



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

Modificación de catéteres de poli (cloruro de vinilo) con polímeros termo y pH sensibles para potenciales aplicaciones en liberación controlada de fármacos

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Química LORENA DUARTE PEÑA

DR. EMILIO BUCIO CARRILLO

INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM

Ciudad de México, junio, 2019



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**

**Modificación de catéteres de poli(cloruro de vinilo) con polímeros
termo y pH sensibles para potenciales aplicaciones en liberación
controlada de fármacos**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Química LORENA DUARTE PEÑA



Ciudad de México, junio 2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fortaleza y la vida para luchar por mis sueños.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por darme esta oportunidad de desarrollo profesional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico a través de la beca de sustentación, número de CVU 887494.

Al financiamiento del proyecto DGAPA-UNAM No. IN201617.

Al Dr. Emilio Bucio Carrillo por haberme recibido en su grupo y brindarme su asesoría, consejo y apoyo.

Al Dr. Felipe López por asesoría durante el desarrollo del proyecto.

A la Dra. Guillermina Burillo por compartir sus experiencias y enseñanzas.

Al M. en C. Benjamín Leal y al Fis. Francisco García por su apoyo en la irradiación de muestras.

Al Sr. Martín Cruz por su asistencia técnica con los equipos de cómputo.

A mi familia por su amor, consejo y apoyo constante. Por enseñarme que la vida se vive al ritmo que tú quieras, que siempre debes soñar en grande y que el trabajo duro tiene su recompensa.

A mis compañeros del Laboratorio de Macromoléculas por hacer mi estancia muy agradable, por compartir experiencias y apoyarme.

A los miembros del jurado por sus valiosas correcciones, que permitieron mejorar la calidad del trabajo.

“Una decisión aunque pueda cambiar tu mundo, sólo es una puerta a un camino de muchos. Por tanto no existen ni buenas ni malas decisiones sólo caminos esperando abrirse”

*Dedicado a mis padres Fabio A. Duarte y Edilma Peña
y a mi hermano David, por ser mi soporte y ejemplo.*

SEDE

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

CONGRESOS

II Congreso de Química del Caribe

“Modificación de catéteres de poli(cloruro de vinilo) con polímeros termo y pH sensibles para potenciales aplicaciones en liberación controlada de fármacos”

Autores: Lorena Duarte, Felipe López, Emilio Bucio

27 de Febrero al 01 de Marzo del 2019, Universidad del Atlántico, Puerto Colombia. Atlántico - Colombia

Contenido

INTRODUCCIÓN	viii
1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Biomateriales	1
1.2. Infecciones nosocomiales.....	1
1.2.1. Biopelícula bacteriana	3
1.3. Polímeros como sistemas de liberación de fármacos	4
1.3.1. Sistemas controlados por difusión.....	4
1.3.2. Sistemas controlados por contacto con el solvente	5
1.3.3. Sistemas de control químico	5
1.4. Polímeros estímulo sensibles	6
1.4.1. Polímeros termosensibles	8
1.4.2. Poli N-isopropilacrilamida.....	10
1.4.3. Polímeros pH sensibles.....	11
1.4.4. Poli 4-vinilpiridina (4VP)	12
1.5. Modificación de polímeros por radiación ionizante	13
1.5.1. Radiación ionizante	13
1.5.2. Interacción de la radiación con la materia	15
1.5.3. Cobalto 60 (⁶⁰ Co)	17
1.6. Métodos de irradiación.....	18
1.6.1. Método directo o simultáneo	18
1.6.2. Método de preirradiación.....	18
1.6.3. Método de preirradiación oxidativa.....	18
1.7. Métodos de eliminación de oxígeno	19
1.7.1. Eliminación de oxígeno por desplazamiento de aire	19
1.7.2. Ciclos de congelación – descongelación con vacío	20
1.8. Poli (cloruro de vinilo) y su interacción con la radiación ionizante	20
1.9. Características de la vancomicina y el ciprofloxacino	22
1.9.1. Vancomicina.....	22

1.9.2.	Ciprofloxacino	24
1.10.	Hinchamiento de polímeros	25
1.11.	Técnicas de caracterización	26
1.11.1.	Espectroscopía infrarroja (FTIR)	26
1.11.2.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	26
1.11.3.	Análisis termogravimétrico (TGA).....	27
1.11.4.	Espectroscopía UV-Vis	27
1.11.5.	Ángulo de contacto.....	28
2.	OBJETIVOS	29
2.1.	Objetivo General.....	29
2.2.	Objetivos Específicos.....	29
3.	HIPOTESIS	29
4.	PARTE EXPERIMENTAL.....	30
4.1.	Reactivos y disolventes	30
4.2.	Purificación de monómeros	30
4.2.1.	Tratamiento del NIPAAm.....	30
4.2.2.	Tratamiento a la 4VP.....	30
4.3.	Síntesis de PVC-g-NIPAAm por preirradiación oxidativa.....	31
4.4.	Síntesis de (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP por método directo	32
4.4.1.	Efecto del disolvente	32
4.4.2.	Efecto del porcentaje del primer injerto	33
4.4.3.	Efecto de la concentración de 4VP	33
4.4.4.	Efecto de la dosis.....	33
4.5.	Propiedades físico-químicas.....	34
4.5.1.	Hinchamiento límite.....	34
4.5.2.	LCST	35
4.5.3.	pH crítico	35
4.6.	Caracterización instrumental	36
4.6.1.	Espectroscopía infrarroja	36
4.6.2.	Calorimetría diferencial de barrido	36

4.6.3.	Termogravimetría	36
4.6.4.	Ángulo de contacto.....	36
4.7.	Carga de fármacos	37
4.7.1.	Carga de vancomicina.....	37
4.7.2.	Carga de ciprofloxacino.....	38
4.8.	Liberación de fármaco	38
4.8.1.	Liberación de vancomicina.....	38
4.8.2.	Liberación de ciprofloxacino.....	39
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
5.1.	Síntesis de PVC-g-NIPAAm por preirradiación oxidativa.....	40
5.2.	Caracterización de injerto PVC-g-NIPAAm: Hinchamiento límite y LCST.....	42
5.2.1.	Hinchamiento límite.....	42
5.2.2.	LCST y termosensibilidad	43
5.3.	Síntesis de [PVC-g-NIPAAm]-g-4VP por método directo.....	45
5.3.1.	Efecto del disolvente	47
5.3.2.	Efecto de la cantidad de primer injerto	49
5.3.3.	Efecto de la concentración de 4VP	50
5.3.4.	Efecto de la dosis.....	52
5.4.	Caracterización de injerto [PVC-g-NIPAAm]-g-4VP: Hinchamiento límite, LCST y pH crítico	53
5.4.1.	Hinchamiento límite.....	53
5.4.2.	LCST y termosensibilidad	55
5.4.3.	pH crítico y pH sensibilidad	57
5.5.	Caracterización por espectroscopía infrarrojo (FTIR)	59
5.6.	Caracterización por ángulo de contacto.....	60
5.7.	Caracterización por DSC	62
5.8.	Análisis termogravimétrico.....	63
5.9.	Carga y liberación de fármacos	64
5.9.1.	Carga de vancomicina.....	64
5.9.2.	Liberación acumulativa de vancomicina.....	67

5.9.3. Carga ciprofloxacino.....	73
5.9.4. Liberación acumulativa de ciprofloxacino.....	74
6. CONCLUSIONES.....	77
7. BIBLIOGRAFÍA	79
ANEXO 1. Preparación de soluciones amortiguadoras	84
ANEXO 2. Curva de calibración para la carga de vancomicina	85
ANEXO 3. Curva de calibración para la liberación de vancomicina.....	85
ANEXO 4. Parámetros de ajuste para muestras [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas a diferentes temperaturas.....	86
ANEXO 5. Parámetros de ajuste para muestras [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas con diferentes concentraciones	86
ANEXO 6. Curva de calibración para la carga de ciprofloxacino	87
ANEXO 7. Curva de calibración para la liberación de ciprofloxacino.....	88

INTRODUCCIÓN

Los biomateriales poliméricos son una herramienta de uso común en los tratamientos médicos, debido a la versatilidad de sus propiedades físicas y químicas, que les permiten adaptabilidad y compatibilidad con los tejidos vivos. Sin embargo, las superficies poliméricas son propensas a la formación de biopelículas bacterianas, causando infecciones de difícil tratamiento. Las infecciones nosocomiales afectan a una gran cantidad de pacientes a nivel mundial, siendo una de las principales causas de aumento en el tiempo de hospitalización; elevando la mortalidad y el gasto de recursos. Una alternativa para la prevención de este tipo de enfermedades es la modificación superficial de los polímeros convencionales para mejorar su capacidad antimicrobiana manteniendo sus propiedades mecánicas.

Generalmente, la modificación de superficies poliméricas tiene lugar a través de la formación de polímeros de injerto o tipo peine. Para lo cual se requiere la formación de puntos de unión en el material que permitan la copolimerización. Esto se puede lograr por procesos químicos como el uso de iniciadores y reacciones de transferencia de átomos, o por interacción con radiación o plasma. El uso de radiación ionizante permite la obtención de materiales con alta pureza, ya que elimina el empleo de catalizadores, iniciadores o aditivos que son necesarios para el proceso de polimerización y en algunos casos presentan toxicidad.

En este trabajo se propone la modificación mediante radiación gamma, de la superficie de catéteres de poli (cloruro de vinilo) (PVC) con un injerto binario de N-isopropilacrilamida y 4-vinilpiridina, [(PVC-g-NIPAAm)-g-4VP]. Los cuales son polímeros termo y pH sensibles respectivamente, conformando un sistema estímulo sensible de respuesta dual con características que permiten la carga y liberación fármacos a condiciones fisiológicas.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Biomateriales

Los biomateriales son sustancias que componen sistemas que permiten evaluar, tratar, reemplazar o corregir algún tejido, órgano o función del cuerpo humano. Al ser usados para estar en contacto con sistemas biológicos deben poseer alta biocompatibilidad, es decir, la habilidad de ser aceptados por el sistema vivo sin generar un efecto adverso como irritación, inflamación, reacción alérgica o toxicidad. Las propiedades mecánicas del biomaterial dependerán directamente de la aplicación; por ejemplo una prótesis de cadera debe ser fuerte, rígida y de uso prolongado, mientras que un catéter debe ser flexible y su tiempo de empleo es solo de días. Debido a la alta diversidad de aplicaciones y propiedades requeridas para satisfacerlas, existen todo tipo de biomateriales. Los cuales se clasifican según su origen como naturales o sintéticos, que a su vez se dividen en metálicos, poliméricos, cerámicos y compuestos.¹

Los biomateriales poliméricos han tenido auge en las últimas décadas debido a sus propiedades ajustables, resistencia al ataque químico, biocompatibilidad, bajo peso, disponibilidad, versatilidad y facilidad de fabricación.² Estos son macromoléculas formadas por la unión covalente de moléculas más pequeñas llamadas monómeros, de cuya estructura dependen las características del material, pudiendo ajustarlas con la formación de copolímeros o modificaciones tipo injerto. Entre los biomateriales poliméricos más utilizados se encuentran: poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(caprolactona) (PCL), polipropileno (PP), poliuretano (PU) y poli(cloruro de vinilo) (PVC).³

1.2. Infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales también conocidas como HCAI por sus siglas en inglés *Health Care Associated Infections*, son aquellas adquiridas por el paciente debido a una asistencia sanitaria. Anteriormente, el término se aplicaba a infecciones adquiridas dentro del centro hospitalario, pero el concepto se ha

expandido, ya que actualmente muchos tratamientos médicos no son realizados en entornos estrictamente hospitalarios. Estas pueden ser el resultado de la proliferación de bacteriana, fúngica o de la presencia de virus. Dependerán del tipo de microorganismo invasor, la vulnerabilidad paciente, las condiciones ambientales y las instalaciones médicas.⁴ El control de las HCAI se lleva sobre las dos últimas condiciones, empleando precauciones estándar de higiene, inmunización y capacitaciones regulares del personal encargado. Sin embargo, algunos microorganismos generalmente las bacterias pueden provenir de la flora natural del paciente y se desarrollan al grado de infección cuando su sistema inmune se debilita a causa de alguna enfermedad, lo que dificulta la prevención. Este tipo de infecciones afectan a una gran cantidad de pacientes a nivel mundial, siendo una de las principales causas de aumento en el tiempo de hospitalización.⁵

Según estudios realizados por Vincent, et al. en el 2011, aproximadamente el 15% de los pacientes hospitalizados sufren estas infecciones. La mayor incidencia se presenta en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde cerca del 51% de los pacientes tienen este tipo de afecciones; o con predisposición a infecciones por: edades extremas, pobre estado nutricional, obesidad, diabetes o infecciones coexistentes. Existen distintos tipos de HCAI, siendo las principales las infecciones asociadas a catéteres de línea central, catéteres en el tracto urinario, tubos de respiración asistida o infecciones en los sitios quirúrgicos.⁶

Las bacterias constituyen los patógenos más comunes asociados a infecciones nosocomiales, cerca del 80% de las HCAI se debe estos microorganismos, principalmente a *Acinetobacter*, *Bacteriodes fragilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.⁷ Mientras que tan solo el 5% son causadas por virus, que se transmiten a través de la interacción paciente-personal médico, por vía respiratoria o por la ruta fecal-oral.⁸

1.2.1. Biopelícula bacteriana

Aproximadamente, el 65% de las infecciones bacterianas involucran la formación de una biopelícula bacteriana (*biofilm*), causada por la adhesión de bacterias planctónicas a una superficie formando una estructura característica y cubriéndolas con una barrera de polisacáridos que les brinda protección. Esta barrera física provee al patógeno de resistencia a los antibióticos y a las defensas del huésped, debido a: una penetración lenta e incompleta del fármaco, una disminución en la velocidad metabólica de las bacterias o a cambios génicos en estas. El ciclo vital de estos sistemas está constituido por tres etapas: adhesión, crecimiento y separación. En la Figura 1 se muestra el proceso, en la primera fase (1) las bacterias encuentran una superficie sólida, y proceden a formar una unión vía apéndices (fibrinas, flagelos) o por secreción de proteínas que facilitan la adhesión. Posteriormente, durante la fase de crecimiento (2) el microorganismo, adherido a la superficie, inicia la división celular formando microcolonias que elaboran exopolisacáridos que compondrán la barrera protectora del *biofilm*, la cual dependerá del tipo de bacteria y las condiciones en las que se desarrolla. En la etapa final (3) las bacterias se liberan del *biofilm* maduro, ya sea individualmente o por conglomerados que pueden colonizar nuevamente la superficie cerrando el ciclo.⁹

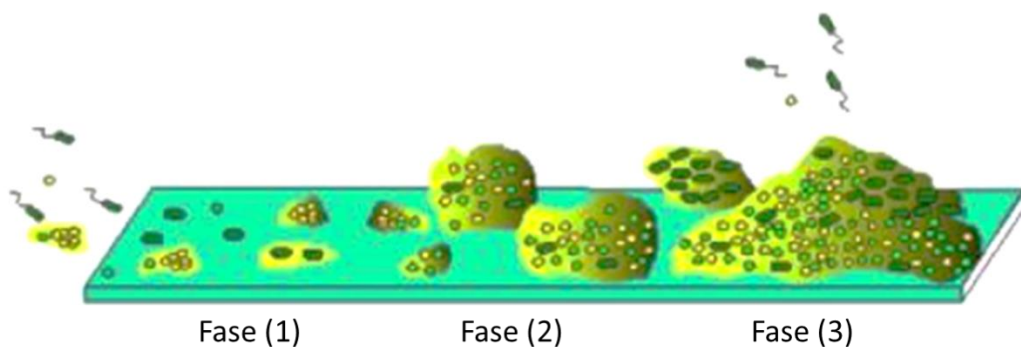


Figura 1. Ciclo vital de una biopelícula bacteriana

1.3. Polímeros como sistemas de liberación de fármacos

Tanto los implantes como los instrumentos médicos insertables fabricados con polímeros, presentan riesgos asociados a la adherencia de proteínas y a la proliferación bacteriana. Las seis horas posteriores al contacto con los tejidos vivos es el periodo crítico, en el cual se debe evitar la adhesión bacteriana para tener implantes de larga duración y evitar infecciones. Una de las posibilidades para reducir este riesgo es la incorporación de antisépticos o antibióticos, a la matriz polimérica con el fin de liberarlos de forma controlada.¹⁰

La liberación controlada tiene el objeto de proveer la cantidad óptima de fármaco en el momento y lugar adecuado, dando lugar a una liberación continua en dosis terapéuticas sin llegar a niveles máximos, evitando así efectos secundarios producidos por grandes descargas de fármaco y concentrándolo en la zona afectada.¹¹ El fármaco se introduce o carga en el material polimérico y su cesión es controlada por las propiedades del polímero y su reacción a factores externos como el pH, la temperatura, la fuerza iónica, entre otros.

Se identifican tres mecanismos de liberación de una matriz polimérica: sistemas controlados por difusión, sistemas controlados por contacto con el solvente y sistemas de control químico, ver Figura 2:

1.3.1. Sistemas controlados por difusión

En estos sistemas la liberación ocurre por permeación del fármaco desde el interior del dispositivo al medio, y la velocidad de liberación es controlada por la velocidad de difusión. Este fenómeno se presenta en todos los mecanismos de liberación, aunque puede o no ser dominante. El coeficiente de difusión del fármaco a través del polímero depende de la estructura del mismo y la concentración. Se distinguen dos tipos de sistemas:¹²

- Sistemas de depósito o reserva: son los dispositivos más sencillos, consisten en fármacos encapsulados en membranas permeables (delgadas o porosas), aseguran una velocidad de liberación relativamente constante durante el funcionamiento del dispositivo. El transporte se da por la difusión del fármaco hacia el exterior de la membrana por afinidad con el solvente, bajo la influencia de un gradiente de concentración que sigue la primera ley de Fick. Estos dispositivos son costosos por que requieren un control estricto en el espesor y área de la membrana, defectos podrían producir liberación masiva e intoxicación por sobredosis.

- Sistemas de matrices o monolíticos: en estos dispositivos el fármaco es distribuido uniformemente en la matriz polimérica, la migración ocurre por la difusión del fármaco a través del soporte. La liberación depende de la concentración de carga, la naturaleza de los componentes y la geometría de la matriz. Pueden ser sistemas en solución o en dispersión y la velocidad de difusión disminuye exponencialmente con el tiempo.

1.3.2. Sistemas controlados por contacto con el solvente

Al igual que en el caso anterior la liberación ocurre por difusión. Sin embargo, en estos sistemas el polímero absorbe solvente del medio y se hincha afectando la cinética de liberación. El grado de hinchamiento depende de la relación hidrófilo/hidrófobo del polímero.

1.3.3. Sistemas de control químico

La liberación se produce a través de una reacción química, que da lugar a la ruptura y formación de un enlace débil o su ionización, puede ocurrir por un ataque hidrolítico o enzimático. La velocidad de liberación depende en gran medida de las características químicas del enlace y las condiciones del medio.

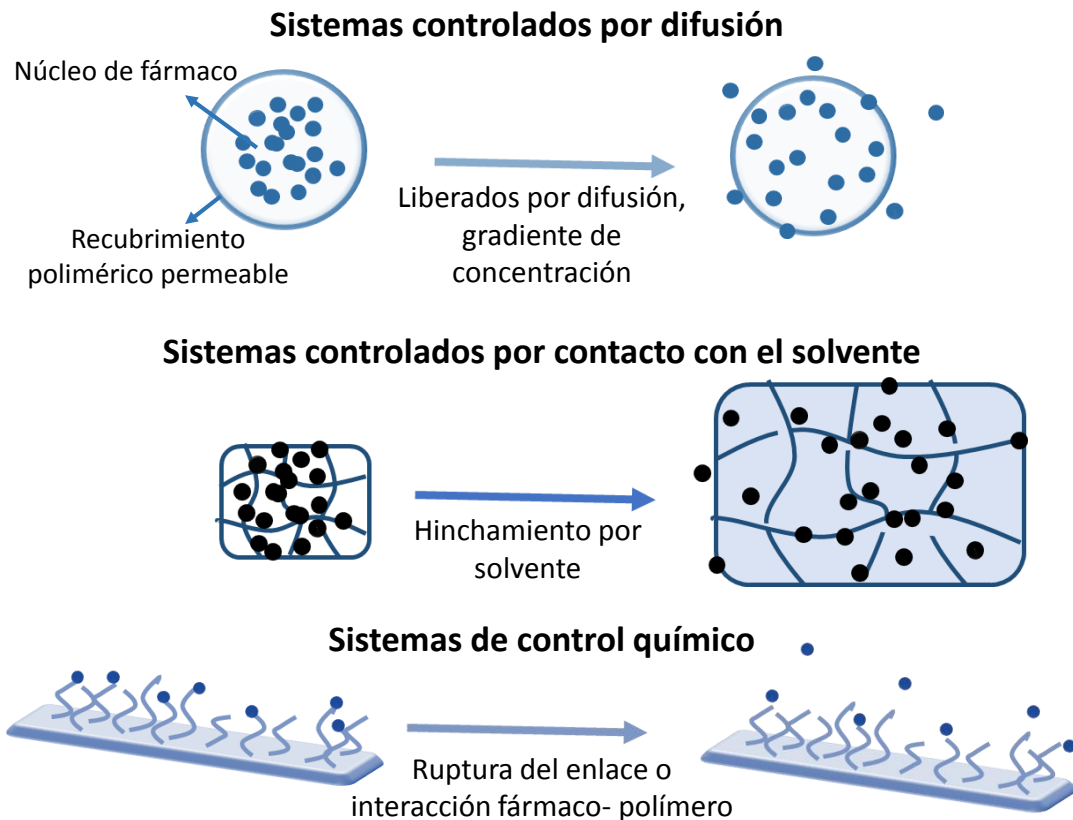


Figura 2. Mecanismos de liberación de fármacos de matrices poliméricas

1.4. Polímeros estímulo sensibles

En la búsqueda de polímeros que permitan una adecuada liberación de fármacos, surgen aquellos que responden a estímulos también conocidos como polímeros inteligentes. Los cuales poseen la habilidad de producir cambios reversibles en su conformación al ser expuestos a pequeñas variaciones en su medio ambiente. Los estímulos pueden ser físicos como temperatura, luz, magnetismo y electricidad, o químicos como pH, fuerza iónica y presencia de alguna especie química específica, especialmente se busca materiales con sensibilidad bioquímica (antígenos, enzimas, etc). Estos sistemas son usados para liberación de fármacos, bioseparación, cromatografía y cultivo celular. Además, se han estudiado sistemas combinados de polímeros sensibles a diferentes estímulos, lo que se conoce como

sistemas poliméricos de respuesta dual, para potenciar su efectividad.¹³ Dichos materiales pueden clasificarse en tres tipos dependiendo de su forma: cadenas lineales, geles entrecruzados o cadenas injertadas, ver Figura 3.¹⁴

- Cadenas lineales libres en solución: son cadenas de polímero que colapsan después de aplicado un estímulo. Cuando están en solución al ocurrir el cambio el polímero precipita formando una fase diferente. Son ampliamente usados en procesos de bioseparación.
- Geles covalentemente entrecruzados: presentan un cambio en la separación de la red polimérica, al percibir un estímulo hay colapso en la estructura de la red. Son los más investigados por su alta capacidad de almacenamiento. Se pueden sintetizar con diferente tamaño de poro y generar sistemas de poros interconectados (criogeles). También se pueden sintetizar redes interpenetradas multisensibles que suelen usarse para el control de flujos, sensores biológicos y aplicaciones químicas.
- Cadenas injertadas: permite la producción de superficies inteligentes. En este caso se da colapso de las cadenas en la superficie dotándola de características hidrofílicas o hidrofóbicas según las condiciones del medio. El cambio producido dependerá del porcentaje de modificación y el tamaño de la capa injertada. Estas se pueden sintetizar de dos formas:¹⁵

Grafting to: involucra la síntesis de un polímero con terminaciones reactivas a través de las cuales posteriormente se ancla a la matriz a modificar. Es difícil obtener altas densidades de injerto debido al impedimento estérico del gel en los sitios reactivos, sin embargo permite el control de la polidispersidad.

Grafting from: es el más utilizado, en este método se ponen los monómeros e iniciadores junto a la matriz y se hace la polimerización in situ, se obtienen rendimientos de injerto mayores que por el método anterior, aunque se tiene poco control del peso molecular.

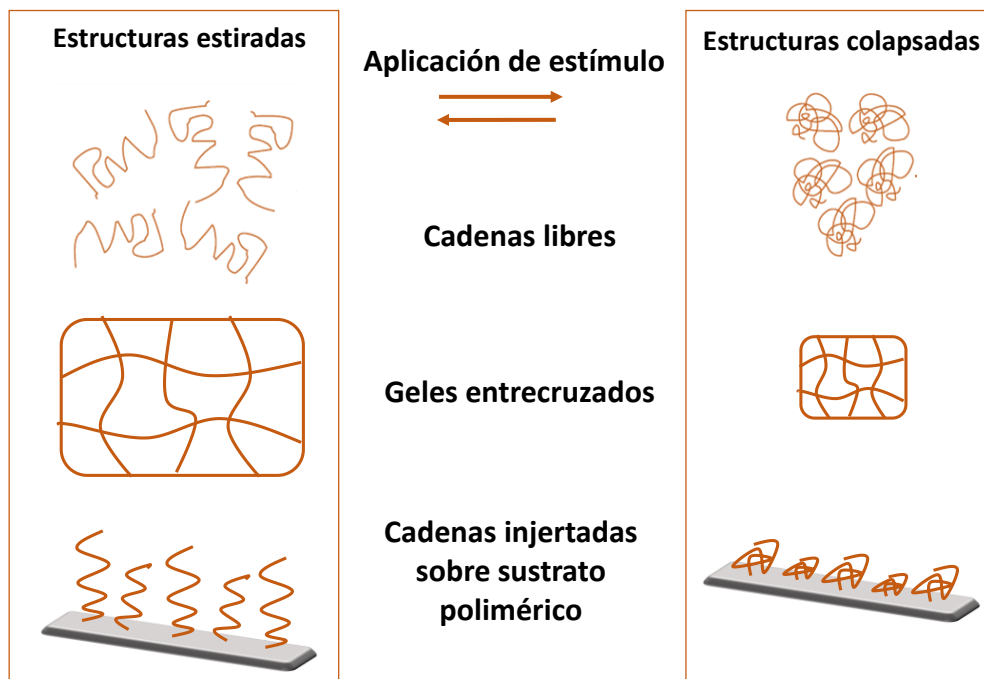


Figura 3. Clasificación de materiales poliméricos estímulo sensible dependiendo de la forma.

