



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**CARGA Y LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN  
LÁMINAS DE POLI- $\epsilon$ -CAPROLACTONA  
MODIFICADAS CON POLÍMEROS ACRÍLICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**FRIDA ALEJANDRA RUIZ RUBIO**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** DR. JUAN MANUEL NAVARRETE TEJERO

**VOCAL:** DRA. SOFIA GUILLERMINA BURILLO AMEZCUA

**SECRETARIO:** DR. EMILIO BUCIO CARRILLO

**1er. SUPLENTE:** M. EN C. MIGUEL ANGEL ZUÑIGA PEREZ

**2° SUPLENTE:** DR. SERGIO ALBERTO BERNAL CHAVEZ

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO DE QUÍMICA DE RADIACIONES EN MACROMOLÉCULAS,  
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM.

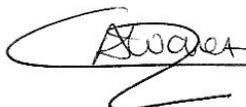
### **ASESOR DEL TEMA:**



---

DR. EMILIO BUCIO CARRILLO

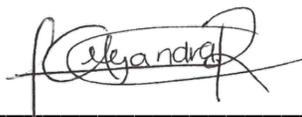
### **SUPERVISOR TÉCNICO:**



---

DRA. CARMEN ÁLVAREZ LORENZO

### **SUSTENTANTE:**



---

FRIDA ALEJANDRA RUIZ RUBIO

# Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por los conocimientos y oportunidades otorgadas.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-UNAM) por el financiamiento otorgado al proyecto IN202320.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico otorgado como ayudante de investigador del Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

A la Dirección General de Cooperación e Internacionalización (DGECI-UNAM) por el apoyo financiero a través del Programa para Actividades Especiales de Cooperación Interinstitucional (PAECI).

Al Instituto de Ciencias Nucleares (ICN-UNAM) por el uso de sus instalaciones y a su personal.

Al Dr. Emilio Bucio por abrirme las puertas de su grupo de trabajo, por su paciencia, enseñanza, amistad y apoyo constante.

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

Al Sr. Martín Cruz por su amistad y apoyo técnico en cómputo.

A la Dra. Guillermina Burillo por su enseñanza y anécdotas.

A todos mis compañeros del Grupo de Macromoléculas por el apoyo y la asesoría brindada durante el proyecto, por su amistad, las experiencias, las risas y una estancia grata.

## Dedicatorias

*A mi madre **Yadira**, por ser el pilar más importante en mi vida, por todo el apoyo incondicional, los interminables consejos, los valores otorgados, la motivación constante y todo el amor que me ha dado.*

*A mi padre **Alejandro**, que me cuida desde el cielo.*

*A mis abuelos **Rosa** y **Luis**, por ser unos segundos padres para mí, por todo el apoyo y amor incondicional.*

*A **Sam** por impulsarme a crecer, por todo el amor, por la paciencia y por caminar de la mano conmigo.*

*A mis **amigas** y **amigos** de la Facultad de Química por hacer de esta etapa una experiencia inolvidable y quienes ocupan un lugar importante en mi vida.*

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**

# Índice

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS PARTICULARES.....	3
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>3</b>
<b>CAPÍTULO I. ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
1.1 POLÍMEROS.....	4
1.1.2 Tipos de polimerización .....	8
1.1.3 Copolimerización.....	10
1.1.4 Polímeros inteligentes.....	13
1.1.5 Biopolímeros .....	16
1.2 RADIACIÓN IONIZANTE.....	17
1.2.1 Radiación $\gamma$ .....	19
1.3 MÉTODOS DE INJERTO .....	20
1.3.1 Método directo .....	20
1.3.2 Preirradiación oxidativa.....	21
1.4 ELECTROHILADO .....	22
1.5 CARACTERIZACIÓN DE POLÍMEROS.....	24
1.5.1 Determinación del grado de injerto .....	24
1.5.2 Espectroscopía infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) .	24

1.5.3 Ángulo de contacto .....	26
1.5.4 Análisis térmico .....	26
<b>CAPÍTULO II. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>28</b>
2.1 MATERIALES .....	28
2.2 PURIFICACIÓN .....	28
2.3 SÍNTESIS DE PCL-G-AAC Y PCL-G-GMA .....	29
2.4 CARACTERIZACIÓN .....	31
2.4.1 Espectroscopia infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)..	31
2.4.2 Ángulo de contacto .....	31
2.4.3 Análisis térmico .....	31
2.4.3.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) .....	31
2.4.3.2 Análisis termogravimétrico (TGA).....	32
<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
3.1 SÍNTESIS DE PCL-G-AAC Y PCL-G-GMA .....	33
3.2 CARACTERIZACIÓN .....	38
3.2.1 Espectroscopia infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)..	38
3.2.2 Ángulo de contacto .....	41
3.2.3 Análisis térmico .....	43
3.2.3.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) .....	43
3.2.3.2 Análisis termogravimétrico (TGA).....	44
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>46</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>47</b>

# Introducción

En las últimas dos décadas ha resultado ser de gran interés el área de la medicina regenerativa, debido a que hasta la fecha el paradigma principal de esta rama es la entrega de células terapéuticas que contribuyen directamente a la estructura y función de nuevos tejidos. Una de las estrategias actuales para este paradigma son los materiales (Mao & Mooney, 2015), ya que dadas sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas pueden imitar a matrices extracelulares nativas (MEC) o andamios, ya sean de origen natural, semisintético o sintético, que al tener contacto con sistemas biológicos tienen el potencial de curar, regenerar o reemplazar células, órganos o tejidos enfermos.

Aunque existe una gran variedad de materiales destinados a este campo, los más usados en la industria son los polímeros, por su versatilidad respecto a los demás materiales. En específico se están incorporando nanomateriales, como nanoesferas, nanotubos y nanofibras, que pueden desarrollarse por medio de nanopatrones, autoensamblaje o electrohilado, con el propósito de lograr imitar entornos biológicos a escala molecular.

Además, estos materiales se pueden modificar para obtener una mejora en la respuesta celular, ya sea para el incremento de la hidrofiliidad, de la interacción con medios biológicos, promover la adhesión celular, regular procesos de diferenciación o simplemente para añadir grupos a la matriz que puedan usarse en reacciones posteriores con otros compuestos, como fármacos o factores de crecimiento. Estas modificaciones se pueden obtener por medio de diversos métodos, como la radiación ionizante, que por medio de iniciadores químicos o físicos se desencadenan reacciones, con el propósito de injertar una amplia variedad de monómeros en las matrices poliméricas dando como resultado copolímeros de injerto. La radiación ionizante presenta una gran ventaja respecto a otros métodos, siendo esta el control del grado de injerto en la reacción, ya sea por medio de la concentración del monómero o la dosis absorbida, para la aplicación final que se requiera del material.

Recientemente, con la aprobación de la Food & Drug Administration (FDA) de varias terapias con biomateriales, la poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL) ha llamado mucho la atención para la regeneración de tejidos con una potencial aplicación para corazón, piel y hueso (Martins et. al., 2018), ya que se considera un poliéster alifático biodegradable, hidrofóbico, no tóxico y compatible con los tejidos, por lo que se le adjudica un gran uso como biomaterial.

Por lo que en el presente trabajo de investigación se realizó la modificación de láminas de PCL fabricadas por la técnica de electrohilado, mediante radiación  $\gamma$  empleando el método directo, con lo que se realizó el injerto de ácido acrílico (AAc) y metacrilato de glicidilo (GMA). La caracterización de los copolímeros se realizó con la determinación del ángulo de contacto para determinar la hidrofiliidad, además de espectroscopía de infrarrojo con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR), análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

# Objetivos

## Objetivo general

Modificar la superficie de las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona mediante el injerto de polímeros acrílicos para su potencial uso en la medicina regenerativa.

## Objetivos particulares

- 1) Sintetizar un copolímero de injerto de ácido acrílico y uno de metacrilato de glicidilo en las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona
- 2) Determinar el método más adecuado para los injertos de ácido acrílico y metacrilato de glicidilo en las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona.
- 3) Realizar el estudio del grado de injerto del ácido acrílico y metacrilato de glicidilo en las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona en función de la dosis absorbida, la concentración de los monómeros, temperatura y tiempo de reacción.
- 4) Caracterizar las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona injertadas mediante las técnicas de ángulo de contacto, espectroscopia infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA).
- 5) Realizar la carga y liberación de heparina sódica en las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona modificadas.

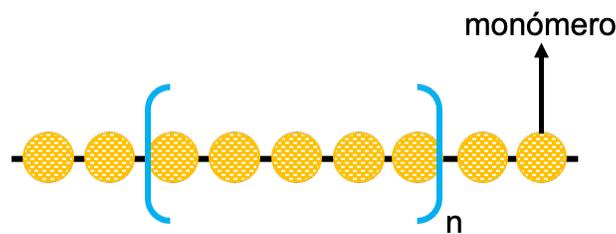
## Hipótesis

La modificación de las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona con el injerto de derivados acrílicos, otorgará grupos funcionales químicos adecuados para la inmovilización de heparina sódica, que proporcionará una superficie capaz de ayudar a incorporar factores de crecimiento para su uso en la medicina regenerativa.

# Capítulo I. Antecedentes

## 1.1 Polímeros

Hoy en día, los polímeros son usados en una amplia variedad de actividades en casi todas las áreas de la vida, reemplazando materiales convencionales. La palabra *polímero* deriva del griego *poli* y *meros* que significa “muchas” y “partes” respectivamente (Wang, Guo & Sun, 2018). Preferentemente se definen como macromoléculas formadas mediante enlaces químicos covalentes de grandes cantidades repetitivas de moléculas mucho más pequeñas que van formando una cadena larga sin distribución uniforme (Ilustración 1).



*Ilustración 1. Representación estructural de un polímero.*

La parte de una macromolécula a partir de la cual se construye ésta, se llama monómero, mientras que la parte más pequeña que se repite periódicamente se denomina unidad estructural repetitiva (Podzimek, 2017). La generación de un polímero se da por medio de una reacción de polimerización entre el mismo monómero o con otros compuestos. Cuando la reacción se da entre el mismo monómero se denomina homopolímero y cuando se da entre varios monómeros se llama copolímero.

La estructura de los polímeros se divide en cuatro niveles (Carragher Jr., 2017). En la estructura primaria se describe la secuencia precisa de los átomos individuales que componen la cadena del polímero, es decir, de los monómeros. La estructura secundaria describe la forma o conformación molecular de la cadena

del polímero. La estructura terciaria describe el plegado del polímero, mientras que la estructura cuaternaria representa la forma general de varios grupos con estructura terciaria.

La ciencia de los polímeros usa varias notaciones para expresar la masa molar (Podzimek, 2017), es decir, la masa molar que corresponde a la masa del polímero dividida por la cantidad del polímero (g/mol) y el peso molecular o masa molecular relativa que es la masa del polímero relacionada con 1/12 de la masa del átomo  $^{12}\text{C}$  y que es adimensional. Otra unidad que se llega a utilizar es el Dalton (Da), que corresponde a 1 g/mol. Cabe mencionar que los polímeros no presentan una sola masa molar, por lo que se utiliza la distribución de masa molar (MMD, por sus siglas en inglés), siendo un promedio de las masas moleculares de las cadenas en el sustrato.

### **1.1.1 Clasificación**

Debido a las estructuras complejas y diferentes comportamientos que presentan los polímeros, existen diversas formas de clasificarlos:

#### *Origen*

Los polímeros pueden ser naturales, semisintéticos o sintéticos. Los naturales son aquellos que han existido desde los primeros tiempos, que se han creado de manera biológica y pueden poseer estructuras relativamente simples, como la celulosa y el almidón, o estructuras muy complejas como ácidos nucleicos y proteínas. Los semisintéticos son aquellos de origen natural, pero que se han modificado químicamente para mejorar diversas características respecto al objetivo que se requiera lograr. En cambio, los polímeros sintéticos son los que han sido artificialmente desarrollados por el hombre, en los que el diseño de sus propiedades se determina por el control de las reacciones con las que se producen.

## *Respuesta térmica*

En esta clasificación se divide en dos grupos: termoplásticos y termoestables. Los termoplásticos normalmente presentan un estado sólido a temperatura ambiente y son aquellos que se pueden ablandar térmicamente o endurecerse repetidamente por cambios en la energía térmica sin cambiar tanto sus propiedades, teniendo el respectivo cuidado durante el proceso de fabricación, como las poliolefinas o el nylon. Caso contrario con los termoestables, estos si presentan cambios irreversibles en los enlaces químicos con la aplicación de calor del proceso de fabricación del producto, en donde se da el crecimiento o reticulación de las moléculas de la cadena produciendo moléculas gigantes que les proporciona la propiedad de que no se puedan fundir, un ejemplo son las resinas (Wang *et al.*, 2018).

Los termoplásticos presentan dos transiciones térmicas de gran relevancia, la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) y la temperatura de fusión ( $T_m$ ). En la temperatura de transición vítrea las regiones amorfas del polímero pasan de un estado rígido a uno flexible, por lo que cuando la temperatura ambiente se encuentra por debajo de la temperatura de transición vítrea, el polímero se vuelve quebradizo. La temperatura de fusión se considera como la temperatura crítica por la cual las regiones cristalinas pueden fluir.

A una temperatura por encima de la  $T_m$ , los semicristalinos muestran un rápido cambio de sólidos a líquidos viscosos que pueden moldearse (Ilustración 2). Sin embargo, los amorfos comienzan a pasar a una región gomosa en  $T_g$  y continúa ablandándose en un amplio rango de temperatura. Los amorfos pierden rápidamente su resistencia y los semicristalinos continúan manteniendo sus propiedades mecánicas hasta que la temperatura aumenta para alcanzar la  $T_m$ , por lo que no muestran un comportamiento fluido hasta que alcanzan la  $T_m$  (Shrivastava, 2018).

