

SEP

SES

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO



Instituto Tecnológico de Tijuana

Centro de Graduados e Investigación en Química

TRABAJO DE TESIS

“Modificación de superficies de siliconas para mejorar su hemocompatibilidad y conferirles propiedades antibacterianas”

Presentado por

M. C. Kathleen Abigail Montoya Villegas

Para obtener el grado de

Doctora en Ciencias en Química

Director de Tesis:

Dr. Ángel Licea Claverie

Co-Director de Tesis:

Dr. Alejandro Ramírez Jiménez

Tijuana, B. C.

Diciembre de 2020



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



Instituto Tecnológico de Tijuana

"Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Tijuana, Baja California, **15/diciembre/2020**
OFICIO No. 121/DEPI/2020
Asunto: Autorización de Impresión de Tesis

MARIBEL GUERRERO LUIS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, "**Modificación de superficies de siliconas para mejorar su hemocompatibilidad y conferirles propiedades antibacterianas**". Presentado por C. **Kathleen Abigail Montoya Villegas**, alumna del Doctorado en Ciencias en Química con número de control **D09210778**; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien **Autorizar la impresión de Tesis**, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE
Excelencia en Educación Tecnológica®
Por una Juventud Integrada al Desarrollo de México ®



YAZMÍN MALDONADO ROBLES
JEFA DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

C.p. Interesado
C.p. Archivo



Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C.P. 22414, Tijuana, Baja California. Conmut. (664) 6078400 Ext.
e-mail: dir_tijuana@tecum.mx,
www.tectijuana.edu.mx





Instituto Tecnológico de Tijuana

"Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Tijuana, Baja California, **10/diciembre/2020**
Oficio No. 130/CG/2020
Asunto: Se autoriza impresión de trabajo de tesis

YAZMÍN MALDONADO ROBLES
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE

Los que suscriben y tienen a bien informar que el manuscrito de tesis titulado. "Modificación de superficies de siliconas para mejorar su hemocompatibilidad y conferirles propiedades antibacterianas". Presentado por la C. **KATHLEEN ABIGAIL MONTOYA VILLEGAS** (con número de control D09210778), cumple con los requisitos de calidad y formato para tesis de Doctorado en ciencias en química. Por consiguiente, se aprueba y autoriza a la interesada para que proceda a la impresión del mismo.

A T E N T A M E N T E

DRA. ÁNGEL LICEA CLAVERÍE
Presidenta

DR. ALEJANDRO RAMÍREZ JIMÉNEZ
Secretario del Jurado

DR. ARTURO ZIZUMBO LÓPEZ
1er. Vocal del Jurado

DR. SERGIO PÉREZ SICAÍROS
2do. Vocal del Jurado

DR. EMILIO BUCIO CARRILLO
3er. Vocal del Jurado

C.c.p Oficina de Titulación
C.c.p Expediente
C.c.p Interesado
ALC/ARJ/AZL/SPS/EBC/rmp



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana, B.C. del 15 de diciembre del 2020, la C. Kathleen Abigail Montoya Villegas, alumna del Programa de Doctorado en Ciencias en Química con número de control D09210778, manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo de tesis bajo la dirección de Dr. Ángel Licea Claverie y ceden los derechos del trabajo intitulado “Modificación de superficies de siliconas para mejorar su hemocompatibilidad y conferirles propiedades antibacterianas” al Tecnológico Nacional de México /IT Tijuana para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, figuras, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico: aliceac@tectijuana.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Kathleen Abigail Montoya Villegas

Nombre y firma del estudiante



Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C.P. 22414, Tijuana, Baja California. Conmut. (664) 6078400 Ext. 101
e-mail: dir_tijuana@tecnm.mx,

www.tectijuana.edu.mx



A mis padres

CONTENIDO

Hojas de aprobación	iii
Carta de cesión de derechos.....	v
Dedicatoria.....	vi
Contenido	vii
Listado de abreviaturas	xiii
Listado de esquemas	xvii
Listado de figuras	xix
Listado de tablas	xxix
Agradecimientos.....	xxxii
Reconocimientos institucionales	xxxiii
Vita, publicaciones y área de estudio	xxxiv
Resumen	xxxvi
Summary.....	xxxviii
Publicaciones producto de la tesis:.....	xl
I. INTRODUCCIÓN	1
I. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
2.1 Justificación	3
2.2 Objetivo general.....	3
2.3 Objetivos particulares	4
III. TEORÍA GENERAL Y ANTECEDENTES	5
3.1 Biomateriales.....	5
3.1.1 Clasificación.	6
3.1.2 Datos históricos de los biomateriales.	6
3.1.3 Hule de silicona (polidimetilsiloxano) como biomaterial.....	8
3.2 Copolimerización por injerto.....	12
3.2.1 Métodos para la obtención de copolímeros de injerto.	13
3.2.2 Copolimerización por injerto inducido por radiación gamma.	14
3.2.2.1 Método directo para la obtención de copolímeros de injerto.....	14

3.2.2.2 Método de preirradiación para la obtención de copolímeros de injerto.....	15
3.2.2.3. Método de preirradiación oxidativa para la obtención de copolímeros de injerto.....	16
3.2.2.4 Fuentes de irradiación.....	16
3.2.3 Modificación de superficies mediante polimerización por injerto utilizando radiación gamma.....	19
3.3 Polimerización radicalica por transferencia de cadena reversible de adición-fragmentación (RAFT).....	24
3.3.1 Antecedentes de modificación de superficies con polimerización por injerto utilizando la técnica RAFT.....	30
3.4 Materiales hemocompatibles.....	34
3.4.1 Antecedentes de biomateriales sintéticos hemocompatibles.....	35
3.5 Materiales antibacterianos.....	38
3.6 Hipótesis.....	43
IV. EXPERIMENTAL.....	44
4.1 Lista de materiales, reactivos, disolventes y gases utilizados.....	44
4.2 Lista de equipos.....	46
4.3 Síntesis de agentes RAFT.....	48
4.3.1 Síntesis del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).....	48
4.3.2 Síntesis de ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA ₁).....	49
4.3.3 Síntesis de ácido 5-amino-4-metil-5-oxo-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA ₂).....	49
4.4 Polimerización radicalica por transferencia de cadena reversible de adición-fragmentación (RAFT).....	50
4.4.1. Polimerización de HEMA y OEGMAs variando el CTA.....	50
4.4.2. Estudio de la polimerización de HEMA y OEGMAs variando el CTA.....	52
4.4.3. Polimerizaciones para obtener polímeros de peso molecular específico.....	54
4.5 Formación de injertos sobre las películas de hule de silicona.....	56

4.5.1 Preirradiación oxidativa “grafting from”	59
4.6. Técnicas de caracterización.	61
4.6.1. Espectrofotometría de infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR).....	61
4.6.2. Espectrometría de masas.....	61
4.6.3. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).	61
4.6.4. Cromatografía de permeación en gel (GPC).	61
4.6.5. Análisis termogravimético (TGA).....	62
4.6.6. Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC).	62
4.6.7. Turbidimetría.	62
4.6.8. Microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de rayos x de energía dispersa (SEM-EDS).	63
4.6.9. Perfilometría óptica.	63
4.6.10. Interacción polímero-agua.	64
4.6.11. Análisis mecánico-dinámico (DMA).....	65
4.6.12. Pruebas biológicas.	65
4.6.12.1 <i>Citocompatibilidad</i>	65
4.6.12.2 <i>Hemocompatibilidad</i>	67
4.6.12.3 <i>Absorción de proteínas</i>	69
4.7. Cargado de agentes antibacterianos.	70
4.7.1. Fármacos hidrófilos	70
4.7.2. Curcumina.....	71
4.8. Pruebas microbiológicas	71
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	73
5.1 Síntesis del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).	73
5.2 Síntesis de agente RAFT ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).	73
5.3 Síntesis de ácido 5-amino-4-metil-5-oxo-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂).	75
5.4 Estudios preliminares para la síntesis de homopolímeros.	75
5.4.1 Caracterización de monómeros.....	75

5.4.2. Síntesis de polímeros partiendo de tres monómeros diferentes variando CTA.	76
5.4.3. Resultados del estudio de las polimerizaciones RAFT de OEGMA ₂ variando el CTA y el tiempo de reacción.	79
5.4.4. Resultados del estudio de las polimerizaciones de OEGMA ₅ variando el CTA.	81
5.4.5. Resultados del estudio de las polimerizaciones de HEMA variando el CTA.	83
5.5 Caracterización de los polímeros sintetizados por RAFT para obtener un peso molecular específico.	86
5.6 Lavado y caracterización básica en la película de hule de silicona.	95
5.7 Modificación de películas de hule de silicona por preirradiación oxidativa convencional “grafting from”.	99
5.7.1 Estudio del injerto de PHEMA y POEGMAs sobre las películas de hule de silicona sin utilizar un CTA.	99
5.7.2 Estudio del injerto de POEGMAs sobre las películas de hule de silicona utilizando un CTA.	100
5.7.3 Estudio del injerto de poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) sobre las películas de hule de silicona utilizando el CTA ₂	103
5.7.3.1 Efecto de la dosis de radiación.	103
5.7.3.2 Efecto de la concentración de monómero.	104
5.7.3.3 Efecto de la temperatura de reacción.	106
5.7.3.4 Efecto del tiempo de reacción.	107
5.7.3.5 Efecto de la relación molar monómero:CTA.	108
5.7.4 Estudio del injerto de PHEMA sobre las películas de hule de silicona.	109
5.7.4.1 Efecto de la concentración de monómero.	110
5.7.4.2 Efecto de la dosis de radiación.	110
5.7.4.3 Efecto de la temperatura de reacción.	111
5.7.4.4 Efecto del tiempo de reacción.	112
5.7.4.5 Efecto de la relación molar monómero:CTA.	113

5.7.5 Estudio del injerto de poli(HEMA-co-POEGMA ₅) con relación molar alimentada de monómeros 75:25 sobre las películas de hule de silicona, utilizando un CTA.	114
5.7.5.1 Efecto de la dosis de radiación.	115
5.7.5.2 Efecto de la concentración de monómero.	116
5.7.5.3 Efecto de la temperatura de reacción.	117
5.7.5.4 Efecto del tiempo de reacción.	117
5.7.5.5. Efecto de la relación molar monómeros:CTA.....	118
5.7.6. Injertos sobre las películas de hule de silicona sin uso de un CTA.	119
5.8. Caracterización de las películas de hule de silicona modificadas por preirradiación oxidativa convencional “grafting from”.	121
5.8.1. Composición química.	121
5.8.2. Efecto del injerto sobre las propiedades térmicas.....	121
5.8.2.1. Caracterización por TGA.....	121
5.8.2.2. Caracterización por DSC.....	126
5.8.3. Interacción polímero-agua.	131
5.8.3.1. Caracterización por ángulo de contacto.....	131
5.8.3.2. Hinchamiento en agua.	132
5.8.3.3. Respuesta a la temperatura por hinchamiento en agua.....	134
5.8.4. Efecto del injerto sobre el aspecto de las películas de hule de silicona.....	137
5.8.4.1. Opacidad.	137
5.8.4.2. Superficie.....	139
5.8.4.3. Espesor.	142
5.8.5. Efecto del injerto sobre las propiedades mecánicas.	146
5.8.6. Citocompatibilidad.	153
5.8.7. Hemocompatibilidad.....	155
5.8.7.1. Hemólisis y formación de trombos.....	155
5.8.7.2. Adsorción de proteínas.....	157
5.9. Cargado de agentes antibacteriales y ensayos microbiológicos.	159
5.9.1. Cargado de curcumina.	159

5.9.2. Estudios microbiológicos.....	160
VI. CONCLUSIONES.	164
VIII. REFERENCIAS	166
IV. ANEXOS	174

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAc: Ácido acrílico
AAm: Acilamida
ACVA: 4,4'-azobis (ácido 4-cianovalérico)
AFM: Microscopía de fuerza atómica
AIBN: 4,4'-azobis(isobutironitrilo)
ATRP: Polimerización radicalica por transferencia atómica
BALB 3T3: Línea celular de fibroblastos de ratón.
BSA: Albúmina sérica bovina
BzCl: Cloruro de benzalconio
CDB: Ditiobenzoato de cumilo
CDTC: Cianometil dodecil tritioarbonato
CPDA: Cumil fenilditioacetato
CTA: Agente de transferencia de cadena
***D*:** Dispersidad de pesos moleculares
DCC: *N-N'*-diciclohexilcarbodiimida
DCM: Diclorometano
DEGMA: Metacrilato de detilenglicol
DMA: Análisis mecano-dinámicos
DMAP: 4-dimetilaminopiridina
DMEM: Medio de Eagle modificado de Dulbecco
DMF: Dimetilformamida
dn/dc: Incremento del índice de refracción específico
DP: Grado de polimerización
DPBS: Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
DSC: Calorimetría diferencial de barrido
E': Módulo de almacenamiento
E'': Módulo de pérdida
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

EGDMA: Dimetacrilato de etilenglicol
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EM: Espectrometría de masas
ES: Elastómeros de silicona
FBG: Fibrinógeno plasmático bovino
FBS: Suero fetal bovino
Fib: Fibrinógeno
FT-IR: Espectroscopia de infrarrojo con transformadas de Fourier
GMA: Glicidil metacrilato
GPC: Cromatografía de permeación en gel
GR•: Rendimiento radioquímico de formación de radicales
Grupo R: Grupo saliente
Grupo Z: Grupo estabilizante
Gy: Gray, unidad de la cantidad de radiación absorbida por un material
HEMA: Metacrilato de 2-hidroxietilo
HQ: Hidroquinona
I: Iniciador
LCST: Temperatura crítica inferior de solución
LDH: Lactato Deshidrogenasa
LDPE: Polietileno de baja densidad
M: Monómero
MAA: Ácido metacrílico
MBAAm: *N,N'*-metilenbisacrilamida
MEHQ: Monometil éter de hidroquinona
MeOH: Metanol
 M_n : Peso molecular promedio en número
MPC: 2-metacrilatoiloxietil fosforilcolina
MTT: Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol
 M_w : Peso molecular promedio en peso

nm: Nanómetro

NIPAAm: *N*-isopropilacrilamida

NMRP: Polimerización radicalica mediada por nitróxidos

NPAg: Nanopartículas de plata

NVCL: *N*-vinilcaprolactama

OEGMA's: Metacrilatos de oligoetilenglicol metiléter

OEGMA₂: Metacrilato de dietilenglicol metiléter

OEGMA₅: Metacrilato de polietilenglicol metiléter con $M_n = 300$ g/mol.

PAA: Poli(ácido acrílico)

PDMAPS: Polisulfobetaínas

PDMS: Polidimetilsiloxano

PEGDMA: Poli(etilenglicol) dimetacrilato

PEGMA: Poli(etilenglicol) metacrilato

PET: Poli(tereftalato de etileno)

PHEMA: Poli(metacrilato de 2-hidroxietilo)

P_m, P_n: Polímero inactivo (con *m* o *n* número de unidades repetitivas)

P_m•, P_n•: Polímero radical activo de propagación (con *m* o *n* número de unidades repetitivas)

PMMA: Poli(metacrilato de metilo)

PMPC: Poli(2-metacrililoiloxietil fosforilcolina)

PNIPAAm: Poli(*N*-isopropilacrilamida)

POEGMA's: Poli(metacrilato de oligoetilenglicol metiléter)

PP: Polipropileno

PPTS: *p*-toluenosulfonato de piridinio

PSf: Polisulfona

PSt: Poliestireno

PTFE: Poli(tetrafluoroetileno)

PUR: Poliuretano

PVIm: Poli(*N*-vinilimidazol)

PVP: Poli(*N*-vinilpirrolidonas)

P4VP: Poli(4-vinilpiridina)

P/Si: Polímero injertado/Silicona
Ra: Rugosidad media
R•: Radical fragmentado
RAFT: Transferencia de cadena reversible de adición-fragmentación
RMN: Resonancia magnética nuclear
Rpm: Revoluciones por minuto
SEC: Cromatografía de exclusión por tamaño
SEM: Microscopía electrónica de barrido
SR: Hule de silicone
St: Estireno
T_d: Temperatura de descomposición
TEA: Trietilamina
TFX: TECOFLEX®
THF: Tetrahidrofurano
T_g: Temperatura de transición vítrea
TGA: Análisis termogravimétrico
T_m: Temperatura de fusión
TSC: Triptona Sulfito Cicloserina
UFC: Unidad formadora de colonias
UV: Ultravioleta
UV-vis: Ultravioleta visible
VIm: *N*-vinilimidazol
WST-1: (4-[3-(4-Iodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]-1,3-disulfonato de benzeno)
XPS: Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X
4VP: 4-vinilpiridina

LISTADO DE ESQUEMAS

Esquema 1. Formación de radicales sobre PDMS por radiación gamma.	12
Esquema 2. Representación esquematizada de la obtención de copolímeros de injerto del monómero M sobre una cadena polimérica, mediante radiación gamma por método directo.	15
Esquema 3. Representación esquematizada de la obtención de copolímeros de injerto del monómero M sobre una cadena polimérica, mediante radiación gamma por método de preirradiación.	16
Esquema 4. Representación esquematizada de la obtención de copolímeros de injerto del monómero M sobre una cadena polimérica, mediante radiación gamma por el método de preirradiación oxidativa.	17
Esquema 5. Mecanismo de la técnica RAFT.	26
Esquema 6. Representación esquemática de la síntesis de copolímeros en dibloque de POEGMA- <i>b</i> -P4VP mediante polimerización RAFT.	29
Esquema 7. Representación esquemática de: (A) síntesis de homopolímeros de POEGMA y PVP mediante polimerización RAFT y (B) funcionalización con nanopartículas de oro.	30
Esquema 8. Representación esquemática de la formación de injertos sobre películas de polipropileno y polietileno de baja densidad, así como su representación del efecto termosensible de los injertos.	36
Esquema 9. Copolimerización por injerto mediante preirradiación oxidativa con el método “grafting from” y la técnica de polimerización RAFT.	59
Esquema 10. Síntesis de disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).	73
Esquema 11. Síntesis de ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA ₁).	74
Esquema 12. Síntesis general de un CTA tipo tritioarbonato derivado de un compuesto diazo.	75
Esquema 13. Síntesis de CTA ₂ mediante hidrólisis parcial del nitrilo del CTA ₁	76
Esquema 14. Síntesis de homopolímeros por polimerización RAFT.	77

Esquema 15. Síntesis de homopolímeros y copolímeros por polimerización RAFT..... 88

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del siloxano y sus posibles unidades poliméricas.....	10
Figura 2. Diferentes arquitecturas de la silicona (polidimetilsiloxano).	10
Figura 3. Tipos de copolímeros en base al orden de sus componentes.	13
Figura 4. Rutas de síntesis para la obtención de copolímeros de injerto.....	13
Figura 5. Espectro electromagnético	17
Figura 6. Decaimiento del Co^{60} a Ni^{60}	19
Figura 7. Efecto de a) concentración de monómero para dosis de pre-irradiación de 100 kGy y temperatura de procesamiento de 70 °C, b) dosis de pre-irradiación para concentración de monómero de 70% V/V y 70 °C, c) temperatura para dosis de pre-irradiación de 100 kGy y 50% concentración de monómero V/V, y d) tiempo de reacción para dosis de pre-irradiación de 100 kGy y concentración de monómero V/V al 70% sobre el rendimiento de injerto de MAA en SR.....	20
Figura 8. Zonas de inhibición causadas por películas SR-g-MAA (62-66% de rendimiento de injerto) cargadas con a) BzCl (4.37 mg cm ²) o b) vancomicina (11.82 mg cm ²). También se muestra la imagen de la prueba de control realizada con una película SR original c).....	21
Figura 9. Porcentaje de injerto en función de (a) Dosis absorbida para AAm 10% MeOH/DCM 50/50 vol%, t= 2.5 h; (b) concentración de monómero de AAm con dosis de 70 kGy, MeOH/DMC 50/50 vol%, t= 7h; (c) tiempo de reacción a una concentración fija de AAm del 10% MeOH/DMC 50/50 vol%, dosis de 70 kGy, t= 7h; y (d) temperatura de reacción a un tiempo de reacción fijo de 7 h y dosis de 70 kGy, AAm 30% MeOH/DCM 50/50 vol%	22
Figura 10. Porcentaje de injerto en función de (A) Dosis de radiación con una concentración de monómero-tolueno de 20 %vol y una relación molar 1:1 de EGMA/GMA; (B) temperatura, método químico, usando una concentración de monómero-tolueno de 40 %vol y una relación molar 1:1 de EGMA/GMA; (C) miligramos del iniciador AIBN usando una concentración de monómero-tolueno de 40 %vol y una relación molar 1:1 de EGMA/GMA; (D) diferente relación molar EGMA/GMA para	

ambos métodos, con una concentración monómero-tolueno de 20 y 40 % vol para el método de radiación gamma y el método químico, respectivamente.....	23
Figura 11. Imágenes de AFM para (a) SR original y SR-g-VIm con diferentes porcentajes de injerto: (b) 12% y (c) 40%	24
Figura 12. Estructura general de un agente de transferencia de cadena.....	25
Figura 13. Estructuras generales de CTA's típicos.....	25
Figura 14. Evolución del peso molecular (—) e \bar{M}_w (- - -) con la conversión de monómero para una polimerización controlada RAFT.	27
Figura 15. Distribución de peso molecular típico en un análisis por GPC para una polimerización radicalica viviente (distribución estrecha) y una convencional (distribución amplia).	28
Figura 16. Absorción de BSA y FBG en las películas después del contacto con una solución de proteína pura de 1 mg/mL por 4 h. *Diferencias significativas ($p < 0.05$) comparadas con la silicona original.....	38
Figura 17. Adhesion de plaquetas en la superficie de las siliconas modificadas respecto a la superficie original. *Diferencias significativas ($p < 0.05$) comparadas con la silicona original.....	38
Figura 18. Cantidad total de proteínas absorbidas en el ES y varias relaciones P/Si de SE injertado con polímero MPC. (A) Elastómero de silicona no modificado, (B) ES tratado con plasma, (C) SE-g-pMPC (P/Si = 0.029), (D) SE-g-pMPC (P/Si = 0.034), (E) SE-g-pMPC (P/Si = 0.048), (F) SE-g-pMPC (P/Si = 0.096).	39
Figura 19. Resultados del examen antibacteriano en E. coli.: (A) película de PET inicial (1 h), (B) película de PET-g-PAA (48%) (3 h), (C) película híbrida de PET-g-PAA (28%)/Ag (1 h), (D) película híbrida de PET-g-PAA (48%)/Ag (1 h).	41
Figura 20. Fotografías que muestran las placas de Petri cultivadas con suspensiones de E. coli y P. aeruginosa (a, b) antes y después de su exposición a las membranas de PSf preparadas por metodologías (c, d) ex-situ (PSfAg-E2) e (e, f) in situ (PSfAg-I2)	42
Figura 21. Esquema de las partes que componen al Irradiador Gammabeam 651 PT ^{60}Co (cortesía de la Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica ICN-UNAM).	58

Figura 22. Fuente de radiación del Irradiador Gammabeam 651PT ⁶⁰ Co tipo alberca profunda.....	58
Figura 23. Espectro de FT-IR para el CTA ₁	74
Figura 24. Estructura de los agentes de transferencia de cadena (CTA) y monómeros utilizados.....	77
Figura 25. Cromatogramas de GPC para las polimerizaciones con variación de CTA: a) OEGMA ₂ , b) OEGMA ₅ y c), d) HEMA.....	79
Figura 26. Estudio de la polimerización RAFT del OEGMA ₂ , polimerizaciones con: (■) CTA ₁ para M _n objetivo = ~20,000 g/mol, (●) CTA ₂ para M _n objetivo = ~20,000 g/mol y (▲) CTA ₂ para M _n objetivo = ~30,000 g/mol. (I) y (II) Evolución del consumo de monómero respecto al tiempo; (III), (IV) y (V) evolución del peso molecular y su dispersidad respecto a la conversión.	82
Figura 27. Estudio de la polimerización RAFT de OEGMA ₅ , polimerizaciones con: (■) CTA ₁ para M _n objetivo = ~20,000 g/mol, (●) CTA ₂ para M _n objetivo = ~20,000 g/mol, (▲) CTA ₂ para M _n objetivo = ~30,000 g/mol. (I), (II) Evolución del consumo de monómero respecto al tiempo; (III), (IV) y (V) evolución del peso molecular y su dispersidad respecto a la conversión.	85
Figura 28. Estudio de la polimerización radicalica de HEMA: (■) sin CTA, (●) con CTA ₁ para M _n objetivo = ~20,000 g/mol y (▲) con CTA ₂ para M _n objetivo = ~20,000 g/mol (I), (II) Evolución del consumo de monómero respecto al tiempo. (III) y (IV) evolución del peso molecular y su dispersidad (<i>D</i>) respecto a la conversión.	87
Figura 29. Espectros de FT-IR en % de transmitancia para las diferentes especies de polímeros obtenidos por polimerización RAFT: (a) POEGMA ₂ (PD20K), (b) POEGMA ₅ (PP20K), (c) poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (C5050_20K), (d) poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (C7525_20K), (e) PHEMA (PH20K).	91
Figura 30. Termogramas DSC de las diferentes especies de polímeros obtenidos.	93
Figura 31. Termograma DSC del homopolímero de HEMA (PH20K).	94
Figura 32. Transmitancia en función de la temperatura para 2 mg/mL de soluciones acuosas de: (a) POEGMA ₂ de 24,000 g/mol (2CD2_CTA ₂), (b) poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) de 26,310 g/mol (C7525_30K2), (c) poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) de 35,180	

g/mol (C5050_20K), (d) POEGMA ₅ de 21,510 g/mol (3CP2_CTA ₂). Ordenar por aparicion	95
Figura 33. Espectros de FT-IR en % de transmitancia para la silicona: (a) Sin tratar, (b) lavada con THF, (c) lavada con etanol.	96
Figura 34. Termogramas TGA para la silicona con y sin lavados.	97
Figura 35. Termogramas DSC para la silicona con y sin lavados.	98
Figura 36. Módulo de almacenamiento de las películas de hule de silicona con y sin lavados.	99
Figura 37. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, T= 80 °C, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1. Ajuste en origen	105
Figura 38. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) en función de la concentración de los monómeros para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Dosis de radiación: 80 kGy, T= 80 °C, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.....	106
Figura 39. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, dosis de radiación: 80 kGy, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.....	107
Figura 40. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, dosis de radiación: 80 kGy, T= 80 °C. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.....	108
Figura 41. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, dosis de radiación: 80 kGy, T= 80 °C, t= 16 h.....	109
Figura 42. Películas de hule de silicona: (a) Sin modificar, (b) SR-g-HEMA (104% de injerto), (c) SR-g-CTAHEMA (34% de injerto).	110

Figura 43. Porcentaje de injerto de PHEMA en función de la concentración del monómero. Dosis de radiación: 60 kGy, T= 80 °C, t= 24 h, relación molar HEMA:CTA= 152:1.	111
Figura 44. Efecto de la dosis de radiación sobre el porcentaje de injerto de PHEMA. HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, T= 80 °C, t= 24 h, relación molar HEMA:CTA= 152:1.	112
Figura 45. Efecto de la temperatura de reacción sobre el porcentaje de injerto de PHEMA. Dosis de radiación: 30 kGy, HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, t= 24 h, relación molar HEMA:CTA= 152:1.....	113
Figura 46. Efecto del tiempo de reacción sobre el porcentaje de injerto de PHEMA. Dosis de radiación: 30 kGy, HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, T= 60 °C, relación molar HEMA:CTA= 152:1.....	113
Figura 47. Porcentaje de injerto de PHEMA en función de la concentración del monómero. Dosis de radiación: 30 kGy, HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, T= 60 °C, t= 8 h.	114
Figura 48. Porcentaje de injerto de poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros 75:25. Monómeros/1,4-dioxano 50/50% V/V, T= 60 °C, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA de 114:1.	116
Figura 49. Porcentaje de injerto de poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) en función de la concentración de los monómeros. Relación molar alimentada de monómeros 75:25, relación molar monómeros:CTA de 114:1, T= 60 °C, t= 16 h, dosis de radiación de 60 kGy.	117
Figura 50. Porcentaje de injerto de poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) en función de la temperatura de reacción para injertos con relación molar alimentada de monómeros 75:25, t= 16 h, dosis de radiación de 60 kGy, relación molar de monómeros:CTA de 114:1 y .relación monómeros/1,4-dioxano de: (a) 60/40% V/V y (b) 50/50% V/V.	118
Figura 51. Porcentaje de injerto de poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) en función del tiempo de reacción para injertos con relación molar alimentada de monómeros 75:25, T= 60 °C,	

dosis de radiación de 60 kGy, relación molar de monómeros:CTA de 114:1 y relación monómeros/1,4-dioxano de: (a) 60/40% V/V y (b) 50/50% V/V.	119
Figura 52. Porcentaje de injerto de poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) en función de la relación M:CTA. Relación molar alimentada de monómeros 75:25, T= 60 °C, t= 8 h, dosis de radiación de 60 kGy. Monómeros/1,4-dioxano 50/50% V/V.....	120
Figura 53. Espectros de FT-IR en % de transmitancia para la silicona: (a) Hule de silicona original (SR), (b) SR- <i>g</i> -CTAPOEGMA ₅ (8% de injerto), (c) SR- <i>g</i> -CTAPOEGMA ₂ (17% de injerto), (d) SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50) (12% de injerto), (e) SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25) (18% de injerto), (f) SR- <i>g</i> -CTAPHEMA (20% de injerto), (g) SR- <i>g</i> -CTApoli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25) (9% de injerto).....	122
Figura 54. Termogramas TGA de: (a) SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50) y (b) SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25), con y sin CTA. Comparativos con el polímero no injertado y la película de hule de silicona original (SR). Nomenclatura	123
Figura 55. Termogramas TGA de: (a) SR- <i>g</i> -PHEMA y (b) SR- <i>g</i> -poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25), con y sin CTA. Comparación con el polímero no injertado y la película de hule de silicona original (SR).....	125
Figura 56. Termogramas DSC de la película de hule de silicona original y de los copolímeros de poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) libres.	128
Figura 57. Termogramas DSC de: (a) SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50) y (b) SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25), con y sin CTA. Comparación con la película de hule de silicona original (SR).	129
Figura 58. Termogramas DSC de: (a) SR- <i>g</i> -PHEMA y (b) SR- <i>g</i> -poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25), con y sin CTA. Comparación con la película de hule de silicona original (SR). EJE X.....	130
Figura 59. Gráficos del porcentaje de hinchamiento en agua a 25 °C de las películas de hule de silicona modificadas: (a) utilizando CTA y (b) sin CTA.....	134
Figura 60. Gráficos del porcentaje de hinchamiento en agua a 25 °C contra tiempo de las películas de hule de silicona modificadas: (a) SR- <i>g</i> -CTAPHEMA, (b) SR- <i>g</i> -CTApoli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25), (c) SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50), (d) SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25).	135

Figura 61. Gráficos del porcentaje de hinchamiento al equilibrio en agua contra temperatura del injerto de las películas de hule de silicona modificadas: (a) SR-g-PHEMA, (b) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25), (c) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50), (d) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25).....	136
Figura 62. Imágenes bajo microscópio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50) (28% de injerto), (c) SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50) (21% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50) (15% de injerto).	137
Figura 63. Imágenes bajo microscópio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25) (42% de injerto), (c) SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25) (20% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25) (15% de injerto).	138
Figura 64. Imágenes bajo microscópio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) (16% de injerto), (c) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) (16% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) (9% de injerto).	138
Figura 65. Imágenes bajo microscópio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-PHEMA (11% de injerto), (c) SR-g-CTAPHEMA (15% de injerto), (d) SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto).	138
Figura 66. Imágenes en SEM de superficies: (a) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50) (28% de injerto), (b) SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50) (21% de injerto), (c) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25) (42% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25) (20% de injerto), (e) Hule de silicona original (SR).....	140
Figura 67. Imágenes en SEM de superficies: (a) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) (16% de injerto), (b) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) (16% de injerto), (c) SR-g-PHEMA (11% de injerto), (d) SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto), (e) Hule de silicona original (SR).....	141
Figura 68. Imágenes en SEM del corte transversal: (a) Hule de silicona original (SR), (b) SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50) (28% de injerto), (c) SR-g-	

CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) (21% de injerto), (d) SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) (42% de injerto), (e) SR-g-CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) (20% de injerto), (f) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), (g) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), (h) SR-g-PHEMA (11% de injerto), (i) SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto)..... 143

Figura 69. Imágenes en SEM con mapeo EDS del corte transversal: (a1), (a2) SR; (b1), (b2) SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) (28% de injerto); (c1), (c2) SR-g-CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) (21% de injerto); (d1), (d2) SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) (42% de injerto); (e1), (e2) SR-g-CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) (20% de injerto)..... 144

Figura 70. Imágenes en SEM con mapeo EDS del corte transversal: (a1), (a2) SR; (b1), (b2) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto); (c1), (c2) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto); (d1), (d2) SR-g-PHEMA (11% de injerto); (e1), (e2) SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto)..... 145

Figura 71. Curvas de los ensayos de tensión en húmedo de: (—) SR original, (- -) SR-g-PHEMA con 15% de injerto, (- · -) SR-g-Poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto, (- - -) SR-g-Poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto, (- · -) SR-g-Poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto. Tamaños de numeros 146

Figura 72. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de: (a) SR original, (b) SR-g-PHEMA con 15% de injerto, (c) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto, (d) SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto, (e) SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto. Tipo de letra y tamaños..... 150

Figura 73. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-PHEMA con diferente porcentaje de injerto. 151

Figura 74. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con diferente porcentaje de injerto. 151

Figura 75. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) con diferente porcentaje de injerto. 152

Figura 76. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (75:25) con diferente porcentaje de injerto.	152
Figura 77. Gráficos de los ensayos de detección de la enzima LDH realizados a las 24 h de cultivo, para las películas de hule de silicona modificadas: (a) SR-g-PHEMA y SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25); (b) SR-g-poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (75:25) y (50:50). Como control positivo se utilizó Tritón X-100 y como control negativo se utilizó la placa de cultivo celular.	154
Figura 78. Gráficos de los estudios de viabilidad celular de los fibroblastos BALB 3T3 a diferentes tiempos de cultivo con las películas de hule de silicona esterilizadas por autoclave. (a) SR-g-PHEMA y SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25); (b) SR-g-poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (75:25) y (50:50). Como control negativo se utilizó la placa de cultivo celular.	154
Figura 79. Fotografías de los ensayos de sensidisco en seco contra <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> de las muestras: (a) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) con 16% de injerto; (b) SR-g-CTApoli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (75:25) con 20% de injerto; (c) SR-g-CTApoli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (50:50) con 21% de injerto; (d) SR-g-CTAPHEMA con 15% de injerto; (e) SR (película de hule de silicona con 0% de injerto).	161
Figura 80. Fotografías de los ensayos de sensidisco en húmedo contra <i>S. aureus</i> de las muestras: (a) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) con 9% de injerto; (b) SR-g-CTAPHEMA con 11% de injerto; (c) SR-g-CTApoli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (75:25) con 15% de injerto; (d) SR-g-CTApoli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (50:50) con 15% de injerto.	162
Figura 81. Fotografías de los ensayos de crecimiento bacteriano en solución contra (i) <i>E. coli</i> y (ii) <i>S. aureus</i> de las muestras: (a) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) con 16% de injerto; (b) SR-g-poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (50:50) con 26% de injerto; (c) SR-g-PHEMA con 11% de injerto; (d) SR-g-poli(OEGMA _{2-co} -OEGMA ₅) (75:25) con 39% de injerto.	162
Figura 82. Fotografía de los ensayos de adherencia bacteriana contra <i>S. aureus</i> de las muestras: (a) SR (película de hule de silicona con 0% de injerto); (b) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25) con 9% de injerto; (c) SR-g-	

CTApoli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto; (d) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto. (e) SR-g-CTAPHEMA con 11% de injerto..... 163

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los biomateriales y sus aplicaciones en biomedicina.....	9
Tabla 2. Energías de enlace del PDMS.	11
Tabla 3. Características de los isótopos emisiones Beta y Gamma.....	18
Tabla 4. Peso molecular y valores de dispersidad de pesos moleculares para los copolímeros en dibloques.	29
Tabla 5. Resultados obtenidos por SEC para los homopolímeros de POEGMA y PVP.....	30
Tabla 6. Valores de M_n (g/mol) y \bar{D} obtenido para el poliestireno (PSt) polimerizado por vía RAFT iniciada por radiación gamma.	31
Tabla 7. Valores de M_n (g/mol) y \bar{D} obtenido para la polimerización RAFT de PHEMA.....	33
Tabla 8. Análisis por GPC del PNIPAAm libre formado durante el injerto mediado por RAFT.....	33
Tabla 9. Pruebas de hemocompatibilidad de películas de PP y LDPE injertadas con DEGMA/OEGMA.....	36
Tabla 10. CFU de E. coli para medir su adhesión microbiana en películas modificadas.....	40
Tabla 11. Cantidades utilizadas en las reacciones de polimerización para los diferentes monómeros, variando el tipo de CTA.	51
Tabla 12. Cantidades utilizadas en los estudios cinéticos de polimerización del monómero OEGMA ₂ variando el tipo de CTA.....	53
Tabla 13. Cantidades utilizadas en los estudios cinéticos de polimerización del monómero OEGMA ₅ variando el tipo de CTA.....	53
Tabla 14. Cantidades utilizadas en los estudios cinéticos de polimerización del monómero HEMA variando el tipo de CTA.	53
Tabla 15. Condiciones de reacción para la polimerización escalada de los diferentes homopolímeros obtenidos.	55
Tabla 16. Condiciones de reacción para la obtención de copolímeros con peso molecular específico.....	56
Tabla 17. Comparativo de las polimerizaciones para los monómeros OEGMA ₂ , OEGMA ₅ y HEMA variando el CTA.....	78

Tabla 18. Comparativo de las cinéticas de polimerización RAFT para el monómero OEGMA ₂ variando el CTA	80
Tabla 19. Comparativo de las cinéticas de polimerización RAFT para el monómero OEGMA ₅ variando el CTA	84
Tabla 20. Comparativo de las cinéticas de polimerización RAFT para el monómero HEMA con y sin CTA	86
Tabla 21. Homopolímeros obtenidos por polimerización RAFT.	89
Tabla 22. Copolímeros obtenidos por polimerización RAFT utilizando CTA ₂	90
Tabla 23. Resultados por TGA para los homopolímeros obtenidos por polimerización RAFT.	92
Tabla 24. Resultados por TGA para los copolímeros obtenidos por polimerización RAFT.	93
Tabla 25. Lavado de las películas de silicona para remover los residuos.	96
Tabla 26. Resultados por TGA para la silicona con y sin lavados.	98
Tabla 27. Porcentaje de injerto sobre las películas de hule de silicona obtenido por “grafting from” utilizando tres monómeros diferentes.	100
Tabla 28. Porcentaje de injerto de POEGMA ₅ sobre las películas de hule de silicona obtenido por “grafting from” (SR-g-CTAPOEGMA ₅)	101
Tabla 29. Porcentaje de injerto de POEGMA ₂ sobre las películas de hule de silicona obtenido por “grafting from” (SR-g-CTAPOEGMA ₂).	102
Tabla 30. Pesos moleculares y dispersidades de peso molecular obtenidos por GPC de los homopolímeros obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-CTAPOEGMA _s	102
Tabla 31. Pesos moleculares y dispersidades de peso obtenidos por GPC de los polímeros libres obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅)	104
Tabla 32. Pesos moleculares y dispersidades de peso obtenidos por GPC de los homopolímeros libres obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-CTAPHEMA	115

Tabla 33. Pesos moleculares y dispersidades de peso obtenidos por GPC de los polímeros libres obtenidos en la copolimerización por injerto de SR- <i>g</i> -poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) con CTA.	120
Tabla 34. Porcentaje de injerto obtenido por “grafting from” sobre las películas de hule de silicona, derivados de los diferentes monómeros estudiados.	120
Tabla 35. Resultados por TGA de las películas de hule de silicona modificadas	127
Tabla 36. Ángulo de contacto en la interacción polímero-agua para las superficies de POEGMAs y PHEMA.....	132
Tabla 37. Ángulo de contacto en la interacción polímero-agua para las superficies de Poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) y Poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅).	133
Tabla 38. Resultados del estudio topográfico de las películas de hule de silicona por perfilometría óptica.....	141
Tabla 39. Módulo de Young a 5% de elongación de la película de hule de silicona antes y después de la copolimerización por injerto; ensayos en húmedo.....	147
Tabla 40. Resultados de las pruebas de hemocompatibilidad de las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) y poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅). En la formación del trombo, el valor se normalizó con respecto al control positivo.....	156
Tabla 41. Resultados de las pruebas de adsorción de proteínas de las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) y poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅)......	158
Tabla 42. Resultados de carga de curcumina dentro de las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) y poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅)......	160
Tabla 43. Resultados de la inhibición bacteriana en solución de las películas de hule de silicona modificadas. Los valores fueron normalizados con respecto al control negativo.....	163

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos los maestros que he tenido a lo largo de mi trayectoria académica, porque cada uno de ellos contribuyó para mi formación profesional y personal, especialmente a mi asesor el Dr. Ángel Licea Claveríe por haberme dado la oportunidad de trabajar en este proyecto y ayudarme a crecer profesionalmente, por su confianza, sus recomendaciones y su contribución en mi formación.

A los integrantes de mi comité tutelar por haber dedicado parte de su tiempo a la orientación del proyecto y a mi desarrollo dentro de la investigación: Dr. Alejandro Ramirez Jiménez, Dr. Emilio Bucio Carrillo, Dr. Arturo Zizumbo López y Dr. Sergio Pérez Siqueiros.

A las personas que contribuyeron en mi adiestramiento en los laboratorios o que facilitaron los análisis de algunas muestras: Mtro. Benjamín Leal Acevedo, Fís. Francisco García Flores, Fís. Javier Gutiérrez Romero, Dra. Carmen Alvarez Lorenzo y al Dr. Luis Díaz Gómez.

A todo el personal administrativo de las diferentes instituciones académicas que contribuyeron a la realización de este trabajo: Centro de Graduados e Investigación en Química (CGIQ) del Instituto Tecnológico de Tijuana, Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la Universidad Nacional Autónoma de México y Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Agradezco también a mis padres, en especial a mi mamá, porque siempre ha estado apoyándome, y a mis hermanos también por todo su apoyo.

RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES

El presente trabajo de tesis se realizó en los laboratorio de Polímeros y de Nanomateriales Poliméricos del Centro de Graduados e Investigación en Química (CGIQ) del Instituto Tecnológico de Tijuana (ITT), bajo la responsabilidad del Dr. Ángel Licea Claveríe, además se realizaron dos estancias de investigación, una en el laboratorio de Química de Radiaciones en Macromoléculas del Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la responsabilidad del Dr. Emilio Bucio Carrillo, y otra en los laboratorios de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), bajo la responsabilidad de la Dra. Carmen Alvarez Lorenzo.

Este trabajo de investigación fue desarrollado gracias al apoyo financiero brindado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para la realización de estudios de posgrado (No. de registro de becario 328833), además del apoyo otorgado bajo la convocatoria de Becas Mixtas Julio 2018 para movilidad nacional.

Asimismo, se agradece al Tecnológico Nacional de México por el apoyo brindado para la realización de estos estudios, mediante el proyecto número TNM-6186.17-P.

VITA

Julio 19, 1991	Nacida en Tijuana, Baja California
2014	Licenciatura en Ingeniería en Nanotecnología, Instituto Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Tijuana
2014-2016	Becaria CONACyT
2016	Maestría en Ciencias en Química, Instituto Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Tijuana
2017-2020	Becaria CONACyT
2020	Doctorado en Ciencias en Química, Instituto Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Tijuana

PUBLICACIONES

1. García-Olaiz, G.D.; Montoya-Villegas, K.A.; Licea-Claveríe, Á.; Cortez-Lemus, N.A. Synthesis and characterization of four- and six-arm star-shaped poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(*N*-vinylcaprolactam): Micellar and core degradation studies. *Reactive & Functional Polymers* **2015**, *88*, 16-23.
2. Montoya-Villegas, K.A.; Ramírez-Jiménez, A.; Licea-Claveríe, Á.; Pérez-Sicairos, S.; Bucio, E.; Bernáldez-Sarabia, J.; Licea-Navarro, A.F. Surface Modification of Polyester-Fabric with Hydrogels and Silver Nanoparticles: Photochemical Versus Gamma Irradiation Methods. *Materials* **2019**, *12*, 3284.
3. Montoya-Villegas, K.A.; Licea-Claveríe, Á.; Zapata-González, I.; Gómez, E.; Ramírez-Jiménez, A. The effect in the RAFT polymerization of two oligo(ethylene glycol) methacrylates when the CTA 4-cyano-4-(propylthiocarbonothioylthio) pentanoic acid is auto-hydrolyzed to its corresponding amide. *Journal of Polymer Research* **2019**, *26*, 1-11.
4. Ramírez-Jiménez, A.; Montoya-Villegas, K.A.; Licea-Claveríe, Á.; González-Ayón, M.A. Tunable Thermo-Responsive Copolymers from DEGMA and OEGMA Synthesized by RAFT Polymerization and the Effect of the Concentration and Saline Phosphate Buffer on Its Phase Transition. *Polymers* **2019**, *11*, 1657.

5. Montoya-Villegas, K.A.; Ramírez-Jiménez, A.; Zizumbo-Lopez, A.; Pérez-Sicairos, S.; Leal-Acevedo, B.; Bucio, E.; Licea-Claveríe, Á. Controlled Surface Modification of Silicone Rubber by Gamma-Irradiation Followed by RAFT Grafting Polymerization. *European Polymer Journal* **2020**, *134*, 109817.

ÁREAS DE ESTUDIO

Área principal: Química de Polímeros.

Síntesis, caracterización y modificación de materiales poliméricos.

RESUMEN

“Modificación de superficies de siliconas para mejorar su hemocompatibilidad y conferirles propiedades antibacterianas”

por

Kathleen Abigail Montoya Villegas

Doctora en Ciencias en Química

Instituto Tecnológico de Tijuana, 2020

Dr. Ángel Licea Claverie

Director de Tesis

Las biopelículas son uno de los principales problemas que enfrentan ciertos biomateriales poliméricos. Los microorganismos como bacterias, proteínas o material orgánico, se adhieren a sustratos poliméricos, siendo la causa principal de ciertas afecciones, como la formación de coágulos, endocarditis, resistencia a infecciones por antibióticos, etc. Por lo tanto, existe un gran interés en desarrollar nuevos biomateriales con resistencia a la bioadhesión. En este trabajo se modificaron superficialmente películas de hule de silicona mediante copolimerización por injerto de polímeros hidrofílicos con peso molecular controlado, para mejorar la hemocompatibilidad y reducir la bioadhesión en las películas de silicona. Para esto se propuso utilizar el método de preirradiación oxidativa con irradiación gamma seguido de la técnica de copolimerización por transferencia de cadena reversible de adición-fragmentación (RAFT), en donde se seleccionó un agente de transferencia de cadena capaz de polimerizar metacrilatos de oligoetilenglicol metiléter (OEGMAs) y metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) de manera controlada.

Se prepararon exitosamente tres tipos de superficies diferentes, las cuales fueron obtenidas con injertos de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA), poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) y poli(HEMA-*co*-OEGMA₅). Para cada una de ellas se estudiaron los efectos de la concentración de monómeros, dosis de radiación absorbida, relación de monómeros:CTA,

temperatura y tiempo de reacción sobre el grado de injerto, ajustándose entre 10 y 30%. Los polímeros injertados se obtuvieron con peso molecular cercano al objetivo (entre 10,000 y 40,000 g/mol) y con buena dispersidad utilizando un agente de transferencia de cadena de tipo tritioarbonato. Para estimar el peso molecular y composición molar de los injertos, el polímero libre que resultó del proceso de copolimerización por injerto se analizó por cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

Las películas modificadas se sometieron a técnicas diferentes de caracterizaron para determinar el efecto que los injertos proporcionaron al hule de silicona. Además, se realizaron estudios biológicos para evaluar la citocompatibilidad y hermocompatibilidad de las películas modificadas. Los resultados obtenidos mostraron la obtención de películas hidrofílicas con superficies poco rugosas y distribución de injerto homogénea, capaces de formar una barrera acuosa con potencial para evitar la formación de biopelículas en las siliconas, sin disminuir la propiedad elástica del hule de silicona. Todas las películas de hule de silicona modificadas mostraron una excelente biocompatibilidad y hemocompatibilidad por lo que son excelentes candidatos para su uso como biomateriales.

SUMMARY

“Modification of silicone surfaces to improve their hemocompatibility and provide them with antibacterial properties”

by

Kathleen Abigail Montoya Villegas

PhD on Chemical Sciences

Instituto Tecnológico de Tijuana, 2020

Dr. Ángel Licea Claverie

Thesis advisor

Biofilms are one of the main problems faced by certain polymeric biomaterials. Microorganisms such as bacteria, proteins, or organic material, adhere to polymeric substrates, being the main cause of certain conditions, such as clot formation, endocarditis, resistance to antibiotic infections, etc. Therefore, there is great interest in developing new biomaterials with resistance to bioadhesion. In this work, silicone rubber films were modified in their surface by graft copolymerization of hydrophilic polymers with a controlled molecular weight, to improve hemocompatibility and reduce bioadhesion in silicone films. For this, it was proposed to use the oxidative pre-irradiation method with gamma irradiation followed by the reversible addition-fragmentation chain transfer copolymerization technique (RAFT), using a chain transfer agent capable of polymerizing oligoethyleneglycol methyl ether methacrylates (OEGMAs) and 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) in a controlled manner.

Three different types of surfaces were successfully prepared, which were obtained with grafts of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA), poly(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅), and poly(HEMA-*co*-OEGMA₅). For each one of them, the effect of the following parameters on the degree of grafting, were studied: monomer concentration, absorbed radiation dose, monomer: CTA ratio, temperature, and reaction time allowing to adjust the degree of grafting between 10 and 30%. The grafted polymers were obtained with a molecular weight close to the target

(between 10,000 and 40,000 g/mol) and with good dispersity using a trithiocarbonate type chain transfer agent. To estimate the molecular weight and molar composition of the grafts, the free polymer that resulted from the graft copolymerization process was analyzed by gel permeation chromatography (GPC) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR).

The modified films were subjected to various techniques of characterization to determine the effect that the grafts provided to the silicone rubber. In addition, biological studies were performed to evaluate the cytocompatibility and hemocompatibility of the modified films. The results obtained showed the obtention of hydrophilic films with not very rough surfaces and homogeneous graft distribution, capable of forming an aqueous barrier with the potential to prevent the formation of biofilms in silicones, without diminishing the elastic property of silicone rubber. All modified silicone films showed excellent biocompatibility and hemocompatibility; resulting in great candidates for their use as biomaterials.

PUBLICACIONES PRODUCTO DE LA TESIS:

1. Montoya-Villegas, K.A.; Licea-Claveríe, Á.; Zapata-González, I.; Gómez, E.; Ramírez-Jiménez, A. The effect in the RAFT polymerization of two oligo(ethylene glycol) methacrylates when the CTA 4-cyano-4-(propylthiocarbonothioylthio) pentanoic acid is auto-hydrolyzed to its corresponding amide. *Journal of Polymer Research* **2019**, *26*, 1-11.
2. Ramírez-Jiménez, A.; Montoya-Villegas, K.A.; Licea-Claveríe, Á.; González-Ayón, M.A. Tunable Thermo-Responsive Copolymers from DEGMA and OEGMA Synthesized by RAFT Polymerization and the Effect of the Concentration and Saline Phosphate Buffer on Its Phase Transition. *Polymers* **2019**, *11*, 1657.
3. Montoya-Villegas, K.A.; Ramírez-Jiménez, A.; Zizumbo-Lopez, A.; Pérez-Sicairos, S.; Leal-Acevedo, B.; Bucio, E.; Licea-Claveríe, Á. Controlled Surface Modification of Silicone Rubber by Gamma-Irradiation Followed by RAFT Grafting Polymerization. *European Polymer Journal* **2020**, *134*, 109817.

I. INTRODUCCIÓN

Los polímeros han tomado gran importancia en el área de los biomateriales, son comúnmente utilizados como componentes para la construcción de órganos artificiales, dispositivos de rehabilitación, o implantes para reemplazar los tejidos naturales del cuerpo. Actualmente más de la mitad de las aplicaciones de los biomateriales son o contienen polímeros, esto es porque satisfacen ciertos requisitos que los hacen aptos como biomateriales útiles para aplicaciones múltiples. Estos polímeros deben poseer propiedades físicas, químicas y mecánicas adecuadas para una aplicación específica, y además deben presentar principalmente una buena biocompatibilidad;¹ sin embargo, raramente se satisfacen todos los requisitos, por lo que, el desarrollo de nuevos materiales por manipulación de su estructura molecular ha sido un enfoque de investigación en épocas recientes.

Al tratarse de polímeros utilizados para dispositivos biomédicos que tendrán contacto con la sangre, una alta hemocompatibilidad es deseada, esto es debido a que se desea esencialmente evitar la absorción de proteínas en el material, ya que esto desencadena la formación de pequeños coágulos de sangre.² Se ha reportado que la obtención de un material hemocompatible requiere de una superficie lisa, químicamente neutra e hidrofílica.³

Por otra parte, existe el riesgo en los dispositivos percutáneos de generar una infección en el organismo con el que se esté en contacto, debido a que al pasar a través de la piel y entrar al cuerpo, pueden llevar un agente patógeno del exterior;⁴ en consecuencia, las propiedades antibacterianas o bacteriostáticas son otras características que se requieren para mejorar la eficiencia de los biomateriales.

Una propuesta para la modificación de biomateriales poliméricos es la copolimerización por injerto, la cual es un método de polimerización que puede llevarse a cabo por dos metodologías diferentes conocidas como “grafting from” o “grafting to”.⁵ La primera consiste en hacer reaccionar los monómeros con sitios activos presentes en la cadena principal del material precursor para obtener cadenas injertadas, mientras que en la segunda metodología cadenas de polímero previamente formado reacciona con los sitios activos de la cadena principal de la matriz polimérica que puede estar formando una capa, anclándolos sobre ella.

Los sitios activos pueden ser radicales libres, estos son capaces de actuar como iniciadores de la polimerización. Una técnica propuesta para la formación de estos sitios activos es mediante radiación de alta energía capaz de generar la ruptura de enlaces. La utilización de rayos gamma es una técnica que permite introducir injertos de monómeros diversos sobre una gran variedad de matrices poliméricas sin el uso de iniciadores, aditivos o catalizadores químicos; mientras que la superficie es recubierta homogéneamente y al mismo tiempo es esterilizada a causa de la radiación.

La síntesis de injertos copoliméricos utilizando radiación gamma puede llevarse a cabo mediante tres metodologías principales: ⁶

- i) *Método directo*. Tanto el polímero como el monómero son irradiados en el mismo irradiador bajo atmósfera inerte.
- ii) *Método de preirradiación*. Se irradia el polímero a vacío o en presencia de un gas inerte, los radicales formados son atrapados en la matriz polimérica e inician la copolimerización al adicionar el monómero.
- iii) *Método de preirradiación oxidativa*. La matriz polimérica es irradiada en presencia de aire o únicamente oxígeno para formar peróxidos e hidroperóxidos, estos son estables a temperaturas relativamente bajas por lo que se pueden almacenar hasta el momento de iniciar la reacción, para ello es necesario adicionar el monómero ya sea líquido, gaseoso o en disolución, eliminar el oxígeno y calentar la muestra para romper los peróxidos e iniciar así la copolimerización.

En este proyecto de tesis se plantea sintetizar mediante radiación gamma, injertos de bajos pesos moleculares (entre ~10,000 g/mol y ~40,000 g/mol) de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA), poli(metacrilatos de oligoetilenglicol metiléter) (POEGMAs) y copolímeros de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) y poli(HEMA-co-OEGMA₅) sobre películas de siliconas de grado biomédico capaces de inmovilizar agentes antibacterianos, esto para mejorar la hemocompatibilidad y proporcionarle propiedades antibacterianas a los materiales modificados.

I. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

Las infecciones asociadas a dispositivos médicos y el aumento de la resistencia bacteriana se han considerado un problema de interés internacional en salud pública debido al alto impacto en la morbilidad y mortalidad, aumentando la estancia hospitalaria y los costos derivados de la atención médica. Se ha reportado que en algunos países de América Latina las infecciones adquiridas en hospitales, asociadas a dispositivos médicos, están relacionadas principalmente por el uso de ventilación mecánica, catéteres urinarios y catéteres centrales.⁷ El problema de las infecciones se vuelve más complejo al considerar el uso inadecuado de los fármacos empleados para combatirlos, debido a que es uno de los principales factores responsables del desarrollo de la resistencia antimicrobiana, esto se ha convertido en una amenaza para la salud pública a nivel mundial, por lo que es de interés gubernamental estudiar esta problemática ya que es una de las causas de enfermedades y muertes potencialmente prevenibles.⁸ El desarrollo e implementación de esta investigación sobre la modificación de superficies poliméricas de grado biomédico para conferirle propiedades antibacterianas, podría traer consigo una disminución considerable en la incidencia de infecciones adquiridas en hospitales a causa de dispositivos médicos, principalmente por el uso de catéteres poliméricos.

Por otra parte, realizar la modificación superficial de matrices poliméricas puede generar un cambio radical en las propiedades originales, es por ello que hacerlo de forma controlada puede aprovecharse para inducir cierta propiedad o mejorar alguna de ellas sin alterar notoriamente otras propiedades originales de la matriz polimérica.

2.2 Objetivo general

El objetivo general de este proyecto de tesis es obtener superficies modificadas de películas de hule de silicona, mediante copolimerización por injerto de polímeros hidrófilos y de peso molecular controlado, con el fin de obtener superficies capaces de evitar la bioadhesión y al mismo tiempo de retener agentes antibacterianos.

2.3 Objetivos particulares

1. Definir las condiciones de reacción adecuadas para la modificación superficial de siliconas mediante polimerización por injerto de PHEMA, POEGMAs, poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) y poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) utilizando radiación gamma con el método de preirradiación oxidativa.
2. Controlar la longitud de los polímeros sobre la superficie de siliconas y poliuretanos mediante polimerización radicalica con transferencia de cadena de adición-fragmentación (RAFT), utilizando un agente de transferencia de cadena adecuado (CTA).
3. Evaluar la interacción polímero-agua de las superficies modificadas por medición del ángulo de contacto y pruebas de hinchamiento en agua.
4. Caracterizar las superficies modificadas en cuanto a la composición química por espectroscopía infrarroja (FT-IR) y, su homogeneidad superficial y grosor mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía de fuerza atómica (AFM).
5. Caracterizar los polímeros sin modificar y modificados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA).
6. Evaluar y comparar las propiedades mecánicas de los materiales poliméricos antes y después del injerto con estudios mecano-dinámicos (DMA).
7. Evaluar las propiedades de hemocompatibilidad mediante pruebas de hemólisis y formación de trombos.
8. Evaluar la citocompatibilidad mediante pruebas de viabilidad celular de macrófagos.
9. Evaluar la adsorción de proteínas mediante prueba de tinción “amido black”.
10. Diseñar e implementar el mejor método para obtener agentes antibacterianos sobre la superficie de los polímeros modificados.
11. Evaluar la susceptibilidad bacteriana frente a los materiales modificados mediante ensayos de sensidiscos.

III. TEORÍA GENERAL Y ANTECEDENTES

3.1 Biomateriales.

Existen muchas definiciones sobre lo que es un biomaterial, la real academia española lo define como un material tolerado por el organismo que es utilizado para prótesis y otros fines, sin embargo, no existe una definición única obtenida por el acuerdo general entre los expertos en el campo. No obstante, la siguiente definición da una idea general de lo que comprenden estos materiales: “*Biomaterial es cualquier sustancia o combinación de sustancias de origen natural o artificial, que puede ser usada durante cierto tiempo como un todo o como parte de un sistema que permite tratar, aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del cuerpo humano que se encuentre dañado*”. Obviamente no cualquier material puede ser empleado como biomaterial, para ello, debe tener la característica de ser biocompatible; es decir, debe presentar la habilidad de ser aceptado por el cuerpo del paciente y que, además, no irrite a los tejidos circundantes, no provoque una respuesta inflamatoria, no produzca reacciones alérgicas y que no tenga efectos carcinogénicos.⁹

Cada biomaterial presenta propiedades diferentes, por lo que es necesario conocer los dos siguientes aspectos fundamentales antes de darles una aplicación:

1. Efecto del implante en el organismo. Esto quiere decir que el material no debe incluir compuestos solubles en el sistema vivo, al menos que este diseñado de esa forma para conseguir un fin específico (por ejemplo, los sistemas de liberación de fármacos). También las propiedades físicas y mecánicas del material deben ser las más apropiadas para ejercer la función para la que ha sido elegido y, a su vez, deben mantenerse durante el tiempo de vida esperado para el implante (por ejemplo, un tendón artificial debe tener un módulo de tensión adecuado, una membrana de diálisis debe presentar la permeabilidad apropiada, una junta de cadera debe tener un bajo coeficiente de rozamiento, etc.). Otra propiedad muy importante del implante es que debe ser biocompatible, y que además sea esterilizable.

2. Efecto del organismo sobre el implante. El sistema vivo no debe degradar el implante, excepto si la degradación es intencionada y diseñada junto con el implante (por ejemplo, las suturas absorbibles).¹⁰

De acuerdo con los puntos anteriores y conforme a las propiedades de los biomateriales, estos pueden aplicarse en equipo e instrumentos quirúrgicos, como bolsas para suero o sangre, mangueras, vendas, etc. En materiales permanentes dentro del organismo, estos deben estar diseñados para mantener sus propiedades en largos períodos de tiempo, por lo que se necesita que sean inertes, dichos materiales son utilizados como sistemas o dispositivos para sustituir parcial o totalmente tejidos u órganos dañados como consecuencia de una enfermedad o trauma. También encontramos a los biomateriales como materiales temporales dentro del organismo, como suturas o sistemas de liberación de fármacos.

3.1.1 Clasificación.

Los biomateriales se clasifican de acuerdo al tipo de material que lo compone, por lo que pueden ser de origen: ¹¹

- Biológico. Estos materiales son complejos, heterogéneos, difíciles de caracterizar y de procesar, por ejemplo, materiales formados por colágeno purificado o fibras proteicas como lana o seda.
- Metálico. Presentan buenas propiedades mecánicas.
- Polimérico. Tienen propiedades cercanas a los tejidos vivos.
- Cerámico. Son materiales químicamente inertes y estables.
- Compuesto. Estos materiales presentan propiedades diferentes según las especies químicas que los constituyen.

3.1.2 Datos históricos de los biomateriales.

La primera aplicación de los biomateriales en medicina no se produce hasta 1860 con la introducción de las técnicas quirúrgicas asépticas del cirujano inglés Joseph Lister, en las que se reducen la infección abriendo así las puertas a las prácticas quirúrgicas modernas.

En 1886 el cirujano alemán H. Hansmann empleó las primeras placas óseas hechas de metal con la finalidad de facilitar la reparación de fracturas de huesos. Durante los siguientes años las aleaciones metálicas constituyen la única forma de biomateriales en uso. En el siglo XX comienza a trabajarse con aceros inoxidable (que fueron desarrollados a partir de 1912) como material resistente a la corrosión y adecuado para dispositivos ortopédicos. En 1931, un

cirujano de Boston, Marius Smith-Petersen desarrolló un dispositivo de vidrio destinado a la aplicación en prótesis parciales de cadera y clavos para la fijación de huesos. En 1936, se introducen las aleaciones base cobalto para cirugía ortopédica, gracias a los trabajos de C. S. Venable y W. G. Stuck. Estas aleaciones se convertirían en las más populares dentro del campo de la ortopedia. En 1938, cirujanos británicos llevan a cabo el primer reemplazo total de cadera y, como consecuencia de los desarrollos generados por la medicina durante la Segunda Guerra Mundial, se introducen nuevas técnicas ortopédicas y quirúrgicas.

No es hasta la Segunda Guerra Mundial que se produce un rápido avance en la ciencia de los polímeros. Harold Ridley inventó los lentes intraoculares de poli(metacrilato de metilo) (PMMA), siendo así el primer implante polimérico efectuado en 1949. Fue entonces cuando los polímeros reemplazaron a otros materiales en aplicaciones médicas, y se abrió el campo a otras aplicaciones nuevas, siendo el PMMA uno de los primeros polímeros utilizados como biomaterial, aplicándose como material para reparar la córnea humana.

En 1943, P. H. Harmon experimentó con copas de acrílico para reemplazo de la articulación de cadera y, tres años más tarde, los hermanos Judet introducen una cadera de acrílico. Ésta, poco tiempo después, demostró ser muy débil, con lo que se concluyó que debían realizarse más estudios para mejorar las aleaciones metálicas como candidatas para prótesis futuras. A principios de la década del 50, se desarrollan las aleaciones base titanio, las que aún siguen empleándose con éxito en implantes. En esa misma década, las caderas de acero inoxidable comienzan a ser implantadas en forma regular, sin embargo, en 1959, se produjo un hito que pasó a ser el más importante dentro de la historia de los implantes de cadera, el cirujano ortopedista inglés Sir John Charnley comenzó un estudio sistemático de reemplazos totales de cadera con bajo coeficiente de fricción, siendo el primero en introducir al polímero teflón® como integrante del reemplazo de cadera y al PMMA como cemento para huesos. Posteriormente, estos cementos son refinados a efectos de producir una adhesión a más largo plazo.

Los polímeros no únicamente reemplazaron a otros materiales en aplicaciones médicas, como la sustitución de los catéteres metálicos por polietileno, sino que abrieron el campo a otras aplicaciones antes difícilmente asequibles. Así, en 1950 se fabrica el primer corazón artificial, llevado a la práctica a finales de 1960. En la actualidad los polímeros continúan en amplio

crecimiento y sus aplicaciones son cada vez mayores dentro del campo de la medicina, mejorando las propiedades de los materiales ya existentes y desarrollando nuevos polímeros para aplicaciones específicas.^{10, 12, 13}

En la actualidad, más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis, y es un hecho en nuestra sociedad la utilidad y necesidad de todo tipo de implantes, puesto que según datos reportados por las Naciones Unidas, hoy en día uno de cada diez individuos tiene 60 años o más, pero en el año 2050 se prevé que será uno de cada cinco, por lo que dentro de unos cinco años es muy probable que haya más personas de más de 60 años que niños menores de 15. También se prevé que el número de personas que tendrán 80 años se multiplicará por cinco, la longevidad masiva tiene implicaciones muy importantes relacionadas con mantener la calidad de vida, y ello implica que harán falta más dispositivos biomédicos fabricados con biomateriales.¹²

En la Tabla 1 se muestran algunas aplicaciones importantes de los biomateriales dependiendo del tipo de biomaterial clasificado según su origen.¹³ Los biomateriales de origen polimérico actualmente presentan mayor número de aplicaciones en el área de la medicina, además de las aplicaciones mencionadas, las siliconas, hidrogeles y fluorocarbonos son empleados como biomateriales de recubrimiento, estos se utilizan para muchas aplicaciones cardiovasculares.

3.1.3 Hule de silicona (polidimetilsiloxano) como biomaterial.

Las siliconas pertenecen al grupo de polímeros sintéticos compuestos de una cadena principal de átomos alternados de silicio y oxígeno Si-O-Si, esta unidad repetitiva es denominada como enlace siloxano; los átomos de silicio suelen estar unidos a grupos orgánicos, comúnmente a grupos metilo para generar la silicona más común la cual es conocida como polidimetilsiloxano (PDMS). En la Figura 1 se presentan los posibles sustituyentes de la cadena principal de Si-O.

La estructura de los polisiloxanos puede obtenerse en tres diferentes formas: lineal, entrecruzada y cíclica; en la Figura 2 se muestran las diferentes arquitecturas para PDMS. Los polisiloxanos lineales son líquidos y su viscosidad depende de su peso molecular, los polisiloxanos entrecruzados son redes tridimensionales y son mejor conocidas como

elastómeros, esta estructura depende del entrecruzante utilizado; mientras que los polisiloxanos cíclicos son utilizados para la síntesis de polisiloxanos lineales.¹⁴

Tabla 1. Clasificación de los biomateriales y sus aplicaciones en biomedicina.

Clasificación	Material	Aplicación
Metales y aleaciones	Acero	Corrección de fracturas/Sustitución de huesos
	Titanio	Reemplazos dentales/Marcapasos
	Plata	Antibacteriales
	Aleaciones de oro	Implantes dentales
Cerámica y vidrios	Fosfato cálcico	Regeneración ósea
	Vidrio bioactivo	Sustitución de huesos
	Porcelana	Dentaduras
Polímeros	Poliétileno	Sustitución de articulaciones
	Polipropileno/ Poliamidas	Suturas quirúrgicas
	Poli(tetrafluoroetileno) (PTFE)/ Poli(tereftalato de etileno)(PET)	Injertos vasculares
	Poliésteres	Injertos vasculares/ Suturas quirúrgicas
	Poli(vinil alcohol)	Sistema de liberación de medicamentos
	Poliacrilamida	Diagnóstico
	Polisulfona	Membranas para diálisis
	Poliuretano	Sistema de contacto sanguíneo
	Poli(metacrilato de metilo)	Lentes de contacto
	Silicona	Ingeniería de tejido/ Oftalmología/ Sistema de contacto sanguíneo
	Poliglicolato	Suturas quirúrgicas/ Cemento óseo
	Poli(cloruro de vinilo)	Tubos y bolsas para almacenaje de sangre
	Poli(tereftalato de etileno)	Injertos vasculares

La presencia simultánea de grupos orgánicos unidos a una cadena inorgánica proporciona a las siliconas una combinación de propiedades únicas, entre ellas destaca una

excelente estabilidad física y química, resistencia mecánica, alta permeabilidad de gases, alta hidrofobicidad, baja tensión superficial, buena flexibilidad a bajas temperaturas, y además es biocompatible y presenta biodurabilidad.

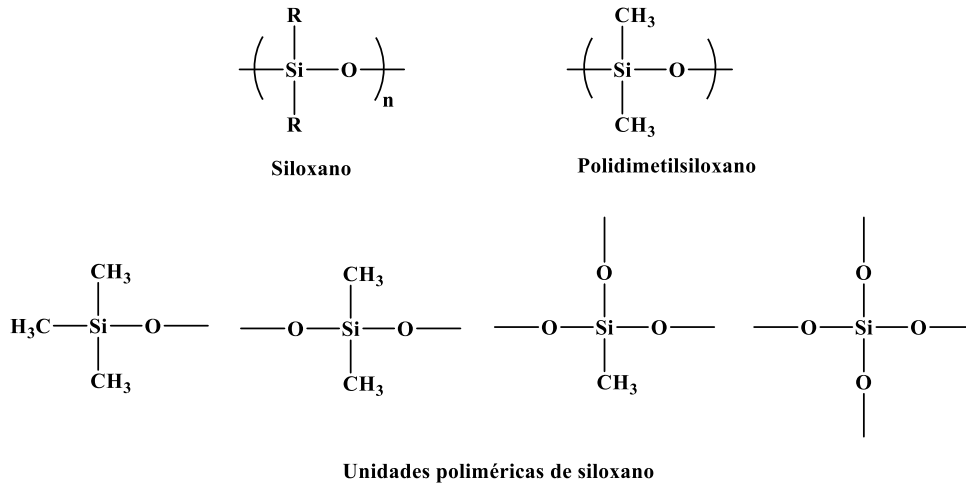


Figura 1. Estructura del siloxano y sus posibles unidades poliméricas.

