) es uno de los polímeros más utilizados para esto propósitos. Entre sus propiedades tiene la de ser soluble en agua y flexible, dichas características aumentan su biocompatibilidad y resistencia mecánica. Donde se utiliza en el desarrollo de membranas para la liberación de fármacos y de curación de heridas (Razzak et al., 2001), adhesivos para implantes

biológicos, sensores de piel (soporte) (Webb et al., 2013), meniscos y cartílago artificial (Kobayashi et al., 2005), además de gotas lubricantes y fibras (Ottenbrite et al., 2010). También se conoce al polímero poliestireno (PS), que es un excelente material biocompatible, con baja permeabilidad, no tóxico; tiene buena absorción y con resistencia mecánica y química. Dándole estas características al poliestireno ventajas para el uso en inmovilizadores enzimáticos (Carretta et al., 2000) y como liberador de fármacos (Ouyang et al., 2005). El poli(acrilato de metilo) (PMMA) es otro material utilizado en la rama biomédica y que es resistente a solventes inorgánicos, buena capacidad óptica (92 % transparencia), cuenta con un alto rango de refracción y es biocompatible. De entre sus aplicaciones más comunes se utiliza en la fabricación de lentes intraoculares, prótesis dentales (Ottenbrite et al., 2010), películas delgadas, piel electrónica y como soporte (Webb et al., 2013).

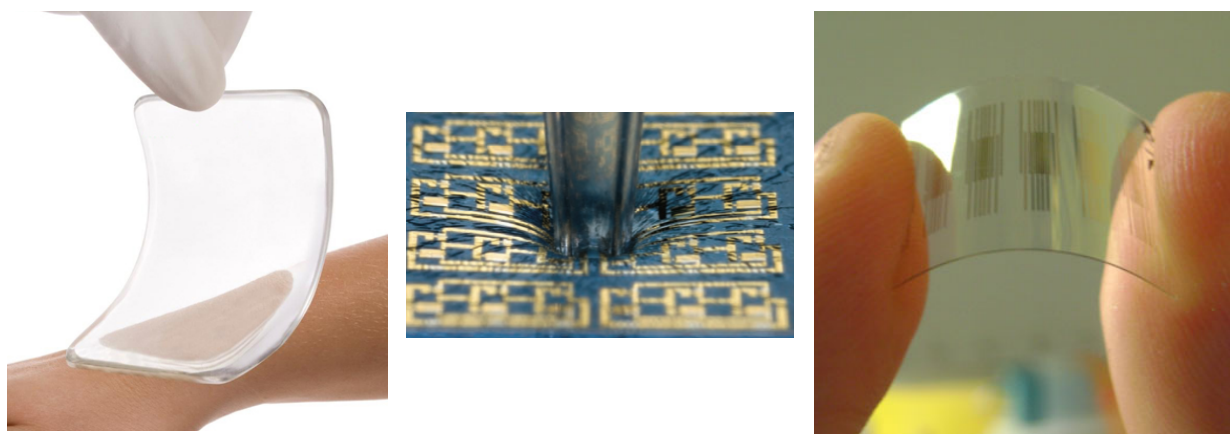


Figura 3.8. Ejemplos de materiales poliméricos flexibles, adaptables y con aplicaciones biomédicas

Otros materiales con alta probabilidad de ser injertados en la aplicación de sensores son los polímeros conductores (CP). A pesar de saber que los polímeros tienen una estructura amorfa y que se clasifican como aislantes eléctricos, los CP tienen propiedades de conductividad debido a la incorporación de pequeñas concentraciones de material conductor (dopaje), o bien, por la inclusión de sistemas con electrones π conjugados (Balint et al., 2014). Para algunos casos, los CP permiten buen flujo de electrones, que se acercan a valores de conductividad de algunos metales ($>10^3 \text{ S cm}^{-1}$). Los materiales poliméricos con propiedades eléctricas realzan la integración de las características estructurales (físico-químicas) dentro de los polímeros con la capacidad eléctrica (conductividad) de los metales (Wang and Uchiyama, 2013). Algunos de los polímeros conductores más utilizados son: el poli pirrol (PPy) por su alta conductividad, biocompatibilidad, actividad de óxido reducción, ductilidad, modificación superficial (Guimard et al., 2007), formación de películas delgadas (Ramanavicius et al., 2006) y con protección a la corrosión (Vernitskaya and Efimov, 1997). A sido aplicado en dispositivos electrónicos orgánicos (Vernitskaya and Efimov, 1997), baterías recargables, diodos emisores de luz (LED) (Wang and Uchiyama, 2013), sensores electroquímicos (Vernitskaya and Efimov, 1997), películas delgadas (Guimard et al., 2007), entre otros. La poli anilina (PANI), teniendo una estabilidad química y térmica, conductividad controlable, alta conductividad en frecuencia, bloqueo electromagnético y absorción de microondas (Sun et al., 2012). Este ha sido de gran uso en la fabricación de paneles fotovoltaicos de bajo costo, baterías de alto desempeño (Guimard et al., 2007), detectores de compuestos volátiles (orgánicos) (Weerakoon et al., 2012), y circuitos eléctricos orgánicos (Loo et al., 2007). El poli tiofeno (PT), con propiedades de biocompatibilidad, modificación química,

alta conductividad y estabilidad (Tsumura et al., 1986). Siendo uno de los primeros materiales orgánicos utilizados en la industria electrónica, como en la fabricación de transistores FET (Tsumura et al., 1986) y en películas semiconductores (Clark et al., 2007).

Someya et al., 2005, desarrollaron dispositivos flexibles con largas áreas de sensado por presión y por cambio térmico, como soporte se tiene sustratos de poliamidas y matrices de transistores orgánicos, para formar redes tridimensionales. Dichos sensores de presión y temperatura tienen como base semiconductores orgánicos, de los cuales presentan flexibilidad para poder extraer las señales, aunque se requieren de arreglos específicos e instalaciones más costosas para realizar este tipo de diseños. Nosotros al usar monómeros con bajos costos y sumamente estudiados tiene cierta ventaja, ya que aprovechamos las propiedades de cambio de estructura debido a un estímulo externo y que para aplicaciones nanotecnológicas como nano actuadores pueden ser aprovechadas. También generamos estructuras tridimensionales que por cambios de estructura podrán interactuar con diversos materiales.

En uno de los trabajos de Rogers (Rogers et al., 2010), reporta que la importancia de la flexibilidad y mecánica para la aplicación de materiales electrónicos radica en la formación de las interfaces, siendo que el PDMS es un material altamente utilizado como soporte, en aplicaciones biomédica y como aislante de circuitos. Aplicar polímeros para la interconexión con elementos conductores está llevando a nuevos tipos de dispositivos electrónicos. Su integración de electrónica flexible y adaptable, permite hacer grabado y arreglos que nos dan diferentes señales. Podemos decir que los resultados de la integración de sistemas estímulo-sensibles y plastificantes nos adentra en tener ambas propiedades en un dispositivo sin tener que integrar elementos electrónico que requieren más modificaciones al igual de equipo específico para su desarrollo, donde esperamos que posteriormente se pueda mejorar las modificaciones con materiales conductores para comparar más detalladamente y que nuestras películas ya cuenten con la forma de sensor cambios de estructura interna para determinar tiempos y velocidades de cambio.

Otro trabajo por parte de Sekitani (Sekitani et al., 2009), donde analizan el comportamiento de un sistema que detecta la presión espacial distribuida en dos dimensiones que se genera en un arreglo de sensores flexibles con transistores orgánicos y silicón sensitivo. La estructura flexible (sustrato) está dada por el polietileno naftalato (PEN) y que para formar el sensor de presión se construyeron láminas para dar a un arreglo de transistores orgánicos y electrodos de cobre. Los cambios en la estructura son los que generan cambios de presión que son detectadas. Haciendo un análisis con los resultados de nuestras películas flexibles, tenemos diferencias de estructura ya que la principal función de nuestros sistemas es conservar los cambios de transición de fase y que los plastificantes dan el soporte de nuestras películas, además de incrementar las propiedades por entrecruzamiento de los monómeros. La presión debe afectar la estructura interna y por la modificación de materiales muy seguramente puede desplazar o perjudicar las interacciones que se pretendieron con los elementos conductores para extraer señales eléctricas por los cambios de estructura.

Por último, el trabajo por parte de Lin et al., 2016, es de gran importancia ya que un sistema flexible y que integra elementos electrónicos que modifican su comportamiento por este fenómeno, nos da un modelo alternativo para obtener respuesta a los cambios de estructura no solo con la integración de elementos conductores comunes. Un posible arreglo de otro material dará como resultado que nuestros sistemas se vuelvan polímeros termo-eléctricos adaptables y flexibles.

4. Metodología experimental

Para poder diseñar y modificar polímeros se requieren de hacer pruebas para analizar el comportamiento y las características con las que esta integrado cada elemento. Para lo cual, es necesario realizar distintos estudios de caracterización y así encontrar puntos característicos que nos permitan tomar como base y realizar mejoras al material. La caracterización en el área de ciencia e ingeniería de materiales es de suma importancia, ya que la determinación de las características de cada elemento que integran a un sistema da como resultado el comportamiento, así como sus funciones y de sus probables modificaciones. Es posible encontrar diversas características del material por las diferentes técnicas de análisis químico, físico, eléctrico, magnético, entre otras.

El proceso de realización de las películas de tipo hidrogel con respuesta a la temperatura consistió en probar los distintos materiales (monómeros) para obtener la mejor combinación, así como la relación correspondiente (vol%) que nos permitiera un material copolimérico con la LCST cercana a la temperatura corporal. El método para la formación de los sistemas fue utilizando la radiación ionizante (rayos gamma) como iniciador del proceso de polimerización a dosis variables, determinando una dosis de absorción para continuar con la formación de las películas. Algunas características de los materiales seleccionados tuvieron influencia en la formación de los hidrogeles, descartando así algunos monómeros y determinando sistemas viables los cuales se formaron y se tomaron como base para formar películas termo-sensibles, debido a las bajas propiedades mecánicas se adicionaron al sistemas plastificantes para incorporar mejoras de estructura a los sistemas, con estas modificaciones solo tres sistemas conservaron una respuesta de temperatura cercana a 37 °C, encontrándose para estos sistemas poca resistencia y fragilidad, con lo cual, se adicionó un ultimo elemento que actuó con agente entrecruzante. Finalmente, se

obtuvieron películas flexibles, resistentes y adaptables con respuesta a la temperatura. A lo largo de la formación de hidrogeles, películas y con sus respectivas modificaciones, se realizaron pruebas de caracterización tanto físicas, como químicas para comprender las etapas de formación y de incrementos. Una vez obtenidas las películas con las características esperadas, se procedió a evaluar la incorporación de un elemento conductor que permitiera obtener sistemas poliméricos termo-eléctricos. Aplicando así pruebas de caracterización para ver la presencia y comportamiento de la modificación.

Para comprender como se lleva a cabo el inicio de la polimerización mediante radiación ionizante, se muestra a continuación en la Figura 4.1 el origen en los dos monómeros termo-sensibles. Se tiene la representación de la iniciación del proceso de polimerización aplicando radiación gamma, observándose como punto importante la ruptura del doble enlace (π conjugados) para la creación de sitios activos en la cadena, además de los sistemas de resonancia que se presentan (estado) durante la iniciación, propagación y hasta la finalización de la formación de cadenas poliméricas.

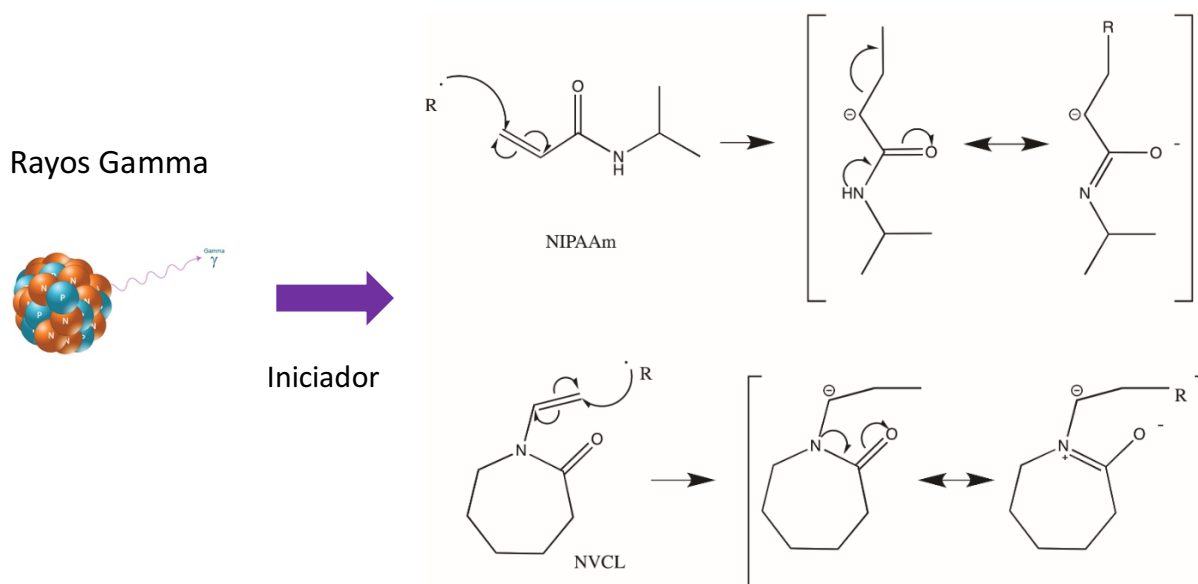


Figura 4.1. Inicio de la polimerización de monómeros responsivos por radiación ionizante, así como sus estados resonantes.

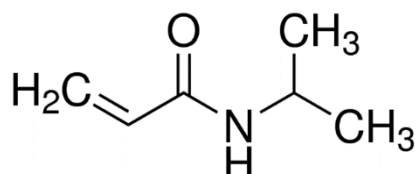
4.1 Materiales

Los materiales de este proyecto fueron seleccionados con base a sus características fisicoquímicas y de respuesta, para poder incrementar y mejorar las propiedades termo-responsivas, mecánicas y eléctricas del sistema polimérico. Las aplicaciones por parte del laboratorio de radiación de macromoléculas las cuales están fuertemente investigadas, ha permitido tomar como base para realización y desarrollo de las películas/membranas responsivas para una nueva aplicación en dispositivos biomédicos.

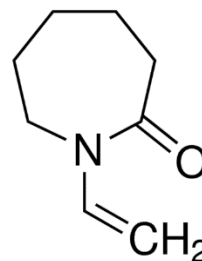
Los monómeros de N-isopropil acrilamida y N-vinil caprolactama fueron comprados en Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MI, USA). Al igual que los monómeros de ácido acrílico (AAc), ácido metacrílico (MAAc), dimetil acrilamida (DMAAm), hidroxietil metacrilato (HEMA), metil

metacrilato (MMA), etoxietil metacrilato (EEM), etilen glicol dimetil acrilato (EGDMA) y dicloro dimetil silano (DMDCS) provenientes de la misma compañía Sigma-Aldrich. Además, los siguientes materiales conductores como: nanotubos de carbono, partículas de plata, oro y platino también fueron suministrados. Se puede apreciar en la Figura 4.2, las estructuras moleculares de los diferentes monómeros utilizados.

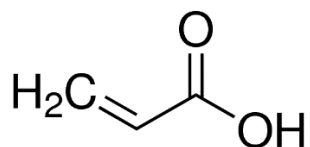
a)



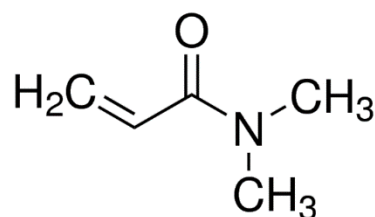
b)



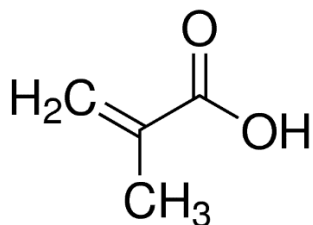
c)



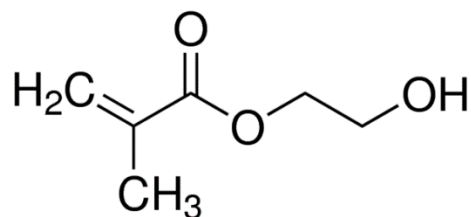
d)



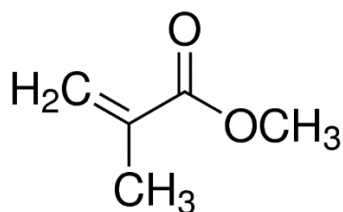
e)



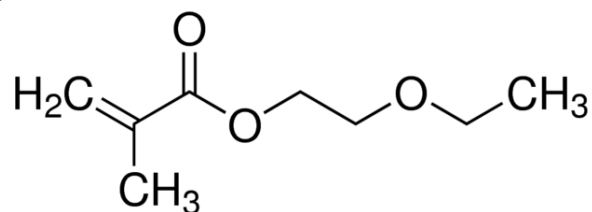
f)



g)



h)



i)

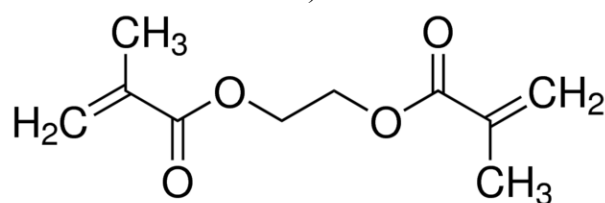


Figura 4.2. Estructuras moleculares de monómeros termo-sensibles de a) NIPAAm y b) NVCL, monómeros hidrofílicos de c) AAc, d) DMAAm, e) MAAc y f) HEMA, monómeros plastificantes de g) MMA y h) EEM, y agente entrecruzante i) DMDCS

4.2 Purificación de reactivos

El monómero de NIPAAm fue purificado por medio de recristalización, utilizando los solventes de tolueno y hexano en relación 50:50 vol%. Ambos solventes fueron adquiridos de Baker (México). La purificación de la NVCL fue realizada bajo presión reducida. Los monómeros de AAC, MAAC, DMAAm, HEMA, MMA, EEM y EGDMA fueron purificados mediante destilación al vacío (presión reducida) para remover los agentes inhibidores. El reactivo de DMDCS fue utilizado directamente de cómo fue suministrado para el tratamiento de los moldes de vidrio para la formación de las películas.

4.3 Irradiación con fuentes de cobalto 60

El proceso de polimerización se llevó a cabo mediante la exposición de las muestras dentro del irradiador Gammabeam 651 PT con celdas de ^{60}Co (18 fuentes), con una emisión de radiación γ y de dosis variables (posiciones frecuentemente usadas D 12.32 y E 12.31 kGy h⁻¹). Ubicado en la unidad de irradiación y seguridad radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares (ICN-UNAM). Dicha forma de irradiación da diversas ventajas para las diferentes aplicaciones biomédicas de sistemas responsivos (polímeros inteligentes).

4.4 Síntesis de hidrogeles

La formación de los sistemas con base en hidrogeles termo-responsivos se derivó de la integración de diferentes elementos. Para llegar a la formulación con las mejores propiedades, se hicieron pruebas para determinar que elementos mejoraban alguna propiedad y que para el resultado final fueran fundamentales en la formación de los sistemas.

Sabiendo que hay varias formas de sintetizar monómeros, las instalaciones con las cuales se cuenta dentro del instituto (mencionadas en 4.3), favorecen al proceso, ya que en comparación con las formas tradicionales (síntesis química), el uso de la radiación como iniciador del proceso de polimerización da múltiples ventajas, ya que los materiales para la formación de dichos hidrogeles pueden ser de bajo costo ya que elimina el uso de otros agentes que favorezcan la reacción, así como las características de la radiación (gamma) de ser muy energética, de alta penetrabilidad y con la capacidad de controlar el grado de reticulación en la formación de polímeros.

CAPÍTULO IV
Metodología

Tabla 4.1. Proporción de los materiales para la preparación de los hidrogeles termo-responsivos

Monómero termo-responsivo solución A (1 mol L ⁻¹)	Monómero hidrofílico solución B (1 mol L ⁻¹)	Relación A:B (vol%)
NIPAAm	AAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	DMAAm	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	MAAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	HEMA	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
NVCL	AAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	DMAAm	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	MAAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	HEMA	50:50
		70:30
		80:20
		90:10

Las soluciones de los monómeros hidrofílicos responsivos (NIPAAm y NVCL) y los monómeros hidrofílicos (AAc, MAAc, HEMA y DMAAm) que actúan como modificadores (desplazamiento de cambio de transición de fase), se prepararon con base a los diferentes rangos de volumen, los cuales, están indicados en la Tabla 4.1. Inicialmente, los monómeros sólidos y líquidos fueron disueltos en agua destilada a una concentración 1 mol L⁻¹. Ya contando con cada una de las soluciones preparadas, se procedió a verter las soluciones de cada sistema dentro de

ampolletas de vidrio (10 mL) con un volumen total de 4.5 mL. Cada una de las ampolletas se desgasificaron con argón durante 25 min, esto para remover el oxígeno de los sistemas (limitante de polimerización), adicionalmente a eso todas las muestras se acondicionaron para mantenerse a una temperatura de 8 °C durante el proceso para evitar la homopolimerización de los sistemas. Las ampolletas fueron selladas para mantener las condiciones de preparación y se mandaron a irradiar con rayos- γ (^{60}Co), probando dosis en un rango de 25, 50, 100 y 150 kGy (11.1 kGy h⁻¹), obteniendo los mejores resultados a 50 kGy, siendo que para este valor se obtuvieron los mejores rendimientos en la formación de los hidrogeles. Ya que para dosis menores como por ejemplo 25 kGy la mayoría de las muestras tenían deficiencias de formación (fase líquida), para 100 kGy presentó similar característica que con 50 kGy pero que se encontraban ya cierta pérdida de peso en algunos sistemas. Para 150 kGy ya se notaba degradación en los hidrogeles. Finalmente, para la extracción de los hidrogeles de las ampolletas de vidrio, estas fueron lavadas en metanol para colocarse en cajas Petri y secarse colocándolas en campanas de flujo laminar durante 24 h.

4.5 Síntesis de hidrogeles de sistemas viables

Ya definidos varios de los parámetros con los cuales se obtuvieron los resultados viables para los sistemas poliméricos, se descartaron algunos por sus variaciones en las características de temperatura, así solo dejando tres sistemas.

Las soluciones de los sistemas viables se prepararon con base a los rangos de volumen de 80:20 y 90:10, así especificándose los valores que se indican en la Tabla 4.1. De igual manera que la preparación anterior, los monómeros sólidos y líquidos se disolvieron en agua destiladas a una concentración 1 mol L⁻¹. Se manejaron volúmenes totales de las muestras de 4.5 mL en ampolletas de vidrio (10 mL). Se desgasificaron con argón durante 25 min para remover oxígeno de los sistemas, se acondicionaron a una temperatura de 8 °C durante el proceso para evitar la homopolimerización de los sistemas. Las ampolletas fueron selladas para mantener las condiciones de preparación y se mandaron a irradiar con la misma fuente a una dosis específica de 50 kGy (11.1 kGy h⁻¹). Se extrajeron los hidrogeles de las ampolletas de vidrio con lavados de metanol para colocarse en cajas Petri y secarse en campanas de flujo laminar durante 24 h para su posterior caracterización.

4.6 Síntesis de películas de hidrogel

Para dicha síntesis se requirió adicionar nuevos elementos para mejorar la estructura (incremento de resistencia), además de obtener una forma específica de las películas/membranas estímulo sensibles. Conservándose tres de los sistemas con las mejores características de respuesta a la temperatura y denotar las diferencias entre estos mismos.

Los rangos de volumen fueron conservados como anteriormente para la formación de las películas, de acuerdo con las relaciones indicadas en la Tabla 4.1, para estas pruebas se adicionó el EGDMA dando un resultado esperado mejorando la estructura de las películas (conformación, resistencia y flexibilidad) en la formación de cada sistema. Los monómeros sólidos y líquidos fueron disueltos en agua destiladas a una concentración de 1.0, 1.25 y 1.5 mol L⁻¹, preparándose

así soluciones de cada una de las concentraciones, para poder repetir y comparar las estructuras. Debido a las deficiencias en la formación de películas aun con el uso de agente entrecruzante, se agregaron pasos que redujeron y eliminaron fallas a la metodología de elaboración de películas.

Se prepararon las soluciones con volúmenes de 4.5, 3.0, 2.5 y 1.5 mL para cubrir las necesidades dependiendo la aplicación de las películas, donde el volumen formado por los moldes de vidrio pueden contener las cantidades promedio a estos valores. Así, se introdujeron las soluciones de cada sistema en las ampollitas de vidrio (10 mL), las cuales fueron desgasificadas con argón durante 25 min para remover el oxígeno de los sistemas, igualmente acondicionándose todas las muestras para mantener una temperatura de 8 °C durante el proceso para evitar la homopolimerización de los sistemas. Para este paso, las ampollitas fueron selladas temporalmente para conservar las condiciones de preparación, esto permitió mantener las soluciones inertes para el traslado a los moldes de vidrio. Dichas soluciones se introdujeron en cada uno de los moldes de vidrio modificados con DMDCS y marcos de silicona (sección 4.8.1), donde posteriormente se introdujeron en una estufa de vacío para seguir conservando y mejorando las condiciones de remoción de oxígeno en las soluciones. Se aplicaron dos ciclos de vacío y de inyección de argón (20 min y 12 h respectivamente). Al final del proceso los moldes se sellaron con parafilm y cinta, ajustando una pinza para evitar pérdidas. Posteriormente y directamente, los moldes se mandaron a irradiar (rayos- γ ^{60}Co), con una dosis de 50 kGy (10.1 kGy h⁻¹ promedio), requiriendo un montaje especial en los soportes de la cámara (inmovilización). Finalmente, para la extracción de las películas de hidrogel de los moldes de vidrio, se introdujeron las placas dentro de una solución de agua destilada con metanol para ser lavadas y despegar las películas de los moldes. Se hicieron cortes de las estructuras para separar los marcos de silicona de los hidrogeles evitando una ruptura debido al secado de las muestras. Las películas finales se colocaron sobre una hoja de teflón, y se secaron en campanas de flujo laminar durante 24 h para ser caracterizadas posteriormente.

4.6.1 Tratamiento de moldes

Para la formación de las películas/membranas termo responsivas, se requirió utilizar soportes que sufrieran muy poca o ninguna degradación por parte de la fuente de rayos gamma. Se seleccionaron placas de vidrio (óxido de silicio) para dar forma, ser reutilizadas y obtener muestras con dimensiones específicas que permitieran diferentes tipos de manipulación y útiles para la fase de caracterización, así como para las aplicaciones biomédicas (sensores).

Debido a los grupos funcionales y las posibles interacciones entre elementos que contienen los sistemas poliméricos y las placas de vidrio (adhesión a los moldes), estas se recubrieron con una solución de Diclorodimetil silano (DMDCS). La reacción de este reactivo modifica la superficie las placas de óxido de silicio generando una desactivación sobre esta, bloqueando la adsorción del grupo silanol, para evitar los enlaces de hidrogeno entre aminas, ácidos carboxílicos, hidroxilo o tioles. Facilitando la manipulación de las películas resultantes, así como de la reutilización de dichas placas en la generación de más material.



Figura 4.3. Preparación de moldes con DMDCS. Modificación para la desactivación superficial

4.7 Preparación de películas

La preparación de las películas con base en los hidrogeles termo-sensibles se llevó a cabo por medio de establecer una dimensión del material que diera películas manipulables y que la caracterización de dicho material cubriera las diversas metodologías en cada procedimiento.

Los moldes elaborados están conformados por:

1) Placas de vidrio

Las placas de vidrio de dimensiones de 9.5 cm * 9.5 cm y espesor de 0.3 cm

2) Película de silicona

Se obtuvieron marcos de dimensiones 9.5 cm * 9.5 cm – exterior, 7 cm * 7 cm – interior, y espesor de 0.1 cm. Además, de una apertura de 0.3 cm en uno de los lados.

En la Figura 4.4, se muestra el tipo de ensamblado de las placas de vidrio en conjunto con el marco de silicona (grosor y dimensiones) para determinar la forma de los sistemas poliméricos.

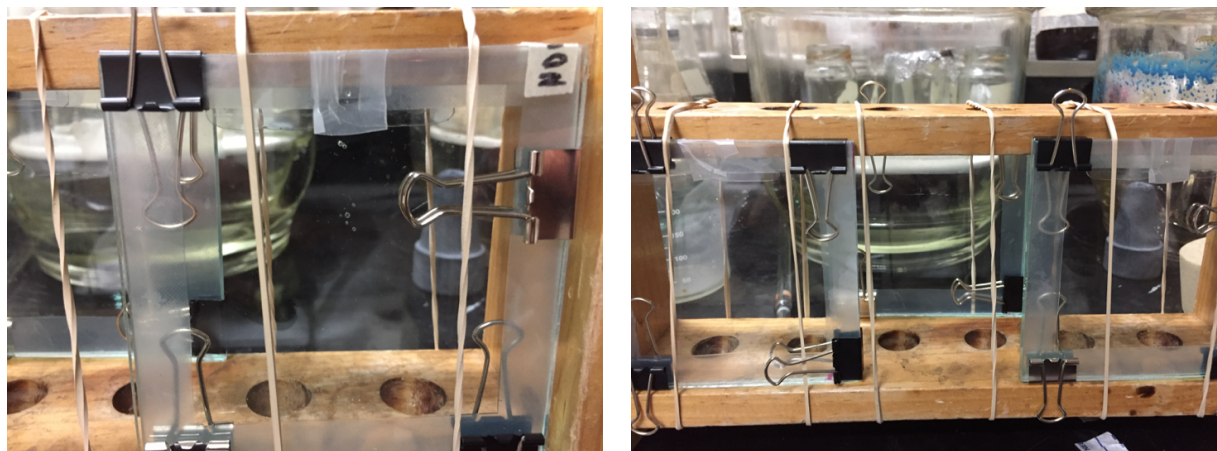


Figura 4.4. Moldes de vidrio para la elaboración de películas/membranas responsivas

4.7.1 Montaje de moldes

Los montajes de las placas de vidrio se ilustran en la Figura 4.5, ya que se requirió de ocupar 5 posiciones de radiación con una dosis promedio de 12.31 kGy h^{-1} para completar los procesos de polimerización, con la posibilidad de introducir hasta 4 muestras (juego de placas). Además, las dimensiones de las placas se hicieron específicos para coincidir con los soportes de la cámara de irradiación, estos moldes se aseguraron al soporte para prevenir y contrarrestar los movimientos generados por parte de los elevadores de las celdas de cobalto (fuentes).

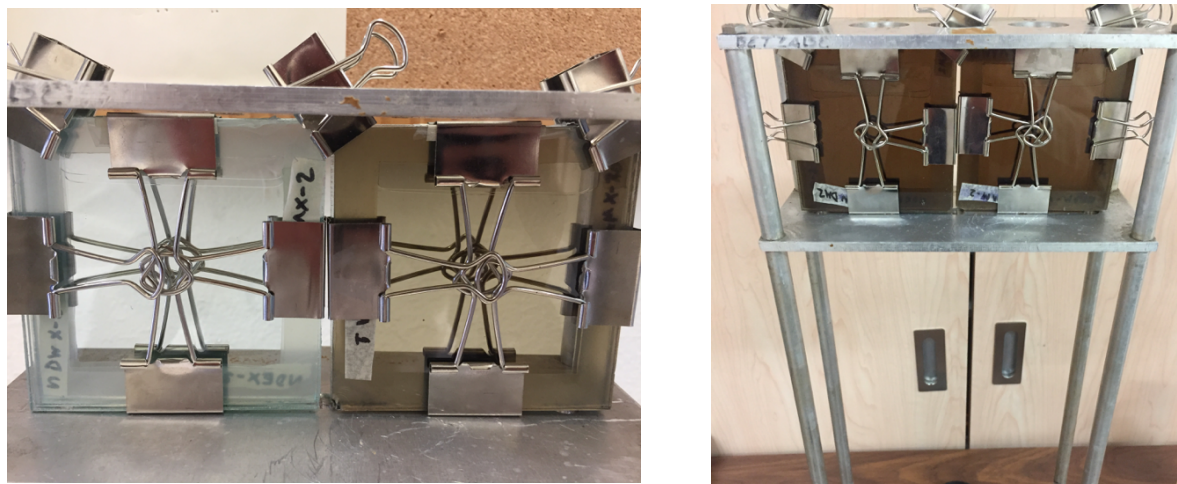


Figura 4.5. Montaje de moldes en soportes de irradiador gamma

4.7.2 Sistemas irradiados

Una vez irradiados los moldes de cada sistema se mostraron cambios físicos en el color, ya que se oscurecieron (placas opacas), siendo un indicativo del proceso de radiación. Y que visualizando a contra luz se observaban la formación de las películas/membranas de los hidrogeles. Estos se ilustran en la Figura 4.6.

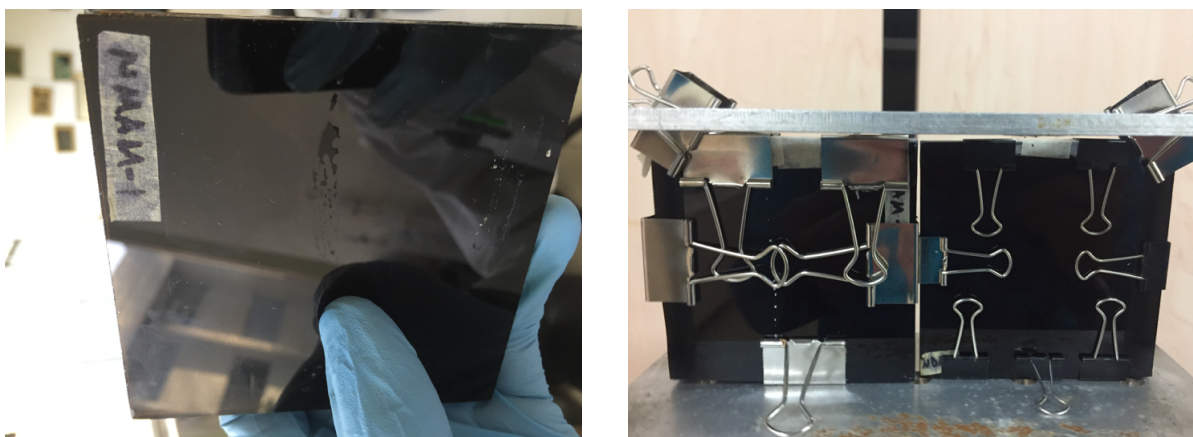


Figura 4.6. Placas de vidrio irradiadas con los hidrogeles resultantes.

4.8 Caracterización de materiales

Las técnicas que se utilizaron para la caracterización de los materiales (hidrogeles) con sus diferentes formas, avances y propiedades, fueron seleccionadas por las características con las cuales dichos materiales fueron diseñados, modificados y mejorados, y que se observaron los mayores detalles en cuanto a su comportamiento, siendo unos de los principales la respuesta térmica, que delimitó el uso de los diferentes sistemas para la creación de las películas/membranas responsivas. Utilizándose equipos para obtener datos de su comportamiento térmico, estructura química, análisis elemental, morfología, estructura y conductividad.

4.8.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los termogramas de la transición termodinámica para la determinación de la LCST (fase de transición térmica) se llevaron a cabo en el equipo de calorimetría DSC 2010 (TA Instruments DE, USA). Con un rango de calentamiento de 5 a 80 °C con una velocidad de 1 °C min⁻¹, en atmosfera inerte de nitrógeno con un flujo de 100 mL min⁻¹. Las muestras fueron previamente sumergidas durante 12 h en agua destilada para su hinchamiento y análisis.

4.8.2 Pruebas de hinchamiento en agua

La determinación del hinchamiento de los hidrogeles (porcentaje en peso) se llevó a cabo cortando pequeñas películas (3x3x1 mm) de cada muestra, las cuales fueron sumergidas en agua destilada con una proporción de masa de 1:50000 (gel : agua) con una temperatura de 25 °C. Posteriormente a esto fueron secadas sin modificar su forma utilizando papel filtro, así removiendo el exceso de agua de la superficie de las muestras. Finalmente, se volvieron a pesar las muestras para registrar los nuevos valores. La relación de hinchamiento fue calculada de la siguiente manera:

$$A_w(\%) = \left[\frac{(W_s - W_0)}{W_0} \right] * 100\% \quad (\text{Ec. 2})$$

donde, A_w es el porcentaje de hinchamiento, W_s es el peso del hidrogel hinchado y W_0 corresponde al peso inicial del hidrogel antes de ser inmerso en agua (seco).

Además, se hizo un registro dinámico del comportamiento de hinchamiento con tiempos iniciales de 1, 5, 10 minutos e incrementos hasta 5 horas para observar su comportamiento y estabilidad.

4.8.3 Espectroscopia de infrarrojo (FT-IR)

La adquisición de los espectros fueron llevados a cabo en el equipo ATR Perkin Elmer 100 spectrometer (Perkin Elmer Cetus Instruments, USA), equipado con el módulo de ATR con un diamante en contacto directo al elemento de enfoque de seleniuro de zinc, con un rango de número

de onda de $550 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ de 16 lecturas (scans). Además, se utilizó el equipo JASCO FT/IR-4100 (JASCO International Co., LTD. Hachioji, Tokio, Japan), con un módulo similar de ATR para llevar a cabo mediciones de las muestras en condiciones de seco e hinchado, con un rango de número de onda de $650 - 4500 \text{ cm}^{-1}$ de 128 lecturas (scan) ($350 - 7800$). Las muestras en condiciones de secado (seco) fueron introducidas en una estufa a $70 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h, y para el estudio de estabilidad las muestras se colocaron en agua destilada (milli Q) durante 24 h antes de su análisis.

4.8.4 Análisis Termogravimétrico (TGA)

Para la medición de la estabilidad térmica de los diferentes sistemas, se hicieron mediciones en los equipos TGA Q50 (TA Instruments DE, USA) con una rampa de calentamiento de 20 a $350 \text{ }^\circ\text{C}$ y velocidad de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, y SDT Q600 (TA Instruments DE, USA) desde los 25 a $800 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ con avance de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Ambos en atmosfera inerte con flujo de 60 mL min^{-1} y 50 mL min^{-1} respectivamente. Todas las muestras fueron previamente secadas a $70 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h previas a su procesamiento.

4.8.5 Microscopia electrónica de barrido (SEM)

Las imágenes superficiales de las muestras para determinar parte de su morfología fueron adquiridas por el microscopio electrónico de barrido JSM-7800F Schottky Field Emission Scanning Electron Microscopy (Jeol Inc., USA) en condiciones de vacío. Se utilizaron las muestras secas con las mismas condiciones de $70 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h. Para una mejor observación y comparación se realizó el estudio en la superficie y en el borde de la muestra. Además, se requirió una preparación previa de la muestra, ya que la composición química de los hidrogeles complica las condiciones de funcionamiento del equipo, así que cada película fue sobrepuesta sobre tinta de carbón y recubierta con partículas de oro por encima para evitar la desgasificación y la carga eléctrica por parte de la muestra, además de mejorar la calidad de las imágenes en el estudio (Figura 4.7).

4.8.6 Microscopia de fuerza atómica (AFM)

Las imágenes de superficie de las muestras fueron adquiridas por el equipo Asylum MFP-3D SA atomic force microscope (Oxford Instruments Asylum Research Inc., CA, USA). Se utilizó el micro cantilever (micro punta) MCL - RC 800 PB - 1 (Olympus) de nitrato de silicio para el barrido superficial (NL lever, 17 Hz and 0.06 N/m). Aplicando el modo de contacto para la detección en superficies (interacción de fuerzas - repulsivas). Las muestras fueron secadas con anterioridad y almacenadas con bajas condiciones de humedad previas al procesamiento. Para el análisis superficial se realizó con muestras de las tres películas a 3 diferentes concentraciones (1 mol L^{-1} , 1.25 mol L^{-1} y 1.5 mol L^{-1}), manteniendo la relación de volumen de los monómeros.

4.8.7 Difracción de rayos-X (DRX)

Los difractogramas de cada uno de los sistemas fueron realizados en el equipo de difracción de rayos-X D8-Discover (Bruker AXS Inc. WI, USA), a una temperatura de 25 °C. Se utilizó una fuente de radiación de cobre (Cu) $K\alpha_1$ ($\lambda=1.5405981$ angstrom) con un voltaje de 40 kV y corriente de 20 mA. Las muestras fueron secadas en las mismas condiciones que otros experimentos. Además, los patrones de DRX también fueron utilizados para simular y determinar el tamaño de partícula de una mezcla con NVCL.

4.8.8 Espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDS)

El uso de esta técnica nos permite hacer un análisis elemental, en el cual se observan los componentes que integran a los sistemas poliméricos y obtener otras imágenes complementarias de SEM. Para el análisis se utilizó el equipo JSM – 6330F Field Emission Scanning Electron Microscopy (Jeol Ltd., Japan) obteniendo imágenes de la morfología del material termo-electro responsivo, además de determinar y analizar de forma cuantitativa y semi-cuantitativa la composición química integrada en los materiales modificados (termo-eléctricos) por medio de espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDX o EDS). El procedimiento se llevó a cabo en condiciones de vacío y de misma forma se utilizaron muestras secas, se realizaron recubrimientos con una película delgada de tetra óxido de osmio (OsO_4), con un grosor de 5 nm para manejar la carga y no perder detalles en la adquisición de datos y EDS (Figura 4.8).

Tabla 4.2. Picos de energía correspondientes a los elementos contenidos en las películas de hidrogel por análisis de EDX

Elementos	Energía (keV)
Ag $L\alpha_1$	2.984
Ag $L\alpha_2$	2.978
Ag $L\beta_1$	3.150
C $K\alpha$	0.277
N $K\alpha$	0.392
O $K\alpha$	0.525
Cu $K\alpha$	8.040
Cu $L\alpha$	0.930
Os $M\alpha$	1.914
Os $L\alpha$	8.910
Si $K\alpha$	1.739
Pt $M\alpha$	2.048
Au $M\alpha$	2.120

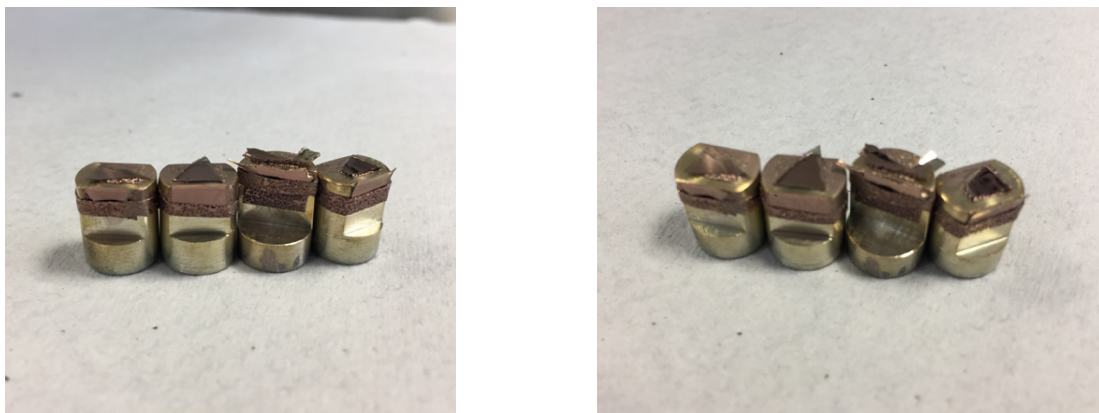


Figura 4.7. Preparación de muestras con recubrimiento de oro para SEM y EDS (UNAM)



Figura 4.8. Preparación de muestras con recubrimiento de osmio para SEM y EDS (RIKEN)

4.8.9 Pruebas eléctricas

Las pruebas eléctricas para la determinación de la conductividad o resistencia de los materiales responsivos (modificados) se realizaron mediante el uso de la técnica sonda de cuatro puntas (4-point). Dicha técnica se utiliza para la medición de la resistividad en materiales conductores y semiconductores, la cual, puede ser utilizada en la medición de sustratos o de películas delgadas. En específico, la medición de la resistencia de capa (sheet) teniendo la ventaja que esta valoración es independiente de la dimensión de la muestra (cuadrada), además de realizar una medición directa sobre el material.

Las muestras secas (NDMX-Ag, NDEX-Ag, NDMX-Cu y NDEX-CU) se mantuvieron a 70 °C y con humedad controlada durante 24 h antes de la medición. Para el caso de las muestras de cobre en condiciones de hinchamiento, se dejaron por 12 h en agua destilada previas al muestreo. Se utilizó el equipo Keithley 2450 SourceMeter SMU Instrument (Tektronix Inc. USA), Las puntas del equipo fueron colocadas a distancias iguales (1 mm) como se requiere en el procedimiento, ajustando a 200 mV inicialmente para luego variar la corriente en rangos de 1, 10 y 100 mA sobre la muestra. En la Figura 4.9 se puede apreciar el arreglo para la medición.

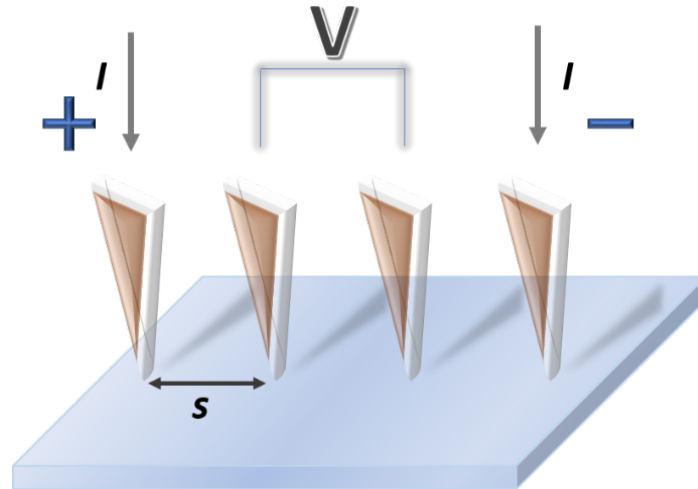


Figura 4.9. Ejemplificación de la prueba de cuatro puntas para pruebas eléctricas.

5. Resultados

5.1 *Síntesis de hidrogeles*

5.1.1 *Hidrogeles*

Para determinar el comportamiento del estado de transición de temperatura más cercano a 37 °C, se hicieron diferentes preparaciones en relación a dos monómeros hidrofílicos termo-sensibles y cuatro monómeros hidrofílicos modificadores (desplazamiento de transición de fase) como se indicó en la metodología en la Tabla 4.1. La determinación del comportamiento de respuesta a la temperatura por parte de los hidrogeles tiene como base a los monómeros sensibles a la temperatura (NIPAAm y NVCL), y que la adición de elementos hidrofílicos desplazaría el punto de transición de temperatura (LCST) para acercarse a los 37 °C que se ha planteado como objetivo. Las relaciones que se propusieron para observar el comportamiento de dicho cambio térmico (cambio de fase), han mostrado para los diferentes sistemas comportamientos muy similares de reducción del LCST (baja de temperatura), siendo que los valores más altos de cambio se presentaron en la relación de 50:50 (A:B vol%).

5.1.2 *Hidrogeles termo-sensibles*

5.1.2.1 *Copolímeros viables*

La formación o síntesis de los copolímeros sensibles a la temperatura mediante el uso de la radiación gamma presenta muchas ventajas como la no utilización de aditivos e iniciadores, con lo cual, permite que los sistemas resultantes no presenten elementos que modifiquen sus

CAPÍTULO V
Resultados

propiedades como la biocompatibilidad. Además de que son materiales utilizados ampliamente en aplicaciones biomédicas.

De todas las combinaciones seleccionadas para obtener un copolímero con propiedades responsivas de temperatura (~ 37 °C), se obtuvieron resultantes para algunos sistemas, en los cuales, se tuvo la formación de hidrogeles que responden a la temperatura, en donde se determinó que con base a las diversas relaciones (vol%) planteadas en el proyecto se obtuvieron diferentes modificaciones del punto de transición de temperatura (LCST), así se muestra en la Tabla 5.1 los sistemas viables. En términos generales, los sistemas viables resultantes son aquellos que formaron hidrogeles con una respuesta a la temperatura, se mencionarán en la sección 5.21 las características por las cuales se formaron solamente algunos sistemas.

Tabla 5.1. Relación para la preparación de los sistemas viables

Monómero termo- responsivo A (1 mol L⁻¹)	Monómero hidrofílico B (1 mol L⁻¹)	Relación A:B (vol%)
NIPAAm	AAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	DMAAm	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	MAAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	HEMA	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
NVCL	DMAAm	50:50
		70:30
		80:20
		90:10

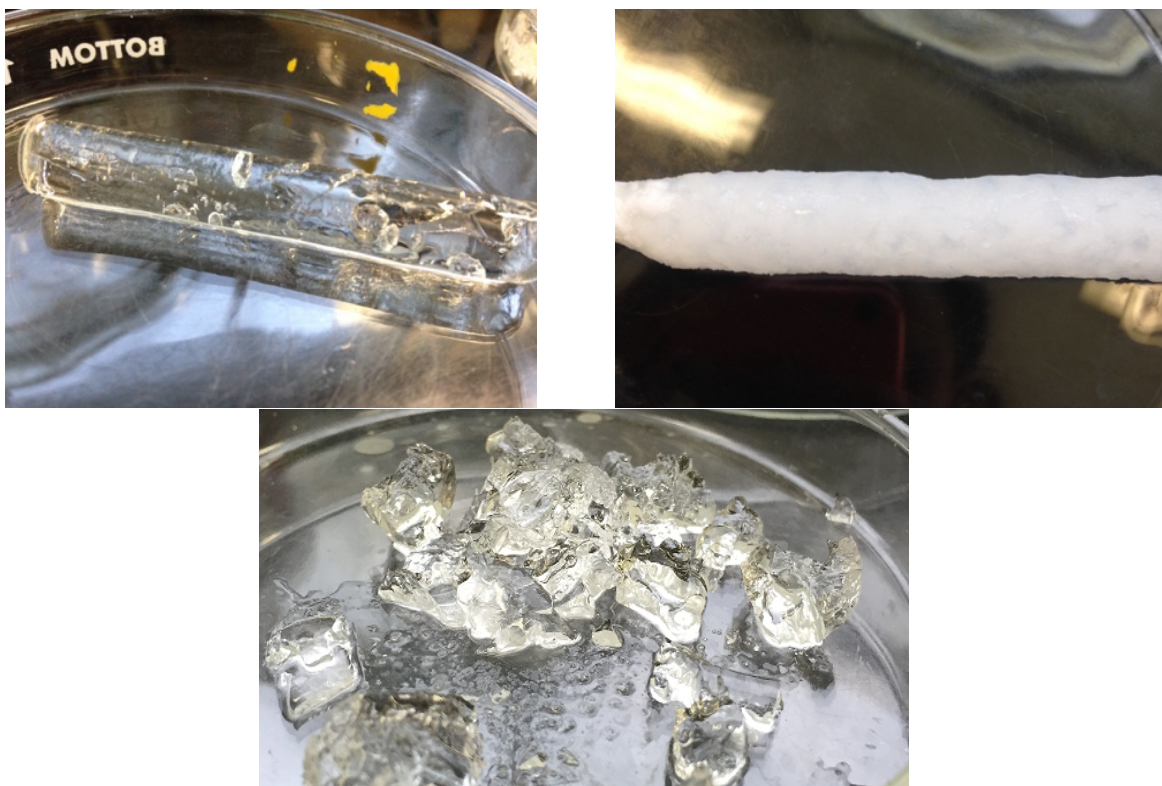


Figura 5.1. Formación de hidrogeles sensibles a la temperatura con diferentes relaciones (vol%) utilizando monómeros como: NIPAAm, NVCL, AAc, MAAC, HEMA y DMAAm. Se sintetizaron mediante radiación gamma con dosis de 50 y 100 kGy

En la Figura 5.1, se ilustra la formación de los primeros copolímeros sensibles a la temperatura, su forma de cilindro se presenta por los recipientes (ampolletas de vidrio) para los diferentes sistemas, además de ligeros cambios en su conformación y coloración. Se presentaron algunas limitantes para la formación de todos los sistemas como son: la reactividad, dosis y concentración. De los sistemas obtenidos como viables, se seleccionaron dos combinaciones las cuales presentaron los valores más cercanos a la temperatura esperada, siendo los sistemas:

- Poli(NIPAAm-co-DMAAm)
- Poli(NIPAAm-co-MAAc)

Partiendo de estos sistemas, se requirió de incrementar las características mecánicas para poder hacer la implementación y caracterización.

5.1.2.2 Películas de hidrogeles flexibles

Posteriormente a la obtención de los polímeros viables y de la selección de los mejores sistemas, y sabiendo que las propiedades mecánicas de los monómeros contenidos en dichos copolímeros no presentan las condiciones necesarias para el desarrollo de membranas/películas, por lo tanto, se agregó un monómero que incrementaría las propiedades mecánicas del sistema (plastificante). Los monómeros de MMA y etoxietil metacrilato (EEM) fueron elegidos por su

aplicación bien conocida en el desarrollo de películas (sustrato) y lentes de contacto, además de no presentar ninguna respuesta a estímulos externos que pudieran interferir. Siendo este aplicado en su forma de polímero (PMMA y PEEM), cuenta con propiedades de biocompatibilidad, antimicrobiales y sumamente utilizado en implantes y como adhesivo (ortopédico), siendo esto un factor que adiciona y favorece la formación de películas/membranas.

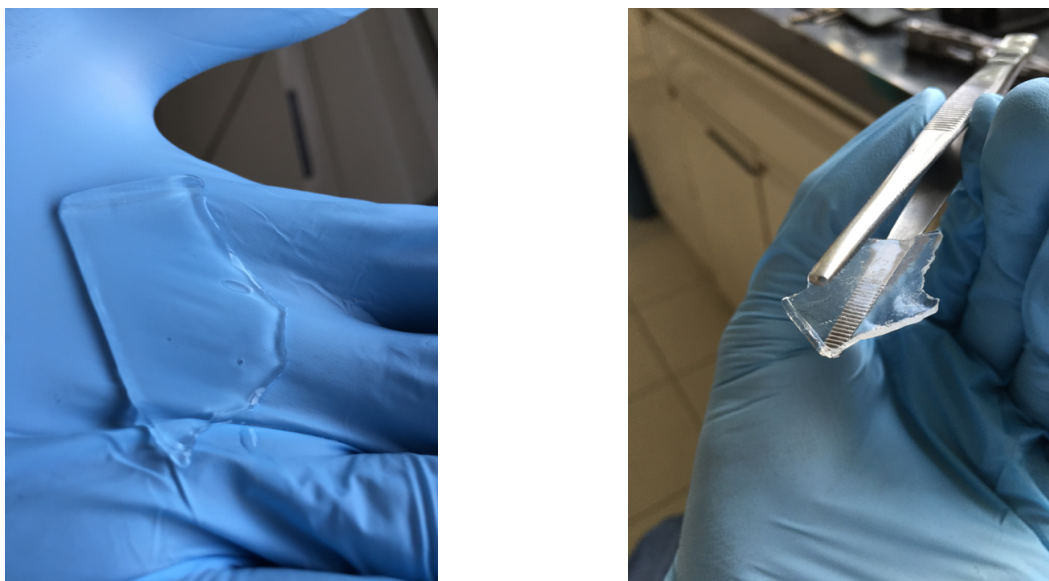


Figura 5.2. Pruebas preliminares de la formación de películas mediante radiación gamma. Hidrogeles manipulables estériles

Las mejoras de estructura en os sistemas poliméricos propuestas por la adición de un plastificante dieron resultados favorables, en donde se obtuvieron películas que contenían NIPAAm, DMAAm, MAAC y ambos plastificantes, los cuales permitieron la primera formación de películas/membranas. Además, se conservaron otras características físico-químicas como la estructura y respuesta térmica para cumplir con uno de los objetivos. En la Figura 5.2 se presentan las pruebas preliminares de la síntesis de películas mediante radiación gamma.

Tabla 5.2. Relación de hidrogeles responsivos (sistemas viables y mejorados con LCST cercano a 37 °C)

Monómero termo- responsivo A (1 mol L⁻¹)	Monómero hidrofílico B (1 mol L⁻¹)	Monómero plastificante C (1 mol L⁻¹)	Relación A:B:C (vol%)
NIPAAm	DMAAm	MMA	87.5:7.5:5
		EEM	87.5:7.5:5
	MAAc	MMA	87.5:7.5:5

Para los sistemas antes mencionados (Tabla 5.2), aunque se formaron películas de los materiales, estos tuvieron limitantes en cuanto a su resistencia, presentando para el sistema con MAAC mayor fragilidad que los otros (DMAAm). A pesar de que se formaron películas flexibles, su fragilidad, poca resistencia y ruptura al ser hinchadas, nos llevó a mejorar dichas características

en los sistemas reforzando las uniones entre las redes, por lo cual, se les adicionó el agente entrecruzante EGDMA (1 mol L^{-1}) al 1 % en relación a cada sistema. Dicha modificación a los hidrogeles fue hecha con el objetivo de obtener películas más resistentes, flexibles, adaptables y con las propiedades anteriormente analizadas, para así tener películas adaptables a las diferentes formas del cuerpo humano. Las mejoras de estructura (formación) pueden apreciarse en la Figura 5.3, que ilustra películas flexibles y manipulables, además de tener mejor forma, tamaño y reproducibilidad.