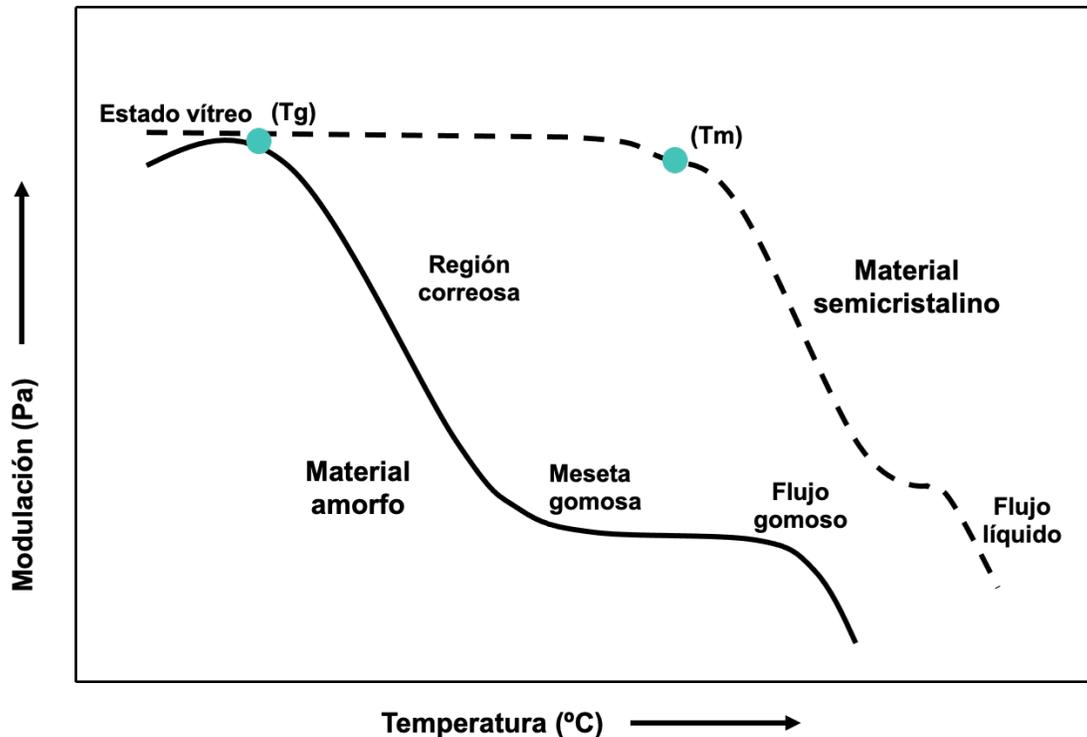
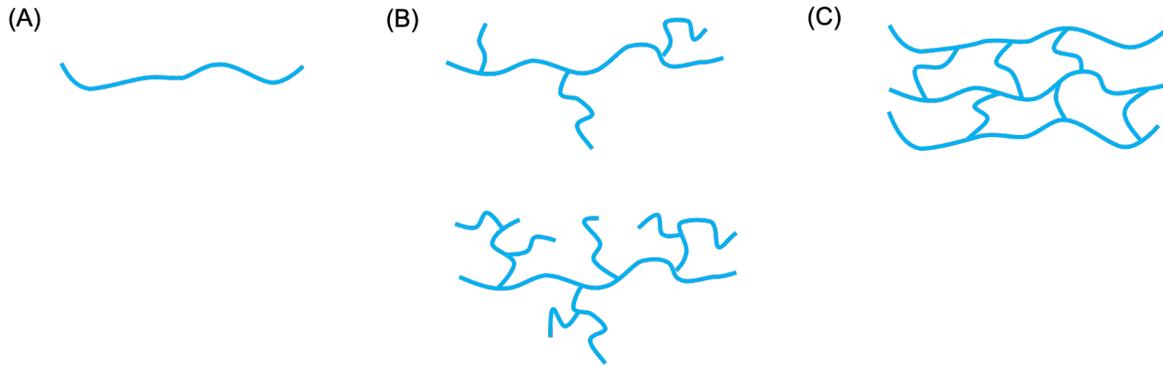


Ilustración 2. Fusión y estado vítreo de materiales amorfos y semicristalinos.

### Estructura química

Basando esta clasificación en la cadena del polímero, la estructura se divide de manera general en lineales, ramificados y reticulados (Ilustración 3).

La estructura lineal se va presentando en una única cadena polimérica sin ninguna otra cadena unida a los extremos de la misma. En los polímeros ramificados se da la presencia de múltiples cadenas poliméricas, de un mismo o diferentes tamaños, unidas en forma de ramas a una cadena principal en las que a su vez estas también pueden seguir presentando más cadenas poliméricas, debido a que el crecimiento lateral durante la polimerización termina antes de que las cadenas se puedan unir con otras. Los reticulados presentan múltiples cadenas poliméricas interconectadas entre sí, considerándose termoestables por la generación de redes.



*Ilustración 3. Clasificación general de la estructura química de los polímeros. (A) Lineal, (B) Ramificado y (C) Reticulado.*

La capacidad de interconexión de un monómero o el número de sitios disponibles para unirse a otros monómeros, se denomina funcionalidad de un monómero, por lo que una molécula puede ser monofuncional, bifuncional o polifuncional.

### **1.1.2 Tipos de polimerización**

Existen dos mecanismos principales para sintetizar polímeros de acuerdo a su estructura y mecanismo: por condensación o en pasos y por adición o en cadena.

En la polimerización por condensación ocurre una reacción de sustitución nucleofílica sobre un grupo acilo, en donde las moléculas pequeñas generadas como el agua se van eliminando por la reacción química.

En la polimerización por adición se requiere monómeros que presenten al menos un doble enlace, que por medio de este y con ayuda de algún iniciador químico o alguna fuente de energía, dará la generación de radicales con los cuales se inicia la reacción. En este tipo de polimerización se deben considerar tres fases: iniciación, propagación y terminación. Como ya se hizo mención, en la iniciación se generan radicales libres sobre las moléculas de los monómeros, seguido de la propagación donde se da la unión covalente de otros monómeros por medio de los radicales libres obteniendo el crecimiento de la cadena hasta que

finalmente se da la terminación con otro radical libre sobre el radical de la cadena, ya que se acaba el monómero del medio de reacción.

Cabe destacar que existen otros métodos de síntesis de polímeros más modernos como la polimerización iónica, radicalaria viviente, de reacción reversible de adición-fragmentación con transferencia de cadena (RAFT) y radicalaria por transferencia de átomo (ATRP), en donde algunos ofrecen considerables ventajas como un mejor control de la polidispersidad (Flores-Rojas, 2018).

A grandes rasgos, la polimerización iónica se basa en iniciadores catiónicos o aniónicos, por lo que es necesario que monómeros vinílicos tengan grupos funcionales o sistemas de resonancia que puedan facilitar la formación de iones y propagarlos a otros monómeros.

Por otro lado, la polimerización radicalaria viviente se considera poco particular debido a los estabilizadores de radicales que se usan a través de la formación de un enlace covalente muy lábil usando compuestos derivados de nitroxidos, que al aumentar la temperatura se disocian regresando a la especie radicalaria con la que se continúa con la reacción de polimerización formando nuevamente el enlace con el estabilizador al bajar la temperatura.

En la polimerización de reacción reversible de adición-fragmentación con transferencia de cadena (RAFT), se da una reacción entre un agente RAFT como son los compuestos derivados de tiocarboniltio y con los grupos funcionales de diferentes monómeros, más un iniciador, se va dando la formación de la cadena polimérica en donde el agente RAFT se sale de la cadena al llegar al término de la polimerización.

Finalmente la polimerización radicalaria por transferencia de átomo (ATRP) se considera un sistema multicomponente al estar formado por monómeros, iniciadores, complejos organometálicos (catalizadores), ligantes, aditivos o co-catalizadores y disolventes. Se establece un equilibrio dinámico entre una

pequeña cantidad de radicales libres en el crecimiento y una gran cantidad de especies temporalmente desactivadas, llamadas especies durmientes. (Flores-Rojas, 2018).

### 1.1.3 Copolimerización

El avance de la tecnología constantemente requiere de nuevas aplicaciones, por lo que la modificación de propiedades físicas, químicas o mecánicas por copolimerización o mezcla con diferentes polímeros adecuados, puede ser un enfoque importante para superar las limitaciones y puede personalizarse según las necesidades finales del usuario.

A diferencia del homopolímero que es generado a partir del mismo monómero, los copolímeros se dan por la polimerización que usa dos o más tipos de monómeros dando resultado a propiedades muy diferentes e interesantes, clasificándolos de cuatro maneras (Ilustración 4):

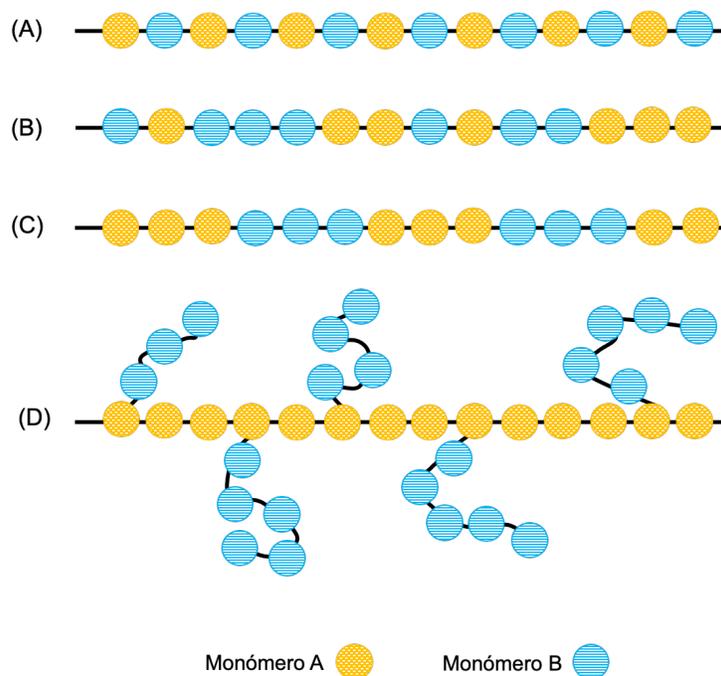


Ilustración 4. Disposición de los monómeros en la formación de copolímeros. (A) Alternado, (B) Aleatorio, (C) Bloque e (D) Injerto.

- a) Alternado: la unidad de un tipo de monómero queda unida al otro tipo de monómero, repitiéndose un sinnúmero de veces en donde las unidades de un mismo monómero jamás quedan juntas.
- b) Aleatorio: la unidad de un tipo de monómero puede unirse varias veces entre el mismo tipo y después unirse a otro tipo de monómero, sin un orden alternado, es decir, de manera desordenada.
- c) Bloque: los diferentes tipos de monómeros van formando cadenas a manera que ambas cadenas son alternadas en una sola cadena.
- d) Injerto: se forma una cadena principal de un tipo de monómero a la que se le unen a manera de ramificaciones otras cadenas de otro tipo de monómero.

### *Copolimerización de injerto*

La copolimerización de injerto es una técnica que se basa en la unión de cadenas poliméricas a manera de ramificaciones sobre un sustrato que funciona como columna vertebral. Estos copolímeros se preparan mediante tres técnicas principales:

#### *Método "Grafting-From"*

Es la reacción entre los radicales de los grupos funcionales posicionados aleatoriamente en la superficie de la matriz polimérica y un monómero, con la capacidad de iniciar la polimerización con que se da el crecimiento de las cadenas de la superficie (Soni & Ghosh, 2018). Este método no permite el control del tamaño de la cadena polimérica injertada como lo hace *grafting-to*.

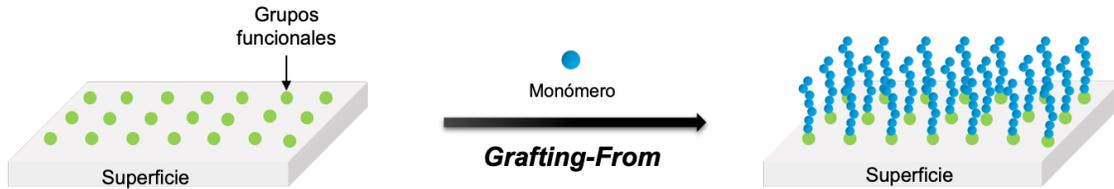


Ilustración 5. Representación del método grafting-from.

### Método “Grafting-To”

Implica una reacción de acoplamiento entre el extremo funcional terminal de una cadena polimérica y grupos funcionales posicionados aleatoriamente en la superficie de la matriz polimérica (Zdyrko & Luzinov, 2011). En este método la densidad de injerto es menor que el de *grafting-from* por la difusión restringida del polímero a través de la capa injertada y al impedimento estereoquímico que impide el número de cadenas que se injertan en el sustrato (Datta & Genzer, 2015).



Ilustración 6. Representación del método grafting-to.

### Método “Grafting-Through”

Conocido también como el método de macromonómero, es una de las maneras más simples de sintetizar un polímero de injerto con cadenas laterales bien definidas (Flores-Rojas, 2018). En este método se da el crecimiento de una cadena polimérica en una solución con la ayuda de un iniciador, que ayuda a

copolimerizar por medio de radicales libres, la cual durante una etapa de propagación se integran al esqueleto de una cadena en crecimiento, en donde se continua con la reacción de polimerización.



Ilustración 7. Representación del método grafting-through.

#### 1.1.4 Polímeros inteligentes

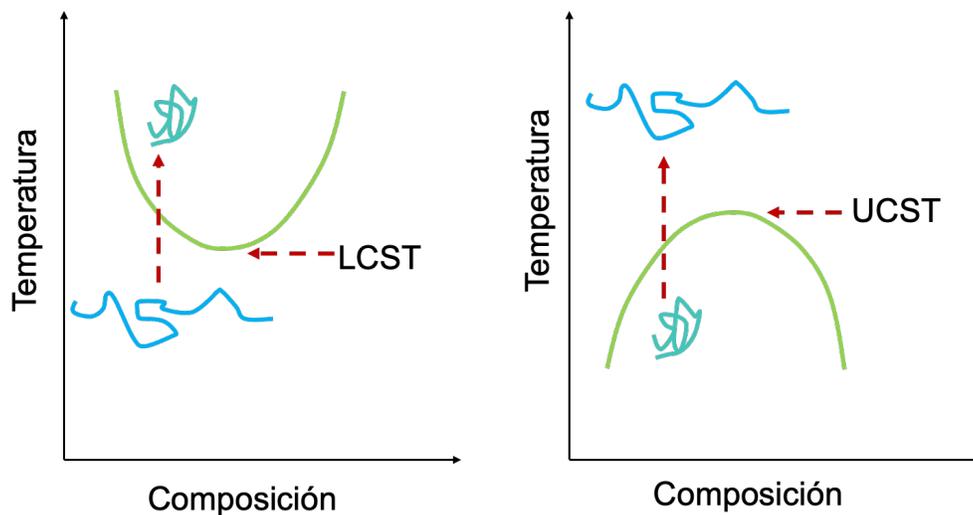
El termino de polímeros inteligentes o sensibles a estímulos hace referencia a sistemas de polímeros en superficie o reticulados que presentan una respuesta a un factor ambiental, ya sea químico o físico, como la temperatura, especies iónicas, enzimas, luz o campo magnético, gracias a que contienen grupos funcionales capaces de ionizar o establecer enlaces de hidrógeno en medios acuosos. La capacidad de respuesta de estos polímeros depende de su utilidad para recibir, transmitir y responder al factor aplicado.