1.4.1. Polímeros termosensibles

Los polímeros termosensibles presentan una temperatura crítica de solución (T_c), la cual corresponde a un cambio de un estado hidrofílico a hidrofóbico o viceversa. Se caracterizan por una transición conformacional de bobina abierta a glóbulo. Para que esto ocurra se requiere una composición anfifílica con balance en la proporción de moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas dentro de la estructura polimérica. En soluciones acuosas la parte hidrofílica es responsable de interactuar con el solvente mediante fuerzas intermoleculares (puentes de hidrogeno y dipolo – dipolo) permitiendo la estructura de bobina abierta, mientras la hidrofóbica permite la autoasociación de las cadenas para la formación de glóbulos durante la transición.¹⁶ La adición de aditivos afecta estos sistemas, especialmente los surfactantes que al ser anfifílicos son absorbidos en el polímero y dañan el balance, llegando a anular la transición.¹⁷ Se presentan dos casos de sensibilidad:

Polímeros con temperatura crítica inferior de disolución LCST (*Lower Critical Solution Temperature*): Los polímeros con este comportamiento muestran hidrofiliidad a temperaturas menores a la T_c , la cual disminuye significativamente al sobrepasarla, es decir, ocurre la transición de polímero lineal en forma bobina abierta a su forma globular. La transición corresponde a la región en el diagrama de fases en la cual la contribución de entalpia de las uniones intermoleculares agua – polímero es menor que la entropía del sistema, lo cual va a depender de la interacción entre el polímero y solvente. La T_c solo depende de la concentración o el peso molecular en condiciones límite (muy diluido o muy concentrado), en condiciones estándar está relacionada con el equilibrio hidrofóbico/ hidrofílico en la estructura del polímero, pudiendo ser modificada al formar copolímeros; la unión a monómeros hidrofílicos aumenta la T_c , mientras que la unión a monómeros hidrofóbicos la disminuye. Otra característica de estos sistemas en solución es la presencia de un punto de nube, el cual indica la transición. Estos materiales son ampliamente utilizados en aplicaciones biomédicas, ya que su T_c es cercana a la temperatura corporal. Ejemplos de polímeros con LCST son poli(N-isopropilacrilamida) (NIPAAm), poli(dietilamina) (DEAM), poli(metilvinileter) (MVE) y poli(N-vinilcaprolactama) (NVCL).¹⁸

Polímeros con temperatura crítica superior de disolución UCST (*Upper Critical Solution Temperature*): En este caso los polímeros son insolubles a temperaturas menores a la T_c , pero al sobrepasarla incrementa la solubilidad, esto debido a que se rompen las fuerzas que mantienen las interacciones polímero – polímero y solvente – solvente. Presentan la transición de estructura globular a bobina abierta. Estos materiales son poco comunes en aplicaciones biomédicas ya que su T_c normalmente es a temperaturas mayores a 50 °C, sin embargo actualmente se está trabajando en la formación de copolímeros que permitan aumentar el rango de aplicación. El poli(ácido metacrílico) y el poli(ácido acrílico) son ejemplos de polímeros con este comportamiento, el cual se ve afectado por el peso molecular y las interacciones iónicas de las cadenas.¹⁹

En la Figura 4 se muestran diagramas típicos de las transiciones en polímeros con LCST y UCST indicando la reversibilidad de las transiciones.

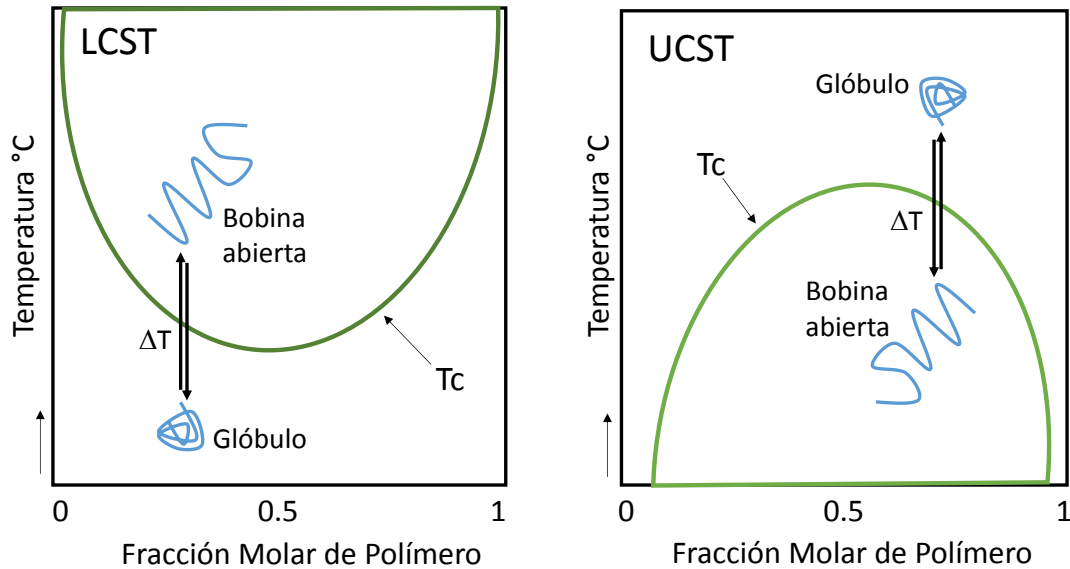


Figura 4. Diagramas de polímeros con comportamientos LCST y UCST

1.4.2. Poli(N-isopropilacrilamida)

La poli(N-isopropilacrilamida) es uno de los hidrogeles poliméricos termosensibles más estudiados, debido a que presenta una LCST entre 30 y 35 °C, proviene de la polimerización en cadena de la N-isopropilacrilamida, y posee en su estructura una parte hidrofílica, un grupo amida que puede formar puentes de hidrogeno, y una parte hidrófoba, isopropil y esqueleto polimérico (ver Figura 5). Tiene potencial para aplicaciones biomédicas, ya que su LCST es cercana a la temperatura corporal, y se puede modificar por copolimerización para hacer sistemas de liberación de fármacos o como soporte de proteínas. Además, se ha estudiado su empleo para la regulación de la unión y desprendimiento de células por el cambio de temperatura en matrices injertadas, el NIPAAm injertado es hidrofóbico a 37 °C permitiendo la adhesión de células, para la separación se baja la temperatura (< 32 °C) volviendo la superficie hidrofílica, disminuyendo la interacción con las células, por lo que son

fácilmente separada sin usar ningún aditivo, Tenuo Okano fue el pionero en esta tecnología.²⁰

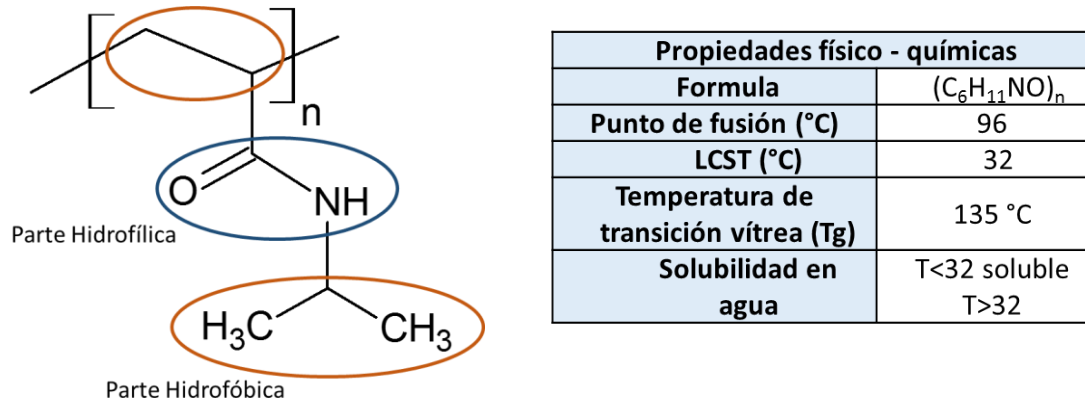


Figura 5. NIPAAm: Estructura y propiedades físico-químicas

1.4.3. Polímeros pH sensibles

Los polímeros pH sensibles generalmente están constituidos por cadenas que contienen grupos ionizables (catiónicos o aniónicos), los cuales presentan cargas dependiendo de las condiciones del medio. Polímeros catiónicos como el quitosano y la polietilenimina, muestran un mayor hinchamiento a pH ácidos (inferiores a su pKa), mientras que polímeros aniónicos como el carboximetil-quitosano y el poli(ácido acrílico), lo presentan a pH básicos (superiores a su pKa). La transición de fase para polímeros pH sensible es muy aguda, y generalmente los cambios son muy rápidos en el rango de 0.2 – 0.3 unidades de pH. Este evento ocurre por procesos de protonación/ desprotonación como resultados de variaciones el pH.

Los polímeros aniónicos presentan en su estructura ácidos orgánicos, los cuales sufren una disociación parcial en solución acuosa, esta separación se da debido que se logra mayor estabilidad por solvatación de los iones que por el enlace covalente. El pH al cual ocurre la disociación va depender de la naturaleza del ácido, factores clave que contribuyen a la facilidad de la desprotonación son la polaridad del enlace -COO-H, el tamaño de la molécula y la estabilidad de la base conjugada.

El pH al cual ocurre este cambio coincide con el pKa, que corresponde a la relación logarítmica con la constante de acidez. Dependiendo del pH del medio se va favorecer la estructura protonada o no. Por otra parte los polímeros catiónicos presentan estructuras con aminas (-NR₂) las cuales se protonan a pH inferiores a su pKa. Las cadenas con cargas iguales se repelen incrementando el hinchamiento para reducir el estrés, en la Figura 6 se muestran las transiciones en sistemas pH sensibles.²¹

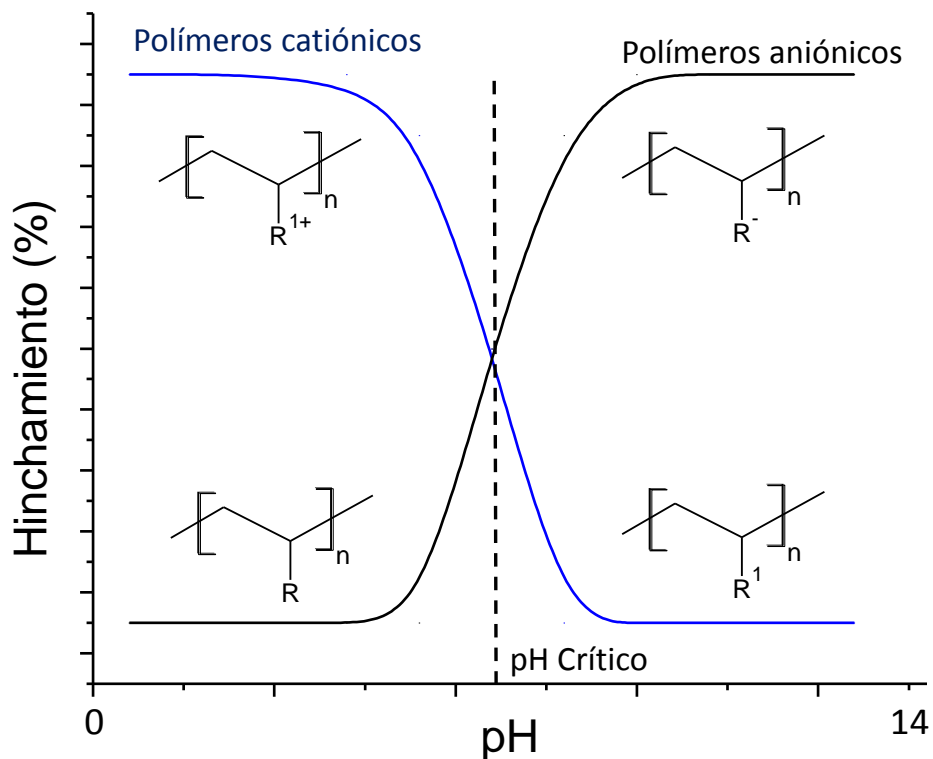


Figura 6. Polímeros pH sensibles: pH crítico

1.4.4. Poli(4-vinilpiridina) (4VP)

La 4VP es obtenida de la reacción en cadena del monómero 4-vinilpiridina, es un polímero reactivo nucleófilo debido a la amina terciaria estabilizada por el anillo aromático, que tiene alta densidad electrónica (ver Figura 7). Por su facilidad de funcionalización es ampliamente utilizada para coordinar iones metálicos de Cu²⁺ y Zn²⁺, los cuales pueden emplearse como floculantes, bactericidas o

intercambiadores iónicos. Este polímero presenta un pH crítico (pKa) de 5.4, bajo el cual ocurre la protonación de la amina generando cationes, que pueden reaccionar con iones cloruro o yoduro, dando polímeros con alta actividad antimicrobiana.²²

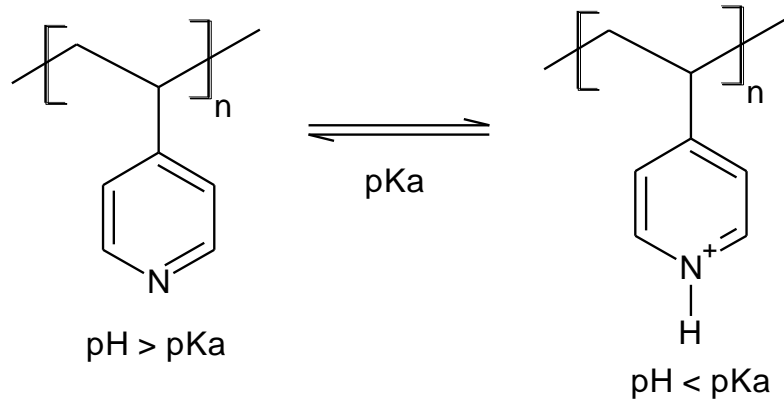


Figura 7. Protonación de la 4VP

1.5. Modificación de polímeros por radiación ionizante

1.5.1. Radiación ionizante

La radiación ionizante es aquella con energía suficiente para ionizar la materia, generalmente es producida por sustancias radiactivas. La radiactividad es un fenómeno físico que ocurre en materiales cuyos núcleos atómicos emiten partículas subnucleares o radiación de alta energía al sufrir degradación. Durante este proceso el núcleo se convierte en otro elemento de menor energía, llevando a la estabilización del sistema. Se pueden emitir cuatro tipos de radiaciones, los tres primeros son producto de cambios nucleares y el último de la estabilización de un núcleo excitado.

Radiación alfa (α): son partículas subatómicas que consisten en dos neutrones y dos protones, también conocidas como núcleos de helio, ${}^4_2\text{He}^{2+}$. Poseen una masa atómica de 4 una y dos cargas positivas. Al ser partículas grandes y cargadas interactúan fácilmente con la materia perdiendo energía con rapidez por lo que su rango de penetración es limitado.

Radiación beta (β): son partículas con la masa de un electrón (5.486×10^{-4} uma), pueden ser de carga negativa o positiva, su energía depende del elemento radiactivo que las emite y no es monoenergética, es decir, se presenta como una distribución de diferentes energías con un máximo específico.

Radiación de neutrones: es la emisión de partículas sin carga de igual peso que el protón (1 uma), que se producen durante la fisión nuclear de metales pesados.

Radiación gamma (γ): es radiación electromagnética de alta energía, con una longitud de onda del orden de 10^{-2} nm, menor a la de los rayos X. Producidos por la transición de niveles de energía en el núcleo del átomo. Este tipo de radiación es monoenergética y depende del isotopo radioactivo que la emite. Al ser fotones no interactúan fácilmente con la materia, por lo que poseen el mayor poder de penetración de todas las radiaciones.

La radioactividad se produce por el decaimiento de elementos muy pesados, o con exceso de neutrones o protones respecto al equilibrio. Generalmente, los elementos naturales presentan igual número de neutrones (N) y protones (Z) en el núcleo, $N/Z = 1$ cuando $Z \leq 20$. Cuando el número de protones en el núcleo aumenta ocurre su desestabilización por repulsión, por lo que en elementos pesados N es mayor que Z. La Figura 8, muestra el esquema de estabilidad de los núcleos, entonces cuando los elementos se encuentran alejados de la curva natural tienen a degradarse transformándose hasta llegar a su forma más estable. Si tienen exceso de protones emiten partículas beta positivos (β^+), un neutrón y un neutrino. Si tiene exceso de neutrones se libera un protón, un beta negativo (β^-) y antineutrino. Cuando el elemento se encuentra muy alejado de la curva, átomos muy pesados ($Z < 82$) emiten α para llegar con mayor facilidad al equilibrio. La radiación gamma es emitida por la reorganización de partículas nucleares a menores niveles de energía, este proceso se conoce como transición isomérica y los elementos que la realizan se encuentran en estados metaestables.²³

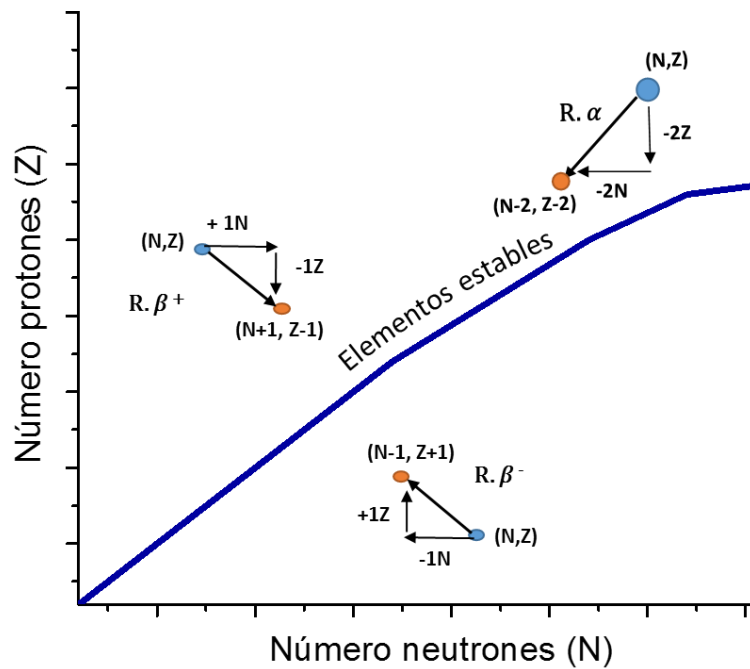


Figura 8. Curva de estabilidad nuclear

1.5.2. Interacción de la radiación con la materia

Al incidir radiación sobre los átomos, está transfiriere energía principalmente a los electrones disipándolos y formando un par iónico (ionización). Una característica importante de las diferentes clases de radiación es la transferencia lineal de energía (LET, *Linear Energy Transfer*), la cual se define como la cantidad de energía trasferida por una partícula ionizante al material que atraviesa por unidad de distancia, es decir, la velocidad de pérdida de energía. El valor de LET depende tanto del tipo de radiación como del tipo de material irradiado. En la Figura 9, se presenta un esquema de la capacidad de penetración de los diferentes tipos de radiación, se observa que los rayos α muestran mayor LET.

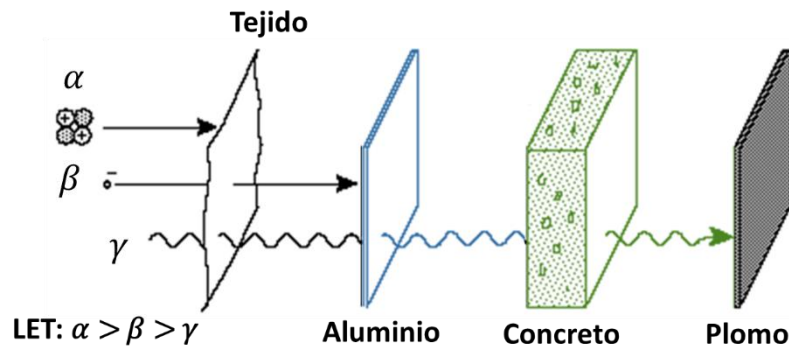


Figura 9. Capacidad de penetración de las radiaciones y LET

Las radiaciones alfa y beta al ser partículas cargadas interactúan más fácilmente con la materia disipando la energía a través de colisiones. La radiación gamma por su carácter de onda electromagnética monoenergética presenta tres mecanismos de interacción con la materia dependiendo de su energía: efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares.²⁴

Efecto fotoeléctrico: el fotón interactúa con un electrón de las capas internas del átomo transfiriéndole toda su energía, como resultado el electrón es lanzado del átomo, produciendo una vacancia que pasa a ser ocupada por un electrón de una capa de mayor energía, este cambio de nivel produce la emisión de un fotón con energía igual a la diferencia energética de los orbitales. En algunos casos este fotón tiene la energía suficiente para arrancar un electrón de otro átomo, esto es conocido como el efecto Auger. Este efecto se presenta con radiaciones electromagnéticas de baja energía.

Efecto Compton: si la energía radiación electromagnética es mayor a la del caso anterior, al colisionar con uno de los electrones no es completamente adsorbida al arrancarlo, por lo que continua como una onda de menor energía con una trayectoria desviada, hasta disipar totalmente su energía. Este es el mecanismo que más aporta a la interacción de la radiación γ con la materia.

Formación de pares: se produce con radiación de muy alta energía como mínimo 1.02 MeV, se da la interacción del fotón con el campo magnético del núcleo, dando como resultado la formación de dos partículas β , un positrón y un negatrón. El primero interactúa con un electrón produciendo la aniquilación del par y la formación de dos fotones de 0.51 MeV, y el segundo causa la ionización del sistema.

1.5.3. Cobalto 60 (^{60}Co)

Las fuentes radioactivas de cobalto 60 son unas de las más utilizadas, ya que está disponible sintéticamente, presenta decaimiento moderado con producción de radiación gamma de energía suficiente para ionizar la materia. El ^{60}Co es un radioisótopo sintético, que se produce mediante el bombardeo de ^{59}Co con una fuente de neutrones en el proceso adicionalmente se produce radiación γ , $^{59}\text{Co}(\eta, \gamma)^{60}\text{Co}$. Este tiene un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 5.24 años y una actividad radiactiva de 44 TBq por gramo. En la Figura 10 se presenta el esquema decaimiento radiactivo de ^{60}Co a ^{60}Ni .

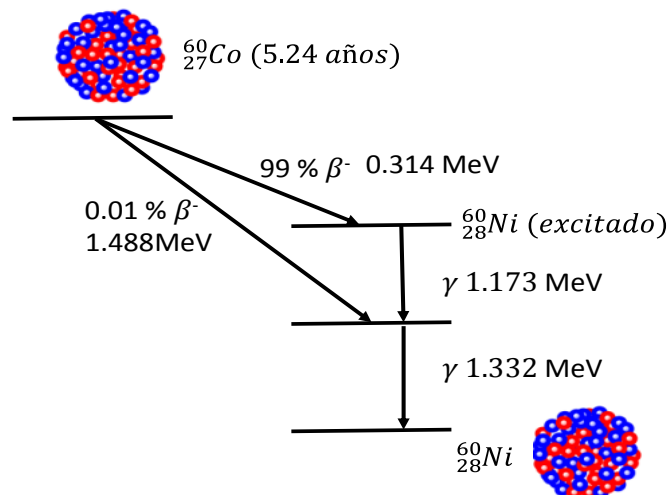


Figura 10. Decaimiento radiactivo del ^{60}Co

1.6. Métodos de irradiación

La modificación de matrices poliméricas por la formación de polímeros injerto utilizando radiación de alta energía (radiación γ), puede realizarse a través de diversas metodologías las más empleadas son el método directo, el método de preirradiación y el método de preirradiación oxidativa.

1.6.1. Método directo o simultáneo

Se realiza una irradiación simultánea de la matriz polimérica y el monómero a injertar. El sustrato polimérico es sumergido una solución de monómero de concentración determinada, la muestra es desgasificada y posteriormente sometida a la radiación. Es el método más sencillo y económico, sin embargo, requiere que el rendimiento radioquímico del polímero a irradiar sea mayor que el del monómero, de lo contrario se favorece la formación del homopolímero y disminuye el injerto.²⁵

1.6.2. Método de preirradiación

La matriz polimérica se coloca en atmósfera inerte (vacío o gas inerte) y es irradiado, lo que lleva a la formación de radicales libres, posteriormente se introduce el monómero, el cual se injerta y polimeriza por acción de dichos radicales. La principal ventaja es que presenta baja formación de homopolímero, sin embargo, es costoso debido a la necesidad de mantener una atmósfera inerte y tiene bajo rendimiento de injerto, por la poca estabilidad de los radicales.²⁶

1.6.3. Método de preirradiación oxidativa

La irradiación del sustrato se realiza en una atmósfera con oxígeno, lo cual conlleva a la formación de grupos peróxido e hidroperóxidos a lo largo de la cadena polimérica. Posteriormente, se agrega la solución de monómero, y bajo atmósfera inerte se somete a calentamiento, produciendo un rompimiento homolítico de los grupos peróxidos, estos radicales formados actúan como iniciadores de la polimerización del injerto.²⁵ En la Figura 11 se esquematiza el proceso.

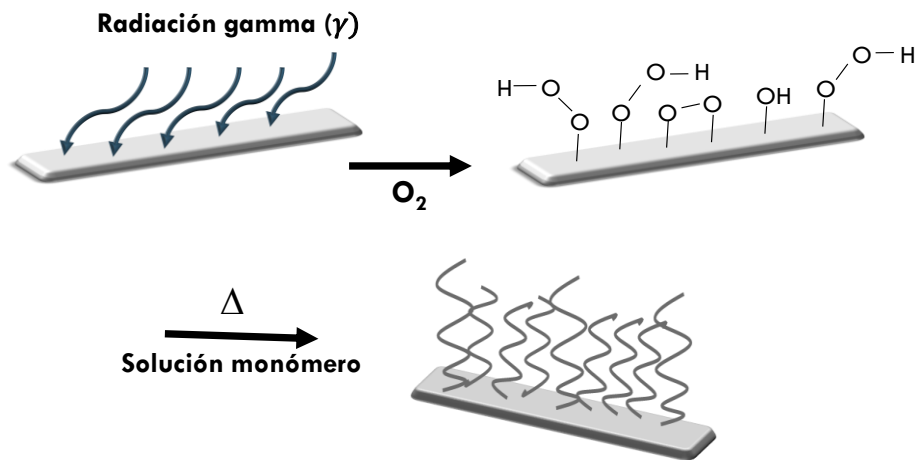


Figura 11. Método de preirradiación oxidativa

1.7. Métodos de eliminación de oxígeno

Para la síntesis de polímeros injerto por radiación, y en general en las polimerización por radicales libres, es importante mantener una atmósfera inerte, libre de oxígeno, ya que este actúa como un inhibidor de la polimerización, reaccionando con los radicales libres para formar especie menos reactivas que dan lugar a la terminación prematuramente.²⁷ Existen diferentes formas para eliminar el oxígeno: ultrasonido, temperatura, desplazamiento de aire y ciclos de congelación-descongelación con vacío, siendo los dos últimos, los más empleados en la química de polimerización, debido a su mayor rapidez y efectividad, especialmente a escala de laboratorio.

