



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

INJERTO DE POLI(VINILPIRROLIDONA) EN CATÉTERES DE POLI(CLORURO DE VINILO) MEDIANTE RADIACIÓN GAMMA PARA POTENCIALES APLICACIONES DE CARGA Y LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Lic. PEDRO JAVIER VARGAS MACHADO

Dr. EMILIO BUCIO CARRILLO
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2025



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**INJERTO DE POLI(VINILPIRROLIDONA) EN CATÉTERES DE POLI(CLORURO
DE VINILO) MEDIANTE RADIACIÓN GAMMA PARA POTENCIALES
APLICACIONES DE CARGA Y LIBERACIÓN DE FÁRMACOS**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Lic. PEDRO JAVIER VARGAS MACHADO



Ciudad de México, enero 2025

JURADO

Presidente: Dra. Sofía Guillermina Burillo Amezcua - Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM

Vocal: Dra. Lioudmila Fomina - Instituto de Investigaciones de Materiales, UNAM

Vocal: Dra María Josefa Bernad Bernad - Facultad de Química, UNAM

Vocal: Dra. Luz María Melgoza Contreras - UAM, Unidad Xochimilco

Secretario: Dra. Selená Gutiérrez Flores - Facultad de Química, UNAM

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por esta gran oportunidad de superación académica.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por el apoyo económico a través de la beca nacional otorgada, CVU: 1270185.

Al financiamiento otorgado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Universidad Nacional Autónoma de México bajo el proyecto: IN204223.

Al Dr. Emilio Bucio Carrillo por su gran apoyo en todo momento y su dedicación constante a la investigación, lo cual permitió que pudiera desarrollarme de la mejor manera durante mi investigación.

A la Dra. Sofía Guillermina Burillo Amezcua por compartir su conocimiento y transmitir su inmensa pasión por la ciencia.

Al QFB. Alejandro Camacho Cruz por su apoyo en la realización de los ensayos antimicrobianos.

A la Dra. Selenia Gutiérrez Flores por su ayuda en la realización de las pruebas de Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).

Al Dr. Benjamín Leal y su equipo por la irradiación de las muestras en la Unidad de Irradiación del ICN.

Al M. en C. Eliezer Hernández Mecinas del Laboratorio de Pruebas Mecánicas L-B-006 en el Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM por su apoyo en la realización de las pruebas mecánicas.

A mis compañeros de laboratorio: M. en C. David Romero, M. en C. Aylin Esquivel y Dra. Lorena Duarte por sus acertados consejos y por ayudarme con todas mis dudas.

A cada uno de los miembros del jurado: Dra. Sofía Guillermina Burillo Amezcua, Dra. Lioudmila Fomina, Dra. María Josefa Bernad Bernad, Dra. Luz María Melgoza Contreras y Dra. Selenia Gutiérrez Flores por sus valiosos comentarios.

A mi familia, en especial mis padres, hermano y abuelas, por su amor incondicional y preocuparse por mí en todo momento. Por apoyarme siempre en mis decisiones y darme los mejores consejos. Por sentirse orgullosos con cada uno de mis logros.

A la IQ. Darianna Ur Mora por estar siempre a mi lado apoyándome y animándome. Por hacer que cada momento en este país sea una experiencia única e inolvidable. Por inspirarme tanto.

A mis amigos de antaño, porque a pesar de la distancia nunca faltó la comunicación, el apoyo y los consejos, por brindarme una sincera amistad en todo momento.

A los amigos que conocí durante la maestría, por hacer que durante estos dos años me sintiera como en casa, por cada vez que nos reuníamos para celebrar un cumpleaños o simplemente para compartir y pasar un rato agradable y divertido.

A todos los que de una forma u otra contribuyeron con mi formación y aportaron sus saberes para la realización de esta tesis.

A la memoria de mis abuelos,
que en su paz les acompañe
mi amor por ellos.

SEDE

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Laboratorio de Macromoléculas del Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Col. Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado postal 70-543, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, CDMX.

CONGRESOS

32nd International Materials Research Congress (IMRC 2024)

Cancún, Quintana Roo, México, 18 - 23 de agosto de 2024

“Grafting of poly(N-vinylpyrrolidone) onto poly(vinyl chloride) catheters by gamma irradiation for potential applications in drug loading and release”

Pedro Javier Vargas Machado, Emilio Bucio Carrillo

15th International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers (IRaP 2024)

Foz do Iguaçu, Brazil, 28 de octubre al 01 de noviembre de 2024

“Grafting of poly(N-vinylpyrrolidone) onto poly(vinyl chloride) catheters using gamma irradiation for potential applications in drug loading and release”

Pedro Javier Vargas Machado, Emilio Bucio Carrillo

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	IX
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. Polímeros.....	1
1.1.1. Clasificaciones.....	1
1.1.1.1. Origen.....	1
1.1.1.2. Estructura	2
1.1.1.3. Composición.....	3
1.1.2. Propiedades.....	4
1.1.3. Síntesis.....	5
1.1.3.1. Polimerización por adición o en cadena	5
1.1.3.2. Polimerización por condensación o por etapas	6
1.2. Biomateriales	6
1.2.1. Aplicaciones.....	6
1.2.2. PVC	7
1.3. Modificación de polímeros para aplicaciones biomédicas.....	8
1.3.1. Injerto.....	9
1.3.1.1. Tipos de Injerto.....	9
1.3.1.2. N-vinilpirrolidona (NVP)	10
1.3.2. Copolimerización de injerto.....	10
1.3.2.1. Copolimerización de injerto mediante radiación	12
1.3.2.2. Cobalto-60 (⁶⁰ Co).....	13
1.3.2.3. Métodos Directo e Indirecto (preirradiación).....	13
1.4. Técnicas de caracterización de polímeros.....	14
1.4.1. Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR).....	14
1.4.2. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	16
1.4.3. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	18
1.4.4. Ángulo de Contacto	19
1.4.5. Hinchamiento Límite	20
1.4.6. Pruebas mecánicas de tracción.....	20
1.5. Carga y liberación de fármacos	22

1.5.1. Modelos matemáticos de liberación de fármacos	23
1.6. Pruebas antimicrobianas.....	23
1.6.1. Método de Kirby-Bauer o Difusión en Disco	24
2. OBJETIVO	26
2.1. Objetivo general.....	26
2.2. Objetivos particulares.....	26
3. HIPÓTESIS	27
4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	28
4.1. Materiales y reactivos	28
4.2. Purificación del monómero NVP	28
4.3. Síntesis de PVC-g-PVP mediante radiación gamma	29
4.3.1. Efecto del disolvente.....	31
4.3.2. Efecto de la dosis	31
4.3.3. Efecto de la concentración de NVP	31
4.4. Caracterización físico-química	31
4.4.1. Espectroscopía de Infrarrojo de Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR).....	31
4.4.2. Análisis termogravimétrico (TGA)	32
4.4.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)	32
4.4.4. Hinchamiento límite	32
4.4.5. Ángulo de contacto	33
4.4.6. Pruebas mecánicas de tracción.....	33
4.5. Carga y liberación del fármaco	34
4.5.1. Carga de ciprofloxacino	34
4.5.2. Liberación de ciprofloxacino	34
4.6. Pruebas antimicrobianas.....	35
4.6.1. Preparación del Agar Hinton Mueller	35
4.6.2. Preparación de las cepas	35
4.6.3. Concentración de bacterias utilizada en el ensayo	35
4.6.4. Ensayo.....	36
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
5.1. Síntesis de PVC-g-PVP por radiación.....	38
5.1.1. Efecto del disolvente.....	39

5.1.2. Efecto de la dosis	40
5.1.3. Efecto de la concentración de NVP	41
5.2. Propiedades físico-químicas	43
5.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo de Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR).....	43
5.2.2. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	45
5.2.3. Hinchamiento límite	47
5.2.4. Microscopía electrónica de barrido (SEM)	50
5.2.5. Ángulo de contacto	52
5.2.6. Propiedades mecánicas.....	54
5.3. Carga y liberación de fármacos	57
5.3.1. Carga de ciprofloxacino	57
5.3.2. Liberación de ciprofloxacino	59
5.3.2.1. Modelos de liberación.....	61
5.4. Pruebas antimicrobianas.....	64
CONCLUSIONES	67
REFERENCIAS.....	69
ANEXOS	76

INTRODUCCIÓN

Los polímeros son ampliamente utilizados en el área biomédica en diversas aplicaciones. Debido a su gran versatilidad pueden ser empleados en implantes, prótesis, dispositivos y utensilios médicos como marcapasos, catéteres, hilos de suturas o gasas de algodón. Los catéteres son uno de los biomateriales de mayor uso en los hospitales, generalmente, están fabricados de poli(cloruro de vinilo) (PVC), polímero que cuenta con excelentes propiedades que lo hacen muy conveniente para su empleo en este tipo de materiales. Sin embargo, existe un preocupante problema relacionado con su uso, el cual radica en que a menudo se forma sobre sus superficies poliméricas una biopelícula bacteriana (S. Navarro *et al.*, 2022). Esto puede resultar en una grave complicación para el paciente debido a la posibilidad de que desarrollen infecciones de difícil tratamiento, además de aumentar el tiempo de hospitalización y con ello, los costos. Esta problemática está afectando cada vez a más pacientes alrededor del mundo provocando un aumento en los índices de mortalidad (Drugeon *et al.*, 2023).

Una posible solución para contrarrestar esta situación radica en la modificación superficial de estos biomateriales, los cuales pueden ser dotados con propiedades que mejoren su capacidad antimicrobiana. Una alternativa para lograrlo con promisorios resultados es utilizar la copolimerización de injerto, proceso comúnmente empleado para mejorar y personalizar las propiedades del material mediante la unión de uno o varios monómeros de interés (Duarte-Peña *et al.*, 2023; Sahu *et al.*, 2023). Para llevar a cabo este proceso una de las vías más atractivas para dar inicio a la polimerización es mediante el uso de radiación ionizante, con este método se evita el empleo de iniciadores químicos o catalizadores, además de ser un método rápido y eficiente.

En este trabajo se realizó el injerto del monómero de N-vinilpirrolidona (NVP) en catéteres urinarios de PVC, utilizando radiación gamma como iniciador de la reacción de copolimerización. Se estudió una serie de parámetros que afectan directamente el grado de injerto y se determinó las mejores condiciones en las cuales este puede efectuarse. Posteriormente, se evaluó el material modificado mediante distintas técnicas de caracterización para estudiar sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas. Además, se analizó si el material modificado es capaz de cargar y liberar en

condiciones fisiológicas el fármaco modelo: ciprofloxacino. Por último, se realizó un ensayo microbiológico para determinar si el polímero modificado y cargado con el fármaco en estudio es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Polímeros

Un polímero (término que proviene del griego *poly* = muchos y *meros* = partes) es una macromolécula compuesta por la repetición de unidades más pequeñas llamadas monómeros, que se encuentran unidos entre sí mediante enlaces químicos. Un monómero (del griego *mono* = uno) es una molécula de pequeña masa molecular de origen orgánico. Si solo algunas de las unidades monoméricas se unen (2-100) se obtiene un compuesto de bajo peso molecular llamado oligómero (del griego *oligos* = pocos).

Estos materiales han sido fundamentales en todo el proceso de evolución de la humanidad, desde el uso de polímeros naturales en tiempos primitivos, hasta la invención de los nuevos polímeros sintéticos, los cuales han marcado una gran pauta en los avances industriales y tecnológicos a nivel mundial. Su diversidad y numerosas aplicaciones los hacen materiales imprescindibles tanto en la cotidianeidad como en el desarrollo tecnológico.

1.1.1. Clasificaciones

Debido a su diversidad estructural y química, los polímeros se clasifican en varias categorías, cada una con características únicas que inciden directamente en sus propiedades y aplicaciones. La comprensión de cada una de ellas no solo es crucial en la selección de materiales adecuados para aplicaciones específicas, sino también para la innovación en el desarrollo de nuevos polímeros con propiedades mejoradas.

1.1.1.1. Origen

Los polímeros pueden ser clasificados según su origen, reflejando la naturaleza de los monómeros que los componen. Esta clasificación incluye tres grupos: los polímeros naturales, que son los provenientes de la naturaleza y esenciales en diversos procesos biológicos como las biomoléculas que forman los seres vivos y también otros como la celulosa y el caucho natural. Otro grupo son los polímeros sintéticos correspondiente a los creados artificialmente mediante procesos de polimerización. En el tercer grupo se

tiene a los polímeros semisintéticos, obtenidos mediante la modificación de los polímeros naturales.

1.1.1.2. Estructura

La estructura de los polímeros juega un importante papel en la determinación de sus propiedades físicas y mecánicas, como la densidad, la viscosidad, la resistencia y la flexibilidad. Según la disposición de las cadenas poliméricas, los polímeros se pueden clasificar en tres tipos principales: lineales, ramificados y entrecruzados o reticulados (Odian, 2004). Una representación de esta clasificación puede observarse en la **Figura 1**. Cada tipo de estructura confiere al polímero características distintivas que influyen en su comportamiento y en las aplicaciones para las que es adecuado.

➤ *Polímeros lineales*: se componen de cadenas largas y sencillas de monómeros enlazados uno tras otro sin ramificaciones. Generalmente, son fáciles de empaquetar, con lo que adquieren un aumento de la fuerza intermolecular y mayor resistencia a la tensión y a elevadas temperaturas. Su estructura simple hace que sean más densos y cristalinos.

➤ *Polímeros ramificados*: tienen cadenas laterales que se extienden desde una cadena principal. Esta estructura reduce la densidad del material y afecta la capacidad de las moléculas para empaquetarse de manera ordenada, por lo que suelen disminuir la cristalinidad.

➤ *Polímeros entrecruzados o reticulados*: crean una red tridimensional a partir de cadenas poliméricas que se conectan entre sí mediante enlaces covalentes, dotándolos de una cierta rigidez que dependerá de la densidad de entrecruzamiento.

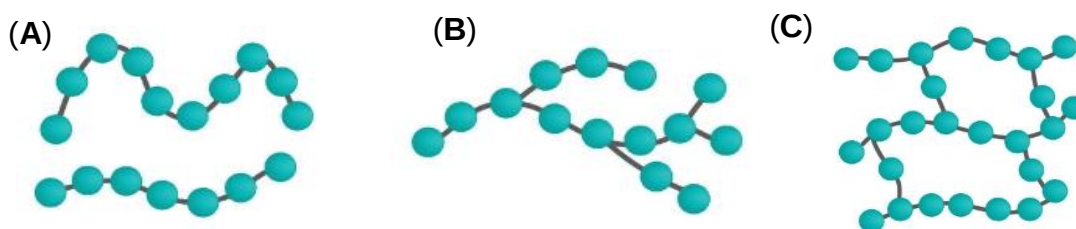


Figura 1. Clasificación de los polímeros según su estructura; (A): Lineal, (B): ramificado, (C): entrecruzado o reticulado.

1.1.1.3. Composición

Esta clasificación tiene en cuenta el tipo y la secuencia de los monómeros que los componen, una de las clasificaciones más comunes en este contexto es la distinción entre homopolímeros y copolímeros.

Homopolímeros: se forman mediante la unión de un solo tipo de monómero repetido a lo largo de toda la cadena polimérica. Dicha estructura uniforme los dota de propiedades consistentes y predecibles, facilitando su empleo en una amplia variedad de aplicaciones, tanto industriales como comerciales.

Copolímeros: están formados por dos o más tipos de monómeros diferentes, la combinación de estos les permite tener propiedades ajustables que no se podrían lograr con homopolímeros. Según la secuencia y la disposición de los monómeros, los copolímeros se dividen en varias subcategorías, las cuales pueden ser observadas en la **Figura 2** y que se encuentran descritas a continuación (O dian, 2004).

- *Copolímeros al azar:* los monómeros se distribuyen aleatoriamente a lo largo de la cadena polimérica.
- *Copolímeros alternados:* los monómeros se alternan regularmente en la cadena polimérica.
- *Copolímeros en bloque:* grupos de monómeros que se agrupan en bloques a lo largo de la cadena.
- *Copolímeros ramificados:* consisten en una cadena principal de un tipo de monómero con ramas o cadenas laterales de otro tipo.

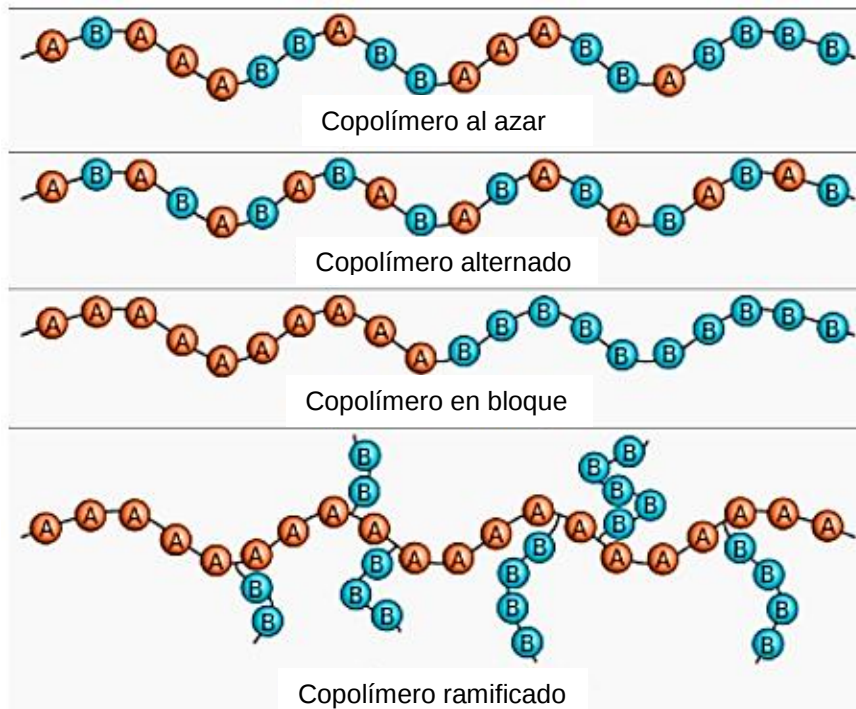


Figura 2. Representación de los diferentes tipos de copolímeros.

1.1.2. Propiedades

La estructura y propiedades de un polímero dependen de los tipos de monómeros que lo componen y de cómo están organizados, por ello, tienen una amplia variedad de aplicaciones debido a sus diversas características, tales como:

- **Elasticidad:** capacidad de un material para deformarse bajo tensión y volver a su forma original cuando se elimina la fuerza que lo deforma.
- **Resistencia:** se refiere a la capacidad del polímero para soportar fuerzas externas, como la tracción, compresión o impacto; sin romperse o deformarse permanentemente.
- **Flexibilidad:** capacidad de un material para doblarse sin romperse. Esta propiedad depende de la estructura molecular y la longitud de las cadenas poliméricas. Por ejemplo, el PVC puede ser flexible o rígido dependiendo de su formulación.
- **Durabilidad:** consiste en la capacidad para resistir la corrosión, el desgaste y la degradación ambiental en el tiempo.

En dependencia de las condiciones bajo las cuales los polímeros son procesados y formados, además de su estructura molecular, tendrán propiedades características. A raíz de ello es que cuentan con la ventaja de poder ser personalizados para cumplir con necesidades específicas en aplicaciones industriales y comerciales.

1.1.3. Síntesis

La síntesis de polímeros constituye un proceso químico fundamental que permite la formación de largas cadenas de monómeros unidos entre sí para producir materiales con una gran cantidad de propiedades y aplicaciones. Este proceso se lleva a cabo mediante diversas técnicas de polimerización, las principales son: polimerización por adición o en cadena, polimerización por condensación y polimerización por etapas. Cada una de ellas presenta mecanismos y características propias que los hacen adecuados para diferentes aplicaciones.

1.1.3.1. Polimerización por adición o en cadena

La polimerización por adición implica la unión sucesiva de monómeros con dobles enlaces (generalmente alquenos) a través de un mecanismo de reacción en cadena. Este proceso no libera subproductos y se caracteriza por la alta velocidad de reacción una vez iniciada (Billmeyer, 1984). Se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos como:

- *Polimerización radicalaria:* Inicia con la formación de radicales libres que activan la adición secuencial de monómeros.
- Polimerización iónica (catiónica o aniónica): Utiliza especies cargadas (iones) para iniciar y propagar la reacción. Es particularmente útil para producir polímeros con configuraciones precisas.
- Polimerización por coordinación (Ziegler-Natta): Emplea catalizadores metálicos para controlar la estereoquímica de la polimerización.
- Polimerización por metátesis: implica la redistribución de fragmentos de alquenos por la ruptura y regeneración de enlaces dobles carbono-carbono.

1.1.3.2. Polimerización por condensación o por etapas

La polimerización por condensación ocurre mediante la unión de monómeros con la eliminación simultánea de pequeñas moléculas como agua, amoníaco o alcohol. Este tipo de polimerización se realiza en etapas y la reacción puede continuar hasta que se alcance un alto peso molecular (Billmeyer, 1984).

1.2. Biomateriales

Los biomateriales han sido creados para interactuar con sistemas biológicos con el objetivo de reemplazar, reparar o mejorar tanto funciones biológicas como estructuras del cuerpo humano (Ajmal *et al.*, 2022). Su evolución ha sido determinante para la medicina moderna, mejorando la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo. Para garantizar que sean eficaz y seguro, un biomaterial debe poseer ciertas propiedades claves:

- *Biocompatibilidad*: su capacidad para interactuar con tejidos vivos sin provocar una respuesta adversa significativa, ya sea inflamación crónica, toxicidad o rechazo por el sistema inmunológico.
- *Biofuncionalidad*: Capacidad para realizar la función deseada en el cuerpo sin pérdida significativa del rendimiento a lo largo del tiempo.
- *Estabilidad y durabilidad*: se refiere a la estabilidad que pueden adquirir en ambientes fisiológicos, además de la resistencia a la degradación, corrosión o desgaste a lo largo de su vida útil.
- *Propiedades mecánicas*: pueden presentar una amplia variabilidad en dependencia de las aplicaciones que se requieran, como flexibilidad, rigidez, resistencia a la tracción o elasticidad.

