



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**Síntesis y caracterización del polímero: PTFE-*g*-HEMA
mediante radiación gamma, para carga y liberación del
ciprofloxacino.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LIC. EN BIOLOGÍA

P R E S E N T A:

RAMÍREZ FLORES BENITO ESTANISLAO



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. EMILIO BUCIO CARRILLO

Los Reyes Iztacala, Estado de México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Profesor:	Dr. José Guillermo Ávila Acevedo
VOCAL	Profesor:	Dr. Ignacio Peñalosa Castro
SECRETARIO	Profesor:	Dr. Emilio Bucio Carrillo
1ºER SUPLENTE	Profesor:	Biol. Erick José López Arredondo
2ºDO SUPLENTE	Profesor:	Dra. Sofía Guillermina Burillo Amezcua

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

LABORATORIO DE QUÍMICA DE RADIACIONES EN MACROMOLÉCULAS

INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM

ASESOR DEL TEMA

Dr. EMILIO BUCIO CARRILLO

SUSTENTANTE

BENITO ESTANISLAO RAMÍREZ FLORES

Sede

Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química de Radiaciones en Macromoléculas del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, CDMX 04510, México.

Congresos

Este trabajo se presentó virtualmente en el X Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Ciencia y Tecnología de Membrana, 21 al 22 de octubre 2021, Chetumal, Quintana Roo, México. Bajo el título: Síntesis y caracterización del polímero: PTFE-g-HEMA mediante radiación gamma, para carga y liberación del ciprofloxacino. B.E. Ramírez-Flores y E. Bucio. Donde se obtuvo el primer lugar en la modalidad de posters.

Agradecimientos

Agradezco el apoyo otorgado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA UNAM) por la beca obtenida a través del proyecto PAPIIT 202320.

A mi tutor el Dr. Emilio Bucio Carrillo, por su apoyo incondicional aun en tiempo de pandemia.

A mis compañeros y amigos de laboratorio: Felipe López, Víctor Pino, Luis Camacho, Marlene Velazco, Jessica Audifred, Ema Gladiola, Angélica Cruz, Abigail Correa, Mitzi Paulina, Omar Reyes, Frida Alejandra, Edwin David, Tamara, Jacqueline Díaz y Ray por todos sus consejos, especialmente a Lorena Duarte por ese gran apoyo al final del proyecto.

Al M. en C. Benjamín Leal, por su apoyo en la irradiación de muestras para este trabajo.

A mi familia y familiares, por estar siempre impulsándome a seguir adelante y brindarme mucho apoyo.

A mis compañeros y amigos de la FESI principalmente a Antonio Tapia, Marco Castro, Ricardo Vega, Luis Lagunas, Laura Angélica, Shesid Cisneros, Gerardo Nájera, Raquel Fernández, Abril Hernández, Diana González y muchos más... que de manera más esporádica me acompañaron y motivaron para afrontar la carrera.

Contenido

Sección 1: Generalidades.....	7
1.1 Introducción.....	7
1.2. Resumen.....	8
1.3. Objetivos.....	9
1.3.1. General.....	9
1.3.2. Particulares.....	9
Sección 2: Marco teórico	9
2.1. Generalidades de polímeros.	9
2.2. Clasificaciones de polímeros.....	10
2.2.1. Biopolímeros.....	11
2.2.2. Polímeros estímulo-sensibles.....	11
2.3. Síntesis de polímeros.....	11
2.4. Copolímeros.....	12
2.4.1. Matriz polimérica PTFE.....	13
2.4.2. HEMA, monómero a injertar.	13
2.5. Generalidades de la radiación.	14
2.5.1. Fuentes de radiación gamma.	14
2.6. Métodos de injerto por radiación gamma.....	14
2.6.1. Efecto de las variables sobre el porcentaje de injerto.	15
2.7. Caracterización de polímeros.	16
2.7.1 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR-ATR).	16
2.7.2. Análisis térmico por DSC.....	17
2.7.3. Análisis térmico por TGA.....	18
2.7.4. Ángulo de contacto.....	18
2.7.5. Prueba de Hinchamiento.....	19

2.8. Carga y liberación de fármacos	20
2.8.1. Ciprofloxacino.....	21
Sección 3: Desarrollo experimental	23
3.1. Materiales.....	23
3.2. Síntesis de PTFE- <i>g</i> -HEMA por el método de pre-irradiación oxidativa.	23
3.2.1. Efecto de las variables de síntesis sobre el injerto.	25
3.3. Caracterización estructural, térmica y fisicoquímica del copolímero.	26
3.4. Carga y liberación del ciprofloxacino.	27
Sección 4: Resultados y análisis de resultados.....	28
4.1. Síntesis de PTFE- <i>g</i> -HEMA por el método de pre-irradiación oxidativa.	28
4.2. Influencia de las variables de síntesis sobre el porcentaje de injerto.	31
4.3. Efecto de la dosis de radiación.....	31
4.4. Efecto del monómero y su concentración.....	32
4.5. Efecto de la temperatura.....	37
4.6. Efecto del tiempo de reacción.....	38
4.7. Caracterización estructural.....	39
4.8. Caracterización térmica del copolímero.	42
4.9. Caracterización Fisicoquímica.....	46
4.10. Carga del ciprofloxacino.	49
4.11. Liberación del ciprofloxacino.....	50
4.11.1. Prueba <i>t de student</i>	53
4.11.2 Análisis del método de liberación.....	54
Sección 5: Conclusiones.....	55
Sección 6: Referencias.....	56
ANEXOS.....	64

Sección 1: Generalidades

1.1. Introducción.

La modificación de materiales se ha vuelto una alternativa viable para dar solución a las crecientes problemáticas de nuestros días. Los biomateriales, cuyas propiedades no afectan la integridad de los seres vivos, están siendo ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, biotecnológica y médica, (Bhunja *et al.*, 2017). Dentro de los biomateriales destacan los biopolímeros, materiales con gran variedad de aplicaciones que han ido aumentando desde el desarrollo de las primeras matrices poliméricas para uso agrícola en 1958 y en la industria biomédica en 1960 (Waitz J.A. *et al.*, 1963). Es en la biomedicina donde su uso y producción han incrementado notoriamente (Osorio-Delgado M.A. *et al.*, 2017), dejando atrás a los materiales metálicos, por ser superados en procesabilidad y versatilidad (Yang S., *et al.*, 2001).

En los últimos años se ha incrementado los biopolímeros especialmente aquellos estímulo-sensibles se han estado utilizando en el desarrollo de matrices poliméricas transportadoras capaces de ayudar a disminuir las dosis de fármacos administradas y dar solución al constante incremento de la resistencia bacteriana, ya que una de las principales causas, es la exposición innecesaria o errónea a trazas de algún fármaco cuya selectividad de acción es pobre (Revgart W.C., 2018). Sin embargo, varios polímeros, suelen ser propensos a perder funcionalidad por deformación y a desarrollar biopelículas bacterianas por su carácter hidrofóbico (Park J. y Lakes R.S., 2007) además de que cada polímero posee sus características propias y difícilmente encajan completamente para cumplir con una aplicación requerida. No obstante, es posible alterar sus características, formando cadenas interpenetrantes o enlaces insaturados “radicales libres” en un primer polímero para anexar incorporar un segundo (Saada S.A, *et al.*, 2018), generando así, copolímeros con características mixtas de sus constituyentes (Bucio E. y Burillo G., 2009). Para generar radicales libres en

biopolímeros, la técnica de irradiación con rayos gamma es la alternativa que ofrece mayor penetrabilidad y menor deterioro de las propiedades mecánicas del material (Ramírez-Fuentes *et al.*, 2007), además de que no necesita de un iniciador químico por lo que no genera residuos de esta índole evitando reacciones paralelas (Kodama *et al.*, 2014).

1. 2. Resumen.

En el presente trabajo se sintetizó el copolímero PTFE-*g*-HEMA con películas de poli(tetrafluoroetileno) (PTFE), que fungió como receptor del monómero: 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), usamos radiación gamma de 1.33 y 1.17 meV como agente iniciador. Se controló el porcentaje de injerto modificando la intensidad de las variables: dosis de irradiación (5 a 30 kGy), concentración del monómero (5 a 20 %), temperatura (35 a 75 °C), disolvente (% metanol / agua) y el tiempo de reacción (2 a 6h). El injerto se realizó con el método por pre-irradiación oxidativa. Corroboramos el éxito del injerto por espectroscopia de infrarrojo con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR), el injerto máximo fue del 29 %. Analizamos los estados de transición y respuesta térmica por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA), en los resultados predominó la huella del PTFE. Las características fisicoquímicas se analizaron por pruebas de hinchamiento y ángulo de contacto, registramos un incremento del 3.3 % de hinchamiento y un aumento de su hidrofiliidad del 18 %. En cuanto a la carga y liberación del ciprofloxacino, realizamos una prueba *t* de student para comparar la carga y liberación del material virgen versus el injertado, en ambos casos se rechaza la Hipótesis alternativa (Ha) y se acepta la Hipótesis nula (Ho), por lo que no hubo una diferencia significativa de carga y liberación de ciprofloxacino, las cantidades fueron muy bajas. El mecanismo de liberación se ajustó al modelo de Higuchi.

1. 3. Objetivos.

1. 3.1. General.

Sintetizar y caracterizar el copolímero de injerto: PTFE-*g*-HEMA, estímulo sensible, usando radiación gamma como agente inductor, para fungir como acarreador del fármaco ciprofloxacino.

1. 3. 2. Particulares.

- Identificar las mejores condiciones para el injerto del monómero HEMA sobre PTFE.
- Sintetizar copolímeros de injerto usando la técnica de injertos inducidos por radiación ionizante.
- Mantener un material estructural, térmica y fisicoquímicamente funcional.
- Sintetizar un polímero estímulo sensible capaz de hincharse ante el incremento de humedad en el ambiente.
- Obtener un porcentaje de injerto adecuado para poder cargar y liberar el ciprofloxacino.

Sección 2: Marco teórico

2.1. Generalidades de polímeros.

Los polímeros son grandes moléculas constituidas de unidades más simples llamadas monómeros. Generalmente poseen elevada maleabilidad y semiconductividad (Lokensgard E., 2008). Sus cualidades varían principalmente por la naturaleza de sus componentes e interacciones que generan con su entorno; así pues, los hay: duros, suaves, rígidos, flexibles, ahulados, vidriosos y mezclados con otros materiales (Pethrick R.A., 2013).

Su reactividad está determinada principalmente por la presencia de grupos funcionales, que definen gran parte de sus propiedades mecánicas ya que son los encargados de formar entrelazamientos y otras reacciones, la ausencia de estos da como resultado un polímero cuya reactividad se rige por fuerzas intermoleculares (Harris F. W., 1981).

2.2. Clasificaciones de polímeros.

Los polímeros se clasifican de diferentes maneras: de acuerdo a su estructura pueden ser: lineales, ramificados, entrecruzados y reticulados (Young y Lovell, 2011) ver Figura 1. Mientras más reticulado es un polímero es más rígido; mientras más ramificado, sus propiedades mecánicas como el punto de fusión y densidad disminuyen, mientras que su resistencia a la tensión y el módulo de flexión aumentan.

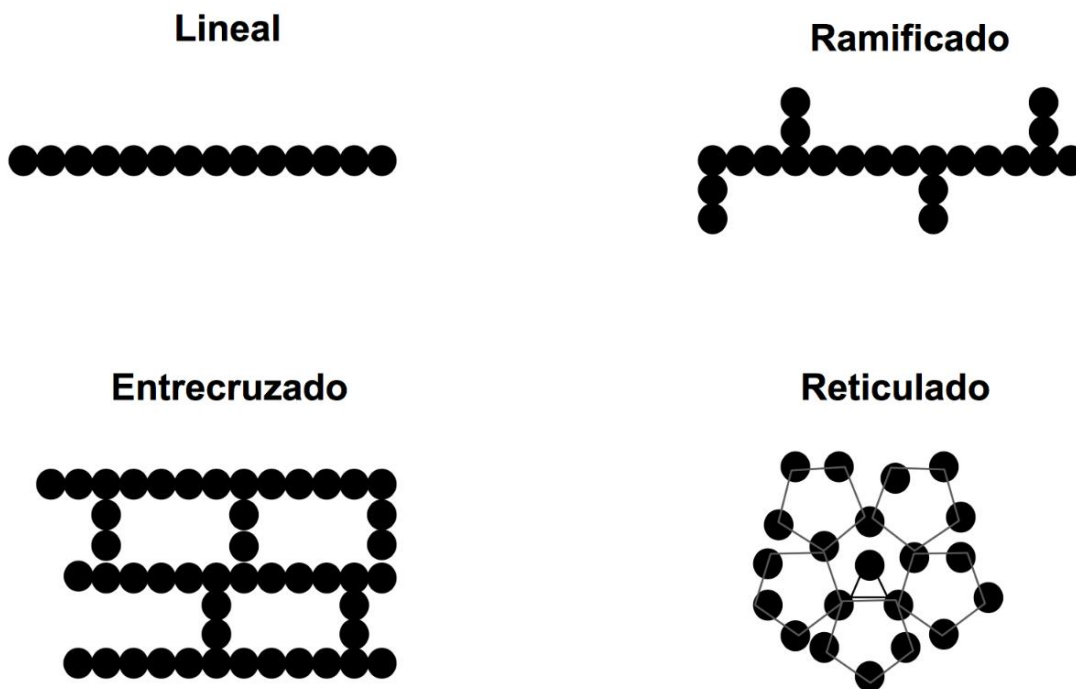


Fig. 1 Clasificación de polímeros de acuerdo a su estructura molecular.

De acuerdo a su comportamiento térmico se dividen en: termoplásticos y termofijos, los primeros son predominantemente ramificados, presentan una

temperatura de fusión (T_m) y temperatura de transición vítrea (T_g), en la que se comportan como elastómeros. En el segundo grupo predominan polímeros entrecruzados, en los que a diferencia del anterior no se suavizan con el calor y solo presentan una temperatura de descomposición (T_d) (Odián G., 2004).

Los polímeros en estado sólido pueden clasificarse en cristalinos o amorfos. Los primeros, son: translúcidos, duros y con un elevado punto de fusión; mientras que los segundos son menos elásticos y opacos.

2.2.1. Biopolímeros.

Este tipo de biomateriales, son biocompatibles, no tóxicos y químicamente inertes (Carragher, 2013), se clasifican en dos grupos: sintéticos y naturales. Por un lado los naturales no necesitan intervención antropogénica mientras que los sintéticos son creados por el hombre con características especiales que ayudan a mejorar la calidad de vida de los seres vivos en todos sus aspectos.

2.2.2. Polímeros estímulo-sensibles.

Son polímeros capaces de sufrir variaciones en su macroestructura, alterando: su forma, solubilidad, propiedades de superficie y arreglo molecular, ante ligeros cambios en las condiciones de su ambiente y retomando su estado inicial cuando el estímulo cesa. Los cambios a los que responden pueden ser físicos como: temperatura, campos electromagnéticos, fuerzas mecánicas o químicos: cambios de pH, humedad, fuerzas electrostáticas o por la presencia de metabolitos químicos (Peponi L., *et al.*, 2017).

2.3. Síntesis de polímeros.

Hay cuatro vías principales de polimerización: mediante la formación de radicales libres; por condensación (aplica para monómeros con grupos reactivos); aniónica (para monómeros electroattractores) y catiónica (para monómeros electrodonadores). El método más fácil y versátil es por formación de radicales libres, consiste en tres pasos: iniciación, propagación y terminación, ver Figura 8 a. Se requiere de un iniciador, que puede ser químico (una especie reactiva de oxígeno) o físico como radiación ionizante. Para este trabajo se emplea la

radiación ionizante por las ventajas que ofrece, ver sección 1.1. Tras la iniciación comienza una reacción en cadena (polimerización), la terminación puede ocurrir por agotamiento del monómero, transferencia de cadena, etc.

2.4. Copolímeros.

Los copolímeros son polímeros compuestos por más de un tipo de monómero, si solo se conforman de uno se denominan homopolímeros. En ellos las propiedades de sus monómeros se mezclan y sus características dependen de: su arreglo, concentración, tamaño, etc., de cada componente. El arreglo determina gran parte de las características intrínsecas del material. Se puede presentar de manera aleatoria, donde no existe un orden entre los monómeros; en bloque, donde los monómeros aparecen ordenados por secciones o de injerto, donde uno o más monómeros son adheridos a una matriz polimérica principal, ver Figura 2. Para este trabajo se opta por emplear este último para el cual, se recomienda el uso de polímeros reticulados hidrofóbicos vidriosos (Koetting M. C. *et al.*, 2015).

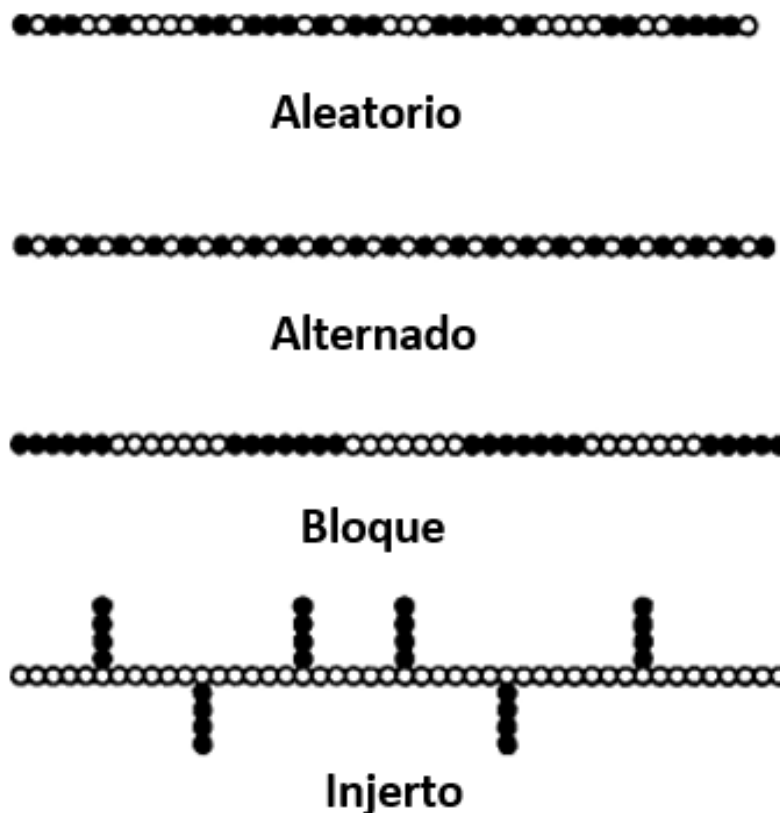


Fig. 2 Esquematización de los tipos de copolímeros de acuerdo a su arreglo interno.