1.7.1. Eliminación de oxígeno por desplazamiento de aire

Consiste en desplazar el aire adsorbido en la muestra y en el disolvente, aplicando una corriente de gas inerte, en el caso de reacciones con radiación de alta energía se emplea argón. Esta técnica se utiliza comúnmente para disolventes poco volátiles.

1.7.2. Ciclos de congelación – descongelación con vacío

En este caso el recipiente con los reactivos se conecta a una fuente de alto vacío, con la conexión cerrada, los reactivos se congelan empleando generalmente nitrógeno líquido, aunque puede utilizarse otro refrigerante. Mientras el recipiente se encuentre sumergido en el refrigerante se abre la conexión al vacío, así se eliminan los volátiles presentes, después de unos minutos la conexión se cierra y el recipiente es retirado del frío, cuando los reactivos se derriten, se vuelve a repetir el procedimiento por lo menos tres veces, después del ciclo final el recipiente es sellado o se coloca una atmósfera inerte. Este método se basa en la ley de Henry, la cual establece que la concentración de gas disuelto en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial del gas en la fase vapor sobre el líquido.²⁸

1.8. Poli (cloruro de vinilo) y su interacción con la radiación ionizante

El PVC es un polímero de alta aplicación a nivel mundial, debido a su resistencia mecánica, flexibilidad, transparencia, resistencia química y facilidad de producción. Por estas propiedades se emplea en fabricación de tuberías, aislamiento de cables, membranas de ultrafiltración, tanques de almacenamiento y productos médicos. Para ser utilizado como biomaterial, el PVC se suaviza con un plastificante, que permite un mejor manejo. Uno de los utensilios más empleados en la medicina son los catéteres urinarios de PVC, los cuales se emplean por diversas razones como incontinencia y retención urinaria. El PVC al igual que otros materiales poliméricos, es propenso a la adhesión y colonización bacteriana. Los catéteres urinarios son particularmente afectados por ambiente de empleo, el 95% de las infecciones urinarias totales y del 70% de todas las infecciones asociadas a la atención médica ocurren por el empleo de estos utensilios.²⁹ Otro problema asociado a este material es que la formación de biopelículas bacterianas conduce a incrustaciones que bloquean el catéter.³⁰

La interacción del PVC con la radiación gamma como en la mayoría de moléculas, produce dos reacciones primarias, una de ionización y otra de excitación que posteriormente desencadenan en un amplio número de reacciones secundarias, en la Figura 12 se muestran las principales reacciones que ocurren.

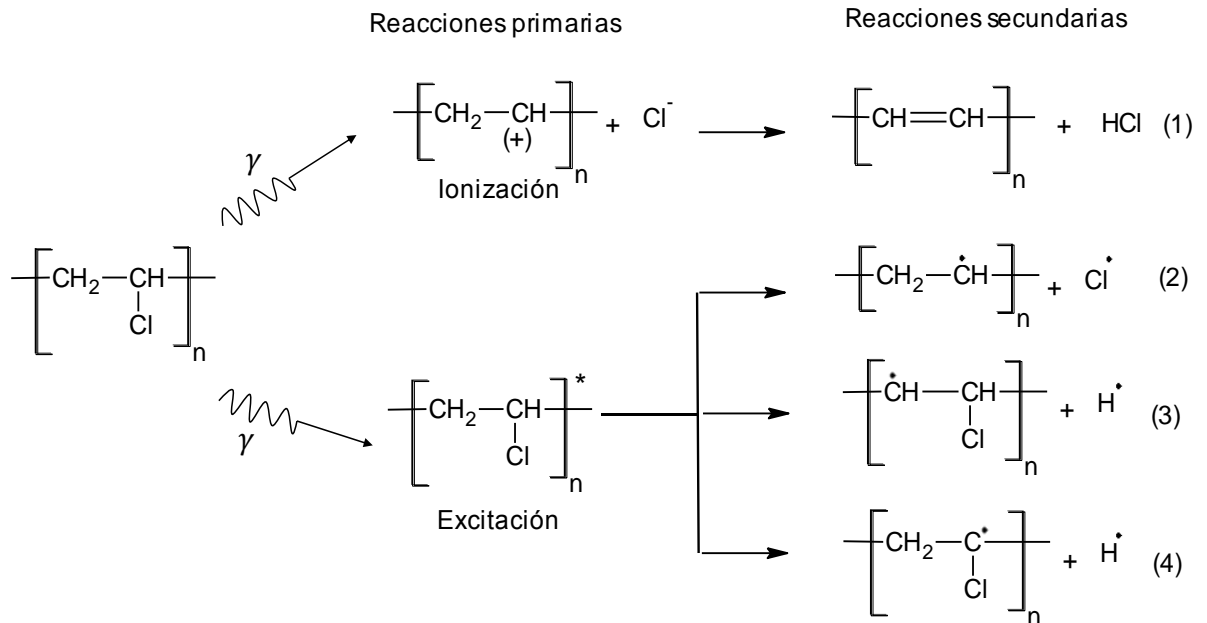


Figura 12. Interacción de la radiación gamma con el PVC

De las reacciones anteriormente expuestas la número (2) es la mayoritaria, ya que el radical cloro es más estable que el radical hidrógeno. Las reacciones de injerto tienen lugar a través del radical formado en la cadena principal del polímero; cuando se emplea el método de preirradiación oxidativa el que interactúa con el radical es el oxígeno formando enlaces peróxido e hidroperóxido para posteriormente romperse con la temperatura y dar lugar a la reacción en cadena para formar el injerto, el proceso se muestra en la Figura 13.³¹

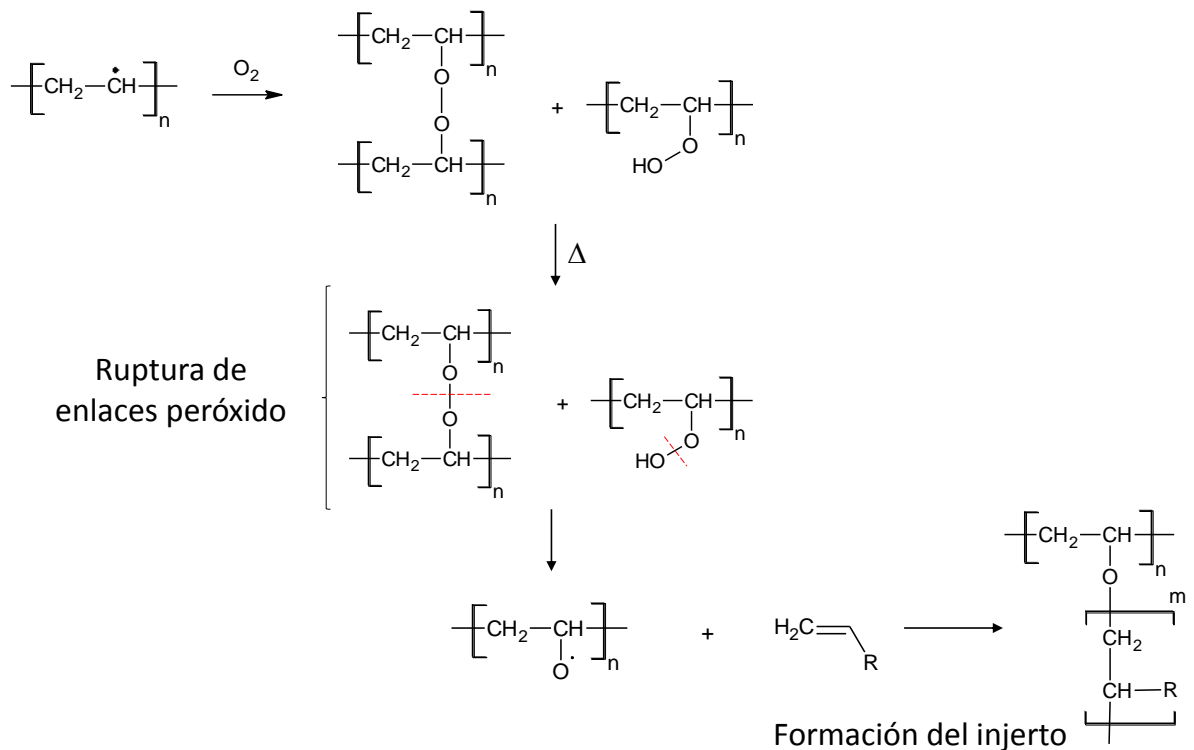


Figura 13. Método de preirradiación oxidativa en PVC

1.9. Características de la vancomicina y el ciprofloxacino

1.9.1. Vancomicina

La vancomicina es un fármaco de origen microbiano, conocido como un antibiótico tricíclicoglucopeptídico (ver Figura 14). Es producido por la bacteria *Amycolatopsis orientalis* y es usado para el tratamiento de infecciones bacterianas, eficaz contra diferentes tipos de bacterias gram-positivas. Es usado comúnmente para el tratamiento de infecciones en catéteres vasculares, especialmente cuando estas son causadas por organismos como *Staphylococci*, *Viridans streptococci*, *Coryne bacterium* y *Bacillus*. Este fármaco es una molécula hidrofílica de gran tamaño (PM:

1449.3 g/mol), que está disponible como medicamento genérico y se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, considerados como los medicamentos más efectivos y seguros primordiales en un sistema de salud.³²

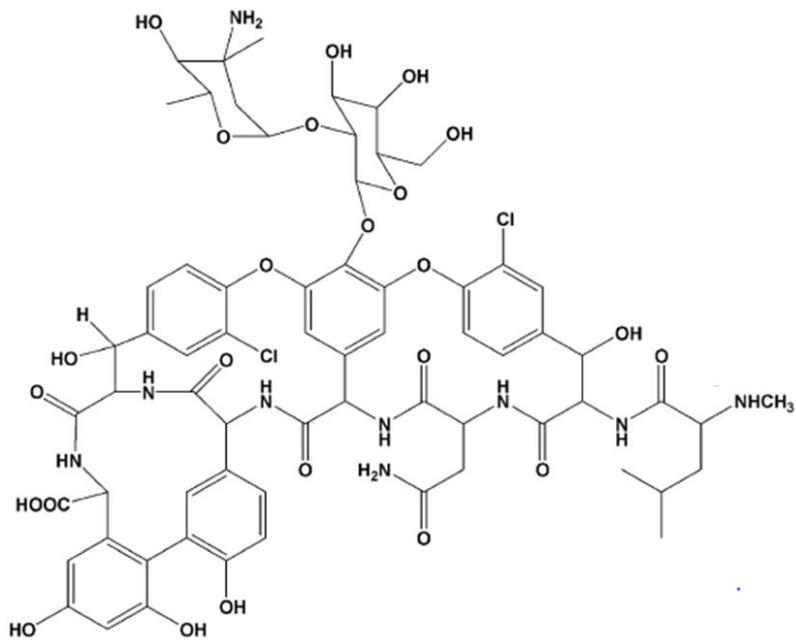


Figura 14. Estructura molecular de la vancomicina

Mecanismo de acción: todos los antibióticos glicopeptídicos, ejercen su función antibacteriana, inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias, debido a que se une fácilmente a las terminaciones D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras, desplazando al acarreador lipídico y evitando la polimerización, por inhibición de la transpeptidasa, enzima encargada de la formación de la pared celular. Lo que altera la permeabilidad de la pared celular e imposibilita la vida.³³

En la Tabla 1 se muestran las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) para diferentes bacterias.³³

Tabla 1. MIC de vancomicina

Microorganismo	MIC (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≤ 4
<i>Streptococci</i>	≤ 1
<i>Bacillus</i>	≤ 2
<i>Coryne bacterium</i>	<0.04 - 3.1
<i>Actinomyces</i>	5 - 10
<i>Clostridium</i>	0.4 - 6

1.9.2. Ciprofloxacino

Es un antibiótico de amplio espectro de la familia de las fluoroquinolonas. Tiene un peso molecular de 331.4 g/mol y contiene una estructura de anillos, con un fluoruro sustituido en la posición 6 y un ácido carboxílico en posición 3, propio de las quinolonas, en la Figura 15 se muestra su estructura. Este ataca bacterias tanto gram-negativas como gram-positivas, por lo que es ampliamente empleado para el tratamiento de diferentes infecciones, principalmente en la piel, las vías respiratorias y el tracto urinario.

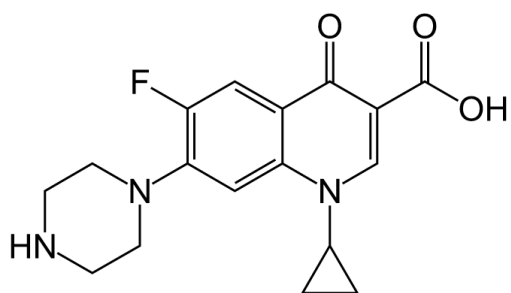


Figura 15. Estructura molecular del ciprofloxacino

Mecanismo de acción: los antibióticos tipo quinolona inhiben a las enzimas topoisomerasa II (girasa ADN) y topoisomerasa IV; las cuales son esenciales para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.³³

Este fármaco presenta alta actividad a bajas concentraciones, es especialmente empleado para atacar infecciones con *Escherichia coli* y varias especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* y *Neisseria*. En la Tabla 2 se presenta la MIC para algunos patógenos.³⁴

Tabla 2. MIC de ciprofloxacino

Organismo	MIC (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	0.004 – 0.015
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.250 – 2.000
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.004 – 0.030
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.001 – 0.008
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.250 – 1.000
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.120 – 0.500

1.10. Hinchamiento de polímeros

Al fenómeno del incremento en volumen por la adsorción de un líquido o de un gas, se le conoce como hinchamiento. Cuando un polímero se coloca en presencia de un líquido, este se difunde en el polímero, las pequeñas moléculas del solvente se posicionan entre las macromoléculas y las separan dilatando o hinchando la muestra, lo que resulta en una reducción de las fuerzas intermoleculares, y como consecuencia el material se hace más blando y dúctil. El hinchamiento puede considerarse como un proceso de disolución parcial, ya que solo hay una solubilidad limitada del polímero en el disolvente y suele ser mayor cuando las estructuras del polímero y el solvente son similares. La capacidad de los polímeros de absorber volúmenes grandes de disolventes tiene muchas aplicaciones, algunos llegan a presentar grados de hinchamiento superiores al 99% de su peso. Como por ejemplo los hidrogeles, los cuales son polímeros hidrofílicos, blandos, elásticos; que en presencia de agua se hinchan mientras que en estado deshidratado mantienen una

estructura propia de los polímeros sólidos, por lo que son usados en gran variedad de productos de higiene personal como pañales.³⁵

1.11. Técnicas de caracterización

1.11.1. Espectroscopía infrarroja (FTIR)

En este tipo de espectroscopía se estudia la interacción de la energía infrarroja con la materia, permitiendo la identificación y cuantificación de diferentes materiales. La interacción de la radiación infrarroja con la materia puede entenderse en términos de cambios en los dipolos moleculares asociados con vibraciones y rotaciones, por lo que las moléculas deben tener un dipolo eléctrico que cambie durante la vibración, para poder ser analizadas por esta técnica. Un espectro infrarrojo se obtiene comúnmente al pasar radiación infrarroja a través de una muestra y se determina qué fracción de la radiación incidente se absorbe en una energía particular. La energía a la que aparece un pico en un espectro de absorción corresponde a la frecuencia de la vibración de una parte de una molécula de muestra. A través de esta técnica, se logran identificar los grupos funcionales, lo que permite la caracterización. Sin embargo, si las moléculas están formadas por grupos funcionales similares las bandas pueden traslaparse. Por tanto, la identificación por IR no es inequívoca y como cualquier técnica es preferible confrontar la información con otras técnicas.³⁶

1.11.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica de análisis térmico que permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia, cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado, o cuando es calentada o enfriada a velocidad constante, en un intervalo de temperaturas. Permite determinar fenómenos de relajación estructural, determinación de temperaturas características de transformación o de transición tales como:

transición vítrea (Tg), cristalización, fusión, ebullición, sublimación, descomposición, entrecruzamientos y estabilidad térmica de los materiales.³⁷

1.11.3. Análisis termogravimétrico (TGA)

Es una técnica de análisis térmico en la que se lleva un registro continuo de la masa de una muestra, en una atmósfera controlada, en función de la temperatura o el tiempo. Se emplea para la determinación de estabilidad oxidativa y térmica; contenido de fibra, volátiles y humedad; cinéticas de descomposición y para análisis de composición cuando existen diferencias de estabilidad térmica en las partes que conforman la muestra.³⁸

1.11.4. Espectroscopía UV-Vis

Esta es una de las técnicas espectroscópicas más amplia y frecuentemente empleadas en el análisis químico, estudia la interacción de radiación electromagnética de relativamente alta energía, en el rango de 10 a 750 nm, el cual incluye la región del ultravioleta y el visible, con la materia. Esta energía es suficiente para transferir electrones de los orbitales de enlace a orbitales de anti enlace, creando un estado excitado, el cual posteriormente libera su energía por las diferentes formas de dispersión como reacción química, emisión de luz (fluorescencia o fosforescencia) o en forma de calor. El equipo registra la energía absorbida para llevar a cabo la transferencia de electrones, dicha energía está relacionada con la longitud de onda de radiación requerida para causar una transición electrónica que se muestra como un máximo en el espectro obtenido.³⁸

La base de la espectroscopía UV-Vis consiste en medir la intensidad del color (o de la radiación absorbida en UV) a una longitud de onda específica comparándola con soluciones de concentración conocida (soluciones estándar) que contengan la misma especie absorbente. Para tener esta relación se emplea la Ley de Beer, la cual establece que para una misma especie absorbente en una celda de espesor

constante, la absorbancia es directamente proporcional a la concentración, matemáticamente:

$$A = \epsilon bc$$

Donde: ϵ es la constante de absorción molar, b es la longitud de la celda y c es la concentración.

1.11.5. Ángulo de contacto

El ángulo de contacto es una técnica analítica que permite observar la interacción entre un líquido y una superficie sólida. Se refiere al ángulo que forma la superficie del líquido al entrar en contacto con el sólido. El cual depende principalmente de la relación que existe entre las fuerzas adhesivas que se forman entre el líquido y el sólido y las fuerzas cohesivas del líquido. Por ejemplo, una gota de agua se adhiere

a cierto material si sus moléculas y las moléculas de agua experimentan una atracción entre ellas superior a la fuerza de cohesión del agua. En ambos casos las fuerzas de atracción se refieren a las interacciones intermoleculares de los materiales. Cuando las moléculas líquidas son fuertemente atraídas por las moléculas sólidas, la gota se extiende sobre la superficie sólida, lo que corresponde a un ángulo de contacto menor a 90° , por lo contrario si las fuerzas de cohesión son mayores, el ángulo tendrá un valor mayor a 90° (ver Figura 16). Se emplea para medir el grado de interacción de un material sólido con el agua, es decir, su hidrofiliidad o hidrofobicidad.³⁹

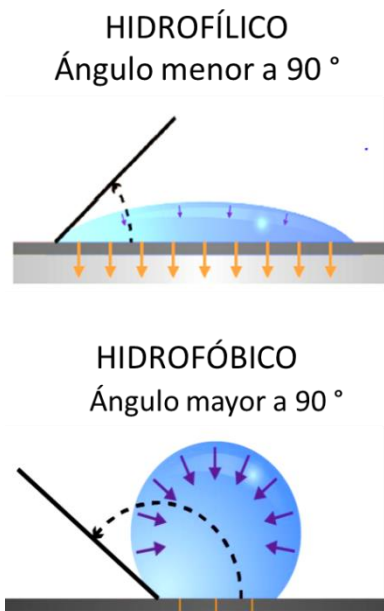


Figura 16. Ángulo de contacto

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Modificar mediante radiación gamma, la superficie de catéteres de PVC con un injerto binario en dos pasos de NIPAAm y 4VP, [PVC-g-NIPAAm]-g-4VP para la carga y liberación de fármacos.

2.2. Objetivos Específicos

- Síntesis del copolímero de injerto PVC-g-NIPAAm por preirradiación oxidativa variando la dosis aplicada.
- Síntesis del copolímero de injerto [PVC-g-NIPAAm]-g-4VP estudiando el efecto del solvente, la dosis, la concentración y el contenido de primer injerto.
- Caracterización y análisis de los productos por FTIR, DSC, TGA, hinchamiento límite, LCST, pH crítico y ángulo de contacto.
- Estudios de carga y cesión de vancomicina y ciprofloxacino.

3. HIPOTESIS

La modificación de matrices poliméricas de PVC con un injerto binario de NIPAAm y 4VP (polímeros termo y pH sensibles, respectivamente) dará lugar a la formación de un material de respuesta dual con mayor hidrofiliidad que incrementará la carga de fármacos y permitirá su liberación en condiciones similares a las fisiológicas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Reactivos y disolventes

Catéteres de PVC de Spectra Hardware Inc., los monómeros precursores NIPAAm (97%) y 4VP (95%) fueron adquiridos de Aldrich Co de Aldrich EE. UU. Fuente de cobalto 60 (^{60}Co Gammabeam 651-PT) con una actividad de 2.35×10^{15} Bq, del Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM. Los disolventes (metanol, tolueno, hexano) fueron adquiridos de Bayer (México). Se emplearon como fármacos modelo ciprofloxacino y clorhidrato de vancomicina de Fagron Ibérica S.A.U de España.

4.2. Purificación de monómeros

4.2.1. Tratamiento del NIPAAm

Para la purificación del NIPAAm se realizó su recristalización por cambio de polaridad y enfriamiento. Para lo cual, 20 g de monómero se disolvieron en 40 mL de tolueno (solvente afín), agitando con calentamiento a 40-50 °C hasta la disolución completa, dando la formación de una disolución saturada. Posteriormente, se agregaron 80 mL de hexano a 5 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La solución saturada se enfrió lentamente a 0 °C por debajo del punto de fusión del monómero (63 °C) dando lugar a la recristalización. Los cristales se separaron por filtración al vacío y se secaron en estufa de vacío a 30 °C durante 12 horas, hasta peso constante. Finalmente, el monómero puro se almacenó en refrigeración.

4.2.2. Tratamiento a la 4VP

El monómero se purificó por destilación a presión reducida, empleando el sistema que se muestra en la Figura 17. 60 mL de compuesto fueron colocados en un matraz fondo redondo (1) y calentados a presión reducida hasta ebullición (35 °C), la 4VP destilada se recolectó (2). El monómero puro se almacenó en refrigeración protegido de la luz.

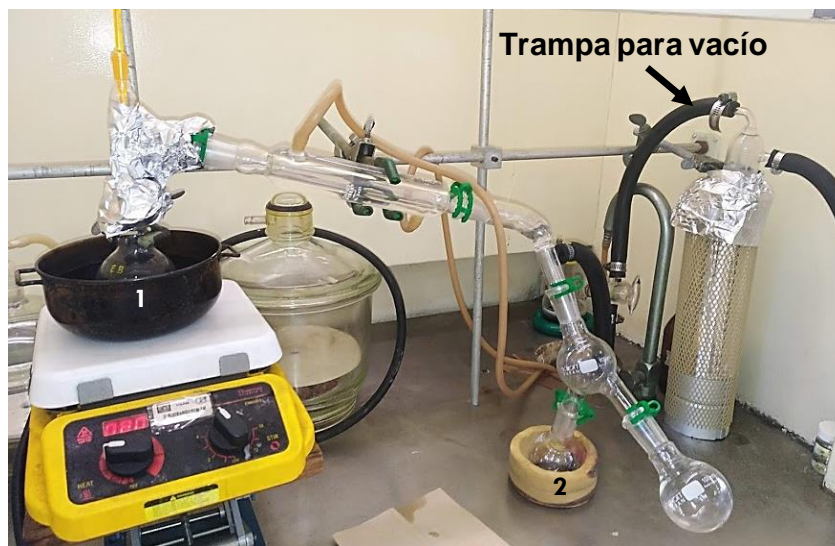


Figura 17. Montaje para destilación a presión reducida de 4VP

4.3. Síntesis de PVC-g-NIPAAm por preirradiación oxidativa

Catéteres de 6 cm previamente lavados con metanol y secados 24 h a 60 °C fueron pesados y colocados en ampollas de vidrio, las cuales se irradiaron a diferentes dosis 5, 10, 15, 20 y 25 kGy en presencia de aire. Posteriormente, se les agregaron 10 mL de solución acuosa 1M de NIPAAm, se eliminó el oxígeno por desplazamiento de aire con burbujeo de argón durante 15 minutos. Las muestras fueron selladas y calentadas en un baño maría a 70 °C durante 12 horas. Finalmente, se lavaron con metanol para retirar residuos de homopolímero y monómero no injertado, se secaron 12 h a 60 °C, y se calculó el porcentaje de injerto siguiendo la ecuación 1, en la Figura 18 se muestra el proceso. Las medidas se realizaron cinco veces.

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

Donde:- W_f : peso de la muestra injertada (g)- W_i : peso inicial de la muestra (g)

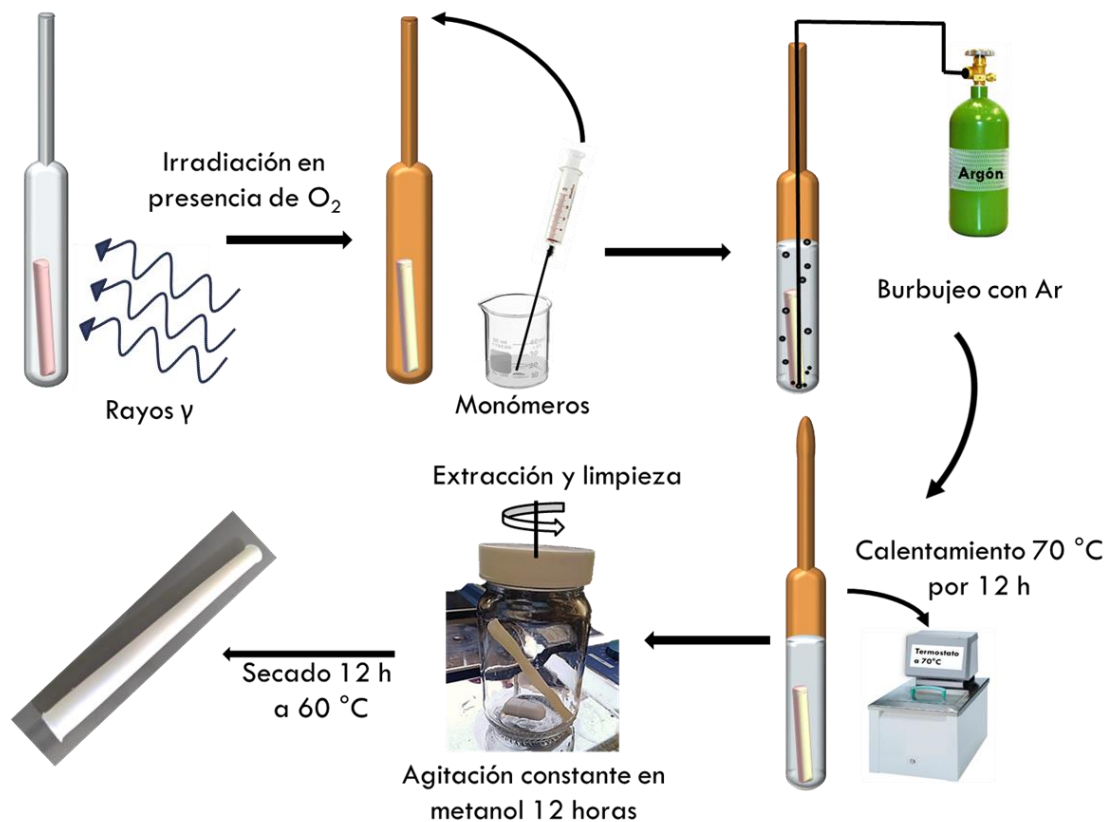


Figura 18. Proceso experimental para la síntesis de PVC-g-NIPAAm por el método de preirradiación oxidativa

4.4. Síntesis de (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP por método directo

Una muestra de PVC-g-NIPAAm de aproximadamente 1 cm se colocó en una ampolla de vidrio, se agregó la solución de $H_2O/MeOH$ y 4VP, se eliminó el oxígeno por desplazamiento de aire con burbujeo de argón durante 10 minutos. La ampolla sellada se mantuvo a $5\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas y finalmente se irradió empleando radiación gamma. Los catéteres injertados se extrajeron y limpiaron con metanol. Por último, las muestras se secaron 12 h a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se calculó el porcentaje de injerto utilizando la ecuación 1, en la Figura 19, se ilustra el procedimiento. Las muestras se realizaron por duplicado.