1.2.1. Aplicaciones

Entre las numerosas aplicaciones de los biomateriales en el campo médico se encuentran implantes y prótesis que permiten reemplazar partes del cuerpo, como articulaciones, válvulas cardíacas y lentes intraoculares; por otro lado, se tiene los dispositivos médicos que incluyen *stents*, marcapasos y catéteres, fabricados a partir

de materiales que presentan un mínimo riesgo de rechazo y complicaciones. La aplicación de ingeniería tisular implica la producción de andamios a base de biomateriales que estimulan el crecimiento de nuevas células y tejidos y, por tanto, se utilizan para la regeneración de órganos y tejidos dañados. Por último, pero no menos importante, los sistemas de liberación de fármacos son sistemas en los que el biomaterial se basa en limitar la liberación de fármacos y controlar la cantidad de medicamento ingerido por el organismo para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios (Ajmal *et al.*, 2022; Biswal *et al.*, 2020).

A pesar de todos los logros alcanzados, la producción de estos materiales se enfrenta a varios desafíos importantes orientados en la mejora de la biocompatibilidad, la prevención de infecciones y la disminución de respuestas adversas al sistema inmunológico. Por ello, se continúa investigando en materiales que no sólo se comporten pasivamente en el organismo, sino que también respondan a estímulos biológicos.

1.2.2. PVC

El PVC, cuya estructura se muestra en la **Figura 3**, es uno de los polímeros más usados industrialmente, y desde los últimos años se ha posicionado entre los más empleados en el campo biomédico. A pesar de no ser un material biocompatible cuando se encuentra en su forma pura, puede ser modificado para aplicaciones biomédicas mediante la adición de plastificantes, estabilizadores y otros aditivos que mejoran sus propiedades como la biocompatibilidad, flexibilidad, y durabilidad (R. Navarro *et al.*, 2016; Ranjan, 2023). Estas propiedades lo hacen propicio para una gran variedad de aplicaciones médicas y sanitarias.

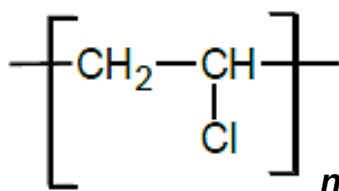


Figura 3. Estructura del PVC.

Debido a que es un polímero con una alta flexibilidad, especialmente, cuando se usa con plastificantes, es muy utilizado en productos que requieren de elasticidad y resistencia al doblado, como son los catéteres y bolsas de sangre. Además, puede ser fabricado en formas transparentes, lo que le confiere una gran aplicabilidad en aplicaciones médicas que requieren la monitorización visual, como tubos intravenosos y bolsas de soluciones. Al ser un material fácil de moldear y procesar en una gran cantidad de formas y productos, y sobretodo, que tiene un bajo costo, constituye una excelente opción para múltiples dispositivos médicos desechables. También, su resistencia a la corrosión y su propiedad aislante lo hacen ideal para recubrir cables en equipos médicos y quirúrgicos.

A pesar de las modificaciones, el PVC presenta limitaciones en su biocompatibilidad, especialmente, en aplicaciones de contacto prolongado con el cuerpo. Por ello, este trabajo proporciona una alternativa para mejorar su biocompatibilidad y minimizar sus impactos negativos, asegurando su uso en aplicaciones biomédicas.

1.3. Modificación de polímeros para aplicaciones biomédicas

La modificación de polímeros es un enfoque crucial para adaptar sus propiedades a las demandas específicas de las aplicaciones biomédicas. Los polímeros naturales y sintéticos a menudo requieren ajustes en sus características físicas, químicas o biológicas para cumplir con los estrictos requisitos de biocompatibilidad, durabilidad, y funcionalidad en dispositivos médicos, sistemas de liberación de fármacos y otros productos sanitarios (Demirci *et al.*, 2015; Luis *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2020).

Algunos de los objetivos en este sentido consisten en la modificación de sus propiedades mecánicas, alterando su rigidez, elasticidad o resistencia a la tracción, haciéndolos más adecuados para aplicaciones específicas como implantes o suturas. También se tiene la funcionalización superficial, encargada de incorporar grupos funcionales específicos en la superficie del polímero para mejorar la adhesión celular, la resistencia a bacterias o la respuesta a estímulos externos. Otro de los objetivos es la incorporación de funcionalidades específicas para dotarlos de propiedades

antimicrobianas, conductividad eléctrica o de la capacidad de respuesta a estímulos como pH o temperatura.

La liberación controlada de fármacos es una estrategia clave de la medicina moderna que permite una mayor eficacia terapéutica, menores efectos secundarios y una administración continua de medicamentos. Estos sistemas están basados en polímeros que pueden ser modificados para cumplir con todas las especificaciones deseadas. Se puede modificar los polímeros para crear matrices de respuesta a diferentes estímulos, controlar la liberación del fármaco y mejorar la estabilidad y biocompatibilidad de todo el sistema (Liu *et al.*, 2023; Sung & Kim, 2020).

1.3.1. Injerto

Una de las técnicas de modificación de polímeros es el injerto, la cual se basa en la incorporación de nuevas cadenas poliméricas sobre la superficie o dentro de la estructura de un polímero preexistente. Este proceso, conocido por su nombre del inglés como *grafting*, permite ajustar las propiedades físicas, químicas y biológicas del polímero original, haciéndolo más adecuado para aplicaciones específicas como las mencionadas en el apartado anterior.

1.3.1.1. Tipos de Injerto

Los injertos se pueden dividir en tres variantes diferentes: *grafting to*, *grafting from* y *grafting through* (Henze *et al.*, 2014; Minko, 2008).

Grafting to: las cadenas poliméricas preformadas se injertan directamente sobre la cadena del polímero principal. Requiere la reacción entre grupos funcionales activos en ambas estructuras (polímero y monómero), lo cual puede limitar la densidad de injerto debido a impedimentos estéricos.

Grafting from: las cadenas crecen desde sitios iniciadores presentes en la superficie o en el volumen del polímero original. Los iniciadores, que pueden ser radicálicos, catiónicos o aniónicos, permiten la polimerización controlada de los monómeros directamente desde el polímero base, generando una alta densidad de injerto y mejor control sobre la longitud de las cadenas injertadas.

Grafting through: este enfoque utiliza un monómero macromolecular que incluye cadenas poliméricas preformadas como parte de su estructura. Durante la polimerización estas macromoléculas se integran en la red del polímero, resultando en una alta densidad de injerto.

1.3.1.2. N-vinilpirrolidona (NVP)

La N-vinilpirrolidona, cuya estructura se muestra en la **Figura 4**, es un monómero ampliamente utilizado en el injerto de polímeros debido a sus favorables propiedades como biocompatibilidad, solubilidad en agua y capacidad de formar hidrogeles (Dergunov & Grigoriy, 2009; Santillán-González *et al.*, 2023). Estas características lo hacen ideal para aplicaciones de carga y liberación de fármacos, donde se requiere un control preciso sobre la interacción del polímero con el fármaco y el entorno biológico. Al formar copolímeros altamente hidrofílicos mejora la compatibilidad con tejidos biológicos y facilita la integración en sistemas de liberación de fármacos. Además, los copolímeros que están basados en NVP muestran una baja toxicidad, lo cual es crucial para aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. Por estas razones es que, empleando dicho monómero, se pueden diseñar materiales para liberar fármacos de forma prolongada, reduciendo la frecuencia de administración (Grant *et al.*, 2021; A. Kumar *et al.*, 2020; Singh & Kumar, 2008).

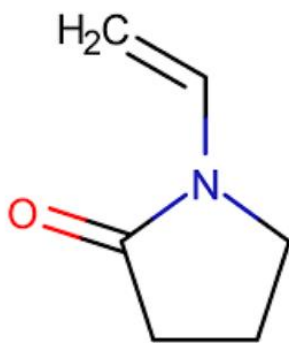


Figura 4. Estructura de la molécula de NVP.

1.3.2. Copolimerización de injerto

La copolimerización por injerto implica la unión, mediante la formación de enlaces covalentes, de monómeros o cadenas poliméricas de diferentes composiciones sobre

un polímero base. Mediante este proceso es posible mejorar y personalizar las propiedades físicas, químicas y mecánicas del polímero original, logrando que puedan ser utilizadas en aplicaciones avanzadas en múltiples campos, ya sea en biomateriales, empaques, adhesivos o liberación controlada de fármacos. Algunos de los métodos más utilizados para realizar esta técnica se describen a continuación.

Injerto por medio de radicales libres: es considerado como uno de los métodos más comunes para la modificación de polímeros debido a su simplicidad, versatilidad y amplia aplicabilidad. Los iniciadores de radicales como peróxidos (por ejemplo: peróxido de benzoilo) o compuestos azo (como AIBN), son utilizados para generar radicales libres (M. Kumar *et al.*, 2021; Nasir *et al.*, 2020). Estos iniciadores pueden descomponerse térmica o químicamente para formar radicales que dan inicio a la reacción. Los radicales formados pueden atacar la cadena principal del polímero, creando sitios reactivos en ella, los cuales sirven como puntos de injerto donde los monómeros se unirán. Estos reaccionan con los radicales en la cadena principal, propagándose y formando cadenas injertadas que crecen desde los puntos de injerto. Este proceso puede continuar hasta que los radicales sean terminados, ya sea mediante acoplamiento, desproporción o neutralizados por inhibidores de radicales.

Polimerización radicalaria por transferencia de átomo (ATRP, por sus siglas en inglés): es una técnica controlada o "viviente" que permite un mejor control sobre la estructura y la distribución de las cadenas injertadas. ATRP utiliza iniciadores halogenados y catalizadores metálicos (como CuBr/CuBr₂) en presencia de ligandos para generar radicales controlados. El catalizador activa los iniciadores, generando radicales que inician la polimerización. ATRP se basa en un equilibrio dinámico entre radicales activos y especies inactivas (halogenadas). Esto permite un control sobre la longitud de las cadenas injertadas y la distribución de los injertos. Los monómeros se añaden controladamente a los radicales activos, permitiendo que las cadenas crezcan de manera regulada. Este control minimiza la formación de homopolímeros y mejora la uniformidad de los injertos. Las reacciones de terminación son minimizadas, permitiendo una alta eficiencia en la incorporación de monómeros y una estructura más uniforme de los injertos (Messina *et al.*, 2020; Z. Zhang *et al.*, 2021).

Polimerización catiónica y aniónica: ofrecen un control más riguroso sobre la arquitectura del copolímero pero requieren condiciones específicas de reacción y son sensibles a impurezas. Son útiles para crear copolímeros con una estructura bien definida y propiedades específicas. Es particularmente adecuada para monómeros sensibles o que no polimerizan eficientemente por otros mecanismos, como ciertos monómeros cíclicos y vinílicos (Dey *et al.*, 2021; Wahlen & Frey, 2021).

Uso de radiación: La radiación gamma, UV, haces de electrones o el tratamiento con plasma se utilizan para generar sitios reactivos en la superficie del polímero, permitiendo la copolimerización de injerto. Este método es efectivo para modificar superficies sin alterar la estructura interna del polímero. Produce polímeros con baja dispersidad, lo que resulta en materiales con propiedades homogéneas y predecibles (Ashfaq *et al.*, 2020; Naikwadi *et al.*, 2022).

1.3.2.1. Copolimerización de injerto mediante radiación

Este método se destaca por su capacidad para modificar polímeros sin el uso de iniciadores químicos, aditivos o catalizadores, lo que lo hace particularmente atractivo para aplicaciones donde la pureza y la biocompatibilidad son críticas, como en la industria biomédica y de alimentos. Se basa en la capacidad de la radiación ionizante para generar radicales libres en la cadena polimérica, estos radicales sirven como sitios activos para la adición de monómeros que se polimerizan y se injertan en la cadena base del polímero (Nasef *et al.*, 2021). La técnica puede ser aplicada con diferentes tipos de radiación, cada una con sus características y ventajas específicas:

Rayos Gamma: utiliza radiación de alta energía proveniente de isótopos radioactivos como el Cobalto-60 (^{60}Co). Es altamente penetrante, lo que permite una modificación uniforme en grandes volúmenes de material. Es ideal para aplicaciones donde se requiere una modificación profunda.

Radiación UV: utiliza luz ultravioleta para generar radicales libres. Es menos penetrante que los rayos gamma, lo que la hace adecuada para modificaciones de superficies. Se utiliza ampliamente para la modificación de membranas y recubrimientos superficiales.

Haces de Electrones: mediante haces de electrones acelerados se puede inducir la formación de radicales. Ofrecen una alta precisión y control sobre la profundidad de penetración de la radiación. Son útiles para modificar polímeros en capas finas o para tratar áreas específicas.

Plasma: consiste en exponer la superficie de un polímero a un gas ionizado (plasma), lo que genera radicales libres o grupos funcionales reactivos en la superficie. Estos sitios activados permiten que los monómeros se adsorban y reaccionen con la superficie polimérica, formando nuevas cadenas poliméricas injertadas sin alterar significativamente el material en su interior.

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

El Cobalto-60 (^{60}Co) es un isótopo radiactivo artificial del cobalto, ampliamente utilizado como fuente de radiación gamma en diversas aplicaciones industriales, médicas y científicas. Debido a su capacidad para emitir rayos gamma de alta energía, el Cobalto-60 se destaca por su uso en radioterapia, esterilización de productos médicos, preservación de bienes del patrimonio cultural, modificación de materiales y en irradiación de alimentos, ya sea para su conservación o esterilización (Ain *et al.*, 2020; Duc *et al.*, 2024; Dyk *et al.*, 2020; Nagai *et al.*, 2021).

Este isótopo emite rayos gamma de alta energía, principalmente a 1.17 y 1.33 MeV, lo cual lo hace altamente penetrante y efectivo para procesos que requieren una irradiación uniforme y profunda. Tiene una vida media de aproximadamente 5.27 años, que significa que su actividad disminuye a la mitad en ese período. Se produce al irradiar Cobalto-59 con neutrones en un reactor nuclear, convirtiéndolo en Cobalto-60 (Dyk *et al.*, 2020).

1.3.2.3. Métodos Directo e Indirecto (preirradiación)

Existen dos enfoques principales para el injerto empleando rayos gamma: el método directo y el método indirecto. Cada uno tiene sus propias características, ventajas y desventajas.

En el método directo la radiación gamma se aplica directamente al sistema de polímero y monómero simultáneamente, permitiendo la formación de radicales libres en

el polímero y el posterior injerto del monómero. Este se logra de manera rápida y uniforme, es especialmente útil para monómeros que reaccionan fácilmente con los radicales generados, resultando en un proceso simple. Sin embargo, puede ser difícil controlar la densidad y localización de los injertos, ya que la irradiación afecta de manera global a todo el material. Además, existen riesgos de degradación del polímero base si la dosis de irradiación no se controla adecuadamente (Meléndez-Ortiz *et al.*, 2015; Pino-Ramos *et al.*, 2016).

El método indirecto o también conocido como preirradiación, solo pone en contacto con la radiación ionizante al polímero base, posterior a ello es que se procede a la introducción del monómero al medio de reacción. La exposición del polímero a radiación ionizante, ya sea en presencia o no de oxígeno, generará los radicales libres que facilitarán el posterior injerto de los monómeros. Debido a ello, es posible tener un control más preciso en cuanto a la densidad y distribución de los injertos. Como desventajas del método hay que destacar su complejidad dado que requiere pasos adicionales y un control más estricto de las condiciones de irradiación; además de que puede ser un proceso más lento debido a estos pasos secuenciales (Meléndez-Ortiz *et al.*, 2015; Pino-Ramos *et al.*, 2016).

1.4. Técnicas de caracterización de polímeros

Las técnicas de caracterización de polímeros son esenciales en la comprensión y evaluación de sus propiedades físico-químicas, mecánicas y estructurales. Mediante ellas es posible analizar la estructura, composición, morfología y comportamiento térmico de los materiales, siendo esto clave para poder orientarlos hacia una aplicación en específico. Además, ayuda a estimar su comportamiento bajo diferentes condiciones y poder así diseñarlos con propiedades mejoradas.

1.4.1. Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR)

La FTIR-ATR es una técnica combinada de espectroscopía infrarroja y reflectancia total atenuada que se utiliza para analizar las propiedades químicas de los materiales, en especial su composición molecular. Es una técnica muy utilizada por su capacidad

de analizar superficies de sólidos, líquidos, geles o incluso películas delgadas sin requerir una preparación extensa de la muestra. La FTIR es un método en el que la radiación infrarroja interactúa con una muestra, permitiendo identificar las moléculas presentes en función de las frecuencias de las vibraciones moleculares. Esto es posible porque hace vibrar los enlaces químicos de las moléculas y cada uno de estos enlaces o grupo funcional tiene una frecuencia de vibración característica que corresponde a una banda de absorción en el espectro infrarrojo (Cheremisinoff, 1996).

Los datos obtenidos en función del tiempo (interferograma) son convertidos a un espectro de absorción en función de la frecuencia mediante un procesamiento matemático llamado Transformada de Fourier. El espectro obtenido contiene picos que representan la absorción de energía en función de la frecuencia, lo que proporciona información sobre los grupos funcionales presentes en la muestra y sus interacciones moleculares.

La técnica ATR permite que la espectroscopía FTIR se pueda aplicar directamente a muestras sólidas o líquidas sin la necesidad de una preparación extensa de la muestra. Un cristal de alto índice de refracción (como germanio o diamante) está en contacto con la superficie de la muestra. Cuando la luz infrarroja incide en el cristal a un ángulo determinado se refleja internamente dentro del cristal, generando un campo evanescente que se extiende unos pocos micrómetros (1-2 micrones) dentro de la superficie de la muestra. Este campo penetra en la muestra permitiendo que las moléculas en la superficie absorban parte de la energía de la luz infrarroja. La cantidad de penetración depende del ángulo de incidencia y el índice de refracción del cristal y de la muestra. La radiación absorbida por las moléculas de la muestra da lugar a un espectro infrarrojo que se refleja dentro del cristal y es recogido por el detector, generando un espectro de absorción característico de las vibraciones moleculares de la muestra en función de sus grupos funcionales.

En esta técnica se coloca la muestra, ya sea sólida, líquida o en gel, en contacto directo con el cristal ATR. En este punto es importante que el material establezca una buena adhesión al cristal ya que asegura una interacción adecuada con el campo evanescente. Para la generación de este, la luz infrarroja se dirige al cristal ATR en un ángulo que permite la reflectancia total interna, en este proceso, el campo evanescente

se extiende a través del límite cristal-muestra y penetra ligeramente en la superficie de la muestra. Posteriormente, las moléculas de la muestra absorben la energía de las longitudes de onda correspondientes a sus vibraciones moleculares reduciendo la intensidad de la luz reflejada. Este fenómeno es detectado y analizado en forma de un espectro infrarrojo, el cual contiene picos que corresponden a las frecuencias de vibración de los grupos funcionales presentes en la muestra. Cada grupo funcional tiene una firma espectral única que permite identificar cada una de las sustancias químicas presentes (Caban, 2022).

1.4.2. Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico es un método dinámico que determina la variación de la masa de una muestra en una atmósfera controlada en función de la temperatura a velocidad de calentamiento o enfriamiento constante, o del tiempo a temperatura constante. Este método permite estudiar la estabilidad térmica de los materiales y sus reacciones de descomposición, volatilización o cambios en la composición. La muestra es sometida a un intervalo de temperaturas controlado con precisión. La temperatura aumenta generalmente de manera lineal a una velocidad predefinida (por ejemplo, 10 °C/min). Se puede trabajar desde temperaturas cercanas a la ambiental hasta varios cientos o incluso miles de grados Celsius, dependiendo del material a analizar y del equipo. Durante el calentamiento, la masa de la muestra es monitoreada continuamente mediante una balanza extremadamente sensible que detecta pequeños cambios en el peso de la muestra (del orden de microgramos o nanogramos). El análisis se lleva a cabo bajo una atmósfera controlada dependiendo de la naturaleza de la muestra y el tipo de análisis que se quiera realizar. La elección del gas afecta la manera en que la muestra interactúa con el ambiente. Pueden ser utilizadas atmósfera oxidante (O₂, aire), reductora (H₂, CO), inerte (N₂, He, Ar) o corrosiva (Cl, F₂, SO₂, HCN) (Bottom, 2008).

El procedimiento radica en colocar una pequeña cantidad de la muestra, generalmente en el orden de miligramos, en un crisol (contenedor) de material inerte (generalmente platino o alúmina). Posteriormente, se procede al calentamiento según un programa de temperatura previamente definido a medida que se van registrando los

cambios en la masa. Como resultado, se obtiene un termograma, gráfica que muestra la variación de masa de la muestra en función de la temperatura o el tiempo. A partir de esta curva se podrán identificar los procesos térmicos que ha experimentado el material. En general, las causas de pérdida de masa son: reacciones de descomposición, reacciones de oxidación, vaporización, sublimación o desorción (Prime *et al.*, 2009).

Las dos formas más comunes en que pueden resultar estos termogramas son mostrados en la **Figura 5**. Una primera forma representa la descomposición de la muestra en un proceso simple (una sola etapa), mientras la otra presenta varias caídas, donde en cada una de ellas se establecen intermediarios relativamente estables, por lo cual se estaría hablando de un proceso de descomposición multietapa.