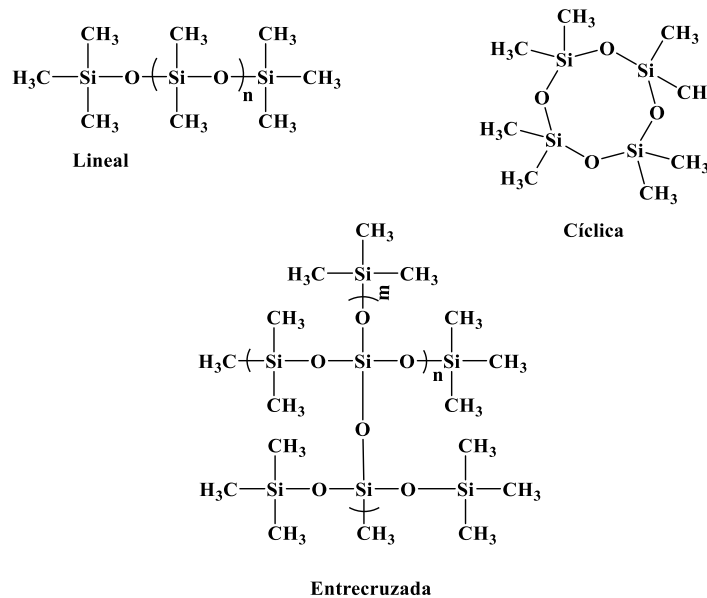


Figura 2. Diferentes arquitecturas de la silicona (polidimetilsiloxano).

Ciertas propiedades de la silicona pueden explicarse observando las interacciones entre las unidades y los enlaces químicos que conforman su estructura, por ejemplo, la excelente

estabilidad térmica se debe principalmente a que el enlace Si-O es un enlace corto y fuerte, y tiene una energía de enlace alrededor de 809 kJ/mol; en la Tabla 2 se muestran las energías de enlace para la PDMS. Además, los polisiloxanos se caracterizan por tener una temperatura de transición vítrea (T_g) baja, por ejemplo, el hule de silicona entrecruzado exhibe una T_g alrededor de $-120\text{ }^\circ\text{C}$, esto debido al valor tan alto del ángulo Si-O-Si (140°) y a la longitud del enlace Si-O ($1.64\text{ \AA} \pm 0.03$) que le permite al polímero tener cadenas flexibles y con rotación libre alrededor del enlace Si-O. Por otro lado, la presencia de grupos alquilo alrededor de la cadena principal explica su carácter hidrofóbico y su baja tensión superficial.^{15, 16}

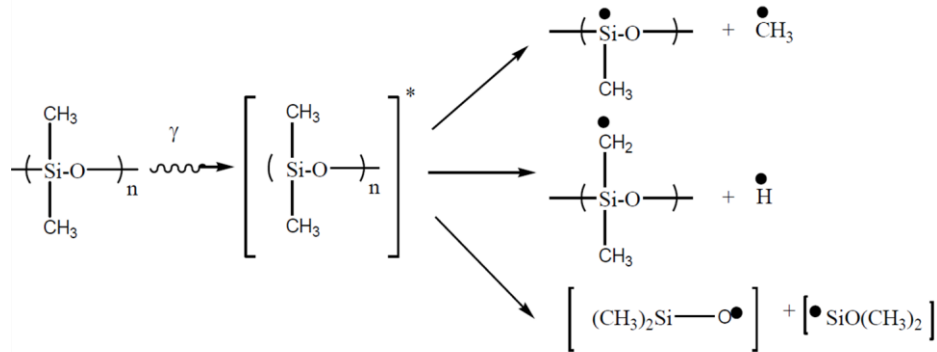
Tabla 2. Energías de enlace del PDMS.

Enlace	Energía de enlace kJ/mol
Si-O	809
C-C	607
C-Si	451
C-H	338

Debido a sus propiedades es un biomaterial importante, comercializado desde los años 40's; sus usos van desde artículos para el cuidado personal, en fármacos, y hasta en dispositivos médicos como catéteres, drenajes, implantes de articulaciones e implantes estéticos, entre otros.¹⁷ Sin embargo, la silicona presenta un inconveniente en el área biomédica, y es la fácil colonización de microorganismos presentes en el cuerpo sobre la superficie de las siliconas, bajo ciertas condiciones, es por ello que su estudio para resolver este problema ha generado interés, siendo utilizada la silicona como matriz polimérica de estudio.

La copolimerización por injerto utilizando radiación gamma es muy estudiada, cuando el elastómero de polidimetilsiloxano se expone a radiación gamma en ausencia de aire u oxígeno se forman radicales libres, dichas especies constituyen los sitios activos que reaccionan con el monómero o polímero a injertar, formando el copolímero de injerto. Se ha observado que la silicona tiene buena resistencia a la radiación gamma, sin embargo, a dosis por encima de 200 kGy el material sufre daño significativo.^{18, 19}

Los enlaces que pueden llegar a romperse cuando la silicona es expuesta a la radiación de alta energía son Si-O, a causa de la ruptura de la cadena principal o C-H y Si-CH₃ debido a la abstracción de hidrógeno o del grupo metilo como se muestra en el Esquema 1.²⁰



Esquema 1. Formación de radicales sobre PDMS por radiación gamma.

3.2 Copolimerización por injerto

Los polímeros formados por unidades constitucionales repetitivas idénticas son considerados como homopolímeros, sin embargo, cuando se polimerizan dos o más monómeros diferentes se obtiene un copolímero, es decir un polímero con dos o más tipos de unidades constitucionales repetitivas en la misma cadena. Al proceso de polimerización simultánea de estas mezclas de monómeros se le conoce como copolimerización. Por medio de la copolimerización se pueden obtener materiales con propiedades que difieren de las que tendrían ambos homopolímeros por separado.

Por otra parte, se puede obtener una gran variedad de estructuras, ya que las unidades de los monómeros pueden distribuirse en diferentes formas, dependiendo de la técnica y los monómeros empleados. En la Figura 3 se muestran los diferentes tipos de copolímeros obtenidos por el caso más simple de copolimerización vía radicales libres, el cual implica la combinación de dos monómeros, resultando varias clases de copolímeros:²¹

Copolímero alternante. Los monómeros están dispuestos según un ordenamiento alternado.

Copolímero estadístico. Los monómeros pueden seguir cualquier orden

Copolímero en bloque. Los monómeros de un mismo tipo se encuentran agrupados entre sí, al igual que el otro monómero.

Copolímero de injerto. Se tienen cadenas de polímero de cierta naturaleza química unidas covalentemente a lo largo de otra cadena polimérica principal de naturaleza química diferente.

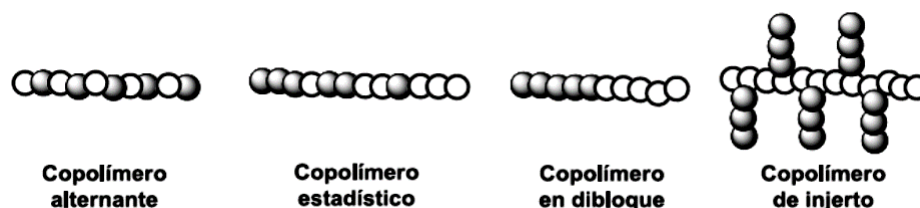


Figura 3. Tipos de copolímeros en base al orden de sus componentes.

3.2.1 Métodos para la obtención de copolímeros de injerto.

Existen dos rutas de síntesis generales para la obtención de copolímeros de injerto, las cuales son conocidas por su nombre en inglés como “grafting from” o “grafting to”.⁵ En la Figura 5 se presentan estas rutas de síntesis, la primera consiste en hacer reaccionar los monómeros con sitios activos presentes en la cadena principal para crecer las cadenas injertadas desde el sitio activo (Figura 4a), mientras que la segunda ruta consiste en hacer reaccionar las cadenas ya formadas con sitios activos presentes sobre la cadena principal (Figura 4b).

Para la síntesis de copolímeros de injerto se requiere la formación de centros reactivos en presencia de compuestos polimerizables o cadenas poliméricas que puedan reaccionar con dichos centros, estos pueden ser radicales libres que actuarán como iniciadores, reaccionando con unidades de monómeros empezando de este modo la propagación de las cadenas.

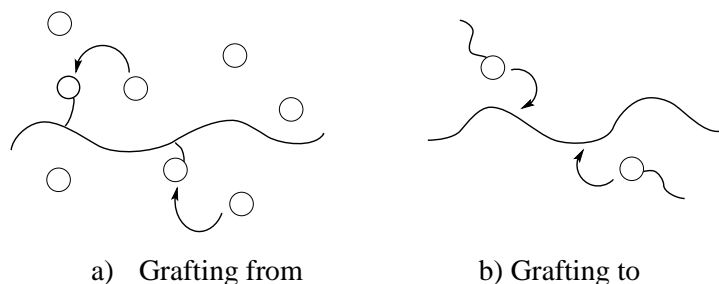


Figura 4. Rutas de síntesis para la obtención de copolímeros de injerto.

3.2.2 Copolimerización por injerto inducido por radiación gamma.

La síntesis de copolímeros de injerto puede inducirse con un proceso de formación de radicales libres sobre una matriz polimérica, que puede ser iniciada químicamente, fotoquímicamente y con el uso de radiación ionizante. El injerto inducido mediante radiación gamma es una técnica versátil que permite combinar las características de la matriz con las características de los nuevos compuestos injertados, los cuales pueden estar funcionalizados obteniendo así superficies con características nuevas.

Para la síntesis de copolímeros de injerto utilizando radiación gamma, existen tres metodologías principales: i) el método directo, ii) el método de preirradiación y iii) el método de preirradiación oxidativa.²² El injerto inducido por radiación gamma tiene las siguientes ventajas sobre los métodos convencionales de injerto:

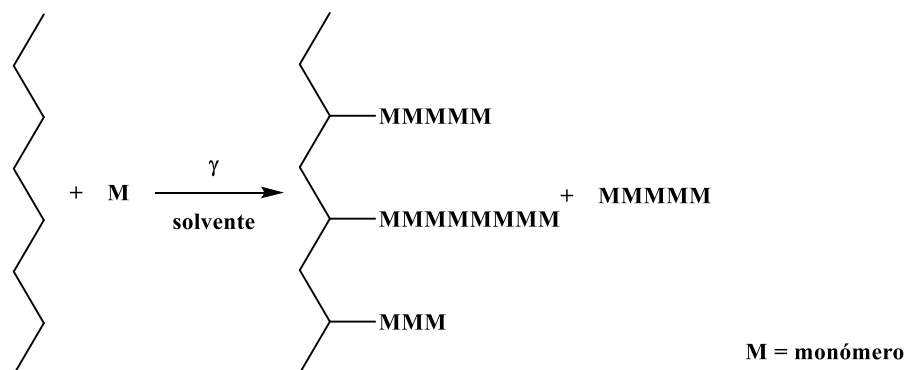
- Es simple, precisa, fácil de controlar y es un proceso relativamente limpio.
- Rara vez se requiere el uso de aditivos o catalizadores químicos.
- El calentamiento local puede ser evitado a diferencia del método químico, por lo tanto, se pueden injertar monómeros térmicamente sensibles.
- Por su alta capacidad de penetración hace que sea apropiado para injerto sobre sustratos sólidos.
- La absorción de energía por el sustrato del polímero inicia el proceso de radicales libres a diferencia del método químico, lo cual favorece la obtención de superficies recubiertas homogéneamente y al mismo tiempo esterilizadas por la radiación.
- No se requiere energía de activación para la iniciación del proceso, ya que es independiente de la temperatura.
- Existe la posibilidad de realizar injertos de mosaico (injertos de monómeros diferentes en diferentes porciones de los mismos sustratos) en el sustrato sólido, además puede dirigirse el injerto a la ubicación de interés.²³

3.2.2.1 Método directo para la obtención de copolímeros de injerto.

En el Esquema 2 se muestra esquemáticamente la formación de copolímeros de injerto por el método directo, el cual consiste en irradiar tanto el polímero como el monómero en el mismo reactor; el principal criterio para usar este método es que el rendimiento radioquímico

de formación de radicales ($G_{R\bullet}$) del polímero sea mayor al del monómero, de este modo los radicales formados en la matriz actuaran como iniciadores de la polimerización. $G_{R\bullet}$ se define como el número de especies químicas reactivas producidas por 100 eV de energía absorbida. En caso de que $G_{R\bullet}$ del monómero sea mayor, éste formará radicales y reaccionará principalmente con más monómeros para producir mayoritariamente su polímero nombrado homopolímero, lo anterior es una de las principales desventajas de este método. Para disminuir la formación de este homopolímero, se pueden adicionar inhibidores de la polimerización como la sal de Mohr, ácidos como ácido sulfúrico o sales inorgánicas como $LiClO_4$ o $LiNO_3$. En este método la dosis (energía absorbida) y la razón de dosis (dosis por unidad de tiempo), son dos parámetros muy importantes debido a que se puede tener cierto control en el número y longitud de las cadenas ya que la razón de dosis o intensidad afecta la rapidez de polimerización.

La cantidad de radiación absorbida por el material se le llama dosis de radiación, existen varias unidades que miden la dosis absorbida por la materia, la unidad en el Sistema Internacional (SI) es el J/kg, que recibe el nombre especial de gray (Gy). Anteriormente se utilizaba el rad, y su equivalencia corresponde a $1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy}$.

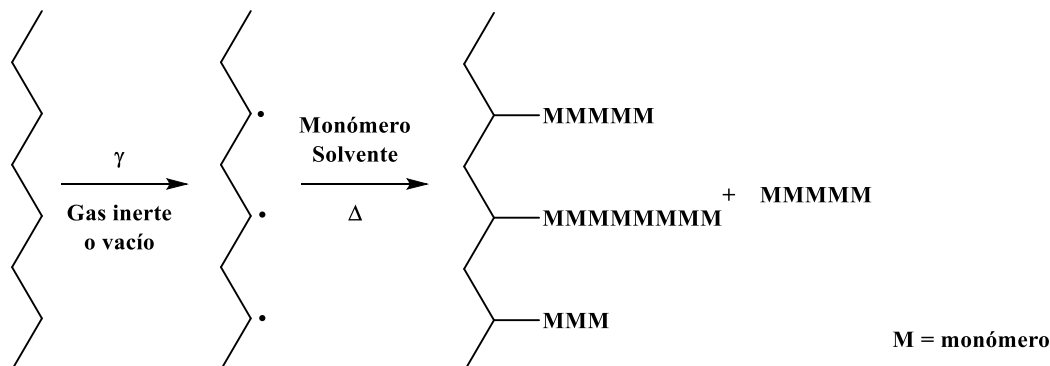


Esquema 2. Representación esquematizada de la obtención de copolímeros de injerto del monómero M sobre una cadena polimérica, mediante radiación gamma por método directo.

3.2.2.2 Método de preirradiación para la obtención de copolímeros de injerto.

En este método el polímero es irradiado al vacío o en presencia de un gas inerte para formar radicales libres atrapados en la matriz polimérica, posteriormente se añade el monómero manteniendo la atmósfera inerte, para que pueda difundirse a través del polímero a los sitios con

radicales, y de esta forma iniciar la copolimerización. En el Esquema 3 se presenta esquemáticamente la síntesis de copolímeros de injerto por el método de preirradiación.



Esquema 3. Representación esquematizada de la obtención de copolímeros de injerto del monómero M sobre una cadena polimérica, mediante radiación gamma por método de preirradiación.

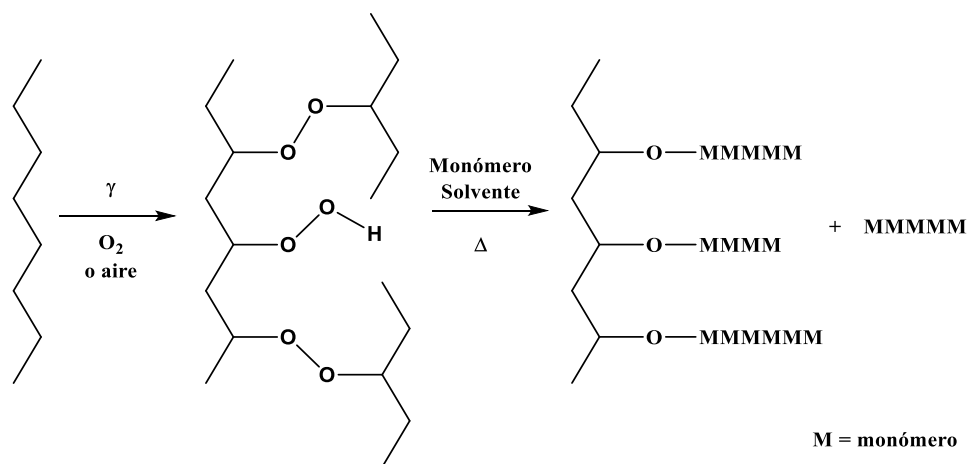
3.2.2.3. Método de preirradiación oxidativa para la obtención de copolímeros de injerto.

En este método se irradia la matriz polimérica en presencia de aire o únicamente oxígeno, para favorecer la formación de grupos peróxido e hidropéroxido alrededor de la cadena principal del polímero, estos son estables a temperaturas relativamente bajas por lo que se pueden almacenar hasta el momento de iniciar la reacción; para ello es necesario adicionar el monómero ya sea líquido gaseoso o en disolución, eliminar el oxígeno y someter a una cierta temperatura durante un tiempo determinado, para romper los peróxidos e iniciar así la copolimerización como se muestra en el Esquema 4.

3.2.2.4 Fuentes de irradiación.

Las fuentes de irradiación consisten en aceleradores de electrones, fuentes de radionúcleos y fuentes radioquímicas de rayos gamma, rayos X o UV de alta energía. En el presente trabajo se utiliza una fuente de rayos gamma para irradiar los diferentes materiales. Los rayos gamma son ondas electromagnéticas de la misma naturaleza que la luz visible o ultravioleta, pero de una longitud de onda más corta (Figura 5). Las radiaciones gamma pueden ser emitidas por los núcleos de isótopos radiactivos naturales o artificiales, y generalmente los rayos gamma pueden ser emitidos a varias frecuencias discretas, en un amplio espectro de

energías; sin embargo, algunos isótopos dan un espectro muy simple de rayos gamma, como el cobalto-60 (Co^{60}) el cual da dos líneas afiladas de igual intensidad a 1.17 y 1.33 MeV respectivamente. La Tabla 3 enumera una serie de los isótopos radiactivos más importantes que son utilizados como fuentes de radiación en aplicaciones químicas.



Esquema 4. Representación esquematizada de la obtención de copolímeros de injerto del monómero M sobre una cadena polimérica, mediante radiación gamma por el método de preirradiación oxidativa.

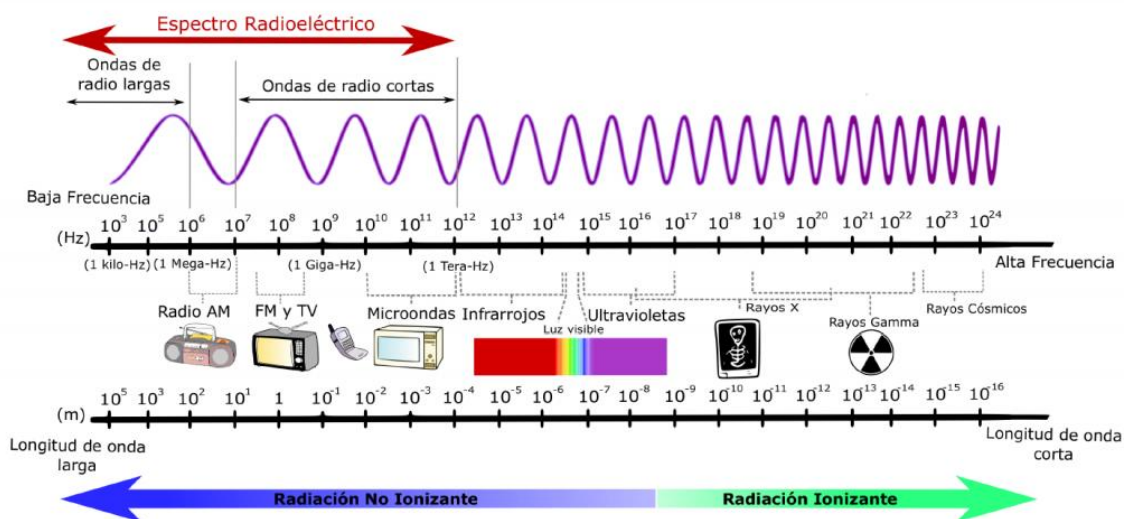


Figura 5. Espectro electromagnético.²⁴

Entre todos los isótopos radiactivos, el Co^{60} es el más utilizado como fuente de rayos gamma en estudios de radiación química. La importancia práctica de este isótopo ha surgido en

parte por la facilidad de su preparación y su vida media bastante larga, y en parte porque el haz de rayos gamma emitidos es similar en poder de penetración a la radiación emitida por otra fuente muy importante de γ -radiación, como el radio. En la actualidad, operan numerosas fuentes de cobalto multikilocurie, muchas de las cuales se utilizan para estudios químicos tanto en la industria como en instituciones de investigación.

Tabla 3. Características de los isótopos emisiones Beta y Gamma. ⁶

Isótopo	Vida media	Energía de radiación emitida, MeV		Método de producción
		β	γ	
H ³	12 años	0.018	---	Li ⁶ (n, α) H ³
C ¹⁴	6400 años	0.156	---	N ¹⁴ (n, p) C ¹⁴
Co ⁶⁰	5.3 años	0.306	1.17	Co ⁵⁹ (n, γ) Co ⁶⁰
Sr ⁹⁰	19.9 años	0.61	1.33	Fisión U ²³⁵
Y ⁹⁰	61 h	2.18	---	Sr ⁹⁰ $\xrightarrow{\beta}$ Y ⁹⁰
Cs ¹³⁴	2.3 años	0.658 (75%)	---	Cs ¹³³ (n, γ) Cs ¹³⁴
Cs ¹³⁷	33 años	0.09 (25%)	0.561 a 0.794	Fisión U ²³⁵
		0.53 (95%)	---	
		1.19 (5%)	---	
Ba ¹³⁷	2.6 min	---	0.67	Cs ¹³⁷ $\xrightarrow{\beta}$ Ba ¹³⁷
Ta ¹⁸²	111 días	0.525	6.066	Ta ¹⁸¹ (n, γ) Ta ¹⁸²
			1.223	
Ir ¹⁹²	74.5 días	---	0.15 a 0.65	Ir ¹⁹¹ (n, γ) I ¹⁹²

Una fuente de radiación simple generalmente tiene la forma de un cilindro hueco, con un espacio central de irradiación fijo. Este tipo de fuente a menudo se encuentra dentro de un contenedor de plomo que proporciona protección suficiente para que la fuente se coloque en el laboratorio sin ningún tipo de protección adicional. La principal ventaja de este diseño es su simplicidad, pero el espacio de irradiación suele ser demasiado estrecho para una serie de aplicaciones y esto limita enormemente la usabilidad de tales fuentes.

Para proporcionar haces de radiación distribuidos en grandes volúmenes, se han diseñado varias fuentes de rayos gamma retenibles, la fuente se puede mover desde el espacio

de irradiación a una posición segura, es posible colocar una gran cantidad de muestras para irradiación en posiciones bien definidas y, si es necesario, montar dispositivos de irradiación más elaborados, como termostatos, recipientes a presión, aparatos de agitación, etc. La fuente se devuelve a su posición de irradiación mediante control remoto. Además, las fuentes se sumergen en un tanque de agua desionizada de tres a cuatro metros de profundidad, en este caso, el blindaje lo proporciona el agua. Las irradiaciones se llevan a cabo organizando las fuentes y las muestras a irradiar en cualquier geometría deseada. El inconveniente de este tipo de fuente es la absorción apreciable de la radiación por el agua, lo que en consecuencia reduce la tasa de dosis de radiación. Además, se encuentran serios problemas de corrosión cuando los metales se irradian en agua aireada.⁶

La desintegración radiactiva del isotopo Co^{60} decae por desintegración beta al isótopo estable níquel-60 (Ni^{60}) mediante la emisión un electrón con una energía de 315 keV, después el núcleo activado de Ni^{60} emite dos rayos gamma con energías de 1.17 y 1.33 MeV, respectivamente. El esquema de desintegración se muestra en la Figura 6.²⁵

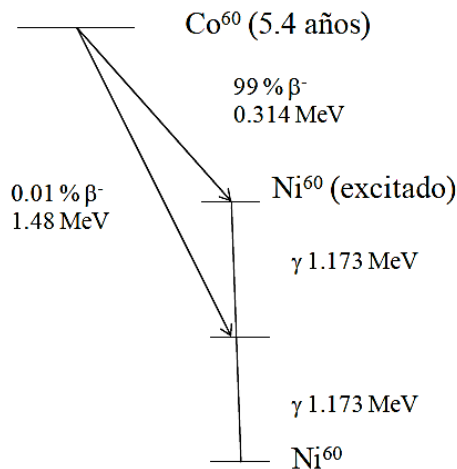


Figura 6. Decaimiento del Co^{60} a Ni^{60} .²⁵

3.2.3 Modificación de superficies mediante polimerización por injerto utilizando radiación gamma.

Vázquez-González et al.²⁶ reportaron la preparación de películas de hule de silicona (SR) modificadas con ácido metacrílico (MAA) con el objetivo de incorporar cloruro de benzalconio

(BzCl) y vancomicina dentro de los injertos, para obtener materiales con inhibición de crecimiento bacteriano. Para realizar la modificación de las películas de hule de silicona emplearon la polimerización por injerto con método de pre-irradiación oxidativa de rayos γ , este método permitió obtener injertos SR-g-MAA con rendimientos de injerto que pudieron ajustarse entre 9 y 106% regulando la dosis absorbida, la concentración de monómero, el tiempo de reacción y la temperatura de reacción, como se observa en la Figura 7.

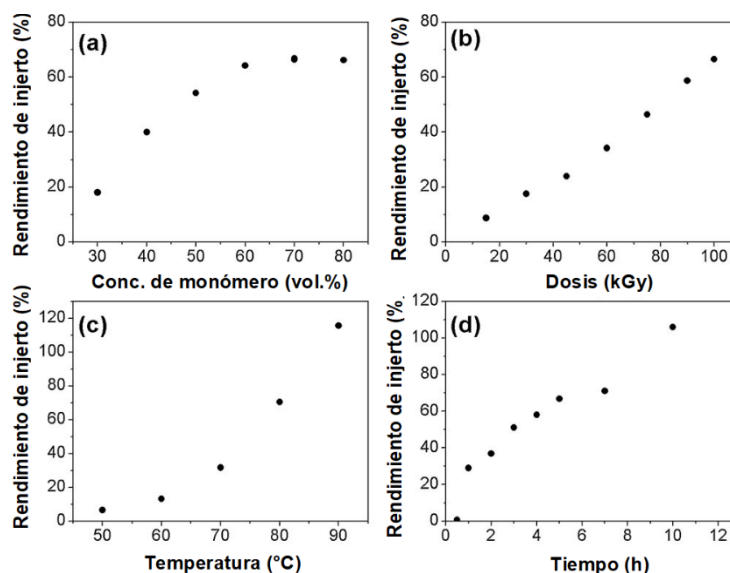


Figura 7. Efecto de a) concentración de monómero para dosis de pre-irradiación de 100 kGy y temperatura de procesamiento de 70 °C, b) dosis de pre-irradiación para concentración de monómero de 70% V/V y 70 °C, c) temperatura para dosis de pre-irradiación de 100 kGy y 50% concentración de monómero V/V, y d) tiempo de reacción para dosis de pre-irradiación de 100 kGy y concentración de monómero V/V al 70% sobre el rendimiento de injerto de MAA en SR.²⁶

En general, reportan que, a mayor magnitud de las variables, mayor es el rendimiento de injerto obtenido y por consecuencia mayor carga de los fármacos, mencionan que las condiciones óptimas para obtener altos rendimientos de injerto fueron: concentración de monómero de 60% V/V, dosis de 100 kGy, temperatura de 70 °C y tiempo de reacción de 5 h. Por otra parte, mencionan que la obtención de los grupos de ácido carboxílico ionizados de PMMA actuó como puntos de unión con el BzCl que presenta carga opuesta, esto generó porcentajes de liberación de fármaco menores en comparación con la vancomicina, la cual se

liberó casi en un 100%. El efecto de la débil liberación de BzCl se vio reflejado en las zonas de inhibición bacteriana como se observa en la Figura 8, donde se observó que las SR-g-MAA cargadas con vancomicina generaron halos de inhibición de mayor tamaño.

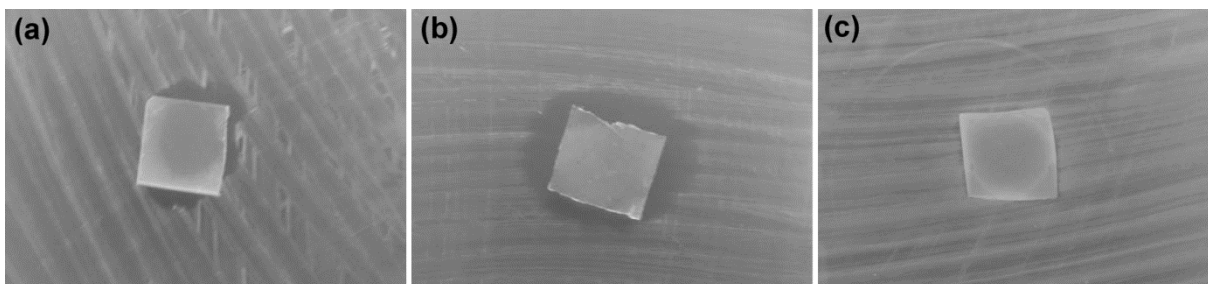


Figura 8. Zonas de inhibición causadas por películas SR-g-MAA (62-66% de rendimiento de injerto) cargadas con a) BzCl (4.37 mg cm^2) o b) vancomicina (11.82 mg cm^2). También se muestra la imagen de la prueba de control realizada con una película SR original c).²⁶

También se tiene el trabajo de Magaña et al.²⁷ el cual reporta la modificación superficial de películas de hule de silicona (SR) mediante polimerización por injerto de acilamida (AAM), utilizando el método de preirradiación oxidativa con rayos γ . En la modificación se realizaron estudios del porcentaje de injerto en relación a las variables experimentales, los resultados obtenidos se presentan en los gráficos de la Figura 9, los porcentajes de injertos obtenidos se encuentran entre un 0.81 a 22.20%. Además, se evaluó la capacidad de encapsular y liberar diclofenaco en relación con el injerto obtenido, los resultados obtenidos mostraron que esta modificación permitió obtener diferentes concentraciones de diclofenaco encapsulado, mencionan que este encapsulamiento es probable por la interacción de los grupos C-Cl del fármaco con los grupos C=O de los injertos de poliacrilamida. La liberación del diclofenaco en Buffer de fosfato a pH 7.4 y $37 \text{ }^\circ\text{C}$ fue seguida hasta las tres horas, debido a que las películas modificadas presentaron una rápida liberación en los primeros 30 min (30% de liberación) y se observó que alcanzó el equilibrio a las 3 h, liberando aproximadamente un 60-70% del diclofenaco cargado.

Por otra parte, Bucio y Flores-Rojas²⁸ reportan la factibilidad de obtener injertos de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y glicidil metacrilato (GMA) en hule de silicona, obtenidos por dos métodos de modificación: método directo de radiación gamma y método

químico utilizando azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador, la eficiencia del injerto fue evaluada en función de la concentración de monómero, la dosis de radiación, la temperatura de reacción y la concentración de AIBN. En esta comparación se observó que el método de radiación gamma generó mayores rendimientos de injerto, obteniendo un máximo de hasta 61% de copolímero injertado, mientras que el rendimiento máximo obtenido por el método químico fue del 15%. En la Figura 10 se observan los gráficos del porcentaje de injerto obtenidos con las variaciones en los diferentes parámetros.

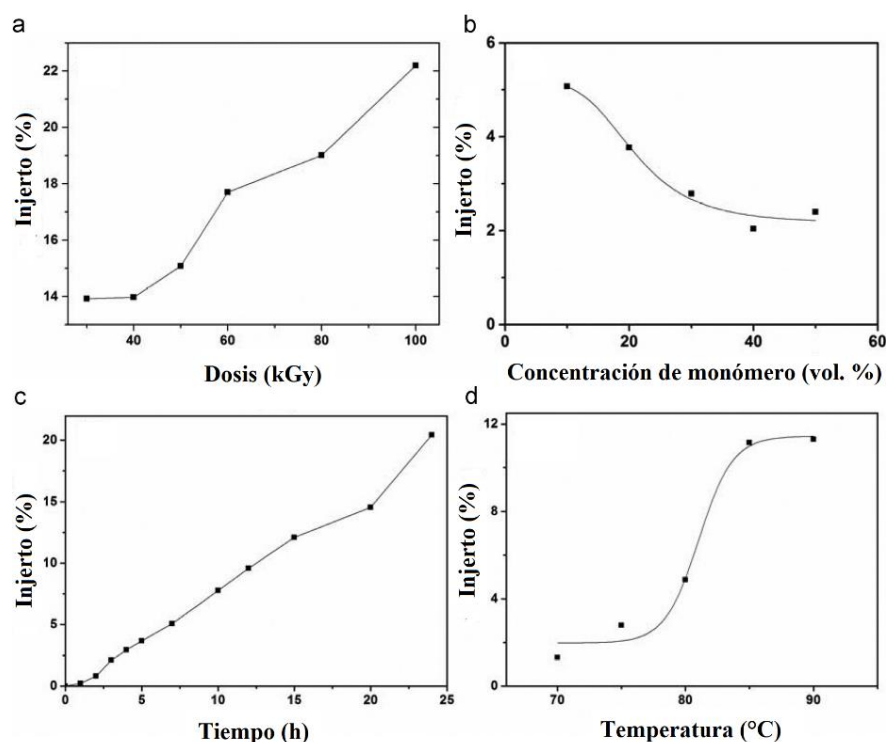


Figura 9. Porcentaje de injerto en función de (a) Dosis absorbida para AAm 10% MeOH/DCM 50/50 vol%, $t=2.5$ h; (b) concentración de monómero de AAm con dosis de 70 kGy, MeOH/DMC 50/50 vol%, $t=7$ h; (c) tiempo de reacción a una concentración fija de AAm del 10% MeOH/DMC 50/50 vol%, dosis de 70 kGy, $t=7$ h; y (d) temperatura de reacción a un tiempo de reacción fijo de 7 h y dosis de 70 kGy, AAm 30% MeOH/DCM 50/50 vol%.²⁷

Otro aspecto importante a mencionar sobre las modificaciones realizadas en el hule de silicona, con estos dos métodos, es que el uso del método químico dio como resultado películas con mejor flexibilidad que las películas obtenidas por polimerización de injerto inducida por

radiación gamma; atribuyen este cambio en la flexibilidad a las diferencias en el porcentaje de injerto, y a la menor reticulación obtenida por el método químico.

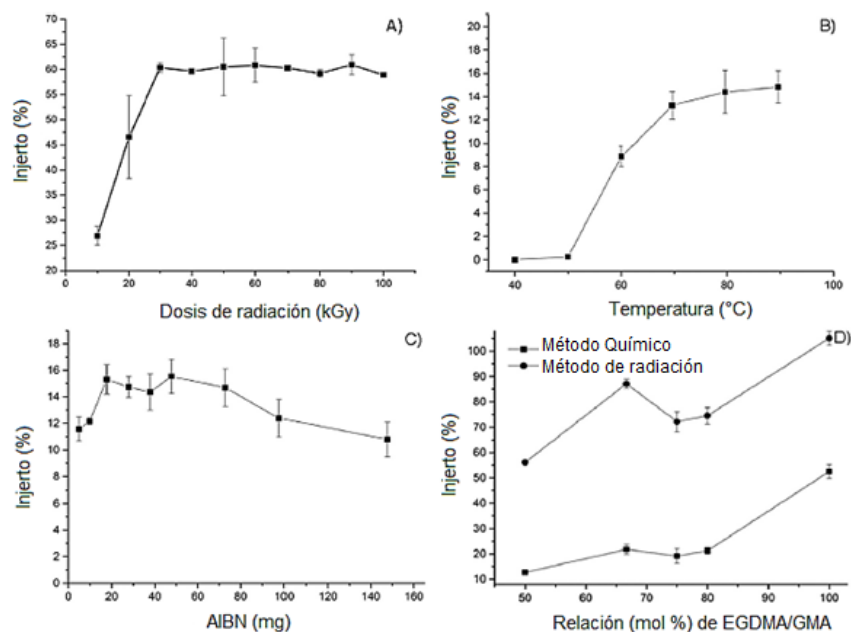


Figura 10. Porcentaje de injerto en función de (A) Dosis de radiación con una concentración de monómero-tolueno de 20 % vol y una relación molar 1:1 de EGDMA/GMA; (B) temperatura, método químico, usando una concentración de monómero-tolueno de 40 % vol y una relación molar 1:1 de EGDMA/GMA; (C) miligramos del iniciador AIBN usando una concentración de monómero-tolueno de 40 % vol y una relación molar 1:1 de EGDMA/GMA; (D) diferente relación molar EGDMA/GMA para ambos métodos, con una concentración monómero-tolueno de 20 y 40 % vol para el método de radiación gamma y el método químico, respectivamente.²⁸

En el trabajo de Meléndez-Ortiz et al²⁹ se reporta la importancia del porcentaje de injerto en relación a la rugosidad de la superficie, un aspecto importante en la absorción de proteínas de los materiales; en este trabajo se modificaron películas de hule de silicona (SR) con injertos de N-vinilimidazol (VIm), utilizando el método de radiación directa de rayos γ . Los análisis de rugosidad de la superficie se realizaron por microscopia de fuerza atómica (AFM), en los resultados se observó que la SR original presenta una superficie más rugosa que la SR-g-VIm, y esta a su vez disminuye mientras mayor sea el porcentaje de injerto (Figura 11). Estos resultados los atribuyen a que, con un rendimiento de injerto más alto, se tienen superficies más

densas de PVIm; además, mencionan que las superficies menos rugosas ayudan a dificultar la bio-interacción para la adhesión celular y/o inmovilización física de las biomoléculas.^{30, 31}

Sin embargo, la obtención de porcentajes de injerto altos no es deseada en la modificación superficial de matrices poliméricas, debido a la pérdida de las propiedades mecánicas iniciales, es por ello que la modificación por injerto en conjunto con las técnicas de polimerización controlada han sido objeto de estudio, para obtener superficies menos rugosas con porcentajes de injerto ajustable para mantener las propiedades mecánicas ideales para la aplicación del biomaterial.³²⁻³⁴

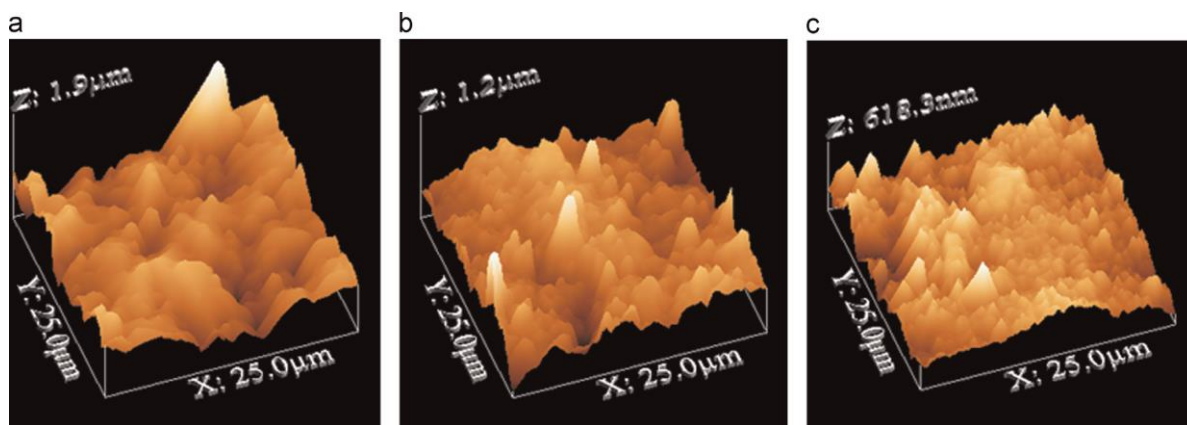


Figura 11. Imágenes de AFM para (a) SR original y SR-g-VIm con diferentes porcentajes de injerto: (b) 12% y (c) 40%.²⁹

3.3 Polimerización radicalica por transferencia de cadena reversible de adición-fragmentación (RAFT).

La técnica de polimerización RAFT ha demostrado ser un proceso de polimerización versátil, por la cual se ha comprobado que es factible producir polímeros en bloques, estructuras ramificadas, estrellas poliméricas, microgeles, agregados supramoleculares y otras arquitecturas complejas y con una pureza alta. Además, se utiliza para la formación de polímeros con pesos moleculares controlados, dispersidad de pesos moleculares estrecha y microestructuras predeterminadas. Sin embargo, esta versatilidad no puede lograrse si no se escoge el agente RAFT y las condiciones de polimerización apropiadas. Agentes RAFT que se desempeñan bien bajo ciertas circunstancias no son necesariamente óptimos para otras; por lo tanto, en el mecanismo RAFT el agente de transferencia de cadena (CTA) es un factor muy importante.³⁵

La estructura general de un CTA se observa en la Figura 12, en la que podemos observar que estos agentes presentan un doble enlace $C=X$ que es reactivo hacia la adición de radicales, grupos Y y X que por lo general son CH_2 o azufres, un sustituyente Z que le da al agente de transferencia una reactividad apropiada para la propagación de radicales y transmite la estabilidad apropiada a los radicales intermedios, y un grupo R que es un buen grupo saliente, el cual puede iniciar la polimerización. Las estructuras generales típicas de CTA's se muestran en la Figura 13, donde se observan los grupos ditióésteres, tritiocarbonatos, xantatos y ditiocarbamatos.³⁶

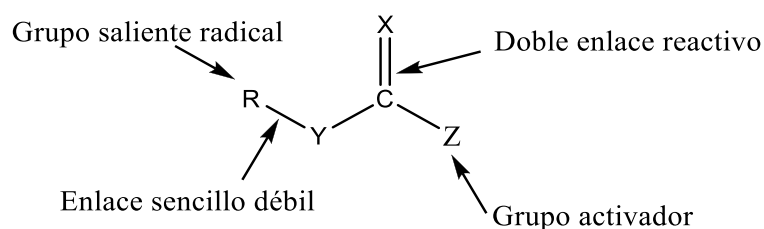


Figura 12. Estructura general de un agente de transferencia de cadena.

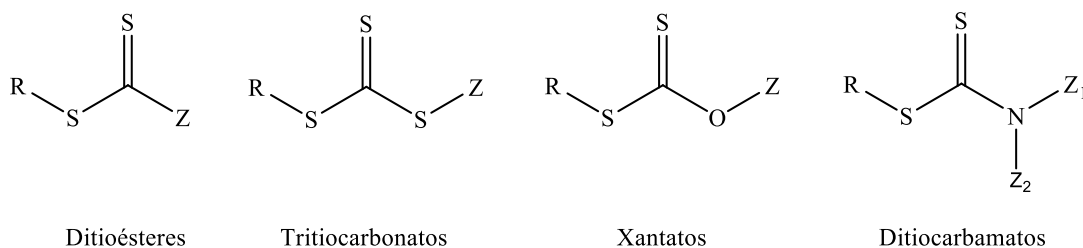
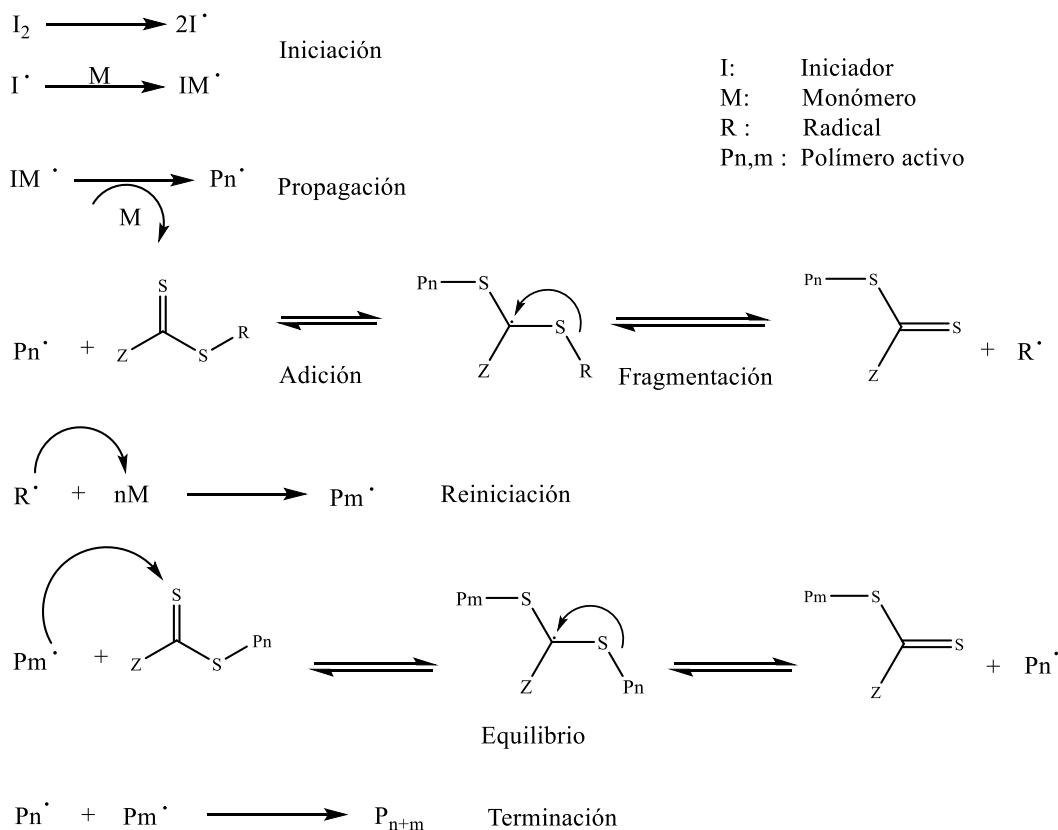


Figura 13. Estructuras generales de CTA's típicos.

El mecanismo general de la técnica RAFT se muestra en el Esquema 5. Comienza con la iniciación en la generación de las primeras cadenas, aquí se forman radicales libres, provenientes del iniciador, los cuales provocan la activación y generan una cadena propagante activa ($Pn\bullet$). Durante la polimerización el CTA es consumido por radicales propagantes ($Pn\bullet$), iniciando un mecanismo de adición-fragmentación en el cual se da la formación de un intermedio estabilizado por el grupo Z del CTA. La dirección de la fragmentación y la habilidad del radical para atacar son controladas por la capacidad saliente del grupo R del CTA unido al

átomo de azufre. El radical fragmentado ($R\bullet$) reinicia la polimerización, resultando una cadena nueva de propagación activa ($P_m\bullet$) que toma parte en el equilibrio establecido entre el polímero inactivo (P_n) y la cadena activa ($P_m\bullet$). Las reacciones de terminación por radicales no pueden ser eliminadas totalmente de la polimerización RAFT, por lo que se obtiene como subproducto una cantidad mínima de cadenas poliméricas inactivas (polímero muerto) que ya no le es posible crecer. En esta etapa de terminación el polímero radical ($P_n\bullet$) reacciona con el radical de propagación ($P_m\bullet$), por lo cual este polímero resultante no contiene un compuesto tiocarbonilo que lo induzca a seguir activo.



Esquema 5. Mecanismo de la técnica RAFT.

La técnica RAFT favorece la síntesis de polímeros con estructura compleja en comparación con otros métodos. Comparándola con la polimerización convencional por radicales libres y la polimerización controlada NMRP y ATRP, la técnica RAFT es muy versátil.

Las características principales de la polimerización RAFT pueden resumirse en los siguientes puntos:³⁷

- La polimerización RAFT puede llevarse a cabo con la adición simple de una cantidad seleccionada de un agente RAFT (CTA) apropiado a una polimerización de radicales libres convencional. Se utilizan los mismos monómeros, iniciadores, solventes y temperaturas.
- Es aplicable a una gama amplia de monómeros: estireno y derivados, metacrilamidas, metacrilatos, acrilonitrilos, acetatos de vinilo, cloruros de vinilo y muchos otros monómeros vinílicos.
- La polimerización RAFT posee las características asociadas usualmente a la polimerización viviente, bajo condiciones adecuadas. Todas las cadenas comienzan a crecer al inicio de la polimerización y continúan creciendo hasta que se consume el monómero. Idealmente el peso molecular tiende a incrementar de forma lineal con la conversión (Figura 14). Los extremos de las cadenas activas son retenidos.

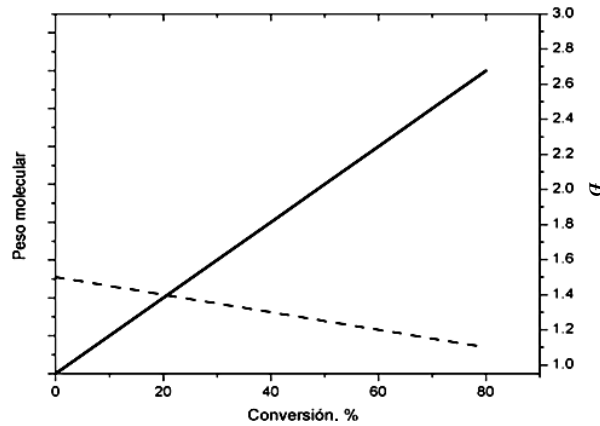


Figura 14. Evolución del peso molecular (—) e D (- -) con la conversión de monómero para una polimerización controlada RAFT.

- El peso molecular del polímero puede predecirse utilizando la Ecuación 1.

$$M_{n(calc)} = \left[\left(\frac{[M]}{[CTA]} \times M_{w,mon} \right) \times conversión \right] + M_{w,CTA} \quad (1)$$

donde:

[M]: Concentración de monómero

[CTA]: Concentración del CTA

$M_{w,mon}$: Peso molecular del monómero

$M_{w,CTA}$: Peso molecular del CTA

- Provee un control de peso molecular y su distribución. El polímero resultante tiene una dispersidad de pesos moleculares baja ($\mathcal{D} < 1.5$) (Figura 15).
- Es posible obtener polímeros en bloque, estrellas y arquitecturas moleculares complejas.

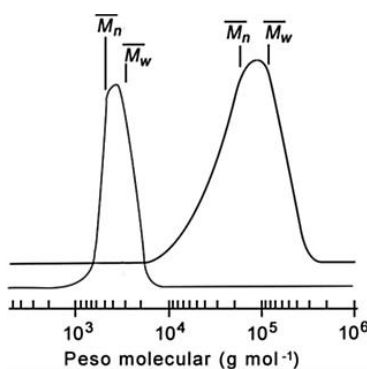
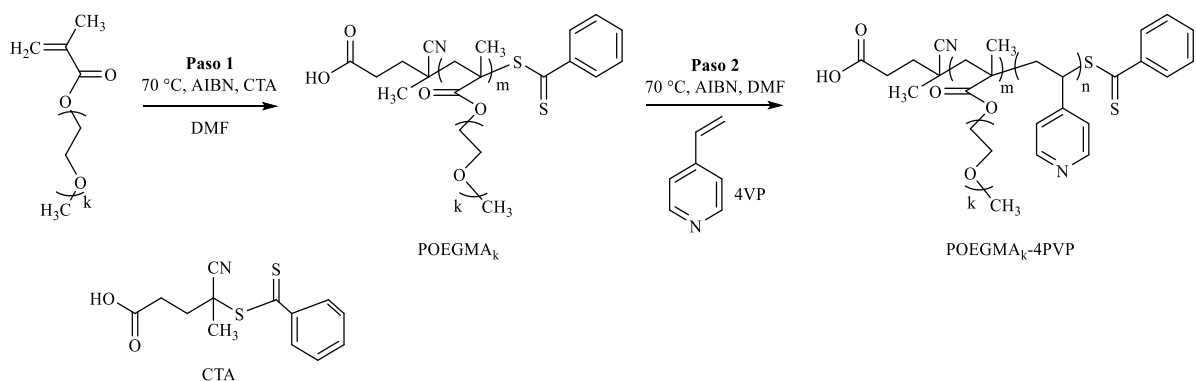


Figura 15. Distribución de peso molecular típico en un análisis por GPC para una polimerización radicalica viviente (distribución estrecha) y una convencional (distribución amplia).

Topuzogullari et al.³⁸ muestran el control del peso molecular para la síntesis de oligómeros de metacrilato de etilenglicolmetileter (OEGMA's) mediante polimerización RAFT. En este artículo se sintetizaron copolímeros en dibloque de 4-vinilpiridina (4VP) y OEGMA's, utilizando como CTA el ácido 4-ciano-4-(tiobenzoil) pentanoico. En el Esquema 6 se presentan los pasos para la síntesis de los dibloques.

En la Tabla 4 se muestran los valores para el M_n y de la \mathcal{D} obtenidos por cromatografía de permeación en gel, para los copolímeros en dibloque. Puede observarse que el M_n de los agentes macroCTA obtenidos en el primer paso de síntesis aumenta con el aumento de los tiempos de reacción, indicando la copolimerización exitosa de cadenas de P4VP; el tamaño del bloque P4VP también aumenta con el tiempo de reacción. Los valores bajos de \mathcal{D} y el aumento en M_n con el tiempo de reacción revelan la forma controlada de polimerización de 4VP con macroCTA de POEGMA.



Esquema 6. Representación esquemática de la síntesis de copolímeros en dibloque de POEGMA-*b*-P4VP mediante polimerización RAFT.³⁸

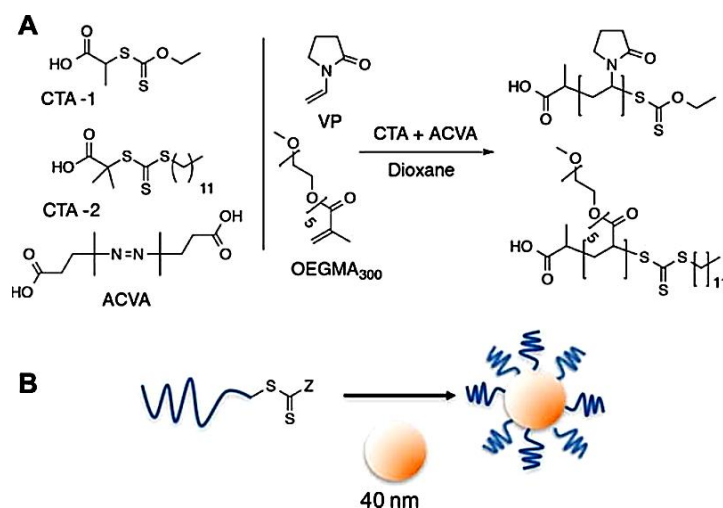
Tabla 4. Peso molecular y valores de dispersidad de pesos moleculares para los copolímeros en dibloques.³⁸

	Muestra	Tiempo (h)	M_n (g/mol)	\mathcal{D}
Set 1	POEGMA ₄₇₅	---	17,200	1.14
	POEGMA ₄₇₅ -P4VP1	3	28,700	1.08
	POEGMA ₄₇₅ -P4VP2	6	38,200	1.09
Set 2	POEGMA ₉₅₀	---	17,050	1.23
	POEGMA ₉₅₀ -P4VP1	3	30,100	1.12
	POEGMA ₉₅₀ -P4VP2	6	46,000	1.17

Del mismo modo, Jeong et al.³⁹ mostró el control del peso molecular para la síntesis de POEGMA. La polimerización RAFT se utilizó para generar poli(metacrilatos de oligoetilenglicol) y poli (*N*-vinilpirrolidonas) con un grupo terminal tiol para su inmovilización posterior sobre nanopartículas de oro, las cuales tienen un uso potencial para el desarrollo de nuevos biosensores. La síntesis RAFT de los POEGMA consistió en una polimerización en solución, utilizando ácido 2- (dodeciltiocarbonotioilto)-2-metilpropanoico como CTA y ACVA como iniciador, en 1,4-dioxano, a 70 °C por 4 h.

En el Esquema 7 se presentan los pasos para la síntesis de los homopolímeros, los cuales posteriormente fueron funcionalizados con nanopartículas de oro. El peso molecular de dichos homopolímeros se obtuvo por cromatografía de exclusión de tamaños (SEC), en la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos, donde también se muestra el porcentaje de conversión obtenido, el cual fue menor al 70%, y los diferentes grados de polimerización obtenidos (DP).

Además, se estimó por análisis XPS la densidad de injertos en las nanopartículas de oro, los resultados mostraron que el POEGMA estéricamente voluminoso produjo densidades de injerto mucho más bajas en las nanopartículas de oro en comparación con la PVP, lo que sugiere un mayor grado de superficies de oro expuestas.



Esquema 7. Representación esquemática de: (A) síntesis de homopolímeros de POEGMA y PVP mediante polimerización RAFT y (B) funcionalización con nanopartículas de oro.³⁹

Tabla 5. Resultados obtenidos por SEC para los homopolímeros de POEGMA y PVP.³⁹

Código	Conversión (%)	DP	$M_{n,teórico}$ (kDa) ^a	$M_{n,obtenido}$ (kDa)	\bar{D}
PVP ₈₀	42	84	10.9	7.2 ^b	1.46 ^a
PVP ₁₁₀	37	111	12.3	10.4 ^b	1.51 ^a
PVP ₂₅₀	58	247	27.4	19.0 ^b	1.75 ^a
POEGMA ₇₀	68	68	20.4	56.0 ^c	1.51 ^b
POEGMA ₁₂₀	57	114	34.2	74.9 ^c	1.57 ^b
POEGMA ₂₃₀	59	236	70.8	134.0 ^c	1.53 ^b

^a Calculado con la Ecuación 1.

^b Determinado por SEC en DMF usando estándar de PMMA.

^c Determinado por SEC en THF usando estándar de PMMA.

3.3.1 Antecedentes de modificación de superficies con polimerización por injerto utilizando la técnica RAFT.

Los primeros reportes sobre la modificación controlada de superficies inducidas por radiación se encuentra el trabajo de Barsbay et. al.,⁴⁰ ellos reportaron la síntesis de injertos de

estireno (St) inducidos por radiación gamma sobre fibras de celulosa mediante polimerización RAFT, donde además verificaron el control de los injertos con el uso de cumil fenilditioacetato (CPDA) como CTA; para ello realizaron una hidrólisis ácida de la celulosa modifica, con el objetivo de desprender los injertos de las redes de la celulosa y así determinar el grado de control del proceso de copolimerización por injerto vía radicales libres.

Las reacciones de copolimerización por injerto se realizaron por el método de "grafting-from" vía irradiación gamma mediante el método directo; tanto el homopolímero libre que no logró ser injertado en las reacciones de copolimerización por injerto, como los injertos desprendidos de la celulosa se analizaron por cromatografía de exclusión de tamaños (SEC). En la Tabla 6 se muestra la comparación de los resultados obtenidos, se observa que el peso molecular obtenido para los homopolímeros libres fue cercano a los pesos obtenidos de los injertos desprendidos de la superficie de la celulosa, siendo estos valores muy cercanos a los calculados con la Ecuación 1; en cuanto a la dispersidad de pesos, puede observarse que se obtuvieron valores menores para los injertos desprendidos de la superficie de la celulosa. Por lo que concluyen que estos resultados muestran claramente que el injerto por polimerización RAFT de estireno en la superficie de celulosa, sin ninguna modificación previa del sustrato de celulosa es un proceso controlado. Este hallazgo tiene gran importancia, ya que a menudo es imposible la separación del polímero injertado manteniendo sus propiedades; este estudio propone que el analizar el polímero libre (no injertado) para obtener información sobre el peso molecular y la \bar{D} del polímero injertado sea un enfoque válido de análisis.

Tabla 6. Valores de M_n (g/mol) y \bar{D} obtenido para el poliestireno (PSt) polimerizado por vía RAFT iniciada por radiación gamma.^{a40}

% Conversión ^b	% Injerto ^b	M_n (g/mol) PSt libre ^c	\bar{D} PSt libre ^c	M_n (g/mol) PSt desprendido ^c	\bar{D} PSt desprendido ^c
9.18	20.10	6,050	1.24	6,570	1.18
16.50	30.00	10,760	1.21	11,420	1.18
19.70	39.10	13,750	1.23	14,500	1.13

^a Polimerización RAFT de estireno (3.45 mol/L) sobre celulosa (0.04 g) iniciada via radiación gamma (0.09 kGy/h) en dioxano-agua (98:2 V/V) con [St]/[CPDA] 690:1 a temperatura ambiente.

^b Determinado por gravimetría.

^c Determinado por SEC usando THF como eluyente.

Con base en los estudios del reporte anterior, Kodama et al.⁴¹ realizaron la modificación de un sustrato de celulosa mediante copolimerización por injerto, mediada por polimerización RAFT de metacrilato de 2-hidroxiethyl (HEMA) sobre fibra de celulosa, utilizando el método "grafting-from" vía irradiación gamma, utilizando el método directo. Las reacciones de copolimerización se llevaron a cabo en medio orgánico, utilizando dimetilformamida (DMF); además, se utilizó ditiobenzoato de cumilo (CDB) como CTA para controlar la polimerización. Por lo que obtuvieron un injerto controlado, el cual se presentó como una ligera capa sobre cada fibra.

El homopolímero libre formado en la solución se analizó por cromatografía de permeación en gel (GPC), para estimar M_n y \mathcal{D} de las cadenas de polímero injertado sobre el sustrato de celulosa, asumiendo la similitud de la longitud de cadena del polímero libre con la del injerto en las fibras de celulosa. En la Tabla 7 se muestra una comparación en los resultados obtenidos para el PHEMA libre formado durante el injerto mediado por polimerización RAFT y formado de forma convencional por el método de radiación directa. Las muestras medidas por polimerización RAFT produjeron valores de M_n significativamente más bajos, incluso a dosis más altas comparadas con las utilizadas en la polimerización convencional. Esto muestra que el peso molecular puede controlarse en presencia de un CTA. Sin embargo, un control total del tamaño de las cadenas injertadas no se logró debido al efecto de la radiación directa sobre la solución de injerto, esto favoreció el entrecruzamiento de las cadenas poliméricas (reacciones secundarias) reflejándose en la obtención de $\mathcal{D} > 1.5$ ($\mathcal{D} \leq 1.5$ ideal para una polimerización RAFT), aunque si es mejorado este valor en comparación con la polimerización en ausencia de CTA.

Otro estudio reciente del uso de esta técnica de modificación de matrices poliméricas controlada es reportado por Walo et al.⁴² en donde reportan la modificación de superficies de poliuretano (PUR) con injertos de *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm), para mejorar la biocompatibilidad de la superficie de la matriz. La polimerización RAFT por injerto de NIPAAm se realizó con el método directo de radiación gamma y utilizando un agente RAFT tipo tritiocarbonato (cianometil dodecil tritiocarbonato (CDTC)), para obtener pesos moleculares predeterminados de 15,000 g/mol, 30,000 g/mol y 45,000 g/mol; en donde el grado de injerto fue del 4%, 8% y 14%, respectivamente. Mediante GPC se confirmó la obtención de

los injertos de PNIPAAm sobre la superficie PUR de manera controlada, se presentan los resultados en la Tabla 8, en donde se observa la obtención de baja dispersidad de pesos moleculares (\mathcal{D}) de polímero injertado.

Tabla 7. Valores de M_n (g/mol) y \mathcal{D} obtenido para la polimerización RAFT de PHEMA.⁴¹

Entrada	Dosis (kGy)	M_n (g/mol) ^a	\mathcal{D} ^a
1	1.04	1,830	2.27
2	2.08	11,000	1.62
3	3.12	29,800	2.11
7 ^b	0.52	481,400	19.58
8 ^b	1.04	985,900	19.74
9 ^b	1.30	875,600	18.55

^a Se utilizó DMF como eluyente con estándares de poliestireno.

^b Injerto convencional en el que no se agregó ningún agente RAFT.

Tabla 8. Análisis por GPC del PNIPAAm libre formado durante el injerto mediado por RAFT.⁴²

Muestra	M_n cal. (g/mol)	M_n exp. (g/mol)	M_w exp. (g/mol)	M_w/M_n
PUR-g-PNIPAAm (DG = 4%)	15,000	12,960	16,300	1.26
PUR-g-PNIPAAm ^a (DG = 6%)	---	19,300	51,210	2.65
PUR-g-PNIPAAm (DG = 8%)	30,000	27,650	36,370	1.31
PUR-g-PNIPAAm (DG = 14%)	45,000	40,400	50,770	1.25

^a Muestra de PUR-g-PNIPAAm sintetizada por el método convencional

Por otra parte, el injerto obtenido en las mismas condiciones, pero en ausencia del agente RAFT no permitió obtener un polímero injertado de tan baja \mathcal{D} . En este caso, ese parámetro varía de 1.9 a 3.6 dependiendo del grado de injerto. Se menciona que estos resultados indicaron que las cadenas de polímeros crecieron a una velocidad diferente, produciendo una amplia distribución de las longitudes de las cadenas de polímeros. Para evaluar los pesos moleculares de PNIPAAm injertado en la superficie PUR, al igual que en los trabajos anteriormente mencionados, se analizó el PNIPAAm libre en la solución de reactivos para proporcionar la información sobre el peso molecular y la \mathcal{D} de las cadenas de polímero injertadas, debido a que

se ha supuesto que en el proceso de polimerización RAFT el crecimiento de la cadena de polímero está en un equilibrio dinámico con cadenas de polímero libres en solución.

Además, se llevaron a cabo experimentos preliminares de citotoxicidad *in vitro* para estudiar la biocompatibilidad de muestras originales y modificadas utilizando el ensayo MTT. La unión y proliferación de células de osteosarcoma MG-63 en películas de poliuretano antes y después del injerto de radiación se investigó para evaluar el uso potencial de este material para aplicaciones biomédicas. Los resultados de los estudios *in vitro* confirmaron que las matrices modificadas no son citotóxicas cuando el grado de injerto de NIPAAm es del 14% y el peso molecular promedio numérico de las cadenas injertadas (M_n) es de aproximadamente 40,000 g/mol.

Los trabajos reportados por esta técnica de modificación aportan evidencia de obtener buenas modificaciones de matrices poliméricas. Sin embargo, las condiciones de injerto, como la naturaleza y la concentración de monómero, el tipo de disolvente, la temperatura, la exposición a la radiación y, el tipo y concentración de agente RAFT tuvieron un efecto significativo en el éxito del proceso y la limitación de las reacciones secundarias. Por lo que cada sistema polímero/monómero representa un reto ya que se deben realizar numerosos experimentos para optimizar la condición de reacción.

3.4 Materiales hemocompatibles.

Un apartado de gran interés son aquellos biomateriales utilizados en contacto con la sangre, por lo cual surge la siguiente pregunta: ¿qué se requiere exactamente del sustituto arterial ideal? Estos requisitos se pueden enlistar de la siguiente forma:⁴³

- a) Deben ser biocompatibles en varios aspectos: no trombogénicos, no inflamatorios, no inmunogénicos, por nombrar los tres requisitos más importantes.
- b) Deben ser elásticos; deben imitar de cerca la naturaleza viscoelástica única de una arteria, por ejemplo, esto es particularmente importante para las arterias de diámetro pequeño.
- c) Deben adaptarse a los cambios de presión y no alterar el flujo sanguíneo.
- d) Debería ser capaz de "remodelar" de manera eficiente: es decir, permitir el crecimiento de una capa de endotelio en un período de tiempo razonable.

- e) Deben ser suturable o de otro modo anclable en su lugar.
- f) La facilidad de fabricación es deseable; si el artículo está fuera de lugar, entonces se puede usar en situaciones de emergencia.
- g) Fácilmente esterilizado y disponible en varios diámetros o tamaños.

Esta lista es desalentadora, podría afirmarse inequívocamente que no se ha encontrado ningún material sintético que satisfaga todos estos requisitos; por esta razón el desarrollo de nuevos materiales por manipulación de su estructura molecular ha sido un desafío en épocas recientes.

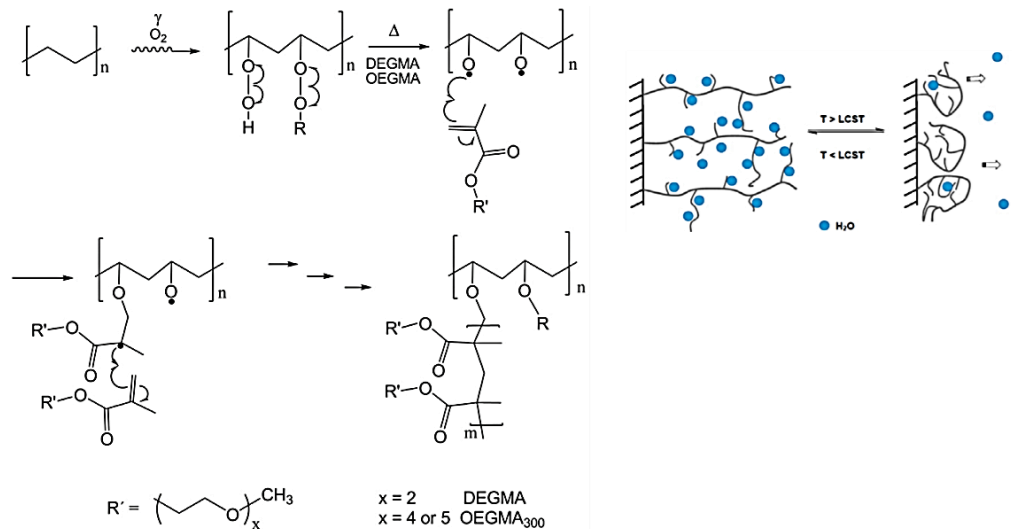
Una buena aproximación en busca del material ideal para uso biomédico es la modificación de la superficie, siendo muy poco afectadas las propiedades de estos materiales. Aunque las mezclas de materiales han sido probadas, estas no han demostrado ser eficientes debido a que los aditivos pueden filtrarse provocando citotoxicidad.²²

3.4.1 Antecedentes de biomateriales sintéticos hemocompatibles.

Las siliconas de hule de silicona se han utilizado como materiales biomédicos implantables temporal o permanentemente, y al igual que cualquier material que es utilizado para estar en contacto con el flujo sanguíneo, es importante que cumpla la función de ser altamente hemocompatible para evitar complicaciones en el tratamiento del paciente. Es por ello que uno de los retos de las modificaciones de biomateriales es evitar generar superficies con bajos porcentajes de hemocompatibilidad. Ramírez-Jiménez et al.⁴⁴ reportaron la modificación superficial de películas de polipropileno (PP) y polietileno de baja densidad (LDPE), mediante polimerización por injerto de copolímeros de metacrilato de dietilenglicol (DEGMA) y OEGMA, utilizando rayos γ con el método de preirradiación oxidativa. La obtención de estos injertos hidrófilos se realizó para obtener películas con capacidad de cargar y liberar fármacos bajo un cambio de temperatura, demostraron obtener películas termosensibles. En el Esquema 8 se muestra el esquema representativo de la obtención de estos materiales.

Se evaluó la hemocompatibilidad mediante pruebas de hemólisis y formación de trombos, en relación con el porcentaje de injerto obtenido, en la Tabla 9 se muestran los resultados obtenidos. Se puede observar que tanto los polímeros sin modificar como los

injertados condujeron a hemólisis menores al 5%, lo cual conduce a tener materiales hemocompatibles aún con los injertos.



Esquema 8. Representación esquemática de la formación de injertos sobre películas de polipropileno y polietileno de baja densidad, así como su representación del efecto termosensible de los injertos.⁴⁴

Tabla 9. Pruebas de hemocompatibilidad de películas de PP y LDPE injertadas con DEGMA/OEGMA.⁴⁴

Polímero	Injerto (%)	Hemólisis (%)*	Trombo**
PP	0	0.79 ±0.6	0.81 ±0.01
LDPE	0	0.35 ±0.7	0.66 ±0.01
PP-g-(DEGMA/OEGMA300)	14	0.28 ±1.1	0.68 ±0.20
PP-g-(DEGMA/OEGMA300)	20	1.22 ±0.3	0.58 ±0.14
PP-g-(DEGMA/OEGMA300)	25	0.22 ±1.3	0.56 ±0.17
LDPE-g-(DEGMA/OEGMA300)	5	1.51 ±3.3	0.82 ±0.02
LDPE-g-(DEGMA/OEGMA300)	11	0.18 ±0.1	0.84 ±0.16
LDPE-g-(DEGMA/OEGMA300)	25	n. d	0.69 ±0.18

* Buffer de fosfato pH=7.4 control negativo, agua control positivo. n. d = indetectable.