4.4.1. Efecto del disolvente

Para el estudio del efecto que tiene el solvente sobre el rendimiento del injerto, se realizaron pruebas en diferentes solventes: agua, metanol y tolueno. Posteriormente, se varió la relación agua: metanol en el disolvente: (20:80), (30:70), (40:60), (50:50), (60:40), (70:30) y (80:20), con una concentración de 50% v/v. 4VP y una dosis de 15 kGy.

4.4.2. Efecto del porcentaje del primer injerto

El catéter testigo y modificados con diferente porcentaje del primer injerto: 14 ± 4 , 27 ± 3 y 41 ± 5 %, fueron utilizados para el segundo paso de la síntesis empleando las mismas condiciones de reacción: concentración de 50% v/v. de 4VP con agua:metanol (1:1) como solvente y dosis de 15 kGy.

4.4.3. Efecto de la concentración de 4VP

El efecto de la concentración se estudió en el catéter testigo y en catéteres con diferente contenido de NIPAAm (14 ± 4 y 41 ± 5 %), en cada caso se varió la concentración de 4VP: 20, 30, 40, 50, 60 y 70 % v/v., en agua:metanol (1:1) a una dosis de 15 kGy.

4.4.4. Efecto de la dosis

Muestras de PVC y PVC-g-NIPAAm con 14 ± 4 y 41 ± 5 % de injerto, se irradiaron a 5, 10, 15, 20 y 25 kGy, a una concentración de 50% v/v. 4VP en solución agua:metanol (1:1).



Figura 19.Proceso experimental para la síntesis de (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP y PVC-g-4VP por el método de directo.

4.5. Propiedades físico-químicas

4.5.1. Hinchamiento límite

Una muestra seca se pesó y colocó en un vaso con agua destilada a 25 °C. La muestra se retiró del vaso, se eliminó el agua excedente y se pesó, cada 15 minutos durante las primeras dos horas y después cada 4 horas durante 12 horas y finalmente cada 12 hasta completar 48 h, el análisis se realizó por triplicado. El porcentaje de hinchamiento (H %) se determinó utilizando la ecuación 2.

$$H (\%) = \frac{(W_2 - W_1) * 100}{W_1} \quad Ec. (2)$$

Donde:

- W_2 : peso de la muestra después de hinchar
- W_1 : peso inicial de la muestra

4.5.2. LCST

Se pesó la muestra seca y se colocó en un vaso con agua destilada, se varió la temperatura de 5 a 60 °C, utilizando un baño de agua. La muestra se mantuvo en el baño durante 24 h para cada temperatura, después de lo cual se retiró el exceso de agua y se determinó el porcentaje de hinchamiento empleando la ecuación 2.

4.5.3. pH crítico

Se prepararon soluciones amortiguadoras de fosfatos de pH: 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Se pesó la muestra seca y se adicionó la primera solución, manteniendo a 25 °C durante 24 h, posteriormente se retiró el exceso de solución y se calculó el porcentaje de hinchamiento con la Ec. 2, el mismo procedimiento fue utilizado con las demás soluciones.

Preparación de soluciones amortiguadoras: se realizaron dos soluciones base. La primera (solución I) fue una solución ácida de ácido bórico 0.2 M y ácido cítrico 0.05 M y la segunda (solución II) una solución básica de ortofosfato trisódico dodecahidratado ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 0.1 M. Las cuales se mezclaron en diferentes proporciones dependiendo del pH deseado, en el anexo 1 se muestran las cantidades a emplear.

4.6. Caracterización instrumental

4.6.1. Espectroscopía infrarroja

El catéter de PVC testigo y los catéteres modificados se analizaron por espectroscopía FTIR en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 (Perkin Elmer Cetus Instruments, Norwalk, CT) con 16 escaneos, en el módulo de ATR.

4.6.2. Calorimetría diferencial de barrido

El análisis se realizó en un calorímetro diferencial de barrido (DSC) 2010 de TA Instruments, USA. Para lo cual se pesaron de 6 a 10 mg de la muestra, previamente secada a 40 °C en estufa de vacío durante 16 horas (con el fin de eliminar la humedad de la muestra), en charolas de aluminio que se sellaron a presión. La capsula sellada se colocó en el equipo junto con la referencia (charola vacía) y se aplicó una rampa de calentamiento de 10 °C/min en el rango de 25 a 200 °C en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se dejó enfriar y se realizó una segunda corrida con una rampa de calentamiento de 10 °C/min en el rango de 25 a 200 °C.

4.6.3. Termogravimetría

La muestra a analizar se secó a 40 °C en estufa de vacío durante 16 horas (con el fin de eliminar la humedad de la muestra). Después, se colocaron aproximadamente 10 mg de muestra en la charola de platino del equipo y se realizó la medida empleando una rampa de calentamiento de 10 °C/min desde 30 a 600 °C en atmósfera de nitrógeno. El equipo utilizado fue el TGA Q50 de TA Instruments USA.

4.6.4. Ángulo de contacto

El grado de mojabilidad fue estudiado utilizando un goniómetro DSA 100 Krüss GmbH, Germany, mediante el método de gota en reposo. Para lo cual, los catéteres fueron partidos, aplanados, empleando placas de vidrio como se muestra en la Figura 20, y secados a 40 °C en estufa de vacío durante 16 horas. Para la determinación se depositó una gota de agua destilada sobre la superficie plana, y

se midió el ángulo que se forma entre la superficie y el líquido, todas las medidas fueron realizadas cuatro veces.



Figura 20. Tratamiento de las muestras para ángulo de contacto

4.7. Carga de fármacos

4.7.1. Carga de vancomicina

Muestras de aproximadamente 100 mg de catéteres modificados (PVC-g-NIPAAm y (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP) así como el testigo (catéter sin injerto), se colocaron en frascos ámbar con 4 mL de solución acuosa de vancomicina a una concentración de 0.2 mg/mL, en agitación constante a 20 °C, durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se extrajeron las muestras y se determinó la cantidad de fármaco cargado al medir la diferencia de absorbancia entre la solución inicial y la final del fármaco a una longitud de onda de 275 nm. Para dicha determinación, se empleó un espectrofotómetro marca SPECORD 200 PLUS de Analytikjena (Germany). Las muestras fueron extraídas y secadas en estufa de vacío a 25 °C durante 24 horas.

Se realizó el procedimiento anterior variando la concentración de la solución del fármaco utilizando concentraciones de 0.2, 1 y 2 mg/mL; por otra parte, se estudió

el efecto de la temperatura en la carga del fármaco, para lo cual se utilizaron las siguientes temperaturas: 5 y 20 °C.

Curva de calibración: Con el objetivo de realizar una cuantificación lo más acertada posible, se realizó una curva de calibración a 275 nm, para lo cual se prepararon soluciones de vancomicina de diversas concentraciones 0.0, 2.4, 4.8, 7.2, 9.6, 14.1, 18.8 y 24.0 µg/mL; las mediciones se realizaron por triplicado y a temperatura ambiente, utilizando agua destilada como disolvente.

4.7.2. Carga de ciprofloxacino

Muestras de aproximadamente 100 mg de catéteres modificados (PVC-g-NIPAAm-g-4VP y (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP) así como el testigo (catéter sin injerto), se colocaron en frascos ámbar con 4 mL de solución acuosa de ciprofloxacino a una concentración de 0.012 mg/mL, en agitación constante a 20 °C, durante 48 horas. El proceso de cuantificación de fármaco cargado se desarrolló de forma similar a la sección 4.8.1, variando únicamente la longitud de onda de medición el cual fue a 270 nm. Transcurrido el tiempo, se extrajeron las muestras y se secaron en estufa de vacío a 25 °C durante 24 horas.

Curva de calibración: para la cuantificación se realizó una curva de calibración a 270 nm, para lo cual se prepararon soluciones de ciprofloxacino de las siguientes concentraciones 0.0, 1.2, 2.4, 4.8, 7.2, 9.6 y 12.0 µg/mL,. Las mediciones se realizaron por triplicado, utilizando agua destilada como disolvente

4.8. Liberación de fármaco

4.8.1. Liberación de vancomicina

Las muestras de PVC-g-NIPAAm/vancomicina y (PVC-g-NIPAAm)-4VP/vancomicina se depositaron en frascos ámbar que contenían 5 mL de solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 y a 37 °C y con agitación constante. Se realizó el seguimiento a la liberación acumulativa del fármaco, se realizaron mediciones

después de 1, 2, 4, 6, 9, 24, 36 y 48 horas de agitación, a 275 nm en el espectrofotómetro UV-vis. Las mediciones se realizaron por triplicado.

Curva de calibración: para la cuantificación se realizó una curva de calibración, para lo cual se prepararon soluciones acuosas de concentraciones 0.0, 0.5, 1.0, 3.0, 5.0, 7.0, 10.0, 30.0, 50.0, 70.0 y 100.0 µg/mL. Las mediciones se realizaron por triplicado y a la misma longitud de onda.

4.8.2. Liberación de ciprofloxacino

Muestras de PVC-g-NIPAAm/ciprofloxacino y (PVC-g-NIPAAm)-4VP/ciprofloxacino se depositaron en frascos ámbar que contenían 5 mL de solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 y a 37 °C en agitación constante. Se realizó el seguimiento a la liberación acumulativa tomando mediciones a 1, 2, 4, 6, 9, 24, 36 y 48 horas, a 270 nm en el espectrofotómetro UV-vis.

Curva de calibración: para la cuantificación se realizó una curva de calibración, para lo cual se prepararon soluciones de concentraciones 0.0, 0.12, 0.24, 0.48, 0.72, 0.96 y 1.20 µg/mL, mismas que se analizaron a 270 nm. Las mediciones se realizaron por triplicado.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Síntesis de PVC-g-NIPAAm por preirradiación oxidativa

Los catéteres de PVC fueron modificados con NIPAAm utilizando el método de preirradiación oxidativa, el estudio de cómo la concentración, el tiempo y la temperatura influyen en este proceso fue realizado por Arenas, et al. en 2007. Con base en los resultados mostrados en el trabajo de Arenas, se realizó el estudio del efecto de la dosis a valores menores a los 30 kGy utilizando las condiciones óptimas encontradas: concentración de monómero de 1M de NIPAAm en agua destilada, 12 horas de reacción a 70 °C y eliminación de oxígeno por desplazamiento de aire con argón por 15 minutos.³¹ No se utilizaron dosis mayores, ya que el porcentaje de injerto logrado no modifica en gran medida la apariencia del catéter (menor al 50%), además se ha reportado que las propiedades mecánicas del PVC no varían significativamente al ser irradiado a dosis menores o iguales a 25 kGy.⁴⁰ Se utilizó el método de preirradiación oxidativa, ya que permite una disminución en la formación de homopolímero durante la reacción. Al utilizar agua como solvente la reacción está gobernada por los radicales formados durante su radiólisis ($H\cdot$, $OH\cdot$, e^-_{aq}) que en el método directo se encontrarían en gran cantidad resultando en un alto grado de homopolimerización.⁴¹

En la Figura 21 se muestran los resultados obtenidos, se aprecia un aumento de tendencia exponencial del porcentaje de injerto a medida que aumenta la dosis, debido a que en principio a mayor dosis hay una mayor formación de peróxidos e hidroperóxidos en la superficie, incrementando la cantidad de radicales formados y los puntos reactivos en el sustrato. De cada punto de la curva se realizaron cuatro repeticiones, obteniéndose desviaciones estándar de aproximadamente 5% de injerto, lo cual es aceptable para este tipo de experimentos donde hay tantas variables implicadas, Tabla 3.

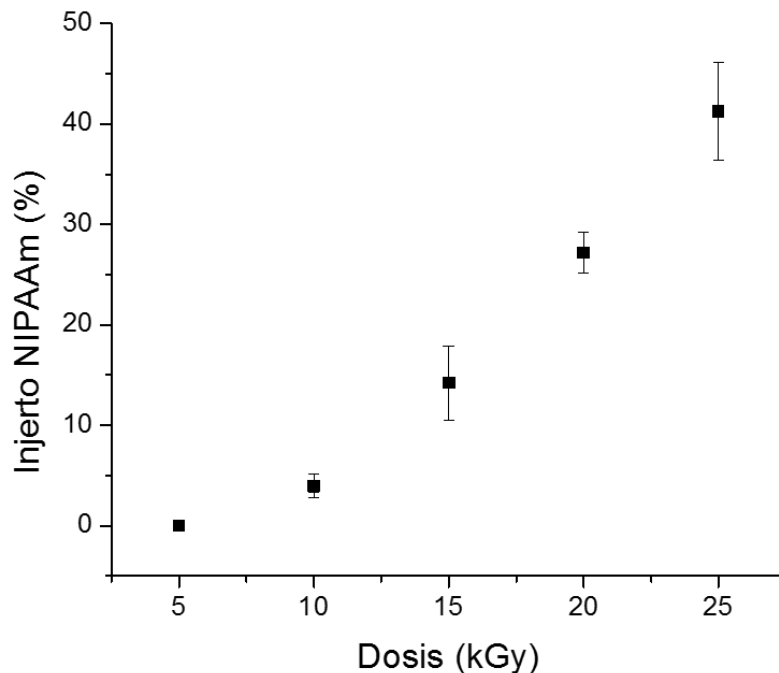


Figura 21. Efecto de la dosis. Condiciones: 1M de NIPAAm, 12 h a 70 °C.

Tabla 3. Efecto de la dosis en la síntesis de PVC-g-NIPAAm

Dosis (kGy)	Injerto NIPAAm (%)
5	3 ± 1
10	6 ± 3
15	14 ± 4
20	27 ± 3
25	41 ± 5

En la sección 1.8 se muestran las reacciones que tienen lugar cuando se irradian matrices de PVC con radiación gamma por el método de preirradiación oxidativa (ver Figuras 12 y 13). Al final del proceso se tienen radicales peróxido e hidropéroxido que reaccionan con el enlace vinílico del monómero de NIPAAm para dar inicio a la reacción en cadena y la formación del polímero injerto, tal como se muestra en la Figura 22.

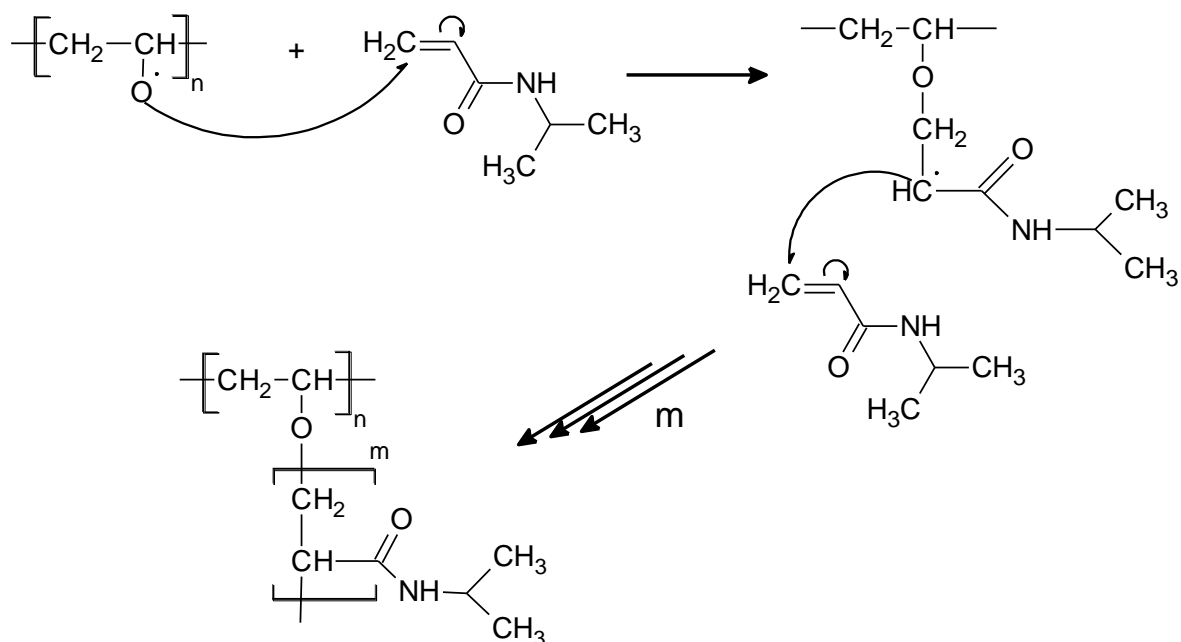


Figura 22. Preirradiación oxidativa para la formación de PVC-g-NIPAAm

5.2. Caracterización de injerto PVC-g-NIPAAm: Hinchamiento límite y LCST

Se realizó el ensayo de hinchamiento límite y de temperatura crítica para catéteres con distinto porcentaje de modificación, PVC-g-NIPAAm ($3\pm 1\%$), PVC-g-NIPAAm ($6\pm 3\%$), PVC-g-NIPAAm ($14\pm 4\%$), PVC-g-NIPAAm ($27\pm 3\%$) y PVC-g-NIPAAm ($41\pm 5\%$) así como para una muestra de PVC testigo.

5.2.1. Hinchamiento límite

En la Figura 23 se presentan los resultados de hinchamiento límite. Se observa un tiempo de hinchamiento límite de 24 horas para todas las muestras, excepto el PVC testigo que no presenta hinchamiento después de 48 horas y la muestra PVC-g-NIPAAm ($3\pm 1\%$), la cual muestra un hinchamiento máximo de aproximadamente 1%, una hora después de estar en contacto con el agua. Las demás muestras presentan un incremento en el porcentaje de hinchamiento proporcional con el porcentaje de injerto como se muestra en la Tabla 4.

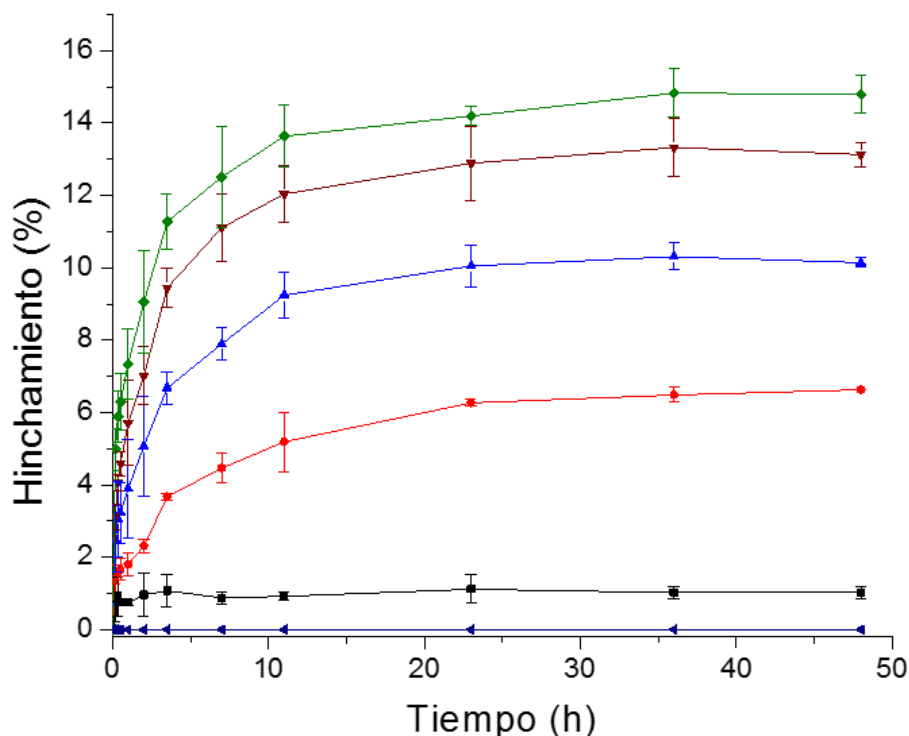


Figura 23. Hinchamiento límite: (◄) PVC testigo, (■) PVC-g-NIPAAm (3±1%), (●) PVC-g-NIPAAm (6±3%), (▲) PVC-g-NIPAAm (14±4%), (▼) PVC-g-NIPAAm (27±3%) y (◆) PVC-g-NIPAAm (41±5%). Condiciones: 25 °C en agua destilada.

5.2.2. LCST y termosensibilidad

La LCST es una propiedad característica de polímeros termosensibles, para el NIPAAm como homopolímero se presenta en el rango de 28 – 33 °C, al injertarse sobre el PVC forma un copolímero, el cual muestra una LCST que varía con el porcentaje de injerto. Bajos porcentajes de injerto muestran T_c más elevadas; sin embargo el injerto con 41% de NIPAAm tiene una LCST de 28 °C cercana a la del NIPAAm. Por otra parte el PVC testigo no presenta esta propiedad (ver Figura 24). El polímero de injerto PVC-g-NIPAAm, presenta grupos éter que aumentan la hidrofiliidad por lo que se requiere mayor energía para que se dé la transición de bobina abierta a globular. Sin embargo, a medida que el injerto aumenta y las cadenas de NIPAAm son más largas y su comportamiento predomina sobre la interacción con la matriz de PVC.

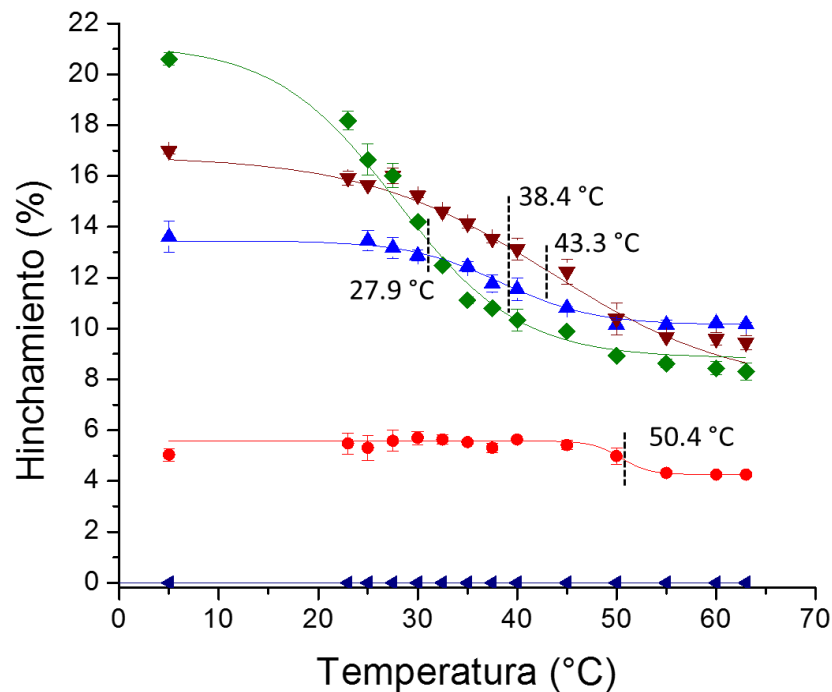


Figura 24. LCST: (◀) PVC, (●) PVC-g-NIPAAm (6±3%), (▲) PVC-g-NIPAAm (14±4%), (▼) PVC-g-NIPAAm (27±3%) y (◆) PVC-g-NIPAAm (41±5%). Condiciones: Agua destilada y 24 horas de hinchamiento.

La termosensibilidad es una medida del grado de cambio que se presenta en el hinchamiento al ocurrir la transición. Se define como la razón entre el porcentaje de hinchamiento antes y después de la LCST. En este caso se tomaron los porcentajes de hinchamiento a 23 y 60 °C, en la Tabla 4 se muestran los resultados, donde se observa que la termosensibilidad aumenta con el grado de injerto.

Tabla 4. Caracterización de injerto PVC-g-NIPAAm: Hinchamiento límite, LCST y termosensibilidad

Muestra	Hinchamiento (%)	LCST (°C)	Termosensibilidad
PVC testigo	0	No aplica	No aplica
PVC-g-NIPAAm (6±3%)	6.3 ± 0.1	50.4	1.3
PVC-g-NIPAAm(14±4%)	10.1 ± 0.6	38.4	1.3
PVC-g-NIPAAm (27±3%)	12.9 ± 1.0	43.3	1.7
PVC-g-NIPAAm (41±5%)	14.4 ± 0.6	27.9	2.2

5.3. Síntesis de [PVC-g-NIPAAm]-g-4VP por método directo

El método directo es el más sencillo y para la 4VP permite porcentajes de injertos altos con baja formación de homopolímero, lo que indica que el rendimiento radioquímico de la 4VP monómero es menor que del sustrato. Se realizó el injerto en dos pasos para sintetizar un injerto binario de respuesta dual que permitiera una liberación controlada de fármaco. Las muestras se dejaron hinchar 12 horas en la solución monomérica de 4VP a 20 °C, para impulsar la formación de cadenas interpenetradas y mejorar la homogeneidad del sistema. Se espera que la superficie del catéter este compuesta principalmente por 4VP. Se empleó el método directo para disminuir el entrecruzamiento de las cadenas de primer injerto debido a la radiación.