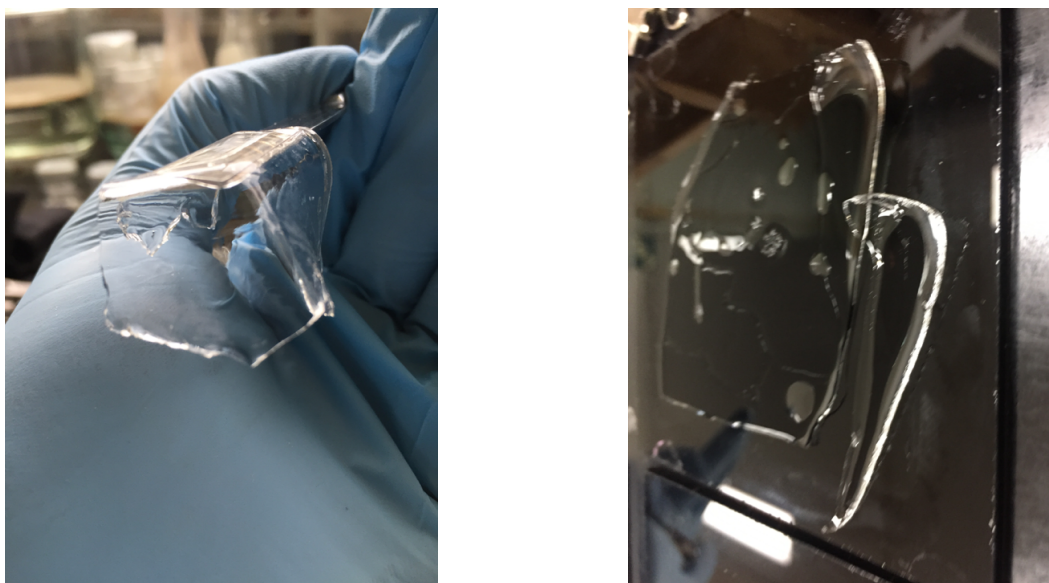


Figura 5.3. Se muestran las primeras películas mejoradas con incremento de flexibilidad y resistencia con base en materiales responsivos. Dichas películas fueron elaboradas mediante radiación gamma a dosis de 50 kGy.

5.1.2.3 Películas termo-sensibles con mejoras de estructura

La formación de las películas con características de respuesta a la temperatura se fueron mejorando, ya que la modificación de algunos de los elementos que integran a los diversos sistemas (monómeros) mostraron y arrojaron diferentes respuestas a la formación de hidrogeles con grado de reticulación en forma aleatoria. La metodología de elaboración fue modificándose ya que se presentaron películas con deficiencia en la formación, burbujas dentro de la matriz y cambios de estructura, por lo cual, la adición de procesos fue fundamental para la obtención de películas estables. Además, se requirió de encontrar la forma ideal para sacar el sistema que conservara las características responsivas, además de mejorar al mismo para modificar la reacción y poder obtener la formación de dichas películas.

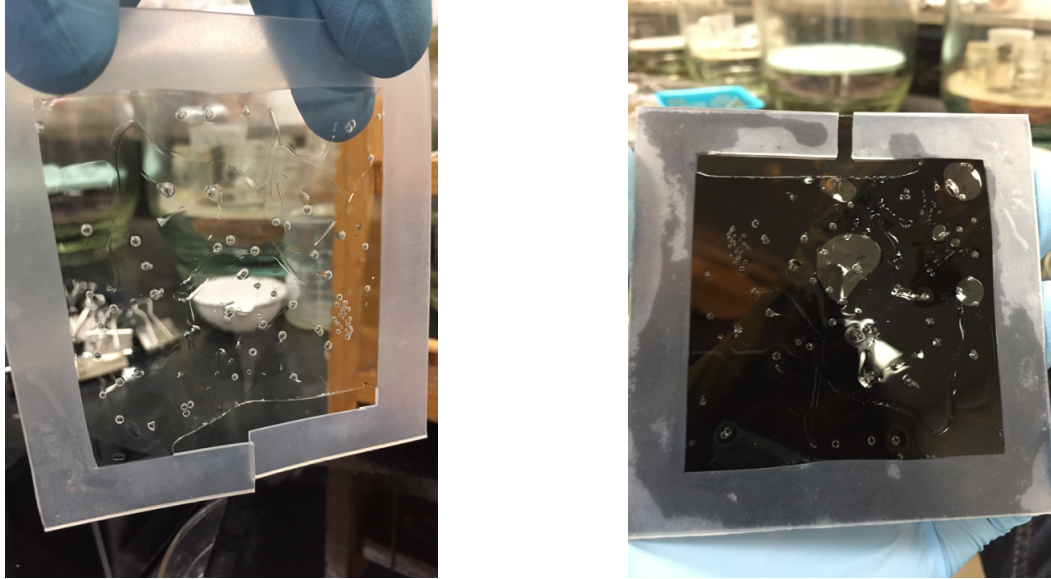


Figura 5.4. Formación total de películas/membranas responsivas. Con una dosis de radiación de 50 kGy en moldes de vidrio y marco de silicona (espesor de 1 mm).

La formación de películas/membranas con los materiales responsivos y con las adiciones pertinentes para mejorar sus propiedades tuvieron éxito, ya que se estableció una metodología específica para obtener películas con diferentes componentes (monómeros) y sus diversas propiedades, resultando en material (muestras) formadas, con dimensiones específicas (marco de silicona de 1 mm de espesor) y totalmente reproducibles (Figura 5.4). Finalmente, se presentaron resultados positivos de la formación de las películas para los sistemas, dichos datos se mencionan en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3. Descripción de materiales con plastificantes para la formación de películas/membranas responsivas a diferentes concentraciones.

Muestras	Códigos experimentales	Características físicas	Observaciones (concentración)
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDM	Película transparente, flexible y media resistencia	1 mol L ⁻¹
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDE	Película transparente, flexible y media resistencia	1 mol L ⁻¹
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAM	Película semi transparente (blanco), Ligeramente flexible y poca resistencia	1 mol L ⁻¹
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA) EGDMA	NDMX	Transparente a blanco al incrementar la concentración, flexible y resistente. A mayor concentración menor flexibilidad y resistencia	1 mol L ⁻¹ 1.25 mol L ⁻¹ 1.5 mol L ⁻¹

CAPÍTULO V
Resultados

Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM) EGDMA	NDEX	Transparente a blanco al incrementar la concentración, flexible y resistente. A mayor concentración menor flexibilidad y resistencia	1 mol L ⁻¹ 1.25 mol L ⁻¹ 1.5 mol L ⁻¹
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA) EGDMA	NMAMX	Transparente a blanco al incrementar la concentración, flexible y resistente. A mayor concentración menor flexibilidad y resistencia	1 mol L ⁻¹ 1.25 mol L ⁻¹ 1.5 mol L ⁻¹

Los sistemas resultantes que contiene el entrecruzante fueron las mejores películas resultantes debido a incrementos de su flexibilidad, resistencia, adaptabilidad y manipulación. Teniendo así películas con dimensiones prácticamente iguales a las de los moldes establecidos, con 7.5 cm * 7.5 cm y de 1 mm de espesor, y que es posible hacer variaciones en las dimensiones que permitan diferentes medidas o manipulación para otras pruebas de caracterización. Se puede observar los resultados en la Figura 5.5.

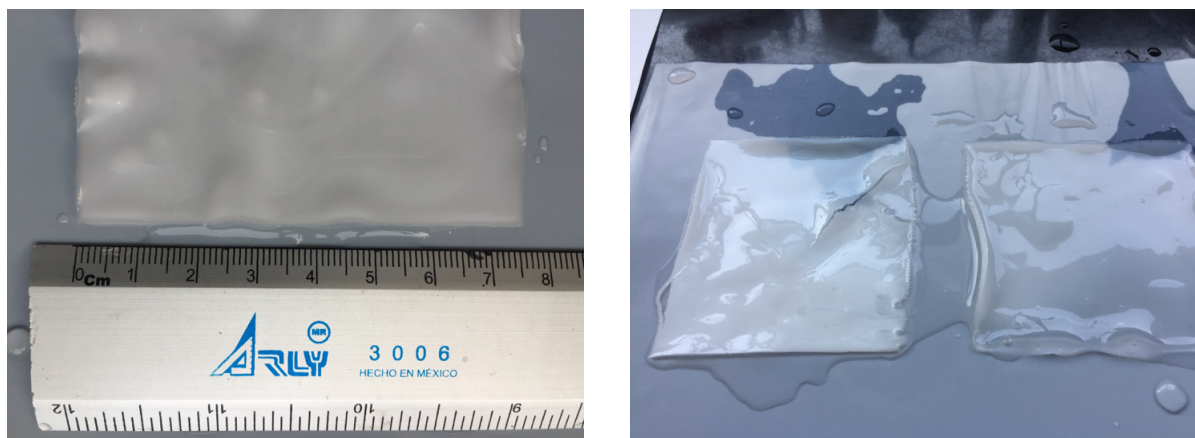


Figura 5.5. Medidas de las películas flexibles después de la formación e irradiación. Dimensiones de 7.5 x 7.5 x 0.1 cm

Finalmente, se obtuvieron tres sistemas en los cuales se pudo conservar la propiedad de sensibilidad a la temperatura, aunque con la excepción del sistema NMAMX estando fuera del rango buscado pero que se tomó como referencia para las modificaciones de estructura con respecto de los otros dos sistemas. Este mismo sistema cumplió con incrementos en flexibilidad, resistencia, adaptabilidad y manipulación, aunque por debajo de NDMX y NDEX, ya que es más frágil y con detalles que se mencionaran en la sección de caracterización. NDMX y NDEX también incrementaron sus propiedades mecánicas de flexibilidad y resistencia de forma esperada para la aplicación que se busca con adaptabilidad para superficies uniformes como las que presentan diferentes zonas de la piel del cuerpo humano (sensor). Se conservaron sus propiedades de

biocompatibilidad y sin tener residuos que afecten la utilización en aplicaciones biomédicas. Dichas películas pueden nombrarse como películas termo sensibles, adaptables y con potenciales aplicaciones biomédicas en diversas áreas. En la Figura 5.6 se muestran los resultados finales de las películas responsivas, y que se adaptan a una área de antebrazo para una posible utilización como sensor térmico de piel.

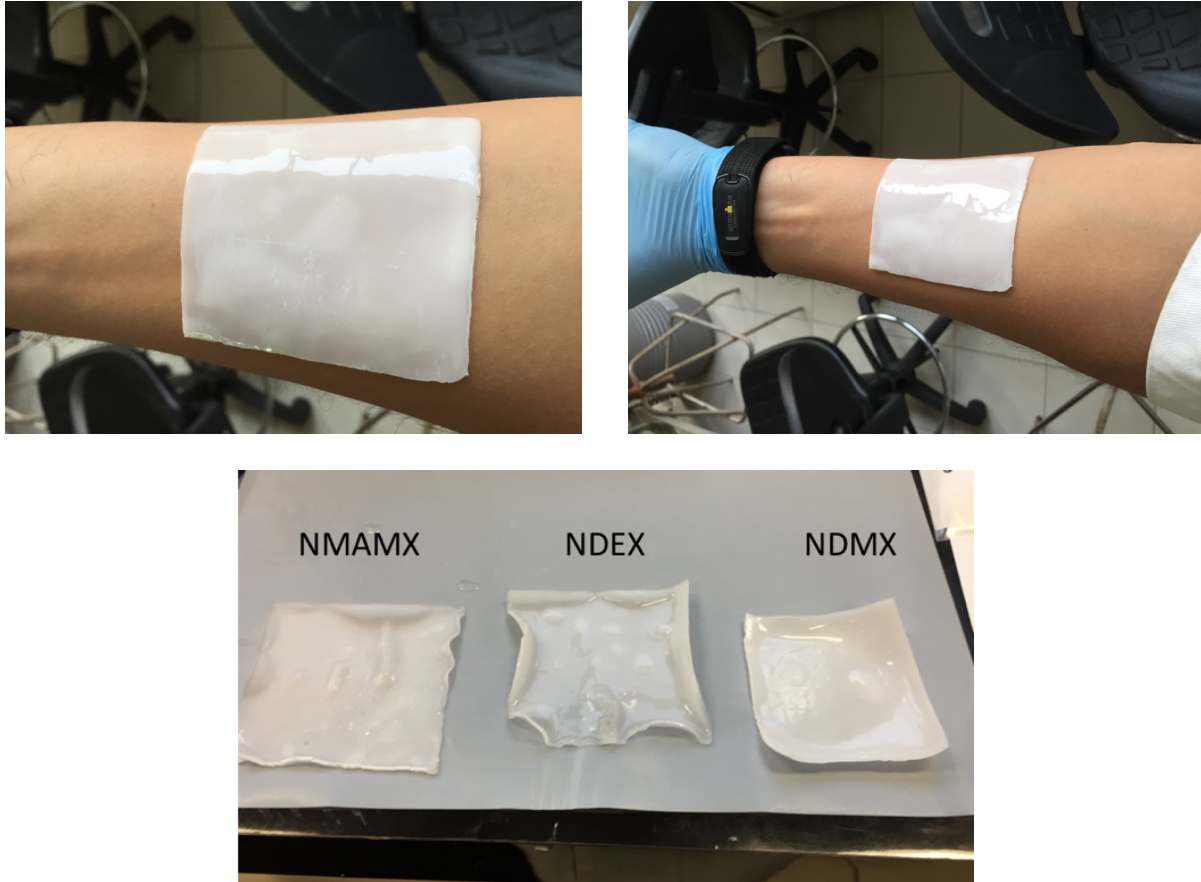


Figura 5.6. Formación de películas estímulo-sensibles flexibles, resistentes y adaptables para los sistemas: NMAMX, NDEX y NDMX

5.1.2.4 Reacciones de formación de películas de hidrogel

A continuación se presentan las reacciones de polimerización de las películas de hidrogel NDMX y NDEX con las modificaciones de mejora de estructura, siendo estos los que conservaron la respuesta a la temperatura. Dichas reacciones fueron por radicales libres y por radiación gamma como se presento anteriormente.

En la Figura 5.7 se observan las estructuras moleculares para formación de las cadenas poliméricas que integran al sistema NDMX, además de una ejemplificación de la distribución al azar de los monómeros en la formación del copolímero resultante. También se muestra las estructuras correspondientes para el sistema polimérico NDEX en la Figura 5.8.

CAPÍTULO V
Resultados

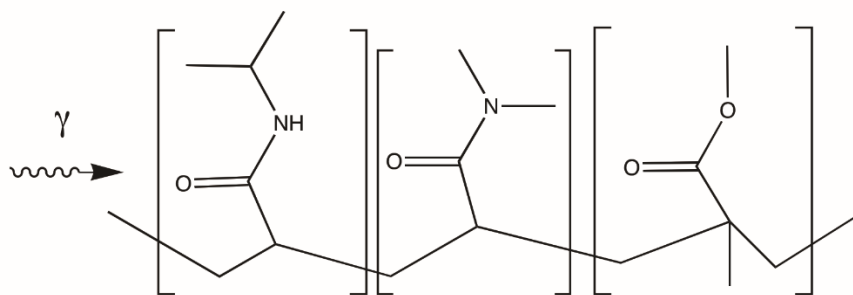
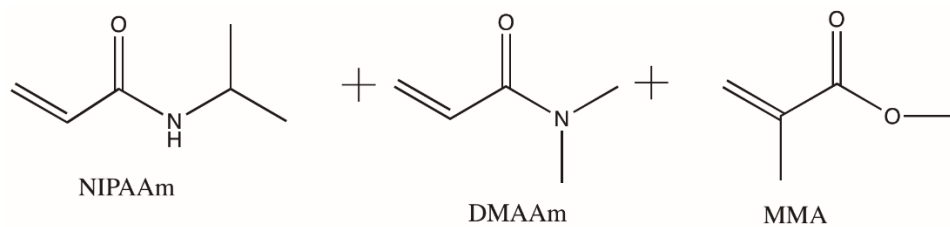


Figura 5.7. Reacción de polimerización de hidrogeles responsivos por radiación gamma (NDMX).

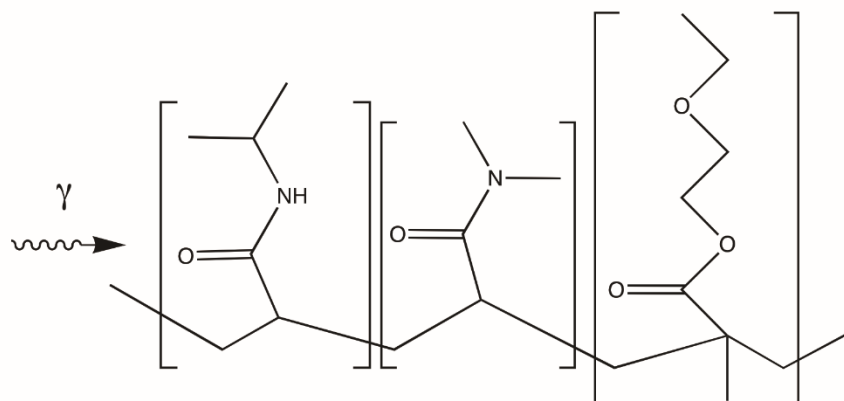
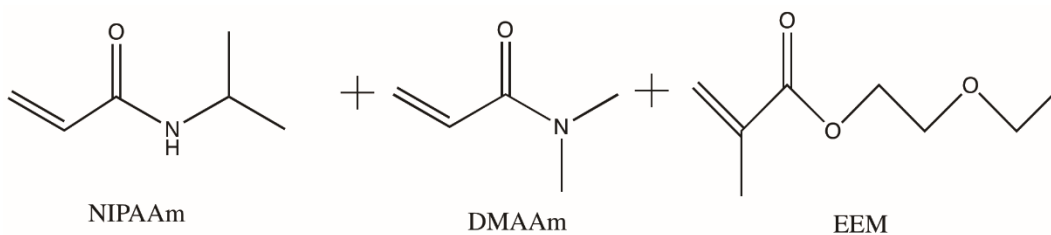


Figura 5.8. Reacción de polimerización de hidrogeles responsivos por radiación gamma (NDEX).

La visualización tridimensional nos permite comprender la distribución de los grupos funcionales en la estructura polimérica y del comportamiento que tienen los monómeros dentro de la matriz de las películas de hidrogeles, observándose las interacciones entre cada elemento con el medio externo, así como las partes hidrofílicas e hidrofóbicas correspondientes en la cadena polimérica. También, se denota los arreglos irregulares de la moléculas que dan como resultado una estructura amorfa. La Figura 5.9 muestra la estructura 3D de los sistemas poliméricos NDMX (Fig. 5.9a) y NDEX (Fig. 5.9b), donde se aprecian los elementos y el arreglo que forman los grupos funcionales.

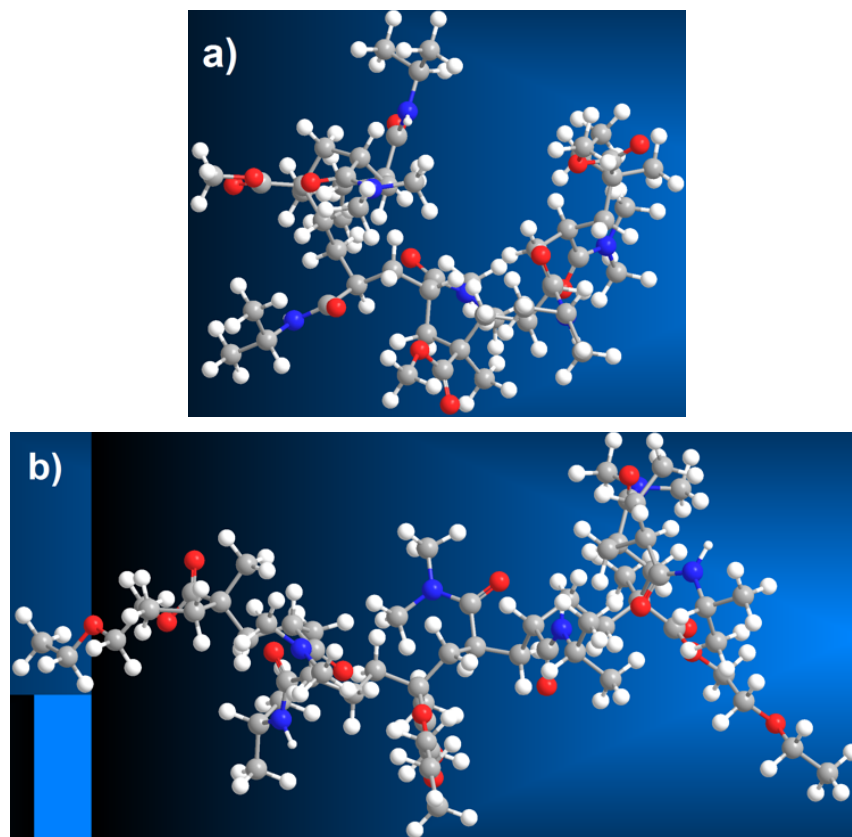


Figura 5.9. Cadena polimérica de las películas de hidrogel con estructura 3D. a) Estructura molecular de NDMX y b) Estructura molecular de NDEX. Átomos grises para carbono (C), rojos para oxígeno (O), azules para nitrógeno (N) y los blancos para hidrogeno (H)

5.2 Pruebas de caracterización

Las pruebas de caracterización realizadas permitieron obtener muchos de los aspectos físico-químicos con los que responden los materiales estímulo-sensibles, en especial a la temperatura. Algunas otras pruebas confirmaron las fallas, mejoras y formación de los polímeros responsivos, así como del diseño y desarrollo de películas/membranas. Los resultados preliminares fueron fundamentales durante el transcurso del proyecto, ya que dichos cambios permitieron mejoras continuas para la incorporación de los materiales, así obteniendo la respuesta y la adaptación para cumplir con la aplicación que se tenía por objetivo.

5.2.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La temperatura de transición (LCST) fue determinada como se mencionó anteriormente por DSC, donde se realizaron avances de calentamiento de $1\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Las muestras se introdujeron en agua destilada durante 12 h previas a la prueba. La transición de fase está representada por un pico endotérmico que es posible procesarse a través de la ejemplificación de la línea base y otras líneas tangentes, ubicando un punto máximo que representa el cambio de fase (hidrofilico – hidrofóbico).

Comparando cada uno de los sistemas poliméricos con resultados viables (formación de hidrogeles), se observó los cambios en su temperatura de transición, teniendo un esperado comportamiento para algunos sistemas que mostraron una tendencia gradual con base a la relación de los monómeros que integran cada sistema. Esperando así que la relación de volúmenes partiera del elemento con respuesta a la temperatura, y que la adición del elemento hidrofílico desplazaría la temperatura de transición a los resultados esperados cercanos a 37 °C. Para el sistema poli(NIPAAm-co-AAc) el valor más bajo de LCST fue 43.9 °C (NAA), siendo que la tendencia en el desplazamiento si se redujo pero presentó una irregularidad, la temperatura de 39.8 °C (ND) correspondió para el sistema poli(NIPAAm-co-DMAAm) con un comportamiento de cambio favorable, ya que la relación de los monómeros si desplazó la LCST (descenso), para poli(NIPAAm-co-MAAc) su valor menor de cambio fue de 42.7 °C (NMA) mostrando una baja del punto de transición, el valor de temperatura a 48 °C (NHE) del sistema poli(NIPAAm-co-HEMA) con la tendencia menos favorecida por su lejanía con la temperatura esperada. Para los sistemas correspondientes a la NVCL, solamente la resultante con un sistema que corresponde al poli(NVCL-co-DMAAm) de temperatura menor de 47.8 °C (VD) de comportamiento irregular ya que a pesar de la LCST del PNVCL no se observó un mayor desplazamiento hacia la temperatura requerida. Los resultados más favorables en el cambio de la temperatura de transición se observaron en las muestras de ND y NMA, teniendo valores cercanos de 39 y 43 °C respectivamente. Las razones de volumen para cada monómero se tenían esperadas y otras por las pruebas con diferentes monómeros y sus relaciones, en donde algunas de las combinaciones han sido reportadas en el trabajo de Liu et al., 2009. Es bien conocido que la LCST se incrementará por la adición de grupos hidrofílicos debido a la distribución de dichos grupos dentro de la matriz polimérica, ajustando el arreglo hidrofóbico proporcional por el monómero sensible a la temperatura. La selección de las relaciones (vol%) fueron implementadas con referencia a los diferentes trabajos realizados por: Cejkova et al., 2010, Ferraz et al., 2014, Ramirez-Fuentes et al., 2008 y Yin et al., 2006. Desde un punto de vista diferente, una alta concentración por parte del monómero responsivo a la temperatura decremento la LCST, donde la una tendencia de disminución de la transición termodinámica fue observable, así disminuyendo de la temperatura de los 57 hasta los 39 °C. Finalmente, para esta relación de copolímeros viables, uno de las muestras perteneciendo al sistema de poli(NIPAAm-co-DMAAm) con una LCST de 39.8 °C, que es muy cercano a los 37 °C. Agregando que esta relación es muy similar al trabajo reportado por Contreras-García et al., 2008. La Tabla 5.4 presenta los valores de LCST con base a la relación de cada uno de los sistemas viables. La Figura 5.10 muestra los termogramas de DSC de cada uno de los diferentes sistemas, en donde se comparan las diferentes relaciones y los distintos monómeros utilizados para formar los hidrogeles responsivos.

- Temperatura de transición (LCST)

CAPÍTULO V
Resultados

Tabla 5.4. Copolímeros viables obtenidos por irradiación gamma (50kGy). Códigos experimentales, respuesta térmica de LCST y propiedades.

Muestra Poli (A-co-B)	Código experimental	Relación (vol%)	LCST (°C)	Propiedades físicas
Poli(NIPAAm-co- AAc)	NAA	50:50	52.2	Película solida blanca
		70:30	43.9	Película frágil blanca
		80:20	48.9	Película frágil blanca
		90:10	45.5	Película frágil blanca
Poli(NIPAAm-co- DMAAm)	ND	50:50	57.0	Película solida transparente
		70:30	50.5	Película solida transparente
		80:20	39.8	Película solida transparente
		90:10	--	Película solida transparente
Poli(NIPAAm-co- MAAc)	NMA	50:50	56.0	Película solida blanca
		70:30	48.2	Película solida blanca
		80:20	42.7	Película frágil blanca
		90:10	50.9	Película frágil blanca
Poli(NIPAAm-co- HEMA)	NHE	50:50	57.4	Película solida blanca
		70:30	48.0	Película solida blanca
		80:20	49.9	Película solida blanca
		90:10	54.6	Película frágil blanca
Poli(NVCL-co- DMAAm)	VD	50:50	49.6	Película solida amarillas
		70:30	47.8	Película solida amarillas
		80:20	52.2	Película flexible amarilla
		90:10	--	Liquida

CAPÍTULO V Resultados

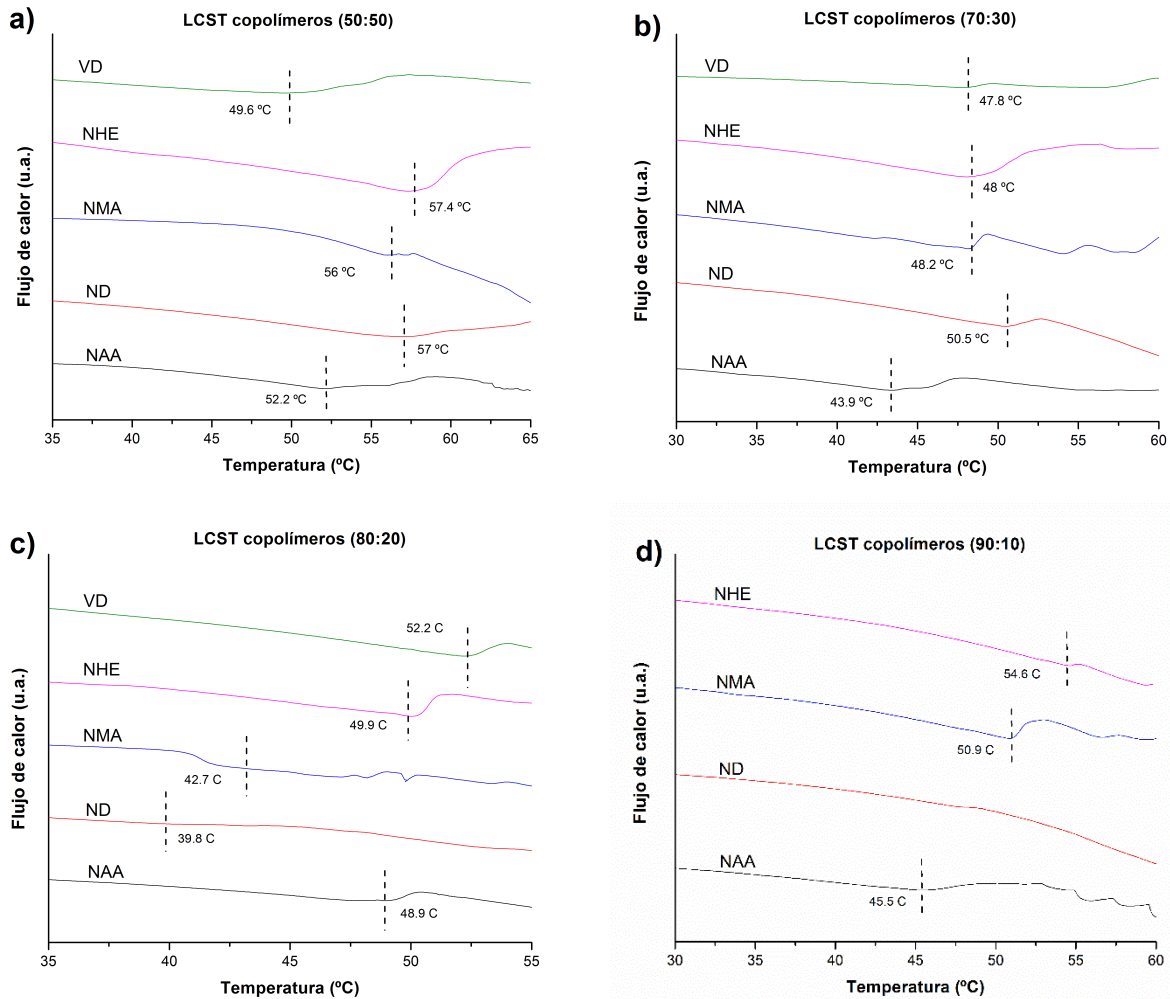


Figura 5.10. Termogramas de DSC del punto de transición termo-dinámico (LCST), de diversos sistemas viables de hidrogeles responsivos, elaborados a una dosis de radiación de 50 kGy. La LCST está indicada en las figuras por líneas punteadas. Los diferentes hidrogeles probados tienen diferentes relaciones copoliméricas (v/v%) de: a) 50:50, b) 70:30, c) 80:20 y d) 90:10.

Una vez determinados los sistemas viables con base a todas las combinaciones posibles para formar los hidrogeles esperados, se redujo el campo de estudio y se procedió a determinar cuáles fueron las mejores relaciones (vol%) con las cuales los valores de LCST se vieron disminuidos para tener la mayor proximidad a la temperatura deseada (37 °C), y sabiendo que una de las metas del trabajo es obtener películas con respuesta a la temperatura, se requiere que los materiales utilizados aporten las propiedades mecánicas requeridas para el resultado. Es bien sabido que los materiales responsivos como el NIPAAm, DMAAm y el MAAC aun formando hidrogeles que tienen cierta flexibilidad, mecánicamente tienen deficiencias para la formación de películas, por lo cual, se requiere de otros materiales utilizados en la rama biomédica para conformar dichas estructuras y que además no intervinieran con las propiedades ya determinadas. Así las relaciones para la formación de las películas es como se indica en la Tabla 5.5, en la cual se adicionaron los monómeros de MMA y EEM para la mejora de los sistemas y que conservaron las características de respuesta a la temperatura, siendo esto fundamental para el desarrollo de las películas responsivas. Se puede observar en la Figura 5.11 el comportamiento termo-dinámico de

CAPÍTULO V
Resultados

los tres sistemas que están muy cercanos al valor de la temperatura del cuerpo humano y que se ven indicados con una línea (Figura 5.11a – NMAM, Figura 5.11b – NDM y Figura 5.11c – NDE). El comportamiento térmico para las tres películas nos indica que la incorporación de los plastificantes no modifica o desplaza de manera significativa su transición de fase y que dicha modificación favorece al sistema que se pretende aplicar como sensor térmico. Las cadenas poliméricas que forman los monómeros seleccionados conservan sus propiedades de respuesta a estímulos, así como en la formación de películas.

Tabla 5.5. Hidrogeles viables con la incorporación de los plastificantes MMA y EEM, irradiados a 50 kGy. Códigos experimentales, respuesta térmica (LCST) y propiedades.

Muestra	Código	LCST (°C)	Propiedades
Poli(NIPAAm-co-MMAc-co-MMA)	NMAM	38.8	Película translúcida delgada y ligeramente blanca Seca: ligeramente flexible y poco resistente Hinchada: flexible, adaptable y ligeramente resistente
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDM	40.4	Película translúcida delgada Seca: flexible y poco resistente Hinchada: flexible, adaptable y poca resistente
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDE	39.2	Película translúcida delgada Seca: poca flexibilidad y resistente Hinchada: flexible, adaptable y ligeramente resistente

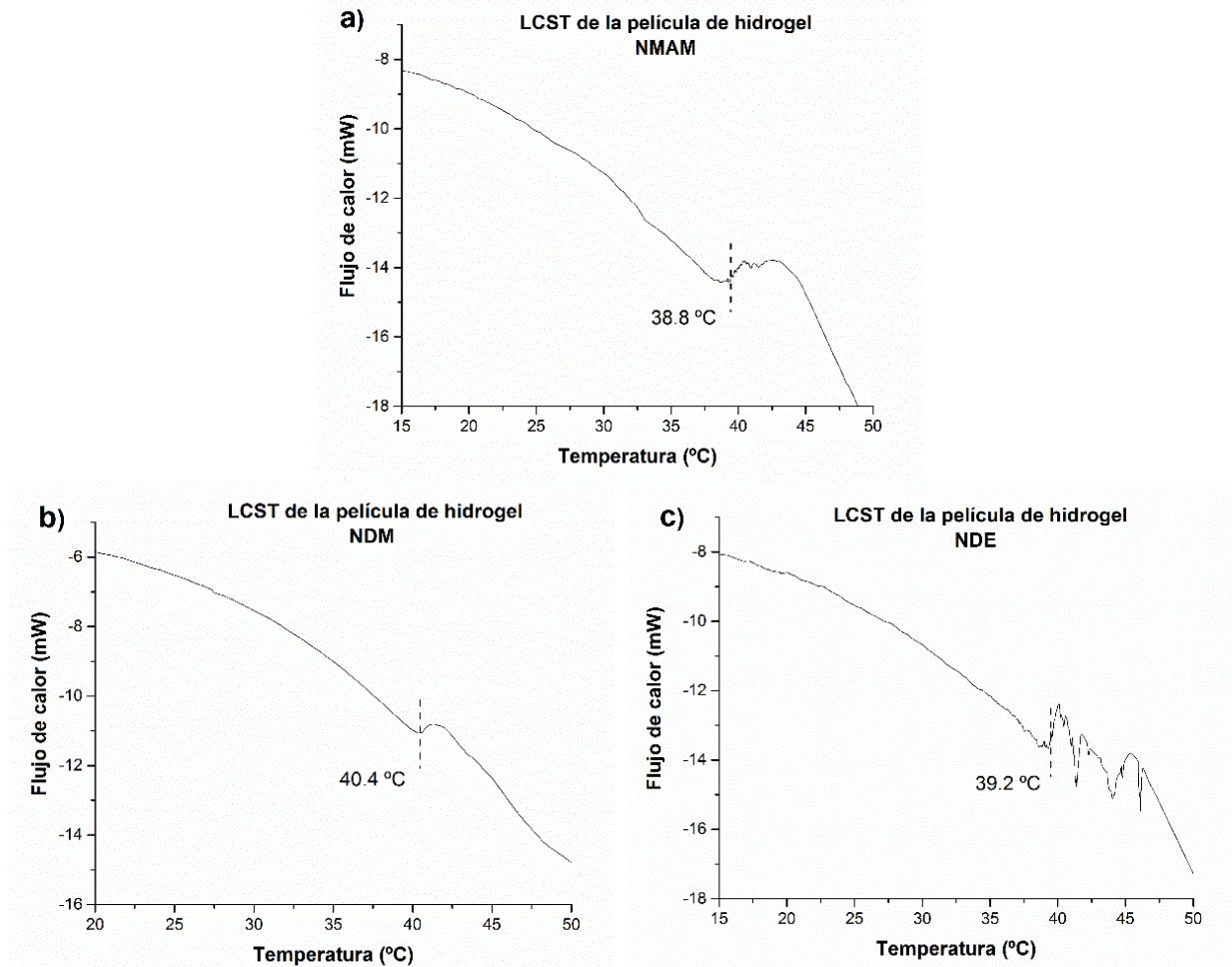


Figura 5.11. Termogramas de DSC con LCST de las muestras: a) NMAM, b) NDM y c) NDE, elaborados a una dosis de radiación de 50 kGy. La LCST está indicada en las figuras por líneas punteadas, dichos sistemas conservan su punto termo dinámico de transición aun adicionando un plastificante al sistemas para mejoras de estructura (flexibilidad).

Los sistemas mejorados estructuralmente con la incorporación del monómero EGDMA, aumentaron las condiciones de flexibilidad y resistencia que se esperaba, la LCST para los tres hidrogeles se presentan en la Tabla 5.6, así como sus características físicas. Los sistemas NDMX y NDEX fueron los que conservaron las condiciones idóneas (estimulo-sensibilidad) con valores de LCST en 36 y 39 °C respectivamente. Estos resultados son sumamente importantes ya que por su característica de respuesta cercana a la temperatura corporal pueden ser utilizados para las aplicaciones dichas, además de otras relacionadas con la rama. Para el sistema NMAMX su valor de respuesta a la temperatura fue superior al rango esperado esto debido a que el incremento en flexibilidad y resistencia pudieron ser los factores para que se incrementara su punto de transición térmico, descartándose así para las aplicaciones esperadas pero tomado como modelo comparativo en cuanto a su formación, estructura y manipulación.

CAPÍTULO V
Resultados

Tabla 5.6. Películas responsivas (hidrogeles flexibles y adaptables) con mejoras mecánicas, sintetizadas mediante irradiación gamma (50kGy). Códigos experimentales, la LCST (respuesta térmica) y sus propiedades.

Muestra	Código	LCST (°C)	Propiedades
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAMX	49	Película translúcida ligeramente blanca. Seca: ligeramente flexible y resistente Hinchada: flexible, adaptable y resistente
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDMX	36	Película translúcida Seca: ligeramente flexible y resistente Hinchada: mayormente flexible, adaptable y resistente
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDEX	39	Película translúcida Seca: ligeramente flexible y resistente Hinchada: sumamente flexible, adaptable y resistente

En la Figura 5.12, se observan las LCST de los sistemas poliméricos mejorados (entrecruzante), los termogramas presentan el cambio de transición de las películas de hidrogel para los sistemas finales. Observando que para el sistema NMAMX un incremento a los 49 °C de la LCST (Figura 5.12a), teniendo que para los otros dos sistemas se conservó dentro del rango esperado para NDMX con una LCST de 35.5 °C (Figura 5.12b) y NDEX a 39.9 °C (Figura 5.12c). Debemos de tomar en cuenta que estos sistemas ya son de películas formadas, y se conservaron las relaciones de volumen de los sistemas pasados. La adición de EGDMA a los sistemas si presentó modificaciones mayores para NMAMX y mínimos desplazamientos en la LCST para los sistemas que contenían DMAAm (NDMX y NDEX) incluso utilizando ambos plastificantes. La evaluación de la respuesta térmica por parte de películas ya formadas que cumplen con ser flexibles y adaptables, mostró las diversas capacidades de los monómeros utilizados, ya que pueden tener condiciones de respuesta modificables y ajustables para cubrir aplicaciones en distintos campos de la ciencia. Además, dichas respuestas pueden ser tomadas en cuenta para aplicar en mas ramas de la nanotecnología ya que una tendencia en crecimiento es el uso de sensores. Materiales como los utilizados dan ventajas en costo y versatilidad, y que por sus propiedades de biocompatibilidad son altamente utilizados para el desarrollo de dispositivos biomédicos.

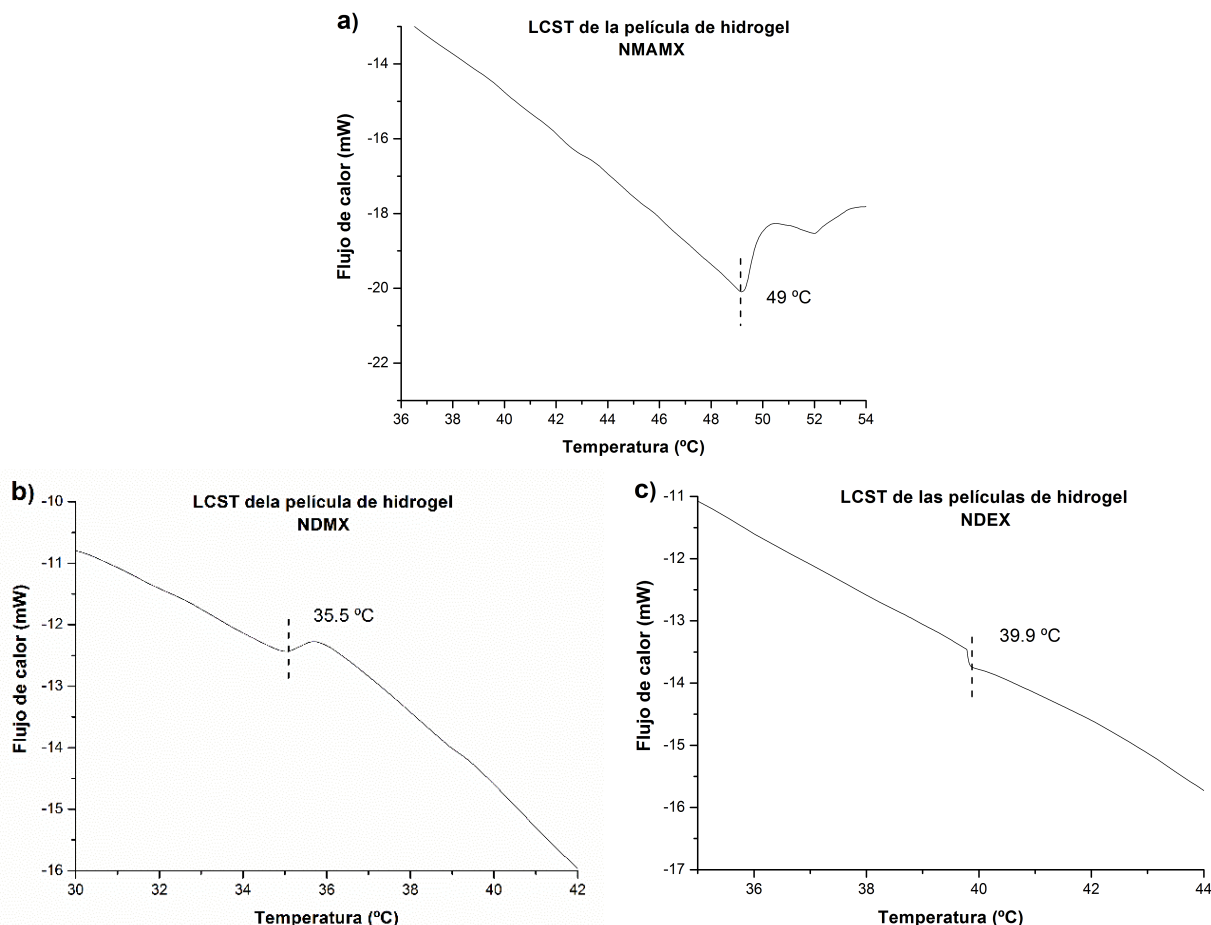


Figura 5.12. Termogramas de DSC de los sistemas responsivos (hidrogeles flexibles y adaptables) más cercanos a la temperatura fisiológica (37 C). Dosis de radiación de 50 kGy, se indica en cada figura la LCST (línea punteada). Se tiene los siguientes tres sistemas: a) NMAMX, b) NDMX y c) NDEX.

5.2.2 Pruebas de hinchamiento en agua

Como sabemos los hidrogeles tienen grandes porcentajes de hinchamiento debido a sus propiedades físico-químicas. Todo esto depende de los grupos funcionales, ya que modificará los niveles de hidrofiliicidad o hidrofobicidad dentro de las redes del polímero. Otro factor que altera la capacidad de absorción son las redes que forman debido a los enlaces covalentes de cada grupo, y más si se adicionan agentes entrecruzantes que fortalecen y mejoran las uniones (mejoras mecánicas), a lo cual, las redes son menos propensas a degradación o desgaste.

Las primeras pruebas de formación de los hidrogeles responsivos arrojaron las siguientes características donde se puede apreciar que los sistemas con DMAAm (acrilamidas) tienen una tendencia mayor al hinchamiento y más con NVCL. Valores muy similares se presentan para los sistemas con acrilatos, teniendo ciertas limitaciones aun con las diferencias de relación. En la Tabla 5.7 se pueden apreciar la diferencia de porcentajes de hinchamiento de los sistemas viables, donde se puede apreciar el comportamiento antes mencionado.

CAPÍTULO V
Resultados

Tabla 5.7. Relación de hinchamiento para cada sistema polimérico.

Muestras	Códigos experimentales	Hinchamiento (%)	Desv. Std.
Poli(NIPAAm-co-AAc)	NAA	614	10.98
Poli(NIPAAm-co-DMAAm)	ND	885	7.43
Poli(NIPAAm-co-MAAc)	NMA	685	7.90
Poli(NIPAAm-co-HEMA)	NHE	537	8.30
Poli(NVCL-co-DMAAm)	VD	1000	5.31

Los elementos plastificantes incorporados para la formación de películas mostraron incrementos en los porcentajes de hinchamiento muy superiores a las pruebas anteriores, la función de mejorar la estructura de los sistemas poliméricos se ve reflejado en este comportamiento. El MMA muestra una tendencia mayor y no interfiere con otras propiedades, además se observa que el sistemas mas poroso (MAAc) esta por encima aun cuando en la prueba anterior los hidrogeles con DMAAm presentaron una tendencia mayor al hinchamiento. La Tabla 5.8, contiene los resultados siguientes:

Tabla 5.8. Relación de hinchamiento límite de los hidrogeles modificados con un elemento plastificante (MMA y EEM).

Muestras	Códigos experimentales	Hinchamiento (%)
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAM	2664
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDM	2091
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDE	1083

La adición a los sistemas de EGDMA mejoró la conexión de los sistemas poliméricos por medio de redes obteniendo así películas totalmente flexibles, más resistentes, adaptables y manipulables. Para esta prueba se hicieron tres diferentes relaciones para ver el comportamiento que tienen los monómeros a estudios de hinchamiento, observándose una tendencia para los tres sistemas donde se denotan porcentajes elevados de hinchamiento, a concentraciones mas altas la interacciones son menores por lo que da un descenso en el hinchamiento. Destacando mas a la película con MAAc, siendo este mas frágil pero que conserva la flexibilidad necesaria para adaptarse a distintas estructuras. NDMX presenta valores por encima de NDEX donde se puede concluir que la DMAAm restringe el incremento de volumen y que conserva mejores propiedades de resistencia y flexibilidad. Además se puede apreciar de la misma forma que las pruebas anteriores que el plastificante EEM si tiene un comportamiento mas hidrofóbico en comparación

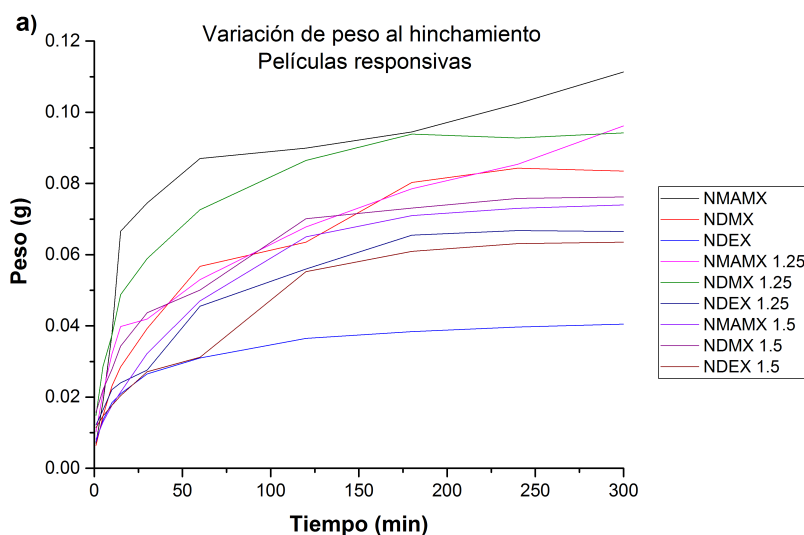
del MMA resultando en valores menores de hinchamiento y que conserva flexibilidad y resistencia.

Tabla 5.9. Hinchamiento comparativo por diferencia de concentración en los sistemas poliméricos con mejoras mecánicas y formación de películas responsivas.

Muestras	Códigos experimentales	Concentración (mol L ⁻¹)	Hinchamiento (%)
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAMX	1	2675
		1.25	2264
		1.5	1878
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDMX	1	1799
		1.25	1509
		1.5	1455
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDEX	1	1186
		1.25	1044
		1.5	1540

5.2.3 Dinámica de peso e hinchamiento

La dinámica de hinchamiento nos permitió observar con qué rapidez se comporta las estructuras de las películas de hidrogel. Ya que pruebas como la anterior, establecieron los límites de hinchamiento y determinaron como es capaz el sistema de retener un medio dentro de su estructura, la dinámica nos va a reflejar la capacidad de retención, formación y cambio de estructuras poliméricas que pueden responder a un estímulo externo. Se muestra en la Figura 5.13, las tendencias de cambio de peso e incremento del hinchamiento de la estructura, así pudiendo denotar el comportamiento con base al tiempo de las interacciones de la moléculas de agua con las moléculas hidrofílicas correspondientes a las películas responsivas.



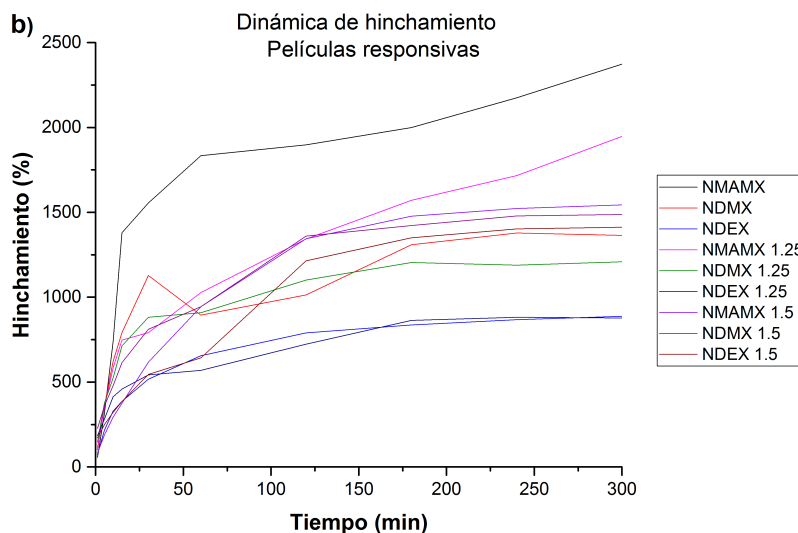


Figura 5.13. Variación de peso y dinámica de hinchamiento para los sistemas NMAMX, NDMX y NDEX a diferentes concentraciones.

La Figura 5.13a nos muestra los cambios de peso para cada uno de los sistemas en sus diferentes relaciones, observando que las concentraciones juegan un papel importante para la variación de peso, indicando que a mayores concentraciones en la preparación de las soluciones para dichos sistemas modifica la capacidad de absorción. Los sistemas que contiene MMA (NDMX y NMAMX), presentaron un mayor cambio de peso al introducirse en agua para determinar la variación de peso, esto indicando que el monómero EEM (NDEX) modifica o limita la capacidad de absorción. De igual forma se observa en la Figura 5.13b, que la concentración de las soluciones influye mucho en comportamiento de absorción, ya que dichos sistemas tuvieron un comportamiento mayor de hinchamiento. En el mismo caso y que confirma el comportamiento del monómero EEM en la dinámica, limitando el porcentaje de hinchamiento de las películas. Además, se puede decir que la incorporación de los sistemas plastificantes incrementa la flexibilidad en las estructuras ya que los resultados de hinchamiento para los sistemas con variaciones superiores a 1000% denota que las cadenas poliméricas tuvieron incrementos en la resistencia. En ambas graficas se observa una constante en el hinchamiento de los sistemas a partir de la 4ta y 5ta hora, pudiendo concluir que a partir de estos tiempos los cambios de la estructura (peso e hinchamiento) ya son poco significativos, estableciendo que su hinchamiento límite o máximo puede establecerse en estos periodos y verificarse como se mencionó en la prueba anterior.

5.2.4 Espectroscopia por infrarrojo (FT-IR ATR)

Los espectros de infrarrojo por parte de los primeros hidrogeles modificados, exhiben diferencias en las vibraciones (enlaces) debido a que las estructuras de los copolímeros tienen distintos grupos químicos. A lo cual, las bandas correspondientes para los primeros copolímeros viables: poli(NIPAAm-co-AAc), poli(NIPAAm-co-DMAAm), poli(NIPAAm-co-HEMA), poli(NIPAAm-co-MAAc) y poli(NVCL-co-DMAAm) se muestran en la Tabla 5.10 a detalle. Para todos estos sistemas la variación de la relación de volumen modificó las intensidades de las bandas en los espectros, mostrando que los diferentes grupos funcionales de los copolímeros no presentaron ninguna modificación. La Figura 5.14 muestra el espectro de cada uno de los sistemas,

CAPÍTULO V
Resultados

siendo señalados los grupos funcionales principales con flechas. La conservación de dichos grupos da como referencia la formación de copolímeros con propiedades responsivas, resaltando, a dos grupos específicos con esas características, que son el grupo hidroxilo ($3400 - 3200 \text{ cm}^{-1}$) y las aminas ($1640 - 1600 \text{ cm}^{-1}$) que están integrados dentro de los copolímeros. Además, el grupo carbonilo ($1700 - 1650 \text{ cm}^{-1}$) se ve desplazado sin tener pérdida o disminución de intensidades debido a la existencia del grupo en cada uno de los monómeros utilizados en el experimento.

Tabla 5.10. Análisis de FT-IR de hidrogeles copoliméricos, relación de 80:20 (vol%) y dosis de 50 kGy. Grupos funcionales principales de muestras viables.

Muestras	Código experimental	Grupos funcionales	Número de onda (cm^{-1})
Poli(NIPAAm-co-AAc)	NAA	O-H	3288
		C-H	2972 – 2932
		C=O	1627
		N-H	1537
		C-O flex	1457
		-C-O	1170
Poli(NIPAAm-co-DMAAm)	ND	C-H	2971
		C=O	1622
		N-H	1536
		C-CH ₂	1154, 1131
Poli(NIPAAm-co-MAAc)	NMA	C-H	2973, 2933
		C=O	1705, 1627
		N-H	1537
		C-OH	1457
		-C-O	1169
		-C-CH ₂	1131
Poli(NIPAAm-co-HEMA)	NHE	O-H	3286
		C-H	2972
		C=O	1723, 1638
		N-H	1540
		C-O	1457
		C-H enlace	1386
Poli(NVCL-co-DMAAm)	VD	C-O	1170, 1155, 1131
		C-H	2921
		N-H	1614
		Anillo	1479, 1441, 1421
		CH ₃	1333
		C-CH ₂	1199, 1139

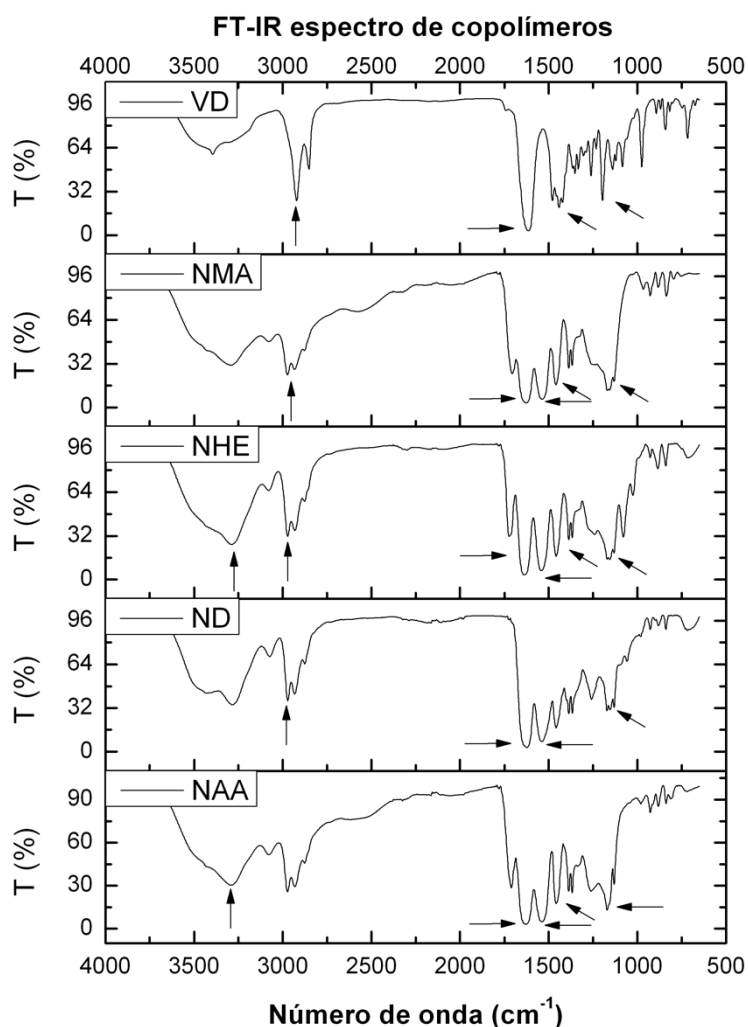


Figura 5.14. Espectros de FT-IR de los sistemas termo responsivos obtenidos con una dosis de 50 kGy, y una relación de 80:20 (vol%). Los grupos funcionales principales están indicados en cada copolímero y bien especificados en la Tabla 5.10.