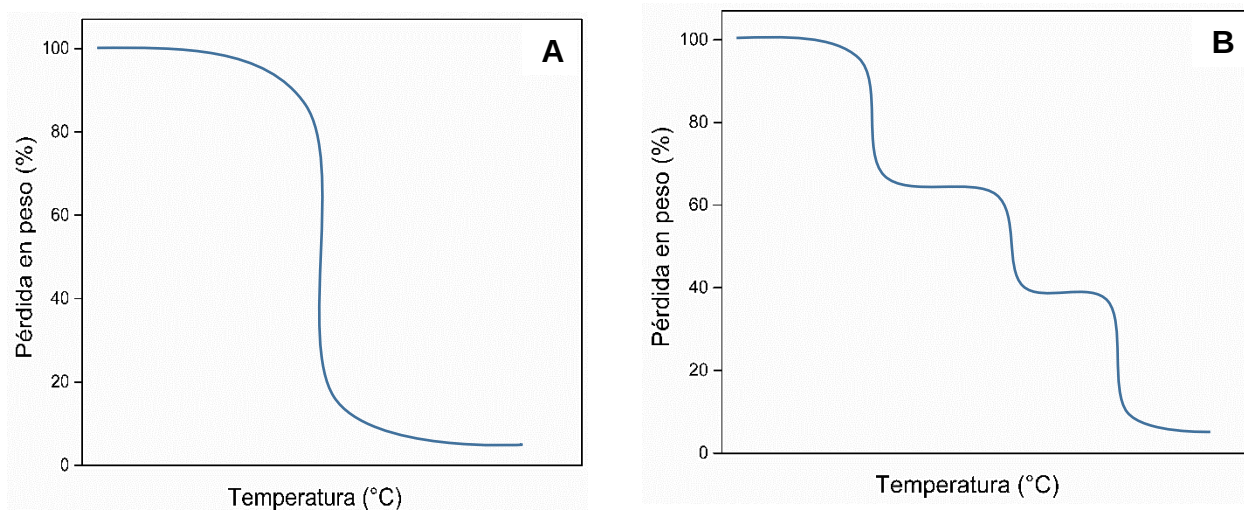


Figura 5. Representación de curvas de TGA. En **A** se representa un proceso de descomposición unietapa y en **B** uno multietapa.

Además de las curvas típicas de TGA, es común realizar por medio del software del equipo otra gráfica mediante la cual se pueden obtener datos más precisos. Esto corresponde al análisis térmico diferencial (DTA), el cual muestra las primeras derivadas del porcentaje en peso en función de la temperatura, que determinan las tasas de cambio de la pérdida en peso que representa la curva de TGA. Los picos que arrojan esta gráfica van a determinar con exactitud las temperaturas de descomposición del material evaluado en cuestión (Chang & Huang, 1997).

1.4.3. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

La microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) es una poderosa técnica con la cual se puede obtener imágenes de los materiales con una elevada resolución. Ello es posible debido a que emplea un haz de electrones que permite alcanzar niveles nanométricos, a diferencia de la microscopía óptica, que hace uso de la luz visible para iluminar una muestra (Akhtar *et al.*, 2018).

En el SEM, un cañón de electrones emite un haz que es acelerado y enfocado por una serie de lentes electromagnéticas y electrostáticas para formar un haz fino y concentrado que impacta en la superficie de la muestra. Este haz de electrones es barrido en forma de raster (es decir, en un patrón de líneas) sobre la superficie de la muestra, que al interactuar con sus átomos se generan diferentes señales que proporcionan información sobre la topografía y composición de la muestra (Michler & Lebek, 2016). Cuando los electrones incidentes golpean la muestra se producen varias interacciones, las principales señales que se recogen en un SEM incluyen:

- *Electrones secundarios*: Son electrones de baja energía emitidos desde la superficie de la muestra tras la interacción con los electrones del haz. Estos proporcionan información detallada sobre la morfología y topografía superficial de la muestra.
- *Electrones retrodispersados*: Son electrones del haz incidente que han interactuado (colisionado) con los átomos de la muestra y han sido reflejados, lo que puede ser utilizado para obtener imágenes de contraste de composición química. Las áreas con elementos de mayor número atómico reflejan más electrones, produciendo zonas más brillantes en la imagen.
- *Rayos X característicos*: La interacción del haz de electrones con los átomos de la muestra también puede generar la emisión de rayos X, que son específicos para cada elemento químico. Esto permite realizar un análisis elemental (espectroscopía de rayos X por dispersión de energía, EDS).

Estas señales (electrones secundarios, retrodispersados, y rayos X) son recogidas por detectores específicos, que las convierten en una señal eléctrica proporcional, la cual se usa para formar una imagen de la superficie de la muestra, que se visualiza en una pantalla. Como los electrones interactúan fácilmente con las moléculas de aire, el

SEM debe operar en condiciones de vacío, garantizando de esta manera que los electrones viajen sin dispersarse antes de llegar a la muestra (Akhtar *et al.*, 2018).

1.4.4. Ángulo de Contacto

Consiste en una técnica desarrollada para medir la humectabilidad de una superficie mediante la interacción de un líquido con una superficie sólida. Permite caracterizar la hidrofobicidad o hidrofiliidad de los materiales, parámetro fundamental en varias aplicaciones como revestimientos, biomateriales y superficies funcionales.

El valor de ángulo de contacto que será reportado corresponderá al ángulo formado entre la línea tangente a la superficie de la gota de líquido en el punto de contacto con el sólido y la superficie del sólido en sí. El valor obtenido puede encontrarse entre 0° (el líquido se extenderá completamente sobre la superficie sólida) y 180° (la gota se mantiene en forma esférica sobre la superficie del sólido). A partir de ello se cuenta con dos clasificaciones. Una cuando el ángulo de contacto es bajo (menor de 90°), indicando que el líquido humedece la superficie, lo cual significa que es hidrofílica. Por otra parte, se tiene el ángulo de contacto alto (mayor de 90°), que indica una superficie hidrofóbica (Zielecka, 2004). En la **Figura 6** se puede observar estos comportamientos.

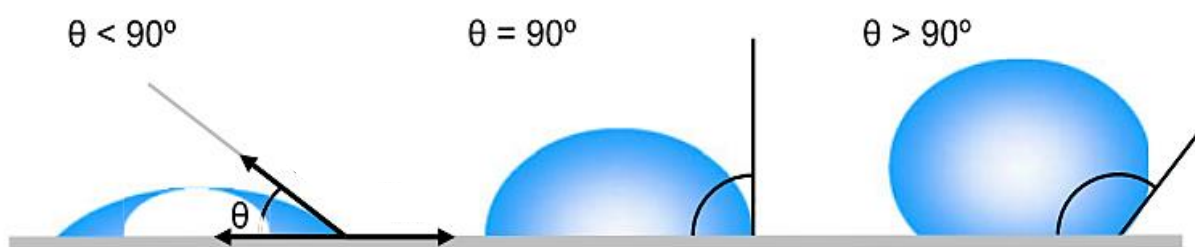


Figura 6. Ángulo de contacto.

Algunos de los factores que pueden afectar el ángulo de contacto son la rugosidad superficial, puesto que este tipo de superficies tienden a tener una mayor dispersión en los valores de ángulo de contacto, ya que las crestas y valles pueden atrapar líquido, lo que puede aumentar o disminuir el ángulo, dependiendo de si la superficie es hidrofóbica o hidrofílica. Otro factor que influye es que las superficies con alta energía superficial tienden a ser más hidrofílicas, mientras que las superficies con baja energía

superficial (como las recubiertas con sustancias no polares) son más hidrofóbicas. Las propiedades del líquido también influyen en el ángulo de contacto. Líquidos con menor tensión superficial como aceites tienden a formar ángulos de contacto menores que líquidos con alta tensión superficial como el agua (Yuan & Lee, 2013; Zielecka, 2004).

1.4.5. Hinchamiento Límite

La técnica de hinchamiento es un método utilizado para estudiar la interacción de un polímero con algún disolvente de interés. Específicamente, se utiliza para determinar la capacidad de hinchamiento del material, es decir, cuánto puede expandirse (ya sea en términos de tamaño o masa) al absorber un determinado disolvente.

Cuando un material polimérico se pone en contacto con un disolvente, las moléculas de este van a penetrar en su estructura provocando que se expanda. El hinchamiento límite se va a producir cuando se alcanza un equilibrio donde el polímero ya no es capaz de absorber más y, por tanto, su masa permanece constante (Katz, 1933).

Para la realización de esta técnica es necesario registrar la masa inicial del polímero de interés, que generalmente se encuentra en forma de película, disco o polvo comprimido. Posteriormente, se sumerge en un solvente específico como agua o disolventes orgánicos durante un tiempo determinado a una temperatura controlada. Con el tiempo, el polímero absorbe el solvente, lo que provoca su hinchamiento, este proceso puede ser monitoreado periódicamente, retirando la muestra y pesándola tras eliminar el exceso de solvente de la superficie. Después de un periodo de tiempo se llegará al hinchamiento límite.

1.4.6. Pruebas mecánicas de tracción

Las pruebas mecánicas de tracción constituyen una importante técnica para estudiar las propiedades mecánicas de los materiales, ya sean polímeros, metales o cerámicos. Mediante esta prueba es posible conocer la respuesta de un material cuando es sometido a una fuerza de tensión.

La técnica se basa en ejercer a la muestra una fuerza axial de manera controlada hasta que dicho material se rompa o falle. Durante la prueba, se registra la fuerza aplicada y la elongación o deformación del material, la cual se mide en términos de deformación unitaria, siendo esta la relación entre la elongación y la longitud original. Para el procedimiento se requiere preparar el material en forma de probeta estandarizada, con dimensiones específicas, según normas como ASTM (American Society for Testing and Materials) o ISO (International Organization for Standardization). Posteriormente, la probeta es colocada en una máquina de ensayo de tracción donde es sujeta por ambos extremos y se le aplica una carga de tracción de forma continua y controlada mientras se va aumentando la fuerza gradualmente a una velocidad constante. A medida que se realiza el ensayo se mide la fuerza aplicada y la elongación de la muestra, con los cuales se generan los datos de la relación entre fuerza y desplazamiento o entre tensión y deformación. Eventualmente, el material se romperá y se registran tanto la carga máxima soportada como la elongación total antes de la rotura (Callister & Rethwisch, 2018).

A partir de la curva tensión-deformación que se obtiene en la prueba de tracción, se pueden extraer varias propiedades mecánicas clave del material:

- *Resistencia a la tensión (esfuerzo)*: constituye la máxima tensión que es capaz de soportar el material antes de romperse. Se calcula como la máxima fuerza aplicada dividida por el área de la sección transversal de la muestra (en su estado original).
- *Módulo de Elasticidad (Módulo de Young)*: es una medida de la rigidez del material estudiado. Para materiales elásticos lineales se define como la razón entre la tensión en la dirección de aplicación de la fuerza y la deformación correspondiente, para materiales elásticos no lineales se suele emplear la derivada de la tensión respecto a la deformación. Mientras mayor sea su valor, más rígido será el material.
- *Ductilidad (deformación)*: consiste en la capacidad que tiene un material para deformarse antes de romperse. Se mide como la elongación porcentual en el momento justo de la fractura.

➤ *Tenacidad*: se refiere a la cantidad de energía debido a la deformación total que un material puede absorber antes de romperse. Se mide calculando el área bajo la curva en un diagrama Tensión-Deformación.

➤ *Deformación plástica y elástica*: la curva permite distinguir entre la deformación reversible (elástica) y la deformación permanente (plástica) que sufre el material.

1.5. Carga y liberación de fármacos

Los sistemas poliméricos para la carga y liberación de fármacos se han establecido como una de las áreas más avanzadas en el desarrollo de terapias controladas. Estos sistemas usan los polímeros como acarreadores para administrar el fármaco de una manera eficiente y precisa. Esto trae numerosas ventajas puesto que mejora la eficacia del tratamiento, reduce los efectos secundarios y permite que el medicamento sea liberado de forma controlada y sostenida en el sitio de acción de interés. La encapsulación, adsorción o unión mediante enlaces químicos son algunos de los diferentes métodos a partir de los cuales los fármacos pueden ser incorporados dentro de un polímero. La elección del polímero y la forma de carga va a depender de las características del fármaco (hidrofílico o hidrofóbico) y del objetivo terapéutico. Los polímeros utilizados pueden ser naturales como el quitosano o sintéticos como el PVC (Bernkop-Schnürch & Dünnhaupt, 2012; Duarte-Peña *et al.*, 2022).

La liberación del fármaco desde el sistema polimérico puede ocurrir mediante diferentes mecanismos como son la difusión, la erosión o degradación controlada y la liberación gobernada por estímulos como la temperatura o el pH. Las ventajas que pueden ofrecer estos sistemas se basan en la liberación del fármaco de manera constante a lo largo del tiempo, lo que mejora la eficacia terapéutica (Esquivel-lozano *et al.*, 2024; Romero *et al.*, 2023; Ruiz-rubio *et al.*, 2022). Además, al dirigir el fármaco específicamente hacia el sitio de acción, se reduce la exposición sistémica y los efectos secundarios. También, puede mejorar la estabilidad del fármaco dado que los polímeros pueden protegerlos de la degradación prematura o de ambientes hostiles en el cuerpo.

Algunas de las observaciones importantes a tener en cuenta para prevenir reacciones adversas en el organismo es asegurarse de que los polímeros empleados sean biocompatibles y no tóxicos. Además, uno de los desafíos que presenta el desarrollo de estos productos es garantizar que el fármaco se libere a una tasa apropiada y en el sitio correcto.

1.5.1. Modelos matemáticos de liberación de fármacos

Los modelos matemáticos de liberación de fármacos son fundamentales para entender y predecir cómo un medicamento se libera desde un sistema de administración de fármacos (DDS) y cómo se distribuye en el cuerpo. Estos modelos permiten a los investigadores diseñar sistemas más eficientes y personalizar tratamientos para pacientes. Una herramienta útil en este contexto es el complemento de Excel llamado DDSolver, que facilita el ajuste de datos experimentales de liberación de fármacos a modelos matemáticos (Y. Zhang *et al.*, 2010). Existen varios tipos de modelos matemáticos utilizados para describir la liberación de fármacos desde matrices poliméricas, nanopartículas, micropartículas o sistemas similares. Algunos de los modelos más comunes que se presentan en los DDS son: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell y Pepas-Sahlin (Brusch, 2015).

1.6. Pruebas antimicrobianas

Los ensayos antimicrobianos son métodos utilizados para evaluar la efectividad de compuestos, materiales o tratamientos en la inhibición o destrucción de microorganismos patógenos como bacterias, hongos y virus. Estos ensayos son fundamentales en diversas áreas como la microbiología clínica, el desarrollo de fármacos, la evaluación de biomateriales y el control de la resistencia a los antimicrobianos. Esta técnica permite determinar la eficacia de antibióticos, desinfectantes, conservantes y materiales con propiedades antimicrobianas (Balouiri *et al.*, 2016). Los métodos más conocidos se encuentran descritos brevemente a continuación:

- *Difusión en Disco (Kirby-Bauer)*: consiste en un ensayo cualitativo que utiliza discos impregnados con antibióticos, colocados en una placa de agar

inoculada con una cepa bacteriana. Se mide el diámetro de la zona de inhibición alrededor del disco para evaluar la susceptibilidad del microorganismo al antimicrobiano.

➤ *Dilución en Caldo*: método cuantitativo que consiste en diluir el antimicrobiano en caldo de cultivo con una suspensión bacteriana para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI), la menor concentración de antimicrobiano capaz de inhibir el crecimiento visible del microorganismo.

➤ *Método de Dilución en Agar*: se mezcla el antimicrobiano directamente en el medio sólido de cultivo (agar) y luego se siembra el microorganismo. Se determina la CMI como la menor concentración de antimicrobiano en la que no hay crecimiento visible.

➤ *Difusión en Pozo (Difusión en Agar)*: se perforan pozos en una placa de agar inoculada con el microorganismo, en los pozos se coloca la sustancia antimicrobiana. Posteriormente, se mide el diámetro de la zona de inhibición para evaluar la actividad antimicrobiana.

Uno de los factores que tienden a afectar los ensayos antimicrobiológicos son la composición del medio de cultivo, la cual influye en la difusión del antimicrobiano y en el correcto crecimiento del microorganismo. También es importante tener en cuenta la concentración del inóculo empleado debido a que la cantidad de microorganismo que es inoculado debe estandarizarse para obtener resultados reproducibles. Otros de los parámetros críticos que permite garantizar un adecuado crecimiento bacteriano y la difusión del antimicrobiano son la temperatura y el tiempo de incubación (Louvois, 1982).

1.6.1. Método de Kirby-Bauer o Difusión en Disco

Este método se basa en la capacidad de difusión de un antibiótico o agente antimicrobiano a través de un medio sólido (generalmente agar), en el cual se ha sembrado previamente una cepa bacteriana. A medida que el agente difunde desde un disco impregnado, crea un gradiente de concentración alrededor de sí. Si el microorganismo es sensible al antibiótico, habrá una zona clara sin crecimiento bacteriano alrededor del disco, conocida como la zona de inhibición (Bauer *et al.*,

1966). En esta zona se contará con tres interpretaciones en dependencia de los resultados obtenidos:

- *Susceptible (S)*: Si la zona de inhibición es lo suficientemente grande, se considera que la bacteria es sensible al antibiótico, lo que indica que el tratamiento con ese agente antimicrobiano podría ser eficaz.
- *Resistencia (R)*: Si la zona de inhibición es pequeña o inexistente, se interpreta que la bacteria es resistente al antibiótico, sugiriendo que el tratamiento con dicho fármaco no sería efectivo.
- *Intermedio (I)*: Si la zona de inhibición es de un tamaño intermedio, se considera que el antibiótico tiene una eficacia limitada y su uso podría depender de las concentraciones alcanzadas en el sitio de la infección.

El método de Kirby-Bauer constituye una técnica muy simple y de bajo costo que puede ser realizada fácilmente en laboratorios microbiológicos estándar. Es además un método estandarizado que permite la comparación de los resultados en diferentes laboratorios.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo general

Injertar el monómero de N-vinilpirrolidona en catéteres de poli(cloruro de vinilo) mediante radiación gamma para obtener un biomaterial (PVC-g-PVP) con la capacidad de carga y liberación de fármacos.

2.2. Objetivos particulares

- Sintetizar el copolímero de injerto (PVC-g-PVP) mediante radiación gamma, utilizando el método directo.
- Variar una serie de parámetros (disolventes, dosis de irradiación y concentración del monómero) en el proceso de síntesis para determinar las mejores condiciones en la obtención del copolímero.
- Caracterizar y analizar los biomateriales obtenidos mediante FTIR-ATR, TGA, hinchamiento límite, SEM, ángulo de contacto y pruebas mecánicas de tracción.
- Estudiar la carga y liberación del copolímero con el fármaco modelo de ciprofloxacino.
- Evaluar las propiedades antimicrobianas del biomaterial cargado con el fármaco mediante el método de Kirby-Bauer, para cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

3. HIPÓTESIS

El injerto del monómero de NVP, hidrofílico y biocompatible, en catéteres de PVC mediante radiación gamma permitirá obtener un biomaterial que favorecerá el incremento en la carga de fármacos y su posterior liberación a concentraciones que posibilitarán la inhibición del crecimiento bacteriano.

4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y reactivos

Se emplearon catéteres de poli(cloruro de vinilo) (PVC) de Spectra hardware Inc. El monómero de N-vinilpirrolidona (NVP) (≥ 99 % GC) es procedente de Aldrich Chemical, Saint Louis, MO, USA; el cual fue purificado por destilación a presión reducida. Como fuente de irradiación se utilizó un irradiador de cobalto-60 (^{60}Co Gammabeam 651-PT) proporcionado por el Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los disolventes alcohol etílico anhidro y alcohol isopropílico fueron adquiridos de REPROQUIFIN Reactivos y Productos Químicos Finos, S.A de C.V. y el metanol de J. T. Baker. Como fármaco modelo se empleó ciprofloxacino (≥ 98 % HPLC), PM: 331.34 g/mol, obtenido de Sigma-Aldrich Co., Saint Louis, MO, USA. Para las pruebas antimicrobianas se utilizó tubos con caldo cerebro corazón (marca BD Bioxón™), tubos con caldo luria (marca BD Bioxón™) y cajas con Agar Hinton Müeller marca BD Bioxón™. Las cepas de bacterias empleadas en el estudio fueron *Pseudomonas aeruginosa* ATCC™ 27853 y *Staphylococcus aureus* ATCC™ 25923, en adelante como *P. aeruginosa* y *S.aureus*, respectivamente.

4.2. Purificación del monómero NVP

Con el objetivo de eliminar impurezas y posibles residuos poliméricos se realizó, como primer paso experimental, la purificación del monómero NVP mediante destilación a presión reducida. El compuesto a purificar se colocó en un matraz de fondo redondo a agitación constante y fue calentado hasta alcanzar su temperatura de ebullición (42 °C). El destilado fue recolectado, embasado en un frasco ámbar y almacenado en refrigeración para su posterior uso. La **Figura 7** muestra el sistema experimental desarrollado en este procedimiento



Figura 7. Montaje para la destilación a presión reducida del monómero de NVP.

4.3. Síntesis de PVC-g-PVP mediante radiación gamma

Los catéteres de PVC utilizados fueron cortados en porciones de aproximadamente 3.0 cm, se les realizaron lavados con etanol absoluto y a continuación fueron secados a 40 °C en estufa de vacío durante 8 horas. Luego se anotó el peso inicial de cada muestra y se colocaron en tubos de vidrio para la confección de las ampollitas que se utilizaron en los posteriores pasos experimentales.

La síntesis de PVC-g-PVP se realizó utilizando radiación gamma, proveniente de una fuente de ^{60}Co , mediante el método directo. Para ello se llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se variaron diferentes parámetros (disolvente, dosis de irradiación gamma y concentración del monómero) en busca de las condiciones más adecuadas para el injerto. Como primer paso se adicionó el disolvente y el monómero de NVP a la ampollita que contenía el catéter. Posteriormente, se procedió a la eliminación del oxígeno por desplazamiento de aire mediante burbujeo con argón durante 15 minutos, esto para el caso cuando se utilizó H_2O como disolvente. Para los experimentos con los demás disolventes empleados la eliminación del oxígeno del medio se llevó a cabo realizando varios ciclos de congelación – descongelación al vacío, utilizando nitrógeno líquido. Las muestras fueron selladas y enviadas a irradiar a

una dosis predeterminada, para dar inicio así al proceso de polimerización por injerto. Luego, el copolímero resultante fue extraído con sumo cuidado de la ampolleta para no dañarlo y se lavó con etanol con el fin de retirar los posibles residuos de homopolímero y de monómero no injertado. Estas muestras fueron secadas a 40 °C en estufa de vacío durante 8 h. Finalmente, se determinó el peso de cada material obtenido y se calculó con ello el porcentaje del injerto mediante gravimetría utilizando la ecuación 1. El procedimiento experimental anteriormente descrito se puede ver reflejado en la **Figura 8**.

$$\text{Injerto (\%)} = \frac{W_f - W_i}{W_i} * 100 \quad \text{Ec. (1)}$$

Donde:

- W_f es el peso final del polímero injertado.
- W_i es el peso inicial que tenía el material.