Al someter la matriz de PVC-g-NIPAAm a irradiación en un disolvente, ya sea por efecto de la radiación o por reacciones con especies radicales formadas en el solvente, se generan radicales sobre la superficie polimérica los cuales reaccionan con el monómero para formar el injerto o entre ellos para entrecruzarse. Se pueden generar radicales sobre el PVC (ver Figura 12) o sobre el NIPAAm injertado como se muestra en la Figura 25,⁴² debido a lo cual el material binario tendrá 4VP en forma de copolímero con NIPAAm y homopolímero, en la Figura 26 se presenta un esquema.

Las condiciones a las que se realiza el proceso de injerto como disolvente, concentración de primer injerto, dosis y concentración de monómero, influyen significativamente en el grado de injerto. En las siguientes secciones se discute el efecto de cada una en la formación del sistema binario, para lo cual se probaron muestras de PVC, PVC-g-NIPAAm (14±4%) y PVC-g-NIPAAm (41±5%).

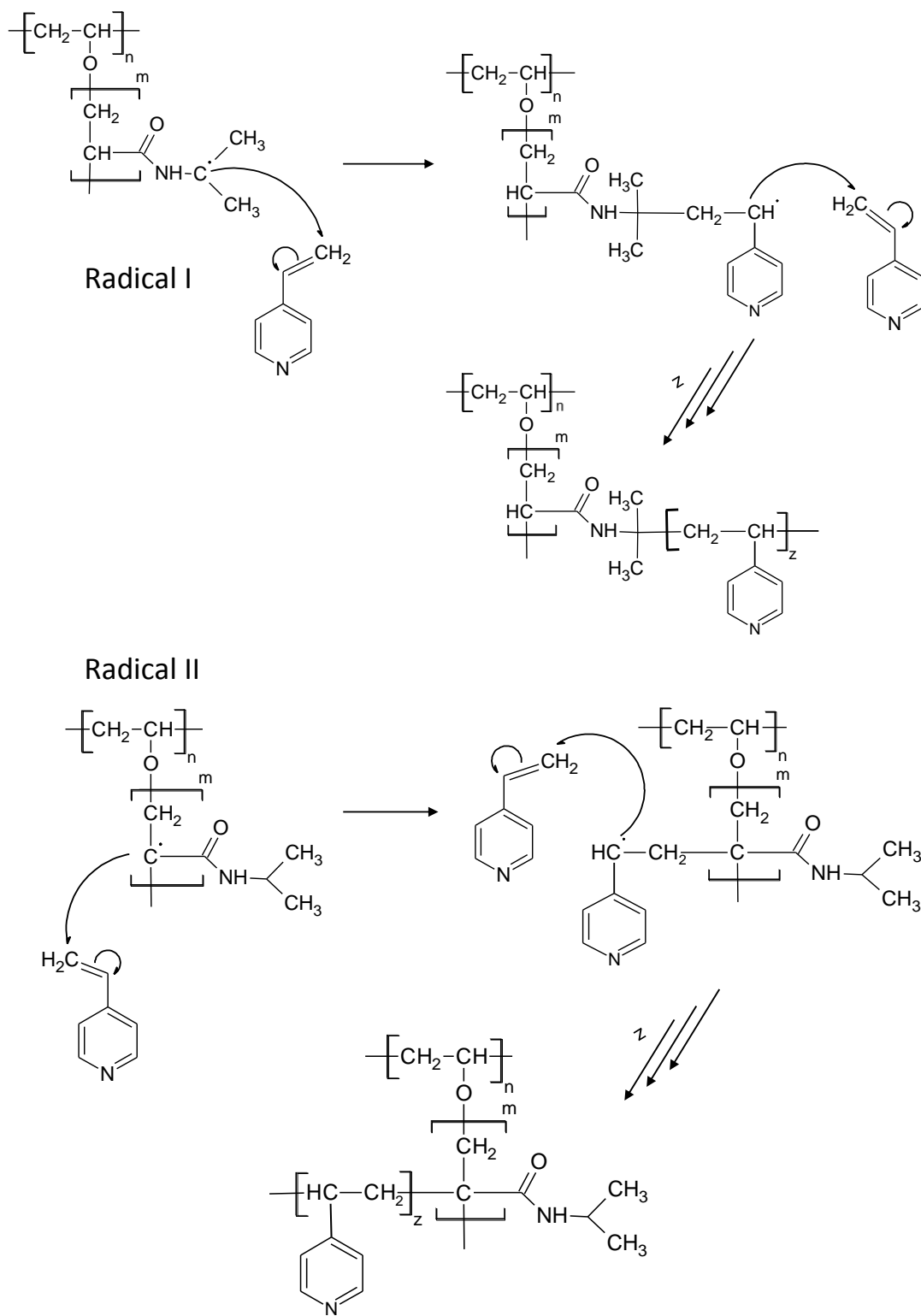


Figura 25. Radicales formados en NIPAAm y polimerización de 4VP como segundo injerto

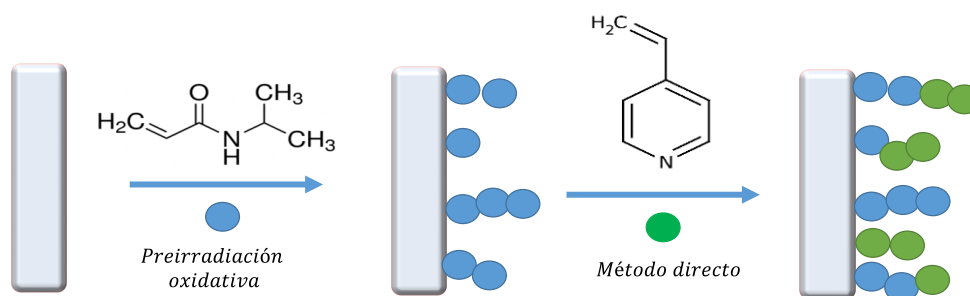


Figura 26. Modificación superficial de catéteres de PVC con un injerto binario de respuesta dual: NIPAAm-4VP.

5.3.1. Efecto del disolvente

El disolvente tiene un papel importante durante la formación de injertos utilizando radiación gamma. Este debe ser compatible con el monómero y el sustrato para permitir su interacción. Un disolvente afín al sustrato provoca la apertura de las cadenas del polímero mejorando la accesibilidad del monómero a los sitios de unión, logrando altos porcentajes de injerto. Mientras que un disolvente poco afín probablemente conduzca a un injerto superficial, debido a la reducción en la difusión del monómero, lo que conlleva a bajos porcentajes de injerto.

Con el fin de determinar el mejor disolvente para la síntesis del injerto binario, se probó con disolventes de diferentes polaridades hexano, tolueno, metanol y agua. Las condiciones empleadas fueron: dosis de 20 kGy, 50% vol. de 4VP, 41% de primer injerto (NIPAAm), eliminación de oxígeno por desplazamiento de aire con argón durante 10 min para la muestra con agua y desgasificación con ciclos de congelación – descongelación para las demás. En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 5. Efecto del disolvente

Disolvente	Injerto (%)
Hexano	Disolución del catéter
Tolueno	Disolución del catéter
Metanol	1
Agua	65

El PVC es un polímero hidrofóbico que se hincha fácilmente en solventes del mismo tipo como hexano y tolueno, al ser expuesto a la radiación se presenta la disolución, pese a que la muestra PVC-g-NIPAAm (41%) es un poco más hidrofílica predomina este comportamiento. La prueba en metanol presentó bajo rendimiento de injerto, sin embargo el catéter mantuvo su estructura, al utilizar agua como disolvente aunque se obtuvo un injerto alto no era homogéneo, posiblemente porque la 4VP monómero no es soluble en agua. La diferencia en el rendimiento del injerto se puede atribuir a una mayor formación de radicales durante la radiólisis del agua en relación a la radiólisis del metanol.

Para compensar las dificultades mostradas se varió el disolvente como una relación agua:metanol. En la Figura 27 se muestran los resultados de porcentaje de injerto de 4VP, para muestras con diferentes porcentajes de primer injerto [(14±4%) y (41±5%)], y PVC puro.

A medida que aumenta el porcentaje de injerto la superficie es más afín al disolvente por lo que su grado de injerto es mayor [PVC < PVC-g-NIPAAm (14±4%) < PVC-g-NIPAAm (41±5%)]. En la muestra PVC-g-NIPAAm (41±5%) se observa un máximo de injerto con 30% de metanol para posteriormente disminuir al aumentar el contenido de metanol, debido a la afinidad entre las cadenas superficiales de NIPAAm y el agua y la poca compatibilidad de la 4VP con esta; al aumentar el contenido de metanol hay una separación en la interfaz, donde la 4VP se encuentra concentrada en el metanol y las cadenas están interactuando mayoritariamente con el agua que tiene baja concentración del monómero. La muestra de PVC-g-NIPAAm (14±4%) muestra un comportamiento similar al anterior pero más débil debido a su composición. Finalmente, el PVC testigo presenta mayor injerto a medida que aumenta el porcentaje de metanol debido a una mayor interacción con este.

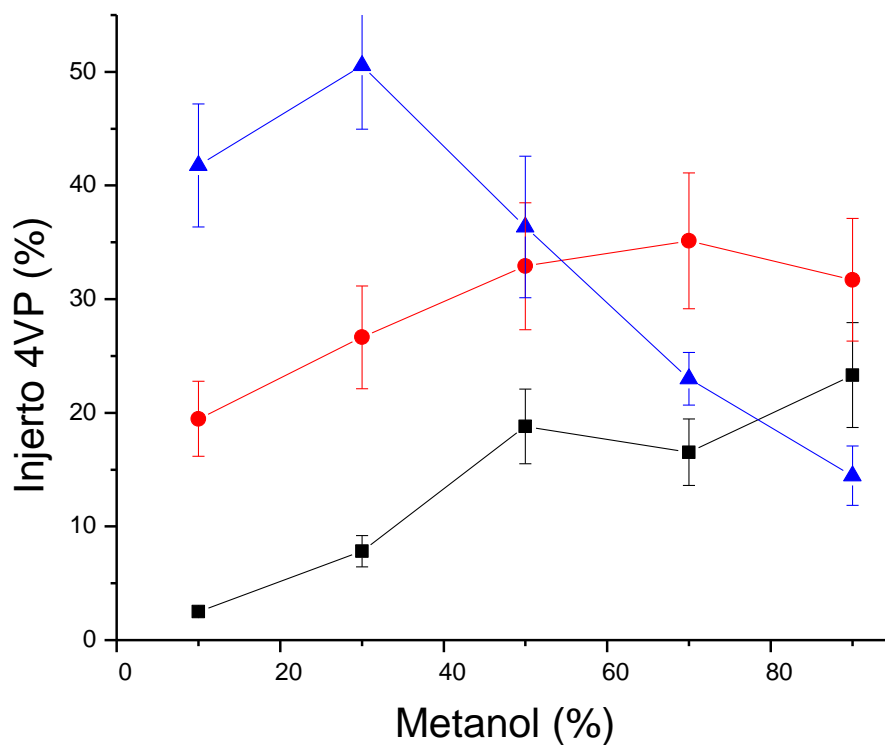


Figura 27. Efecto del porcentaje de disolvente (■) PVC, (●) PVC-g-NIPAAm (14±4%) y (▲) PVC-g-NIPAAm (41±5%). Condiciones: 15 kGy, 10 min argón, 50% v/v 4VP, 12h hincharlo

Se decidió que el mejor disolvente para estos sistemas era una mezcla agua: metanol (1:1), ya que presenta rendimientos deseados entre 15 y 35%. Adicionalmente, disminuye la evaporación de solvente al hacer el desplazamiento de aire con argón y favorece el empleo de sustancias no contaminantes y de menor costo.

5.3.2. Efecto de la cantidad de primer injerto

El primer injerto modifica las características de la superficie volviéndola más hidrofílica, lo que influye en el comportamiento del segundo injerto. En la Figura 28 y en la Tabla 6 se muestra que porcentajes menores a 25% de injerto de NIPAAm no presentan variaciones sobre el segundo injerto, sin embargo, con 41% se produce un incremento, bajo las mismas condiciones de reacción. Con base en estos resultados se decidió estudiar la influencia de las diferentes variables de

segundo injerto en muestras de PVC, PVC-g-NIPAAm ($14\pm 4\%$) y PVC-g-NIPAAm ($41\pm 5\%$).

Tabla 6. Efecto de la cantidad de primer injerto

Muestra	Injerto 4VP (%)
PVC	20 ± 3
PVC-g-NIPAAm ($6\pm 3\%$)	18 ± 3
PVC-g-NIPAAm ($14\pm 4\%$)	25 ± 4
PVC-g-NIPAAm ($27\pm 3\%$)	21 ± 2
PVC-g-NIPAAm ($41\pm 5\%$)	35 ± 2

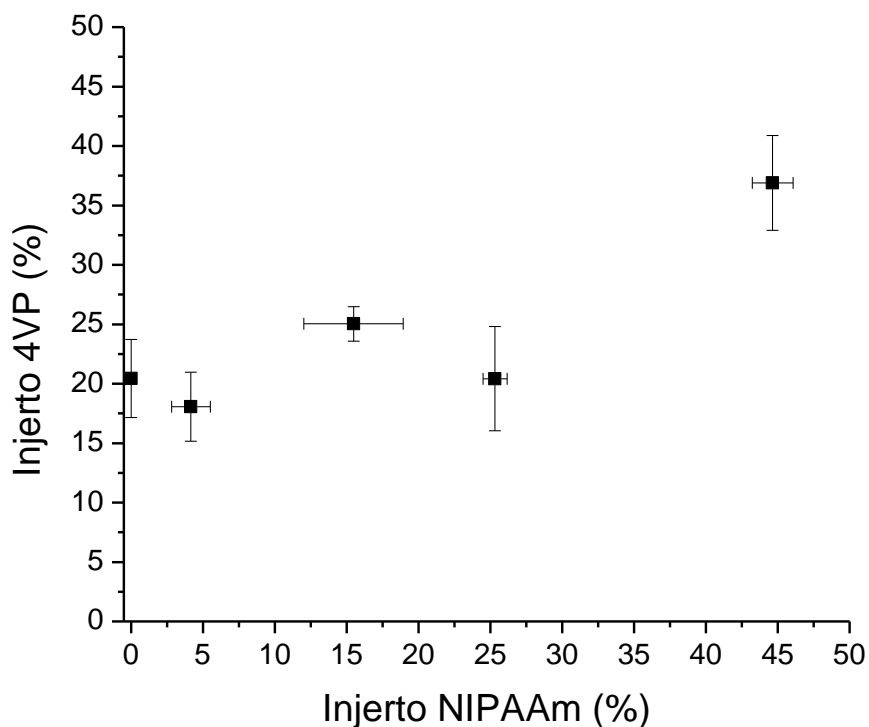


Figura 28. Efecto del porcentaje de NIPAAm injertado. Condiciones: 15 kGy, 10 min Argón, 12 h hinchado, 50% v/v 4VP, agua:metanol (1:1)

5.3.3. Efecto de la concentración de 4VP

El contenido de monómero en solución afecta los procesos de difusión sobre la superficie a injertar, así como la formación de homopolímero. A concentraciones

muy elevadas se produce el efecto Trommsdorff o efecto gel, el cual consiste en una autoaceleración de la polimerización por radicales libres, producida por un aumento en la viscosidad del medio que dificulta las reacciones de terminación, resultando en formación de geles. En la Figura 29 se muestran los resultados.

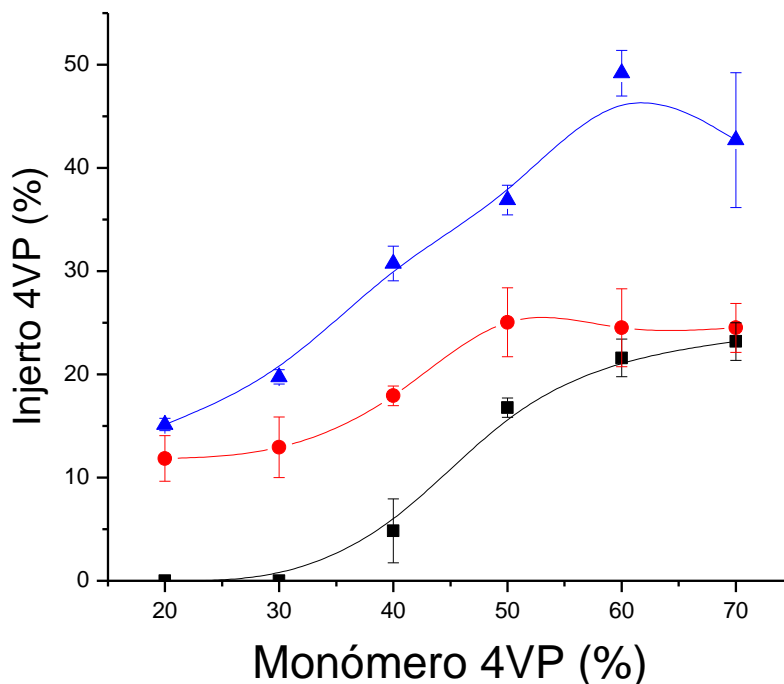


Figura 29. Efecto de la concentración de 4VP. (■) PVC, (●) PVC-g-NIPAAm (14±4%) y (▲) PVC-g-NIPAAm (41±5%). Condiciones: 15 kGy, 10 min argón, 12 h hinchado, agua:metanol (1:1).

La muestra de PVC-g-NIPAAm (41±5%) evidencia un comportamiento de campana, con un injerto máximo al emplear una solución de 4VP al 60%. A concentraciones mayores a 60% el porcentaje de injerto disminuyó, lo cual puede atribuirse a una mayor formación de homopolímero debido a la saturación del sistema y a dificultad de difusión del monómero. El catéter modificado con 14% de NIPAAm [PVC-g-NIPAAm (14±4%)] presenta un incremento en el rendimiento al aumentar el porcentaje de 4VP para permanecer constante después de 50% v/v. Finalmente el PVC testigo muestra el máximo porcentaje de segundo injerto a 70% v/v. de 4VP. A concentraciones mayores a 70% de monómero se presentó la disolución del catéter.

5.3.4. Efecto de la dosis

La dosis influye directamente en el porcentaje de injerto, determinando la cantidad de radicales formados de manera proporcional. En el método directo altas dosis favorecen la homopolimerización debido a la saturación de radicales en el medio, por lo que se estudiaron dosis menores a 30 kGy.

La muestra de PVC testigo mostró un incremento continuo en el porcentaje de injerto de 4VP con la dosis. La muestra PVC-g-NIPAAm (14±4%) presentó el mismo comportamiento aunque los porcentajes de injerto a dosis altas fueron menores. Finalmente la muestra PVC-g-NIPAAm (41±5%) muestra un máximo de injerto a 15 kGy, después de lo cual permanece constante, lo cual se puede atribuir a un mayor entrecruzamiento del primer injerto debido a la interacción de sus cadenas, lo que dificulta la formación del segundo injerto a dosis altas.⁴³ En la Figura 30 se muestran los resultados.

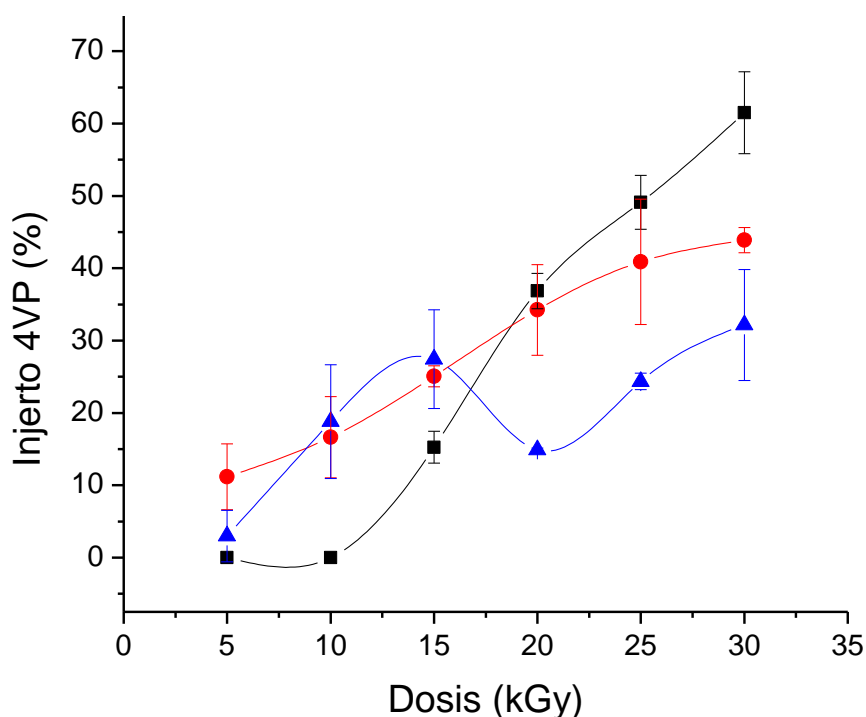


Figura 30. Efecto de dosis. (■) PVC, (●) PVC-g-NIPAAm (14±4%) y (▲) PVC-g-NIPAAm (41±5%). Condiciones: 50% v/v 4VP, 10 min Argón, 12 h hinchado, agua:metanol (1:1).

5.4. Caracterización de injerto [PVC-g-NIPAAm]-g-4VP: Hinchamiento límite, LCST y pH crítico

Se realizó el ensayo de hinchamiento límite, LCST y pH crítico para los catéteres con distinto porcentaje de modificación. Para todos los casos se estudió el efecto de cada injerto sobre las propiedades del conjunto.

5.4.1. Hinchamiento límite

Se evaluó el hinchamiento límite para PVC-g-4VP (23%) y para muestras con el mismo contenido de 4VP (23%) y con diferente porcentaje de NIPAAm (14 y 41%). En la Figura 31 se muestran los resultados, se observa que el hinchamiento límite se da a las 24 horas, y que al aumentar el contenido de primer injerto aumenta el porcentaje de hinchamiento.

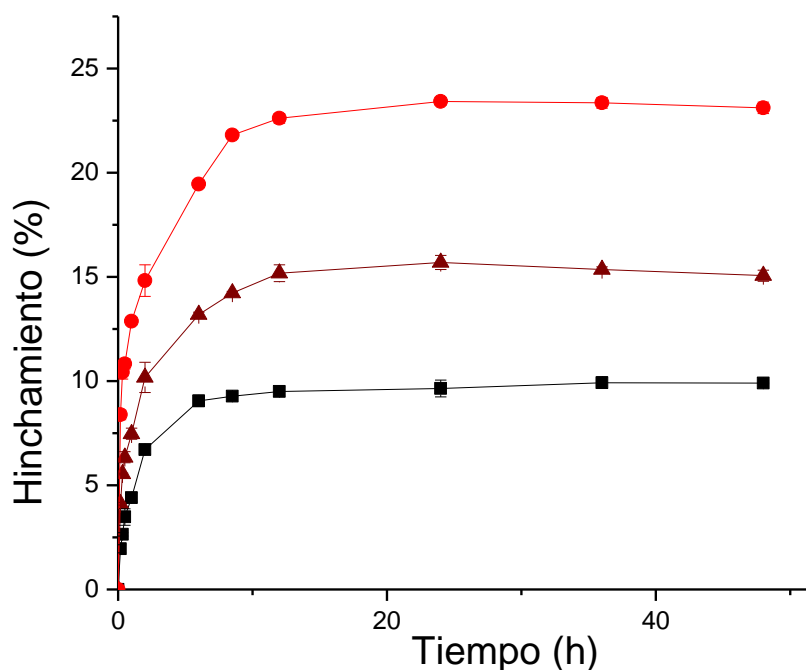
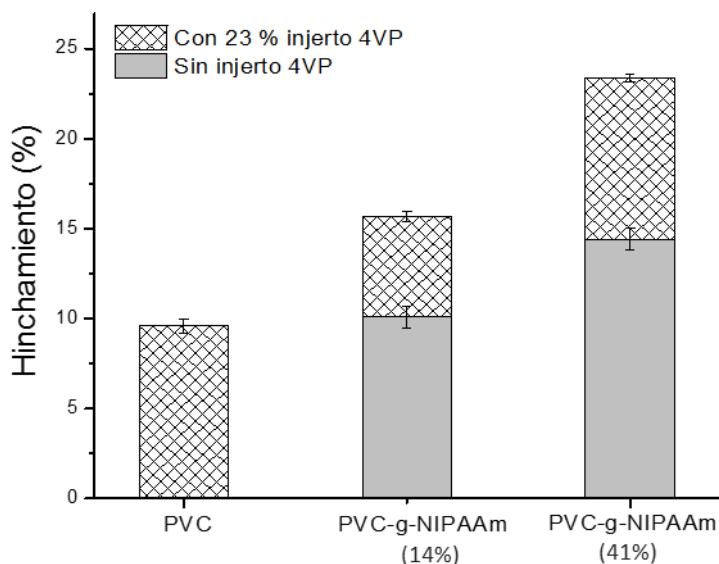


Figura 31. Hinchamiento límite: (■)PVC-g-4VP (23%), (▲)PVC-g-NIPAAm (14%)-g-4VP (23%) y (●) [PVC-g-NIPAAm (41%)-g-4VP (23%)]. Condiciones: 25 °C en agua destilada.

La Figura 32 presenta la comparación del hinchamiento límite entre muestras de injerto binario con diferente contenido de NIPAAm y con sus respectivos sustratos

de PVC-g-NIPAAm, así como entre el PVC testigo y el PVC injertado con 4VP. La muestra de PVC-g-4VP (23%) presenta un hinchamiento de 9.6% cercano a la muestra PVC-g-NIPAAm (14%). Todos los materiales con injerto binario presentan un mayor hinchamiento en relación a sus testigos, debido a que aumenta el grado de modificación con polímeros hidrofílicos.



Muestra	H (%)
PVC testigo	0
PVC-g-NIPAAm (14±4%)	10.1 ± 0.6
PVC-g-NIPAAm (41±5%)	14.4 ± 0.6
PVC-g-4VP (23%)	9.6 ± 0.4
[PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%)	15.7 ± 0.3
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	23.4 ± 0.2

Figura 32. Comparación de hinchamiento límite

Además se determinó el hinchamiento límite de injertos binarios con aproximadamente 41% de injerto de NIPAAm y se varió el porcentaje de 4VP (15, 23, 50%), obteniéndose un hinchamiento máximo a las 24 h de interacción (ver Figura 33). El catéter modificado [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) presentó mayor hinchamiento, 23.5 ± 0.2 %, seguido de las muestras [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (15%) y [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (50%) con valores de hinchamiento máximo semejantes de 18.3 ± 0.6 y 18.7 ± 0.3 %, respectivamente. Finalmente, el PVC-g-NIPAAm (41%) expone el menor valor. La disminución en el porcentaje de hinchamiento del injerto binario con 50 % de 4VP se puede atribuir a una mayor cantidad de 4VP en la capa externa del material que dificulta la interacción del NIPAAm con el agua. Entre los dos monómeros injertados es el NIPAAm el que presenta mayor hidrofiliidad.