##### *Sistemas termosensibles*

Los polímeros termosensibles con el aumento de temperatura exhiben dos tipos de comportamientos: temperatura de solución crítica superior (UCST) con la que los polímeros se vuelven solubles al calentar, o temperatura de solución crítica inferior (LCST, mayor a la temperatura corporal) con la que los polímeros se vuelven insolubles (Zarrintaj *et al.*, 2019).

En particular, los polímeros que revelan el comportamiento de LCST en el agua son de gran interés para muchas aplicaciones debido a la oportunidad de beneficiarse de su hidrofiliidad alterada con la variación de temperatura.

El cambio repentino del comportamiento hidrofílico a hidrofóbico del mismo polímero se basa en enlaces de hidrógeno que están presentes entre el polímero y las moléculas de agua circundantes a bajas temperaturas. Las cadenas poliméricas se hidratan y solubilizan dando como resultado un sistema de una fase. A una temperatura elevada, los enlaces de hidrógeno se debilitan y las cadenas poliméricas ya no se pueden solubilizar dando como resultado la agregación del polímero.



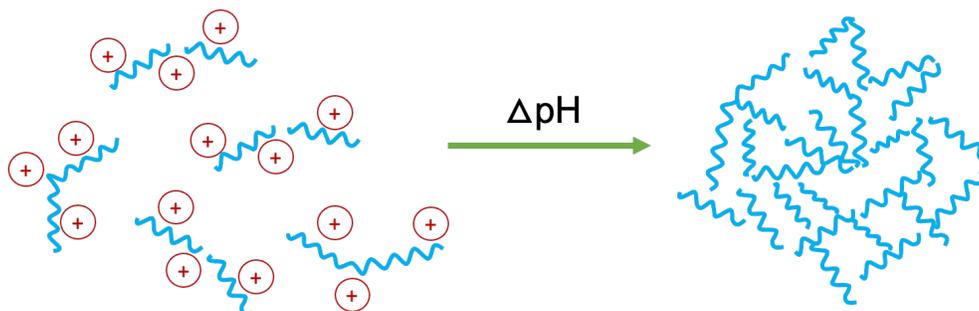
*Ilustración 8. Transición de fase asociada con LCST y UCST (Modificado de Gibson & O'Reilly, 2013).*

La debilidad de los enlaces de hidrógeno se puede explicar cuando se deduce la entalpía y entropía, ya que la unión de las moléculas de agua a la cadena polimérica da un mejor resultado de entalpía y por ende un mejor orden, que afecta en la entropía. Cuando se dan temperaturas elevadas la entropía se hace más presente y la energía libre de la mezcla se vuelve positiva, dando una separación de fases, por lo que la LCST está impulsada por la entropía (Zhang, Weber, Schubert & Hoogenboom, 2017).

## Sistemas pH-sensibles

Este tipo de sistemas se basan en polielectrolitos, que son macromoléculas que al contener en su estructura grupos ácidos o básicos débiles, pueden disociarse para dar iones poliméricos cuando se disuelven en agua u otros solventes ionizantes como respuesta a un cambio en el pH.

Debido a la repulsión entre cargas en la cadena polimérica, el sistema se expande cuando se ioniza en un solvente adecuado, pero si este llega a impedir la ionización de la cadena el polímero se mantiene compacto y plegado (Reyes-Ortega, 2014).



*Ilustración 9. Estados polibásicos dependiendo de la ionización de los grupos de cadena iónica del polímero sensible al pH modificado (Modificado de Reyes-Ortega, 2014).*

En ambientes ácidos, los grupos polibásicos están protonados, lo que aumenta las repulsiones de carga interna entre los grupos polibásicos protonados vecinos lo que conduce a una expansión en las dimensiones generales del polímero que contiene los grupos. A valores de pH más altos, los grupos se vuelven menos ionizados, la repulsión de carga se reduce y las interacciones polímero-polímero aumentan, lo que conduce a una disminución del diámetro hidrodinámico general del polímero (Ilustración 9).

Los polímeros poliácidos no se hincharán a pH bajo, ya que los grupos ácidos serán protonados y desionizados. Al aumentar el pH, un polímero con carga negativa se hinchará.

### 1.1.5 Biopolímeros

Este tipo de polímeros son definidos como macromoléculas que son de naturaleza biodegradable y no citotóxica, motivo por el que cada vez el interés por este tipo de materiales ha ido creciendo gracias a la biocompatibilidad que tiene con el cuerpo humano. De acuerdo a su origen se pueden dividir en: naturales y sintéticos.

Los naturales gracias a su biocompatibilidad y bioactividad ayudan a mejorar la adhesión y proliferación celular. Sin embargo, son difíciles de diseñar por sus capacidades de procesamiento limitadas y además poseen un alto riesgo de contaminación. Algunos ejemplos son el dextrano, la quitina, el colágeno, la elastina, etc.

Los sintéticos debido a su carencia de bioactividad pueden provocar efectos adversos no deseados, pero gracias a su química definida, fácil procesamiento y capacidad de adaptación, se les puede realizar modificaciones para lograr las propiedades deseadas para aplicaciones específicas, por lo que son muy utilizados como andamios. Algunos ejemplos son el ácido poliláctico (PLA), poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), etc.

#### 1.1.5.1 Poli- $\epsilon$ -caprolactona

Este polímero es un poliéster alifático que se compone de unidades repetitivas de hexanoato (Soni & Ghosh, 2018).

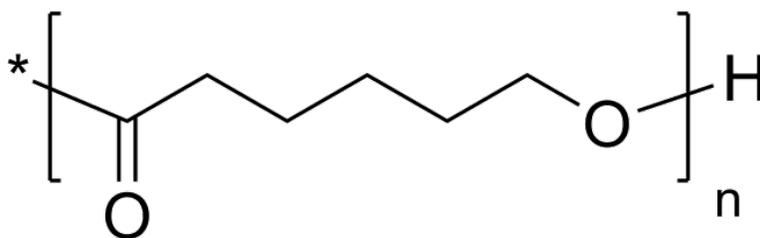


Ilustración 10. Estructura molecular de la poli- $\epsilon$ -caprolactona.

Es hidrofóbico y semicristalino; su cristalinidad tiende a disminuir con el aumento del peso molecular (Woodruff & Hutmacher, 2010). Presenta degradación lenta en comparación con otros polímeros (2 – 4 años), tiene una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de  $-60^\circ\text{C}$  y una temperatura de fusión ( $T_m$ ) en un rango de  $59 - 64^\circ\text{C}$ , por lo que a temperatura fisiológica alcanza un estado en donde sus propiedades mecánicas dan una alta elasticidad (Dwivedi et al., 2020). Es soluble en cloroformo, benceno, tolueno y diclorometano a temperatura ambiente. Es ligeramente soluble en acetona, acetonitrilo y dimetilformamida, e insoluble en agua y alcoholes (Azimi & Nourpanah, 2014).

Además este material está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para uso humano, lo que hace aún más atractivo su uso para la liberación controlada de fármacos o factores de crecimiento debido a su alta permeabilidad, excelente biocompatibilidad y su excreción total del cuerpo una vez bioreabsorbido (Woodruff & Hutmacher, 2010).

## **1.2 Radiación ionizante**

La química de radiaciones implica el estudio de los efectos químicos de las interacciones de la radiación ionizante con los materiales. El término radiación ionizante en un sentido más amplio se aplica a fotones o partículas que tienen suficiente energía para ionizar las moléculas del medio, en donde el resultado de la absorción de energía es la ruptura o la reorganización de los enlaces químicos (Vértes, Nagy, Klencsár, Lovas & Rösch, 2011). En los últimos años, la química de radiaciones se ha convertido cada vez más en un método de reacción bastante aplicable mediante el cual se pueden medir parámetros cinéticos importantes y se pueden aclarar los mecanismos de reacción.

La radiación ionizante incluye ventajas como:

1. Ausencia de cualquier residuo de la descomposición del catalizador químico.

2. Características inusuales, por ejemplo, iniciación en el sólido, dando lugar a la polimerización y reticulación simultánea.
3. A veces se sintetiza el producto final estéril, que es importante para aplicaciones biomédicas.
4. Poco o ningún efecto de temperatura.

Se han establecido diferentes unidades de medida para evaluar la energía contenida en la radiación ionizante, como la dosis de radiación y la intensidad de una fuente de radiación (Camacho, 2020). La primera se define como la cantidad de energía que se absorbe por unidad de masa ( $\text{Gy} = \text{J/kg}$ ), mientras que la segunda es la dosis de radiación emitida por una fuente por unidad de tiempo ( $\text{Gy/s}$ ).

La radiación ionizante de acuerdo al espectro electromagnético se encuentra después de la región visible. De manera más general las partículas que se liberan en esta región del espectro electromagnético para llegar a un estado energético más estable se dividen en  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y X, presentando masas diferentes entre sí, impactando de diferente manera al entrar en contacto con la materia. Los rayos X y los rayos  $\gamma$  tienen propiedades similares y se distinguen por sus orígenes: los rayos X se emiten desde la capa de electrones de los átomos y los rayos  $\gamma$  se emiten desde los núcleos.

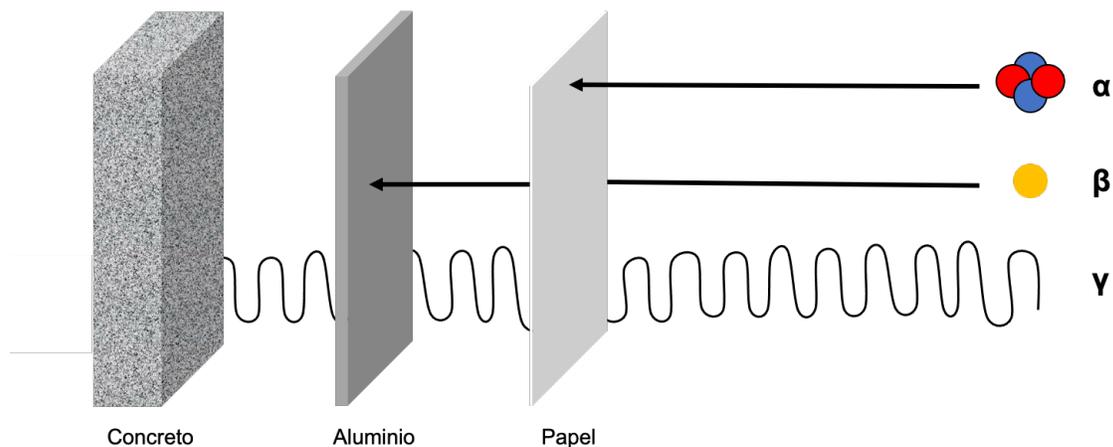


Ilustración 11. Penetración de la materia de las emisiones radiactivas

### 1.2.1 Radiación $\gamma$

La transición de un estado de energía más alto a uno más bajo da como resultado la disipación de la radiación electromagnética de una longitud de onda muy corta de radiación  $\gamma$ , es decir, es emitida por un núcleo inestable de un átomo durante la desintegración radiactiva, en donde ese núcleo en un estado inestable puede caer a un estado más estable por la emisión de energía como radiación  $\gamma$ .

La fuente más común de rayos  $\gamma$  proviene del isótopo radioactivo  $^{60}\text{Co}$ , aunque se pueden usar otros radionucleidos. Específicamente el  $^{60}\text{Co}$  que tiene una vida media de 5.27 años, se fabrica a través del bombardeo de neutrones del  $^{59}\text{Co}$  (Sandle, 2013).

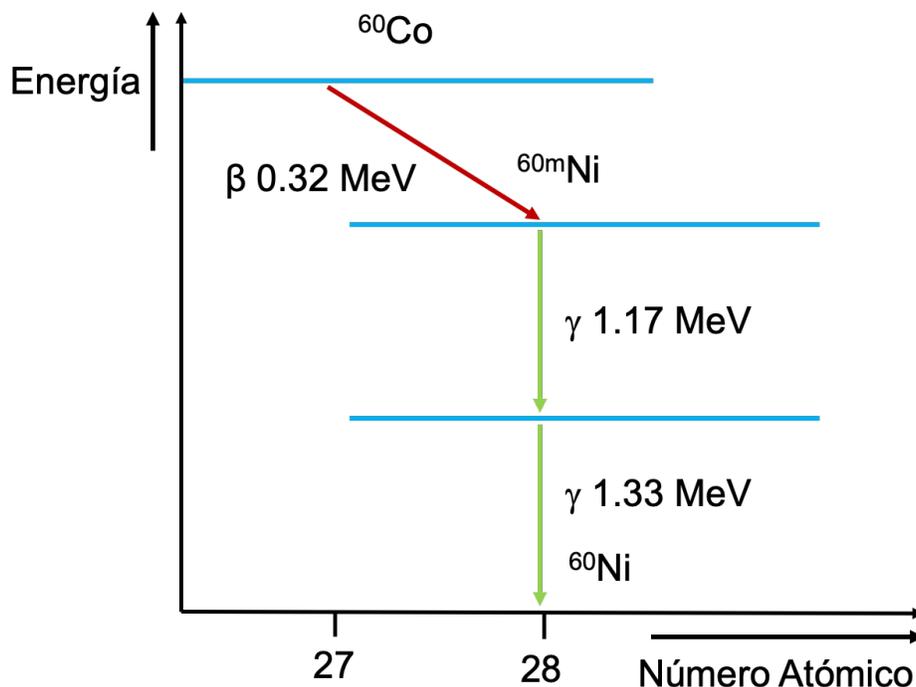


Ilustración 12. Decaimiento radiactivo de  $^{60}\text{Co}$ . (Modificado de Buchtela, 2014).

Debido a la configuración inestable del núcleo atómico del  $^{60}\text{Co}$ , se cambia un neutrón a un protón y se obtiene el  $^{60}\text{Ni}$ . En esta transformación nuclear, el cambio de un neutrón a un protón, se acompaña de la emisión de una partícula con carga eléctrica negativa denominada negatrón o partícula  $\beta^-$ , es decir, un

electrón emitido por el núcleo que aumenta 1 unidad su carga positiva. Por tanto, el número atómico aumenta 1 unidad, el átomo se convierte en el elemento situado 1 lugar a la derecha en la tabla periódica y su número de masa permanece sensiblemente el mismo (Navarrete & Cabrera, 1986).