Teniendo como referencia que para el análisis de los datos de los sistemas copoliméricos fue necesario la observación y comparación de los grupos funcionales característicos que tiene los homopolímeros. Para el poli(NIPAAm) las bandas características fueron observadas en el rango de $3000 - 2855 \text{ cm}^{-1}$ para el grupo C-H, $1643 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ para C=O, $1565 - 1635 \text{ cm}^{-1}$ para N-H y $1400 - 1355 \text{ cm}^{-1}$ para C-H (Lin et al., 1999). Las bandas del poli(NVCL) se observaron a 2929 cm^{-1} para C-H, 1621 cm^{-1} para N-H, el anillo aromático a $1478 - 1421 \text{ cm}^{-1}$ y CH_3 a 1260 cm^{-1} (Ling et al., 2012). El poli(ácido láctico), PAAc con bandas distintivas observadas en 2947 cm^{-1} para C-H, 3100 cm^{-1} para el O-H flexible (stretching), a 1711 cm^{-1} para carbonilo, $1431 - 1294 \text{ cm}^{-1}$ para C-OH, $1315 - 1200 \text{ cm}^{-1}$ para C-O flexible (stretching), en 1170 cm^{-1} para C-C-O y en 1112 cm^{-1} para C- CH_2 (Dong et al., 1997). La poli(dimetil acrilamida), PDMAAm con bandas mostradas en 1638 cm^{-1} para C=O, a 1618 cm^{-1} para N-H y en 2921 cm^{-1} para C-H (Aoki et al., 1994; Shibanuma et al., 2000). Las bandas en el rango de $3500 - 3300 \text{ cm}^{-1}$ que pertenecen al grupo O-H, en 1739 cm^{-1} para el grupo carbonilo y en $1300 - 1050 \text{ cm}^{-1}$ para C-O, todos estos pertenecientes al polímero poli(hidroxietil metacrilato), PHEMA (Ide et al., 2003). Además el poli(ácido

CAPÍTULO V
Resultados

metacrílico), PMAAc, muestra bandas en 3100 cm^{-1} para O-H, en 1630 cm^{-1} para C=O, a 1431 cm^{-1} para C-OH, en 1170 cm^{-1} para -C-O y en 1112 cm^{-1} para -C-CH₂ (Ling et al., 2012).

Con base a los resultados anteriores en la formación de hidrogeles de sistemas viables y de la conservación de la característica responsiva, y como se ha mencionado con anterioridad para la formación de las primeras películas/membranas responsivas se agregaron a los sistemas monómeros plastificantes (MMA y EEM) para la mejora de las propiedades mecánicas y obtención de películas flexibles. En la Tabla 5.11, se observan las bandas representativas para los tres sistemas mejorados, donde se pueden observar bandas provenientes del análisis anterior de cada homopolímero (referencias). Y que se puede apreciar que la mayoría de los grupos funcionales esta presenta para todos los sistemas ya que están contenidos dentro de los monómeros seleccionados y los adicionados, observando similitudes en las bandas de cada espectro.

Tabla 5.11. FT-IR de hidrogeles flexibles, con mejoras de monómeros MMA y EEM (1ra formación de películas/membranas). Dosis de radiación de 50 kGy.

Muestras	Código experimental	Grupos funcionales	Número de onda (cm⁻¹)
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDM	O-H	3283
		C-H	2972, 2933
		C=O	1622
		N-H	1539
		C-O flex	1458
		C-H enlace	1387
		CH ₃	1367
		C-O	1171, 1154
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAM	C-CH ₂	1131
		O-H	3295
		C-H	2973, 2930
		C=O	1705, 1627
		N-H	1538
		C-O flex	1458
		C-H enlace	1387
		CH ₃	1368
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDE	C-O	1170
		C-CH ₂	1131
		O-H	3281
		C-H	2971, 2933
		C=O	1623
		N-H	1542
		C-O flex	1458
		C-H enlace	1387
CH ₃	1367		
C-O	1171, 1154		
C-CH ₂	1131		

En la Figura 5.15, se observan las bandas para los sistemas NMAM, NDM y NDE, donde se observan amplitudes para las bandas esperadas dentro de la formación de los hidrogeles responsivos. Además, se conservan los grupos funcionales esperados para dichas muestras. El sistema que contiene MAAC (NMAM), presenta una diferencia en el grupo carbonilo con una doble señal característica.

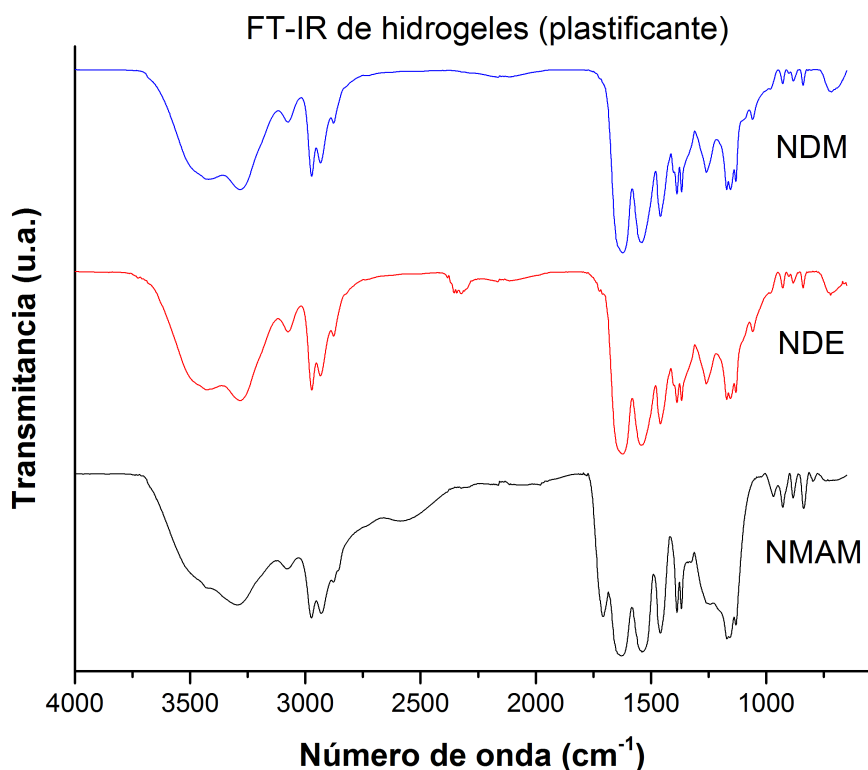


Figura 5.15. Espectros de FT-IR para los sistemas de hidrogeles con plastificantes para la mejora de las propiedades mecánicas, con dosis irradiada de 50 kGy, y una relación de 87.5:7.5:5 (vol%). Se pueden observar las principales bandas de los grupos en la Tabla 5.11.

5.2.4.1 Estudio de estabilidad de películas

Para las películas resultantes (NDMX, NDEX y NMAMX) se obtuvieron de igual forma los espectros mediante la técnica de FTIR-ATR, los cuales se midieron con diferentes condiciones para analizar la interacción de agua con algunos de los grupos funcionales presentes en las estructuras de los hidrogeles estímulo-sensibles. Comúnmente, la adquisición de los espectros es llevada a cabo en condiciones de secado (muestras), porque el exceso de humedad dentro de las muestras puede interactuar (enlaces) modificando y suprimiendo algunos otros picos que representen grupos funcionales específicos.

5.2.4.1.1 Películas de hidrogeles en seco

A continuación, se muestra en la Tabla 5.12 los diferentes grupos funcionales de las películas de hidrogeles en condiciones secas. Las muestras se colocaron durante 24 h a 70 °C y con bajas condiciones de humedad antes de ser procesadas, dichas muestras NMAMX, NDMX y NDEX son el resultado de la mejora de estructura. Mas adelante se muestra la comparativa entre las condiciones de seco e hinchado ya que hay diferencias en grupos e intensidades en el espectro.

Tabla 5.12. FT-IR de hidrogeles flexibles adaptables y resistentes en estado seco. Dosis de radiación de 50 kGy.

Muestras	Código experimental	Grupos funcionales	Número de onda (cm ⁻¹)
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDMX	O-H	3296
		C-H	2972, 2934
		C=O	1644
		N-H	1544
		C-O flex	1458
		C-O enlace	1379
		CH ₃	1367---
		-C-O	1170
		C-CH ₂	1130---
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDEX	O-H	3298
		C-H	2972, 2933
		C=O	1640
		N-H	1534
		C-O flex	1457
		C-O enlace	1376
		CH ₃	1367---
		-C-O	1171
		C-CH ₂	1135
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAMX	O-H	3295
		C-H	2972, 2928
		C=O	1641
		N-H	1537
		C-O flex	1458
		C-O enlace	1379
		CH ₃	1367---
		-C-O	1168
		C-CH ₂	1130---

5.2.4.1.2 Películas de hidrogeles en hinchado

Para la otra parte del análisis de FT-IR, todas las muestras fueron colocadas en agua destilada (milliQ) durante 24 h previamente a la adquisición de datos. Los grupos funcionales con sus respectivas bandas se mencionan en la Tabla 5.13, presentando ligeros cambios por la presencia de agua dentro de las matrices.

Tabla 5.13. Análisis FT-IR de hidrogeles flexibles adaptables y resistentes en estado hinchado. Las principales bandas características se conservaron y fueron elaborados con una dosis de radiación de 50 kGy.

Muestras	Código experimental	Grupos funcionales	Número de onda (cm ⁻¹)
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	NDMX	O-H*	3326 – 3177
		C-H*	- 2972
		C=O	1627
		N-H	1551
		C-O flex	1465
		C-O enlace	1395
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	NDEX	CH ₃	1386
		O-H*	3325 - 3213
		C-H*	- 2972
		C=O	1626
		N-H	1550
		C-O flex	1465
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	NMAMX	C-O enlace	1395
		CH ₃	1386
		O-H*	3333 - 3215
		C-H*	- 2972
		C=O	1628
		N-H	1551
C-O flex	1464		

* Banda significativa de estos grupos funcionales se observa sobre puesta por el exceso de agua (libre) dentro de la matriz. Se detalla en los análisis de espectro dactilar en la sección siguiente.

En un análisis comparativo entre los espectros de muestras secas contra húmedas, ha mostrado las condiciones de cada estado en los sistemas, observando el comportamiento de las estructuras químicas y de las interacciones de los hidrogeles dentro de un medio externo. Teniendo así, un punto para confirmar que las películas responsivas no sufren un cambio en la estructura que modifique sus propiedades físicas y químicas. Para los tres sistemas de hidrogeles en condiciones de hinchado, se muestra un desplazamiento de los enlaces medios y débiles, un decremento de amplitud para el enlace fuerte y un pico angosto a 3744 cm^{-1} dado por el agua libre contenida dentro de las películas de hidrogel. También, las bandas pertenecientes a los grupos C=O, C-C y C-N no mostraron desplazamiento alguno indicando que no sufrieron cambios en su estructura, pero se ven reducidos o suprimidos por la alta cantidad de agua libre dentro de los sistemas. La Figura 5.16 denota una comparativa entre los espectros de los sistemas secos e hinchados.

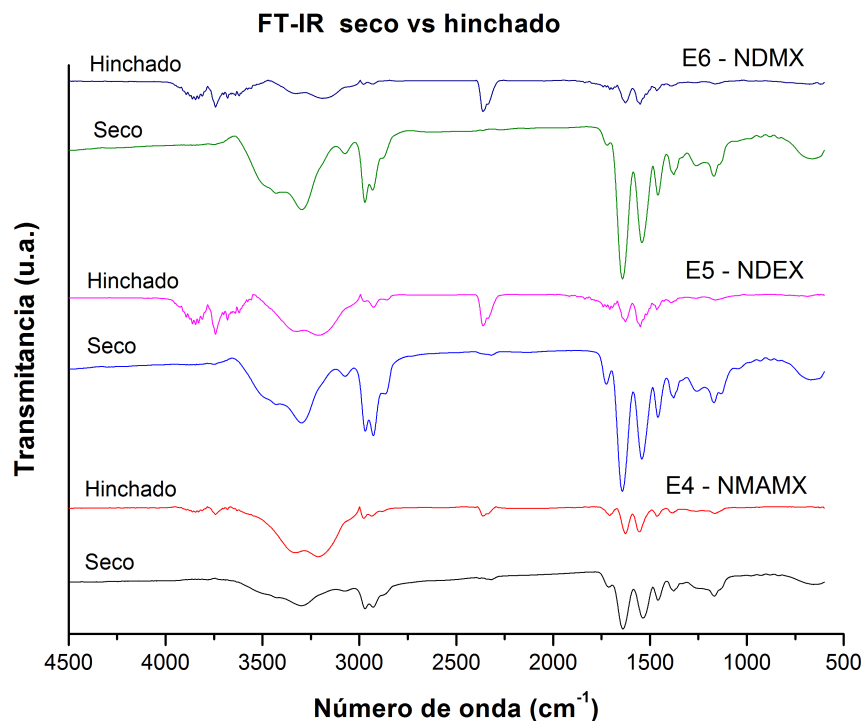


Figura 5.16. FT-IR comparativo de los sistemas poliméricos responsivos de películas flexibles y adaptables. Dosis de 50 kGy. Las muestras secas se mantuvieron a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 h y las muestras hinchadas fueron introducidas en agua destilada (milliQ) durante 12 h.

La diferencia entre las muestras para pruebas de estabilidad (hinchado o seco) se distingue por la presencia de agua dentro de la matriz, debido a la alta capacidad de absorción de los hidrogeles. La principal modificación con la presencia de agua es el desplazamiento y el decremento/incremento de los picos característicos del grupo hidroxilo, del cual se sabe que hay diferentes enlaces del grupo O-H (Arvanitoyannis et al., 1999) en las regiones de $3900 - 2700\text{ cm}^{-1}$. Cada uno de los enlaces (fuerte, medio y débil), de las muestras hinchadas han sido modificados por la interacción del agua libre con los grupos hidroxilo (Chen et al., 1999). Para el enlace fuerte, la intensidad que muestra el pico (O-H) se ha visto reducida por la baja cantidad de interacciones (saturación) comparada con las de los otros enlaces a pesar de los sitios polares específicos dentro de la red. Por otra parte, en el enlace medio y débil se observa una amplitud muy similar y un

desplazamiento en las bandas debido al incremento de las interacciones con las cadenas del polímero. Además, es observable en el espectro una banda definida sobre 3700 cm^{-1} originado por las moléculas de agua libre dentro de la matriz, ya que hay espacio libre entre las cadenas poliméricas. Se puede observar para el sistema NDMX en la Figura 5.17a, para el sistema NDEX en la Figura 5.17b y para el sistema NMAMX en la Figura 5.17c, las bandas para los tres tipos de enlace (fuerte, medio y débil) con un espectro aumentado (dactilar), dichos picos están señalados con flechas.

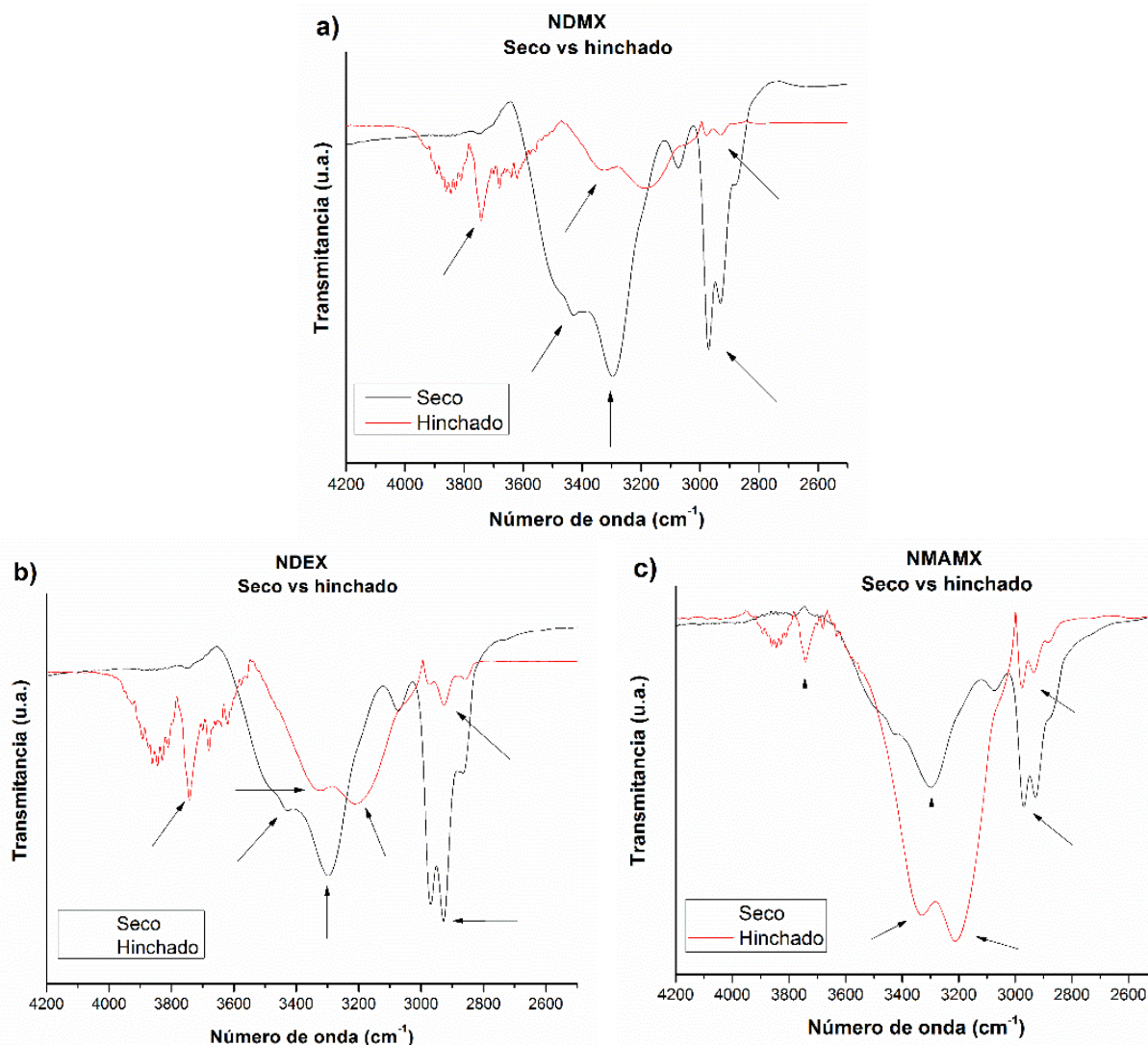


Figura 5.17. FT-IR de comparativa entre las muestras seca vs hinchadas. Se enfoca en la sección pertinente al grupo hidroxilo por las condiciones de hinchamiento. Se observan ligeros desplazamientos de las bandas características por el exceso de agua libre en la muestra. a) Espectro de muestra NDMX, b) Espectro de muestra NDEX y c) Espectro de muestra NMAMX.

CAPÍTULO V
Resultados

La Tabla 5.14 muestra las diferencias en las bandas principales de las muestras secas e hinchadas relacionadas con el grupo hidroxilo por la interacción del agua con dicho grupo. En todas las muestras (NDMX, NDEX y NMAMX), las bandas correspondientes a O-H en condiciones de hinchamiento se desplazaron a números menores debido al agua y la intensidad reducida para NDMX y NDEX, caso contrario para NMAMX. El grupo C-H no sufrió desplazamientos ya que las interacciones son muy reducidas observándose solo una supresión de bandas para estos.

Tabla 5.14. Bandas características de FT-IR de muestras secas e hinchadas. Comparativa de picos desplazados y suprimidos por la cantidad de agua libre dentro de la matriz de cada sistema. Distinción de enlaces O-H en cada una de las muestras para NMAMX, NDMX y NDEX (radiación de 50 kGy).

Muestras	Códigos experimentales	Grupos funcionales	Número de onda (cm⁻¹)
Seca	NDMX	C-H	2931
		O-H enlace-fuerte	2972
		O-H enlace-medio	3296
		O-H enlace-débil	3429
		Agua libre	-
Hinchada	NDMX	C-H	2930
		O-H enlace-fuerte	2976
		O-H enlace-medio	3182
		O-H enlace-débil	3324
		Agua libre	3742
Seca	NDEX	C-H	2970
		O-H enlace-fuerte	2928
		O-H enlace-medio	3298
		O-H enlace-débil	3429
		Agua libre	-
Hinchada	NDEX	C-H	2972
		O-H enlace-fuerte	2927
		O-H enlace-medio	3211
		O-H enlace-débil	3324
		Agua libre	3742
Seca	NMAMX	C-H	2928
		O-H enlace-fuerte	2970
		O-H enlace-medio	3298
		O-H enlace-débil	3425
		Agua libre	-
Hinchada	NMAMX	C-H	2935
		O-H enlace-fuerte	2977
		O-H enlace-medio	3212
		O-H enlace-débil	3329
		Agua libre	3742

5.2.5 Termogravimetría (TGA)

La determinación del análisis termogravimétrico fue aplicado a los hidrogeles viables para observar los cambios térmicos correspondientes a la variabilidad energética y a la liberación o absorción de calor por parte de las muestras, además de determinar los puntos específicos de degradación de cada uno de los sistemas. En ocasiones para complementar el análisis térmico es posible realzar el estudio dual DSC-TGA para corroborar reacciones y hacer análisis de donde inician y terminan los cambios de fase y de estado. Las pruebas de DSC dan la posibilidad de determinar si una reacción ocurre a través de un proceso endotérmico o un exotérmico (amplitud positiva o negativa), mientras que con el análisis de TGA se detectan cualquier cambio (incremento o pérdida) en el peso de una muestra mientras está siendo calentada (incrementos controlables de temperatura). En la Figura 5.18 se observa una comparación de la determinación del punto térmico de degradación, mostrándose las dos relaciones 80:20 y 90:10 (vol%) para cada uno de los sistemas viables. Las curvas de calentamiento para los diversos copolímeros muestran una gran similitud en cuanto a la estabilidad térmica en ambas relaciones, sus pérdidas de peso inician en temperaturas muy continuas a excepción del sistema con NVCL. Las relaciones mostradas fueron seleccionadas ya que en estas relaciones fue donde se presentó los valores más bajos en cuanto a la respuesta de transición de fase (LCST) y es aquí donde el sistema de poli(NIPAAm-co-DMAAm) se aproximó a los 37 °C. A pesar de las diferencias del punto de transición, la estabilidad térmica y la composición de los copolímeros preservaron sus propiedades y en ambos son comparables. La Tabla 5.15 contiene los datos de temperatura de degradación y porcentaje residual para cada sistema en las dos relaciones. Los sistemas que fueron elaborados con NIPAAm muestran una constatación en la estabilidad térmica de 320 °C y muestran un valor similar de temperatura de degradación (T_d) comenzando a 450 °C. Esta variabilidad en la pérdida de peso y degradación depende de las estructuras que forman los polímeros y de los grupos funcionales que integran el sistema. Observándose que la DMAAm presenta un inicio de pérdida de peso mayor a las de los otros monómeros (ambas relaciones) dando una ligera resistencia a estas muestras. Los sistemas con HEMA presentaron una degradación menor a la de la dimetil acrilamida pero por encima de los sistemas con acrílicos, aquí los grupos funcionales muestran su rol en la formación y resistencia de los materiales, ya que el HEMA es utilizado en varios materiales flexibles y resistentes. Y que por otro lado los sistemas con AAc y MAAC su curva de degradación inicia con anterioridad ya que son grupos más reactivos y que requieren de otras consideraciones para tener sistemas estables y con mejores propiedades. Por otro lado, el único sistema viable con NVCL presentó una pérdida de peso (10 wt%) a una temperatura menor de 240 °C en comparación a los otros sistemas, esto debido a la diferente estructura polimérica que modifica la estabilidad térmica de esta muestra. Sin embargo, se ve reflejado un cambio en la temperatura de degradación de este sistema ya que presenta un superior a los 482 °C, por lo tanto, la integración de un monómero termo responsivo en esos sistemas es de suma importancia ya que forman parte en la alternación de la estabilidad térmica de los hidrogeles.

CAPÍTULO V
Resultados

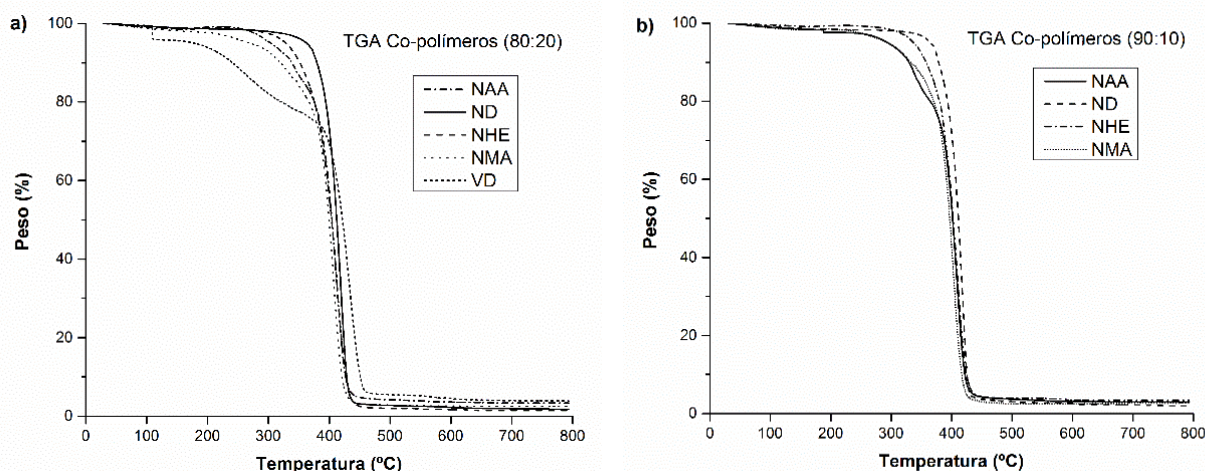


Figura 5.18. Termogramas (TGA) de los distintos hidrogeles viables (NAA, ND, NHE, NMA y VD), con relaciones poliméricas (v/v%) de: a) 80:20 y b) 90:10. Esos copolímeros fueron sintetizados usando una dosis de 50 kGy.

Tabla 5.15. Estabilidad térmica por parte de los diferentes sistemas de hidrogeles (50 kGy).

Muestra Poli (A-co-B)	Relación A:B (vol%)	TGA (10 wt% loss, °C)	TGA T _d (°C)	Residuo (%) (500 °C)
Poli(NIPAAm-co-AAc)	80:20	338.4	457.8	4.2
	90:10	330.0	456.3	3.7
Poli(NIPAAm-co-DMAAm)	80:20	379.9	452.6	2.7
	90:10	378.5	456.3	3.0
Poli(NIPAAm-co-MAAc)	80:20	320.2	455.6	2.8
	90:10	332.3	451.1	2.5
Poli(NIPAAm-co-HEMA)	80:20	352.0	461.6	2.0
	90:10	358.0	454.1	4.0
Poli(NVCL-co-DMAAm)	80:20	240.8	482.8	5.5

En la Figura 5.19 se observa la comparativa de la determinación del punto térmico de degradación para cada uno de los sistemas (NMAM, NDM y NDE). Las curvas de comportamiento térmico (calentamiento) muestran una gran similitud de estabilidad térmica en los tres hidrogeles, la pérdida de peso para NDM y NDE inician prácticamente en la misma temperatura no afectando la adición del plastificante con el comportamiento. Se tiene una excepción con NMAM, empezando en valores más bajos de temperatura, esto debido a la composición con MAAC que por efecto de la reactividad disminuye su estabilidad. También se observan graficas similares de degradación indicando la pérdida de los demás elementos casi a temperaturas iguales. Se observaron similitudes en el punto de transición, estabilidad térmica y composición, esto mejora la preservación de sus propiedades y pueden ser comparables.

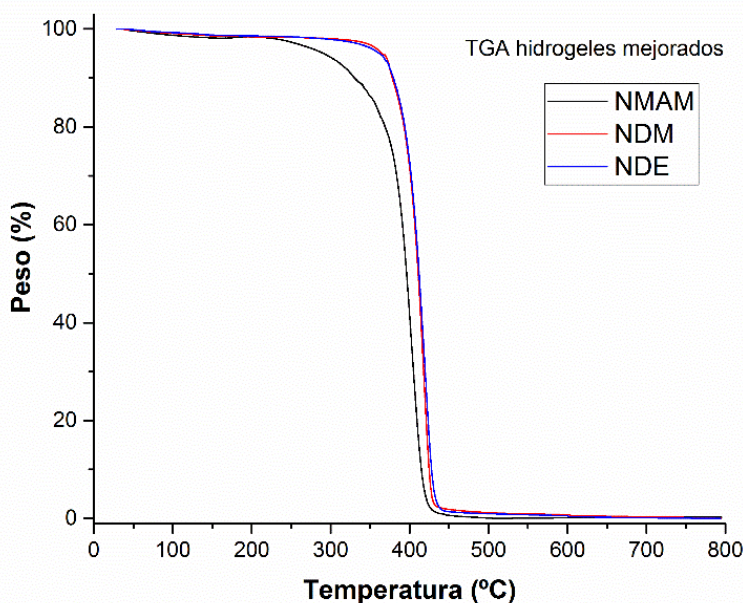


Figura 5.19. Termogramas TGA de sistemas mejorados con un plastificantes (MMA y EEM), con relaciones poliméricas (v/v%) de 8.5:7.5:5. Presentando comportamientos muy similares por su similitud en la composición química de los tres sistemas respectivo. Elaborados a una dosis de 50 kGy.

En la Tabla 5.16 se aprecian los datos de temperatura de degradación y porcentaje residual para cada sistema. Mencionando con anterioridad, los sistemas que fueron elaborados con DMAAm muestran una constata en la estabilidad térmica alrededor de 379 °C y muestran un valor similar de temperatura de degradación (T_d) comenzando a 445 y 449 °C, y con un valor cercano para el sistema NMAM a 440 °C. La variabilidad en la pérdida de peso y degradación van a depender de las estructuras que integran a los polímeros y de los grupos funcionales. Estos sistemas mostraron un inicio de pérdida de peso mayor al de NMAM, donde físicamente se observó mayor resistencia a dicha muestra. Los sistemas con MMA presentaron una temperatura de degradación similar a la del EEM, aquí los grupos funcionales resaltan su rol en la formación y resistencia de los materiales, ya que ambos son altamente utilizados (flexibilidad y resistencia). Por otro lado, el sistema que presentó una pérdida de peso (10 wt%) a una temperatura menor de 335 °C es el NMAM, que comparando con los otros sistemas si tiene una estructura diferente modificando la estabilidad térmica de esta muestra. La temperatura de degradación se vio disminuida ligeramente en comparación con los hidrogeles previamente elaborados sin ninguna mejora (plastificante y entrecruzante), por lo tanto, la modificación de las cadenas poliméricas si cambian la estabilidad de los sistemas

CAPÍTULO V
Resultados

Tabla 5.16. Estabilidad térmica de los sistemas de hidrogeles con mejora mecánica usando MMA y EEM a 50 kGy.

Muestra Poli (A-co-B)	Relación A:B:C (vol%)	TGA (10 wt% loss, °C)	TGA T _d (°C)	Residuo (%) (500 °C)
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	87.5:7.5:5	331.9	440.8	0.2
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	87.5:7.5:5	378.4	445.6	1.2
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	87.5:7.5:5	379.8	449.2	0.9

Para los sistemas finales de NMAMX, NDMX y NDEX el comportamiento en la estabilidad térmica fue similar al anterior, NDMX y NDEX comparándolos con los sistemas sin entrecruzante su tendencia de inicio y descomposición fueron muy semejantes, ya que solo la variante es el plastificante que no modificó las tendencias de cambios térmicos. En la Figura 5.20 se observan los puntos térmicos de degradación para cada uno de los sistemas. Las curvas de comportamiento térmico muestran grandes similitudes de estabilidad térmica en los tres hidrogeles, la pérdida de peso para NDMX y NDEX tienen un inicio temperaturas cercano, en donde no se ve afectando el comportamiento debido a las modificaciones de entrecruzante adicionado, con excepción de NMAMX, que de misma forma empieza con valores más bajos debido a la composición con MAAc. Puntos de transición, estabilidad térmica y composición, se observaron con las mejoras de dichas películas.

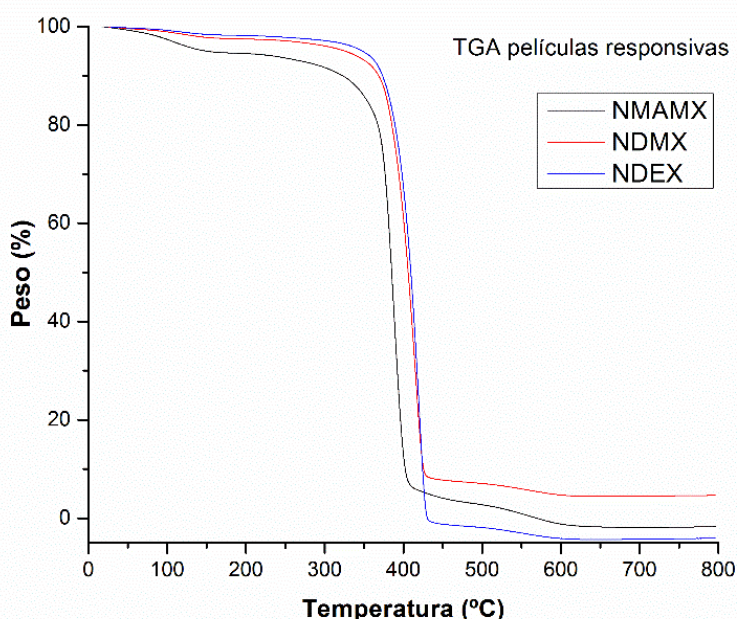


Figura 5.20. Termograma de análisis de TGA para películas responsivas con mejoras en sus propiedades mecánicas (flexibilidad, resistencia y adaptabilidad). Los sistemas fueron irradiados con una dosis de 50 kGy. Comportamiento térmicos similares para los tres sistemas.

Es posible apreciar con detalle los datos de temperatura de degradación y porcentaje residual para cada sistema en la Tabla 5.17. Como se mencionó anteriormente, los sistemas que fueron elaborados con DMAAm muestran una constancia en la estabilidad térmica alrededor de 370 °C y muestran un valor similar de temperatura de degradación (T_d) comenzando a los 445 y 446 °C y que de forma menor, aunque cercana un valor para NMAMX a 427 °C. La variabilidad en la pérdida de peso y degradación depende de las estructuras que forman los polímeros y de los grupos funcionales. La pérdida de peso mayor se encontró en la película de NMAMX, siendo este sistema de menor resistencia en comparación con las demás muestras. Los sistemas con MMA presentaron una degradación prácticamente igual a la del EEM, aquí los grupos funcionales muestran su rol en la formación y resistencia de los materiales, ya que ambos son utilizados en varios materiales flexibles y resistentes. El único sistema que presentó una pérdida de peso (10 wt%) a una temperatura menor de 325 °C es NMAMX en comparación a los otros sistemas, esto debido a una diferente estructura que modifica la estabilidad térmica de esta muestra. La temperatura de degradación si se vio disminuida en comparación con los hidrogeles previamente elaborados sin las mejoras de plastificante y entrecruzante, dando como resultado que la modificación de las cadenas poliméricas si cambian la estabilidad de los sistemas ya que los otros monómeros desplazan los valores de pérdida y degradación disminuyendo, aunque sea en un porcentaje menor las condiciones de los monómeros responsivos e hidrofílicos. También se puede observar de manera física en los cambios de estructura, flexibilidad y adaptabilidad.

Tabla 5.17. Estabilidad térmica por parte de los NMAMX, NDMX y NDEX de hidrogeles responsivos (películas finales) (50 kGy).

Muestra Poli (A-co-B-co-C)	Relación A:B:C (vol%)	TGA (10 wt% loss, °C)	TGA T_d (°C)	Residuo (%) (500 °C)
Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)	87.5:7.5:5	322.8	427.6	4.5
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)	87.5:7.5:5	368.4	445.0	2.4
Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)	87.5:7.5:5	373.4	446.5	2.2

5.2.6 *Microscopia electrónica de barrido (SEM)*

La microscopia electrónica de barrido nos permite analizar la morfología y superficies de los diversos materiales modificados, así obtener detalles de su formación, arreglo y estructura. Se sabe que una parte importante en la modificación de materiales para uso biomédico radica en la superficie en donde la interacción entre material y medio (biológico) requieren de características que permitan la libre función de componentes y de flujo energético.

5.2.6.1 *Hidrogeles viables*

Los primeros sistemas viables fueron analizados mediante SEM, en las cuales se utilizaron dos diferentes voltajes de aceleración para la adquisición de imágenes, siendo 3 y 5 kV los valores para evitarla carga en las muestras (polímeros). La dosis manejada de irradiación es de 50 kGy y una relación de 80:20 (vol%) ya que se obtuvieron cinco distintos sistemas viables y una temperatura de respuesta cercana a 37 °C. Se muestra en la Figura 5.21, que cada sistema tiene diferente morfología, esto debido a que cada grupo funcional modifica la estructura de la superficie en los materiales, ya sea por sus reactividad, arreglo y estructura; además de otros factores como la dosis, relaciones de volumen y solventes para la formación de los hidrogeles. El sistema de poli(NIPAAm-co-AAc) muestra una fase arrugada y homogénea, con una superficie de estructura porosa a lo largo de toda la muestra (Figura 5.21a). Para la muestra de poli(NIPAAm-co-DMAAm) se exhibe una fase homogénea, filamentos del material y una estructura sin poros en la superficie (Figura 5.21b). El poli (NIPAAm-co-HEMA) presenta dos diferentes superficies, donde la primera tiene una fase homogénea, plana y sin rugosidad, mientras que la segunda es porosa y con estructura rugosa, teniendo una forma similar a las hojuelas (Figura 5.21c). Poli(NIPAAm-co-MAAc) presenta porosidad y una estructura curvada con una fase homogénea (Figura 5.21d). Por último, la muestra de poli(NVCL-co-DMAAm) también tiene una fase homogénea, con ligeras arrugas y estructuras con forma de filamentos a lo largo de la superficie (Figura 5.21e).

Otras muestras de los mismos sistemas se obtuvieron a una dosis más alta de 100 kGy, dichos sistemas mostraron a lo largo de la superficie y en diferentes posiciones una morfología que denotaba mayor compresión entre el material y arreglos de microfase. En los sistemas que contenían acrilatos se puede visualizar que la morfología presenta una mayor cantidad de poros debido a que los grupos interfieren en el comportamiento de las redes poliméricas (colapso). El grado entrecruzamiento de los hidrogeles fue controlado por la dosis de radiación, dando como resultado que a dosis más altas de radiación conllevan obtener un grado mayor de entrecruzamiento y viceversa. Por otro lado, los micro y nano hidrogeles combinan las propiedades de entrecruzamiento (escala pequeña) y las características de las nano-partículas, entonces el arreglo entre ambas partes va a depender de la morfología y de la estructuras de los geles. Donde, un tamaño específico de nano partícula se acoplará con una red entrecruzada específica.

CAPÍTULO V
Resultados

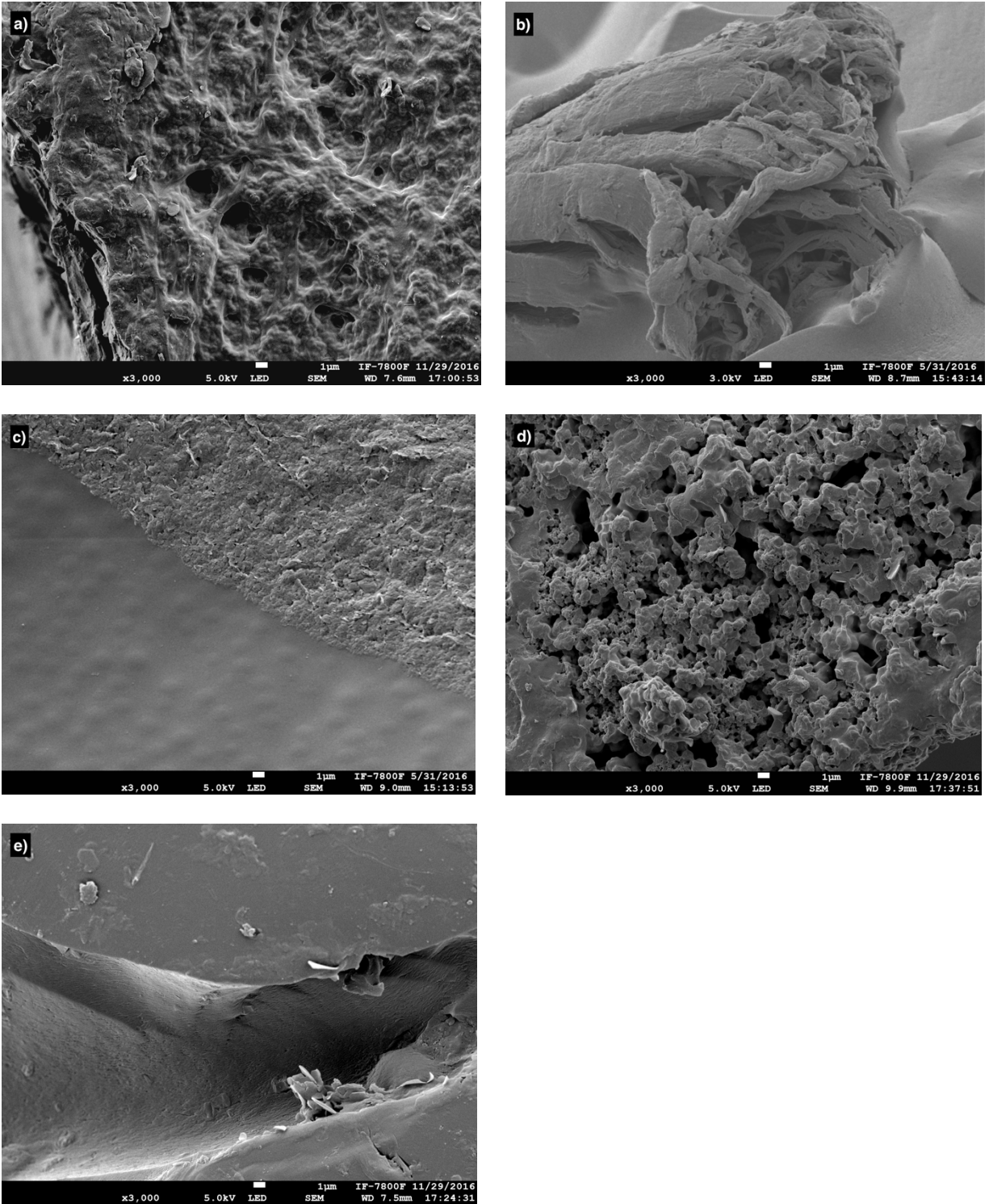


Figura 5.21. Imágenes de SEM correspondientes: a) *poli(NIPAAm-co-AAc)*, b) *poli(NIPAAm-co-DMAAm)*, c) *poli(NIPAAm-co-HEMA)*, d) *poli(NIPAAm-co-MAAc)* y e) *poli(NVCL-co-DMAAm)*. Estos sistemas se obtuvieron con una relación de copolímero de 80:20 (vol%) y dosis de 50 kGy.

5.2.6.2 Películas flexibles responsivas

Las películas responsivas con las mejores características de respuesta como LCST cerca de 37 °C, consistencia del hidrogel, forma, adaptabilidad y flexibilidad; tienen ciertas características físicas, las cuales, permiten que las cadenas poliméricas se adapten a la forma requerida y que sus propiedades termo sensibles no se vean modificadas. Como se comentó con anterioridad, el elemento de entrecruzamiento mejoró la realización y la conservación de las películas responsivas, ya que son manipulables para las pruebas requeridas y para otras posibles aplicaciones biomédicas. A continuación, se presentan tres sistemas: NMAMX, NDMX y NDEX, que aunque el sistema con acrilatos no cumplió con las características de respuesta térmica, su elaboración resalta detalles de morfología dando un punto de comparación físico con el resto de los sistemas. Físicamente este sistema tuvo variaciones en su superficie, resistencia, absorción de agua y coloración.

Los tres sistemas para su formación fueron sometidos a dosis de 50 kGy, un voltaje de aceleración de 5 kV para la adquisición de imágenes, conservando las mismas condiciones de utilizar películas con un promedio de 5x5x1 mm previamente secadas a 70 °C durante 24 h. Utilizando un recubrimiento de oro.

El sistema NMAMX presentó diferencias significativas en cuanto a la morfología de las películas, ya que su estructura presentó cambio principalmente en la superficie denotándose pliegues bien definidos a lo largo de la muestra a diferentes aumentos. Los bordes de la muestra presentan superficies casi planas con ligeras curvaturas, entre otras estructuras debido al corte de la muestra. Superficialmente, se mostraron poros definidos de pequeño y mediano tamaño esto debido a que el MAAC incorpora al sistema estas estructuras, que se observó desde un inicio en la formación de los hidrogeles previos, y que por los grupos funcionales la interacción con el agua es determinante. Presentando también estructura rugosa y una fase homogénea, y que también la porosidad y estructuras tipo hojuela pueden apreciarse de mejor manera con el aumento de la óptica del microscopio. Este tipo de estructura puede relacionarse con factores que le dan una mayor fragilidad a la película en comparación con los otros dos sistemas. A pesar de curvaturas, porosidad y otros aspectos, la película de NMAMX tiene mejoras mecánicas que le permitirán su uso en diversas áreas. Por otro lado, el uso de agua destilada como disolvente es un factor importante para la definición de la morfología, ya que con otro solvente como alcoholes modifica con un aumento en los poros del sistema, además de cumplir con el objetivo de la aplicación biomédica y facilitar su proceso de elaboración. En la Figura 5.22, pueden apreciarse los diversos aumentos del sistema NMAMX.

CAPÍTULO V
Resultados

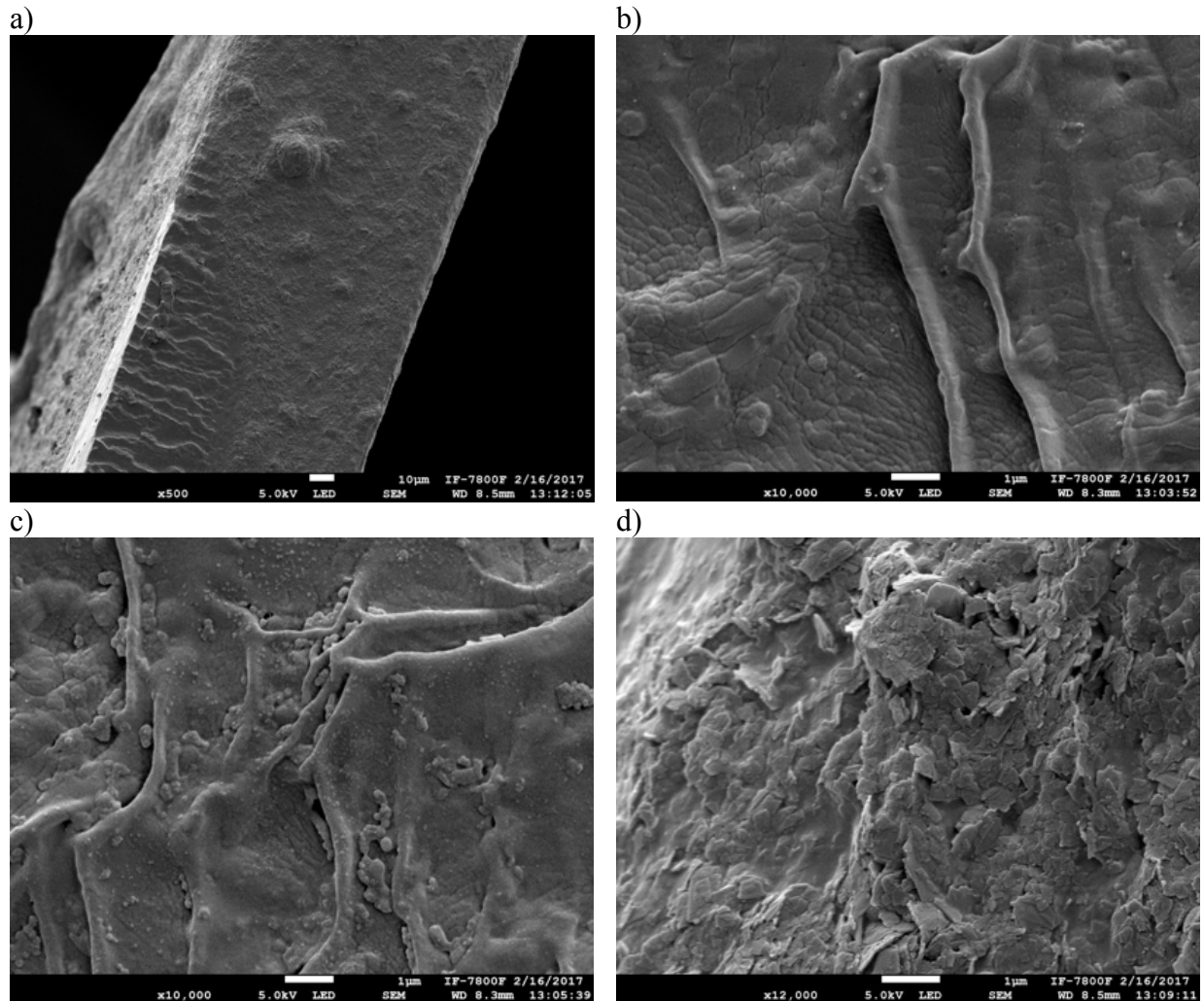


Figura 5.22. Imágenes de SEM correspondientes al sistema NMAMX (Poli(NIPAAm-co-MAAc-co-MMA)) a) Borde de la muestra con un aumento de 500X, b) Superficie de la muestra a 10000X, c) Otro punto de la superficie a 10000X y d) Aumento máximo al borde a 12000X. Las imágenes fueron adquiridas a 5 kV con recubrimiento de oro y dosis de 50 kGy. Se observan pliegues en el borde y superficie de la muestra, así como porosidad y estructuras tipo hojuela.

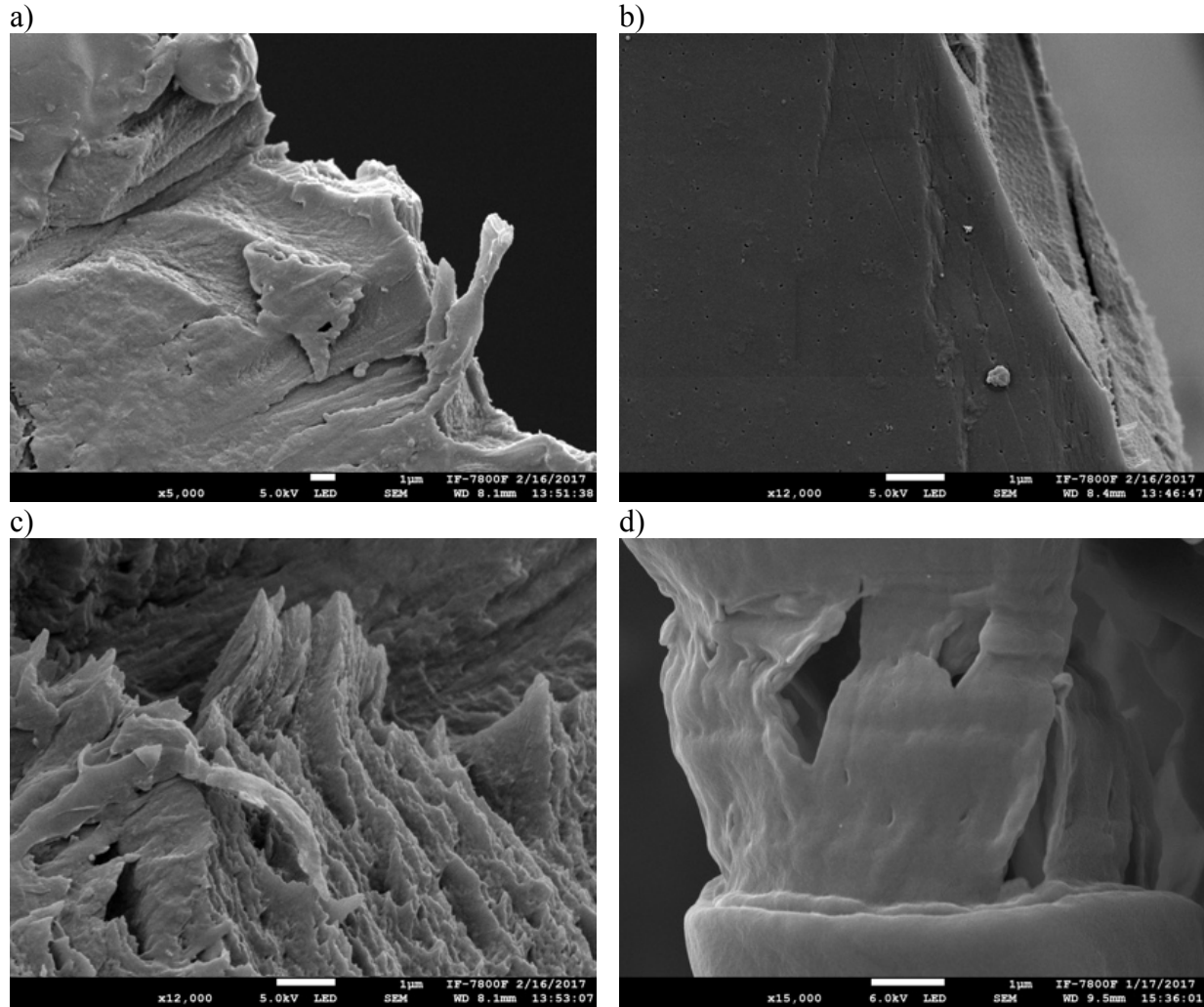


Figura 5.23. Imágenes de SEM correspondientes al sistema NDMX (Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA)) a) Borde de la muestra con un aumento de 5000X, b) Superficie de la muestra a 12000X, c) Borde de la muestra a 12000X y d) Aumento máximo al borde a 15000X. Las imágenes fueron adquiridas a 5 kV con recubrimiento de oro y dosis de 50 kGy. Se observa una superficie casi plana de la muestra, poros pequeños y estructuras en forma de fibras.

La película de NDMX presentó detalles significativos en cuanto a la morfología de las películas, ya que su estructura presentó superficies casi planas y sin pliegues a lo largo de toda la muestra incluso a diferentes aumentos. Los bordes de la muestra presentan superficies planas con bordes redondeado, y pocos picos esto debido al corte de la muestra. En la parte de la superficie, se mostraron campos casi lisos y con poros muy pequeños y en poca cantidad esto con base a que el monómero de DMAAm delimita los poros en la estructura, por lo cual, el hinchamiento está también limitado como se corroboró en las pruebas, que de la misma forma se observó desde un inicio en la formación de los hidrogeles previos, así los grupos funcionales interactúan de forma más controlada con el agua. Presenta muy poca rugosidad y fase homogénea, además de apreciarse fibras definidas en el interior y en algunas partes externas de la muestra que se aprecia con el aumento de la óptica del microscopio. La estructura encontrada se relaciona con los factores que aumentan las propiedades de resistencia y flexibilidad. Dando esto a que dicha película responsiva (NDMX) supere los aspectos mecánicos de la película de NMAMX. Dicha morfología puede ser

utilizada favorablemente como se esperaba para aplicaciones biomédicas. Así como se muestra en la Figura 5.23 del sistema NDMX.