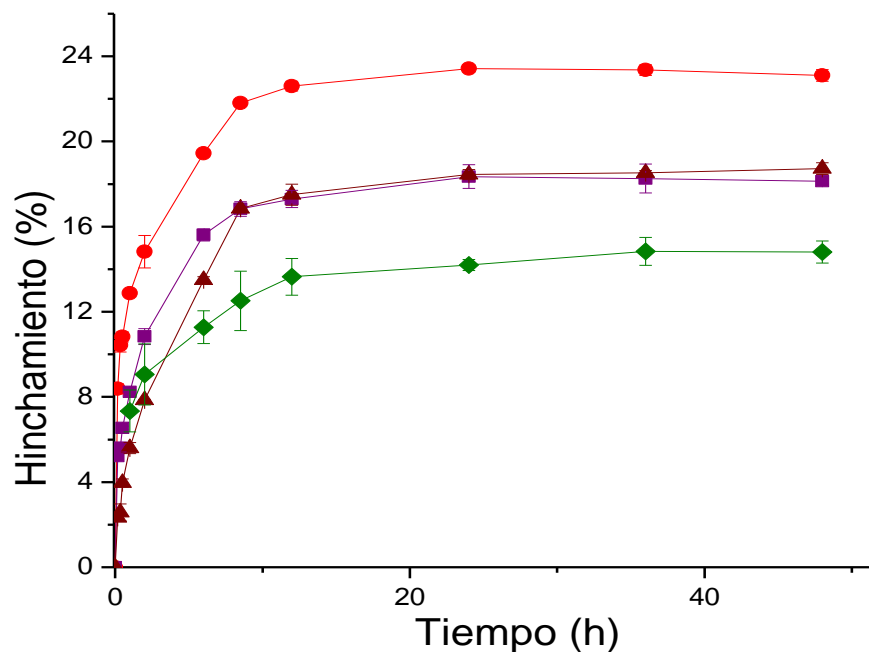


Figura 33. Hinchamiento límite: (♦) PVC-g-NIPAAm (41±5%), (■) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (15%), (●) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) y (▲) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (50%). Condiciones: 25 °C en agua destilada.

5.4.2. LCST y termosensibilidad

Se estudió el efecto del segundo injerto sobre muestras injertadas con 14 y 41 % de NIPAAm (ver Figura 34). En ambos casos se observó un aumento de 3 °C en la LCST del material, así como una disminución en su termosensibilidad (ver Tabla 7). Estos cambios se asocian a la copolimerización con un polímero hidrofílico y a la ubicación de mayor cantidad de 4VP en la capa más externa del material, que disminuye la interacción entre el agua y el NIPAAm.

Adicionalmente, se estudió el efecto del porcentaje de segundo injerto sobre la LCST del material. En la Figura 35 se presentan los resultados. La LCST de los materiales con los diferentes porcentajes de 4VP se mantuvo constante a 33 °C aumentando respecto al material sin esta modificación. Sin embargo, la termosensibilidad se ve afectada drásticamente con injertos de 50% de 4VP, lo que corrobora la presencia superficial de 4VP que limita la interacción del NIPAAm con el medio.

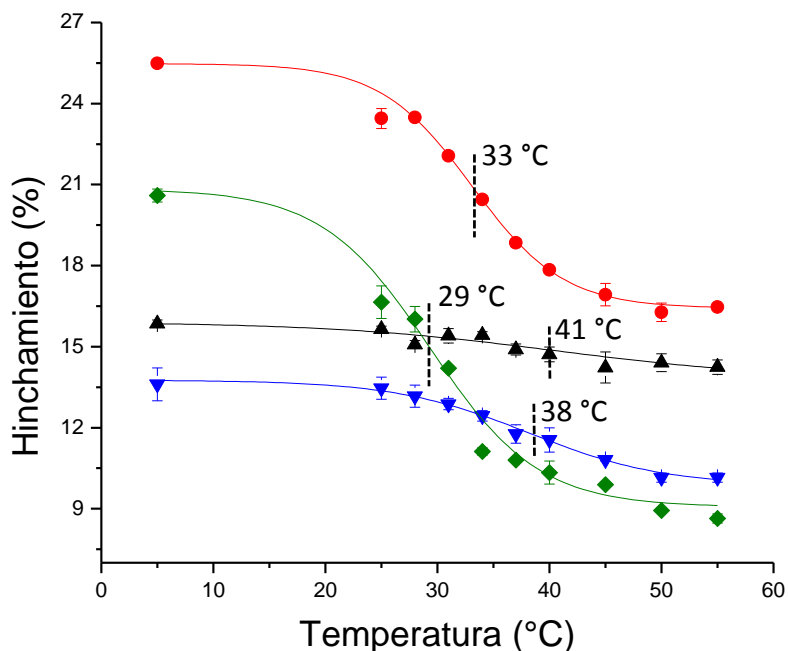


Figura 34. Comparación de LCST en muestras de PVC-g-NIPAAm y PVC-g-NIPAAm]-g-4VP. (▼) PVC-g-NIPAAm (14%), (◆) PVC-g-NIPAAm (41±5%), (▲) [PVC-g-NIPAAm (14 %)]-g-4VP (23%) y (●) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%).

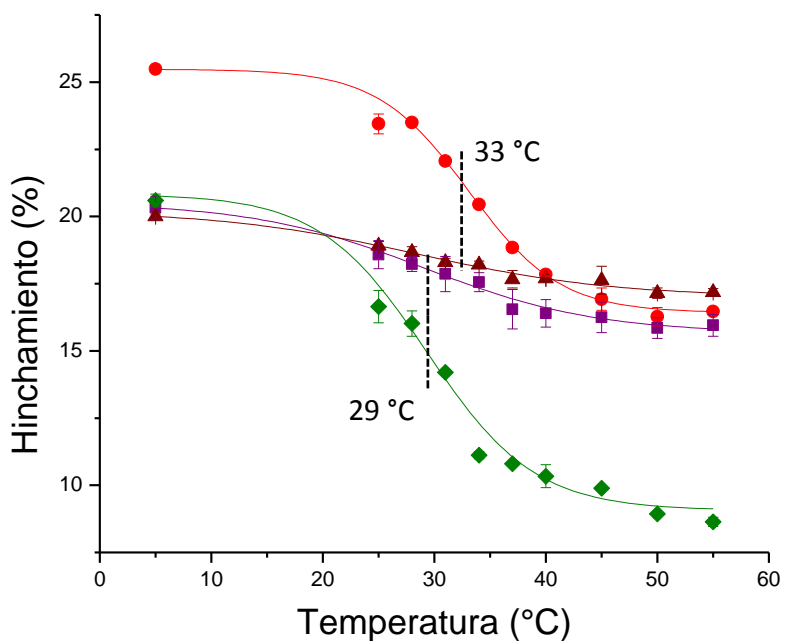


Figura 35. Comparación de LCST en muestras de PVC-g-NIPAAm]-g-4VP con diferente contenido de 4VP. (◆) PVC-g-NIPAAm (41±5%), (■) [PVC-g-NIPAAm (44%)]-g-4VP (15%), (●) [PVC-g-NIPAAm (44%)]-g-4VP (23%) y (▲) [PVC-g-NIPAAm (44%)]-g-4VP (50%).

5.4.3. pH crítico y pH sensibilidad

El pH crítico es una característica de polímeros pH sensibles, para la 4VP es aproximadamente de 5.4. Las muestras PVC-g-NIPAAm y PVC testigo no mostraron esta propiedad. Se realizaron estudios de pH crítico a muestras con diferente porcentaje de primer injerto y segundo injerto constante (ver Figura 36). No se observan desplazamientos significativos en el pH crítico de las diferentes muestras, que se encuentran en el rango de 5.6 a 5.9. La sensibilidad al pH, es una medida del grado de cambio en el hinchamiento a presentarse la transición en el pH crítico; se define como la razón entre el hinchamiento antes y después del cambio. Para este caso se tomaron como puntos de referencia los hinchamientos a pH 4 y 8, en la Tabla 7 se muestran los resultados. Las muestras PVC-g-4VP (23%) y [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) presentan pH sensibilidad de 1.3 mientras que la muestra [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) de 1.2, esta disminución, al igual que la tendencia a un cambio menos abrupto, que se atribuye a la interferencia de las cadenas de NIPAAm.

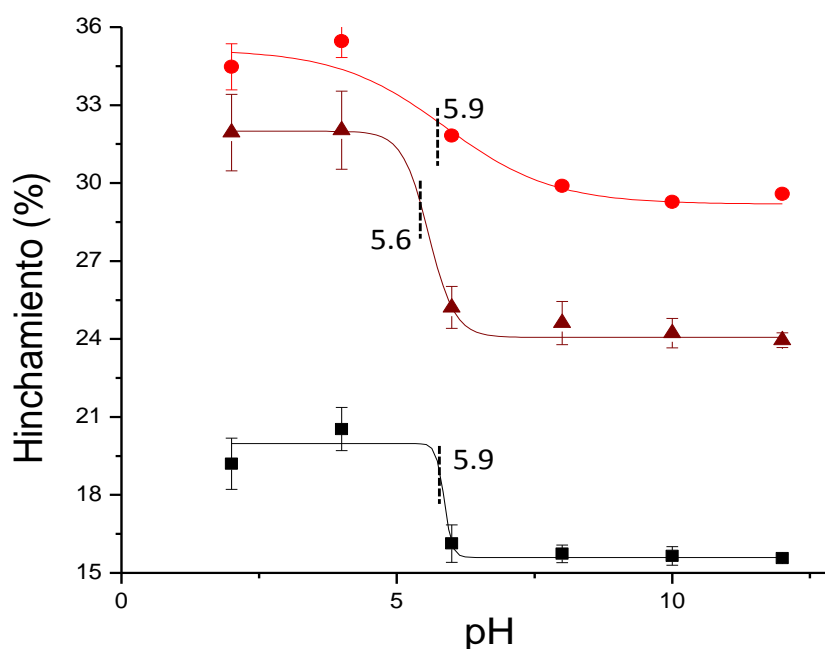


Figura 36. pH crítico: (■) PVC-g-4VP (23%), (▲) [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) y (●) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). Condiciones: 25 °C, buffer de fosfatos.

Adicionalmente, se estudió el efecto de diferentes porcentajes de 4VP para los sustratos de PVC, PVC-g-NIPAAm (14%) y PVC-g-NIPAAm (41%), los resultados se muestran en la Figura 37. En todos los casos el pH crítico se mantuvo en un rango de 5.4 ± 0.5 , indicando que no es influenciado por la proporción de 4VP. Las muestras de PVC-g-4VP presentan una pH-sensibilidad constante de aproximadamente 1.60, después del 20% de injerto, a injertos de 9.6% esta disminuye (1.30), como resultado del bajo contenido de modificación. Por otro lado, las muestras de PVC-g-NIPAAm (14%)-g-4VP muestran un incremento progresivo de su pH-sensibilidad al aumentar el contenido de 4VP, 1.2, 1.3 y 1.4. Finalmente, en los catéteres modificados de PVC-g-NIPAAm (41%)-g-4VP se aprecia igual pH-sensibilidad en los diferentes injertos estudiados, sin embargo el cambio es menos abrupto para la muestra con 23 % de 4VP.

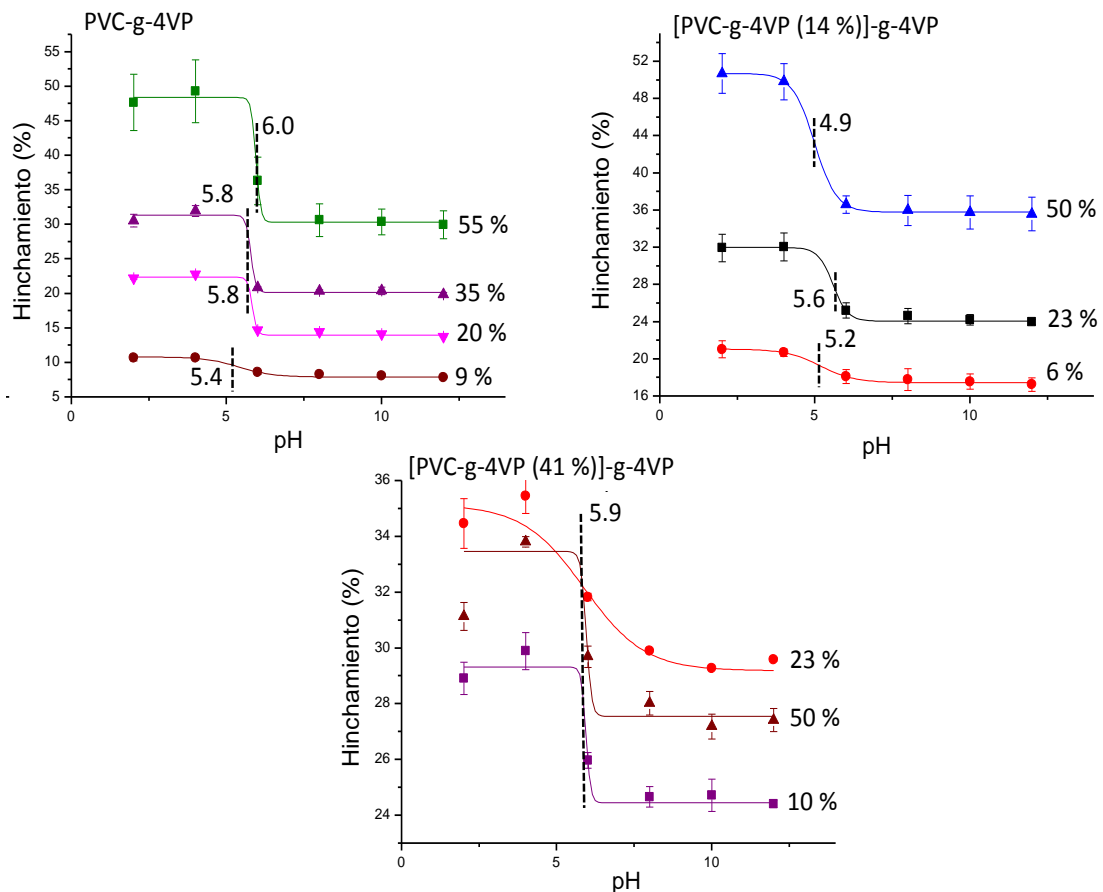


Figura 37. Efectos del porcentaje de 4VP en el pH crítico de los compuestos binarios

En la Tabla 7 se presentan los datos de LCST, termosensibilidad, pH sensibilidad e hinchamiento máximo a pH 4 y 25 °C. Al comparar los resultados se observa que la muestra [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) presenta las mejores características de sensibilidad.

Tabla 7. Propiedades de termo y pH sensibilidad de los catéteres

Muestra	LCST	Termo sensibilidad	pH sensibilidad	Hinchamiento máximo pH 4 y 25 °C
PVC	NA	NA	NA	NA
PVC-g-4VP (23%)	NA	NA	1.61	20.5 ± 0.7
PVC-g-NIPAAm (14±4%)	38.4	1.3	NA	10.1 ± 0.6
[PVC-g-NIPAAm (16%)]-g-4VP (23%)	40.6	1.10	1.30	32.0 ± 1.5
PVC-g-NIPAAm (41±5%)	29.3	2.2	NA	14.4 ± 0.6
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (15%)	29.1	1.17	1.21	29.9 ± 0.7
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	33.1	1.44	1.19	35.5 ± 0.6
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (50%)	32.5	1.11	1.24	33.8 ± 0.3

NA: No aplica

5.5. Caracterización por espectroscopía infrarrojo (FTIR)

El espectro FTIR del catéter de PVC testigo presentó bandas a 2292 cm⁻¹ de los estiramientos C-H de grupos -CH₂-, 1267 cm⁻¹ de las flexiones C-H; adicionalmente, bandas a 1745 y 1459 cm⁻¹ características del plastificante. El espectro de PVC-g-NIPAAm, además de las señales propias del PVC, mostró bandas en: 2970 cm⁻¹ atribuida a los estiramientos C-H de grupos -CH₃, 1655 cm⁻¹ característica de los estiramientos C=O y en 3268 y 1542 cm⁻¹ de vibraciones N-H. Finalmente, el espectro de (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP, a parte de las bandas anteriores presentó señales de estiramiento C=C a 1597 y 1557 cm⁻¹ de la amina aromática.⁴⁴ En la

Figura 38 se muestran los respectivos espectros. Las bandas de la 4VP y el NIPAAm se solapan por lo que solo es posible distinguirlas con altos porcentajes de injerto. Esto confirma que el segundo injerto no es superficial sino que forman cadenas interpenetradas.

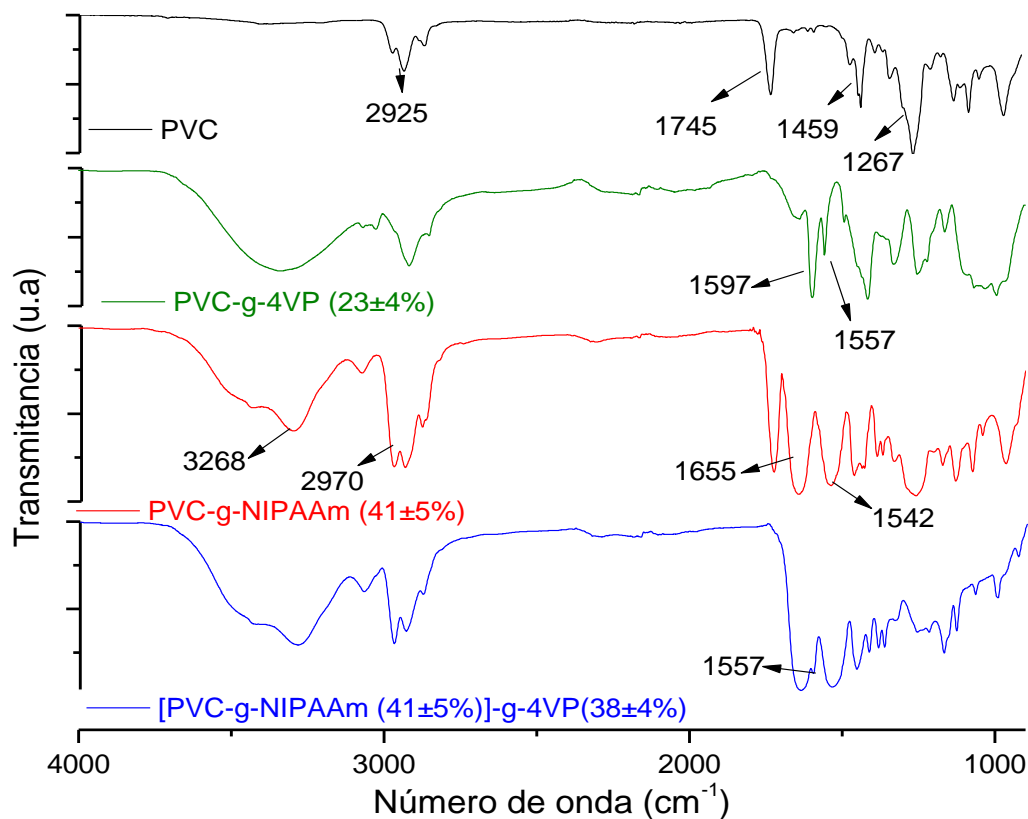


Figura 38. Espectros de FTIR de los catéteres de PVC a lo largo de los procesos de injerto

5.6. Caracterización por ángulo de contacto

El ángulo de contacto está inversamente relacionado con el grado de mojabilidad de la superficie analizada. En este caso se empleó agua como fase líquida, por lo que indica el grado de hidrofiliidad del material. En la Figura 39 se muestran los resultados. El PVC testigo muestra un comportamiento hidrofóbico con un ángulo mayor a 90° mientras que los catéteres modificados tienen ángulos menores a 90°, es decir, son más hidrofílicos. El orden creciente de hidrofiliidad es PVC < PVC-g-

4VP (23%) < [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (50%) < [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (15%) = PVC-g-NIPAAm (41%) < [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), lo cual concuerda con los resultados de hinchamiento límite de la sección 5.4.1, y corrobora que para muestras de PVC-g-NIPAAm (41%) a porcentajes de 4VP bajos predomina el efecto de las cadenas de NIPAAm. Los resultados mostrados son el promedio de cuatro medidas, dos tomadas en diferentes puntos de la superficie externa del catéter y dos de la superficie interna, no se observaron diferencias significativas entre las medias, sugiriendo homogeneidad de la superficie a nivel macroscópico.

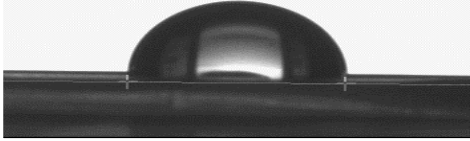
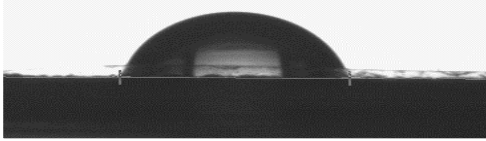
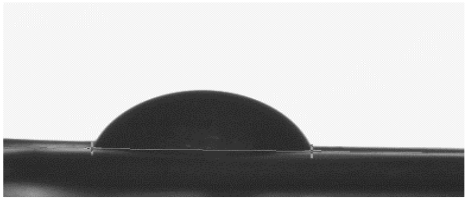
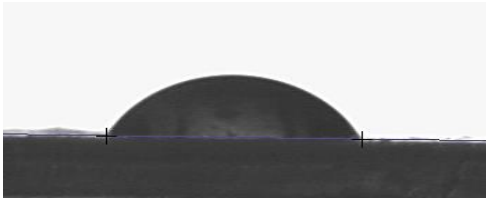
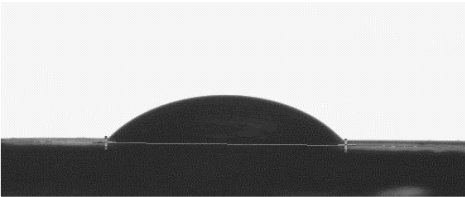
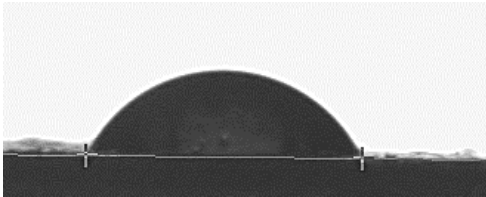
PVC	PVC-g-4VP (23 %)
	
94 ± 4 °	82 ± 7 °
PVC-g-NIPAAm (41%)	[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (15%)
	
70 ± 3 °	69 ± 2 °
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP(23%)	[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (50 %)
	
66 ± 4 °	76 ± 4 °

Figura 39. Resultados ángulo de contacto

5.7. Caracterización por DSC

Las transiciones térmicas de los materiales se obtuvieron mediante su caracterización por DSC, en todos los casos se encontraron temperaturas de transición vítrea (T_g), ver Figura 40. El PVC presenta una T_g en el rango de 30-90 °C, dependiendo de la cantidad de plastificante y las condiciones de síntesis y proceso,⁴⁵ el catéter de PVC testigo mostró una T_g de 80.9 °C, la cual se encuentra dentro de dicho rango. Las muestras de 4VP y NIPAAm muestran T_g a 122 y 140 °C respectivamente. Finalmente, la muestra [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) tiene una T_g de 105 °C, observándose un desplazamiento en la T_g de todos componentes del injerto binario a un valor intermedio, lo cual indica la interacción entre los diferentes componentes del material.

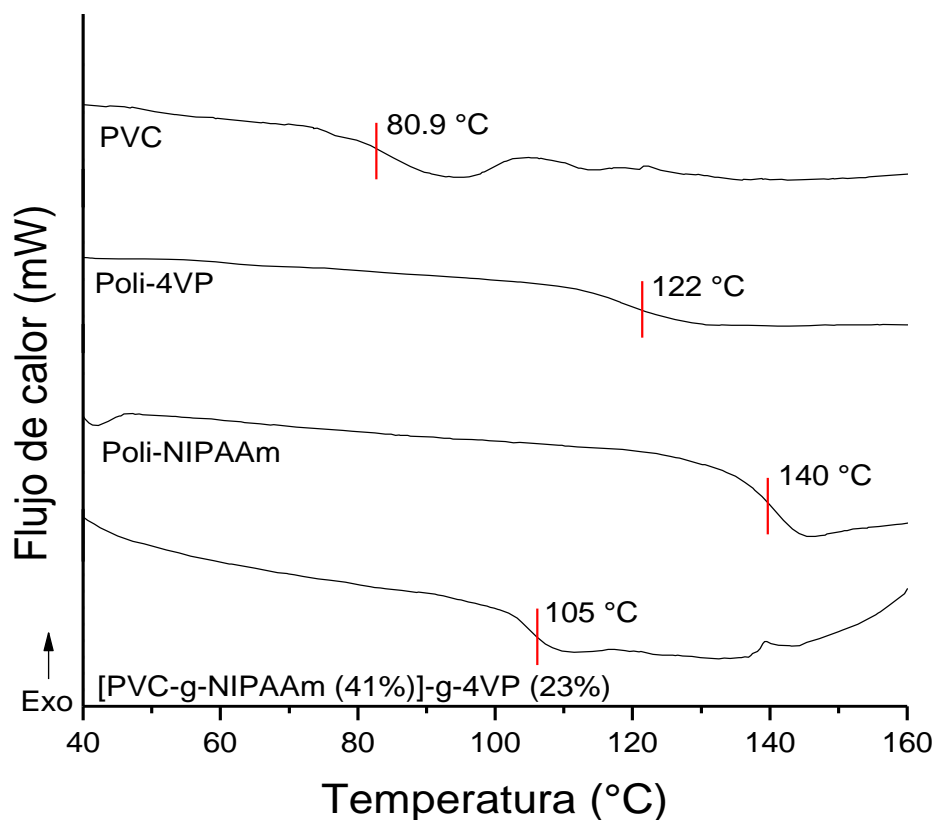


Figura 40. T_g por DSC

5.8. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de las muestras permitió determinar su estabilidad térmica. Se compararon muestras de PVC testigo, NIPAAm, 4VP y [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), los resultados se muestran en la Figura 41 y la Tabla 8.

La muestra de PVC testigo mostró tres temperaturas de descomposición la primera de baja intensidad a 242 °C debido a la descomposición del plastificante, la segunda y más intensa a 287 °C producida por la deshidrocloración del PVC y la última a 457 °C atribuida a la descomposición total de las cadenas. Los homopolímeros de NIPAAm y 4VP presentaron una temperatura de descomposición a 411 y 408 °C respectivamente.

La muestra de PVC modificada mostró un aumento en su resistencia térmica, pasando de una pérdida en masa del 10% a 236 °C, para el PVC testigo, a 267 °C. Además se observaron tres temperaturas de descomposición: a 314 °C debido a la deshidrocloración del PVC, a 404 °C por la descomposición del NIPAAm y 4VP injertados y 460 °C correspondiente a la descomposición de la cadena carbonada del sustrato.