El nuevo núcleo de níquel ya muestra una configuración estable considerando la cantidad de protones y neutrones, pero contiene una gran cantidad de energía en exceso que será disipada por la emisión de radiación electromagnética debido a la radiación  $\gamma$  (Buchtela, 2014).

### **1.3 Métodos de injerto**

El proceso de injerto inducido por radiación se basa en la deposición de energía de la radiación en el material a modificar, con la que se generarán radicales libres altamente reactivos que reaccionarán con los monómeros funcionales obteniendo la formación de enlaces covalentes y por ende el crecimiento de cadenas poliméricas.

Una de las ventajas que presenta esta metodología es que permite realizar modificaciones personalizadas, que van desde la superficie hasta el grueso de los polímeros del esqueleto a diferencia de la iniciación de la fotopolimerización y el plasma, que imparten solo modificaciones en la superficie (Pino-Ramos *et. al.*, 2016).

#### **1.3.1 Método directo**

Se realiza la irradiación del material polimérico inmerso en una solución del monómero funcional con una atmósfera sin presencia de oxígeno. Como consecuencia se producen sitios activos en la matriz polimérica, principalmente macroradicales, que pueden iniciar la polimerización del injerto, pero también la interacción de la radiación con el monómero puede generar homopolimerización, siendo esta una reacción secundaria desfavorable (Pino-Ramos *et. al.*, 2016).

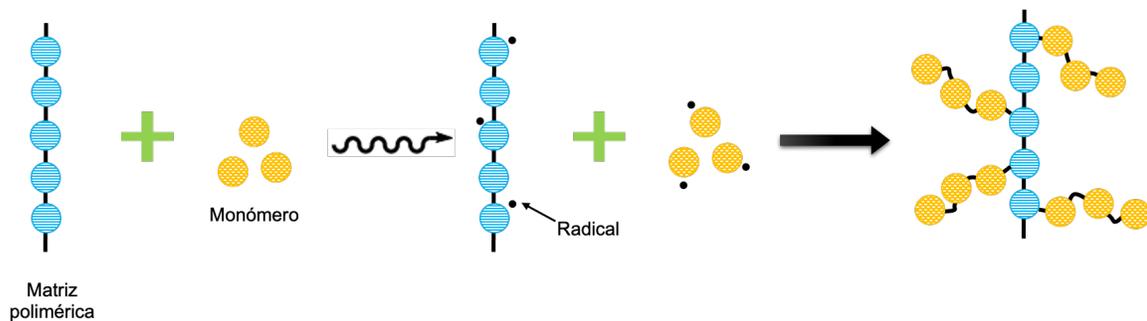


Ilustración 13. Esquema de injerto por método directo.

### 1.3.2 Preirradiación oxidativa

Se comienza con la irradiación del material polimérico en presencia de oxígeno con el que se da la formación de peróxidos o hidroperóxidos. Una vez que se forman estos grupos en la superficie, se elimina la presencia de oxígeno y el material polimérico irradiado se pone en contacto con una solución del monómero funcional y por medio de temperatura los peróxidos se descomponen para dar los macrorradicales.

Una ventaja de este método es la posibilidad de almacenar el polímero irradiado algún tiempo antes del injerto. Aunque algunas desventajas son que el radical hidroxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ) producido por la escisión homolítica del grupo hidroperóxido induce la homopolimerización y el método de preirradiación requiere una dosis de radiación más alta que el método directo (Pino-Ramos *et. al.*, 2016).

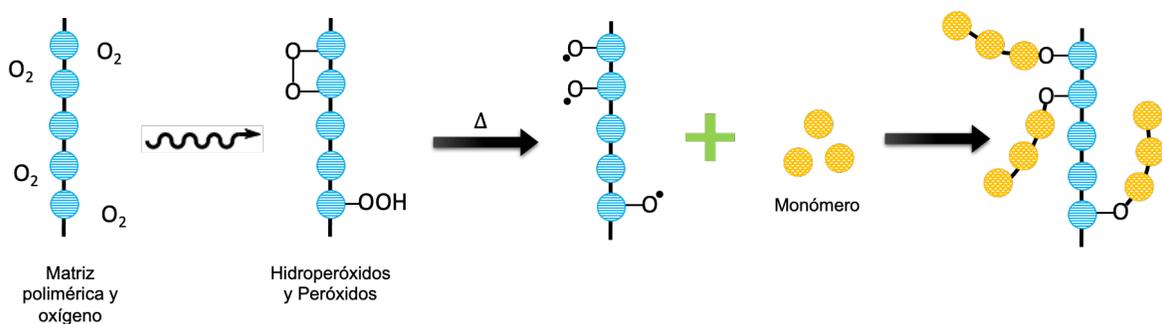


Ilustración 14. Esquema de injerto por preirradiación oxidativa.

## 1.4 Electrohilado

El electrohilado o *electrospinning*, es una técnica de alto interés para la fabricación de nanoestructuras que se basa en la elongación uniaxial de una corriente viscoelástica derivada de una disolución o fundido de polímero, bajo fuerzas electrostáticas.

Cabe destacar que no hay que confundir esta técnica con el *electrospray*, ya que en esta se obtienen gotas pequeñas o partículas por el uso de disoluciones diluidas, mientras que en el *electrospinning* se obtienen fibras porque la corriente, normalmente basada en disoluciones viscosas, se va estirando de forma continua por las repulsiones electrostáticas y la evaporación del disolvente (García, 2013).

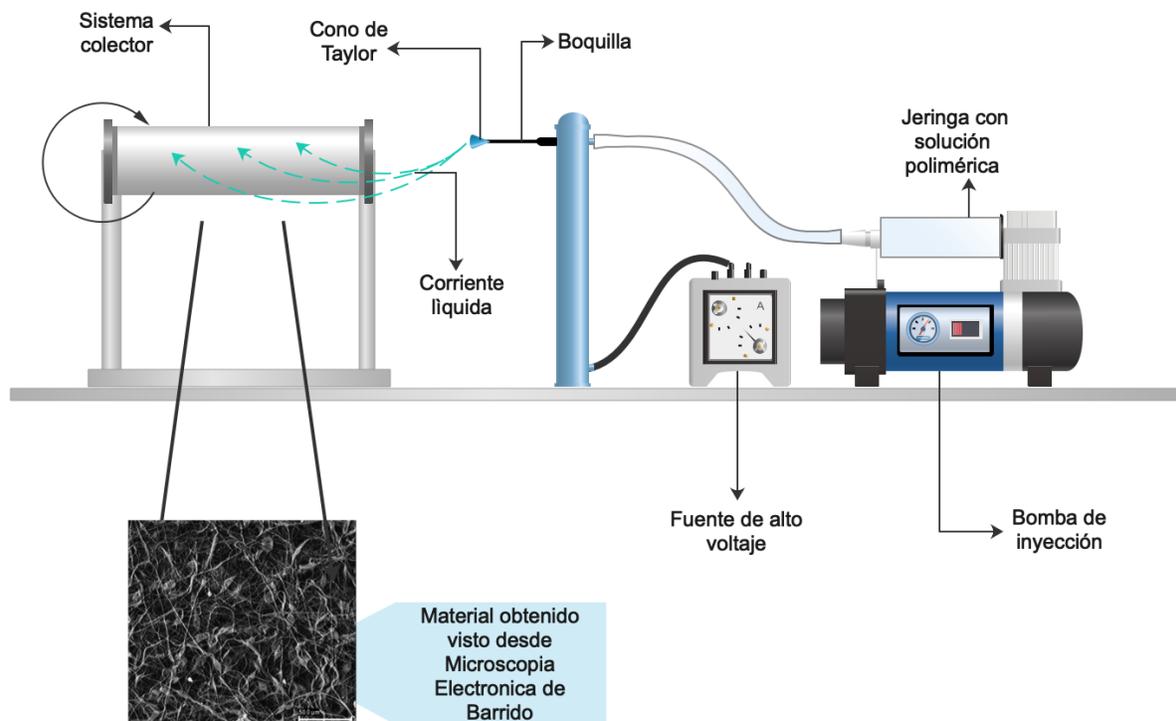


Ilustración 15. Diagrama de un proceso básico de electrohilado. (La microfotografía SEM fue obtenida de Diaz-Gomez, 2014).

Al aplicar un alto voltaje, la gota de la solución que va saliendo por la boquilla experimenta dos tipos de fuerzas electrostáticas, es decir, la repulsión entre las

cargas superficiales y las fuerzas coulombicas ejercidas por el campo eléctrico externo (García, 2013). La gota soporta el efecto de estas dos fuerzas hasta que comienza a alargarse y a formar un cono inverso, conocido como cono de Taylor. Al estar sometida la solución a un campo electrostatico en aumento, las cargas de la superficie se repelen entre si produciendo tensiones de corte, que al ir actuando en contra de la dirección de la tensión superficial ocasionan una corriente en la punta del cono. Cuando el campo electrostático alcanza el voltaje crítico, se rompe el equilibrio de las fuerzas repulsivas y, por lo tanto, se expulsa un chorro de la solución cargado que sufre un proceso de elongación o alargamiento, en conjunto con la evaporación del disolvente, que dará la reducción del diámetro de las fibras. Finalmente, las fibras sólidas ultrafinas se depositan en el sistema colector, en donde se distribuye de manera aleatoria creando la nanoestructura en forma de una película delgada.

Durante el proceso de electrohilado es indispensable determinar correctamente el valor de las variables que darán la morfología y la estructura adecuada de las fibras. Entre las variables se encuentran las ambientales, las de la solución polimérica y las del proceso de electrohilado. En las ambientales podemos controlar la humedad y la temperatura, para la viscosidad de la solución y en la estabilidad del material final. En las variables de la solución polimérica, la concentración, el peso molecular, la conductividad, el disolvente y la naturaleza del polímero, van a definir un papel importante en la viscosidad, considerándose un factor clave para el diseño de las fibras. En las variables del proceso se debe considerar el voltaje, la distancia de la boquilla al colector y el flujo de salida.

Los materiales obtenidos por electrohilado destacan por sus propiedades únicas como son su alta relación superficie/volumen, porosidad y propiedades fisicoquímicas y también de la versatilidad de la técnica que, como se ha visto, permite modular el diámetro y el aspecto de las fibras. Una de las aplicaciones más prometedoras de los materiales obtenidos por electrohilado es como andamio o MEC en ingeniería de tejidos, por lo que las nanofibras pueden cargarse también

con fármacos, factores de crecimiento o genes que estimulen la regeneración tisular favoreciendo el crecimiento, proliferación y diferenciación de las células.

## **1.5 Caracterización de polímeros**

Cuando se desea conocer las propiedades de un polímero, ya sea natural, sintético o con alguna modificación realizada, para determinar qué tipo de desempeño poseen, es indispensable realizar cierto tipo de pruebas para determinar características como estructura, permeabilidad, propiedades térmicas y mecánicas.

### **1.5.1 Determinación del grado de injerto**

Este tipo de caracterización se realiza tomando el peso inicial del material a injertar y el peso final una vez modificado el material. Para la toma del peso final, se debe lavar con el solvente adecuado el material injertado que elimine el homopolímero formado y el monómero sin reaccionar, evitando disolver el copolímero injertado, después se debe secar el material injertado ya previamente lavado hasta la obtención de un peso constante que se tomará como peso final.

La determinación del grado de injerto se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Injerto (\%)} = \frac{W - W_o}{W_o} (100)$$

Donde  $W$  corresponde al peso final del material injertado y  $W_o$  al peso inicial de material sin injertar.

### **1.5.2 Espectroscopía infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)**

Se considera una de las herramientas más versátiles para realizar la determinación de grupos funcionales en una amplia variedad de materiales, brindando información sobre su identidad, calidad, impurezas y cambios.

Dependiendo de la energía de la radiación electromagnética, se puede producir tres tipos de transiciones: transiciones rotacionales, transiciones vibratorias o transiciones electrónicas.

En la radiación infrarroja, una molécula o un conjunto de moléculas pueden investigarse mediante las transiciones entre niveles vibracionales seguidas de transiciones entre niveles de energía rotacional. Las vibraciones al absorber la radiación infrarroja se producen solo por el resultado de un cambio en el momento dipolar de la molécula. En general, cuanto mayor sea el cambio dipolar, mayor será la intensidad de la banda en un espectro IR (Kafle, 2020).

Existen dos tipos de vibraciones moleculares:

- 1) Vibraciones de estiramiento: se considera la vibración de enlace más simple y se caracteriza por un movimiento rítmico a lo largo del eje de enlace de tal manera que la distancia interatómica aumenta o disminuye.
- 2) Vibraciones de flexión: puede consistir en un cambio en el ángulo de enlace entre enlaces con un átomo común. De este tipo de vibración se desarrollan cuatro movimientos, ya sea tijera, torsión, aleteo o balanceo.

La espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) es una técnica utilizada para obtener un espectro infrarrojo de absorción o emisión de un sólido, líquido o gas. El término de FTIR se origina en el hecho de que se requiere un proceso matemático para convertir los datos sin procesar en el espectro real. La principal ventaja de FTIR está en la velocidad en la que se obtiene el espectro, típicamente en unos pocos segundos.

En cuanto al ATR, es una celda que consiste en un material de alto índice de refracción, como el selenuro de cinc (ZnSe), que cuando la radiación de la fuente ingresa al cristal ATR sufre una serie de reflexiones internas totales antes de salir del cristal. El resultado es una atenuación selectiva de la radiación en esas longitudes de onda.

### 1.5.3 Ángulo de contacto

La afinidad de las moléculas de agua a una superficie polimérica debido a una fuerza de interacción secundaria desequilibrada, se denomina ángulo de contacto ( $\theta$ ), y el valor obtenido está asociado a la energía superficial de los materiales (Hebbar, Isloor & Ismail, 2017). El ángulo de contacto es un parámetro importante que da información sobre la capacidad de atracción o repulsión de una superficie polimérica por un líquido y se determina por el ángulo que se forma de una gota de agua sobre la superficie polimérica.

Cuando el valor obtenido es menor a  $90^\circ$  representa que la superficie tiene afinidad por el agua, es decir, se considera que el material es hidrofílico, ya que está presentando una atracción por el agua de tal manera que al ir absorbiendo el ángulo formado es menor. En cambio, cuando el ángulo es mayor a  $90^\circ$ , el material se denomina hidrofóbico, no presenta afinidad por el agua, por lo que el ángulo formado por la gota es mayor. Las superficies en las que el ángulo de contacto con el agua está por encima de  $140^\circ$  se denominan superficies superhidrofóbicas.