2.4.1. Matriz polimérica PTFE.

Seleccionamos al PTFE, también conocido como teflón, principalmente por sus buenas propiedades mecánicas. Este polímero está compuesto por una cadena de carbono saturada con átomos de flúor, ver Figura 5b. Dentro de sus características de interés posee: alta estabilidad térmica (-260 a 260 °C), elevada resistencia a la modificación química, carácter dieléctrico, hidrofobicidad y antiadherencia debida a su baja reactividad (Lochab J. y Singh V. R., 2004). Además, posee elevados valores de: flexibilidad, resiliencia, resistencia y tensión; aunados a bajos valores de: coeficiente de fricción y energía de superficie (Drobny J.G., 2009).

Es un polímero opaco, termofijo y biocompatible que presenta un arreglo de cadenas entrecruzadas tipo lamias beta unidas por interacciones de Van der Waals. El arreglo que presenta lo hace sensible a la radiación por lo que se deben usar bajas dosis.

2.4.2. HEMA, monómero a injertar.

El HEMA, ver Figura 5b, en su forma monomérica es hidrofílico debido a la presencia de un grupo hidroxilo en su cadena principal (Rattan S. y Sehgal T., 2012). Pese a sus pobres características mecánicas, posee propiedades antimicrobianas, resistencia a altas temperaturas, hidrólisis tanto ácida como alcalina y baja reactividad con aminas (Tomic *et al.*, 2010). Dentro de sus aplicaciones están: el transporte de enzimas, liberación de moléculas de bajo peso molecular, fabricación de hidrogeles (Sudhakar K., 2015), acarreo de fármacos y amplios usos en la ingeniería de tejidos (Mei Y., *et al.*, 2005). En trabajos previos se reporta que el injerto de este monómero incrementa la hidrofiliidad del material, favorece su hinchamiento hídrico, brinda propiedades pH y termo-sensible (Kodama Y. *et al.*, 2014). Todas estas cualidades hacen de este monómero una buena opción para utilizarlo en pruebas como las de este trabajo. Sin embargo, su elevada reactividad favorece la homopolimerización sobre el injerto, por ende, se debe trabajar con variables con valores bajos Rattan S. y Sehgal T., 2012.

2.5. Generalidades de la radiación.

La radiación, es energía en forma de ondas electromagnéticas o de partículas subatómicas, son liberadas cuando un sistema alcanza su estado energético más estable. Se distinguen tres tipos: alfa (núcleos de átomos de helio), beta (electrones) y gamma (ondas electromagnéticas). Su nivel de penetración es directamente proporcional a su alcance e inversamente proporcional a su poder de ionización, incrementando en el siguiente orden: alfa, beta y gamma. En los últimos años se ha destacado por su alta eficacia como iniciador de reacciones de injerto. Proporcionan injertos con mayor penetrabilidad y estabilidad térmica que usando rayos UV (Montoya-Villegas K.A., *et al.*, 2019) y más limpios que usando activadores químicos.

2.5.1. Fuentes de radiación gamma.

La forma más accesible y controlada de trabajar con la radiación gamma es con isótopos radioactivos, como el radioisótopo ^{60}Co , que en su decaimiento tipo beta al pasar de Níquel metaestable a Níquel, emite dos rayos gamma de 1.33 y 1.17 MeV respectivamente. Además, su vida media de 5.27 años lo convierte en una fuente accesible de radiación constante. La radioactividad de los isótopos se mide en becquerel, que equivale a la actividad de una cantidad de materia en la que uno de sus núcleos decae por segundo. Para medir la energía depositada por la radiación en un objeto se usa el gray cuyas unidades son J/kg.

2.6. Métodos de injerto por radiación gamma.

Al sintetizar copolímeros de injerto con radiación gamma hay tres métodos principales: directo, pre-irradiación y pre-irradiación oxidativa (Stannet V.T., 2009). Con estos métodos la matriz polimérica recibe un tratamiento más homogéneo que usando reticulantes al tiempo que es esterilizada por la radiación (Hernández-Martínez A.R. y Bucio E., 2009).

En el método directo uno o más monómeros son irradiados junto con la matriz polimérica a condiciones ambientales. Su desventaja es la pronta formación de homopolímero, lo cual merma el injerto; no obstante, existen formas para

disminuirlo como: hinchando la matriz para exponer sus centros activos o añadiendo un inhibidor del monómero.

El método de pre-irradiación, requiere una atmósfera para la irradiación esto se logra, desplazando el aire, ya sea por burbujeo de argón o por ciclos de congelamiento-descongelamiento con nitrógeno líquido. El primero disminuye el exceso de radicales libres y por ende el homopolímero, además de que se puede utilizar con cualquier solvente. El segundo tiene la desventaja de no poder emplearse cuando se usa agua, ya que al congelarse puede llegar a romper el contenedor. Se recomienda que el disolvente no se evapore fácilmente ya que se puede perder una buena cantidad durante el desplazamiento del aire. El injerto se genera vía macro-radicales atrapados en la matriz polimérica, que desaparecen al paso del tiempo. Por este método se obtiene menor injerto y hay más riesgo de degradación del polímero.

El método de pre-irradiación oxidativa se lleva a cabo en presencia de aire, la radiación genera radicales libres sobre la superficie y peróxidos e hidroperóxidos en el medio. Al adicionar el monómero, se retira el aire (por cualquiera de las dos vías descritas en el método anterior) y se incrementa la temperatura, el calor genera oxy-radicales $RO\cdot$ y $OH\cdot$ que inician la polimerización (Alvarez-Lorenzo C. *et al.*, 2010). Los grupos hidroxilo necesitan de mayor energía de activación que los peróxidos. Por este método se obtiene un mejor control de las variables de injerto y menor homopolimerización.

2.6.1. Efecto de las variables sobre el porcentaje de injerto.

Cada una de las variables a estudiar controla de manera independiente o sinérgicamente alguno de los rasgos finales del copolímero resultante; por ende, es necesario tener en cuenta los efectos que genera cada una. A grosso modo: el uso de bajas dosis de radiación favorecen la polimerización sobre el entrecruzamiento, el solvente del monómero tiene un impacto en el nivel de reticulación del injerto (Meléndez-Ortiz H.I. *et al.*, 2009), además de que los solventes orgánicos propician injertos con mayor penetración que al usar agua

(Cabana S. *et al.*, 2017). En cuanto al monómero, elevadas concentraciones pueden dar paso a la homopolimerización por transferencia de cadena y la temperatura puede incrementar la difusión del monómero lo que permite un mayor porcentaje de injerto.

De acuerdo a la solubilidad del polímero, difusión del monómero y penetración de la radiación, el injerto puede ocurrir en la superficie o en el interior de la matriz. El espesor del material resultante, se puede controlar por el tiempo de exposición previa con el monómero o con la misma intensidad de radiación.

En trabajos previos con el PTFE como matriz, donde se usó: agua como disolvente, una temperatura de 65 °C, concentración del monómero del 5 %, tiempo de reacción de 24 h, dosis entre 5 y 20 kGy, se observó que a los 20 kGy se presentó el homopolímero y el material se tornó quebradizo (Verges-Lozada S.A., 2019).

En cuanto al HEMA, Ferreira L.M. *et al.*, 2012 reportaron que usando dosis de 7.5 a 12 kGy y metanol al 15 % como solvente, obtuvieron injertos entre 163 y 237 % sobre Polietileno (PE), por su parte González-Hernández G., *et al.*, 2019 usaron una temperatura de 50 °C, dosis de 40 kGy, concentraciones de 10 a 50 % y un tiempo de reacción de 6h.

Estudios hechos por Rattan S. y Sehgal T. (2012), sugieren el uso de metanol como un buen solvente para trabajar con HEMA y Esquivel-Lozano Y. A., (2019) postulan lo mismo para trabajar con PTFE.

2.7. Caracterización de polímeros.

2.7.1 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR-ATR).

Para el análisis por FTIR-ATR, se hace incidir un haz sobre el material para obtener su patrón de transmitancia y absorbancia, este haz provoca la vibración de los enlaces de la muestra, permitiendo identificar sus componentes considerando que cada tipo de enlace vibra a diferente energía.

Para este análisis se utiliza el rango del espectro infrarrojo, el cual se subdivide en lejano, medio y cercano; abarcando longitudes de onda desde 12800 hasta 33 cm^{-1} , para este estudio solo se utiliza el espectro medio (4000 a 200 cm^{-1}) ya que es en el cual vibran los grupos funcionales orgánicos (Skoog D., et al., 2008).

2.7.2. Análisis térmico por DSC.

Este análisis brinda información sobre el comportamiento del material ante el incremento de la temperatura, como lo son la: temperatura de transición vítrea, temperatura de fusión y temperatura de descomposición (T_d), además de sus arreglos cristalinos o cualquier polimerización de monómero residual. Es una técnica destructiva que requiere de muy poca muestra, de 5 a 10 mg; además puede brindar información acerca de la entalpía del material.

Las mediciones se realizan por comparación entre un control (charola vacía usualmente de aluminio) y otra con la muestra. Los cambios de fase del analito a diferentes temperaturas, se perciben como fluctuaciones térmicas. Para este análisis usualmente se requiere de una atmósfera inerte de nitrógeno.

Los resultados se aprecian como variaciones en la línea base, ver Figura 3.

Curva esquemática del DSC

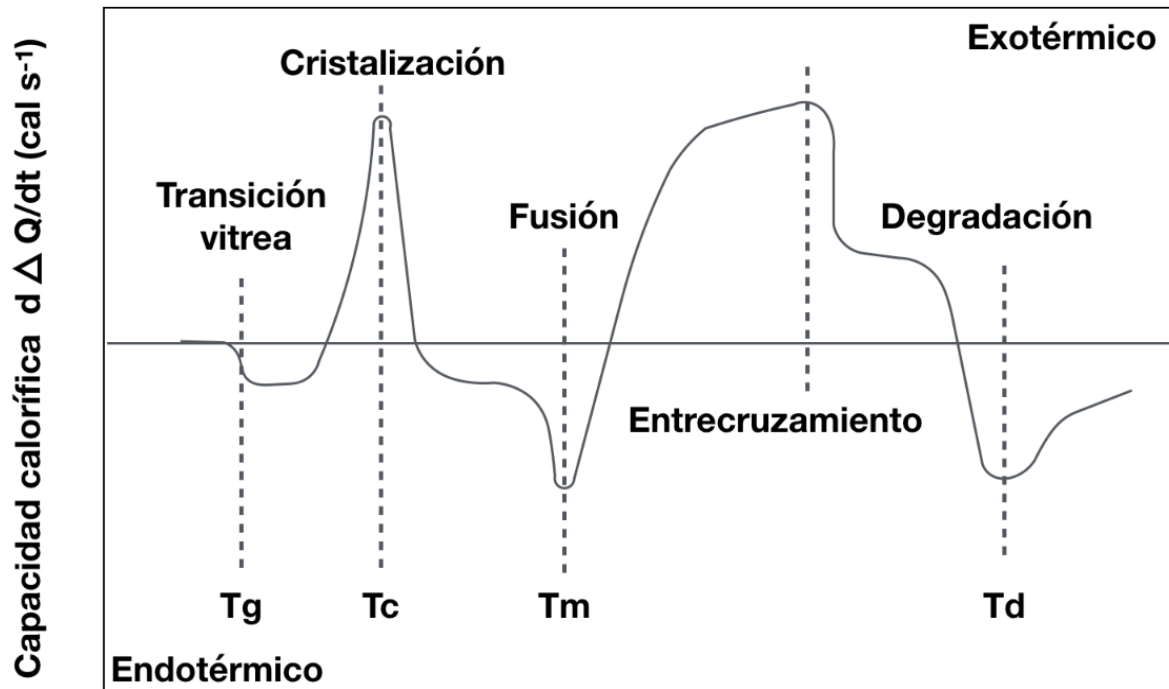


Fig. 3 Gráfico de la interpretación de las fluctuaciones térmicas en un análisis por DSC.

2.7.3. Análisis térmico por TGA.

El TGA es un análisis destructivo, que brinda información acerca de la pérdida de peso del material, cuando se incrementa la temperatura en ausencia de oxígeno, los datos que se obtienen permiten conocer la cantidad de los componentes de la muestra y su Td. Para el ensayo se utiliza una charola de platino, una atmósfera de nitrógeno y una cantidad de muestra entre 5 y 20 mg.

2.7.4. Ángulo de contacto.

Este ensayo se utiliza en el análisis fisicoquímico de materiales, es útil para determinar su grado de mojabilidad aplicando el método de la gota en reposo esquematizado en la Figura 4. Si el ángulo formado entre la gota y la muestra

sobrepasa los 90° , se presume que el material es hidrofóbico y si es menor, hidrofílico (Yuan Y. y Lee T.R., 2013). Los materiales más hidrofílicos cuentan con grupos: $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$, ya que son formadores de puentes de hidrógeno. Durante el proceso se deposita una gota de aproximadamente $8.5 \mu\text{L}$ de agua destilada sobre el material aplanado y se realiza la medición.

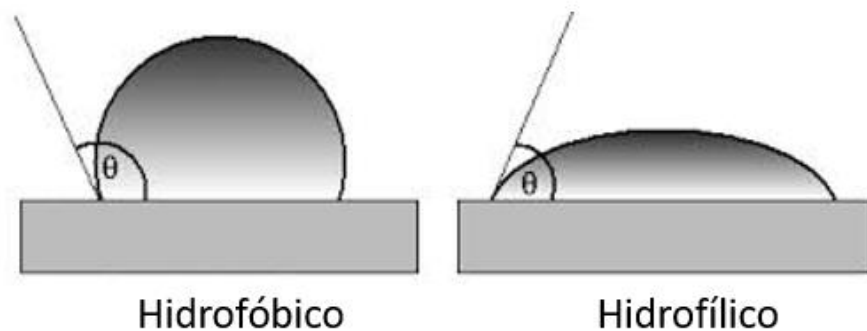


Fig. 4 Esquematización del comportamiento de una gota de agua al contacto con un polímero.

2.7.5. Prueba de Hinchamiento.

Esta técnica permite medir la respuesta de polímeros estímulo-sensibles a variaciones en la humedad de su entorno. La diferencia de potencial químico entre sus compartimentos induce la entrada de agua al material, dándose el hinchamiento hídrico, esto es característico de materiales con grupos $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}$, $-\text{CONH}_2$ etc., ver Figura 5. El hinchamiento modifica la solubilidad y permeabilidad de la muestra, haciendo el flujo del solvente más fácil (Chang T. P., *et al.*, 2000), esta es una de las respuestas que se esperan de polímeros acarreadores ya que, una vez que las condiciones cambian, la matriz colapsa y encapsula aquello que haya entrado.

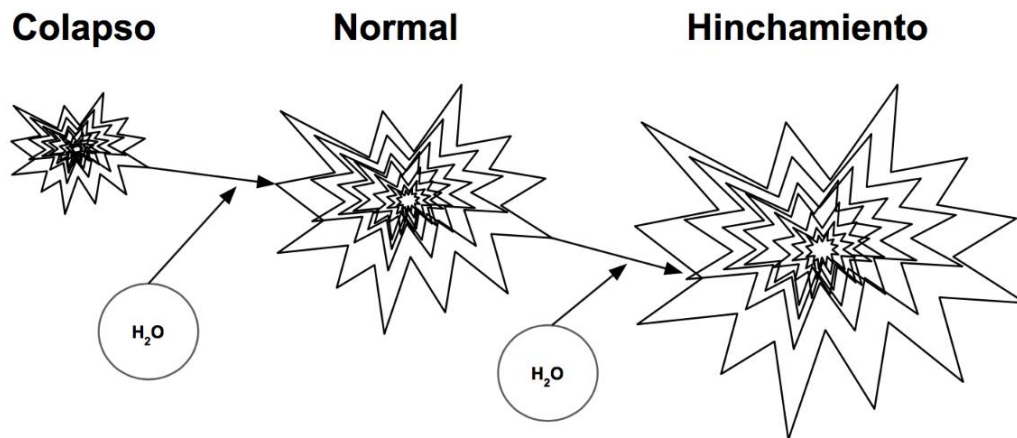


Fig. 5 Esquematación del comportamiento de un polímero con respuesta al cambio de humedad.

2.8. Carga y liberación de fármacos.

Las primeras liberaciones de fármacos con polímeros, fueron reportadas en 1966 por Alfrey *et al.*; sin embargo, se reportan pruebas con el hule de silicona tiempo atrás (Folkman J. y Long D.M., 1964). Hoy en día se sintetizan polímeros estímulo sensibles, capaces de almacenar y liberar diversas sustancias en su matriz (Khandare J. y Minko T., 2006). La liberación localizada, disminuye la exposición innecesaria del fármaco a otras bacterias, evitando que generen resistencia y daño a los tejidos anexos (Liu L. *et al.*, 2016). Una matriz polimérica brinda protección al fármaco inmerso en ella, lo que resulta en un incremento de su biodisponibilidad (Dash S. *et al.*, 2010) y disminución de la dosis, logrando evitar un gasto excesivo (Seedat N. *et al.*, 2016).

Un material con buena carga y liberación, debe desarrollar interacciones débiles con el fármaco y poseer espacios intercatenarios que permitan la imbibición del mismo a una profundidad óptima para ser liberado.

Al usar copolímeros de injerto, la cantidad de material a injertar juega un papel muy importante, un exceso, causaría un obstáculo estético que impedirá la carga del fármaco; su déficit, resultaría en un bajo hinchamiento que también disminuiría la carga. Se recomiendan injertos superficiales ya que se favorece la carga del

fármaco entre sus cadenas injertadas (Dutta N.K. *et al.*, 2007) además, en el caso de penetrar la matriz, podría dañar sus propiedades mecánicas.

Los parámetros que más afectan la liberación son: el tamaño de fármaco, su solubilidad, pH, coeficiente de partición y estabilidad. Se debe optar por el uso de un solvente estable que no modifique o interactúa fuertemente con el fármaco, brindando así una buena difusión, el pH se debe considerar en el caso de tener un órgano diana ya que este varía dentro del cuerpo, se busca un coeficiente de partición elevado y se debe contemplar la estabilidad química del fármaco. Se recomienda no alcanzar la saturación evitando la formación de agregados y factores que afecten los datos de liberación.