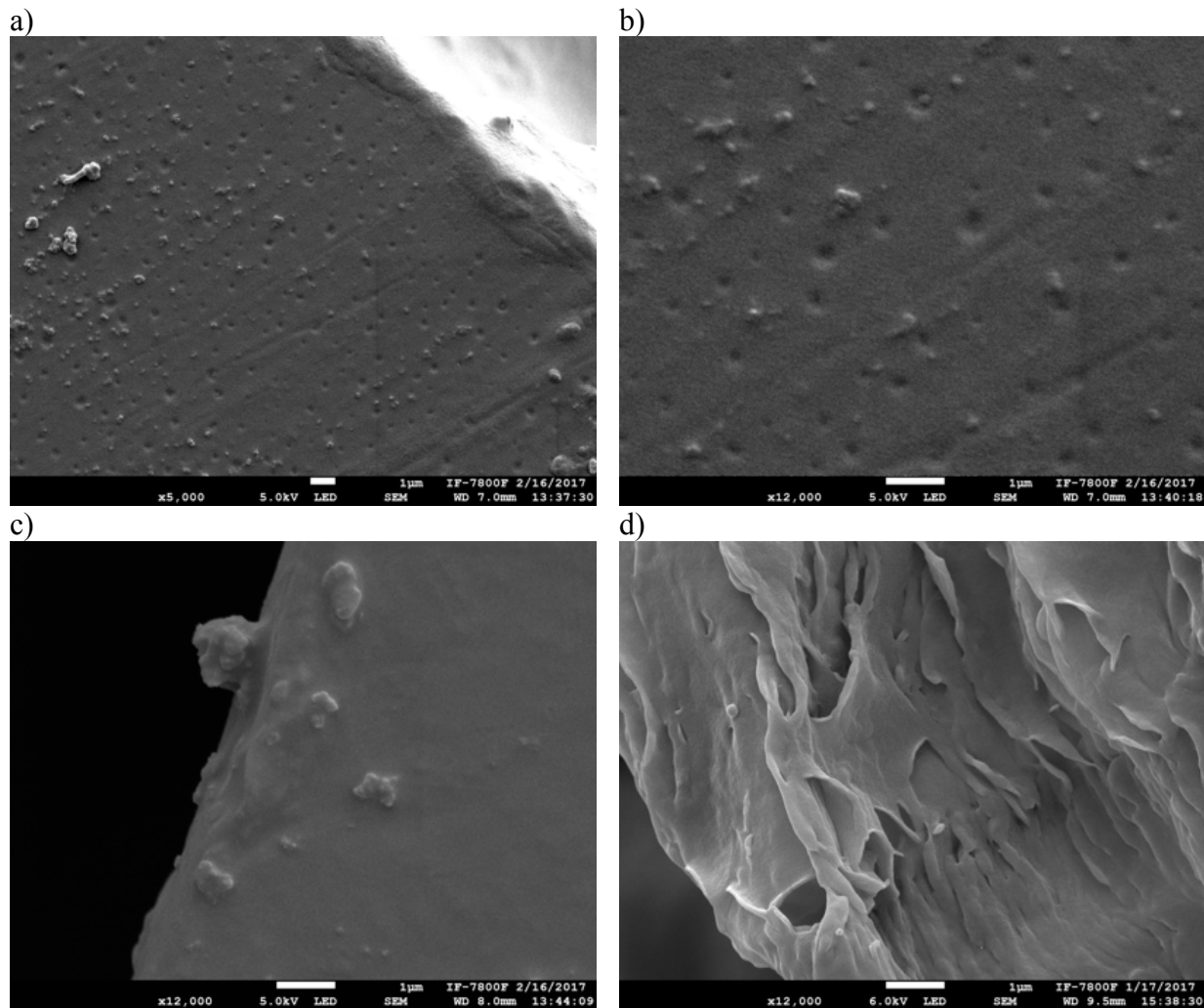


Figura 5.24. Imágenes de SEM correspondientes al sistema NDEX (Poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM)) a) Superficie y borde de la muestra con un aumento de 5000X, b) Superficie de la muestra a 12000X, c) Borde de la muestra a 12000X y d) Aumento máximo al borde a 12000X. Las imágenes fueron adquiridas a 5 kV con recubrimiento de oro y dosis de 50 kGy. Se observa una superficie casi plana de la muestra, poros pequeños y estructuras en forma de fibras.

Por último, la formulación de NDEX presentó una morfología con detalles parecidos a los del sistema anterior (NDMX), ya que su estructura tiene casi la misma base con la modificación del plastificante que ligeramente tiene una variación de grupo funcional. Tiene superficies casi planas y sin pliegues a lo largo de la muestra incluso a diferentes aumentos. Los bordes presentan superficies planas, bordes totalmente redondeados y sin picos, sin importar el corte de la muestra. En la parte de la superficie, se muestran campos lisos y con poros muy pequeños, esto debido al monómero de DMAAm que delimita los poros en la estructura, y que el hinchamiento está limitado como en pruebas anteriores (hidrogeles previos), así teniendo que los grupos funcionales interactúan de forma más controlada con el agua. Se presenta muy poca rugosidad y fase homogénea, además se aprecian estructuras de fibras definidas en la muestra, que es posible

apreciar con el aumento de la óptica del microscopio. Los aumentos en resistencia y flexibilidad se encontraron con la estructura encontrada, dando a que la película responsiva (NDEX) supere también los aspectos mecánicos de la película de NMAMX. La morfología puede ser totalmente utilizada como se esperaba para aplicaciones biomédicas. Diferentes imágenes pueden verse en la Figura 5.24 del sistema NDEX.

5.2.7 Microscopia por fuerza atómica (AFM)

El estudio de caracterización de superficies por esta técnica es muy útil para el análisis de materiales como los polímeros ya que no requiere de una muestra previamente preparada, y que últimamente es muy utilizado para mediciones en tejidos biológicos, teniendo las películas responsivas cierto comportamiento parecido a estos (Jalili and Laxminarayana, 2004).

El análisis de las muestras se basa en la comparación de las superficies entre los diferentes sistemas: NMAMX, NDMX y NDEX. Dicha prueba nos arroja información que nos permitió observar diferencias significativas por parte de la metodología de su elaboración, así como en las distintas relaciones de concentraciones.

Tres diferentes sistemas fueron analizados de la siguiente manera:

- *NMAMX* (1, 1.25 y 1.5 mol L⁻¹)
- *NDMX* (1, 1.25 y 1.5 mol L⁻¹)
- *NDEX* (1, 1.25 y 1.5 mol L⁻¹)

En conjunto con estas técnicas, las muestras con relación 1 mol L⁻¹ fueron estudiadas y caracterizadas por SEM, de forma superficial y en el borde. Para tener un punto de comparación a diferentes condiciones y métodos de análisis (equipos). Un factor importante es que sabe que los hidrogeles pueden absorber altas cantidades de agua, y que además la humedad también puede modificar las condiciones superficiales de los materiales.

Las muestras se procesaron con las siguientes condiciones:

1. Muestras secas (baja humedad a 70 °C – 12h)
2. Modo de contacto (equipo)

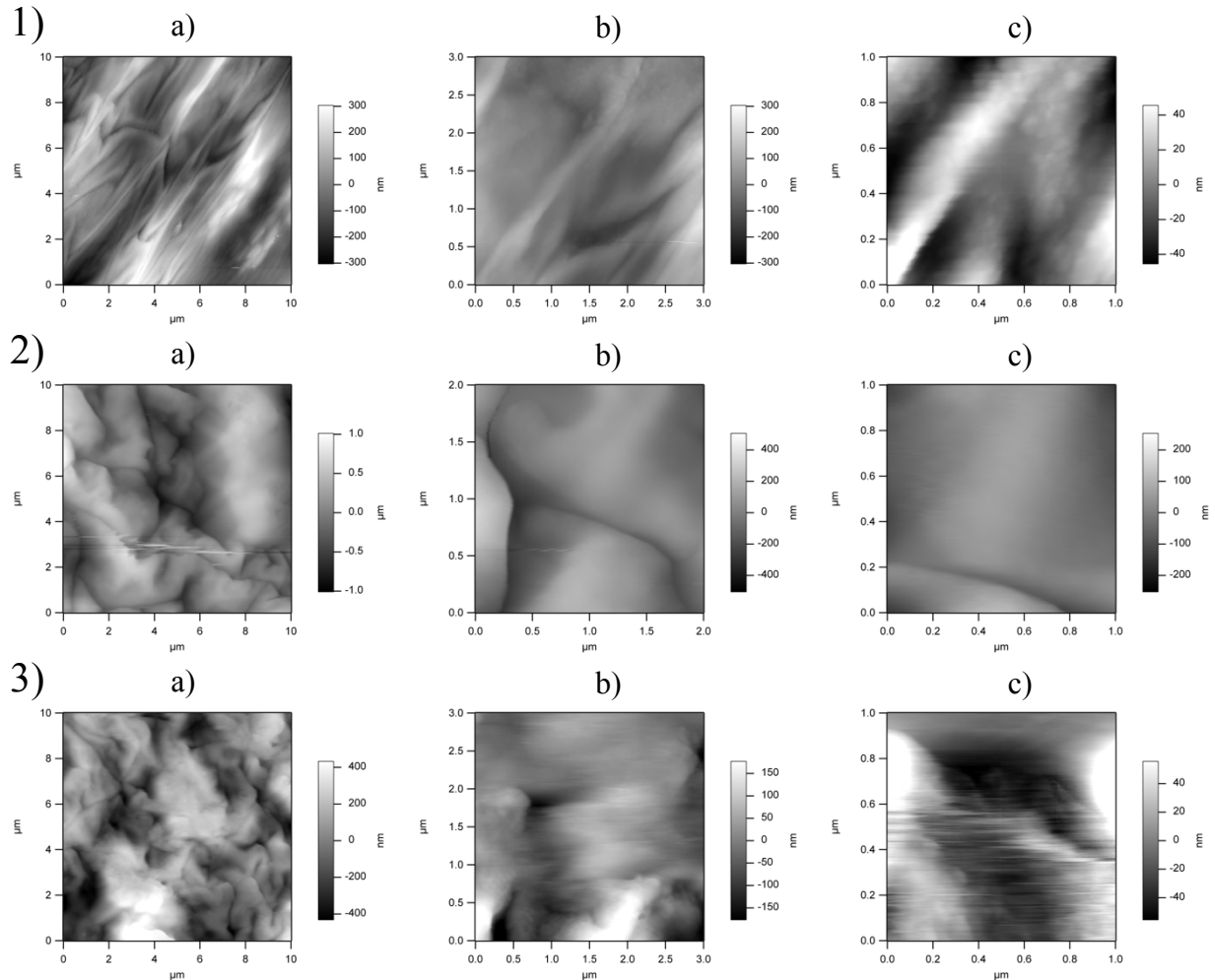


Figura 5.25. Morfología de películas de NMAMX por técnica de AFM a tres diferentes concentraciones 1) 1 mol L^{-1} , 2) 1.25 mol L^{-1} y 3) 1.5 mol L^{-1} . Además de aumentos a: a) $10 \mu\text{m}$, b) $3 \mu\text{m}$ y c) $1 \mu\text{m}$ de campo visual, denotando similitudes en la superficie de la muestra de estructuras semi-planas con pliegues grandes y poros.

El análisis de superficie de un mismo sistema muestra que la morfología de los hidrogeles a diferentes aumentos son similares en su estructura. Se observa en las imágenes que las películas de los hidrogeles están definidas con grandes pliegues de material, dichos pliegues pueden modificarse por la humedad o agua residual. Estos sistemas presentan la más alta capacidad de absorción de agua debido al arreglo de su estructura química, ya que el uso del ácido metaacrílico hace que la estructura del hidrogel tenga poros con dimensiones mayores a la de los otros sistemas. Por lo cual, se tienen sistemas más frágiles y que sufren de rupturas. Se pueden observar los diferentes tamaños de los pliegues con los distintos aumentos, observándose con un barrido de $10 \mu\text{m}$ (5.25a) una vista general donde se denota un arreglo irregular de los pliegues, teniendo en cuenta que con el aumento en la concentración hay una relación directa con el incremento de tamaño por parte del material. El aumento de $3 \mu\text{m}$ (5.25b), muestra mayores ondulaciones del material pero con menores irregularidades superficiales. Para $1 \mu\text{m}$ (5.25c), se aprecian estructuras largas y en dirección correspondiente muy similares a fibras. La Figura 5.25 muestra los diferentes aumentos para la muestra NMAMX. Haciendo una comparativa con la técnica de SEM a diferentes magnificaciones, se puede corroborar la morfología de superficie de los hidrogeles que muestran algunas ondulaciones en la superficie de las muestras y poros debido a los elementos que lo

integran, sabiendo que esta se limita un poco por la preparación de la muestra con pasta de carbón y el recubrimiento de oro.

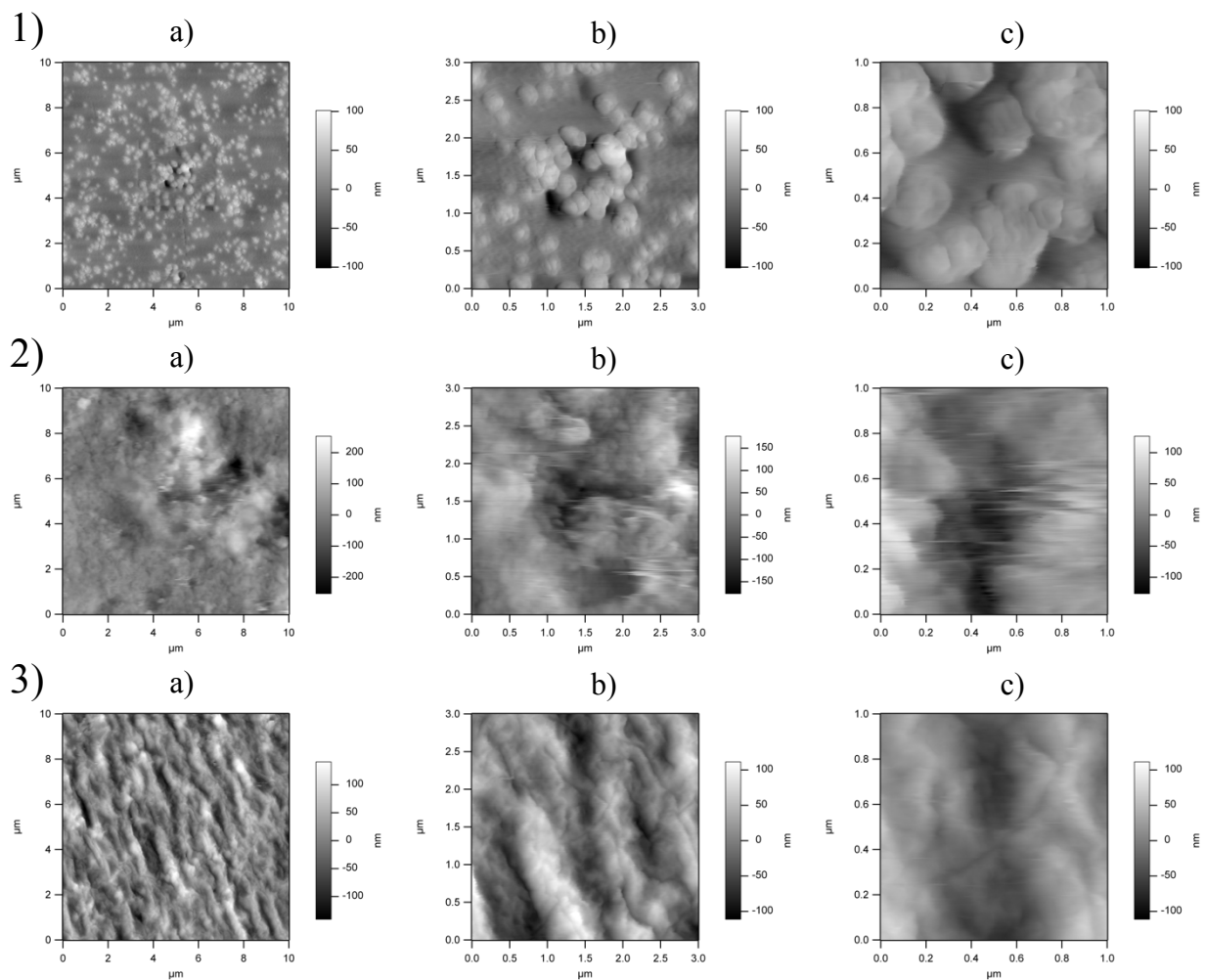


Figura 5.26. Morfología de películas de NDMX por técnica de AFM a tres diferentes concentraciones 1) 1 mol L^{-1} , 2) 1.25 mol L^{-1} y 3) 1.5 mol L^{-1} . Además de aumentos a: a) $10 \text{ }\mu\text{m}$, b) $3 \text{ }\mu\text{m}$ y c) $1 \text{ }\mu\text{m}$ de campo visual, denotando similitudes en la superficie de la muestra de estructuras planas a fibrosa con pliegues y sin poros.

La morfología de los sistemas de NDMX presentan una superficie más plana en comparación con las muestras que contiene ácido metacrílico; encontrándose a lo largo de la muestra menos irregularidades en su estructura y con poros bien definidos. La utilización del monómero de dimetil acrilamida reduce la capacidad de absorción de agua, teniendo como resultado una superficie más uniforme (suave), con mayor flexibilidad y resistencia en ambas condiciones (seca e hinchada). En la Figura 5.26 se puede apreciar en la superficie de las muestras la distribución de los poros y las pequeñas irregularidades para este sistema, y que pueden apreciarse las reducciones de dimensiones con los distintos aumentos. El barrido a $10 \text{ }\mu\text{m}$ (5.26a) muestra de manera general una estructura regular y pequeños pliegues en la superficie de la muestra. Con el aumento de $3 \text{ }\mu\text{m}$ (5.26b) se aprecian algunos poros y pliegues ligeros. Y para el barrido de $1 \text{ }\mu\text{m}$ (5.26c) se denota una estructura rugosa y se aprecian las orillas o bordes de los pliegues del material. De igual manera comparando con SEM, se observan menos irregularidades

en la superficie de la estructura, además de algunas partes planas, poros pequeños y arreglos del tipo fibrosos en la superficie.

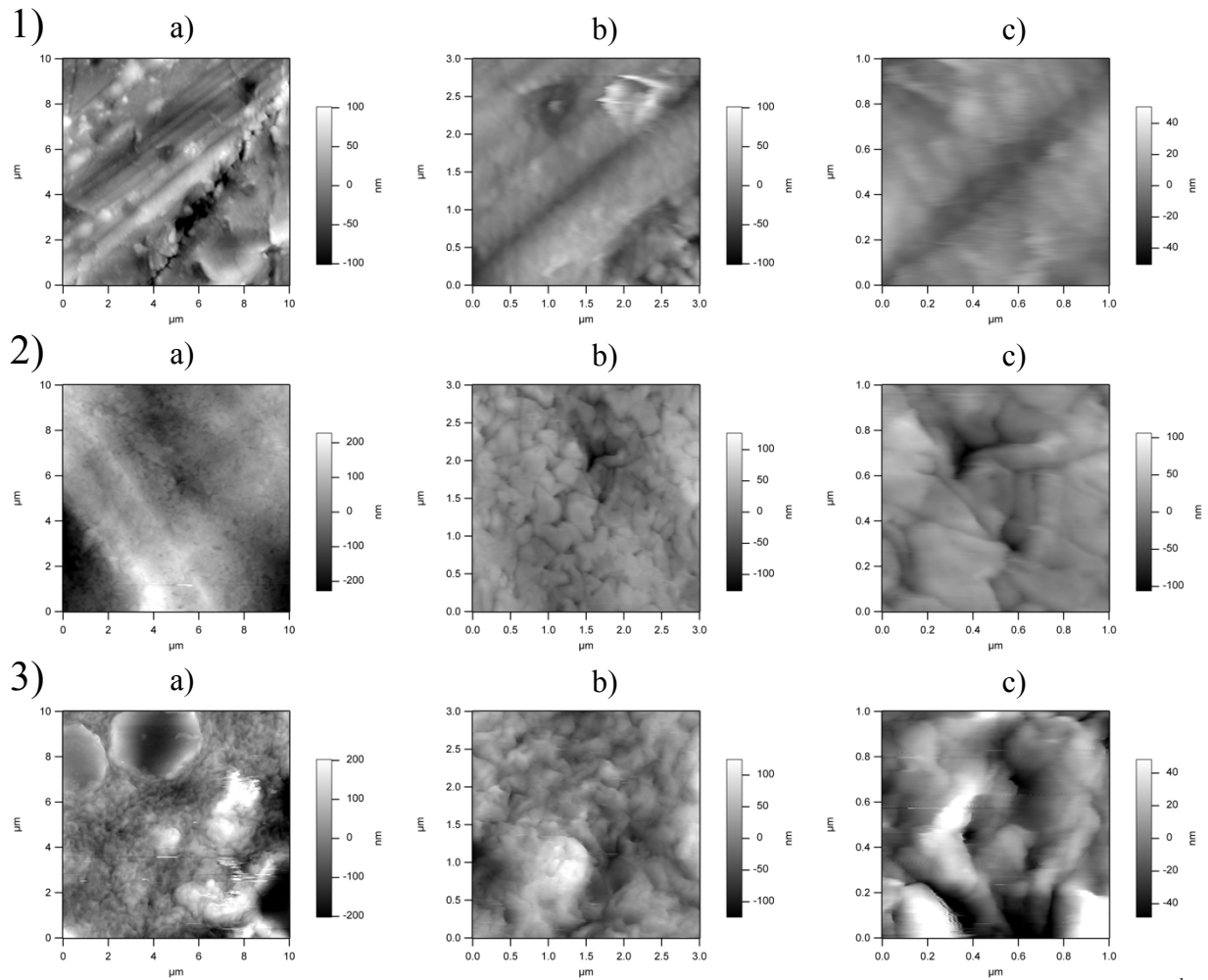


Figura 5.27. Morfología de películas de NDEX por técnica de AFM a tres diferentes concentraciones 1) 1 mol L^{-1} , 2) 1.25 mol L^{-1} y 3) 1.5 mol L^{-1} . Además de aumentos a: a) $10 \mu\text{m}$, b) $3 \mu\text{m}$ y c) $1 \mu\text{m}$ de campo visual, denotando similitudes en la superficie de la muestra de estructuras planas a fibrosa con pliegues y sin poros.

Las muestras de los sistemas de NDEX presentan una morfología muy parecida a la ya mencionada anteriormente (NDMX), debido a que la modificación con uno de los elementos (etoxietil meta acrilato), exhibe una estructura física y morfología superficial similar. Se aprecian en el material una mejor distribución de poros pequeños y lados circulares, además de que la absorción de agua es muy parecida, por lo cual, la flexibilidad, resistencia y superficies planas se tienen de la misma forma. De forma general y con los diferentes aumentos la distribución regular de poros y superficies semi-planas está presente a lo largo de las muestras. En la Figura 5.27 se aprecian estructuras más planas y orientación parcial, también se observan en la superficie del material con un barrido de $10 \mu\text{m}$ (5.27a). Para el aumento de $3 \mu\text{m}$ (5.27b) es apreciable una orientación parcial y una mayor irregularidad en la superficie debido a la compactación de los pliegues en la estructura. Finalmente, para $1 \mu\text{m}$ (5.27c) se muestra una estructura plana e irregular

con ondulaciones compactas bien definidas. Comparando con la técnica de SEM se observan superficies casi planas y poca porosidad.

La técnica de AFM para análisis de superficie tiene ventajas y desventajas en comparación con otras técnicas de caracterización, siendo favorable el uso de esta debido a que para procesar las muestras, en este caso, material orgánico como lo son las películas responsivas (hidrogeles), no requieren de una preparación especial (Drira et al., 2013). Es posible modificar condiciones de atmosfera y temperatura, así como introducir cualquier tipo de material para su análisis; además de ser un método no-destructivo. Por otro lado, es fundamental la selección adecuada de un cantilever (sonda) especial para obtener los resultados más adecuados, ya que cambios drásticos que modifiquen la superficie incrementan fallas en el análisis y de las propias condiciones de los materiales.

5.2.8 Difracción de rayos-X (DRX)

Se realizaron pruebas del comportamiento de los materiales a diferentes dosis, ya que es bien sabido que el grado de reticulación va a depender de la cantidad de radiación recibida en la muestra. Por lo tanto, el comportamiento esperado es que a más alto el nivel de reticulación mayor dosis recibida, por consiguiente, con factores contrarios como la degradación del sistema.

Es bien conocido que los polímeros presentan una estructura amorfa al realizar análisis de difracción por rayos-X. Aunque los monómeros utilizados tiene una estructura cristalina, el cambio de estructura al formar cadenas cortas y largas modifican su arreglo, lo cual, da la esperada formación amorfa de su estructura y debido a que la reticulación destruye la cristalinidad.

Se puede apreciar en los patrones de DRX los diferentes sistemas viables, observándose patrones similares y ángulos muy cercanos para ciertos grupos funcionales, ya que sabemos que las estructuras están conformadas por grupos prácticamente iguales. En una comparación con los patrones de cada monómeros se ve el origen de la estructura cristalina de cada uno de estos y como interfiere en los patrones de las mezclas. También se puede agregar que a concentración de cada uno de los materiales influye en el patrón de difracción.

Los patrones de difracción de rayos-X de los copolímeros viables con la relación de 80:20 (v/v%) confirman la estructura amorfa esperada para cada uno de los sistemas, y detalla cada una de las diferencias entre estos mismos. Dichas diferencias proveen información de cada hidrogel, relacionadas con su cambio de estructura, pasando de una estructura cristalina (monómero) hacia la estructura amorfa (polímero), además de ver la variabilidad del tamaño de partícula por la combinación de los monómeros. La comparación de los diferentes patrones correspondientes a los sistemas copoliméricos se muestra en la Figura 5.28. En dicha figura se puede apreciar la similitud en los ángulos de reflexión de los patrones, donde los sistemas que contienen NIPAAm muestra ángulos ligeramente bajos en comparación con el único sistema de NVCL, esto debido al arreglo de partículas, ya que el tamaño de la partícula desplaza el pico del ángulo de reflexión en los

patrones de difracción. Entonces, el incremento del tamaño de la partícula se da por la combinación de monómeros, además de que un mayor tamaño de partícula corresponde a ángulos más pequeños en el patrón. Las principales diferencias de intensidad para los patrones de los hidrogeles se muestran a un ángulo de 20° , obteniendo amplitudes más intensas para los sistemas que contiene acrilatos en su estructura. Esto muestra la conformación que tienen los elementos (estructuras) que forman los copolímeros debido a su relación de volumen.

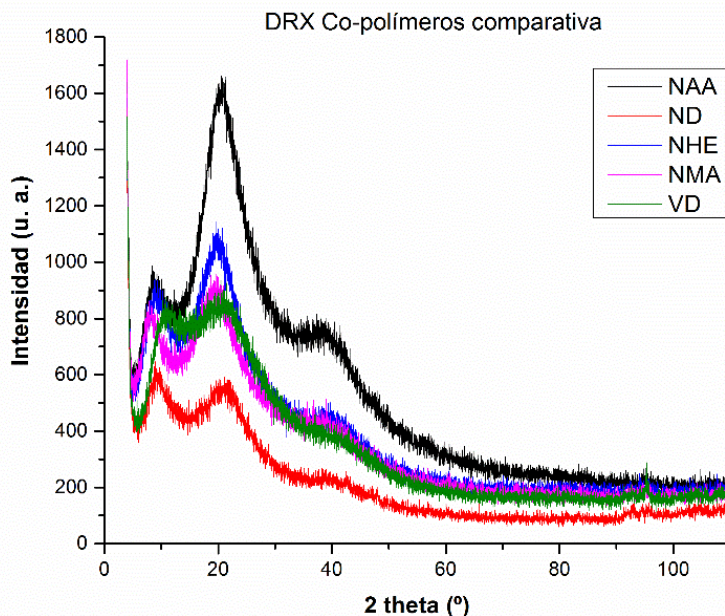


Figura 5.28. Patrón de DRX de los copolímeros viables obtenidos usando una relación de 80:20 (vol%) y a una dosis de 50 kGy..

5.2.8.1 Tamaño de partícula

Utilizando el programa General Structure Analysis System-II (GSAS-II), se hicieron simulaciones haciendo un refinamiento del patrón de DRX para poder ajustar el modelo al de la ficha reportada por la base de datos del CSD (Larson and Von Dreele, 2000). Las variables que se modificaron fueron la orientación preferencial, morfología y tamaño de partícula. Durante el análisis y procesamiento de la señal también se observó el comportamiento de cambio de los monómeros cristalinos a la formación del polímero amorfo, por el desplazamiento de los ángulos de reflexión, teniendo que la concentración es directamente relacionada con la intensidad de los picos del patrón de DRX.

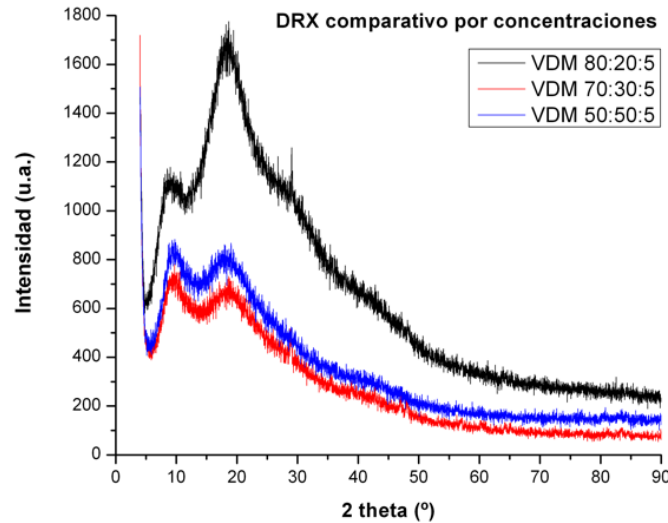


Figura 5.29. Patrón de difracción comparativo a diferentes concentraciones por parte del sistema VDM.

En la Figura 5.29 se muestran los patrones de difracciones de sistema VDM a tres distintas concentraciones de las cuales se puede observar que si hay distinción en los patrones, esto debido a que los grupos funcionales dan reflejo de la concentración a las cuales está dentro del sistema. Tomando como base los patrones de difracción de los monómeros en su forma cristalina se observan los ángulos de reflexión pertenecientes a cada uno de los elementos, y que al avanzar en el proceso de polimerización el ancho de los picos se ven modificados perdiendo cristalinidad (disminución de intensidad) hasta llegar a un estado amorfo, conservando los ángulos de cada monómero. La combinación (formación de copolímeros) con otros elementos genera un corrimiento en los ángulos de reflexión que son dependiente de las distancias entre las cadenas. Eso es posible observarlo en la Figura 5.30, de muestra los patrones para cada uno de los monómeros que conforman la muestra para ver el orden y como se desplazan los ángulos en la formación del polímero.

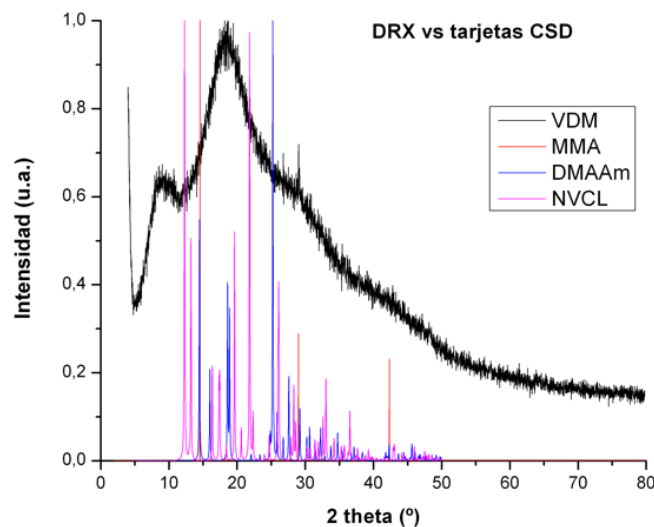


Figura 5.30. Patrón de difracción del sistema VDM en comparación con los patrones de difracción de los diferentes monómeros que integran el sistema (cristalinos). Para denotar el comportamiento y desplazamientos de ángulo al formar el polímero amorfo.

El refinamiento de los patrones de DRX permiten determinar cómo se arreglan los elementos que conforman a los polímeros, así se ajusta el sistema para dar un mejor orden y que la simulación del tamaño de partícula para dicha muestra sea lo más cercana a lo experimental. La Figura 5.31 muestra el patrón de DRX con los datos y puntos de refinamiento del sistema. Además, se tiene la Figura 5.32 donde se observa la simulación resultante del tamaño de la partícula (morfología) para la NVCL teniendo una esfera de aproximadamente 2 nm de diámetro, en donde es posible hacer una comparación con la medición experimental a través de microscopia. La información obtenida de patrones y simulaciones se genera para dar seguimiento en el comportamiento de mezclas (poliméricas) y para estudiar la relación de la estructura de los monómeros en diferentes sistemas en la síntesis de hidrogeles responsivos con aplicaciones biomédicas.

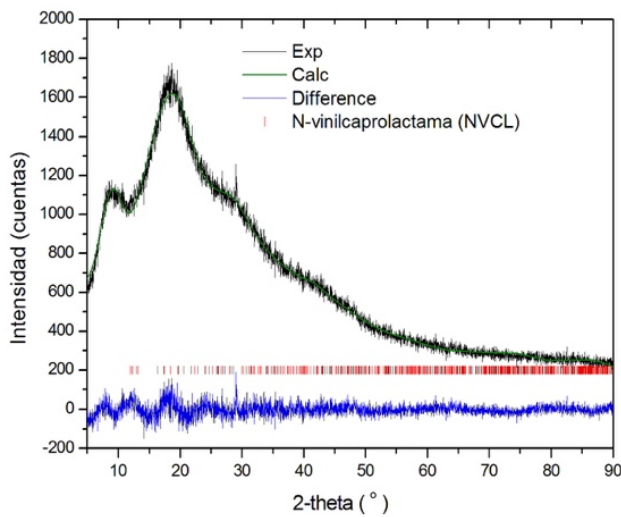


Figura 5.31. Patrón de DRX de NVCL con refinamiento Reitveld para simular el tamaño de partícula del sistema.

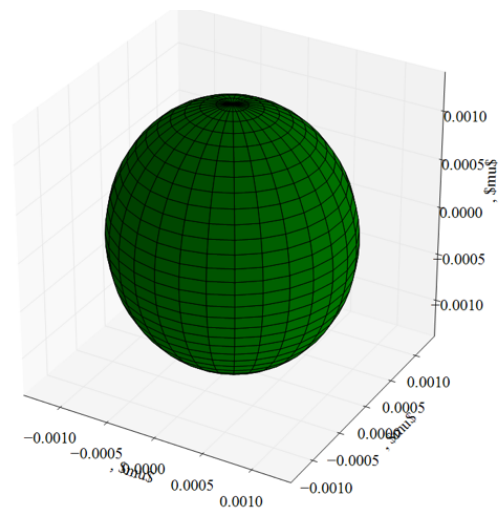


Figura 5.32. Simulación del tamaño de partícula para la NVCL. Con un tamaño aproximado de 2 nm.

5.3 *Evaluación de películas modificadas*

5.3.1 *Espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDS)*

Se realizó para las modificaciones de las películas responsivas de NDMX y NDEX, la incorporación de los elementos de plata (AgNPs) y cobre (complejo) para adicionar la propiedad de conductividad. Para esto se caracterizó por medio de EDS, obteniendo comparativas entre las muestras, así como una determinación puntual de cada muestra.

Los principales elementos esperados en el análisis por EDS fueron: carbono (C), oxígeno (O), nitrógeno (N), cobre (Cu), plata (Ag), platino (Pt), osmio (Os) y silicio (Si). Algunos de estos elementos solo para corroborar el recubrimiento y la diferenciación con el material de soporte (adhesión). El recubrimiento con una película delgada de tetra óxido de osmio es comúnmente utilizado para el recubrimiento de muestras con contenido biológico (células, tejido, etc.), y que últimamente se ha utilizado para muestras orgánicas. Este metal incrementa la conductividad eléctrica, con la cual, se tiene un aumento en la resolución de la técnica (mayor número de electrones secundarios), inhibición en la carga y no interfiere con el análisis químico de la espectroscopia (Tanaka, 1994). Favoreciendo al incremento del voltaje de aceleración que se utiliza para dicho análisis, por lo cual, se pudo variar los voltajes desde 3, 5, 10, 12, 20 kV.

Se realizó análisis con vista general para observar para comparar los diferentes elementos dentro de los sistemas, y análisis puntuales para ver por porcentajes atómicos dentro y fuera de la muestra.

5.3.1.1 Análisis general de películas modificadas

En este resultado se tienen ubicadas las cuatro muestras de análisis, donde en la parte superior de la Figura 5.33a se tienen las muestras con plata y en la parte inferior las de cobre. La importancia del estudio de la morfología y del análisis químico en muestras donde se incorporaron elementos conductores a las matrices de hidrogel darán detalles para expandir la búsqueda e investigación y obtener imágenes en diferentes puntos que puedan ser analizados en la combinación de SEM-EDS.

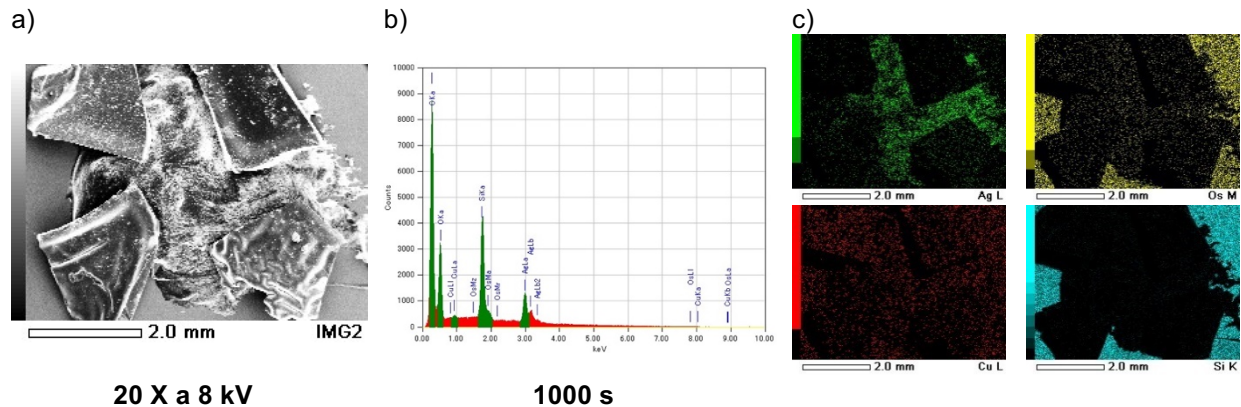


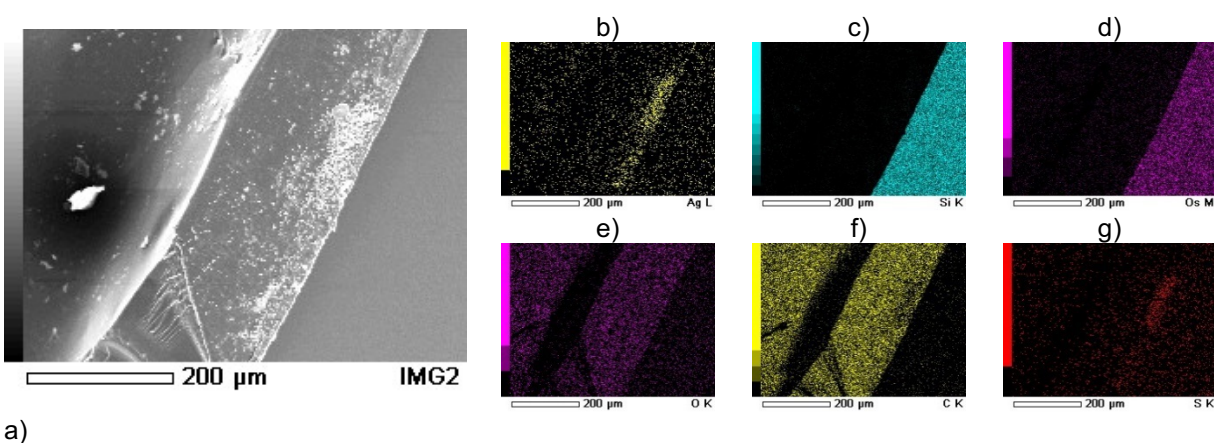
Figura 5.33. Muestras analizadas por SEM y EDX con modificación de Ag y Cu. a) Imagen de SEM con todas las muestras a 8 kV y 20 X de aumento, b) Espectro de EDX (1000sec) con todas las muestras y análisis de elementos de Ag y Cu, y c) Imagen de mapeo de elementos por EDS.

La Figura 5.33a, muestra una vista general de todas las muestras (parte superior plata para NDMX y NDEX, parte inferior cobre para NDMX y NDEX), las muestras fueron sujetas al portar objetos con pasta de plata para no alterar las condiciones que requiere el equipo y se altere su funcionamiento. La imagen da una comparativa de las cuatro muestras para sus diferentes modificaciones. El espectro (Fig. 5.33b), muestra la identificación cuantitativa (%) donde la amplitud de los picos corresponde a las concentraciones de los elementos sobre y dentro de las muestras, las cuales corresponden a la relación de los monómeros (picos altos), metales (picos bajos) y al recubrimiento, y que para los elementos carbono, oxígeno y nitrógeno se ven traslapados debido al bajo voltaje (luz). Cualitativamente, los elementos se encontraron dentro de los rangos de energía: para carbono con 0.28 keV (C K α), 0.53 keV es de oxígeno (O K α), nitrógeno en 0.39 keV (N K α), en donde estos tres elementos pertenecen a los monómeros de cada sistema (NIPAAm, DMAAm y MMA/EEM). El pico de plata que se localiza a 2.98 keV (Ag L α) está representado por la pasta de plata (substrato) y probablemente a las nanopartículas de plata, el pico de osmio a 1.91 keV (Os M α) por el recubrimiento, el pico de cobre en 0.93 keV (Cu L α) correspondiente al ion, y por último el silicio con un pico a 1.74 keV (Si K α) que podría ser de los moldes de vidrio con que fueron elaboradas las películas. En la Figura 5.33c, se observan las imágenes del mapeo de distribución de elementos sobre las muestras, donde la baja amplificación permite ver todas las muestras y la identificación de los elementos de plata (Ag L - verde), osmio (Os M - amarillo), cobre (Cu L - rojo), y silicio (Si K - azul), y denotar una diferencia importante en la distribución de plata y cobre sobre las muestras. Se tiene bien identificada la plata por el substrato (parte central) y con una baja cantidad sobre las muestras con incorporación de plata (sección inferior), siendo más baja de lo esperado pero suficiente para distinguirse de las muestras con cobre (sección superior). Por otro lado, la distribución de cobre es más notoria (superior) sobre

la superficie de las muestras modificadas con este mismo, de igual forma es menor a la esperada. Aunque se tiene presencia de ambos metales sobre las muestras incluyendo sustrato, muestras y adhesivo, los bajos niveles pueden verse afectados por el voltaje de aceleración utilizado (8 kV), la selección de la referencia $L\alpha$ del detector de rayos-X, y por la interferencia de otros elementos o de fondo. Continuando con el análisis, la distribución de osmio sobre las muestras tiene una forma regular, aunque se ve disminuida por la distribución y mayor reflectividad (detector rayos-X) que tiene el silicio por la superficie plana, siendo este el da mejor distribución por el sustrato (alrededor).

5.3.1.2 Análisis puntual por zona

NDMX Ag (borde)



a) *Figura 5.34. Muestra NDMX – Ag (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).*

La Figura 5.34a muestra una vista general del borde del hidrogel modificado con plata (AgNPs). Se observa que no hay porosidad y que tiene una superficie plana continua con algunos elementos externos (polvo). El mapeo de distribución de elementos se muestra en las siguientes figuras: 5.34b contiene la sección de plata, en la cual, se observa una buena distribución sobre la muestra, una mayor reflexión (punto) en la orilla de la superficie, además se distingue de sobre el sustrato de silicio (menor nivel) (Ag L), el silicio es solo detectado en la superficie del sustrato en 5.34c (Si K), en 5.34d el osmio (Os M) se aprecia sobre la muestra pero se detecta en mayor cantidad sobre el sustrato debido a la cantidad reflejada en el detector, para el oxígeno en 5.34e la distribución es solo sobre la muestra debido a la composición natural del polímero (O K), el carbón (C K) en 5.34f muestra la misma distribución que el oxígeno y para el azufre en 5.34g (S K) con bajos niveles pero en la misma distribución que la plata. La presencia de azufre en la muestra no era esperada pero debido al uso de bisulfito de sodio para la síntesis de la plata es que se encuentra. No se presentó una buena definición de plata sobre la muestra como se esperaba.

CAPÍTULO V
Resultados

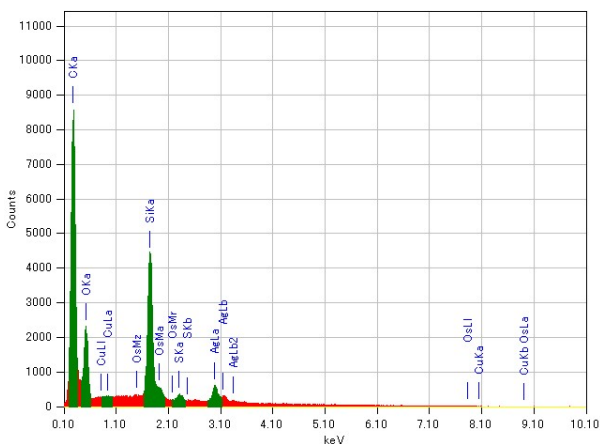


Figura 5.35. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Ag (borde) a 200X, 8kV, and 1000s. Pico a 2.98 keV Para plata (Ag L). Análisis cualitativo.

Tabla 5.18. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Ag (borde) a 200X, 8kV, and 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	44.66	0.10	68.26	82.2954
O K	0.525	14.37	0.34	16.49	32.6258
Si K	1.739	17.35	0.38	11.34	66.2870
S K	2.307	1.14	0.46	0.66	4.0230
Ag L	2.983	14.73	2.25	2.51	38.0610
Os M	1.914	7.74	2.01	0.75	15.8744

Total 100.00 100.00

El espectro de la Figura 5.35 muestra el análisis cualitativo, los picos de carbón en 0.28 keV (C K α), 0.53 keV para el oxígeno (O K α), nitrógeno en 0.39 keV (N K α) que se traslapa con el de carbón, el pico de plata con 2.98 keV (Ag L α) perteneciente al sustrato y probablemente a las AgNPs, un pico de osmio (Os M α) en 1.91 keV del recubrimiento, en 2.30 keV del azufre (S K α) por la presencia de plata y finalmente a 1.74 keV el pico del silicio (Si K α). La amplitud del silicio es debido al sustrato, la plata con baja cantidad y el azufre por el origen de la síntesis de la plata. La Tabla 5.18 muestra el análisis cuantitativo de la muestra, donde los porcentajes atómicos arrojan la información sobre la cantidad de elementos en la matriz. Se presentan altos niveles de los elementos que componen a los polímeros, silicio proveniente del sustrato, osmio por el recubrimiento de la muestra, se confirma en bajo nivel (2.5 %) a la plata, aunque sin definir su tipo y más bajo nivel de azufre.

NDMX Ag (superficie)

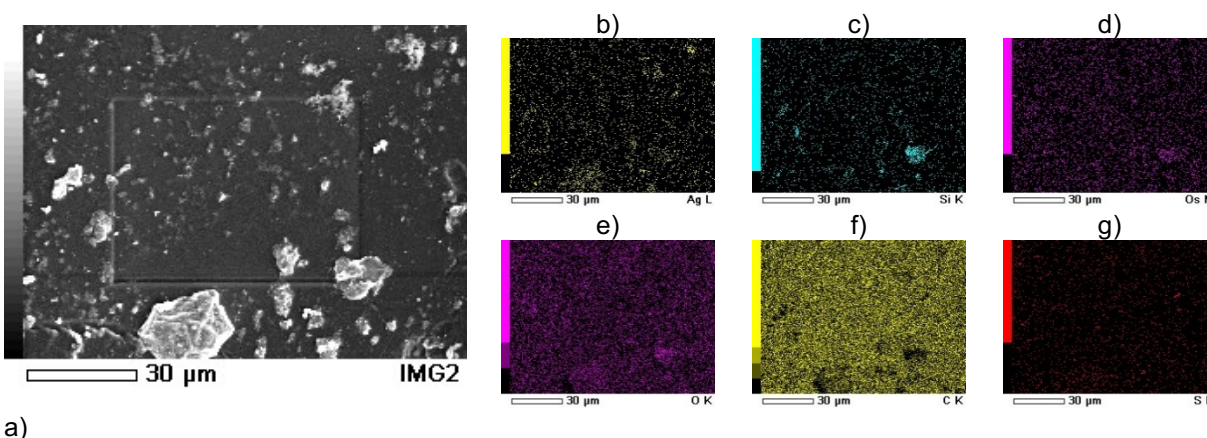


Figura 5.36. Muestra NDMX – Ag (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).

CAPÍTULO V
Resultados

La Figura 5.36a muestra de forma general la superficie del hidrogel con la modificación de plata correspondiente a NDMX. Dicho material presenta una forma regular y con superficie plata con algunos elementos externos (granos). En las figuras siguientes se muestra el mapa de distribución: en 5.36b la plata tiene una distribución uniforme a lo largo de la muestra (Ag L), el silicio es detectado en las estructuras externas y ligeramente en la superficie en 5.36c (Si K), en 5.36d el osmio (Os M) se encuentra sobre la muestra como era esperado, el oxígeno en 5.36e está bien distribuido sobre la muestra por la composición del polímero (O K), carbón (C K) en 5.36f con la misma distribución que el oxígeno y se aprecia el azufre (S K) en 5.36g en un nivel menor pero de igual forma que la plata.

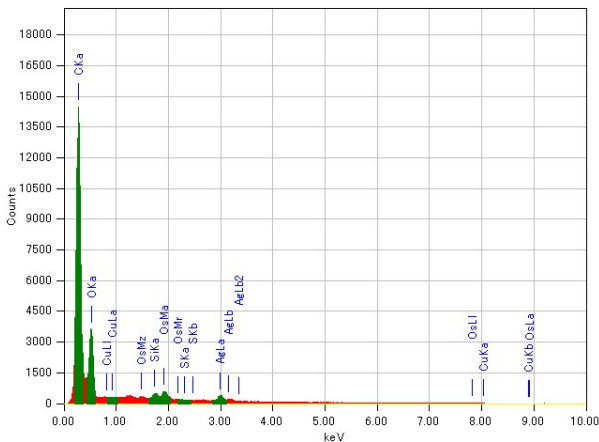


Figura 5.37. Espectro EDS de la muestra NDMX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV, and 1000s. Pico a 2.98 keV para plata (Ag L). Análisis cualitativo.

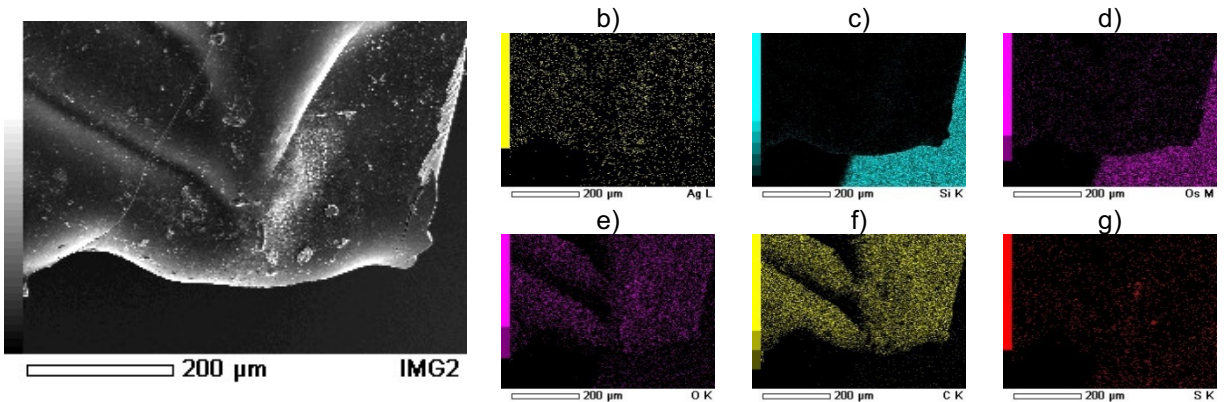
Tabla 5.19. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	55.72	0.11	72.50	119.2442
O K	0.525	25.44	0.59	24.85	44.8312
Si K	1.739	1.03	0.68	0.57	2.8960
S K	2.307	0.02	0.80	0.01	0.0599
Ag L	2.983	9.52	3.97	1.38	18.4474
Os M	1.914	8.26	3.40	0.68	13.2356

Total 100.00 100.00

En la Figura 5.37 se muestra el espectro del análisis cualitativo, en la cual, el pico de carbón se ubica en 0.28 keV (C K α), en 0.53 keV está el oxígeno (O K α), el nitrógeno esta traslapado por el carbón en 0.39 keV (N K α), el pico de plata en 2.98 keV (Ag L α) muy probablemente por las AgNPs, el osmio en 1.91 keV (Os M α) del recubrimiento, un pico más bajo por parte del azufre en 2.30 keV (S K α) y finalmente el silicio (Si K α) no está presente en el espectro (no sustrato). Esos resultados son importantes ya que es posible descartar la interferencia del fondo (sustrato/soprote), además de reconocer las diferencias entre elementos y su distribución entre distintas áreas (borde y superficie). Así, mejorando la adquisición de datos y la calidad del análisis. En la Tabla 5.19 se corroboran las diferencias cualitativas y cuantitativas mencionadas con anterioridad para el silicio y el azufre, y muestra en análisis cuantitativo. De igual forma niveles altos por la composición del polímero, osmio del recubrimiento, la plata se confirma con bajo nivel de 1.38 % que es menos del esperado, pero sin definir la clase de plata, un menor nivel de silicio y azufre.

NDEX Ag (borde)



a)
Figura 5.38. Muestra NDEX – Ag (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de plata (Ag L - amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).

La Figura 5.38a muestra el borde del hidrogel con la modificación de plata (NDEX-Ag) (vista general). También se encuentran elementos externos al material, sin porosidad y con superficie plana. El mapa de distribución muestra en las figuras: 5.38b al elemento de plata con una buena distribución sobre la muestra pero de misma forma se distingue sobre el sustrato de silicio (menor nivel) (Ag L), el silicio es detectado solamente en la superficie del sustrato en 5.38c (Si K), el osmio se aprecia en 5.38d (Os M) encontrándose sobre la muestra y con alta cantidad sobre el sustrato (reflectividad en el detector), el oxígeno en 5.38e está distribuido solo sobre la muestra (O K), el carbón tiene la misma distribución que el oxígeno por la composición del polímero en 5.38f y la distribución del azufre es la misma que la plata en menores niveles que se ven en 5.38g. De misma forma la presencia del azufre no se esperaba, pero por la metodología de síntesis (bisulfito de sodio), por lo tanto, las muestras con estas modificaciones mostrarán este resultado. No se aprecia la plata sobre la muestra como era de esperarse.

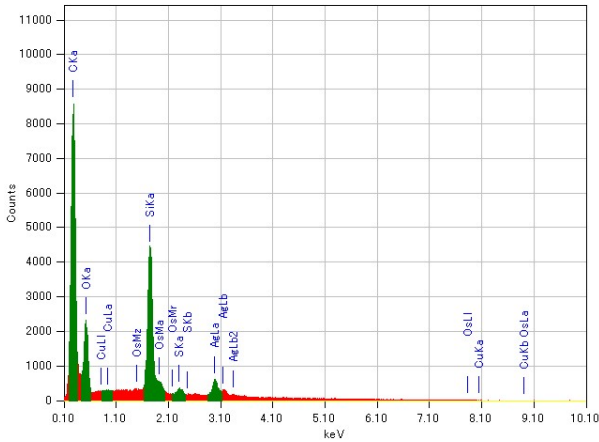


Tabla 5.20. Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Ag (borde) a 200X, 8kV y 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	43.33	0.09	67.00	93.2607
O K	0.525	20.34	0.41	23.61	41.3624
Si K	1.739	6.96	0.46	4.60	23.7031
S K	2.307	0.66	0.53	0.38	2.1328
Ag L	2.983	21.20	2.63	3.65	50.1493
Os M	1.914	7.42	2.31	0.72	14.1153
Total		100.00		100.00	

Figura 5.39. Espectro de EDS de la muestra NDEX – Ag (borde) a 200X, 8kV y 1000s. Pico a 2.98 keV para plata (Ag L). Análisis cualitativo.

El espectro de la Figura 5.39 muestra el análisis cualitativo donde se obtienen los picos representados por: carbono en 0.28 keV (C K α), nitrógeno en 0.39 keV que es traslapado por el oxígeno (N K α), en 0.53 keV corresponde al oxígeno (O K α), el pico de plata en 2.98keV (Ag L α) pro el substrato y probablemente por las AgNPs, el osmio se tiene en 1.91 keV (Os M α) de recubrimiento, el azufre a 2.30 keV (S K α) debido a la plata y finalmente el silicio a 1.74 keV (Si K α). La amplitud presentada por el silicio se debe al substrato, la plata tiene bajos niveles, pero se encontraron en la red y el azufre proveniente de la síntesis de plata. La Tabla 5.20 muestra la cuantificación de las muestras, donde el porcentaje atómico nos arroja la información de la cantidad de elementos en la matriz. Así, obteniendo niveles altos en la cantidad de los elementos que forman los polímeros, el silicio presente por el substrato, osmio por el recubrimiento, confirmando la presencia de plata, pero en niveles bajos de 3.6 %, aunque sin definir su tipo y bajos niveles de azufre por la plata.