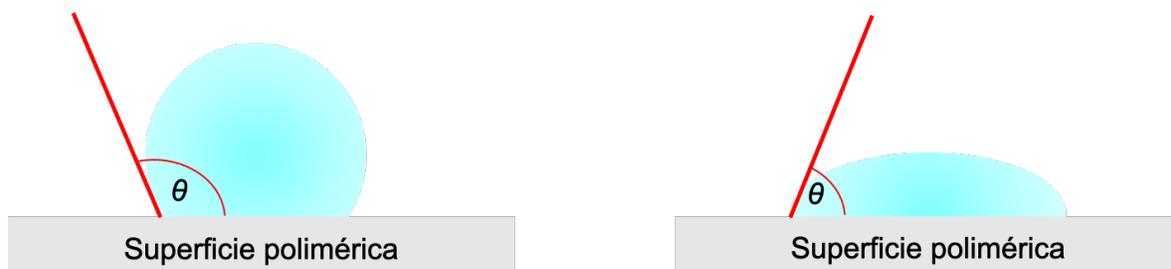


Ilustración 16. Representación de una superficie polimérica hidrofóbica e hidrofílica.

### 1.5.4 Análisis térmico

Este análisis permite conocer propiedades fisicoquímicas de los materiales bajo comportamiento de procesos térmicos. Las mediciones generalmente se realizan con el aumento de la temperatura, pero también son posibles las

mediciones isotérmicas o las mediciones realizadas con temperaturas decrecientes.

Dentro de los métodos del análisis térmico hay tres grupos de parámetros a medir, la masa, la temperatura o flujo de calor y parámetros mecánicos, entre otros, de los cuales principalmente se usan la calorimetría diferencia de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA).

#### *Calorimetría diferencial de barrido (DSC)*

Este método mide la diferencia en la cantidad de flujo de calor o la diferencia de temperaturas entre una muestra de prueba de aproximadamente 5 a 10 mg y una referencia a medida que ambas suben y/o bajan de temperatura, generalmente a una tasa constante que comúnmente es de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  y bajo el flujo constante de algún gas de purga seco, generalmente nitrógeno o argón. La aplicación principal de DSC es enfatizar las regiones endotérmicas como  $T_g$  y  $T_m$ , para una muestra polimérica que sea aproximadamente 50% cristalina.

#### *Análisis termogravimétrico (TGA)*

El TGA mide la pérdida de masa de una muestra que pesa entre 5 a 10 mg, mientras está sujeto a un programa de temperatura seleccionado que puede llegar a  $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ , bajo una atmósfera controlada de nitrógeno u oxígeno. Esta medición proporciona información sobre fenómenos físicos, como transiciones de fase, absorción y desorción; así como fenómenos químicos que incluyen descomposición térmica y reacciones de gases sólidos (por ejemplo, oxidación o reducción).

## Capítulo II. Desarrollo Experimental

### 2.1 Materiales

Las láminas de poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL) adheridas a una hoja de aluminio, fueron proporcionadas por el Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España).

Se adquirieron dos monómeros, ácido acrílico (99%) y metacrilato de glicidilo (97%) de Sigma Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU).

Como solventes se utilizaron dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfoxido (DMSO) de Sigma Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU). Se usó agua destilada para todos los experimentos.

Se prepararon varias ampolletas de vidrio por medio de la técnica de vidrio soplado utilizando un tubo de ensayo y una varilla hueca, ambos de vidrio PYREX.

Se irradiaron todos los experimentos con la fuente de radiación gamma cobalto-60 (Gammabeam 651PT, Nordion International from Ottawa, Canada, situado en el Insituto de Ciencias Nucleares, UNAM).

### 2.2 Purificación

Todos los monómeros antes de ser usados se purificaron por medio de destilación a presión reducida con el fin de eliminar el inhibidor de polimerización que contienen, la hidroquinona monometil éter (MEHQ).

Se colocó 100 mL del monómero a destilar en un matraz bola de 200 mL y a su vez éste se puso en un baño de silicona. Se montó el sistema a presión reducida que contenía un Dewar con nitrógeno líquido que funcionó como trampa para el cuidado de la bomba de vacío conectada al sistema. La destilación se

observó para el ácido acrílico a los 33 °C, mientras que para el metacrilato de glicidilo a los 45 °C. Solamente el ácido acrílico se fue recibiendo en un baño de hielo para conservar su estabilidad.

Una vez destilados ambos monómeros se almacenaron en congelación y en refrigeración para el ácido acrílico y metacrilato de glicidilo respectivamente.

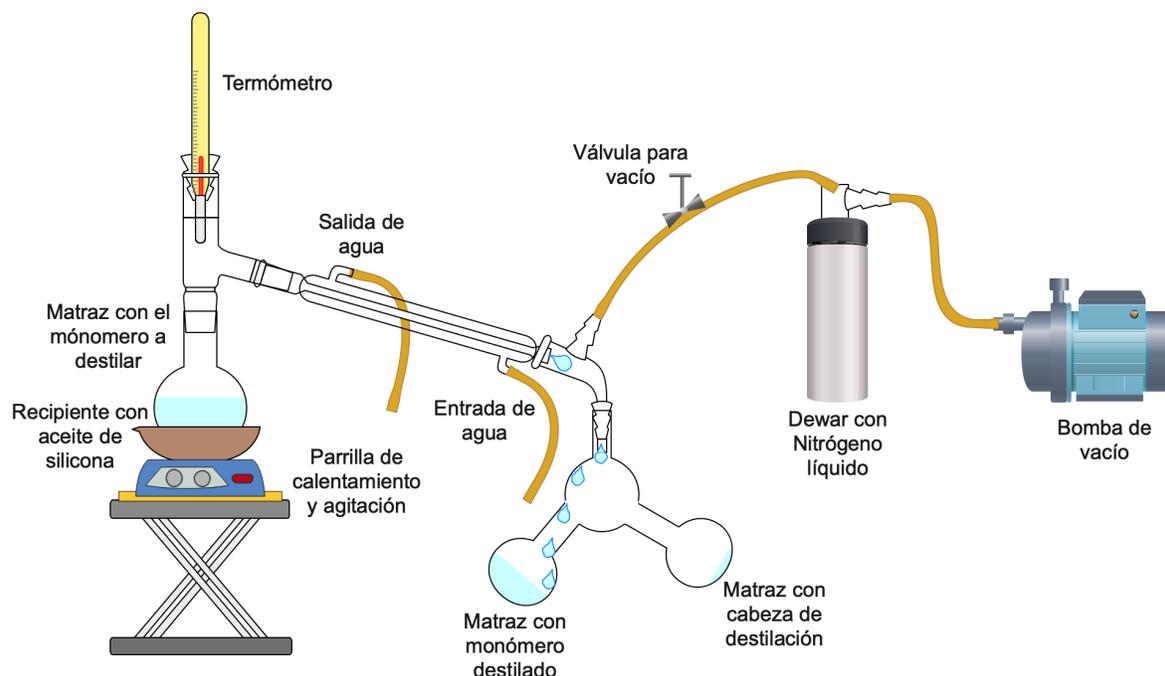


Ilustración 17. Sistema de destilación a presión reducida.

## 2.3 Síntesis de PCL-g-AAc y PCL-g-GMA

Se comenzó colocando dentro de varias ampollitas de vidrio una lámina de PCL de 1 x 3 cm, previamente pesadas sin aluminio.

Seguido se añadió 5 mL de una solución del respectivo monómero a diferentes concentraciones, usando como solvente agua destilada para AAc y DMSO para GMA. Después se procedió a desgasificar las ampollitas mediante una atmósfera de argón durante 10 minutos para desplazar el oxígeno dentro de ésta y de la solución contenida. Posteriormente sin detener el flujo de argón, las ampollitas se sellaron con soplete y se colocaron en refrigeración por 1 hora.

Transcurrido este tiempo se mandaron a irradiar, con una intensidad de 14.2 kGy h<sup>-1</sup> y a una dosis de 2 a 12 kGy para GMA y de 8 a 18 kGy para AAC, con el fin de obtener injertos relativamente bajos.

Terminado el tiempo de exposición a los rayos gamma, las ampollitas se abrieron, se extrajeron las películas y se colocaron en frascos de vidrio, donde las láminas que contenían AAC se lavaron con agua destilada y agitación leve durante 48 horas, cambiando el solvente cada 24 horas, mientras que las de GMA se lavaron con DMF y agitación manual durante 30 minutos, cambiando el solvente cada 15 minutos, después se lavaron con agua destilada, sin agitación, durante 4 horas, cambiando el solvente cada 2 horas.

Transcurrido esos tiempos se retiraron los solventes de las películas y se dejaron secando en la campana por 15 minutos para eliminar el exceso de solvente que pudiera contener la película. Finalmente se metieron a secar a la estufa de vacío por 4 horas sin temperatura, hasta llegar a peso constante.

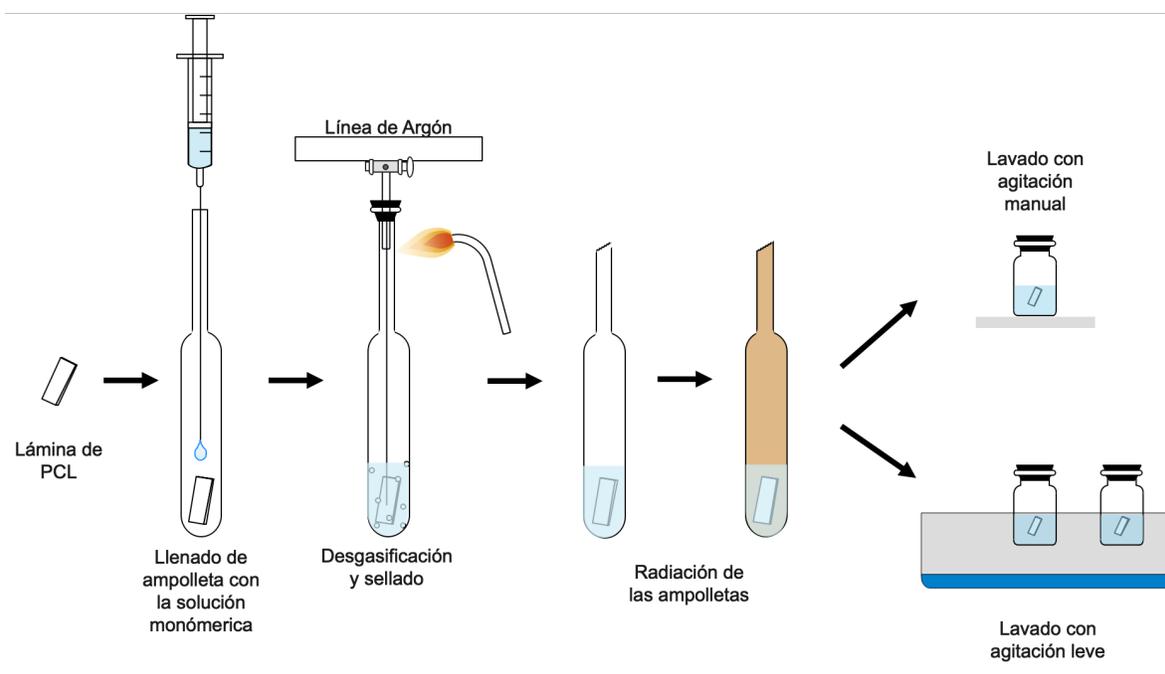


Ilustración 18. Esquema de la síntesis de PCL-g-GMA y PCL-g-AAC

## **2.4 Caracterización**

### **2.4.1 Espectroscopia infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)**

Para este análisis se utilizó un Perkin-Elmer Spectrum 100 (EE.UU.) equipado con punta de diamante ATR con selenuro de cinc.

Antes de iniciar a analizar la muestra, se realizó un barrido del ambiente para posteriormente restarlo de los barridos de las muestras analizadas. Una vez realizado lo anterior la lámina ya completamente seca se colocó sobre el espectro y se presionó con la punta del diamante sin sobrepasar las 100 unidades indicadas en el software del equipo y se procedió a realizar el barrido con una longitud de onda de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ .

### **2.4.2 Ángulo de contacto**

Se seleccionaron varias láminas de PCL con diferentes porcentajes de injerto y se colocaron entre dos placas de vidrio de 7 x 7 cm, sin necesidad de humedecerlas y se dejaron por 2 días a temperatura ambiente, con el fin de que la superficie de las fibras quedara completamente plana.

Para ésta técnica se utilizó un analizador de forma de gota Kruss DSA 100 (Matthews NC, EE.UU.) que con ayuda de un software se realiza la medición del ángulo formado entre la superficie de la nanofibra con la gota sobre de esta. Se tomarón datos al tiempo en el que se depositó la gota de agua bidestilada sobre las fibras secas, tomándolo como tiempo 0 y después al minuto 1, 5 y 10, haciéndolo por duplicado y registrando una captura de pantalla de las mediciones.

### **2.4.3 Análisis térmico**

#### **2.4.3.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

La calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo en un Differential Scanning Calorimeter 2010 (TA Instruments, EE.UU.).

Se comenzó pesando de 5 a 10 mg de cada muestra seleccionada, las cuales fueron previamente secadas en estufa al vacío a temperatura ambiente por 24 horas, encapsulándolas en una charola de aluminio, para su colocación en el equipo junto con una charola de referencia. Se realizó el análisis de 25 a 350 °C en atmósfera de nitrógeno y una velocidad de calentamiento de 10 °C min<sup>-1</sup>.

#### **2.4.3.2 Análisis termogravimétrico (TGA)**

El análisis termogravimétrico se realizó usando una TGA Q50 (TA Instruments, EE.UU.).

Se comenzó pesando de 5 a 10 mg de cada muestra seleccionada, las cuales fueron previamente secadas en estufa al vacío sin temperatura por 24 horas, colocándolas en una charola de platino que posteriormente fue ingresada al equipo, comenzando el análisis a una velocidad de calentamiento de 10°C min<sup>-1</sup> en el intervalo de temperatura de 25 a 800 °C bajo atmósfera de nitrógeno.

## Capítulo III. Resultados y Discusión

### 3.1 Síntesis de PCL-g-AAc y PCL-g-GMA

La metodología aplicada permitió la obtención del grado de injerto deseado en las láminas de PCL, sin embargo, el uso de temperaturas por encima de los 40 °C dio lugar a una rápida degradación de las láminas como se observa en la Figura 1, motivo para llevar a cabo el procedimiento únicamente mediante método directo, independientemente de la reactividad de los monómeros usados, como es la del AAc, y seleccionando las condiciones óptimas para porcentajes de injerto relativamente bajos, con el fin de no comprometer las propiedades mecánicas de las láminas.