2.8.1. Ciprofloxacino

El fármaco a probar es el ciprofloxacino, ver Figura 6, un antibiótico de amplio espectro que ataca tanto a bacterias gram negativas como positivas, exceptuando a algunas bacterias aerobias resistentes a él, es sensible a la luz, absorbe a una longitud de onda de 270 nm, pertenece a la familia de las fluoroquinolonas, su peso molecular es de 331.4 g/mol, su tamaño es de gran ayuda al difundirse entre ramificaciones poliméricas, si fuera más grande se presentaron problemas etéricos. Posee grupos carboxilos y amina en su estructura con lo que es capaz de interactuar como electro donador o aceptor.

Se utiliza en infecciones cutáneas, de vías respiratorias y urinarias. Su mecanismo de acción consiste en bloquear a la ADN-girasa con lo que impide el desdoble del superenrollamiento del ADN, deteniendo su replicación.

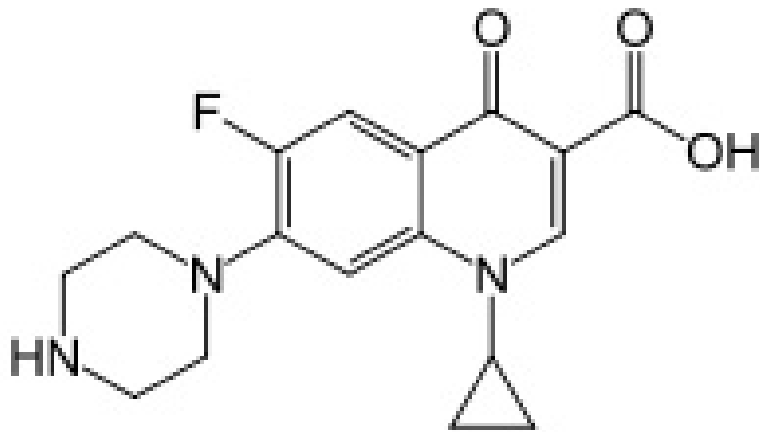


Fig. 6 Estructura molecular del ciprofloxacino.

Este fármaco tiene como ventaja, la baja dosis que requiere para alcanzar la concentración inhibitoria mínima (MIC) contra microorganismos, ver Tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones mínimas inhibitorias del ciprofloxacino frente a algunas bacterias causantes de infecciones comunes.

Microorganismo	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>E. faecalis</i>	0.25 – 2.0
<i>E. coli</i>	0.004 – 0.015
<i>H. influenzaea</i>	0.004 – 0.03
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.001 – 0.008
<i>P. aeruginosa</i>	0.25 – 1.0
<i>S. aureus</i>	0.12 – 0.5

Además de las bacterias mostradas en la tabla anterior, existen pruebas *in vitro* que muestran una MIC igual o menor a 1 µg/mL para: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella enteritidis*; entre otras, Bayer Pharmaceuticals Corporation (2004).

Con la versatilidad de los biopolímeros PTFE y HEMA se busca obtener un copolímero hidro-sensible usando la radiación gamma como mecanismo activador. En teoría la matriz polimérica es capaz de embeber el fármaco ciprofloxacino para brindarle mayor protección y liberarlo de manera controlada incrementando su biodisponibilidad.

Sección 3: Desarrollo experimental

3.1. Materiales.

El monómero HEMA con pureza de 97 %, fue adquirido en Sigma Aldrich. Se removió el inhibidor a 60 ± 2 °C por destilación a presión reducida y se almacenó a 4 °C.

El PTFE, marca GoodFellow se cortó en películas de 5.0 x 1.0 x 0.1 cm. Se lavaron en etanol al 96 % durante 24h para después ser secadas al vacío a 40 °C por 8 horas y se almacenaron en seco.

Los solventes metanol, etanol y tolueno se obtuvieron de J.T. Baker.

Se usó la fuente de ^{60}Co "Gammabeam 651-PT", del Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM.

El Ciprofloxacino se obtuvo de Fagron Iberica S.A.U de España.

3.2. Síntesis de PTFE-g-HEMA por el método de pre-irradiación oxidativa.

Como primer paso, cada película se pesó y depositó en una ampolla de borosilicato, donde se irradió a condiciones ambientales. Se añadió el monómero a una concentración y disolvente específico para cada ensayo, se le desplazó el

aire dentro de la ampollita usando un burbujeo de argón por 10 min y se selló. Posteriormente se sometió a un incremento de temperatura en un baño maría y se dejó reaccionar.

Finalmente, se extrajeron las muestras de las ampollitas, se lavaron suavemente en agua destilada con etanol, hasta retirar el monómero no injertado y por último, se secaron al vacío a 40 °C hasta alcanzar un peso constante, ver Figura 7.

El porcentaje de injerto (% Injerto) se determinó usando la Ecuación 1:

$$\text{Injerto (\%)} = [(P_F - P_I) / P_I] \times 100 \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde:

P_I = peso antes del injerto y P_F = peso después de injertar.

El método de pre-irradiación oxidativa se repitió para cada una de las variables.

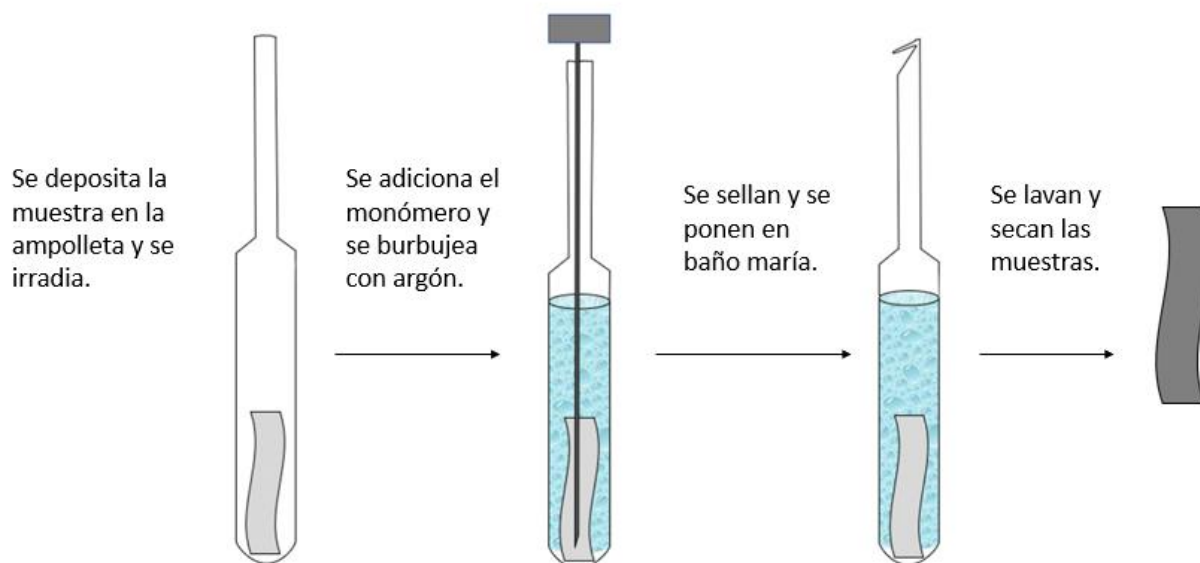


Fig. 7. Método de injerto por pre-irradiación oxidativa.

3.2.1. Efecto de las variables de síntesis sobre el injerto.

Para evaluar el efecto de cada variable, se optó por mantener fijas todas excepto una. Los valores se fueron renovando de acuerdo al resultado obtenido tras cada ensayo.

Efecto de la dosis de radiación.

El rango usado fue de 5 a 30 kGy, teniendo como factor limitante la elevada sensibilidad de la matriz.

Efecto del monómero.

Se usó un disolvente para disminuir la reactividad del monómero. Para ello, probamos la solubilidad de distintos disolventes, haciéndolos entrar en contacto con el monómero en un vaso de precipitado y observando su comportamiento. Estudiamos el efecto del agua, metanol, etanol y tolueno a una concentración de 20 %, incluimos además un estudio con agua y metanol como solvente con concentraciones de metanol de 15 a 75 $\text{V/V}\%$.

Efecto de la concentración del monómero.

El monómero se trabajó a concentraciones de 5 a 30 $\text{V/V}\%$. Se vertió la solución en cada ampolla hasta cubrir la muestra y se siguió el método de injerto ya descrito.

Efecto de la temperatura.

La reactividad del HEMA limitó el uso de temperaturas entre 30 y 70 °C.

Efecto del tiempo de reacción.

Se trabajó en un rango de 2 a 6 h.

3.3. Caracterización estructural, térmica y fisicoquímica del copolímero.

Todas las muestras se lavaron con agua destilada y se secaron en una estufa de vacío a 40 °C antes de cada ensayo.

Caracterización estructural.

Por FTIR-ATR, se realizó un barrido desde 650 a 4000 cm^{-1} en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 100.

La localización del injerto se averiguó observando el grosor y el volumen de la muestra, un aumento del grosor presume un injerto superficial y el incremento en volumen uno interno.

Caracterización térmica

Haciendo uso del equipo TGA Q50 TA-instruments, New Castle D.E., se analizaron muestras de 5 a 20 mg, en una rango de 25 a 800 °C. Se empleó una atmósfera inerte de nitrógeno con una rampa de calentamiento de 10 °C/min. Por su parte, en un equipo DSC 2010 (TA instruments, New Castle, D.E., se analizó una muestra de 5 mg en un rango de 25 a 400 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C/min. Los resultados se compararon con la línea base de la Figura 3.

Caracterización fisicoquímica

En este ensayo, se midió el ángulo formado entre una gota de agua y la superficie de la muestra aplanada, libre de impurezas; con un goniómetro DSA 100 Krüss GmbH, Germany. Se monitoreo su evolución a los 0, 1 y 5 min, todas las medidas se realizaron por triplicado y a temperatura ambiente.

Concerniente a la caracterización, evaluamos el hinchamiento límite hidratando las muestras en agua destilada a 25 °C. Se retiraron, se quitó el excedente de agua y se pesaron; el proceso se realizó cada determinado tiempo para monitorear la variación de su peso en un lapso de 3h, cada ensayo se realizó por duplicado.

El porcentaje de hinchamiento (H %) se determinó usando la Ecuación 2 :

$$H \% = [(H_F - E_I) / E_I] \times 100 \quad (\text{Ec. 2})$$

Donde:

H_F = peso del hinchamiento final y E_I = peso del estado inicial.

3.4. Carga y liberación del ciprofloxacino.

Durante la carga, películas de aproximadamente 50 mg (injertadas y control) se sumergieron en frascos ámbar con 3 ml de solución de ciprofloxacino, en agua destilada por 20 h con agitación moderada a diferentes concentraciones (12, 16 y 20 µg/ml), las últimas dos se disolvieron $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{3}$ respectivamente, para no exceder el límite de absorbancia en el espectro. Al término, las muestras se lavaron con agua destilada y se secaron en una estufa de vacío a 40 °C por 8 h.

La liberación se realizó a 37 °C con agitación moderada, se depositaron las películas previamente cargadas, en frascos ámbar con 3 ml de buffer de fosfato (pH 7.4) durante 4h. Para ambos procesos se calculó la concentración del ciprofloxacino a diferentes tiempos, midiendo su absorbancia en un rango de 210 a 400 nm en un espectrómetro SPECORD 200 PLUS de Analytik Jena Germany.

Se preparó la curva de calibración del ciprofloxacino en agua destilada para la carga usando un rango de 0 a 12 µg/ml y de 0 a 3 µg/ml en buffer de fosfato para la liberación. Todas las mediciones se realizaron por duplicado.

Determinamos la cantidad de fármaco cargado usando la siguiente ecuación:

$$\text{Fármaco cargado } (F_C): C_0 - C_F \times V \quad \text{Ec 3.}$$

Donde C_0 es la concentración obtenida por la extrapolación de absorbancia que corresponde al tiempo cero y C_F es la concentración que corresponde a una medición posterior a la inicial, V es el volumen en el que fue depositado.

Para el cálculo del fármaco liberado se usó la ecuación 4:

$$\text{Fármaco liberado } (F_L): C_A \times V \quad \text{Ec 4.}$$

Donde C_A es la concentración obtenida por extrapolación de absorbancia y V es el volumen del líquido en el que fue depositado.

También se calculó la cantidad de fármaco cargado por área de muestra, usando la siguiente ecuación:

$$\text{Fármaco cargado por área } (F_{C/A}): F_C / A \quad \text{Ec 5.}$$

Donde F_C es el fármaco cargado (calculado previamente) y A es el área de la muestra en cm^2 .

Así también se hizo el cálculo de fármaco liberado por área de muestra, con la siguiente ecuación:

$$\text{Fármaco liberado por área } (F_{L/A}): F_L / A \quad \text{Ec 6.}$$

Donde F_L es el fármaco cargado calculado previamente y A es el área de la muestra en cm^2 .

Se realizó un análisis de *t de student* para determinar si existe una diferencia significativa de carga y liberación entre las muestras control versus las injertadas.

Se analizó la liberación del fármaco con los modelos: Peppas-Sahlin, First-Order y Higuchi, para identificar el que mejor describiera el mecanismo de liberación.

Sección 4: Resultados y análisis de resultados

4.1. Síntesis de PTFE-g-HEMA por el método de pre-irradiación oxidativa.

La versatilidad del método, permitió un buen control de las variables de injerto; sin embargo hubo detalles que alteraron su eficacia, como la obstrucción física por etiquetas mal localizadas en la ampollita que generaron un sesgo sobre la dosis depositada y cuyo efecto no fue posible medir.

Los tiempos de espera pueden afectar el resultado, en un ensayo cuya reacción comenzó 18h después del desplazamiento del aire, se obtuvieron películas sin injerto, recubiertas por una sustancia gelatinosa con grumos de homopolímero. En este caso se desencadenó la reacción de homopolimerización del HEMA; cuyo principal detonante fueron los enlaces O-O de los peróxidos. Debido a su baja energía de disociación (45-50 kcal/mol) al encontrarse en altas concentraciones el calor de su propia descomposición puede desencadenar una activación en cadena, liberando gran cantidad de energía térmica que incrementa su reactividad. Al activarse los peróxidos, se dan todo tipo de reacciones, de injerto, ramificación, entrecruzamientos, formación de homopolímero, etc. Para este ensayo favoreció claramente la reacción de homopolimerización.

El mecanismo de reacción para el injerto de HEMA sobre PTFE, es sobre su cadena carbonada, de esta manera se obtiene la mejor estabilidad estérica del copolímero resultante ya que estabiliza ambos lados de la cadena. Las principales reacciones que en teoría ocurren durante el proceso se muestran en la Figura 8.

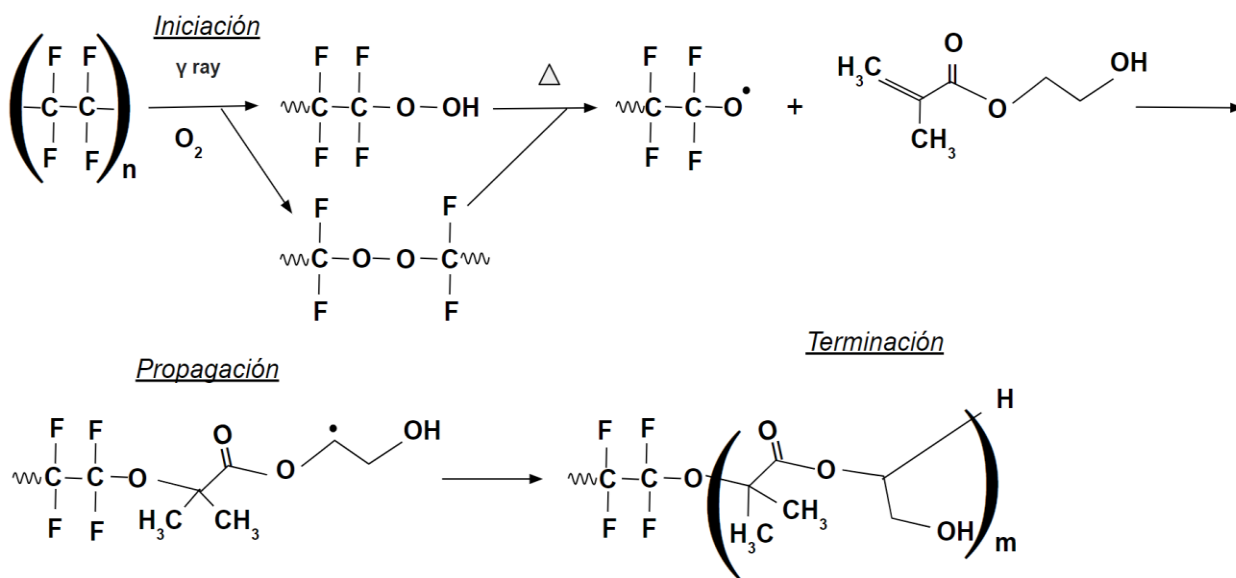


Fig. 8 Propuesta de mecanismo de reacción por ruptura del enlace C-C para la obtención del copolímero PTFE-*g*-HEMA.

Un injerto de esta naturaleza desencadena una serie de reacciones adversas como la pérdida de la continuidad del material, generada principalmente por la

ruptura del enlace C-C, este hecho, compromete las propiedades mecánicas del material hasta su total degradación. Con base en las reacciones expuestas en la figura anterior el copolímero pertenece a una variante de los copolímeros de injerto cuya representación gráfica se observa en la Figura 9.

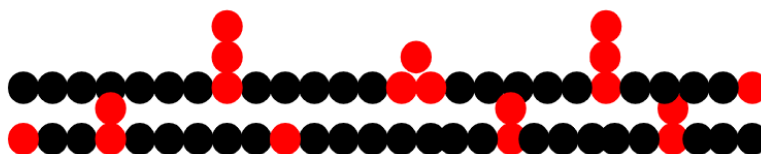


Fig. 9 Esquemización del copolímero de injerto PTFE-*g*-HEMA considerando el enlace por rotura del enlace C-C.

Pese a que el mecanismo de reacción por ruptura del enlace C-C es favorecido sobre la ruptura del enlace C-F este último aún se hace presente en menor proporción y se esquematiza en la Figura 10.