NDEX Ag (superficie)

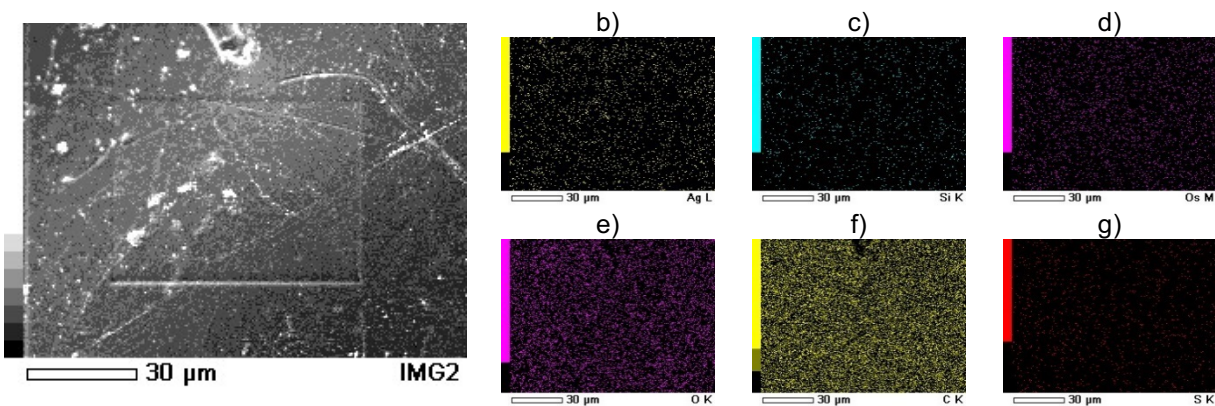


Figura 5.40. Muestra NDEX – Ag (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de plata (Ag L – amarillo), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).

Una vista general de la superficie del hidrogel modificado con plata (NDEX Ag) se muestra en la Figura 5.40a. Con una superficie plana y regular, con pocos elementos externos. Se aprecia la distribución de varios elementos en las siguientes figuras: 5.40b muestra a la plata con una distribución uniforme sobre la muestra (Ag L), el silicio es detectado pero con un nivel insignificante en 5.40c (Si K), en 5.40d el osmio (Os M) como se esperaba esta sobre la muestra, el oxígeno bien distribuido sobre la muestra en 5.40e (componente de polímero) (O K), el carbón presenta la misma distribución mencionada (C K) y el azufre (S K) en un nivel menor pero con la misma distribución que la plata.

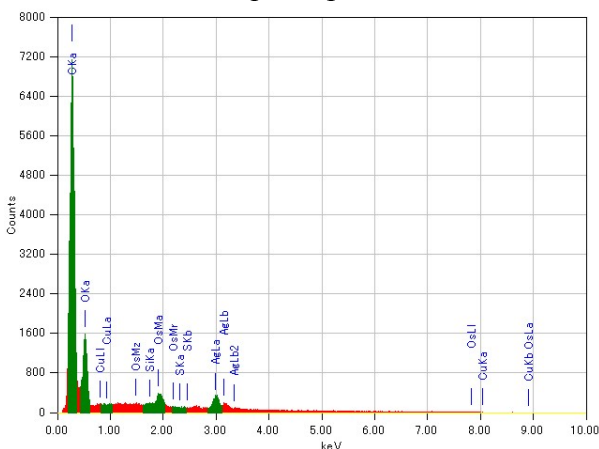


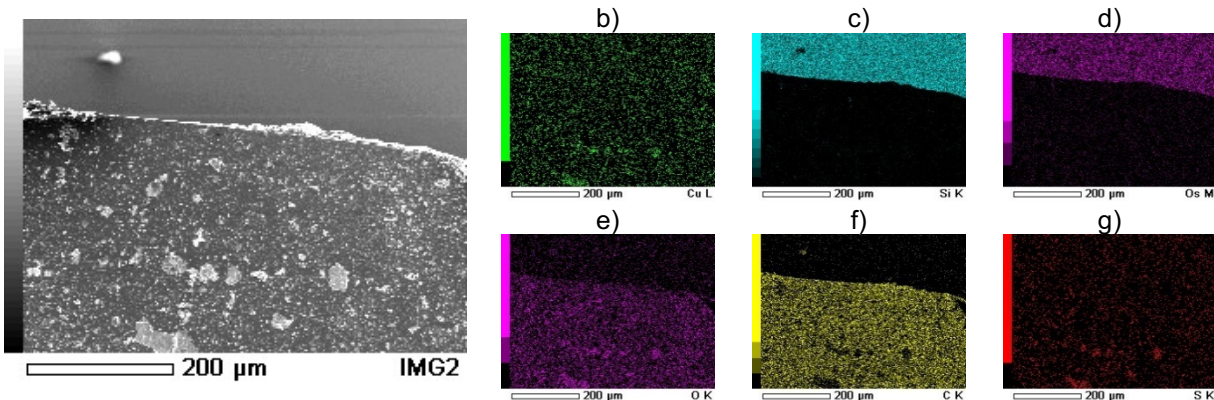
Figura 5.41. Espectro de EDS de la muestra de NDEX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s. Pico a 2.98 keV para plata (Ag L). Análisis cualitativo.

Tabla 5.21. Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Ag (superficie) a 1000X, 8kV t 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	50.83	0.11	73.41	116.5068
O K	0.525	20.97	0.60	22.73	37.7537
Si K	1.739	0.21	0.66	0.13	0.6387
Ag L	2.983	16.89	3.82	2.72	35.3614
Os M	1.914	11.10	3.28	1.01	19.1646
Total		100.00		100.00	

Se muestra el análisis cualitativo en el espectro de la Figura 5.41, donde los picos se denotan para el carbón en 0.28 keV (C K α), el nitrógeno traslapado en 0.39 keV (N K α), a 0.53 keV está el oxígeno (O K α), el pico de plata a 2.98 keV (Ag L α) proveniente de las AgNPs, el pico de osmio en 1.91 keV (Os M α) de recubrimiento, azufre en 2.30 keV (S K α) similar a las señales de fondo y finalmente el pico de silicio (Si K α) sin presencia en el espectro. Contrariamente a la muestra analizada del borde, el análisis superficial ha mostrado bajos niveles de silicio (0.13 %) y el azufre no se ha detectado. Esos resultados dan importancia a que no hay interferencia del fondo o a la falla en el análisis, permitiendo el reconocimiento de los diversos elementos y de la distribución entre las muestras del borde y superficie. Así, mejorando la adquisición de datos y la calidad del análisis. En la Tabla 5.21 se corrobora cuantitativa y cualitativamente las diferencias mencionadas anteriormente debido al silicio y azufre, y muestra el porcentaje atómico de elementos en la muestra (análisis cuantitativo). Teniendo niveles altos de los elementos que integran la composición del polímero, bajo nivel de silicio (vidrio), osmio por el recubrimiento, la presencia de cobre es menor de la esperada con 0.70 % y con un nivel bajo de azufre, pero en mayor cantidad que el cobre (sulfuro de cobre).

NDMX Cu (borde)



a)
Figura 5.42. Muestra NDMX – Cu (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de cobre (Cu L - verde), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).

Se observa en la Figura 5.42a con vista general del borde del hidrogel con modificación de cobre (NDMX Cu), una estructura poco porosa y de superficie plana con algunos elementos externos (granos). El mapa de distribución de elementos puede observarse en las figuras: 5.42b muestra al cobre distribuido sobre la muestra, también en las estructuras externas (aglutinación) y que de la misma forma se distingue sobre el sustrato de silicio (Cu L) probablemente por interferencia con el fondo. El silicio es detectado solo sobre la superficie del sustrato en 5.42c (Si K), en 5.42d el osmio está presente sobre la muestra (nivel bajo) (Os M) y con mayor nivel sobre el sustrato como se presentó con las otras muestra (reflectividad del detector), el oxígeno en 5.42e está distribuido sobre la muestra (componente de polímero) (O K), en 5.42f el carbón tiene la misma distribución que el oxígeno, además de notarse diferencias en algunos puntos donde el carbón probablemente está cubierto por la formación de óxido de cobre (puntos aglutinantes brillosos), y para 5.42g el azufre presenta patrones parecidos a los del cobre (sulfuro de cobre). La formación de complejos de cobre hizo difícil la apreciación de las estructuras iónicas.

CAPÍTULO V
Resultados

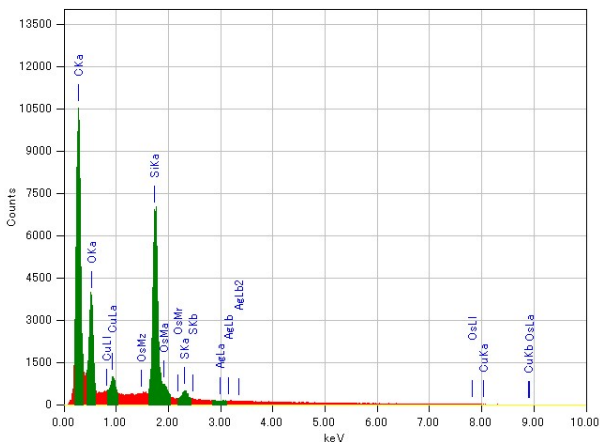


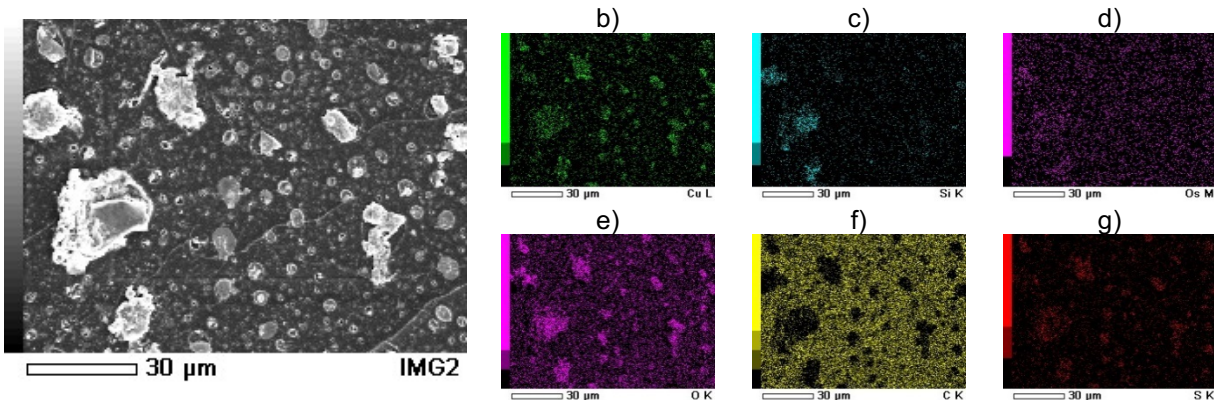
Figura 5.43. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Cu (borde) a 200X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo.

Tabla 5.22. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Cu (borde) a 200X, 8kV y 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	51.06	0.11	68.18	77.5929
O K	0.525	17.77	0.31	17.81	41.4517
Si K	1.739	21.44	0.37	12.24	77.4487
S K	2.307	1.81	0.46	0.91	5.8940
Cu L	0.930	1.17	0.19	0.29	5.2952
Os M	1.914	6.75	2.01	0.57	12.8347
Total		100.00		100.00	

El espectro en la Figura 5.43 muestra el análisis cualitativo, donde los picos encontrados provienen de: el carbón a 0.28 keV (C K α), en 0.53 keV es del oxígeno (O K α), el nitrógeno traslapado en 0.39 keV (N K α), el pico de cobre en 0.93 keV (Cu L α) correspondiente al ion, el osmio con pico en 1.91 keV (Os M α) de recubrimiento, un pico bajo correspondiente al azufre en 2.30 keV (S K α), y finalmente en 1.74 keV el silicio (Si K α). La amplitud obtenida por parte del silicio corresponde al substrato de la muestra y el cobre de noto con bajo nivel en la matriz. Probablemente, incrementar el voltaje de aceleración para observar otro pico como el de Cu K α podría dar mayor presencia del elemento. En la Tabla 5.22 se observa el análisis cuantitativo correspondiente a los elementos dentro de la matriz, en los cuales, los altos niveles que se presentan son por la composición del polímero (C, O, N), presencia de silicio por el vidrio de los moldes, osmio en el recubrimiento. El cobre fue menos del esperado con 0.29 %, en donde el azufre mostró nivel bajo, pero de igual forma es mayor su presencia que al del cobre (sulfuro de cobre). Es posible mejorar la técnica con ajuste en el voltaje de aceleración, inclusive si estos elementos puedes percibirse a partir de los 5 kV.

NDMX Cu (superficie)



a)
Figura 5.44. Muestra NDMX – Cu (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de cobre (Cu L - verde), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).

En la Figura 5.44a se presenta al hidrogel con modificación de cobre (NDMX Cu) con una superficie plana y con elementos externos de tamaño mediano (posibles restos de vidrio). Para lo cual el mapa de distribución es observable en la figuras: el elemento cobre se aprecia en 5.44b encontrándose sobre la muestra y en puntos grandes de las estructuras externas (alta aglutinación) (Cu L), el silicio se detectó solo en algunas partes de la superficie que se ven en 5.44c (Si K), en 5.44d se aprecia el osmio (Os M) bien distribuido sobre la muestra, el oxígeno en 5.44e (O K) y carbón en 5.44f (C K) localizados sobre la muestra por la composición del material, además en algunos puntos posiblemente cubiertos por la formación de óxido de cobre (aglutinación brillante), y el azufre (S K) en 5.44g con un patrón muy similar al del cobre debido a al complejo y formación de sulfuro de cobre. De igual forma los complejos de cobre dificultaron la observación de las estructuras iónicas.

CAPÍTULO V
Resultados

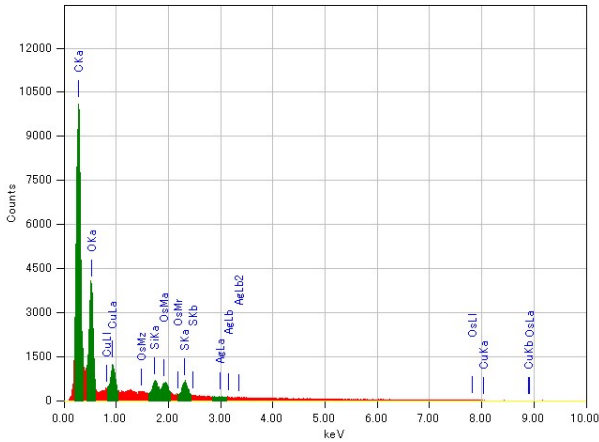


Figura 5.45. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo.

Tabla 5.23. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	53.93	0.11	69.11	93.0853
O K	0.525	27.25	0.42	26.21	53.9128
Si K	1.739	2.10	0.53	1.15	6.1705
S K	2.307	4.18	0.63	2.01	11.5601
Cu L	0.930	2.89	0.29	0.70	10.1453
Os M	1.914	9.02	2.67	0.73	14.9840
Total		100.00		100.00	

El análisis cualitativo se muestra en la Figura 5.45, con los correspondientes picos pertenecientes a carbón en 0.28 keV (C K α), 0.53 keV para el oxígeno (O K α), nitrógeno en 0.39 keV (traslape) (N K α), el pico de cobre en 0.93 keV (Cu L α) correspondiente al ion, el pico de osmio del recubrimiento en 1.91 keV (Os M α), azufre localizado en 2.30 keV (S K α) debido a la presencia de cobre y finalmente en 1.74 keV del silicio (Si K α). El pico de los componentes del polímero está bien definido, poca amplitud para el silicio, el pico del cobre bien definido y el del azufre por la síntesis del complejo. La parte cuantitativa es posible observarse en la Tabla 5.23 (porcentaje atómico), mostrando altos niveles en la composición del polímero, el silicio con bajo nivel (vidrio), el recubrimiento dado por el osmio, cobre con bajo nivel y por debajo del esperado en 0.70 %, De igual forma que los datos anteriores un bajo nivel de azufre, pero superior al del cobre (sulfuro de cobre). Cambios en el voltaje de aceleración podrían mostrar mejor distribución de elementos en la muestra.

NDEX Cu (borde)

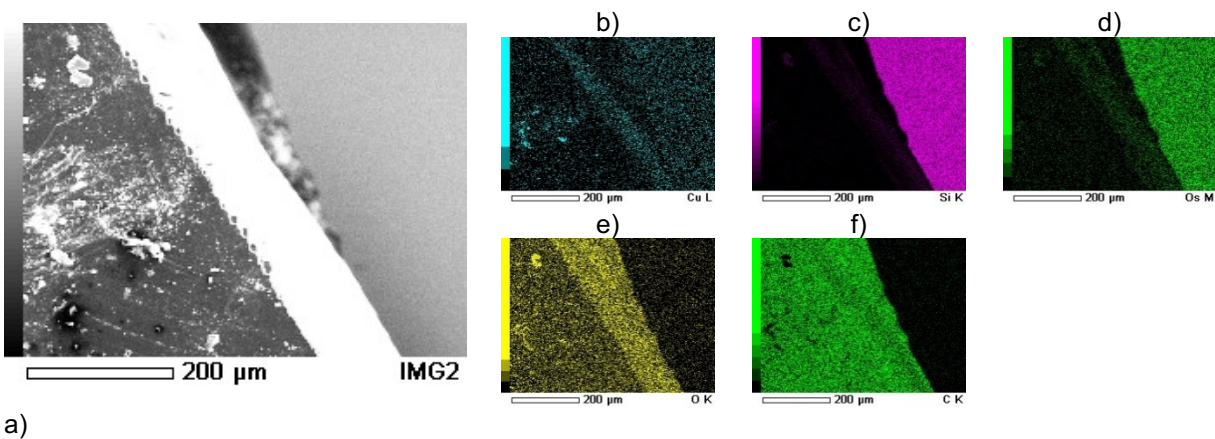


Figura 5.46. Muestra NDEX – Cu (borde) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 200 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (borde), b) distribución de cobre (Cu L - azul), c) distribución de silicio (Si K – rosa), d) osmio (Os M – verde), e) oxígeno (O K – amarillo) y f) carbón (C K – verde).

La Figura 5.46a muestra al hidrogel con modificación de cobre (NDEX Cu), con una superficie plana y que se encuentran pocos poros, además de algunos elementos externos. El mapa de distribución se puede observar a lo largo de las figuras: 5.46b donde el cobre (Cu K) tiene mayor presencia en el borde de la muestra y en algunos puntos grandes debido a la aglutinación en las estructuras, también se puede notar que es distinguible sobre el substrato probablemente por interferencia con el fondo, el silicio es detectable solo sobre la superficie del substrato en 5.46c (Si K), en 5.46d con poca cantidad pero se encuentra el osmio sobre la muestra (borde) (Os M) y con mayores niveles es apreciable sobre el substrato por la reflectividad en el detector. El oxígeno en 5.46e se muestra sobre la muestra, pero con mayor cantidad en el borde (O K), para el carbón (C K) en 5.46f tiene la misma distribución con los detalles de cubrir ciertos puntos por la formación de CuO. Se dificulta la observación de iónica por la formación de complejos.

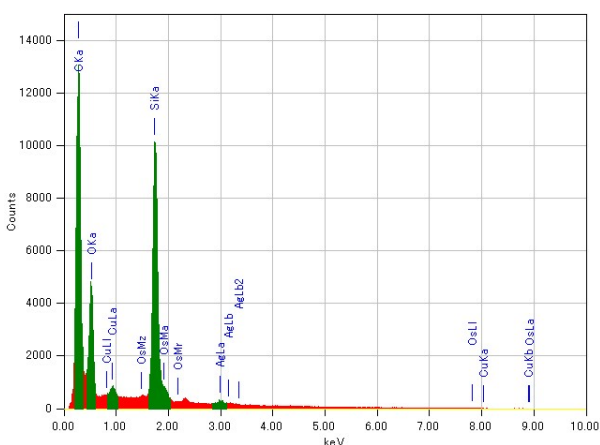
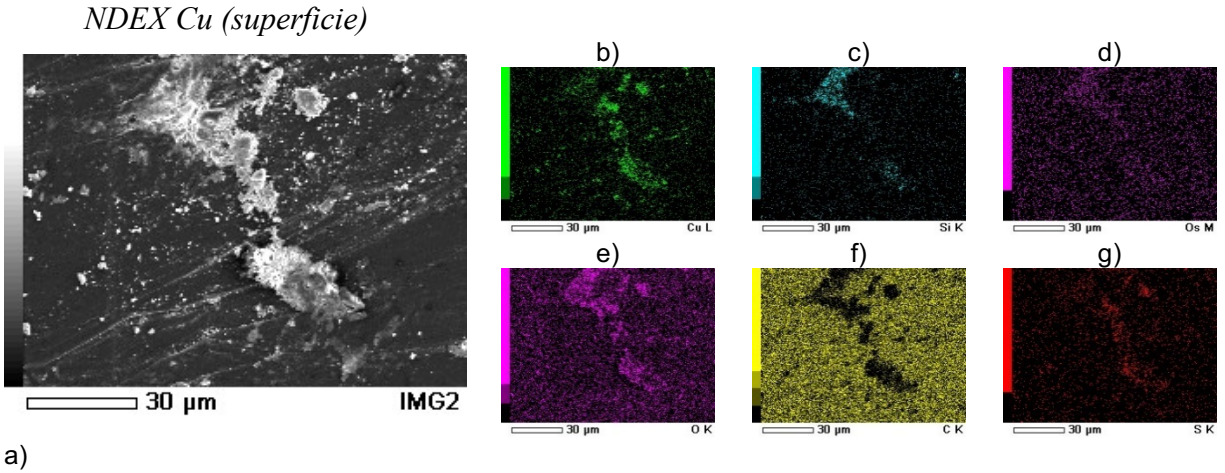


Figura 5.47. Espectro de EDS de la muestra NDEX – Cu (borde) a 200X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo.

El espectro del análisis cualitativo se ilustra en la Figura 5.47, donde se obtuvieron los picos de: carbón a 0.28 keV (C K α), en 0.53 keV por la presencia del oxígeno (O K α), nitrógeno (traslapado) en 0.39 keV (N K α), el pico de cobre en 0.936 keV (Cu L α) que corresponde al ion, el osmio se mostró en 1.91 keV (Os M α) (recubrimiento) y finalmente el pico de silicio a 1.74 keV. La amplitud de silicio es por la presencia del substrato, el cobre se encuentra en un bajo nivel en la matriz y los de mayor amplitud debido a los componentes del polímero. Una mejora es el aumento del voltaje de aceleración para mejorar los detalles en la detección de elementos.



a) *Figura 5.48. Muestra NDEX – Cu (superficie) analizada por SEM y mapeo de EDS a 8 kV y 1000 X de aumento (1000sec). a) Imagen de SEM (superficie), b) distribución de cobre (Cu L - verde), c) distribución de silicio (Si K – azul), d) osmio (Os M – rosa), e) oxígeno (O K – rosa), f) carbón (C K – amarillo) y g) azufre (S K – rojo).*

La superficie del hidrogel modificado con cobre (NDEX Cu) se observa en la Figura 5.48a, que tiene una superficie plana con algunos elementos externos sobre esta. El mapa de distribución es apreciable en las figuras: 5.48b donde se observa al cobre sobre la muestra y en algunos puntos en las estructuras externas (aglutinación) (Cu L), el silicio se detectó solo en algunas partes de la superficie de la muestra en 5.48c (Si K), en 5.48d se aprecia el osmio bien distribuido sobre la muestra (Os M), el oxígeno se aprecia en 5.48e sobre la muestra (O K), al igual que el carbón (C K) en 5.48f y los puntos de formación de óxido de cobre (sobrepuesto), y el azufre (S K) en 5.48g prácticamente tiene el mismo patrón que el cobre, debido a la formación de sulfuro se cobre y del complejo, siendo de la misma forma difícil de observar la forma iónica.

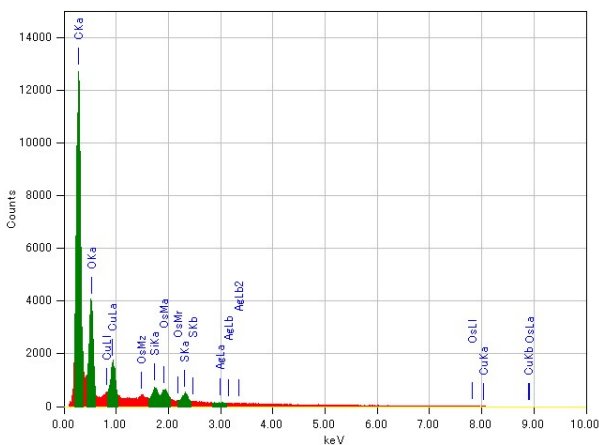


Figura 5.49. Espectro de EDS de la muestra NDEX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s. Pico a 0.93 keV para cobre (Cu L). Análisis cualitativo.

Tabla 5.24. Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Cu (superficie) a 1000X, 8kV y 1000s.

Elementos	(keV)	Masa %	Error %	Atom %	Cation K
C K	0.277	56.86	0.12	71.93	100.4371
O K	0.525	25.48	0.50	24.20	47.5211
Si K	1.739	1.83	0.62	0.99	5.0926
S K	2.307	2.44	0.73	1.16	6.4322
Cu L	0.930	3.93	0.33	0.94	13.1154
Os M	1.914	8.95	3.08	0.72	14.1576
Total		100.00		100.00	

La Figura 5.49 muestra el análisis cualitativo donde se aprecian los picos de: carbón a 0.28 keV (C K α), 0.53 keV proveniente del oxígeno (O K α), el nitrógeno traslapado en 0.39 keV (N K α), el pico de cobre en 0.93 keV (Cu L α) correspondiente al ion, el pico de osmio (recubrimiento) en 1.91 keV (Os M α), azufre debido al cobre está situado en 2.30 keV (S K α) y finalmente al silicio en 1.74 keV (Si K α). Se presenta de misma forma la amplitud mayor por los componentes del polímero (bien definido), baja amplitud para el silicio, un pico del cobre con bajo nivel y el del azufre proveniente de la síntesis del complejo de cobre. La Tabla 5.24 muestra el porcentaje atómico de los elementos en la matriz (cuantitativo), donde se observa niveles altos por las ya mencionados compuestos (C, N, O), el silicio debido al vidrio, osmio del recubrimiento, presencia de cobre, aunque en niveles menores a los esperados con 0.94 %, de igual forma el azufre bajo, pero mayormente al del cobre (sulfuro de cobre). Con mayor voltaje de aceleración puede mejorar la detección de elementos.

La caracterización de EDS (análisis químico) nos permitió corroborar que las modificaciones de las películas con elementos conductores (plata y cobre) están integrados en cada una de las películas (NDMX y NDEX). Es difícil obtener resultados ideales, esta técnica nos permitió completar y expandir los análisis cualitativo y cuantitativo para poder identificar los elementos que se adicionaron. Existe presencia del elemento plata sobre las muestras pero no se pudo definir de forma precisa de la clase de plata, pudiendo ser nanopartículas de plata. Por el proceso de síntesis se pudo identificar la presencia de azufre en el análisis químico, lo cual, también fue detectado para las muestras de cobre. Siendo que para las muestras modificadas con este elemento presentaron complicaciones ya que los porcentajes atómicos fueron bajos y la presencia de azufre era equivalente y por encima del cobre, limitando al complejo formado y que las características esperadas de conductividad fueran negativas. Hay presencia de los elementos en cada una de las películas pero se requiere de hacer mejoras para alcanzar las concentraciones requeridas para mejorar el análisis.

El haber analizado diferentes zonas (superficial y borde) fue de gran importancia ya que se pudo detectar los elementos, observando una distribución regular sobre las películas de hidrogel, aunque se presentaron interferencias por parte del sustrato que complicaron los análisis. Esta técnica de caracterización para análisis químicos es fundamental ya que permite diferencias como se trató al material, así como verificar las modificaciones o incorporaciones. Una posible mejora es ampliar el estudio para evaluar a distintos voltajes de aceleración para obtener mapeos y espectros de mejor calidad.

5.3.2 Conductividad

Prueba de conducción de cuatro puntas (4 probe)

Muestras:

- NDMX – Ag (nano partículas)
- NDEX – Ag (nano partículas)
- NDMX – Cu (ion)
- NDEX – Cu (ion)

Las muestras con la modificación de plata solamente fueron procesadas en condiciones en seco. Por otro lado, las muestras con modificación de cobre se sometieron a las condiciones de seco e hinchado para la determinación de la capa de resistividad. Esta variante fue realizada debido a los diferentes métodos de modificación y a las propiedades de cada uno de los materiales metálicos. Plata – concentración y cobre – disociación de ion. La Figura 5.50 muestra el equipo y las muestras modificadas.

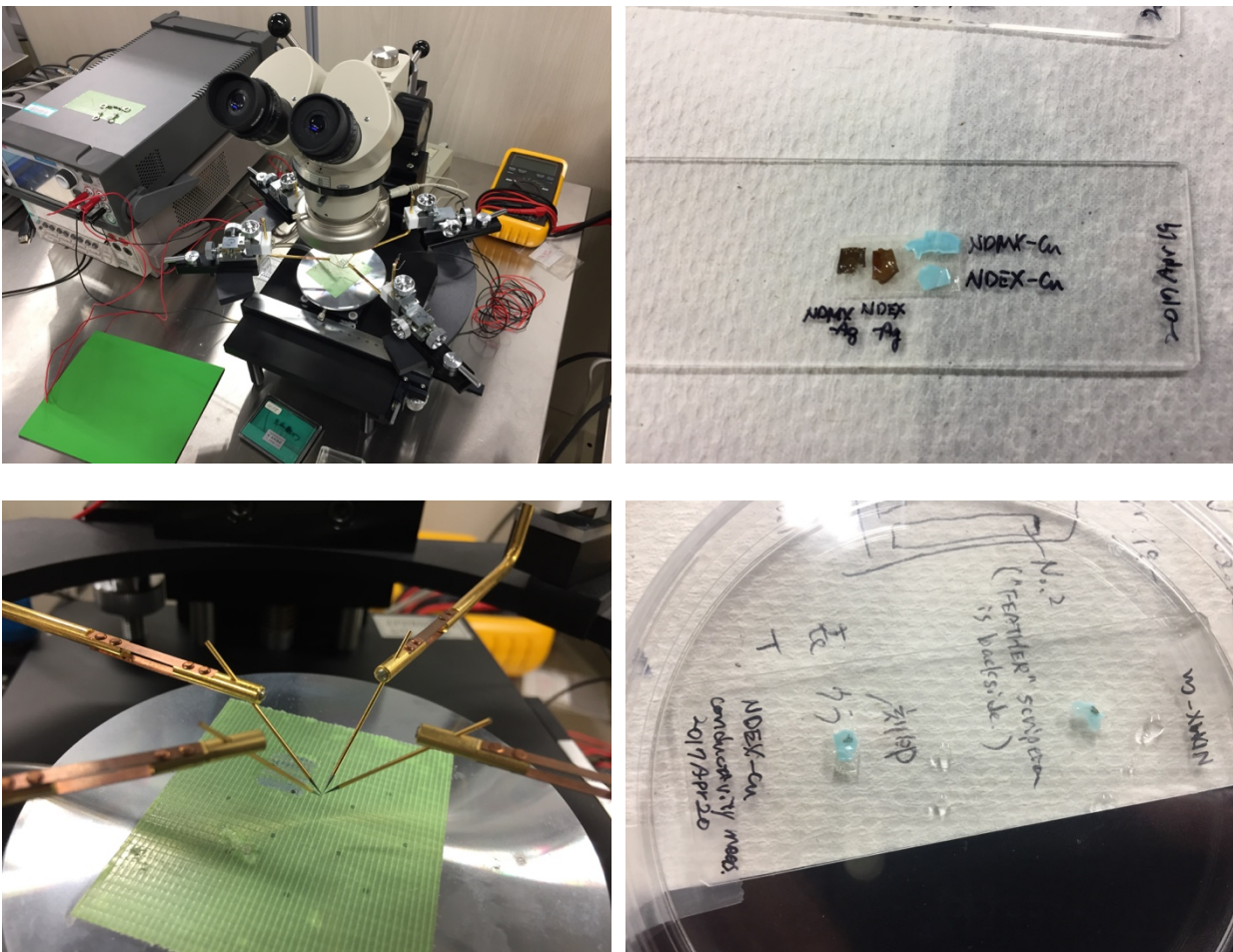


Figura 5.50. Pruebas conductivas para las muestras NDMX y NDEX con modificaciones de Ag y Cu (café y azul). Fijadas y colocadas sobre un porta muestra. Se utilizo el arreglo de cuatro puntas (4 probe) para hacer mediciones, punta de platino ajustables. Algunas sufrieron cambios por la inducción eléctrica.

Físicamente, las muestras se compararon con los hidrogeles sin modificar (originales), en los cuales se obtuvieron diferencias en color, azul celeste para los hidrogeles con plata y café para las muestras de cobre. Su estructura es más frágil en ambas condiciones, las muestras secas son quebradizas, por otro lado, las hinchadas su flexibilidad es parecida a las muestras originales aunque si presentan una disminución en esta propiedad.

Para las muestras con plata la conductividad (resistencia de capa [Ω]) medida no fue satisfactoria debido a que las concentraciones de las AgNPs estaban por debajo del umbral (<30%) dentro de las películas, siendo esto que la concentración no fue la requerida para alcanzar las propiedades de conductividad en el material. Con base en la teoría de percolación, el número de interacciones o conexiones entre las partículas fue deficiente, por lo tanto, se requieren mayores niveles de concentración para alcanzar la movilidad electrónica para el proceso de conductividad. Estas muestras se probarán en aplicaciones anti-microbiales por las propiedades de la plata para un futuro trabajo.

Las muestras con la modificación de cobre no tuvieron resultados en ninguna de las dos condiciones. Para las muestras hinchadas se esperaba conductividad, ya que el hidrogel modificado fue elaborado como un compuesto iónico, por lo tanto, el contacto con el agua generaría una disociación de iones obteniendo así la conducción, la cual no sucedió. La baja concentración del metal dentro de la matriz y la interacción no esperada con el azufre (CuS) fueron las razones de la falla. Al final de las mediciones por las variaciones de energía en la prueba, la muestra sufrió cambios en su estructura y una distinta coloración en la superficie.

Enlazando los análisis de SEM-EDS (químico) y de conductividad, a pesar de que se confirmó la presencia de ambos metales en los hidrogeles responsivos, las concentraciones no fueron lo suficientemente viables para obtener los esperados resultados de conductividad dentro de las muestras. Un sistema presentó niveles por debajo de la concentración (percolación) y el otros interacciones no esperadas con otro elemento.

El objetivo de adicionar conductividad a las películas de hidrogel será redireccionado o rediseñado para obtener mejores resultados. Ya que el propósito de obtener hidrogeles termo-eléctricos es mejorar las propiedades de los materiales y expandir las aplicaciones biomédicas, como lo son en sensores superficiales, biosensores, nano sensores o nano actuadores.

6. Conclusiones

- 1) La síntesis de nuevos materiales con respuesta a la temperatura por medio de radiación ionizante (rayos- γ), permite combinar distintos elementos que favorecen el uso de esta técnica, sabiendo que las instalaciones requieren de supervisión, conocimiento y condiciones especiales para desarrollar y aprovechar las ventajas con la que una unidad de radiación aporta, además de generar conocimiento e investigación, así como servicios. Dicha metodología permitió la combinación de monómeros termo-sensibles, hidrofílicos modificadores y plastificantes para desarrollar las aplicaciones de películas que podrán ser utilizadas y aplicadas en el área de dispositivos médicos como lo son los sensores y biosensores.
- 2) La combinación de distintos tipos de polímeros para la modificación de sus propiedades como la LCST y por medio de esto se obtuvieron dos sistemas modificables con una temperatura de transición cercana a los 37 °C, teniendo la resultante de películas correspondientes a poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-MMA) - NDMX a 36 °C y poli(NIPAAm-co-DMAAm-co-EEM) - NDEX a 39 °C. La conservación de esta característica con la adición de elementos plastificante como el MMA y EEM fue fundamental, ya que dio como resultado películas flexibles, resistentes y moldeables, y así poder ajustarse a las distintas superficies del cuerpo humano.

- 3) El análisis y caracterización de materiales por las diversas técnicas seleccionadas (DSC, FT-IR, TGA, SEM, AFM, EDS y DRX), mostraron el conjunto de características fisicoquímicas de cada elemento que integraron al material responsivo, así como los cambios de forma (maleabilidad y deformación), color (concentración), morfología (superficie y porosidad), estabilidad térmica (degradación), temperatura de transición (LCST), análisis químico (componentes), estructura interna (distribución y ordenamiento). Dando como resultado materiales estables, modificables, con bajo costo y reproducibles para aplicaciones biomédicas específicas.
- 4) La adquisición de imágenes superficiales de los diferentes sistemas permitió observar las distintas morfologías, arreglos del material, conformación, incrementos de tamaño. Además de la variabilidad de cada componente que conforma cada una de las películas de hidrogel. Se observaron patrones similares en la superficie de los materiales, sin irregularidades significativas o arreglos fuera de orden (discontinuos) que pudieran comprometer el diseño y método de elaboración de películas. Se determinó que los grupos funcionales que integran cada una de las películas es importante porque define parte de la morfología de los hidrogeles, siendo esto un aspecto fundamental para el desarrollo de aplicaciones biomédicas.
- 5) La incorporación de un elemento conductor a los sistemas termo sensibles presentó diversas limitantes, ya que la estructura y características de los hidrogeles de incrementar su tamaño por la absorción de un medio no permitieron la interacción requerida que se buscaba para incorporar dicha propiedad, debido a que el principio de conducción por parte de materiales conductores depende de las interacciones atómicas que se tenga sobre el material. Además, la afinidad entre los materiales (hidrofilicos o hidrofóbicos), interacciones, así como las bajas concentraciones fueron los delimitantes que se presentaron para elaborar películas sensibles a la temperatura con respuesta eléctrica.
- 6) La elaboración de películas con las características deseadas permitirá incorporar estos materiales en aplicaciones como MEMS, electrónica flexible, cultivo celular, películas de soporte, liberadores de fármacos, así como parches regeneradores y sustratos.
- 7) Se realizaron publicaciones y presentaciones en la áreas de química de radiación, nanotecnología, materiales y física del estado solido.

7. Trabajo a futuro

- Estudiar la incorporación de otros materiales conductores a las películas termo-sensibles, como pueden ser CNT con afinidad hidrofílica, nano alambres (nanowires), tintas conductoras, entre otras
- Aplicar técnicas de deposición para incorporar materiales conductores y hacer estudios de conductividad eléctrica
- Realizar pruebas microbiológicas para aplicaciones de sensores de piel
- Realizar estudios de difracción para análisis de distancias interatómicas aplicando la Función de Distribuciones de Pares
- Realizar un mapa térmico de la distribución de temperatura a lo largo de las películas mediante un sistema de detección
- Comparar las propiedades mecánicas de las películas contra algún tejido biológico
- Aplicar otro método de síntesis que pueda ser establecida en otro laboratorio. Por ejemplo con una fuente de UV

Referencias

- Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., 2014. Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic. *Chem. Commun. (Camb)*. 50, 7743–65. doi:10.1039/c4cc01429d
- Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T., Sakurait, Y., 1994. Temperature-Responsive Interpenetrating Polymer Networks Constructed with Poly (acrylic acid) and. *Macromolecules* 27, 947–952. doi:10.1021/ma00082a010
- Arvanitoyannis, I.S. *J.M.S.*, 1999. *Rev. Macromol. Chem. Phys.*; C39, 205
- Balint R, Cassidy NJ, Cartmell SH (2014) Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering. *Acta Biomater* 10:2341–2353. doi:10.1016/j.actbio.2014.02.015
- Beija, M., Marty, J.-D., Destarac, M., 2011. Thermoresponsive poly(N-vinyl caprolactam)-coated gold nanoparticles: sharp reversible response and easy tunability. *Chem. Commun.* 47, 2826–2828. doi:10.1039/C0CC05184E
- Biazar, E., Zeinali, R., Montazeri, N., Pourshamsian, K., Behrouz, M.J., Asefnejad, A., Khoshzaban, A., Shahhosseini, G., Najafabadi, M.S., Abyani, R., Jamalzadeh, H., Fouladi, M., Hagh, S.R.F., Khamaneh, A.S., Kabiri, S., Keshel, S.H., Mansourkiaei, A., 2010. Cell engineering: Nanometric grafting of poly-N-isopropylacrylamide onto polystyrene film by different doses of gamma radiation. *Int. J. Nanomedicine* 5, 549–556. doi:10.2147/IJN.S8269
- Brandrup, J., Immergut, E.H., Grulke, E.A., 2003. *Polymer Handbook Fourth ed.* Hoboken, New Jersey, (ISBN: 978-0-471-47936-9).
- Brazel, C.S., Peppas, N.A., 1995. Synthesis and characterization of thermo-and chemomechanically responsive poly (N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels. *Macromolecules* 28, 8016–8020. doi:10.1021/ma00128a007
- Brazel CS, Peppas NA., 1996. *J Control Release*; 39:57
- Bronzino J, Peterson D (2008) *The biomedical engineering handbook*. 3rd Edition. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida. ISBN 9781439825334
- Burillo, G., and Ogawa, T., 1985. Effects of pressure on the radiation-induced cross-linking of some vinyl polymers. *Radiat. Phys. Chem.* 25, 383
- Butun, V.; Armes, S.P.; Billingham, N.C., 2001. Synthesis and aqueous solution properties of near-monodisperse tertiary amine methacrylate homopolymers and diblock copolymers. *Polymer*, 42, 5993-6008
- Carretta N, Tricoli V, Pichionni F (2000) Ionomeric membranes based on partially sulfonated PS: synthesis, proton conduction and methanol permeation. *J Membr Sci* 166:189–197. doi:10.1016/S0376-7388(99)00258-6
- Čejková, J., Hanuš, J., Štěpánek, F., 2010. Investigation of internal microstructure and thermo-responsive properties of composite PNIPAM/silica microcapsules. *J. Colloid Interface Sci.* 346, 352–360. doi:10.1016/j.jcis.2010.02.060
- Chapiro A., 1962. *Radiation chemistry of polymeric systems*; Interscience, New york
- Charlesby A., 1960. *Atomic radiation and polymers*; Pergamon Press Oxford
- Chen, W.L., Shull, K.R., Papatheodorou, T., Styrkas, D. A., and Keddie, J.L. 1999. Equilibrium swelling of hydrophilic polyacrylates in humid environments. *Macromolecules*, 32(1). 136-144
- Chiu HC, Hsiue GH, Lee YP, Huang LW., 1999. *J Biomater Sci Poly Ed*;10:591
- Contreras-García, A., Burillo, G., Aliev, R., Bucio, E., 2008. Radiation grafting of N,N'-dimethylacrylamide and N-isopropylacrylamide onto polypropylene films by two-step

- method. *Radiat. Phys. Chem.* 77, 936–940. doi:10.1016/j.radphyschem.2008.02.007
- Clark J, Silva C, Friend R, Spano F (2007) Role of intermolecular coupling on the photophysics of disordered organic semiconductors: aggregate emission in regioregular polythiophene. *Phys Rev Lett* 98:206406. doi:10.1103/PhysRevLett.98.206406
- Dong, J., Ozaki, Y., Nakashima, K., 1997. Infrared, Raman, and Near-Infrared Spectroscopic Evidence for the Coexistence of Various Hydrogen-Bond Forms in Poly(acrylic acid). *Macromolecules* 30, 1111–1117. doi:10.1021/ma960693x
- Drira, Z., Yadavalli, V.K., 2013. Nanomechanical measurements of polyethylene glycol hydrogels using atomic force microscopy *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials.* 18, 20-28
- Feil, H., Bae, Y.H., Feijen, J., Kim, S.W., 1993. Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of N-isopropylacrylamide copolymers. *Macromolecules* 26, 2496–2500. doi:10.1021/ma00062a016
- Ferraz, C.C., Varca, G.H.C., Ruiz, J.C., Lopes, P.S., Mathor, M.B., Lugão, A.B., Bucio, E., 2014. Radiation-grafting of thermo- and pH-responsive poly(N-vinylcaprolactam-co-acrylic acid) onto silicone rubber and polypropylene films for biomedical purposes. *Radiat. Phys. Chem.* 97, 298–303. doi:10.1016/j.radphyschem.2013.12.027
- Francis, J.K., Matthew, H. W.T. 2000. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials.* 24, 2589-2598
- Geetha, S., Rao, C.R.K., Vijayan, M., Trivedi, D.C., 2006. Biosensing and drug delivery by polypyrrole. *Anal. Chim. Acta* 568, 119–125. doi:10.1016/j.aca.2005.10.011
- González-Chomón, C., Braga, M.E.M., De Sousa, H.C., Concheiro, A., Alvarez-Lorenzo, C., 2012. Antifouling foldable acrylic IOLs loaded with norfloxacin by aqueous soaking and by supercritical carbon dioxide technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 82, 383–391. doi:10.1016/j.ejpb.2012.07.007
- Guimard N, Gomez N, Schmidt C (2007) Conduction polymers in biomedical engineering. *Prog Polym Sci* 32:876–921. doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.012
- Hoffman, A.S., 2013. Stimuli-responsive polymers: Biomedical applications and challenges for clinical translation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 10–16. doi:10.1016/j.addr.2012.11.004
- Hu, Z.B.; Cai, T.; Chi, C.L., 2010. Thermoresponsive oligo(ethylene glycol)-methacrylate-based polymers and microgels. *Soft Matter*, 6, 2115-2123
- Ide, M., Mori, T., Ichikawa, K., Kitano, H., Tanaka, M., Mochizuki, A., Oshiyama, H., Mizuno, W., 2003. Structure of Water Sorbed into Poly (MEA- co -HEMA) Films As Examined by ATR - IR Spectroscopy. *Langmuir* 19, 429–435. doi:10.1021/la020617p
- Iván Meléndez-Ortiz, H., Varca, G.H.C., Lugão, A.B., Bucio, E., Meléndez-Ortiz, H.I., 2015. Smart Polymers and Coatings Obtained by Ionizing Radiation: Synthesis and Biomedical Applications. *Open J. Polym. Chem.* 5, 17–33. doi:10.4236/ojpcem.2015.53003
- Jin, Z., Pramoda, K.P., Xu, G., Goh, S.H., 2001. Dynamic Mechanical Behavior of Melt-processed Multi-walled Carbon Nanotube/PMMA Composites. *Chem. Phys. Lett.* 337, 43–47. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614(01)00186-5
- Jalili, N., Laxminarayana, K. 2004. A review of atomic force microscopy imaging systems: application to molecular metrology and biological sciences *Mechatronics* 14, 907-945
- Ju, H.K., Kim, S.Y., Lee, Y.M., 2001. pH/temperature-responsive behaviors of semi-IPN and comb-type graft hydrogels composed of alginate and poly(N-isopropylacrylamide). *Polymer* 42, 6851–6857.
- Kabanov, V.Y., Feldman, V.I., Ershov, B.G., Polikarpov, A.I., Kiryukhin, D.P., Apel', P.Y., 2009.

- Radiation chemistry of polymers. *High Energy Chem.* 43, 1–18. doi:10.1134/S0018143909010019
- Kim, M.S.; Hyun, H.; Seo, K.S.; Cho, Y.H.; Lee, J.W.; Lee, C.R.; Khang, G.; Lee, H.B., 2006. Preparation and characterization of mpeg-pcl diblock copolymers with thermo-responsive sol-gel-sol phase transition. *J. Polym. Sci. Part A*, 44, 5413-5423
- Klouda, L., Mikos, A.G., 2008. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68, 34–45
- Knipe, J.M., Peppas, N.A., 2014. Multi-responsive hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications. *Regen. Biomater.* 1, 57–65. doi:10.1093/rb/rbu006
- Kobayashi M, Chang Y, Oka M (2005) In vivo study of PVA hydrogel artificial meniscus. *Biomaterials* 26(16):3243–3248. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.08.028
- Langer, R. And Peppas, N.A., 2003. Advances in biomaterials, drug delivery, and dionanotechnology, *AIChEJ.*, 49, 2990
- Larson A.C., Von Dreele R.B., 2000. General structure analysis system (GSAS), Los Alamos National Laboratory Report LAUR. 86-748
- Lin, S.-Y., Chen, K.-S., Liang, R.-C., 1999. Thermal micro ATR/FT-IR spectroscopic system for quantitative study of the molecular structure of P(N-isopropylacrylamide) in water. *Polymer (Guildf)*. 40, 2619–2624. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(98)00512-6
- Ling, Y.Q., Nie, H.L., Brandford-White, C., Williams, G.R., Zhu, L.M., 2012. Metal chelate affinity precipitation: Purification of BSA using poly(N-vinylcaprolactam-co-methacrylic acid) copolymers. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 94, 281–287. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.02.004
- Liu, T.Y., Hu, S.H., Liu, D.M., Chen, S.Y., Chen, I.W., 2009. Biomedical nanoparticle carriers with combined thermal and magnetic responses. *Nano Today*. doi:10.1016/j.nantod.2008.10.011
- Lock, E., Walton, S., and Fernsler, R., 2008. Preparation of ultra thin polystyrene, polypropylene and polyethylene films on Si substrate using spin coating technology. *ONR Washington D.C. MRL/MR/6750-08-9092*
- Loo Y, Yoo J, Cross J, Bucholz T, Lee K, Espe M (2007) Improving the electrical conductivity of polymer acid-doped polyaniline by controlling the template molecular weight. *J Mater Chem* 17:1268–1275. doi:10.1039/b618521e
- Lorenzo, R.A., Carro, A.M., Concheiro, A., Alvarez-Lorenzo, C., 2015. Stimuli-responsive materials in analytical separation. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 4927–4948. doi:10.1007/s00216-015-8679-1
- Maitra, J., Shukla, V.K., 2014. Cross-linking in Hydrogels - A Review. *Am. J. Polym. Sci.* 4, 25–31. doi:10.5923/j.ajps.20140402.01
- Meléndez, H., Burillo, G., Bucio, E. 2015. Aplicaciones de radiación Gamma y UV para el injerto molecular y el diseño de matrices para aplicaciones terapéuticas. *Biomateriales aplicados al diseño de sistemas terapéuticos. Universiada de Coimbra*
- Mukherjee, A., 2010. Biomimetics, learning from Nature. In *Tech*
- Muñoz-Muñoz, F., Contreras-García, A., Burillo, G., Bucio, E., 2015. Radiación Gamma para el diseño de sistemas inteligentes en liberación controlada de fármacos e ingeniería de tejidos. *Biomateriales aplicados al diseño de sistemas terapéuticos. Universiada de Coimbra.* DOI: http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0881-5_12
- Ottenbrite RM, Park K, Okano T (2010) *Biomedical applications of hydrogels handbook*. Springer, New York. ISBN 978-1-4419-5918-8. doi:10.1007/978-1-4419-5919-5

- Ouyang J, Chu C, Chen F, Xu Q, Yang Y (2005) High conductivity poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrene sulfonate) film and its application in polymer optoelectronic devices. *Adv Funct Mater* 15:203–208. doi:10.1002/adfm.200400016
- Peppas, N. A, Leobandung, W., 2004. Stimuli-sensitive hydrogels: ideal carriers for chronobiology and chronotherapy. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 15, 125–144. doi:10.1163/156856204322793539
- Peppas, N.A. and Langer, R., 1994. New challenges in biomaterials, *Science*, 263, 1715.
- Peppas, N.A., Wood, K.M, and Thomas J.B. 2008. Membranes in controlled release. *Membrane technology*, Vol 1., Membranes for the life sciences, 175-190, Wiley –VHC, Weinham
- Ponmozhi J, Torres-Marques CF, Frazão O (2012) Smart sensors/actuators for biomedical applications: review. *Measurement* 45:1675–1688. doi:10.1016/j.measurement.2012.02.006
- Radiation synthesis and modification of polymers for biomedical applications, 2002.
- Ramanavičius, A., Ramanavičiene, A., Malinauskas, A., 2006. Electrochemical sensors based on conducting polymer-polypyrrole. *Electrochim. Acta* 51, 6025–6037. doi:10.1016/j.electacta.2005.11.052
- Ramírez-Fuentes, Y.S., Bucio, E., Burillo, G., 2008. Thermo and pH sensitive copolymer based on acrylic acid and N-isopropylacrylamide grafted onto polypropylene. *Polym. Bull.* 60, 79–87. doi:10.1007/s00289-007-0827-0
- Ratner, B.D. 2004. *Biomaterial science: An introduction to material in medicine*, 2nd ed. Academic Press. San Diego. 1-9
- Razzak, M.T., Darwis, D., Zainuddin, Sukirno, 2001. Irradiation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone blended hydrogel for wound dressing. *Radiat. Phys. Chem.* 62, 107–113. doi:10.1016/S0969-806X(01)00427-3
- Rice, F.L., Albrecht, P. J. 2007. in *The Senses: A Comprehensive Reference*, Academic Press, Ch. 1
- Rogers, J.A., Someya, T., Huang, Y., 2010. Materials and Mechanics for Stretchable Electronics. *Science* (80-.). 327, 1603–1607. doi:10.1126/science.1182383
- Rosen, S.L., 2009. *Fundamental principles of polymeric materials*. 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc. New York, NY. ISBN 0-471-57525-9
- Rosiak, J.M., Ulanski, P., Pajewski, L.A., Yoshii, F., Makuuchi, K., 1995. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat. Phys. Chem.* 46, 161–168. doi:10.1016/0969-806X(95)00007-K
- Rosiak, J.M., and Ulanski, P., 1999. Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution. *Radiat. Phys. Chem.* 55, 139-151
- Ruiz, J.C., Burillo, G., Bucio, E., 2007. Interpenetrating Thermo and pH stimuli-responsive polymer networks of PAAc/PNIPAAm grafted onto PP. *Macromol. Mater. Eng.* 292, 1176-1188
- Samchenko, Y., Ulberg, Z., Korotych, O., 2011. Multipurpose smart hydrogel systems. *Advances in Colloid and Interface Science*, 168, 247-262
- Sekitani, T., Yokota, T., Zschieschang, U., Klauk, H., Bauer, S., Takeuchi, K., Takamiya, M., Sakurai, T., Someya, T., 2009. Transistors for Flexible Sensor Arrays. *Science* (80-.). 326, 1516–1519. doi:10.1126/science.1179963
- Sekitani, T., Noguchi, Y., Hata, K., Fukushima, T., Aida, T., and Someya, T. 2008. A Rubberlike Stretchable Active Matrix Using Elastic Conductors *Science* 321, 1468.
- Schwartz, G., Tee, B. C.-K., Mei, J., Appleton, A. L., Kim, D. H., Wang, H., Bao, Z., 2013. *Nat. Commun.* 4, 1859

- Schwartz M., 2015. Smart materials. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL. ISBN 978-1-4200-4372-3
- Shi, J., Alves, N.M., Mano, J.F., 2006. Drug release of pH/temperature-responsive calcium alginate/poly(N- isopropylacrylamide) semi-IPN beads. *Macromol. Biosci.* 6, 358–363. doi:10.1002/mabi.200600013
- Shibanuma, T., Aoki, T., Sanui, K., Ogata, N., Kikuchi, A., Sakurai, Y., Okano, T., 2000. Thermosensitive Phase-Separation Behavior of Poly (acrylic acid) - graft -poly (N , N - dimethylacrylamide) Aqueous Solution 444–450.
- Shin, J., Cho, D.W., Bae, W., Kim, H., 2010. Dispersion polymerization of N-vinyl caprolactam in supercritical carbon dioxide. *Korean J. Chem. Eng.* 27, 1613–1620. doi:10.1007/s11814-010-0255-y
- Shivakumar HG, Satish CS., 2004. *Indian J Pharm Sci*; 66:137
- Shubo, F., Shuyuan, L., Cunfeng, H., Erli, Z., Xinliang, T. 2009. Synthesis of N-vinyl caprolactam. *Catalysis Today.* 140, 169-173
- Slaughter B.V., Khurshid, S.S., Fisher, O.Z., Khademhosseini, A., and Peppas, N.A., 2009. *Advanced materials*, Vol. 21, p 3307
- Someya, T., Kato, Y., Sekitani, T., Iba, S., Noguchi, Y., Murase, Y., 2005. Pressure and Thermal Sensors With Organic Transistor Active Matrixes 102, 1–5.
- Sun Y, Gou G, Yang B, He M, Tian Y, Cheng J, Liu Y (2012) Simple synthesis of polyaniline microtubes for the application on silver microrods preparation. *J Mater Res* 27(2):457–462. doi:10.1557/jmr.2011.408
- Tanaka A., 1994. Osmium conductive metal coating for SEM specimen using sublimated osmium tetroxide in negative glow phase of DC glow discharge. *J Electron Microsc (Tokyo).* 43(4); 177-82
- Tanaka, T., 1978. Collapse of gels and the critical endpoint. *Phys. Rev. Lett.* 40, 820–823. doi:10.1103/PhysRevLett.40.820
- Tegin, J., Wikander, J. 2005. *Ind. Rob.* 32, 6 4
- Toumazou, C., 2008. *Bioinspired Technologies. Ingenia* , 37: 20-26
- Tsumura A, Koezuka H, Ando T (1986) Macromolecular electronic device: field-effect transistor with a polythiophene thin film. *Appl Phys Lett* 49:1210. doi:10.1063/1.97417
- Turner APF, Karube I, Wilson GS (1987) *Biosensors: fundamentals and applications.* Oxford University Press, Oxford. ISBN 0-19-854724-2. doi:10.1016/S0003-2670(00)85361-1
- Varshosaz J, Falamarzian M., 2001. *Eur J Pharm Biopharm*; 51:235.
- Vernitskaya TV, Efimov ON (1997) Polypyrrole: a conducting polymer; its synthesis, properties and applications. *Russ Chem Rev* 66(5):443–457. doi:10.1070/RC1997v066n05ABEH000261
- Vihola, H.; Laukkanen, A.; Tenhu, H.; Hirvonen, J., 2008. Drug release characteristics of physically cross-linked thermosensitive poly(N-vinylcaprolactam) hydrogel particles. *J. Pharm. Sci.*, 97, 4783-4793.
- Vihola, H.; Marttila, A.K.; Pakkanen, J.S.; Andersson, M.; Laukkanen, A.; Kaukonen, A.M.; Tenhu, H.; Hirvonen, J., 2007. Cell-polymer interactions of fluorescent polystyrene latex particles coated with thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) and poly(N-vinylcaprolactam) or grafted with poly(ethylene oxide)-macromonomer. *Int. J. Pharm.*, 343, 238-246.
- Volkov, V.V., Mchedlishvili, B.V., Roldugin, V.I., Ivanchev, S.S., Yaroslavtsev, A.B. 2008. *Membranes and Nanotechnologies, Nanotechnologies in Russia.* 3, 11-12, 656-687. DOI:

- 10.1134/S1995078008110025
- Wang X, Uchiyama S (2013) Polymers for biosensors construction. In: Rincken T (eds) State of the art in biosensors – general aspects. InTech. doi:10.5772/54428 (chapter 3)
- Ward, M.A., Georgiou, T.K., 2011. Thermoresponsive polymers for biomedical applications. *Polymers (Basel)*. 3, 1215–1242. doi:10.3390/polym3031215
- Webb RC, Bonifas AP, Behnaz A, Zhang Y, Yu KJ, Cheng H, Shi M, Bian Z, Liu Z, Kim YS, Yeo WH, Park JS, Song J, Li Y, Huang Y, Gorbach AM, Rogers JA (2013) Ultrathin conformal devices for precise and continuous thermal characterization of human skin. *Nat Mater* 12:938–944. doi:10.1038/nmat3755
- Weerakoon K, Shu J, Park M, Chin B (2012) Polyaniline sensors for Early detection of insect infestation. *J Solid State Sci Technol* 1:100–105. doi:10.1149/2.014205j
- Yin, X., Hoffman, A.S., Stayton, P.S., 2006. Poly(N -isopropylacrylamide- c o -propylacrylic acid) Copolymers That Respond Sharply to Temperature and pH. *Biomacromolecules* 7, 1381–1385. doi:10.1021/bm0507812
- Yoon, J.A.; Gayathri, C.; Gil, R.R.; Kowalewski, T.; Matyjaszewski, K., 2010. Comparison of the thermoresponsive deswelling kinetics of poly(2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate) hydrogels prepared by atp and frp. *Macromolecules*, 43, 4791-4797
- Zadražil, A., Štěpánek, F., 2010. Investigation of thermo-responsive optical properties of a composite hydrogel. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 372, 115–119. doi:10.1016/j.colsurfa.2010.09.039
- Zhang, J., Peppas, N.A., 2000. Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrating polymeric networks. *Macromolecules* 33, 102–107. doi:10.1021/ma991398q

Anexos

- ***Análisis por espectroscopia de dispersión de rayos-X (EDS) para películas termo-sensibles modificadas con platino (Pt)***
- *NDMX – Pt*

Platinum energy (Pt): L α 9.441 eV, M 2.048 eV

Gold energy (Au): L α 9.712 eV, M 2.120 eV

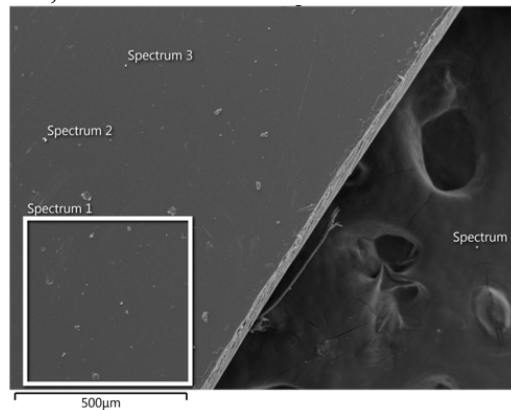


Figura 6.33. Muestra NDMX – Pt analizada por SEM a 15 kV y 200 X de aumento (1000sec). En la imagen se muestra la morfología de la muestra (superficie plana – izquierda) y también parte de la pasta de carbono de soporte. Además de las zonas de análisis de EDS para análisis cualitativo y cuantitativo (4 espectros).