** El valor se normalizó con respecto al control positivo, control positivo fue la placa de vidrio.

Además, se observó que la formación de trombos fue prácticamente la misma independientemente del porcentaje de injerto, con excepción de las muestras de PP-g-

(DEGMA/OEGMA₃₀₀) con porcentaje de injerto de 20 y 25, las cuales disminuyeron alrededor de un 10% la formación de trombos en comparación con las películas sin modificar de PP. Por lo que lograron obtener películas con injertos de polímeros hidrófilos hemocompatibles y termosensibles, capaces de almacenar y liberar fármaco.

Otro trabajo reportado sobre la modificación de superficies de biomateriales es el de Li et al.⁴⁵ en el cual se realizó la modificación superficial de silicona grado biomédico con injertos covalentes de polímeros de poli(etilenglicol) metacrilato PEGMA, poli(etilenglicol) dimetacrilato (PEGDMA) y polisulfobetainas (PDMAPS), para mejorar las propiedades antibacterianas, antiincrustantes y hemocompatibles. Esta modificación se realizó con un tratamiento previo con ozono, para generar grupos peróxidos e hidroperóxidos en la superficie de la silicona; la ruptura homolítica de estos grupos se condujo por radiación UV, generando especies reactivas que interactuaron con las moléculas de los oligómeros a injertar.

La hemocompatibilidad de las siliconas modificadas se evaluó con estudios de adsorción de albumina sérica bovina (BSA) y fibrinógeno plasmático bovino (FBG), además se evaluó la capacidad de adherencia de plaquetas. Los resultados de estos estudios se presentan en las Figuras 16 y 17, donde se observó una reducción significativa en la absorción de las proteínas por parte de las superficies de silicona modificadas, de la misma forma la adherencia de plaquetas disminuyó con la obtención de los injertos. Por lo que los autores indican que esta modificación puede conducir a obtener superficies prometedoras para desarrollar catéteres que puedan inhibir las infecciones y la envoltura omental.

Por otra parte, se tiene el trabajo de Lin et al.⁴⁶ en el que se reporta la modificación superficial de elastómeros de silicona (ES) con injertos de 2-metacrilato de etil fosforilcolina (MPC) iniciados por plasma, con el objetivo de obtener superficies hemocompatibles. Los estudios de hemocompatibilidad realizados fueron la absorción de proteínas y adherencia de plaquetas, en la Figura 18 se presentan los resultados de absorción de albúmina sérica bovina, los resultados mostraron que las superficies modificadas con los injertos de PMPC redujeron significativamente la adsorción de la proteína, debido a que los injertos poliméricos de fosfolípidos hidrófilos hidrataron la superficie y evitaron de esta forma la adsorción de proteínas; además, disminuyó la adherencia de plaquetas, pues la estructura de fosfolípidos formada imita la membrana celular natural. Por lo que los autores concluyen que estos injertos

mejoraron significativamente la bio(hemocompatibilidad), sugiriendo la aplicación como dispositivos en contacto con la sangre que podrían adoptarse de forma segura para aplicaciones de bioingeniería e ingeniería de tejidos.

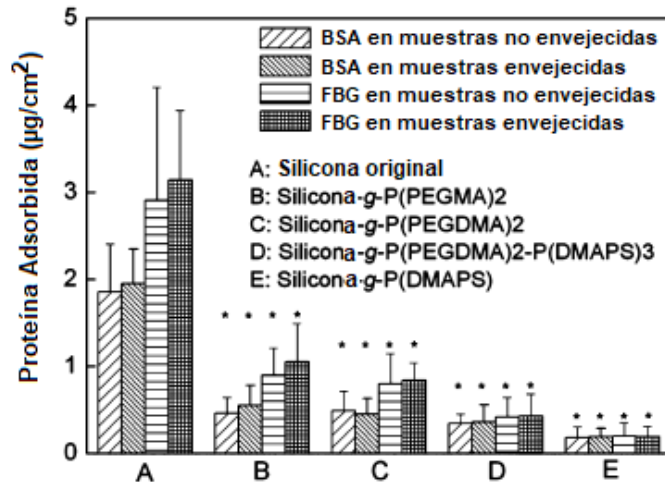


Figura 16. Absorción de BSA y FBG en las películas después del contacto con una solución de proteína pura de 1 mg/mL por 4 h. *Diferencias significativas ($\rho < 0.05$) comparadas con la silicona original.⁴⁵

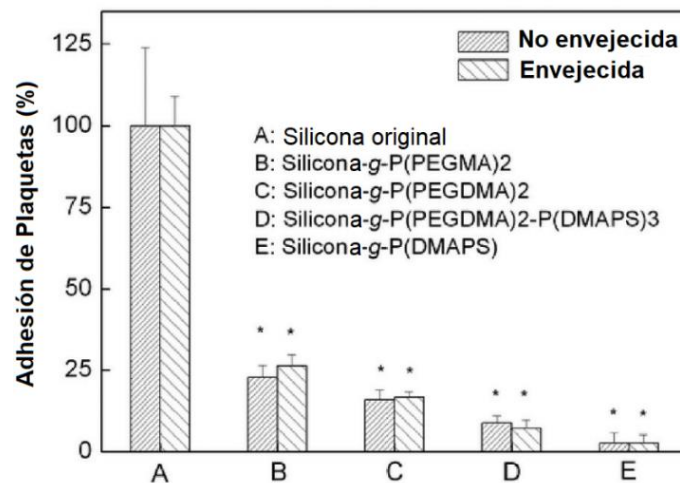


Figura 17. Adhesión de plaquetas en la superficie de las siliconas modificadas respecto a la superficie original. *Diferencias significativas ($\rho < 0.05$) comparadas con la silicona original.⁴⁵

3.5 Materiales antibacterianos.

El “*biofilm*” en diferentes superficies es uno de los principales problemas que enfrentan ciertos biomateriales poliméricos. Los microorganismos, ya sean bacterias o proteínas, se

adhieren a sustratos poliméricos, siendo la causa principal de ciertas afecciones, como la formación de coágulos, fibrosis quística, endocarditis, infecciones, etc.^{47,48} Esto ha generado un gran interés en el desarrollo de nuevos biomateriales resistentes a la bioadhesión. Teniendo en cuenta algunos factores que influyen en la formación de la biopelícula, como la rugosidad o la funcionalidad de la superficie. Se ha demostrado que la efectividad en la prevención de la adsorción de proteínas se debe a la repulsión estérica, esencialmente causada por la compresión de las cadenas de polímero injertadas cuando la proteína se acerca a la superficie^{49,8}.

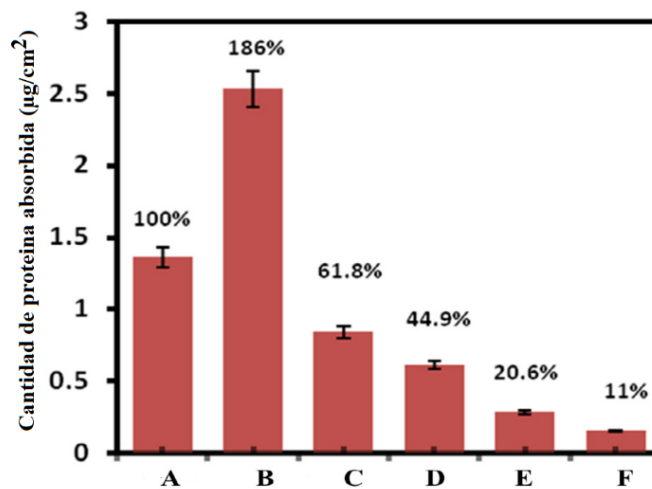


Figura 18. Cantidad total de proteínas absorbidas en el ES y varias relaciones P/Si de SE injertado con polímero MPC. (A) Elastómero de silicona no modificado, (B) ES tratado con plasma, (C) SE-g-pMPC (P/Si = 0.029), (D) SE-g-pMPC (P/Si = 0.034), (E) SE-g-pMPC (P/Si = 0.048), (F) SE-g-pMPC (P/Si = 0.096),⁴⁶

La colonización de bacterias es un gran problema en todo el mundo, debido al uso extensivo de varios tipos de antibióticos para tratar infecciones, las bacterias desarrollan resistencia a muchos antibióticos desarrollados recientemente y esta resistencia aumenta con el paso de los años; esto ha generado el interés de desarrollar nuevos biomateriales con propiedades antibacterianas, para optimizar el consumo de los fármacos y evitar el mal uso de ellos.⁵⁰ Además se sabe que los microorganismos habitan en muchas superficies pero están especialmente concentrados en las interfaces sólido-líquido, una de las formas posibles de eliminar las biopelículas de bacterias de las superficies contaminadas es la autodesinfección de estas superficies;^{51,52} es por ello que en la literatura se han reportado numerosos trabajos sobre

la obtención de materiales antibacterianos, modificando su estructura ya sea con la incorporación de polímeros antibacteriales, por el cargado y liberación controlada de especies con actividad antibacterial, o por la inmovilización de agentes antibacteriales o bacteriostáticos.

Un ejemplo de estos trabajos es el de Pino-Ramos et al.⁵³ en el cual se reportó la modificación de películas de hule de silicona con injertos sensibles a la temperatura y pH de poli(*N*-vinilcaprolactama-*co*-4-vinilpiridina), la modificación se realizó utilizando el método directo de radiación gamma. Obtuvieron superficies con diferente grado de injerto hasta aproximadamente un 300%, sin embargo, se utilizaron porcentajes de injerto entre 10 y 60 % para realizar estudios de carga y liberación de diclofenaco. Las cantidades de diclofenaco encapsulado disminuyeron la adherencia de *E. coli* en los estudios de adherencia bacteriana. Los resultados se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. CFU de *E. coli* para medir su adhesión microbiana en películas modificadas⁵³

Muestra	CFU sin fármaco	CFU con fármaco
SR- <i>g</i> -(NVCL- <i>co</i> -4VP) (24%)	2.7 X 10 ⁹	7.7 X 10 ⁸
SR- <i>g</i> -(NVCL- <i>co</i> -4VP) (60%)	7.8 X 10 ⁹	6.7 X 10 ⁸

Por otra parte, Ping y colaboradores,¹ reportaron la modificación de la superficie de películas de PET por injerto de poli(ácido acrílico) (PAA) inducido por rayos gamma, con el fin de funcionalizarlas con nanopartículas de plata (NPAg) para obtener películas híbridas bacteriostáticas. La inmovilización de las nanopartículas de plata sobre las películas de PET se comprobó mediante la realización de pruebas antibacterianas, en la Figura 19 se presentan los resultados obtenidos, donde se puede comprobar que existe un efecto bacteriostático en las películas híbridas, inhibiéndose el crecimiento de bacterias de *E. coli*. en las películas híbridas de PET-*g*-PAA/Ag, las cuales se compararon con las películas originales de PET, las cuales presentaron una proliferación bacteriana rápida.

Otro trabajo en el que se utilizan nanopartículas de plata para aprovechar las propiedades antibacterianas es el de Andrade et al.⁵⁴ Ellos reportaron la preparación de membranas de polisulfona (PSf) modificadas con las NPAg para nanofiltración. Lo interesante de este trabajo es la comparación entre la síntesis *ex-situ* e *in-situ* de las nanopartículas; en el primer método

las NPAg fueron sintetizadas y se dispersaron adicionalmente en la solución de polímero para preparar las membranas mediante el proceso de inversión de fase húmeda, por este método se obtuvieron NPAg de 45 nm que fueron distribuidas uniformemente en los poros internos de las membranas. Sin embargo, en el método *in-situ* las NPAg se distribuyeron uniformemente pero preferencialmente en las superficies superior e inferior de la membrana, y la morfología de las NPAg en estas zonas fue cúbica, mientras que las NPAg dentro de la membrana fueron esféricas.

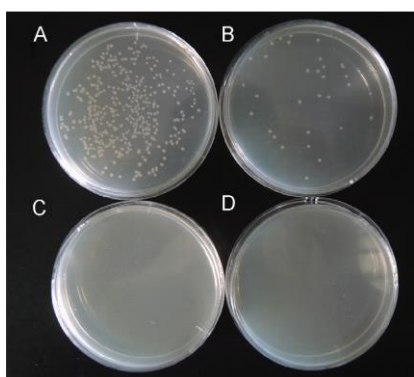


Figura 19. Resultados del examen antibacteriano en *E. coli*.: (A) película de PET inicial (1 h), (B) película de PET-g-PAA (48%) (3 h), (C) película híbrida de PET-g-PAA (28%)/Ag (1 h), (D) película híbrida de PET-g-PAA (48%)/Ag (1 h).¹

Las membranas nanocompuestas preparadas por el método *in-situ* exhibieron una mejor actividad antibacteriana, en comparación con las preparadas *ex-situ* (Fig. 20), y también una disminución en el 90% de las células de *E. coli* adheridas en comparación con la membrana de PSf original. Mencionan que el procedimiento *in-situ* puede considerarse como una metodología factible, simple y reproducible para preparar membranas de PSf antiincrustantes que contienen NPAg.

El uso de especies naturales con actividad antibacterial sobre superficies poliméricas también ha sido estudiado recientemente, un ejemplo de estas especies es la curcumina, la cual es un componente importante de *Curcuma longa L.*, una especia india muy conocida que se usa en muchos platillos gastronómicos de Asia.⁵⁵ Esta se ha convertido en un centro de atención para numerosos informes de investigación, debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas como antioxidante, actividades antiinflamatorias, anticancerígenas,

antidiabéticas y antimicrobianas. Sin embargo, estudios recientes han puesto de relieve la escasa biodisponibilidad de la curcumina, la baja solubilidad acuosa, la inestabilidad química, la degradación rápida y la eliminación sistémica rápida como las principales limitaciones para su uso terapéutico, por eso se ha puesto mucho énfasis en mejorar la biodistribución de la curcumina natural por encapsulando en varias matrices como hidrogel peptídico autoensamblable, micelas poliméricas, nanocápsulas, vendajes, membranas o películas.⁵⁶⁻⁶¹

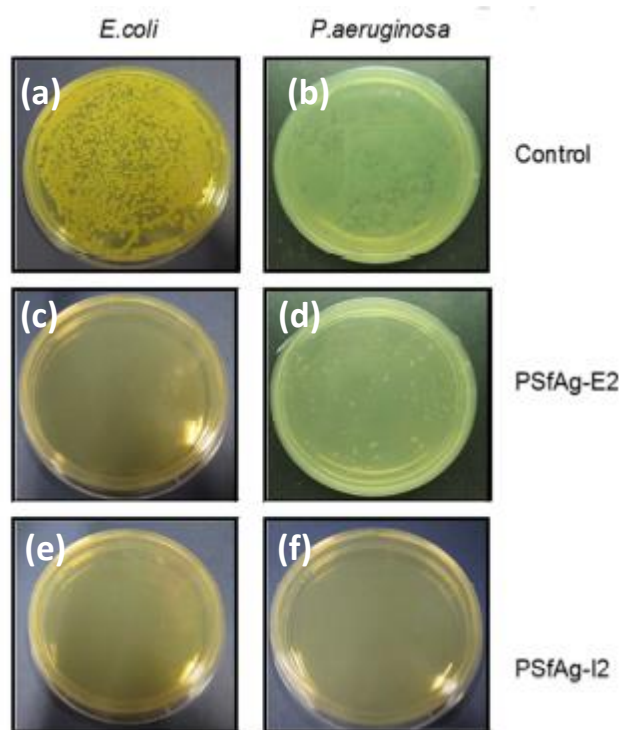


Figura 20. Fotografías que muestran las placas de Petri cultivadas con suspensiones de *E. coli* y *P. aeruginosa* (a, b) antes y después de su exposición a las membranas de PSf preparadas por metodologías (c, d) *ex-situ* (PSfAg-E2) e (e, f) *in situ* (PSfAg-I2).⁵⁴

Se ha demostrado que la curcumina que se encapsula dentro de las matrices poliméricas tiene buenas propiedades “*anti-biofilm*” contra los microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*,⁶¹ *Sataphylococcus aureus*,^{62, 63} uropatógenos⁶⁴ y *Escherichia coli*;^{61, 63} aunque se ha informado que el efecto antibacteriano de la curcumina contra los Gram-positivos es más notable que en las especies Gram-negativas (debido a una menor interacción con las membranas celulares bacterianas Gram-negativas).^{65, 66}

3.6 Hipótesis.

Será posible obtener un porcentaje de injerto homogéneo y controlado sobre la superficie de las películas de hule de silicona, utilizando radiación gamma en conjunto con la técnica de copolimerización RAFT al utilizar un CTA adecuado. Estos injertos de polímeros hidrófilos mejorarán la hemocompatibilidad de los materiales precursores, y permitirán realizar una inmovilización de un agente antibacteriano.

IV. EXPERIMENTAL

4.1 Lista de materiales, reactivos, disolventes y gases utilizados.

Materiales y reactivos

- 1-Propanotiol, 99% de pureza, (Sigma-Aldrich).
- 4,4'-Azobis (ácido 4-cianoalérico) (ACVA), 98% de pureza, (Sigma-Aldrich).
- Ácido 4-ciano-4-(dodecil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₃), proporcionado por el laboratorio de polímeros del Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana.
- Suero bovino de albumina (BSA), forma bioquímica, reactivo adicional para IGSS, libre de proteasas, (Acros Organics)
- Algodón comercial no esterilizado, U. S. COTTON.
- Alúmina, (Sigma-Aldrich).
- Ceftriaxona sódica, (Acros Organic)
- Clorhidrato de vancomicina, 94.3% de pureza, (Guinama S.L.U.)
- Cloruro de calcio, 97% de pureza (Sigma-aldrich)
- Cloruro de sodio, extrapuro, Pharmapur®, (Scharlau)
- Curcumina, $\geq 94\%$ (contenido de curcuminoide), $\geq 80\%$ (curcumina), (Sigma-Aldrich)
- Disulfuro de carbono, 99% de pureza, (Sigma-Aldrich).
- Fibrinogeno de plasma humano, 50-70% proteína ($\geq 80\%$ de proteína es coagulable) (Sigma-Aldrich)
- Hidróxido de sodio, 97.8% de pureza, (Productos Químicos Monterrey)
- Kit de detección de citotoxicidad (LDH), (Roche, Sigma-Aldrich)
- Medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), con 4.5 g/L de glucosa, L-glutamina y piruvato de sodio, 1X, (Corning®, Nalgene), suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) y 1% de solución antibiótica (estreptomina 10,000 mg/mL y penicilina 10,000 unidades en NaCl 0.85%).
- Metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), (Sigma-Aldrich). Se removió el inhibidor e impurezas mediante destilación a vacío a 100 °C.

- Metacrilato de di(etilenglicol) (OEGMA₂), (Sigma-Aldrich). Se removió el inhibidor e impurezas haciéndolo pasar a través de una columna con removedor de inhibidor tipo metilhidroquinonas, y alúmina.
- Metacrilato de poli(etilenglicol) (OEGMA₅) (M_n= 300 g/mol), (Sigma-Aldrich). Se removió el inhibidor e impurezas haciéndolo pasar a través de una columna con removedor de inhibidor tipo metilhidroquinonas, y alúmina.
- Naftol negro-azul, Buffalo black NBR* Amido Black 106, (80% contenido seco), (Sigma-Aldrich).
- Películas de elastómero de poli(dimetil siloxano) (PDMS) “Silicona”, (Goodfellow Cambridge Limited), de 1.0 mm de espesor. Las películas fueron previamente lavadas durante 24 h en distintos solventes (tetrahidrofurano y etanol), para eliminar contaminantes presentes.
- Reactivo de proliferación celular (WST-1), (Roche, Sigma-Aldrich)
- Removedor de inhibidor, (hidroquinona (HQ), monometil éter de hidroquinona (MEHQ), (Sigma-Aldrich).
- Sangre humana, donada por el Centro Gallego de Transfusión de Sangre de la Agencia de Donación de Órganos y Sangre (ADOS).
- Sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético dihidrato (EDTA), 99.0-101.0% titración, (Sigma-Aldrich).
- Sílice gel, 70-230 mesh, 60 Å (Aldrich).
- Solución de 4-(1,1,3,3- tetrametilbutil) fenil- polietilenglicol (Triton™ X-100), (Roche, Sigma-Aldrich)
- Sulfato de magnesio, (Sigma-Aldrich).
- Yodo, 99% de pureza, (Sigma-Aldrich).
- Yoduro de sodio, (Productos Químicos Monterrey)

Disolventes

- 1,4-Dioxano, 99.7% de pureza, (Spectrum).
- Ácido acético glacial, 99.7% de pureza, (Sigma-Aldrich).

- Acetato de etilo, 99.9% de pureza, (Fermont).
- Acetona, 99.9% de pureza (Fermont).
- Agua desionizada, producida en desionizador Barnstead.
- Agua milli-Q, producida en un sistema de purificación de agua Milli-Q® Integral
- Cloroformo (Sigma-Aldrich).
- Cloroformo deuterado (CDCl_3), 99.9% de pureza, 0.03% TMS (Sigma-Aldrich).
- Diclorometano, 99.5% de pureza, (Fermont).
- Dimetilformamida (DMF), 99.9% de pureza, (Fermont).
- Dimetil sulfóxido-d6 (DMSO-d_6), 99.9% de pureza, 0.03% TMS (Sigma-Aldrich).
- Etanol, 99% de pureza, (Fermont).
- Éter etílico, 99.9% de pureza, (Fermont).
- Éter de petróleo, 99.9% de pureza, (Fermont).
- Formaldehído, solución al 37% p/p, grado reactivo, estabilizado con aproximadamente 10% de metanol, (Scharlau).
- Metanol (MeOH), 99.9% de pureza, (Fermont).
- Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) a pH fisiológico (pH 7.4-7.6), 1X, estéril, (Gibco)
- Tetrahidrofurano (THF), 99.9% de pureza, (Fermont)

Gas

- Argón A.P. (INFRA S.A. de C.V.)
- Nitrógeno A.P. (INFRA S.A. de C.V.)

4.2 Lista de equipos.

- Centrífuga (Sigma 2-16P, Sigma Laboratory Centrifuges, Germany).
- Colorímetro portátil DR/890, (HACH).
- Difractómetro de rayos X de monocristal, SuperNova, Dual, Cu, Mo. Detector AtlasS2.
- Espectrofotómetro de infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR), Spectrum 400, FT-IR/FT-NIR Spectrometer, Perkin Elmer.

- Espectrofotometro de UV-vis, modelo 8453, Agilent Technologies.
- Espectrómetro de RMN, 400 MHz, Bruker Avance III HD.
- Espectrómetro de masas, 70 eV, Agilent Technologies 5975C.
- Equipo de análisis mecano-dinámico (DMA), modelo Q800, TA Instruments. Enfriamiento GCA.
- Equipo de análisis termogravimétrico (TGA), modelo Discovery, TGA-MS con automuestreador, TA Instruments.
- Equipo de calorimetría diferencial de barrido (DSC-modulado), modelo Q2000, TA Instruments (TA Instruments). Enfriamiento RCS90 (hasta -90 °C).
- Equipo de mediciones de ángulo de contacto, Goniómetro modelo DSA 100, marca Krüss GmbH.
- Incubador de CO₂ ICO 105, Memmert.
- Irradiador Gammabeam 651 PT (GB651 PT) ⁶⁰Co Marca AECL (Atomic Energy of Canada Limited, Ottawa, Canada), Modelo 6B 651 PT-02 con bajas y altas razones de dosis.
- Lector de placas, FLUOstar Optima.
- Lector de placas ELISA (lector de microplacas 680, BIORAD).
- Microscopio electrónico de barrido (SEM), modelo VEGA 3, TESCAN con detector EDS de 125 eV (BRUCKER).
- Sistema automuestreador de cromatografía de permeación en gel (GPC) con fase móvil de THF, GPC-4D, Viscotek Malvern, modelo 305 TDA, que cuenta con 4 detectores: RI, VISC-DP, LALS y RALS. Tiene un detector UV-PDA, Viscotek, modelo UV Detector 2600. Las columnas Viscotek T Columns son de copolímero poroso de estireno y divinil benceno, 2 x CLM3009 y precolumna COL9002.
- Sistema de cromatografía de permeación en gel (GPC) con fase móvil de MeOH, consta de seis módulos: 1) Columnas en serie Shodex Asahipak: GF-1G 7B, GF-510 HQ, GF-310 HQ. 2) Bomba HPLC 515, Waters. 3) Desgasificador, Waters. 4) Dispersor de luz con 18 detectores a diferente ángulo, $\lambda=633$ nm, Dawn DSP, Wyatt Technology. 5) Detector de Índice de Refracción Interferométrico, Optilab DSP, Wyatt Technology. 6) Módulo de control de temperatura, II, Waters.

- Sistema de rotaevaporación, consta de tres módulos: 1) Evaporador rotativo, Yamato. Modelo: RE300. 2) Sistema de vacío en seco autolimpiante, Welch. Modelo: 2025. 3) Baño de agua, Yamato. Modelo: BM500.
- Perfilómetro óptico 3D no-contacto modelo S-Neox (Sensofar-Tech, S.L.) equipado con un microscopio confocal y un interferómetro.

4.3 Síntesis de agentes RAFT.

Para la obtención de los diferentes CTA's fue necesario sintetizar un precursor, el disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo). La metodología se describe a continuación.

4.3.1 Síntesis del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).

Inicialmente se probó una relación molar 1:1 de 1-propanotiol y disulfuro de carbono, como se reporta en la literatura,⁶⁷ Sin embargo, se caracterizó el producto por RMN y EM, los resultados obtenidos confirmaron la obtención de un producto no deseado, por lo que se cambió la relación molar de 1-propanotiol y disulfuro de carbono a 1:2, como se describe a continuación.

En un matraz bola de 250 mL provisto con un agitador magnético, se agregó 1-propanotiol (3.7 g, 48.5 mmol) y 40 mL de acetona, se colocó en agitación dentro de un baño de hielo. Enseguida se agregó gota a gota una solución acuosa (2 mL) de hidróxido de sodio (2 g, 50 mmol), se dejó en agitación por 10 min, la solución cambió de color transparente a blanco; posteriormente, se retiró del baño de hielo y se agregó gota a gota disulfuro de carbono (7.6 g, 99.8 mmol) disuelto en acetona (1 mL), y se observó que la solución rápidamente se tornó amarilla, se dejó en agitación a temperatura ambiente por 30 min. Posteriormente, se agregó gota a gota bajo agitación vigorosa y a temperatura ambiente, una solución acuosa (10 mL) que contenía yodo (6.5 g, 25.6 mmol) y yoduro de sodio (5 g, 33.4 mmol), se observó la formación de un precipitado viscoso color naranja. La mezcla de reacción se lavó tres veces con diclorometano, una solución acuosa (20 mL) de hidróxido de sodio (0.8 g, 20 mmol) y con una solución acuosa (10 mL) de yoduro de sodio (1 g, 6.7 mL) recuperando la fase orgánica; se secó con sulfato de magnesio y se filtró, arrastrando el producto con diclorometano. Finalmente, el producto se concentró evaporando el diclorometano por evaporación rotatoria con vacío, y se

obtuvo un aceite de color rojo. Se calculó el rendimiento en mol por gravimetría. El producto se caracterizó por RMN y EM.

RMN-¹H (CDCl₃, δ): 1.02 (t, 6H, CH₃); 1.75 (m, 4H, CH₂CH₃); 3.30 (t, 4H, CH₂S).

RMN-¹³C (CDCl₃, δ): 13.48 (CH₃); 21.11 (CH₂); 40.12 (CH₂S); 221.58 (CS₃).

EM (m/z): M⁺ (301.8), m/e (237.9), P.B (150).

4.3.2 Síntesis de ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).

En un matraz de tres bocas, se agregó una solución de disulfuro de bis(dodecilsulfaniltiocarbonilo) (6.37 g, 21.1 mmol) y 4,4'-azobis (ácido 4-cianovalérico) (5.91 g, 21.1 mmol) en acetato de etilo (50 mL); se calentó a reflujo por 24 h, en atmósfera de nitrógeno. Después se removió el disolvente con evaporación rotatoria a vacío, el producto crudo se lavó con éter de petróleo (3 x 10 mL) y con una solución acuosa (10 mL) de bicarbonato de sodio (10 g, 119 mmol); enseguida, se agregó gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta obtener un pH=1, con ello se observó un precipitado viscoso color naranja. El producto se disolvió en acetona, se colocó en un vial, y se concentró por evaporación rotatoria a vacío sin calor; el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice (malla 70-230), utilizando como eluyente DCM y se concentró por evaporación rotatoria a vacío sin calor. Se obtuvo una cera color naranja después de colocar en refrigeración. Se calculó el rendimiento en mol por gravimetría. El producto se caracterizó por RMN, FT-IR y EM.

RMN-¹H (CDCl₃, δ): 1.03 (t, 3H, CH₃CH₂); 1.73 (m, 2H, CH₂CH₃); 1.88 (s, 3H, CH₃C); ~2.5 (m, 4H, CH₂CH₂); 3.33 (t, 2H, CH₂S); 7.65 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, δ): 13.44 (CH₃); 21.27 (CH₃); 24.85 (CH₂); 29.50 (CH₂); 30.89 (CH₂); 33.56 (CH₂); 38.88 (CH₂S); 46.27 (CS); 118.89 (CN); 176.69 (COOH); 216.87 (CS₃).

FT-IR (cm⁻¹): 2,932 (C-H alifático); 2,234 (C≡N); 1,707 (C=O); 1,064 (C=S).

EM (m/z): M⁺ (277), m/e (235), P.B (152).

4.3.3 Síntesis de ácido 5-amino-4-metil-5-oxo-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂)

Para la obtención del CTA₂ fue necesario sintetizar el precursor disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA), y el ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil) sulfanil

pentanoico (CTA₁), bajo las mismas condiciones descritas anteriormente. Una vez obtenido el CTA₁, 11 g (0.0397 mol) se redisolvió en 11 mL de cloroformo, se añadieron 0.72 mL (0.0402 mol) de agua y 5 gotas de HCl concentrado; se dejó secar a temperatura ambiente por 7 días. Se obtuvo un polvo amarillo, el cual se secó completamente a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron cristales de color amarillo. Se calculó el rendimiento en mol por gravimetría. El producto se caracterizó por RMN y EM.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ): 0.94 (t, 3H, CH₃CH₂); 1.64 (m, 2H, CH₂CH₃); 1.67 (s, 3H, CH₃C); 2.25 (m, 4H, CH₂CH₂); 3.31 (m, 2H, CH₂S); 7.24 (s, 1H, NH₂); 7.45 (s, 1H, NH₂); 12.24 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C (DMSO-d₆, δ): 13.65 (CH₃); 21.46 (CH₃); 22.66 (CH₂); 29.75 (CH₂); 32.88 (CH₂); 33.56 (CH₂); 38.54 (CH₂S); 61.75 (CS); 172.46 (COOH); 173.97 (CN).

EM (m/z): M⁺ (295), m/e (277.1), P.B (144.2).

4.4 Polimerización radicalica por transferencia de cadena reversible de adición-fragmentación (RAFT).

Previo a la síntesis de los diferentes homopolímeros y copolímeros, fue necesario purificar los monómeros a utilizar. NOTA, en algunas ocasiones para considerar en conjunto el OEGMA₂ y el OEGMA₅ se les denominara OEGMA's.

4.4.1. Polimerización de HEMA y OEGMAs variando el CTA.

Se utilizó 1,4-dioxano como disolvente, 4,4'-azobis-(ácido 4-cianopentanoico) (ACVA) como iniciador, y se utilizaron tres diferentes CTA's. Las reacciones se llevaron a cabo con agitación constante a 70 °C.

Preparación de la reacción de polimerización: La concentración de monómero se varió de acuerdo al monómero a utilizar, para obtener un peso molecular teórico ($M_{n\text{ calc}}$) aproximado a 10, 000 g/mol en todas las reacciones, calculado con la Ecuación 1. Se mantuvo una relación molar de CTA:I de 5:1 y se varió el CTA. Las cantidades pesadas se enlistan en la Tabla 11. Las cantidades pesadas se disolvieron en un vial y posteriormente las mezclas se vaciaron en ampollitas de 10 mL que contenían un agitador magnético.

Tabla 11. Cantidades utilizadas en las reacciones de polimerización para los diferentes monómeros, variando el tipo de CTA.

Muestra	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	Monómero	CTA	ACVA	1,4- dioxano	Tiempo
POEGMA₂ (PD)	300:0:1	1.5 g, 7.97 mmol	---	0.007 g, 0.027 mmol	6 mL	4 h
PD_CTA₁	300:5:1	1.5 g, 7.97 mmol	0.037 g, 0.133 mmol	0.007 g, 0.027 mmol	6 mL	4 h
PD_CTA₂	300:5:1	1.5 g, 7.97 mmol	0.039 g, 0.133 mmol	0.007 g, 0.027 mmol	6 mL	4 h
PD_CTA₃	300:5:1	1.5 g, 7.97 mmol	0.054 g, 0.133 mmol	0.007 g, 0.027 mmol	6 mL	4 h
POEGMA₅ (PP)	200:0:1	1 g, 3.3 mmol	---	0.005 g, 0.017 mmol	5 mL	4 h
PP300_CTA₁	200:5:1	1 g, 3.3 mmol	0.023 g, 0.083 mmol	0.005 g, 0.017 mmol	5 mL	4 h
PP300_CTA₂	200:5:1	1 g, 3.3 mmol	0.024 g, 0.083 mmol	0.005 g, 0.017 mmol	5 mL	4 h
PP300_CTA₃	200:5:1	1 g, 3.3 mmol	0.034 g, 0.083 mmol	0.005 g, 0.017 mmol	5 mL	4 h
PHEMA (PH)	400:0:1	1.3 g, 10 mmol	---	0.007 g, 0.025 mmol	7 mL	4 h
PH_CTA₁	400:5:1	1.3 g, 10 mmol	0.035 g, 0.125 mmol	0.007 g, 0.025 mmol	7 mL	4 h
PH_CTA₃	400:5:1	1.3 g, 10 mmol	0.051 g, 0.125 mmol	0.007 g, 0.025 mmol	7 mL	4 h
PH2_CTA₁	800:10:1	2.6 g, 20 mmol	0.070 g, 0.25 mmol	0.007 g, 0.025 mmol	7 mL	4 h
PH2_CTA₃	800:10:1	2.6 g, 20 mmol	0.101 g, 0.25 mmol	0.007 g, 0.025 mmol	7 mL	4 h
PH_CTA₂	800:5:1	2.6 g, 20 mmol	0.037 g, 0.125 mmol	0.007 g, 0.025 mmol	7 mL	4 h

Acondicionamiento y polimerización: Se introdujo una aguja conectada al sistema de argón a cada ampolla y se burbujeó por 20 min; enseguida se levantó la aguja hasta la punta del cuello de la ampolla que se encontraba conectada una manguera recubierta de papel aluminio, se siguió el suministro de gas argón, e inmediatamente se procedió a sellar el cuello de la ampolla con un soplete (propano/aire). Las ampollas selladas se sumergieron en un baño de aceite con agitación a 70 °C por 4 h. Una vez alcanzado el tiempo de polimerización se

retiró la ampollita del baño maría e inmediatamente se introdujo en un baño de hielo seco/acetona para detener la reacción.

Purificación: Se abrió la ampollita y se vació el contenido en un vial. Antes de purificar las muestras, se evaporó el disolvente y posteriormente se tomaron 20 mg de muestra y se diluyeron a un volumen de 7 μL de cloroformo deuterado (para el caso de los POEGMA's) y DMSO deuterado (para el caso de PHEMA) para determinar el porcentaje de conversión mediante RMN- ^1H utilizando la Ecuación 2; el resto de la muestra se redisolvió con la mínima cantidad de metanol y se le agregó agente precipitante del polímero aproximadamente 5 veces mayor al volumen de la mezcla de reacción, (éter etílico para los POEGMA's, y agua desionizada para el PHEMA), después de varios minutos de agitación y posterior reposo, se decantó el sobrenadante. Se repitieron los pasos anteriores por dos ocasiones más. Se aplicó vacío a temperatura menor de los 45 $^{\circ}\text{C}$. Una vez seco el producto, se caracterizó por GPC para determinar el peso molecular y la dispersidad de pesos moleculares.

$$\text{Conversión (\%)} = \frac{I_p}{I_m + I_p} \times 100\% \quad (2)$$

donde:

I_p = Integral para la señal del polímero

I_m =Integral para la señal del monómero

4.4.2. Estudio de la polimerización de HEMA y OEGMAs variando el CTA.

Se utilizó el disolvente 1,4-dioxano, el iniciador ACVA y se utilizó el CTA₁, y CTA₂. Las reacciones se llevaron a cabo con agitación a 70 $^{\circ}\text{C}$.

Preparación de la reacción de polimerización: La concentración de monómero se varió de acuerdo al monómero a polimerizar, para obtener un peso molecular teórico ($M_n \text{ calc}$) aproximado a 20,000 y 30,000 g/mol en las reacciones, calculado con la Ecuación 1. Se mantuvo una relación molar de CTA:I de 5:1 variando el CTA. Las cantidades pesadas se enlistan en la Tabla 12, 13 y 14 para los monómeros OEGMA₂, OEGMA₅ y HEMA, respectivamente. Las cantidades pesadas se disolvieron en un matraz Erlenmeyer y posteriormente las mezclas se repartieron en partes iguales en ampollitas de 20 mL que contenían un agitador magnético.

Tabla 12. Cantidades utilizadas en los estudios de polimerización del monómero OEGMA₂ variando el tipo de CTA.

Muestra	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	Monómero	CTA ₁	CTA ₂	ACVA	1,4-dioxano
CD1_CTA ₁	500:5:1	14 g, 75 mmol	0.208 g, 0.75 mmol	---	0.042 g, 0.15 mmol	42 mL
CD2_CTA ₂	500:5:1	17 g, 90 mmol	---	0.266 g, 0.90 mmol	0.050 g, 0.18 mmol	51 mL
CD3_CTA ₂	750:5:1	28 g, 150 mmol	---	0.295 g, 1 mmol	0.056 g, 0.2 mmol	42 mL

Tabla 13. Cantidades utilizadas en los estudios de polimerización del monómero OEGMA₅ variando el tipo de CTA.

Muestra	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	Monómero	CTA ₁	CTA ₂	ACVA	1,4-dioxano
CP1_CTA ₁	330:5:1	15 g, 50 mmol	0.208 g, 0.75 mmol	---	0.042 g, 0.15 mmol	45 mL
CP2_CTA ₂	330:5:1	15 g, 50 mmol	---	0.221 g, 0.75 mmol	0.042 g, 0.15 mmol	45 mL
CP3_CTA ₂	500:5:1	30 g, 100 mmol	---	0.295 g, 1 mmol	0.056 g, 0.20 mmol	45 mL

Tabla 14. Cantidades utilizadas en los estudios de polimerización del monómero HEMA variando el tipo de CTA.

Muestra	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	Monómero	CTA ₁	CTA ₂	ACVA	1,4-dioxano
CH2	800:0:1	13 g, 100 mmol	---	---	0.035 g, 0.125 mmol	38 mL
CH1_CTA ₁	800:5:1	13 g, 100 mmol	0.173 g, 0.625 mmol	---	0.035 g, 0.125 mmol	38 mL
CH3_CTA ₂	760:5:1	5 g, 38.4 mmol	---	0.075 g, 0.253 mmol	0.0142 g, 0.051 mmol	15 mL

Acondicionamiento y polimerización: Se introdujo una aguja conectada al sistema de argón a cada ampolla y se burbujeó por 20 min; enseguida se levantó la aguja hasta la punta del cuello de la ampolla que se encontraba conectada una manguera recubierta de papel aluminio, se siguió el suministro de gas argón, e inmediatamente se procedió a sellar el cuello de la ampolla con un soplete (propano/aire). Las ampollas selladas se sumergieron en un baño de aceite con agitación a 70 °C por el tiempo de reacción necesario. Una vez alcanzado el

tiempo de polimerización se retiró la ampolleta del baño caliente e inmediatamente se introdujo en un baño de hielo seco/acetona para detener la reacción.

Purificación: Se abrieron las ampolletas y se vació el contenido en un vial. Antes de purificar las muestras, se evaporó el disolvente y posteriormente se tomaron 20 mg de muestra y se diluyeron a un volumen de 7 μL de cloroformo deuterado (para el caso de los POEGMA's) y DMSO deuterado (para el caso de PHEMA) para determinar el porcentaje de conversión mediante RMN- ^1H utilizando la Ecuación 2; el resto de la muestra se redisolvió con la mínima cantidad de metanol y se le agregó agente precipitante del polímero aproximadamente 5 veces mayor al volumen de la mezcla de reacción, (éter etílico para los POEGMA's, y agua desionizada para el PHEMA), después de varios minutos de agitación y posterior reposo, se decantó el sobrenadante. Se repitieron los pasos anteriores por dos ocasiones más. Se aplicó vacío a temperatura menor de los 45 °C. Una vez seco el producto, se caracterizó por GPC para determinar el peso molecular y la dispersidad de pesos moleculares.

4.4.3. Polimerizaciones para obtener polímeros de peso molecular específico.

Se utilizó el disolvente 1,4-dioxano, el iniciador ACVA y se utilizó el CTA₁, y CTA₂. Las reacciones se llevaron a cabo con agitación constante a 70 °C variando el tiempo de reacción.

Preparación de la reacción de polimerización: La concentración de monómero se varió de acuerdo al monómero o monómeros a polimerizar, para obtener un peso molecular teórico ($M_{n\text{ calc}}$) aproximado a 20, 000 y 30, 000 g/mol en las reacciones, calculado con la Ecuación 1. Se varió el CTA dependiendo del tipo o tipos de monómeros a polimerizar y considerando los resultados de los estudios cinéticos. Las cantidades pesadas y tiempo de reacción se enlistan en la Tabla 15 para los diferentes homopolímeros y en la Tabla 16 para los diferentes copolímeros, estas cantidades se disolvieron en un matraz bola de 500 mL que contenían un agitador magnético.

Acondicionamiento y polimerización: Se le colocó un tapón de hule al matraz bola y se le introdujo una aguja conectada al sistema de nitrógeno, se insertó una aguja para liberar oxígeno y burbujeó con nitrógeno por 30 min bajo agitación; enseguida se sumergió el matraz en un baño de aceite con agitación a 70 °C por el tiempo de reacción necesario, manteniendo el

suministro de nitrógeno por 3 h. Una vez alcanzado el tiempo de polimerización se retiró el matraz del baño caliente e inmediatamente se sumergió en un baño de hielo seco/acetona para detener la reacción.

Tabla 15. Condiciones de reacción para la polimerización escalada de los diferentes homopolímeros obtenidos.

Muestra	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	Monómero	CTA ₁	CTA ₂	ACVA	1,4- dioxano	Tiempo
POEGMA₅ (PP)							
PP20K	330:5:1	30 g, 100 mmol	0.420 g, 1.5 mmol	---	0.085 g, 0.3 mmol	90 mL	4 h
PP30K	495:5:1	21 g, 70 mmol	0.196 g, 0.7 mmol	---	0.040 g, 0.1 mmol	63 mL	6 h
POEGMA₂ (PD)							
PD20K	500:5:1	20 g, 106 mmol	0.294 g, 1.1 mmol	---	0.060 g, 0.2 mmol	60 mL	4 h
PD30K	790:5:1	21 g, 112 mmol	0.196 g, 0.7 mmol	---	0.040 g, 0.1 mmol	63 mL	4 h
PD30K_2	790:5:1	21 g, 112 mmol	0.196 g, 0.7 mmol	---	0.040 g, 0.1 mmol	63 mL	6 h
PD30K_3	790:5:1	21 g, 112 mmol	0.196 g, 0.7 mmol	---	0.040 g, 0.1 mmol	63 mL	12 h
PHEMA (PH)							
PH20K	760:5:1	20 g, 154 mmol	---	0.298 g, 1.0 mmol	0.057g, 0.2 mmol	60 mL	7 h
PH20K_2	760:5:1	20 g, 154 mmol	---	0.298 g, 1.0 mmol	0.057g, 0.2 mmol	60 mL	4 h
PH30K	1141:5:1	20 g, 154 mmol	---	0.199 g, 0.7 mmol	0.038 g, 0.1 mmol	60 mL	7 h
PH30K_2	1141:5:1	20 g, 154 mmol	---	0.199 g, 0.7 mmol	0.038 g, 0.1 mmol	60 mL	4 h

Purificación: Se abrió el matraz y se evaporó el disolvente, posteriormente se tomaron 20 mg de muestra y se diluyeron a un volumen de 7 μ L de cloroformo deuterado (para el caso de los POEGMA's y copolímeros) y DMSO deuterado (para el caso de PHEMA) para determinar el porcentaje de conversión mediante RMN-¹H utilizando la Ecuación 2; el resto de

la muestra se redisolvió con la mínima cantidad de metanol y se le agregó agente precipitante del polímero aproximadamente 5 veces mayor al volumen de la mezcla de reacción, (éter etílico para los POEGMA's y copolímeros, y agua desionizada para el PHEMA), después de varios minutos de agitación y posterior reposo, se decantó el sobrenadante. Se repitieron los pasos anteriores por dos ocasiones más. El producto se vació en un vial y conectó en el rotoevaporador, se aplicó vacío a temperatura menor de los 45 °C. Una vez seco el producto, se caracterizó por GPC, FI-IR, TGA y DSC.

Tabla 16. Condiciones de reacción para la obtención de copolímeros con peso molecular específico.

Muestra	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	OEGMA ₂	OEGMA ₅	CTA ₂	ACVA	1,4-dioxano	t (h)
POEGMA₂-co-POEGMA₅ (50:50 % mol) (C5050)							
C5050_20K	807:10:1	8.5 g, 0.045 mol	13.5 g, 0.045 mol	0.329 g, 1.12 mmol	0.031 g, 0.11 mmol	66 mL	5
C5050_30K	1220:10:1	8.5 g, 0.045 mol	13.5 g, 0.045 mol	0.218 g, 0.74 mmol	0.021 g, 0.07 mmol	66 mL	6
POEGMA₂-co-POEGMA₅ (75:25 % mol) (C7525)							
C7525_20K	915:10:1	14 g, 0.075 mol	7.5 g, 0.025 mol	0.322 g, 1.09 mmol	0.031 g, 0.11 mmol	65 mL	5
C7525_30K	1380:10:1	14 g, 0.075 mol	7.5 g, 0.025 mol	0.214 g, 0.72 mmol	0.020 g, 0.07 mmol	65 mL	6
C7525_30K_2	1380:10:1	14 g, 0.075 mol	7.5 g, 0.025 mol	0.214 g, 0.72 mmol	0.020 g, 0.07 mmol	65 mL	5

4.5 Formación de injertos sobre las películas de hule de silicona.

Previo a la obtención de los injertos poliméricos sobre las películas de hule de silicona, fue necesario estudiar el tipo de solvente adecuado para su limpieza, así como también el solvente adecuado para la preparación de los injertos sobre esta; para ello las películas de hule de silicona se sumergieron en vasos de precipitado que contenían tetrahidrofurano o etanol, y se colocó en agitación por 24 h, cambiando el solvente a las 12 h, después se secó en un horno con vacío hasta llegar a peso constante. Se calculó el porcentaje de hinchamiento y el porcentaje de pérdida de peso con la Ecuación 3 y 4 respectivamente

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \frac{W_h - W_i}{W_i} \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{Pérdida de peso (\%)} = \frac{W_i - W_f}{W_f} \times 100\% \quad (4)$$

donde W_i es el peso inicial de la muestra seca, W_h es el peso de la muestra hinchada y W_f es el peso final de la muestra seca.

Para la obtención de los injertos poliméricos sobre la matriz polimérica de silicona grado biomédico, se utilizó radiación gamma con el método de preirradiación oxidativa para generar los grupos reactivos en la superficie de la matriz polimérica, y posteriormente se realizaron tres rutas de síntesis diferentes para obtener los injertos sobre la silicona, los cuales se describen en los apartados siguientes.

Para llevar a cabo la irradiación de las muestras se utilizó una fuente de ^{60}Co del irradiador GAMMABEAM 651-PT (Nordion International) ubicado en la Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica (UISR) del Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En la Figura 21 se muestra el diagrama de la estructura de la UISR y de las partes que componen al irradiador Gammabeam 651 PT ^{60}Co .

Las muestras se colocaron verticalmente dentro de soportes metálicos, para colocarlas en diferente posición dentro del irradiador. En la Figura 22 se muestra la fuente de radiación gamma colocada dentro de la piscina con agua desionizada.

En todas las películas modificadas se calculó el porcentaje de injerto utilizando la Ecuación 5,

$$\text{Injerto (\%)} = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100\% \quad (5)$$

donde W_i es el peso inicial de la película de hule de silicona sin irradiar, y W_f es el peso final de la muestra seca.

Todas las muestras se caracterizarán por FT-IR, SEM, TGA, DSC, DMA y perfilometría óptica; se les realizarán pruebas de hinchamiento en agua y mediciones de ángulo de contacto, así como pruebas biológicas para evaluar la hemocompatibilidad, citocompatibilidad y adsorción de proteínas. Además, los polímeros y copolímeros no injertados obtenidos como subproductos, se analizarán por GPC.

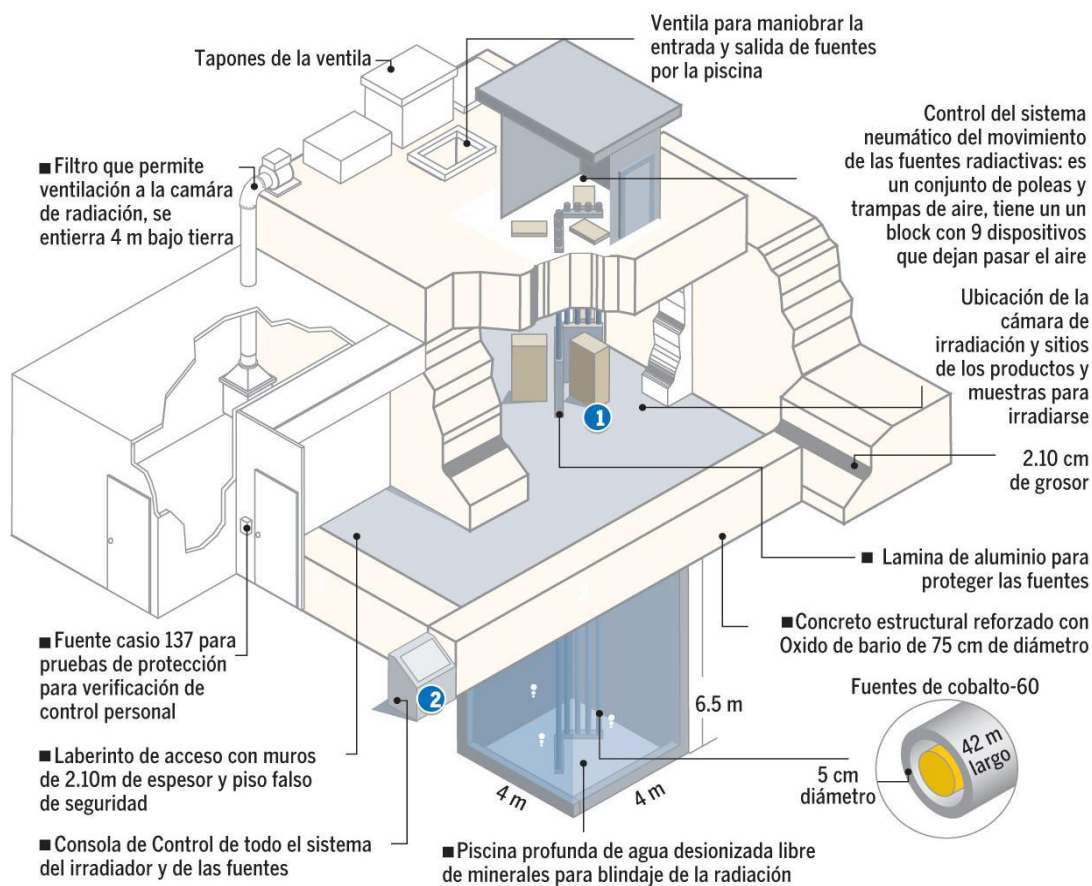


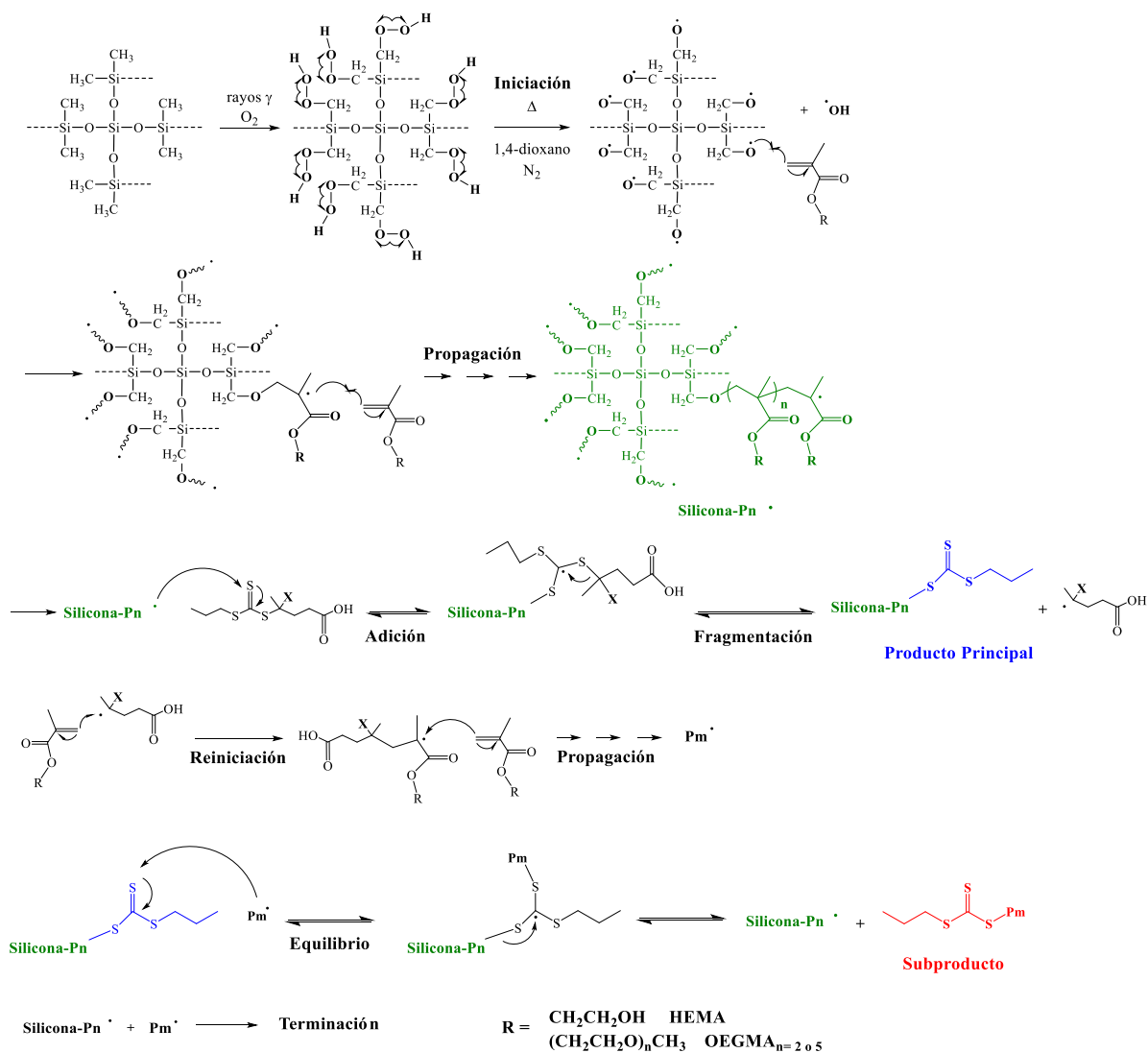
Figura 21. Esquema de las partes que componen al Irradiador Gammabeam 651 PT ^{60}Co (cortesía de la Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica ICN-UNAM).



Figura 22. Fuente de radiación del Irradiador Gammabeam 651PT ^{60}Co tipo alberca profunda.

4.5.1 Preirradiación oxidativa “grafting from”.

En el Esquema 9 se propone una ruta para la obtención de los injertos sobre las películas de silicona. Para lograr los injertos, las películas de hule de silicona se cortaron en piezas de 1.3 x 5.0 cm, y se colocaron dentro de ampollas de vidrio; dichas ampollas no fueron selladas en atmosfera inerte, por lo cual se mandaron a irradiar con presencia de aire, bajo dosis de radiación variada, para favorecer la formación de grupos peróxidos e hidroperóxidos.



Esquema 9. Copolimerización por injerto mediante preirradiación oxidativa con el método “grafting from” y la técnica de polimerización RAFT.

Preparación de la reacción de copolimerización: Después de la radiación, se adicionó a las ampollas el o los monómeros con o sin el CTA, utilizando 1,4-dioxano como solvente. Las condiciones de reacción se variaron para lograr obtener injertos entre 10 y 20%. La concentración de monómero se varió de acuerdo al monómero a polimerizar, para obtener un peso molecular teórico ($M_n \text{ calc}$) aproximado entre 10,000 y 40,000 g/mol en las reacciones, calculado con la Ecuación 1.

Acondicionamiento y copolimerización: Se introdujo una aguja conectada al sistema de argón a cada ampolla y se burbujeó la mezcla de reacción por 20 min; enseguida se levantó la aguja hasta la punta del cuello de la ampolla manteniendo el suministro de argón, inmediatamente se procedió a sellar el cuello de la ampolla con un soplete (propano/aire). Las ampollas selladas se sumergieron en un baño de agua caliente a temperatura controlada variando dicha temperatura y el tiempo de reacción, esto con el fin de romper los grupos peróxidos e hidroperóxidos presentes en la superficie de la silicona e iniciar así la copolimerización.

Purificación: Una vez alcanzado el tiempo de copolimerización se retiraron las ampollas del baño caliente e inmediatamente se introdujeron en agua fría para detener la reacción. Se abrieron las ampollas y las películas modificadas se colocaron en recipientes de vidrio que contenían etanol, se dejaron en agitación por 24 h cambiando tres veces el solvente, después de las 24 h se extrajeron con agua desionizada y se secaron bajo temperatura ambiente a vacío hasta llegar a peso constante; por otra parte, el polímero no injertado se vació en un vial, se redisolvió con la mínima cantidad de metanol y se le agregó agente precipitante del polímero aproximadamente 5 veces mayor al volumen de la mezcla de reacción, (éter etílico para los POEGMA's y copolímeros, y agua desionizada para el PHEMA), después de varios minutos de agitación y posterior reposo, se decantó el sobrenadante. Se repitieron los pasos anteriores por dos ocasiones más. Se concentró el producto por evaporación rotatoria con vacío a 45 °C. Una vez seco el producto, se caracterizó por GPC para determinar el peso molecular y la dispersidad de pesos moleculares.

4.6. Técnicas de caracterización.

En este trabajo se utilizaron diferentes técnicas para caracterizar los homopolímeros y copolímeros a injertar, del mismo modo se analizaron las películas de silicona sin modificar y modificadas con dichos injertos.

4.6.1. Espectrofotometría de infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR).

Se utilizó un espectrofotómetro FT-IR/FT-NIR, Spectrum 400, Perkin Elmer en modalidad de reflectancia total atenuada (ATR). Con esta técnica cualitativa se detectaron las señales principales de los grupos funcionales de los polímeros sintetizados. El disolvente utilizado fue metanol. Para cada muestra se realizaron 8 barridos en un intervalo de 4000-650 cm^{-1} .

4.6.2. Espectrometría de masas.

El equipo utilizado para obtener el patrón de fragmentación de los diferentes CTA's fue un espectrómetro de masas Agilent Technologies 5975C de 70 eV. Se realizaron análisis por inserción directa.

4.6.3. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

El equipo utilizado es un RMN Bunker Avance III HD de 400 MHz. Se realizó el análisis de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C a los CTA's y resonancia magnética nuclear de ^1H a los polímeros sintetizados. Con esta técnica cuantitativa se comprobó la obtención de los productos de las diferentes reacciones llevadas a cabo. Se utilizó como disolvente el CDCl_3 y DMSO-d_6 con 0.03% de TMS.

4.6.4. Cromatografía de permeación en gel (GPC).

Este método fue utilizado para obtener el peso molecular y la dispersidad de los pesos moleculares de los homopolímeros.

Uno de los equipos utilizados fue un GPC marca Waters, y las condiciones utilizadas fueron las siguientes:

Eluyente: MeOH + TEA 1% V:V, filtrado con membranas de Nylon de 0.02 μm de diámetro de poro.

Temperatura: 35 °C

Tiempo de elución: 85 min.

Concentración de solución: 20 mg/mL.

Volumen inyectado: 50 μL .

4.6.5. Análisis termogravimético (TGA).

Se determinó la estabilidad térmica de los polímeros sintetizados, así como de las películas de hule de silicona modificadas y sin modificar, por medio de TGA. Se colocaron aproximadamente 5 mg de muestra en charolas de Platino de alta temperatura. Método de análisis: flujo de nitrógeno de 50 mL/min, rampa de 20 °C/min, temperatura de análisis en el intervalo de 20-600 °C para los polímeros libres y de 20-800 °C para las películas de silicona.

4.6.6. Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Por medio del análisis DSC se detectaron las transiciones térmicas de los materiales, como la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m). Se realizaron dos ciclos de calentamiento, el primero se llevó a cabo para eliminar la historia térmica del material. El primer ciclo para las películas de silicona consistió en equilibrar a -85 °C, mantenerlo a esa temperatura por 5 min, modular +/- 1 °C cada 60 segundos y calentar a una velocidad de 5 °C/min hasta 100 °C; esta temperatura máxima favorece la eliminación de la historia térmica sin comprometer la estabilidad de los injertos. El método de análisis se realizó a muestras secas en un ambiente de nitrógeno seco a un flujo de 60 mL/min, una velocidad de calentamiento de 5 °C/min y una rampa de calentamiento de -85 a 150 °C, utilizando el método modulado para la silicona; una rampa de calentamiento de -85 a 110 °C para los polímeros sintetizados.

4.6.7. Turbidimetría.

Se realizaron estudios de transición de fase por análisis turbidez utilizando un colorímetro portátil DR/890, (HACH). Se tomaron 20 mg de las muestras a estudiar y se disolvieron en 10 mL de agua desionizada. Las mediciones se llevan a cabo acondicionando una

plancha con agitador magnético y regulando la temperatura manualmente en un intervalo de temperatura de 12 a 72 °C. El incremento de temperatura y la medición se realizó manualmente cada 0.5 °C.

4.6.8. Microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de rayos x de energía dispersa (SEM-EDS).

Por esta técnica de microscopía se observó el espesor de los injertos obtenidos sobre las películas de hule de silicona. Las muestras se cortaron en rectángulos de 1 x 0.5 cm, las cuales se secaron a vacío por 3 h, posteriormente se sumergieron por unos segundos en nitrógeno líquido, al ser retiradas del nitrógeno inmediatamente se doblaron para realizar un corte transversal a la muestra.

Antes del análisis, todas las muestras se recubrieron por pulverización catódica con plata (99.999%) a 16 mA durante 4 min utilizando un recubridor de pulverización catódica SPI-MODULE. El espesor teórico del recubrimiento fue de 200 Å, según la información técnica del fabricante.

La presencia de injertos en la superficie de las películas SR se observó semicuantitativamente mediante espectroscopia de rayos X de dispersión de energía (EDS), mediante el mapeo de mediciones en secciones transversales utilizando un Bruker XFlash 4010 (Berlín, Alemania).

4.6.9. Perfilometría óptica.

El análisis se realizó en muestras secas y muestras previamente humectadas con agua destilada. Los parámetros de textura superficial 3D se analizaron de acuerdo con la ISO25178/ altura. Los parámetros de adquisición para todos los análisis son los siguientes:

Topografía: 1360 x 1024 px

Área: 877.20 x 660.48 μm

Objetivo: EPI 20X v35

Tamaño de píxel: 064 μm/píxel

4.6.10. Interacción polímero-agua.

Se realizaron mediciones de ángulo de contacto utilizando un equipo drop shape analyzer Kruss DSA 100 apparatus (Matthews NC, USA). Se depositaron a temperatura ambiente gotas de agua bidestilada sobre la superficie de las películas de hule de silicona, y se midió el ángulo formado de la gota a los 10 s y al minuto de contacto. Los estudios se realizaron por triplicado.

Por otra parte, la absorción de agua al equilibrio se utilizó para determinar el porcentaje de hinchamiento de las películas de silicona modificadas y del injerto obtenido sobre estas películas. Se realizaron mediciones por triplicado, para ello se recortaron en forma de cuadrados de 1 cm de lado y se pesaron en seco para obtener el peso de las películas modificadas, con el cual se calculó el peso del injerto.

Posteriormente se colocaron de forma individual en viales con 5 mL de agua, donde se dejaron equilibrar durante 21 días a 25 °C. Las muestras hinchadas se pesaron, secando el exceso de agua con papel filtro, al peso obtenido de las películas húmedas se les restó el peso en seco correspondiente, para obtener la cantidad de agua absorbida por las películas modificadas y la cantidad absorbida por el injerto. El porcentaje de hinchamiento de las siliconas modificadas se calculó de acuerdo con la Ecuación 3 (ver sección 4.5), mientras que el porcentaje de hinchamiento del injerto se calculó con la Ecuación 6,

$$\text{Hinchamiento del injerto (\%)} = \frac{W_h - W_s}{W_i} \times 100\% \quad (6)$$

donde W_h es el peso de la muestra hinchada, W_s es el peso de la muestra seca, y W_i es el peso del injerto de la muestra, estimado con respecto al porcentaje en peso de injerto calculado en relación con la silicona original.

Del mismo modo, se realizó un estudio de hinchamiento contra temperatura siguiendo el mismo procedimiento de hinchamiento, en este caso se controló la temperatura de 20 a 50 °C en intervalos de 1 a 2 °C. Para realizar las mediciones de hinchamiento en cada punto, las muestras se dejaron estabilizar bajo la temperatura determinada por un mínimo de 12 horas. Los ensayos se llevaron a cabo por duplicado.

4.6.11. Análisis mecánico-dinámico (DMA).

Esta técnica se usó para determinar el efecto que ocasiona la modificación de las películas de siliconas sobre las propiedades mecánicas originales, mediante ensayos de tensión dinámicos en seco y estáticos en húmedo. Se realizaron mediciones por duplicado, para ello se cortaron en rectángulos de aproximadamente 3 x 0.5 cm.

En los ensayos dinámicos se utilizó el modo de multifrecuencia, manteniendo la frecuencia constante de 1 Hz bajo una rampa de temperatura de 5.00 °C/min hasta 100 °C, con una fuerza de precarga de 0.1 N y una amplitud de 15 µm. Se analizó el módulo de almacenamiento (E'), el módulo de pérdidas (E'') y la tangente δ . Los ensayos estáticos de esfuerzo-deformación a 25 °C se realizaron bajo una rampa de fuerza de 1 N/min hasta 18 N.

4.6.12. Pruebas biológicas.

Se realizaron estudios biológicos para evaluar la citocompatibilidad y hemocompatibilidad de las películas de hule de siliconas modificadas en comparación con el hule de silicona comercial. Todas las muestras a estudiar se lavaron en etanol y se dejaron hinchar en solución salina tamponada estéril con fosfato de Dulbecco (DPBS) a pH fisiológico (pH 7.4) a temperatura ambiente por 48h.

4.6.12.1 Citocompatibilidad.

Los estudios de citocompatibilidad *in-vitro* se llevaron a cabo en líneas celulares BALB 3T3 ATCC-CCL163 de fibroblastos de ratón. Como primer paso se realizó un cultivo celular, para ello se descongelaron los fibroblastos que se encontraban a -80 °C introduciendo el criotubo en agua destilada a 37 °C; los fibroblastos descongelados se vertieron en una caja Petri con cuidado utilizando una micropipeta, se agregaron 10 mL de medio DMEM F12 Ham suplementado y se colocaron por 24 h en la incubadora a 37 °C, con 5% de CO₂ y una atmósfera de 95% de humedad.

Posteriormente se agregó 1 mL de tripsina-EDTA para desprender las células, se incubaron a 37 °C con 5% de CO₂ y una atmósfera de 95% de humedad durante 5 min, comprobando el desprendimiento celular con ayuda de un microscopio óptico. Para neutralizar la reacción provocada por la tripsina-EDTA una vez que las células se han desprendido, se

agregó medio de cultivo a 4 veces el volumen que se tenía de tripsina-EDTA, se centrifugaron las células, se descartó el sobrenadante y se resuspendieron en medio de cultivo fresco. Se realizó el conteo celular con ayuda de un Coulter. Una vez tenida la cantidad de células contabilizadas se utilizó la Ecuación (7) para determinar la concentración celular de la suspensión.

$$\frac{\text{Células}}{\text{mL}} = (\text{Número de células contadas}) * (\text{Factor de dilución}) * \left(\frac{1}{\text{factor de volumen}} \right) * (1000) \quad (7)$$

Se realizó un subcultivo celular en una placa de 96 pocillos de fondo claro, se agregaron 200 μL /pocillo de la suspensión celular (2×10^5 células/mL) en DMEM F12 Ham suplementado, encubando durante 24 h a 37 °C con 5% de CO_2 y una atmósfera de 95% de humedad. Transcurrido el tiempo de incubación se colocó dentro de cada pocillo una muestra de 3 x 3 mm de hule de silicona modificada y sin modificar previamente hinchada en DPBS y esterilizada por autoclave (121 °C por 30 min); la placa de 96 pocillos se colocó en la incubadora (37 °C con 5% de CO_2 y una atmósfera de 95% de humedad) por 24 y 48 h. Transcurrido el tiempo de incubación se retiraron las muestras de hule de silicona de cada pocillo y se procedió a realizar los estudios de citocompatibilidad. Todo el proceso de manejo celular es llevado a cabo en campanas de flujo laminar, para evitar cualquier tipo de contaminación externa.

Se realizaron los ensayos colorimétricos LDH para evaluación de la integridad de la membrana celular y WST-1 para la evaluación de proliferación celular. Los ensayos se llevaron a cabo por cuadruplicado, se tomó como referencia la película de SR comercial.

En los ensayos LDH se preparó la solución de detección de citotoxicidad de acuerdo a las recomendaciones del protocolo del Kit de detección de citotoxicidad (LDH): Se agregó 1 mL de agua destilada a la mezcla catalizadora (Diaforasa / NAD^+) y se agitó por 10 min. Se tomaron 250 μL del catalizador y se le agregaron 11.25 mL de la solución colorante (INT y lactato de sodio).

En una placa de 96 pocillos, se agregaron 100 μL /pocillo del medio celular encubado por 24 h en contacto con las muestras, enseguida se agregaron 100 μL /pocillo de la solución de detección de LDH preparada anteriormente, la placa se incubó por 30 min a 37 °C con 5% de CO_2 y una atmósfera de 95% de humedad. Transcurrido el tiempo de incubación se procedió a

realizar la lectura de la absorbancia a 490 nm utilizando un lector de placas ELISA (lector de microplacas Bio-RAD 680). El porcentaje de citotoxicidad se determinó utilizando la Ecuación 8. Como control negativo (C⁻) se utilizó el medio celular del ensayo sin muestra de polímero, como control positivo (C⁺) se utilizó 100 µL de una solución comercial de lisis celular que contenía Tritón X-100.

$$\text{Citotoxicidad (\%)} = \left(\frac{\text{Abs}_{\text{muestra}} - \text{Abs}_{\text{C}^-}}{\text{Abs}_{\text{C}^+} - \text{Abs}_{\text{C}^-}} \right) \times 100 \quad (8)$$

En los ensayos WST-1, además de retirar la muestra que se encontraba en cada pocillo, también se retiró el medio de cultivo celular de la placa de 96 pocillos; posteriormente, se reemplazó con 150 µL/pocillo de medio de cultivo nuevo, se añadieron 15 µL/pocillo del reactivo WST-1 y se colocó la placa en la incubadora a 37 °C con 5% de CO₂ y una atmósfera de 95% de humedad por 2 h. Transcurrido el tiempo de incubación se procedió a realizar la lectura de absorbancia a 490 nm utilizando un lector de placas ELISA (lector de microplacas Bio-RAD 680). El porcentaje de viabilidad celular se determinó utilizando la Ecuación 9. Como control (C) se utilizó el medio celular sin muestra de polímero con el reactivo WST-1. Los estudios se realizaron a las 24 y 48 h de incubación.

$$\text{Viabilidad celular (\%)} = \left(\frac{\text{Abs}_{\text{muestra}}}{\text{Abs}_{\text{Control}}} \right) \times 100 \quad (9)$$

4.6.12.2. Hemocompatibilidad.

Para evaluar la hemocompatibilidad de las películas de hule de silicona modificadas se realizaron tres pruebas diferentes, en donde se evaluó el porcentaje de hemólisis (desintegración de eritrocitos, esto provoca la liberación de hemoglobina), y la capacidad de formación de trombos de las películas de hule de siliconas modificadas en comparación con la silicona comercial.