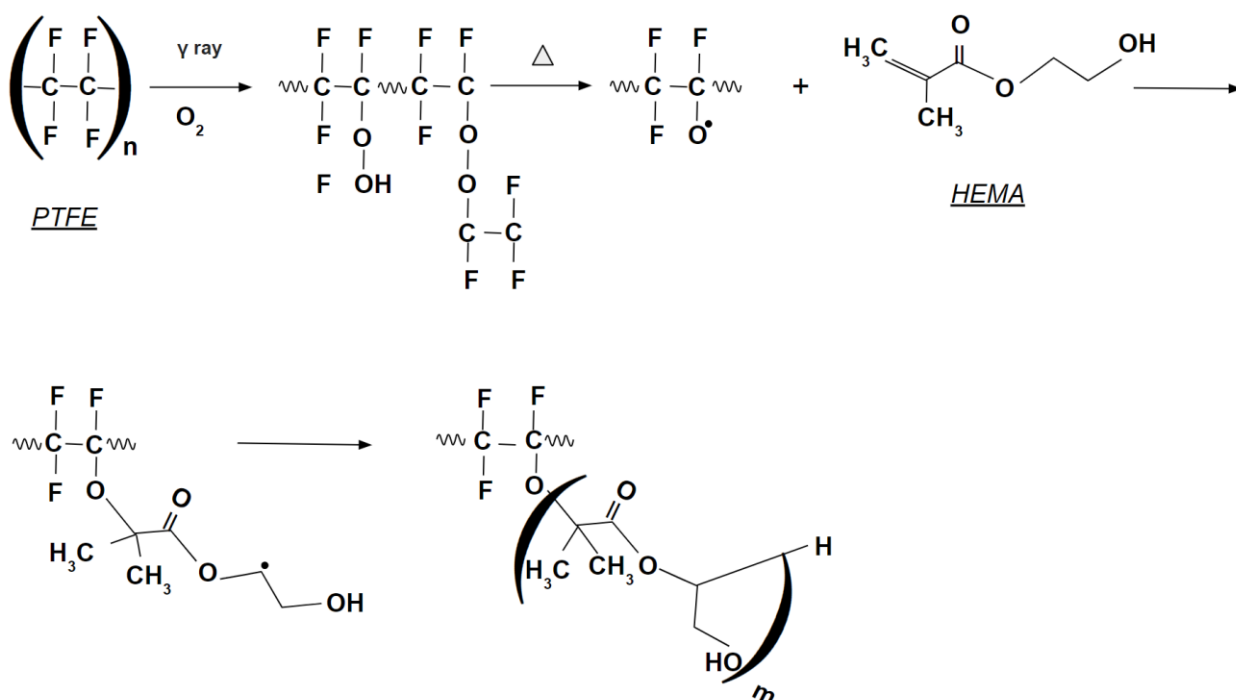


Fig. 10 Propuesta de mecanismo de reacción por ruptura del enlace C-F para la obtención del copolímero PTFE-*g*-HEMA.

4.2. Influencia de las variables de síntesis sobre el porcentaje de injerto.

Para estudiar cada una de las variables, hubo que jerarquizarlas, se consideró el impacto de cada factor sobre la cantidad de homopolímero, velocidad de reacción, penetrabilidad de injerto y daño sobre la matriz entre otros. El orden de aparición de las variables corresponde a los resultados de este análisis.

4.3. Efecto de la dosis de radiación.

Iniciando con la variación de la dosis, el injerto incrementa a la par que ella, posiblemente por la mayor generación de radicales peróxido, ver Figura 11. De acuerdo al comportamiento de la gráfica en esta figura, la cantidad de injerto no está limitado por la dosis sino por los efectos que ocasiona al incidir sobre la matriz. Esquivel-Lozano Y. A., (2019) concluyó en trabajos previos que a dosis por encima de 10 kGy se altera la resistencia y rigidez del PTFE. En este estudio se espero un cambio en la resistencia del mismo ya que se utilizó un monómero diferente, por ello se probaron dosis de hasta 20 kGy; sin embargo, el resultado fue una matriz con pérdida de su funcionalidad por exceso de homopolímero, en la Figura 17 f se observa un injerto de 667 % resultado de usar una dosis 15 kGy.

El injerto máximo viable para este ensayo fue de 11.8 % al aplicar una dosis de 12.5 kGy sobre la muestra.

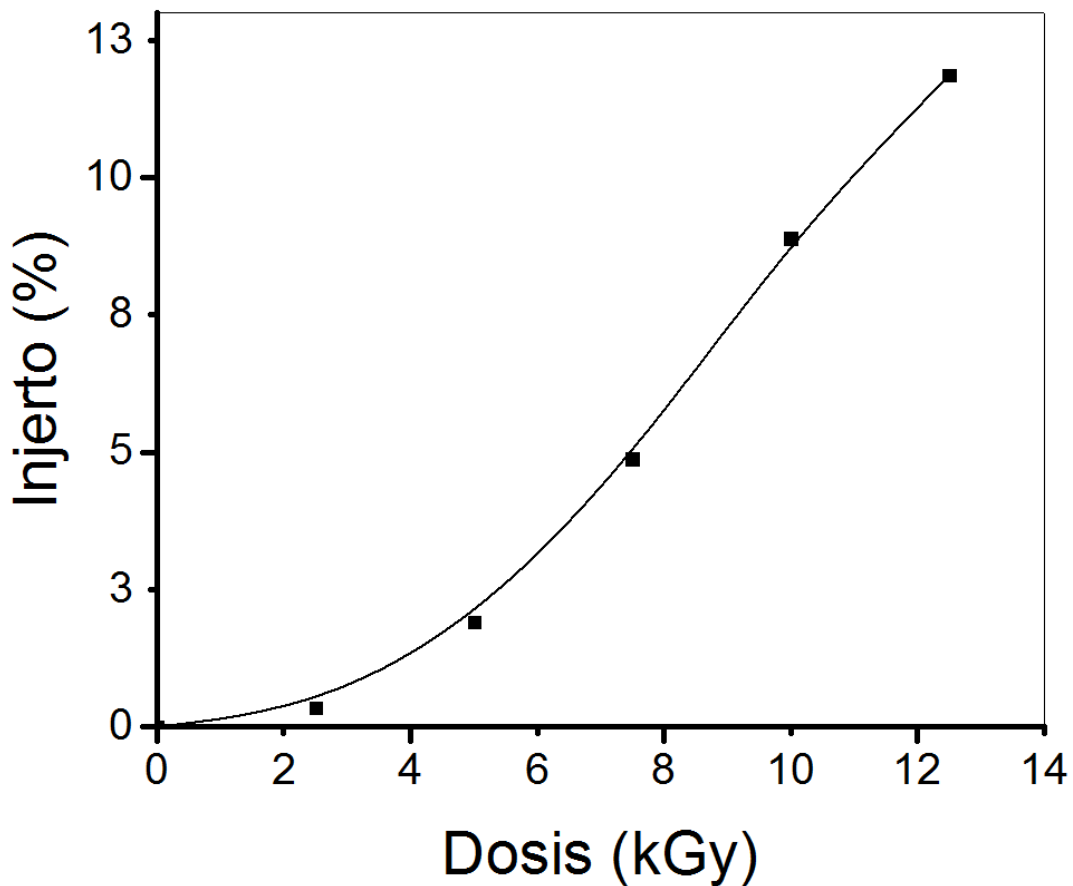


Fig. 11 Curva de ensayo para el injerto PTFE-*g*-HEMA por variación de dosis de irradiación. Condiciones de reacción: 2h, 60 °C, 20 % v/v HEMA / agua.

4.4. Efecto del monómero y su concentración.

Una vez asentado el valor óptimo de radiación, nos enfocamos en el control de la reactividad del monómero, probamos diferentes disolventes con diferentes constantes dieléctricas, estas últimas, nos brindaron información sobre la polaridad de cada material, mientras más baja sea, mayor su polaridad. Probamos disolventes con constantes muy diferentes, como las del agua y el tolueno, 82 y 2.4 respectivamente y otras no tanto como las del metanol y etanol con 33 y 24. Esto con el fin de cubrir la diferencia de polaridad existente entre HEMA y el PTFE.

El monómero se diluyó bien en los disolventes probados pero no en la matriz, dato que se respalda por la obtención de bajos injertos.

La diferencia de polaridades de los componentes dio origen a dos mecanismos de injerto opuestos, por un lado los que diluyeron homogéneamente al HEMA como el agua (polar) y por el otro los que se difundieron mejor en la matriz como el tolueno (no-polar). El tolueno hincho la matriz y por ende expuso más sitios de injerto; como resultados el injerto fue a mayor profundidad. Con el tolueno se obtuvo un porcentaje de injerto de 4.9, superando por una décima al que se obtuvo con agua, cuyo mecanismo de injerto, contrario al del tolueno se favoreció al incrementar la interacción del monómero con la superficie de la matriz y por el incremento de radicales durante su radiolisis. En contraparte, el etanol y metanol al no ser lo suficientemente solubles en ninguna de las partes, mostraron bajos porcentajes de injerto, ver Figura 12. Pese a todo ello, el injerto de forma general fue bajo, hecho que pudo ser afectado por la baja reactividad de la matriz y su solubilidad. Considerando estos resultados, se optó por el uso de agua como disolvente, ya que propicia un injerto superficial que favorece la carga y liberación de fármacos.

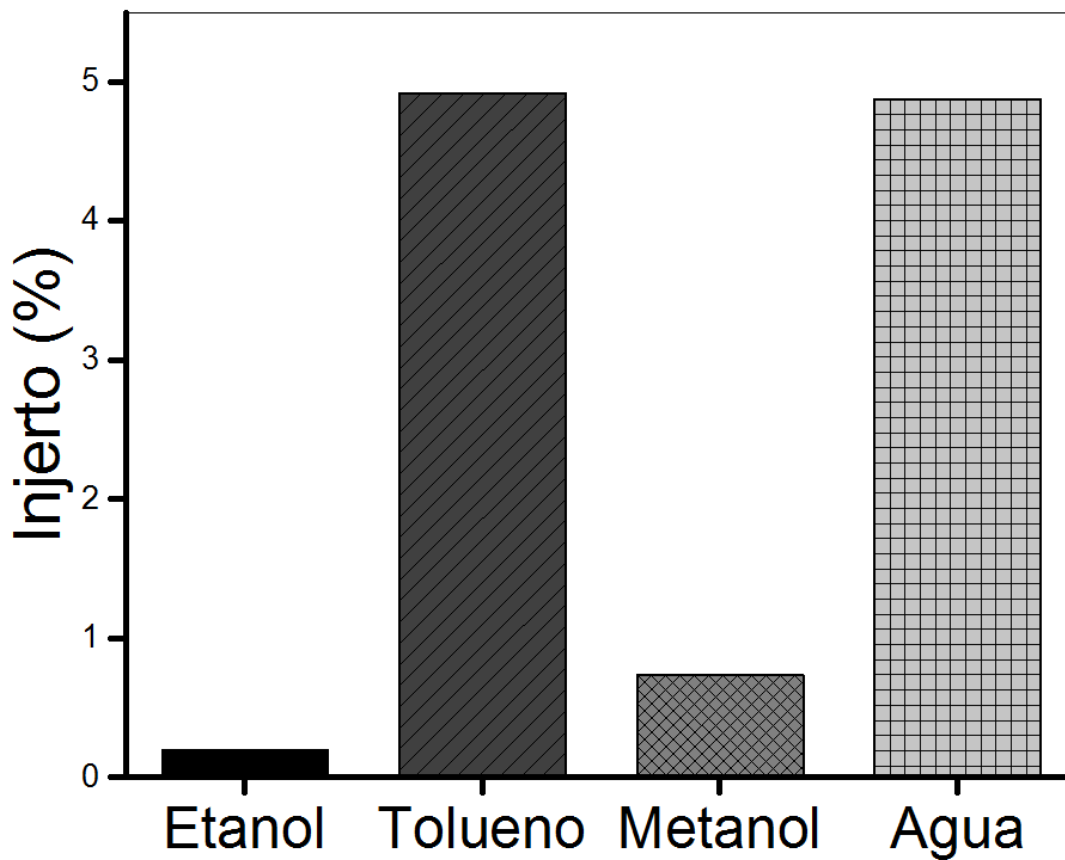


Fig. 12 Efecto del disolvente sobre el porcentaje de injerto. Condiciones de reacción: 2h, 12 kGy, 60 °C, 20 % v/v HEMA / disolvente.

El siguiente paso fue determinar la mejor concentración del monómero. Así pues, variamos la concentración del HEMA; teniendo siempre en cuenta la reactividad del monómero. Una concentración elevada podría desencadenar el efecto Trommsdorff, donde se dispara la homopolimerización por radicales libres, aumentando la viscosidad y retardando la terminación de la reacción.

Los resultados de este ensayo se muestran en la Figura 13. Con base en el patrón de la gráfica, se pueden usar concentraciones más elevadas, ya que en la región superior de la curva no se genera homopolímero y la cantidad de injerto es directamente proporcional a la cantidad de monómero. En contraparte no se pueden usar concentraciones más bajas ya que como se observa en el anexo 1, al

disminuir la concentración del HEMA incrementa el homopolímero y el daño sobre la matriz es cada vez más severo. Una concentración al 10 % degradó la muestra y al 15 % hubo daños visibles. El injerto máximo fue de 16.1 % y se obtuvo al usar HEMA al 30 %.

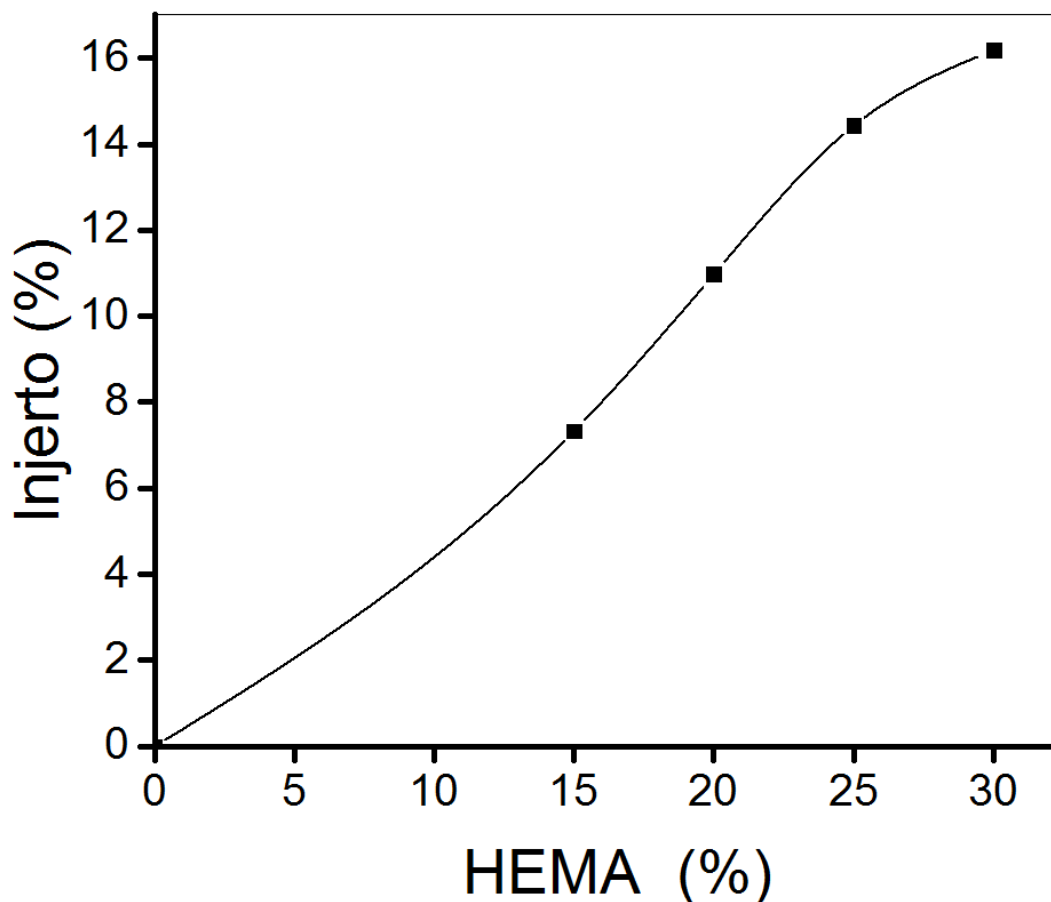


Fig. 13 Curva de ensayo para el injerto PTFE-g-HEMA por variación de concentración de HEMA. Condiciones de reacción: 10 kGy, 60 °C, 2h, x % $\frac{1}{v}$ HEMA / agua.

Después de algunos ensayos y de acuerdo a una mejor revisión de los antecedentes de la sección 2.6.1 se concluyó que parte del daño sobre la matriz es causado por el uso de agua como disolvente, el daño pudo haberse ocasionado por diferentes factores como la generación excesiva de radicales o por el injerto directo sobre la cadena carbonatada, etc. No obstante, se optó por seguir las recomendaciones de trabajos previos, donde se obtienen buenos resultados

usando una mezcla de agua con metanol como disolvente. Se probaron diferentes concentraciones de metanol en agua, los resultados se muestran en la Figura 14. El injerto disminuye mientras incrementa la cantidad de metanol, dicho fenómeno se puede explicar suponiendo la generación de una interfaz en forma de gradiente de afinidad, así tendríamos primero a la matriz, a su lado el metanol seguido por el agua y el monómero que al encontrarse junto al agua se aleja de la matriz, ver anexo 2; así pues, mientras más metanol, más será el distanciamiento y menor el injerto. En este ensayo no hubo creación de homopolímero significativo. Se optó por usar el metanol a una concentración de 15 %, a la cual se obtuvo el mayor porcentaje de injerto, 9.6 %.