Tabla 8. Resultados análisis termogravimétrico

Muestra	10 % perdida en masa (°C)	Temperatura de descomposición (°C)	Residuo a 600 °C (%)
PVC	236	242, 287, 457	7.40
NIPAAm	147	411	7.54
4VP	363	408	1.22
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	267	314, 404, 460	4.45

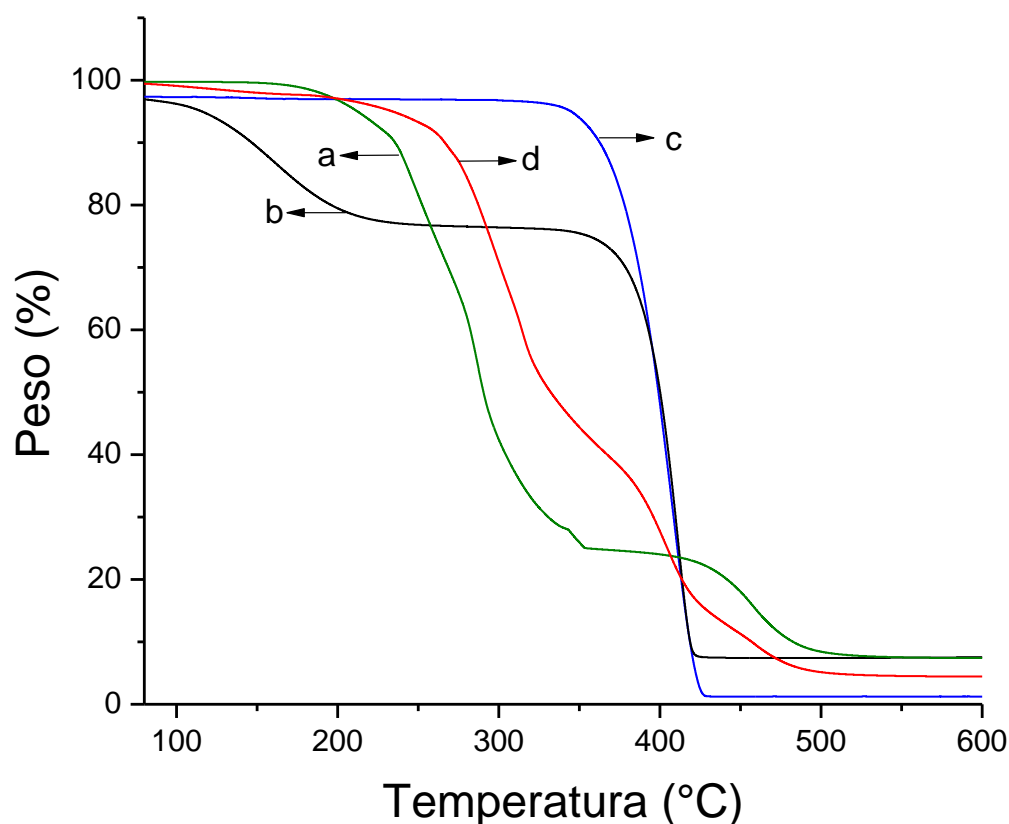


Figura 41. Termogramas: (a) PVC, (b) NIPAAm*, (c) 4VP* y (d) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). *Homopolímero

5.9. Carga y liberación de fármacos

Los procesos de carga y liberación de fármacos en matrices poliméricas van a depender de la naturaleza de ambos componentes. Por lo que se estudió el comportamiento de los catéteres modificados frente a dos fármacos modelo: vancomicina y ciprofloxacino.

5.9.1. Carga de vancomicina

La vancomicina contiene grupos carboxílicos y amidas, lo que le permite interactuar con las amidas y aminos presentes en el injerto a través de fuerzas intermoleculares (puentes de hidrogeno e interacciones iónicas) y con las cadenas del polímero a través de fuerzas de Van der Waals. En la Figura 42 se muestran los perfiles de carga de vancomicina, empleando una solución 0.2 mg/mL, en diferentes muestras,

la curva de calibración utilizada para la cuantificación se muestra en el Anexo 2. Se observa que las muestras de PVC, PVC-g-4VP (23%) y PVC-g-NIPAAm (14%) no presentan una carga significativa, menor a 50 $\mu\text{g/g}$, después de 48 horas de contacto. En las mismas condiciones el [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) muestra la mayor carga con 440 $\mu\text{g/g}$, seguida de [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) con 141 $\mu\text{g/g}$ y PVC-g-NIPAAm (41%) con 103 $\mu\text{g/g}$. Estos resultados concuerdan con el hinchamiento de las muestras, lo que indica que este es un factor importante durante la carga, posiblemente porque permite una mayor interacción entre el fármaco y las cadenas del polímero. Al igual que en el hinchamiento, se muestra una adsorción rápida del fármaco durante las 6 primera horas, alcanzando su equilibrio a las 24 horas de agitación. El fenómeno de difusión del fármaco en el material injertado también puede ser un factor determinante.

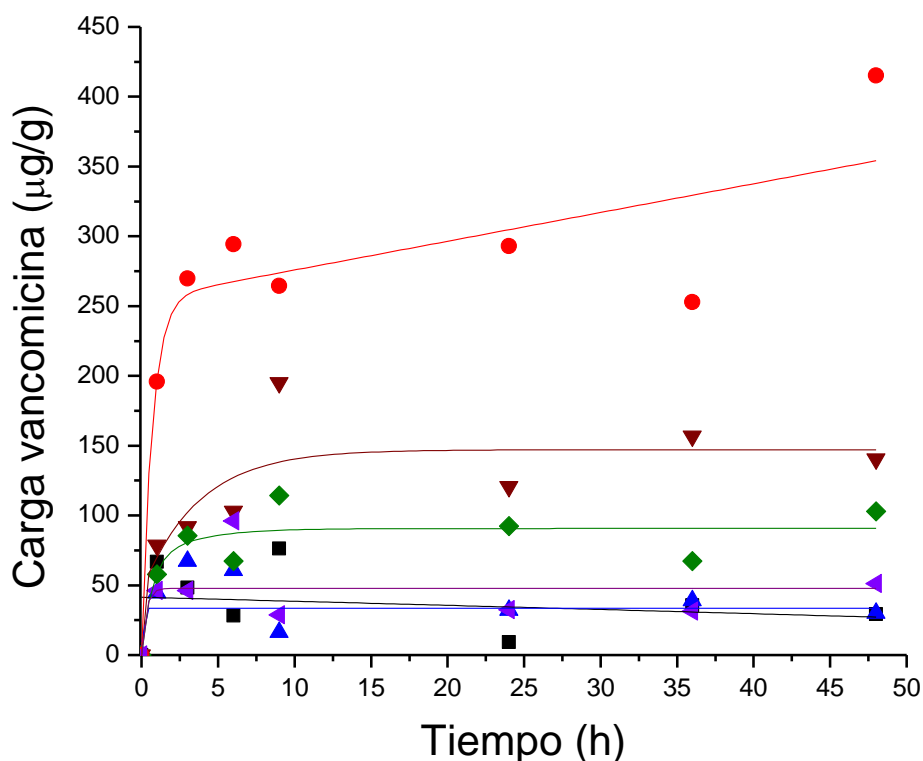


Figura 42. Carga de vancomicina: (\blacktriangleleft) PVC, (\blacksquare) PVC-g-4VP (23%), (\blacktriangle) PVC-g-NIPAAm (16%), (\blacklozenge) PVC-g-NIPAAm (41 \pm 5%), (\blacktriangledown) [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) y (\bullet) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). Condiciones: 20 $^{\circ}\text{C}$, 0.2 mg/mL de vancomicina en agua destilada, agitación constante.

Variación de la concentración: se varió la concentración de la solución del fármaco, 0.2, 1 y 2 mg/mL, para catéteres [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). En dichos ensayos, se realizaron las mediciones de carga transcurridas las 48 horas de agitación. La Figura 43 presenta los resultados del efecto de la concentración del antibiótico en la eficiencia de carga, se observó un incremento notable en la cantidad de fármaco cargado, lo cual indica que hay una dependencia entre la concentración de la solución fármaco y la eficiencia de carga de los catéteres injertados, esto se puede atribuir a que a una mayor concentración de vancomicina existe un mayor número de interacciones efectivas fármaco-polímero y también a un aumento en la difusión, debido al incremento del gradiente de concentración.

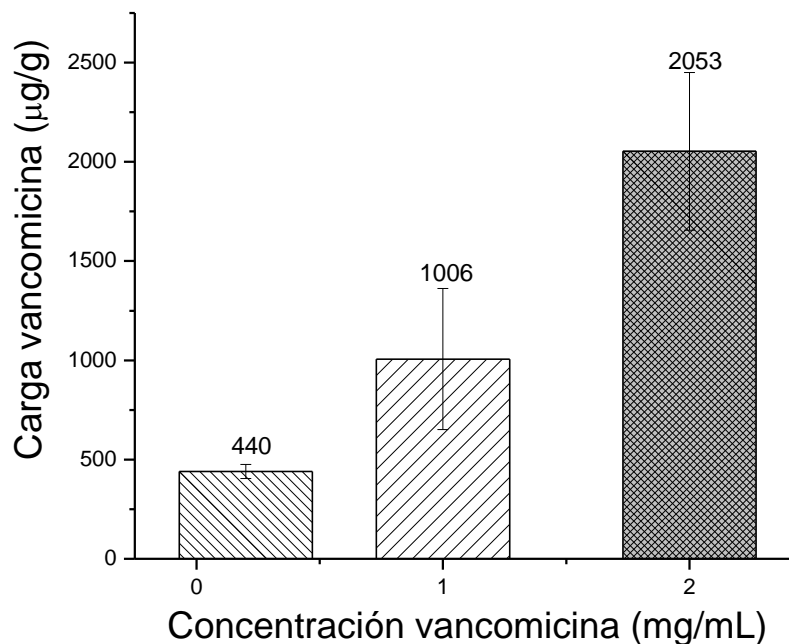


Figura 43. Efecto de la concentración de vancomicina durante su carga en el material modificado. (▨) 0.2, (▧) 1 y (▩) 2 mg/mL. Condiciones: [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), 20 °C, 48 h, agitación constante.

Variación de la temperatura: este ensayo se realizó para observar el efecto de la temperatura en la carga de fármaco, por lo cual se realizó un estudio de carga a 5 °C. En la Figura 44 se muestran los resultados obtenidos. Se observa una mejor

eficiencia de carga para el estudio llevado a cabo a 5 °C comparado con el realizado a 20 °C, lo cual se puede atribuir a un mayor hinchamiento del material y a que temperaturas bajas favorecen las interacciones de Van der Waals y puentes de hidrogeno, permitiendo establecer de manera más eficiente interacciones intermoleculares.

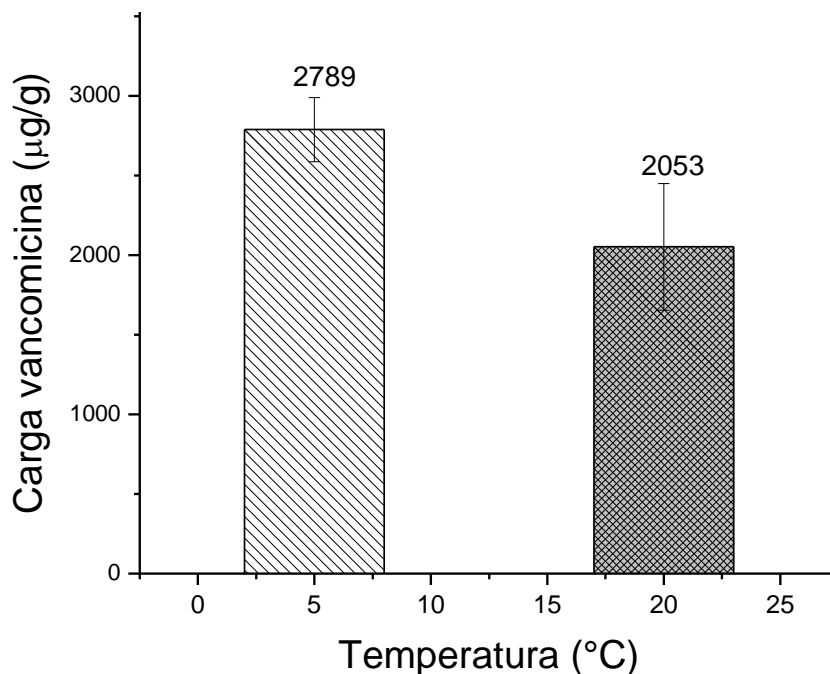


Figura 44. Efecto de la temperatura en la carga de vancomicina (▨) 5 y (▩) 20 °C. Condiciones: [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), 2 mg/mL, 48 horas, agitación constante.

5.9.2. Liberación acumulativa de vancomicina

Los ensayos de liberación acumulativa de vancomicina se llevaron a cabo en condiciones diluidas, con temperatura y pH similar al fisiológico ($T = 37\text{ °C}$ y $\text{pH} = 7.4$). Las cuales se encuentran por encima de la LCST y el pH crítico de (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP. En la Figura 45, se muestran los perfiles de liberación para muestras con diferente grado de injerto cargadas con el fármaco (la curva de calibración empleada para la cuantificación se encuentra en el Anexo 3); la Tabla 12 presenta el porcentaje de fármaco liberado en relación a la carga.

Los datos de liberación fueron tratados con el software Ddsolver de Excel, se probaron diferentes modelos de ajuste para cada muestra. Con el fin de determinar el mejor ajuste se tuvieron en cuenta el índice de correlación (r^2), criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de selección de modelo (MSC).⁴⁶

La muestra de PVC testigo no presentó liberación significativa, debido a que moléculas de vancomicina no interactúan con el polímero porque este último es hidrofóbico.

El catéter [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) presentó una liberación continua hasta las 24 horas, alcanzando el equilibrio en ese tiempo, liberó un máximo de 112 $\mu\text{g/g}$ y un porcentaje de liberación de 8.2%. En la Tabla 9 se muestran los tres modelos de liberación que mejor se ajustaron al perfil mostrado, se observa que la mayor correlación se logró para el modelo de Peppas – Sahlin, presentando un valor de r^2 más cercano a uno, el menor AIC y el mayor MSC.

Tabla 9. Parámetros de correlación de modelos de liberación para el perfil de la muestra [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%)

Modelo	r^2	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.963	21.210	2.183
Korsmeyer - Peppas	0.959	21.514	1.994
Primer orden	0.957	19.430	2.021

Finalmente, [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), fue el material injertado que presentó el mejor perfil de desorción del principio activo, liberando el fármaco incluso después de las 47 horas de agitación, con un máximo de desorción de 340 $\mu\text{g/g}$ y una eficiencia del 16.5%. En la Tabla 10 se muestran los parámetros de correlación para diferentes modelos de ajuste, se encontró que al igual que en material anterior el mejor ajuste se da con el modelo de Peppas – Sahlin, el cual muestra el valor de r^2 más cercano a uno, el menor AIC y el mayor MSC.

Tabla 10. Parámetros de correlación de modelos de liberación para el perfil de la muestra [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)

Modelo	r²	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.999	5.197	5.468
Korsmeyer - Peppas	0.997	11.651	4.882
Primer orden	0.989	30.674	3.152

El modelo de Peppas – Sahlin es un modelo cinético de liberación al que generalmente se acoplan los perfiles de liberación de fármacos cargados en matrices poliméricas. Este modelo se ajusta a perfiles con un mecanismo de liberación mixto, es decir tienen contribución de mecanismos de difusión y mecanismos de relajación. La ecuación del modelo está dada por:

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

Donde: M_t/M_∞ es la fracción liberada de fármaco, k_1 es la contribución del mecanismo de difusión tipo Fickiniano, k_2 es la contribución del mecanismo de relajación de cadenas poliméricas y n es el exponente de difusión de Fick.⁴⁷ En la Tabla 11 se presentan las constantes del modelo para las dos muestras analizadas. Se observa que para ambos materiales la contribución del mecanismo de difusión es mayor a la del mecanismo de relajación de cadenas, lo cual se corrobora con valores de n entre 0.50 y 0.56, que indican un proceso controlado por difusión.

Tabla 11. Constante del Modelo de Peppas - Sahlin

Muestra	k₁	k₂	n
[PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%)	1.152 ± 0.285	-0.036 ± 0.007	0.512 ± 0.128
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	2.379 ± 0.187	-0.069 ± 0.008	0.556 ± 0.044

Este resultado indica que el fármaco difundió entre las cadenas del injerto y se fue liberando en el transcurso del proceso de hinchamiento. Los bajos porcentajes de

liberación indican que las interacciones fármaco-polímero, son lo suficientemente fuertes como para no permitir la difusión hacia la solución. Además se observa que el mayor número de interacciones se producen con la 4VP, ya que al aumentar el porcentaje de NIPAAm incrementa el porcentaje de liberación.

Tabla 12. Carga y liberación de vancomicina: variación del material modificado

Muestra	Carga ($\mu\text{g/g}$)	Liberación ($\mu\text{g/g}$)	Liberación (%)
PVC	31 ± 19	NA	NA
[PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%)	1373 ± 159	112 ± 18	6.98 ± 1.50
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	2053 ± 398	340 ± 29	17.5 ± 0.94

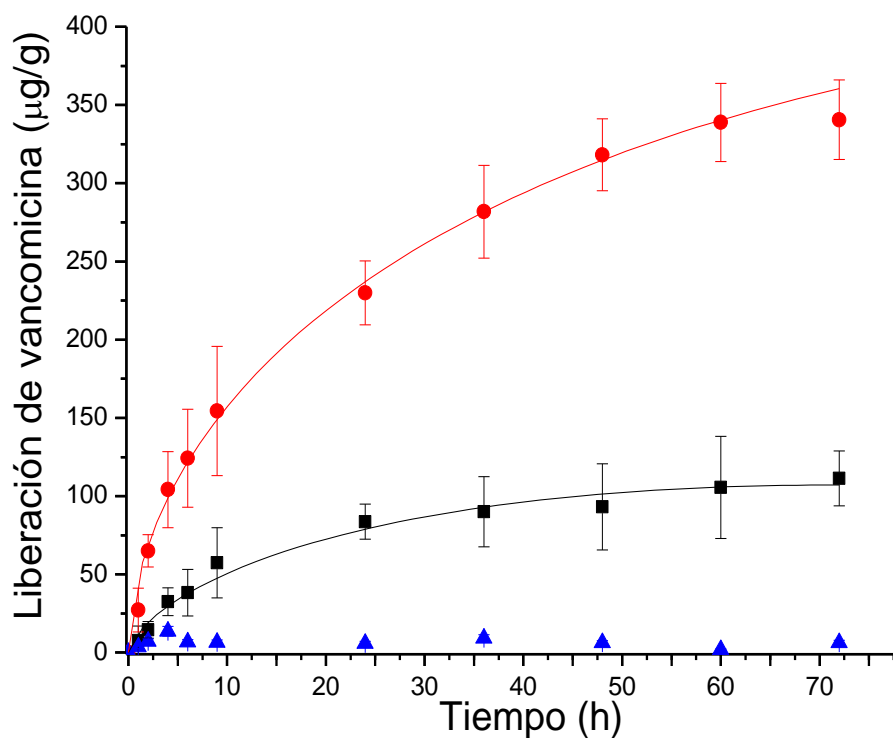


Figura 45 Perfil de liberación acumulativa de vancomicina: (\blacktriangleleft) PVC, (\blacktriangle) [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) y (\bullet) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). Condiciones: $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.4, agitación constante, 72 horas.

En la Figura 46 se muestran los perfiles de liberación de las muestras de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas a diferentes temperaturas (sección 5.9.1.), aunque la muestra cargada a 5 °C presentó mayor cantidad de adsorción, no hay una diferencia significativa en los perfiles de liberación, presentando en ambo casos ajuste al modelo de Peppas – Sahlin (Anexo 4). Posiblemente, debido a que las moléculas de fármaco presentan un mayor número de interacciones intermoleculares con las cadenas del injerto.

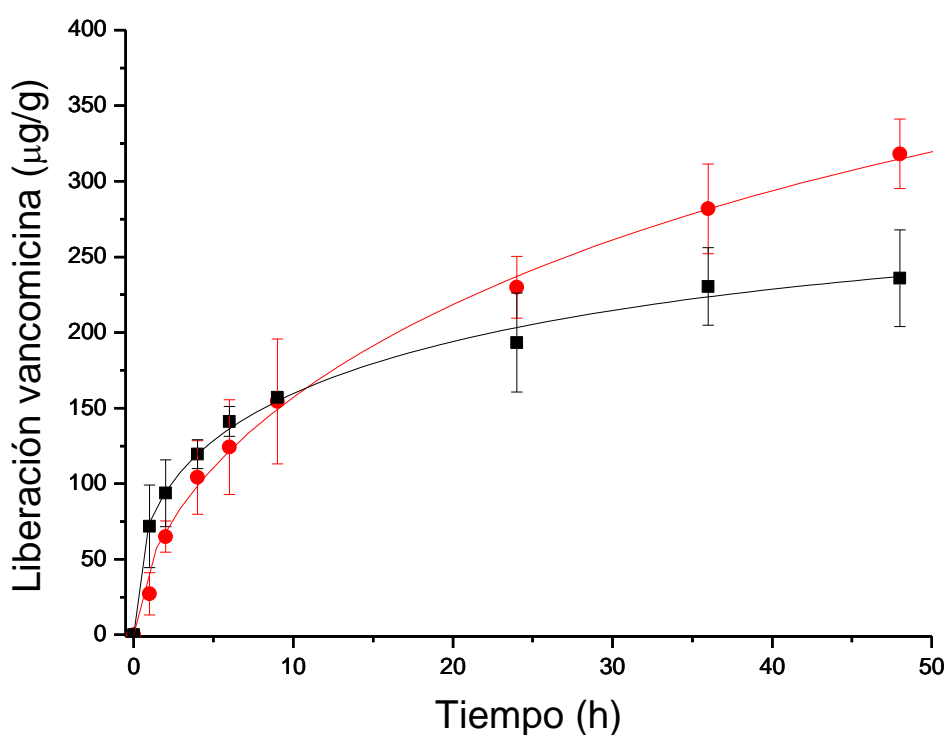


Figura 46 Perfil de liberación acumulativa de vancomicina efecto de la temperatura de carga. Muestras de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas a (●) 20 y (■) 5 °C. Condiciones: 37 °C, solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, agitación constante, 48 horas.

El efecto del contenido de fármaco en los perfiles de liberación se muestra en la Figura 47 y en la Tabla 13. El estudio se realizó para muestras de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), se observó que la liberación es proporcional a la cantidad

adsorbida y la concentración de fármaco empleado. Aunque la muestra cargada con 2 mg/mL, mostró la mayor liberación; el porcentaje de liberación para la muestra cargada con una solución de 1 mg/mL es mayor, lo cual puede atribuirse a una menor saturación del sistema que permite mejor interacción con el medio y favorece la liberación. A contenido de fármaco altos de 1007 y 2053 $\mu\text{g/g}$ las liberaciones presentaron ajuste al modelo de Peppas-Sahlin con r^2 cercanos a 1, menores AIC y mayores MSC. En estos casos la ecuación de ajuste mostró valores de $k_1 > k_2$ indicando la preponderancia del mecanismo de difusión. Sin embargo para la muestra cargada con 415 $\mu\text{g/g}$ el modelo de mayor ajuste fue el Korsmeyer - Peppas con una $n < 0.5$ indicando una liberación completamente gobernada por la difusión.; los ajustes se muestran en el Anexo 5.

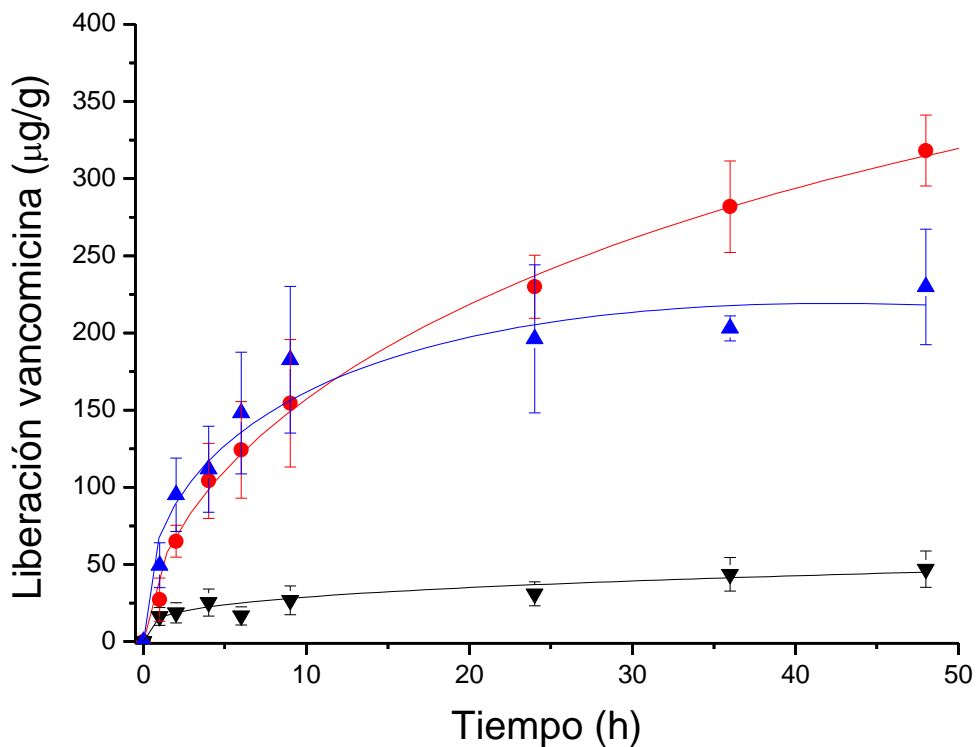


Figura 47. Perfil de liberación acumulativa de vancomicina: Efecto de la solución de carga. Muestras de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas a (●) 2, (▲) 1 y (▼) 0.2 mg/mL. Condiciones: 37 °C, solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, agitación constante, 48 horas.

Tabla 13. Liberación de vancomicina: Efecto de la solución de carga. Muestras de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%).

Concentración solución de carga (mg/mL)	Carga ($\mu\text{g/g}$)	Liberación ($\mu\text{g/g}$)	Liberación (%)
0.2	440 \pm 36	47 \pm 11	10.7 \pm 0.56
1	1007 \pm 237	230 \pm 37	21.6 \pm 2.73
2	2053 \pm 398	340 \pm 29	17.5 \pm 0.94

Finalmente, se observó que los catéteres modificados con 41% de NIPAAm y 23% de 4VP presentaron la mejor eficiencia de adsorción y liberación de vancomicina; aunque el porcentaje de liberación fue relativamente bajo. Con las cantidades liberadas de fármaco es posible alcanzar la MIC de la vancomicina (ver 1.9.1).