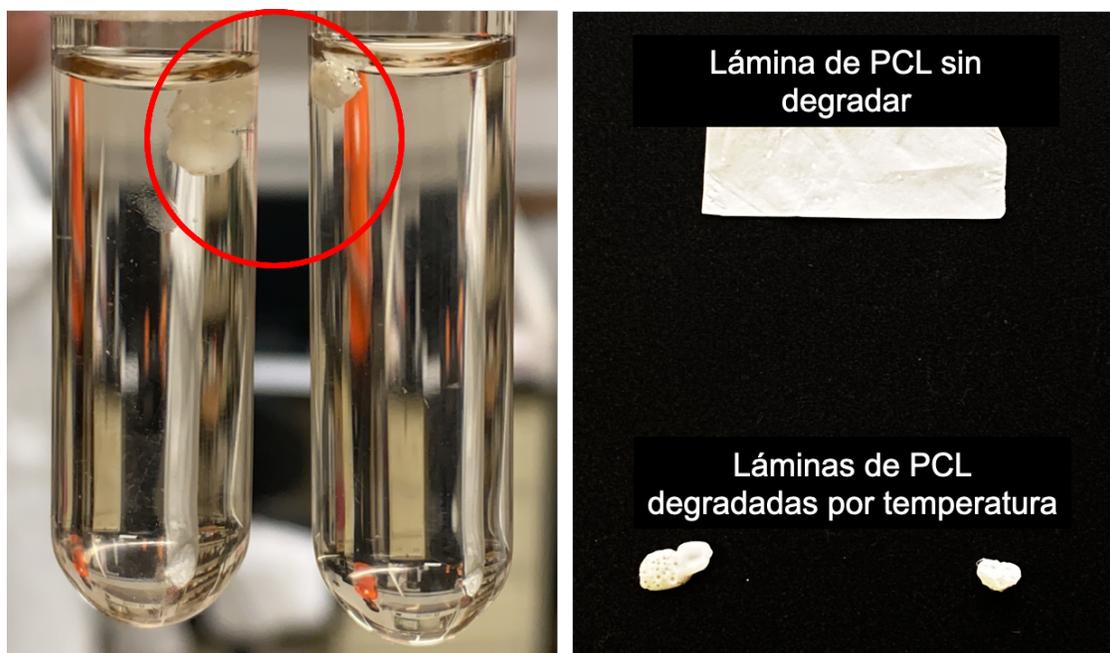
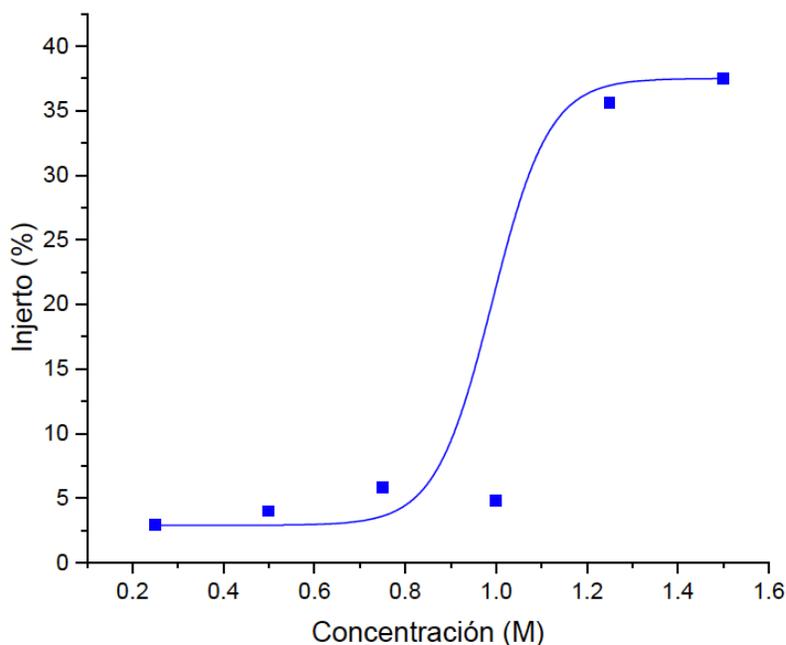


Figura 1. Degradación de las láminas de PCL en el estudio del efecto de la temperatura por el método de preirradiación oxidativa.

Las concentraciones que se utilizaron para AAc quedaron en el intervalo de 0.25 a 1.50 M por la reactividad que presenta, mientras que para el GMA se estudiaron en el intervalo de 0.5 a 3.0 M. Para llevar a cabo el efecto de la concentración se seleccionaron las dosis de radiación de 8 kGy para AAc y de 6

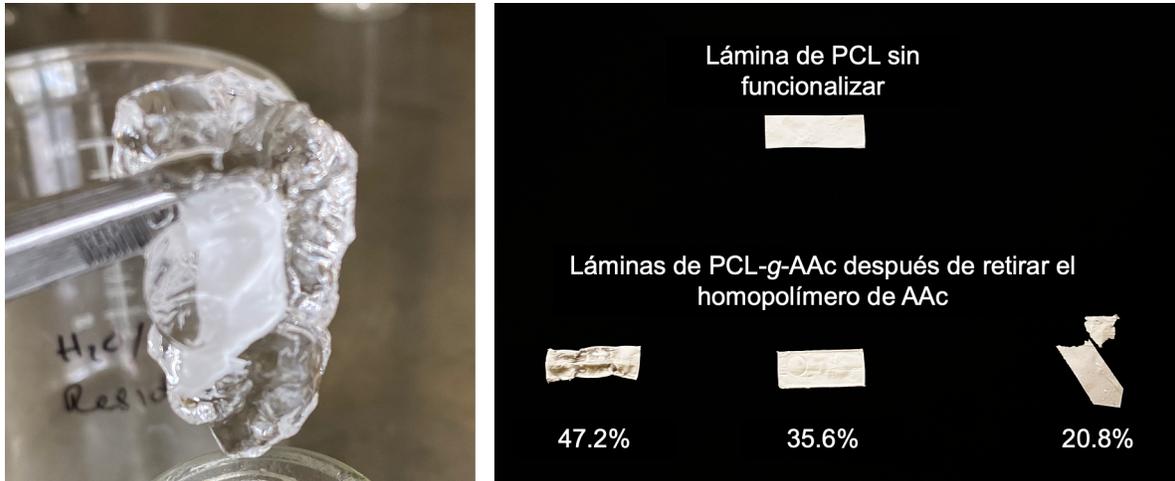
kGy para GMA, ya que a dosis menores de 8 kGy no se obtuvieron injertos significativos para AAc, mientras que para el GMA la dosis seleccionada fue debido a que se requería un injerto no tan elevado.



Gráfica 1. Efecto de la concentración del monómero sobre el porcentaje de injerto del copolímero PCL-g-AAc a una dosis de radiación de 8 kGy.

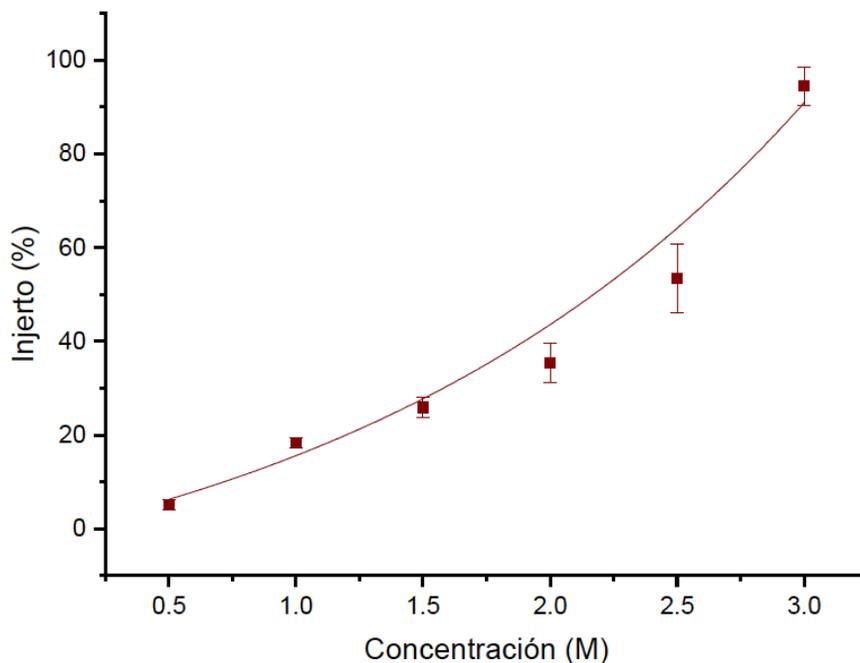
Se esperaría de acuerdo a la literatura que para el efecto de la concentración de AAc sobre el grado de injerto presente una tendencia lineal, sin embargo, como se observa en la Gráfica 1, a pesar de que no se da una tendencia lineal se puede notar un incremento del grado de injerto conforme se va aumentando la concentración del monómero, en donde a partir de la concentración 1.0 a 1.5 M se genera un aumento del grado de injerto del 4.8 al 37.5%.

Además, se puede notar que a la concentración 1.0 M se da una ligera disminución del grado de injerto debido a la formación del homopolímero como se observa en la Figura 2, ocasionando una mala difusión del AAc en las láminas.



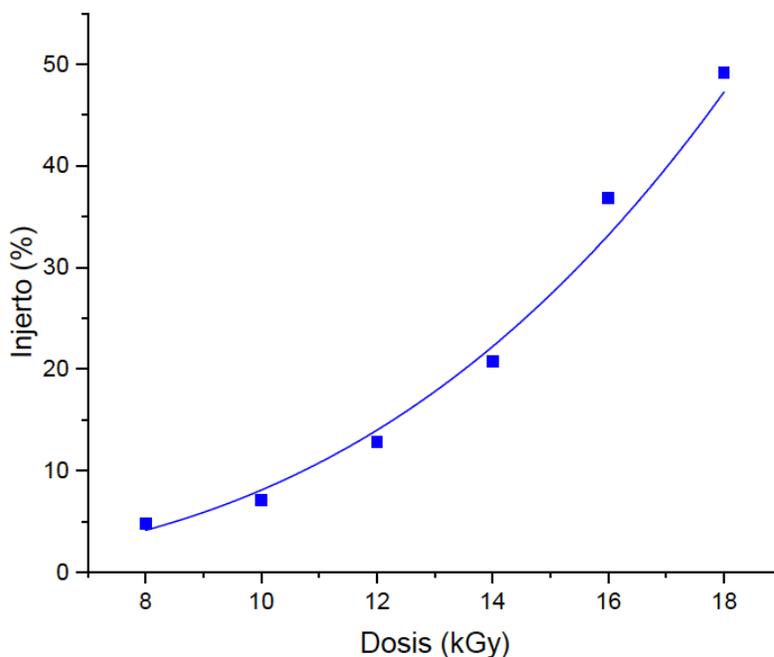
*Figura 2. Formación de homopolímero en la síntesis de PCL-g-AAc y resultado final de las láminas funcionalizadas al retirar el homopolímero de AAc.*

Para el copolímero PCL-g-GMA de la Gráfica 2, se observa que a mayor concentración de monómero se da un mayor grado de injerto de GMA en las nanofibras, variando desde un valor mínimo de 5.1% a 0.5 M, a un valor máximo de 94.5% a 3.0 M. A pesar de llegar a una concentración 3.0 M, solamente se observó un ligero cambio en la viscosidad de la solución del monómero. Sin embargo, al no llegar a la formación de un gel altamente viscoso, favoreció a que se diera una buena difusión del monómero en las láminas.



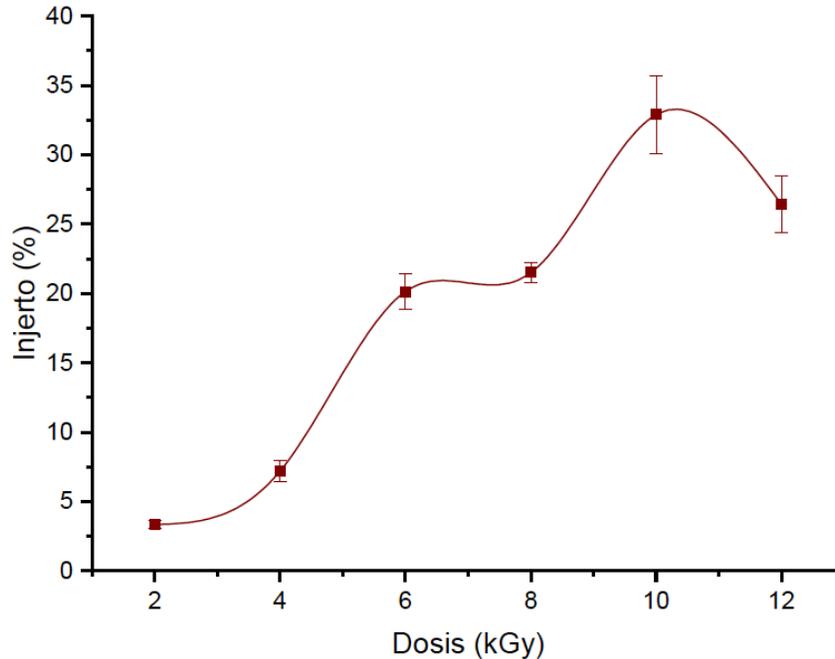
*Gráfica 2. Efecto de la concentración del monómero sobre el porcentaje de injerto del copolímero PCL-g-GMA a una dosis de radiación de 6 kGy.*

El porcentaje de injerto de las láminas de PCL también fue estudiado con relación al efecto de la dosis de irradiación, en donde para el AAC se establecieron dosis en un intervalo de 8 a 18 kGy, mientras que para el GMA de 2 a 12 kGy. Para este estudio se seleccionó una concentración de 1.0 M para AAC, ya que se puede observar en el estudio de la concentración que el porcentaje de injerto comienza a llegar a una saturación con la cual deja de haber un incremento significativo, mientras que para GMA se eligió la concentración de 0.5 M, que fue la mínima en el estudio de la concentración, ya que se esperó que al igual que en el efecto de la concentración, en este estudio del efecto de la dosis también presente la misma tendencia.



*Gráfica 3. Efecto de la dosis de irradiación sobre el porcentaje de injerto del copolímero PCL-g-AAc a una concentración de 1.0 M de AAc.*

En la Gráfica 3 para el copolímero PCL-g-AAc se observa una tendencia exponencial, teniendo un injerto mínimo del 4.8% a 8 kGy y llegando a un máximo de 49.2% a 18 kGy. A pesar de que se da la formación de un gel como se observó en la Figura 2, durante el estudio a diferentes dosis, no se ve un impacto significativo en la difusión del monómero, aunque si ocasiona un impacto durante la eliminación de los residuos de los injertos, pudiendo lastimar las láminas.