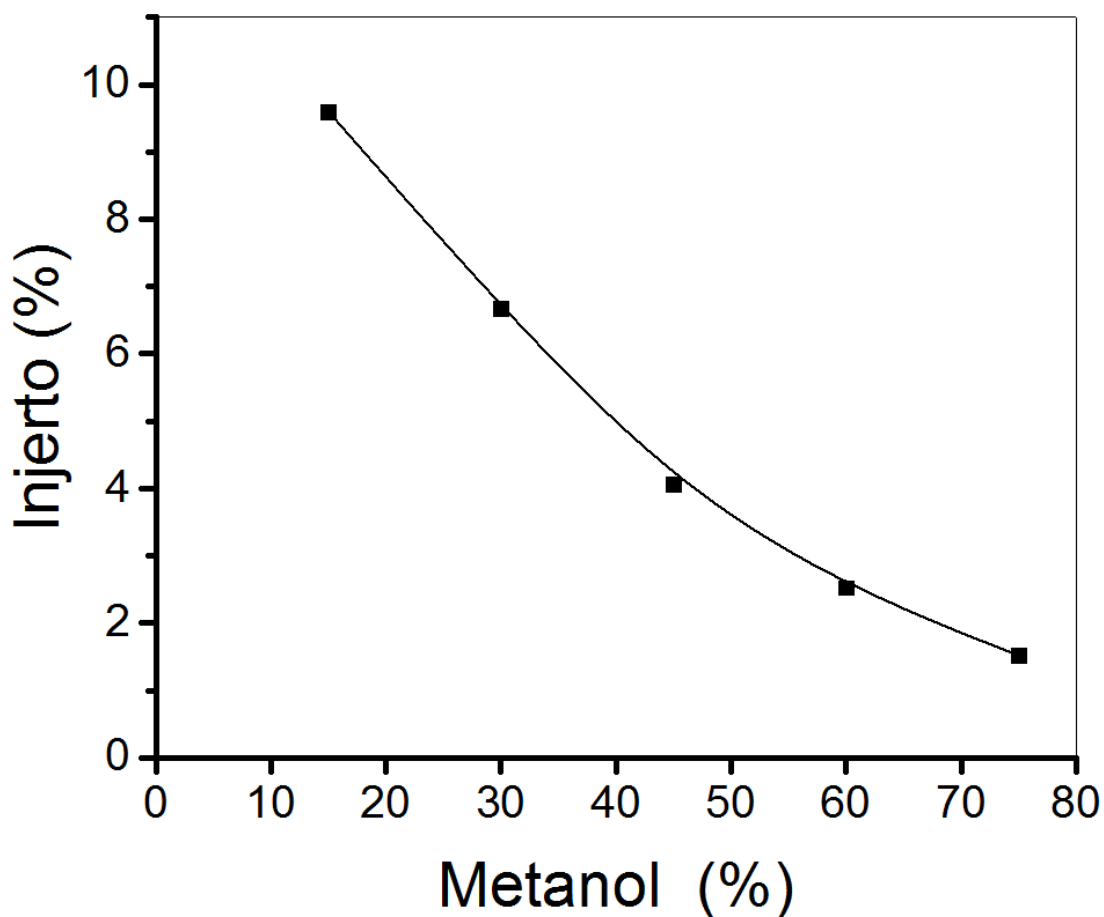


Fig. 14 Curva de ensayo para el injerto PTFE-*g*-HEMA por variación de metanol en agua.
Condiciones de reacción: 12.5 kGy, 50 °C, 3h, 20 % v/v HEMA / disolvente.

4.5. Efecto de la temperatura.

El efecto de la temperatura recae más sobre el control de los momentos y tiempos de reacción. Los resultados se muestran en la Figura 15. A una temperatura de 40 °C el HEMA desarrolló una bolsa de homopolímero alrededor de la muestra, su formación está ligada al desprendimiento de una capa externa de la matriz ya que su peso disminuyó 1.3 %. A 60 y 70 °C se generó una cantidad excesiva de homopolímero alrededor de la película, que la dañó al grado de no poder recuperar la primera película completa, la segunda (70 °C) se recuperó rompiendo la ampollita. El rango de temperatura recomendado, oscila entre los 50 y 60 °C. El mejor porcentaje de injerto fue de 17.1 % y se obtuvo a una temperatura de 70 °C.

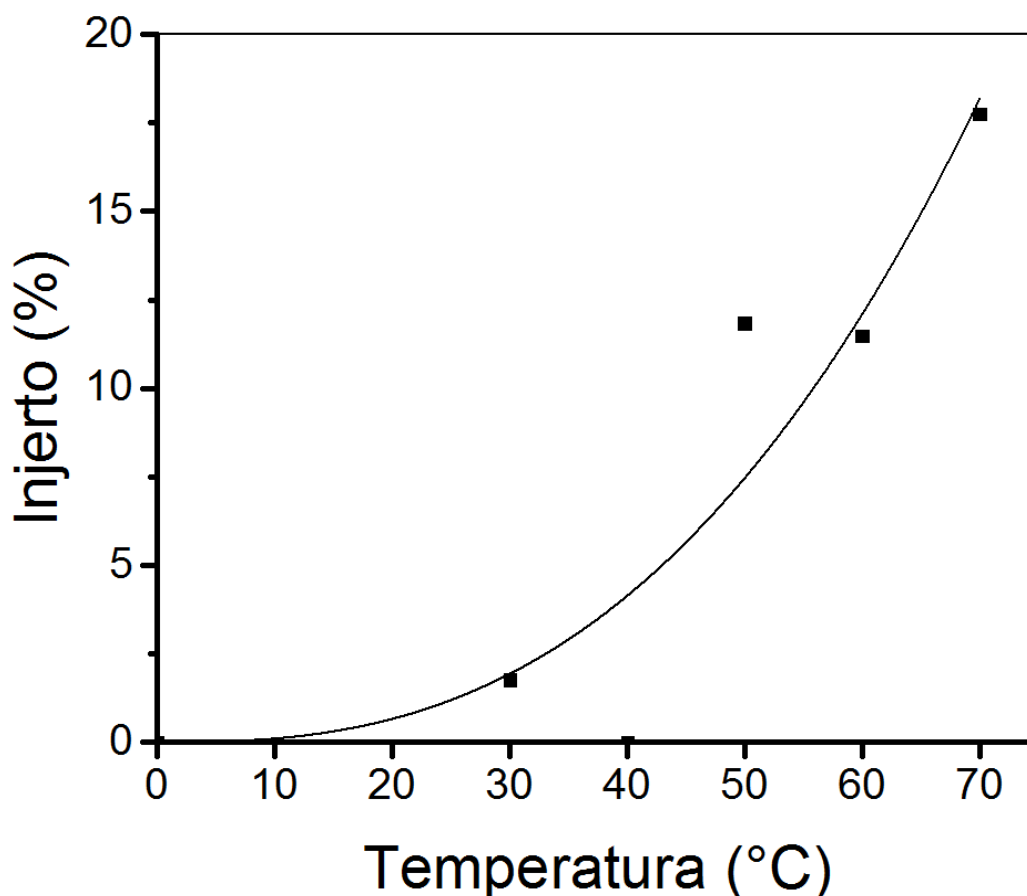


Fig. 15 Curva de ensayo para el injerto PTFE-g-HEMA por variación de temperatura.

Condiciones de reacción: 10 kGy, 3h, 30 % v/v HEMA / agua.

Para el ensayo de temperatura se empleó agua como disolvente porque aun se realizaban pruebas con disoluciones de metanol al tiempo que se llevó a cabo.

4.6. Efecto del tiempo de reacción.

Así como la temperatura, el tiempo de reacción está sujeto a maximizar la eficiencia con el menor gasto de energía. Su efecto sobre el porcentaje de injerto es directamente proporcional al tiempo de reacción, ver Figura 14. A las 3 y 4 h se observó un homopolímero viscosos, a las 5 el homopolímero ya era de consistencia normal y pasado este tiempo resultó ser excesivo, la película se recuperó rompiendo la ampollita. La baja reactividad del PTFE necesita de un mayor tiempo de reacción, mayor concentración de HEMA y reducción de las demás variables para alcanzar injertos elevados, estamos hablando del orden de 20 h como reporta Bucio E. y Burillo G., 2007. De acuerdo a las variables usadas para este ensayo se recomienda optar por tiempos de entre 2 a 3 h para mantener las propiedades mecánicas de la muestra; sin embargo, el injerto máximo se obtuvo a las 6 h, siendo de 29.1 %.

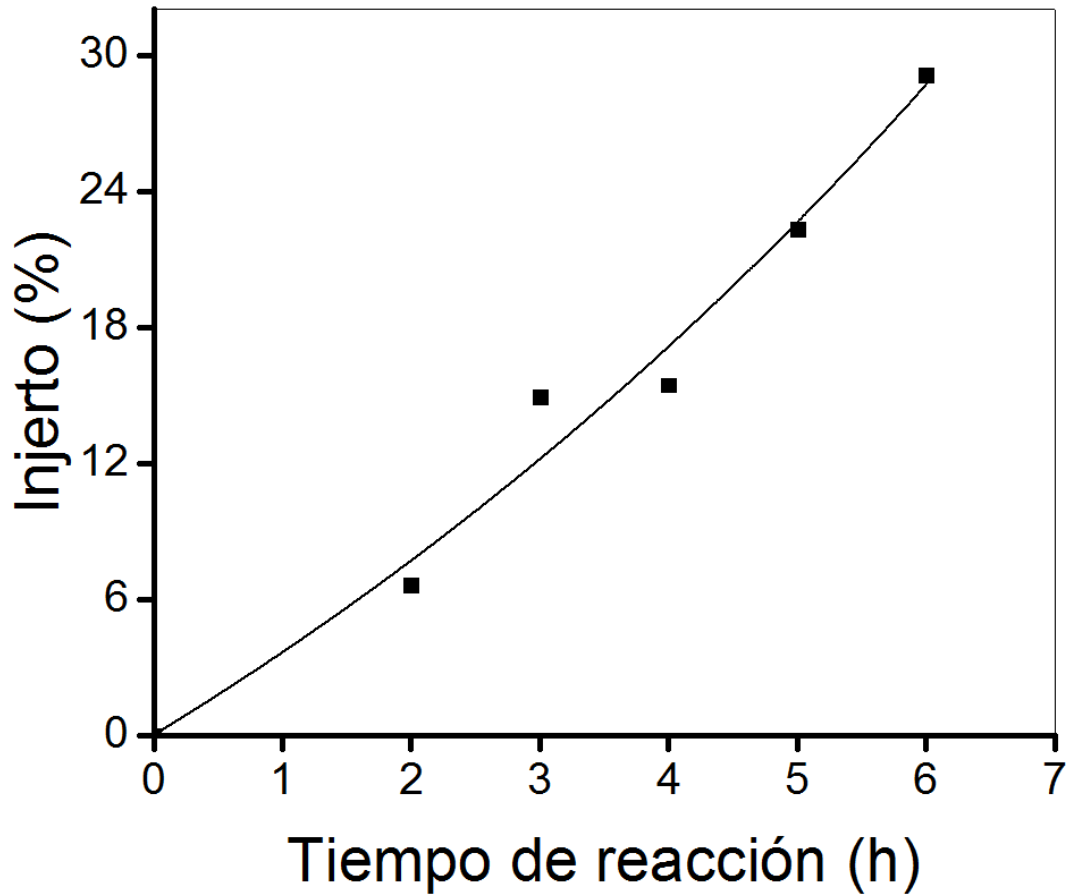


Fig.16 Curva de ensayo para el injerto PTFE-g-HEMA por variación de tiempo. Condiciones de reacción: 12.5 kGy, 55 °C, 25 % v/v HEMA / (metanol / agua v/v).

4.7. Caracterización estructural.

El análisis de las propiedades mecánicas, son netamente cualitativos.

Determinamos que la localización del injerto fue principalmente superficial por dos razones: 1.- las muestras injertadas no sufrieron modificaciones significativas en su volumen, un injerto interno provocaría la expansión de sus cadenas. 2.- Al usar agua y agua/metanol para la síntesis, el injerto no pudo ser interno ya que debido a su polaridad no se difundió en la matriz.

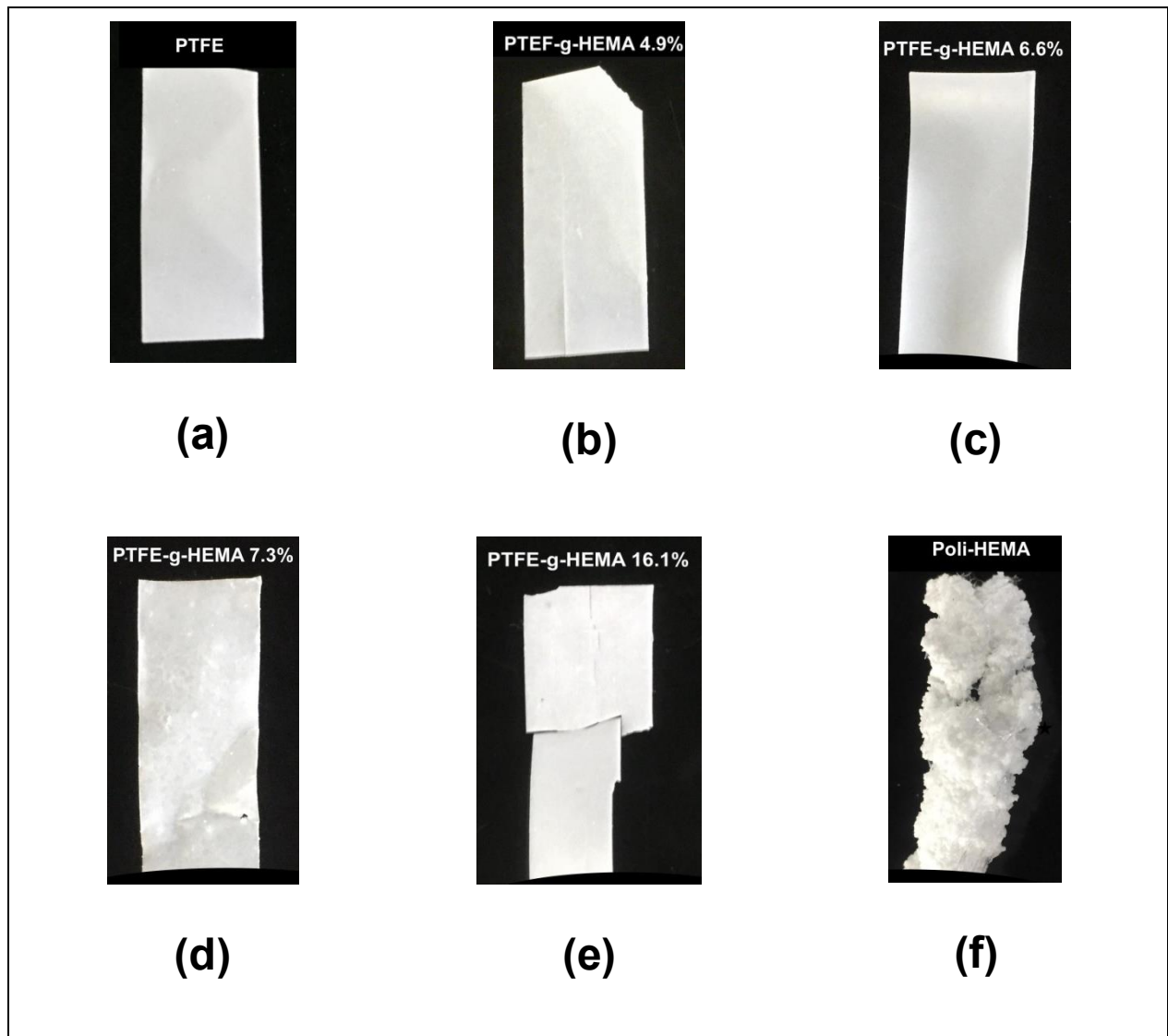


Fig. 17 Películas de PTFE modificadas con diferentes porcentajes de HEMA.

En las muestras injertadas se incrementó su vidriosidad y se redujo su resistencia al ir incrementando el injerto, aquellas un porcentaje igual o mejor al 16 % sufrieron notables daños mecánicos tras su manipulación, ver muestras de la Figura 17 a y d. Otras variables asociadas a los daños sobre las películas, son el uso de agua como solvente, baja concentración de homopolímero y el incremento de la dosis de radiación. Cada una de ella puede generar daño por separado y no depende totalmente del grado de injerto como se ve entre la Figura 17 c y d que

pese a tener porcentajes de injerto semejantes el daño sobre el segundo es más notable.

Caracterización estructural por FTIR-ATR.

Con este análisis se corroboró el injerto del HEMA sobre el PTFE, comparando el espectro de cada muestra injertada con la de sus componentes como se muestra en los espectros de la Figura 18 (c) y (d), estos pertenecen a las muestras con 5 y 16 % de injerto respectivamente, en ellas se observa todas las bandas pertenecientes al HEMA y al PTFE, las cuales se muestran en el patrón (a) y (b). La línea (a) pertenece al patrón del PTFE, posee una sola banda correspondiente al estiramiento del enlace C-F en $1200-1145\text{ cm}^{-1}$.

En la línea (b) se muestra el patrón del Poli-HEMA, cuyas bandas de absorbancia pertenecen al estiramiento de los enlaces -OH, C=O y C=C a 3420, 1720 y 1450 cm^{-1} respectivamente.

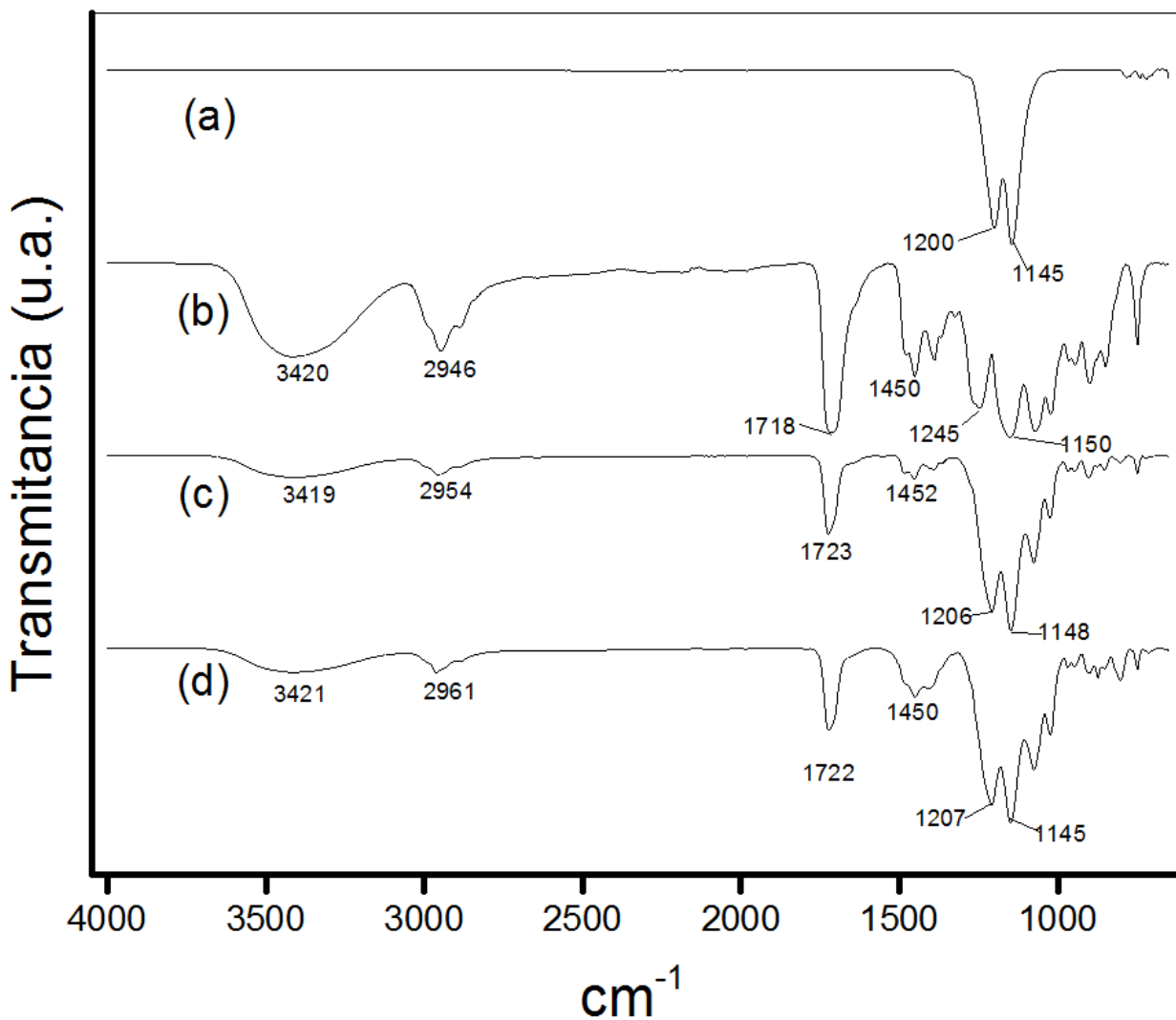


Fig. 18 Resultados del FTIR-ATR, se muestran picos de absorbanza de cada grupo funcional. Donde (a) PTFE, (b) Poli-HEMA, (c) PTFE-*g*-HEMA 5% y (d) PTFE-*g*-HEMA 16%.