5.9.3. Carga ciprofloxacino

El ciprofloxacino es una molécula de bajo peso molecular, que contiene en su estructura grupos carboxílicos y aminas, por lo que puede interactuar con polímeros con grupos donadores o aceptores de pares de electrones a través de fuerzas intermoleculares. Se realizó la carga de muestras de PVC, PVC-g-NIPAAm (41 \pm 5%) y [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%), en la Figura 48 se muestran los perfiles de carga, la curva de calibración empleada para la cuantificación se muestra en el Anexo 6. El PVC no mostró carga significativa después de 48 horas de agitación. [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) fue la muestra que presentó mayor adsorción, lo que indica que la 4VP tiene un papel importante en la formación de interacciones fármaco-polímero; además, tiene la función de aumentar la hidrofiliidad del material.

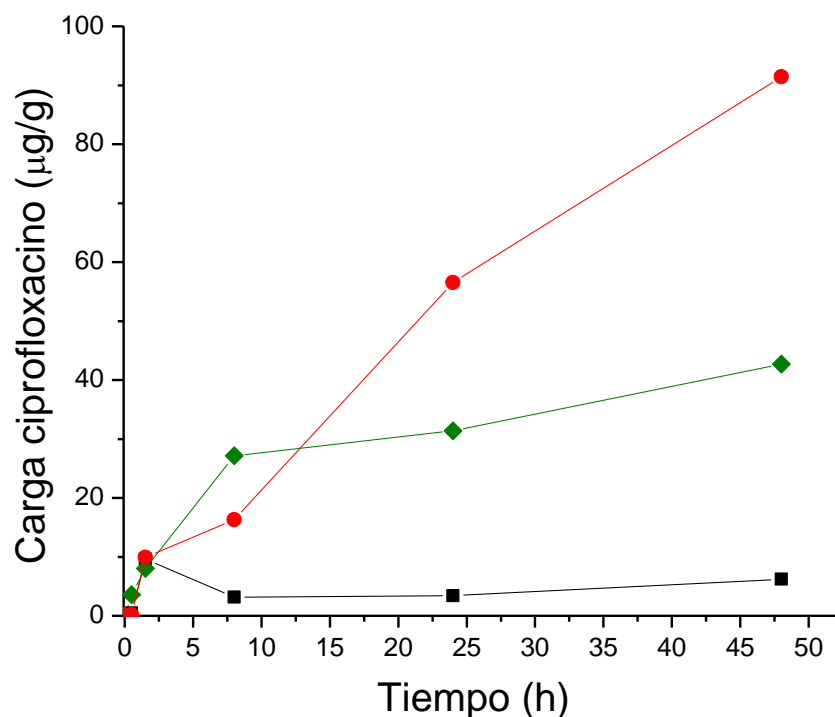


Figura 48. Carga de ciprofloxacino. (■) PVC, (◆) PVC-g-NIPAAm (41±5%) y (●) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). Condiciones: 20 °C, 0.012 mg/mL de ciprofloxacino en agua destilada, agitación constante.

5.9.4. Liberación acumulativa de ciprofloxacino

En la Figura 49 se muestran los perfiles de liberación de las muestras con ciprofloxacino PVC-g-NIPAAm (41%) y [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) (ver sección 5.9.3), y en la Tabla 16 se presenta el porcentaje de desorción de las mismas. En este estudio, se observó que la muestra de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) presenta la mayor liberación. La desorción es continua hasta las 24 horas para ambos catéteres. Pese a que las cantidades liberadas son muy bajas, este fármaco tiene un MIC bastante bajo (ver 1.9.2) por lo que el material podría presentar actividad antimicrobiana en ambientes con poco fluido. La curva de calibración empleada para la cuantificación se muestra en el Anexo 7.

Al igual que para la liberación de vancomicina, los datos fueron analizados con el software DDSolver de Excel, y se determinó el mejor ajuste a partir del índice de

correlación (r^2). En la Tabla 14 se muestran los índices de ajuste para diferentes modelos para muestra de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) y PVC-g-NIPAAm (41%), ambos casos presentan mayor ajuste con un modelo de primer orden con un punto máximo de liberación (F_{max}) y una constante de primer orden k_1 . La ecuación 4 representa el modelo matemático del ajuste, este modelo indica que la disolución del fármaco varía en función de su cantidad remanente.⁴⁸

$$F = F_{max} [1 - e^{-k_1 t}] \quad Ec. (4)$$

Tabla 14. Parámetros de correlación con modelos de liberación

[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)		PVC-g-NIPAAm (41%)	
Modelo	r^2	Modelo	r^2
Primer orden con F_{max}	0.997	Primer orden con F_{max}	0.973
Primer orden con F_{max} y t_{lag}	0.996	Primer orden con F_{max} y t_{lag}	0.972
Peppas - Sahlin	0.989	Peppas - Sahlin	0.968

En la Tabla 15 de muestran las constantes del modelo de primer orden, se observa que el catéter modificado con injerto binario presenta un mayor porcentaje de liberación con una mejor constante de velocidad.

Tabla 15. Constantes del modelo de primer orden

Muestra	k_1	F_{max}
PVC-g-NIPAAm (41%)	0.679	4.852
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	0.182	8.628

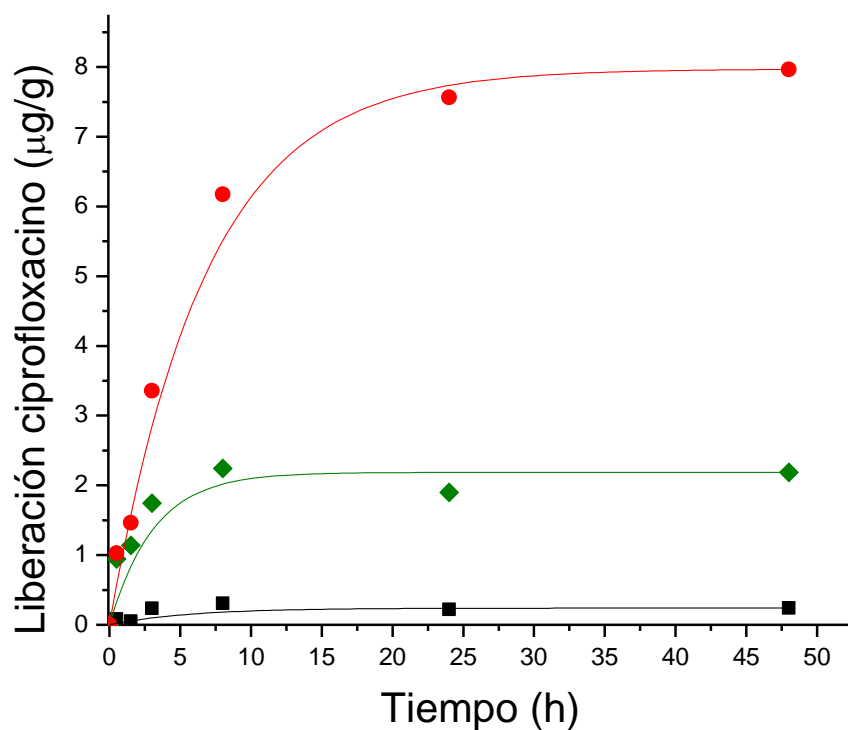


Figura 49. Perfil de liberación acumulativa de ciprofloxacino. (■) PVC, (◆) PVC-g-NIPAAm (41±5%) y (●) [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%). Condiciones: 37 °C, solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, agitación constante, 48 horas.

Tabla 16. Liberación de ciprofloxacino

Muestra	Carga (µg/g)	Liberación (µg/g)	Liberación (%)
PVC	6	0	--
PVC-g-NIPAAm (41±5%)	43	2.20	5.11
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%)	91	7.96	8.75

6. CONCLUSIONES

- La modificación de PVC con injerto binario en dos pasos de NIPAAm y 4VP es factible utilizando radiación gamma como generador de radicales. Son procesos reproducibles que permiten obtener diferentes grados de injerto al modificar las condiciones de reacción como dosis, solvente y concentración de monómero.
- Los materiales modificados por preirradiación oxidativa con injertos de NIPAAm del 6 al 50% muestran termosensibilidad con LCST cercanas a las del homopolímero puro (33 °C).
- El grado de modificación con NIPAAm altera significativamente las propiedades del material, influyendo en su comportamiento ante variables de reacción de segundo injerto como tipo de solvente y dosis. Al tener mayor grado de hidrofiliidad las superficies modificadas interactúan mejor con solventes polares, y al tener cadenas más largas muestras de PVC-g-NIPAAm (41%) presentan entrecruzamiento a dosis mayores a 15 kGy.
- Los injertos binarios (PVC-g-NIPAAm)-g-4VP aumentaron su hidrofiliidad e hinchamiento con respecto a sus sustratos (PVC-g-NIPAAm) indicando la formación de cadenas más largas que aumentan la interacción con el agua.
- La LCST de los materiales con injerto binario aumento 3 y 4 °C para muestras de [PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) y [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) respectivamente, respecto a su injerto de NIPAAm, indicando una variación en el balance hidrofílico/hidrófobo del polímero.
- El pH crítico no se ve influenciado por diferencias en los porcentajes de cada injerto, manteniéndose en el rango de 5-5.9. Sin embargo, la pH sensibilidad si se ve afectada aumentando proporcionalmente al porcentaje de 4VP y disminuyendo al aumentar el porcentaje de NIPAAm.

- La espectroscopía infrarroja y el análisis térmico permitió corroborar la presencia de NIPAAm y 4VP en el PVC, los cuales aumentaron su resistencia térmica, y aumentaron su Tg.
- La homogeneidad del injerto fue mostrada cualitativamente a través del ángulo de contacto, ya que no se observaron diferencias significativas al tomar la medida en diferentes puntos del material.
- La muestra de [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) mostró la mayor habilidad para la carga y liberación de vancomicina y ciprofloxacino. Aunque la carga fue significativa, en ninguno de los casos se logró una liberación total del fármaco. Posiblemente debido a la formación de interacciones fármaco – polímero de alta estabilidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Stamatialis, D. F.; Papenburg, B. J.; et al., Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *Journal of Membrane Science* **2008**, *308*, 1-34.
2. Banoriya, D.; Purohit, R.; Dwivedi, R. K., Advanced Application of Polymer based Biomaterials. *Materials Today: Proceedings* **2017**, *4 (2, Part A)*, 3534-3541.
3. Chen, F.-M.; Liu, X., Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Progress in Polymer Science* **2016**, *53*, 86-168.
4. Khan, H., Kanwal, F., Mehboob, R., Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **2017**, *7(5)*, 478–482.
5. Jenkins, D., Nosocomial infections and infection control. Prevention and control of infection. *Medicine* **2017.**, *45*, 10-20.
6. Vincent, J.-L.; Rello, J.; et al., International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* **2009**, *302*, 2323-2329.
7. Suresh G, J. G.; Geetanjali, M. L., Acinetobacter baumannii: an emerging pathogenic threat to public health. *World Journal of Clinical Infectious Diseases* **2013**, *3*, 25-36.
8. Aitken, C.; Jeffries, D. J., Nosocomial spread of viral disease. *Clinical Microbiology Reviews* **2001**, *14*, 528-46.
9. Donlan, R., Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases* **2002**, *8(9)*, 881-890.
10. Vázquez, B.; Meléndez, I.; Díaz, L.; et al., Silicone Rubber Modified with Methacrylic Acid to Host Antiseptic Drugs. *Macromolecular Materials and Engineering* **2014**, *299*, 1240–1250.
11. Sáez, V.; Hernáez, E.; López, L., Liberación Controlada de Fármacos. Aplicaciones Biomedicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros* **2003**, *4*, 111-122.

12. Nakamatsu, C. I. y. J., Matrices poliméricas para liberación controlada de sustancias activas. *Revista de Química* **2002**, 13-23.
13. Gandhi, A.; Paul, A.; Sen, S. O.; Sen, K. K., Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, 10 (2), 99 - 107.
14. Kumar, A.; Srivastava, A.; Galaev, I. Y.; Mattiasson, B., Smart polymers: Physical forms and bioengineering applications. *Progress in Polymer Science* **2007**, 32 (10), 1205-1237.
15. Rubio, N.; Au, H.; Leese, H.; et al., Grafting from versus Grafting to Approaches for the Functionalization of Graphene Nanoplatelets with Poly(methylmethacrylate). *Macromolecules* **2017**, 50, 7070-7079.
16. Kamath, G.; Deshmukh, S. A.; Baker, G. A.; et al., Thermodynamic considerations for solubility and conformational transitions of poly-N-isopropylacrylamide. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2013**, 15, 12667-12673.
17. Qiu, Y.; Park, K., Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 53 321–339.
18. Teotia, A. K.; Sami, H.; Kumar, A., *In Switchable and Responsive Surfaces and Materials for Biomedical Applications: 1. Thermo-responsive polymers: structure and design of smart materials*. Woodhead Publishing: 2015.
19. Seuring, J.; Agarwal, S., Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution: Unexpected Properties from Known Building Blocks. *ACS Macro Letters* **2013**, 2 (7), 597-600.
20. Kikuchi, A.; Okano, T., Nanostructured designs of biomedical materials: applications of cell sheet engineering to functional regenerative tissues and organs. *Journal of Controlled Release* **2005**, 101 (1) 69-84.
21. Rizwan, M.; Yahya, R.; et al., pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers* **2017**, 6, 137-174.

22. Ogata, T.; Nagasako, T.; Umeki, Y.; et al., Synthesis, properties, and functions of thermosensitive copolymers having pyridyl and/or pyridinium groups. *Reactive and Functional Polymers* **2007**, *67* (8), 700-707.
23. Navarre, M.; Cabrera, L., *Introducción al estudio de los radioisotopos*. Porcia editores: 1993.
24. Spinks, J. W. T.; Woods, R. J., *An Introduction to Radiation Chemistry*. John-Wiley and Sons: Toronto, 1990.
25. Meléndez, H.; Varca, G.; Lugão, A.; Bucio, E., Smart polymers and coatings obtained by ionizing radiation: synthesis and biomedical applications. *Journal of Polymer Chemistry* **2015**, *5*, 17-33.
26. Contreras, A.; Ramírez, A.; Bucio, E., *Gamma Rays: Technology, Applications, and Health Implications. Chapter 12: Grafting polymerization induced by gamma rays*. Nova Publishers: 2013.
27. Matyjaszewski, K.; Gaynor, S.; Wei, M.; et al., Controlled radical polymerization in the presence of oxygen. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5967-5969.
28. Rondeau, R. E., A technique for degassing liquid samples. *Journal of Chemical Education* **1967**, *44* (9), 530-536.
29. Stickler, D. J., Bacterial biofilms in patients with indwelling. *Nature Clinical Practice, Urology* **2008**, *11*, 598-608.
30. Dayyoub, E.; Frant, M.; Pinnapireddy, S. R.; et al., Antibacterial and anti-encrustation biodegradable polymer coating for urinary catheter. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *531* (1), 205-214.
31. Arenas, E.; Bucio, E.; Burillo, G.; Lopez, G. P., Radiation grafting of N-isopropylacrylamide onto poly(vinyl chloride) tubes by gamma irradiation. *Polymer Bulletin* **2007**, *58*(2), 401-409.
32. Carratala, J., The antibiotic-lock technique for therapy of 'highly needed' infected. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2002**, *8*, 282-289.

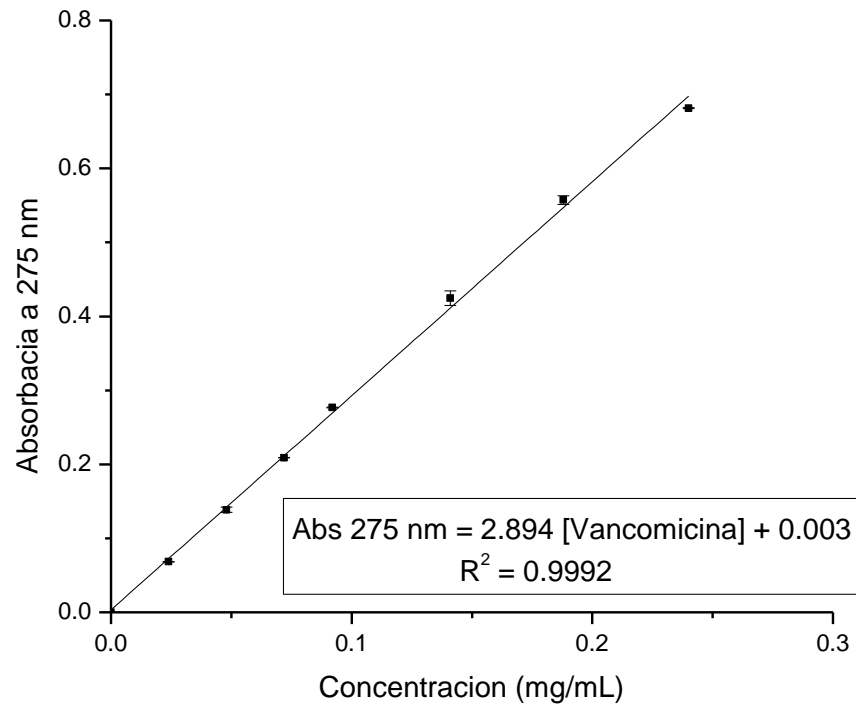
33. Gilman; Goodman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Companies: 2012; Vol. 12.
34. FDA, F. D. A. Ciprofloxacin hydrochloride <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/UCM130802.pdf> [Online], 2019.
35. Saldiva, E. G.; Vivaldo, E. L., *Handbook of polymer synthesis, characterization and processing*. Wiley: E.U.A., 2013.
36. Stuart, B., *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Wiley and Sons Ltd.: E.U.A, 2004; Vol. ANTS (Analytical Techniques in the Science).
37. Suriñach, S.; Baro, M. D.; et al., La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio* **1992**, 31, 11-17.
38. Skoog, D. A.; Leary, J. J., Holler, F. James., *Principios de análisis instrumental*. McGraw-Hill: Madrid, 1998.
39. Kane, J. W.; Sternheim, M., *Física*. Editorial Reverté: Barcelona, 1989.
40. Swierz, B.; Zimek, Z.; Bojarski, J.; et al., Radiation in PVC and PVC compositions. *Radiation chemistry and physics. Radiation technologies* **1998**, 54-57.
41. Ortega, A.; Bucio, E.; Burillo, G., Radiation polymerization and crosslinking of (N-isopropylacrylamide) in solution and in solid state. *Polymer Bulletin* **2007**, 58, 565-573.
42. Kure, M.; Sfiligoj, M.; Stana, K., UV polymerization of poly (N-isopropylacrylamide) hydrogel. *Materials and technology* **2012**, 46, 87–91.
43. Walo, M., Radiation - induced grafting. In *Applications of ionizing radiation in materials processing*, Sun, Y.; Chmielewski, A. G., Eds. Institute of Nuclear Chemistry and Technology: Warszawa, Poland, 2017; Vol. 1, pp 193-208.
44. Meléndez, H.; Bucio, E.; Burillo, G., Radiation grafting of 4-vinylpyridine and N-isopropylacrylamide onto polypropylene to give novel pH and thermo-sensitive films. *Radiation Physics and Chemistry* **2009**, 78, 1-7.

45. Reding, F.; Walter, E.; Welch, F., Glass transition and melting point of Poly(vinyl Chloride). *Journal of polymer science* **1962**, *56*, 225-231.
46. Zhang, Y.; Huo, M.; Zhou, J.; et al., DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug. *AAPS Journal* **2010**, *12*, 263-271.
47. Aragón, J.; González, R.; Fuentes, G., Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* **2009**, *75*, 345-363.
48. 5 - Mathematical models of drug release. In *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, Bruschi, M. L., Ed. Woodhead Publishing: 2015; pp 63-86.

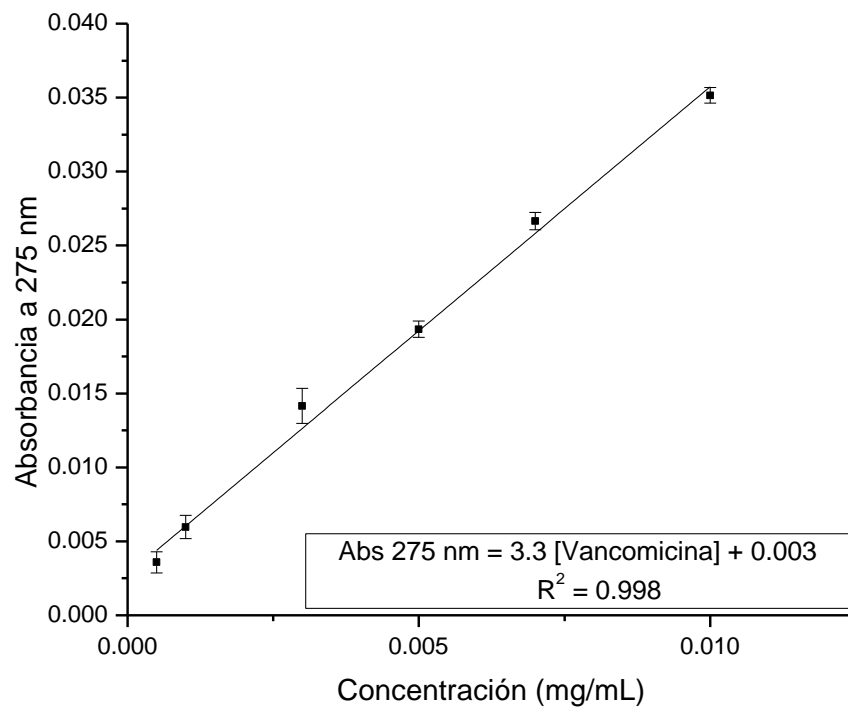
ANEXO 1. Preparación de soluciones amortiguadoras

pH	Solución I (mL)	Solución II (mL)
2.0	195	5
2.5	184	16
3.0	176	24
3.5	166	34
4.0	155	45
4.5	144	56
5.0	134	66
5.5	126	74
6.0	118	82
6.5	109	91
7.0	99	101
7.5	92	108
8.0	85	115
8.5	78	122
9.0	69	131
9.5	60	140
10.0	54	146
10.5	49	151
11.0	44	156
11.5	33	167
12.0	17	183

ANEXO 2. Curva de calibración para la carga de vancomicina



ANEXO 3. Curva de calibración para la liberación de vancomicina



ANEXO 4. Parámetros de ajuste para muestras [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas a diferentes temperaturas.

[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargado a 20 °C			
Modelo	r^2	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.999	5.197	5.468
Korsmeyer - Peppas	0.997	11.651	4.882
Primer orden	0.989	30.674	3.152
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargado a 5 °C			
Modelo	r^2	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.997	6.357	2.806
Korsmeyer - Peppas	0.990	7.651	4.060
Primer orden	0.975	15.960	1.817

Constantes del Modelo de Peppas - Sahlin

Muestra	k_1	k_2	n
[PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) 20°C	2.379 ± 0.187	-0.069 ± 0.008	0.556 ± 0.044
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) 5°C	2.437 ± 0.317	-0.195 ± 0.018	0.458 ± 0.051

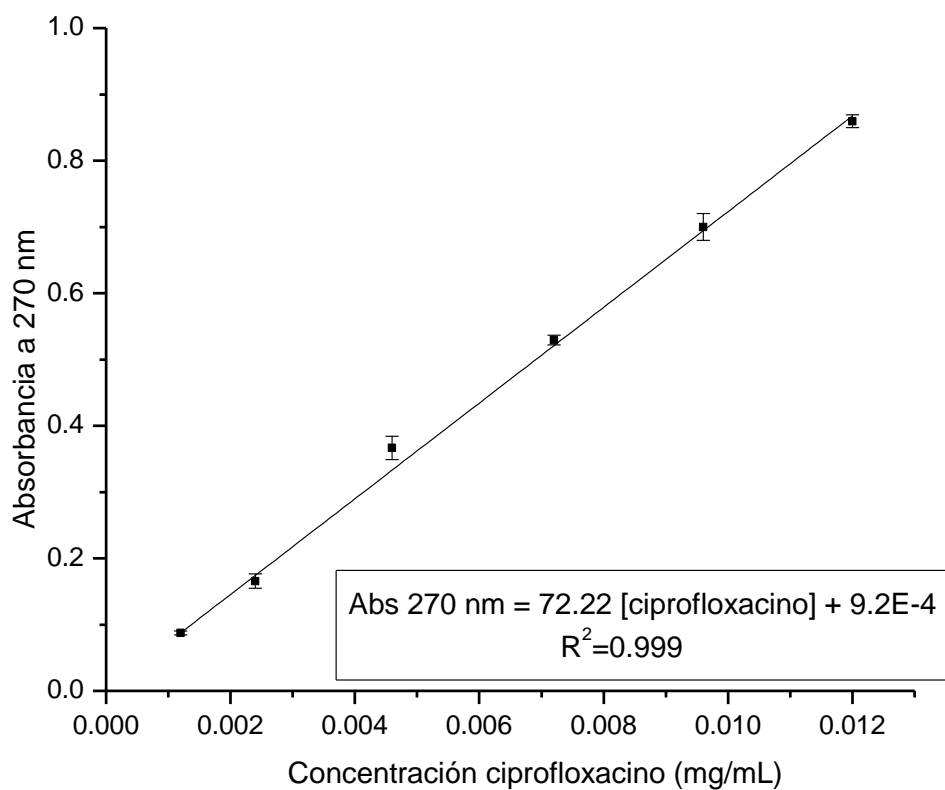
ANEXO 5. Parámetros de ajuste para muestras [PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) cargadas con diferentes concentraciones

[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) 2mg/mL			
Modelo	r^2	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.999	5.197	5.468
Korsmeyer - Peppas	0.997	11.651	4.882
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) 1 mg/mL			
Modelo	r^2	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.976	34.381	2.076
Korsmeyer - Peppas	0.967	35.054	1.795
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) 0.2 mg/mL			
Modelo	r^2	AIC	MSC
Peppas - Sahlin	0.983	16.148	2.188
Korsmeyer - Peppas	0.982	14.669	2.352

Constantes del Modelo de Peppas - Sahlin

Muestra	k_1	k_2	n
[PVC-g-NIPAAm (14%)]-g-4VP (23%) 2mg/mL	2.379 ± 0.187	-0.069 ± 0.008	0.556 ± 0.044
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) 1mg/mL	3.550 ± 0.289	-0.159 ± 0.092	0.642 ± 0.187
[PVC-g-NIPAAm (41%)]-g-4VP (23%) 0.2 mg/mL	3.722 ± 0.234	----	0.208 ± 0.098

ANEXO 6. Curva de calibración para la carga de ciprofloxacino



ANEXO 7. Curva de calibración para la liberación de ciprofloxacino