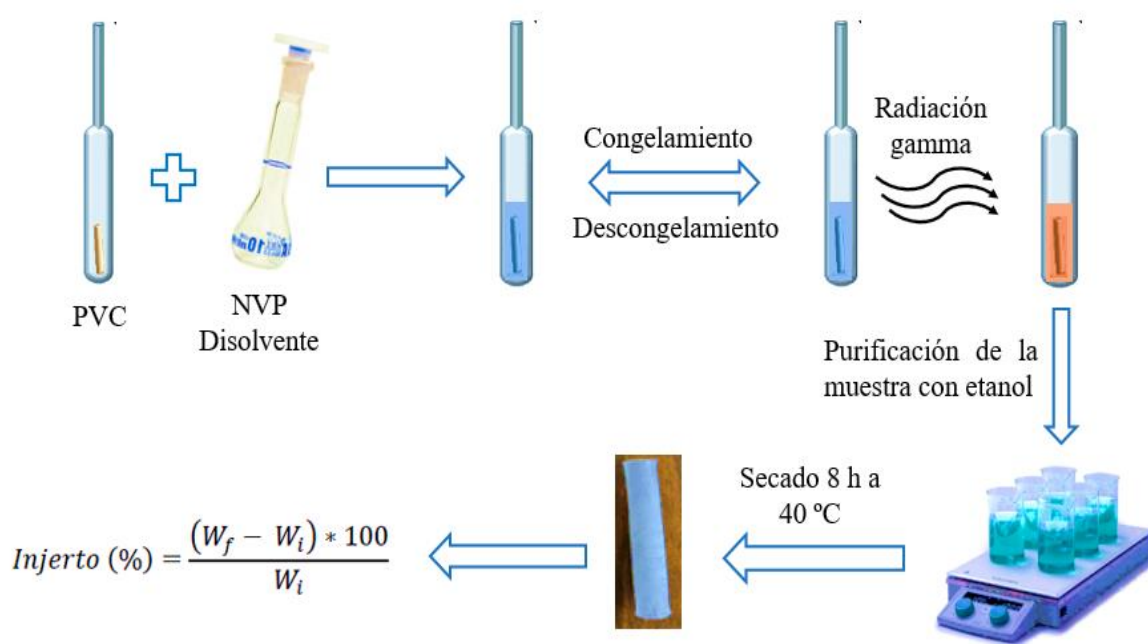


Figura 8. Representación experimental para la síntesis de PVC-g-PVP utilizando radiación gamma por el método directo.

4.3.1. Efecto del disolvente

El estudio del disolvente constituyó el primer parámetro que se analizó con el fin de conocer el comportamiento del injerto frente a las distintas variables que pueden incidir en él. Se emplearon diferentes disolventes (agua, metanol, etanol e isopropanol) para estudiar el rendimiento del injerto del monómero de NVP en los catéteres de PVC. Estas pruebas se realizaron utilizando una concentración del 50 % v/v entre el monómero y el disolvente, y una dosis de irradiación de 50 kGy.

4.3.2. Efecto de la dosis

Se utilizó una serie de valores de dosis comprendidas entre 5 y 70 kGy (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 70 kGy) para irradiar las muestras de PVC en la solución con NVP, para ello se escogió el isopropanol como disolvente, se empleó una concentración del 50 % v/v entre monómero y disolvente.

4.3.3. Efecto de la concentración de NVP

En cuanto al estudio de la concentración del monómero de NVP, este se varió en proporciones del 20, 30, 40, 50, 60 y 70 % v/v, utilizando isopropanol como disolvente; para estos injertos en PVC se utilizó una dosis de 50 kGy.

4.4. Caracterización físico-química

4.4.1. Espectroscopía de Infrarrojo de Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR)

Se utilizó un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 de Perkin Elmer Cetus Instruments, Norwalk, CT, con 16 escaneos en el módulo ATR, empleando un intervalo de medición de 4000 a 650 cm^{-1} . Se analizó el catéter testigo de PVC, el homopolímero formado por el monómero de NVP y los catéteres injertados. Las muestras fueron lavadas en etanol con anterioridad y secadas en estufa de vacío a 40 °C durante 8 horas.

4.4.2. Análisis termogravimétrico (TGA)

Se colocaron aproximadamente 15 mg de la muestra, previamente secada en estufa de vacío a 40 °C durante 8 h, en la charola de platino del equipo de TGA Q500 de TA Instruments, USA. El estudio se realizó bajo atmósfera inerte de nitrógeno con una rampa de calentamiento de 10 °C/min desde 20 hasta 800 °C. Se analizaron muestras de PVC testigo, del homopolímero PVP y de los injertos obtenidos. Con ello se observaron las temperaturas de descomposición de los materiales estudiados mediante el análisis de la pérdida de su masa en función de la temperatura.

4.4.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Para el estudio de las muestras de PVC-g-PVP a diferentes porcentos de injerto y del PVC sin modificar se tomaron porciones de estas de aproximadamente 1 cm², las cuales fueron secadas en estufa de vacío a 40 °C durante 8 horas. Se utilizó un microscopio electrónico de barrido JEOL 5900-LV, Japón. Se realizó la toma de imágenes a diferentes aumentos, con el objetivo de poder visualizar los cambios morfológicos ocurridos tanto a nivel superficial como de la sección transversal del material evaluado y determinar así el incremento alcanzado en el espesor debido al proceso de injerto. El experimento se realizó a alto vacío y las muestras fueron recubiertas con una película de oro.

4.4.4. Hinchamiento límite

Se registró el peso de las muestras a estudiar (PVC testigo y las muestras injertadas), previamente secas, y se colocaron a 25 °C en agua destilada. Cada 15 minutos se sacó la muestra, se le retiró el agua excedente y se procedió a pesarlas. Transcurrido una hora de las primeras mediciones, estas se comenzaron a realizar cada 30 minutos hasta que el peso se mantuvo constante. El estudio se realizó por triplicado. También se realizó esta técnica utilizando otro disolvente: PBS a 37 °C, para ello se siguió la misma metodología descrita anteriormente. El porcentaje de hinchamiento se determinó a partir de la ecuación 2, donde W_2 es el peso de la muestra después de hinchar y W_1 es el peso inicial de la muestra.

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \frac{w_2 - w_1}{w_1} * 100 \quad \text{Ec. (2)}$$

4.4.5. Ángulo de contacto

Para medir el grado de humectabilidad, las muestras (PVC testigo y los catéteres injertados) fueron aplanadas utilizando placas de vidrio y secadas en estufa de vacío durante 8 h a 40 °C. En la **Figura 9** se puede observar una representación del tratamiento dado a estas muestras para posibilitar su medición. Se depositó sobre la superficie plana de la muestra una gota de agua destilada para la determinación del ángulo de contacto entre la superficie y el líquido. Las mediciones se realizaron cuatro veces en diferentes puntos de los catéteres, tanto en el exterior como en el interior del mismo. El equipo utilizado fue un goniómetro DSA Krüss GmbH, Germany.

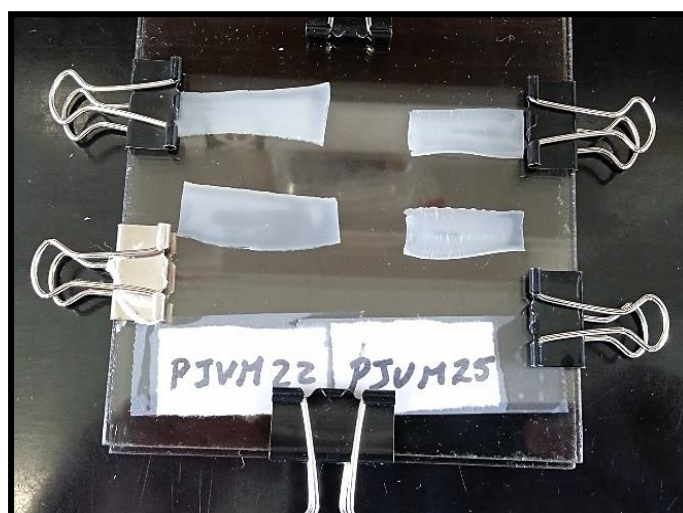


Figura 9. Procesamiento de las muestras para medición del ángulo de contacto.

4.4.6. Pruebas mecánicas de tracción

Catéteres de aproximadamente 3 cm de longitud fueron cortados y aplanados para ser analizados mediante ensayos de tracción en un equipo de ensayos universales marca Shimadzu, modelo: AGS-X de Tokio Japón. La velocidad de crucetas empleada fue de 10 mm/min y la distancia entre mordazas de 10 mm, la norma utilizada fue la ASTM D1708. Se compararon muestras de PVC de diferentes injertos con el catéter

testigo para observar los cambios ocurridos producto del injerto. Por cada muestra distinta se realizaron 4 mediciones y se determinó el promedio de estas.

4.5. Carga y liberación del fármaco

4.5.1. Carga de ciprofloxacino

La carga del fármaco modelo ciprofloxacino se llevó a cabo en aproximadamente 100 mg de muestras injertadas con diferentes grados de injerto y también sobre el catéter testigo. Las muestras fueron colocadas en viales ámbar con 5 ml de solución acuosa de ciprofloxacino con una concentración de 9 µg/mL durante 48 h a 25 °C. Se evaluó la carga progresiva del fármaco en el catéter realizando mediciones de la absorbancia a 266 nm a las 1, 2, 4, 6, 24, 30 y 48 h, las cuales se realizaron por triplicado. El equipo utilizado fue un espectrofotómetro UV-Vis SPECORD® 200 Plus de Analytik Jena AG, Germany y se emplearon cubetas de cuarzo.

Curva de calibración: A partir de la solución patrón de ciprofloxacino de 9 µg/mL se realizó una serie de diluciones hasta llegar a un valor mínimo de 0.9 µg/mL. El objetivo es obtener la curva de calibración correspondiente con el propósito de lograr una cuantificación de la concentración de la carga lo más aceptada posible, en el Anexo 1 se muestra la curva de calibración realizada. Estas mediciones se realizaron a temperatura ambiente y por triplicado a igual longitud de onda que la carga.

4.5.2. Liberación de ciprofloxacino

Para la liberación del fármaco las muestras cargadas fueron depositadas en viales ámbar con 5 mL de solución buffer de fosfatos (PBS) a pH 7.4 y una temperatura de 37 °C para simular condiciones fisiológicas, además se mantuvieron en agitación constante de 100 rpm. El control de las mediciones de absorbancia se realizó a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 30, 48 y 54 h utilizando cubetas de cuarzo en el equipo de espectrofotometría UV-Vis a una longitud de onda de 266 nm. Las mediciones fueron realizadas por triplicado.

Curva de calibración: Se realizó una curva de calibración en un rango de concentraciones de la solución de ciprofloxacino comprendida entre 0.1 y 5 µg/mL.

Para este caso se utilizó una solución de PBS a pH 7.4 como disolvente para el fármaco. Las mediciones se realizaron a igual longitud de onda que la liberación, 37 °C y por triplicado. En el Anexo 2 se muestra la curva de calibración obtenida.

4.6. Pruebas antimicrobianas

4.6.1. Preparación del Agar Hinton Müller

Para preparar las cajas Petri se pesó la cantidad necesaria de agar Hinton. Se determinó el pH del medio y se ajustó con HCl 1.0 M o con NaOH 1.0 M, según correspondiera, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, el medio se esterilizó en autoclave a 121 °C, 15 lb_f/in² durante 15 min. Posteriormente, se dejó enfriar hasta una temperatura de 45 °C y se colocó en cajas Petri para su solidificación. Antes de utilizar las cajas Petri, estas se colocaron en una incubadora de 35 °C durante 24 h para realizar la prueba de esterilidad.

4.6.2. Preparación de las cepas

Las cepas *S. aureus* ATCC 25923 y *P. aeruginosa* ATCC 27853 que se encontraban liofilizadas se activaron con caldo cerebro corazón y caldo Luria, respectivamente, durante 24 h. A continuación, se tomaron 100 µL de cada microorganismo y se colocaron en los medios respectivos durante 7 h. Transcurrido ese tiempo se tomó una alícuota con pipeta Pasteur y se adicionó gota a gota en su respectivo medio de cultivo fresco hasta ajustar la densidad microbiana al estándar 0.5 de Mac Farland (MF).

4.6.3. Concentración de bacterias utilizada en el ensayo

Con el objetivo de determinar la cantidad de bacterias que había en cada suspensión (0.5 de MF) se calculó su concentración por la técnica de extensión superficial de la siguiente manera: a partir de la suspensión bacteriana ajustada al 0.5 de MF se realizaron 6 diluciones decimales seriadas en los tubos con solución salina isotónica, de las 3 últimas diluciones (10^{-4} , 10^{-5} y 10^{-6}) se tomaron 100 µl y se colocaron por duplicado en la superficie de agar Hinton Müller contenido en cajas de Petri, el

inóculo se extendió utilizando perlas de vidrio estériles y se dejó absorber. Las cajas se incubaron a 35 °C, por 24 h. Terminado el periodo de incubación se determinó la cantidad de colonias y se realizaron los cálculos para conocer la concentración, la cual fue de 182×10^6 bacterias/ ml para *S. aureus* y 127×10^6 bacterias por mL de *P. aeruginosa*.

4.6.4. Ensayo

Un hisopo fue introducido en el tubo estandarizado al 0.5 de Mac Farland, se escurrió el exceso de líquido y se extendió sobre la superficie del medio de cultivo contenido en la caja Petri, este procedimiento se realizó en 2 cajas de Petri más para tener un total de 3 cajas por cada microorganismo. Posteriormente, se colocaron las muestras de acuerdo con la distribución indicada en el diagrama de la **Figura 10**, con ayuda de unas pinzas de disección. Una vez colocados todas estas, las cajas fueron incubadas a 35 °C, durante 24 h. Terminado el periodo de incubación las cajas se sacaron y se midieron los halos de inhibición de cada muestra.

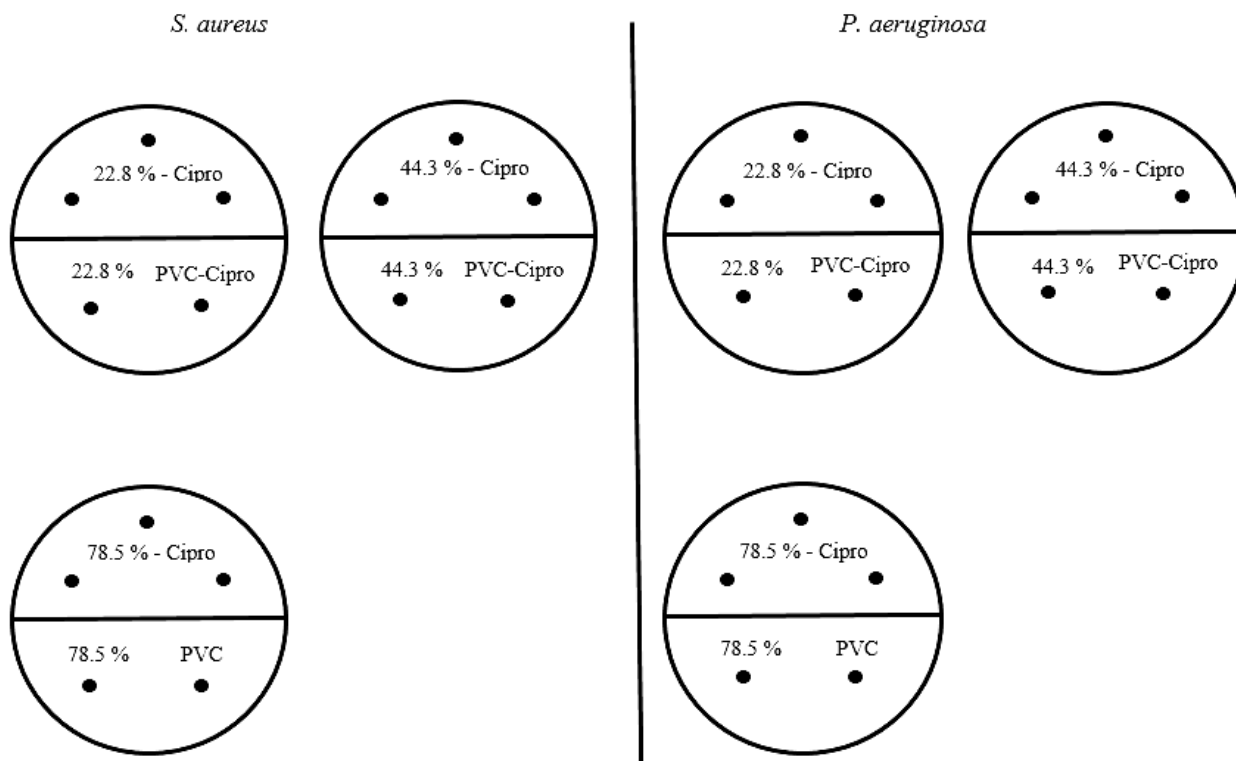


Figura 10. Diagrama de distribución para las muestras analizadas.

Donde X % - Cipro (siendo X = 22.8, 44.3 o 78.5 según sea el caso) corresponde a los catéteres injertados con X % de injerto y cargados con el fármaco en estudio: ciprofloxacino. La nomenclatura de X % corresponde a los materiales injertados sin carga del fármaco, los cuales funcionarían como control, al igual que el PVC-testigo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Síntesis de PVC-g-PVP por radiación

Se obtuvo un copolímero utilizando radiación gamma por el método directo. Esta radiación puede provocar distintos procesos de ionización y excitación en las moléculas, los cuales se encuentran representados en la **Figura 11** (Arenas *et al.*, 2007). En el caso de la molécula de PVC, el rompimiento del enlace C-Cl ocurre con mayor probabilidad debido a que el Cl actúa como un mejor grupo saliente, esto genera un radical libre sobre el átomo de carbono terciario, generando así un punto de inicio para la polimerización. En la **Figura 12** se muestra la reacción de obtención del copolímero más probable que resulta del proceso descrito anteriormente.

Este método consta de una serie de variables que afectan el porcentaje de injerto de los productos obtenidos, las cuales fueron estudiadas: disolvente, dosis de irradiación y concentración de monómeros. En las siguientes secciones se mostrarán los resultados obtenidos de la variación de cada uno de estos parámetros en la metodología empleada.

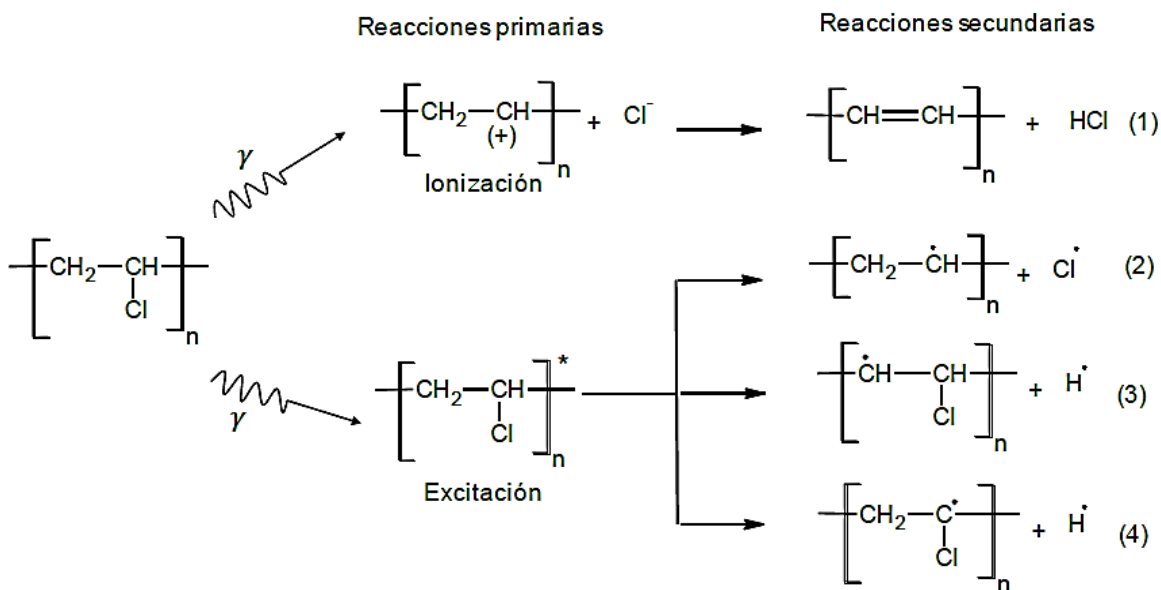


Figura 11. Procesos de ionización y excitación en una molécula de PVC producto a la radiación gamma.

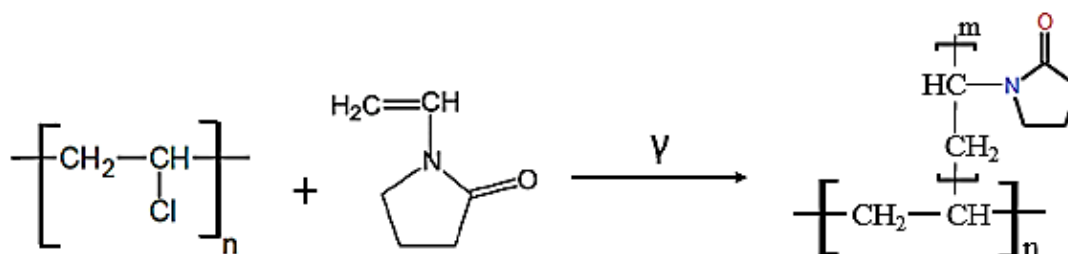


Figura 12. Reacción para la obtención del Copolímero deseado (PVC-g-PVP).