La Figura 6.33 muestra una vista de forma general de la superficie y borde del hidrogel modificado con platino (NDMX Pt), mostrando una superficie totalmente plana de la muestra y algunos puntos de elementos externos. Además, se puede apreciar las zonas seleccionadas para el análisis de cualitativo (elementos).

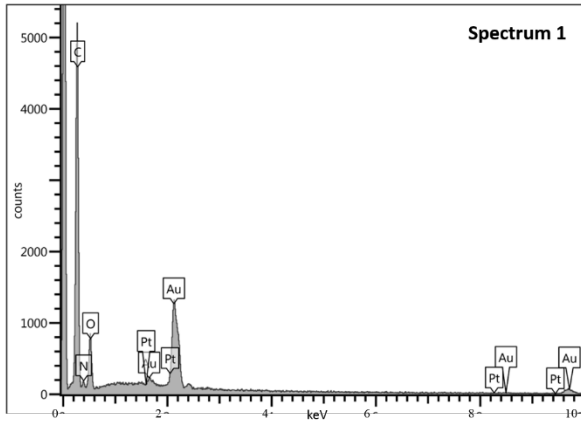


Figura 6.34. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Pt (superficie) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.22. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Pt (superficie) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	66.39	71.90
N	0.392	11.69	10.85
O	0.525	21.15	17.20
Pt	2.048	0.77	0.05
Total:		100.00	100.00

En el espectro 1 (Figura 6.34) se pueden apreciar los picos de carbón en 0.28 keV (C K α), nitrógeno a 0.39 keV (N K α), oxígeno en 0.53 keV (O K α) y un pico de platino correspondiente al metal en 2.05 keV (Pt M α). Los elementos que componen al polímero tienen la mayor amplitud en el espectro, y que el platino, aunque con bajo nivel se encuentra presente en la matriz. La Tabla 6.22 muestra el análisis cuantitativo de la muestra (porcentaje atómico), en donde los niveles más altos son por los elementos correspondientes al polímero (bien definido), con menor porcentaje, pero se presenta el platino dentro de la matriz con 0.05 % y sin tener otro elemento que interfiera con el análisis. La presencia de platino indica que se integró de buena forma a la matriz responsiva sin someter a ningún proceso que agregara elementos en el desarrollo del hidrogel.

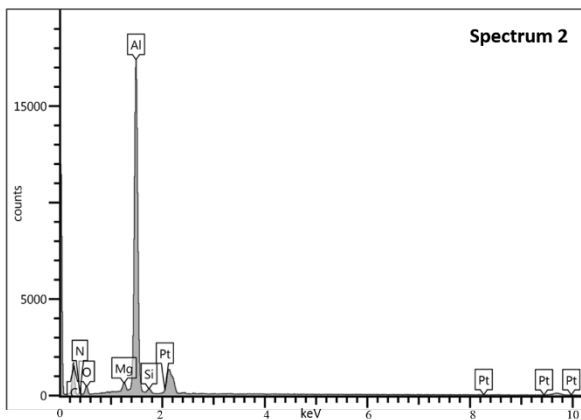


Figura 6.35. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.23. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	51.16	67.07
N	0.392	4.18	4.70
O	0.525	6.23	6.13
Mg	1.253	0.95	0.61
Al	1.486	36.02	21.02
Si	1.739	0.75	0.42
Pt	2.048	0.72	0.06
Total:		100.00	100.00

El espectro 2 se observa en la Figura 6.35 donde se aprecian los picos de carbón en 0.28 keV (C K α), nitrógeno a 0.39 keV (N K α), oxígeno en 0.53 keV (O K α), magnesio en 1.24 keV (Mg K α) agente externo a la muestra, aluminio en 1.49 keV (Al K α) también como elemento externo, silicio a 1.74 keV (Si K α) no correspondiente al sistema y un pico de platino

correspondiente al metal en 2.05 keV (Pt $M\alpha$). Los elementos que componen al polímero tienen la mayor amplitud en el espectro, además se encontraron magnesio, aluminio y silicio como posibles contaminaciones de la muestra, y el platino, aunque con bajo nivel se encuentra presente en la matriz. La Tabla 6.23 muestra el porcentaje atómico del sistema, los niveles más altos son correspondientes al polímero (bien definido), con menor porcentaje, pero se presenta el platino dentro de la matriz con 0.06 %, la presencia de magnesio, aluminio y silicio modifican de manera notable ya que no pertenecen al sistema y que se denota que si interfieren en gran consideración en especial el alto porcentaje de aluminio (21.02 %), esto solo presente en dicho punto de análisis. La presencia de platino indica que se integró de buena forma a la matriz responsiva sin someter a ningún proceso que agregara elementos en el desarrollo del hidrogel.

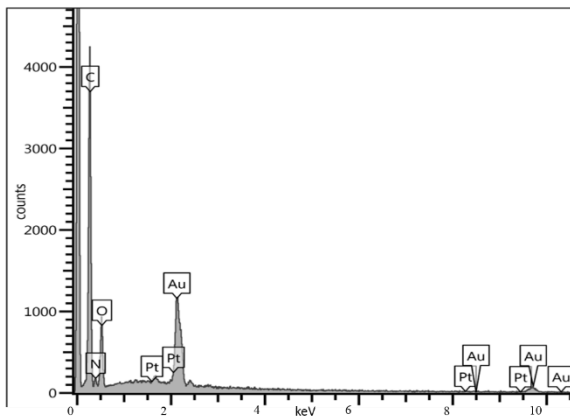


Figura 6.36. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.24. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	61.76	67.63
N	0.392	12.72	11.95
O	0.525	24.77	20.37
Pt	2.048	0.74	0.05
Total:		100.00	100.00

En el espectro 3 (Figura 6.36) se aprecian los picos correspondientes a: carbón en 0.28 keV (C $K\alpha$), nitrógeno a 0.39 keV (N $K\alpha$), oxígeno en 0.53 keV (O $K\alpha$) y un pico de platino correspondiente al metal en 2.05 keV (Pt $M\alpha$). Los elementos del polímero tienen la mayor amplitud en el espectro (definidos), y el platino con bajo nivel se encuentra presente en la matriz. La Tabla 6.24 denota el análisis cuantitativo (porcentaje atómico), los niveles más altos registrados son de los elementos correspondientes al polímero (pico definido), con un menor porcentaje el platino se encuentra en la matriz con un 0.05 %, no se tiene otro elemento que interfiera con el análisis. La presencia de platino indica la integración del elemento a la matriz responsiva sin haberse sometido a ningún proceso que agregara otro elemento en el desarrollo del hidrogel.

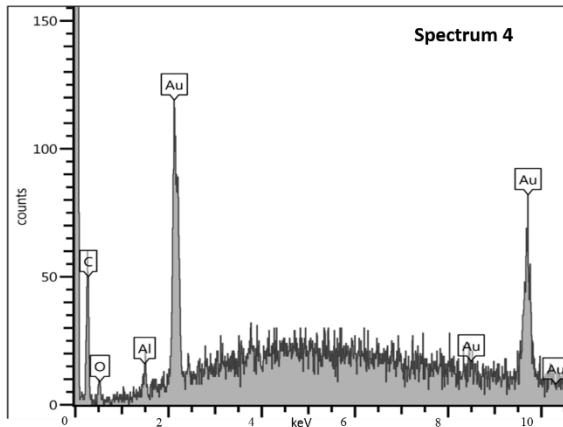


Figura 6.37. Espectro de EDS de la muestra NDMX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.25. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	35.78	83.23
O	0.392	3.85	6.72
Al	1.486	1.66	1.72
Au	2.120	58.71	8.33
Total:		100.00	100.00

En el espectro 4 (Figura 6.37) se pueden apreciar los picos de carbón en 0.28 keV (C K α), oxígeno en 0.53 keV (O K α), bajo nivel de aluminio en 1.49 keV (Al K α) del porta muestras y el pico del elemento oro a 2.12 keV (Au M) correspondiente al recubrimiento que se le dio a la muestra. Los elementos que componen al polímero tienen la mayor amplitud en el espectro, presencia de aluminio (externo) y oro del recubrimiento. El análisis cuantitativo de la muestra se observa en la Tabla 6.25 (porcentaje atómico), los niveles más altos son presentados por la cinta de fijación (carbón), en menor porcentaje aparece el aluminio que proviene del soporte y con un porcentaje bajo el oro como recubrimiento de la muestra.

- NDEX – Pt

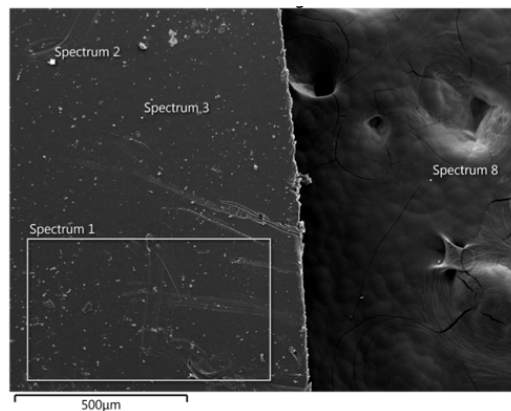


Figura 6.38. Muestra NDEX – Pt analizada por SEM a 15 kV y 1000 X de aumento (1000sec). En la imagen se muestra la morfología de la muestra (superficie plana – izquierda) y también parte de la pasta de carbono de soporte (derecha). Además de las zonas de análisis de EDS para análisis cualitativo y cuantitativo (4 espectros).

En la Figura 6.38 se muestra de forma general la superficie y borde del hidrogel modificado con platino (NDEX Pt), mostrando una superficie totalmente plana de la muestra y puntos de elementos externos. Se aprecian las zonas seleccionadas para el análisis de cualitativo (elementos).

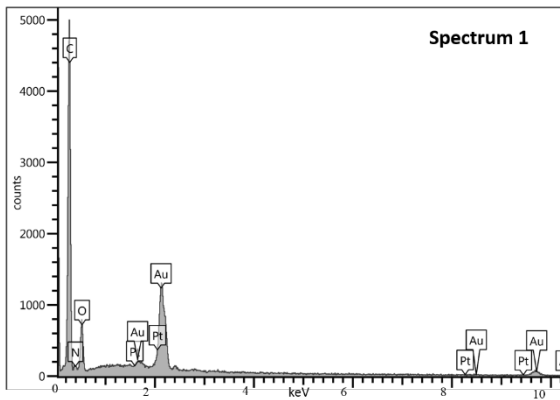


Figura 6.39. Espectro de EDS de la muestra NDEX – Pt (superficie) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.26. Análisis cuantitativo de la muestra NDMX – Pt (superficie) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	67.63	73.79
N	0.392	10.41	9.74
O	0.525	19.94	16.33
Pt	2.048	2.01	0.13
Total:		100.00	100.00

Para el espectro 1 (Figura 6.39) se pueden apreciar los picos de: carbón a 0.28 keV (C K α), nitrógeno en 0.39 keV (N K α), oxígeno en 0.53 keV (O K α) y el pico de platino correspondiente en 2.05 keV (Pt M α) (elemento metálico). De igual forma que la muestra NDMX, los elementos que componen al polímero tienen la mayor amplitud y definición en el espectro, y que el platino, aunque con bajo nivel se encuentra presente en la matriz. El análisis cuantitativo es apreciable en la Tabla 6.26 (porcentaje atómico), en esta se denota los niveles más altos provenientes de los elementos que corresponden al polímero (bien definido), menor porcentaje presenta el platino con 0.13 % y de misma forma sin tener otro elemento que interfiera con el análisis. Se integró el platino en la matriz sin ser sometido a ningún proceso que agregara elementos en el desarrollo del hidrogel. Si se compara con la muestra anterior NDMX Pt, se aprecia mayor porcentaje de dicho metal (doble) probablemente debido a la afinidad de los grupos pertenecientes al EEM, y que de manera física se apreció una concentración mayor para este sistema (NDEX) (muestra más opaca).

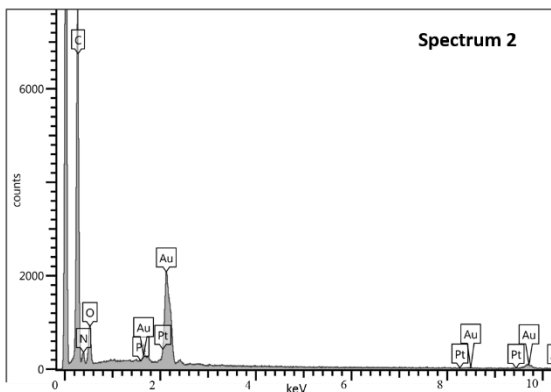


Figura 6.40. Espectro de EDS de la muestra NDEX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.27. Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	63.94	69.19
N	0.392	18.07	16.76
O	0.525	17.23	14.00
Pt	2.048	0.76	0.05
Total:		100.00	100.00

En el espectro 2 (Figura 6.40) se aprecian los picos de: carbón a 0.28 keV (C K α), nitrógeno en 0.39 keV (N K α), oxígeno en 0.53 keV (O K α) y el pico de platino correspondiente en 2.05 keV

(Pt $M\alpha$) (elemento metálico). Los elementos que componen al polímero tienen la mayor amplitud y definición en el espectro, y que el platino, aunque con bajo nivel se encuentra presente en la matriz. La Tabla 6.27 presenta el porcentaje atómico, donde se denota niveles altos provenientes de los elementos del polímero (C, O, N), porcentaje menor para el platino de 0.05 % y de misma forma sin tener otro elemento que interfiera con el análisis. Se integró el platino en la matriz sin ser sometido a ningún proceso que afecte la composición del hidrogel.

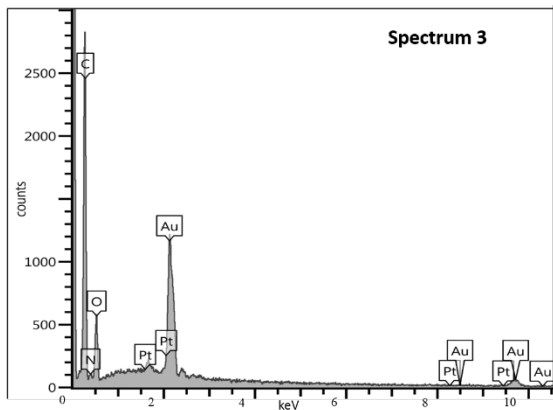


Figura 6.41. Espectro de EDS de la muestra NDEX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.28. Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	64.62	70.40
N	0.392	10.25	9.57
O	0.525	24.42	19.98
Pt	2.048	0.72	0.05
Total:		100.00	100.00

Para el espectro 3 que se muestra en la Figura 6.41 es apreciable los picos de: carbón a 0.28 keV (C $K\alpha$), nitrógeno en 0.39 keV (N $K\alpha$), oxígeno en 0.53 keV (O $K\alpha$) y el pico de platino correspondiente en 2.05 keV (Pt $M\alpha$) (elemento metálico). Los componentes del polímero tienen la mayor amplitud y definición, y el platino con bajo nivel en la matriz. El porcentaje atómico de la muestra se presenta en la Tabla 6.28, aquí los niveles más altos provienen de los elementos del polímero (definidos), menor porcentaje para el platino con 0.05 % y sin otro elemento que interfiera. Se integró el platino en la matriz.

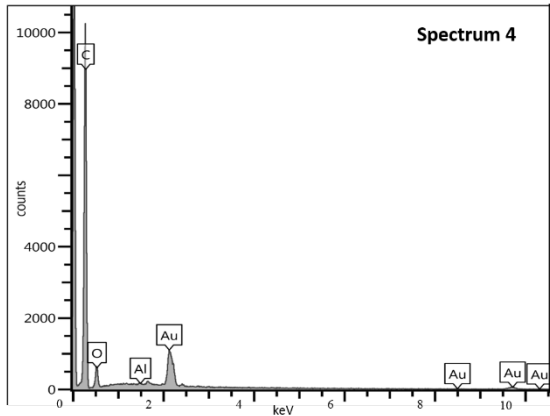
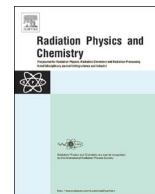


Figura 6.42. Espectro de EDS de la muestra NDEX–Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s. Pico a 2.04 keV para platino (Pt M). Análisis cualitativo

Tabla 6.29. Análisis cuantitativo de la muestra NDEX – Pt (puntual) a 1000X, 15kV y 1000s

Elementos	(keV)	Masa %	Atom %
C	0.277	76.75	90.77
O	0.525	9.18	8.15
Al	1.486	0.13	0.07
Au	2.120	13.94	1.01
Total:		100.00	100.00

El espectro 4 (Figura 6.42) se denotan los picos correspondientes a: carbón a 0.28 keV (C $K\alpha$), oxígeno en 0.53 keV (O $K\alpha$), un bajo nivel de aluminio en 1.49 keV (Al $K\alpha$) del soporte de la muestra y el pico del elemento oro a 2.12 keV (Au M) correspondiente al recubrimiento que se le dio a la muestra. De igual forma que la muestra NDMX Pt, los elementos que componen al polímero tienen la mayor amplitud y definición en el espectro, un elemento externo al sistema (aluminio) y oro por recubrimiento. El análisis cuantitativo de un punto fuera de la muestra se observa en la Tabla 6.29 (porcentaje atómico), los niveles más altos son presentados por los elementos de la cinta de carbón para fijar la muestra, en menor porcentaje aparece el aluminio que proviene del porta muestras y un porcentaje bajo para el oro como recubrimiento.



Temperature-responsive copolymeric hydrogel systems synthesized by ionizing radiation



Jesús Eduardo López-Barriguete*, Emilio Bucio*

Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica, Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Hydrogels
Gamma radiation
N-isopropylacrylamide
N-vinylcaprolactam
LCST

ABSTRACT

Eight different systems of hydrogel copolymers with diverse temperature responsiveness were prepared to elaborate membranes for their biomedical application. The hydrogels were synthesized using poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) and poly(N-vinylcaprolactam) (PNVCL), which have a low critical solution temperature (LCST) close to that of the human body temperature. The networks were synthesized using gamma radiation at a dose rate of 11.2 kGy h^{-1} , and dose of 50 kGy. The LCST of each system was measured by differential scanning calorimetry (DSC). The effect of using hydrophilic monomers of acrylic acid (AAc), methacrylic acid (MAAc), dimethyl acrylamide (DMAAm), and hydroxyethyl methacrylate (HEMA) for the copolymerization on the critical point was evaluated. Five viable systems were obtained, with the best hydrogel being that of poly(NIPAAm-co-DMAAm), which an LCST at 39.8 °C. All the samples were characterized by FTIR-ATR, DSC, TGA, X-Ray Diffraction, and SEM. The proportion of monomers during the formation of the copolymers was decisive in the displacement of the LCST.

1. Introduction

Since the pioneering work by Toyochi Tanaka in the 1970's and 1980's (Tanaka, 1978), stimuli-responsive polymer networks that undergo volume phase transitions in response to changes in variables during their operational ranges have attracted much attention. Materials with specific properties that can respond to temperature, pH, light, and electrical or magnetical fields, among other stimuli, have found applications in the aerospace, chemical, metallurgical, automotive, and biomedical industries (Hoffman, 2013; Lorenzo et al., 2015). These sorts of materials are named "smart materials" and, in comparison with other materials like metals or ceramics, they are made up of low-cost and easily adjustable polymers. The stimulus generates a change in the material, showing a modification of structure, solubility, volume, surface composition or topography (Biazar et al., 2010; Shi et al., 2006).

In the biomedical field, stimuli-responsive hydrogels are being tested for a variety of applications including diagnosis (sensors), treatment (controlled drug biodistribution and delivery), and tissue regeneration (regulating cell attachment and proliferation) (Alvarez-Lorenzo and Concheiro, 2014; Contreras-García et al., 2011). Hydrogels are polymeric matrices with a three-dimensional structure that contains hydrophilic polymers, and thus they can absorb a high

quantity of water, or other biological fluids, without their dissolution (Peppas and Leobandung, 2004). Such structure enables the diffusion of oxygen and nutrients through them, and endows them with viscoelastic properties, making them suitable biomaterials (Rosiak et al., 1995). Both N-isopropylacrylamide (NIPAAm) and N-vinylcaprolactam (NVCL) have been identified as monomers that can endow hydrogels with a temperature-responsive behaviour. Homopolymers of NIPAAm or NVCL exhibit a low critical solution temperature (LCST) close to 32 °C (Beija et al., 2011; Zdražil and Štěpánek, 2010), which is slightly below the physiological temperature of the human body (37 °C). Moreover, the hydrophilic to hydrophobic phase transition temperature can be readily tuned by means of copolymerization (Feil et al., 1993; Liu et al., 2009; Yin et al., 2006).

One of the advantages of using gamma radiation to trigger polymerization, in comparison with chemical methods, is the high and controllable concentration of active sites that are created on the entire volume of the sample. Moreover, the method is quite versatile in terms of solvents and temperature, and it does not require additional initiators or cross-linking agents, thus avoiding the risk of remnant toxic substances in the hydrogel (Rosiak et al., 1995). Also, gamma radiation can sterilize the hydrogels for biomedical tests (Kabanov et al., 2009).

The present work reports the copolymerization of different types of

* Corresponding authors.

E-mail addresses: jelbarrig@gmail.com (J.E. López-Barriguete), ebucio@nucleares.unam.mx (E. Bucio).

monomers to obtain materials with tuneable temperature responsiveness. The monomers tested included NIPAAm and NVCL, which are temperature-responsive monomers; and acrylic acid (AAc), dimethyl acrylamide (DMAAm), methacrylic acid (MAAc), and hydroxyethyl methacrylate (HEMA), which are hydrophilic monomers. The networks were characterized in terms of their cross-linking (FTIR), amorphous structure (XRD), morphology (SEM), transition thermodynamics (DSC), and thermal stability (TGA). Changes in the relative proportions of temperature-responsive and non-responsive monomers caused notable shifts in the LCST, with some hydrogels showing an LCST close to the physiological temperature (37 °C).

2. Materials and methods

2.1. Materials

N-isopropylacrylamide and N-vinylcaprolactam were supplied by Sigma-Aldrich Co. (USA). NIPAAm was purified (recrystallization) with toluene and hexane (analytical grade) (50:50 vol%), and both solvents were provided by Baker (Mexico). NVCL was purified under reduced pressure. Acrylic acid, methacrylic acid, N-N dimethyl acrylamide, and 2-hydroxyethyl methacrylate were acquired by Sigma-Aldrich Co. (USA), and purified by vacuum distillation. Distilled water was used as the solvent in the polymerization synthesis.

2.2. Synthesis process and hydrogels preparation

Solutions of the temperature-responsive monomer and the hydrophilic monomer were prepared under different ratios, as indicated in Table 1. First, the solid and liquid monomers were dissolved in distilled water to a concentration of 1 mol L⁻¹. Thereafter, the solutions were placed in glass ampoules and degassed with argon for 25 min to remove oxygen from the system. In addition, all the samples were cooled to 8 °C during the degasification process to avoid their homopolymerization. The ampoules were sealed, and then irradiated by a ⁶⁰Co γ-rays (Gammabeam 651PT, Nordion International Inc.). The irradiation doses were 50 and 100 kGy at a fixed dose rate of 11.2 kGy h⁻¹, with better results obtained using 50 kGy. All of the resulting hydrogels were consistent (swelling samples), with some exceptions (Table 2). To extract the hydrogels from the glass ampoules, the ampoules were soaked in methanol, and the samples on Petri dishes for their drying under a laminar flow cabinet for 24 h.

2.3. Measurement of water absorption

The samples were first cut into films (3×3×1 mm) and weighed (5 mg average). They were then immersed in distilled water at a mass proportion of 1:50,000 (gel:water), and at room temperature (25 °C). Thereafter, after 24 h the samples were gently wiped with filter paper to remove any water from their surface, and then weighed again. The water absorption relationship was calculated as:

$$A_w(\%) = \left[\frac{(W_s - W_0)}{W_0} \right] * 100\% \quad (1)$$

where A_w is the water absorption, W_s is the weight of the swollen gel, and W_0 is the weight of the initial gel sample before being immersed in water (Razzak et al., 2001).

2.4. Infrared spectra

Fourier-transform infrared (FTIR) spectra of the films were acquired in an ATR Perkin Elmer Spectrum 100 spectrometer (Perkin Elmer Cetus Instruments, USA) in the range of 550–4000 cm⁻¹, at 16 scans. The films were dried for 24 h at 70 °C before the analysis.

Table 1

Relation of materials for temperature-responsive hydrogels preparation.

Thermoresponsive monomer solution A (1 mol L ⁻¹)	Hydrophilic monomer solution B (1 mol L ⁻¹)	A:B ratio ^a (vol%)
NIPAAm	AAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	DMAAm	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	MAAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
HEMA	50:50	
	70:30	
	80:20	
	90:10	
NVCL	AAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	DMAAm	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
	MAAc	50:50
		70:30
		80:20
		90:10
HEMA	50:50	
	70:30	
	80:20	
	90:10	

^a Relation of monomers inside the ampoule (volume of monomer 1: volume of monomer 2) with a concentration of 1 M of each monomer. The monomers were dissolved in distilled water to obtain a 1 M solution, previously to addition in the ampoules (i.e.50:50 – total volume of 4.5 mL, 2.25 mL of NIPAAm 1 M and 2.25 mL of AAc 1 M)

2.5. Lower critical solution temperature (LCST)

The thermodynamic transitions were analysed using differential scanning calorimetry (DSC) in a nitrogen atmosphere (DSC 2010 calorimeter; TA Instruments, USA). The experiments were carried out with swollen samples that had been previously immersed in water for 12 h. The samples were heated from 5 to 80 °C at 1 °C min⁻¹. The nitrogen flow purge was set at 100 mL min⁻¹ (Brazel and Peppas, 1995).

2.6. Thermogravimetric and calorimetric analysis

Simultaneous differential scanning calorimetry and thermo-gravimetric analysis measurements (DSC-TGA) were performed using the SDT Q600 apparatus (TA Instruments, USA), under a nitrogen atmosphere from 25 to 800 °C at 10 °C min⁻¹ (the nitrogen purge gas was set to 50 mL min⁻¹). The average weight of the samples was 5 mg, and an open alumina pan was used. All samples were dried at 70 °C for 24 h before being tested (Jin et al., 2001).

2.7. Scanning electron microscopy

Scanning electron microscopy (SEM) was used to observe and analyse the morphology of the sample's surface. The samples were processed by the electron microscope JSM-7800F (Shottky Field Emission. Jeol, USA), under vacuum conditions. The samples were cut in little films to observe the edge and the surface. The preparation

Table 2

Viable copolymers obtained by gamma irradiation (50 kGy). Experimental codes, results of LCST, water absorption, and properties.

Sample Poly (A-co-B)	Experimental codes	A:B ratio (vol%)	LCST (°C)	Water absorption (%) ^b	Physical properties
Poly(NIPAAm-co-AAc)	NAA	50:50	52.2	596	Solid white film
		70:30	43.9	625	Fragile white film
		80:20	48.9	620	Fragile white film
		90:10	45.5	615	Fragile white film
Poly(NIPAAm-co-DMAAm)	ND	50:50	57.0	896	Solid clear film
		70:30	50.5	885	Solid clear film
		80:20	39.8	875	Solid clear film
		90:10	—	885	Solid clear film
Poly(NIPAAm-co-MAAc)	NMA	50:50	56.0	690	Solid white film
		70:30	48.2	695	Solid white film
		80:20	42.7	680	Fragile white film
		90:10	50.9	675	Fragile white film
Poly(NIPAAm-co-HEMA)	NHE	50:50	57.4	542	Solid white film
		70:30	48.0	548	Solid white film
		80:20	49.9	530	Solid white film
		90:10	54.6	528	Fragile white film
Poly(NVCL-co-DMAAm)	VD	50:50	49.6	1002	Solid yellow film
		70:30	47.8	1008	Solid yellow film
		80:20	52.2	995	Flex yellow film
		90:10	—	—	Liquid

^b Water absorption average (5): NAA 614% Standard deviation (SD) 10.98, ND 885% SD 7.43, NMA 685% SD 7.90, NHE537% SD 8.30, VD 1000% SD 5.31.

of each film were performed by coating with carbon paint and gold over the structure to prevent their charge (electrical) (Shin et al., 2010).

2.8. X-ray diffraction

The X-ray diffraction (XRD) experiments were carried out using an X-ray diffractometer D8-Discover (Bruker, USA) at room temperature, and with a Cu K_{α1} radiation source ($\lambda=1.5405981$ angstrom) and power setting of 40 kV and 20 mA. The samples were dried at the same condition mentioned above.

3. Results and discussion

Each system that contained temperature-responsive (NIPAAm and NVCL) and hydrophilic monomer (AAc, MAAC, DMAAm, and HEMA) dissolved in distilled water, and was exposed to gamma irradiation in an inert condition at different doses. This allowed us to obtain diverse results at different concentrations to determine their characteristics. The gamma irradiation starts the polymerization process, forming the active sites (molecular ionizing) on monomers, then the electron is caught by another ion, producing molecules in excited state. Finally, the excited molecules suffer a decomposition forming free radicals. The cross-linking takes places after some time initialized the polymerization (Rosiak et al., 1995). As result, the viable copolymers structures are random type, but some form homopolymers for the reactivity of the monomers (AAc, MAAC, and HEMA). The hydrogels are formed in a copolymer structure.

The obtained final samples from the process showed a solid structure with differences in colour and mechanical properties (fragility and flexibility). Table 2 shows the experimental codes, results, and physical properties of the viable samples.

The synthesis of the copolymers by gamma radiation exhibited non-expected results, because three of the eight systems did not yield the formation of polymer. All the systems that contained NIPAAm yielded positive results, and only one good sample was obtained using NVCL. The formation of a copolymer depends on the reactivity of the monomer and free radical. These factors are affect by the resonance, steric, and polar effects encountered by the monomer, thus, limiting the polymerization process. The non-resulting copolymers system of NVCL (AAc, MAAC, and HEMA) presented problems because the reactivity of each monomer is higher than that of NVCL; therefore, steric hindrance made it difficult for the reaction to proceed due to the

differences in reactivity and polar effects of the ring (Brandrup et al., 2003). Although, the preparation of these systems was the same as that of NIPAAm, it was not enough to avoid these differences. The reactivity, synthesis methodology, and dose used have an effect on the development of the polymers. It is probably that the modification of one factor could improve the results. One way to counteract the differences in reactivity is to use the pre-irradiation method (grafting technique) with reactive monomers such as AAc, and MAAC, etc. (Meléndez-Ortiz et al., 2015). Table 2 shows viable samples and properties of the copolymer systems.

The proportion of water absorption on each hydrogel significant, within the range of 600–1000 (%). The swelling percentage was higher for systems with DMAAm, and less for those with HEMA. Radiation doses of 50 and 100 kGy were employed in the experiments, selecting the 50 kGy dose for obtaining better results, knowing that at higher doses the degree of cross-linking will be higher, and the water absorption will be modified. Table 2 shows the average percentage of water absorption by the hydrogels.

The LCST was determined by DSC measurements. The viable samples were swollen in distilled water for 12 h, and the DSC was run at a heating rate of 1 °C min⁻¹. The transition was represented by an endothermal peak, and processed by the baseline and tangent lines. For each copolymer system, the lowest LCST was 43.9 °C (NAA) for poly(NIPAAm-co-AAc), 39.8 °C (ND) for poly(NIPAAm-co-DMAAm), 42.7 °C (NMA) for poly(NIPAAm-co-MAAc), 48 °C (NHE) for poly(NIPAAm-co-HEMA), and 47.8 °C (VD) for poly(NVCL-co-DMAAm). The most favourable change of the temperature transition was observed in the ND and NMA samples. It was expected for the LCST to change when testing different monomers and their relations, where some combination was reported in the work of Liu et al. (2009). It is known that the LCST will increase by the addition of hydrophilic groups because the distribution of the hydrophilic groups in the polymer network upsets the hydrophobic arrangement of the temperature-responsive monomer. The selection of ratio (vol%) was implemented on reference to different works by Čejková et al. (2010), Ferraz et al. (2014), Ramírez-Fuentes et al. (2008), Yin et al. (2006). From a different point of view, a higher concentration of temperature-responsive monomers decreased the LCST, where a trend was observed for decreasing the thermodynamic transitions from 57 to 39 °C. Finally, one of the samples, poly(NIPAAm-co-DMAAm), had an LCST at 39.8 °C, which is relatively close to 37 °C. This relation is similar of the work reported by Contreras-García et al. (2008). Table 2 presents

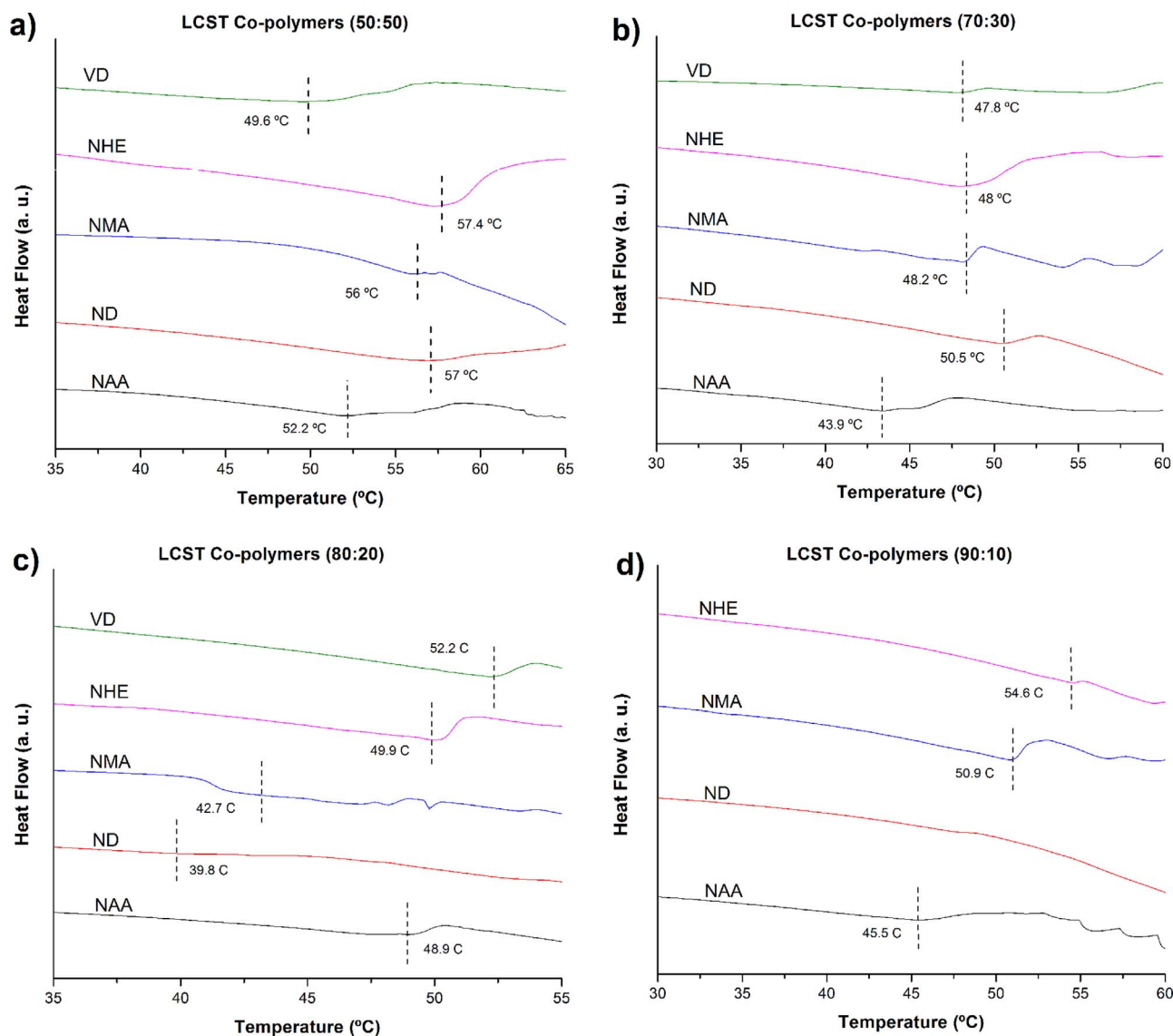


Fig. 1. DSC thermograms of the LCST for various hydrogel systems obtained using a radiation dose of 50 kGy. The LCST is represented by a dashed line. The different hydrogels tested had different copolymer relations (v/v%) of a) 50:50, b) 70:30; c) 80:20; d) 90:10.

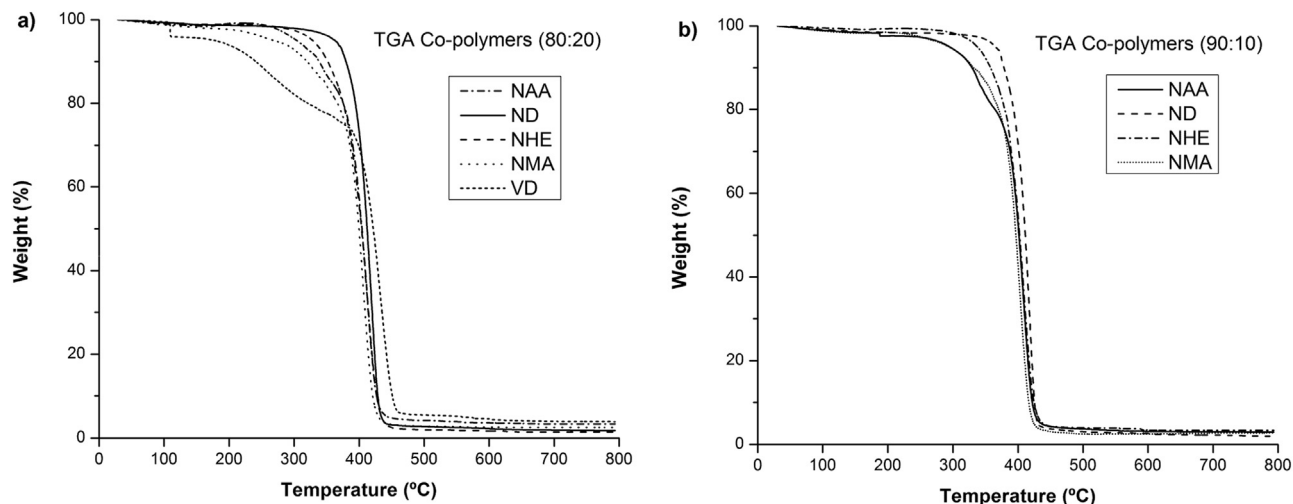


Fig. 2. TGA of different hydrogels with copolymer relations (v/v%) of a) 80:20, and b) 90:10. These copolymers were synthesized using a radiation dose of 50 kGy.

Table 3
Comparative of thermal stability and degradation of hydrogels (50 kGy).

Sample Poly (A-co-B)	A:B ratio (vol%)	TGA (10 wt % loss, °C)	TGA T _d (°C)	% char yield (500 °C)
Poly(NIPAAm-co-AAc)	80:20	338.4	457.8	4.2
Poly(NIPAAm-co-DMAAm)	90:10	330.0	456.3	3.7
Poly(NIPAAm-co-MAAc)	80:20	320.2	455.6	2.8
Poly(NIPAAm-co-HEMA)	90:10	332.3	451.1	2.5
Poly(NIPAAm-co-HEMA)	80:20	352.0	461.6	2.0
Poly(NVCL-co-DMAAm)	80:20	240.8	482.8	5.5

Td - Degradation temperature

Table 4
FT-IR analysis of co-polymeric hydrogels, 50 kGy dose and 80:20 ratio (vol%). Principal functional groups for viable samples.

Samples	Experimental code	Functional group	Wavenumber (cm ⁻¹)
Poly(NIPAAm-co-AAc)	NAA	O-H	3288
		C-H	2972–2932
		C=O	1627
		N-H	1537
		C-O stretching	1457
		-C-O	1170
Poly(NIPAAm-co-DMAAm)	ND	C-H	2971
		C=O	1622
		N-H	1536
		C-CH ₂	1154, 1131
		C-H	2973, 2933
		C=O	1705, 1627
Poly(NIPAAm-co-MAAc)	NMA	N-H	1537
		C-OH	1457
		-C-O	1169
		-C-CH ₂	1131
		O-H	3286
		C-H	2972
Poly(NIPAAm-co-HEMA)	NHE	C=O	1723, 1638
		N-H	1540
		C-O	1457
		C-H bonding	1386
		C-O	1170, 1155, 1131
		C-H	2921
Poly(NVCL-co-DMAAm)	VD	N-H	1614
		Ring	1479, 1441, 1421
		CH ₃	1333
		C-CH ₂	1199, 1139

the LCST of each viable system. Fig. 1 shows the DSC thermograms of the different samples.

Dual DSC-TGA tests were applied to the hydrogels to analyse the thermal changes (energy variability and heat absorption or release) and degradation of the samples. Through DSC it is possible to determine whether a reaction occurs through an endothermic or exothermic process, while TGA detects any changes (increase or loss) in the weight of the sample while it is being heated. Fig. 2 shows a comparative of the thermal degradation of the viable systems. The curves of the copolymers have a similar thermal variability for the concentrations of 80:20 and 90:10 (vol%). These relations were selected because the proximity of one system (ND) to 37 °C (80:20 ratio) and the other due to the variable temperature-response. Although of these differences, the thermal stability in both ratios was comparable, for this reason the copolymers composition preserves their properties. Table 3 contains data of the degradation temperature and percent residue, were the systems elaborated with NIPAAm shown a constant thermal stability up to 320 °C and have similar values of degradation (T_d) starting in

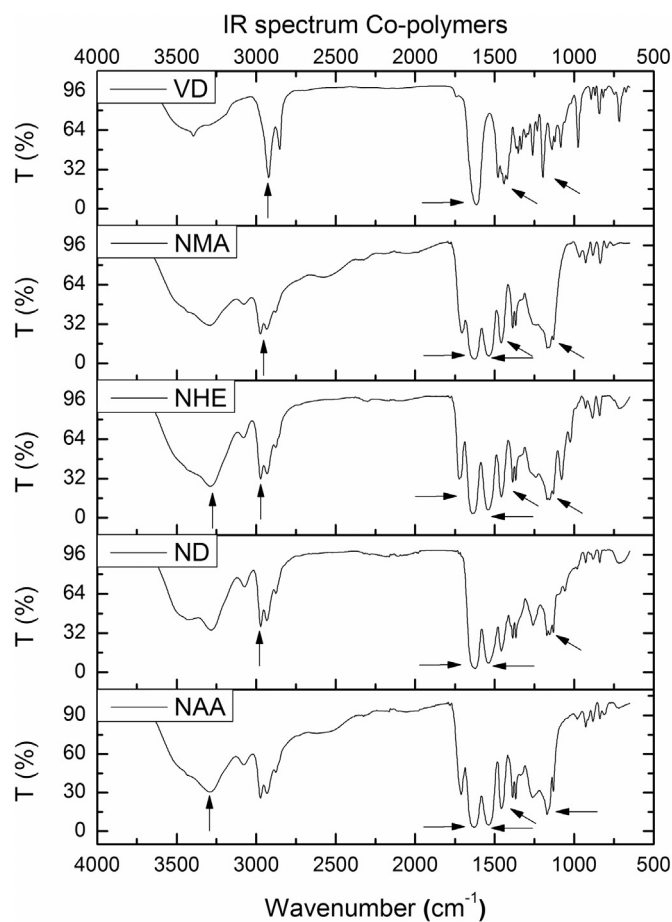


Fig. 3. IR spectra of temperature-responsive systems obtained with a dose of 50 kGy, and a ratio of 80:20 (vol%). The principal functional groups are indicated by an arrow for each copolymer, and are further specified in Table 4.

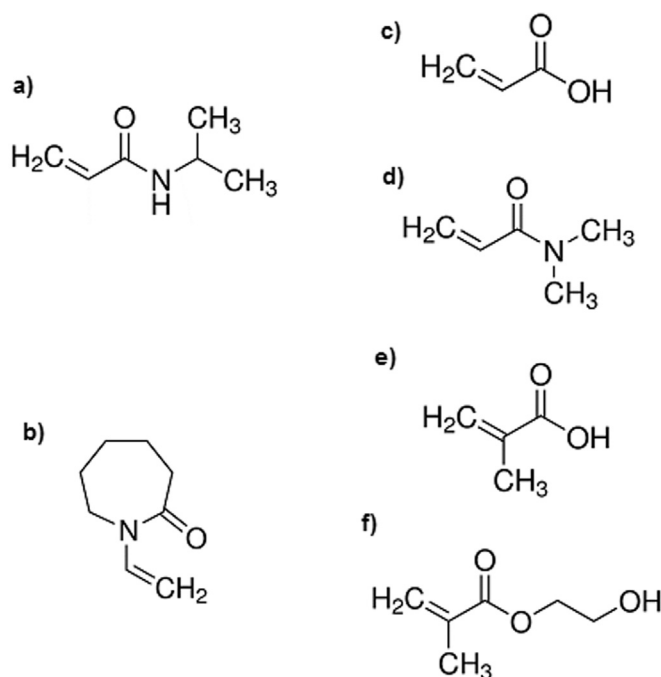


Fig. 4. Chemical structure of a) NIPAAm, b) NVCL, c) AAc, d) DMAAm, e) MAAc, and d) HEMA.

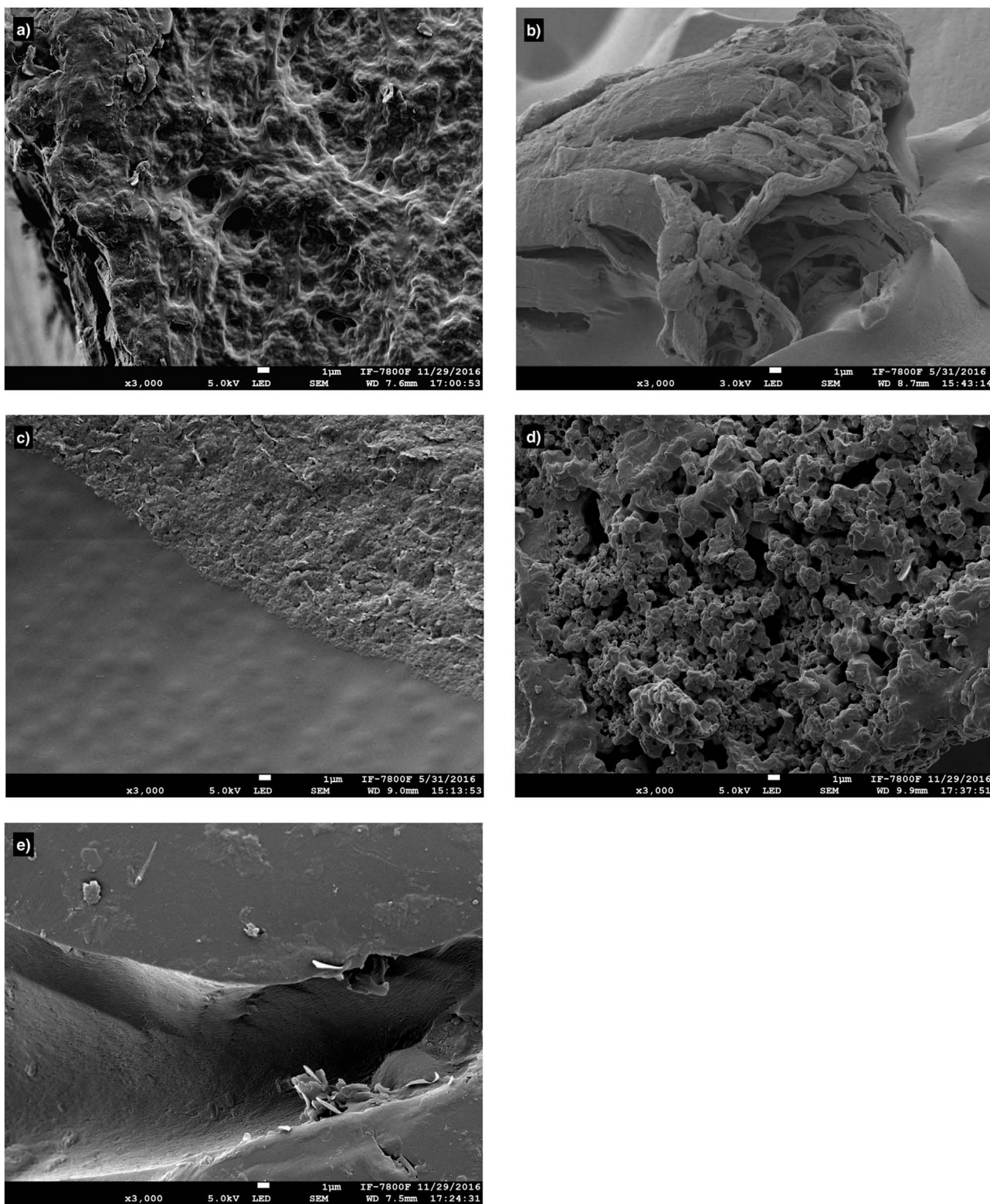


Fig. 5. SEM images corresponding to a) poly(NIPAAm-co-AAc), b) poly(NIPAAm-co-DMAAm), c) poly(NIPAAm-co-HEMA), d) poly(NIPAAm-co-MAAc), and e) poly(NVCL-co-DMAAm). These systems were obtained using a copolymer ratio of 80:20 (vol%), and a dose of 50 kGy.

450 °C. The weigh loss and degradation depends on the polymer structure and functional groups. By the other hand, the unique system of NVCL presents weight loss (10 wt%) at lower temperatures of 240 °C due to a different polymer structure, modifying the thermal stability of this system. Nevertheless, their degradation temperature presents a higher limit of 482 °C. Hence, the thermo-responsive monomers have an important part in the alteration of thermal stability of hydrogels.

The infrared spectra of the hydrogels exhibited different vibrations because the structure of the copolymers had different chemical groups. To support the data analysis of the copolymeric systems was necessary to observe the functional groups of the homopolymers. The bands characteristic of PNIPAAm were observed at 3000–2855 cm^{-1} for C-H, 1643–1620 cm^{-1} for C=O, 1565–1535 cm^{-1} for N-H, and 1400–1355 cm^{-1} for C-H (Lin et al., 1999). The bands from PNVCL were

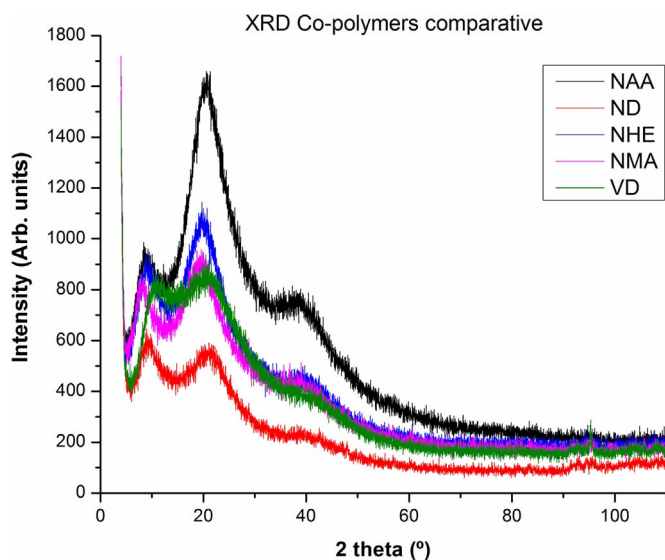


Fig. 6. XRD patterns of copolymers obtained using an 80:20 ratio (vol%), and a dose of 50 kGy.

observed at 2929 cm^{-1} for C-H, 1621 cm^{-1} for N-H, the aromatic ring at $1478\text{--}1421\text{ cm}^{-1}$, and CH_3 at 1260 cm^{-1} (Ling et al., 2012). Distinctive bands of poly(acrylic acid), PAAc, were observed at 2947 cm^{-1} for C-H, 3100 cm^{-1} for O-H stretching, 1711 cm^{-1} for carbonyl, $1431\text{--}1294\text{ cm}^{-1}$ for C-OH, $1315\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ for C-O stretching, 1170 cm^{-1} for C-C-O, and 1112 cm^{-1} for C-CH₂ (Dong et al., 1997). The poly(dimethylacrylamide), PDMAAm bands were displayed at 1638 cm^{-1} for C=O, 1618 cm^{-1} for N-H, and 2921 cm^{-1} for C-H (Aoki et al., 1994; Shibanuma et al., 2000). The peaks at $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ belonged to O-H, at 1739 cm^{-1} to the carbonyl group, and at $1300\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ to the C-O, all of which belonged to poly(hydroxyethyl methacrylate), PHEMA (Ide et al., 2003). Also, the poly(methacrylic acid), PMAAc showed at 3100 cm^{-1} for O-H, 1630 cm^{-1} for C=O, 1431 cm^{-1} for C-OH, 1170 cm^{-1} for C-C-O, and 1112 cm^{-1} for C-CH₂ at (Ling et al., 2012). Hence, the bands corresponding to the copolymers, poly(NIPAAm-co-AAc), poly(NIPAAm-co-DMAAm), poly(NIPAAm-co-HEMA), poly(NIPAAm-co-MAAc), and poly(NVCL-co-DMAAm) are shown in Table 4. The variable of relation volume in each system changed the intensities of the spectra, but the characteristic peaks of the different chemical groups of the copolymers were not modified. The Fig. 3 shows the spectra of the systems, the principal functional groups are indicated by arrows. The conservation of functional groups is essential on the formation of copolymers with responsive features. Hence, the two specific groups (components) with these characteristics, the hydroxyl ($3400\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$) and the amine ($1640\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$) are integrated in the copolymers. As well, the carbonyl group ($1700\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$) is displaced without any loss of intensity due to the existence of the group in each monomer using in the experiments. Obtaining a spectra that confirmed the formation of copolymers. Fig. 4 exhibits the chemical structure of the monomers to support the analysis of the functional groups.