4.6.12.2.1 Hemólisis.

Primeramente, dentro de un matraz aforado de 500 mL se preparó una solución de NaCl al 0.9% (4.5 g, 0.077 mol). En un frasco de 150 mL se añadió 145 mL de la solución de NaCl,

enseguida se agregó con la ayuda de una pipeta y con cuidado 5 mL de sangre humana fresca, procedente del Centro Gallego de Transfusión de Sangre; para evitar la ruptura de los eritrocitos, se colocó la punta de la pipeta en la solución de NaCl, la mezcla se homogenizó manualmente y con mucho cuidado de no romper los eritrocitos.

Por otra parte, muestras de 5 x 5 mm previamente hinchadas en DPBS se colocaron dentro de tubos de microcentrífuga, se adicionó con cuidado 1 mL de la mezcla de sangre con NaCl y se procedió a incubar los tubos a 37 °C con 100 rpm durante 1 h. Transcurrido el tiempo de incubación los tubos se centrifugaron a 10000 g durante 10 min. Posteriormente, del sobrenadante de cada muestra se tomaron 150 µL, los cuales se depositaron en una placa de 96 pocillos de fondo claro. La actividad hemolítica fue calculada en función de la liberación de hemoglobina, la cual fue medida con un lector de placas (FLUOstar Optima, BMG Labtech) a 524 nm (longitud de onda de absorción máxima que presenta la hemoglobina). Cada ensayo se llevó a cabo por triplicado. El porcentaje de hemólisis se calculó con la Ecuación 10. Como control negativo (C⁻) se utilizó la mezcla de sangre con NaCl y 100 µL DPBS 1X, como control positivo (C⁺) se utilizó 100 µL de una solución de Tritón X-100 al 4%.

$$\text{Hemólisis (\%)} = \left(\frac{\text{Abs}_{\text{muestra}} - \text{Abs}_{\text{C}^-}}{\text{Abs}_{\text{C}^+} - \text{Abs}_{\text{C}^-}} \right) \times 100 \quad (9)$$

4.6.12.2.2 Trombogenicidad.

Los estudios de formación de trombos se llevaron a cabo mediante el método cinético *in vitro* reportado por Imai y Nose.⁶⁸ Muestras de 1 x 0.5 cm previamente hinchadas en DPBS se colocaron dentro de placas de 6 pocillos, sobre cada muestra se agregó una gota de 25 µL de sangre humana fresca procedente del Centro Gallego de Transfusión de Sangre. Posteriormente, se adicionaron 2.5 µL de cloruro de calcio 0.1 M para iniciar la reacción, y se incubaron por 30 min a 37 °C. Después del tiempo de incubación se adicionaron 250 µL de agua milli-Q para detener la reacción y se dejó reposar por un tiempo corto no mayor a 10 min. El trombo formado se removió con una espátula y se fijó agregando 1 mL de solución de formaldehído al 37%. Transcurridos 5 min el trombo fijado se secó a temperatura ambiente con vacío y se pesó una balanza analítica digital. Los valores reportados corresponden al porcentaje en masa de trombo con respecto al control positivo (vidrio). Cada ensayo se llevó a cabo por triplicado.

4.6.12.3. Absorción de proteínas.

Para el estudio de adsorción de proteínas plasmáticas se utilizó albúmina sérica bovina (BSA, por sus siglas en inglés) (67 kDa) y fibrinógeno humano (340 kDa). Para la determinación de la cantidad adsorbida se aplicó el ensayo de tinción “amido blanco”, que consiste en la formación de un complejo entre los grupos amino libres de las proteínas y naftol. Este método proporciona valores relativos, por lo que se requirió obtener una cuantificación mediante una curva de calibración, calculada a concentraciones conocidas de diluciones de proteínas, midiendo la absorbancia a 280 nm.

Enseguida, dentro de matraces de 100 mL se prepararon las siguientes tres disoluciones: *disolución de lavado* (metanol:agua:ácido acético glacial, 90:8:2 V/V), *disolución de tinción* (metanol:agua:ácido acético glacial, 45:45:10 V/V y 100 mg de naftol negro-azul), y *disolución eluyente* (50% V/V de etanol y 50% V/V de una solución acuosa de NaOH (50 mM) con EDTA (0.1 mM)). Además, dentro de matraces aforados de 25 mL se prepararon diluciones en DPBS (pH 7.4) de BSA y fibrinógeno a concentraciones fisiológicas ([BSA]=30 mg/mL, [fibrinógeno]=3 mg/mL).

Posteriormente, muestras de 5 x 5 mm previamente hidratadas en DPBS se colocaron dentro de tubos de microcentrífuga Eppendorf Protein LoBind de 1.5 mL, se adicionó 200 µL de la disolución de proteína (BSA 30 mg/mL o fibrinógeno 3 mg/mL), y se encubaron a 37 °C durante 1 h. Finalizado el proceso de incubación, la disolución de proteínas se desechó y se enjuagaron 2 veces las muestras con agua milli-Q; subsecuentemente, a cada muestra se le adicionó 150 µL de la disolución de tinción y se dejó en reposo por 3 min, enseguida se realizaron dos lavados con agua, otros 2 lavados con la disolución de lavado y una vez más con agua. Como siguiente paso se adicionaron 150 µL de la disolución de eluyente y se colocaron los tubos a 37 °C bajo agitación por 30 min a 300 rpm en una plancha agitadora. Finalmente, se tomaron 100 µL de cada muestra y se transfirieron a una placa de 96 pocillos. La cantidad de proteína absorbida se determinó espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 595 nm en el lector de placas (FLUOstar OPTIMA, BMG Labtech), y utilizando una curva de calibración en la que se utilizaron membranas de nitrocelulosa (5 x 5 mm) como control positivo (asumiendo que absorbe un 100%). Los ensayos se realizaron por duplicado para cada muestra.

Por último, se determinó la cantidad de proteína absorbida por unidad de área, expresando los resultados en $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

4.7. Cargado de agentes antibacterianos.

Se probaron diferentes tipos de agentes antibacterianos para evaluar la eficiencia de cargado en las películas de hule de silicona modificadas. Las metodologías de cargado se describen a continuación.

4.7.1. Fármacos hidrófilos

Se probaron 2 diferentes fármacos de tamaño molecular diferente (ceftriaxona sódica y clorhidrato de vancomicina). Para ello, primeramente, se realizaron 3 curvas de calibración a concentraciones conocidas de los diferentes agentes antibacterianos utilizando espectroscopía UV-vis, y se realizó la validación de la ecuación para determinar la concentración de cada agente antibacteriano estudiado.

Enseguida, dentro de matraces aforados a 200 mL se prepararon las soluciones de cargado. La solución de ceftriaxona (0.03 mg/mL) y la solución de vancomicina (0.4 mg/mL) se realizaron en medio acuoso.

Posteriormente, las películas de hule de silicona modificadas y sin modificar, se cortaron en piezas de 2 x 0.5 cm (140 a 180 mg), cada pieza se sumergió en viales que contenían 10 mL de la solución de agente antibacteriano a cargar, a 20 °C con agitación y protegiendo los viales de la luz, por un tiempo mínimo de 24 h. La cantidad de agente antibacteriano cargado fue determinada espectrofotométricamente (UV-vis), utilizando las longitudes de onda de 240 y 280 nm correspondientes a la banda de absorción característica de la ceftriaxona y vancomicina, respectivamente. Finalmente, las piezas cargadas fueron secadas a 40 °C al vacío y almacenadas a 5 °C en contenedores de plástico selladas. Los estudios se realizaron por duplicado.

Para evaluar la carga de ceftriaxona y vancomicina se tomaron 3 mL de la solución de cargado y se analizó la absorbancia a las 24, 48, 72, 96 y 168 h, realizando un comparativo con la solución de cargado sin muestra de hule de silicona, utilizada como control.

4.7.2. Curcumina

Se realizó una curva de calibración a concentraciones conocidas de curcumina, previo al cargado de esta en las películas de hule de silicona, utilizando espectroscopía UV-vis con lectura a de longitud de onda a los 427 nm.

Enseguida, dentro de un matraz aforado de 200 mL se preparó la solución de cargado de curcumina (1 mg/mL) en medio de etanol. Posteriormente, las películas de hule de silicona modificadas y sin modificar, se cortaron en piezas de 2 x 0.5 cm (140 a 180 mg), cada pieza se sumergió en viales que contenían 10 mL de la solución de agente antibacteriano a cargar, a 20 °C con agitación por un tiempo de 24 h, protegiendo los viales de la luz. La cantidad de curcumina cargada fue determinada espectrofotométricamente (UV-vis), utilizando la longitud de onda de 427 nm correspondientes a la banda de absorción característica de la curcumina. Finalmente, las piezas cargadas fueron secadas a 40 °C al vacío y almacenadas a 5 °C en contenedores de plástico selladas. Los estudios se realizaron por duplicado.

Para estimar la carga de curcumina, se cortaron piezas de 1x1 cm de las películas modificadas cargadas con curcumina, estas piezas se colocaron dentro de viales que contenían 5 mL de etanol, se dejaron en agitación por 48 h y se procedió a realizar la medición de la absorbancia a 427 mn.

4.8. Pruebas microbiológicas.

Las cepas empleadas para realizar los ensayos microbiológicos fueron *Staphylococcus aureus* ATCC25923 y *Escherichia coli* ATCC25922. La actividad antibacteriana de las películas cargadas con curcumina se evaluó por dos ensayos *in-vitro*: ensayos de sencidisco con muestras secas y húmedas y ensayos de dilución en caldo. Para cada ensayo se tomaron muestras de las películas cargadas con dimensiones de 0.5 x 0.5 cm.

En los ensayos de sensidisco, las muestras secas e hinchadas en DPBS por 24 h, se colocaron dentro de cajas Petri que contenían el medio de cultivo bacteriano de agar Mueller-Hinton OXOID, el cual había sido inoculado con *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Las muestras en los medios de cultivo fueron incubadas a 37 °C con 5% de CO₂ y una atmósfera de 95% de humedad durante 24 h. Este proceso también fue aplicado a los polímeros sin fármaco, y a la película de hule de silicona sin modificar. La prueba se realizó colocando cada muestra y

su doble dentro de la misma caja Petri. Después de la incubación, se examinó el alrededor de las muestras para identificar zonas de inhibición bacteriana.

En los ensayos de dilución en caldo, se agregaron dentro de tubos de ensayo 2 mL de solución de cultivo agar TSC, enseguida se añadieron 20 μ L de solución bacteriana (4×10^6 UFC/mL), y las muestras secas se colocaron dentro de cada tubo. Posteriormente los tubos se incubaron a 37 °C por 6 h con agitación. Finalizado el tiempo de incubación, se tomó 1 mL de la disolución de cada muestra para realizar la lectura de la absorbancia a 600 nm, utilizando un biofotómetro Eppendorf. Como control positivo se utilizó la disolución bacteriana incubada sin muestra. Los estudios se hicieron por duplicado.

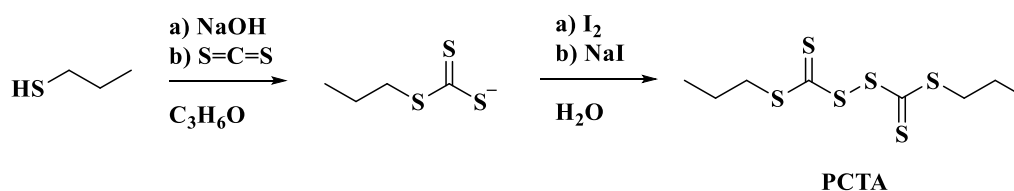
La adherencia bacteriana también fue analizada con los ensayos en dilución en caldo. En este estudio se utilizó una disolución de cultivo de la bacteria *Staphylococcus aureus* en agar TSC (4×10^6 UFC/mL). Las películas cargadas con curcumina se colocaron dentro de tubos de ensayo, a cada tubo se le agregaron 2 mL de la suspensión bacteriana, posteriormente se incubaron a 37 °C por 24 h con agitación. Transcurrido el tiempo de incubación, la disolución bacteriana se desechó y las muestras se lavaron tres veces con PBS pH 7.4 estéril. Posteriormente, cada muestra se colocó en 2 mL de DPBS y se sonicaron con un Branson Sonifier 250 durante 30 s, para desprender las bacterias adheridas a las películas. Enseguida, se preparó una disolución del sobrenadante sonificado 1 a 10 (4.5 mL de PBS pH7.4 con 0.5 mL de disolución sonicada). Finalmente, se tomaron 100 μ L de cada disolución y con un asa estéril se esparcieron dentro de placas de sembrado que contenía el medio de agar de Mueller-Hinton OXOID. Los ensayos se realizaron por duplicado. El recuento de UFC se realizó después de la incubación por 24 h a 37 °C.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).

En la obtención de este producto se utilizó una metodología similar a la reportada por Yildirim et al.⁶⁷ El producto resultante fue un líquido viscoso tipo aceite de color rojo, el cual al diluirlo tomó una coloración amarilla. El rendimiento en mol obtenido fue del 90%. La metodología empleada se muestra en el Esquema 10.

Al tratarse de una sustancia simétrica, en el espectro de RMN-¹H se identifican solo 3 señales que representan los tres tipos de hidrógenos del compuesto. La integración de las mismas fue un complemento para su caracterización. Los espectros correspondientes a los análisis de RMN-¹H, RMN-¹³C y de EM, se encuentran en los Anexos 1.

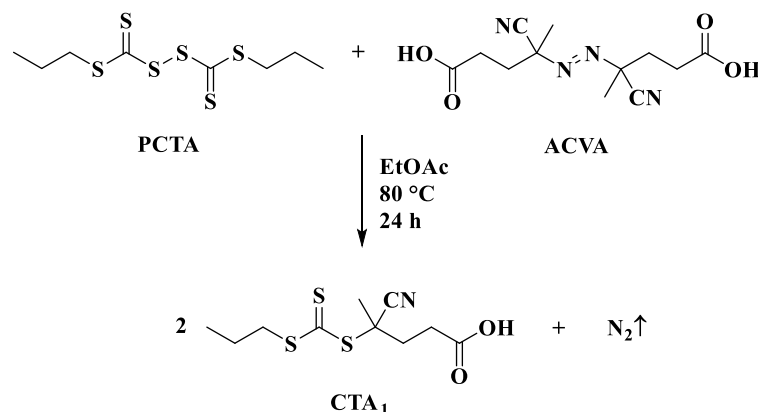


Esquema 10. Síntesis de disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).

5.2 Síntesis de agente RAFT ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).

El objetivo de sintetizar el CTA₁ fue utilizarlo para obtener homopolímeros de manera controlada. Se trata de un tritiocarbonato con grupo carboxilo terminal que ofrece la ventaja de tener un CTA funcionalizado para aplicaciones posteriores. Como se puede observar en el Esquema 11, para la obtención de este CTA fue necesario la síntesis de un precursor requerido en la reacción, el disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).

El producto resultante fue un líquido viscoso anaranjado, que al congelar por 24 h se volvió una cera anaranjada. El rendimiento en mol obtenido fue del 55%. Los espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C y EM correspondientes se encuentra en los Anexos 2.



Esquema 11. Síntesis de ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).

El compuesto se caracterizó por FT-IR, en la Figura 23 se presenta el espectro obtenido, donde se pueden apreciar las bandas características: Una banda ancha entre 3,500-2,500 cm⁻¹, que corresponde al enlace H-O del grupo ácido, la cual se solapa con la banda de estiramiento del enlace C-H alifático a 2,932 cm⁻¹; una banda débil a 2,234 cm⁻¹ correspondiente al triple enlace del grupo ciano C≡N; una banda fuerte a 1,707 cm⁻¹ correspondiente al enlace C=O del grupo ácido; y una banda media de flexión a 1,064 cm⁻¹ correspondiente al enlace C=S.

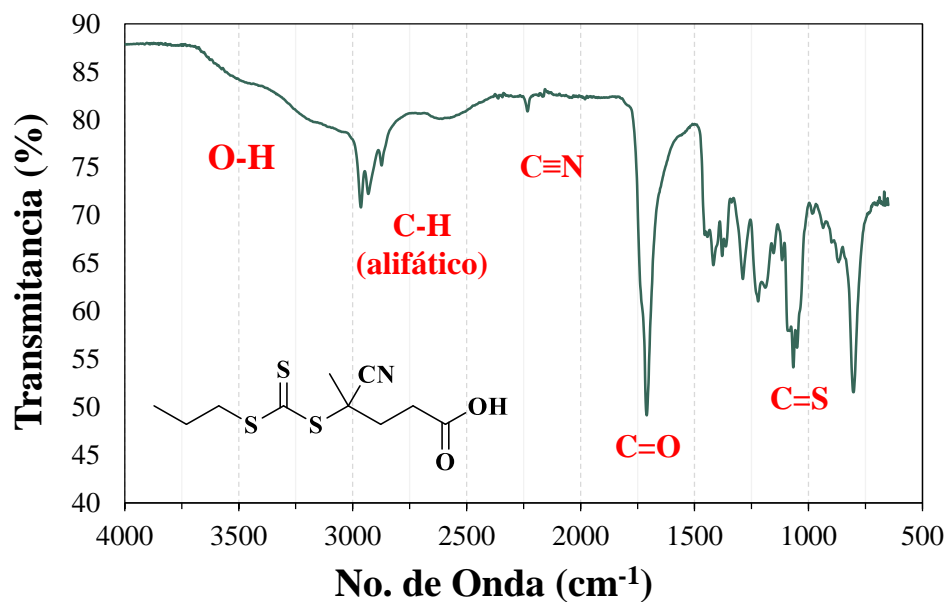
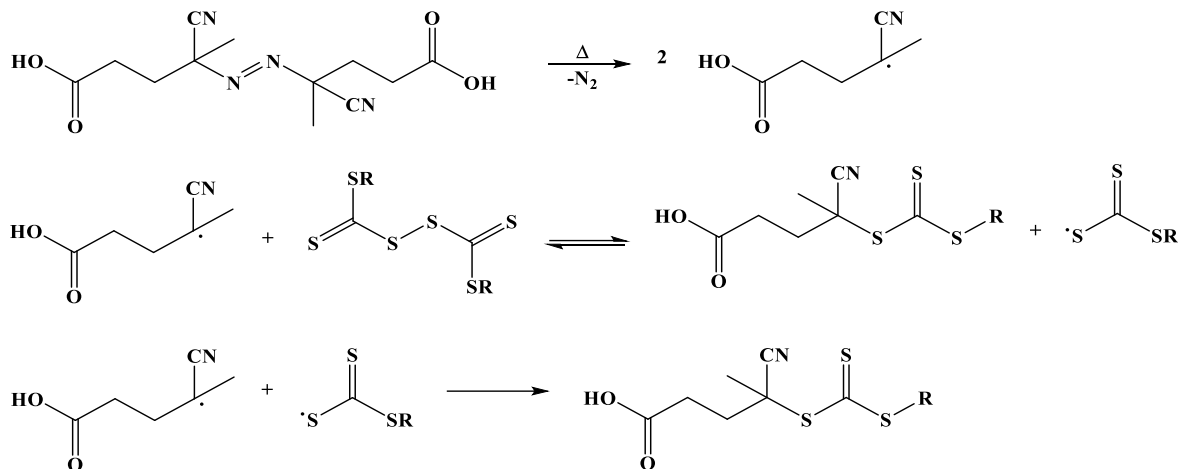


Figura 23. Espectro de FT-IR para el CTA₁.

En general la reacción que se llevó a cabo es muy simple, ya que se trata de una reacción radicalica de un solo paso con compuestos diazo (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis general de un CTA tritocarbonato derivado de un compuesto diazo.

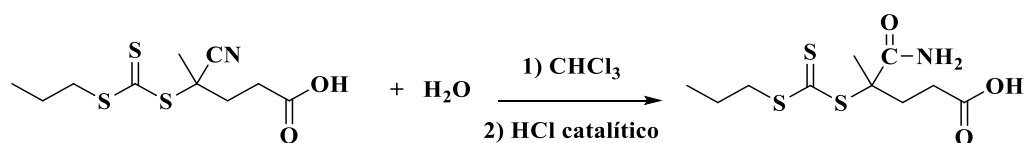
5.3 Síntesis de ácido 5-amino-4-metil-5-oxo-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂).

El producto resultante fueron cristales amarillos. El rendimiento en mol obtenido fue del 38%. La metodología que se utilizó se muestra en el Esquema 13, el tipo de reacción que se llevó a cabo es conocida como hidrólisis parcial de nitrilos, en este caso fue catalizada con HCl.^{69,70} El mecanismo comienza con la protonación del nitrilo seguida del ataque nucleófilo del agua, después de la pérdida de un protón se produce la tautomería que da la amida. Los espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, FT-IR y EM correspondientes se muestran en los Anexos 3.

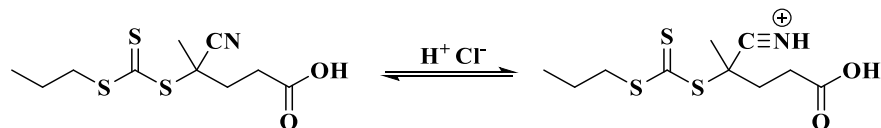
5.4 Estudios preliminares para la síntesis de homopolímeros.

5.4.1 Caracterización de monómeros.

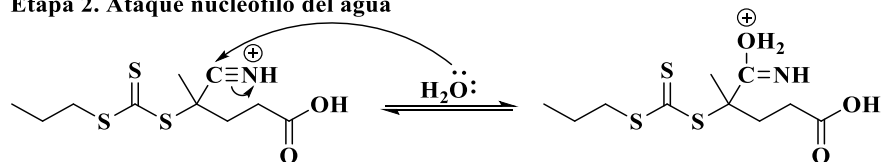
Una vez purificados los monómeros de OEGMA₂, OEGMA₅ y HEMA, se caracterizaron por RMN-¹H, para de esta manera garantizar su pureza. En los espectros se encuentran varios tipos de hidrógenos semejantes al ser metacrilatos, de los cuales es importante identificar las señales a 6.1 y 5.5 ppm ya que representan al grupo vinilo, el cual desaparece en la polimerización. Los espectros se encuentran en los Anexos 4.



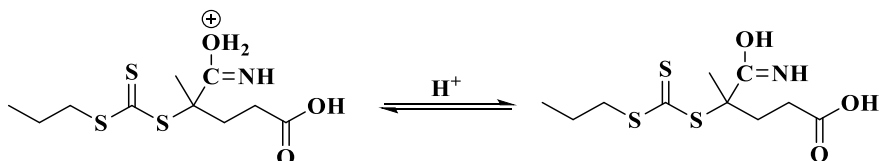
Etapa 1. Protonación del nitrilo



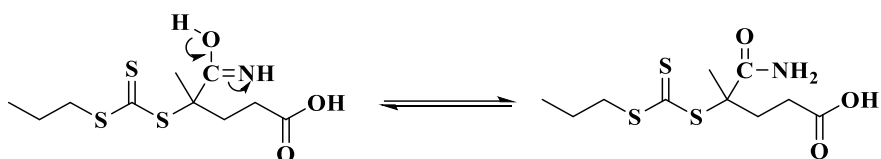
Etapa 2. Ataque nucleófilo del agua



Etapa 3. Desprotonación del agua



Etapa 4. Tautomería

Esquema 13. Síntesis de CTA₂ mediante hidrólisis parcial del nitrilo del CTA₁.

5.4.2. Síntesis de polímeros partiendo de tres monómeros diferentes variando CTA.

Se llevaron a cabo polimerizaciones comparativas para tres diferentes monómeros (HEMA, OEGMA₂ y OEGMA₅), empleando polimerización radicalica convencional y polimerización radicalica con agente controlador RAFT. En esta última se compararon tres CTA's del tipo tritio carbonato con ácido carboxílico terminal. La estructura de los diferentes CTA's y monómeros utilizados se presentan en la Figura 24. En el Esquema 14 se muestra la ruta general de polimerización para dichos monómeros. El peso molecular teórico ($M_n \text{ calc}$) se calculó con la Ecuación 1. El peso molecular objetivo fue de ~10,000 g/mol.

Antes de purificar las muestras, se tomó una muestra en crudo de 1 mL para determinar el porcentaje de conversión mediante RMN- ^1H , calculado con la Ecuación 2. Los espectros se muestran en los Anexos 4. Además, se caracterizaron por GPC para determinar el peso molecular y su dispersidad, los resultados se muestran en la Tabla 17.

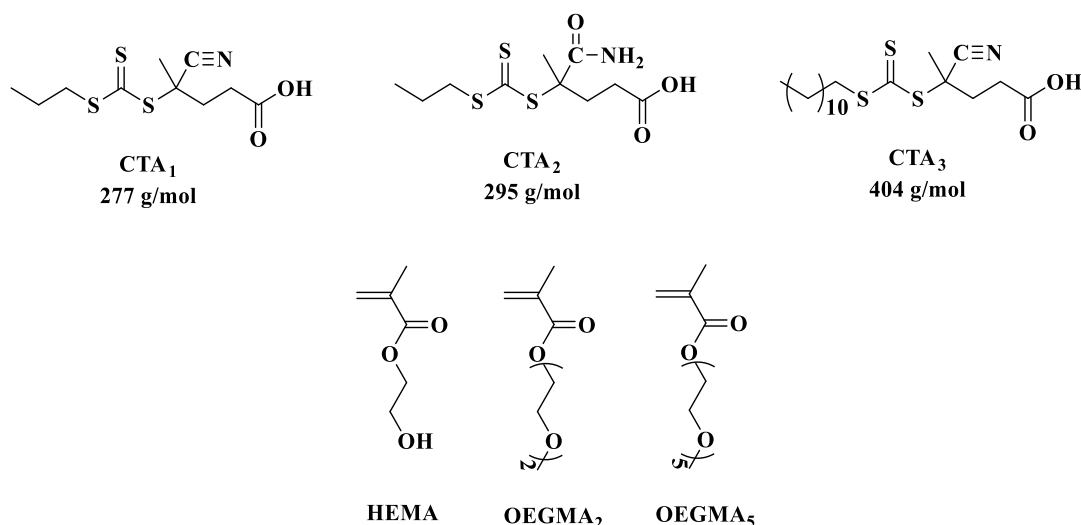
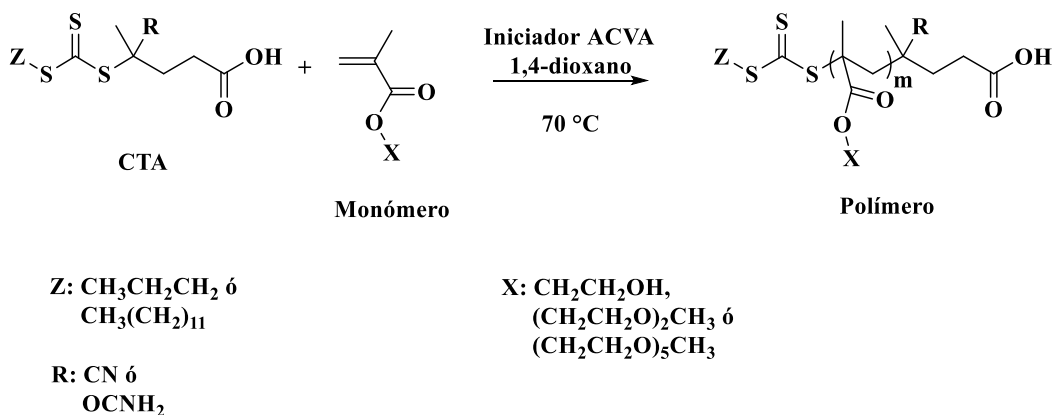


Figura 24. Estructura de los agentes de transferencia de cadena (CTA) y monómeros utilizados.



Esquema 14. Síntesis de homopolímeros por polimerización RAFT.

Comparando la polimerización radicalica convencional con la polimerización controlada por un CTA para los tres diferentes monómeros, se observa claramente el control de la polimerización por parte de los tres CTA utilizados, en cuanto al peso molecular éste disminuyó significativamente, así como la dispersidad de pesos moleculares \mathcal{D} . En el caso del polímero de

HEMA obtenido por polimerización radicalica convencional, no fue posible su caracterización debido a que bajo estas condiciones de reacción el producto obtenido fue un gel entrecruzado, el cual no fue posible disolver para analizar; sin embargo, al utilizar un agente controlador los polímeros obtenidos mostraron ser de un peso molecular menor, aunque en el análisis por GPC se observaron tres picos cercanos, lo que sugiere que dicho entrecruzamiento puede darse aún empleando los dos CTA's utilizados, quizá debido a las posibles reacciones de transferencia al solvente u otras reacciones laterales. En la Figura 25 se muestran los cromatogramas obtenidos por GPC para los distintos polímeros sintetizados.

Tabla 17. Tabla comparativa de la variación del CTA en las polimerizaciones de OEGMA₂, OEGMA₅ y HEMA. Polimerizaciones en solución en 1,4-dioxano a 70 °C por 4 h; el peso molecular objetivo fue ~10,000 g/mol.

Muestra	[M]:[CTA]:[I] ^a	% Conversión RMN- ¹ H ^b	M _n (g/mol) Calculado ^c	M _n (g/mol) GPC ^d	D ^d
POEGMA₂ (PD)	300:0:1	95	n.c*	57,770	2.49
PD_CTA ₁	300:5:1	83	9,639	15,310	1.23
PD_CTA ₂	300:5:1	84	9,770	25,130	1.08
PD_CTA ₃	300:5:1	94	11,020	25,290	1.12
POEGMA₅ (PP)	200:0:1	80	n.c*	74,790	2.20
PP300_CTA ₁	200:5:1	49	6,157	20,170	1.19
PP300_CTA ₂	200:5:1	75	9,295	25,500	1.27
PP300_CTA ₃	200:5:1	62	7,844	19,350	1.20
PHEMA (PH)	200:0:1	n.c*	n.c*	n.c*	n.c*
PH_CTA ₁	400:5:1	73	7,869	24,500	1.24
PH_CTA ₃	400:5:1	85	9,244	21,800	1.35
PH2_CTA ₁	800:10:1	84	9,013	10,090	2.09
PH2_CTA ₃	800:10:1	84	9,140	7,115	1.95
PH_CTA ₂	800:5:1	71	15,080	27,940	1.12

^a [M]= 20% V/V para las polimerizaciones de OEGMA₂, [M]= 15% V/V para las polimerizaciones de OEGMA₅ y HEMA. ^b El porcentaje de conversión se calculó con la Ecuación 2. ^c El peso molecular teórico se calculó con la Ecuación 1. ^d Determinado por GPC en MeOH+TEA a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g. * n.c = No calculado.

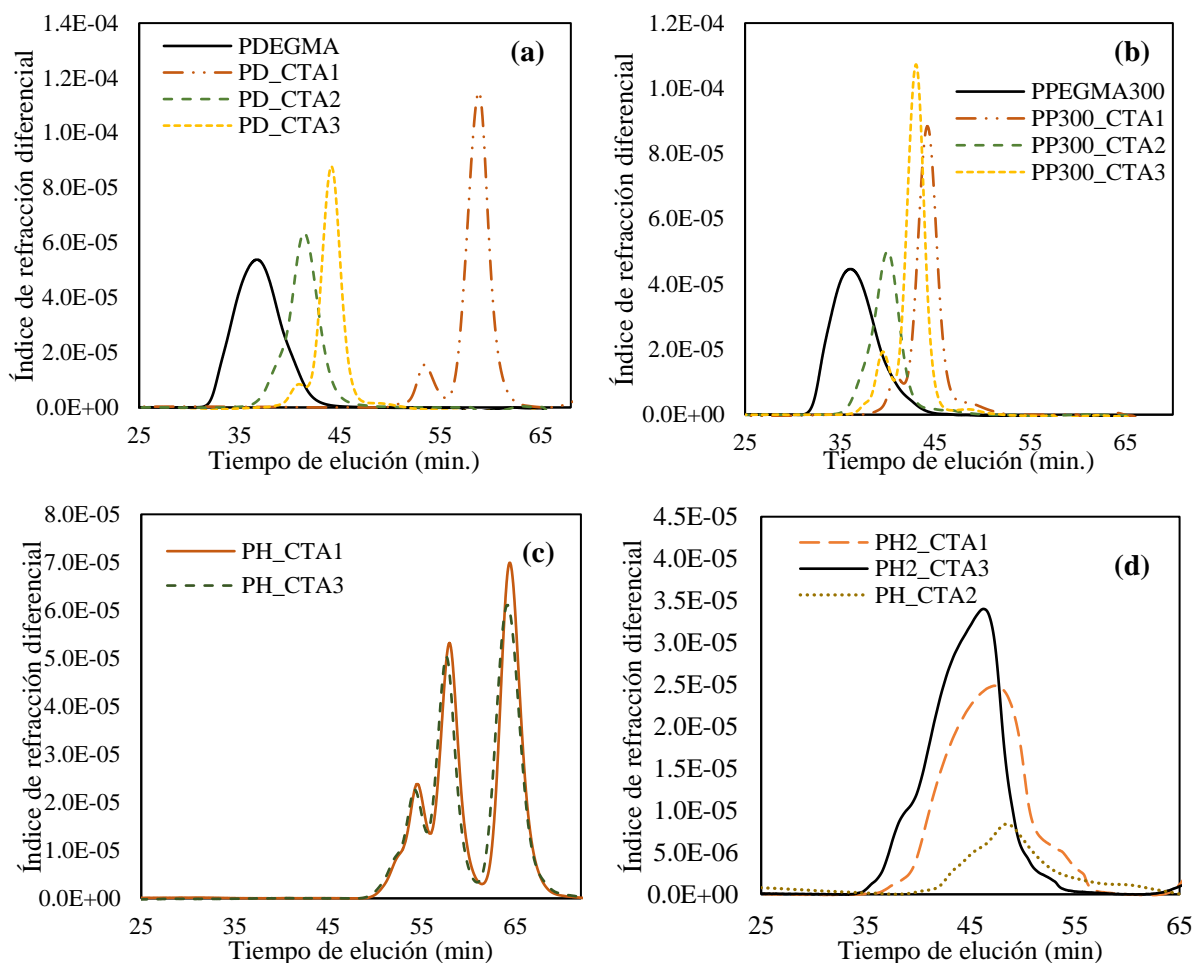


Figura 25. Cromatogramas de GPC para las polymerizaciones con variación de CTA: a) OEGMA₂, b) OEGMA₅ y c), d) HEMA.

5.4.3. Resultados del estudio de las polymerizaciones RAFT de OEGMA₂ variando el CTA y el tiempo de reacción.

En un intento de comprender las características del comportamiento de polymerización del OEGMA₂, se llevaron a cabo estudios de polymerización RAFT dependientes del tiempo de reacción, utilizando dos agentes controladores diferentes CTA₁ y CTA₂, ya que el CTA₃ no mostró diferencias significativas contra el CTA₁. Se utilizaron las relaciones molares [M]:[CTA]:[I] de 500:5:1 y 750:5:1, con fines comparativos; los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 18. Para el caso de la relación molar [M]:[CTA]:[I] de 500:5:1, la conversión del monómero se incrementó con el tiempo de reacción sin rebasar el 85%. Esto es de esperarse ya que teniendo un CTA el consumo del monómero es lento, pero a medida que

pasa el tiempo de reacción las cadenas de polímero viviente van consumiendo los radicales de monómero que se están generando, por eso es de esperar que la cadena del polímero formado incremente con la conversión, manteniendo una dispersidad de pesos moleculares aceptable menor de 1.5. Los espectros de RMN-¹H se presentan en los Anexos 5.

Tabla 18. Tabla comparativa de la variación de CTA en la polimerización RAFT del monómero OEGMA₂ a diferentes tiempos de reacción. Polimerización en solución en 1,4-dioxano a 70 °C.

Muestra	Tiempo (min)	[M]:[CTA]:[I]	Conversión (%) RMN- ¹ H ^a	M _n (g/mol) Calculado ^b	M _n (g/mol) GPC ^c	Đ ^c
<i>Polimerizaciones con CTA₁, M_n objetivo = ~20,000 g/mol^d</i>						
1CD1_CTA ₁	20	500:5:1	32	6,317	2,736	2.00
2CD1_CTA ₁	40	500:5:1	62	11,933	12,750	1.51
3CD1_CTA ₁	60	500:5:1	71	13,625	14,690	1.33
4CD1_CTA ₁	90	500:5:1	82	15,693	20,100	1.12
5CD1_CTA ₁	120	500:5:1	84	16,069	21,080	1.11
<i>Polimerizaciones con CTA₂, M_n objetivo = ~20,000 g/mol^d</i>						
1CD2_CTA ₂	20	500:5:1	10	2,177	22,660	1.07
2CD2_CTA ₂	40	500:5:1	27	5,377	24,000	1.13
3CD2_CTA ₂	60	500:5:1	46	8,953	30,530	1.15
4CD2_CTA ₂	90	500:5:1	58	11,212	34,570	1.11
5CD2_CTA ₂	120	500:5:1	67	12,906	32,840	1.09
6CD2_CTA ₂	150	500:5:1	70	13,470	33,730	1.10
<i>Polimerizaciones con CTA₂, M_n objetivo = ~30,000 g/mol^e</i>						
1CD3_CTA ₂	20	750:5:1	58	16,670	30,540	1.14
2CD3_CTA ₂	40	750:5:1	87	24,858	37,590	1.11
3CD3_CTA ₂	60	750:5:1	89	25,422	34,810	1.14
4CD3_CTA ₂	90	750:5:1	93	26,552	37,350	1.19
5CD3_CTA ₂	120	750:5:1	95	27,116	43,360	1.21

^a El porcentaje de conversión se calculó con la Ecuación 2. ^b El peso molecular teórico se calculó con la Ecuación 1. ^c Determinado por GPC en MeOH+TEA a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g. ^d [M]= 25% V/V. ^e[M]= 40% V/V. * n.c = No calculado.

Para el caso de la relación molar $[M]:[CTA]:[I]$ de 750:5:1, la conversión del monómero se incrementó con el tiempo de reacción para los primeros 120 min, a tiempos más largos de reacción no se presentó una relación proporcional con el tiempo, esto indica que para estas condiciones de reacción se llegó a un máximo de peso molecular aproximadamente a las 2 horas. Por otro lado, el peso molecular obtenido por GPC presenta del mismo modo un incremento a medida que incrementa la conversión del monómero para los primeros 20 min, a tiempos más largos se obtiene un peso molecular máximo aproximado a 45,000 g/mol, el cual es mayor al peso molecular teórico calculado con la Ecuación 1; sin embargo, al comparar los pesos moleculares obtenidos para las reacciones de polimerización donde se utilizó el CTA₂, se observa que se obtuvieron pesos mayores al teórico, aunque con buena dispersidad de pesos moleculares, menor a 1.5.

En los gráficos de la Figura 26 ilustra la evolución de la conversión en función del tiempo, el gráfico de la velocidad cinética de pseudo-primer orden y los gráficos del peso molecular y distribución en función de la conversión, para las polimerizaciones RAFT del OEGMA₂, se observa que en los tres sistemas de reacciones de polimerización, se incrementó gradualmente el consumo de monómero a medida que incrementó el tiempo de reacción. Bajo las mismas condiciones de reacción, la velocidad de polimerización se mostró más rápida con el uso del CTA₁; esto podría atribuirse a una mayor constante de velocidad de fragmentación, y a un rápido reinicio del grupo saliente R. A pesar de ser una polimerización más rápida, las polimerizaciones con el CTA₁ generaron polímeros con peso molecular más cercano al calculado con la Ecuación 1, en comparación con los obtenidos utilizando el CTA₂, bajo las mismas condiciones de reacción; sin embargo, en ambos sistemas se presentó un buen control en la longitud de la cadena.

5.4.4. Resultados del estudio de las polimerizaciones de OEGMA₅ variando el CTA.

Se realizó un estudio dependiente del tiempo de reacción, de la polimerización RAFT del monómero OEGMA₅, utilizando dos agentes controladores RAFT (CTA₁ y CTA₂), para analizar el comportamiento de la polimerización, en comparación con la polimerización del OEGMA₂.

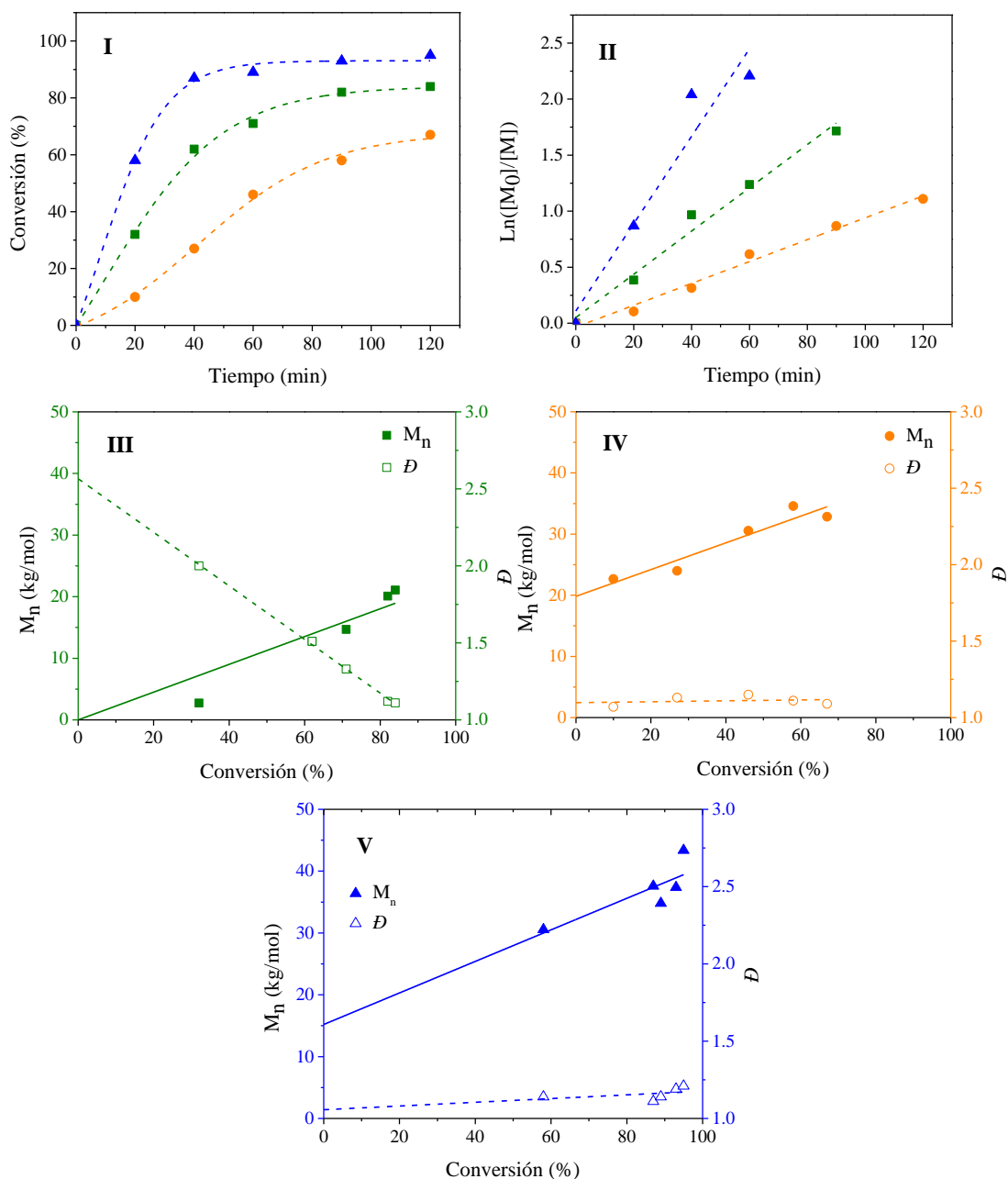


Figura 26. Estudio de la polimerización RAFT del OEGMA₂, polimerizaciones con: (■) CTA₁ para M_n objetivo = ~20,000 g/mol, (●) CTA₂ para M_n objetivo = ~20,000 g/mol y (▲) CTA₂ para M_n objetivo = ~30,000 g/mol. (I) y (II) Evolución del consumo de monómero respecto al tiempo; (III), (IV) y (V) evolución del peso molecular y su dispersidad respecto a la conversión.

Se utilizaron las relaciones molares [M]:[CTA]:[I] de 330:5:1 y 500:5:1 con fines comparativos. Los resultados obtenidos de las polimerizaciones se presentan en la Tabla 19 y en la Figura 27. En ambos casos se puede observar la misma tendencia en el comportamiento

cinético, a pesar de tener condiciones de reacción diferentes; se observa un incremento gradual de la conversión del monómero con respecto al incremento del tiempo de reacción, del mismo modo el peso molecular obtenido por GPC incrementó conforme incrementó la conversión; además, se puede apreciar que la dispersidad de pesos moleculares disminuye a mayores conversiones para el caso de las polimerizaciones con el CTA₁, mientras que en las reacciones de polimerización con el CTA₂ ocurre lo contrario, a medida que incrementa la conversión la dispersidad también incrementa ligeramente.

Comparando el comportamiento de los monómeros OEGMA₂ y OEGMA₅ se puede observar que se alcanzaron mayores porcentajes de conversión en las polimerizaciones del OEGMA₂ que en las polimerizaciones del OEGMA₅, teniendo las mismas condiciones de reacción, así como también se tienen una dispersidad de pesos moleculares menor en las polimerizaciones del OEGMA₂. Lo anterior demuestra que estos CTA tipo tritioarbonato con grupo ácido terminal, proporcionan más control al polimerizar el monómero OEGMA₂ en comparación con el monómero OEGMA₅; sin embargo, ambas polimerizaciones fueron controladas. Los espectros de RMN-¹H correspondientes se presentan en los Anexos 6.

5.4.5. Resultados del estudio de las polimerizaciones de HEMA variando el CTA.

Se realizó un estudio dependiente del tiempo de reacción, para analizar el comportamiento de la polimerización radicalica convencional y de la polimerización RAFT del monómero HEMA, utilizando como agente controlador RAFT el CTA₁ y el CTA₂. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 20 y en la Figura 28. Se puede observar que el uso de los CTA disminuyó la velocidad de consumo de monómero, el cual aumentó gradualmente con el incremento del tiempo de reacción. Lo anterior indica que ambos CTA están ejerciendo el efecto de controlar la polimerización para obtener pesos moleculares bajos, en tiempos de reacción prolongados. Además, cuando no se utilizó un agente RAFT en la polimerización radicalica, con tiempos de reacción mayores a 60 min, se obtuvo como producto un gel, el cual no se logró disolver, por lo que no fue posible su análisis por RMN-¹H; mientras que para el análisis por GPC, todas las muestras no pudieron ser filtradas con membranas de Nylon de 0.2 µm de diámetro de poro, por lo que no se realizó el análisis para los polímeros resultantes. Los espectros de RMN-¹H para las muestras que fueron solubles se presentan en los Anexos 7.

Tabla 19. Tabla comparativa de la variación de CTA en la polimerización RAFT del monómero OEGMA₅ a diferentes tiempos de reacción. Polimerización en solución en 1,4-dioxano a 70 °C.

Muestra	Tiempo (min)	[M]:[CTA]:[I]	Conversión (%) RMN- ¹ H ^a	M_n (g/mol) Calculado ^b	M_n (g/mol) GPC ^c	\bar{D} ^c
<i>Cinética con CTA₁, M_n objetivo = ~20,000 g/mol^d</i>						
1CP1_CTA ₁	20	330:5:1	3	871	4,090	4.83
2CP1_CTA ₁	40	330:5:1	4	1,069	10,010	1.90
3CP1_CTA ₁	60	330:5:1	16	3,445	20,130	1.90
4CP1_CTA ₁	90	330:5:1	26	5,425	20,470	1.59
5CP1_CTA ₁	120	330:5:1	48	9,781	24,370	1.14
<i>Cinética con CTA₂, M_n objetivo = ~20,000 g/mol^d</i>						
1CP2_CTA ₂	20	330:5:1	4	1,087	14,770	1.24
2CP2_CTA ₂	40	330:5:1	14	3,067	12,990	1.95
3CP2_CTA ₂	60	330:5:1	21	4,453	21,510	1.55
4CP2_CTA ₂	90	330:5:1	30	6,235	19,100	1.94
5CP2_CTA ₂	120	330:5:1	37	7,621	24,700	1.66
<i>Cinética con CTA₂, M_n objetivo = ~30,000 g/mol^e</i>						
1CP3_CTA ₂	20	500:5:1	10	3,295	31,260	1.36
2CP3_CTA ₂	40	500:5:1	27	8,395	37,390	1.18
3CP3_CTA ₂	60	500:5:1	34	10,495	37,810	1.24
4CP3_CTA ₂	90	500:5:1	49	14,995	46,450	1.70
5CP3_CTA ₂	120	500:5:1	61	18,595	47,220	1.66
6CP3_CTA ₂	150	500:5:1	74	22,495	44,400	2.20
7CP3_CTA ₂	180	500:5:1	75	22,795	45,530	2.44
8CP3_CTA ₂	220	500:5:1	77	23,395	63,290	2.40
9CP3_CTA ₂	270	500:5:1	82	24,895	65,760	3.44
10CP3_CTA ₂	330	500:5:1	88	26,695	58,440	3.31

^a El porcentaje de conversión se calculó con la Ecuación 2. ^b El peso molecular teórico se calculó con la Ecuación 1. ^c Determinado por GPC en MeOH+TEA a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g. ^d [M]= 25% V/V. ^e [M]= 40% V/V.

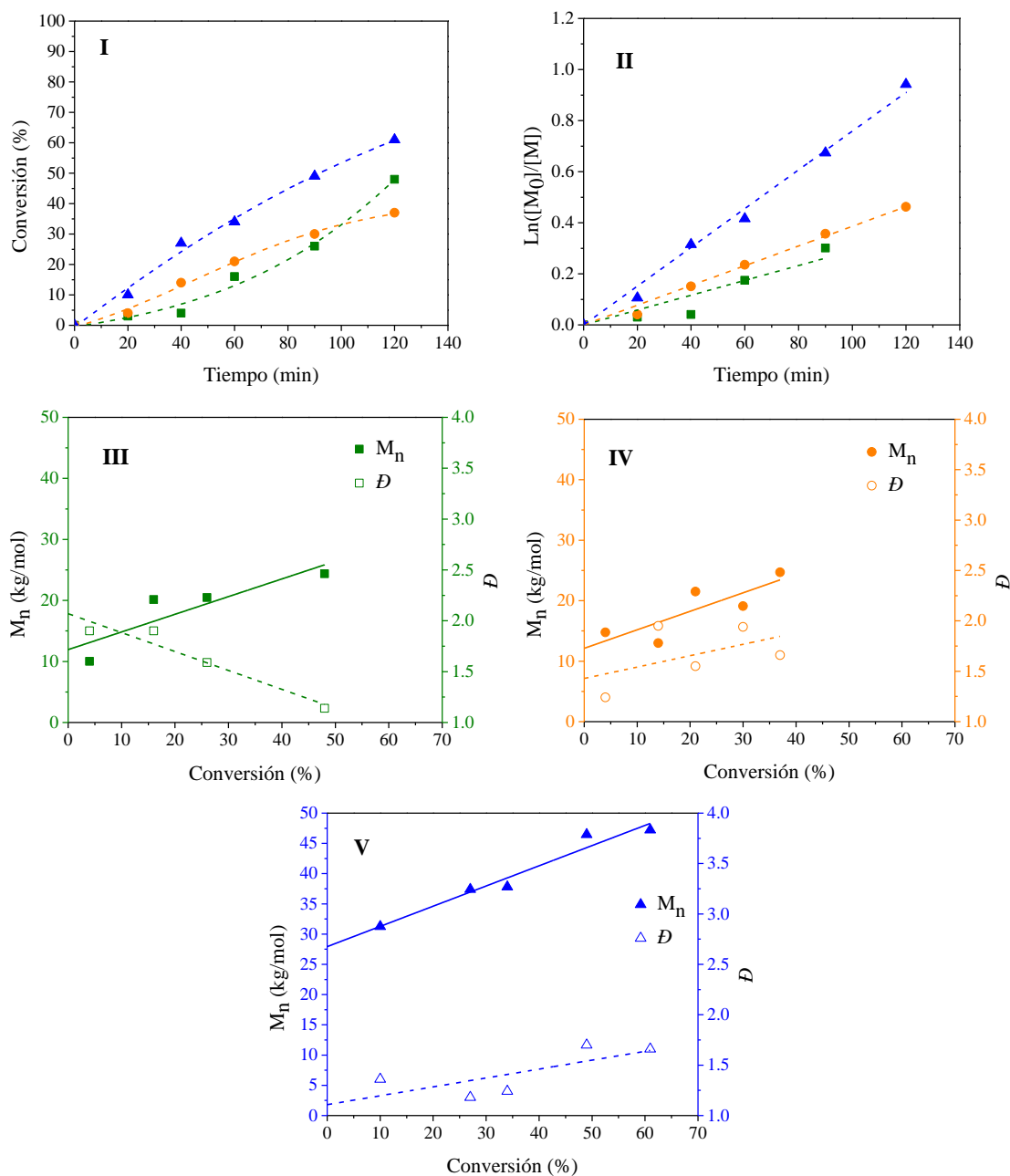


Figura 27. Estudio de la polimerización RAFT de OEGMA₅, polimerizaciones con: (■) CTA₁ para M_n objetivo = ~20,000 g/mol, (●) CTA₂ para M_n objetivo = ~20,000 g/mol, (▲) CTA₂ para M_n objetivo = ~30,000 g/mol. (I), (II) Evolución del consumo de monómero respecto al tiempo; (III), (IV) y (V) evolución del peso molecular y su dispersidad respecto a la conversión.

En cuando al peso molecular obtenido por GPC, se puede observar la misma tendencia observada para los estudios de la polimerización de los monómeros OEGMA₂ y OEGMA₅, el

peso molecular obtenido incrementó conforme incrementó la conversión; también, se puede apreciar que las dispersidades del peso molecular se mantuvieron menores a 1.5.

Tabla 20. Tabla comparativa de la variación del uso del CTA en la polimerización RAFT del monómero HEMA a diferentes tiempos de reacción. Polimerización en solución en 1,4-dioxano a 70 °C.

Muestra	Tiempo (min)	[M]:[CTA]:[I] ^a	Conversión (%) RMN- ¹ H ^b	M_n (g/mol) Calculado ^c	M_n (g/mol) GPC ^d	\bar{D} ^d
<i>Cinética sin CTA₁</i>						
1CH	20	800:0:1	36	---	n.c*	n.c*
2CH	40	800:0:1	46	---	n.c*	n.c*
3CH	60	800:0:1	64	---	n.c*	n.c*
<i>Cinética con CTA₁, M_n objetivo = ~20,000 g/mol</i>						
1CH_CTA ₁	20	800:5:1	10	2,375	11,980	1.25
2CH_CTA ₁	40	800:5:1	34	7,349	21,730	1.43
3CH_CTA ₁	60	800:5:1	37	7,973	28,150	1.43
4CH_CTA ₁	90	800:5:1	62	13,173	24,540	1.30
5CH_CTA ₁	120	800:5:1	67	14,213	23,800	1.16
<i>Cinética con CTA₂, M_n objetivo = ~20,000 g/mol</i>						
1CH_CTA ₂	20	760:5:1	9	2,075	6,130	1.48
2CH_CTA ₂	40	760:5:1	10	2,273	7,070	1.42
3CH_CTA ₂	60	760:5:1	22	4,647	12,110	1.27
4CH_CTA ₂	90	760:5:1	39	8,010	17,840	1.23
5CH_CTA ₂	120	760:5:1	68	13,746	22,210	1.19

^a [M]= 25% V/V. ^b El porcentaje de conversión se calculó con la Ecuación 2. ^c El peso molecular teórico se calculó con la Ecuación 1. ^d Determinado por GPC en MeOH+TEA a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g. * n.c = No calculado.

5.5 Caracterización de los polímeros sintetizados por RAFT para obtener un peso molecular específico.

Se llevaron a cabo homopolimerizaciones para los tres diferentes monómeros (HEMA, OEGMA₂ y OEGMA₅), y copolimerizaciones variando la relación molar OEGMA₂:OEGMA₅;

para dichas reacciones se utilizaron dos diferentes agentes CTA's (CTA₁ y CTA₂). La estructura de los diferentes CTA's y monómeros utilizados se presentan en la Figura 24.

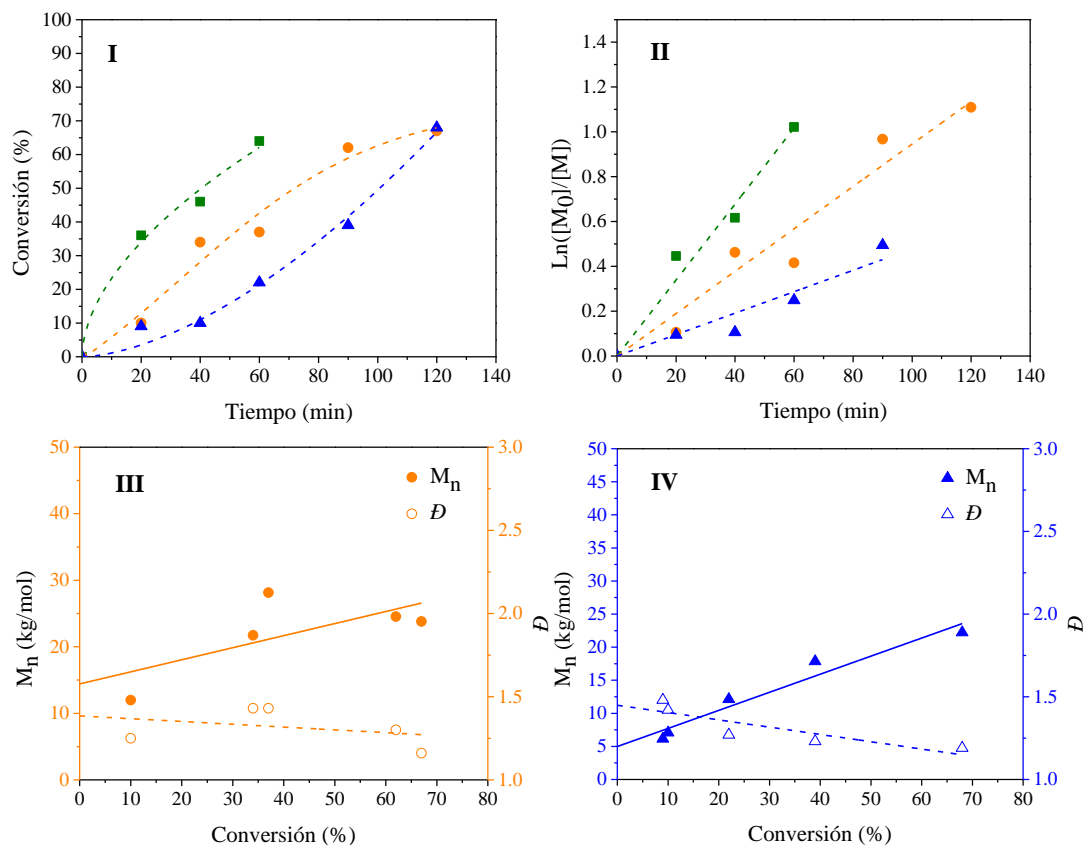
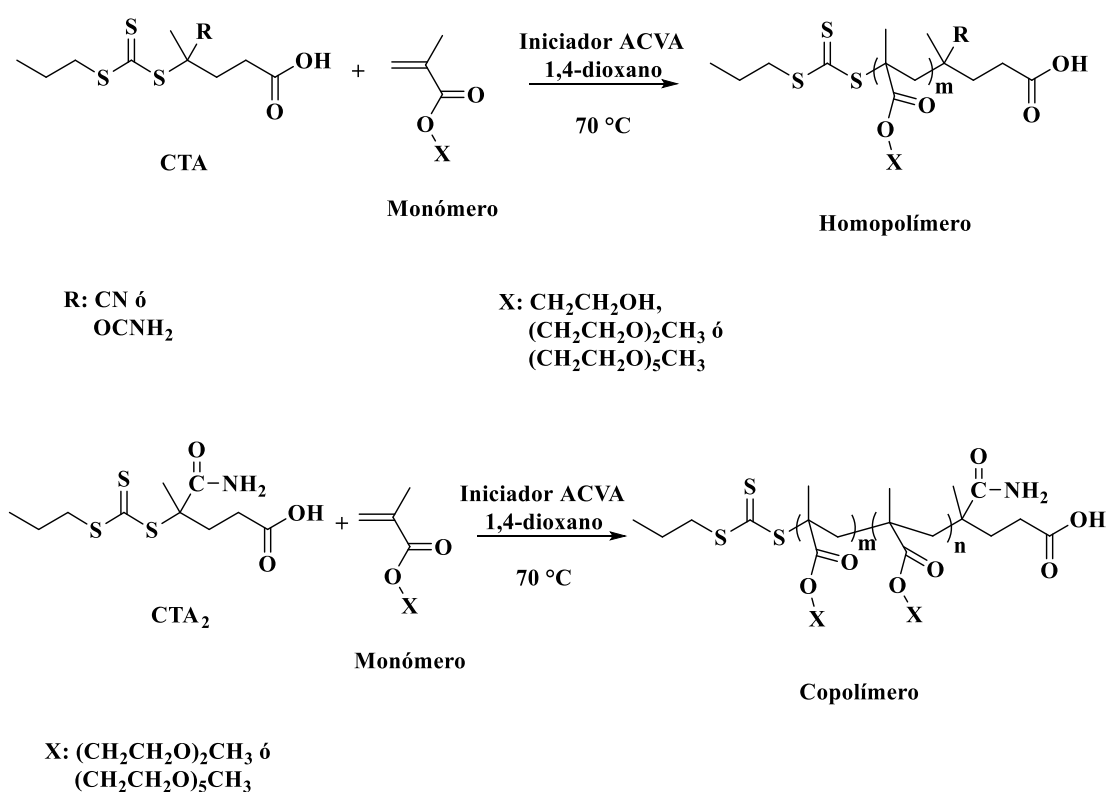


Figura 28. Estudio de la polimerización radical de HEMA: (■) sin CTA, (●) con CTA₁ para M_n objetivo = ~20,000 g/mol y (▲) con CTA₂ para M_n objetivo = ~20,000 g/mol (I), (II) Evolución del consumo de monómero respecto al tiempo. (III) y (IV) evolución del peso molecular y su dispersidad (\bar{D}) respecto a la conversión.

Tomando en cuenta los resultados de los estudios preliminares para los diferentes monómeros, se seleccionó el CTA adecuado para cada uno de ellos. Para los OEGMA's el CTA₁ fue seleccionado, ya que se observó en ambos casos un comportamiento cercano a las polimerizaciones RAFT típicas, al observarse un incremento en el peso molecular a medida que el tiempo de reacción aumentaba, así como una disminución notoria en \bar{D} ; mientras que para el monómero HEMA el CTA₂ mostró ser más adecuado para la polimerización de este, debido a que en los análisis de cromatografía se observó una distribución unimodal con \bar{D} menor a 1.5. Por otro lado, para los copolímeros de los OEGMA's el CTA₂ fue utilizado para su estudio, en

un intento de mejorar las distribuciones de peso molecular, al combinar los monómeros OEGMA₂ y OEGMA₅. Todos estos polímeros fueron preparados con el objetivo que corroborar el buen control de la polimerización, para posteriormente obtener injertados de estos polímeros sobre la superficie de las películas de hule de silicona.

En el Esquema 15 se muestra la ruta general de polimerización para la obtención de los diferentes homopolímeros y copolímeros. El peso molecular teórico ($M_{n\text{ calc}}$) se calculó con la Ecuación 1. Los pesos moleculares objetivos fueron de ~20,000 g/mol y ~30,000 g/mol.



Esquema 15. Síntesis de homopolímeros y copolímeros por polimerización RAFT.

Después de la reacción de polimerización y antes de purificar las muestras, se tomó una muestra en crudo de 25 mg para determinar el porcentaje de conversión mediante RMN-¹H, calculado con la Ecuación 2. Los espectros de RMN-¹H se muestran en los Anexos 8. Además, se caracterizaron por GPC para determinar el peso molecular y su dispersidad, los resultados de

los homopolímeros y copolímeros se muestran en la Tabla 21 y Tabla 22, respectivamente. Los cromatogramas obtenidos para se presentan en el Anexo 9.

Tabla 21. Homopolímeros obtenidos por polimerización RAFT. Polimerización en solución en 1,4-dioxano a 70 °C, el peso molecular objetivo fue ~20,000 g/mol y ~30,000 g/mol. [M]= 25% V/V.

Muestra	t _{rxn} (h)	Relación molar [M]:[CTA]:[I]	% Conv. RMN- ¹ H ^a	M _n (g/mol) Calculado ^b	M _n (g/mol) GPC ^c	Đ ^c
POEGMA₅ utilizando CTA₁						
PP20K	4	330:5:1	65	13,147	14,300	1.29
PP30K	6	495:5:1	82	24,631	23,960	1.21
POEGMA₂ utilizando CTA₁						
PD20K	4	500:5:1	81	15,541	12,690	1.24
PD30K	4	790:5:1	54	16,336	15,230	1.34
PD30K_2	6	790:5:1	68	20,500	15,610	1.20
PD30K_3	12	790:5:1	86	25,852	18,130	1.22
PHEMA utilizando CTA₂						
PH20K	7	760:5:1	96	19,264	25,860	1.18
PH20K_2	4	760:5:1	86	17,289	25,300	1.18
PH30K	7	1141:5:1	94	28,181	42,570	1.08
PH30K_2	4	1141:5:1	59	17,798	29,110	1.09

^a El porcentaje de conversión se calculó con la Ecuación 2. ^b El peso molecular teórico se calculó con la Ecuación 1. ^c Determinado por GPC en MeOH a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g.

Los resultados de la homopolimerización del OEGMA₅, mostraron pesos moleculares cercanos al teórico, con dispersidades bajas (menores a 1.5). Por otra parte, se realizó la variación del tiempo de reacción en la polimerización del monómero OEGMA₂ para un peso objetivo de 30,000 g/mol, se observó que al aumentar el tiempo de reacción el porcentaje de conversión aumentó junto con el peso molecular; las reacciones se llevaron a cabo de 4 hasta 12 horas, en las cuales se obtuvieron porcentajes de conversión de 54 hasta 86%, lo que significa que para estas condiciones de reacción la polimerización inicialmente es rápida, después de

llegar al 50% de conversión la polimerización se vuelve lenta, sin embargo aún se mantiene el control conferido por el agente CTA₁.

La polimerización del HEMA se estudió para dos pesos moleculares objetivo (~20,000 g/mol y ~30,000 g/mol) se evaluó el control del CTA₂ a dos tiempos de reacción bajo las mismas condiciones de reacción. Al disminuir el tiempo de reacción de 7 a 4 horas, como es de esperarse se observó una disminución en el porcentaje de conversión, así como del peso molecular del polímero final. En todos los casos la \bar{D} fue cercana a 1, lo cual indica un buen control en el crecimiento de las cadenas poliméricas.

Tabla 22. Copolímeros obtenidos por polimerización RAFT utilizando CTA₂. Polimerización en solución en 1,4-dioxano a 70 °C; el peso molecular objetivo fue ~20,000 g/mol y ~30,000 g/mol. [M]= 25% V/V.

Muestra	t _{rxn} (h)	[M]:[CTA]:[I]	% Conversión RMN- ¹ H ^a	M _n (g/mol) Calculado ^b	M _n (g/mol) GPC ^c	\bar{D} ^c
POEGMA₂-co-POEGMA₅						
C5050_20K	5	807:10:1	70	14,085	35,180	1.28
C5050_30K	6	1220:10:1	76	22,929	47,280	1.75
POEGMA₂-co-POEGMA₅						
C7525_20K	5	915:10:1	78	15,723	26,310	1.42
C7525_30K	6	1380:10:1	74	22,370	31,840	1.95
C7525_30K2	5	1380:10:1	70	21,177	36,770	1.46

^a El porcentaje de conversión se calculó con la Ecuación 2. ^b El peso molecular teórico se calculó con la Ecuación 1. ^c Determinado por GPC en MeOH a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g.

En el caso de los copolímeros, la polimerización se llevó a cabo con un tiempo de reacción de 5 a 6 horas, en ambos casos el porcentaje de conversión fue aproximado al 70%; sin embargo, a 6 horas los copolímeros presentaron un valor de \bar{D} mayor a 1.5; al disminuir a 5 horas de reacción el porcentaje de conversión disminuyó ligeramente, mientras que la dispersidad bajó notoriamente. No obstante, se esperan mejores resultados con el uso del CTA₂, es por ello que para los estudios de la copolimerización por injerto con las películas de hule de silicona se utilizó como agente controlador RAFT el CTA₁ para todos los casos donde se utilizaron los monómeros de OEGMA's.

Por otra parte, los polímeros obtenidos se caracterizaron por FT-IR para registrar sus bandas características, y así identificar los injertos sobre las películas de silicona. Los espectros obtenidos se presentan en la Figura 29, donde se pueden apreciar bandas similares características de las vibraciones de los grupos funcionales: Una banda ancha alrededor de $2,880\text{ cm}^{-1}$, correspondiente al estiramiento de los enlaces C-H alifático; una banda fuerte alrededor de $1,727\text{ cm}^{-1}$, correspondiente al enlace C=O del grupo éster; y dos bandas de estiramiento simétrico y asimétrico, que corresponden al enlace C-O del éter para los POEGMA's en aproximadamente $1,105\text{-}1,030\text{ cm}^{-1}$ y para PHEMA en $1,150\text{-}1,060\text{ cm}^{-1}$.