4.8. Caracterización térmica del copolímero.

Análisis de TGA.

Se analizaron cuatro muestras: PTFE, poli-HEMA, PTFE-*g*-HEMA 5% y PTFE-*g*-HEMA 16%, los resultados se muestran en la Figura 19.

El Poli-HEMA presenta dos puntos de descomposición, el primero a 243.88 y el segundo a 423.07 °C; el primero de ellos describe el paso de fase de polímero a

monómero y el segundo describe una fase de entrecruzamiento durante el calentamiento, Demirelli K., *et al.*, 2001. El PTFE mostró una sola temperatura de descomposición a 567.97 °C típico comportamiento de un polímero termofijo. En el caso del PTFE-*g*-HEMA 5 % sus temperaturas de descomposición se recorrieron, con respecto a las de sus componentes, ubicándose a 348.7 y 599.20 °C. El patrón perteneciente a la muestra PTFE-*g*-HEMA 16 % también mostró un corrimiento de sus valores de descomposición sus valores se ubicaron a 290.5 y 583.8 °C.

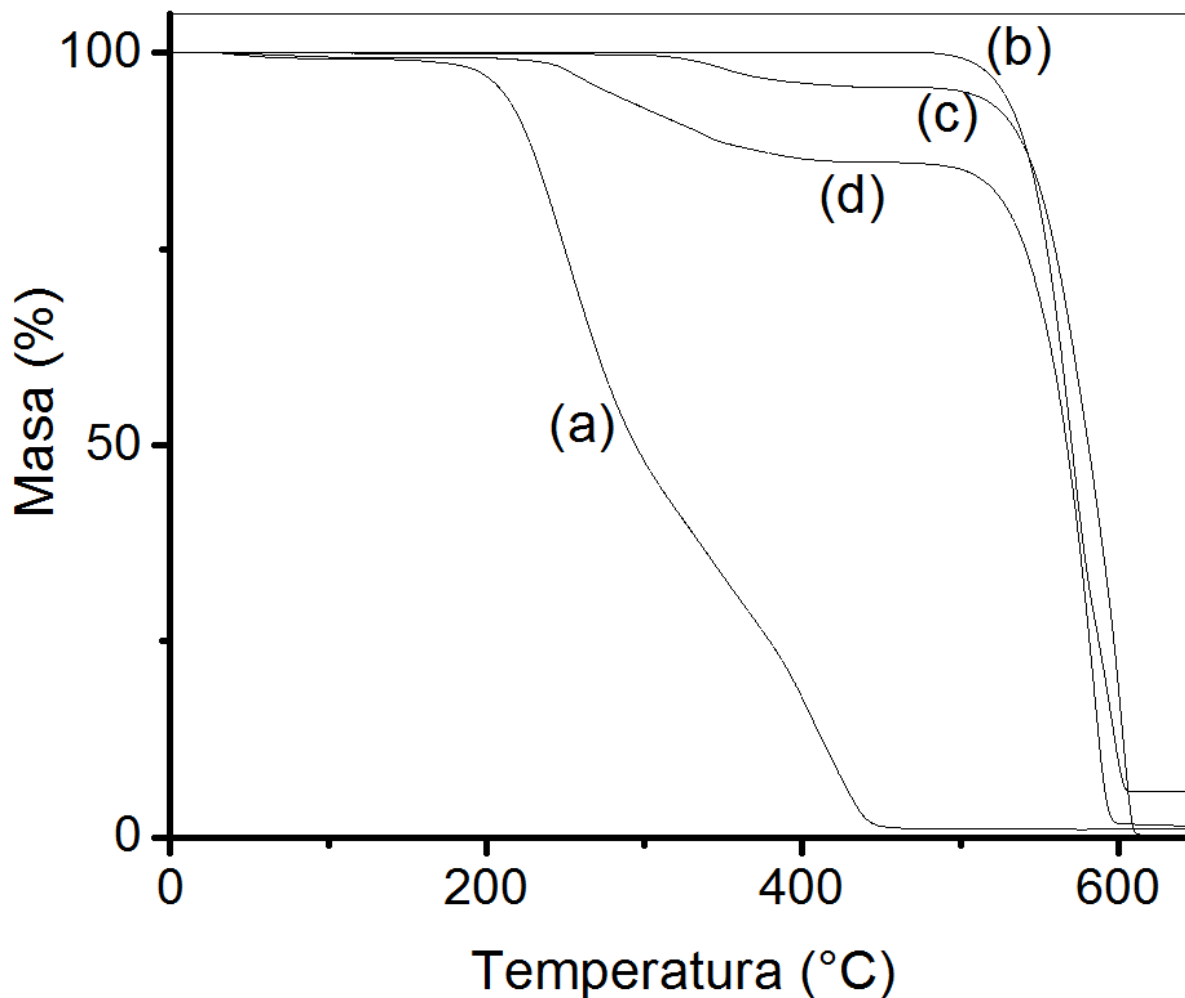


Fig. 19 Caracterización térmica por TGA. Donde (a) Poli-HEMA, (b) PTFE, (c) PTFE-*g*-HEMA 5% y (d) PTFE-*g*-HEMA 16%.

Con los patrones térmicos obtenidos por TGA se analizaron las huellas térmicas de cada material, ver Tabla 2. El incremento del porcentaje de injerto disminuye la resistencia térmica de las muestras. La pérdida del 10 % de masa a los 535.77 °C en el PTFE baja hasta 532.7 y 332.8 °C con 5 y 16 % de injerto. Un bajo injerto incrementa ligeramente la temperatura de descomposición total del PTFE; sin embargo, cuando este incrementa, el patrón de descomposición del HEMA se impone cada vez más sobre el del PTFE que fue el dominante.

Tabla 2. Análisis de temperaturas de descomposición por TGA.

Polímero	10 % de pérdida en masa (°C)	Temperatura de degradación (°C)	Residuo a 650 °C (%)
PTFE	535.77	567.97	5.96
PTFE- <i>g</i> -HEMA 5 %	532.70	564.50, 599.20	0.33
PTFE- <i>g</i> -HEMA 16 %	332.80	290.50, 583.80	1.44
Poli-HEMA	221.70	243.88, 423.07	1.10

Se recomienda emplear elevadas cantidades de hasta 20 mg de los copolímeros PTFE-*g*-HEMA 5 % y PTFE-*g*-HEMA 16 %, para este análisis.

Análisis por DSC.

Los resultados del DSC indican que el PTFE no presenta T_g, T_m y cristalización pero sí T_d a 330.28 °C, característico de polímeros con conformación cristalina. En las muestras injertadas predomina la huella térmica del PTFE sobre la del HEMA,

ver Figura 20. El Poli-HEMA reportó una Tg a 59.8 °C semejante a la manejada por Aldrich (55 °C), se identificó un segundo pico a los 240-250 que puede corresponder a su Td.

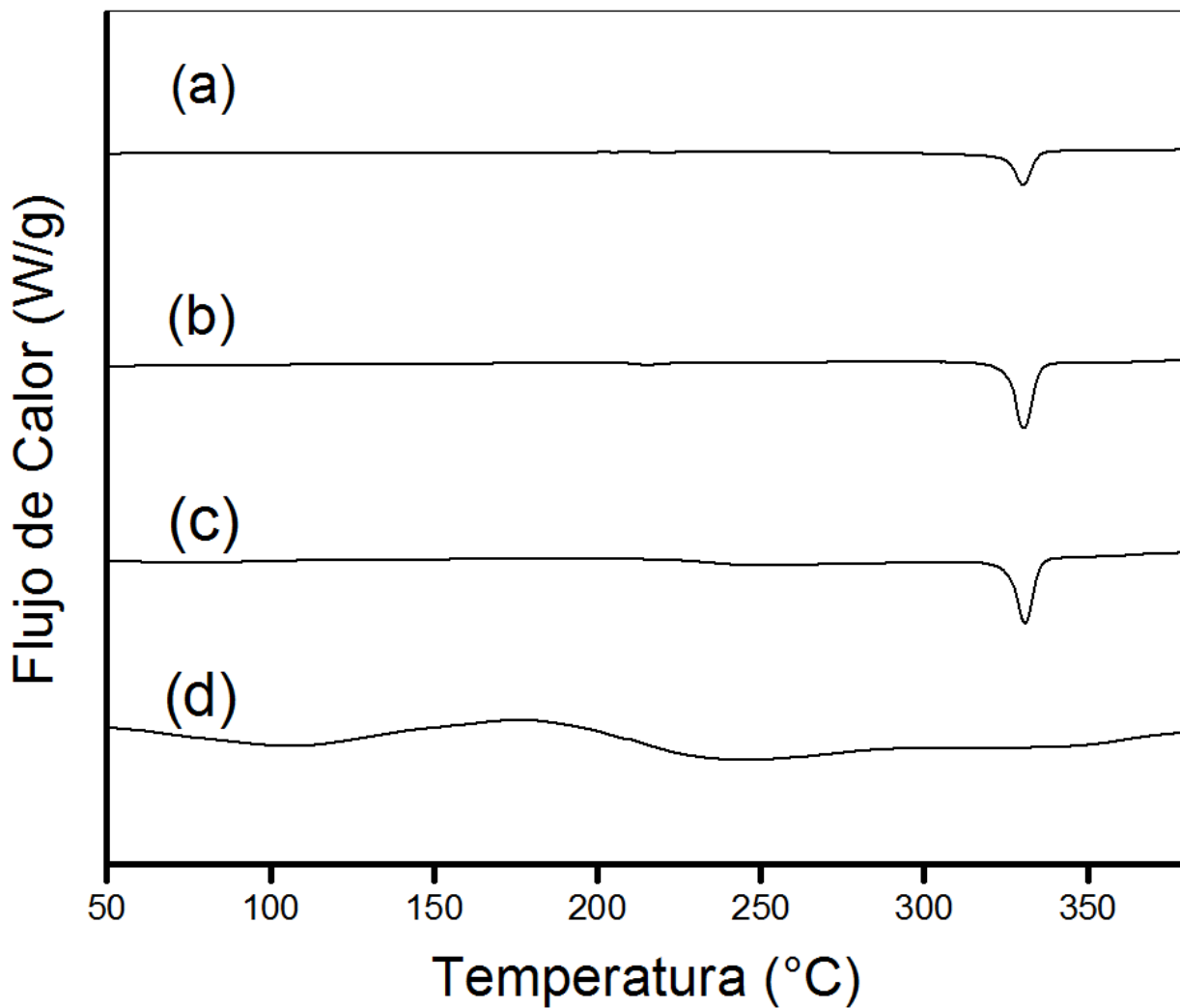


Fig. 20 Caracterización térmica por DSC. Donde (a) PTFE, (b) PTFE-*g*-HEMA 5% , (c) PTFE-*g*-HEMA 16% y (d) Poli-HEMA.

4.9. Caracterización Físicoquímica

Se realizó la prueba de hinchamiento a las muestras: PTFE, PTFE-*g*-HEMA_{5%} y al PTFE-*g*-HEMA_{16%}. La muestra PTFE-*g*-HEMA_{5%} incrementó su capacidad de hinchamiento 1.2 % respecto al del PTFE, por su parte la muestra PTFE-*g*-HEMA_{16%} incrementó un 3.3 %. El valor máximo de hinchamiento se alcanzó en los primeros minutos, ver Figura 21.

Se obtuvo un bajo hinchamiento, debido en gran medida al entrecruzamiento que presenta el arreglo del PTFE. Cuando un polímero con este tipo de arreglo se hincha, sigue los siguientes pasos: la energía libre de la disolución propicia la penetración del solvente, las cadenas entrecruzadas del polímero se estiraron por el hinchamiento, se genera una fuerza retráctil elástica en oposición a esta, que para este caso logró contener el efecto de hinchamiento del solvente y evitó la dilución, cuando el hinchamiento alcanza el máximo nivel volumétrico se llega al equilibrio de hinchamiento, las dos fuerzas se igualan (Domenek S., et al., 2004). Identificamos el hinchamiento máximo de los copolímeros en solución cuando la densidad de la energía de cohesión y el parámetro de solubilidad del solvente se igualan a las del copolímero, en este ensayo corresponde al punto máximo de las curvas de la Figura 21.

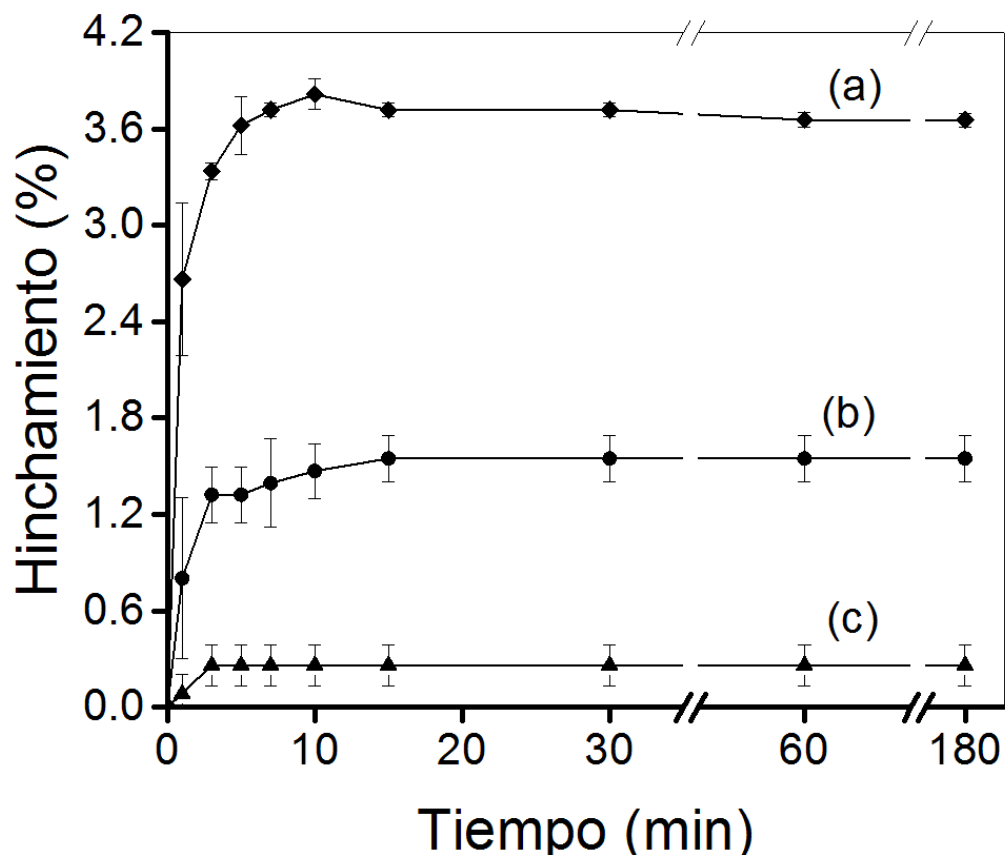


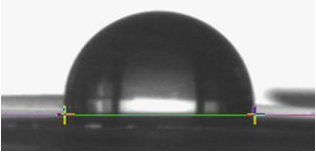
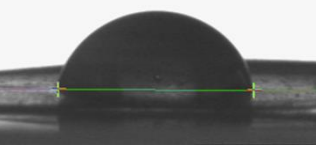
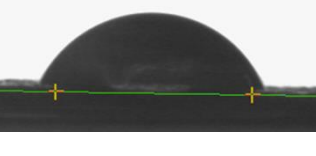
Fig. 21 Prueba de hinchamiento. Donde (a) PTFE, (b) PTFE-g-HEMA 5% y (c) PTFE-g-HEMA 16%.

Pese a que el poli-HEMA es hidrofóbico, su grupo -OH le da cierta solubilidad en agua; no obstante, al ser injertado en bajas cantidades no aportó mucho al hinchamiento.

Ángulo de contacto

Los resultados de esta técnica se muestran en la Tabla 3. El PTFE muestra un comportamiento hidrofóbico, el ángulo que forma es mayor a 90° ; sin embargo, a medida que aumenta el porcentaje de injerto, el ángulo disminuye, en la muestra PTFE-g-HEMA 5% lo hace hasta 91° y en la muestra PTFE-g-HEMA 16% hasta 83° con esta última pasa a ser 18% menos hidrofóbico, ubicándose ya en el grupo de los materiales hidrofílicos.

Tabla 3. Resultados de ángulo de contacto.

Muestra	Imagen	Angulo (°)
PTFE		104.8 +/- 1.7
PTFE- <i>g</i> -HEMA 5 %		91.5 +/- 3.6
PTFE- <i>g</i> -HEMA 16 %		86.0 +/- 2.8

Al evaluar el comportamiento de las gotas respecto al tiempo se observó un pequeño incremento en la hidrofobicidad de los materiales, ver Tabla 4. Pero al ser todos equivalentes, se puede aseverar que el grado de hidrofiliidad/hidrofobicidad se mantiene y el incremento se debió a evaporación de la gota o al incremento de interacciones debido al mayor tiempo de exposición.

Tabla 4. Evolución del ángulo de contacto respecto al tiempo.