Gráfica 4. Efecto de la dosis de irradiación sobre el porcentaje de injerto del copolímero PCL-g-GMA a una concentración de 0.5 M de GMA.

De igual manera para el copolímero de PCL-g-GMA, se observa en la Gráfica 4 una tendencia en donde al aumentar la dosis se aumenta el porcentaje de injerto, llegando a un injerto máximo de 32.9% a 10 kGy y al llegar a la dosis más alta de 12 kGy se presenta un decrecimiento del injerto, atribuyéndolo a que se presenta competencia con la homopolimerización del GMA.

## 3.2 Caracterización

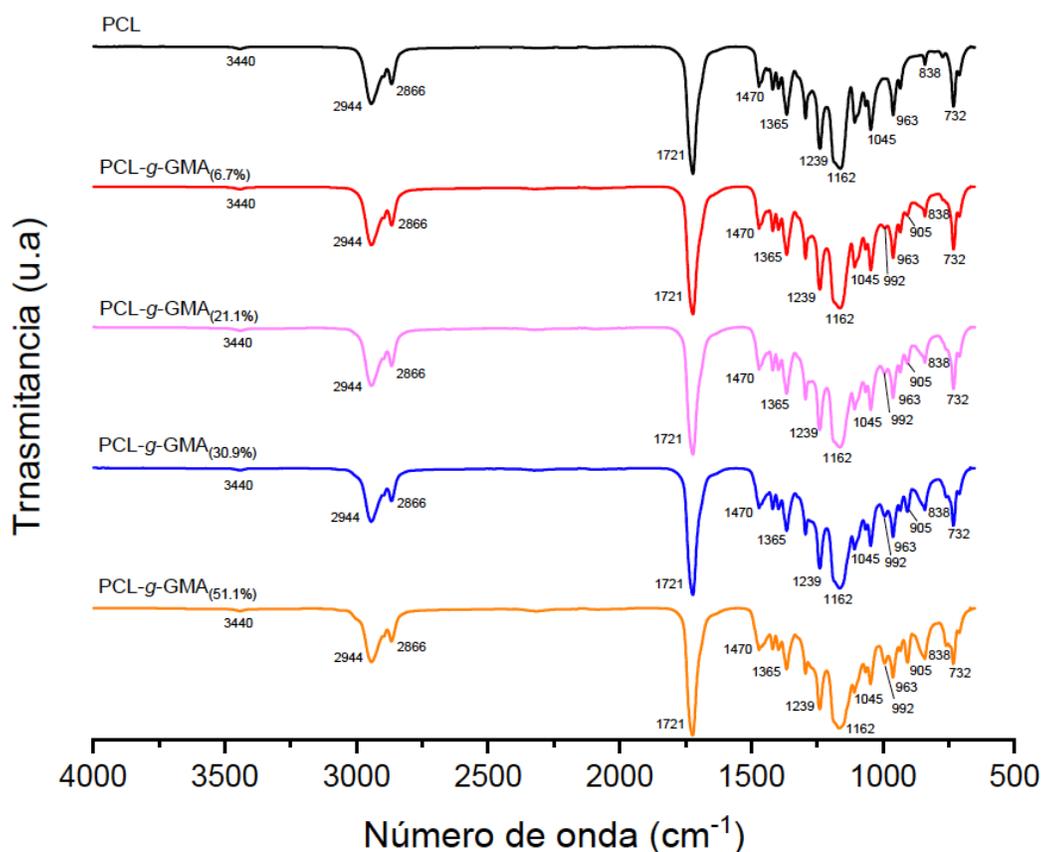
Con el fin de verificar que se concretó el injerto, se realizó la caracterización de las láminas de PCL modificadas.

### 3.2.1 Espectroscopia infrarroja con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)

Para confirmar los grupos funcionales del injerto realizado, en la Gráfica 5 se observan los espectros infrarrojos obtenidos tanto para la lámina de PCL sin injerto que fue tomada como referencia, como para láminas de PCL funcionalizadas a diferentes porcentajes de injerto de GMA.

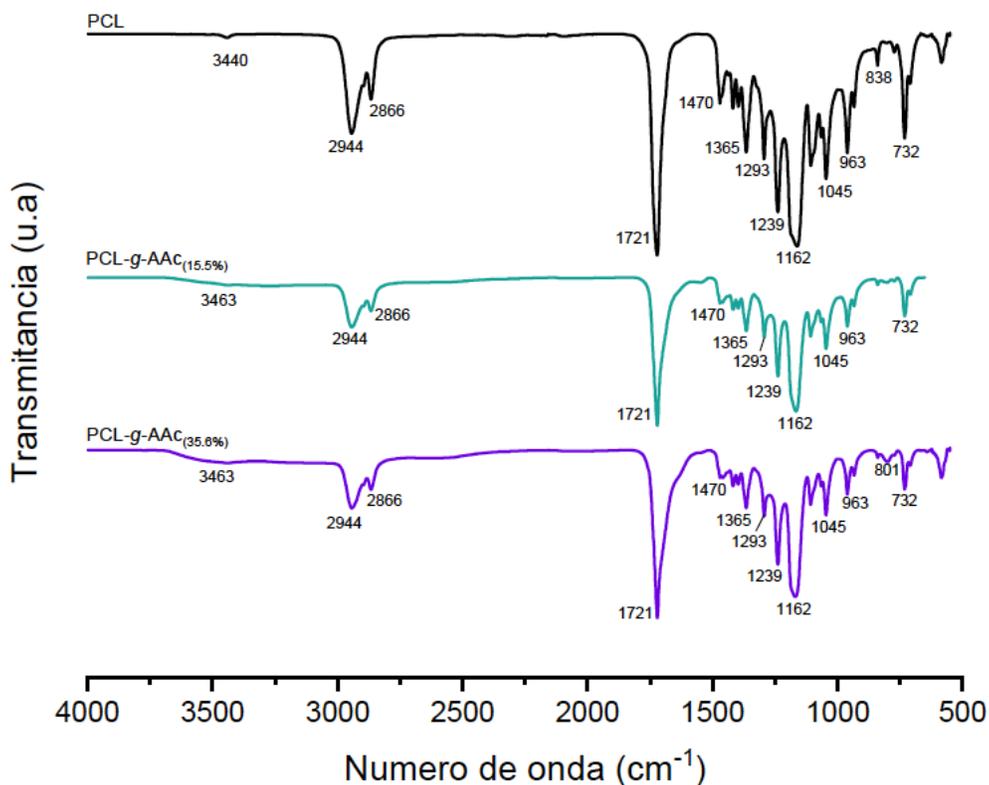
En la zona de 3000 a 2750  $\text{cm}^{-1}$ , se observa la aparición de dos bandas características de PCL, que corresponden al estiramiento asimétrico y simétrico de enlaces  $-\text{CH}_2-$  en 2944 y 2866  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. Así mismo se puede observar otra banda característica en 1721  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración del grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ). Además se puede ver que consecutivo a la banda de 1365  $\text{cm}^{-1}$ , es decir en 1293  $\text{cm}^{-1}$ , aparecen los estiramientos de C-O y C-C de la fase cristalina de PCL, y en 1239 y 1162  $\text{cm}^{-1}$  el estiramiento asimétrico y simétrico de C-O-C, respectivamente.

También se puede confirmar la presencia del estiramiento del grupo OH del ácido carboxílico en 3440  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que para los grupos  $-\text{CH}_2$  y OH se dan los estiramientos en 1470 y 1365  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, que concuerda con lo reportado por Gökalp et. al., 2016 y Gorodzha et. al., 2015.



Gráfica 5. Espectro infrarrojo de PCL sin injertar y diferentes porcentajes de injerto de PCL-g-GMA en la región 4000-500  $\text{cm}^{-1}$

Finalmente, en los espectros infrarrojos de las láminas funcionalizadas con GMA a 6.7, 21.1, 30.9, y 51.1%, además de presentar las bandas descritas de PCL, se puede ver la aparición de una nueva banda a  $905\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración del grupo epoxi, en donde también se puede observar que la intensidad de la banda es proporcional al incremento del porcentaje de injerto de GMA.



Gráfica 6. Espectro infrarrojo de PCL sin injertar y diferentes porcentajes de injerto de PCL-g-AAc en la región  $4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$

En la Gráfica 6, de igual forma para confirmar los grupos funcionales del injerto realizado ahora en las láminas injertadas con AAc, se observan los espectros infrarrojos obtenidos tanto para la referencia que fue la lámina de PCL sin injertar, como para láminas funcionalizadas con AAc.

A  $3463\text{ cm}^{-1}$ , se observa con mayor intensidad la presencia del enlace O-H y también se puede observar que a  $1721\text{ cm}^{-1}$  se da la estiración del grupo carbonilo (C=O).

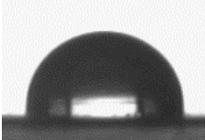
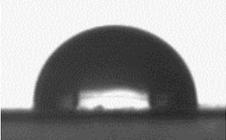
### 3.2.2 Ángulo de contacto

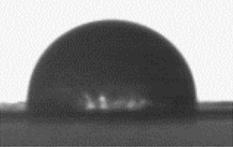
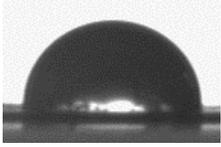
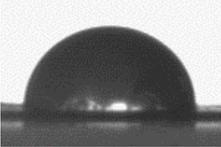
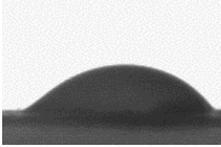
Se sabe que una de las características de la PCL es su hidrofobicidad, por lo que al modificar su superficie con los monómeros de derivados acrílicos, se observó que el grado de hidrofiliidad de las películas aumentó conforme aumentaba el grado de injerto, aplicado tanto para las láminas de PCL-*g*-GMA como para las de PCL-*g*-AAC.

Las mediciones para los injertos de PCL-*g*-GMA se realizaron a un tiempo 0, 1, 5 y 10 minutos, mientras que para los injertos de PCL-*g*-AAC solamente se realizó la medición a un tiempo 0 y 1 minuto.

La lámina de PCL sin modificar presentó un ángulo de contacto de  $105.32^\circ$ , corroborando que es un biomaterial hidrofóbico. Sin embargo, al comparar ésta medición con los diferentes porcentajes de injerto de de PCL-*g*-GMA reportados en la Tabla 1 se observa para el injerto del 4.1% una disminución a los 10 minutos del ángulo de contacto por debajo de los  $90^\circ$ , mientras que para el injerto de 14.6% desde el minuto 1 se observó la misma disminución, por otro lado para el injerto de 29.2% se observó la mayor hidrofiliidad desde el tiempo 0 con un ángulo de contacto de  $45.36^\circ$ , en el que se puede ver que la gota se absorbió rápidamente por el abatimiento que presenta la forma esférica de la gota de agua, por lo que en las mediciones posteriores no se obtuvieron resultados para este porcentaje.

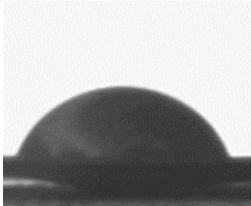
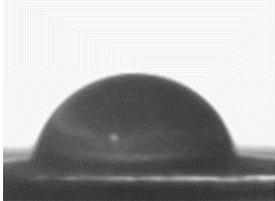
Tabla 1. Mediciones del ángulo de contacto de diferentes injerto de películas de PCL-*g*-GMA.

Sistema	0 minutos	1 minuto	5 minutos	10 minutos
PCL- <i>g</i> -GMA(4.1%)				

	$97.65 \pm 0.27$	$95.86 \pm 0.22$	$91.72 \pm 0.21$	$86.35 \pm 0.05$
<b>PCL-g-GMA</b> <sub>(14.6%)</sub>				
	$93.75 \pm 0.13$	$89.93 \pm 0.24$	$81.85 \pm 1.72$	$67.73 \pm 2.29$
<b>PCL-g-GMA</b> <sub>(29.2%)</sub>		N/A		
	$45.36 \pm 0.51$			

Para las láminas modificadas con AAc se puede observar en la Tabla 2 que desde un porcentaje de injerto bajo, la lámina injertada muestra gran atracción por la gota de agua, dando un ángulo de contacto desde el tiempo 0 del  $89.3^\circ$  y al minuto 1 se puede notar casi la desaparición de la gota sobre la lámina. De igual forma al medir el ángulo de contacto en un porcentaje de injerto de AAc más elevado se observa que en menos de un minuto la gota es totalmente absorbida por la lámina modificada, debido a que el AAc es considerado un monómero afín al agua.

Tabla 2. Mediciones del ángulo de contacto de diferentes porcentajes de injerto de películas de PCL-g-AAc.

Sistema	Tiempo 0	1 minuto
<b>PCL-g-AAc</b> <sub>(4.8%)</sub>	 $89.3 \pm 0.46$	 $4.4 \pm 2.42$
<b>PCL-g-AAc</b> <sub>(20.8%)</sub>	 $79.3 \pm 1.41$	N/A

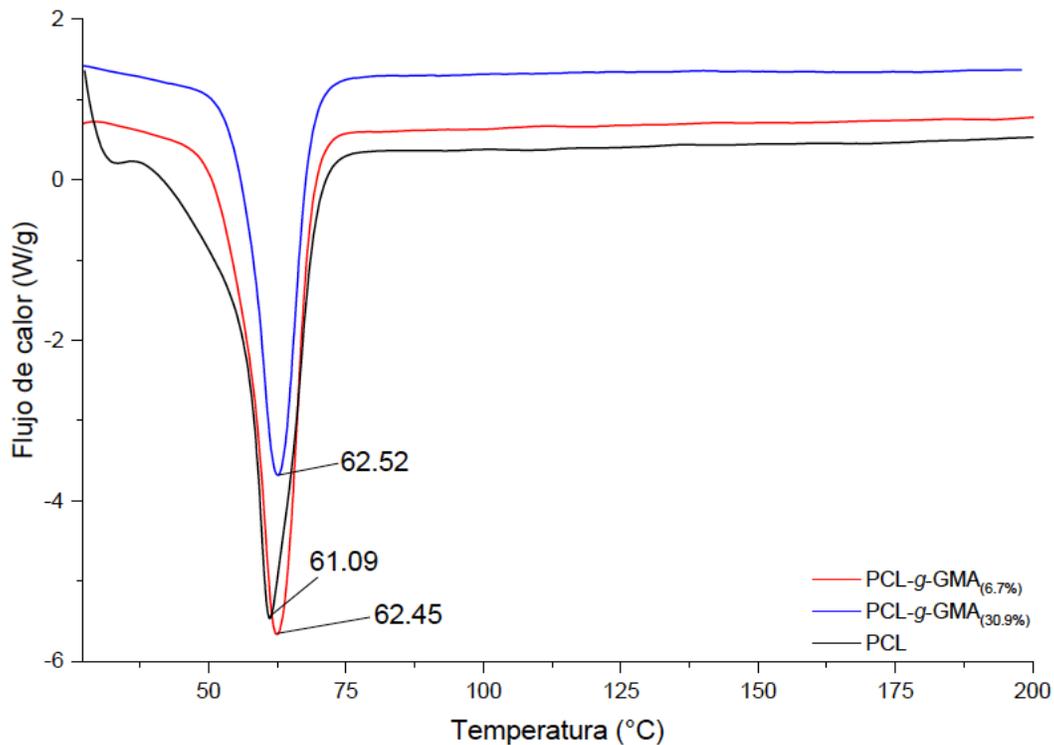
### 3.2.3 Análisis térmico

Para estos análisis se tomó como referencia la lámina de PCL sin funcionalizar y se realizó el estudio de dos láminas de PCL con diferentes porcentajes de injerto de GMA. Solo para el TGA se analizó el homopolímero de GMA.