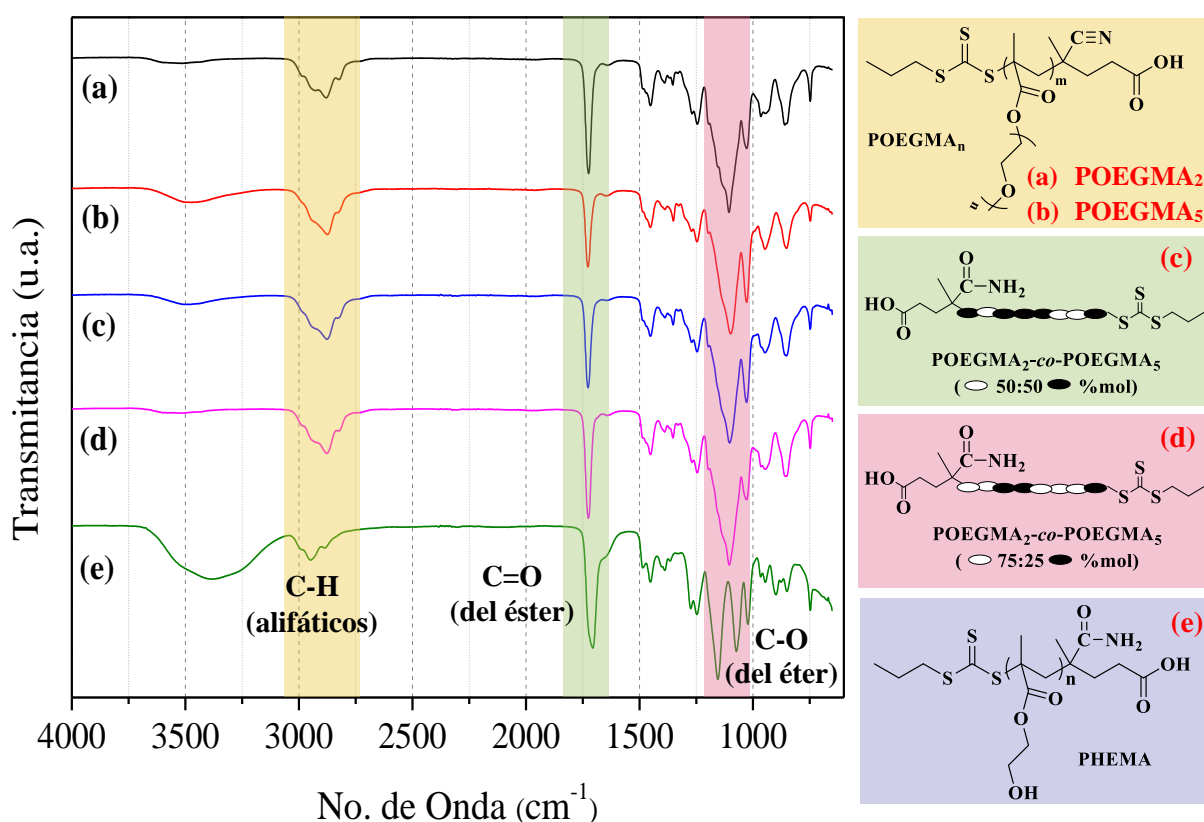


Figura 29. Espectros de FT-IR en % de transmitancia para las diferentes especies de polímeros obtenidos por polimerización RAFT: (a) POEGMA₂ (PD20K), (b) POEGMA₅ (PP20K), (c) poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (C5050_20K), (d) poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (C7525_20K), (e) PHEMA (PH20K).

Los polímeros obtenidos también fueron caracterizados por análisis térmicos, identificando sus etapas de descomposición y sus transiciones térmicas. En la Tabla 23 se

presenta un listado de los resultados obtenidos por análisis termogravimétrico (TGA) para los homopolímeros, mientras que en la Tabla 24 se presentan los resultados para los copolímeros. Dichos análisis presentaron de 3 a 4 etapas de pérdidas de peso, lo que demuestra un proceso de degradación que implica una depolimerización. En la mayoría de los casos la temperatura inicial cercana a los 100 °C representa la pérdida de humedad. Los termogramas se muestran en el Anexo 10.

En cuanto a las transiciones térmicas de los polímeros obtenidos, pudieron ser observadas con el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC), en donde se observó solamente una temperatura de transición vítrea (T_g) para cada especie de polímero analizado, lo que hace referencia al carácter amorfo de estos materiales. En la Figura 30 se observan los termogramas obtenidos.

Tabla 23. Resultados por TGA para los homopolímeros obtenidos por polimerización RAFT.

Muestra	Td ₁ (°C)	% de pérdida de peso (1)	Td ₂ (°C)	% de pérdida de peso (2)	Td ₃ (°C)	% de pérdida de peso (3)	Td ₄ (°C)	% de pérdida de peso (4)	Residuo (%)
POEGMA₅									
PP20K	98	5	250	11	353	84	---	---	0
PP30K	93	8	232	7	341	84	---	---	1
POEGMA₂									
PD20K	56	1	195	11	295	14	351	74	0
PD30K	108	2	204	11	346	87	---	---	0
PD30K_2	123	2	198	12	294	13	345	73	0
PD30K_3	101	4	205	13	295	22	343	61	0
PHEMA									
PH20K	120	4	186	3	212	3	377	90	0
PH20K_2	115	8	221	5	291	12	390	74	0
PH30K	136	7	187	6	309	14	383	72	1

Se observa una T_g en -30 °C para la muestra PD30K que corresponde al homopolímero lineal obtenido con el monómero OEGMA₂, mientras que para el homopolímero PP30K

obtenido con el monómero OEGMA₅ presentó una T_g a menor temperatura (-57 °C); en cuanto a los copolímeros se observaron T_g 's intermedias de -49 y -42 °C, esto es debido a la relación molar de POEGMA₂:POEGMA₅ que presenta cada uno, siendo la de 75:25 la que mostró una T_g a mayor temperatura debido a que contiene mayor porcentaje de POEGMA₂. Para el homopolímero lineal de PHEMA se logró apreciar la T_g característica a 91 °C, como se observa en la Figura 31.

Tabla 24. Resultados por TGA para los copolímeros obtenidos por polimerización RAFT.

Muestra	Td ₁ (°C)	% de pérdida de peso (1)	Td ₂ (°C)	% de pérdida de peso (2)	Td ₃ (°C)	% de pérdida de peso (3)	Residuo (%)
Poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅)							
C5050_20K	93	4	219	11	337	84	0
Poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅)							
C7525_20K	97	1	195	6	334	92	1

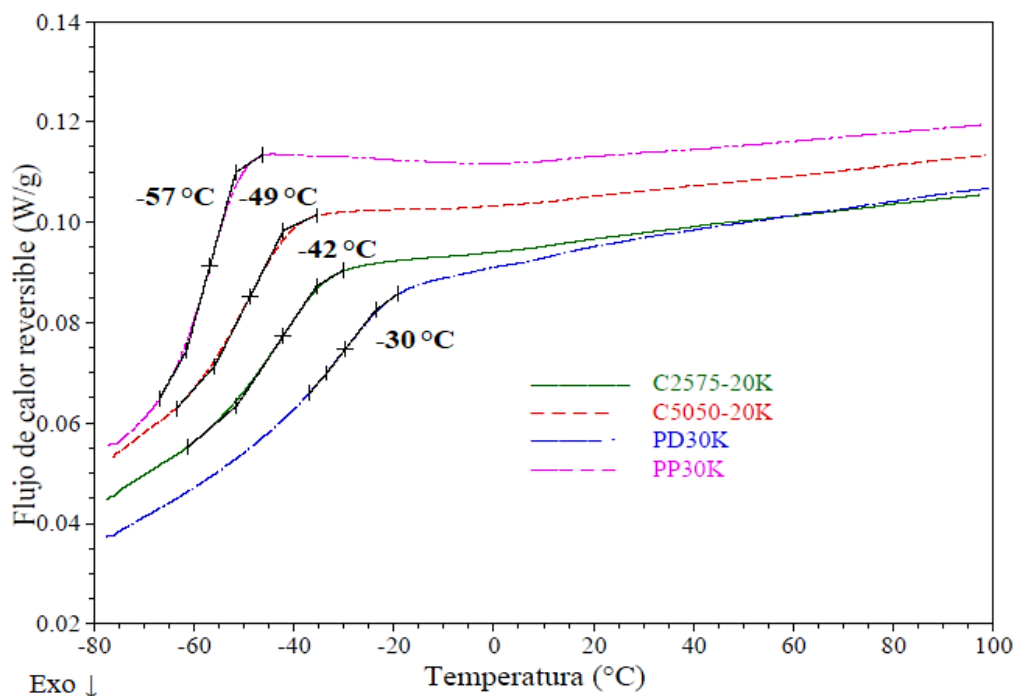


Figura 30. Termogramas DSC de las diferentes especies de polímeros obtenidos.

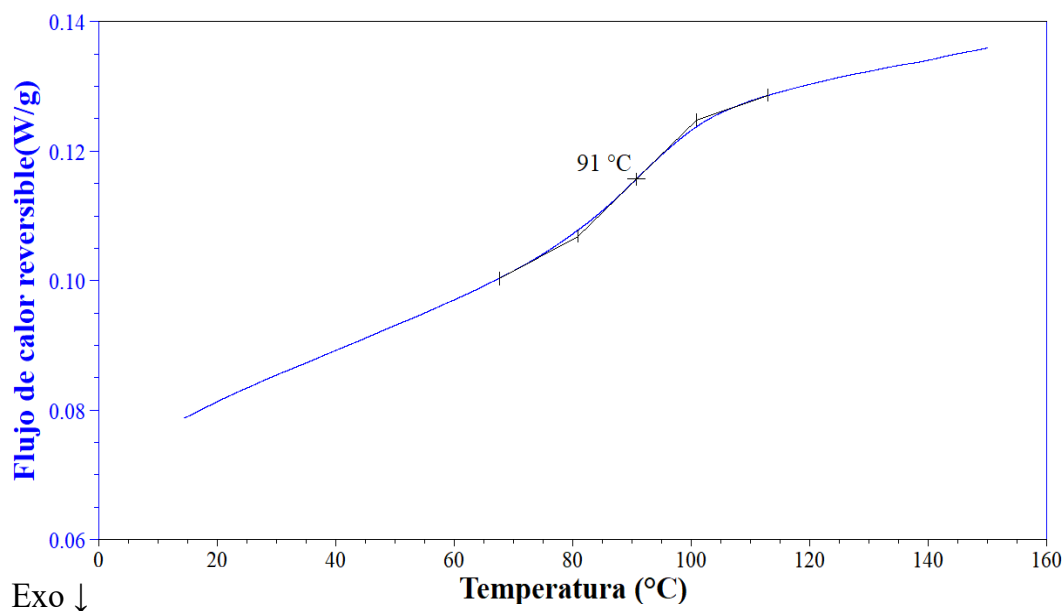


Figura 31. Termograma DSC del homopolímero de HEMA (PH20K).

Por otra parte, se evaluó la termosensibilidad de los homopolímeros y copolímeros de OEGMA₂ en solución midiendo la temperatura a la que ocurre un cambio de fase. El acrónimo LCST, se usa para referirse a la temperatura a la que se produce una separación de fases a una concentración específica de polímero en un disolvente; sin embargo, el uso de este término no es correcto para el estudio que se llevó a cabo, esto debido al hecho de que la LCST es el mínimo encontrado en una curva bimodal obtenida en un diagrama de fase para una mezcla binaria polímero-solvente. El término apropiado para este estudio es T_{cp} "cloud point temperature", que es la temperatura cuando la separación de fases se puede ver por simple observación de la mezcla bajo calentamiento (turbidez).

En la Figura 32 se presentan los gráficos obtenidos, donde se determinaron las temperaturas de 23 y 68 °C para los homopolímeros de POEGMA₂ y POEMA₅, mientras que los copolímeros poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) presentaron el cambio de fase a temperaturas intermedias (37 y 44 °C) como ocurrió con la T_g , esto igualmente debido a la relación molar de POEGMA₂:POEGMA₅, siendo la de 75:25 la que mostró la T_{cp} a menor temperatura debido a que contiene mayor porcentaje de POEGMA₂.

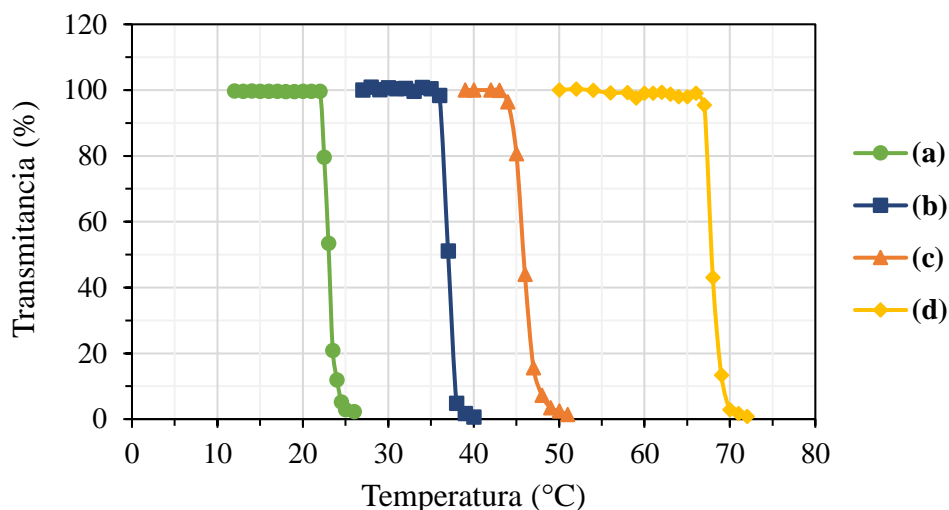


Figura 32. Transmitancia en función de la temperatura para 2 mg/mL de soluciones acuosas de: (a) POEGMA₂ de 24,000 g/mol (2CD2_CTA₂), (b) poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) de 26,310 g/mol (C7525_30K2), (c) poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) de 35,180 g/mol (C5050_20K), (d) POEGMA₅ de 21,510 g/mol (3CP2_CTA₂).

5.6 Lavado y caracterización básica en la película de hule de silicona.

Los elastómeros de hule de silicona de GoodFellow tienen contaminantes agregados en la superficie del polímero, es por ello que fue necesario realizar lavados con diversos disolventes. En el lavado de las películas se obtuvieron porcentajes de hinchamiento y pérdida de masa, calculados con la Ecuación 3 y 4, respectivamente, los resultados se presentan en la Tabla 25. Para los lavados se utilizó tetrahidrofurano (THF) el cual es un disolvente polar aprótico tipo éter, y etanol un disolvente polar prótico tipo alcohol. Los resultados muestran que el THF hincha considerablemente a la silicona, aunque en el porcentaje de pérdida de peso fue cercano al obtenido en etanol, por lo que se usó etanol como el disolvente a utilizar en el lavado del hule de silicona.

Las películas de hule de silicona sin lavar y las tratadas con los diferentes solventes se caracterizaron por FT-IR para observar si se presentaban cambios en las señales obtenidas. En la Figura 33 se presentan los espectros correspondientes, donde se pueden apreciar las bandas características de las vibraciones de los enlaces moleculares presentes en la estructura de la silicona: Una pequeña banda alrededor de 2,960 cm⁻¹, característica a los estiramientos de los enlaces C-H alifáticos; una banda mediana alrededor de 1,260 cm⁻¹, correspondiente a la

vibración simétrica del enlace Si-CH₃; y dos bandas de estiramiento alrededor de 1,080 cm⁻¹ y 1,010 cm⁻¹, que corresponden a las vibraciones del enlace Si-O-R y Si-O-Si, respectivamente.

Tabla 25. Resultados del lavado de las películas de silicona con diferentes solventes.

Solvente	Hinchamiento (%) ^a	Pérdida de peso (%) ^b
THF	156.1 ± 2.5	2.9 ± 0.2
p-Dioxano	21.7 ± 0.5	2.5 ± 0.2
Etanol	5.4 ± 0.5	2.4 ± 0.3

^a Calculado con la Ecuación 3.

^b Calculado con la Ecuación 4.

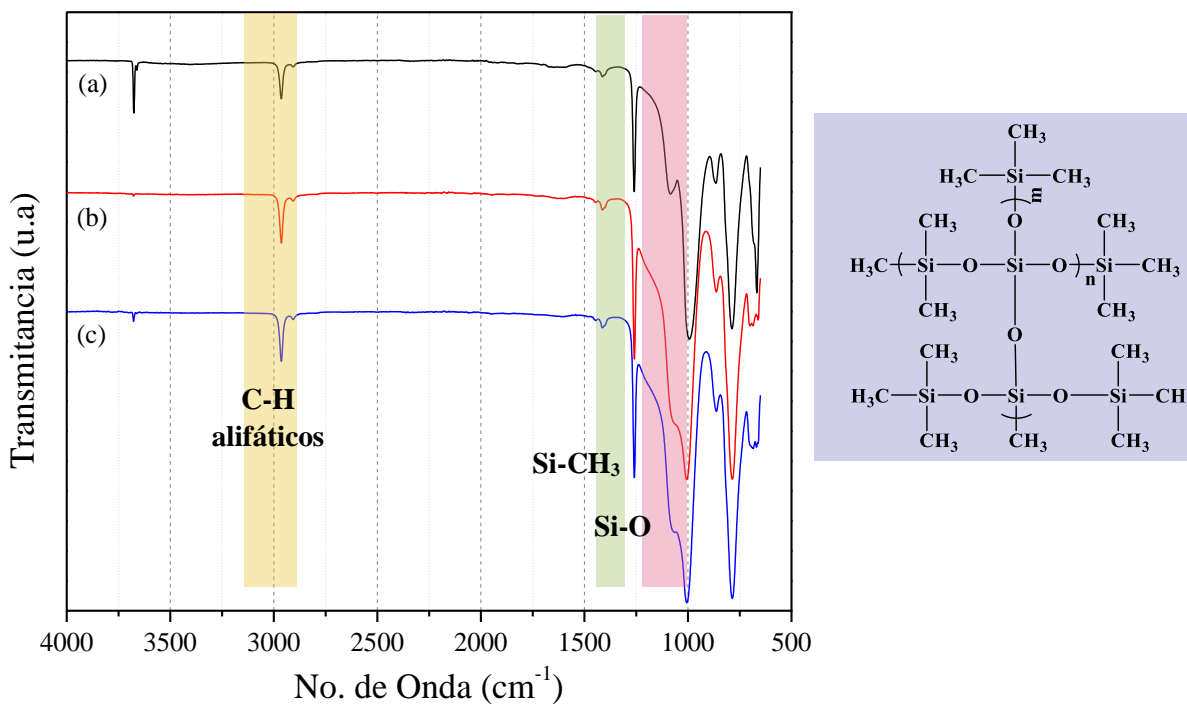


Figura 33. Espectros de FT-IR en % de transmitancia para la silicona: (a) Sin tratar, (b) lavada con THF, (c) lavada con etanol.

Continuando con los análisis realizados en las películas de silicona, estas fueron caracterizadas por análisis térmicos, identificando sus temperaturas de descomposición y sus transiciones térmicas, de igual forma se compararon la silicona sin lavados y la silicona tratada

con THF y etanol, esto para verificar que no existiera algún cambio en las propiedades a causa de dichos lavados.

En la Figura 34 se presentan los termogramas obtenidos por el análisis termogravimétrico (TGA), en donde se observa que las temperaturas de descomposición características del hule de silicona, fueron ligeramente desplazadas, esto es debido a la remoción de contaminantes/aditivos en el hule de silicona. Por otra parte, en la Tabla 26 se presentan un resumen de las temperaturas de descomposición junto con el porcentaje de pérdida de peso obtenido en cada una de ellas.

En cuanto a las transiciones térmicas de las películas de hule de silicona, la T_g característica no pudo ser observada, debido a que el equipo de análisis de calorimetría diferencial de barrido con el que se cuenta solo enfría hasta $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$, mientras que esta transición está reportada alrededor de $-129\text{ }^{\circ}\text{C}$; ⁷¹ sin embargo, pudo observarse una temperatura de fusión, la cual se encuentra en el máximo del pico de fusión (T_{max}) a $-46\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la silicona sin lavar y a $-47\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la silicona lavada. En la Figura 35 se observan los termogramas DSC obtenidos.

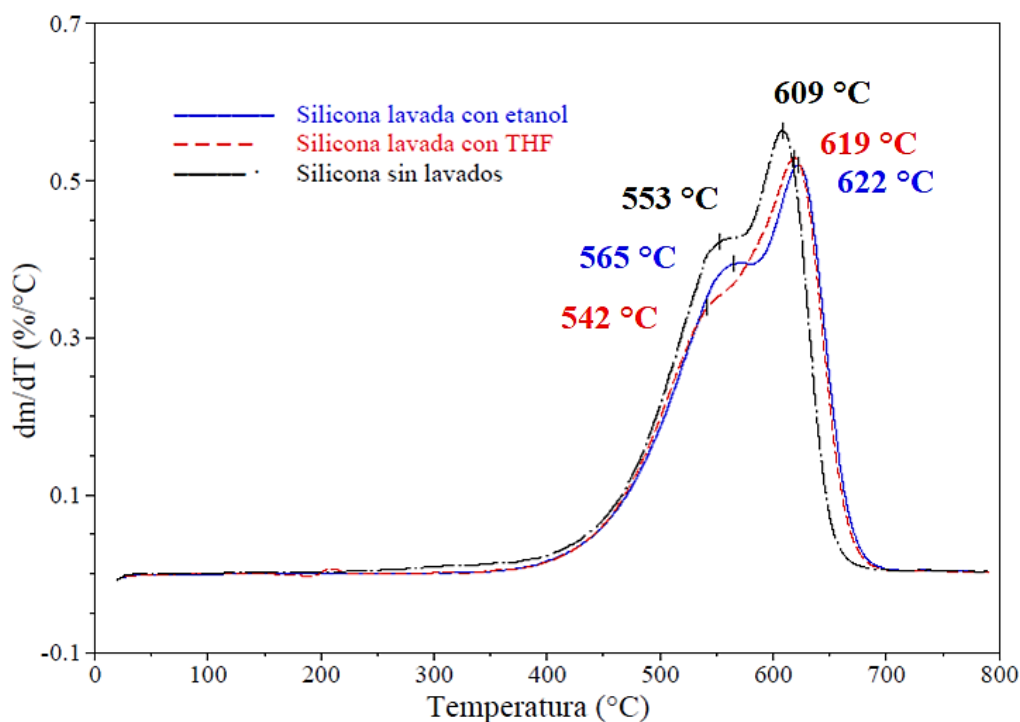


Figura 34. Termogramas TGA para la silicona con y sin lavados.

Se decidió prescindir del uso del THF tanto en los lavados de las películas de hule de silicona como en las reacciones de copolimerización para la obtención de los injertos, debido a que el gran hinchamiento que este genera produce un desgaste en las películas, en la Figura 36 se presentan los resultados obtenidos de las pruebas mecánicas llevadas a cabo, en donde se observó que estas pierden mayor elasticidad al ser tratadas con THF, por lo que se decidió utilizar etanol en todos los lavados de las películas de hule de silicona.

Tabla 26. Resultados por TGA para la silicona con y sin lavados.

Muestra	Td ₁ (°C)	% de pérdida de peso (1)	Td ₂ (°C)	% de pérdida de peso (2)	Residuo (%)
Silicona sin lavar	553	36	609	34	30
Silicona lavada en THF	542	26	619	41	33
Silicona lavada en etanol	565	32	622	36	30

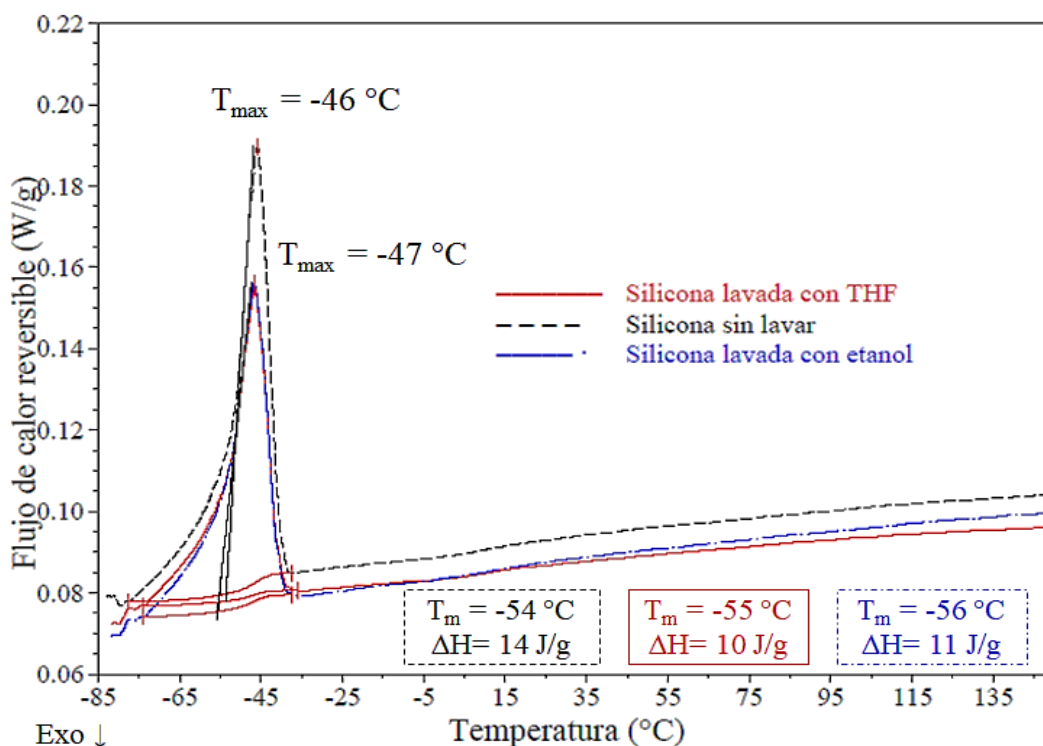


Figura 35. Termogramas DSC para la silicona con y sin lavados.

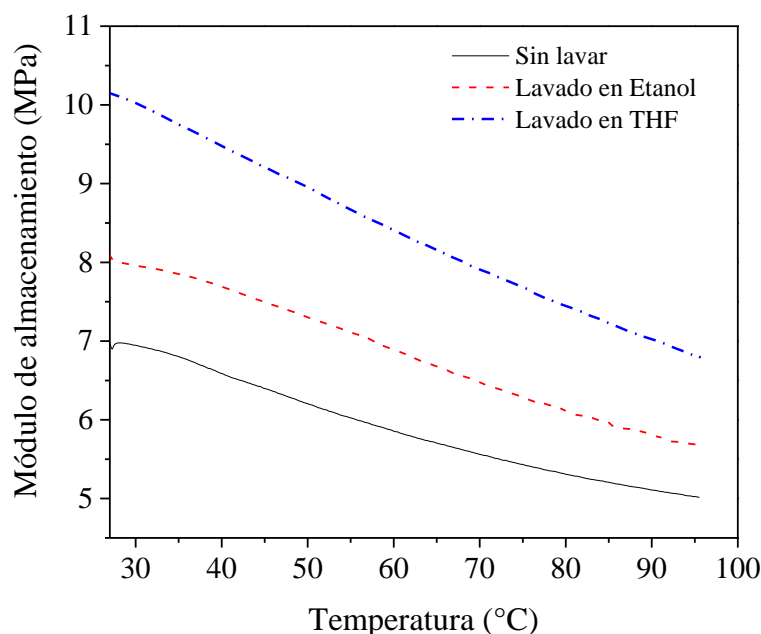


Figura 36. Módulo de almacenamiento de las películas de hule de silicona con y sin lavados.

5.7 Modificación de películas de hule de silicona por preirradiación oxidativa convencional “grafting from”.

Se llevaron a cabo estudios en relación al porcentaje de injerto en función de los diferentes parámetros que afectan directamente el proceso de copolimerización, tales como: el tiempo y la temperatura de reacción, la dosis de radiación gamma, la concentración de la mezcla de reacción, la relación monómero:CTA, así como el tipo de monómero a injertar.

5.7.1 Estudio del injerto de PHEMA y POEGMAs sobre las películas de hule de silicona sin utilizar un CTA.

En un estudio inicial se llevó a cabo el injerto de tres polímeros derivados de HEMA, OEGMA₂ y OEGMA₅, esto para confirmar que es posible injertar estos polímeros sin el uso de un CTA. En la Tabla 27 se presentan los resultados obtenidos, en donde se puede observar que el monómero mas voluminoso fue el que menos se injertó, esto es atribuido al poco hinchamiento presentado en las películas de hule de silicona, por la inmersión en 1,4-dioxano, lo cual generó un mayor impedimento estérico entre las especies a injertar sobre los sitios activos en la superficie de las películas de hule de silicona.

Tabla 27. Porcentaje de injerto sobre las películas de hule de silicona obtenido por “grafting from” utilizando tres monómeros diferentes. ^a

Muestra	Injerto (%) ^b
SR-g-PHEMA	104
SR-g-POEGMA ₂	26
SR-g-POEGMA ₅	10

^a Dosis de radiación: 60 kGy, monómero/1,4-dioxano 60/40% V/V, T= 80 °C, t= 24 h. ^b Calculado con la Ecuación 5.

5.7.2 Estudio del injerto de POEGMAs sobre las películas de hule de silicona utilizando un CTA.

Como estudio inicial para los injertos de metacrilatos de oligoetilenglicol metiléter (OEGMAs) en hule de silicona utilizando el CTA₁, se estimaron relaciones molares de monómero:CTA (M:CTA) para obtener injertos con peso molecular alrededor de los 20,000 g/mol, y 40,000 g/mol utilizando la Ecuación 1.

Es de esperarse que el uso de un CTA genere una polimerización más lenta y controlada, y por lo tanto el porcentaje de injerto se vea disminuido, por lo que el monómero de OEGMA₅ fue seleccionado para comenzar con los estudios, ya que fue el que presentó menor porcentaje de injerto sin el uso de un CTA. Se llevó a cabo una comparación del resultado obtenido para el injerto de OEGMA₅ sin el uso de un CTA, con los resultados obtenidos con el uso del CTA₁ utilizando las relaciones molares M:CTA de 66:1 y 132:1; el proceso de copolimerización se realizó bajo las mismas condiciones de reacción mencionadas en el apartado 5.7. Se observó una disminución del 70% en el porcentaje de injerto con la utilización del CTA₁, además, no se observó una ligera variación en el porcentaje de injerto con respecto a la variación de la relación molar M:CTA; por otro lado, se realizaron variaciones en los parámetros que afectan directamente el proceso de copolimerización.

En la Tabla 28 se muestran los porcentajes de injerto obtenidos en función del tiempo de reacción. Se observa que bajo las condiciones de reacción estudiadas para la relación molar M:CTA de 66:1 se alcanzó un porcentaje de injerto alrededor del 3%, en el intervalo de 16 a 48 h; mientras que, para la relación molar M:CTA de 132:1 se logró alcanzar un porcentaje de injerto de 4%.

Tabla 28. Porcentaje de injerto de POEGMA₅ sobre las películas de hule de silicona obtenido por “grafting from” (SR-g-CTAPOEGMA₅).^a

t (h)	M:CTA	Injerto (%)^b
16	66:1	3.0
	132:1	3.7
24	66:1	3.1
	132:1	3.8
48	66:1	3.2
	132:1	4.2

^a Dosis de radiación: 60 kGy, monómero/1,4-dioxano 60/40% V/V, T= 80 °C.

^b Calculado con la Ecuación 5.

Posteriormente se llevó a cabo el estudio variando la concentración del monómero, se observó que el injerto aumentó a mayor cantidad de monómero presente, se obtuvo un porcentaje de injerto de 1, 3 y 6% al utilizar las concentraciones de 30, 60 y 90% V/V de monómero, respectivamente. Los estudios se llevaron a cabo en 1,4-dioxano a 80 °C por 16 h con una relación M:CTA = 66:1 y una dosis de 60 kGy.

Del mismo modo, utilizando una concentración de 90% V/V de monómero, se llevó a cabo una reacción disminuyendo la temperatura de reacción a 60 °C, bajo las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente, el porcentaje de injerto obtenido fue del 7%, ligeramente mayor al obtenido a 80 °C (6%). Se realizó un último estudio para este monómero, en el cual se incrementó la relación molar M:CTA a 132:1 utilizando las condiciones de reacción anteriores, como era de esperarse al utilizar una mayor relación de M:CTA, el injerto fue mayor obteniéndose un 8%.

Por otra parte, se llevó a cabo el injerto de POEGMA₂ en función de la temperatura de reacción, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 29. La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano por 16 h a una concentración de monómero del 80% V/V y una relación monómero:CTA de 105:1, y las muestras se preirradiaron a 60 kGy. Se puede observar que a mayor temperatura de reacción el porcentaje de injerto aumenta; además, bajo las mismas condiciones de reacción a 60 °C, el incrementar la relación M:CTA no se presentó variación en el porcentaje de injerto.

Asumiendo que la longitud de la cadena del polímero injertado es similar al tamaño del homopolímero libre, este fue purificado y se analizó por GPC para estimar el peso molecular de los injertos obtenidos; los resultados se muestran en la Tabla 30, en donde se observa que a mayor temperatura se obtienen pesos moleculares muy cercanos al objetivo, con dispersidad de pesos moleculares aceptable.

Con los datos explorados anteriormente se observó un porcentaje de injerto no mayor del 10% para el OEGMA₅, sin embargo, en los injertos de OEGMA₂ se lograron obtener porcentajes mayores; por lo tanto, la propuesta de obtener copolímeros sobre la silicona es una opción para obtener superficies más hidrófilas.

Tabla 29. Porcentaje de injerto de POEGMA₂ sobre las películas de hule de silicona obtenido por “grafting from” (SR-g-CTAPOEGMA₂).^a

T (°C)	M:CTA	Injerto (%) ^b
60	105:1	12
	210:1	12
70	105:1	16
80	105:1	18

^a Dosis de radiación: 60 kGy, monómero/1,4-dioxano 80/20% V/V, t= 16 h.

^b Calculado con la Ecuación 5.

Tabla 30. Peso molecular y dispersidad de pesos moleculares obtenidos por GPC de los homopolímeros obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-CTAPOEGMAs.^a

Superficie	T (°C)	[M]:[CTA]	<i>M_n</i> (g/mol) Objetivo ^b	<i>M_n</i> (g/mol) GPC ^c	<i>D</i> ^c
POEGMA ₅ _20K	60	66:1	20,000	15,040	1.23
	80	66:1	20,000	22,470	1.45
POEGMA ₅ _40K	60	132:1	40,000	25,480	1.26
POEGMA ₂ _20K	60	105:1	20,000	16,980	1.26
	80	105:1	20,000	22,570	1.22
POEGMA ₂ _40K	60	210:1	40,000	25,850	1.24

^a Dosis de preirradiación: 60 kGy, copolimerización en solución en 1,4-dioxano, [M]= 90% V/V, t= 16 h. ^b El peso molecular objetivo se calculó con la Ecuación 1 estableciendo una conversión del 100%.

^c Determinado por GPC en MeOH a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g.

5.7.3 Estudio del injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) sobre las películas de hule de silicona utilizando el CTA₂.

Se llevaron a cabo dos estudios iniciales del injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en hule de silicona irradiada a una dosis de 60 kGy, el primero con relación molar alimentada de monómeros de 75:25 y el segundo con una relación de 50:50. Se utilizó el CTA₂ para controlar el peso molecular de las cadenas a injertar, con el cual se estimaron las relaciones molares monómeros:CTA, para los copolímeros con relación molar alimentada de monómeros de 75:25 (91:1) y 50:50 (81:1) para obtener injertos con peso molecular alrededor de los 20,000 g/mol, utilizando la Ecuación 1. Las reacciones se realizaron en 1,4-dioxano con una concentración de monómeros del 90% V/V a 80 °C por 16 h. Las siliconas modificadas se mostraron flexibles y con un porcentaje de injerto del 12 y 11% para los copolímeros con relación molar alimentada de monómeros de 75:25 y 50:50, respectivamente; por lo que se decidió utilizar estas condiciones para comenzar con los estudios de los parámetros que afectan el proceso de copolimerización.

Por otro lado, el homopolímero libre purificado se analizó por GPC para estimar el peso molecular de los injertos obtenidos, los resultados se muestran en la Tabla 31, en donde se observa que los pesos moleculares obtenidos por GPC fueron cercanos al peso molecular objetivo, y del mismo modo se observaron dispersidades de pesos moleculares aceptables. Además, se calculó por RMN-¹H la composición de los copolímeros obtenidos, en donde se observa que fue cercana a la composición alimentada de OEGMA₂:OEGMA₅ (75:25 y 50:50); los espectros correspondientes se presentan en el Anexo 11.

5.7.3.1 Efecto de la dosis de radiación.

Se estudió el efecto de la dosis de radiación sobre el porcentaje de injerto del copolímero poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en el intervalo de 20 a 80 kGy. El proceso de copolimerización por injerto se realizó en películas de hule de silicona preirradiadas, las cuales se colocaron en una solución de monómeros/1,4-dioxano (90/10% V/V), con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50 a una temperatura de 80 °C, durante un tiempo de reacción de 16 h. Utilizando la Ecuación 1 se calculó la relación molar monómeros:CTA para obtener injertos con un peso molecular aproximado a 20,000 g/mol,

siendo la relación de 91:1 y 81:1 para los copolímeros con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50, respectivamente.

Los valores del porcentaje de injerto en función de la dosis de radiación se presentan en la Figura 37, se observa que el porcentaje de injerto para ambos casos incrementa conforme aumenta la dosis de radiación, este comportamiento indica que el incremento en la dosis de radiación provoca una mayor producción de radicales libres en el hule de silicona, los cuales pueden reaccionar con el oxígeno presente en el aire y formar una gran cantidad de grupos peróxidos en la matriz polimérica. La formación de los peróxidos es la clave para obtener los injertos de poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) en el hule de silicona, ya que más tarde los grupos peróxidos experimentan una descomposición térmica, dando lugar a la formación de los macroradicales que inician el proceso de copolimerización por injerto. El mayor injerto obtenido se presentó a los 80 kGy, el cual fue menor al 15%, como las siliconas modificadas mostraron una buena flexibilidad con este porcentaje de injerto, se decidió utilizar esta dosis de radiación para realizar los estudios de los demás parámetros.

Tabla 31. Resultados del análisis por GPC de los polímeros libres obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅).^a

OEGMA ₂ :OEGMA ₅ ^b	[M]:[CTA]	<i>M_n</i> (g/mol) Objetivo ^c	<i>M_n</i> (g/mol) GPC ^d	<i>D</i> ^d
76:24	45:1	10,000	13,630	1.52
73:27	91:1	20,000	20,740	1.31
79:21	138:1	30,000	32,290	1.37
48:51	40:1	10,000	18,280	1.28
49:51	81:1	20,000	28,000	1.12

^a Dosis de preirradiación: 80 kGy, copolimerización en solución en 1,4-dioxano, [M]= 90% V/V, T= 80 °C, t= 16 h. ^b La composición del copolímero se calculó por RMN-¹H. ^c El peso molecular objetivo se calculó con la Ecuación 1 estableciendo una conversión del 100%. ^d Determinado por GPC en MeOH a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g.

5.7.3.2 Efecto de la concentración de monómero.

El efecto de la concentración de los monómeros en el porcentaje de injerto del copolímero poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) fue estudiado a diferentes concentraciones de los

OEGMAs en 1,4-dioxano sobre las películas de hule de silicona irradiadas a una dosis de 80 kGy, con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50. Las películas preirradiadas se sometieron al proceso de copolimerización a una temperatura de 80 °C con un tiempo de reacción de 16 h. Utilizando la Ecuación 1 se calculó la relación molar monómeros:CTA para obtener injertos con un peso molecular aproximado a 20,000 g/mol, siendo la relación de 91:1 y 81:1 para los copolímeros con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50, respectivamente.

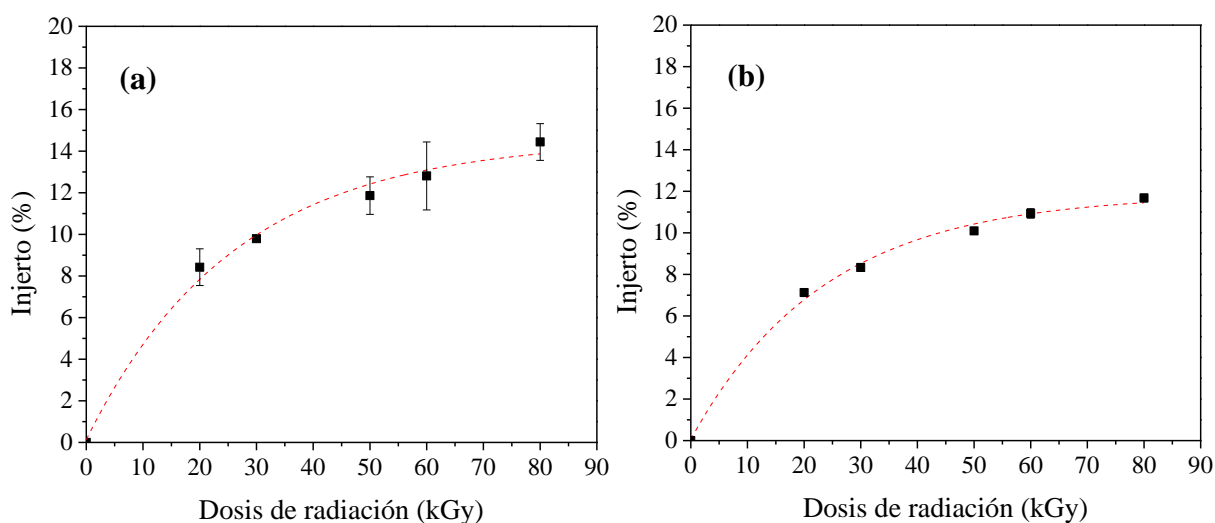


Figura 37. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, T= 80 °C, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.

En la Figura 38 se presentan los porcentajes de injerto obtenidos, se observa que a medida que aumenta la concentración de los monómeros el porcentaje de injerto aumenta. Sin embargo, a una concentración de 90% de monómero se alcanza el injerto máximo, por encima de esta concentración el porcentaje de injerto tiende a disminuir, debido a que el medio de reacción es demasiado viscoso y dificulta la difusión del monómero hacia la silicona, además que sin disolvente no se hincha la matriz debido a la poca compatibilidad con los monómeros hidrófilos; esto provoca que la reacción de injerto no se vea favorecida. Cabe mencionar que con la cantidad de injerto máxima la muestra no pierde flexibilidad, por lo que se eligió continuar trabajando con la concentración de monómeros del 90% V/V.

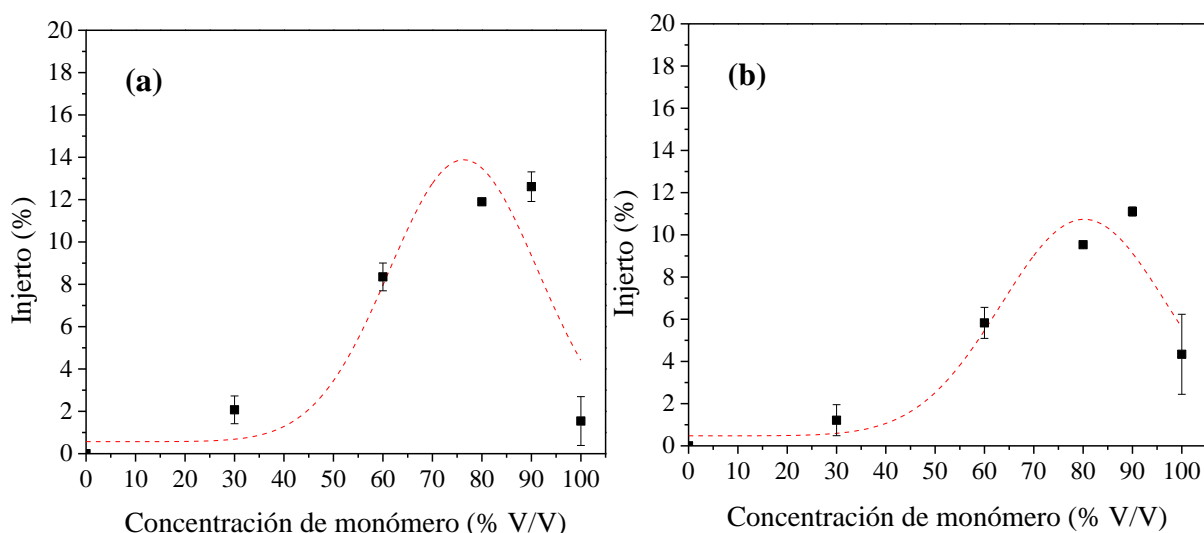


Figura 38. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en función de la concentración de los monómeros para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Dosis de radiación: 80 kGy, T= 80 °C, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.

5.7.3.3 Efecto de la temperatura de reacción.

En el método de preirradiación oxidativa un parámetro muy importante que influye en el porcentaje de injerto es la temperatura, debido a que ésta es la responsable de la descomposición térmica de los grupos peróxidos e hidroperóxidos, los cuales son formados en las películas de hule de silicona durante el proceso de preirradiación en aire. Cuando estos grupos se someten a calentamiento térmico, dos diferentes especies son creadas: radicales RO[•] y radicales [•]OH; siendo los radicales RO[•] los responsables de iniciar la reacción de injerto, mientras que los radicales [•]OH permiten iniciar el proceso de homopolímerización.

El efecto de la temperatura de reacción en el porcentaje de injerto del copolímero poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) se estudió con películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 80 kGy, El intervalo de temperaturas estudiado para llevar a cabo la copolimerización fue de 60 a 80 °C, con un tiempo de reacción de 16 h, utilizando una solución de monómeros/1,4-dioxano (90/10% V/V) con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50; y la relación molar monómeros:CTA de 91:1 y 81:1, respectivamente.

La tendencia de los resultados obtenidos mostrada en la Figura 39, indica que a medida que aumenta la temperatura de reacción, el porcentaje de injerto incrementa. Se decidió

continuar con la temperatura de 80 °C, pues a esta temperatura se alcanzan injertos mayores al 10% en ambas composiciones de copolímeros.

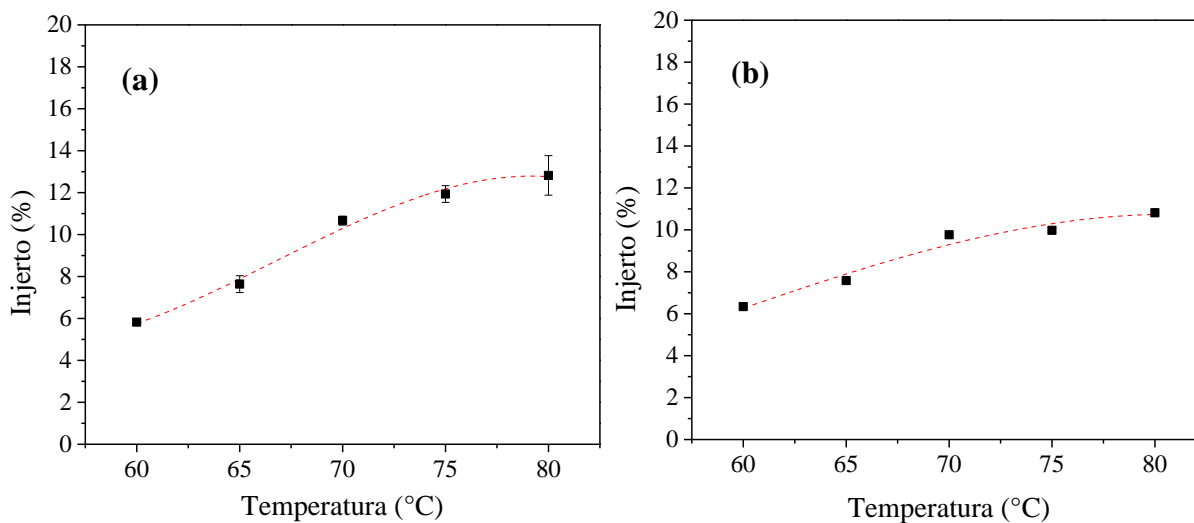


Figura 39. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, dosis de radiación: 80 kGy, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.

5.7.3.4 Efecto del tiempo de reacción.

El efecto del tiempo de reacción en el porcentaje de injerto del copolímero poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) se estudió con películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 80 kGy, las cuales se sometieron al proceso de copolimerización a una temperatura de 80 °C, utilizando una solución de monómeros/1,4-dioxano (9:1) con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50; y la relación molar monómeros:CTA de 91:1 y 81:1, respectivamente. Los tiempos de reacción evaluados fueron de 4 a 48 h.

Los valores del porcentaje de injerto en función del tiempo de reacción se presentan en la Figura 40, se observó que el porcentaje de injerto incrementó gradualmente con el tiempo de reacción, bajo las condiciones estudiadas, 16 h de reacción parece ser un tiempo adecuado para obtener injertos superiores al 10%.

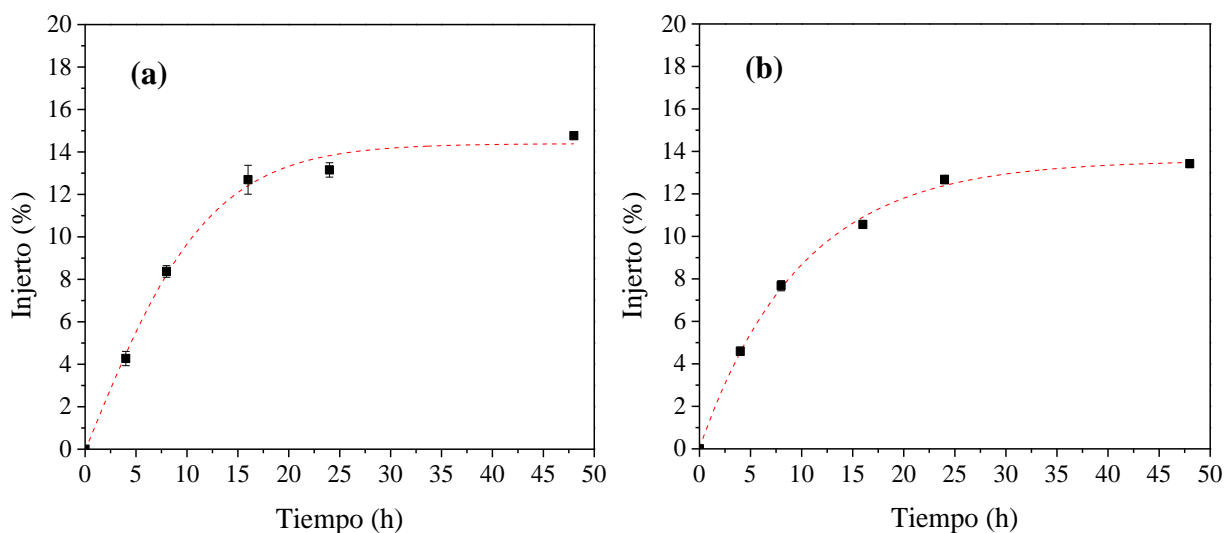


Figura 40. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, dosis de radiación: 80 kGy, T= 80 °C. Relación molar de monómeros:CTA (a) 91:1 y (b) 81:1.

5.7.3.5 Efecto de la relación molar monómero:CTA.

Por último se estudió el efecto de la relación monómeros:CTA (M:CTA) en el porcentaje de injerto, el cual se realizó con las películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 80 kGy, que fueron sometidas al proceso de copolimerización a una temperatura de 80 °C, con un tiempo de reacción de 16 h, utilizando una solución de monómeros/1,4-dioxano (9:1) con una relación molar alimentada de monómeros OEGMA₂:OEGMA₅ de 75:25 y 50:50. El porcentaje de injerto se evaluó con cuatro relaciones molares de M:CTA, calculadas con la Ecuación 1 para obtener injertos de peso molecular controlado entre 10,000 y 40,000 g/mol.

Los valores del porcentaje de injerto en función de la relación molar M:CTA se presentan en la Figura 41, se observó que a menor relación M:CTA se obtuvieron porcentajes de injerto menores. Esto es debido a que una vez rotos los grupos peróxidos e hidroperóxidos el proceso de polimerización es iniciado y las cadenas propagantes reaccionan con el CTA, por lo que, al disminuir la relación molar M:CTA las cadenas propagantes tienden a reaccionar más rápido con el CTA y, por lo tanto, la polimerización es más controlada, reflejándose esto en una reacción más lenta y, por lo tanto, un menor porcentaje de injerto.

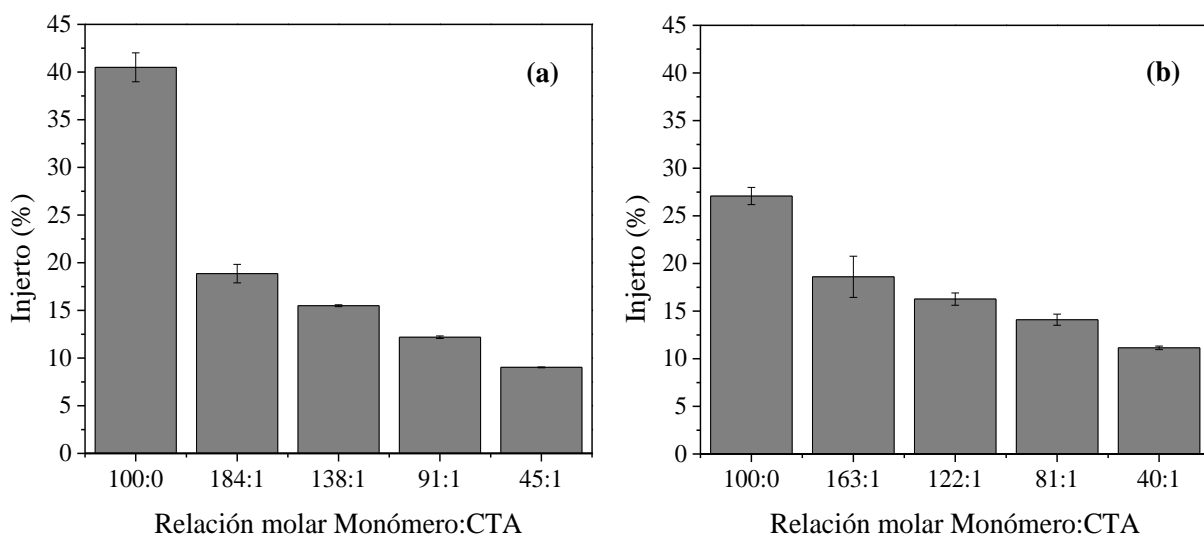


Figura 41. Porcentaje de injerto de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros de: (a) 75:25 y (b) 50:50. Monómeros/1,4-dioxano 90/10% V/V, dosis de radiación: 80 kGy, T= 80 °C, t= 16 h.

5.7.4 Estudio del injerto de PHEMA sobre las películas de hule de silicona.

Como estudio inicial de los injertos de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) en hule de silicona utilizando el CTA₂, se estimó la relación molar M:CTA (152:1) para obtener injertos con cadenas de peso molecular alrededor de los 20,000 g/mol, utilizando la Ecuación 1. Se llevó a cabo una comparación con el resultado obtenido del injerto de HEMA sin el uso de un CTA; el proceso de copolimerización se realizó bajo las mismas condiciones de reacción mencionadas en el apartado 5.7. Se observó una disminución en el porcentaje de injerto con la utilización del CTA₂, lo cual es de esperarse debido a que el uso del CTA genera una polimerización más lenta y controlada; además se observó que, a pesar de obtenerse un porcentaje de injerto menor, este se mostró uniforme sobre toda la película de hule de silicona como se muestra en la Figura 42.

Continuando con los estudios del injerto de PHEMA sobre el hule de silicona, se evaluaron los parámetros que afectan el proceso de copolimerización durante la fase experimental, con el fin de seleccionar las condiciones más eficientes para la obtención de un porcentaje de injerto adecuado.

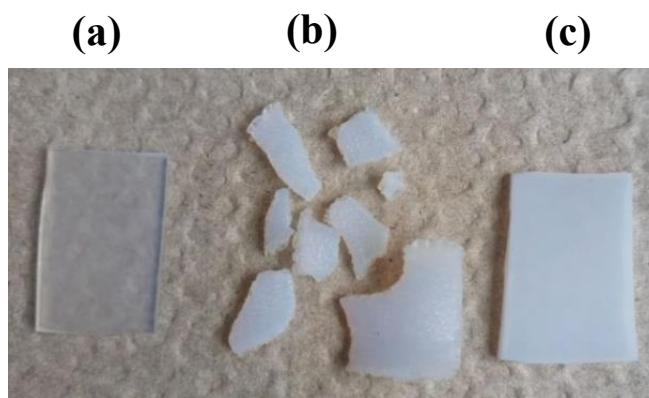


Figura 42. Películas de hule de silicona: (a) Sin modificar, (b) SR-g-HEMA (104% de injerto), (c) SR-g-CTAHEMA (34% de injerto).

5.7.4.1 Efecto de la concentración de monómero.

El efecto de la concentración de monómero en el porcentaje de injerto fue estudiado a diferentes concentraciones de HEMA en 1,4-dioxano con una relación molar HEMA:CTA de 152:1, en películas de hule de silicona irradiadas a una dosis de 60 kGy.

Las películas preirradiadas se sometieron al proceso de copolimerización a una temperatura de 80 °C con un tiempo de reacción de 24 h. Los resultados se presentan en la Figura 43, donde se observa que a medida que aumenta la concentración de HEMA aumenta el porcentaje de injerto. Sin embargo, a una concentración de 50% de monómero se alcanza el injerto máximo, por encima de esta concentración el porcentaje de injerto tiende a disminuir, debido a que la disolución se vuelve demasiado viscosa para permitir la difusión del monómero hacia la silicona, lo que provoca que la reacción de injerto no se vea favorecida. Cabe mencionar que con la cantidad de injerto máxima la muestra pierde notoriamente flexibilidad, por lo que se eligió trabajar a una concentración de monómero del 40% V/V.

5.7.4.2 Efecto de la dosis de radiación.

Se estudió el efecto de la dosis de radiación sobre el porcentaje de injerto de PHEMA en el intervalo de 10 a 90 kGy. El proceso de copolimerización se realizó en películas de hule de silicona preirradiadas, las cuales se colocaron en una solución de HEMA/1,4-dioxano (40/ 60% V/V) con una relación molar HEMA:CTA de 152:1 a una temperatura de 80 °C, durante un tiempo de reacción de 24 h.

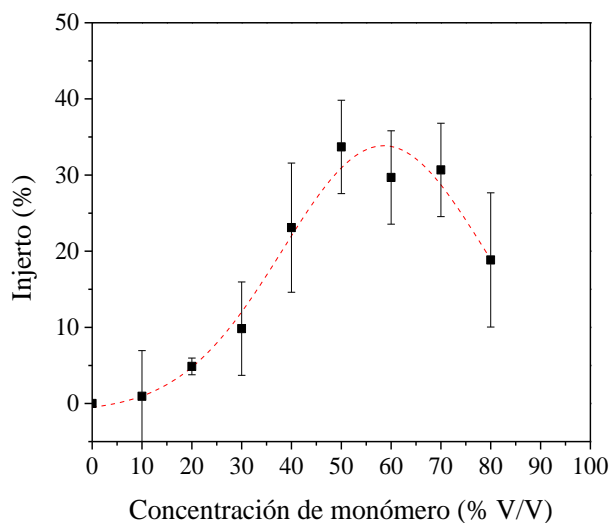


Figura 43. Porcentaje de injerto de PHEMA en función de la concentración del monómero. Dosis de radiación: 60 kGy, T= 80 °C, t= 24 h, relación molar HEMA:CTA= 152:1.

Los valores del porcentaje de injerto en función de la dosis de radiación se presentan en la Figura 44, se observa que el porcentaje de injerto se incrementa conforme aumenta la dosis, alcanzando un máximo a los 70 kGy, por encima de esta dosis el injerto tiende a disminuir gradualmente, esto puede ocurrir por el exceso de sitios reactivos en la silicona, lo que ocasiona un entrecruzamiento en el injerto, de modo que disminuye la concentración de sitios reactivos para continuar la copolimerización.

El porcentaje de injerto determinado fue entre el 10 y 20%, al observarse que arriba de este porcentaje la silicona seca se muestra poco flexible. A los 30 kGy se obtuvo un 14% de injerto mientras que a 70 kGy se obtuvo 20%, al no ser tan alta esta diferencia se optó por trabajar a dosis de solo 30 kGy, con el fin de mantener tiempos más cortos de irradiación.

5.7.4.3 Efecto de la temperatura de reacción.

El efecto de la temperatura de reacción en el porcentaje de injerto de PHEMA se estudió con películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 30 kGy, El intervalo de temperaturas estudiado para llevar a cabo la copolimerización fue de 30 a 80 °C, con un tiempo de reacción de 24 h, utilizando una solución de HEMA/1,4-dioxano (40/ 60% V/V) con relación molar HEMA:CTA de 152:1. Los valores del porcentaje de injerto en función de la temperatura de reacción se presentan en la Figura 45, se puede destacar que en el intervalo de 60 a 80 °C se

observó que la cantidad de injerto fue menor al aumentar la temperatura, esto puede atribuirse a que a menor temperatura la descomposición de los grupos peróxidos e hidroperóxidos presentes en las películas de hule de silicona preirradiadas es más lenta, esto permite un mejor control en el injerto y al mismo tiempo haciendo más lenta la formación del homopolímero no injertado.

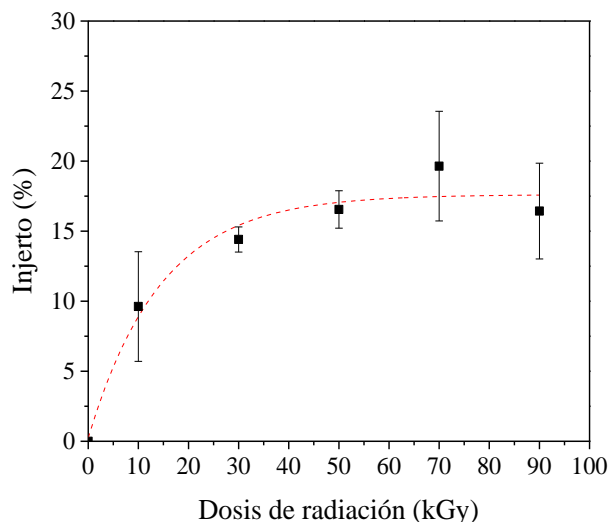


Figura 44. Efecto de la dosis de radiación sobre el porcentaje de injerto de PHEMA. HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, T= 80 °C, t= 24 h, relación molar HEMA:CTA= 152:1.

5.7.4.4 Efecto del tiempo de reacción.

El estudio del efecto del tiempo de reacción en el porcentaje de injerto se realizó con las películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 30 kGy, las cuales se sometieron al proceso de copolimerización a una temperatura de 60 °C, utilizando una solución de HEMA/1,4-dioxano (4:6) una relación molar HEMA:CTA de 152:1. El porcentaje de injerto se evaluó en tiempos de reacción de 2 h hasta 24 h.

Los valores del porcentaje de injerto en función del tiempo de reacción se presentan en la Figura 46, se observó que el porcentaje de injerto incrementa gradualmente con el tiempo de reacción, alcanzando la máxima cantidad de injerto a las 16 horas (20%); sin embargo, con solo la mitad del tiempo de reacción se obtuvo el 17%, porcentaje muy cercano al máximo, por lo que bajo las condiciones estudiadas 8 h de reacción parece ser un tiempo adecuado para obtener injertos entre 10 y 20%.

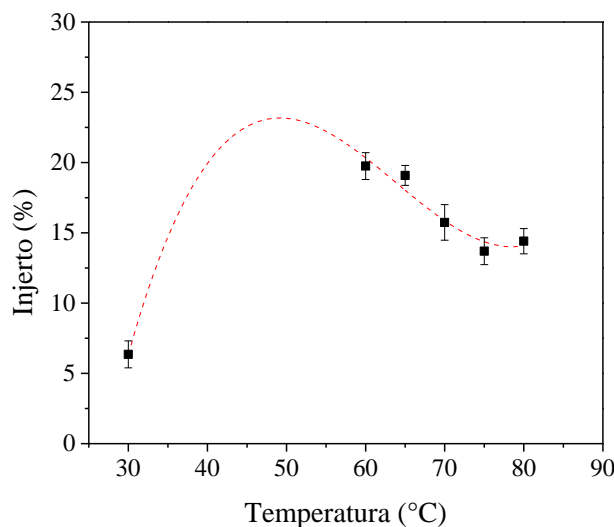


Figura 45. Efecto de la temperatura de reacción sobre el porcentaje de injerto de PHEMA. Dosis de radiación: 30 kGy, HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, $t = 24$ h, relación molar HEMA:CTA= 152:1.

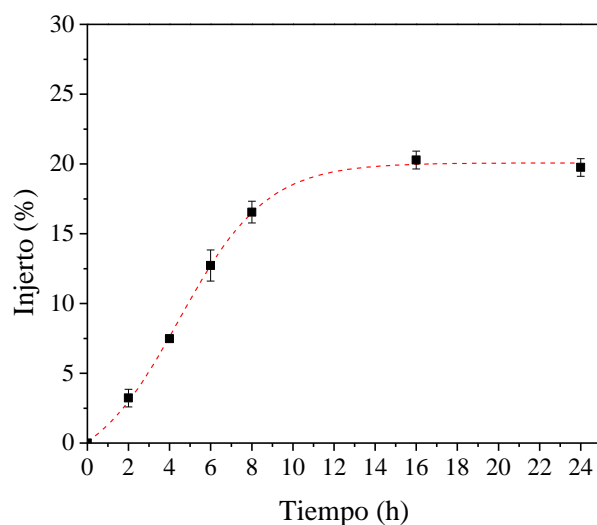


Figura 46. Efecto del tiempo de reacción sobre el porcentaje de injerto de PHEMA. Dosis de radiación: 30 kGy, HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, $T = 60$ °C, relación molar HEMA:CTA= 152:1.

5.7.4.5 Efecto de la relación molar monómero:CTA.

Por último se estudió el efecto de la relación M:CTA en el porcentaje de injerto, el cual se realizó con las películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 30 kGy, las cuales se sometieron al proceso de copolimerización a una temperatura de 60 °C, con un tiempo de

reacción de 8 h, utilizando una solución de HEMA/1,4-dioxano (40/60% V/V). El porcentaje de injerto se evaluó con cuatro relaciones molares de M:CTA, calculadas con la Ecuación 1 para obtener injertos de peso molecular controlado entre 10,000 y 40,000 g/mol.

Los valores del porcentaje de injerto en función de la relación molar M:CTA se presentan en la Figura 47, se observó claramente que a menor relación M:CTA se obtiene menor porcentaje de injerto, como se observó en los injertos de poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅). Por otra parte, el homopolímero libre purificado como se describe en el apartado 4.5.1, se analizó por GPC para determinar estimaciones de los pesos moleculares obtenidos. En la Tabla 32 se presentan los resultados obtenidos, los cuales mostrarán la obtención de homopolímero con peso molecular cercano al objetivo y buena dispersidad.

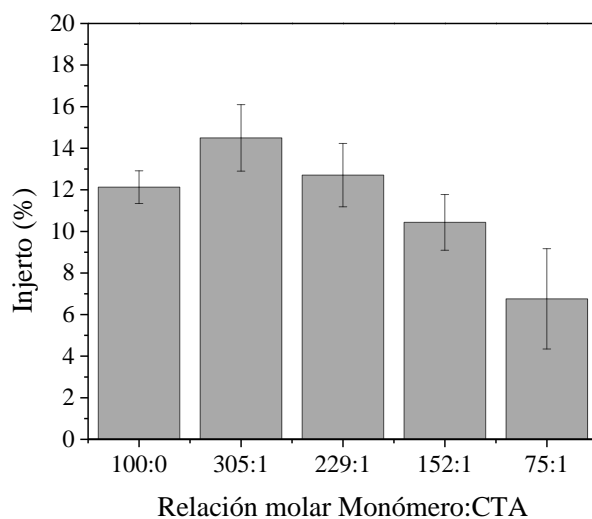


Figura 47. Porcentaje de injerto de PHEMA en función de la concentración del monómero. Dosis de radiación: 30 kGy, HEMA/1,4-dioxano 40/60% V/V, T= 60 °C, t= 8 h.

5.7.5 Estudio del injerto de poli(HEMA-*co*-POEGMA₅) con relación molar alimentada de monómeros 75:25 sobre las películas de hule de silicona, utilizando un CTA.

Se llevó a cabo un estudio inicial del injerto de poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) en hule de silicona irradiada a una dosis de 60 kGy, con relación molar alimentada de monómeros de 75:25. Se utilizó el CTA₂ para controlar el peso molecular de las cadenas a injertar, con el cual se estimó la relación molar monómero:CTA de 114:1, para obtener injertos con peso molecular alrededor de los 20,000 g/mol, utilizando la Ecuación 1. La reacción se realizó en 1,4-dioxano

con una concentración de monómeros del 50% V/V a 60 °C por 16 h. El hule de silicona modificado se mostró flexible con un porcentaje de injerto del 9%, por lo que se decidió utilizar estas condiciones para comenzar con los estudios de los parámetros que afectan el proceso de copolimerización.

Tabla 32. Resultados del análisis por GPC de los polímeros libres obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-CTAPHEMA.^a

[M]:[CTA]	M_n (g/mol) Objetivo ^b	M_n (g/mol) GPC ^c	\bar{D} ^c
229:1	30,000	32,100	1.26
152:1	20,000	29,230	1.20
75:1	10,000	24,980	1.17

^a Dosis de preirradiación: 30 kGy, copolimerización en solución en 1,4-dioxano, [M]= 40% V/V, T= 60 °C, t= 8 h. ^b El peso molecular objetivo se calculó con la Ecuación 1 estableciendo una conversión del 100%. ^c Determinado por GPC en MeOH a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g.

5.7.5.1 Efecto de la dosis de radiación.

Se estudió el efecto de la dosis de radiación sobre el porcentaje de injerto del copolímero poli(HEMA-co-OEGMA₅) en el intervalo de 20 a 80 kGy. El proceso de copolimerización por injerto se realizó en películas de hule de silicona preirradiadas, las cuales se colocaron en una solución de monómeros/1,4-dioxano (5:5), con una relación molar alimentada de monómeros HEMA:OEGMA₅ de 75:25 y una relación molar monómeros:CTA de 114:1, bajo una temperatura de reacción de 60 °C, durante 16 h.

Los valores del porcentaje de injerto en función de la dosis de radiación se presentan en la Figura 48, se observa que el porcentaje de injerto incrementa conforme aumenta la dosis de radiación, alcanzando un máximo a los 60 kGy, por encima de esta dosis el injerto tiende a disminuir, como se mencionó en los casos estudiados anteriormente, esto ocurre por el exceso de sitios reactivos en la silicona, generándose un rápido entrecruzamiento en la silicona y disminuyendo la concentración de sitios reactivos para continuar con la copolimerización. Se observó que con el porcentaje máximo obtenido en el hule de silicona (10%), la muestra seca no perdió flexibilidad, por lo que se continuó trabajando bajo la dosis de radiación de 60 kGy.

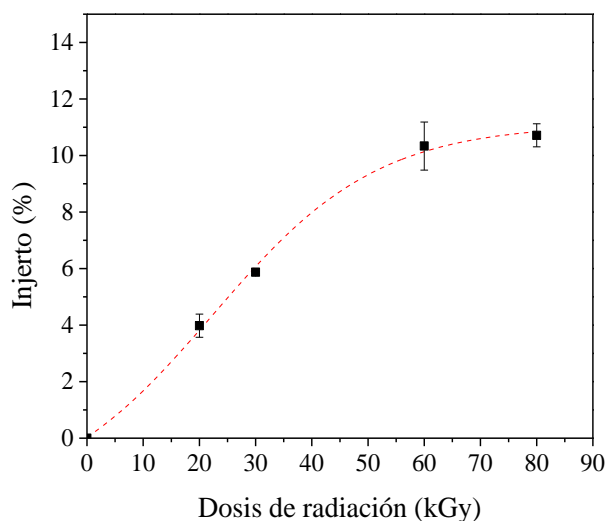


Figura 48. Porcentaje de injerto de poli(HEMA-co-OEGMA₅) en función de la dosis de radiación para injertos con relación molar alimentada de monómeros 75:25. Monómeros/1,4-dioxano 50/50% V/V, T= 60 °C, t= 16 h. Relación molar de monómeros:CTA de 114:1.

5.7.5.2 Efecto de la concentración de monómero.

El efecto de la concentración de los monómeros, sobre el porcentaje de injerto del copolímero poli(HEMA-co-OEGMA₅), fue estudiado a diferentes concentraciones de los monómeros en 1,4-dioxano sobre las películas de hule de silicona irradiadas a una dosis de 60 kGy, con una relación molar alimentada de monómeros HEMA:OEGMA₅ de 75:25. Las películas preirradiadas se sometieron al proceso de copolimerización bajo una temperatura de reacción de 60 °C por 16 h y se utilizó la relación molar de monómeros:CTA de 114:1.