Tiempo (min)	PTFE (°)	PTFE- <i>g</i> -HEMA 5 % (°)	PTFE- <i>g</i> -HEMA 16 % (°)
0	104.8 +/- 1.7	91.5 +/- 3.6	86.0 +/- 2.8
1	103.0 +/- 1.6	89.4 +/- 3.9	83.7 +/- 2.1
5	100.1 +/- 2.1	88.7 +/- 3.7	81.3 +/- 2.1

4.10. Carga del ciprofloxacino.

Para los ensayos de carga y liberación se usaron muestras con 11.8 %, ya que mostraron mejores propiedades mecánicas que muestras con mayor injerto. La cantidad de ciprofloxacino cargado se obtuvo por extrapolación de la absorbancia a concentración, la ecuación que describe la curva de calibración para la carga es: $Y = 0.08957x + 0.01523$, cuyo índice de correlación es de $(R^2) = 99.9 \%$. La gráfica de la curva de se muestra en el anexo 3a.

El perfil de carga para las muestras PTFE-*g*-HEMA 11.8% y control, sigue un comportamiento exponencial, alcanzando la estabilización en un lapso de una hora aproximadamente, ver Figura 22. En ellos se puede apreciar que los patrones de carga son sumamente semejantes, inclusive se traslapan por pequeños lapsos, esto quiere decir que no hubo diferencia entre los tratamientos. Las cargas máximas fueron de 4.8 μg para el PTFE a una concentración de 12 $\mu\text{g/ml}$ y de 5.6, 5.1 y 5.0 μg para el PTFE-*g*-HEMA 11.8% a concentraciones de 12, 16 y 20 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. No obstante las desviaciones estándar especialmente a las 24h, son muy elevadas con lo que estadísticamente estos valores pueden llegar a ser iguales. La cantidad de carga nos dice que la velocidad de disolución en la matriz fue menor que la velocidad de difusión. La disolución es lenta cuando el soluto tiene baja solubilidad en la matriz, (Paul D.R., 2011).

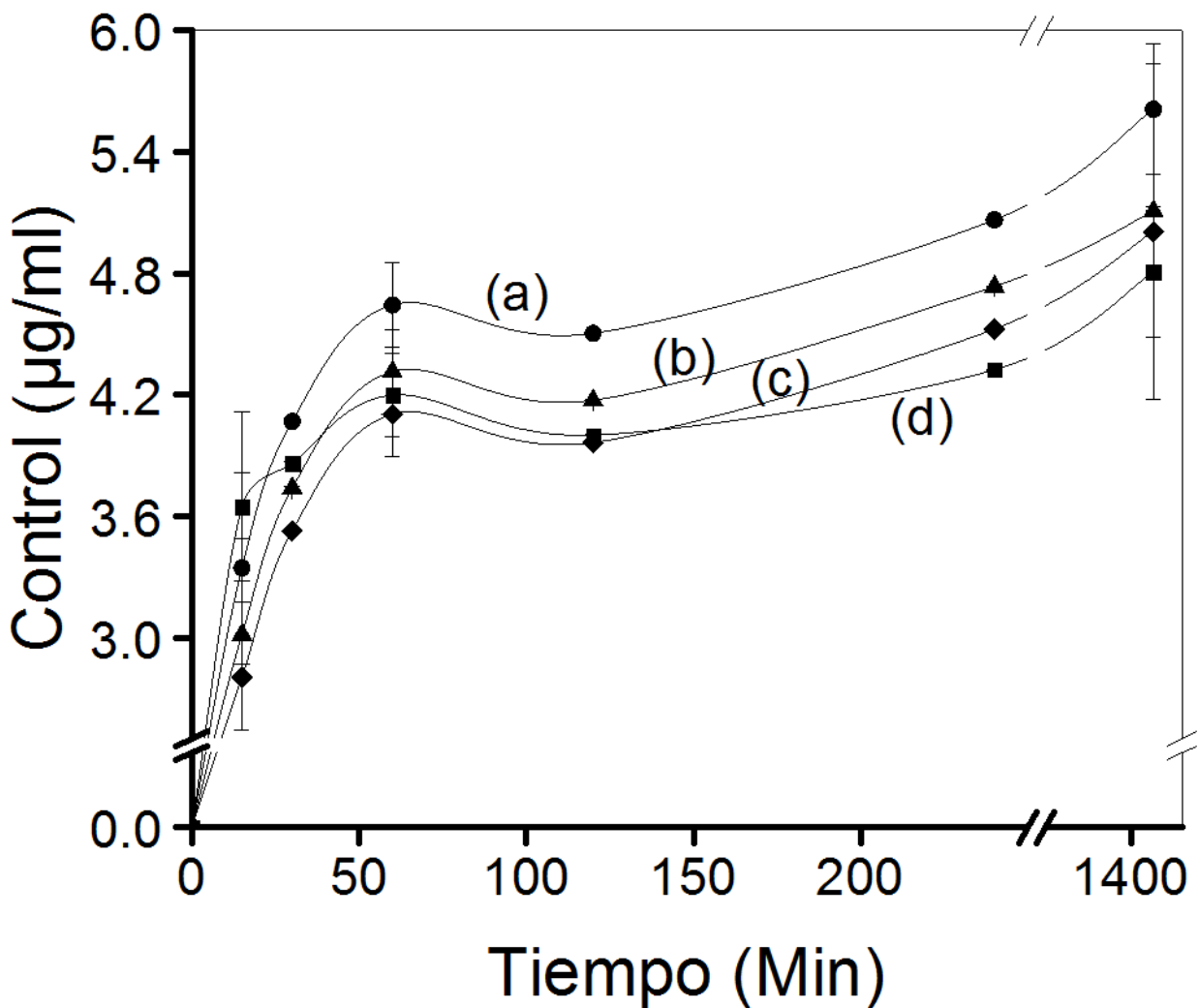


Fig. 22. Carga del ciprofloxacino. Donde (a) PTFE-g-HEMA 11.8% en una solución con 12 µg/ml, (b) PTFE-g-HEMA 11.8% en 16 µg/ml, (c) PTFE-g-HEMA 11.8% en 20 µg/ml y (d) PTFE en 12 µg/ml.

4.11. Liberación del ciprofloxacino.

Los resultados de las pruebas de liberación se muestran en la Figura 23. Las concentraciones se obtuvieron por interpolación usando una curva de calibración, ver anexo 3b. La ecuación que describe esta curva es: $Y = 0.0882x - 0.0132$, con un índice de correlación de $(R^2) = 96.7 \%$.

La concentración de carga, tiene un efecto visible en la velocidad y porcentaje de liberación. Esto se puede observar en los patrones de liberación de la Figura 23.

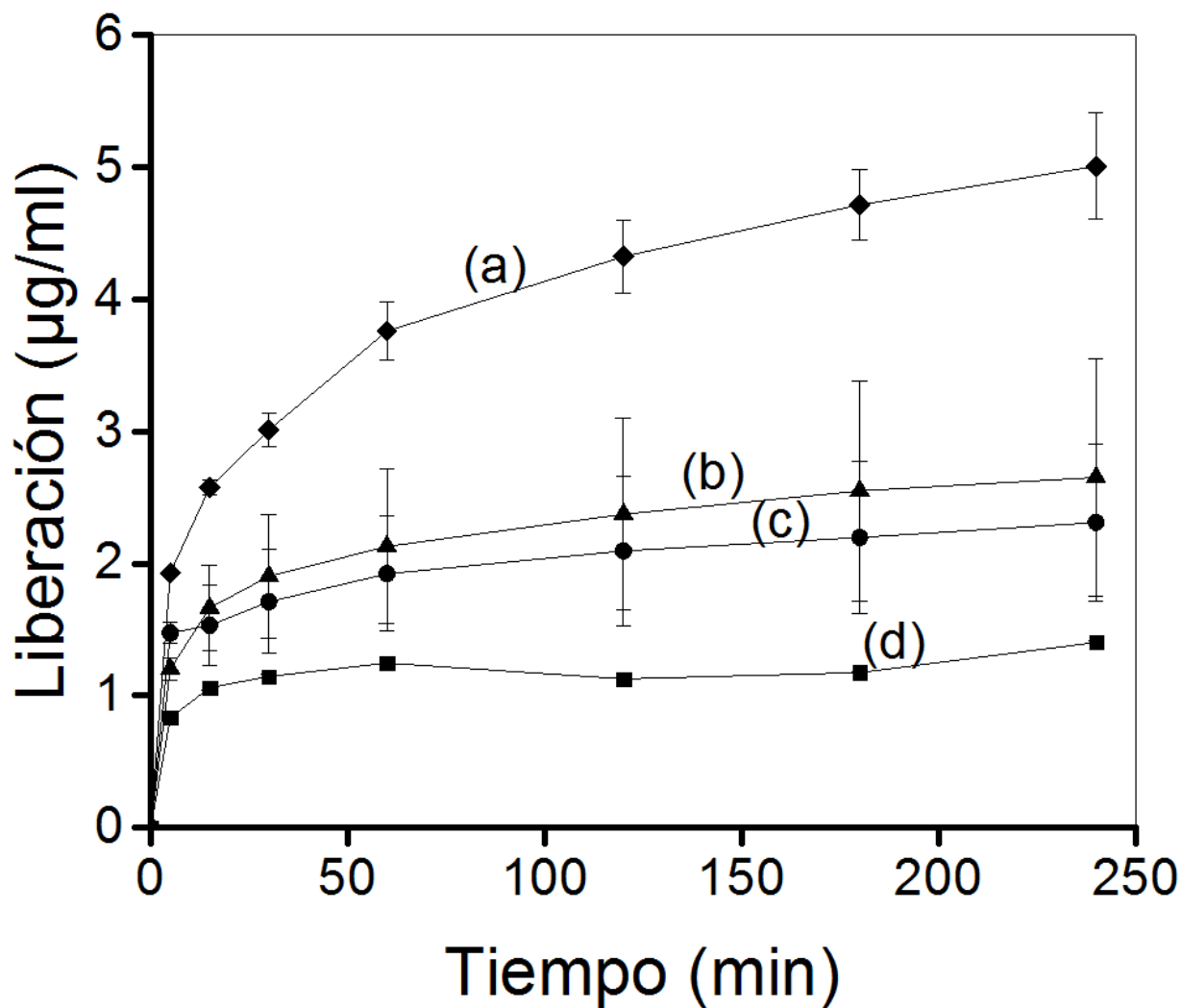


Fig. 23 Liberación de ciprofloxacino. Donde (a) PTFE-g-HEMA 11.8% en una solución con $20 \mu\text{g/ml}$, (b) PTFE-g-HEMA 11.8% en $16 \mu\text{g/ml}$, (c) PTFE-g-HEMA 11.8% en $12 \mu\text{g/ml}$ y (d) es el PTFE en $12 \mu\text{g/ml}$.

Es probable que una difusión lenta y la generación de conglomerados de ciprofloxacino, resultando en el acumulamiento de este sobre la superficie de la matriz, donde su liberación fue más rápida y eficiente.

La Tabla 5, muestra los porcentajes de liberación respecto al fármaco cargado. El mayor porcentaje de liberación se obtuvo con la muestra PTFE-*g*-HEMA 11.8% en una solución con 20 µg/ml, su velocidad de liberación fue la más eficiente y su porcentaje de liberación llegó a ser del 100 %. Las demás muestras mostraron porcentajes de liberación inferiores, ver tabla 5.

Tabla 5. Porcentaje de liberación respecto a carga.

Muestras	Carga máxima (µg)	Liberación máxima (µg)	Porcentaje liberado (%)
PTFE (12 µg/ml)	4.8 +/- 0.3	1.4 +/- 0.0	29.1
PTFE-<i>g</i>-HEMA 11.8% (12 µg/ml)	5.6 +/- 0.3	2.3 +/- 0.5	41.0
PTFE-<i>g</i>-HEMA 11.8% (16 µg/ml)	5.1 +/- 0.0	2.6 +/- 0.9	50.9
PTFE-<i>g</i>-HEMA 11.8% (20 µg/ml)	5.0 +/- 0.8	5.0 +/- 0.4	100.0

La cantidad de ciprofloxacino cargado y liberado es muy baja, ver Tabla 6, una administración oral es nada viable, ya que, sí bien la liberación máxima por cm² es de 3.5 µg solo el 70 % de esta alcanza a llegar al torrente sanguíneo, esto nos deja tan sólo 2.4 µg de ciprofloxacino que se tienen que distribuir en los aproximadamente 5 litros de sangre que contiene un humano promedio; es pues, que la concentración final está demasiado lejos de alcanzar las concentraciones inhibitorias mínimas mostradas en la Tabla 1.

Tabla 6. Carga y liberación por área.

Muestra	Carga $\mu\text{g} / \text{cm}^2$	Liberación $\mu\text{g} / \text{cm}^2$
PTFE (12 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	2.2 +/- 0.3	0.6 +/- 0.0
PTFE- <i>g</i> -HEMA 11.8% (12 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.17 +/- 0.3	1.6 +/- 0.5
PTFE- <i>g</i> -HEMA 11.8% (16 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	3.6 +/- 0.0	1.8 +/- 0.9
PTFE- <i>g</i> -HEMA 11.8% (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	3.5 +/- 0.8	3.5 +/- 0.4

El PTFE pese a su carácter hidrofóbico y poca reactividad cargó y liberó pequeñas cantidades de fármaco, gracias a que logró generar débiles interacciones electromagnéticas con el ciprofloxacino; sin embargo, el PTFE solo funciona como matriz, la carga principal del fármaco se realiza por el injerto, aunque debido a su baja cantidad el efecto no fue notorio. No obstante, aun teniendo un buen injerto, no se asegura una buena carga y liberación de fármacos, tal como lo reporta Contreras-García A, *et al.*, 2011 quienes obtuvieron buenos porcentajes de injertos trabajando con el PTFE, pero no fueron capaces de cargar el fármaco norfloxacin.

4.11.1. Prueba *t de student*.

Con el fin de identificar cuantitativamente si la carga y liberación del ciprofloxacino fue significativamente diferente usando PTFE sin modificar y modificado, se realizó una prueba de *t de student*, ver Tabla 7, cuyos indican que: se acepta H_0 por ende, no hubo diferencia significativa en cuanto a la carga y liberación del ciprofloxacino entre ambos tratamientos.

Tabla 7. Resultados de la prueba *t de student*.

Muestra	Grados de libertad	Alfa	t Calulada	t critica
Carga	63	0.05	-0.75	1.66
Liberación	63	0.05	-1.07	1.66

4.11.2 Análisis del método de liberación.

Para entender mejor el mecanismo de liberación se analizaron los datos con tres modelos diferentes que describen la liberación de fármacos en matrices poliméricas, los resultados se muestran en la Tabla 8. El modelo que mejor se ajusta a los resultados de este estudio, es aquel que posee los valores de los parámetros estadísticos de R^2 y MSC más elevados y más bajos para AIC. Por ende, se concluyó que el modelo de Higuchi es el que mejor describe el mecanismo de liberación.

Tabla 8. Comparación de modelos.

Modelo	R^2	AIC	MSC
Peppas-Sahlin	0.8974	38.3304	-2.3672
First-Order	0.8846	38.2428	-2.3497
Higuchi	0.9352	36.5075	-2.0026

De acuerdo a la comparación de modelos, la liberación del ciprofloxacino en nuestra matriz describe una cinética de Higuchi, en la cual, la carga del soluto es

mayor a su solubilidad dentro de la matriz en un medio acuoso. Este modelo nos dice que la matriz sufre pocas alteraciones al entrar en contacto con el agua, el grosor de la matriz es mayor que el tamaño del fármaco, la difusión es unidireccional, la difusión e hinchamiento son despreciables y que la difusibilidad del fármaco es constante Luciano-Bruschi M.5 (2015).

En un proceso de liberación matricial, existen dos mecanismos principales de liberación: por difusión y por relajación de las cadenas, como ambas variables favorecen la liberación sus efectos se suman. Sin embargo, se pudo identificar por el método anterior que en nuestras muestras predomina la liberación por difusión.

Sección 5: Conclusiones

- Se logró sintetizar con éxito el copolímero de injerto PTFE-*g*-HEMA inducido por radiación ionizante.
- Se obtuvieron injertos de entre 1 y 30 %. Buenos para el injerto de un segundo monómero pero no lo suficiente para cargar un fármaco.
- Se modificaron las propiedades hidrosensibles del PTFE, permitiendo su hinchamiento que es indispensable para la carga de cualquier fármaco.
- Se identificaron los valores límites de las variables usadas en la creación del injerto PTFE-*g*-HEMA.
- Se lograron mantener las características funcionales de los materiales usados, predominando la huella térmica del PTFE.
- Falló la carga y liberación del ciprofloxacino en la muestra PTFE-*g*-HEMA 11.8%.