5.1.1. Efecto del disolvente

Estudiar el efecto del disolvente es esencial para lograr un adecuado injerto, pues permite garantizar una correcta disolución del monómero y que este tenga contacto con la superficie de polímero a injertar. Se utilizaron cuatros disolventes: agua (H₂O), metanol (MeOH), etanol (EtOH) e isopropanol (*i*PrOH) en relación 50 % v/v con el monómero de NVP empleado y a 50 kGy de dosis de irradiación, los resultados del injerto se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Efecto del disolvente en el grado de injerto.

Disolventes	MeOH	EtOH	<i>i</i> PrOH	H ₂ O
Injerto (%)	149.0	134.0	78.5	0.7

Los resultados muestran que los mayores injertos se llevaron a cabo cuando se utilizó metanol y etanol como disolvente con valores de 149.0 % y 134.0 % respectivamente, sin embargo, los catéteres injertados resultaron muy dañados por el alto grado de injerto que propiciaron estas condiciones. Por otra parte, utilizando agua como disolvente no fue posible obtener el injerto deseado, esto debido a que no es un buen disolvente para el monómero empleado y además no hincha la matriz de PVC. Por ello, para los siguientes estudios se decidió escoger el isopropanol como disolvente, a partir del cual se obtuvo un 78.5 % de injerto. Para ilustrar estos efectos de mejor manera se presentan dichos resultados en la **Figura 13**, donde también se puede apreciar una imagen con los copolímeros obtenidos en cada injeto.

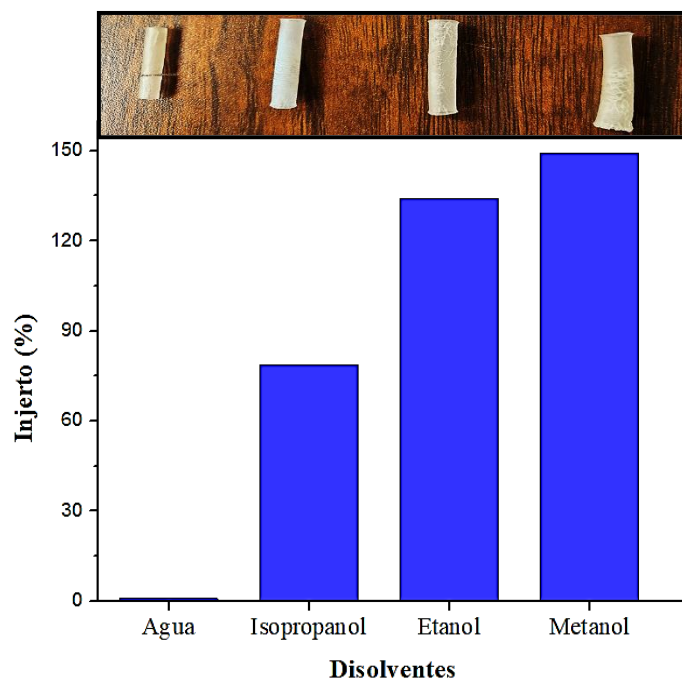


Figura 13. Efecto del disolvente en el grado de injerto.

5.1.2. Efecto de la dosis

La dosis de irradiación es un factor muy importante al constituir la radiación gamma el iniciador del proceso de copolimerización, mediante la generación de sitios activos en la matriz polimérica. En este trabajo se varió la dosis de irradiación en un intervalo desde los 5 kGy hasta 70 kGy, los resultados se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Porcentaje de injertos en función de la dosis de irradiación.

Dosis (kGy)	Injerto (%)	Error (%)
5	22.6	0.2
10	35.8	8.4
20	52.4	1.0
30	59.2	3.5
40	62.4	3.8
50	81.6	7.4
60	98.4	4.2
70	103.8	0.6

Como evidencian estos resultados el porcentaje de injerto aumenta a medida que aumenta la dosis de irradiación, observándose en la **Figura 14** esta tendencia creciente, sin embargo, el polímero presenta un gran deterioro para dosis mayores de 50 kGy, además de que este material se hace muy rígido. También, a dosis altas ocurre la formación de una gran cantidad de homopolímero debido a la mayor cantidad de radicales formados y que se encuentran en el medio. Producto de ello, la extracción del catéter de la ampollita se hace muy engorrosa, por lo cual no es recomendable trabajar con estos valores de dosis.

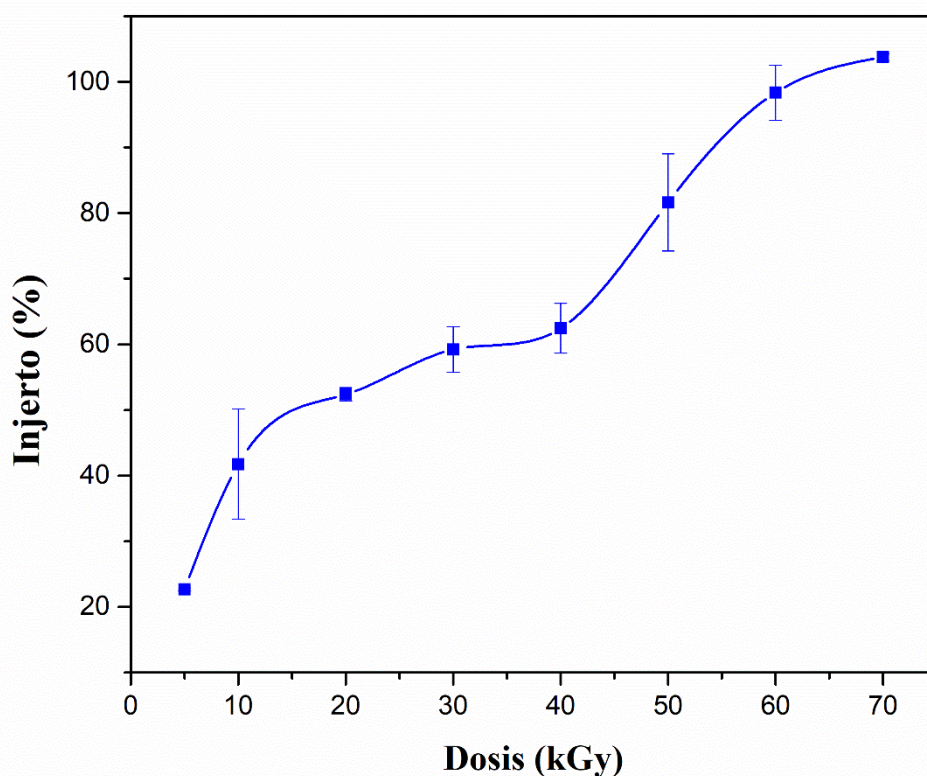


Figura 14. Porcentaje de injerto en función de la dosis.

5.1.3. Efecto de la concentración de NVP

La concentración del monómero NVP en la solución con el disolvente fue variada para estudiar sus efectos en el porcentaje de injerto. Los valores utilizados estaban comprendidos entre el 20 y 70 % v/v en relación con el disolvente empleado, los resultados exactos con sus respectivos errores calculados a partir de la media de tres mediciones se pueden detallar en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Valores del grado de injerto en función de la concentración de NVP.

Concentración de NVP (%)	Injerto (%)	Error (%)
20	2.6	0.9
30	8.9	0.4
40	51.3	3.6
50	84.6	4.8
60	105.7	3.3
70	Disolución del catéter	----

El porcentaje de injerto fue incrementando a medida que la concentración de NVP aumentaba, como se aprecia en la **Figura 15**, llegándose a diluir el catéter para el valor máximo utilizado de 70 % v/v. En cambio, para bajos valores de concentración de NVP (20 y 30 %) el injerto fue casi nulo, por lo que se recomienda trabajar con valores del 40 y el 50 %, puesto que con una concentración del 60 % existe mucha homopolimerización.

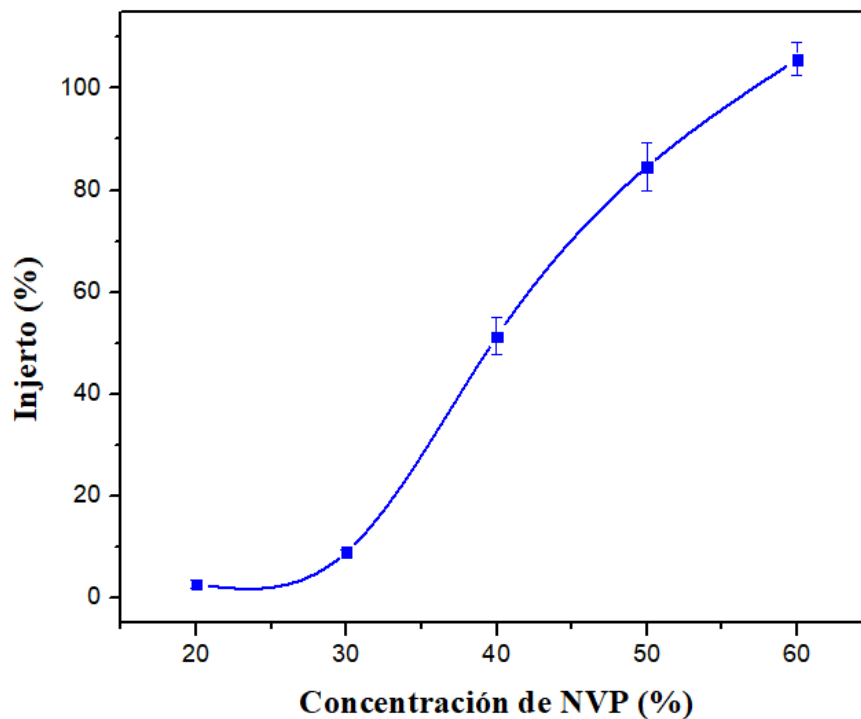


Figura 15. Efecto de la concentración de NVP en el injerto.

Con estos resultados se puede concluir que las mejores condiciones para obtener injertos según todas las variables estudiadas y comprometiendo en la menor medida posible las propiedades mecánicas del catéter original serían a dosis de irradiación menores a 50 kGy, con una concentración del^o monómero de NVP del 40 al 50 % v/v, utilizando isopropanol como disolvente.

5.2. Propiedades físico-químicas

5.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo de Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR)

El injerto del monómero de NVP en la matriz polimérica de PVC se pudo confirmar con el uso de la espectroscopía infrarrojo, mediante la verificación de los distintos grupos funcionales de ambas moléculas en los materiales obtenidos. La gráfica de la **Figura 16** muestra los espectros del PVC testigo, del homopolímero y de dos de los materiales de PVC-g-PVP sintetizados con diferentes por ciento de injerto. En la Tabla 4 se detalla el número de onda de las bandas vibracionales de estos materiales según el modo normal de vibración que presentan en la molécula.

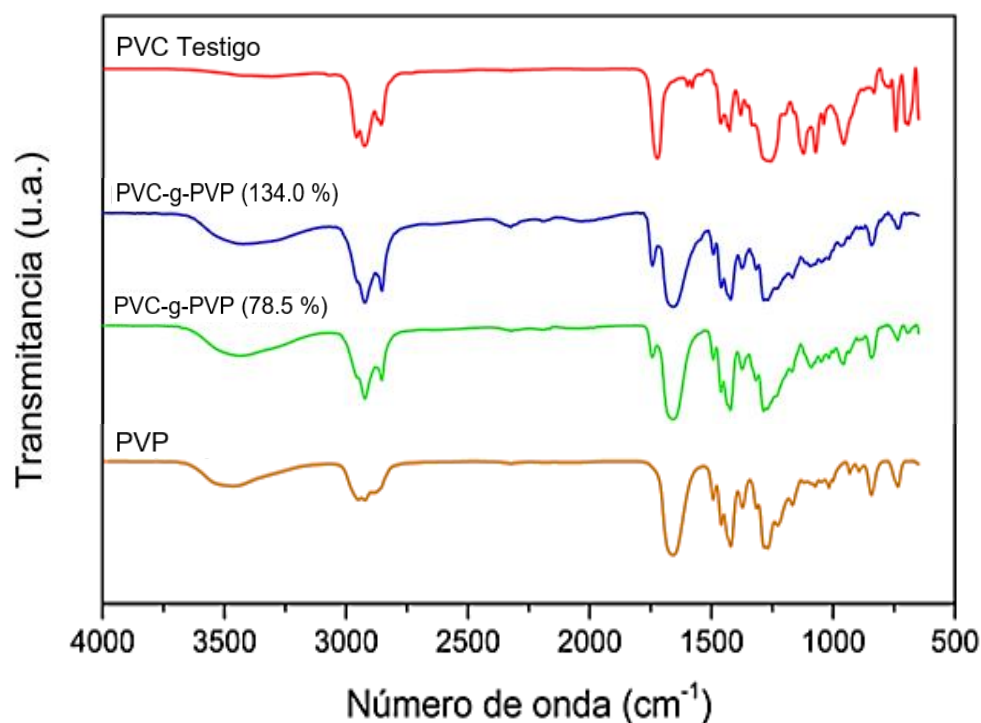


Figura 16. Espectros FTIR-ATR del PVC-testigo, del homopolímero PVP y de dos catéteres injertados con diferente porciento de injerto.

El PVC testigo presentó cuatro importantes bandas vibracionales: una en 2926 cm^{-1} debido al estiramiento del enlace C-H perteneciente a los grupos CH_2 , en 1723 cm^{-1} producto del plastificante y dos en 1256 cm^{-1} y 1463 cm^{-1} debido a las flexiones del enlace C-H (Meléndez-Ortiz *et al.*, 2016). En cuanto al homopolímero PVP, este cuenta con una banda de estiramiento en los 2950 cm^{-1} que pertenece al enlace C-H del grupo CH_2 , el grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de la pirrolidona dota al espectro IR de la PVP de una banda muy característica en los 1656 cm^{-1} asociado al estiramiento de ese grupo, en los 1420 cm^{-1} se presenta una banda de flexión de tipo deformación asimétrica del enlace C-H del grupo CH_2 y por último en 1283 cm^{-1} se ve una banda asociada al estiramiento del grupo C-N (Wang *et al.*, 2021). En los materiales modificados con diferentes injertos las bandas principales que los caracterizan y las cuales permiten verificar el injerto del monómero de NVP en el catéter de PVC son muy similares, las cuales se encuentran en la misma región que sus materiales de partida. En ellos se puede apreciar como se mantienen las bandas pertenecientes al PVC testigo y,

además, las bandas correspondientes al grupo carbonilo (C=O) y a la provocada por los estiramientos del grupo C-N, ambas provenientes del monómero injertado.

Tabla 4. Número de onda para los diferentes modos normales de vibración para cada uno de los materiales analizados.

Materiales	Modos normales de vibración		Número de onda
PVC	Estiramiento C-H		2926
	Bandas características del platificante		1723, 1463
	Flexiones C-H		1256
PVP	Estiramiento C-H		2950
	Estiramiento C=O		1656
	Flexiones C-H		1420
	Estiramiento C-N		1283
PVC-g-PVP (78.5%)	PVC	Estiramiento C-H	2923
		Bandas características del platificante	1743, 1460
		Flexiones C-H	1271
	PVP	Estiramiento C-H	2923
		Estiramiento C=O	1659
		Flexiones C-H	1423
		Estiramiento C-N	1286
PVC-g-PVP (134 %)	PVC	Estiramiento C-H	2923
		Bandas características del platificante	1742, 1459
		Flexiones C-H	1270
	PVP	Estiramiento C-H	2923
		Estiramiento C=O	1658
		Flexiones C-H	1422
		Estiramiento C-N	1285

5.2.2. Análisis Termogravimétrico (TGA)

Para la determinación de la estabilidad térmica y conocer la pérdida en masa en función de la temperatura, muestras de PVC-g-PVP a diferentes injertos se estudiaron mediante análisis termogravimétrico, resultados que fueron comparados con los

obtenidos para la matriz de PVC y el homopolímero PVP, el termograma que ilustra estos datos se muestra en la **Figura 17**.

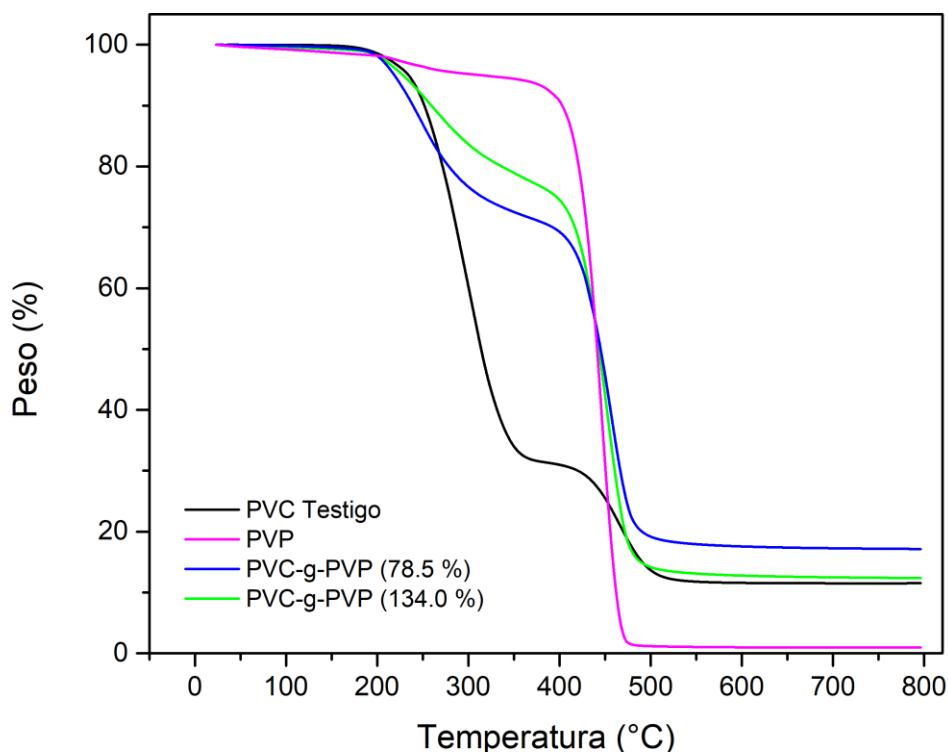


Figura 17. Termogramas TGA del PVC-testigo, del homopolímero PVP y de dos catéteres injertados con diferente porcentaje de injerto (78.5 y 134 %).

El PVC testigo mostró una pérdida en peso del 10 % a los 251.69 °C, es este valor quien determinará la estabilidad térmica de los materiales modificados como se podrá apreciar más adelante. Este compuesto presenta además tres temperaturas de descomposición a 254.73, 298.79 y 467.30 °C, la primera corresponde a la descomposición del plastificante, la segunda se debe a la deshidrocloración del PVC y la tercera a la descomposición total de las cadenas (Duarte-Peña *et al.*, 2023). En cuanto al homopolímero PVP este presenta una pérdida en masa del 10 % a una temperatura más alta: 402.95 °C, con una única temperatura de descomposición en los 445.51 °C. Los materiales modificados que fueron caracterizados con esta técnica, PVC-g-PVP (78.5 %) y PVC-g-PVP (134.0 %), tienen una pérdida en masa del 10 % muy similar al del PVC testigo: 239.20 y 259.47 °C respectivamente; disminuyendo en

aproximadamente 12 °C para el de menor injerto y con un ligero aumento (8 °C) para el de mayor injerto, pues en su caso la estructura de este material tiene mayor porcentaje del homopolímero PVP, el cual presentó una temperatura mucho más alta en la pérdida del 10 % en masa. Estos dos materiales modificados mostraron dos temperaturas de descomposición, la primera a 247.05 y 254.56 °C (para cada uno de ellos en orden creciente de injerto) atribuida a la descomposición del plastificante, y la segunda a 455 y 453 °C (en el mismo orden anterior), valores que se encuentran intermedios entre la temperatura de descomposición del homopolímero (445.51 °C) y de la matriz de PVC (467.30 °C), por tanto este valor se atribuye tanto a la descomposición del monómero de NVP injertado como a las cadenas carbonadas del PVC. Estos datos se pueden observar detalladamente en la **Tabla 5**. En efecto, tales resultados respaldan los datos plasmados anteriormente por la técnica de FTIR-ATR para el injerto obtenido.

Tabla 5. Datos obtenidos a partir del análisis termogravimétrico.

Materiales	Pérdida en peso al 10 % (°C)	Temperatura de descomposición (°C)			Residuo a 800 °C (%)
PVC-testigo	251.69	254.73	298.79	467.30	11.52
PVP	402.95	445.51			0.9693
PVC-g-PVP (78.5 %)	239.20	247.05	455.75		17.15
PVC-g-PVP (134 %)	259.47	254.56	453.44		12.37

5.2.3. Hinchamiento límite

Las pruebas de hinchamiento límite en agua destilada a 25 °C para el PVC testigo y PVC-g-PVP a diferentes porcentajes de injerto demostraron que estos materiales se hacen más hidrofílicos al aumentar el contenido de monómero injertado. El PVC testigo no muestra hinchamiento debido a su alto carácter hidrofóbico. Se evidencia que el

hinchamiento límite se produce a un tiempo de 90 minutos, momento a partir del cual el peso del material se mantiene constante. En la **Figura 18** puede observarse este comportamiento, donde el valor máximo alcanzado fue de 119.9 %, correspondiente al material con mayor injerto.