Los resultados se presentan en la Figura 49, donde se observa que a medida que aumenta la concentración de los monómeros aumenta el porcentaje de injerto. Sin embargo, a una concentración de 60% de monómero se alcanzó el injerto máximo, por encima de esta concentración el porcentaje de injerto tiende a disminuir, efecto que se mostró en los casos anteriores. Cabe mencionar que a la concentración de 60% de monómero, el homopolímero libre se mostró rígido, lo que dificultó separar el homopolímero no injertado del hule de silicona modificado y, al no existir una gran diferencia en el porcentaje de injerto obtenido a una concentración de monómeros del 50%, se decidió estudiar los parámetros de temperatura y tiempo de reacción con dos concentraciones.

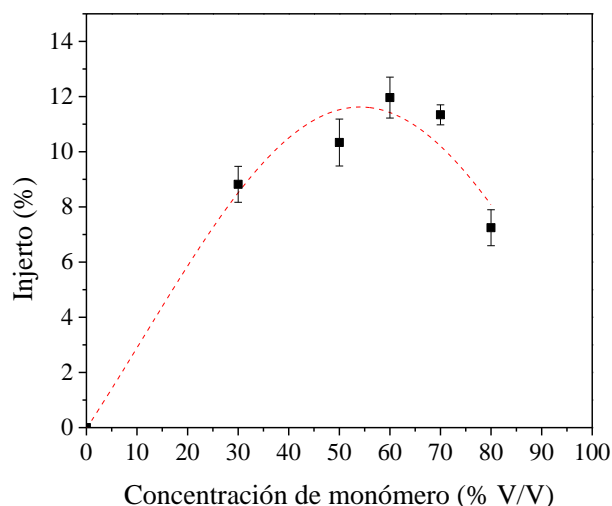


Figura 49. Porcentaje de injerto de poli(HEMA-co-OEGMA₅) en función de la concentración de los monómeros. Relación molar alimentada de monómeros 75:25, relación molar monómeros:CTA de 114:1, T= 60 °C, t= 16 h, dosis de radiación de 60 kGy.

5.7.5.3 Efecto de la temperatura de reacción.

El efecto de la temperatura de reacción en el porcentaje de injerto del copolímero poli(HEMA-co-OEGMA₅) fue estudiado con películas de hule de silicona irradiadas a una dosis de 60 kGy. El intervalo de temperatura empleado para llevar a cabo la copolimerización fue de 60 a 80 °C, con un tiempo de reacción de 16 h, utilizando las soluciones de monómeros/1,4-dioxano de 50/50% y 60/40% V/V, con una relación molar alimentada de monómeros HEMA:OEGMA₅ de 75:25, y se utilizó la relación molar monómeros:CTA de 114:1.

Los valores del porcentaje de injerto en función de la temperatura de reacción se presentan en la Figura 50. Se puede observar que el efecto obtenido es similar al obtenido para el PHEMA, la cantidad de injerto disminuyó al aumentar la temperatura de reacción; como se mencionó anteriormente, esto es debido a que a menor temperatura la descomposición de los grupos peróxidos e hidroperóxidos presentes en las películas de hule de silicona preirradiadas es más lenta, por lo que se permite un control en el injerto y al mismo tiempo la reacción es más lenta.

5.7.5.4 Efecto del tiempo de reacción.

El estudio del efecto del tiempo de reacción sobre el porcentaje de injerto, se realizó con las películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 60 kGy, las cuales se sometieron al

proceso de copolimerización a una temperatura de 60 °C dentro de un intervalo de tiempo de 2 a 24 h, utilizando las solución de monómeros/1,4-dioxano de 50/50 y 60/40% V/V, con una relación molar alimentada de monómeros HEMA:OEGMA₅ de 75:25, y se utilizó la relación molar monómeros:CTA de 114:1.

Los valores del porcentaje de injerto en función del tiempo de reacción se presentan en la Figura 51, en donde se puede apreciar que a la concentración de monómeros del 50% se presenta una tendencia más clara del efecto del tiempo de reacción. Se observó que el porcentaje de injerto incrementó con el tiempo de reacción, alcanzando la máxima cantidad de injerto a las 8 horas (11%). Por lo que se seleccionó la concentración de monómeros al 50% y un tiempo de reacción de 8 h para el estudio final de la relación molar monómeros:CTA.

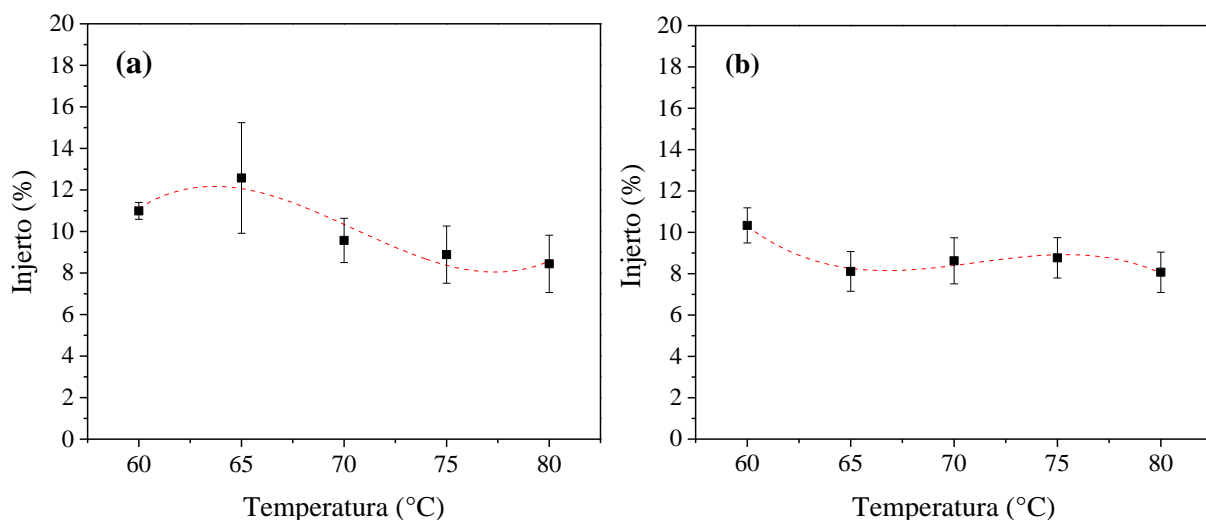


Figura 50. Porcentaje de injerto de poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) en función de la temperatura de reacción para injertos con relación molar alimentada de monómeros 75:25, $t = 16$ h, dosis de radiación de 60 kGy, relación molar de monómeros:CTA de 114:1 y .relación monómeros/1,4-dioxano de: (a) 60/40% V/V y (b) 50/50% V/V.

5.7.5.5. Efecto de la relación molar monómeros:CTA.

Finalmente se estudió el efecto de la relación M:CTA sobre el porcentaje de injerto, el cual se realizó con las películas de hule de silicona preirradiadas a una dosis de 60 kGy, las cuales se sometieron al proceso de copolimerización a una temperatura de 60 °C, con un tiempo de reacción de 8 h, utilizando una solución de monómeros/1,4-dioxano (50:50% V/V) y con una relación molar alimentada de monómeros HEMA:OEGMA₅ de 75:25. El porcentaje de injerto

se evaluó con cuatro relaciones molares de M:CTA, calculadas con la Ecuación 1 para obtener injertos de peso molecular controlado entre 10,000 y 40,000 g/mol. Los valores del porcentaje de injerto en función de la relación molar M:CTA se presentan en la Figura 52, donde se observó claramente un efecto similar a los obtenidos en los estudios de los injertos anteriores.

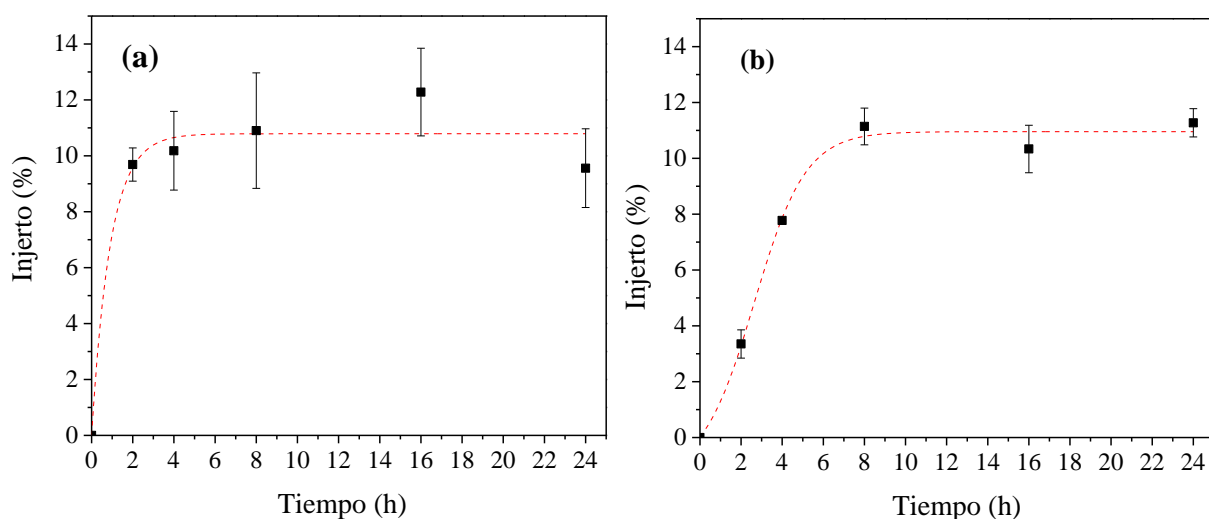


Figura 51. Porcentaje de injerto de poli(HEMA-co-OEGMA₅) en función del tiempo de reacción para injertos con relación molar alimentada de monómeros 75:25, T= 60 °C, dosis de radiación de 60 kGy, relación molar de monómeros:CTA de 114:1 y relación monómeros/1,4-dioxano de: (a) 60/40% V/V y (b) 50/50% V/V.

El homopolímero libre purificado se analizó por GPC para estimar el peso molecular de los injertos obtenidos, los resultados se muestran en la Tabla 33; además, se calculó por RMN-¹H la composición de los copolímeros obtenidos, en donde se observa que fue cercana a la composición alimentada de HEMA:OEGMA₅ (75:25), los espectros correspondientes se presentan en el Anexo 11.

5.7.6. Injertos sobre las películas de hule de silicona sin uso de un CTA.

Se determinaron las condiciones de reacción adecuadas para obtener porcentajes de injerto bajos, sobre las películas de hule de silicona, con los resultados obtenidos en los estudios del efecto de los parámetros que afectan la copolimerización, para cada tipo de copolímeros injertados. Estas condiciones se utilizaron para obtener diferentes porcentajes de injerto de homopolímeros sin el uso del CTA. En la Tabla 34 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 33. Resultados del análisis por GPC de los polímeros libres obtenidos en la copolimerización por injerto de SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) con CTA. Dosis de preirradiación: 60 kGy, copolimerización en solución en 1,4-dioxano, [M]= 90% V/V, T= 80 °C, t= 16 h.

HEMA:OEGMA ₅ ^a	[M]:[CTA]	M_n (g/mol) Objetivo ^b	M_n (g/mol) GPC ^c	\bar{D} ^c
73:27	56:1	10,000	18,290	1.15
74:26	114:1	20,000	35,840	1.89

^a La composición del copolímero se calculó por RMN-¹H. ^b El peso molecular objetivo se calculó con la Ecuación 1 estableciendo una conversión del 100%. ^c Determinado por GPC en MeOH a 35 °C, dn/dc=0.162 mL/g.

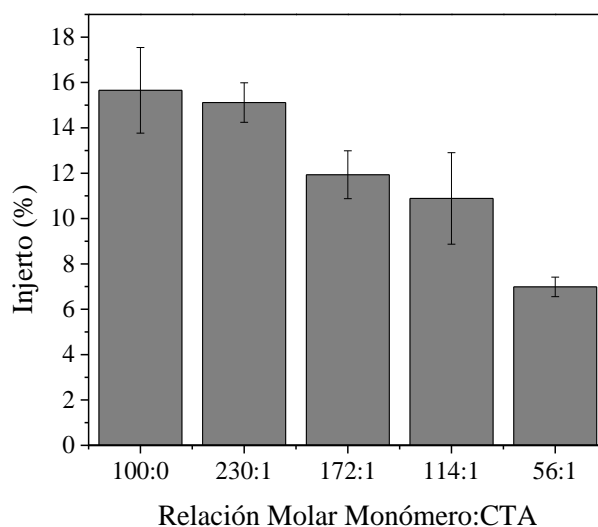


Figura 52. Porcentaje de injerto de poli(HEMA-co-OEGMA₅) en función de la relación M:CTA. Relación molar alimentada de monómeros 75:25, T= 60 °C, t= 8 h, dosis de radiación de 60 kGy. Monómeros/1,4-dioxano 50/50% V/V.

Tabla 34. Porcentaje de injerto obtenido por “grafting from” sobre las películas de hule de silicona, derivados de los diferentes monómeros estudiados.

Muestra	Injerto (%) ^a
SR-g-POEGMA ₂	52 ^b
SR-g-POEGMA ₅	24 ^b 2 ^c
SR-g-PHEMA	35 ^c

^a Calculado con la Ecuación 5. ^b Dosis de radiación: 60 kGy, monómero/1,4-dioxano 90/10% V/V, T= 80 °C, t= 16 h. ^c Dosis de radiación: 60 kGy, monómero/1,4-dioxano 50/50% V/V, T= 60 °C, t= 8 h.

5.8. Caracterización de las películas de hule de silicona modificadas por preirradiación oxidativa convencional “grafting from”.

5.8.1. Composición química.

Con la técnica de FT-IR se lograron caracterizar la película de hule de silicona sin modificar y las modificadas con los diferentes injertos. En la Figura 53 se presentan los espectros obtenidos, se puede apreciar que en todos los espectros aparecen las bandas características de las vibraciones de los enlaces moleculares presentes en la estructura del hule de silicona: Una pequeña banda alrededor de $2,960\text{ cm}^{-1}$, la cual es característica de los estiramientos de los enlaces C-H alifático; una banda mediana alrededor de $1,260\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a la vibración simétrica del enlace Si-CH₃; y dos bandas de estiramiento alrededor de $1,080\text{ cm}^{-1}$ y 1010 cm^{-1} , que corresponden a las vibraciones del enlace Si-O-R y Si-O-Si, respectivamente. La presencia de los injertos en las películas de hule de silicona no es muy notoria por esta técnica, debido al bajo porcentaje de injerto obtenido, sin embargo, puede apreciarse una pequeña banda alrededor de $1,730\text{ cm}^{-1}$, la cual es característica de la vibración del enlace C=O presente en los polímeros injertados.

5.8.2. Efecto del injerto sobre las propiedades térmicas.

En la manipulación de materiales poliméricos es indispensable conocer información sobre algunas propiedades térmicas del material, como la temperatura de degradación, la entalpía en función de la temperatura y algunas transiciones térmicas como la transición vítrea, la temperatura de fusión de cristales y la temperatura de cristalización. La medición de las temperaturas de transición es útil para la caracterización de copolímeros, principalmente para la evaluación del efecto de plastificantes y para la evaluación de la compatibilidad de las mezclas de polímeros. En este trabajo se han evaluado estas propiedades con las técnicas de caracterización por TGA y DSC.

5.8.2.1. Caracterización por TGA.

La caracterización por TGA se realizó con el equipo y las condiciones descritas en el apartado 4.2 y 4.6.5, esta técnica permitió conocer las pérdidas de peso con temperaturas de

descomposición de las películas de hule de silicona modificadas y compararlas con la descomposición de la película de hule de silicona original, pudiendo calcular el porcentaje de injerto obtenido por esta técnica; además se realizó el análisis de los polímeros libres obtenidos en las reacciones de copolimerización por injerto, para observar las etapas de descomposición de los injertos.

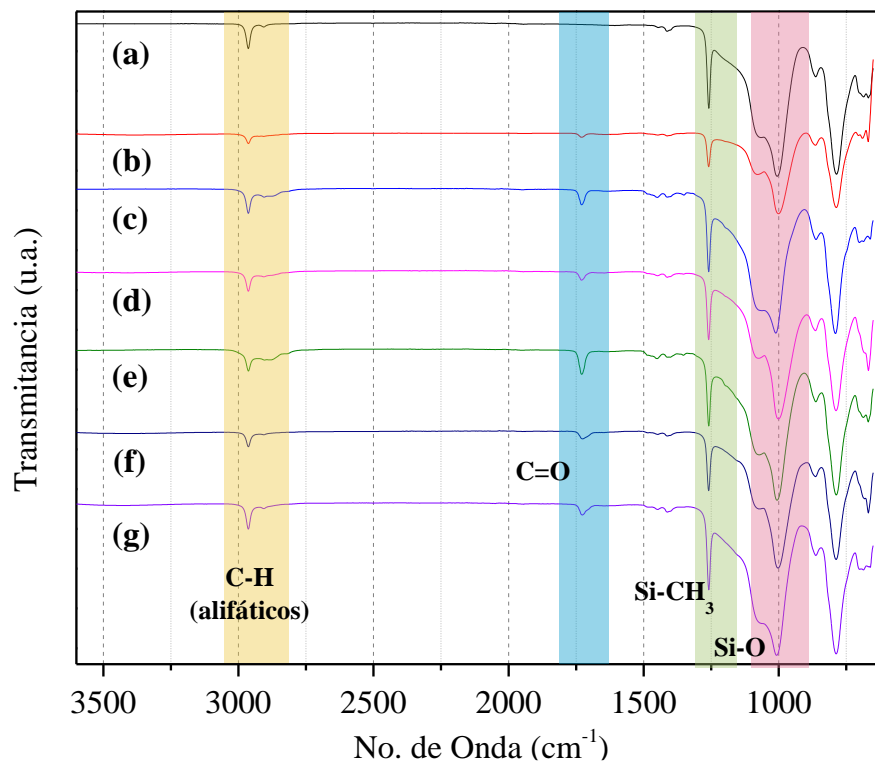


Figura 53. Espectros de FT-IR en % de transmitancia para la silicona: **(a)** Hule de silicona original (SR), **(b)** SR-*g*-CTAPOEGMA₅ (8% de injerto), **(c)** SR-*g*-CTAPOEGMA₂ (17% de injerto), **(d)** SR-*g*-CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) (12% de injerto), **(e)** SR-*g*-CTApoli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (75:25) (18% de injerto), **(f)** SR-*g*-CTAPHEMA (20% de injerto), **(g)** SR-*g*-CTApoli(HEMA-*co*-OEGMA₅) (75:25) (9% de injerto).

En la Figura 54 se presenta el termograma de la película de hule de silicona sin modificar, el cual solo presenta una sola etapa de pérdida de peso del 68% a una temperatura máxima de descomposición a 620 °C; además, se presentan los termogramas de los polímeros libres correspondientes a los injertos de poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) controlados por la utilización del CTA₁. Se observaron dos etapas de pérdidas de peso características de estos copolímeros

con temperaturas máximas de descomposición a 212 y 336 °C para los copolímeros de composiciones molares alimentadas de 50:50, y a 186 y 329 °C para los de composición molar de 75:25. La pérdida de peso de 4% a la temperatura máxima de 94 °C en el termograma de la Figura 54(a) del polímero libre obtenido en las reacciones de copolimerización por injerto, corresponde a la evaporación de solvente orgánico.

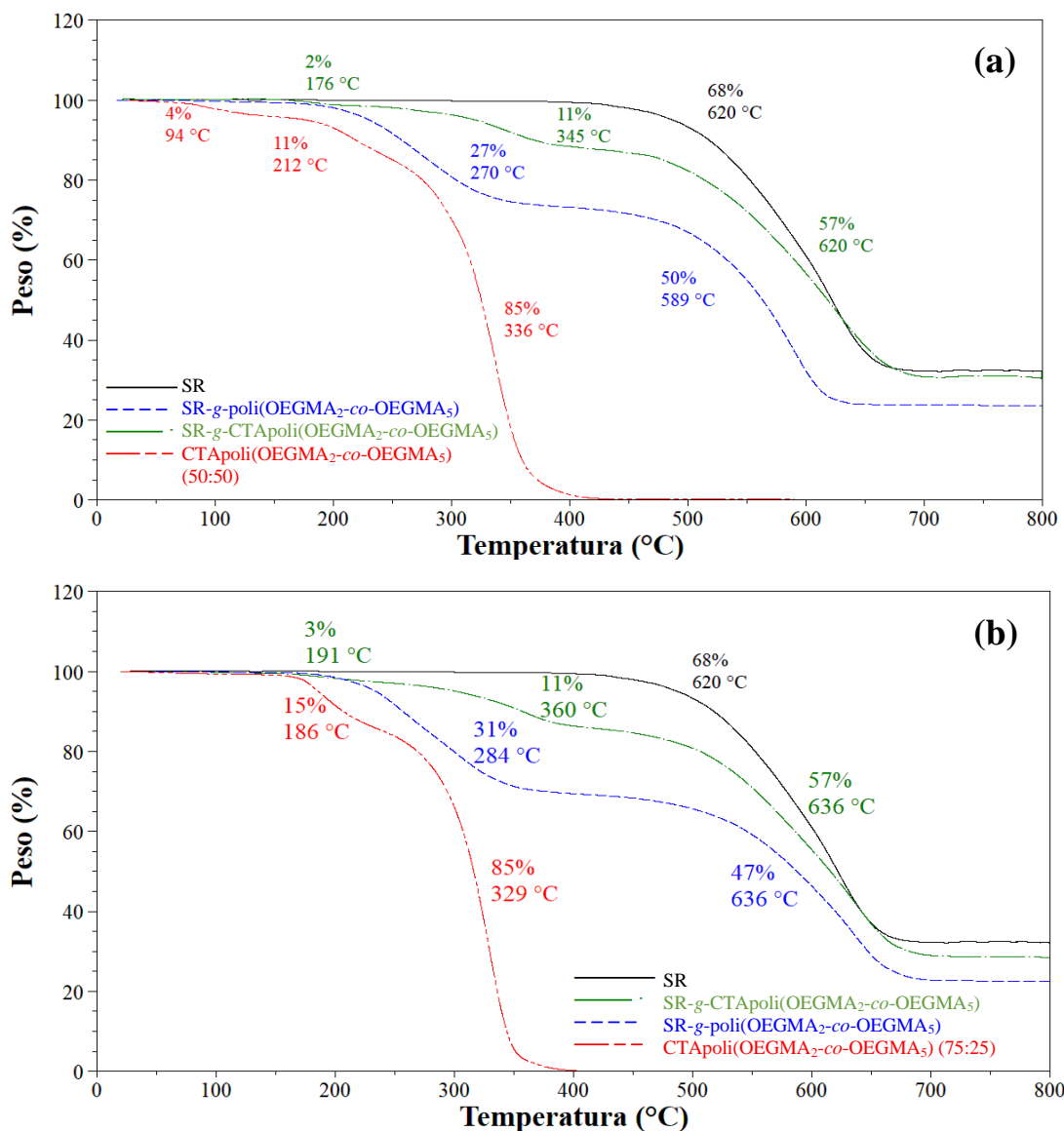


Figura 54. Termogramas TGA de: (a) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) y (b) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25), con y sin CTA. Comparativos con el polímero no injertado y la película de hule de silicona original (SR).

Del mismo modo, se muestran la comparación de los termogramas mencionados anteriormente con los correspondientes a las películas modificadas con los injertos de poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) controlados por la utilización del CTA₁, esta modificación generó la presencia de tres etapas de descomposición, para el copolímero de composición alimentada de 50:50 con 13% de injerto calculado por gravimetría (Fig. 54a), las temperaturas máximas de descomposición son $T_{d1}= 176\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{d2}= 345\text{ }^{\circ}\text{C}$, y $T_{d3}= 620\text{ }^{\circ}\text{C}$; mientras que para el copolímero de composición alimentada de 75:25 con 15% de injerto calculado por gravimetría, presentó un ligero desplazamiento en las temperaturas máximas de descomposición (Fig. 54b), $T_{d1}= 191\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{d2}= 360\text{ }^{\circ}\text{C}$, y $T_{d3}= 636\text{ }^{\circ}\text{C}$, esto puede ser ocasionado por el efecto del injerto sobre la silicona, puesto que al tener mayor porcentaje de injerto o mayor longitud en las cadenas injertadas, se requiere mayor energía calorífica, para desprender todos los enlaces de CTA y O-CH₃ presentes en los extremos de las cadenas del injerto.

Por otra parte, en los termogramas de la Figura 55, obtenidos de las películas de hule de silicona modificadas sin el uso del CTA₁, solo se presentaron dos pérdidas de peso; la primera pérdida corresponde al porcentaje de injerto obtenido en las películas, mientras que la segunda corresponde a la pérdida de peso característica de la película de hule de silicona. En estas modificaciones no se controló la longitud de cadena del injerto, por lo que resultó la obtención de porcentajes de injerto mayores, siendo de 27 y 31% para los copolímeros de composición alimentada de 50:50 y 75:25, respectivamente, lo que ocasionó que las pérdidas correspondientes al injerto se solaparan observándose como una sola pérdida bajo un amplio intervalo de temperatura.

Por otra parte, en la Figura 55 se presentan los termogramas correspondientes a las películas modificadas con los injertos de PHEMA y poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) con y sin el uso del CTA₂, en contraste con la película de hule de silicona sin modificar y con los del polímero libre correspondiente. El termograma para el PHEMA no injertado (Fig. 55a) muestra tres etapas de pérdida de peso características del proceso de depolimerización ($P_1= 9\%$, $P_2=75\%$ y $P_3=16\%$), estas pérdidas se observan con una temperatura máxima de descomposición a $T_{d1}= 125\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{d2}= 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $T_{d3}= 414\text{ }^{\circ}\text{C}$; mientras que en el termograma correspondiente al poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) se observó el efecto de la copolimerización entre el HEMA y el OEGMA₅ con relación molar alimentada de 75:25, se presentaron solo dos etapas de pérdida de

peso con 6 y 94% a temperaturas máximas de descomposición de 191 y 353 °C (Fig. 55b), la primera pérdida corresponde a la descomposición del CTA, los OH y O-CH₃ presentes en las extremidades laterales de la cadena del copolímero.

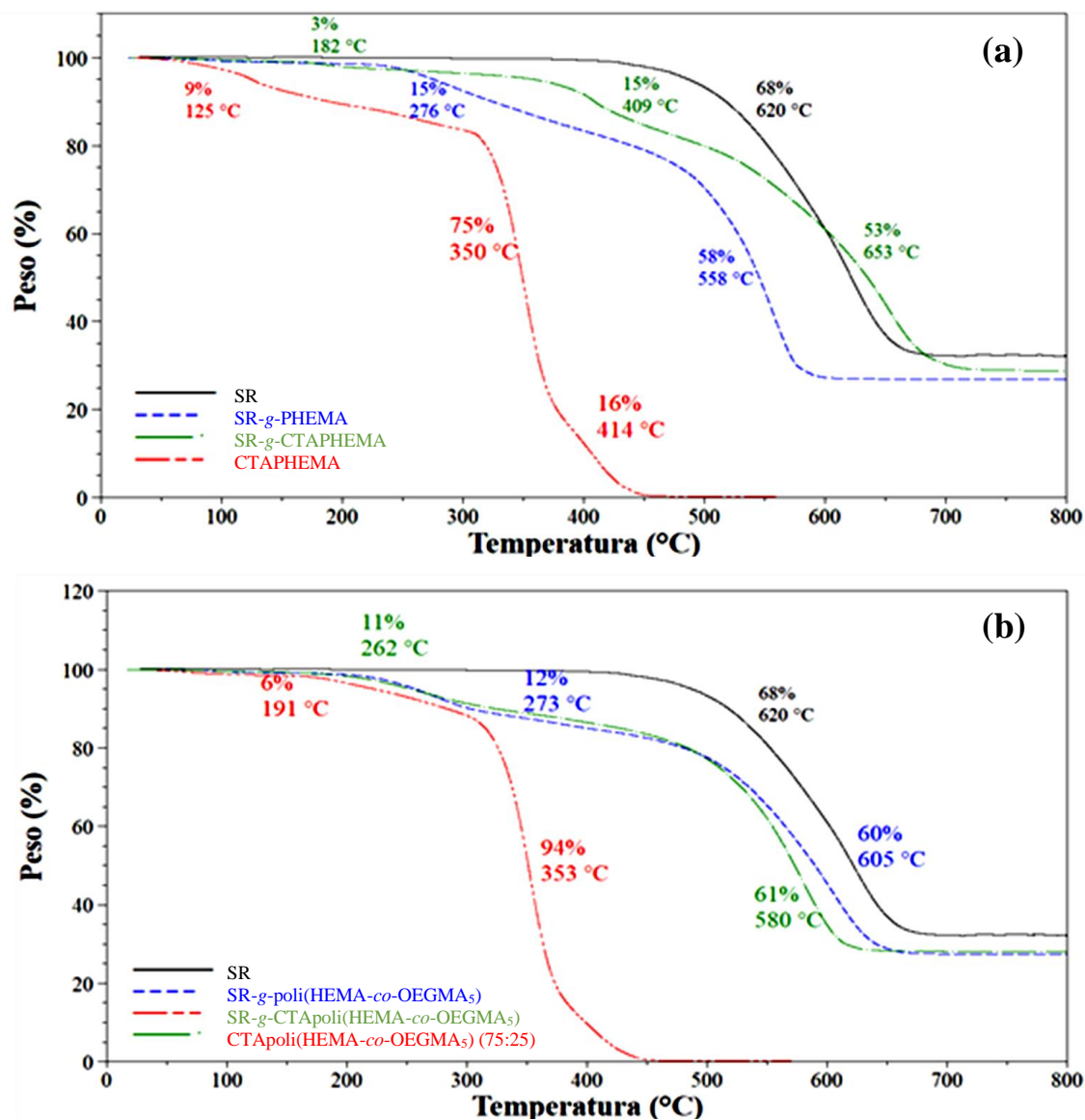


Figura 55. Termogramas TGA de: (a) SR-g-PHEMA y (b) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25), con y sin CTA. Comparación con el polímero no injertado y la película de hule de silicona original (SR).

En la Figura 55 (a) también se muestra el termograma de TGA de la película modificada con 14% de injerto (calculado por gravimetría) controlado de PHEMA utilizando del CTA₂, se

observan tres etapas de descomposición, la primera con 3% a $T_{d1} = 182$ °C, la segunda con 15% a $T_{d2} = 409$ °C y la tercera con 58% a $T_{d3} = 653$ °C; la primera pérdida corresponde al CTA y a los grupos terminales OH, presentes en los extremos del injerto; la segunda pérdida corresponde al resto de las cadenas del injerto de PHEMA; la tercera pérdida corresponde a la película de hule de silicona, esta muestra mayor resistencia a la temperatura, desplazándose 30 °C, debido a que la capa de injerto obtenida fue suficiente para generar una protección térmica sobre el hule de silicona. Se comparó la modificación anterior con la modificación realizada sin el uso del CTA₂ en la que se tiene 14% de injerto calculado por gravimetría, se observó la presencia de solo dos pérdidas de peso; la primera de 15% a 276 °C correspondiente al injerto, mientras que la segunda de 58% a 558 °C corresponde al hule de silicona. La ausencia del CTA en la reacción genera la obtención de injertos con tamaños de cadena diversos, con posible entrecruzamiento entre las cadenas injertadas, esto ocasiona que la primera pérdida de peso correspondiente a los OH del injerto no se aprecie.

En la Figura 55 (b) se muestran los termogramas obtenidos por TGA de las películas modificadas con injerto de poli(HEMA-co-OEGMA₅) de relación molar alimentada de 75:25, se compara el uso del CTA₂ en la reacción de copolimerización por injerto, se observa que ambos termogramas presentaron solo dos etapas de descomposición, la primera corresponde a la descomposición del injerto, mientras que la segunda corresponde a la descomposición de hule de silicona.

En la Tabla 35 se muestran un resumen de los resultados obtenidos por esta técnica de las diferentes modificaciones realizadas, comparando el porcentaje de injerto obtenido por gravimetría con el obtenido por esta técnica, en donde puede observarse que ambos porcentajes son muy similares.

5.8.2.2. Caracterización por DSC.

La caracterización por DSC se realizó con el equipo y las condiciones descritas en el apartado 4.2 y 4.6.6, esta técnica permitió medir de manera cuantitativa las transiciones térmicas de las películas de hule de silicona modificadas, y comparar los resultados con la película de hule de silicona original y de los polímeros libres obtenidos en las reacciones de

copolimerización por injerto. Este análisis consiste en medir el flujo de calor de las muestras en función de la temperatura o del tiempo.

Tabla 35. Resultados por TGA de las películas de hule de silicona modificadas.

% Injerto^a	Relación molar [M]:[CTA]	T_{d1} (°C)	% de pérdida de peso (1)	T_{d2} (°C)	% de pérdida de peso (2)	T_{d3} (°C)	% de pérdida de peso (3)	Residuo (%)
0	---	620	68	---	---	---	---	32
Injerto: poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50)								
6	81:1	381	5	459	3	651	38	56
11	40:1	214	5	324	6	608	60	29
13	81:1	176	2	345	11	623	57	30
17	122:1	272	7	323	8	631	57	28
26	100:0	270	27	589	50	---	---	23
Injerto: poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25)								
6	91:1	187	2	389	5	595	62	31
12	91:1	184	3	342	9	630	59	29
15	91:1	191	3	360	11	636	57	29
20	184:1	207	2	343	13	648	57	28
39	100:0	284	31	636	47	---	---	22
Injerto: PHEMA								
8	152:1	281	6	544	61	---	---	33
14	152:1	182	3	409	15	653	53	29
17	305:1	196	3	404	17	622	51	29
20	152:1	193	4	399	17	593	52	27
14	100:0	276	15	558	58	---	---	27
Injerto: poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25)								
6	114:1	396	8	641	62	---	---	30
7	56:1	277	8	640	61	---	---	30
12	114:1	262	11	580	61	---	---	28
16	230:1	376	16	630	56	---	---	28
14	100:0	273	12	605	60	---	---	28

^a Calculado con la Ecuación 5.

En la Figura 56 se presenta el termograma de flujo de calor reversible contra la temperatura correspondiente a la película de hule de silicona sin modificar, en el cual solo se puede observar la fusión térmica de los dominios cristalinos en el hule de silicona a una $T_{max} = -46^{\circ}\text{C}$; a pesar de que se ha considerado como un polímero amorfo en condiciones ambientales, se han observado estos eventos de fusión en elastómeros de silicona y otros sistemas menos entrecruzados como el poli(dimetil siloxano).⁷² No fue posible observar la transición vítrea

característica del hule de silicona, debido a que el intervalo de temperatura de trabajo está por arriba de su T_g ($-120\text{ }^\circ\text{C}$). Por otra parte, en la figura también se presentan los termogramas de los polímeros libres correspondientes a los injertos de poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) controlados por la utilización del CTA₁, estos injertos presentan carácter amorfo, con una T_g que varía de acuerdo a la relación molar de OEGMA₂:OEGMA₅, para la relación molar de 73:27 la T_g se observó en $-45\text{ }^\circ\text{C}$, mientras que para la composición 54:46 la T_g fue de -49 ; como se mencionó en el apartado 5.5, cuando se tiene mayor concentración de OEGMA₅ la T_g se desplaza a temperaturas menores.

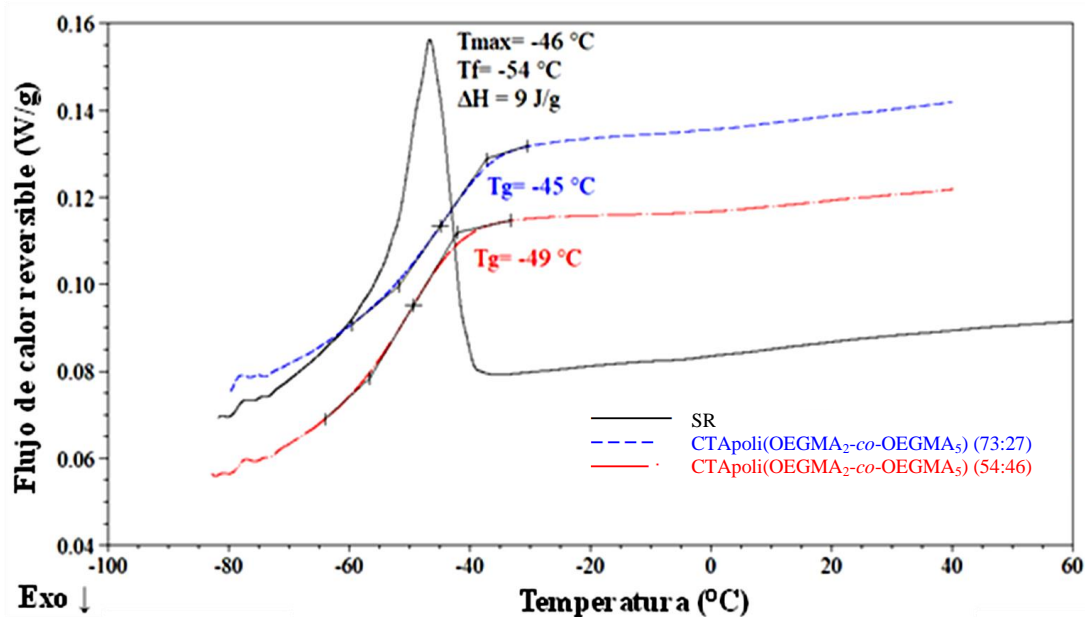


Figura 56. Termogramas DSC de la película de hule de silicona original y de los copolímeros de poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) libres.

Los efectos del injerto con y sin CTA, sobre las transiciones térmicas del hule de silicona modificada con injertos de poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) no fueron muy claros para analizar, debido a que los eventos de fusión del hule de silicona y la T_g de los injertos se encuentran dentro del mismo intervalo de temperatura (-70 a $-30\text{ }^\circ\text{C}$). Sin embargo, puede apreciarse en la Figura 57 que la entalpía de fusión es menor con injertos menores al 30%, también que cuando se conoce la relación molar del copolímero injertado, la temperatura en el máximo del pico de

fusión se desplaza a menor temperatura cuando existe mayor concentración de OEGMA₅, probablemente debido de la dilución del injerto amorfo.

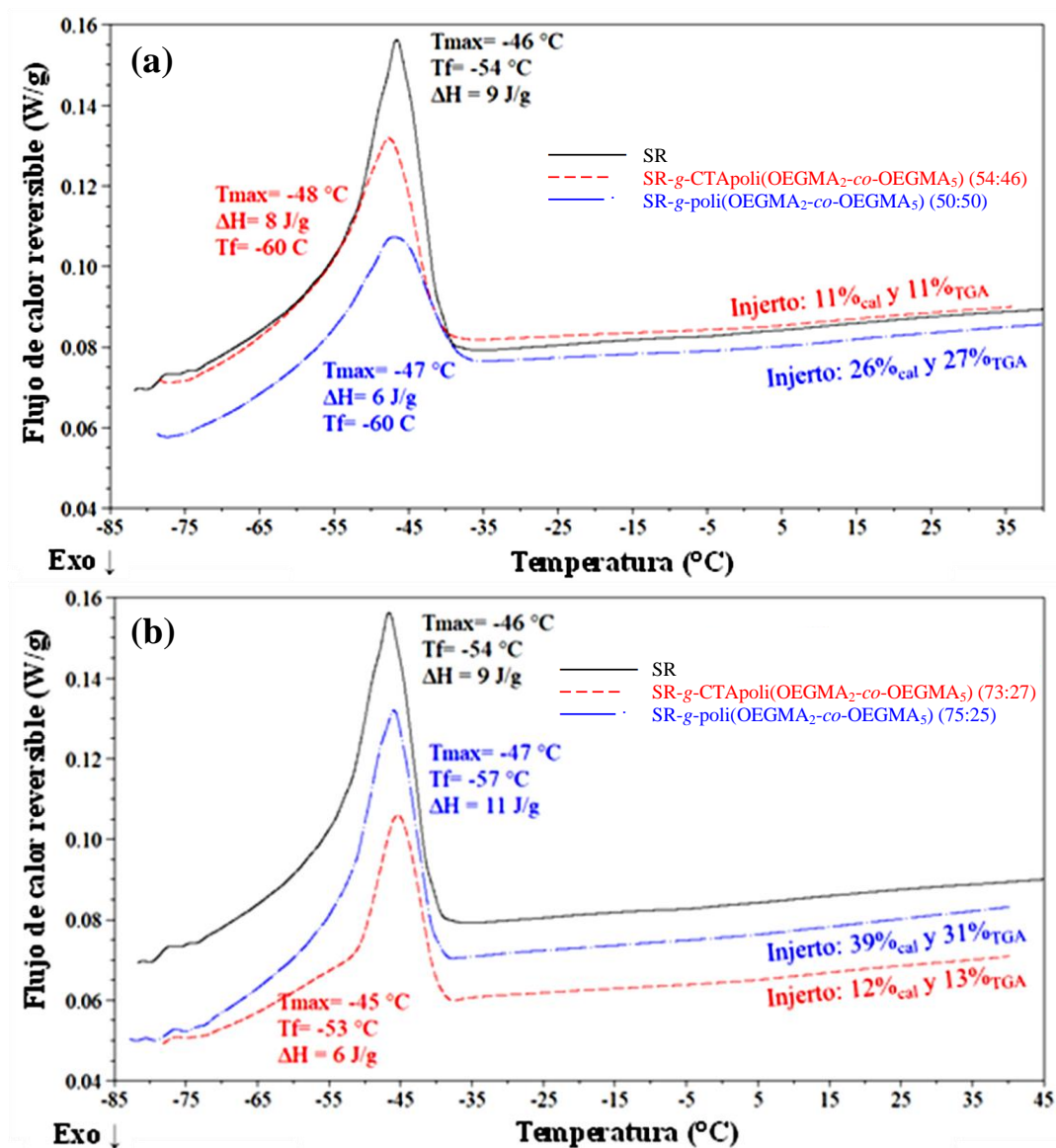


Figura 57. Termogramas DSC de: (a) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) y (b) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25), con y sin CTA. Comparación con la película de hule de silicona original (SR).

En la Figura 58 (a) se presentan los termogramas obtenidos para las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, comparados con el termograma de la película de

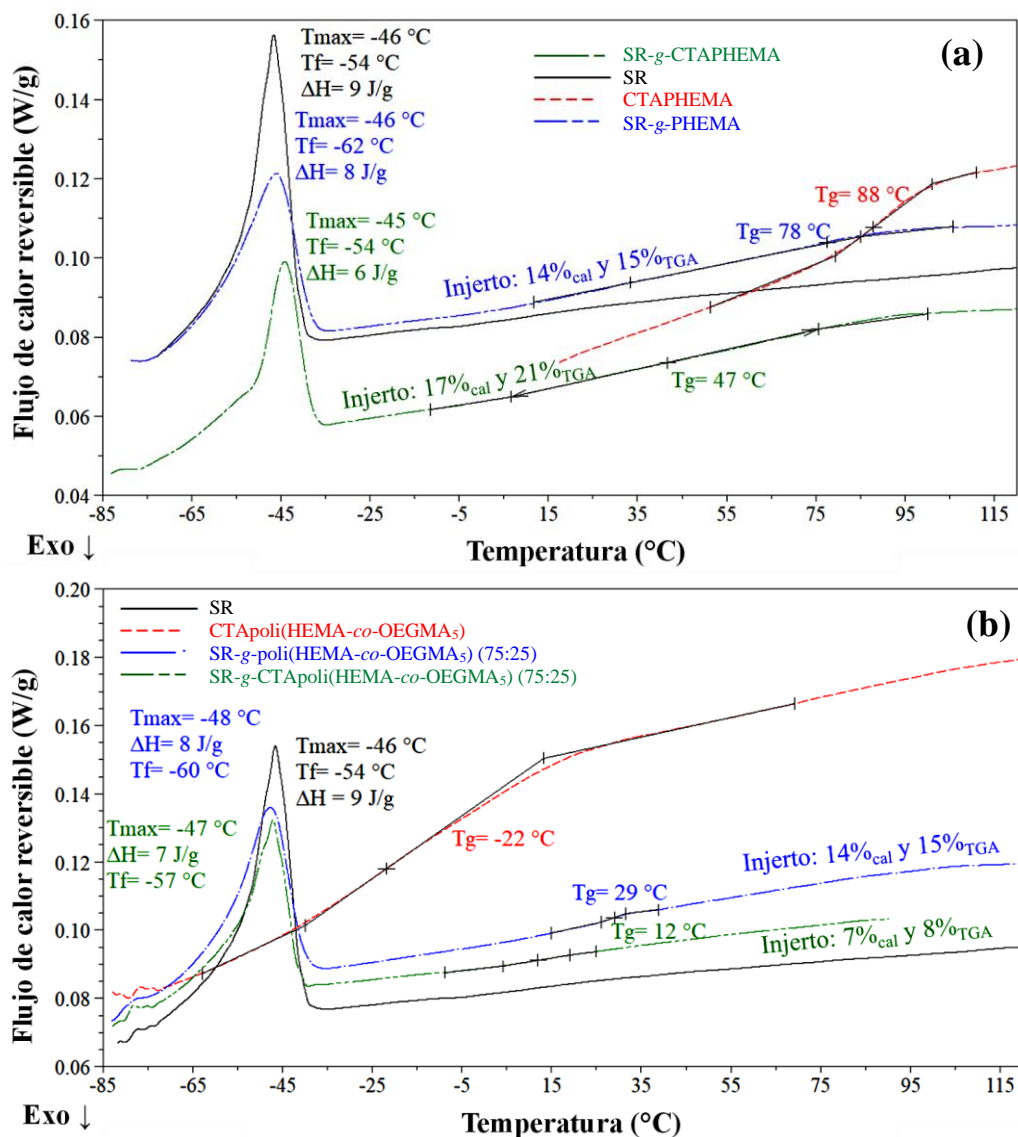


Figura 58. Termogramas DSC de: (a) SR-g-PHEMA y (b) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25), con y sin CTA. Comparación con la película de hule de silicona original (SR).

hule de silicona sin modificar y con el del polímero libre obtenido en la reacción de copolimerización por injerto utilizando el CTA₂. Se pudo observar la T_g del PHEMA no injertado a 88 °C, cuando este es injertado en el hule de silicona, se puede observar una T_g en la película modificada, para un injerto del 17% controlado con el uso del CTA₂ se observó la T_g en 47 °C, mientras que con un injerto del 14% obtenido sin el uso del CTA₂ esta T_g se desplazó a 78 °C; además, se mantienen los eventos de fusión térmica de la película de hule de silicona,

en donde se observa que estos injertos requieren menor entalpía de fusión, debido a la incorporación del injerto amorfo, lo que ocasiona tener películas de hule de silicona con menor grado de cristalinidad.

Por otra parte, se evaluó la incorporación de OEGMA₅ en los injertos con PHEMA. En la Figura 58 (b) se presentan los termogramas obtenidos para las películas de hule de silicona modificadas con injertos de poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) con relación molar alimentada de 75:25, comparados con el termograma de la película de hule de silicona sin modificar y con el del polímero libre obtenido en la reacción de copolimerización por injerto utilizando el CTA₂. La transición vítrea (T_g) del polímero libre se observó a -22 °C, dicha temperatura es menor comparada con la del PHEMA, debido a la incorporación del OEGMA₅ quien presenta una T_g a -57 °C. La presencia del injerto en las películas de hule de silicona fue observada con la aparición de una T_g en las películas modificadas, siendo estas menores a las observadas con los injertos de PHEMA, debido al efecto plastificante que genera el OEGMA₅.

Las transiciones térmicas están relacionadas con la libertad de movimiento de las cadenas estructurales, por lo que, al tener injertos de longitud controlada en las películas de hule de silicona, se están obteniendo espaciadores, lo que genera mayor libertad de movimiento y, por lo tanto, requieren menos energía para sufrir una transición; sin embargo, si el injerto es muy voluminoso o se entrecruza puede ocasionar un efecto contrario, por lo que se obtienen películas más rígidas. Estos estudios se analizan con más detalle en los análisis mecano-dinámicos de la sección 5.8.5.

5.8.3. Interacción polímero-agua.

5.8.3.1. Caracterización por ángulo de contacto.

La modificación superficial de las películas de hule de silicona fue comprobada mediante un análisis de la interacción de la superficie con una gota de agua, con la cual se midió el ángulo de contacto presentado en los diferentes tipos de superficies obtenidas en las reacciones de copolimerización por injerto, así como también en el hule de silicona sin modificar.

En las Tablas 36 y 37 se presentan los resultados obtenidos con mediciones realizadas a los 10 y 60 s de contacto. Se observó que en todas las películas modificadas el ángulo formado por la gota de agua fue menor que el formado en las películas sin modificar, lo cual indica que

las películas modificadas presentan superficies más hidrófilas. Por otra parte, se puede apreciar el efecto que tiene el porcentaje de injerto sobre del ángulo contacto; se observa que en los seis tipos de superficie que a mayor porcentaje de injerto menor es el ángulo de contacto.

Tabla 36. Ángulo de contacto en la interacción polímero-agua para las superficies de POEGMA_s y PHEMA.

Superficie	Injerto (%) ^a	M_n (g/mol) objetivo del injerto ^b	θ_{adv} (grados) ^c	θ_{adv} (grados) ^d
SR	---	---	105.8 ± 0.5	105.1 ± 0.1
SR-g-POEGMA ₅	24	---	96.2 ± 0.3	94.7 ± 0.3
SR-g-CTAPOEGMA ₅	3	20,000	113.0 ± 0.1	112.2 ± 0.1
	6	20,000	99.8 ± 0.6	98.4 ± 0.2
	8	40,000	99.8 ± 0.8	85.5 ± 0.4
SR-g-POEGMA ₂	26	---	95.2 ± 0.4	94.4 ± 0.3
SR-g-CTAPOEGMA ₂	12	20,000	101.8 ± 0.2	101.5 ± 0.1
	16	20,000	90.4 ± 0.2	89.2 ± 0.1
	16	40,000	80.9 ± 0.6	76.4 ± 1.1
SR-g-PHEMA	35	---	95.6 ± 0.2	94.9 ± 0.2
SR-g-CTAPHEMA	30	20,000	91.1 ± 0.3	89.7 ± 0.3
	13	20,000	99.8 ± 1.3	99.2 ± 0.3
	12	40,000	104.0 ± 0.1	102.3 ± 0.5

^a Calculado con la Ecuación 5. ^b El peso molecular objetivo se calculó con la Ecuación 1 estableciendo una conversión del 100%. ^c Obtenido a los 10 s de contacto. ^d Obtenido al minuto de contacto.

5.8.3.2. Hinchamiento en agua.

Resulta interesante estudiar a más detalle la disminución del ángulo de la gota formado al minuto de contacto, esto es debido a la capacidad de absorción de agua en las cadenas de los polímeros injertados en las películas de hule de silicona. Para ello se realizó un estudio cinético del hinchamiento de las películas de hule de silicona modificadas a 25 °C, en la Figura 59 se presentan los resultados obtenidos para los diferentes tipos de injerto con porcentaje de injerto cercano al 15%.

La película de hule de silicona no presenta la capacidad de hinchamiento, debido a que tienen una superficie hidrofóbica generando una repulsión en la interacción con el agua,

mientras que las películas modificadas presentaron diferente capacidad de hinchamiento en agua debido a la presencia de los injertos hidrófilos. El hinchamiento al límite para las películas modificadas con injertos de PHEMA y poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) fue alcanzado en aproximadamente 72 h; mientras que para los injertos de poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) el tiempo fue mayor, alcanzándose aproximadamente a los 8 días. Los valores del porcentaje de hinchamiento aumentan en el siguiente orden: SR-*g*-PHEMA < SR-*g*-poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) (75:25) < SR-*g*-poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (75:25) < SR-*g*-poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (50:50).

Tabla 37. Ángulo de contacto en la interacción polímero-agua para las superficies de Poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) y Poli(HEMA-*co*-OEGMA₅).

Superficie	Injerto (%) ^a	M_n (g/mol) objetivo del injerto ^b	θ_{adv} (grados) ^c	θ_{adv} (grados) ^d
SR	---	---	105.8 ± 0.5	105.1 ± 0.1
SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	42	---	102.7 ± 1.0	100.7 ± 1.2
SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	12	20,000	94.6 ± 0.1	94.0 ± 0.1
	18	40,000	84.8 ± 0.2	82.9 ± 1.2
	20	40,000	90.0 ± 0.1	87.5 ± 0.1
SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50)	26	---	101.4 ± 0.1	98.7 ± 0.1
SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50)	15	20,000	88.8 ± 1.3	86.7 ± 1.1
	16	40,000	96.2 ± 0.1	94.9 ± 0.3
	21	40,000	100.3 ± 0.1	95.0 ± 0.1
SR- <i>g</i> -poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	14	---	103.1 ± 1.1	101.6 ± 0.6
SR- <i>g</i> -CTApoli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	9	20,000	99.4 ± 0.6	98.6 ± 0.4
	13	20,000	98.8 ± 0.1	98.1 ± 0.3
	14	40,000	97.5 ± 0.3	96.6 ± 0.4

^a Calculado con la Ecuación 5. ^b El peso molecular objetivo se calculó con la Ecuación 1 estableciendo una conversión del 100%. ^c Obtenido a los 10 s de contacto. ^d Obtenido al minuto de contacto.

La influencia del uso del CTA para el control del injerto, no se vio reflejada en estos estudios; sin embargo, el porcentaje de injerto si es un factor determinante para el hinchamiento. En la Figura 60 se observan los gráficos correspondientes a los estudios cinéticos del

hinchamiento para los diferentes tipos de injertos obtenidos, en relación con el porcentaje de injerto conseguido; se observa que para todos los diferentes tipos de injerto se presenta la tendencia de lograr mayor hinchamiento al incrementar el porcentaje de injerto.

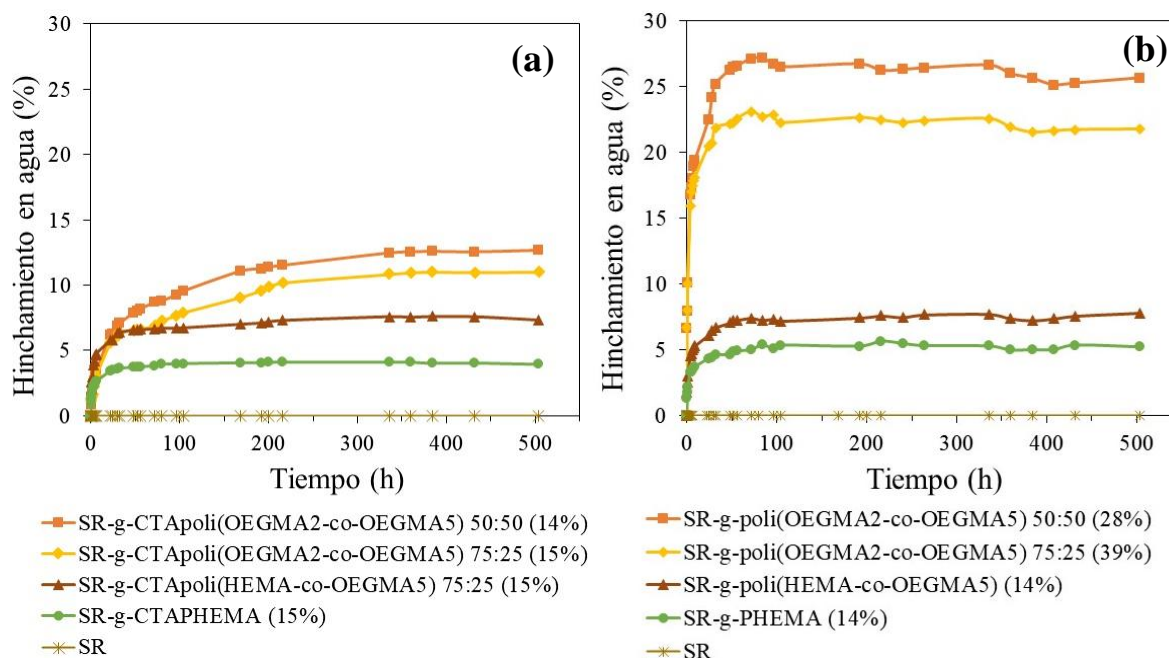


Figura 59. Gráficos del porcentaje de hinchamiento en agua a 25 °C de las películas de hule de silicona modificadas: (a) utilizando CTA y (b) sin CTA.

5.8.3.3. Respuesta a la temperatura por hinchamiento en agua.

La termosensibilidad de las películas de hule de silicona modificadas con injertos hidrofílicos, se evaluó mediante un análisis del porcentaje de hinchamiento al equilibrio en agua, en dependencia de la temperatura. Este estudio se realizó debido a que se tienen antecedentes de que la polimerización de diversos OEGMAs genera polímeros termosensibles, en los cuales la LCST puede modularse al generar copolímeros con distinta relación molar; los copolímeros de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) de composición 50:50 tienen la LCST aproximada a 49 °C, mientras que los de composición de 75:25 su LCST es de 38 °C.⁷³

En la Figura 61 se observan los perfiles de hinchamiento contra temperatura de las películas de hule de silicona modificadas con los diferentes tipos de injerto. En la gráfica (a) se observa que el hinchamiento de las películas de silicona modificadas con injertos PHEMA no

presenta dependencia con la temperatura, mientras que los injertos que contienen POEGMAs si presentaron respuesta termosensible, como se observa en las gráficas (b), (c) y (d).

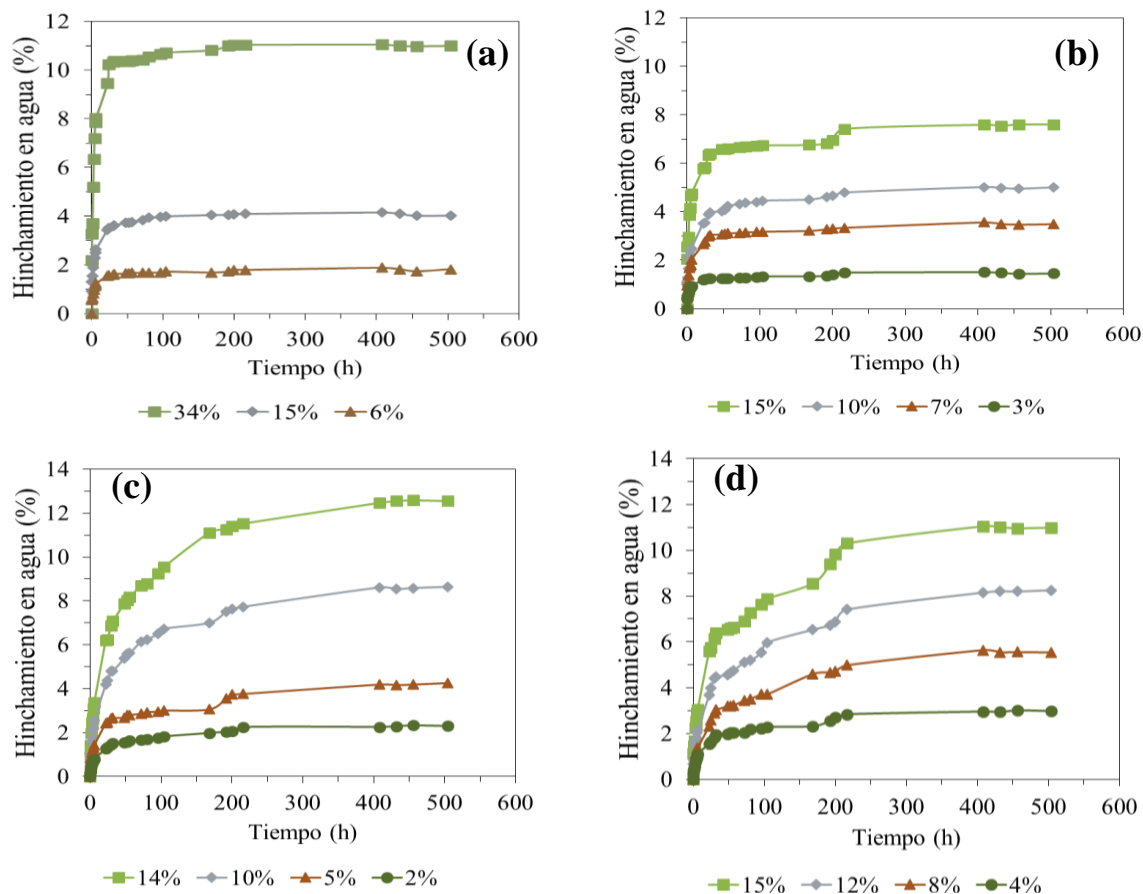


Figura 60. Gráficos del porcentaje de hinchamiento en agua a 25 °C contra tiempo de las películas de hule de silicona modificadas: **(a)** SR-g-CTAPHEMA, **(b)** SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25), **(c)** SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50), **(d)** SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25).

El concepto de la LCST hace referencia a la temperatura crítica arriba de la cual se observa una separación de fases, la cual ocurre a una concentración y temperatura específicas de polímeros en agua. En el caso de cadenas injertadas sobre superficies se refiere a la interacción de las cadenas del polímero injertado con el agua, en donde a temperaturas inferiores de esta se favorece dicha interacción, mientras que a temperaturas superiores la interacción polímero-agua se pierde, por lo que los injertos tienden a contraerse generando porcentajes de hinchamiento menores.

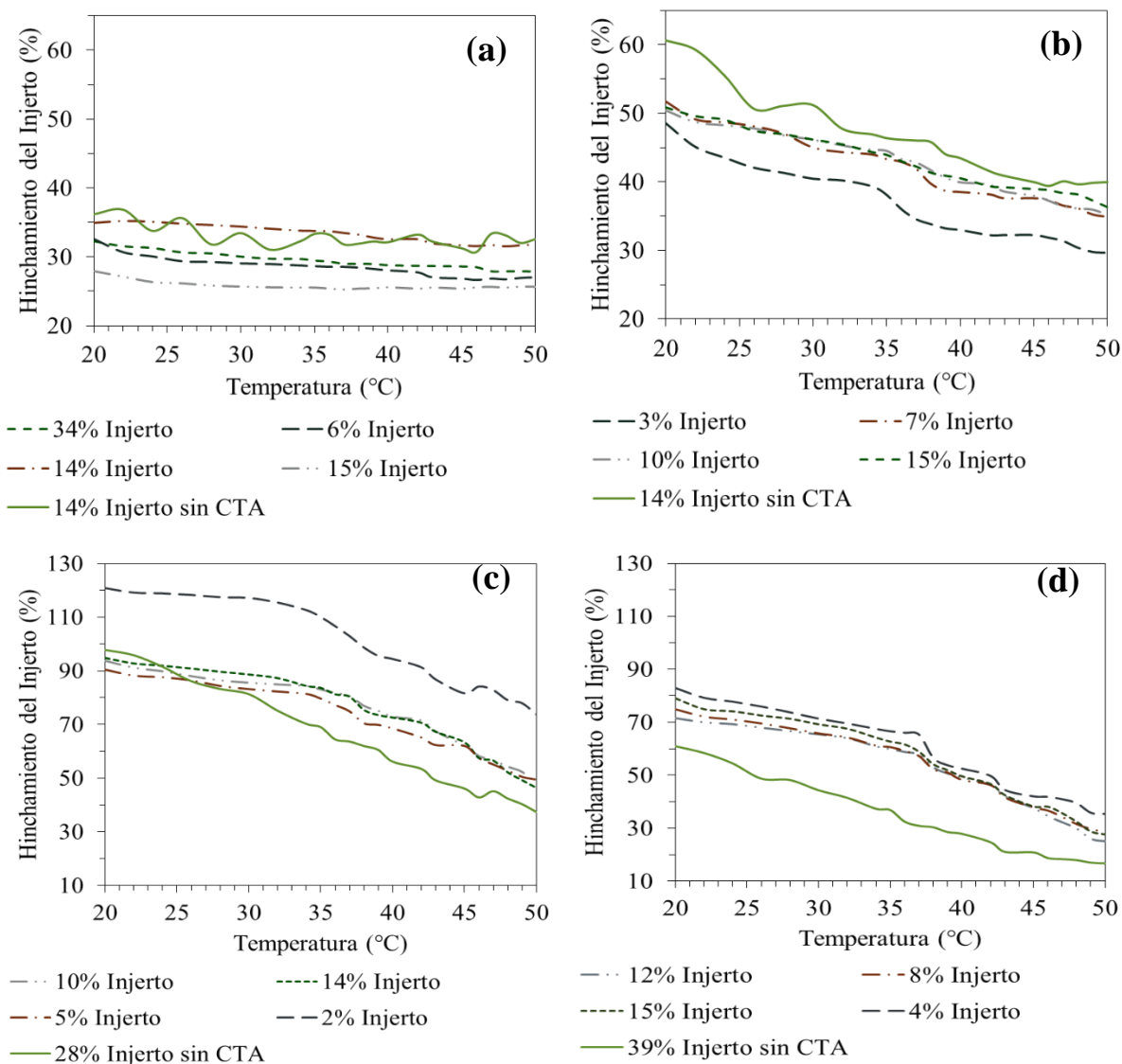


Figura 61. Gráficos del porcentaje de hinchamiento al equilibrio en agua contra temperatura del injerto de las películas de hule de silicona modificadas: **(a)** SR-g-PHEMA, **(b)** SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25), **(c)** SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50), **(d)** SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25).

En las gráficas (a) y (b) se observa una disminución continua del hinchamiento sin poderse observar una temperatura crítica del proceso; por otro lado en las gráficas (c) y (d) de la Figura 61 si puede observarse que en los injertos de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50), y poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25), controlados con la utilización de CTA, hay una disminución clara del porcentaje de hinchamiento a medida que incrementa la temperatura, a partir de cierta temperatura específica de 35 y 37 °C, respectivamente, presentando una reducción en el

porcentaje de hinchamiento mayor del 50% comparado con el hinchamiento a temperatura ambiente. Esta respuesta de hinchamiento con el cambio de temperatura puede ser aprovechada para obtener sistemas de carga y liberación de agentes con propiedad antibacteriana.

5.8.4. Efecto del injerto sobre el aspecto de las películas de hule de silicona.

El aspecto de las películas de hule de silicona modificadas se analizó por microscopía, se utilizó un microscopio óptico para visualizar el efecto de los injertos con relación el cambio en la transparencia de las películas de hule de silicona; también se analizaron por SEM para observar la homogeneidad superficial que, además, en conjunto con perfilometría óptica se midió la rugosidad superficial. Por SEM también se midió el espesor de las películas y en combinación con mapeo EDS se analizó la presencia del injerto como recubrimiento superficial.

5.8.4.1. Opacidad.

Se tomaron fotografías de las películas de hule de silicona bajo un microscopio óptico con enfoque invertido, con las cuales se observó el efecto de los injertos con respecto a la opacidad de las películas y se hizo un comparativo del traspaso de luz con respecto a la película de hule de silicona original (Fig. 62, 63, 64 y 65). Los resultados mostraron que el hule de silicona original presenta cierta transparencia, la cual disminuye en las películas modificadas con los diferentes injertos.

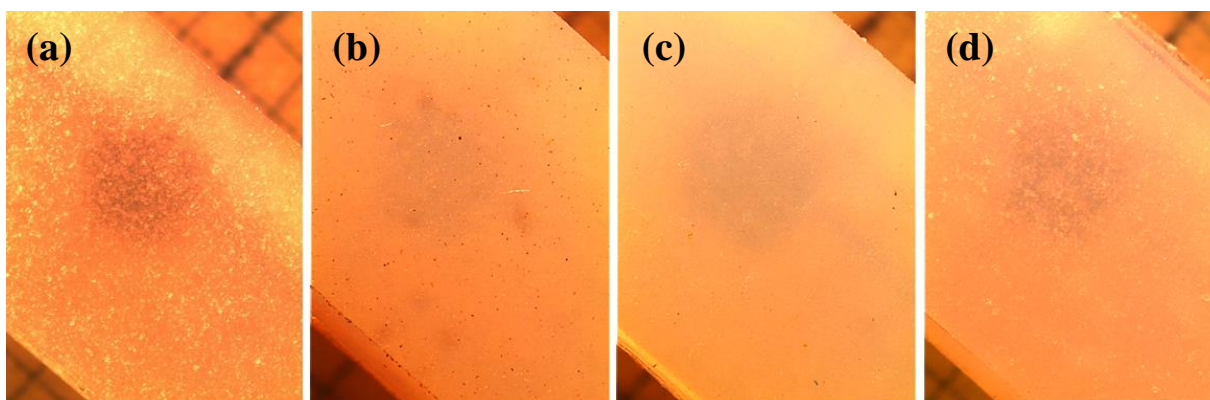


Figura 62. Imágenes bajo microscopio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (28% de injerto), (c) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (21% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (15% de injerto).

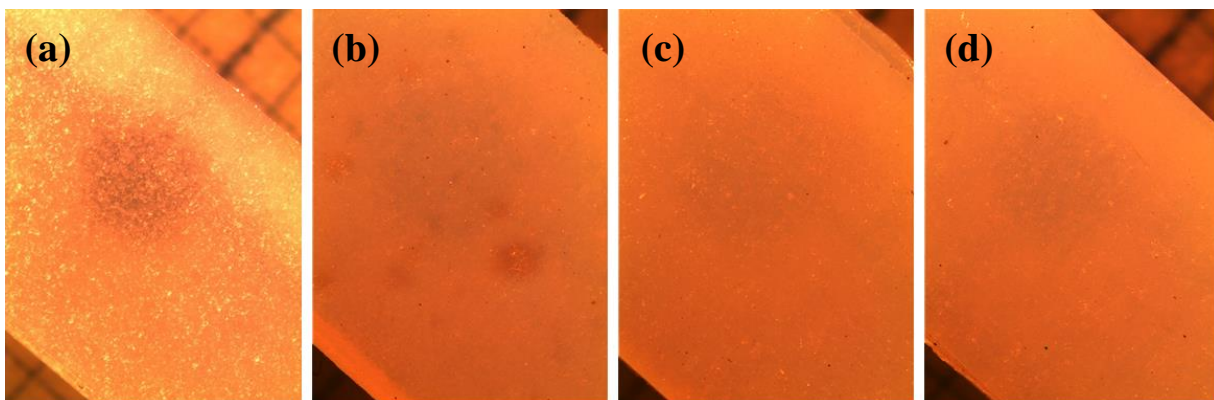


Figura 63. Imágenes bajo microscopio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (42% de injerto), (c) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (20% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (15% de injerto).

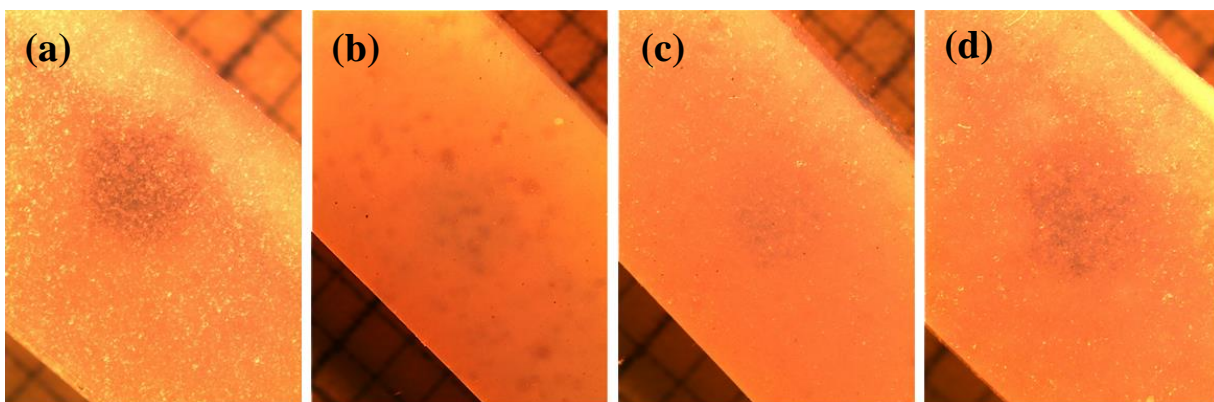


Figura 64. Imágenes bajo microscopio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), (c) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), (d) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (9% de injerto).