Sección 6: Referencias

- Alfrey T., Gurnee E.F. y Lloyd W.G.(1966) Diffusion in glassy polymers, *Journal of Polymer Science*. **12**, 249-261. <https://doi.org/10.1002/polc.5070120119>
- Alvarez-Lorenzo C., Bucio E., Burillo G. y 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. <https://doi.org/10.1517/17425240903483174>
- Bayer Pharmaceuticals Corporation (2004) CIPRO® (ciprofloxacin hydrochloride) Schering Corporation. <https://www.fda.gov/media/75526/download>
- Bhunja H., Mandal D.K., Bajpai P.K., Kushwaha J.P., Chaudhari C.B., Dubey K.A. y Varshney L. (2017) Optimization of acrylic acid grafting onto polypropylene using response surface methodology and its biodegradability. *Radiation Physics and Chemistry*, **132**, 71-82. [10.1016/j.radphyschem.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.12.003)
- Bucio E. y Burillo G. (2007) Radiation grafting of pH and thermosensitive N-isopropylacrylamide and acrylic acid onto PTFE films by two-steps process, *Radiation Physics and Chemistry*, **76**, 11–12, 1724-1727. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2007.02.109>.
- Bucio E. y Burillo G. (2009) Radiation-induced grafting of sensitive polymers. *J Radioanal Nucl Chem*, **280**, 239–243. <https://doi.org/10.1007/s10967-009-0505-9>
- Cabana S., Lecona-Vargas C.S., Meléndez-Ortiz I.H., Contreras-García A., Barbosa S., Taboada P., Magariños B., Bucio E., Concheiro A. y Alvarez-Lorenzo C. (2017) Silicone rubber films functionalized with poly (acrylic acid) nanobrushes for immobilization of gold nanoparticles and photothermal therapy. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **42**, 245–254 <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.04.006>

- Carraher, C E. 2013. Carraher's Polymer Chemistry, Ninth Edition. A CRC Title. Taylor & Francis. <https://books.google.com.mx/books?id=YXo0AAAAQBAJ>
- Chang T. P., Gheah p. B. y Seow C.C. (2000) Plasticizing-Antiplasticization Effect of Water in physical properties of Tapioca starch Films in the Glassy state. *Journal of Food science*. **65** (3) 445-451. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2000.tb16025.x>
- Contreras-García A, Bucio E, Concheiro A. y Alvarez-Lorenzo C. (2011) Surface functionalization of polypropylene devices with hemocompatible DMAAm and NIPAAm grafts for norfloxacin sustained release. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 26 (4), 405-419. doi:10.1177/0883911511407788
- Dash S., Murthy P. N., Nath L. y Chowdhury P. (2010) Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **67** (3), 217-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524422/>
- Demirelli K., Coşkun M. y Kaya E. (2001) A detailed study of thermal degradation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate), *Polymer Degradation and Stability*, **72** (1) 75-80, [https://doi.org/10.1016/S0141-3910\(00\)00204-4](https://doi.org/10.1016/S0141-3910(00)00204-4).
- Domenek S., Brendel L., Morel M.H., y Guilbert S. (2004) Swelling Behavior and Structural Characteristics of Wheat Gluten Polypeptide Films. *Biomacromolecules* **5** (3), 1002-1008 DOI: 10.1021/bm034499b
- Drobny J.G. (2009) Technology of Fluoropolymers. Boca Raton, Florida: CRC press. https://www.ftorpolymer.ru/docs/Drobny_J_G_Technology_of_Fluoropolymers_2009.pdf
- Dutta N.K., Mazundar K., Dastidar S.G. y Park J. H., (2007) Activity of diclofenac used alone and in combination of streptomycin against Mycobacterium tuberculosis in mice. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **30** (4), 33-6340. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.04.016

- Esquivel-Lozano Y.A. (2019) Injerto de metacrilato de metilo y 2-(dietilamino) etil metacrilato en películas de politetrafluoroetileno mediante radiación ionizante. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. <https://repositorio.unam.mx/contenidos/3507647>
- Ferreira L.M., Leal J.P., Rodrigues P.A., Alves L.C., Falcão A.N. y Gil M.H. (2012) Characterization of PE-g-HEMA films prepared by gamma irradiation through nuclear microprobe techniques, *Radiation Physics and Chemistry*, **8** 1(9) 1319-1323, <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2012.01.045>.
- Folkman J. y Long D.M. (1964) The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *J. Surg. Res*, **4**, 139-142. DOI: 10.1016/s0022-4804(64)80040-8
- Gao P., Nie X., Zou M., Shi Y. y Cheng G. (2011) Recent advances in materials for extended-release antibiotic delivery systems. *J. Antibiot.* **64**, 625–634 <https://doi.org/10.1038/ja.2011.58>
- González-Hernández G., Pino-Ramos V.H., Islas L., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A. y Bucio E. (2019) Radiation-grafting of N-vinylcaprolactam and 2-hydroxyethyl methacrylate onto polypropylene films to obtain a thermo-responsive drug delivery system, *Radiation Physics and Chemistry*, **157** 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.12.014>.
- Hernández-Martínez A.R. y Bucio E. (2009) Novel pH and Temperature-Sensitive Behavior of Binary GraftDMAEMA/PEGMEMA onto LDPE Membranes. *Des. Monomer Polym.* **12**, 543–552. <https://doi.org/10.1163/138577209X12478293300757>
- Harris F. W. (1981) Introduction to polymer chemistry. *Journal of Chemical Education*, **58** (11), 837. DOI:10.1021/ED058P837
- Karatzas A., Bilalis P., Iatrou H., Pitsikalis M. y Hadjichristidis N. (2009) Synthesis of well-defined functional macromolecular chimeras based on poly(ethylene

oxide) or poly(N-vinyl pyrrolidone). *Reactive and Functional Polymers*, **69**(7), 435-440. DOI:10.1016/j.reactfunctpolym.2008.12.003

Khandare J. y Minko T. (2006) Polymer-drug conjugates progress in polymeric prodrugs. *Progress in Polymer Science*, **32**, (4), 359-397. DOI: 10.1016/j.progpolymsci. 2005.09.004

Koetting M.C., Peters J.T., Steichen S.D. y Peppas N.A. (2015) Stimulus-responsive hydrogels: theory, modern advances, and applications. *Mater. Sci. Eng. R* **93**, 1–49. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2015.04.001>

Kodama Y., Barsbay M. y Guven O. (2014) Poly(2-hydroxyethyl methacrylate (PHEMA) grafted polyethylene/polypropylene (PE/PP) nonwoven fabric by-initiation: synthesis, characterization and benefits of RAFT mediation. *Radiation Physics and Chemistry*. **105**, 31-38. <http://repositorio.ipen.br/bitstream/handle/123456789/22927/20189.pdf?sequence=1>

Liu L., Bai S., Yang H., Li S., Quan J., Zhu L. y Nie H. (2016) Controlled release from thermo-sensitive PNVCL-co-MAA electrospun nanofibers: effect of hydrophilicity/Hydrophobicity of a drug. *Material science and engineering*: **67**, 581-589. DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.083

Lochab J. y Singh V.R. (2004) Acoustic behavior of plastics for medical applications. *Indian journal of pure and applied physics*, **42** (5), 595-599. <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/9611/1/IJPAP%2042%288%29%20595-599.pdf>

Lokensgard, E. (2008) Industrial Plastics: Theory and Applications. *Cengage Learning*. <https://books.google.com.mx/books?id=-K6LCjo0P90C>.

Luciano-Bruschi M.5 (2015) Mathematical models of drug release, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, Woodhead Publishing, P 63-86, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081000922000059>.

- Mei Y., Wu T., Xu Ch., Langenbach K.J., Elliot J.T., Vogt B.D., Beers K.L., Amis E.J. y Washburn N.R. (2005) Tuning Cell Adhesion on Gradient Poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-Grafted Surfaces. *Langmuir*:**21**,12309–12314. <https://doi.org/10.1021/la050668x>
- Meléndez-Ortiz, H.I., Bucio, E., Burillo, G. (2009) Radiation-grafting of 4-vinylpyridine and N-isopropylacrylamide onto polypropylene to give novel pH and thermo-sensitive films. *Radiat. Phys. Chem.***78**, 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2008.08.003>
- Minko S. (2008) Grafting on solid surfaces: “grafting to” and “grafting from” methods, in: M. Stamm (Ed.), *Polym. Surfaces Interfaces Charact. Modif. Appl*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 215–234, DOI:10.1007/978-3-540-73865-7_11
- Montoya-Villegas KA, Ramírez-Jiménez A, Licea-Claverie Á, Pérez-Sicairos S., Bucio E., Bernáldez-Sarabia J. y Licea-Navarro A. F. (2019) Surface Modification of Polyester-Fabric with Hydrogels and Silver Nanoparticles: Photochemical Versus Gamma Irradiation Methods. *Materials (Basel)*. **12**(20), 3284. doi:10.3390/ma12203284
- Odian G. (2004) Principles of polymerization. Fourth Edition. John Wiley and sons inc. New York. <https://www.unpa.edu.mx/~aramirez/Principles%20of%20polymerization.pdf>
- Osorio-Delgado M.A., Henao-Tamayo L.J., Velásquez-Cock J.A., Cañas-Gutiérrez A.I., Restrepo-Múnera L.M., Gañán-Rojo P.F., Zuluaga-Gallego R.O., Ortiz-Trujillo I.C. y Castro-Herazo C.I. (2017) *Biomedical applications of polymeric biomaterials*. *DYNA*, **84** (201), 241-252. DOI: <https://doi.org/10.15446/dyna.v84n201.60466>

Paul D.R. (2011) Elaborations on the Higuchi model for drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 418 1, 13-17, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.037>.

Park J. y Lakes R.S. (2007) Definition of biomaterials. *Biomaterials: an introduction*. Third-edition. https://www.researchgate.net/publication/286103541_Biomaterials_An_introduction_Third_edition

Peponi L., Arrieta M.P., Mujica-Garcia A., López D. (2017) Smart Polymers, Editor(s): Carlos F. Jasso-Gastinel, José M. Kenny, Modification of Polymer Properties, William Andrew Publishing, 6 131-154, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44353-1.00006-3>.

Pethrick R.A., Pearce E.M. y Zaikov G. E. (2013) Polymer Products and Chemical Processes: Techniques, Analysis y Applications. Apple Academic Press. <https://books.google.com.mx/books?id=aU7GAAAAQBAJ>

Ragab H.M. (2011) Spectroscopic investigations and electrical properties of PVA/PVP blend filled with different concentrations of nickel chloride. *Physica B: Condensed Matter*, 406(20), 3759-3767. DOI:10.1016/j.physb.2010.11.030

Ramírez-Fuentes Y.S., Bucio E. y Burillo G. (2007) Radiation-induced grafting of N-isopropylacrylamide and acrylic acid onto polypropylene films by two steps methods. *Nuclear Instrument and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 265(1),183-186. DOI:10.1016/j.nimb.2007.08.046

Rattan S. y sehgal T. (2012) Stimuli-response membranes through peroxidation radiation-induced grafting of 2-hydroxyethyl methacrylamide (2-HEMA) onto isotactic polypropylene film. (*IPP*),107-118. <https://akjournals.com/downloadpdf/journals/10967/293/1/article-p107.pdf?pdfJsInlineViewToken=463032459&inlineView=true>

- Reygaert W. C. (2018) An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, *AIMS Microbiol.* **4**, 482–50
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Saada S.A., Mona H.I., Aya M.N. y Kandilb S.A. (2018) Modifications in the optical and thermal properties of a CR-39 polymeric detector induced by high doses of γ -radiation. *Radiat Phys Chem*, **145**,122–129. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2017.10.011
- Seedat N., Kalhapure R.S., Mocktar C., Vepuri S., Jadhav M., Soliman M. y Gobender T. (2016) Co-encapsulation of multi-lipids and polymers enhances the performance of vancomycin in lipid-polymer hybrid nanoparticles: in vivo and in silico studies. *Material science and engineering*. **61**, 616-630. DOI: 10.1016/j.msec.2015.12.053
- Skoog D., Holler F., Nieman T., (2008) Principios de Análisis Exstrumental. CENGAGE *Learning* (Sexta Edición).
<https://es.scribd.com/doc/29025298/Analisis-Instrumental-Judith-F-Rubinson>
- Stannet, V.T. (1990) Radiation grafting state-of-the-art. *Radiat. Phys. Chem.* **35**, 82–87 [https://doi.org/10.1016/1359-0197\(90\)90062-M](https://doi.org/10.1016/1359-0197(90)90062-M)
- Sudhakar K., Madhusudana Rao K., Subha M.C.S., Chowdoji Rao K. y Rotimi Sadiku E. (2015) Temperature-responsive poly(*N*-vinylcaprolactam-co-hydroxyethyl methacrylate) nanogels for controlled release studies of curcumin, *Designed Monomers and Polymers*, **18** (8), 705-713, DOI: 10.1080/15685551.2015.1070497
- Tomic S.L., Micic M.M., Dobic S.F., Filipovic J.M. y Suljovrujic E.H. (2010) Smart poli(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) hydrogels for biomedical application. *Radiation physics and chemistry*, **79**(5), 643-649. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2009.11.015

- Verges-Lozada S.A. (2019) Síntesis de copolímeros de injerto en películas de politetrafluoroetileno con ácido acrílico, ácido metacrílico y 4-vinilpiridina, tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. <http://132.248.9.195/ptd2019/junio/0789794/Index.html>
- Waitz J.A., Olszewski B.J. y Thompson P.E. (1963) Dialysis studies in rats on longacting antimalarial CI-105. *Science*, **141**, 723-725. DOI: 10.1126/science.141.3582.723
- Yang S., Leong K-F., Du Z., *et al.* (2001) Review the design of scaffolds for use in tissue engineering. *Part I. Traditional factors. Tissue Eng*, **7**, 679-689. DOI: 10.1089/107632701753337645
- H. Yasuda & C. E. Lamaze (1971) Permselectivity of solutes in homogeneous water-swollen polymer membranes, *Journal of Macromolecular Science, Part B*, **5**(1), 111-134, DOI: 10.1080/00222347108212523
- Yuan, Y. y Lee, T.R. (2013) Contact Angle and Wetting Properties. In: Bracco, G. and Holst, B., Eds., Surface Science Techniques Springer Series, *Surface Sciences*, **51**, 3-34. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34243-1>

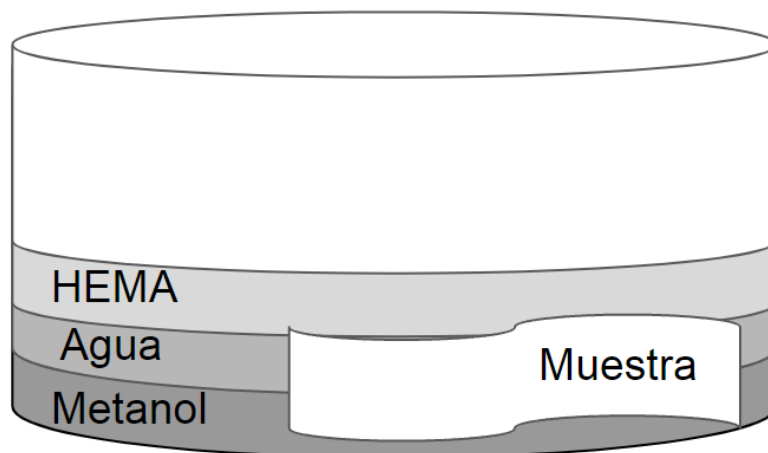
ANEXOS

Anexo 1. Porcentaje de injerto en función de cada variable.

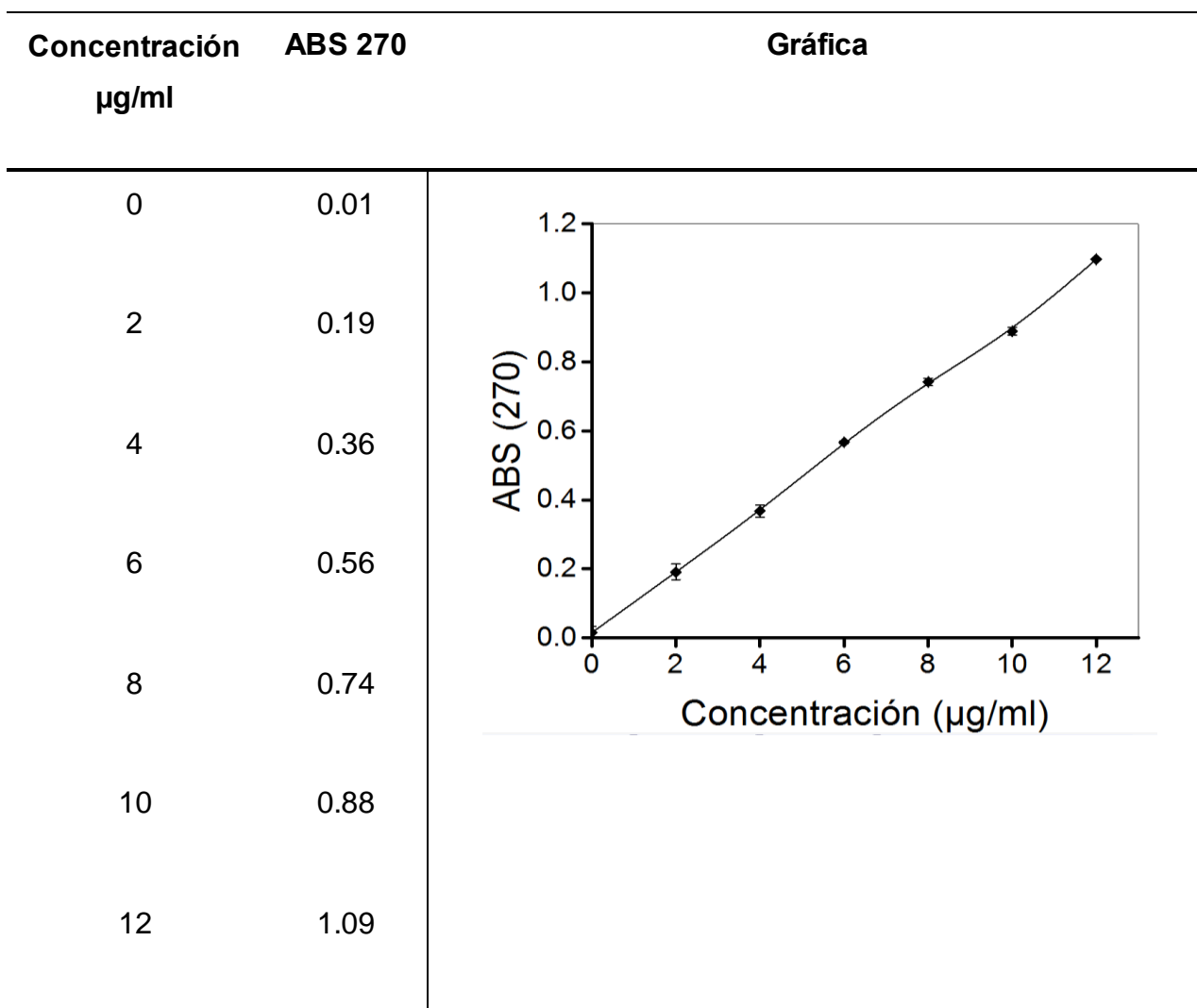
Variable evaluada	Muestra	Porcentaje de injerto
Dosis (kGy). Condiciones: 2h, 60 °C, 20% \forall_V HEMA / agua	2.5	0.3
	5	1.9
	7.5	1.6
	10	8.8
	12.5	11.8
	15	645.9
	20	777.9
Disolvente. Condiciones: 2h, 12 kGy, 60 °C, 20% \forall_V HEMA / disolvente.	Etanol	0.1
	Tolueno	4.9
	Metanol	0.7
	Agua	4.8
Concentración (%). Condiciones: 10 kGy, 60 °C, 2h, x% \forall_V HEMA / agua.	10	Desintegración
	15	7.3
	20	10.9
	25	14.4
	30	16.1
Temperatura (°C). Condiciones: 10 kGy, 3h, 30% \forall_V HEMA / agua.	30	1.7
	40	-0.3
	50	11.8
	60	11.4
	70	17.7

	15	9.6
Dilución de disolvente (%).	30	6.6
Condiciones: 12.5 kGy, 50 °C, 3h, 20% v/v HEMA / disolvente.	45	4.0
	60	2.5
	75	1.5
	2	6.6
Tiempo (h).	3	14.9
Condiciones: 12.5 kGy, 55 °C, 25% v/v HEMA / (metanol / agua v/v).	4	15.4
	5	22.3
	6	29.1

Anexo 2. Esquematización de la interfaz formada por la mezcla de los componentes durante el ensayo de cantidad de disolvente (metanol / agua).



Anexo 3a. Curva de calibración. Carga.



Anexo 3b. Curva de calibración. Liberación.