The SEM images were acquired at two different voltages, 3 and 5 kV, to avoid charging the sample. The dose of 50 kGy and samples at a volume ratio of 80:20 (vol%) were selected because using these conditions five viable systems were obtained, and the temperature-response was near $37\text{ }^\circ\text{C}$. Fig. 5 shows that each system had a different morphology. Poly(NIPAAm-co-AAc) showed a wrinkled homogenous phase, and a porous structure on the surface. Poly(NIPAAm-co-DMAAm) exhibited a homogenous phase, filament of the material, and a non-porous structure. Poly(NIPAAm-co-HEMA) displayed two different surfaces, the first had a homogeneous phase, flat and non-rough, while the second one had a porous and rough structure, like leaflets pieces. Poly(NIPAAm-co-MAAc) depicted a porous and curved

structure with a homogenous phase. Poly(NVCL-co-DMAAm) also had homogeneous phase, with lightly wrinkled and filament-like structures. The other samples obtained with the higher dose (100 kGy) showed a more compressed and microphased arrangement. The systems that contained acrylates showed a more porous morphology because these groups hinder the behaviour of the networks (collapse). The cross-linking degree of the hydrogels was controlled by the radiation dose. Consequently, higher doses yielded a higher degree of cross-linking, and vice versa. Micro and nano hydrogels combine the properties of cross-linking (small size) and nano-particles. Hence, the arrangement between both parts would depend on the morphology and structure of the gel. A specific size of nanoparticle will match with a specific cross-linking network.

The x-ray diffraction patterns of copolymers confirmed the amorphous structure of the polymers, and detailed the differences between each system. These differences provided information of each system about the change of structure from the crystalline structure (monomer) to the amorphous structure (polymer) and the variability of particle size for the combination of monomers. Fig. 6 compares different patterns of the copolymers, where similar angle reflection patterns are observed, slightly lower for the systems containing NIPAAm than the only one of NVCL, due to the arrangement of the particles, besides the particle size displaces the angle reflection. Thus, the particle size increase because the combination of monomers (a bigger size of the particle correspond to a lower angle). The principal differences in the intensity were shown in the angle of 20° , obtaining higher amplitudes for the systems containing acrylate in their structure. Owing to the structure of elements formed by copolymers (relation of volume).

It is well known that some of the principal applications of thermo-responsive hydrogels include drug delivery systems, tissue engineering, and cell sheet engineering. Another potential application for this sort of materials includes biosensors. The characteristics of the resulting copolymer hydrogels, which include biocompatibility and a temperature-response close to $37\text{ }^\circ\text{C}$, would allow the implementation of a responsive membrane that could be combined with other polymers (i.e. PDMS, PMMA, PVA) to increase its mechanical properties, and acquire any shape. Furthermore, the integration of the hydrogels with nanomaterials (i.e. CNT, conductive polymers) would improve the development of flexible polymers with a temperature-induced response, sensing surface, and controlled-release capabilities. A potential relationship between a temperature-changing structure and electrical conductivity/resistivity could create other kinds of biological sensors, smart membranes, or flexible electronics.

4. Conclusion

The combination of different types of polymers to modify their characteristics allows for the design of specific matrices for diverse applications. The variable concentration of the hydrophilic monomer showed how the thermo dynamic transition is highly modifiable and adjustable. Testing eight different systems permitted us to obtain viable samples with modified thermal properties. All the systems with NIPAAm formed copolymers despite the low reactivity of some of the monomers. On the other hand, the differences of reactivity just allow one system with NVCL formed a copolymer. The reactivity affects the reaction between the monomers, and therefore the copolymerization process is affected. The hydrogel system poly(NIPAAm-co-DMAAm) is the only system with a temperature response close to the physiological temperature. The physicochemical properties of the gels were very similar in regards to their thermal phase transition. The structural and morphology varied due to the arrangement of the functional groups, the radiation doses, and concentration ratio. These factors modify the cross-linking grade and the shrinkable-swelling behaviour that integrated each system. Tuneable temperature-responsive hydrogels models could be of great interest for the development of biomedical devices, more specifically, for the synthesis of biosensors with adjustable

properties for thermal analysis and detection.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported by DGAPA-UNAM Grant IN201617. The authors wish to express their gratitude to Barbara Ramírez, Lauro Bucio, Samuel Tehuacanero, and Diego Quintero from IF-UNAM, Benjamín Leal, A. Ramírez-Fernández, and Luisa Islas from ICN-UNAM, and Juan M. Gutierrez from CINVESTAV-IPN for their technical assistance.

References

- Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., 2014. Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic. *Chem. Commun.* 50, 7743–7765. <http://dx.doi.org/10.1039/c4cc01429d>.
- Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T., Sakurai, Y., 1994. Temperature-responsive interpenetrating polymer networks constructed with poly (acrylic acid) and. *Macromolecules* 27, 947–952. <http://dx.doi.org/10.1021/ma00082a010>.
- Beija, M., Marty, J.-D., Destarac, M., 2011. Thermoresponsive poly(N-vinyl caprolactam)-coated gold nanoparticles: sharp reversible response and easy tunability. *Chem. Commun.* 47, 2826–2828. <http://dx.doi.org/10.1039/C0CC05184E>.
- Biazar, E., Zeinali, R., Montazeri, N., Pourshamsian, K., Behrouz, M.J., Asefnejad, A., Khoshzaban, A., Shahhosseini, G., Najafabadi, M.S., Abyani, R., Jamalzadeh, H., Fouladi, M., Hagh, S.R.F., Khamaneh, A.S., Kabiri, S., Keshel, S.H., Mansourkiaei, A., 2010. Cell engineering: nanometric grafting of poly-N-isopropylacrylamide onto polystyrene film by different doses of gamma radiation. *Int. J. Nanomed.* 5, 549–556. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S8269>.
- Brandrup, J., Immergut, E.H., Grulke, E.A., 2003. *Polymer Handbook Fourth ed.* Hoboken, New Jersey, (ISBN: 978-0-471-47936-9).
- Brazel, C.S., Peppas, N.A., 1995. Synthesis and characterization of thermo-and chemomechanically responsive poly (N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels. *Macromolecules* 28, 8016–8020. <http://dx.doi.org/10.1021/ma00128a007>.
- Čejková, J., Hanuš, J., Štěpánek, F., 2010. Investigation of internal microstructure and thermo-responsive properties of composite PNIPAM/silica microcapsules. *J. Colloid Interface Sci.* 346, 352–360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2010.02.060>.
- Contreras-García, A., Burillo, G., Aliev, R., Bucio, E., 2008. Radiation grafting of N,N'-dimethylacrylamide and N-isopropylacrylamide onto polypropylene films by two-step method. *Radiat. Phys. Chem.* 77, 936–940. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2008.02.007>.
- Contreras-García, A., Alvarez-Lorenzo, C., Taboada, C., Concheiro, A., Bucio, E., 2011. Stimuli-responsive networks grafted onto polypropylene for the sustained delivery of NSAIDs. *Acta Biomater.* 7, 996–1008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.10.001>.
- Dong, J., Ozaki, Y., Nakashima, K., 1997. Infrared, Raman, and near-infrared spectroscopic evidence for the coexistence of various hydrogen-bond forms in poly(acrylic acid). *Macromolecules* 30, 1111–1117. <http://dx.doi.org/10.1021/ma960693x>.
- Feil, H., Bae, Y.H., Feijen, J., Kim, S.W., 1993. Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of N-isopropylacrylamide copolymers. *Macromolecules* 26, 2496–2500. <http://dx.doi.org/10.1021/ma00062a016>.
- Ferraz, C.C., Varca, G.H.C., Ruiz, J.C., Lopes, P.S., Mathor, M.B., Lugão, A.B., Bucio, E., 2014. Radiation-grafting of thermo- and pH-responsive poly(N-vinylcaprolactam-co-acrylic acid) onto silicone rubber and polypropylene films for biomedical purposes. *Radiat. Phys. Chem.* 97, 298–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2013.12.027>.
- Hoffman, A.S., 2013. Stimuli-responsive polymers: biomedical applications and challenges for clinical translation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 10–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.11.004>.
- Ide, M., Mori, T., Ichikawa, K., Kitano, H., Tanaka, M., Mochizuki, A., Oshiyama, H., Mizuno, W., 2003. Structure of water sorbed into poly (MEA- co -HEMA) films as examined by ATR - IR spectroscopy. *Langmuir* 19, 429–435. <http://dx.doi.org/10.1021/la020617p>.
- Jin, Z., Pramoda, K.P., Xu, G., Goh, S.H., 2001. Dynamic mechanical behavior of melt-processed multi-walled carbon nanotube/PMMA composites. *Chem. Phys. Lett.* 337, 43–47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614\(01\)00186-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614(01)00186-5).
- Kabanov, V.Y., Feldman, V.I., Ershov, B.G., Polikarpov, A.I., Kiryukhin, D.P., Apel', P.Y., 2009. Radiation chemistry of polymers. *High Energy Chem.* 43, 1–18. <http://dx.doi.org/10.1134/S0018143909010019>.
- Lin, S.-Y., Chen, K.-S., Liang, R.-C., 1999. Thermal micro ATR/FT-IR spectroscopic system for quantitative study of the molecular structure of P(N-isopropylacrylamide) in water. *Polymer* 40, 2619–2624. [http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(98\)00512-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(98)00512-6).
- Ling, Y.Q., Nie, H.L., Brandford-White, C., Williams, G.R., Zhu, L.M., 2012. Metal chelate affinity precipitation: purification of BSA using poly(N-vinylcaprolactam-co-methacrylic acid) copolymers. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 94, 281–287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.02.004>.
- Liu, T.Y., Hu, S.H., Liu, D.M., Chen, S.Y., Chen, I.W., 2009. Biomedical nanoparticle carriers with combined thermal and magnetic responses. *Nano Today*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2008.10.011>.
- Lorenzo, R.A., Carro, A.M., Concheiro, A., Alvarez-Lorenzo, C., 2015. Stimuli-responsive materials in analytical separation. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 4927–4948. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-015-8679-1>.
- Meléndez-Ortiz, H.I., Varca, G.H.C., Lugão, A.B., Bucio, E., Meléndez-Ortiz, H.I., 2015. Smart polymers and coatings obtained by ionizing radiation: synthesis and biomedical applications. *Open J. Polym. Chem.* 5, 17–33. <http://dx.doi.org/10.4236/ojpcem.2015.53003>.
- Peppas, N. a., Leobandung, W., 2004. Stimuli-sensitive hydrogels: ideal carriers for chronobiology and chronotherapy. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 15, 125–144. <http://dx.doi.org/10.1163/156856204322793539>.
- Ramírez-Fuentes, Y.S., Bucio, E., Burillo, G., 2008. Thermo and pH sensitive copolymer based on acrylic acid and N-isopropylacrylamide grafted onto polypropylene. *Polym. Bull.* 60, 79–87. <http://dx.doi.org/10.1007/s00289-007-0827-0>.
- Razzak, M.T., Darwis, D., Zainuddin, Sukirno, 2001. Irradiation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone blended hydrogel for wound dressing. *Radiat. Phys. Chem.* 62, 107–113. [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-806X\(01\)00427-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-806X(01)00427-3).
- Rosiak, J.M., Ulanski, P., Pajewski, L.A., Yoshii, F., Makuuchi, K., 1995. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat. Phys. Chem.* 46, 161–168. [http://dx.doi.org/10.1016/0969-806X\(95\)00007-K](http://dx.doi.org/10.1016/0969-806X(95)00007-K).
- Shi, J., Alves, N.M., Mano, J.F., 2006. Drug release of pH/temperature-responsive calcium alginate/poly(N-isopropylacrylamide) semi-IPN beads. *Macromol. Biosci.* 6, 358–363. <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.200600013>.
- Shibanuma, T., Aoki, T., Sanui, K., Ogata, N., Kikuchi, A., Sakurai, Y., Okano, T., 2000. Thermosensitive Phase-Separation Behavior of Poly (acrylic acid) - graft -poly (N , N - dimethylacrylamide) Aqueous Solution 444–450.
- Shin, J., Cho, D.W., Bae, W., Kim, H., 2010. Dispersion polymerization of N-vinyl caprolactam in supercritical carbon dioxide. *Korean J. Chem. Eng.* 27, 1613–1620. <http://dx.doi.org/10.1007/s11814-010-0255-y>.
- Tanaka, T., 1978. Collapse of gels and the critical endpoint. *Phys. Rev. Lett.* 40, 820–823. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.40.820>.
- Yin, X., Hoffman, A.S., Stayton, P.S., 2006. Poly(N-isopropylacrylamide-co-propylacrylic acid) copolymers that respond sharply to temperature and pH. *Biomacromolecules* 7, 1381–1385. <http://dx.doi.org/10.1021/bm0507812>.
- Zadrazil, A., Štěpánek, F., 2010. Investigation of thermo-responsive optical properties of a composite hydrogel. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 372, 115–119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.09.039>.

Radiation Grafting for the Functionalization and Development of Smart Polymeric Materials

Víctor H. Pino-Ramos¹ · Alejandro Ramos-Ballesteros¹ ·
Felipe López-Saucedo¹ · Jesús E. López-Barriguete¹ ·
Gustavo H. C. Varca² · Emilio Bucio¹

Received: 19 April 2016 / Accepted: 3 August 2016
© Springer International Publishing Switzerland 2016

Abstract Gamma radiation has been shown particularly useful for the functionalization of surfaces with stimuli-responsive polymers. This method involves the formation of active sites (free radicals) onto the polymeric backbone as a result of the high-energy radiation exposition over the polymeric material. Thus, a microenvironment suitable for the reaction among monomer and/or polymer and the active sites is formed and then leading to propagation to form side-chain grafts. The modification of polymers using high-energy irradiation can be performed by the following methods: direct or simultaneous, pre-irradiation oxidative, and pre-irradiation. The most frequently used ones correspond to the pre-irradiation oxidative method as well as the direct one. Radiation-grafting has many advantages over other conventional methods because it does not require the use of catalyst nor additives to initiate the reaction and usually no changes on the mechanical properties with respect to the pristine polymeric matrix are observed. This chapter is focused on the synthesis of smart polymers and coatings obtained by the use of gamma radiation. In addition, the diverse applications of these materials in the biomedical area are also reported, with focus in drug delivery, sutures, and biosensors.

This article is part of the Topical Collection “Applications of Radiation Chemistry”; edited by Margherita Venturi, Mila D’Angelantonio.

✉ Alejandro Ramos-Ballesteros
alejandro.ramos@correo.nucleares.unam.mx

✉ Emilio Bucio
ebucio@nucleares.unam.mx

¹ Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica, Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, 04510 México, DF, Mexico

² Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN-SP), Av. Prof. Lineu Prestes, 2242, Cidade Universitária, São Paulo, SP 05508-000, Brazil

Keywords Radiation-grafting · Smart polymers · Sutures · Drug delivery · Biosensors · Polymer functionalization

1 Introduction

Since the synthesis of PVC obtained by Henri Victor Regnault in 1838, a large number of polymeric synthetic materials with chemical–mechanical–thermal properties of the most diverse have been developed [1]. There are a high number of degrees of freedom for the synthesis conditions; and consequently, the properties of the resulting material can be as varied. Polymer chemistry has advanced to the point where it is often possible to tailor-make a variety of different types of polymers with specified molecular weights and structures [2]. However, sometimes a small change in the synthesis conditions or concentrations of reagents generates undesirable changes in the final properties of the material. Surface modification of polymeric materials has come to represent an interesting and useful alternative for generation of polymers with specific physical–chemical properties, coupled with the properties conferred by surface modifications.

There are several means to modify polymers properties, viz. blending, grafting, and curing. ‘Blending’ is the physical mixture of two (or more) polymers to obtain the requisite properties. ‘Grafting’ is a method wherein monomers are covalently bonded (modified) onto the polymer chain, whereas in curing, the polymerization of an oligomer mixture forms a coating which adheres to the substrate by physical forces [3].

Among the methods for polymer modification, “grafting” is a promising technique for the introduction of special functional groups in order to modify their original properties and broad its applications [4].

2 Grafting Techniques

A graft copolymer is a polymer that is composed of two or more chemically different polymeric parts [5]. Generally, graft copolymers are polymers composed of a main polymer chain (backbone) to which one or more side chains (branches) are chemically connected through covalent bonds [6]. On a random, statistical, or alternate copolymerization processes, the different monomers compete with each other to add to propagating centers (radical or ionic), unlike grafting processes wherein synthesis is carried out not simultaneously; instead, a sequence of separate noncompetitive polymerizations is used to incorporate the different monomers into one polymer chain [7].

Graft copolymers have very different properties to raw materials and that has gained great interest in recent years because it is possible to obtain new materials from already available ones. The main purposes of a surface modification are improving the wettability, biocompatibility, and mechanical properties, etc., of a surface polymer. Grafting copolymers can be obtained mainly by two mechanisms known as grafting from and grafting to [8]. There are several parameters that control

the brush properties, such as grafting density, chain length, and chemical composition of the chains [9].

The processes of “grafting to” and “grafting from” are two different ways to change the chemical and physical properties of a polymeric surface (Fig. 1). “Grafting to” allows a preformed polymer to adhere to either polymeric surface through covalent bonds. Due to the larger volume of the coiled polymer to graft and the steric hindrance this causes, the grafting density obtained by this technique is low [10]. On the other hand, the “grafting from” process requires the activation of a backbone polymer previously, which can be carried out by chemical (chemical initiators) or physics methods (ionizing radiations), initiating the polymerization process with monomer units around it. With the “grafting from” mechanism, it is possible to obtain high grafting densities, since there is more access to the chain ends [11].

Grafting a polymer can be achieved by several techniques, such as chemical, radiation, photochemical, plasma-induced, and enzymatic means. The different types of initiators give their name to each grafting technique. Chemical grafting involves free-radical or ionic initiators; radiation induces graft copolymerization that uses high-energy radiation (generally gamma, UV, and electrons); photochemical techniques include photo-sensitive reagents as initiators [12] and plasma-induced grafting implies electron-induced excitation, ionization, and dissociation attained by slow discharge conditions. Then the accelerated electrons from the plasma have sufficient energy to induce cleavage of the chemical bonds in the polymeric structure to form macromolecule radicals, which subsequently initiate graft copolymerization [3].

Among the grafting techniques, radiation processing is presented as an alternative with interesting features over other conventional synthesis and

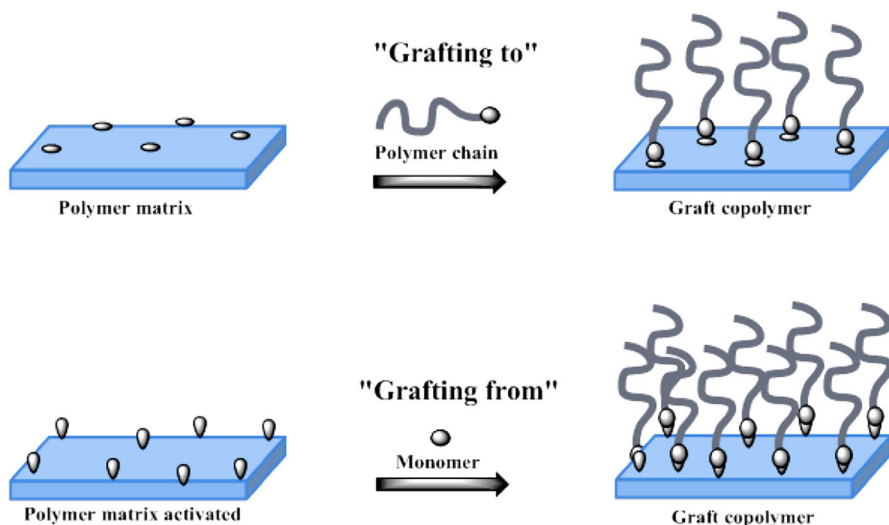


Fig. 1 Synthesis of polymer brushes using “grafting to” and “grafting from” approaches

modification of polymer matrices methods. The lack of catalysts or additives in order to initiate the reaction as well as its simplicity are issues to consider [13]. Polymer modification by radiation grafting techniques has been extensively applied to prepare novel materials (including adsorbents for environmental and industrial applications) and it is of particular interest to achieve specific chemical properties as well as excellent mechanical properties [14].

3 Radiation-Induced Grafting

The process of radiation-induced grafting is based on the deposition of energy from the radiation in the material to be modified. From this energy, highly reactive free radicals, which give rise to secondary reactions with molecules present in the medium, will be generated. These radicals easily react with appropriate functional monomers to form covalent bonds and, as a consequence, growth of macromolecular chains [15], and all of this without the use of chemical initiators.

Each type of ionizing radiation produces the same effect by interacting with matter (ionization and excitation) [16], but according to their specific nature (charge, penetrating power (range), linear energy transfer (LET) and stopping power of the material), highly concentrated free radical areas or homogeneous radical production along the material can be produced. In the case of electrons, ions, and protons; due to its high LET, charge and particle size; each particle delivers its entire energy in a few millimeters and almost without path deviations). For gamma radiation, an homogeneous delivery of energy will occur, both surface and bulk due to the high penetration of gamma rays [17]. In some cases, the types of radiation are combined to generate uniform changes in the material [18], so the type and energy of ionizing radiation used will determine the changes in structure of the resulting material.

Due to the inclusion of “new” molecules in the material, the polymer properties change. Graft copolymerization has been commonly used to modify properties in polymer structures like poly(ethylene terephthalate) (PET), cellulose, polypropylene (PP), and polyethylene (PE), with a wide variety of monomers [19].

Another advantage presented by radiation-induced graft copolymerization is that it enables imparting tailored modifications ranging from surface to bulk of backbone polymers unlike photo- and plasma initiation, which impart surface modification only [20].

The degree of grafting in the copolymer may be adjusted by selection of irradiation and reaction parameters to develop specially designed selective copolymers for specific applications. Radiation-induced graft copolymerization may also be initiated over a wide range of temperatures, including sub-ambient temperatures for monomers available in bulk, solution, or emulsion [20].

There are two basic methods for radiation-induced grafting; including the pre-irradiation, as well as the mutual or the simultaneous method; with an energy source being either gamma ray, UV, or electrons [21–23].

3.1 Methods of Synthesis

Since graft copolymers result from the chemical combination of two macromolecules of different chemical nature, and since radiation is known to create “active sites” in polymeric matrix, it is logical to think that various chemical routes can be followed for the combination of these macromolecules. Among the various methods that can be envisaged for this purpose, four have received special attention; these include direct radiation grafting and grafting on radiation-peroxidized polymers. When polymers are exposed to ionizing radiation under aerated conditions, trapped radicals and peroxides (or hydroperoxides) are formed and remain ready to initiate grafting copolymerization reactions [24].

3.1.1 Direct Radiation Grafting Method

In the direct or simultaneous method (Fig. 2), the simple radiation-chemical method for producing graft copolymers is directly derived from the study of radiation polymerizations. Most radiation-initiated polymerizations proceed via free-radical mechanisms, initiated by the free radicals produced from the radiolysis of the monomer. Nevertheless, since the action of ionizing radiation on matter is unselective, any substance that is added to the monomer also undergoes radiolysis and consequently contributes to the initiation of polymerization [5].

In this method, the polymer substrate is immersed in a monomer-solvent mixture, which may be liquid or vapor and may contain additives. Irradiation produces active sites in the polymer matrix, mainly macroradicals, which can initiate the graft polymerization but also the interaction of radiation with monomer can generate homopolymerization. The latter is an untoward side reaction. As polymer degradation requires higher absorbed doses than the grafting process, it is possible to perform direct grafting under controlled conditions without significant damage to the substrate [21].

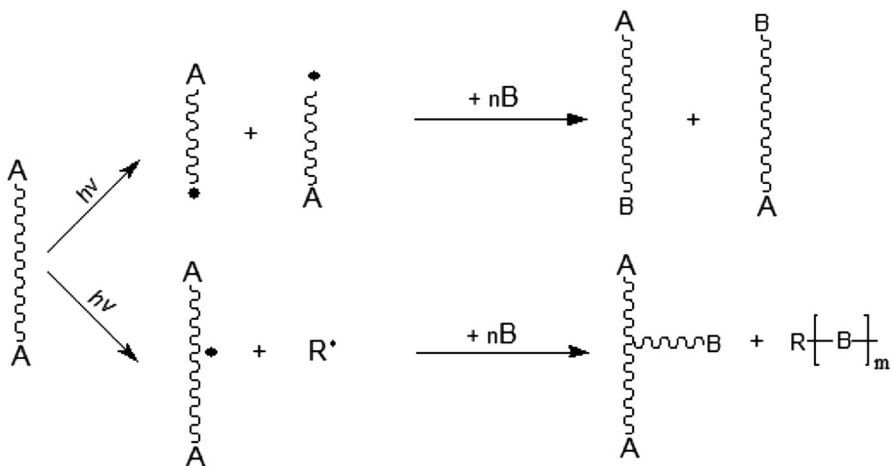


Fig. 2 Grafting by γ -irradiation applying a direct method

3.1.2 Pre-Irradiation Grafting Method

The polymer matrix is irradiated in the absence of air (in vacuo or under an inert atmosphere). Grafting is initiated by macroradicals trapped in the irradiated polymer and homopolymerization is avoided. A disadvantage of this method is the possible degradation of the polymer matrix due to the need of higher doses than the direct method. Besides, there's a significant dependence on the reaction temperature and crystallinity of the polymer because the concentration of trapped macroradicals is higher in a crystalline than in an amorphous polymer, and a comparatively low degree of grafting is obtained [5, 21].

3.1.3 Pre-Irradiation Oxidative Grafting Method

This method involves pre-irradiation of the polymer, but in the presence of air or oxygen. In this way, the macroradicals formed are converted to peroxides and/or hydroperoxides, and when the irradiated polymer is heated in the presence of monomer (in the absence of air), the peroxides decompose to give the macroradicals, which are the active sites for graft polymerization (Fig. 3).

An advantage of the peroxide method is the possibility of storing the irradiated polymer some time before grafting. Some disadvantages are that the hydroxyl radical ($\text{OH}\cdot$) produced by the homolytic cleavage of the hydroperoxide group

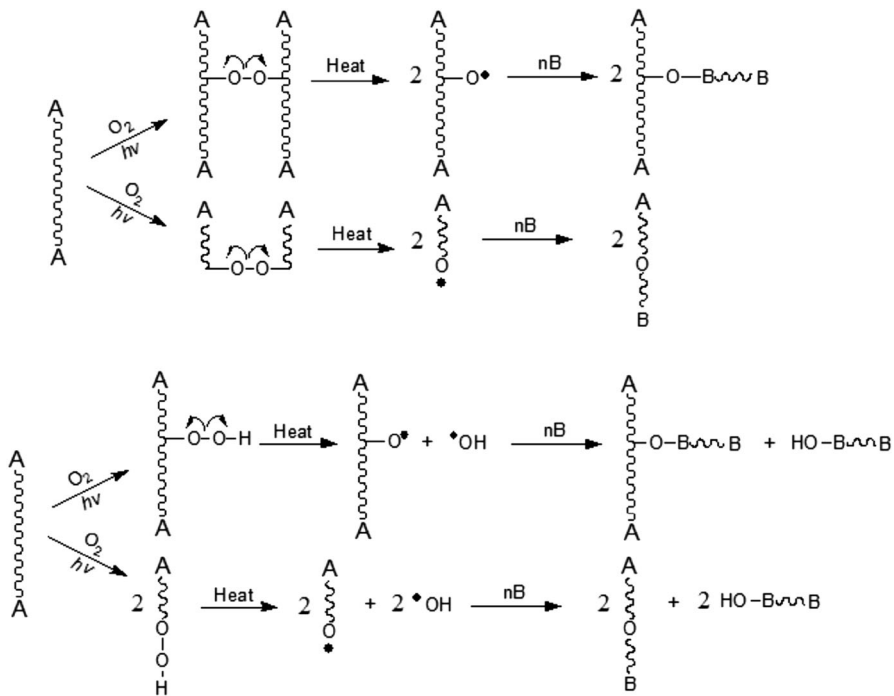


Fig. 3 Grafting by γ -irradiation applying a pre-irradiation method

induces homopolymerization and the pre-irradiation method requires a higher dose of radiation than the direct method [5, 21].

The pre-irradiation technique is a clean and effective method for modification of PP, PE, poly(tetrafluoroethylene) (PTFE), etc. Some reports on grafting polar monomers onto pre-irradiated films have been published [25].

3.2 Modifying Properties by Grafting

Irradiation produces active sites in the polymer matrix, mainly macroradicals, which can initiate the graft polymerization and homopolymerization of the monomer. If the polymer has the tendency to crosslinking [e.g., PP, PE, polystyrene (PS), poly(vinyl chloride) (PVC), etc.] a grafted copolymer is formed. On the other hand, when a polymer has the tendency to chain cleavage [e.g., PTFE, poly(isobutylene), cellulose, poly(methyl methacrylate) (PMMA), and polymers containing tetrasubstituted carbon atoms in the main chain] the process can result in a block copolymer formation. Because degradation of polymers requires higher absorbed doses than the grafting process, it is possible to perform grafting on these polymers [5, 26].

As mentioned before, the type of monomer grafted into the polymer matrix will determine the resulting properties, and of course, the properties of the monomers are dictated by the functional groups' content. Grafting hydrophilic or hydrophobic monomers can improve the hydrophilicity or hydrophobicity of the material respectively; with pH-sensitive monomers we can electrically charge the surface of a material, or modify its swelling properties at different pH's; grafting self-repairing materials can improve the mechanical resistance to scratches, etc. Thermosensitive polymers are a special category of polymers which have in their structure a hydrophobic and a hydrophilic functional groups [e.g., poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAAm] [27]; pH-sensitive polymers has ionizable functional groups [e.g., poly(acrylic acid), PAAc]. Monomers with amines affect the swelling behavior of the polymer, because amine protonation results in swelling under acid conditions due to the formation of the ammonium polyelectrolyte, similarly carboxylic acid substituents form ionized salts at basic pH resulting in increased network swelling [28]. Polymers that form complexes may associate due to Van der Waals interactions, ionic bonds, hydrogen bonds, coordination interactions, or salt bridges formed by polyvalent metal ions [29].

3.3 Grafting Quantification and Characterization Techniques

Innumerable techniques are currently available for polymer characterization in terms of the assessment of polymer properties. Of those, thermal [30], mechanical [31], optical [32], and rheological [33] approaches might be determined and used for further comparison with the grafted material.

Characterization methods used to confirm or track down the grafting process include Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) [34], nuclear magnetic resonance (NMR) [35], and X-ray diffraction analysis (XRD) [36]. Considering that these analyses may detail with precision the grafting process as well as the novel chemical linkages, such techniques are currently in the spotlight.

In addition to the above-mentioned techniques, surface studies may also play a key role in the characterization of grafted copolymers due to their ability to reveal important information in terms of microstructure and overall morphology of the grafted polymer [32, 37]. For instance, scanning electron microscopy corresponds to a very usual technique of choice [38]. Other approaches may be used to evidence the graft copolymerization, including differential scanning calorimetry [30, 39] and water contact angle [40, 41], among other techniques.

On the other hand, regarding approaches to quantify grafting, the determination of grafting yields and grafting efficiency are perhaps the most representative ones. Both estimations can be performed based on weight of the samples, as represented in Eqs. (1) and (2) for grafting yields and grafting efficiency, respectively, whereas W_a stands as the initial weight of the sample, W_b corresponds to the dried weight of the grafted sample before the extraction, and W_c represents the dried weight of the grafted sample after extraction [42–44].

$$\text{Grafting yield (\%)} = \frac{W_c - W_a}{W_a} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Grafting efficiency (\%)} = \frac{W_c - W_a}{W_b - W_a} \times 100. \quad (2)$$

When it comes to functionalized materials aside from the careful and precise characterization to assure and provide experimental evidence of the functionalization itself, the tailored function or modification shall be assessed in order to demonstrate and detail the acquired properties, e.g., thermo-responsiveness is well demonstrated by LCST measurements [45, 46], while pH-responsivity is commonly evaluated by determining the pH critical point [47]. In practical means, the characterization and experimental evaluation of the functionality should be carefully designed and performed on a responsiveness or “functionality”-based approach.

4 Smart Polymers

Stimuli-responsive polymers are polymers that respond sharply to small changes in physical or chemical conditions with relatively large phase or property changes [48]. The stimuli in which smart polymers respond to are commonly classified into three categories: physical, chemical, or biological [49]. Temperature and pH stimuli-responsive macromolecular materials have attracted great attention due to their obvious applications in biomedicine and biotechnology [50].

4.1 Smart Polymeric Materials Obtained by Ionizing Radiation

Responsive behavior of polymeric materials could be formally considered as a combination or sequence of several events: (a) reception of an external signal (physical or chemical), (b) chemical change of the material and/or changes in the material properties, and finally (c) transduction of the changes into a macro/

microscopically significant event such as aggregation-deaggregation (commonly referred to as *response*). For example, microgel particles from a crosslinked weak polyelectrolyte (polybase) dispersed in water are sensitive to variations in pH of the medium. Changes (decreases) in pH cause changes in the ionization degree of the polyelectrolyte, and with the change in the ionization degree of the polyelectrolyte comes a molecular conformational modification [51, 52]. One of the smart polymers most studied is probably PNIPAAm, which exhibits a lower critical solution temperature (LCST) between 30 and 35 °C [53]. Acrylic acid (AAc) is one of the important monomers grafted on the matrix of different polymers, where their chains act as reaction sites to introduce various functions through carboxyl groups, and because of its pH-sensitive response [54].

4.1.1 Temperature-Responsive Polymers

Temperature-sensitive polymers exhibit LCST behavior where phase separation is induced at a certain temperature threshold. Polymers of this type undergo thermally induced reversible phase transition. They are soluble in aqueous solutions at low temperatures but become insoluble as the temperature rises above the LCST. It is possible to increase the functionality of microgel particles by finding the right balance of hydrophobic and hydrophilic co-monomers or by tuning to a desired temperature range by copolymerization using more hydrophilic (which raises the LCST) or more hydrophobic (which lowers the LCST) co-monomers [55, 56].

Heskins and Gillet were the first to report an endotherm observed at the LCST upon heating an aqueous solution of PNIPAAm [57]. Grinberg [58] have studied the volume phase transition in responsive polymers using high-sensitivity differential scanning calorimetry (DSC) and as well as the swelling behavior of the polymers at different scanning rates. It was possible to measure the dependence of the transition parameters on the heating rate. The DSC measurements, by heating at different rates (from 1 to 10 °C/min), provided results nearly approximating equilibrium and LCST or UCST. The transition temperature, enthalpy, and entropy of this thermosensitive behavior as well as the transition LCST are parameters that may be estimated.

4.1.2 pH-Responsive Polymers

pH-responsive polymers consist of ionizable pendants capable of accepting and donating protons in response to environmental changes in pH such as carboxylic acids and basic amino alkyl moieties [59]. The change in the charge of pendant groups causes an alteration of the hydrodynamic volume of the polymer chains [60]. Then, the transition from collapsed state to swollen state is caused by the osmotic pressure generated by mobile counterions which neutralize the charges [61]. The phase transition of pH-sensitive polymers is nominated critical pH. In the human body, pH variations are present along the gastrointestinal tract and in problematic sectors like tumor areas and surrounding tissues [62]. Drug delivery in these specific areas make relevant the need for the development of pH-sensitive systems with fast response to changes in environmental stimuli. A fast response of a polymer and a repetitive function of another polymer may be combined using different

functionalization techniques such as γ -irradiation. Most grafting reactions, which take place on the surface or in the bulk polymeric matrix, allow the design of clinically effective controlled drug-delivery systems, supported by the concept of achieving optimized combinations between monomer and the polymer itself.

5 Applications

Applications of functionalized materials by grafting abound in the literature, as such modifications brought to light novel applications and perspectives in terms of their usage, considering the possibility to tailor the materials as desired or required [63]. Examples of materials based on functionalized polymers include smart membranes for separation science [3], conducting polymers [63] for energy and wire technology, responsive materials, including pH- [4], thermo-responsive polymers [64], as well as light- [65] and magnetic-responsive polymers [66], for a wide variety of biomedical and technological applications.

In terms of biomedical applications, functionalized polymers are currently applied for tissue engineering and cell cultivation, biotechnology, biomedicine, and pharmaceutical technology, among others areas that may directly benefit from the advancement of material sciences. A highlighted application is related to cell and tissue cultivation as the grafting of biological substances or other bioactive ones onto polymer substrates has been proven effective towards controlling important parameters for cell growth and tissue development, which may somehow modulate cell affinity, and therefore provide control over the process. However, this work debates the biomedical applications of grafted functionalized polymers by means of sensors, drug delivery, and sutures specifically.

As reviewed earlier, grafting different functional groups in polymer matrices allows us to modify the original properties of the irradiated material, but if we graft molecules with stimuli-responsive properties, we can obtain materials with unique properties that change their behavior according to the environment in which they are. Researchers around the world have found various application fields of intelligent polymers grafted on polymeric surfaces in the areas of development of medical devices for drug delivery, biosensors, and implant development.

5.1 Surface Modification Polymers for Medical Purposes

Gamma-ray irradiation enables the grafting of medical devices with polymers containing functional groups capable of interacting with drug molecules. Depending on the chemical structure of the substrate and the monomers to be grafted, different levels of performance can be achieved [67].

The synthesis of new polymeric materials for biomedical applications are of great interest. However, they should pass exhaustive testing to demonstrate their non-toxicity, biocompatibility, and industrial feasibility; so a lot of time will pass before these kinds of materials have real application and then most of them will be discarded [68]. Instead of synthesis of new materials, biomaterial modifications seem to be the short-term solution for improvement of medical devices to some

extent, as biological safety will have to be determined as a brand new system. Applying surface modification on materials already approved for medical use, we could enhance their properties as biocompatibility, resistance to degradation, mechanical properties, and thermal stability providing perhaps a shorter way for novel alternatives for most.

Device-related infections are among the most serious complications in medical procedures. Its importance arises from the high occurrence and the consequences that it implies in terms of morbidity and mortality. As a result, the presence of these two factors increases hospital costs significantly. If scientists get to synthesize drug-coated biomaterials, it will be possible to reduce device-related infections contracted at surgery during the early post-insertion period, and most infections identified in patients that have been treated with polymeric implants should be delayed, even infections caused by microorganisms from the skin flora and nosocomial environment.

Surface modification of materials used on medical device manufacturing to obtain drug impregnated polymers takes relevance when we talk about microbial resistance to antibiotics. Research has recently been published that accounts for the existence of antimicrobial-resistant strains. Many of them indicate the existence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli* cells. The direct treatment of microbial infections with drug-impregnated medical devices suggests a simple method that releases the drug at a specific site, decreases costs [69], avoids or reduces invasive dosage forms, and minimizes the antimicrobial-resistance effect by not unnecessarily exposing other bacteria to antibiotics [70, 71]. Another area of opportunity for surface modification includes body-contacting materials [72]. Surgical devices and biomedical materials could incorporate drug-delivery systems through insertion of hydrophilic groups with hosting drugs capability through ionic interactions, van de Waals, and hydrogen bond.

The effort should focus mainly on three aspects. First of all, improving the treatment of the complication (treatment and administration routes); secondly, enhancing the hydrophilicity (obtaining lubricity) of biomedical devices, improving biocompatibility [73], and reducing protein adhesion [74]; and finally, increasing preventive measures. This latter point may be the most interesting of all because it focuses on prevention [68].

Medical devices used in vivo should satisfy requirements for performance, bio-interaction, and biocompatibility. The understanding of structure-properties relationships in polymers is advanced, so the desired mechanical properties, durability, and functionality can be achieved [75]. Bio-integration is the ideal outcome expected of an artificial implant. This implies that the phenomena that occur at the interface between the implant and host tissues do not induce any deleterious effects such as chronic inflammatory response or formation of unusual tissues [76].

The most interesting methods to modify a polymer for biomedical purposes are plasma and high energies, (Fig. 4) due to simultaneous sterilization of the material provided by the method [75] and no need of chemical initiators that could represent a biocompatibility problem. It is possible to change many properties with this kind of method (Table 1). Surface treatments can be broadly categorized as functionalization, derivatization, polymerization, and mechanical or surface architecture modification.

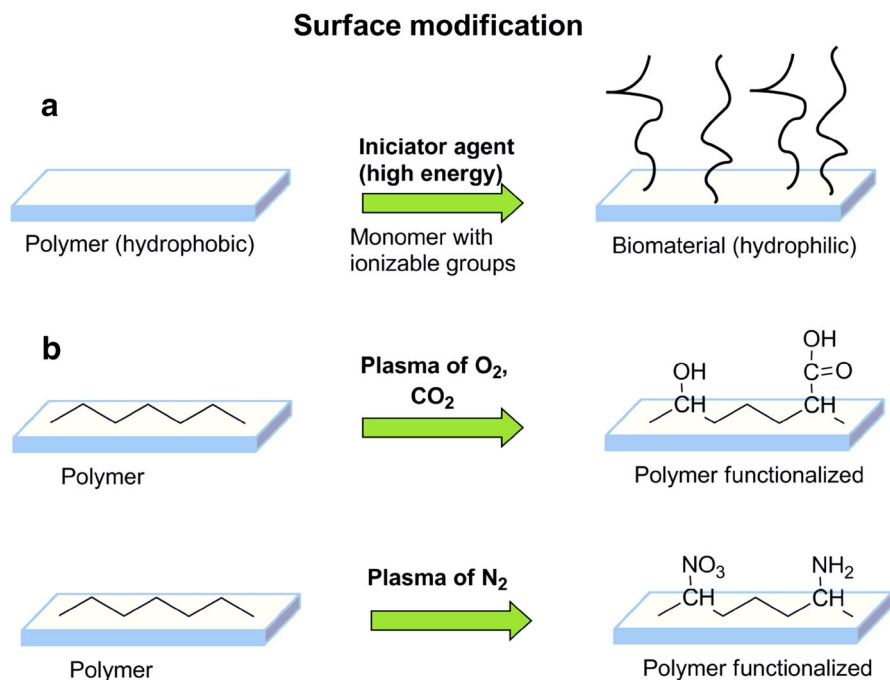


Fig. 4 Surface modification of polymers using ionizing radiation: gamma rays, UV, and electrons (a). Functionalization using plasma with different agents (b)

Table 1 Surface modification of polymer materials

Physically	Physical adsorption; Langmuir–Blodgett films
Chemically	Alkaline or acid-etching oxidation, e.g., through ozone; other chemical transformations
Physico-chemically	Photo activation (UV); corona treatment; treatment with electron or ion irradiation; laser treatment, gamma irradiation; plasma treatment

Dozens of review articles have been reported about surface-modified materials trying to provide a possible solution to biocompatibility and drug release [77]. Materials such as poly (acrylonitrile butadiene styrene) (ABS), silicone rubber (SR), PE [78], PP, and polyurethanes (PU) [79, 80] have been functionalized grafting organic compounds with ionizable groups [e.g., poly(carboxylic acids), poly(*N,N*-diakyl aminoethyl methacrylate) [81], chitosan, etc.] in order to host anti-inflammatory drugs or antimicrobials such as ibuprofen, sodium diclofenac (bacteriostatic), naproxen, vancomycin, or for biomolecule immobilization (enzymes) [82, 83]. Several reports mention that inclusion of poly(ethylene oxide) or poly(ethylene oxide)-acrylic acid mix on catheters surface [84] present a reduction in bacterial adhesion caused for negatively charged surface [85]. On the other hand, fabrication of surfaces with positive charge results in broad-spectrum antimicrobial

Infections catheter-associated

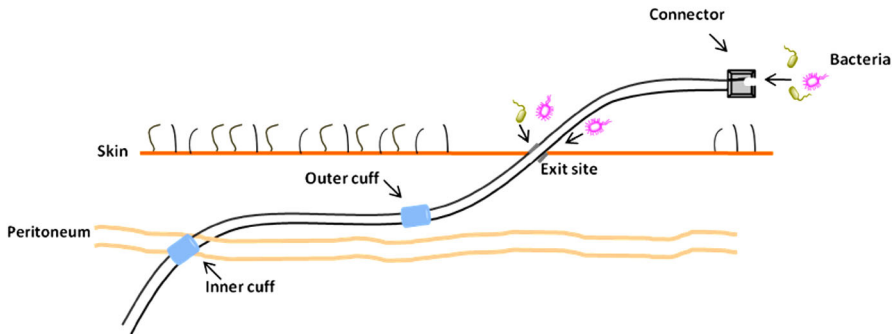


Fig. 5 Infection sites in an implanted urinary catheter. Bacteria can gain access to the peritoneal cavity either by contaminating the connector and the catheter lumen, or by migration from the skin exit site down the catheter track through the tissue

activity [86, 87]. Although the mechanism of action is still subject of debate, the general consensus is that the positive charge disrupts the lipid membrane of microbes. Polysaccharides such as chitosan and poly(4-vinylpyridine) show this activity due to the high nitrogen content of the polymer creating a cationic surface.

5.1.1 Catheters

A polymeric implant is another type of application (probes, prosthetic valves, and catheters). The infection process starts in the implant site; there, the bacteria slowly grow and the antimicrobial hardly gets there, mainly when drugs are intravenously administered or by pills. The cell-adhesion profiles depend of surface architecture and roughness of implants [88]. There are studies that indicate the existence between cell adhesion and polymer surface; the bacteria adhesion occurs mainly when the polymer has a hydrophobic surface [89, 90]. Complications associated with catheters are very common around the world (450,000 cases per year in the USA alone) and the direct costs amount to over a billion dollars [91]. The main reason for the infection is due to adhesion of (Fig. 5) *Escherichia coli*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, and *Staphylococcus aureus* [92, 93]. Avoiding and solving this problem when it occurs is very important in preventing complications that could cause a patient's death.

5.1.2 Coating with Shape-Memory Polymers

Temperature-sensitive polymers, and more specifically shape-memory polymers, have been used in the preparation of minimally invasive surgery medical devices. The unique properties of these materials allow the introduction of the medical device in a compressed form followed by expansion once it is located in the desired place by minimally invasive surgery procedures [68]. Materials such as guidewires,

stents, and others biomedical metallic materials have been surface-modified using an exterior coating method with poly(tetrafluoroethylene) (PTFE) or a hydrophilic polymer to reduce friction and simultaneously provide the necessary properties for a guidewire to negotiate a tortuous ureter path [94].

The chemical and physical characterization of biomaterials generally focus on the structure and properties of the polymer matrix, however, in the case of surface-modification polymers, the characterization techniques focuses mainly on surface functional groups, functional layer thickness, roughness, etc. Roughness is a very important factor to analyze in biomaterials because it is intrinsically related to bacterial adhesion [88].

The three most commonly used surface composition characterization techniques are ATR-FTIR, XPS, and SEM (Table 2); each with different penetration depths. Cell adhesion and toxicity tests with some cell (biocompatibility) are necessary to know if materials have toxic effects [95].

5.1.3 Graft Sutures

Suture is a fiber or fibrous structure attached to a metallic needle [96], mainly employed in surgery procedures as biomaterial device, used to ligate blood vessels and hold tissues together [97]. They can be classified according to the origin of the materials which they are made of (natural or synthetic), the permanence of the material in the body (absorbable or non-absorbable) and the construction process (braided, monofilament) [98, 99]. Suture materials should satisfy specific requirements: easy to handle, elicit minimal tissue reaction, do not support bacterial growth, possess high tensile strength, easy to sterilize, hypoallergenic properties, and do not induce carcinogenic action [97].

Table 2 Biomedical-related surface properties with corresponding measuring methods

Surface characteristics	Methods
Geometry: roughness, topography, specific surface, layer thickness	Profilometry, field emission, REM, AFM, interface microscopy-adsorption isotherms, BET surface area, pore radius distribution
Surface energy: wettability (specially; hydrophilicity)	Contact angle geometry; for biomaterials, mainly the captive bubble method is used
Physical characteristics: adsorption, scratch resistance, other mechanical, electric and optical characteristics, adhesion	Adhesion test after cross-hatch cut, and/or thermo test, permeation measurements, elastic characteristics; for diagnostic purposes; refractive index and fluorescence background radiation
Chemical composition: surfaces and thin layer, chemical functionality of surfaces	FTIR-ATR, IR microscopy and spectroscopy, ESCA-imaging, AES/SAM, fluorescence spectrometry, MALDI-TOF-SIMS
Biological characteristics: biocompatibility, cell adhesion, specific/non-specific, protein adsorption	Growth and toxicity tests with various cells, protein adsorption with IR and fluorescence labeling

In general terms the most important requirements of sutures materials are physical and mechanical properties, biocompatibility and antimicrobial nature [96]; in this sense, some materials currently marketed may become fallible and, as a result, multiple side-infections related to suturing procedures occur in a certain percentage of the patients [100]. This raises the need to develop or modify the existing suture devices in order to make them able to acquire antimicrobial activity analogous to the drug design, either by coating [101] or grafting pristine sutures with antimicrobial polymers and/or containing functional groups capable to load or adhere antimicrobial drugs onto the surface of the modified suture (Fig. 6).

Most commonly, reports for grafting sutures employs ^{60}Co as γ -radiation source (Fig. 7). Radiation grafting has proved to be a very effective technique to get desirable properties onto a polymeric material without any consideration of the shape of the material [102].

The irradiated materials may retain most of their original characteristics and also acquire additional properties of the grafted moiety; the structure, in some cases, changes during the modification process, depending on the nature and the amount of monomer grafted [103, 104]. It is true that the radiation-grafting technique may have limitations to generate biomedical devices because it produces changes not only in the biomaterial surface but throughout the polymer matrix, which can lead to undesirable changes in the structure and properties of the device [105]. In other cases, the use of ionizing radiation provides the energy required for activation of molecules in the material that under other conditions cannot be achieved by the lack of reactive groups.

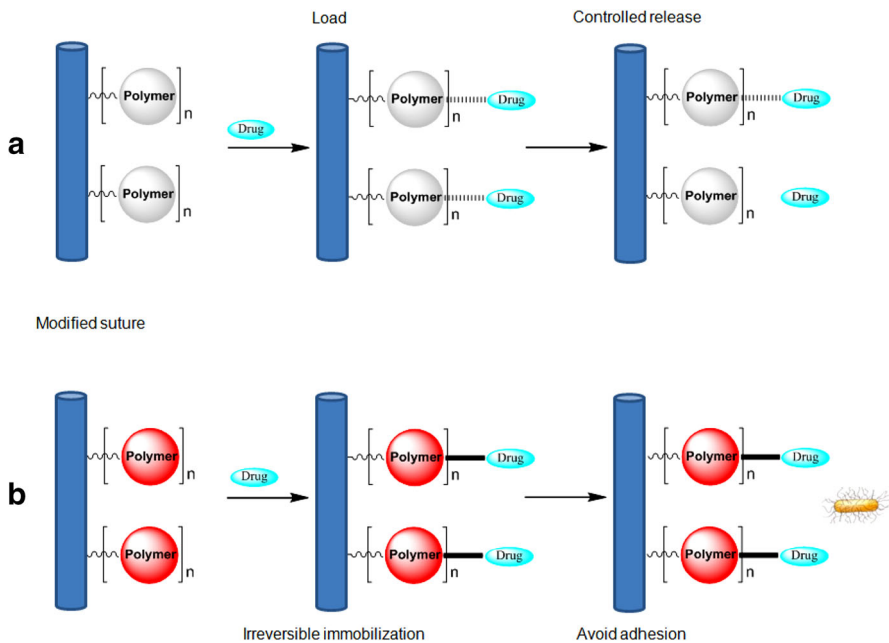


Fig. 6 Electrostatic load-release (a) and covalent immobilization (b) of drugs on modified sutures

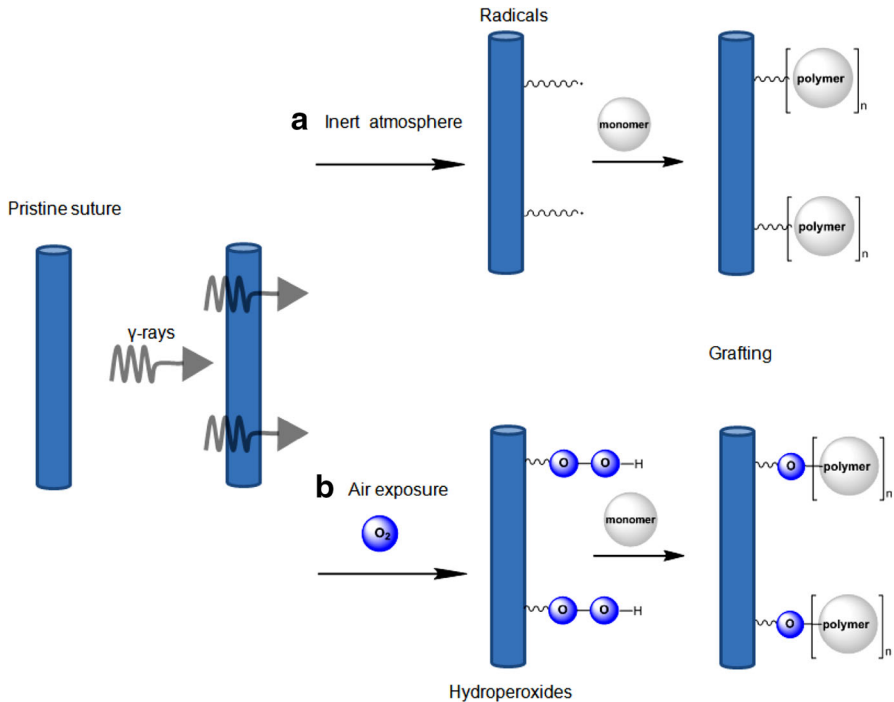


Fig. 7 Suture γ -radiation grafting: **a** direct irradiation and **b** pre-irradiation grafting method

Some examples of PP grafting matrix are described below [102, 104, 106]:

PP-*g*-PAN and PP-*g*-PAAc: Acrylic acid is one of the most popular monomers that have been grafted onto different polymeric matrices and its polymer or copolymers with pH-sensitive response have the capability to undergo further chemical reaction to produce new functional groups [4]. The grafting percentage of AAc onto PP films by pre-irradiation method was increased as a function of reaction time and reaction temperature [14].

Due to the inherent reactivity of the acrylic acid, homopolymer formation is the main polymerization reaction when radiation-grafting technique is used. Efforts have been made to obtain carboxylic acids' high-content surfaces without compromising the sutures' physical properties.

The grafting polymerization using pre-irradiation technique of acrylonitrile (AN) onto PP monofilament leads to an increase in tenacity up to a graft level of 5 % [104]. Subsequent hydrolysis is an effective way to introduce carboxylic groups into the monofilament. The transformation of nitrile groups into carboxylic groups proceeds under sodium hydroxide conditions to achieve PP-*g*-AAc, as this reaction is necessary for loading the drug; the hydrolysis leads to a considerable loss of mechanical strength in the grafted suture. This approach produces a suture with carboxyl functionality PP-*g*-AAc of 62 % or about 0.25 mmol/g, which is enough for subsequent antimicrobial drug immobilization [102, 106].

PP-g-PVIm: Here, sutures were prepared by the simultaneous radiation grafting of 1-vinylimidazole (VIm) onto PP monofilament with results around 5–20 %. The tenacity slightly decreases, whereas the elongation augments with the increment in the degree of grafting.

The grafted suture has reasonably good water uptake. The PP-g-PVIm grafting was immobilized with an antimicrobial drug, ciprofloxacin. The modified suture releases the drug over a period of 4–5 days, the same period of time that the material showed antimicrobial activity in vitro against *Escherichia coli* [107].