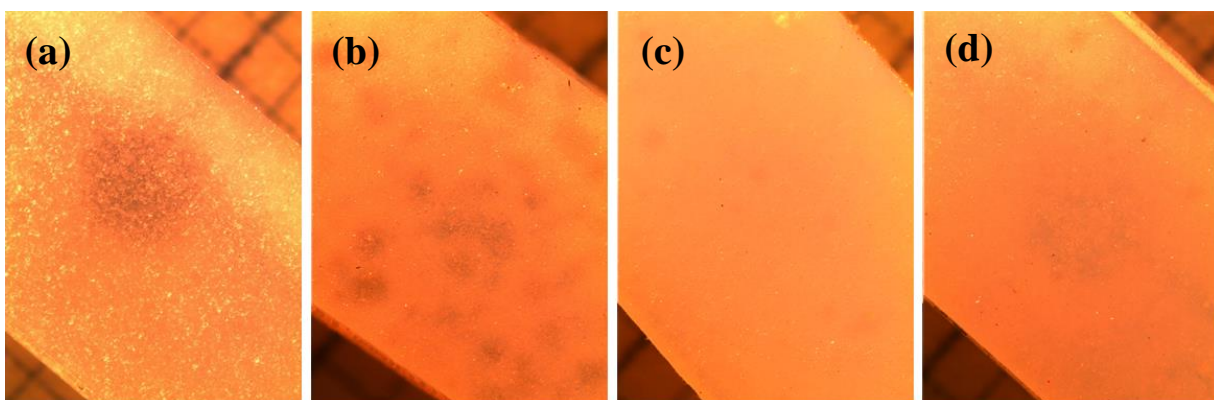


Figura 65. Imágenes bajo microscopio óptico invertido: (a) SR; (b) SR-g-PHEMA (11% de injerto), (c) SR-g-CTAPHEMA (15% de injerto), (d) SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto).

Un punto importante a destacar es que, se presentaron áreas circulares menos opacas en los injertos no controlados (Fig. 62b, 63b, 64b y 65b), esto es debido a la formación de recubrimiento no homogéneo de las cadenas de polímero injertadas; mientras que las películas modificadas con injertos controlados mostraron una opacidad más uniforme, la cual tiende a ser mayor al incrementar el porcentaje de injerto. Con lo anterior puede distinguirse la obtención de recubrimientos homogéneos al controlar el crecimiento del polímero injertado.

5.8.4.2. Superficie.

Se tomaron micrografías SEM de superficie de muestras de películas de hule de silicona modificadas y se compararon con la película de hule de silicona sin modificar, para evaluar el aspecto superficial.

En los estudios de superficie (Fig. 66 y Fig. 67) se observó que la película de hule de silicona original mostró una superficie con deformaciones irregulares, que alcanzan tamaños alrededor de 50 μm ; mientras que las superficies modificadas mostraron una disminución en el tamaño de dichas irregularidades, ocasionado por el recubrimiento con las cadenas de polímero injertadas. Cabe destacar que se observan superficies con morfología más homogénea en las películas modificadas con injertos controlados (con CTA) en los estudios por SEM; sin embargo, la rugosidad superficial se analizó por perfilometría óptica, se analizaron muestras con superficie seca y húmeda, pues es de esperarse que la rugosidad de las películas modificadas cambie cuando estas se encuentran húmedas, por la característica de absorber cierta cantidad de agua, que presentan los injertos hidrófilos.

En la Tabla 38 se reportan los valores de la rugosidad media (Ra) obtenidos en el estudio de perfilometría óptica. Es importante mencionar que dicha rugosidad se evalúa tomando en cuenta los cambios de profundidad en la superficie y no el tamaño de las irregularidades superficiales vistas en las imágenes de SEM. Los gráficos de perfilometría se presentan en los Anexos 12.

Los resultados del estudio topográfico muestran que la película de hule de silicona original presenta una rugosidad media de aproximadamente 0.4 μm en seco como en húmedo, y esta rugosidad cambia cuando el hule de silicona es modificado. En primera instancia, la rugosidad en seco de las películas modificadas solo es significativamente menor en tres casos,

en los cuales la modificación fue controlada con el uso del CTA, estas muestras fueron SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto, SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 16% de injerto y SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 12% de injerto, las cuales presentaron una rugosidad media de 0.194, 0.286 y 0.320 μm respectivamente.

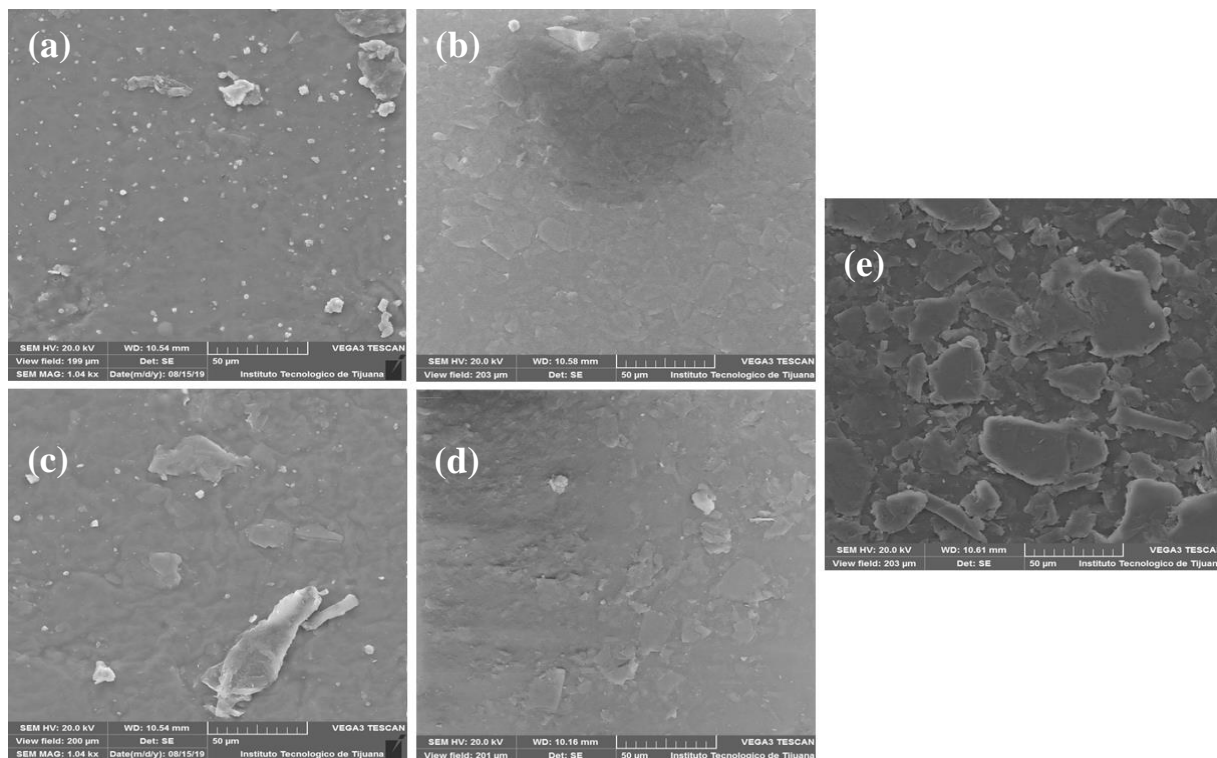


Figura 66. Imágenes en SEM de superficies: **(a)** SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (28% de injerto), **(b)** SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (21% de injerto), **(c)** SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (42% de injerto), **(d)** SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (20% de injerto), **(e)** Hule de silicona original (SR).

En el análisis con superficies húmedas se observó que la mayoría de las superficies con injerto controlados presentaron menor rugosidad, comparada con la silicona original; sin embargo, las muestras analizadas de las películas modificadas con injertos de PHEMA no presentaron una rugosidad menor, aunque si se obtuvieron valores de Ra menores en las superficies con injertos controlados en comparación con la superficie modificada sin CTA.

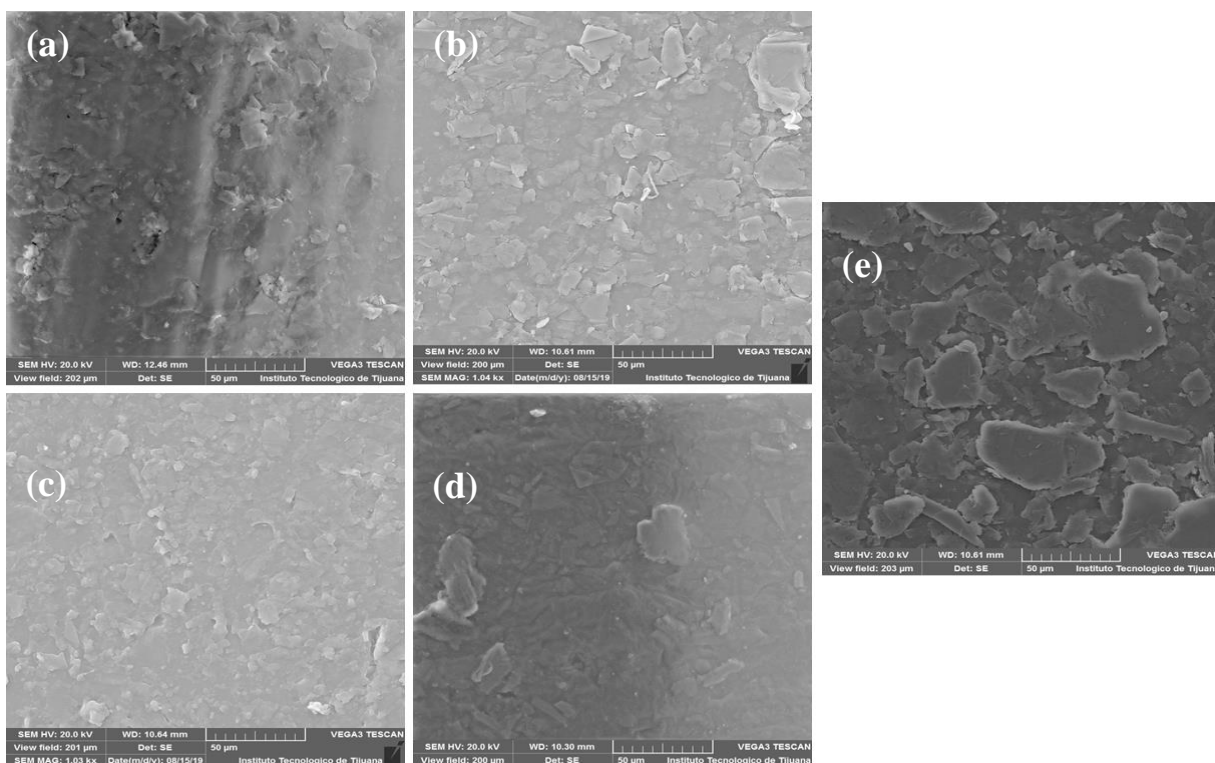


Figura 67. Imágenes en SEM de superficies: **(a)** SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), **(b)** SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), **(c)** SR-g-PHEMA (11% de injerto), **(d)** SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto), **(e)** Hule de silicona original (SR).

Tabla 38. Resultados del estudio topográfico de las películas de hule de silicona por perfilometría óptica.

Muestra	Injerto (%)	Ra en seco (μm)	Ra en húmedo (μm)
SR	0	0.469	0.422
SR-g-PHEMA	11	0.637	0.729
SR-g-CTAPHEMA	15	0.521	0.516
	6	0.557	0.515
SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	0.615	0.304
SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	0.194	0.192
	7	0.454	0.384
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	28	0.429	0.411
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	16	0.286	0.282
	11	0.574	0.217
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	42	0.688	0.331
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	16	0.512	0.506
	12	0.320	0.314

En los estudios de opacidad se vio que con los injertos no controlados las películas secas presentaron zonas con marcada diferencia en su transparencia, esto se vio reflejado en la obtención de superficies con rugosidad mayor, ocasionada por el crecimiento no uniforme de las cadenas injertadas; sin embargo, la rugosidad disminuyó cuando las películas modificadas se analizaron húmedas, esto es debido a la cantidad de agua absorbida por el injerto, pues se genera una capa superficial que puede disminuir los desniveles superficiales. No obstante, con el injerto de PHEMA esto no ocurrió, en este caso la película hinchada mostró mayor rugosidad, la cual puede atribuirse al número mayor de zonas irregulares y a la capacidad de hinchamiento baja de estas películas.

5.8.4.3. Espesor.

Se tomaron micrografías SEM de corte transversal de muestras de películas de hule de silicona modificadas y se compararon con la película sin modificar, esto con el objetivo de evaluar el cambio en el espesor obtenido después de las modificaciones (Fig. 68).

La película de hule de silicona original tiene un espesor promedio de 995 μm (Fig. 68a), mientras que todas las películas modificadas mostraron un espesor mayor causado por la incorporación de los injertos en ellas, debe tenerse en cuenta que estos injertos se obtuvieron en ambas caras de las películas, por lo tanto, el incremento de espesor correspondiente a los injertos en las películas modificadas que fueron analizadas fue entre 10 y 50 μm .

Por otra parte, en las Figuras 69 y 70 se muestran ampliaciones del borde de las películas de hule de silicona en una escala de 400 nm, a estas ampliaciones se les realizó un mapeo EDS, la adquisición de estos se obtuvo a los 60 s. Este análisis se utilizó para visualizar la obtención del recubrimiento superficial de las películas modificadas. La micrografía de la sección transversal del hule de silicona sin modificar mostró una densidad de átomos de silicio alta en toda la zona analizada, mientras que en las películas modificadas se observó en el borde de las películas una densidad de átomos de carbono alta, esto es atribuido a la presencia de las cadenas de los diferentes tipos de polímeros injertados, pues la estructura química de ellos está formada principalmente de carbono. Estas micrografías de fractura transversal son evidencia de que los recubrimientos obtenidos son delgados (submicrones).

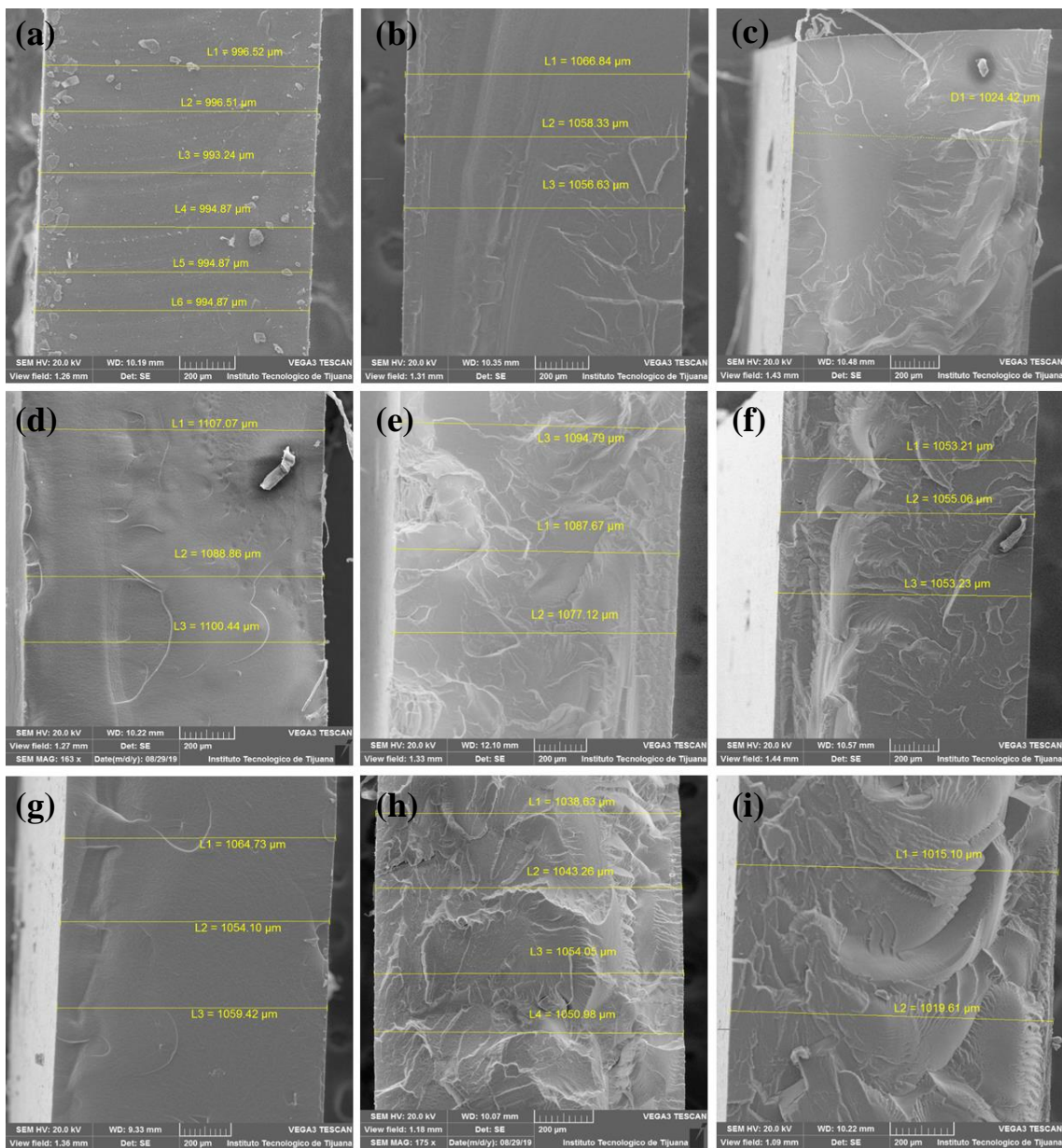


Figura 68. Imágenes en SEM del corte transversal: **(a)** Hule de silicona original (SR), **(b)** SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (28% de injerto), **(c)** SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (21% de injerto), **(d)** SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (42% de injerto), **(e)** SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (20% de injerto), **(f)** SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), **(g)** SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), **(h)** SR-g-PHEMA (11% de injerto), **(i)** SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto).

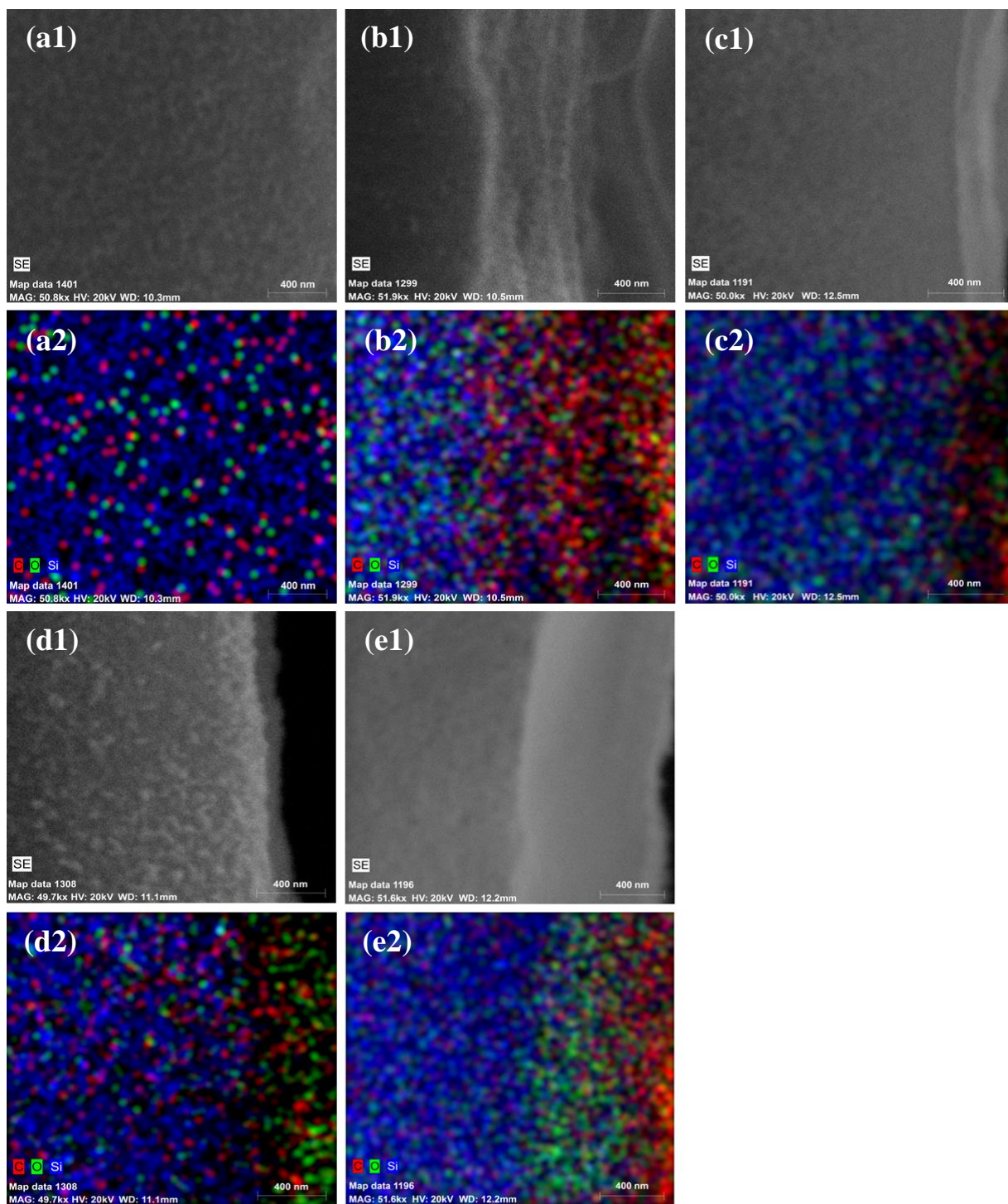


Figura 69. Imágenes en SEM con mapeo EDS del corte transversal: (a1), (a2) SR; (b1), (b2) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (28% de injerto); (c1), (c2) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (21% de injerto); (d1), (d2) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (42% de injerto); (e1), (e2) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (20% de injerto).

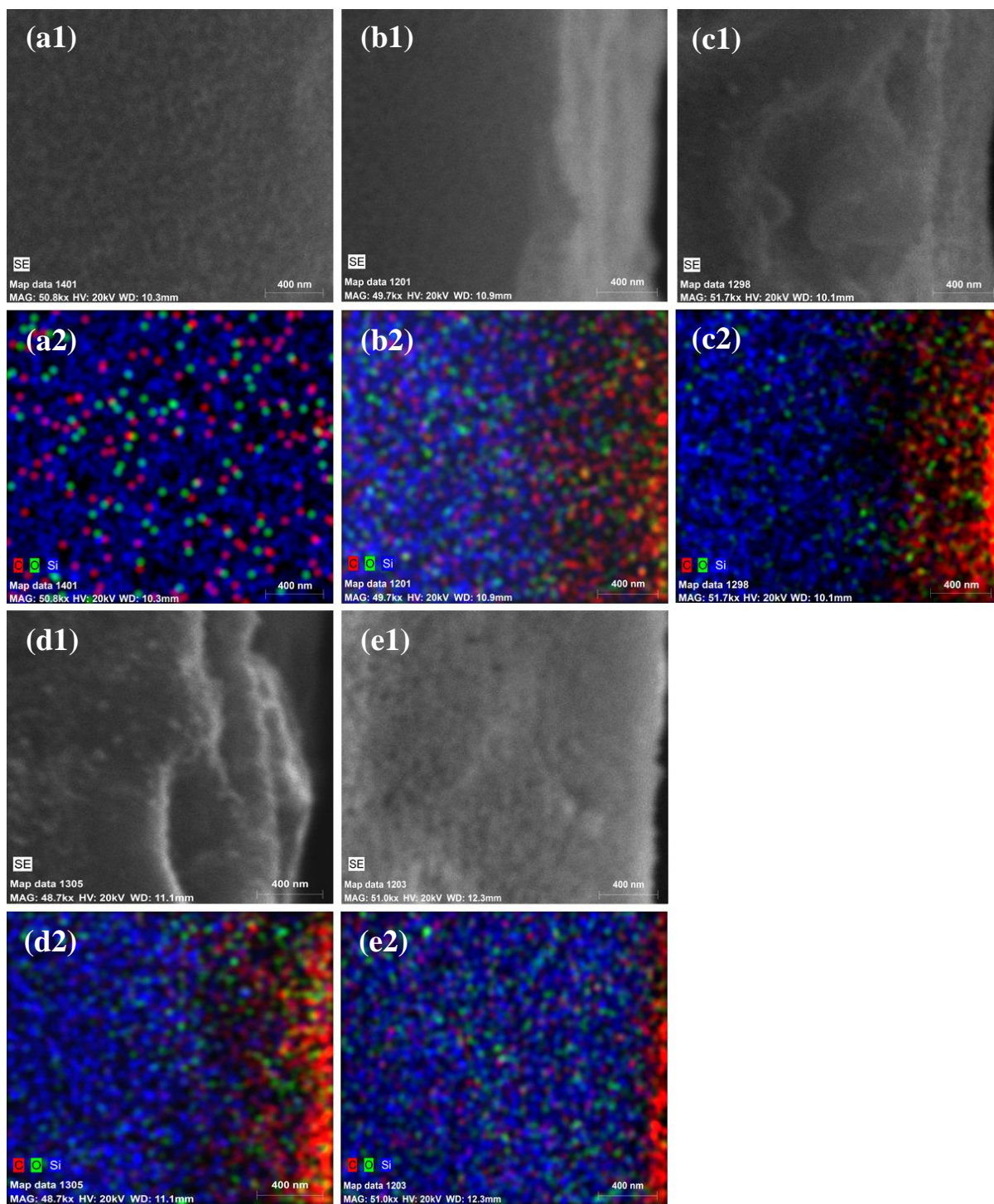


Figura 70. Imágenes en SEM con mapeo EDS del corte transversal: (a1), (a2) SR; (b1), (b2) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto); (c1), (c2) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto); (d1), (d2) SR-g-PHEMA (11% de injerto); (e1), (e2) SR-g-CTAPHEMA (11% de injerto).

5.8.5. Efecto del injerto sobre las propiedades mecánicas.

La caracterización por DMA se realizó con el equipo y las condiciones descritas en el apartado 4.2 y 4.6.9. Con esta técnica se logró calcular el módulo de Young de las películas de hule de silicona hinchadas en agua al equilibrio mediante un ensayo de tensión (esfuerzo-deformación); también se midió el comportamiento viscoelástico de las películas de hule de silicona, para ello se realizaron pruebas de tensión en seco donde se obtuvo el módulo de almacenamiento de energía o módulo elástico (E'), el módulo de pérdida de energía o módulo viscoso (E'') y el factor de pérdidas o tangente de desfase ($\tan \delta$) de las películas modificadas con los diferentes tipos de injerto.

En la Figura 71 se presentan los gráficos correspondientes al ensayo de esfuerzo-deformación de las películas de hule de silicona húmedas, en donde se comparan los diferentes tipos de injerto con un porcentaje muy similar. Se puede observar que la película de hule de silicona original presenta tenacidad, la cual aumenta al modificarse con los diferentes tipos de injerto, se observa una disminución del esfuerzo requerido para generar una deformación de las películas.

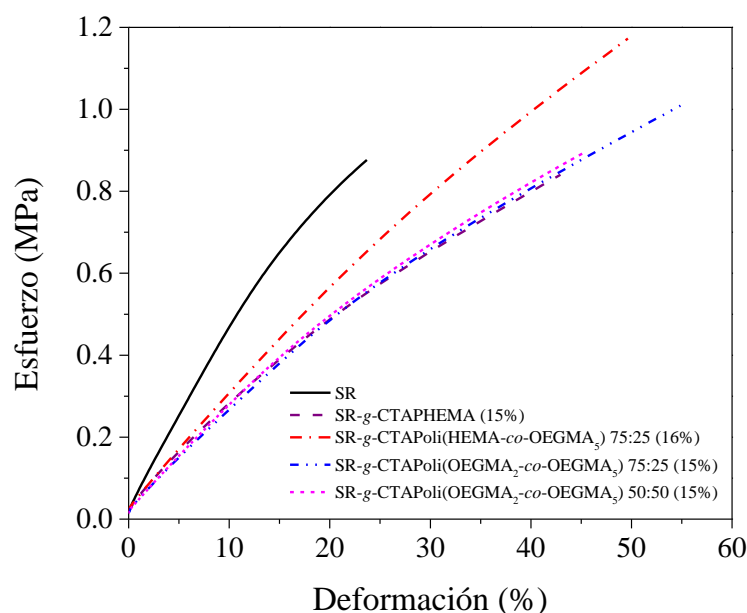


Figura 71. Curvas de los ensayos de tensión en húmedo de: (—) SR original, (---) SR-g-PHEMA con 15% de injerto, (-.-) SR-g-Poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto, (-.-.-) SR-g-Poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto, (-.-.-) SR-g-Poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto.

Se consideraron los valores hasta del 5% de deformación para el cálculo de la pendiente y para determinar el módulo de Young de cada muestra, los resultados se presentan en la Tabla 39. Este módulo es el parámetro que caracteriza el comportamiento elástico del material, la película de hule de silicona original tiene un módulo de 4.765 ± 0.003 MPa, el cual se disminuyó en todos los casos de injerto controlado, presentando una tendencia de disminución al incrementar el porcentaje de injerto, por lo que los injertos controlados proporcionan mayor tenacidad a las películas de hule de silicona. La deformación disminuye con el aumento del módulo de Young en el siguiente orden: SR-g-PHEMA > SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) > SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅), por lo que el material más elástico es el SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅). Lo anterior es de esperarse por la plastificación por la interacción con el agua, siendo los injertos de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) los que presentan mayor porcentaje de hinchamiento.

Tabla 39. Módulo de Young a 5% de elongación de la película de hule de silicona antes y después de la copolimerización por injerto; ensayos en húmedo.

Muestra	Injerto (%) ^a	Hinchamiento del injerto ($m_{\text{agua}}/m_{\text{injerto}}$) (%)	Módulo de Young (MPa)
SR	0	0	4.765 ± 0.003
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	39	53.20 ± 0.30	1.859 ± 0.042
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	20	59.27 ± 1.51	2.525 ± 0.006
	15	62.93 ± 0.25	2.557 ± 0.027
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	26	83.38 ± 1.14	1.935 ± 0.022
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	21	77.89 ± 0.80	2.132 ± 0.022
	15	77.70 ± 0.12	2.641 ± 0.062
SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	50.26 ± 0.40	2.797 ± 0.054
SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	48.61 ± 0.11	2.987 ± 0.070
	9	28.20 ± 0.43	3.190 ± 0.325
SR-g-PHEMA	11	31.67 ± 0.20	6.868 ± 0.194
SR-g-CTAPHEMA	15	36.92 ± 0.74	3.190 ± 0.325
	11	38.55 ± 0.21	3.312 ± 0.012

^a Calculado con la Ecuación 5.

Por otra parte, los injertos no controlados ocasionaron un cambio abrupto en el módulo de Young, en el caso del PHEMA se incrementó hasta 6.868 ± 0.194 MPa, causado por el posible entrecruzamiento de las cadenas del injerto, además de que este polímero presenta una T_g alta, es por ello que proporcionó rigidez a las películas de hule de silicona; mientras que los injertos no controlados con los POEGMAs tuvieron un efecto contrario, disminuyendo el módulo de Young otorgando menor resistencia a la deformación que las películas de hule de silicona, lo anterior debido a que estos polímeros presentan una T_g por debajo de la temperatura ambiente. El uso del CTA en la copolimerización generó cadenas injertadas de tamaño uniforme, esto se reflejó en un menor porcentaje de injerto y a su vez atenuó el efecto causado por los polímeros injertados.

En los ensayos de tensión en seco se analizó el comportamiento viscoelástico de las películas de hule de silicona antes y después del injerto. Primeramente, se analizó el efecto de los diferentes tipos de injerto obtenido en las películas, en la Figura 72 se presentan los tres gráficos correspondientes a este estudio. Se observa que el módulo de almacenamiento (E') calculado a 25 °C, es mayor para las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA y disminuye con la incorporación de los OEGMAs en los injertos; además, este módulo disminuye en todos los casos al incrementar la temperatura. La disminución en el módulo de almacenamiento indica la obtención de películas de hule de silicona menos rígidas, por lo que en seco las películas de SR-*g*-PHEMA son menos flexibles que la silicona original; sin embargo la incorporación de OEGMA₅ para obtener SR-*g*-poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) logró disminuir la rigidez, debido al efecto plastificante del OEGMA₅ que ejerce frente al PHEMA, teniéndose películas más flexibles que la película de hule de silicona original a temperaturas mayores de 55 °C. Los injertos de poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) con diferente relación molar mostraron un comportamiento parecido entre ambos sistemas, las siliconas modificadas con estos injertos muestran mayor flexibilidad que la película original.

Por otra parte, se analizó el módulo de pérdidas (E'') en donde se pueden observar módulos menores que el de almacenamiento, esto indica que las películas de hule de silicona presentan mayor comportamiento elástico que viscoso; una observación interesante se presenta en las películas de SR-*g*-poli(HEMA-*co*-OEGMA₅), y es el cambio notorio en la disipación de energía, este efecto se ve reflejado en la $\tan \delta$ ($\tan \delta = E''/E'$), en la cual se presenta un pico

máximo aproximadamente en 60 °C ocasionado por una alta disipación de energía, produciendo la relajación de las cadenas injertadas, siendo esta cercana a la T_g de la silicona modificada. En las películas de SR-g-PHEMA se observa que la $\tan \delta$ empieza a incrementar a temperaturas mayores de 60 °C, siendo en este punto donde se presenta un cambio del comportamiento viscoelástico, si la $\tan \delta$ incrementa con el incremento en la temperatura el material elástico comienza a ser más viscoso; caso contrario ocurre con los injertos de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) y de la silicona sin modificar, en estos tiende a disminuir la $\tan \delta$ con el incremento de la temperatura, indicando que las cadenas relajadas empiezan a tener menor viscosidad.

Además del estudio del tipo de injerto, en relación al comportamiento viscoelástico de las películas de hule de silicona, también se analizó el efecto del porcentaje de injerto; estos resultados se presentan en las Figuras 73, 74, 75 y 76, que corresponden a las modificaciones SR-g-PHEMA, SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25), SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) y SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25), respectivamente. En todos los casos se observó que las películas siguen manteniendo mayor comportamiento elástico que viscoso, al presentar mayor módulo de almacenamiento que de pérdidas.

En la Figura 73 se observa que al tener mayor porcentaje de injerto de PHEMA se tienen películas más rígidas, con el incremento de la temperatura las películas adquieren una relajación estructural que provoca el ablandamiento de estas; además, se observa un mayor comportamiento elástico que viscoso a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente. Cuando se tienen temperaturas arriba de los 70 °C existe mayor disipación de energía, lo cual incrementa la $\tan \delta$, ocasionando la relajación de las cadenas injertadas, esto indica que se incrementa el comportamiento viscoso.

En la Figura 74, se observa el comportamiento viscoelástico de las películas SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25), a temperatura ambiente se observa que a mayor porcentaje de injerto mayor rigidez presentan las películas modificadas, siendo aún más rígidas al no controlar la longitud de las cadenas injertadas en la copolimerización por injerto. Esta rigidez disminuye con el incremento en la temperatura, a temperaturas mayores de 60 °C se invierte el efecto, teniendo películas más rígidas con menor porcentaje de injerto. Este efecto es debido al reacomodo de las cadenas injertadas, las cuales se relajan alrededor de los 60 °C como se

observa en el gráfico de la $\tan \delta$, después de esta temperatura las cadenas vuelven a formar nodos.

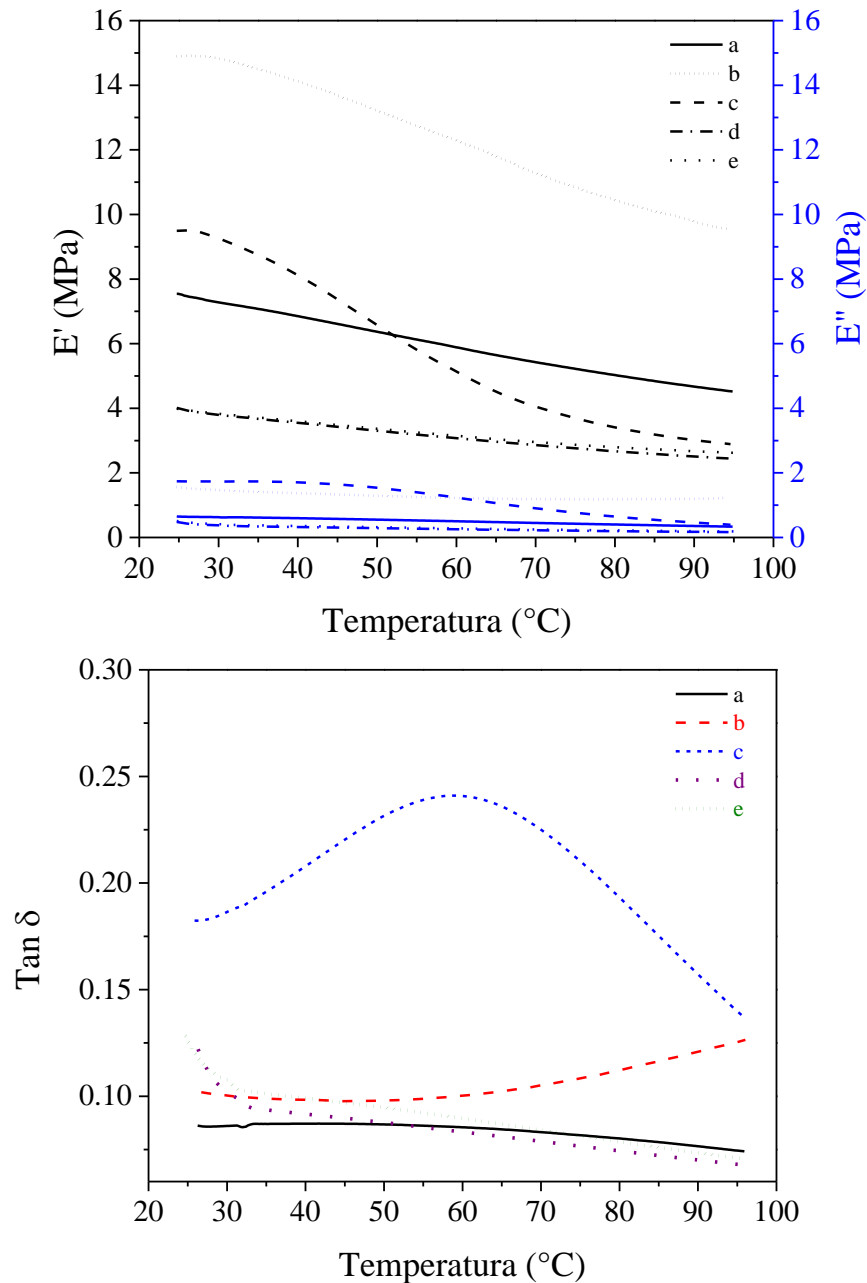


Figura 72. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de: (a) SR original, (b) SR-g-PHEMA con 15% de injerto, (c) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto, (d) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto, (e) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto.

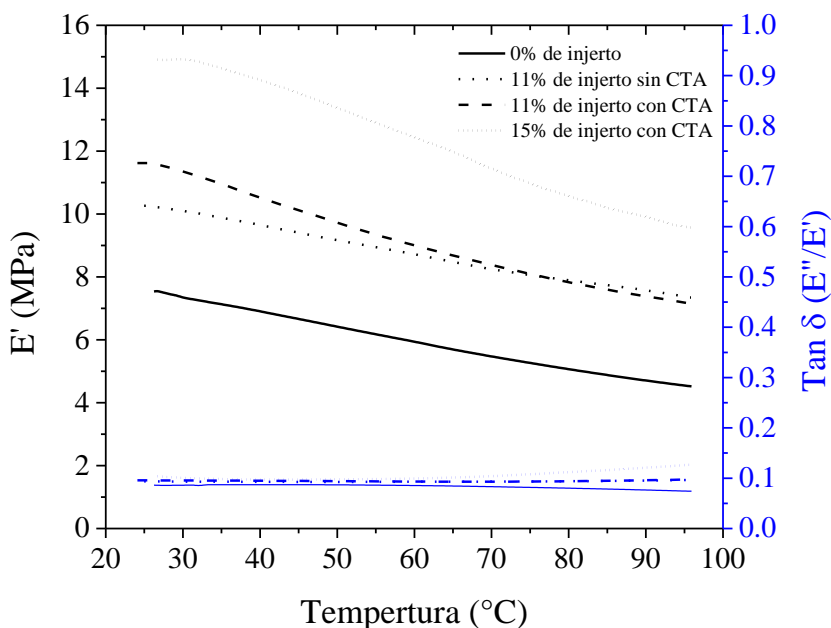


Figura 73. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-PHEMA con diferente porcentaje de injerto.

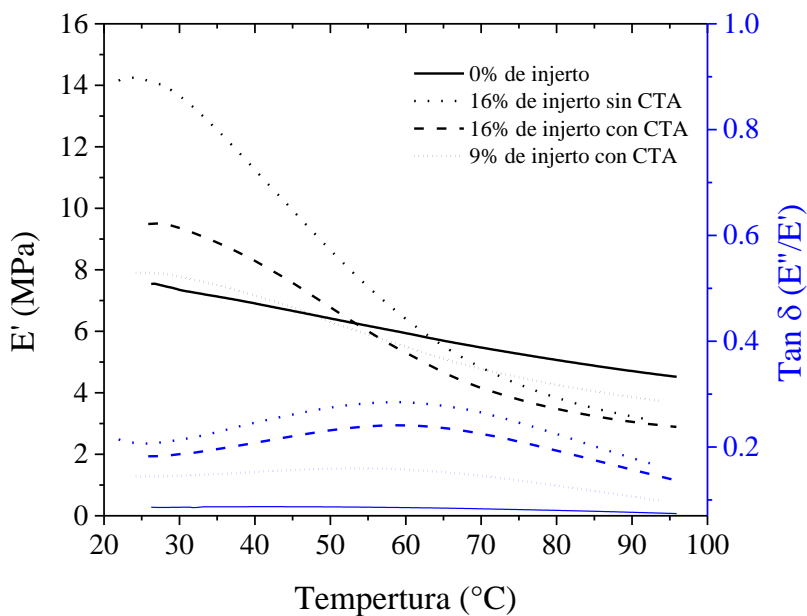


Figura 74. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con diferente porcentaje de injerto.

En las Figuras 75 y 76 se observa la misma tendencia entre las películas SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) y SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25), para este

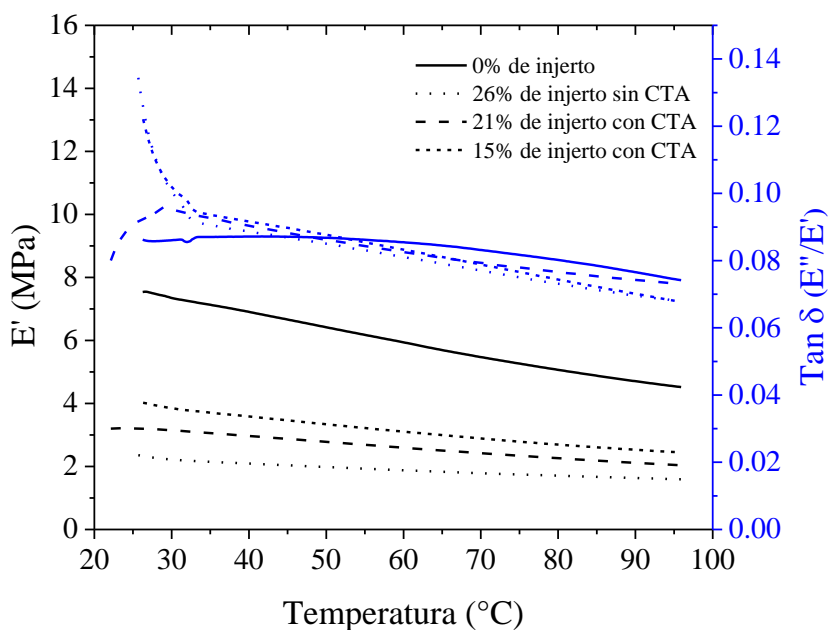


Figura 75. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con diferente porcentaje de injerto.

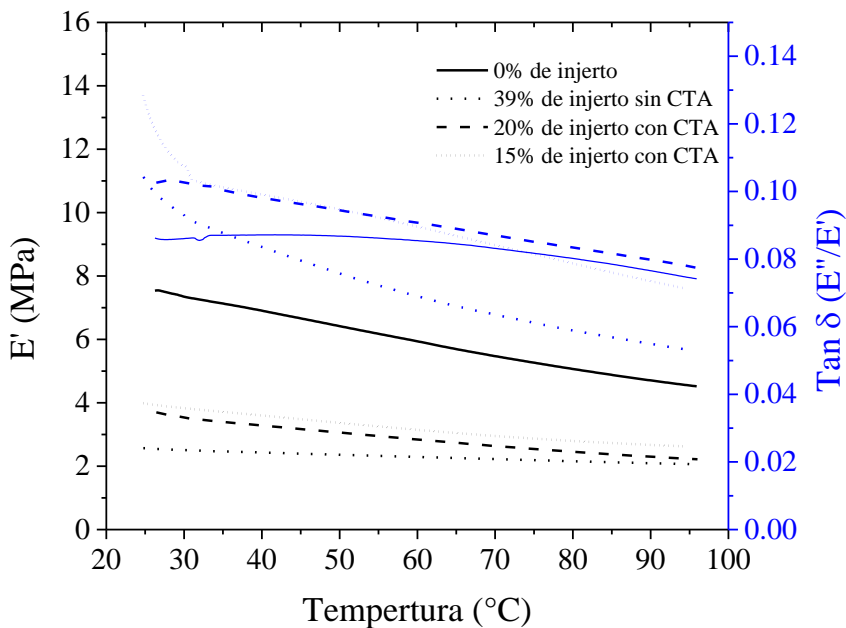


Figura 76. Curvas de los ensayos de tensión en seco contra temperatura de SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con diferente porcentaje de injerto.

tipo de injerto, la presencia de mayor porcentaje de injerto genera la obtención de películas más flexibles comparadas con la película de silicona original, siendo aún más flexibles con el

incremento de la temperatura, bajo la ventana de temperatura de trabajo no se observó un pico máximo, debido a que las transiciones de estas películas se encuentran por debajo de $-46\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se observó en los análisis por DSC. Sin embargo, se observa que al incrementar la temperatura la $\tan \delta$ disminuye, lo que indica una menor relación E''/E' , lo que atribuye que el comportamiento viscoso tiende a ir disminuyendo frente al comportamiento elástico.

5.8.6. Citocompatibilidad.

Para confirmar el uso potencial como material biomédico de las películas de hule de silicona modificadas con injertos controlados, en los cuales se utilizaron dos agentes RAFT tipo tritiocarbonato, se realizaron los estudios de citocompatibilidad frente a fibroblastos BALB 3T3 CCL-163. Los resultados del ensayo de citotoxicidad LDH de las películas de hule de silicona se presentan en la Figura 77. En estos estudios se analizó una de las muestras de cada tipo de injerto en donde se utilizó la mayor y menor relación M:CTA.

En los resultados se observó que todas las películas de hule de silicona presentaron baja o nula citotoxicidad, en comparación con el control positivo; cabe destacar que la muestra que presentó mayor porcentaje de citotoxicidad (8%) fue la muestra de hule de silicona modificada con injertos de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25), en la cual para su modificación no se utilizó ningún agente RAFT (M:CTA = 100:0); por lo tanto se obtuvo un porcentaje de injerto alto (39%) en comparación de los injertos controlados (18-9 %), al no realizarse un control en el crecimiento de las cadenas injertadas, este porcentaje de injerto de POEGMAs indica que este tipo de polímeros puede presentar un nivel de citotoxicidad dependiente de la concentración. Todos los materiales preparados se pueden considerar biocompatibles, ya que el nivel de citotoxicidad no supera el 20%, el cual es considerado como el valor límite según la norma ISO 10993-5.

Los resultados obtenidos en el ensayo de citotoxicidad se compararon con los obtenidos en el ensayo de viabilidad celular WST-1. En la Figura 78 se presentan los resultados de la viabilidad celular a las 24 y 48 h de cultivo, en ellos se observa una excelente viabilidad celular en las películas de hule de silicona modificadas, se observa que la proliferación celular incrementa con el tiempo de cultivo, además es mayor en las películas de hule de silicona modificadas que en comparación con la película de hule de silicona sin modificar. En este

estudio la muestra con injertos de poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (75:25), de relación molar M:CTA alimentada = 100:0 y porcentaje de injerto de 39%, presentó una proliferación celular menor, generada por el 8% de citotoxicidad presentado en los estudios LDH.

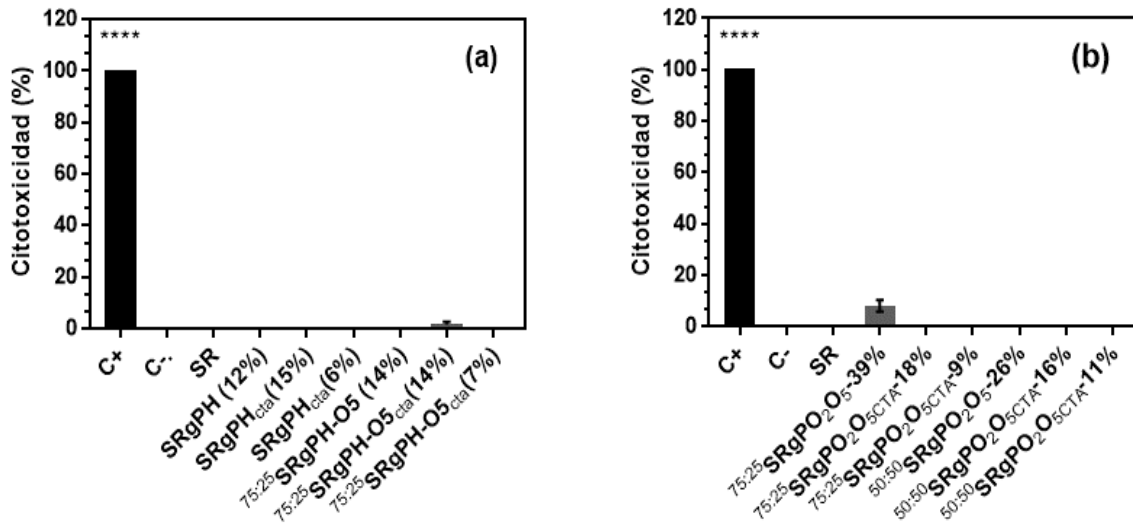


Figura 77. Gráficos de los ensayos de detección de la enzima LDH realizados a las 24 h de cultivo, para las películas de hule de silicona modificadas: (a) SR-g-PHEMA y SR-g-poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) (75:25); (b) SR-g-poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (75:25) y (50:50). Como control positivo se utilizó Tritón X-100 y como control negativo se utilizó la placa de cultivo celular.

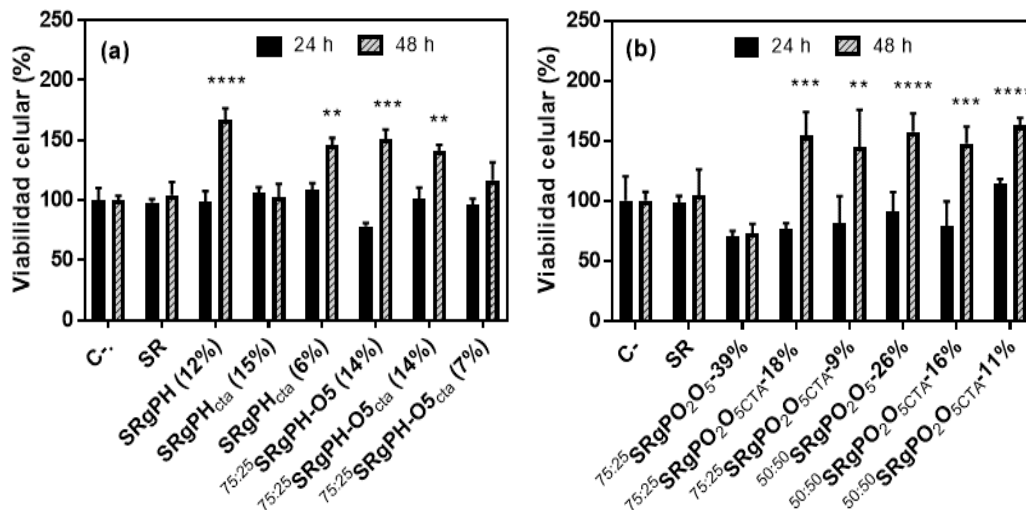


Figura 78. Gráficos de los estudios de viabilidad celular de los fibroblastos BALB 3T3 a diferentes tiempos de cultivo con las películas de hule de silicona esterilizadas por autoclave. (a) SR-g-PHEMA y SR-g-poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) (75:25); (b) SR-g-poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅) (75:25) y (50:50). Como control negativo se utilizó la placa de cultivo celular.

5.8.7. Hemocompatibilidad.

5.8.7.1. Hemólisis y formación de trombos.

La interacción de las películas de hule de silicona con los glóbulos rojos es uno de los métodos más comunes para evaluar la hemocompatibilidad de los materiales, debido a que la interacción de los glóbulos rojos con materiales extraños puede provocar daño en su membrana celular o lisis de los eritrocitos, causando la liberación de su hemoglobina intracelular.⁷⁴ La cantidad de hemoglobina liberada debe ser menor al 5% para garantizar la ausencia de toxicidad del material implantado.⁷⁵

Por otro lado, la capacidad de formación y adhesión de coágulos de sangre es otro factor para evaluar la hemocompatibilidad de los materiales; el mecanismo de coagulación involucra la activación, adhesión y agregación plaquetaria, junto con el depósito y maduración de la fibrina (proteína fibilar con la capacidad de formar agregados con otras moléculas de fibrina formando un coágulo blando). En el estudio realizado la activación para favorecer la coagulación se generó agregando CaCl_2 , siendo los iones Ca^{2+} los responsables de iniciar el proceso de coagulación. La coagulación se origina cuando la proteína fibrinógeno presente en el plasma sanguíneo se degrada a monómeros de fibrina, gracias a la activación de la enzima trombina; la trombina se forma a partir del precursor protrombina en una reacción catalizada por la enzima tromboplastina en presencia de los iones Ca^{2+} . La coagulación también puede acelerarse de forma intrínseca (por contacto), desencadenándose este proceso al estar en contacto con una superficie diferente al endotelio vascular, una de las superficies que pueden actuar como desencadenantes de este proceso es el vidrio, el cual se tomó como control positivo en los estudios. Este proceso se genera por la adherencia de proteínas formando complejos de iniciación,⁷⁶ por lo que también se evaluó la capacidad de formación y adherencia de coagulados.

En la Tabla 40, se presentan los resultados obtenidos de las dos pruebas realizadas para determinar la hemocompatibilidad de las películas modificadas con los diferentes tipos de injerto y en diferente porcentaje, en comparación con la película de hule de silicona sin modificar. El porcentaje de hemólisis obtenido después de 1 h de contacto directo entre la sangre y la película de hule de silicona sin modificar fue menor del 5% de hemólisis (1.34 ± 0.33), y el coágulo formado normalizado con respecto al coágulo formado en el vidrio, fue 70% menor. El

porcentaje de hemólisis se vio disminuido con las películas modificadas, siendo en la mayoría de los casos no detectada la formación de hemólisis, esto puede deberse a la hidrofilia de las películas modificadas, al estar hinchadas en solución salina se forma una barrera entre los glóbulos rojos con las superficies de las películas, disminuyendo aún más la interacción al tener superficies con injertos de longitud de cadena muy similares.

Tabla 40. Resultados de las pruebas de hemocompatibilidad de las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, poli(HEMA-*co*-OEGMA₅) y poli(OEGMA₂-*co*-OEGMA₅). En la formación del trombo, el valor se normalizó con respecto al control positivo.

Muestra	Injerto (%)	Hemólisis (%)	Trombo (peso relativo)
SR	0	1.38 ± 1.74	0.31 ± 0.28
SR- <i>g</i> -PHEMA	12	n. d.	0.29 ± 0.17
SR- <i>g</i> -CTAPHEMA	17	n. d.	0.53 ± 0.21
	13	n. d.	0.19 ± 0.16
	9	n. d.	0.16 ± 0.16
	6	n. d.	n. d.
SR- <i>g</i> -poli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	14	n. d.	0.3 ± 0.19
SR- <i>g</i> -CTApoli(HEMA- <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	14	n. d.	n. d.
	11	n. d.	0.25 ± 0.01
	9	n. d.	0.29 ± 0.01
	7	n. d.	0.33 ± 0.06
SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50)	26	0.64 ± 0.91	n. d.
SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (50:50)	16	0.54 ± 1.50	n. d.
	14	0.23 ± 1.65	n. d.
	11	n. d.	n. d.
	6	n. d.	n. d.
SR- <i>g</i> -poli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	39	n. d.	0.56 ± 0.79
SR- <i>g</i> -CTApoli(OEGMA ₂ - <i>co</i> -OEGMA ₅) (75:25)	18	0.08 ± 0.96	0.01 ± 0.01
	15	n. d.	n. d.
	12	n. d.	n. d.
	9	n. d.	n. d.

n.d = valores no detectados por la medición

La capacidad de hinchamiento de las películas modificadas influye en la formación del coágulo, al disminuir las interacciones con los glóbulos rojos se disminuye la coagulación de la sangre, siendo en los casos de los injertos con OEGMAs controlados con el uso del CTA los

que presentaron menor formación de trombo y, en la mayoría de los casos, se obtuvieron trombos sin diferencias significativas en comparación con el formado en la silicona sin modificar; sin embargo, el trombo formado no quedó fijo en la superficie de algunas siliconas modificadas con injertos controlados, debido a la alta capacidad de hinchamiento de estos, como se discutió en el apartado 5.8.3.2.

5.8.7.2. Adsorción de proteínas.

El estudio de la adsorción de proteínas en la superficie de un material es fundamental para la evaluación *in-vitro* de un nuevo biomaterial, pues la adsorción de proteínas juega un papel fundamental para la producción de materiales implantables. La biocompatibilidad de los materiales depende en gran medida de las interacciones que ocurren entre la superficie y el ambiente biológico. Se sabe que un cuerpo vivo reconoce materiales externos y reacciona ante estos cuerpos extraños; en ellos se puede inducir la adsorción de proteínas en su superficie, creando una interfase en la que otras proteínas y células se adsorben.⁷⁷

El proceso de coagulación comienza con la adsorción de proteínas plasmáticas, lo que finalmente conduce a la formación de coágulos sanguíneos. La albúmina y el fibrinógeno son las proteínas que fueron utilizadas para este estudio, debido a que son las proteínas con mayor concentración en el plasma de la sangre, especialmente la albúmina, pues esta se encuentra entre un 52-56%. Esta proteína globular de forma de esferoide con dimensiones 4 x 4 x 14 nm, posee una gran adaptabilidad debido a que es una “proteína suave” y desempeña un papel importante en el transporte de compuestos de bajo peso molecular por la sangre.⁷⁸

La composición de la capa de proteínas que puede formarse en la interfaz biomaterial-sangre depende de las propiedades del biomaterial y está correlacionada con la respuesta biológica.⁷⁹ Un material que presente una adsorción de albúmina mayor que la adsorción del fibrinógeno, debería promover una respuesta celular deseable, pues se sabe que la adsorción de albúmina, que es una proteína hidrófila, está correlacionada con la reducción de la adhesión plaquetaria y la tromboresistencia. Por el contrario, la adsorción preferencial de fibrinógeno, que es una proteína hidrófoba, está asociada con una alta adhesión y activación plaquetaria que activa el proceso de coagulación.⁸⁰

Los resultados del estudio de adsorción de proteínas se presentan en la Tabla 41, en estos estudios se utilizaron concentraciones fisiológicas para estimar la concentración de proteína que pudiera adherirse al material una vez implantado. Los resultados obtenidos con la metodología utilizada muestran que la silicona original presenta una absorción de fibrinógeno (Fib) de $5.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ y de albúmina de suero bovino (BSA) de $7.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; sin embargo, la relación BSA/Fib es 1.4 (cercana a 1), esto justifica la presencia del coágulo adherido sobre esta superficie, observado en el estudio de formación de trombos, pues la competencia entre la absorción de estas dos proteínas tiende ligeramente a favorecer a la BSA, posiblemente por esto el coágulo formado fue tan solo del 30% comparado con el control positivo.

Tabla 41. Resultados de las pruebas de adsorción de proteínas de las películas de hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, poli(HEMA-co-OEGMA₅) y poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅).

Muestra	Injerto (%)	Fibrinógeno ^a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	BSA ^b ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	BSA/Fib
SR	0	5.7 ± 0.8	7.9 ± 1.2	1.4
SR-g-PHEMA	12	4.9 ± 0.3	6.4 ± 2.3	1.3
	15	4.4 ± 0.2	4.9 ± 0.2	1.1
SR-g-CTAPHEMA	12	4.1 ± 0.1	4.2 ± 0.3	1.0
	6	3.1 ± 0.4	5.4 ± 0.8	1.7
SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	14	8.6 ± 0.9	11.3 ± 4.5	1.3
SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	14	3.6 ± 0.1	9.8 ± 1.2	2.7
	11	4.4 ± 0.2	4.9 ± 0.5	1.1
	7	4.9 ± 0.5	6.3 ± 0.8	1.3
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	26	3.4 ± 0.4	8.7 ± 0.8	2.5
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	21	4.9 ± 0.6	8.3 ± 0.3	1.7
	16	2.6 ± 0.4	5.9 ± 0.7	2.3
	11	2.0 ± 0.1	4.1 ± 1.0	2.1
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	39	5.8 ± 0.7	8.6 ± 2.0	1.5
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	20	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.2	1.1
	16	4.3 ± 0.5	4.9 ± 1.0	1.1
	11	2.8 ± 0.5	4.8 ± 0.7	1.7

^a Concentración de 3 mg/mL en PBS

^b Concentración de 30 mg/mL en PBS

Por otro lado, las películas de hule de silicona con los injertos controlados mostraron una disminución en la adsorción del fibrinógeno, lo cual puede deberse a la posible disminución de

rugosidad en la superficie hidrofílica; además en la mayoría de los casos la adsorción de BSA se favoreció más que la de fibrinógeno. Los casos donde la relación BSA/Fib fue mayor a 1.7, no mostraron adherencia de coágulo en los estudios de formación de trombos; con esto, puede establecerse que se logró mejorar notoriamente la hemocompatibilidad de la película de hule de silicona con injertos hidrofílicos controlados, teniendo para cada tipo de injerto una composición más hemocompatible.

5.9. Cargado de agentes antibacteriales y ensayos microbiológicos.

Las películas de hule de silicona modificadas con los injertos hidrófilos controlados no mostraron cantidades detectables de ceftriaxona sódica y clorhidrato de vancomicina. Se realizaron lecturas de la absorbancia de la disolución de cargado en tiempos de 24, 48, 72, 96 y 168 h, en las cuales no se apreciaron variaciones significativas con la absorbancia de la solución de cargado inicial, por lo que las cantidades de carga de ceftriaxona sódica y clorhidrato de vancomicina no fueron detectables por el método usado. Las curvas de calibración y los espectros de UV-vis de estos estudios se presentan en los Anexos 13.1 y 14.1.

5.9.1. Cargado de curcumina.

La película de hule de silicona sin modificar no cargó cantidades cuantificables de curcumina. Por el contrario, los polímeros hidrófilos injertados en las películas de hule de silicona, presentaron la capacidad de cargar diferentes cantidades de curcumina, dependiente del porcentaje y tipo de injerto; los resultados de carga se encuentran resumidos en la Tabla 42. La curva de calibración y los espectros de absorbancia de la liberación de curcumina después de 48 h se presentan en el Anexo 13.1 y 14.2. El encapsulamiento se debe al hinchamiento de las películas en etanol, el cual facilita la penetración de la curcumina, esta puede interactuar con los injertos por los anillos aromáticos generando interacciones hidrófobas. Esta interacción no favorece la liberación de la curcumina en medio acuoso o medio fisiológico, por lo que no fue posible cuantificar la liberación de la curcumina en un estudio de liberación en medio acuoso realizado por un tiempo de 7 días.

Tabla 42. Resultados de carga de curcumina dentro de las películas se hule de silicona modificadas con injertos de PHEMA, poli(HEMA-co-OEGMA₅) y poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅).

Muestra	Injerto (%)	Conc. Curcumina	
		% en peso	mg / g
SR	---	---	---
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	39	0.167	1.668
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	20	0.074	0.736
	15	0.046	0.464
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	26	0.154	1.543
SR-g-CTApoli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	21	0.111	1.114
	15	0.013	0.125
SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	0.044	0.437
SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	0.036	0.357
	9	0.017	0.168
SR-g-PHEMA	11	0.003	0.034
SR-g-CTAPHEMA	11	0.013	0.127
	15	0.020	0.169

5.9.2. Estudios microbiológicos.

Los estudios microbiológicos se realizaron para evaluar la capacidad de inhibir la proliferación bacteriana de las películas de hule de silicona cargadas con curcumina. En los ensayos de sensidisco con muestras secas y húmedas no se observaron halos de inhibición en ninguna de las muestras estudiadas, debido a que las condiciones de estudio no favorecieron la liberación de la curcumina. Las imágenes de los resultados obtenidos en los ensayos en seco y húmedos se presentan en las Figuras 79 y 80, respectivamente.

Los ensayos de inhibición en solución, se realizaron con la intención de mejorar la difusión de la curcumina en el medio de cultivo; sin embargo, las curcumina cargada en las películas de hule de silicona no mostró inhibición bacteriana frente a las cepas de *Escherichia coli*; por el contrario, frente a la bacteria *Staphylococcus aureus* se observó una ligera disminución en la absorbancia del medio; sin embargo, la concentración de curcumina liberada no fue suficiente para combatir la bacteria significativamente. En reportes se describe que la

curcumina presenta mayor efecto en las bacterias Gram-positivas que en las Gram-negativas, es posible que debido a esto no se observó la inhibición con la bacteria de *Escherichia coli*.^{65, 66} En la Figura 81 y en la Tabla 43 se presentan los resultados obtenidos en este estudio.

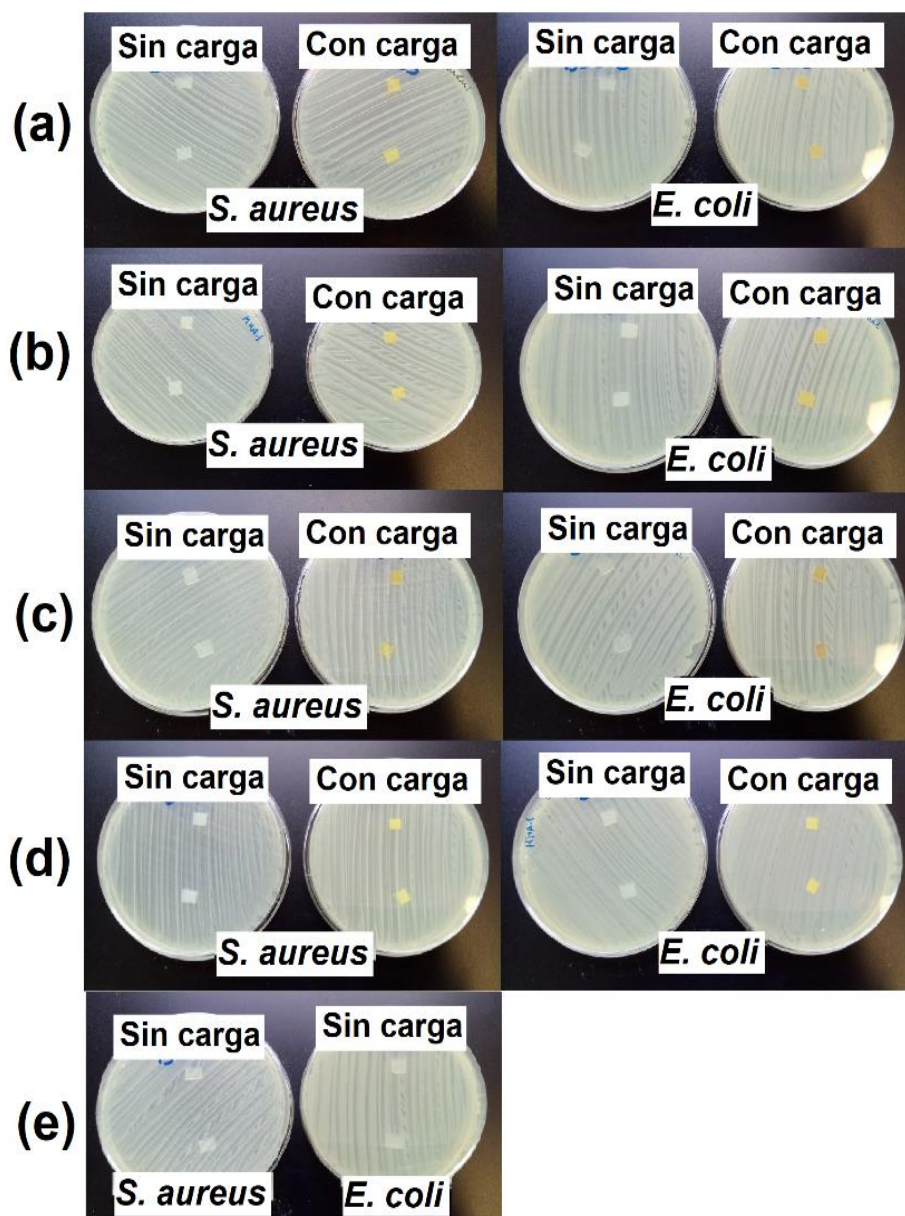


Figura 79. Fotografías de los ensayos de sensidisco en seco contra *S. aureus* y *E. coli* de las muestras: (a) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto; (b) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 20% de injerto; (c) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 21% de injerto; (d) SR-g-CTAPHEMA con 15% de injerto; (e) SR (película de hule de silicona con 0% de injerto).

En los ensayos de adherencia bacteriana todas las muestras estudiadas mostraron alta concentración bacteriana adherida a las películas, por lo que no fue posible cuantificar las UFC en cada muestra. Los resultados se observan en la Figura 82.

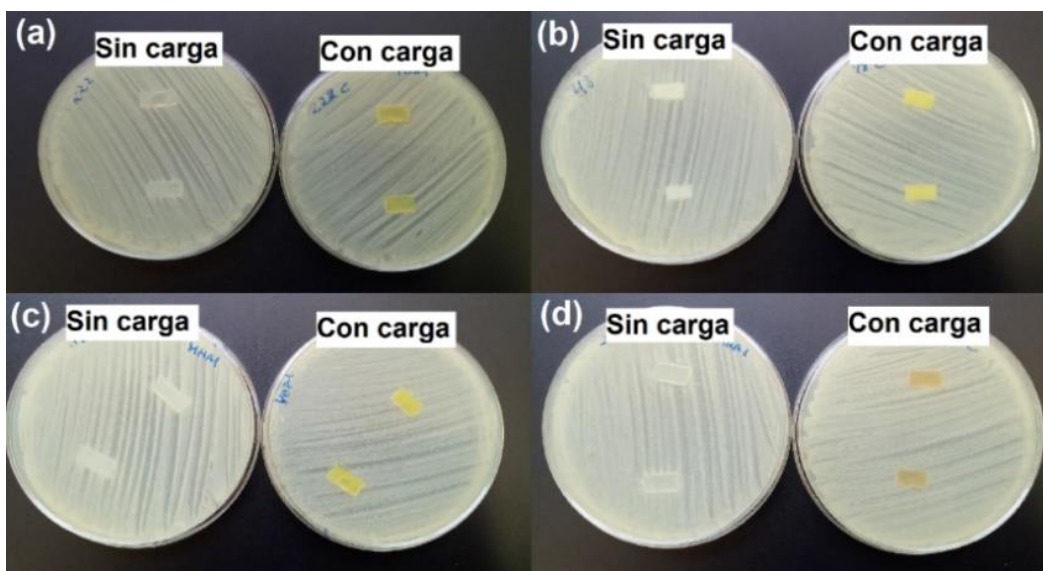


Figura 80. Fotografías de los ensayos de sensidisco en húmedo contra *S. aureus* de las muestras: (a) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 9% de injerto; (b) SR-g-CTAPHEMA con 11% de injerto; (c) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto; (d) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto.