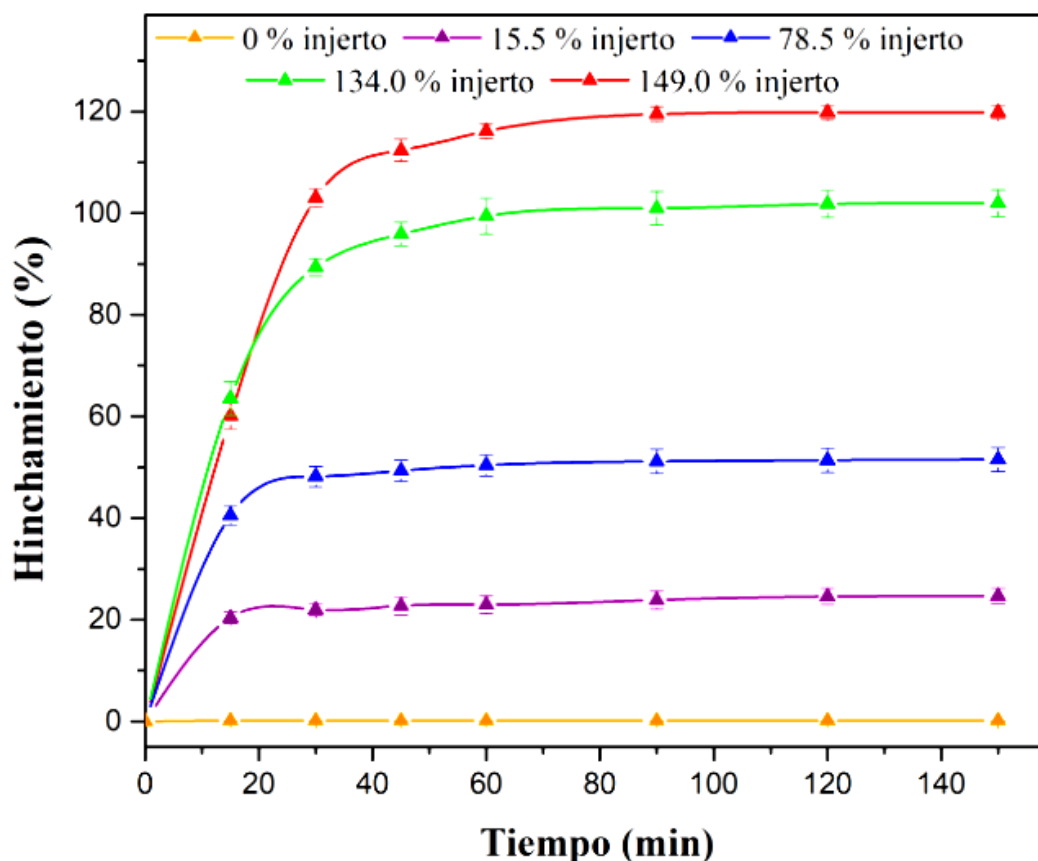


Figura 18. Hinchamiento límite en agua destilada a 25 °C para PVC-testigo y muestras injertadas a diferentes porcentajes.

El comportamiento para las pruebas de hinchamiento de las mismas muestras pero utilizando como disolvente una solución de PBS a pH = 7.4 y temperatura 37 °C, con el fin de simular condiciones fisiológicas, siguió la misma tendencia que con agua, un aumento gradual del hinchamiento con el incremento del injerto. En este caso, el tiempo al cual se manifestó el hinchamiento límite ocurrió igualmente a los 90 minutos, siendo 130.7 % el mayor porcentaje alcanzado. Esta tendencia puede ser observada en la **Figura 19**.

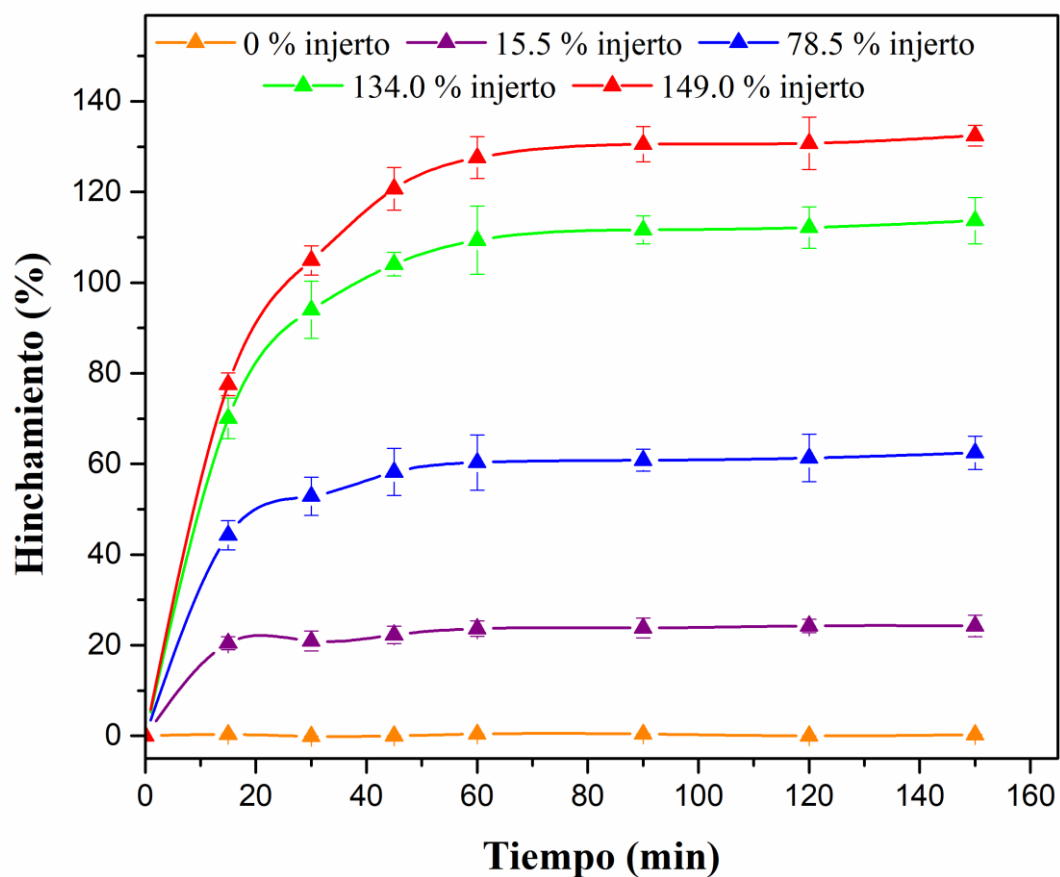


Figura 19. Hinchamiento límite en PBS a pH 7.4 y 37 °C para PVC-testigo y muestras injertadas a diferentes porcentos.

Los valores de hinchamiento obtenidos para cada una de las muestras son muy similares a los logrados utilizando agua destilada, siendo estos últimos ligeramente inferior, tal comparación puede verse reflejada en la **Figura 20**.

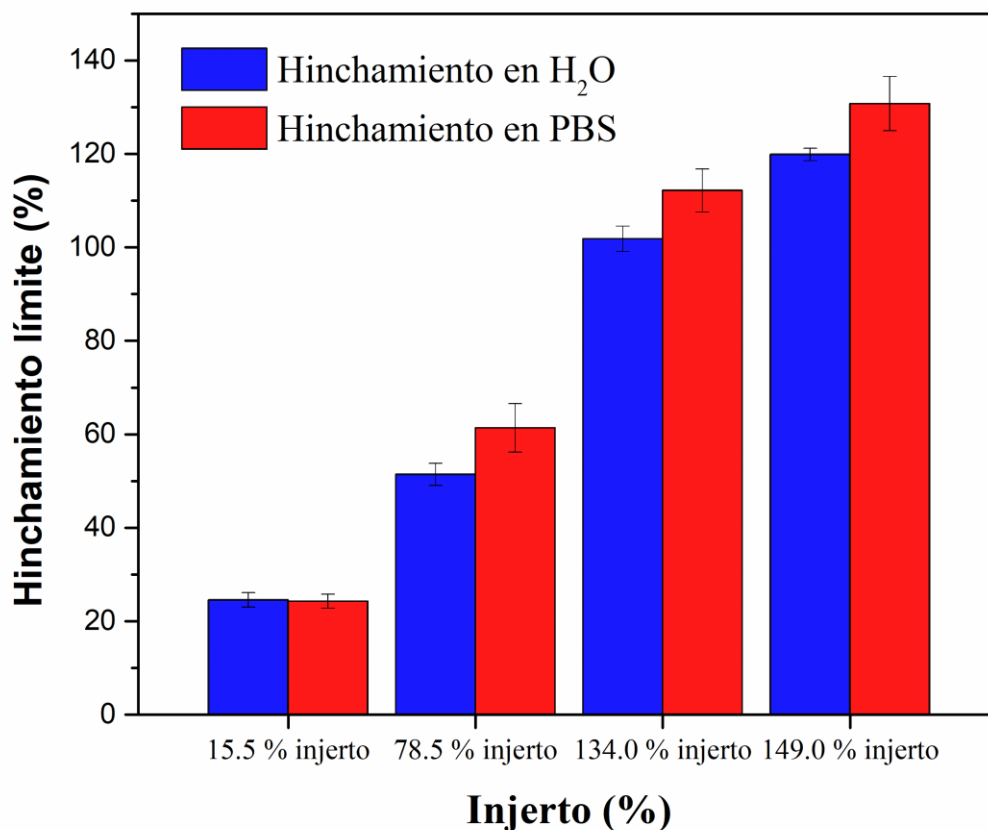


Figura 20. Comparación entre los hinchamientos límites en H₂O a 25 °C y PBS a 37 °C de los materiales obtenidos con diferentes porciento de injertado.

5.2.4. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las pruebas de SEM se realizaron para el PVC-testigo, PVC-g-PVP (22.8 %), PVC-g-PVP (51.6 %) y PVC-g-PVP (78.5 %). En la **Figura 21** se representan 3 filas, la primera muestra la sección transversal de los materiales estudiados, donde si se toma en cuenta las escalas de cada imagen se evidencia el aumento gradual de la sección transversal con el incremento del porcentaje de injerto. Tal predicción no es trivial a simple vista pues las diferencias en cuanto a escala nos podría hacer pensar que no ocurre de esa forma realizando una predicción errónea. Por ello, se utilizó ImagenJ, un programa de procesamiento digital de imagen de dominio público programado en Java, mediante el cual fue posible determinar con precisión las longitudes de estas secciones transversales y establecer una adecuada comparación entre los catéteres

corroborando, como se había predicho, el aumento de la sección transversal con el incremento del injerto. En la imagen se detallan estos valores, observando como hay un aumento cercano al doble entre el PVC-testigo y los tres materiales injertados, sin embargo, la diferencia entre estos últimos no es apreciable. Debido al efecto de cizallamiento provocado por el corte a la sección transversal en algunas de las imágenes no se puede observar con claridad, más allá del espesor adquirido debido al injerto, los cambios superficiales ocurridos en esa sección.

Las últimas dos filas corresponden a imágenes de la superficie de los catéteres a diferentes magnificaciones (x200 y x1000 respectivamente). En el PVC-testigo se observa una superficie amorfa con cierta rugosidad, lo cual puede detallarse mejor en la última imagen de la primera columna. Comparando las imágenes expuestas en la fila del medio puede notarse una leve diferencia entre la superficie del PVC-testigo y de los materiales injertados. Sin embargo, si se observa la última fila correspondiente a una mayor ampliación, la diferencia entre los materiales no es tan apreciable. Los materiales injertados, igualmente, presentan superficies amorfas y rugosas, pero con una heterogeneidad más marcada a la del PVC-testigo. Estas características, sumadas al aumento del espesor dado por la sección transversal, sugieren un injerto en masa del monómero de NVP sobre el catéter de PVC.

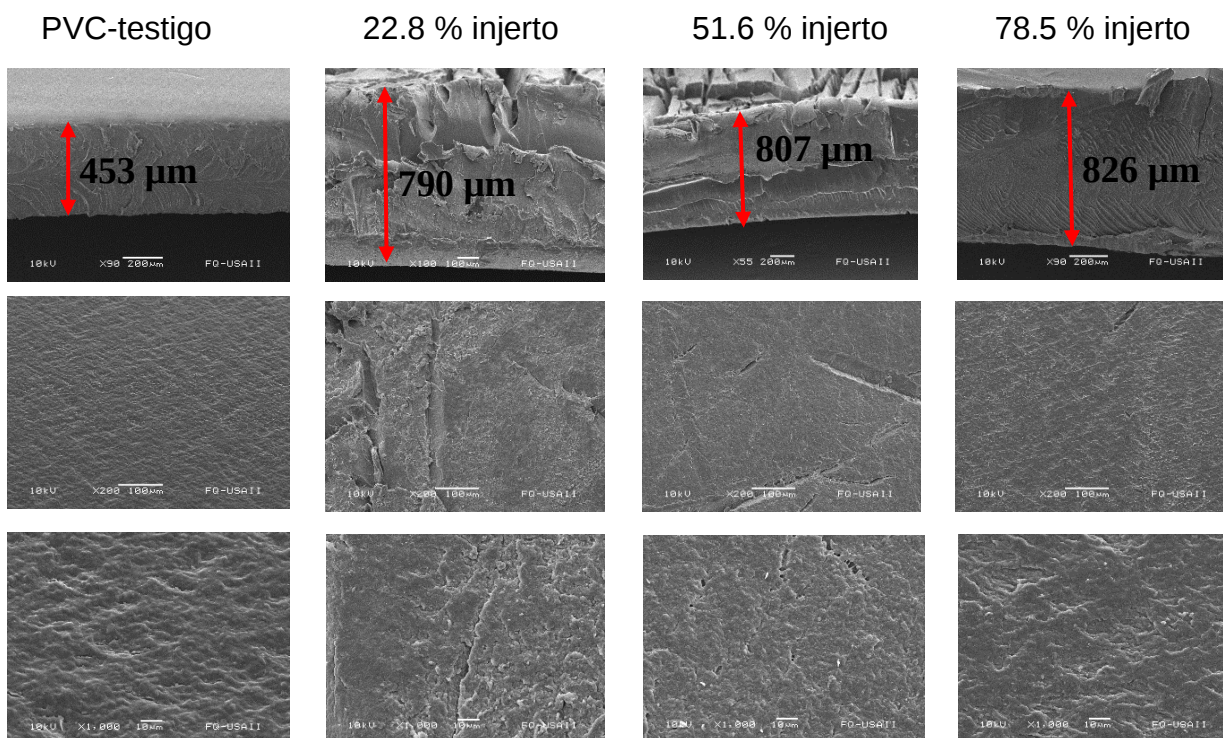


Figura 21. Imágenes obtenidas por SEM para PVC-testigo y catéteres injertados al 22.8; 51.6 y 78.5 %.

5.2.5. Ángulo de contacto

Para esta técnica se empleó como fase líquida agua destilada, dejando caer una gota de la misma sobre la superficie plana de los catéteres estudiados, siendo el ángulo resultante una medida del grado de hidrofiliidad, parámetros que están relacionados de manera inversamente proporcional. Para el caso de los materiales que sean hidrofílicos estos atraerán, en dependencia de su hidrofiliidad, con mayor o menor medida la gota de agua, la cual se irá dispersando sobre la superficie sólida y formará un ángulo con ella menor a 90° , disminuyendo su valor a medida que transcurra el tiempo. El caso contrario ocurre con los materiales hidrofóbicos, donde al repeler el agua, ocasiona que esta no se difunda a través del material, formando ángulos de contacto mayores a 90° , los cuales generalmente no van a mostrar una disminución apreciable en el tiempo. Ambas tendencias pueden observarse gráficamente en la **Figura 22** para los materiales estudiados: PVC-testigo, PVC-g-PVP

(22.5 %), PVC-g-PVP (53.8 %) y PVC-g-PVP (86.9 %). Se corrobora los resultados obtenidos de las pruebas de hinchamiento con agua destilada, donde el PVC-testigo de carácter hidrofóbico, se vuelve cada vez más hidrofílico al aumentar el contenido de monómero injertado.

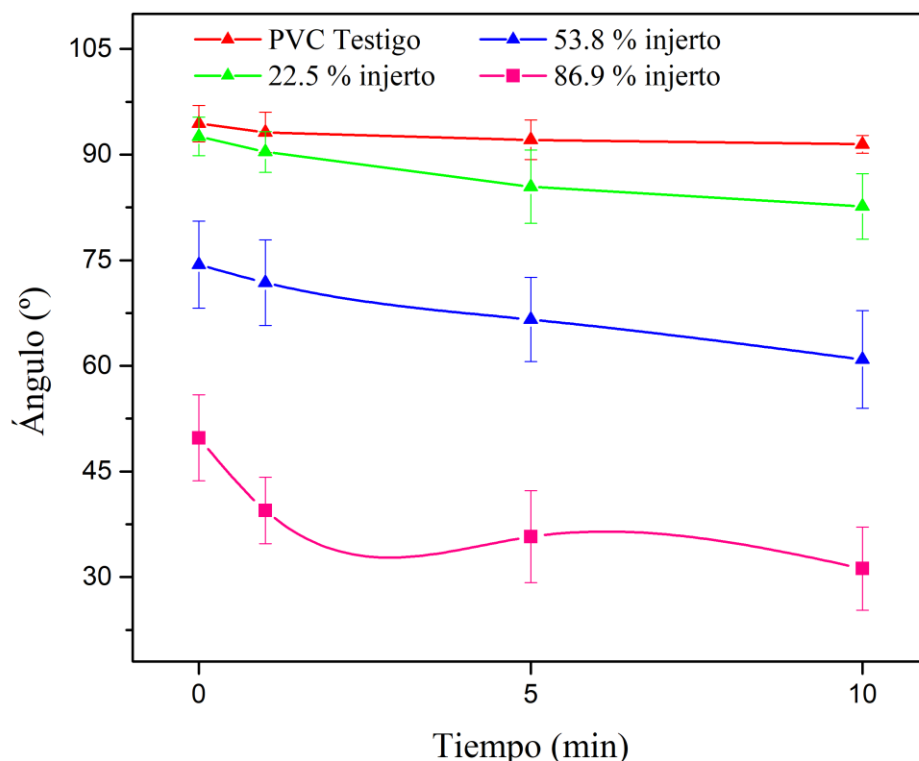
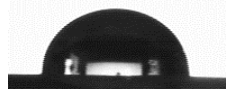


Figura 22. Comportamiento del ángulo de contacto en el tiempo.

En la **Tabla 6** se muestran los valores de ángulo de contacto para las muestras en estudio, medidos a los 10 minutos de caer la gota de agua sobre la superficie. El catéter de PVC-testigo mostró un ángulo de 91.5°, característico de su hidrofobicidad, el cual fue disminuyendo con el incremento del injerto a 82.7° para un 22.5 %, a 60.9° para 53.8 % y llegando hasta 31.2° para un injerto del 86.9 %. No se presentaron valores de ángulo de contacto superiores a 10 minutos porque en el caso del material con injerto del 86.9 % el ángulo formado era muy pequeño e implicaría un muy grande error la toma de su valor, llegando incluso en algunas mediciones a expandirse por completo sobre la superficie del catéter, atribuido esto a la gran hidrofiliidad adquirida.

Tabla 6. Ángulo de contacto medido a los 10 minutos para PVC-testigo y catéteres injertados al 22.5, 53.8 y 86.9 %.

Muestras	Ángulo (°)	Imagen
PVC-Testigo	91.5 ± 1.3	
22.5 % de injerto	82.7 ± 4.6	
53.8 % de injerto	60.9 ± 6.9	
86.9 % de injerto	31.2 ± 5.9	

5.2.6. Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas de un material son cruciales para su satisfactorio desempeño en la aplicación para el cual fue diseñado. Si se observa la **Figura 23** correspondiente al PVC-testigo es posible notar que este presenta un alto porcentaje de deformación, aproximadamente del 400 %, mientras que el máximo esfuerzo que es capaz de soportar antes del punto de quiebre ronda los 16 MPa, valores que lo hacen ideal para utilizarlo como catéter, debido a su gran flexibilidad, corroborable con el módulo de Young obtenido, con un valor aproximado de 14 MPa. Sin embargo, estos valores se ven afectados para los materiales injertados.

En cada una de las figuras reportadas en esta sección se puede observar un conjunto de cuatro curvas que corresponden a las repeticiones realizadas a cada una de las muestras. Por otro lado, las rectas que se observan corresponden a la tangente realizada a dichas curvas que nos proporciona el Módulo de Young.

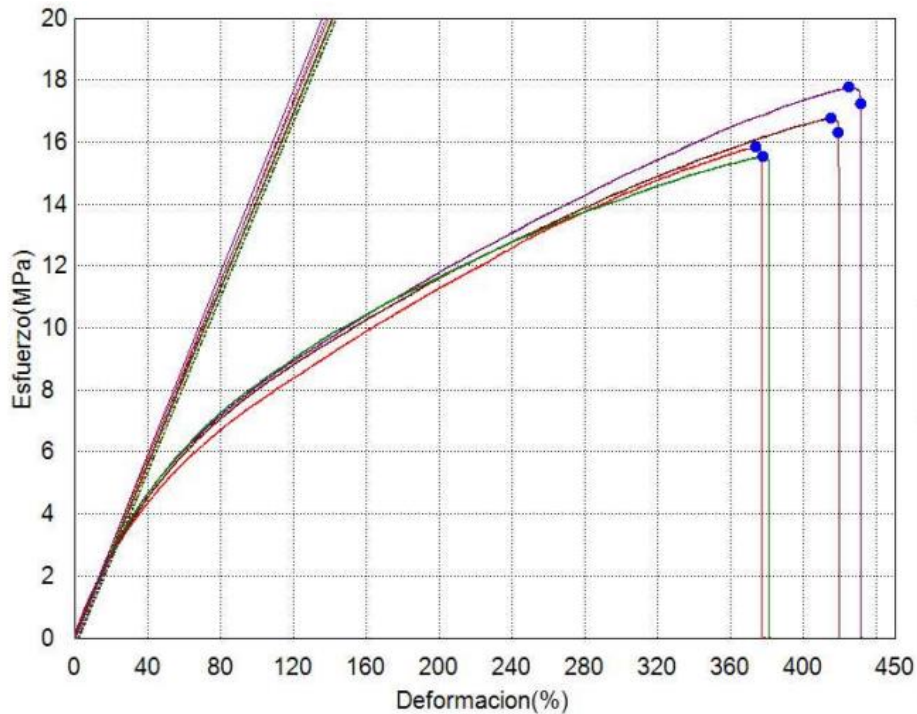


Figura 23. Gráfico de Esfuerzo (MPa) vs Deformación (%) del PVC-testigo.