PP-g-PAAc and PP-g-PGMA: Recently, our investigation group developed separately grafting AAc and glycidyl methacrylate, GMA onto PP sutures applying γ -ray pre-irradiation oxidative method under various experimental conditions, therefore a different range of grafting was obtained (GMA: 25–800 %, AAc: 9–454 %). Synthesis and antimicrobial activity from this study was: (a) with PP-g-AAc load and release of vancomycin drug, here only ionic interactions are involved and (b) the irreversible covalent immobilization of the drug onto PP-g-GMA via the opening ring of the epoxy groups, then, the alcohol oxidation to the aldehyde, which reacts with the amino groups of the vancomycin and finally to the reductive amination of the copolymer. In both cases, antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* was corroborated [103].

5.2 Biosensors

Sensors are transducers that detect changes or events in the environment to produce an outcome, i.e., have the feature to convert one sort of energy (signal) to another, generally into an electrical signal. The advantage of sensors against chemical analysis techniques results from the fact that they are specialized, small size, portable, and inexpensive devices that are suitable for in situ analysis and real-time monitoring of chemical and physical parameters [108].

Within the different types of sensors used today, biosensors have gained importance and interest in the scientific community due to their performance and application possibilities for knowledge and monitoring of biological processes. Biomedical sensors acquire signals thanks to a bioreceptor (biological recognition element), representing biomedical variables or phenomena and transform them into electrical signals. These kinds of sensors have an interface between a biologic part and an electronic system; thus both parts must function in such a way that do not change or affect adversely the systems. Table 3 shows different types of sensors according to its interface. In the last years, these sort of sensors have been defined as biosensors.

A variety of sensors can be applied for biomedical purposes; it is possible to classify them into two wide groups according to the transduction principles involved. Table 4 shows the two groups of sensors.

The sensors with physical structure can measure the changes in electrical and optical phenomena inside the human body, e.g., quantify pressure, blood flow, corporal temperature, muscular stretching, and bone growth [108]. On the other hand, although chemical sensors can be applied to measure these changes too, they are particularly useful for detecting, quantifying, and monitoring the presence of

Table 3 Types of sensors (interface)

Non-contacting (non-invasive)
Skin surface (contacting)
Indwelling (minimally invasive)
Implantable (invasive)

Table 4 General classification of sensors (biomedical application)

Physical structure	Chemical structure
Mechanical	Electrochemical
Electric	Photometric
Thermal	Bioanalytic
Optical	Gas
Geometric	Physical chemical methods
Hydraulic	

different elements or compounds in specific concentrations, as well as for determining the activity and interaction with other elements inside a determined biological process to generate a possible diagnosis and therapy [109].

The materials to design and develop biosensors have been changing over time. One of the main problems faced by the biosensor technology is the rejection of the device by biological systems [110]. Thus, efforts have been focused to provide different materials that permit the correct integration between systems (biocompatibility). Moreover, it is well known that sensor performance can be modified by the interaction with biological systems. The degradation due to the exposition to biological matter is related to the type of sensor. In the case of internal sensors (inside the body) degradation degree is faster and, as a consequence, the performance would be decreased and the structure-design will be compromised. Biomedical sensors should have a flexible base structure capable of deforming and adapting to body form. The latest research has been testing and developing biocompatible polymers with excellent mechanical properties. The principal biomedical applications are generating wound-relief membranes with drug delivery [111], adhesives for biological implants, sensor skin support [112], cartilage and artificial meniscus [113], and eye-drop lubricant and fibers [114].

Radiation-induced grafting is presented as an alternative method for functionalization of polymer surfaces to improve biocompatibility of biosensors. Not only can they improve biocompatibility, molecules or polymers sensitive to electrical, magnetic, or chemical changes can be grafted, meaning a higher sensitivity, resistance, and specificity to certain biological processes. Poly(vinyl alcohol) (PVA) is one of the polymers used for this purpose. It is both water-soluble and flexible, characteristics that increase biocompatibility and mechanical resistance, respectively. Another polymer is PS, which excellent biocompatibility, low permeability, non toxicity, has good adsorption, mechanical, and chemical resistance. All of these features make polystyrene a candidate for use as a base for immobilizing enzymes [115] and drug delivery [116]. PMMA is another biomedical material that is

resistant to inorganic solvents, has good optical capacity (92 % transparency), a high rate of refraction and biocompatibility. A common application is for intra-ocular lenses, dental prosthesis [114], thin films, electronic skin devices, and support [112].

Other materials with the possibility of being grafted for sensor applications are conductive polymers (CP). Unless the knowledge about the amorphous structure on polymers and classified like electrical isolators, the CP have conducting properties achieved by incorporation of small concentrations of conducting materials (doping) or by inclusion of conjugated π electrons systems [117]. In some cases, CP let a good flow of electrons closing to conductivity values of some metals ($>10^3$ S/cm). Polymeric materials with conductive properties gather structural physical–chemical characteristics inherent to polymers with electrical conductivity of metals [118]. One of the most used conductive polymers is polypyrrole (PPy) due to its characteristics of high conductivity, biocompatibility, oxide-reduction activity, ductility, possibility of surface modification [119], capability to form thin films [120], and corrosion protection [121]. Grafting polypyrrole molecules onto different substrates generates materials with applications in organic electronic devices [121], rechargeable batteries, light emission diodes (LED) [118], electrochemical sensors [121], thin films [119], synthetic fibers, and protection shields on semiconductors [120]. Another CP is the polyaniline (PANI). Chemical and thermal stability, controllable conductivity, high conductivity in terms of frequency, electromagnetic shield interference and microwave absorption [122] are their common characteristics, and are usually used to fabricate low-cost photovoltaic panels, high-performance batteries [119], organic volatile compound detectors [123], and organic electronic circuits [124]. Another material is the polythiophene (PT), with properties like biocompatibility, possibility of chemical modification, high conductivity, and stability, being one of the early organic materials used in the electronic industry, like FET transistors [125] and semiconductor films [126]. All of these materials modify their conductive properties through increasing or decreasing the electrical resistance based upon reactions of oxide-reduction.

5.3 Grafting Polymer Matrixes for Cell and Tissue Cultivation

Another important application for radiation grafting technique is the modification of biomaterials to enhance or lighten-up interactions with living tissues. The surface of the biomaterial comes in contact with the living tissues, thus the initial response of the body towards a biomaterial depends on its characteristics. Hence, proper designing and/or modification of the surface is of considerable importance for enhanced compatibility of the biomaterial. In the tissue compatibility case, two types of reactions can occur: inflammation and immunogenicity, but in the blood compatibility the fastest reaction is often thrombogenicity. The inevitable inflammation in the tissue compatibility occurs around the implanted material and its function is to allow elimination of dead cell debris and further tissue repair. A material of optimal biocompatibility should not increase the intensity and duration to the basic response, nor prevent the tissue repair. The interactions between blood and a polymer surface depend on various parameters determined by the structure

(e.g., crystallinity, molecular conformation, roughness, rigidity, and degradation), composition (e.g., chemical group associated with the hydrophilic/hydrophobic balance, type of electrical charge, ionizable groups, and micro-domains), and dimensions (e.g., surface area and size) of the material. Grafting several molecules on the biomaterial surface allows us to modify these parameters and characteristics in order to promote tissue growth and, as a consequence, the acceptance of the polymeric material by living tissue and biocompatibility. These reactions are generally different for each material, but at the design and synthesis of a polymer for biomedical use, these parameters must be taken into account [127, 128].

Current approaches are giving considerable efforts in providing niche theories and solid bases considering a pore-size perspective ranging from nano to micrometer range, trying to establish a direct connection with cell growth. In this context, several works are being carried out considering the development of scaffolds with well-defined pore size and distribution [129, 130]. Apart from a size perspective, grafting of biomolecules of biomedical interest may also be directed towards functionalization of surfaces and polymers that were seek for site specific delivery, provide biological affinity, among other properties. From a developmental point of view, several modifications may be carried out on a surface or backbone level for improving biological affinity [131–133]. Within this perspective, several potential biomolecules may be grafted onto polymeric matrixes, also along polymer structure, including proteins [131–134], growth factors [135], among other biomolecules of interest.

A highlighted and renowned application for grafted polymer and grafted polymer matrices is related to cell and tissue cultivation, whereas grafting of biological substances or other bioactive compounds onto polymer substrates has been proven effective towards controlling important parameters for cell growth and tissue development, which may somehow modulate cell affinity and therefore provide control over the process. Thus, when it comes to tissue engineering or cell cultivation, lots of attention has been driven towards the development of smart matrices capable of promoting cell attachment and adhesion and cell growth [136–139].

Advanced systems comprise stimuli-responsive materials, e.g., thermoresponsive matrices [135], which may modulate cell affinity as a function of temperature. In practical terms, these systems allow cell cultivation with adequate adherence by providing a suitable microenvironment for cell and tissue growth, and when appropriate, changes in temperature lead to complete cell detachment, which is adequate for quick tissue removal, without requiring direct handling.

6 Conclusions and Remarks

In terms of relevance, the contribution of polymer grafting to the advancement of materials science is well established, as it unraveled novel applications for conventional materials as a result of the responsive or tunable properties added to the products through the grafting process. Within this context, this chapter detailed the state of the art of polymer grafting, by means of high-energy irradiation,

including fundamental aspects of synthesis and characterization, with focus on the functionalization of surfaces for biomedical applications.

Three techniques are currently available for the development of grafted polymers or functionalization of surfaces with stimuli-responsive polymers by the use of high-energy irradiation, known as the pre-irradiation method, pre-irradiation oxidative method, and the direct method. Such techniques lead to distinct grafting and homopolymer formation yields and require different experimental parameters or conditions to be applied. Thus, the selection of the method should rely on the characteristics of the monomer or functional group, and the polymer itself, as well as the desired properties to be achieved.

Radiation-grafting has advantages over conventional methods, including the lack of a needed catalyst or additives to initiate the reaction, and usually, no changes of the mechanical properties with respect to the pristine polymeric matrix are observed. In addition to these characteristics, irradiation may allow simultaneous sterilization of the systems, depending upon the irradiation dose.

Finally, some applications of grafted polymers and grafted polymer-based materials were described including the development of graft biomaterials for drug delivery, graft sutures, and for use as biosensors. The main advancement provided by the technique towards biomaterial development concerns the possibility to originate materials capable of responding to biological or microenvironmental changes, without the need for an external interference. In terms of drug delivery as an example, the benefits arise as low doses of medicines may be administered in longer periods of time with less toxicity as a consequence. On this account, future perspectives abound as novel possibilities and functionalized materials are created continuously in the search to solve issues regarding drawbacks of polymers or polymer-based materials.

Acknowledgments The authors thank M. L. Escamilla, A. A. Ramírez, M. Cruz, and B. Leal from ICN-UNAM for their technical assistance. This work was supported by DGAPA-UNAM Grant IN200714.

References

1. Mulder K, Knot M (2001) A history of systems development and entrenchment. *Technol Soc* 23:265–286. doi:[10.1016/S0160-791X\(01\)00013-6](https://doi.org/10.1016/S0160-791X(01)00013-6)
2. Odian G (2004) *Principles of polymerization*, 4th edn. Wiley, New Jersey. ISBN 0-471-27400-3
3. Bhattacharya A, Misra BN (2004) Grafting: a versatile means to modify polymers: techniques, factors and applications. *Prog Polym Sci* 29:767–814. doi:[10.1016/j.progpolymsci.2004.05.002](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.05.002)
4. Bucio E, Burillo G (2009) Radiation-induced grafting of sensitive polymers. *J Radioanal Nucl Chem* 280:239–243. doi:[10.1007/s10967-009-0505-9](https://doi.org/10.1007/s10967-009-0505-9)
5. Chapiro A (1962) *Radiation chemistry of polymeric systems*. Interscience Publishers, New York
6. Hadjichristidis N, Pispas S, Pitsikalis M, Iatrou H, Lohse DJ (2002) *Encyclopedia of polymer science and technology*. Graft Copolymers chapter. Wiley, New York. doi:[10.1002/0471440264.pst150](https://doi.org/10.1002/0471440264.pst150)
7. Stevens M (1999) *Polymer chemistry. An Introduction*, 3rd edn. Oxford University Press, New York. ISBN 0-19-512444-8
8. Zdyrko B, Luzinov I (2011) Polymer brushes by the “grafting to” method. *Macromol Rapid Commun* 32:859–869. doi:[10.1002/marc.201100162](https://doi.org/10.1002/marc.201100162)

9. Berger S, Synytska A, Ionov L, Eichhorn KJ, Stamm M (2008) Stimuli-responsive bicomponent polymer Janus particles by “grafting from”/“grafting to” approaches. *Macromolecules* 41:9669–9676. doi:[10.1021/ma802089h](https://doi.org/10.1021/ma802089h)
10. El-Sayed AH, Ishigaki I, Okamoto J (1981) Radiation grafting of acrylic acid onto fluorine-containing polymers. I. Kinetic study of preirradiation grafting onto poly(tetrafluoroethylene). *J Appl Polym Sci* 26:3117–3124. doi:[10.1002/pol.1984.170220309](https://doi.org/10.1002/pol.1984.170220309)
11. Fijiki K, Tsubokawa N, Sone Y (1990) Radical grafting from carbon black. Graft copolymerization of vinyl monomers initiated by azo groups introduced onto carbon black surface. *Polym J* 22:661–670. doi:[10.1295/polymj.22.661](https://doi.org/10.1295/polymj.22.661)
12. Kato K, Uchida E, Kang E-T, Uyama Y, Ikada Y (2003) Polymer surface with graft chains. *Prog Polym Sci* 28:209–259. doi:[10.1016/S0079-6700\(02\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(02)00032-1)
13. Chapiro A (1964) Radiation chemistry of polymers, basic mechanisms in the radiation chemistry of aqueous media. *Radiat Res Suppl.* 4:179–191
14. Ramírez-Fuentes YS, Bucio E, Burillo G (2007) Radiation-induced grafting of *N*-isopropylacrylamide and acrylic acid onto polypropylene films by two step method. *Nucl Instrum Methods B* 265:183–186. doi:[10.1016/j.nimb.2007.08.046](https://doi.org/10.1016/j.nimb.2007.08.046)
15. Hanh TT, Huy HT, Hien NQ (2015) Pre-irradiation grafting of acrylonitrile onto chitin for adsorption of arsenic in water. *Radiat Phys Chem* 106:235–241. doi:[10.1016/j.radphyschem.2014.08.004](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2014.08.004)
16. Tsoufanidis N (1995) Measurement and detection of radiation, 2nd edn. Taylor & Francis, Missouri. ISBN 1-56032-317-5
17. Leroy C, Rancoita P-G (2009) Principles of radiation interaction in matter and detection, 2nd edn. World Scientific Publishing, Massachusetts. ISBN 9789812818270
18. Kimura Y, Chen J, Asano M, Maekawa Y, Katakai R, Yoshida M (2007) *Nucl Instrum Methods B* 263:463–467. doi:[10.1016/j.nimb.2007.07.010](https://doi.org/10.1016/j.nimb.2007.07.010)
19. Mandal DK, Bhunia H, Bajpai PK, Chaudharib CV, Dubeyb KA, Varshney L (2016) Radiation-induced grafting of acrylic acid onto polypropylene film and its biodegradability. *Radiat Phys Chem* 123:37–45. doi:[10.1016/j.radphyschem.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.02.011)
20. Nasef MM, Güven O (2012) Radiation-grafted copolymers for separation and purification purposes: status, challenges and future directions. *Prog Polym Sci* 37:1597–1656. doi:[10.1016/j.progpolymsci.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.07.004)
21. Alvarez-Lorenzo C, Bucio E, Burillo G, Concheiro A (2010) Medical devices modified at the surface by Gamma-ray grafting for drug loading and delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 7:173–185. doi:[10.1517/17425240903483174](https://doi.org/10.1517/17425240903483174)
22. Dennis GR, Garnett JL, Zilic E (2003) Cure grafting—a complementary technique to preirradiation and simultaneous processes? *Radiat Phys Chem* 67:391–395. doi:[10.1016/S0969-806X\(03\)00073-2](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(03)00073-2)
23. Desmet G, Takács E, Wojnárovits L, Borsa J (2011) Cellulose functionalization via high-energy irradiation-initiated grafting of glycidyl methacrylate and cyclodextrin immobilization. *Radiat Phys Chem* 80:1358–1362. doi:[10.1016/j.radphyschem.2011.07.009](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2011.07.009)
24. Magaña H, Palomino K, Cornejo-Bravo JM, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Bucio E (2015) Radiation-grafting of acrylamide onto silicone rubber films for diclofenac delivery. *Radiat Phys Chem* 107:164–170. doi:[10.1016/j.radphyschem.2014.10.011](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2014.10.011)
25. Gupta B, Jain R, Anjum N, Singh H (2006) Preirradiation grafting of acrylonitrile onto polypropylene monofilament for biomedical applications: I. Influence of synthesis conditions. *Radiat Phys Chem* 75:161–167. doi:[10.1016/j.radphyschem.2005.04.003](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2005.04.003)
26. Meléndez-Ortiz HI, Varca GHC, Lugão AB, Bucio E (2015) Smart polymers and coatings obtained by ionizing radiation: synthesis and biomedical applications. *OJP Chem* 5:17–33. doi:[10.4236/ojpchem.2015.53003](https://doi.org/10.4236/ojpchem.2015.53003)
27. Hoffman AS, Stayton PS, Bulmus V, Chen G, Chen J, Cheung C (2000) Really smart bioconjugates of smart polymers and receptor proteins. *J Biomed Mater Res* 52:577–586. doi:[10.1002/1097-4636\(20001215\)](https://doi.org/10.1002/1097-4636(20001215))
28. Klier J, Scranton AB, Peppas NA (1990) Self-associating networks of poly(methacrylic acid-glycol). *Macromolecules* 23:4944–4949. doi:[10.1021/ma00225a011](https://doi.org/10.1021/ma00225a011)
29. Osada Y (1987) Conversion of chemical into mechanical energy by synthetic polymers (chemomechanical systems). *Adv Polym Sci* 82:1–46. doi:[10.1007/BFb0024041](https://doi.org/10.1007/BFb0024041)
30. Richardson MJ (1989) Thermal analysis. In: Allen G, Bevington JC (eds) *Comprehensive polymer science and supplements*. Pergamon, Amsterdam, pp 867–901. doi:[10.1016/B978-0-08-096701-1.00036-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-096701-1.00036-7)

31. Li Z, Tang M, Dai J, Wang T, Bai R (2016) Effect of multiwalled carbon nanotube-grafted polymer brushes on the mechanical and swelling properties of polyacrylamide composite hydrogels. *Polymer* 85:67–76. doi:[10.1016/j.polymer.2016.01.025](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.01.025)
32. Meléndez-Ortiz HI, Bucio E, Isoshima T, Hara M (2010) Surface characterization of binary graft copolymers (PP-g-DMAEMA)-g-NIPAAm and (PP-g-4VP)-g-NIPAAm by using SEM and AFM. *Smart Coat Book Ref Am Chem Soc Publ* 1050:107–120. doi:[10.1021/bk-2010-1050.ch008](https://doi.org/10.1021/bk-2010-1050.ch008)
33. Wu F, Zhang S, Chen Z, Zhang B, Yang W, Liu Z, Yang M (2016) Interfacial relaxation mechanisms in polymer nanocomposites through the rheological study on polymer/grafted nanoparticles. *Polymer* 90:264–275. doi:[10.1016/j.polymer.2016.03.034](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.03.034)
34. Percot A, Zhu XX, Lafleur M (2000) A simple FTIR spectroscopic method for the determination of the lower critical solution temperature of *N*-isopropylacrylamide copolymers and related hydrogels. *J Polym Sci Part B: Polym Phys* 38:907–915. doi:[10.1002/\(SICI\)1099-0488\(20000401\)38:7<907:AID-POLB1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0488(20000401)38:7<907:AID-POLB1>3.0.CO;2-5)
35. Kwan S, Marić M (2016) Thermoresponsive polymers with tunable cloud point temperatures grafted from chitosan via nitroxide mediated polymerization. *Polymer* 86:69–82. doi:[10.1016/j.polymer.2016.01.039](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.01.039)
36. Mutalik S, Suthar NA, Managuli RS, Shetty PK, Avadhani K, Kalthur G, Kulkarni RV, Thomas R (2016) Development and performance evaluation of novel nanoparticles of a grafted copolymer loaded with curcumin. *Int J Biol Macromol* 86:709–720. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2015.11.092](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.11.092)
37. Wyart Y, Georges G, Deumié C, Amra C, Moulin P (2008) Membrane characterization by optical methods: ellipsometry of the scattered field. *J Membr Sci* 318:145–153. doi:[10.1016/j.memsci.2008.02.039](https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.02.039)
38. Wu Q, Wu B (1995) Study of membrane morphology by image analysis of electron micrographs. *J Membr Sci* 105:113–120. doi:[10.1016/0376-7388\(95\)00055-H](https://doi.org/10.1016/0376-7388(95)00055-H)
39. Rieger J (2001) The glass transition temperature T_g of polymers—comparison of the values from differential thermal analysis (DTA, DSC) and dynamic mechanical measurements (torsion pendulum). *Polym Test* 20:199–204. doi:[10.1016/S0142-9418\(00\)00023-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9418(00)00023-4)
40. Gu H, Wang C, Gong S, Mei Y, Li H, Ma W (2016) Investigation on contact angle measurement methods and wettability transition of porous surfaces. *Surf Coat Technol* 292:72–77. doi:[10.1016/j.surfcoat.2016.03.014](https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.03.014)
41. Letellier P, Mayaffre A, Turmine M (2007) Drop size effect on contact angle explained by nonextensive thermodynamics. Young's equation revisited. *J Colloid Interface Sci* 314:604–614. doi:[10.1016/j.jcis.2007.05.085](https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.05.085)
42. Kalia S, Sabaa MW (2013) Polysaccharide based graft copolymers. Springer, Berlin, Heidelberg. doi:[10.1007/978-3-642-36566-9_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-36566-9_2)
43. Ferraz CC, Varca GHC, Ruiz JC, Lopes PS, Mathor MB, Lugão AB, Bucio E (2014) Radiation-grafting of thermo- and pH-responsive poly(*N*-vinylcaprolactam-co-acrylic acid) onto silicone rubber and polypropylene films for biomedical purposes. *Radiat Phys Chem* 97:298–303. doi:[10.1016/j.radphyschem.2013.12.027](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2013.12.027)
44. Pathania D, Sharma R (2012) Synthesis and characterization of graft copolymers of methacrylic acid onto gelatinized potato starch using chromic acid initiator in presence of air. *Adv Mater Lett* 3:136–142. doi:[10.5185/amlett.2011.829](https://doi.org/10.5185/amlett.2011.829)
45. Zhang J, Peppas NA (2000) Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive poly (methacrylic acid)/poly(*N*-isopropylacrylamide) interpenetrating polymeric networks. *Macromolecules* 33:102–107. doi:[10.1021/ma991398q](https://doi.org/10.1021/ma991398q)
46. Tsukasa S, Kazutaka K, Takaki S, Tomoo S (1998) UCST and LCST behavior in polymer blends containing poly (methyl methacrylate-stat-styrene). *Polymer* 39:773–780. doi:[10.1016/S0032-3861\(97\)00339-X](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(97)00339-X)
47. Bucio E, Burillo G (2007) Radiation grafting of pH and thermosensitive *N*-isopropylacrylamide and acrylic acid onto PTFE films by two-steps process. *Radiat Phys Chem* 76:1724–1727. doi:[10.1016/j.radphyschem.2007.02.109](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2007.02.109)
48. Hoffman AS (2013) Stimuli-responsive polymers: biomedical applications and challenges for clinical translation. *Adv Drug Deliv Rev* 65:10–16. doi:[10.1016/j.addr.2012.11.004](https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.11.004)
49. Peppas NA, Hilt JZ, Khademhosseini A, Langer R (2006) Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Adv Mater* 18:1345–1360. doi:[10.1002/adma.200501612](https://doi.org/10.1002/adma.200501612)
50. Zhou L, Yuan W, Yuan J, Hong X (2008) Preparation of double-responsive SiO₂-g-DMAEMA nanoparticles via ATRP. *Mater Lett* 62:1372–1375. doi:[10.1016/j.matlet.2007.08.057](https://doi.org/10.1016/j.matlet.2007.08.057)

51. Bignotti F, Penco M, Sartore L, Peroni I, Mendichi R, Casolaro M, D'Amore A (2000) Synthesis, characterization and solution behavior of thermo- and pH-responsive polymers bearing L-leucine residues in the side chains. *Polymer* 41:8247–8256. doi:[10.1016/S0032-3861\(00\)00177-4](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00177-4)
52. Burillo G, Bucio E, Arenas E, Lopez GP (2007) Temperature and pH sensitive swelling behavior of binary DMAEMA/4VP grafts on polypropylene films. *Macromol Mater Eng* 292:214–219. doi:[10.1002/mame.200600394](https://doi.org/10.1002/mame.200600394)
53. Bucio E, Burillo G, Adem E, Coqueret X (2005) Temperature sensitive behavior of poly(*N*-isopropylacrylamide) grafted onto EB-irradiated polypropylene. *Macromol Mater Eng* 290:745–752. doi:[10.1002/mame.200500074](https://doi.org/10.1002/mame.200500074)
54. Adem E, Avalos-Borja M, Bucio E, Burillo G, Castellon FF, Cota L (2005) Surface characterization of binary grafting of AAC/NIPAAm onto poly(tetrafluoroethylene) (PTFE). *Nucl Instrum Methods B* 234:471–476. doi:[10.1016/j.nimb.2005.02.009](https://doi.org/10.1016/j.nimb.2005.02.009)
55. Yan L, Zhu Q, Kenkare PU (2000) Lower critical solution temperature of linear PNIPA obtained from a Yukawa potential of polymer chains. *J Appl Polym Sci* 78:1971–1976. doi:[10.1002/1097-4628\(20001209\)78:11<1971:AID-APP170>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-4628(20001209)78:11<1971:AID-APP170>3.0.CO;2-P)
56. Feil H, Bae YH, Feijen J, Kim SW (1993) Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of *N*-isopropylacrylamide copolymers. *Macromolecules* 26:2496–2500. doi:[10.1021/ma00062a016](https://doi.org/10.1021/ma00062a016)
57. Heskins M, Guillet JE (1969) Solution properties of poly(*N*-isopropylacrylamide). *J Macromol Sci Chem* 2:1441–1455. doi:[10.1007/s00396-012-2694-y](https://doi.org/10.1007/s00396-012-2694-y)
58. Grinberg VY, Dubovik AS, Kuznetsov DV, Grinberg NV, Grosberg AY, Tanaka T (2000) Studies of the thermal volume transition of poly(*N*-isopropylacrylamide) hydrogels by high-sensitivity differential scanning microcalorimetry. 2. Thermodynamic functions. *Macromolecules* 33:8685–8692. doi:[10.1021/ma000527w](https://doi.org/10.1021/ma000527w)
59. Gil ES, Hudson SM (2004) Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Prog Polym Sci* 29:1173–1222. doi:[10.1016/j.progpolymsci.2004.08.003](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.08.003)
60. Siegel RA (1993) Hydrophobic weak polyelectrolyte gels: studies of swelling equilibria and kinetics. *Adv Polym Sci* 109:233–267. doi:[10.1007/3-540-56791-7_6](https://doi.org/10.1007/3-540-56791-7_6)
61. Tonge SR, Tighe BJ (2001) Responsive hydrophobically associating polymers: a review of structure and properties. *Adv Drug Deliv Rev* 53:109–122. doi:[10.1016/S0169-409X\(01\)00223-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00223-X)
62. Stubbs M, McSheehy PMJ, Griffiths JR (1999) Causes and consequences of acidic pH in tumors: a magnetic resonance study. *Adv Enzyme Regul* 39:13–30. doi:[10.1016/S0065-2571\(98\)00018-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2571(98)00018-1)
63. Bhattacharya A (2000) Radiation and industrial polymers. *Prog Polym Sci* 25:371–401. doi:[10.1016/S0079-6700\(00\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(00)00009-5)
64. Ward MA, Georgiou TK (2011) Thermoresponsive polymers for biomedical application. *Polymers* 3:1215–1242. doi:[10.3390/polym3031215](https://doi.org/10.3390/polym3031215)
65. Yager KG, Barrett CJ (2008) Azobenzene polymers for photonic applications. Wiley, Hoboken. doi:[10.1002/9780470439098.ch1](https://doi.org/10.1002/9780470439098.ch1)
66. Andrade A, Ferreira R, Fabris J, Domingues R (2011) Coating nanomagnetic particles for biomedical applications. In: Fazel-Rezai R (ed) *Biomedical engineering—frontiers and challenges*. InTech, Rijeka. doi:[10.5772/19519](https://doi.org/10.5772/19519)
67. Contreras-García A, Alvarez-Lorenzo C, Taboada C, Concheiro A, Bucio E (2011) Stimuli-responsive networks grafted onto polypropylene for the sustained delivery of NSAIDs. *Acta Biomater* 7:996–1008. doi:[10.1016/j.actbio.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.10.001)
68. Gagliardi M (2012) In vitro haematic proteins adsorption and cytocompatibility study on acrylic copolymer to realize coatings for drug-eluting stents. *Mater Sci Eng C* 32:2445–2451. doi:[10.1016/j.msec.2012.07.020](https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.07.020)
69. Li X, Li P, Saravanan R, Basu A, Mishra B, Lim SH, Su X, Tambyah PA, Leong SS (2014) Antimicrobial functionalization of silicone surfaces with engineered short peptides having broad spectrum antimicrobial and salt-resistant properties. *Acta Biomater* 10:258–266. doi:[10.1016/j.actbio.2013.09.009](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.09.009)
70. Costa F, Carvalho IF, Montelaro RC, Gomes P, Martins MCL (2011) Covalent immobilization of antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces. *Acta Biomater* 7:1431–1440. doi:[10.1016/j.actbio.2010.11.005](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.11.005)
71. Kho K, Cheow WS, Lie RH, Hadinoto K (2010) Aqueous re-dispersibility of spray-dried antibiotic-loaded polycaprolactone nanoparticle aggregates for inhaled antibiofilm therapy. *Powder Technol* 203:432–439. doi:[10.1016/j.powtec.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.06.003)

72. Adal KA, Farr BM (1996) Central venous catheter-related infections: a review. *Nutrition* 12:208–213. doi:[10.1016/S0899-9007\(96\)91126-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(96)91126-0)
73. Ma Z, Mao Z, Gao C (2007) Surface modification and property analysis of biomedical polymers used for tissue engineering. *Colloids Surf B* 60:137–157. doi:[10.1016/j.colsurfb.2007.06.019](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.06.019)
74. Takashima K, Shimomura R, Kitou T, Terada H, Yoshinaka K, Ikeuchi K (2007) Contact and friction between catheter and blood vessel. *Tribol Int* 40:319–328. doi:[10.1016/j.colsurfb.2007.06.019](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.06.019)
75. Oehr C (2003) Plasma surface modification of polymers for biomedical use. *Nucl Instrum Methods B* 208:40–47. doi:[10.1016/S0168-583X\(03\)00650-5](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(03)00650-5)
76. Bilek MMM (2014) Biofunctionalization of surfaces by energetic ion implantation: review of progress on applications in implantable biomedical devices and antibody microarrays. *Appl Surf Sci* 310:3–10. doi:[10.1016/j.apsusc.2014.03.097](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.03.097)
77. Fadeeva E, Truong VK, Stiesch M, Chichkov BN, Crawford RJ, Wang J, Ivanova EP (2011) Bacterial retention on superhydrophobic titanium surfaces fabricated by femtosecond laser ablation. *Langmuir* 27:3012–3019. doi:[10.1021/la104607g](https://doi.org/10.1021/la104607g)
78. Melendez-Ortiz HI, Díaz-Rodríguez P, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Bucio E (2014) Binary graft modification of polypropylene for anti-inflammatory drug-device combo products. *J Pharm Sci* 103:1269–1277. doi:[10.1021/la104607g](https://doi.org/10.1021/la104607g)
79. Buddy D (1995) Polymers: chemical, biological and surface analytical challenges. *Biosens Bioelectron* 10:797–804. doi:[10.1016/0956-5663\(95\)99218-A](https://doi.org/10.1016/0956-5663(95)99218-A)
80. Nowatzki PJ, Koepsel RR, Stoodley P, Min K, Harper A, Murata H, Donfack J, Hortelano ER, Ehrlich GD, Russell AJ (2012) Salicylic acid-releasing polyurethane acrylate polymers as anti-biofilm urological catheter coatings. *Acta Biomater* 8:1869–1880. doi:[10.1016/j.actbio.2012.01.032](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.01.032)
81. Aguilar MR, San Román J (2014) Introduction to smart polymers and their applications. *Smart Polym Appl*. doi:[10.1533/9780857097026.1](https://doi.org/10.1533/9780857097026.1) (chapter 1)
82. Primo GA, Alvarez-Igarzabal CI, Pino GA, Ferrero JC, Rossa M (2016) Surface morphological modification of crosslinked hydrophilic co-polymers by nanosecond pulsed laser irradiation. *Appl Surf Sci* 369:422–429. doi:[10.1016/j.apsusc.2016.02.047](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.02.047)
83. Kingshott P, Wei J, Bagge-Ravn D, Gadegaard N, Gram L (2003) Covalent attachment of poly(ethylene glycol) to surfaces, critical for reducing bacterial adhesion. *Langmuir* 19:6912. doi:[10.1021/la034032m](https://doi.org/10.1021/la034032m)
84. Desai NP, Hossainy SFA, Hubell JA (1992) Surface-immobilized polyethylene oxide for bacterial repellence. *Biomaterials* 13:417–420. doi:[10.1016/0142-9612\(92\)90160-P](https://doi.org/10.1016/0142-9612(92)90160-P)
85. Kohnen W, Jansen B, Ruiten D, Steinhäuser H (1994) Novel antiinfective biomaterials by polymer modification. In: Gebelein CG, Carraher CE (eds) *Biotechnology and Bioactive Polymers*. Springer US, Boston, MA, pp 317–325. doi:[10.1007/978-1-4757-9519-6_31](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9519-6_31)
86. Moore LE, Ledder RG, Gilbert P, McBain AJ (2008) In vitro study of the effect of cationic biocides on bacterial population dynamics and susceptibility. *Appl Environ Microbiol*. doi:[10.1128/AEM.00573-08](https://doi.org/10.1128/AEM.00573-08)
87. Murata H, Koepsel RR, Matyjaszewski K, Russell AJ (2007) Permanent non-leaching antibacterial surfaces-2: how high density cationic surfaces kill bacterial cells. *Biomaterials* 28:4870–4879. doi:[10.1016/j.biomaterials.2007.06.012](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.06.012)
88. Crawford RJ, Webb HK, Truong VK, Hasan J, Ivanova EP (2012) Surface topographical factors influencing bacterial attachment. *Adv Colloid Interface Sci* 179–182:142–149. doi:[10.1016/j.cis.2012.06.015](https://doi.org/10.1016/j.cis.2012.06.015)
89. Ma Z, Mao Z, Gao C (2007) Surface modification and property analysis of biomedical polymers used for tissue engineering. *Colloids Surf B* 60:137–157. doi:[10.1016/j.colsurfb.2007.06.019](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.06.019)
90. Seeday N, Kalthapure RS, Mocktar C, Vepuri S, Jadhav M, Soliman M, Govender T (2016) Co-encapsulation of multi-lipids and polymers enhances the performance of vancomycin in lipid-polymer hybrid nanoparticles: in vitro and in silico studies. *Mater Sci Eng C* 61:616–630. doi:[10.1016/j.msec.2015.12.053](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.053)
91. Glinel K, Thebault P, Humblot V, Pradier CM, Jouenne T (2012) Antibacterial surfaces developed from bio-inspired approaches. *Acta Biomater* 8:1670–1684. doi:[10.1016/j.actbio.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.01.011)
92. Maki DG, Tambyah PA (2001) Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 7:342–347. doi:[10.3201/eid0702.700342](https://doi.org/10.3201/eid0702.700342)
93. Hasan J, Crawford RJ, Ivanova EP (2013) Antibacterial surfaces: the quest for a new generation of biomaterials. *Trends Biotechnol* 31:295–304. doi:[10.1016/j.tibtech.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.017)

94. Patriciu A, Mazilu D, Bagga HS, Petrisor D, Kavoussi L, Stoianovici D (2007) An evaluation method for the mechanical performance of guide-wires and catheters in accessing the upper urinary tract. *Med Eng Phys* 29:918–922. doi:[10.1016/j.medengphy.2006.09.002](https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.09.002)
95. Tanaka N, Bohnenberger S, Kunkelmann T, Munaro B, Ponti J, Poth A, Sabbioni E, Sakai A, Salovaara S, Sasaki K, Thomas BC, Umeda M (2012) Prevalidation study of the BALB/c 3T3 cell transformation assay for assessment of carcinogenic potential of chemicals. *Mutat Res/Genet Toxicol Environ Mutagen* 744:20–29. doi:[10.1016/j.mrgentox.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.12.008)
96. Saxena S, Ray AR, Kapil A, Pavon-Djavid G, Letourneur D, Gupta B, Meddahi-Pelle A (2011) Development of a new polypropylene-based suture: plasma grafting, surface treatment, characterization, and biocompatibility studies. *Macromol Biosci* 11:373–382. doi:[10.1002/mabi.201000298](https://doi.org/10.1002/mabi.201000298)
97. Pillai CKS, Sharma CP (2010) Review paper: absorbable polymeric surgical sutures: chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. *J Biomater Appl* 25:291–366. doi:[10.1177/0885328210384890](https://doi.org/10.1177/0885328210384890)
98. Viju S, Thilagavathi G (2011) Effect of chitosan coating on the characteristics of silk-braided sutures. *J Ind Text* 42:256–268. doi:[10.1177/1528083711435713](https://doi.org/10.1177/1528083711435713)
99. Chu CC, von Fraunhofer JA, Greisler HP (1996) Wound closure biomaterials and devices. CRC Press, Florida
100. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Rozzelle and collection. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11822/>. Accessed April 2016
101. Li Y, Kumar KN, Dabkowski JM, Corrigan M, Scott RW, Nüsslein K, Tew GN (2012) New bactericidal surgical suture coating. *Langmuir* 28:12134–12139. doi:[10.1021/la302732w](https://doi.org/10.1021/la302732w)
102. Gupta B, Jain R, Singh H (2008) Preparation of antimicrobial sutures by preirradiation grafting onto polypropylene monofilament. *Polym Adv Technol* 19:1698–1703. doi:[10.1002/pat.1146](https://doi.org/10.1002/pat.1146)
103. García-Vargas M, González-Chomón C, Magariños B, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C, Bucio E (2014) Acrylic polymer-grafted polypropylene sutures for covalent immobilization or reversible adsorption of vancomycin. *Int J Pharm* 461:286–295. doi:[10.1016/j.ijpharm.2013.11.060](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.060)
104. Jain R, Gupta B, Anjum N, Revagade N, Singh H (2004) Preparation of antimicrobial sutures by preirradiation grafting of acrylonitrile onto polypropylene monofilament. II. mechanical, physical, and thermal characteristics. *J Appl Polym Sci* 93:1224–1229. doi:[10.1002/app.20543](https://doi.org/10.1002/app.20543)
105. Saxena S, Ray AR, Gupta B (2010) Graft polymerization of acrylic acid onto polypropylene monofilament by RF plasma. *J Appl Polym Sci* 116:2884–2892. doi:[10.1002/app.31823](https://doi.org/10.1002/app.31823)
106. Gupta B, Jain R, Nishat Anjum N, Singh H (2004) Preparation of antimicrobial sutures by preirradiation grafting of acrylonitrile onto polypropylene monofilament. III. hydrolysis of the grafted suture. *J Appl Polym Sci* 94:2509–2516. doi:[10.1002/app.21211](https://doi.org/10.1002/app.21211)
107. Gupta B, Anjum N, Gulrez SKH, Singh H (2007) Development of antimicrobial polypropylene sutures by graft copolymerization. II. Evaluation of physical properties, drug release, and antimicrobial activity. *J Appl Polym Sci* 103:3534–3538. doi:[10.1002/app.24360](https://doi.org/10.1002/app.24360)
108. Bronzino J, Peterson D (2008) The biomedical engineering handbook. 3rd Edition. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida. ISBN 9781439825334
109. Turner APF, Karube I, Wilson GS (1987) Biosensors: fundamentals and applications. Oxford University Press, Oxford. ISBN 0-19-854724-2. doi:[10.1016/S0003-2670\(00\)85361-1](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)85361-1)
110. Ponmzhi J, Torres-Marques CF, Frazão O (2012) Smart sensors/actuators for biomedical applications: review. *Measurement* 45:1675–1688. doi:[10.1016/j.measurement.2012.02.006](https://doi.org/10.1016/j.measurement.2012.02.006)
111. Razzak M, Darwis D, Zainuddin Sukirno (2001) Irradiation of PVA and PVP blended hydrogel for wound dressing. *Radiat Phys Chem* 62:107–113. doi:[10.1016/S0969-806X\(01\)00427-3](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(01)00427-3)
112. Webb RC, Bonifas AP, Behnaz A, Zhang Y, Yu KJ, Cheng H, Shi M, Bian Z, Liu Z, Kim YS, Yeo WH, Park JS, Song J, Li Y, Huang Y, Gorbach AM, Rogers JA (2013) Ultrathin conformal devices for precise and continuous thermal characterization of human skin. *Nat Mater* 12:938–944. doi:[10.1038/nmat3755](https://doi.org/10.1038/nmat3755)
113. Kobayashi M, Chang Y, Oka M (2005) In vivo study of PVA hydrogel artificial meniscus. *Biomaterials* 26(16):3243–3248. doi:[10.1016/j.biomaterials.2004.08.028](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.08.028)
114. Ottenbrite RM, Park K, Okano T (2010) Biomedical applications of hydrogels handbook. Springer, New York. ISBN 978-1-4419-5918-8. doi:[10.1007/978-1-4419-5919-5](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5919-5)
115. Carretta N, Tricoli V, Pichionni F (2000) Ionomeric membranes based on partially sulfonated PS: synthesis, proton conduction and methanol permeation. *J Membr Sci* 166:189–197. doi:[10.1016/S0376-7388\(99\)00258-6](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(99)00258-6)

116. Ouyang J, Chu C, Chen F, Xu Q, Yang Y (2005) High conductivity poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrene sulfonate) film and its application in polymer optoelectronic devices. *Adv Funct Mater* 15:203–208. doi:[10.1002/adfm.200400016](https://doi.org/10.1002/adfm.200400016)
117. Balint R, Cassidy NJ, Cartmell SH (2014) Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering. *Acta Biomater* 10:2341–2353. doi:[10.1016/j.actbio.2014.02.015](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.015)
118. Wang X, Uchiyama S (2013) Polymers for biosensors construction. In: Rinken T (eds) State of the art in biosensors – general aspects. InTech. doi:[10.5772/54428](https://doi.org/10.5772/54428) (**chapter 3**)
119. Guimard N, Gomez N, Schmidt C (2007) Conduction polymers in biomedical engineering. *Prog Polym Sci* 32:876–921. doi:[10.1016/j.progpolymsci.2007.05.012](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.012)
120. Ramanavicius A, Ramanaviciene A, Malinauskas A (2006) Electrochemical sensors based on conducting polymer-polypyrrole. *Electrochim Acta* 51:6025–6037. doi:[10.1016/j.electacta.2005.11.052](https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.11.052)
121. Vernitskaya TV, Efimov ON (1997) Polypyrrole: a conducting polymer; its synthesis, properties and applications. *Russ Chem Rev* 66(5):443–457. doi:[10.1070/RC1997v066n05ABEH000261](https://doi.org/10.1070/RC1997v066n05ABEH000261)
122. Sun Y, Gou G, Yang B, He M, Tian Y, Cheng J, Liu Y (2012) Simple synthesis of polyaniline microtubes for the application on silver microrods preparation. *J Mater Res* 27(2):457–462. doi:[10.1557/jmr.2011.408](https://doi.org/10.1557/jmr.2011.408)
123. Weerakoon K, Shu J, Park M, Chin B (2012) Polyaniline sensors for Early detection of insect infestation. *J Solid State Sci Technol* 1:100–105. doi:[10.1149/2.014205jss](https://doi.org/10.1149/2.014205jss)
124. Loo Y, Yoo J, Cross J, Bucholz T, Lee K, Espe M (2007) Improving the electrical conductivity of polymer acid-doped polyaniline by controlling the template molecular weight. *J Mater Chem* 17:1268–1275. doi:[10.1039/b618521e](https://doi.org/10.1039/b618521e)
125. Tsumura A, Koezuka H, Ando T (1986) Macromolecular electronic device: field-effect transistor with a polythiophene thin film. *Appl Phys Lett* 49:1210. doi:[10.1063/1.97417](https://doi.org/10.1063/1.97417)
126. Clark J, Silva C, Friend R, Spano F (2007) Role of intermolecular coupling on the photophysics of disordered organic semiconductors: aggregate emission in regioregular polythiophene. *Phys Rev Lett* 98:206406. doi:[10.1103/PhysRevLett.98.206406](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.206406)
127. Muñoz-Muñoz FD, Bucio E (2013) Surface modification and functionalization of polymer materials by gamma irradiation for biomedical applications. *Radiat Synth Mater Compd* 10:265–301. ISBN:9781466505223
128. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT (2008) Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol* 20:86–100. doi:[10.1016/j.smim.2007.11.004](https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004)
129. Fukano Y, Usul ML, Underwood RA, Isenhat S, Marshall AJ, Hauch KD, Ratner BD, Olerud JE, Fleckman P (2010) Epidermal and dermal integration into sphere-templated porous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) implants in mice. *J Biomed Mater Res* 94:1172–1186. doi:[10.1002/jbm.a.32798](https://doi.org/10.1002/jbm.a.32798)
130. Marshall AJ, Ratner BD (2005) Quantitative characterization of sphere-templated porous biomaterials. *AIChE* 51(4):1221–1232. doi:[10.1002/aic.10390](https://doi.org/10.1002/aic.10390)
131. Kasálková NS, Slepíčka P, Kolská Z, Hodačová P, Kučková S, Švorčík V (2014) Grafting of bovine serum albumin proteins on plasma-modified polymers for potential application in tissue engineering. *Nanoscale Res Lett* 9:161. doi:[10.1186/1556-276X-9-161](https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-161)
132. Halstenberg V, Panitch A, Rizzi S, Hall H, Hubbell JA (2002) Biologically engineered protein-graft-poly(ethylene glycol) hydrogels: a cell adhesive and plasmin-degradable biosynthetic material for tissue repair. *Biomacromolecules* 3(4):710–723. doi:[10.1021/bm015629o](https://doi.org/10.1021/bm015629o)
133. Akiyama Y, Kikuchi A, Yamato M, Okano T (2004) Ultrathin poly(*N*-isopropylacrylamide) grafted layer on polystyrene surfaces for cell adhesion/detachment control. *Langmuir* 20(13):5506–5511. doi:[10.1021/la036139f](https://doi.org/10.1021/la036139f)
134. Hobzova R, Pradny M, Zhunusbekova NM, Sirc J, Guryca V, Michalek J (2011) Bioactive support for cell cultivation and potential grafting. Part 1: surface modification of 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogels for avidin immobilization. *E Polymers* 11(1):474–490. doi:[10.1515/epoly.2011.11.1.474](https://doi.org/10.1515/epoly.2011.11.1.474)
135. von Recum H, Okano T, Wan Kim S (1998) Growth factor release from thermally reversible tissue culture substrates. *J Control Release* 55(2–3):121–130. doi:[10.1016/s0168-3659\(98\)00042-x](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(98)00042-x)
136. Bhat RR, Chaney BN, Rowley J, Liebmann-Vinson A, Genzer J (2005) Tailoring cell adhesion using surface-grafted polymer gradient assemblies. *Adv Mater* 17(23):2802–2807
137. Ohya S, Nakayama Y, Matsuda T (2001) Material design for an artificial extracellular matrix: cell entrapment in poly (*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM)-grafted gelatin hydrogel. *J. Artif. Organs* 4(4):308–314. doi:[10.1007/BF02480023](https://doi.org/10.1007/BF02480023)

138. Ross AM, Nandivada H, Ryan AL, Lahann J (2012) Synthetic substrates for long-term stem cell culture. *Polymer* 53(13):2533–2539. doi:[10.1016/j.polymer.2012.03.064](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2012.03.064)
139. Fonseca KB, Bidarra SJ, Oliveira MJ, Granja PL, Barrias CC (2011) Molecularly designed alginate hydrogels susceptible to local proteolysis as three-dimensional cellular microenvironments. *Acta Biomater* 7:1674–1682. doi:[10.1016/j.actbio.2010.12.029](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.12.029)

Development and characterization of hydrogel films with thermal response for biomedical sensor application

López-Barriguete J.E.¹ *student member IEEE*, Isoshima T.², and Bucio E.¹, *Non Member, IEEE*

Abstract— Two flexible responsive hydrogel films were elaborated as biomedical sensor application. The hydrogel systems were contained in glass moulds and synthesized using gamma radiation at a dose rate of 10.1 kGy h⁻¹, and dose rate of 50 kGy. The poly(NIPAAm) with a low critical solution temperature (LCST) close to the human body temperature, was the principal component for the responsive materials. The addition of dimethyl acrylamide (DMAAm) - hydrophilic effect, methyl methacrylate (MMA) - mechanical structure, and ethoxyethyl methacrylate (EEM) - mechanical structure, modified the thermo dynamic transition point, obtaining viable responsive films with LCST of 36 °C and 39 °C. The samples were characterized by DSC to analyse the LCST, FT-IR to observe the functional groups of the resulting films, and AFM to examine the surface morphology. Responsive “intelligent” films with thermo sensitive, biocompatible, resistant, and conformable are important to the development of flexible polymers for the application of biological sensor, smart membranes, or flexible electronics.

I. INTRODUCTION

The hydrogels are considered as the first biocompatible materials designed for direct use in the human body. The three-dimensional structure formed by polymeric networks of hydrophilic polymers can absorb high quantity of water or biological fluids, without suffering from deformation and dissolution. The principal feature of responsive materials is the modification of their structure due to a little external stimulus. Biocompatibility and thermal responsive properties (lower critical solution temperature (LCST) of 32 °C) of the N-isopropyl acrylamide (NIPAAm) has been widely tested for drug delivery and tissue engineering applications. The creation of flexible films in research of material science has enabled us the design of mouldable films. Biomedical sensor can measure electrical changes and optical phenomena inside the human body. Some modifications of materials can improve their characteristics to interact with biological systems.

In this work tuneable “intelligent” responsive characteristics (thermal transition) close to 37 °C had been achieved in flexible hydrogel films. Two systems with a responsive, hydrophilic, and flexible polymers are the

¹López-Barriguete J.E., PhD student from Nuclear Science Institute of National Autonomous University of Mexico, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, México (phone: +52 5556224674; e-mail: jelbarrig@gmail.com).

²Isoshima T., is with the Nano Medical Engineering Laboratory, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan (e-mail: isoshima@riken.jp).

¹Bucio E., is with the Chemical Radiation Department, Nuclear Science Institute of National Autonomous University of Mexico, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, México (e-mail: ebucio@nucleares.unam.mx).

principal components to develop the responsive films based on (NIPAAm, DMAAm, MMA (a), and EEM (b)), as shown in table 1. The films have been characterized by DSC, FT-IR spectroscopy, and AFM.

II. METHODS

A. Fabrication of mouldable hydrogel films

At first, an aqueous solution with all the components was prepared, and then degassed with argon during 25 min to remove oxygen from the system. Secondly, it was collocated in glass moulders to obtain the films, and degassed again for 10 min to conserve the inert conditions. Finally, all samples were irradiated by a 60Co γ -rays at an irradiation dose of 50 kGy.

B. Ionizing radiation

The gamma irradiation is the initiator of the polymerization process. The high energy creates free radicals modifying the structures of monomers to obtain short or long chains. This method has many advantages as follows: the resulting samples do not contain toxic additives or residual, the ratio of cross-linking can be controlled, and they are sterilized (confirmed by biomedical tests).

C. Characterization

The following techniques were used to characterize special features of the hydrogel films:

- DSC for thermal response
- FT-IR for chemical analysis
- AFM for surface morphology

III. RESULTS

Flexible hydrogel films were obtained in square form with area of 7.5x7.5 cm and thickness of 0.7 mm in both samples. Fig 1 shows the hydrogel film after gamma irradiation and detached from the glass moulders.



Figure 1. Responsive hydrogel film sample

A. Thermal response

Responsive materials have a thermo dynamic transition point that can be obtained by the DSC. The systems have been modified to obtain an LCST close to the human body

temperature by suitable selection of component materials, as shown in Table 1.

TABLE 1. VIABLE HYDROGEL FILMS OBTAINED BY GAMMA RADIATION (50KGY). EXPERIMENTAL CODES AND LCST

Samples	Code	LCST (°C)
^a NIPAAm, DMAAm, and MMA	NDMX	36
^b NIPAAm, DMAAm, and EEM	NDEX	39

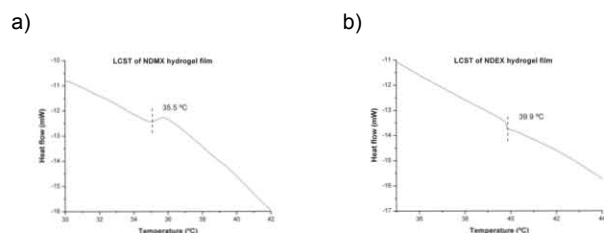


Figure 2. DSC thermograph of responsive hydrogel films. LCST is indicated. a) NDMX sample and b) NDEX sample

Fig. 2 shows the thermograms of both samples. Hydrogel films with thermal responsive features were not common. Although, there are more responsive polymers, a specific transition point improves the development for biomedical applications (drug delivery films, tissue engineering, and thermal skin sensors).

B. Chemical analysis

IR spectra of NDMX and NDEX were acquired to compare the chemical structure of the hydrogel in dry and swelling conditions (Fig 3). Both samples have shown similar spectra at dry and swelling conditions. This is because the functional groups in each sample are almost equal. The peaks of C=O, C-C, and C-N did not shift but suppressed by swelling. The principal modification by the presence of water is the displacing and decrement/increment of the characteristic peaks of the O-H group (3700 cm^{-1}). It is well known that the O-H for different sort of binding appears as peak in the region of $3900 - 2700\text{ cm}^{-1}$. The films have not suffered from change of structure that modifies their chemical and physical properties.

C. Surface morphology

Surface morphology was obtained by atomic force microscopy (AFM). The advantage of using this technique is that the samples do not required any special preparation. Fig 4 shows the surface structure of the NDMX and NDEX samples.

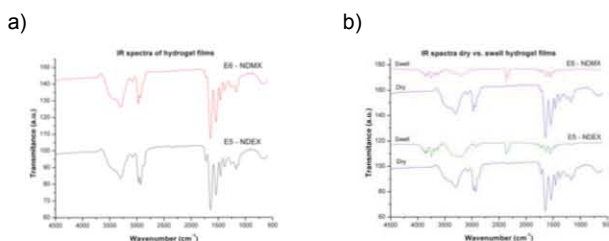


Figure 3. IR spectra of responsive hydrogel films. a) Comparative of NDMX vs NDEX and b) Comparative of dry vs swelling samples of NDMX and NDEX

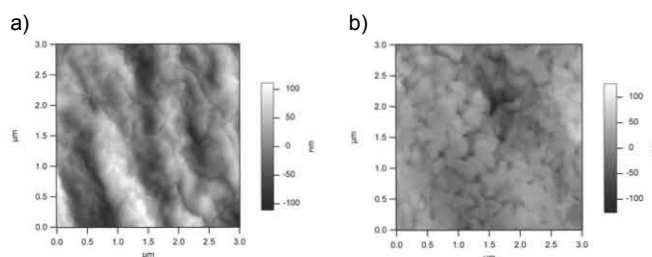


Figure 4. AFM surface morphology at $3\ \mu\text{m}$ scan. For both samples some porous and small folds are appreciated. A) NDMX sample and b) NDEX sample

Flatten surface and regular structure with well-defined porousness is observable in the samples. The use of the monomer of dimethyl acrylamide reduces the capacity of water absorption, resulting in a smoother surface with more flexibility and resistance (dry and swelling).

D. Mouldable films

The films/membranes in a swelling state have the capacity to modify their form and adjust to the surface skin. Fig 5 shows the flexible feature of the sample to adapt over an irregular surface.



Figure 5. Tunable and adaptable hydrogel film on skin

IV. CONCLUSIONS

The resulting responsive “smart” materials with conformable, resistant, biocompatible, and thermo sensitive characteristics will improve the thermo sensor films (devices) that can be combined with other composites, allowing novel biological applications.

The characterization techniques have shown that the films did not change or modify their chemical and physical properties during the fabrication process of films.

Similar patterns on the surface and insignificant irregularities are important for the elaborated design of films aiming at biomedical applications.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by DGAPA-UNAM under Grant IN201617.

REFERENCES

Nicholas A. Peppas & William Leobandung, 2004. Stimuli-sensitive hydrogels: ideal carriers for chronobiology and chronotherapy. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 15, 125–144. DOI: 10.1163/156856204322793539