#### 3.2.3.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

En la Gráfica 7 se puede observar que para la lámina de referencia se obtuvo un endoterma de fusión de 61.09 °C al inducir flujo de calor sobre de ésta, con una entalpía de 75.53 J/g.

Al realizar la funcionalización de las láminas se puede observar que tanto para el 6.7% como para el 30.9% de injerto de GMA, se da la misma transición que la lámina de referencia, pero con un desplazamiento en la  $T_m$  de 1.36 y 1.43 °C, respectivamente. Así mismo el calor requerido para su descomposición es de 67.01 J/g para el 6.7% y de 43.68 J/g para el 30.9%, en donde con el injerto más elevado se da una diferencia de calor de  $\Delta H_m = 31.85$  J/g, con lo que se interpreta que el material tiene una menor resistencia al requerir menos calor, atribuyéndolo al injerto del GMA y confirmando la funcionalización de las láminas.



Gráfica 7. Resultados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para PCL y diferentes porcentajes de injerto de PCL-g-GMA.

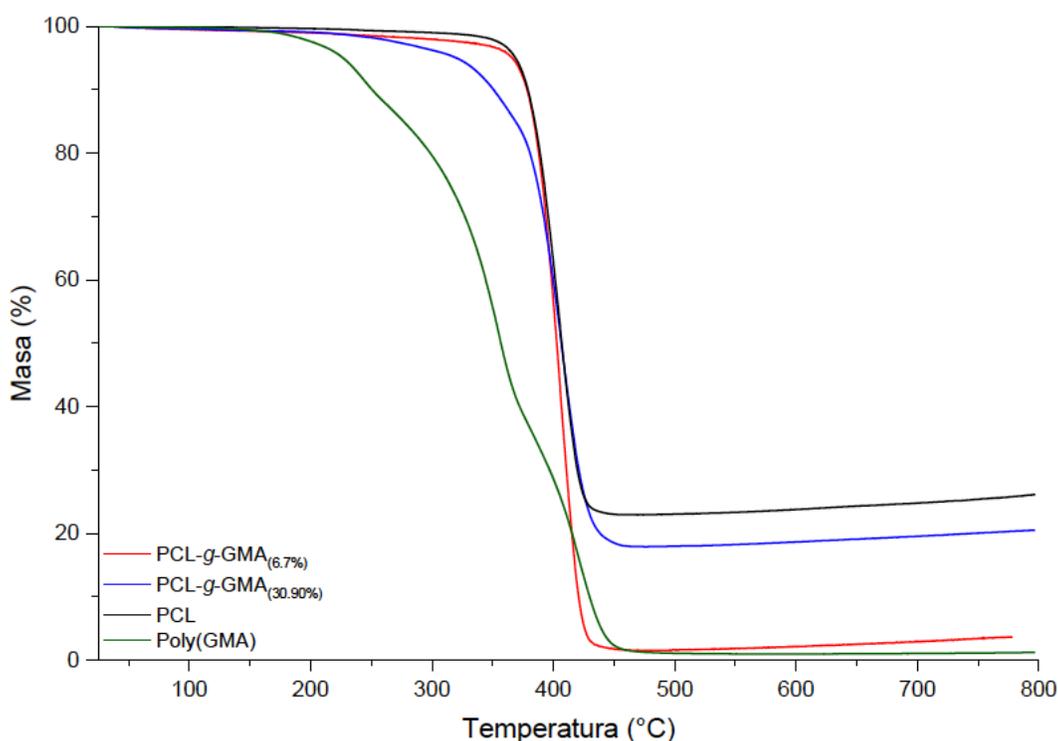
### 3.2.3.2 Análisis termogravimétrico (TGA)

En la Tabla 3 se presentan los resultados del 10% de la pérdida de masa de las láminas, la temperatura de descomposición y el residuo resultante a 800 °C.

Tabla 3. Propiedades térmicas del análisis termogravimétrico de diferentes porcentajes de injerto de PCL-g-GMA

Muestra	10% pérdida de masa (°C)	T <sub>d1</sub> (°C)	T <sub>d2</sub> (°C)	T <sub>d3</sub> (°C)	Residuo a 800°C (%)
Poli(GMA)	250.70	240.32	354.53	423.09	1.170
PCL	378.96	405.19	-	-	26.00
PCL-g-GMA <sub>(6.7%)</sub>	378.42	405.08	-	-	3.611
PCL-g-GMA <sub>(30.9%)</sub>	350.71	407.84	-	-	20.46

En la Gráfica 8 se observan las curvas de estabilidad térmica, en donde se observa la pérdida de masa en función de la temperatura. EL GMA presenta tres temperaturas de descomposición a 240.32, 354.53, y 423.09 °C. La PCL muestra una temperatura de descomposición a los 405.19 °C, mientras que las láminas funcionalizadas obtuvieron una temperatura de 405.08 °C para el injerto del 6.7% y de 407.84 °C para el injerto del 30.9%.



Gráfica 8. Resultado del análisis termogavimétrico (TGA) para Poly(GMA), PCL y diferentes porcentajes de injerto de PCL-g-GMA.

Se observa que existe una menor estabilidad en la lámina con mayor porcentaje de injerto de GMA, debido a que el 10% de pérdida de masa se da a una temperatura de 350.71 °C, mientras que para el menor injerto de GMA se da a 378.46 °C, lo que era de esperarse, ya que por si solo el GMA presenta una temperatura de 10% de pérdida de masa menor respecto a la PCL sin funcionalizar, por lo que al incrementar el porcentaje de injerto del GMA se esperaba una disminución en la temperatura de pérdida de masa. La cantidad de

residuo fue del 1.17, 26.0, 3.61, y 20.46% a 800 °C para poli(GMA), PCL, PCL-g-GMA<sub>(6.7%)</sub> y PCL-g-GMA<sub>(30.9%)</sub>, respectivamente.

## Conclusiones

Los monómeros de AAc y GMA se lograron injertar con éxito sobre las láminas de PCL mediante el uso de una fuente de radiación gamma, por medio del método directo. Se encontró que a temperaturas mayores de 40 °C las láminas comenzaban a degradarse, por lo que hay que tomar en consideración el cuidado respecto a las condiciones de temperatura con las que se trabaja y que por ende el método de preirradiación oxidativa quedó descartado.

Se estudió el grado de injerto respecto a las variables de dosis de irradiación y concentración del monómero, con lo que se puede concluir que para el AAc se comenzaron a tener injertos arriba de 8 kGy y de 0.25M, mientras que para el GMA se dieron injertos a partir de 2 kGy y 0.50 M. Se debe tomar en cuenta que para la síntesis de PCL-g-AAc se da la formación de un gel, lo cual ocasiona que se trabaje con mayor dificultad, una mala difusión del monómero y que las láminas se rompan al momento de retirar los residuos del monómero.

Para el injerto de GMA se observó con éxito la aparición del grupo funcional epoxi en el espectro infrarrojo, mientras que para el AAc no se observó un cambio apreciable en las bandas.

En las láminas de PCL-g-AAc se logró reducir la hidrofobicidad a un porcentaje de injerto bajo como es el de 4.8%, mientras que en las láminas de PCL-g-GMA se observa un carácter hidrófobo a un injerto de 29.2%. El injerto de PCL-g-GMA presentó una menor resistencia al requerir menos calor y una disminución en la temperatura de pérdida de masa, confirmando la funcionalización de las láminas.

Finalmente, por motivos de la pandemia COVID-19, no se logró realizar la carga y liberación de la heparina con propósitos regenerativos.

## Referencias

- Azimi, B, et. al. Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) Fiber: An Overview. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*. Volume 9, Issue 3 – 2014.
- Buchtela, K. (2014). RADIOCHEMICAL METHODS: Gamma-Ray Spectrometry. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. *Encyclopedia of Analytical Science*, 3rd edition, Volume 9.
- Camacho, L. A. (2020). Desarrollo de un dispositivo médico antimicrobiano y regulador de pH a través del injerto de N-vinilimidazol en gasas de algodón por medio de radiación ionizante (Tesis Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, México, 11–30.
- Carraher Jr., C.E. (2017). *Introduction to Polymer Chemistry* (4th ed.). CRC Press. 27–28. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1201/9781315369488>
- Datta, P., & Genzer, J. (2015). “Grafting through” polymerization involving surface-bound monomers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 54(2), 263–274. doi:10.1002/pola.27907
- Diaz-Gomez, L., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Silva, M., Dominguez, F., Sheikh, F. A., Cantu, T., Desai, R., Garcia, V. L., & Macossay, J. (2014). Biodegradable electrospun nanofibers coated with platelet-rich plasma for cell adhesion and proliferation. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 40, 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.03.065>
- Dwivedi R., et al. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 10 (2020) 381–388.

- Flores-Rojas, G. (2018). Síntesis de biomateriales de injerto de glicidil metacrilato y etilenglicol dimetacrilato para inmovilización de enzimas con actividad antimicrobiana (Tesis doctoral). Universidad Nacional Autónoma de México, México, 19–24.
- García, N. (2013). Electrospinning: una técnica fascinante para la obtención de nanofibras poliméricas. *Revista De Plásticos Modernos* Vol. 105 Número 677.
- Gökalp, Nurefşan & Ulker, Cansu & Guvenilir, Yuksel. (2016). *Synthesis of Polycaprolactone via Ring Opening Polymerization Catalyzed by Candida Antarctica Lipase B Immobilized onto an Amorphous Silica Support. Journal of Polymer Materials.* 33. 87-100.
- Gorodzha, S. N., Surmeneva, M. A., & Surmenev, R. A. (2015). *Fabrication and characterization of polycaprolactone cross- linked and highly-aligned 3-D artificial scaffolds for bone tissue regeneration via electrospinning technology. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering,* 98, 012024. doi:10.1088/1757-899x/98/1/012024
- Hebbar, R. S., Isloor, A. M., & Ismail, A. F. (2017). *Contact Angle Measurements. Membrane Characterization,* 219–255.
- Kafle, B. P. (2020). *Infrared (IR) spectroscopy. Chemical Analysis and Material Characterization by Spectrophotometry,* 199–243.
- Mao, A. S., & Mooney, D. J. (2015). Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 112(47), 14452–14459. doi:10.1073/pnas.1508520112
- Martins, J. P., Ferreira, M. P. A., Ezazi, N. Z., Hirvonen, J. T., Santos, H. A., Thirivikraman, G., França, C. M., Athirasala, A., Tahayeri, A., Bertassoni, L. E. (2018). *3D printing: prospects and challenges. Nanotechnologies in*

*Preventive and Regenerative Medicine*, 299–379. doi:10.1016/b978-0-323-48063-5.00004-6

Navarrete, M. & Cabrera, L. (1986). ENERGÍA NUCLEAR-I APLICACIONES NO-ENERGETICAS: Química de Radiaciones. Departamento De Química Nuclear Division De Estudios De Posgrado Facultad De Química UNAM, 25-51.

Pino-Ramos et. al. (2016). Radiation Grafting for the Functionalization and Development of Smart Polymeric Materials. *Top Curr Chem (Z)* (2016) 374:63.

Podzimek, S. (2017). *Synthetic Polymers. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.14226-x

Reyes-Ortega, Felisa. (2014). pH-responsive polymers: Properties, synthesis and applications.

Sandle, T. (2013). Gamma radiation. *Sterility, Sterilization and Sterility Assurance for Pharmaceuticals*, 55–68. doi:10.1533/9781908818638.55

Shrivastava, A. (2018). *Introduction to Plastics Engineering. Introduction to Plastics Engineering*, 1–16. doi:10.1016/b978-0-323-39500-7.00001-0

Soni, S. R., & Ghosh, A. (2018). Grafting Onto Biopolymers. *Biopolymer Grafting: Applications*, 335–389. doi:10.1016/b978-0-12-810462-0.00009-0

Vértes, A., Nagy, S., Klencsár, Z., Lovas, R. G., & Rösch, F. (2011). *Handbook of Nuclear Chemistry. Volume 1, Second Edition*, Springer.

Wang, M., Guo, L., & Sun, H. (2018). Manufacturing Technologies for Biomaterials. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Elsevier, pp. 4 – 10.

- Woodruff M.A., Hutmacher D.W.. The return of a forgotten polymer— Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science* 35 (2010) 1217–1256.
- Zarrintaj, Payam & Jouyandeh, Maryam & Ganjali, Mohammad & Shirkavand Hadavand, Behzad & Mozafari, Masoud & Sheiko, Sergei & Vatankhah-varnoosfaderani, Mohammad & Saeb, Mohammad Reza. (2019). Thermo-sensitive polymers in medicine: A review. *European Polymer Journal*. 117. doi:10.1016/j.eurpolymj.2019.05.024.
- Zdyrko, B., & Luzinov, I. (2011). Polymer Brushes by the “Grafting to” Method. *Macromolecular Rapid Communications*, 32(12), 859–869. doi:10.1002/marc.201100162
- Zhang, Q., Weber, C., Schubert, U. S., & Hoogenboom, R. (2017). Thermoresponsive polymers with lower critical solution temperature: from fundamental aspects and measuring techniques to recommended turbidimetry conditions. *Materials Horizons*, 4(2), 109–116. doi:10.1039/c7mh00016b