El método físico de radiación directa utilizado para inducir el injerto del monómero de NVP sobre los catéteres de PVC puede ocasionar un deterioro en sus propiedades mecánicas. En la **Figura 24** se representa un conjunto de 3 gráficas de ensayos de tracción correspondientes a materiales con diferente porcentaje de injerto (22.5, 53.8 y 86.9 %). Estos presentan entre sí valores cercanos pero con una notable diferencia respecto al PVC-testigo. Los valores de deformación disminuyeron desde 400 % hasta un 18 % para el PVC-g-PVP (22.5 %), lo que nos habla de un material menos flexible pero que a la vez es más resistente pues los valores de esfuerzo máximo aumentaron desde 16 MPa hasta los 52 MPa en el caso del PVC-g-PVP (53.8 %).

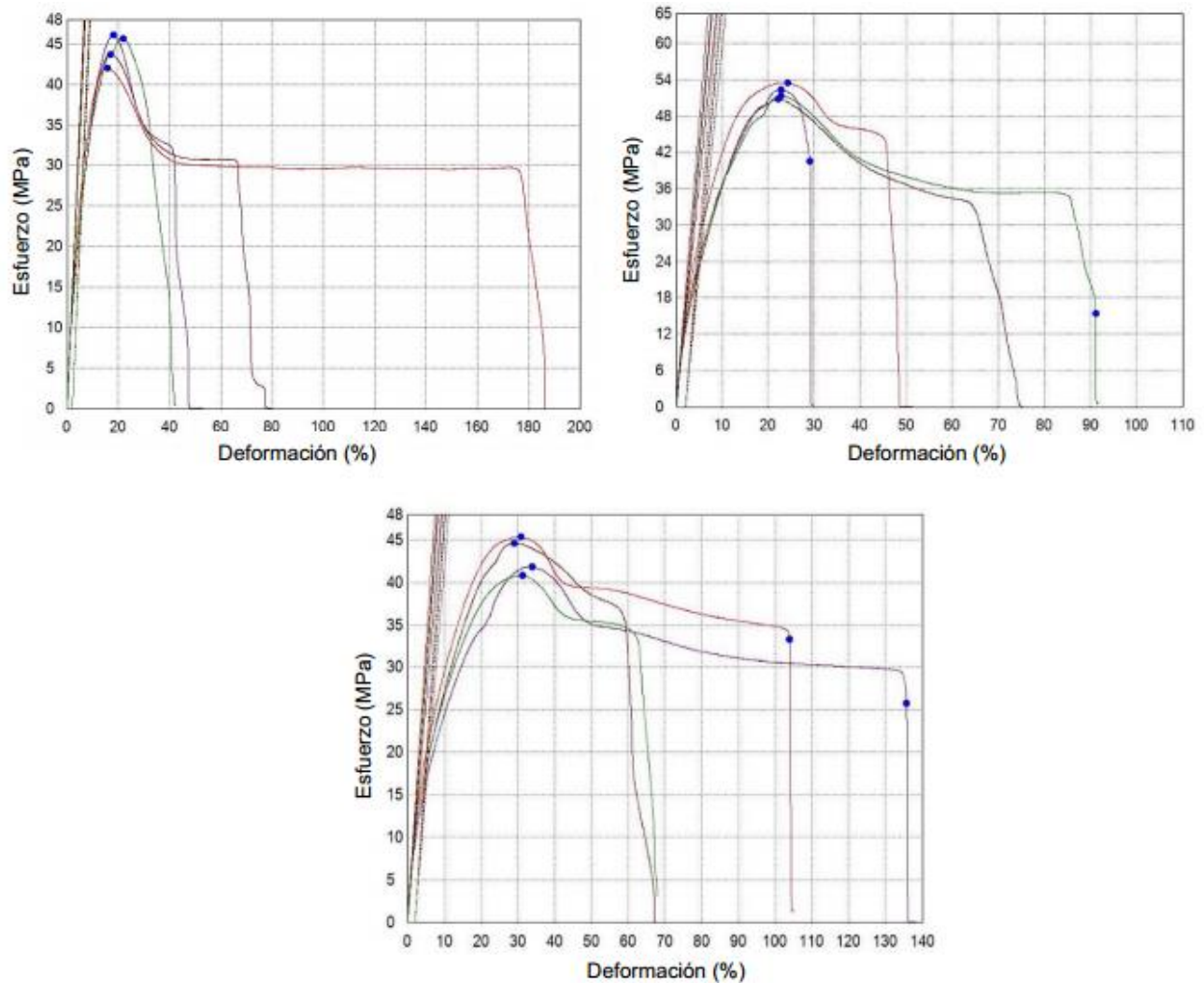


Figura 24. Gráficos de Esfuerzo (MPa) vs Deformación (%) del PVC con diferente porcentaje de injerto (22.5, 53.8 y 86.9 % en ese orden).

En la **Tabla 7** se presenta detalladamente los valores descritos anteriormente para cada uno de los materiales estudiados, incluyendo los del Módulo de Young. Como es de apreciarse, los valores de ese parámetro se incrementaron en gran medida para los materiales modificados, alcanzando un valor máximo de 845 MPa para el caso del PVC con un 53.8 % de injerto. Esto se traduce en un material más rígido, con alta resistencia a la ruptura pero poco deformable. Estas características generalmente son ocasionadas debido al proceso de injerto llevado a cabo mediante radiación y.

Tabla 7. Resultados del ensayo de tracción para las muestras estudiadas, utilizando la norma ASTM D1708.

Muestras	Módulo de Young (MPa)	Máximo Esfuerzo (MPa)	Máxima Deformación (%)
PVC-Testigo	14.34 ± 0.26	16.47 ± 1.01	397.65 ± 26.00
22.5 % de injerto	702.64 ± 23.19	44.35 ± 1.89	18.36 ± 2.68
53.8 % de injerto	845.25 ± 78.93	52.02 ± 1.19	23.00 ± 0.93
86.9 % de injerto	585.96 ± 53.77	43.16 ± 2.16	31.29 ± 2.08

5.3. Carga y liberación de fármacos

El PVC luego de la modificación con el monómero de NVP sería capaz de cargar fármacos sobre la nueva estructura formada. Esta propiedad es posible debido a las funcionalidades aportadas por el monómero, ya que debido a su estructura puede establecer interacciones de Van der Waals y/o enlaces de hidrógeno con distintos fármacos, y específicamente, con el ciprofloxacino, el cual se estudia en este proyecto. Posteriormente, se realizó la subsecuente liberación de este fármaco en PBS a pH = 7.4 y temperatura de 37 °C para simular condiciones fisiológicas. Al finalizar se determinó cuales de los modelos de liberación se ajustaba mejor a estos materiales.

5.3.1. Carga de ciprofloxacino

Las fuerzas intermoleculares descritas anteriormente son las que dan paso a que los grupos carboxílicos y aminas presentes en la molécula de ciprofloxacino interactúen con el material injertado. La **Figura 25** exhibe el perfil de carga para muestras de PVC-testigo, PVC-g-PVP (22.5 %), PVC-g-PVP (53.8 %) y PVC-g-PVP (86.9 %). El material que mostró la mayor capacidad de carga fue el catéter con el menor injerto (22.5 %), alcanzando los 116 µg/g aproximadamente. En el caso del PVC-testigo se presentó una capacidad de carga inferior a los 40 µg/g. En cuanto a los otros dos injertos (53.8 y

86.9 %) los valores de carga de ciprofloxacino obtenidos estuvieron alrededor de los 108 y 73 $\mu\text{g/g}$ respectivamente. Estos resultados fueron calculados a partir del ajuste de una curva de calibración que fue realizada bajo las mismas condiciones del experimento, mostrada en el Anexo 1. El estudio demostró cómo el injerto de PVP a un 22.5 % triplicó la capacidad de carga del PVC, evidenciando el favorable desempeño de este monómero para la carga del fármaco. Sin embargo, la tendencia entre los materiales injertados describe una disminución de la capacidad de carga en la medida que aumenta el grado de injerto, esto posiblemente inducido por el injerto en masa que va originando una aglomeración de las moléculas del monómero provocando un impedimento estérico cada vez mayor, lo cual va en detrimento de las interacciones con el fármaco en estudio: ciprofloxacino.

Independientemente de este fenómeno, se puede observar que el tiempo aproximado al cual se alcanza la capacidad máxima de carga para todas las muestras es a las 30 horas.

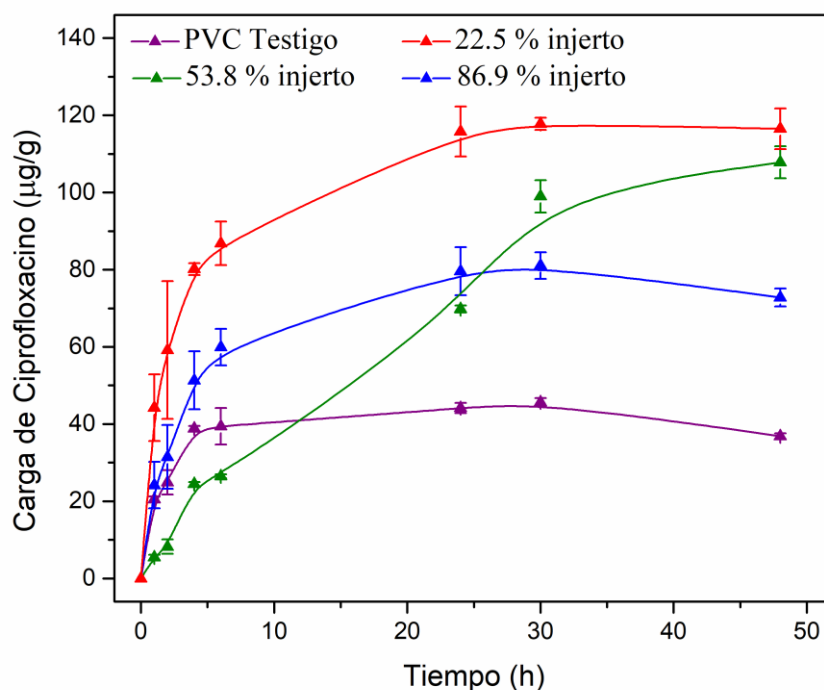


Figura 25. Perfiles de carga de los materiales estudiados: PVC Testigo, PVC-g-PVP (22.5 %), PVC-g-PVP (53.8 %) y PVC-g-PVP (86.9 %).

5.3.2. Liberación de ciprofloxacino

Los ensayos de liberación de ciprofloxacino se realizaron tras el estudio de la carga para cada uno de los materiales analizados durante un tiempo total de 54 h. En la **Figura 26** se puede observar los perfiles de liberación para cada uno de ellos, los cuales fueron calculados a partir de la curva de calibración mostrada en el Anexo 2.

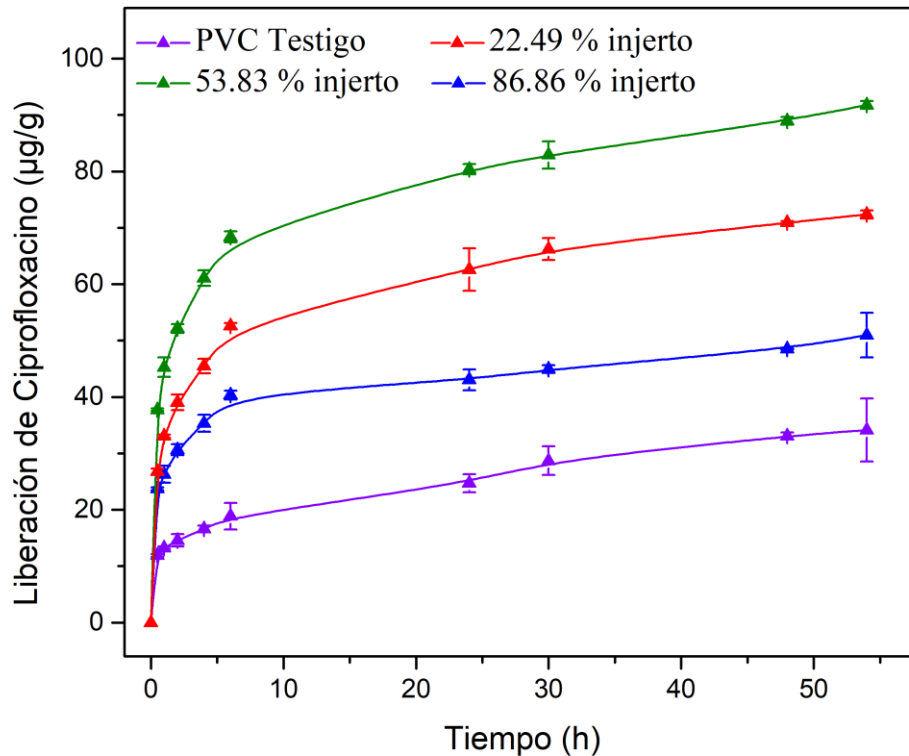


Figura 26. Perfiles de liberación de los materiales estudiados (PVC-testigo, PVC-g-PVP (22.5 %), PVC-g-PVP (53.8 %) y PVC-g-PVP (86.9 %).

Esta gráfica muestra que el polímero con un 53.8 % de injerto fue el que más cantidad de ciprofloxacino logró liberar, con un valor aproximado a 92 µg/g. El PVC-g-PVP (22.5 %), el cual fue el material que más carga soportó, quedó con 20 µg/g por debajo. En el caso del catéter mayor injertado, el PVC-g-PVP (86.9 %), liberó alrededor de 50 µg/g y para el PVC-testigo se evidenció la liberación casi total del fármaco estudiado, con un 34 µg/g.

Analizando los porcentajes de liberación de todos los materiales injertados se evidencia que cada uno de ellos presenta un porcentaje de liberación superior a la mitad

del fármaco cargado, con una liberación sostenida que logra alcanzar las 48 horas. Estos resultados se muestran muy alentadores para la inhibición bacteriana. El porcentaje de liberación obtenido, mostrado en la **Tabla 8**, tendrá un comportamiento contrario al mostrado con la carga, pues mientras más débiles sean las interacciones fármaco-copolímero se propiciará una mayor liberación. Este fenómeno sucede con el PVC sin modificar, en el cual se logró la casi totalidad (92 %) de la liberación de ciprofloxacino cargado, pues las interacciones débiles y superficiales que sostenían el poco fármaco que logró retenerse posibilitan que este se libere con facilidad. Como es de esperarse, el PVC-g-PVP (22.5 %) fue quien presentó el menor porcentaje de liberación, esto es debido a que el fármaco dispone de mayor espacio para establecer interacciones más fuertes con el copolímero, por lo que se encuentra termodinámicamente más estable. Basándonos en esta explicación se pensaría entonces que el material con el mayor injerto (86.9 %) es quien debería presentar el más elevado porcentaje de liberación. Esto no sucede de esa manera porque también influyen otros factores que intervienen en dicho proceso, pues a estos grados de injerto más altos la reticulación juega un importante rol ya que impide que se liberen con facilidad las moléculas de ciprofloxacino, sin embargo, las interacciones que estaban establecidas son menos fuertes que las del material menos injertado, por lo cual su liberación es mayor. Por ello se debe tener un compromiso entre estos factores que compiten entre sí y es lo que sucede en el catéter con injerto intermedio (53.8 %), alcanzando el mayor porcentaje de liberación de todos los estudiados.

Tabla 8. Datos obtenidos para la carga, liberación y porcentaje de liberación al tiempo final de cada estudio en los materiales analizados.

Materiales	Carga ($\mu\text{g/g}$)	Liberación ($\mu\text{g/g}$)	Liberación (%)
PVC-testigo	36.88 ± 0.73	34.14 ± 5.59	92.57
PVC-g-PVP (22.5 %)	116.50 ± 5.26	72.36 ± 0.70	62.11
PVC-g-PVP (53.8 %)	107.82 ± 4.14	91.78 ± 0.69	85.12
PVC-g-PVP (86.9 %)	72.79 ± 2.30	50.98 ± 3.95	70.04

5.3.2.1. Modelos de liberación

Con el fin de conocer cual modelo matemático de liberación describe mejor este proceso para los materiales estudiados, se implementaron los 5 siguientes: Higuchi, Primer orden, Primer orden con Tag y Fmax, Korsmeyer-Peppas y Pepas-Sahlin, los cuales se encuentran dentro de los que más se ajustan a este tipo de sistemas poliméricos. Para la ejecución de estos modelos se utilizó el software DDSolver, complemento de uso libre de Excel. Para escoger cual de ellos se ajusta más a los materiales en estudio se basó por los valores de índice de correlación (R^2), Criterio de Información de Akaike (AIC) y Criterio de Selección de Modelo (MSC), los que se encuentran detallados en las **Tablas 9, 10 y 11**.

Tabla 9. Parámetros de ajuste de los modelos de liberación seleccionados para el PVC-g-PVP (22.5 %).

Modelos de liberación	R ²	AIC	MSC
Higuchi	0.911	80.927	-0.254
Primer orden	0.885	86.634	-0.825
Primer orden con Tag y Fmax	0.961	64.899	1.348
Korsmeyer-Peppas	0.997	39.168	3.922
Pepas-Sahlin	0.997	29.083	4.506

Tabla 10. Parámetros de ajuste de los modelos de liberación seleccionados para el PVC-g-PVP (53.8 %).

Modelos de liberación	R ²	AIC	MSC
Higuchi	0.890	87.528	-0.586
Primer orden	0.953	78.715	0.2956
Primer orden con Tag y Fmax	0.954	70.682	1.099
Korsmeyer-Peppas	0.997	42.581	3.909
Pepas-Sahlin	0.997	32.655	4.415

Tabla 11. Parámetros de ajuste de los modelos de liberación seleccionados para el PVC-g-PVP (86.9 %).

Modelos de liberación	R ²	AIC	MSC
Higuchi	0.856	77.686	-0.977
Primer orden	0.778	84.540	-1.662
Primer orden con Tag y Fmax	0.948	59.478	0.844
Korsmeyer-Peppas	0.982	33.662	2.892
Pepas-Sahlin	0.986	33.551	2.904

Según los criterios de selección evaluados, el modelo matemático que mejor describe el proceso de liberación para todos los materiales es el desarrollado por Pepas-Sahlin. Este modelo cuenta con el R² más cercano a la unidad, el menor AIC y con un mayor MSC.

El modelo de Peppas-Sahlin fue publicado por Nikolaos A. Peppas y Jennifer J. Sahlin en el año 1989, el cual se encuentra representado por la ecuación 3, donde posteriormente se describen cada uno de sus términos (Peppas & Sahlin, 1989).

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad \text{Ec. (3)}$$

Donde:

$\frac{M_t}{M_{\infty}}$: es la fracción de fármaco liberado, siendo entonces M_t la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t y M_{∞} corresponde a la cantidad de fármaco en el estado de equilibrio.

k_1 : constante correspondiente a un mecanismo de difusión fickiano.

k_2 : constante correspondiente a un mecanismo de relajación de las cadenas poliméricas.

m : exponente de difusión fickiano para un dispositivo de cualquier forma geométrica que exhibe liberación controlada.

La **Tabla 12** muestra los valores correspondientes a las constantes del modelo desarrollado por Pepas-Sahlin para las muestras analizadas. En ella es posible notar que el término que rige el mecanismo de difusión fickiano presenta valores mucho más elevados a los reportados por el segundo término de la ecuación 3, perteneciente al mecanismo de relajación; sugiriéndonos que el proceso de liberación de ciprofloxacino estuvo gobernado por un mecanismo de difusión. Los valores de m obtenidos por debajo de 0.5 se asocian a la presencia de poros en la matriz polimérica y la consiguiente difusión simultánea a través de la matriz hinchada y de los poros llenos de disolución (Viseras-Iborra, 2008), lo cual nos ratifica la idea anterior.

Tabla 12. Constantes del modelo de Pepas-Sahlin para las muestras estudiadas.

Muestras	k_1	k_2	m
PVC-g-PVP (22.5 %)	37.886 ± 0.045	-4.813 ± 0.014	0.285 ± 0.002
PVC-g-PVP (53.8 %)	52.782 ± 0.090	-7.413 ± 0.029	0.262 ± 0.002
PVC-g-PVP (86.9 %)	32.354 ± 0.085	-5.009 ± 0.088	0.0225 ± 0.003

5.4. Pruebas antimicrobianas

El método de Kirby-Bauer fue realizado para muestras injertadas con 22.8, 44.3 y 78.5 %, cargadas con ciprofloxacino; utilizando como control los respectivos copolímeros sin cargar y el PVC-testigo. Ambas pruebas se hicieron tanto con *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Todos los materiales que estaban cargados presentaron inhibición. Estos halos de inhibición fueron medidos con un calibrador digital a las 24 horas, los que pueden ser observados en las imágenes representadas en las **Figuras 27 y 28**. La primera fila de ambas figuras pertenece a los catéteres modificados cargados con ciprofloxacino en orden creciente de injerto; la segunda fila serían los

materiales modificados sin cargar en ese mismo orden y la última fila a los catéteres de PVC-testigo empleados en cada uno de las placas.

S.aureus

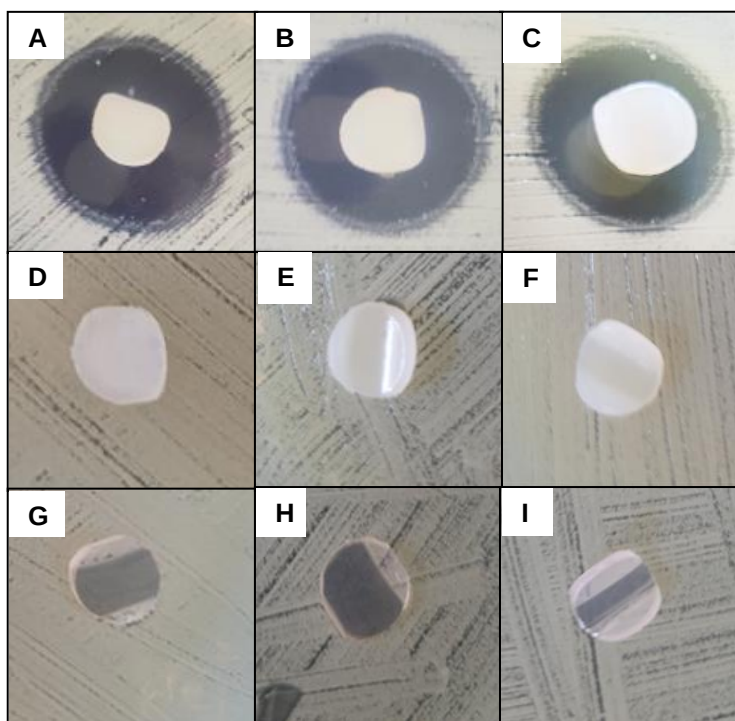


Figura 27. Imágenes de los halos de inhibición de ciprofloxacino para *S. aureus*. **A:** PVC-g-PVP (22.8 %) – Cipro, **B:** PVC-g-PVP (44.3 %) – Cipro, **C:** PVC-g-PVP (78.5 %) – Cipro, **D:** PVC-g-PVP (22.8 %), **E:** PVC-g-PVP (44.3 %), **F:** PVC-g-PVP (78.5 %), **G,** **H, I:** PVC-Testigo.

P. aeruginosa

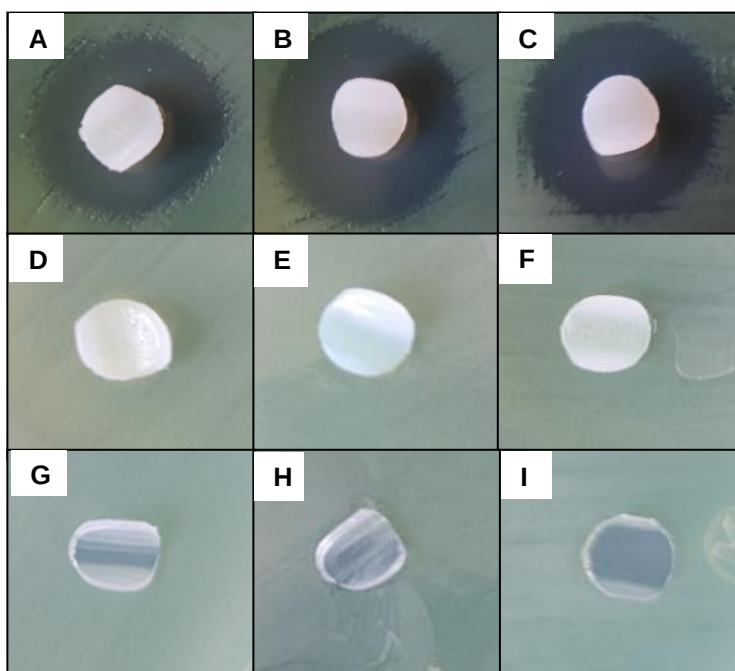


Figura 28. Imágenes de los halos de inhibición de ciprofloxacino para *P. aeruginosa*. **A:** PVC-g-PVP (22.8 %) – Cipro, **B:** PVC-g-PVP (44.3 %) – Cipro, **C:** PVC-g-PVP (78.5 %) – Cipro, **D:** PVC-g-PVP (22.8 %), **E:** PVC-g-PVP (44.3 %), **F:** PVC-g-PVP (78.5 %), **G,** **H, I:** PVC-Testigo.

Como se puede apreciar, la inhibición fue mayor contra las cepas de *P. aeruginosa*, en las cuales se obtuvo valores aproximados a los 20 mm. En cuanto a los halos de inhibición para las cepas de *S. aureus* se obtuvo valores alrededor de los 17 mm. Estos valores a pesar de que no se encuentran en el intervalo de los datos reportados en los antibiogramas de ciprofloxacino para bacterias susceptibles (S), sino que corresponden al rango intermedio (I), son muy alentadores dado que la concentración de fármaco que se utilizó es menor a la empleada por la referencia estándar, la cual es de 5 μg (CLSI, 2022).

CONCLUSIONES

❖ Se logró el injerto de la polivinilpirrolidona en catéteres de policloruro de vinilo mediante un proceso de polimerización vía radicales libres, en el cual la radiación gamma funge como iniciador, responsable de la generación de los sitios activos donde se injertan las cadenas monoméricas. Los experimentos de síntesis realizados fueron reproducibles.

❖ El estudio de los distintos parámetros que afectan directamente el injerto (disolventes, dosis de irradiación y concentración del monómero) permitió obtener una serie de copolímeros con diferentes porcentajes de injerto en peso, valor que aumentó con el incremento de la dosis de irradiación y de la concentración del monómero. Se determinó que el isopropanol fue el disolvente más adecuado.

❖ Las distintas técnicas de caracterización empleadas demostraron la formación del copolímero (PVC-g-PVP). En el estudio FTIR-ATR se observó claramente la presencia del monómero mediante la identificación, principalmente, de la banda de estiramiento C=O alrededor de los 1656 cm^{-1} , propia del grupo carbonilo de la pirrolidona en la molécula de NVP y de la banda de estiramiento de enlaces del grupo C-N sobre los 1283 cm^{-1} .

❖ El análisis térmico de TGA evidenció que el copolímero obtenido mantiene alta estabilidad térmica, sin cambios apreciables en sus valores. Las pruebas de hinchamiento mostraron que el catéter injertado adquiría mayor capacidad de retención de los disolventes utilizados (H_2O , PBS) al aumentar su porcentaje de injerto en peso, alcanzando el hinchamiento límite a los 90 minutos. Este aumento de la hidrofiliidad fue también comprobado por las pruebas de ángulo de contacto, donde además se reflejó la homogeneidad del material, puesto que se obtuvieron valores semejantes en diferentes puntos del material.

❖ En las imágenes de SEM se observó un aumento del espesor en la sección transversal de los copolímeros resultantes, sugiriendo un injerto en masa del monómero sobre el catéter de PVC. Las pruebas mecánicas de tracción evidenciaron que los materiales adquirieron una mayor resistencia a la ruptura y una menor flexibilidad.

❖ El copolímero resultante con el menor porcentaje de injerto (22.5 %) fue quien presentó la mayor capacidad de carga de ciprofloxacino con 116 µg/g aproximadamente, valor casi tres veces superior al obtenido por el PVC-testigo. En cuanto a la liberación, el valor más elevado fue atribuido al copolímero con 53.8 % de injerto, el cual liberó un total de 92 µg/g, lo cual representa el 85 % de la cantidad de fármaco que dicho material logró cargar. Se mantuvo una liberación sostenida que alcanzó las 48 horas. El modelo matemático de Peppas-Sahlin fue el que mostró el mejor ajuste para las curvas de liberación de ciprofloxacino.

❖ Mediante el método de Kirby-Bauer desarrollado se determinó que los materiales injertados cargados de ciprofloxacino lograron inhibir el crecimiento bacteriano de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

REFERENCIAS

- Ain, N., Radzali, M., Mokhtar, A. K., & Rahman, I. A. (2020). 60Co-induced grafting of dual polymer (acrylic acid-co-HEMA) onto expanded poly(tetrafluoroethylene) membranes. *Harnessing Isotopes for Improved Quality of Life:10th International Conference on Isotopes (10ICI)*, 2295(1). <https://doi.org/10.1063/5.0031519>
- Ajmal, S., Hashmi, F. A., & Imran, I. (2022). Materials Today: Proceedings Recent progress in development and applications of biomaterials. *Materials Today: Proceedings*, 62, 385–391. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.04.233>
- Akhtar, K., Khan, S. A., Khan, S. B., & Asiri, A. M. (2018). Scanning Electron Microscopy: Principle and Applications in Nanomaterials Characterization. In S. K. Sharma, D. S. Verma, L. U. Kha, S. Kumar, & S. B. Khan (Eds.), *Handbook of Materials Characterization* (pp. 113–145). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2>
- Arenas, E., Bucio, E., Burillo, G., & Lopez, G. P. (2007). Radiation Grafting of N-Isopropylacrylamide onto Poly (vinyl chloride) tubes by Gamma Irradiation. *Polymer Bulletin*, 58, 401–409. <https://doi.org/10.1007/s00289-006-0672-6>
- Ashfaq, A., Clochard, M., Coqueret, X., Dispenza, C., & Al-sheikhly, M. (2020). Polymerization Reactions and Modifications of Polymers by Ionizing Radiation. *Polymers*, 12(2877). <https://doi.org/10.3390/polym12122877>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibensouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review \$. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bauer, A. W., Kirby, W. M. . M. ., Sherris, J. . C. ., & Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *The American Journal of Clinical Pathology*, 45(4), 493–496.
- Bernkop-Schnürch, A., & Dünnhaupt, S. (2012). Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81, 463–469. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.04.007>
- Billmeyer, F. W. (1984). *TEXTBOOK OF POLYMER SC THIRD EDITION* (John Wiley & Sons (ed.); Third Edit).
- Biswal, T., Kumar, S., & Pradhan, D. (2020). Materials Today : Proceedings Sustainable

- biomaterials and their applications : A short review. *Materials Today: Proceedings*, 30, 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.01.437>
- Bottom, R. (2008). *Principles and Applications of Thermal Analysis* (P. Gabbott (ed.)).
- Brusch, M. L. (2015). Mathematical models of drug release. In M. L. Bruschi (Ed.), *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical System* (pp. 63–86). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>
- Caban, R. (2022). FTIR-ATR spectroscopic, thermal and microstructural studies on polypropylene-glass fiber composites. *Journal of Molecular Structure*, 1264(133181). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133181>
- Callister, W. D., & Rethwisch, D. G. (2018). *Materials Science and Engineering: an Introduction* (10th Editi).
- Chang, H., & Huang, P. J. (1997). Thermal Decomposition of CaC_2O_4 , H_2O Studied by Thermo-Raman Spectroscopy with TGA/DTA. *Analytical Chemistry*, 69(8), 1485–1491.
- Cheremisinoff, N. P. (1996). *Polymer characterization: laboratory techniques and analysis*.
- CLSI. (2022). *CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (32nd ed.).
- Demirci, N., Demirel, M., & Dilsiz, N. (2015). Graft-Polymerization Of N-Vinyl-2-Pyrrolidone , Allylamine And Acrylic Acid Onto PVC Film By Plasma Treatments. *Journal of Multidisciplinary Engineering Science Studies (JMESS)*, 1(1), 45–50.
- Dergunov, S. A., & Grigoriy, M. A. (2009). γ -irradiated chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as pH-sensitive protein delivery system. *Radiation Physics and Chemistry*, 78, 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2008.07.003>
- Dey, A., Haldar, U., & De, P. (2021). Block Copolymer Synthesis by the Combination of Living Cationic Polymerization and Other Polymerization Methods. *Frontiers in Chemistry*, 9(June), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.644547>
- Dugeon, B., Guenezan, J., Pichon, M., Devos, A., Fouassin, X., Neveu, A., Boinot, L., V.Pratt, & Mimos, O. (2023). Incidence, complications, and costs of peripheral venous catheter-related bacteraemia: a retrospective, single-centre study. *Journal of Hospital Infection*, 135, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.02.012>

- Duarte-Peña, L., López-Saucedo, F., Concheiro, A., Alvarez-lorenzo, C., & Bucio, E. (2022). Modification of indwelling PVC catheters by ionizing radiation with temperature- and pH-responsive polymers for antibiotic delivery. *Radiation Physics and Chemistry Journal*, 193(110005). <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110005>
- Duarte-Peña, L., Magaña, H., & Bucio, E. (2023). Catheters with Dual-Antimicrobial Properties by Gamma Radiation-Induced Grafting. *Pharmaceutics*, 15(960). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030960>
- Duc, L. D. D., Trieu, L. N., Ha, N. T. N., Sang, N. T. M., & Son, N. A. (2024). Effect of 60 Co Gamma Radiation on the Shelf Life of Potato Tubers. *Radioisotopes*, 73, 255–264. <https://doi.org/10.3769/radioisotopes.73.255>
- Dyk, J. Van, Battista, J. J., & Almond, P. R. (2020). A retrospective of cobalt-60 radiation therapy: “the atom bomb that saves lives.” *Medical Physics Internacional*, 4, 327–350.
- Esquivel-lozano, Y. A., Romero-fierro, D., & Bucio, E. (2024). Dual-responsive silicone films loaded with silver particles for potential biomedical applications. *Polymer*, 294, 126703. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2024.126703>
- Grant, J. J., Pillai, S. C., Perova, T. S., Hehir, S., Hinder, S. J., McAfee, M., & Breen, A. (2021). Electrospun Fibres of Chitosan/PVP for the Effective Chemotherapeutic Drug Delivery of 5-Fluorouracil. *Chemosensors*, 9(70), 1–19. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9040070>
- Henze, M., Madge, D., Prucker, O., & Rühle, J. (2014). “Grafting Through”: Mechanistic Aspects of Radical Polymerization Reactions with Surface-Attached Monomers. *Macromolecules*, 47, 2929–2937. <https://doi.org/10.1021/ma402607d>
- Katz, J. R. (1933). The laws of swelling. *Transactions of the Faraday Society*, 29, 279–297.
- Kumar, A., Sharma, S., & Kumar, R. (2020). The graft copolymerization of N-vinyl-2-pyrrolidone onto carboxymethyl cellulose and its application for controlled release of water-soluble levofloxacin. *Journal of Polymer Research*, 27(46).
- Kumar, M., Singh, P., Parihar, D., Surolia, P. K., & Prasad, G. (2021). Promising grafting strategies on cellulosic backbone through radical polymerization processes

- A review. *European Polymer Journal*, 152(January), 110448. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110448>
- Liu, L., Tang, H., & Wang, Y. (2023). Polymeric biomaterials : Advanced drug delivery systems in osteoarthritis treatment. *Heliyon*, 9(11), e21544. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21544>
- Louvois, J. De. (1982). Factors influencing the assay of antimicrobial drugs in clinical samples by the agar plate diffusion method. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 9, 253–265.
- Luis, M. A. V.-M., Camacho-Cruz, L. A., & Bucio, E. (2020). Modification of relevant polymeric materials for medical applications and devices. *Medical Devices & Sensors*, 1–17. <https://doi.org/10.1002/mds3.10073>
- Meléndez-Ortiz, H. I., Varca, G. H. C., Lugão, A. B., & Bucio, E. (2015). Smart Polymers and Coatings Obtained by Ionizing Radiation: Synthesis and Biomedical Applications. *Open Journal of Polymer Chemistry*, 5, 17–33. <https://doi.org/10.4236/ojpchem.2015.53003>
- Messina, M. S., Messina, K. M. M., Bhattacharya, A., Montgomery, H. R., & Maynard, H. D. (2020). Progress in Polymer Science Preparation of biomolecule-polymer conjugates by grafting-from using ATRP , RAFT , or ROMP. *Progress in Polymer Science*, 100(101186). <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101186>
- Michler, G. H., & Lebek, W. (2016). Electron microscopy of polymers. In Qipeng Guo (Ed.), *Polymer Morphology: Principles, Characterization, and Processing* (First Edit, pp. 37–53). John Wiley & Sons, Inc.
- Minko, S. (2008). Grafting on Solid Surfaces : “ Grafting to ” and “ Grafting from ” Methods. *Polymer Surfaces and Interfaces*, 215–234. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-73864-0>
- Nagai, M. L. ., Santos, P. ., & Vasquez, P. A. . (2021). Irradiation protocol for cultural heritage conservation treatment. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*, 1–16.
- Naikwadi, A. T., Sharma, B. K., Bhatt, K. D., & Mahanwar, P. A. (2022). Gamma Radiation Processed Polymeric Materials for High Performance Applications: A Review. *Frontiers in Chemistry*, 10(March), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.837111>

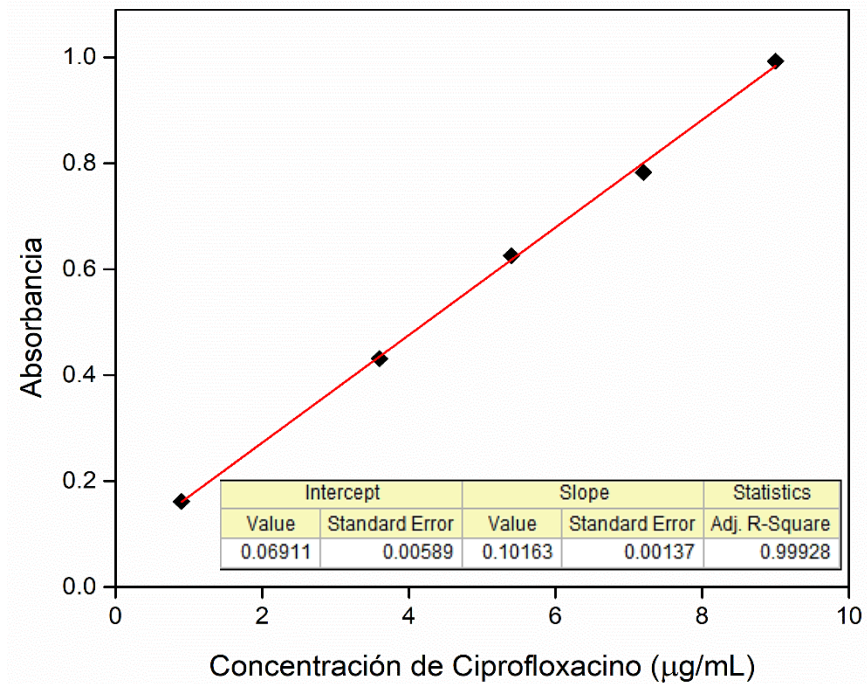
- Nasef, M. M., Gupta, B., Shameli, K., Verma, C., Ali, R. R., & Ting, T. M. (2021). Engineered Bioactive Polymeric Surfaces by Radiation Induced Graft Copolymerization: Strategies and Applications. *Polymers*, 13(3102), 1–33. <https://doi.org/10.3390/polym13183102>
- Nasir, A., Raza, A., Tahir, M., & Yasin, T. (2020). Free-radical graft polymerization of acrylonitrile on gamma irradiated graphene oxide : Synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*, 246(122807). <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122807>
- Navarro, R., Perrino, M. P., García, C., Elvira, C., & Gallardo, A. (2016). Opening New Gates for the Modification of PVC or Other PVC Derivatives : Synthetic Strategies for the Covalent Binding of Molecules to PVC. *Polymers*, 8(152), 1–13. <https://doi.org/10.3390/polym8040152>
- Navarro, S., Sherman, E., Colmer-hamood, J. A., Nelius, T., Myntti, M., & Hamood, A. N. (2022). Urinary Catheters Coated with a Novel Biofilm Preventative Agent Inhibit Biofilm Development by Diverse Bacterial Uropathogens. *Antibiotics*, 11(1514). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111514>
- Odian, G. (2004). *Principes of polymerization* (Fourth Edi). John Wiley & Sons.
- Pino-Ramos, V. H., Ramos-Ballesteros, A., López-Saucedo, F., López-Barriguete, J. E., Bucio, E., & Varca, G. H. C. (2016). Radiation Grafting for the Functionalization and Development of Smart Polymeric Materials. *Topics in Current Chemistry*, 374(63). <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0063-x>
- Prime, R. B., Bair, H. E., Vyazovkin, S., Gallagher, P. K., & Riga, A. (2009). Thermogravimetric analysis (TGA). In J. D. Menczel & R. B. Prime (Eds.), *Thermal Analysis of Fundamentals and Applications* (pp. 241–218). John Wiley & Sons.
- Ranjan, N. (2023). Materials Today : Proceedings Chitosan with PVC polymer for biomedical applications : A bibliometric analysis. *Materials Today: Proceedings*, 81, 894–898. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.274>
- Romero, D., Aylin, F. Y., Lozano, E., Camacho, A., & Emilio, C. (2023). Thermo- and pH-responsive cotton gauzes as drug delivery system obtained by gamma radiation and chemical initiator. *Cellulose*, 30(17), 11273–11294. <https://doi.org/10.1007/s10570-023-05561-6>

- Ruiz-rubio, F., Felipe, L.-S., Duarte-Peña, L., Valencia-May, E., & Bucio, E. (2022). Teflon graft poly N – N -dimethylacrylamide as a ciprofloxacin release system. *Radiation Physics and Chemistry*, 196(November 2021), 110106. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110106>
- Sahu, S., Niranjana, R., Priyadarshini, R., & Lochab, B. (2023). Chemosphere Benzoxazine-grafted-chitosan biopolymer films with inherent disulfide linkage: Antimicrobial properties. *Chemosphere*, 328(138587). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138587>
- Santillán-González, B., Duarte-Peña, L., & Bucio, E. (2023). Binary Graft of Poly(acrylic acid) and Poly(vinyl pyrrolidone) onto PDMS Films for Load and Release of Ciprofloxacin. *Polymers*, 15(302). <https://doi.org/10.3390/polym15020302>
- Singh, B., & Kumar, S. (2008). Synthesis and characterization of psyllium-NVP based drug delivery system through radiation crosslinking polymerization. *Instruments and Methods in Physics Research B*, 266, 3417–3430. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2008.04.022>
- Sun, W., Liu, W., Wu, Z., & Chen, H. (2020). Chemical Surface Modification of Polymeric Biomaterials for Biomedical Applications. *Macromolecular Rapid Communications*, 41(1900430), 1–26. <https://doi.org/10.1002/marc.201900430>
- Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>
- Viseras-Iborra, M. T. (2008). *Universidad de Granada*. Universidad de Granada.
- Wahlen, C., & Frey, H. (2021). Anionic Polymerization of Terpene Monomers: New Options for Bio- Based Thermoplastic Elastomers. *Macromolecules*, 54, 7323–7336. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c00770>
- Yuan, Y., & Lee, T. R. (2013). Contact Angle and Wetting Properties. In G. Bracco & B. Holst (Eds.), *Surface Science Techniques* (XXIII, pp. 3–34). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-34243-1>
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., & Xie, S. (2010). DDSolver : An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12(3), 263–271. <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9185-1>

- Zhang, Z., Sèbe, G., Hou, Y., & Wang, J. (2021). Grafting polymers from cellulose nanocrystals via surface-initiated atom transfer radical polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, June, 1–29. <https://doi.org/10.1002/app.51458>
- Zielecka, M. (2004). Methods of contact angle measurement as a tool for characterization of wettability of polymers. *Polimery*, 49(5), 327–332.

ANEXOS

Anexo 1. Curva de calibración para la carga de ciprofloxacino.



Anexo 2. Curva de calibración para la liberación de ciprofloxacino.