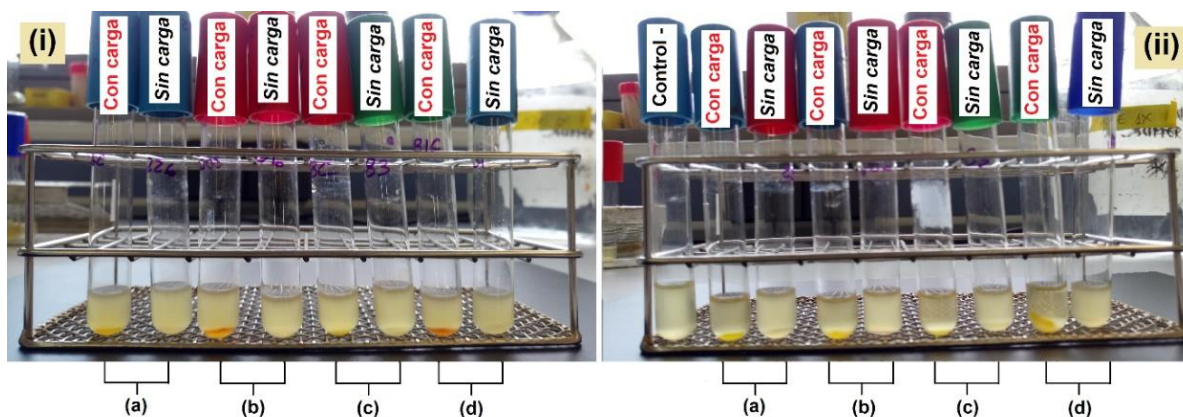


Figura 81. Fotografías de los ensayos de crecimiento bacteriano en solución frente a (i) *E. coli* y (ii) *S. aureus* de las muestras: (a) SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 16% de injerto; (b) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 26% de injerto; (c) SR-g-PHEMA con 11% de injerto; (d) SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 39% de injerto.

Tabla 43. Resultados de la inhibición bacteriana en solución de las películas de hule de silicona modificadas. Los valores fueron normalizados con respecto al control negativo.

Muestra	Injerto (%)	Curcumina mg / g	Concentración bacteriana (%)	
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
SR	0	0	110.42 ± 0.02	102.17 ± 0.03
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (75:25)	39	0	118.85 ± 0.03	107.52 ± 0.06
		1.668	115.37 ± 0.04	89.33 ± 0.01
SR-g-poli(OEGMA ₂ -co-OEGMA ₅) (50:50)	26	0	104.24 ± 0.19	112.65 ± 0.08
		1.543	103.63 ± 0.18	90.77 ± 0.05
SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA ₅) (75:25)	16	0	110.52 ± 0.10	+++
		0.437	108.38 ± 0.14	91.72 ± 0.04
SR-g-PHEMA	11	0	117.47 ± 0.50	104.45 ± 0.05
		0.034	106.08 ± 0.13	92.81 ± 0.09

+++ Lectura no registrada por concentración alta de bacterias.

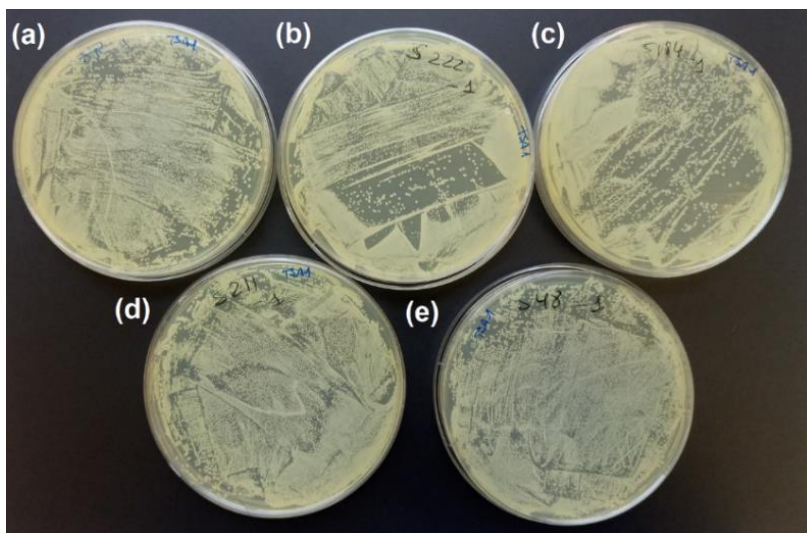


Figura 82. Fotografía de los ensayos de adherencia bacteriana contra *S. aureus* de las muestras: (a) SR (película de hule de silicona con 0% de injerto); (b) SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) con 9% de injerto; (c) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) con 15% de injerto; (d) SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) con 15% de injerto. (e) SR-g-CTAPHEMA con 11% de injerto.

VI. CONCLUSIONES.

1. Se demostró que el agente RAFT ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁) es adecuado para la polimerización RAFT de los diferentes OEGMAs estudiados, controlando el peso molecular del polímero obtenido.
2. Se logró controlar el peso molecular en la polimerización RAFT de HEMA con el uso del agente RAFT ácido 5-amino-4-metil-5-oxo-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂), el cual se consiguió obtener con 38% de rendimiento mediante la hidrólisis del CTA₁.
3. Se logró obtener injertos diferentes con peso molecular controlado sobre películas de hule de silicona utilizando radiación gamma con el método de preirradiación oxidativa seguido de la técnica de polimerización RAFT, utilizando el CTA₁ y CTA₂ como agentes de transferencia.
4. Los espectros obtenidos por FT-IR en modalidad ATR demostraron la presencia de los injertos en las superficies de las películas de silicona, en donde se apreció la banda característica del C=O presente en todos los polímeros injertados diferentes.
5. Se obtuvieron porcentajes de injerto diferentes en las películas de hule de silicona, dependiendo del tipo de monómero y condiciones de polimerización. El porcentaje de injerto se pudo calcular por análisis gravimétrico y TGA, ambos estudios mostraron similitud en los resultados obtenidos.
6. Los injertos obtenidos en las películas de hule de silicona ocasionaron un incremento en su diámetro, menor a 100 μm .
7. La modificación por injerto controlado de polímeros hidrófilos redujó la rugosidad de las películas de hule de silicona, dicha rugosidad se ve aún más disminuida cuando las películas se encuentran húmedas.
8. Las películas de hule de silicona modificadas presentaron carácter hidrófilo dependiente del porcentaje y tipo de injerto, en donde a mayor porcentaje de injerto la hidrofilia aumenta, el orden creciente de hidrofiliidad de acuerdo al tipo de injerto es SR-g-PHEMA < SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) < SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) < SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50).

9. La hidrofiliidad de las películas de hule de silicona modificadas con injertos controlados proporciona películas con mayor flexibilidad, reflejado en la obtención de menor módulo de Young comparado con la silicona comercial.
10. Los estudios mecano-dinámicos en seco mostraron que los injertos de PHEMA generan películas con mayor rigidez, la cual se logró disminuir con la incorporación del POEGMA₅; mientras que con los injertos de los copolímeros de POEGMAs se obtuvieron películas de hule de silicona aún más elásticas.
11. Con los estudios mecánicos se determinó que el porcentaje de injerto aceptable para una modificación superficial, sin mucha alteración de las propiedades macroscópicas, debe ser menor al 20%.
12. Todas las películas de hule de silicona modificadas mostraron una excelente biocompatibilidad en ensayos con fibroblastos BALB 3T3.
13. Se logró mejorar la hemocompatibilidad de la película de hule de silicona comercial con los injertos controlados de polímeros hidrófilos.
14. La relación de adsorción BSA/Fibrinógeno se logró mejorar con el aumento de la hidrofiliidad y la disminución de la rugosidad superficial.
15. Las películas SR-g-poli(OEGMA_{2-co}-OEGMA₅) (50:50) con injertos entre 10 y 15%, muestran ser la mejor opción de modificación para mejorar la hemocompatibilidad de las películas de hule de silicona.
16. La inmovilización de moléculas biológicamente activas dentro de las películas de hule de silicona modificadas, mostró preferencia a moléculas hidrofóbicas.
17. La curcumina se logró inmovilizar en las películas de hule de silicona modificadas, sin embargo, no se logró efectividad antibacterial aceptable frente a *E. coli* y *S. aureus* bajo los diferentes estudios realizados, debido a la pobre difusión que presentó la curcumina en las condiciones estudiadas. Una mejora en el cargado de curcumina y un estudio más amplio para mejorar la difusión, podría conducir a la obtención de películas de silicona con propiedades antibacteriales frente a bacterias Gram-positivas.

VIII. REFERENCIAS

1. Ping, X.; Wang, M.; Ge, X. Surface modification of poly(ethylene terephthalate) (PET) film by gamma-ray induced grafting of poly(acrylic acid) and its application in antibacterial hybrid film. *Radiat. Phys. Chem.* **2011**, *80*, 567–572.
2. Zhang, Z.; Zhang, M.; Chen, S.; Horbett, T. A.; Ratner, B. D.; Jiang S. Blood compatibility of surfaces with superlow protein adsorption. *Biomaterials* **2008**, *29*, 4285-4291.
3. Ratner, B. D. Blood compatibility — a perspective. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **2000**, *11*, 1107–1119.
4. Campoccia, D.; Montanaro, L.; Arciola, C. R. A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials* **2013**, *34*, 8533-8554.
5. Minko, S. En: *Polymer Surfaces and Interfaces*; Stamm, M., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2008; Chapter 11, pp 215-234.
6. Chapiro, A. En: *Radiation Chemistry of Polymers Systems*; Ed. Interscience Publishers: New York, 1962; Chapter 1, 2 y 12.
7. Rosenthal, V. D.; Maki, D. G.; Salomao, R. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann. Intern. Med.* **2006**; *8*, 582-91.
8. Cosgrove, S. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clinical Infection Disease* **2006**; *42*, 82-9.
9. Duffó, G. S. Una mirada a los biomateriales; Instituto de Energía y Desarrollo Sustentable CNEA: Buenos Aires, 2012.
10. Infante, R.; Cebrián, A.; Vara, A y Galisteo, D. Cibercita. En: *Biopolímeros*. Página virtual Los polímeros en medicina, <http://www.eis.uva.es/~macromol/curso05-06/medicina/contactenos.htm>, 2006, Fecha de consulta: 30 de mayo del 2017.
11. Bauer, S.; Schmuki, P.; von der Mark K.; Park, J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part I: Materials and surfaces. *Prog. Mater. Sci.* **2013**, *58*, 261–326.
12. Duffó, G. S. *Materiales y Materias Primas*; Instituto Nacional de Educación Tecnológica: Argentina, 2011; pp 9-13.

13. Oviedo, J. Anexo C: Polímeros biodegradables con aplicaciones en suturas quirúrgicas; Universidad San Buenaventura: Cartagena, 2012.
14. Colas, A.; Curtis, J. En: *Biomaterials Science an Introduction to Materials in Medicine*; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., Ed.; Elsevier Academic Press: San Diego, 2004, Capítulo 2, pp 80-83.
15. Yilgör, E.; Yilgör, I. Silicone containing copolymers: Synthesis, properties and applications. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1165-1195.
16. Segura-Moctezuma, T. Injerto de glicidilmetacrilato en hule de silicona mediante radiación ionizante para su aplicación en la liberación controlada de fármacos. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Nucleares. México, CDMX, 2014, pp 38, 39.
17. Henstck, J.; Canham, L.; Anderson, S. Silicon: The evolution of its use in biomaterials. *Acta Biomater.* **2015**, *11*, 17-26.
18. Menhofer, H.; Heusinger, H. Radical formation in polydimethylsiloxanes and polydimethyldiphenylsiloxanes studied by the ESR spintrap technique. *Radiat. Phys. Chem.* **1987**, *29*, 243-251.
19. Huang, W.; Yibei, F.; Chaoyang, W.; Yunshu, X.; Zhishang, B. A study on radiation resistance of siloxane foam containing phenyl. *Radiat. Phys. Chem.* **2002**, *64*, 229-233.
20. González-Pérez, G. Síntesis y caracterización de materiales resistentes a la radiación gamma en base a siliconas. Tesis de Doctorado en Ciencias e Ingeniería de Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Nucleares. México, CDMX, 2013, pp 17, 18.
21. Ponce-Vargas, S. Desarrollo de Copolímeros Estadísticos y en Bloques de *N*-vinilcaprolactama Sensibles a la Temperatura. Tesis de Doctorado en Ciencias en Química, Instituto Tecnológico de Tijuana, Centro de Graduados e Investigación, Tijuana, B. C., 2012, pp 3, 14-16, 20.
22. Ramírez-Jiménez, A. Síntesis de copolímeros de injerto con respuesta a la temperatura y posibles propiedades antitrombogénicas que contienen 2-hidroxietil metacrilato y oligoetilenglicolmetiléter metacrilatos. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas,

- Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Nucleares, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2013, pp 5-10 y 49-50.
23. Bhardwaj, Y.; Tamada, M.; Nho, Y. C.; Nasef, M.; Güven, O. Harmonized protocol for radiation-induced grafting; Ed: IAEA Headquarters: Vienna, 2014.
 24. Anónimo. Cibercita. En: Universidad de la Republica-Facultad de Ingeniería, Instituto de la Ingeniería Eléctrica (iie) “Prof. Ing. Agustín Cisa”. Página virtual *Esopo*, <https://iie.fing.edu.uy/proyectos/esopo/eem/>. Fecha de consulta: 31 de octubre del 2019.
 25. Charlesby A. En: *Atomic Radiation and Polymers*; Ed. Pergamon Press Ltd. Oxford, 1960; pp 492-511.
 26. Vázquez-González, B.; Meléndez-Ortiz, H. I.; Díaz-Gómez, L.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Bucio, E. Silicone rubber modified with methacrylic acid to host antiseptic drugs. *Macromol. Mater. Eng.* **2014**, 299, 1240-1250.
 27. Magaña, H.; Palomino, K.; Cornejo-Bravo, J. M.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Bucio, E. Radiation-grafting of acrylamide onto silicone rubber films for diclofenac delivery. *Radiat. Phys. Chem.* **2015**, 107, 164–170.
 28. Flores-Rojas, G. G.; Bucio, E. Radiation-grafting of ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) and glycidyl methacrylate (GMA) onto silicone rubber. *Radiat. Phys. Chem.* **2016**, 127, 21–26.
 29. Meléndez-Ortiz, H. I.; Álvarez C.; Burillo, G.; Magariño, B.; Concheiro, A.; Bucio, E. Radiation-grafting of N-vinylimidazole onto silicone rubber for antimicrobial properties. *Radiat. Phys. Chem.* **2015**, 110, 59–66.
 30. Ferreira, L. M.; Falcao, A. N.; Gil, M. H.; Elemental and topographic characterization of LDPE based copolymeric films obtained by gamma irradiation. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B.* **2007**, 265, 193–197.
 31. Cunliffe, D.; de las Heras, C.; Peters, V.; Smith, J. R.; Alexander, C. Thermo-responsive surface-grafted poly(N-isopropylacrylamide) copolymers: effect of phase transitions on protein and bacterial attachment. *Langmuir* **2003**, 19, 2888–2899.
 32. Madrid, J. F.; Barsbay, M.; Abad, L.; Güven, O. Grafting of N, N-dimethylaminoethyl methacrylate from PE/PP nonwoven fabric via radiation-induced RAFT polymerization and quaternization of the grafts. *Radiat. Phys. Chem.* **2016**, 124, 145-154.

33. Desseaux, S.; Hineyrosa, J. P.; Schüwer, N.; Lokitz, B. S.; Ankner, J. F.; Kilbey, S. M. II.; Voitchovsky, K.; Klok, H. A. Swelling Behavior and Nanomechanical Properties of (Peptide-Modified) Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) and Poly(poly(ethylene glycol) methacrylate) Brushes. *Macromol.* **2016**, *49*, 4609–4618.
34. Magennis, E. P.; Hook, A. L.; Williams, P.; Alexander, M. R. Making Silicone Rubber Highly Resistant to Bacterial Attachment Using Thiol-ene Grafting, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 30780–30787.
35. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Toward living radical polymerization. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1133–1142.
36. Lott, J. Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer (RAFT) Polymerization in Grafting Polymer Chains from TiO₂ Nanoparticles. Tesis de Maestría en Química. Rochester Institute of Technology, Department of Chemistry; Rochester, N. Y., USA. 2006, pp 11-13.
37. Mayadunne, R.; Jeffery, J.; Moad, G.; Rizzardo, E. Living free radical polymerization with reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT polymerization): Approaches to star polymers. *Macromol.* **2003**, *36*, 1505-1513.
38. Topuzogullari, M.; Bulmus, V.; Dalgakiran, E.; Dincer, S. pH- and temperature-responsive amphiphilic diblock copolymers of 4-vinylpyridine and oligoethyleneglycol methacrylate synthesized by RAFT polymerization. *Polymer* **2014**, *55*, 525-534.
39. Jeong, N. S.; Biggs, C. I.; Walker, M.; Gibson, M. I. Comparison of RAFT-Derived Poly(Vinylpyrrolidone) Verses Poly(Oligoethyleneglycol Methacrylate) for the Stabilization of Glycosylated Gold Nanoparticles. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1200–1208.
40. Barsbay, M.; Guiven, O.; Stenzel, M. H.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Barner, L. Verification of Controlled Grafting of Styrene from Cellulose via Radiation-Induced RAFT Polymerization. *Macromol.* **2007**, *40*, 7140-7147.
41. Kodama, Y.; Barsbay, M.; Güven, O. Radiation-induced and RAFT-mediated grafting of poly(hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) from cellulose surfaces. *Radiat. Phys. Chem.* **2014**, *94*, 98–104.

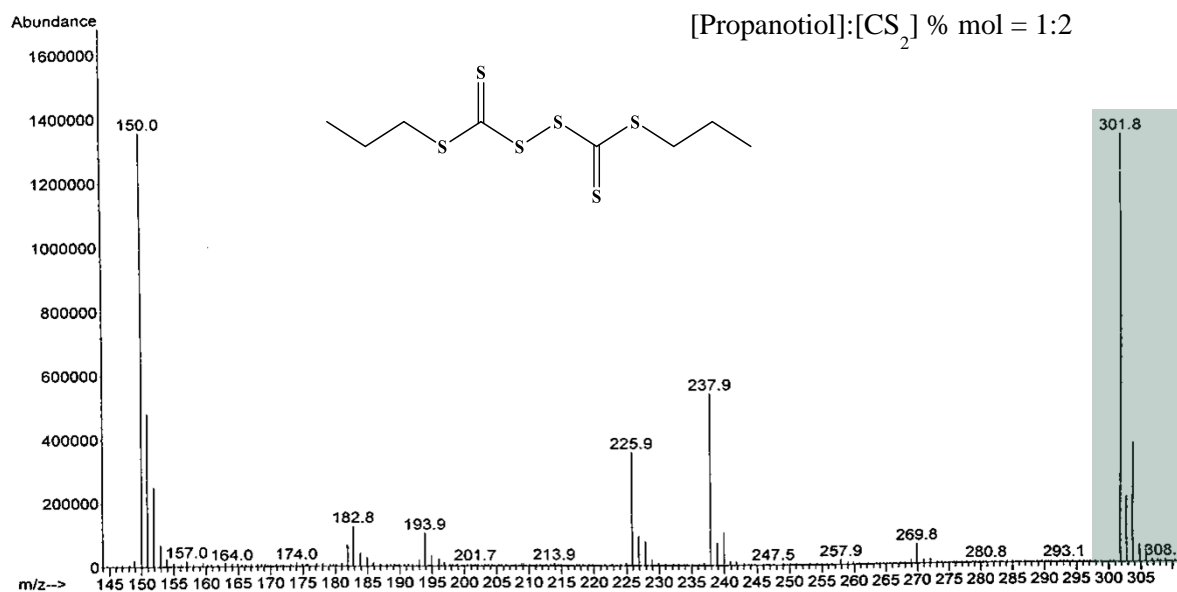
42. Walo, M.; Przybytniak, G.; Wielgosz, M.; Kruszewski, M. Improvement of poly(ester-urethane) surface properties by RAFT mediated grafting initiated by gamma radiation. *Eur. Polym. J.* **2015**, *68*, 398–408.
43. Venkatraman, S.; Boey, F.; Lao, L. L. Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 853–874.
44. Ramírez-Jiménez, A.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Bucio, E. Temperature-responsiveness and biocompatibility of DEGMA/OEGMA radiation-grafted onto PP and LDPE films. *Radiat. Phys. Chem.* **2014**, *99*, 53–61.
45. Li, M.; Neoh, K. G.; Xu, L. Q.; Wang, R.; Kang, E. T.; Lau, T.; Olszyna, D. P.; Chiong, E. Surface Modification of Silicone for Biomedical Applications Requiring Long-Term Antibacterial, Antifouling, and Hemocompatible Properties. *Langmuir* **2012**, *28*, 16408–16422.
46. Lin, S. Y.; Parasuraman, V. R.; Mekuira, S. L.; Peng, S.; Tsai, H. C.; Hsiue, G. H. Plasma initiated graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on silicone elastomer surfaces to enhance bio(hemo)compatibility. *Surf. Coat. Tech.* **2017**, *31*, 342–349.
47. Palacio, M. L. B.; Bhushan, B. Bioadhesion: a review of concepts and applications. *Phil. Trans. R. Soc. A* **2014**, *370*, 2321-2347.
48. Andrews, G. P.; Lavery, T. P.; Jones, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 505-518.
49. Singha, P.; Locklin, J.; Handa, H. A Review of the Recent Advances in Antimicrobial Coatings for Urinary Catheters. *Acta Biomater.* **2017**, *50*, 20–40.
50. Abreu, A. C.; Tavares, R. R.; Borges, A.; Mergulhao, F.; Simoes, M. J. Current and emergent strategies for disinfection of hospital environments. *Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 2718.
51. Taglietti, A.; Arciola, C. R.; D'Agostino, A.; Dacarro, G.; Montanaro, L.; Campoccia, D.; Cucca, L.; Vercellino, M.; Poggi, A.; Pallavicini, P.; Visai, L. Antibiofilm activity of a monolayer of silver nanoparticles anchored to an amino-silanized glass surface. *Biomaterials.* **2014**, *35*, 1779.
52. Raghunath, A.; Perumal, E. Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: a promise for the future. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2017**, *49*, 137.

53. Pino-Ramos, V. H.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Bucio, E. One-step grafting of temperature- and pH-sensitive (N-vinylcaprolactam-co-4-vinylpyridine) onto silicone rubber for drug delivery. *Desig. Monom. Polym.* **2017**, *20*, 33-41.
54. Andrade, P. F.; De Faria, A. F.; Oliveira, S. R.; Arruda, M. A. Z.; Gonçalves, M. do C. Improved antibacterial activity of nanofiltration polysulfone membranes modified with silver nanoparticles. *Water Research.* **2015**, *81*, 333–342.
55. Marković, Z.; Prekodravac, J.; Tošić, D.; Holclajtner- Antunović, I.; Milosavljević, M.; Dramićanin, M.; Todorović-Marković, B. J. Facile synthesis of water-soluble curcumin nanocrystals. *Serb. Chem. Soc.* **2015**, *80*, 63.
56. Lin, Q.; Li, W.; Liu, D.; Zhao, M.; Zhu, X.; Li, W.; Wang, L.; Zheng, T.; Li, J. Porous Silicon Carrier Delivery System for Curcumin: Preparation, Characterization, and Cytotoxicity in Vitro. *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 1041–1049.
57. Panahi, Y.; Fazlolahzadeh, O.; Atkin, S. L.; Majeed, M.; Butler, A. E.; Johnston, T. P.; Sahebkar, A. Evidence of curcumin and curcumin analogue effects in skin diseases: A narrative review. *J. Cell. Physiol.* **2018**, 1-14.
58. Altunbas, A.; Lee, S. J.; Rajasekaran, S. J.; Schneider, J. P.; Pochan, D. J. Encapsulation of curcumin in self-assembling peptide hydrogels as injectable drug delivery vehicles. *Biomaterials* **2011**, *25*, 5906-14.
59. Gou, M.; Men, K.; Shi, H.; Xiang, M.; Xang, J.; Song, J.; Long, J.; Wan, Y.; Luo, F.; Zhao, X.; Qian, Z. Curcumin-loaded biodegradable polymeric micelles for colon cancer therapy in vitro and in vivo. *Nanoscale* **2011**, *4*, 1558.
60. Gera, M.; Kumar, R.; Jain, V. K.; Suman. Preparation of a Novel Nanocurcumin Loaded Drug Releasing Medicated Patch with Enhanced Bioactivity Against Microbes. *Adv. Sci. Eng. Med.* **2015**, *7*, 2164-6627.
61. Sathis Kumar, R.; Arthanareeswaran, G. Enhanced anti-biofouling properties of curcumin nanocrystal incorporated polyethersulfone membrane. *Mat. Sci. Eng. C* **2019**, *94*, 258-269.
62. Moshe, M.; Lellouche, J.; Banin, E. Curcumin: a natural antibiofilm agent, in: A. Mendez-Vilas (Ed.), *Science and Technology Against Microbial Pathogens: Research, Development and Evaluation*, World Scientific Publishing Company, Singapore, 2011.

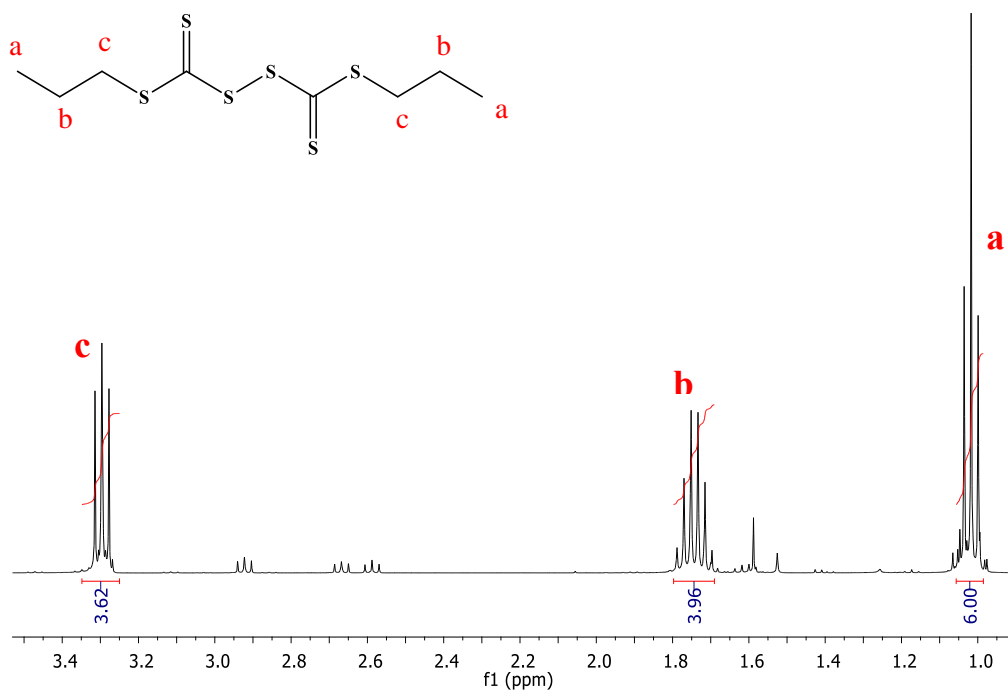
63. Marković, Z.; Kováčová, M.; Mičušík, M.; Danko, M.; Švajdlenková, H.; Kleinová, A.; Petr Humpolíček, P.; Lehocký, Marković, B. T.; Špitalský, Z. Structural, mechanical, and antibacterial features of curcumin/polyurethane nanocomposites. *J. Appl. Polym. Sci.* **2019**, *136*, 47283.
64. Packiavathy, I. A. S. V.; Priya, S.; Pandian, S. K.; Ravi, A.V. Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin – An anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa*. *Food Chem.* **2014**, *148*, 453–460.
65. Krausz, A. E.; Adler, B. L.; Cabral, V.; Navati, M.; Doerner, J.; Charafeddine, R. A.; Chandra, D.; Liang, H.; Gunther, L.; Clendaniel, A.; Harper, S.; Friedman, J. M.; Nosanchuk, J.; Friedman, A. J. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine* **2015**, *11*, 195–206.
66. Tortik, N.; Steinbacher, P.; Maisch, T.; Spaeth, A.; Plaetzer, K. A comparative study on the antibacterial photodynamic efficiency of a curcumin derivative and a formulation on a porcine skin model. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15*, 187–195.
67. Yildirim, E.; Cimen, D.; Zengin, A.; Caykara, T. Synthesis of Poly(*N*-(2-hydroxypropyl) Methacrylamide) Brushes by Interface-Mediated RAFT Polymerization. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 45259-45264.
68. Imai, Y.; Nose, Y. A new method for evaluation of antithrombogenicity of materials. *J. Biomed. Mater. Res.* **1972**, *6*, 165-172.
69. Wade, L. G. Jr. *Química Orgánica*; Pearson Prentice Hall: Madrid, 2004; pp 984 y 985.
70. Fuchs, A. V.; Thurecht, K. J. Stability of Trithiocarbonate RAFT Agents Containing Both a Cyano and a Carboxylic Acid Functional Group. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 287–291.
71. Cabana, S.; Lecona-Vargas, C. S.; Meléndez-Ortiz, H. I.; Contreras-García, A.; Barbosa, S.; Taboada, P.; Magariños, B.; Bucio, E.; Concheiro, A.; Alvarez-Lorenzo, C. Silicone rubber films functionalized with poly(acrylic acid) nanobrushes for immobilization of gold nanoparticles and photothermal therapy. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2017**, *42*, 245-254.
72. Ferry, J. D. *Viscoelastic properties of polymers*. 3rd ed. New York Wiley. 1980, pp 438-477.

73. Grishkewich, N.; Akhlagi, S. P.; Yao, Z.; Berry, R.; Tam, K. C. Cellulose nanocrystal-poly(oligo(ethylene glycol) methacrylate) brushes with tunable LCSTs. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *144*, 215-22.
74. Henkelman, S.; Rakhorst, G.; Blanton, J.; van Oeveren, W. Standardization of incubation conditions for hemolysis testing of biomaterials. *Mater. Sci. Eng. C* **2009**, *29*, 1650–1654.
75. Fan, H.; Chen, P.; Qi, R.; Zhai J.; Wang, J.; Chen, L.; Chen, L.; Sun, Q.; Song, Y.; Han, D. Greatly improved blood compatibility by microscopic multiscale design of surface architectures. *Small* **2009**, *5*, 2144–2148.
76. Martínez-Murillo, C. Mecanismos de activación de la coagulación. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* **2006**, *44*, 51-58.
77. Estupiñan Duran, H. A.; Peña Ballesteros, D. Y.; Laverde Cataño, D. A.; Escobar Rivero, P.; Vásquez Quintero, C.; Anaya, Y. K.; Gelves Jerez, L. M. Adsorption study of proteins on surfaces of poly-lactic acid by using electrochemical and microgravimetric techniques. *Dyna* **2011**, *169*, 167-175.
78. Peters, JR. T., All About Albumin: Biochemistry, Genetic and Medical Applications, Academic Press, San Diego, 1996.
79. Thakurta, S. G.; Miller, R.; Subramanian, A. Adherence of platelets to in situ albuminbinding surfaces under flow conditions: role of surface-adsorbed albumin. *Biomed. Mater.* **2012**, *7*, 045007/1–045007/10.
80. Jones, M. I.; McColl, I. R.; Grant, D. M.; Parker, K. G.; Parker, T. L. Protein adsorption and platelet attachment and activation, on TiN, TiC, and DLC coatings on titanium for cardiovascular applications. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *52*, 413–421.

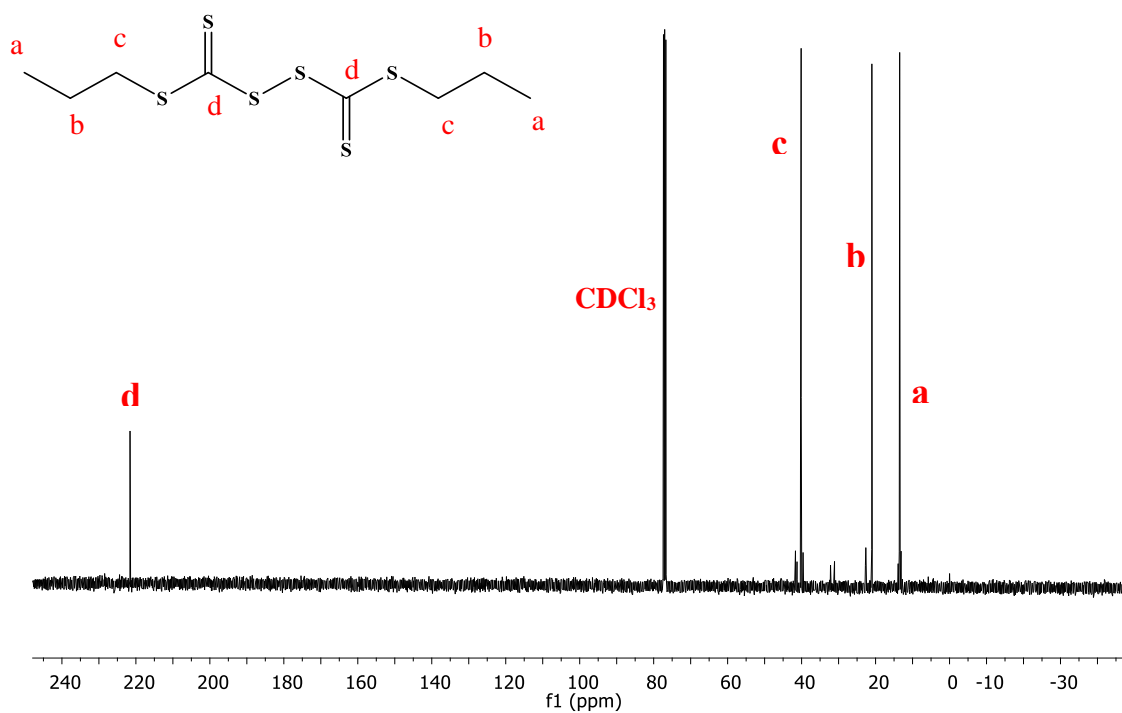
IV. ANEXOS



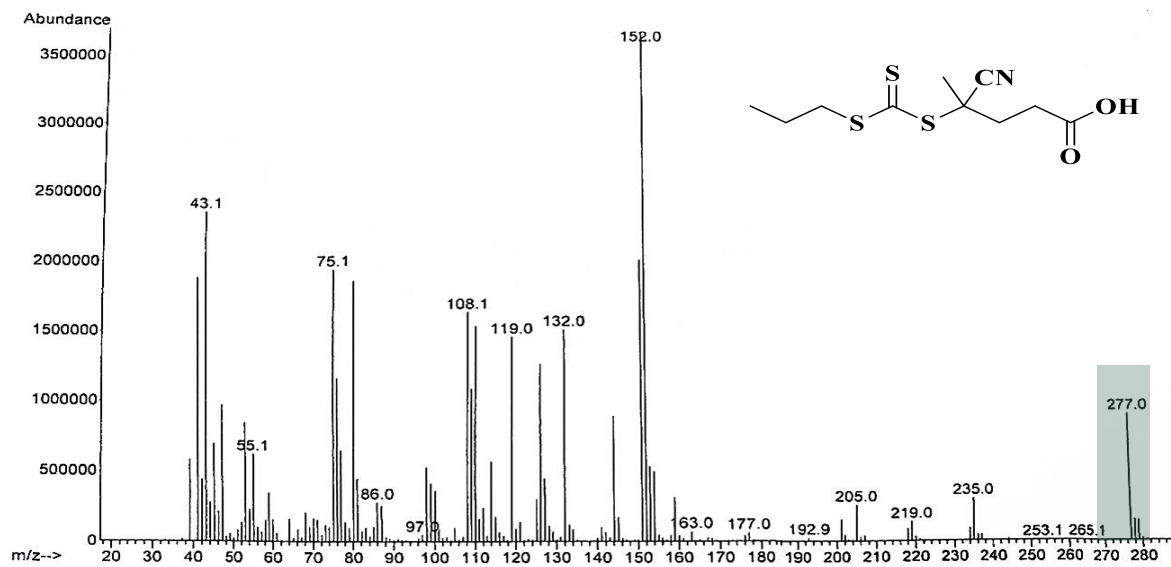
Anexo 1.1. Espectro EM del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).



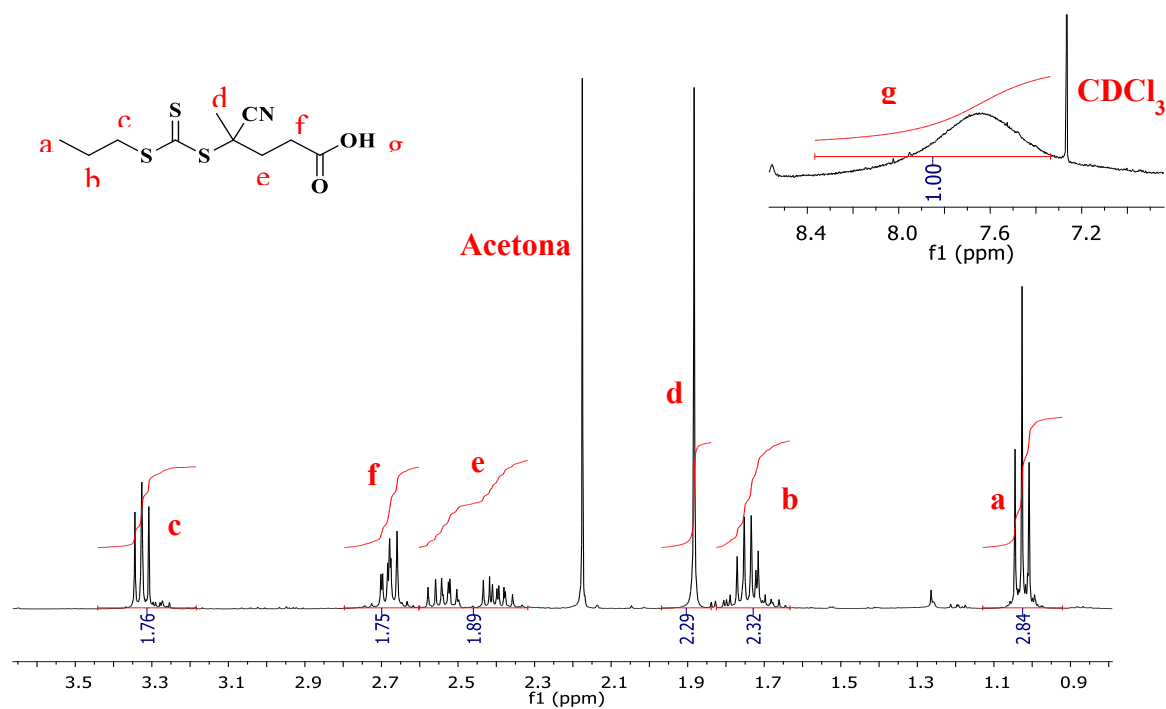
Anexo 1.2. Espectro RMN-¹H del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).



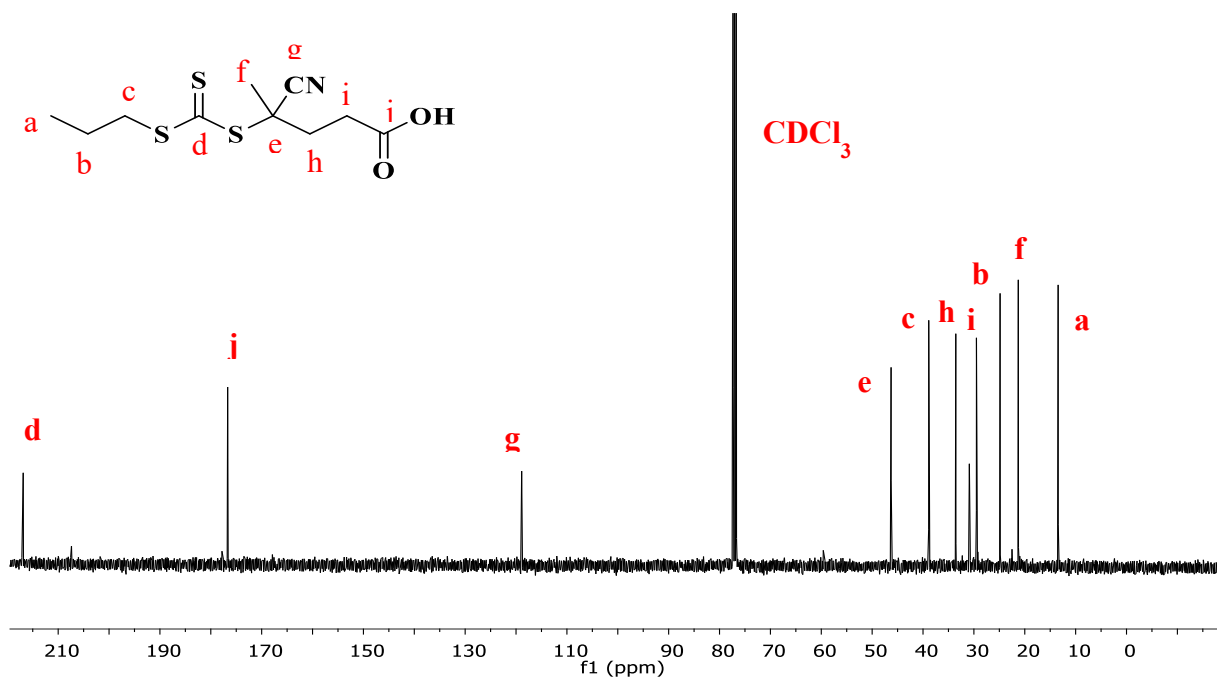
Anexo 1.3. Espectro RMN-¹³C del disulfuro de bis(propilsulfaniltiocarbonilo) (PCTA).



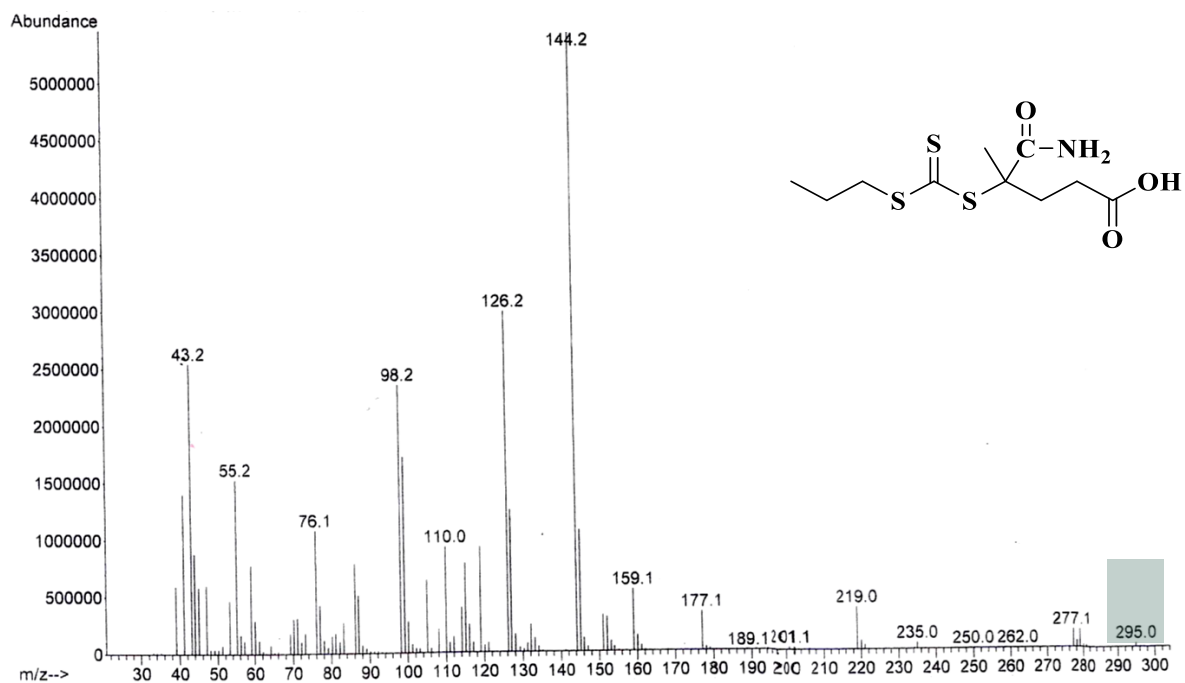
Anexo 2.1. Espectro EM del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).



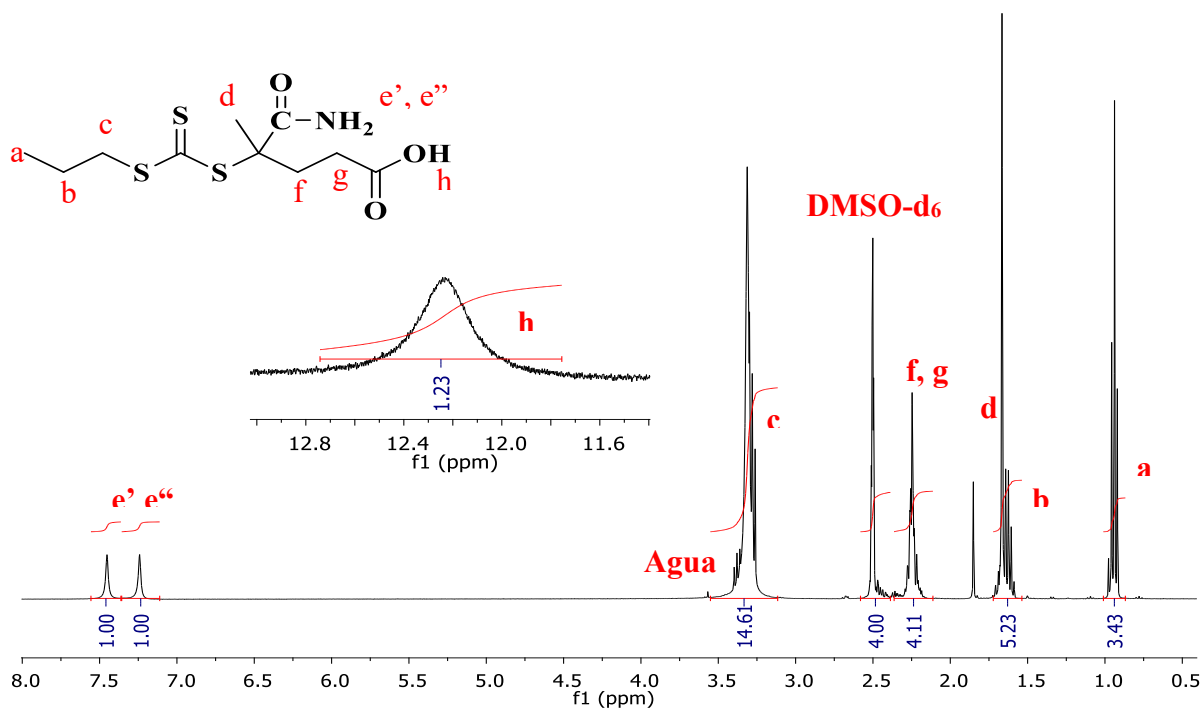
Anexo 2.2. Espectro RMN- ^1H del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).



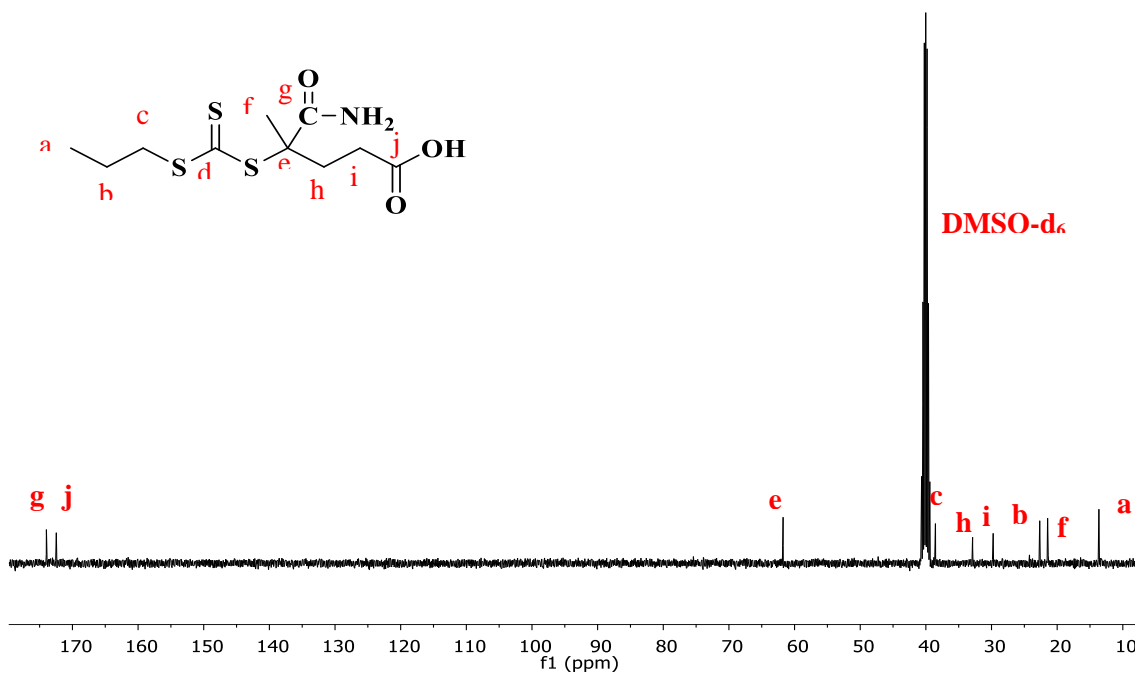
Anexo 2.3. Espectro RMN- ^{13}C del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₁).



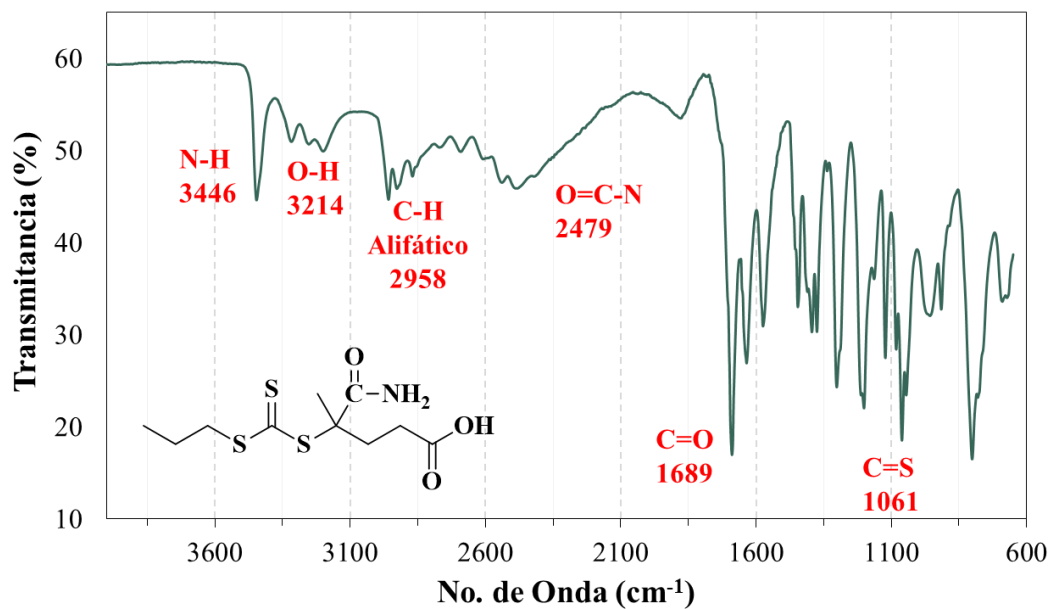
Anexo 3.1. Espectro EM del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂).



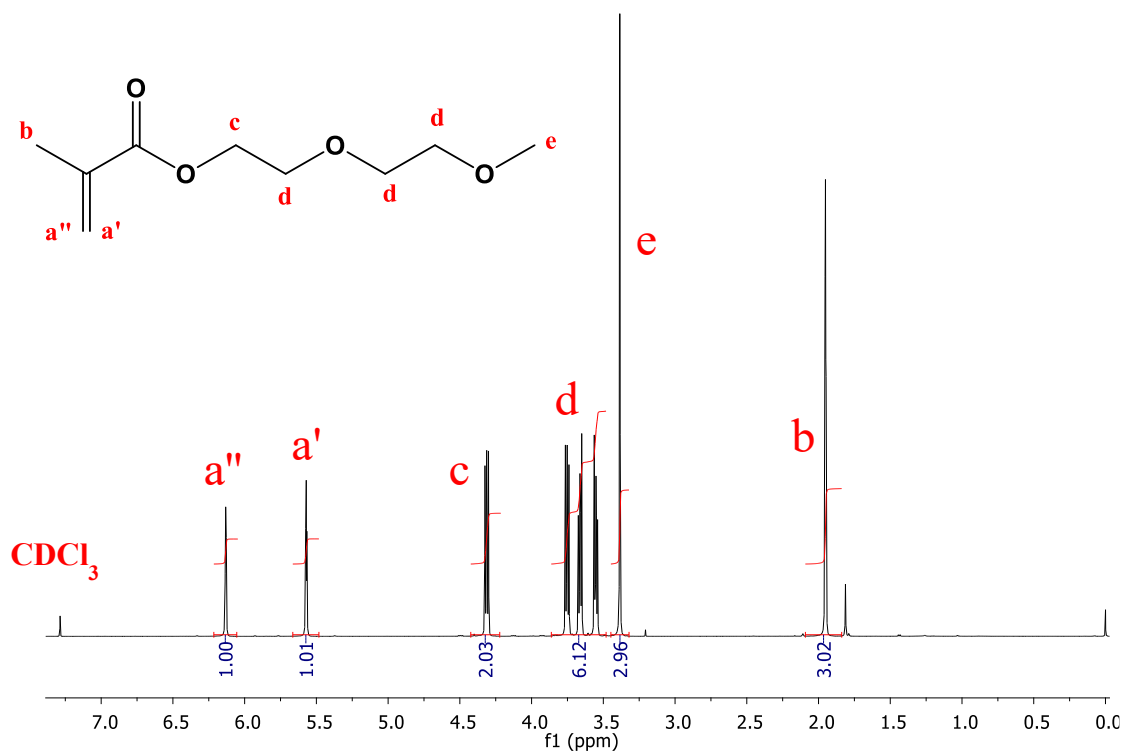
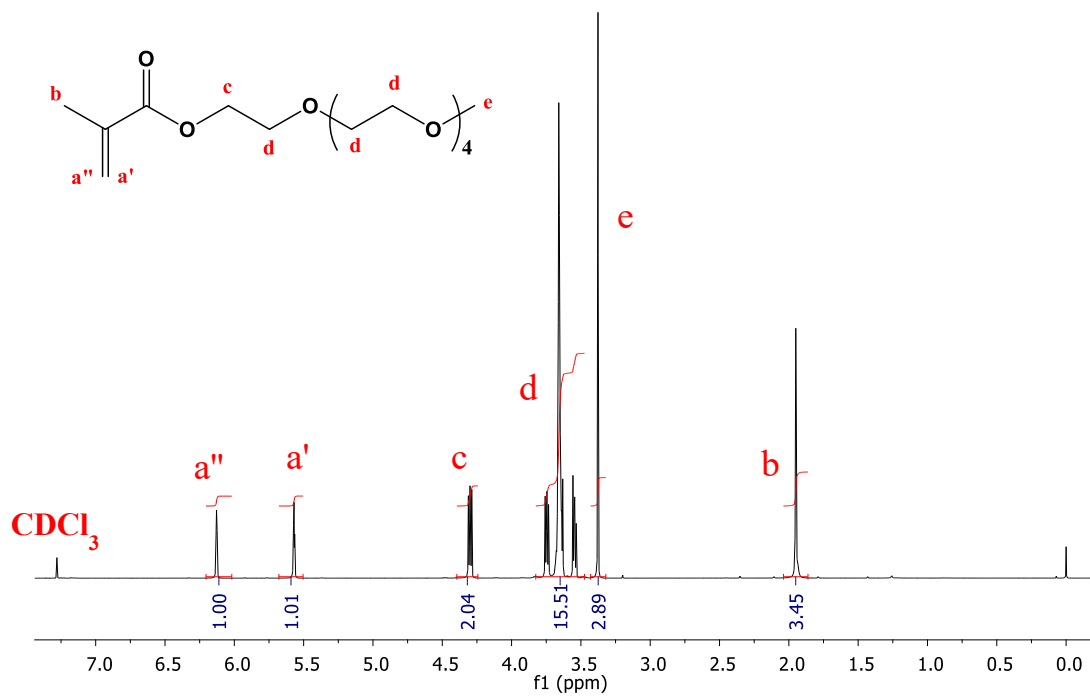
Anexo 3.2. Espectro RMN-¹H del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂).

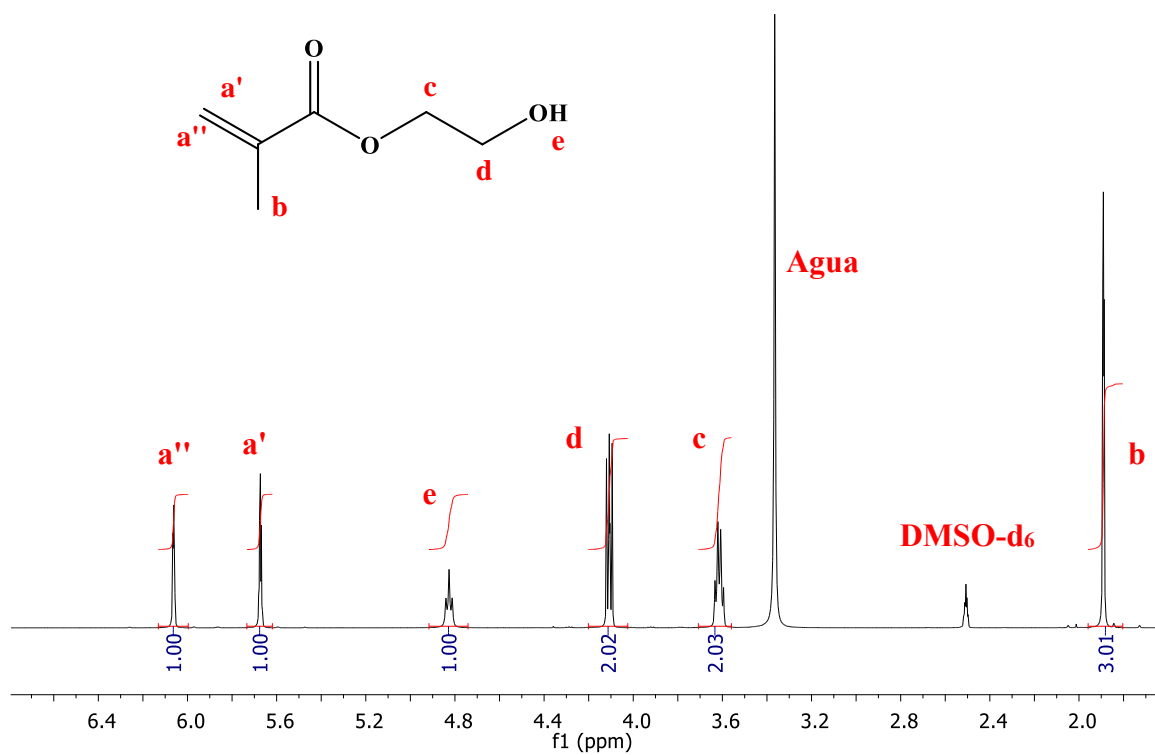
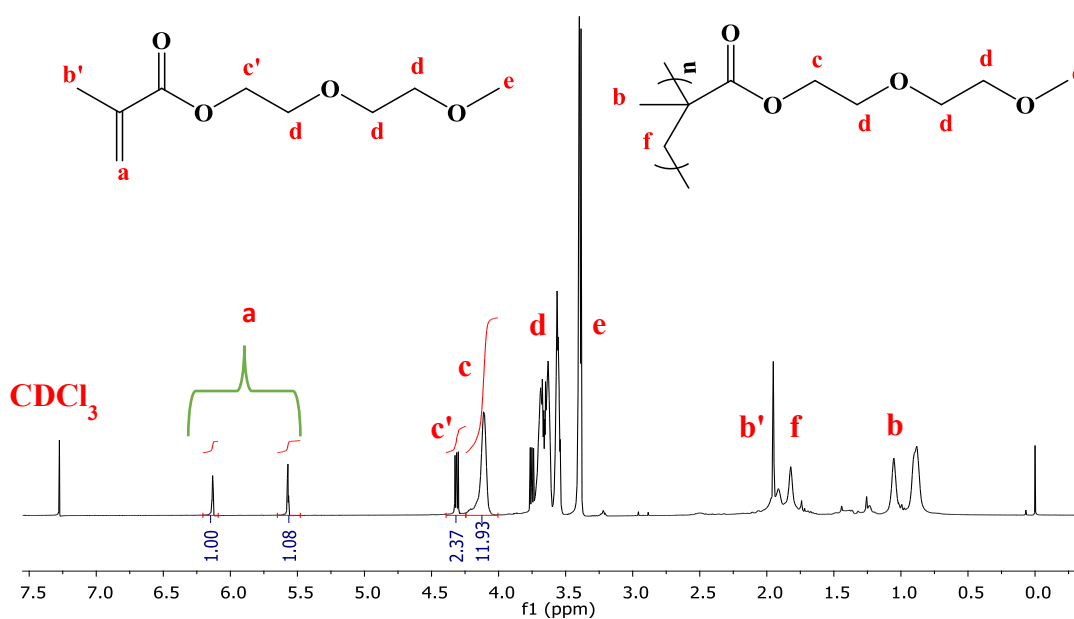


Anexo 3.3. Espectro RMN-¹³C del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂).



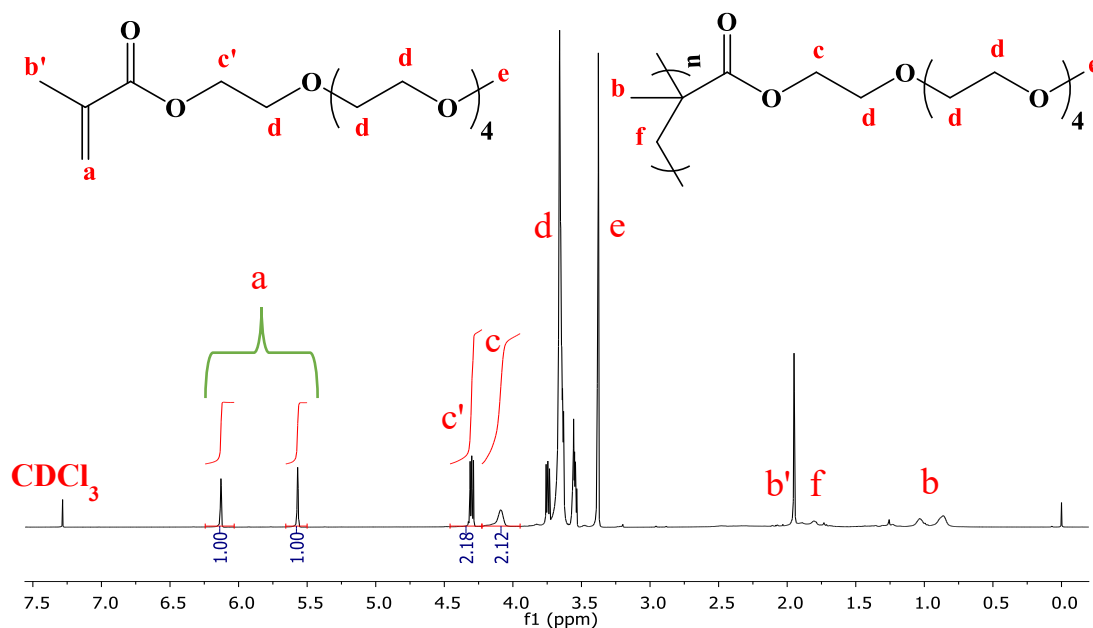
Anexo 3.4. Espectro de FT-IR del ácido 4-ciano-4-(propil sulfaniltiocarbonil sulfanil) pentanoico (CTA₂).

Anexo 4.1. Espectro RMN-¹H del monómero OEGMA₂.Anexo 4.2. Espectro RMN-¹H del monómero OEGMA₅.

Anexo 4.3. Espectro RMN-¹H del monómero HEMA.

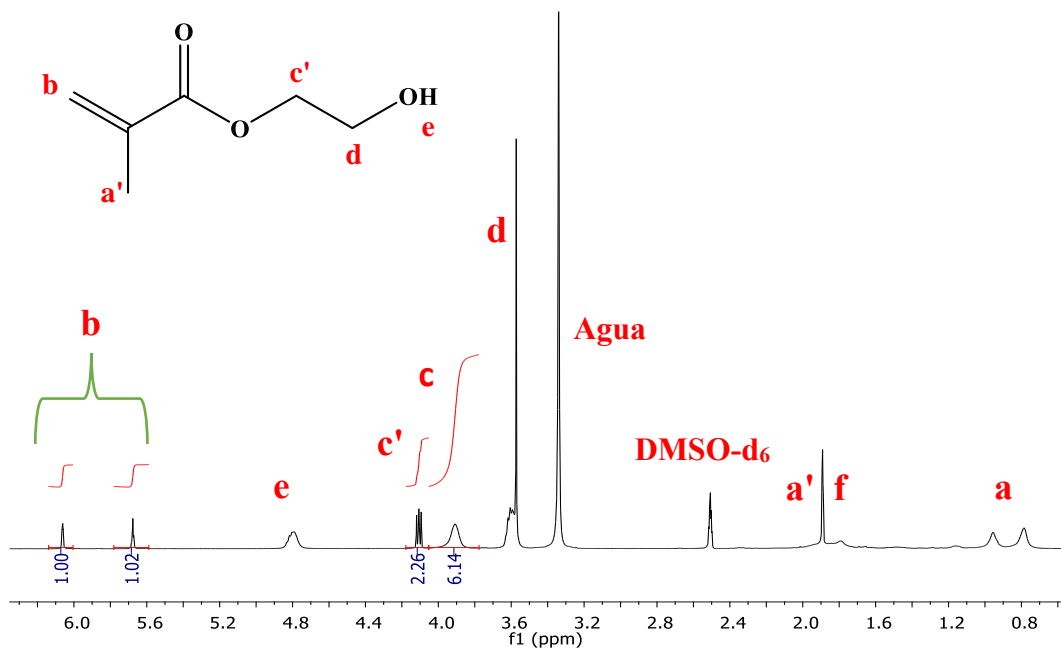
$$\% \text{ Conversión} = \frac{I_c}{I_c + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversión} = \frac{11.93}{2.37 + 11.93} \times 100\%$$

Anexo 4.4. Espectro RMN-¹H del crudo de reacción de la síntesis de POEGMA₂ con CTA₁.



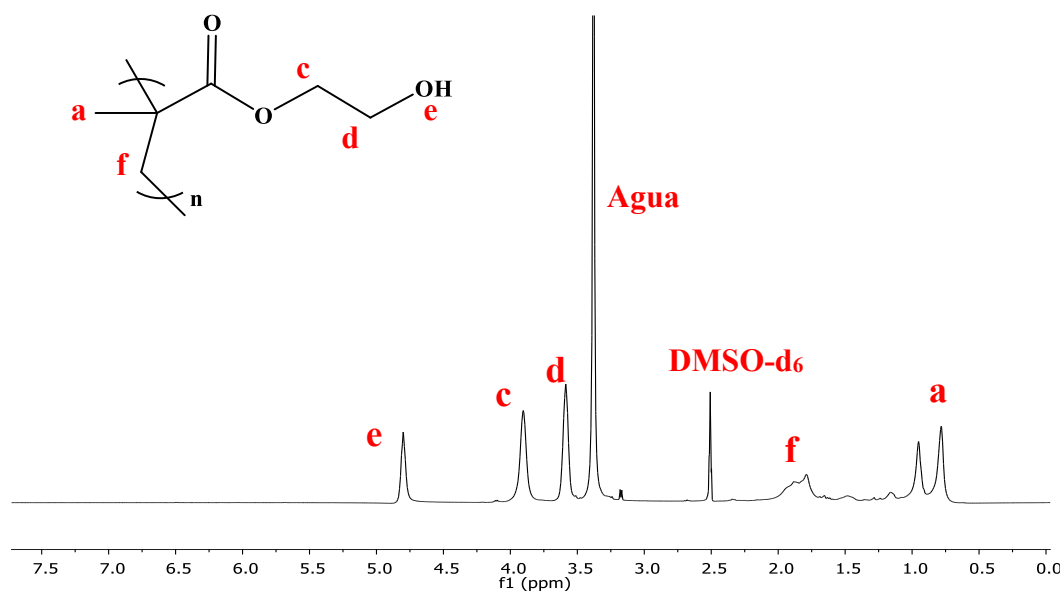
$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{2.12}{2.18 + 2.12} \times 100\%$$

Anexo 4.5. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis de POEGMA₅ con CTA₁.

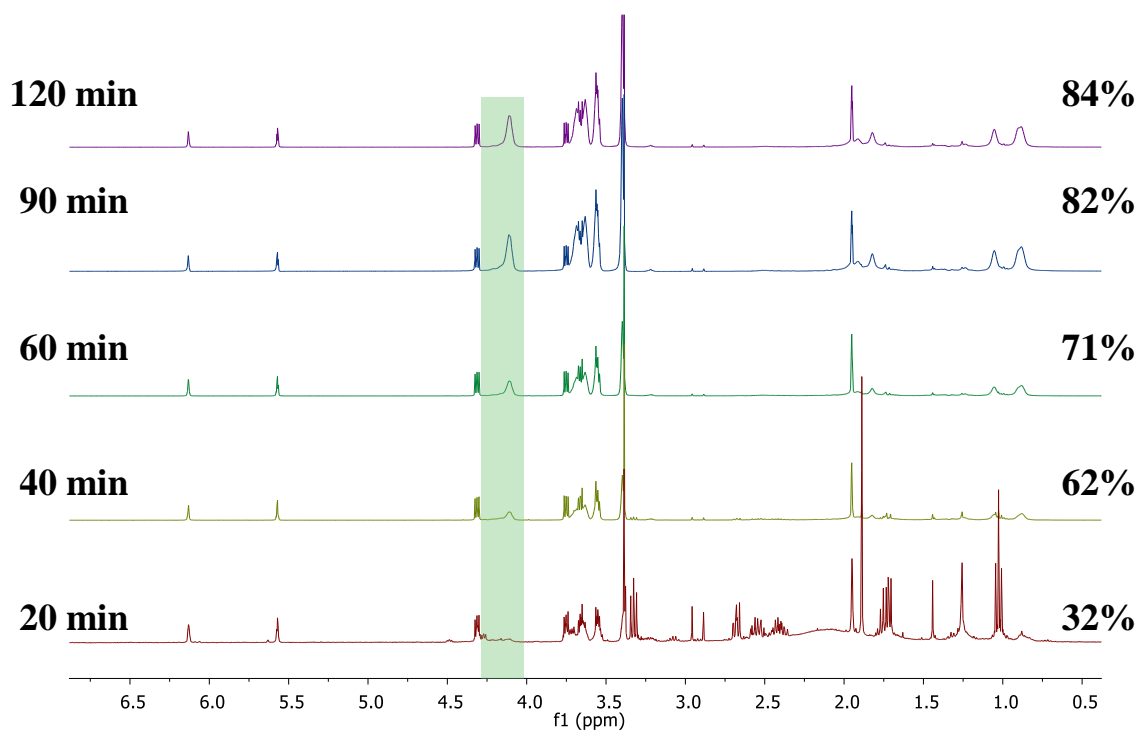


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{6.14}{2.26 + 6.14} \times 100\%$$

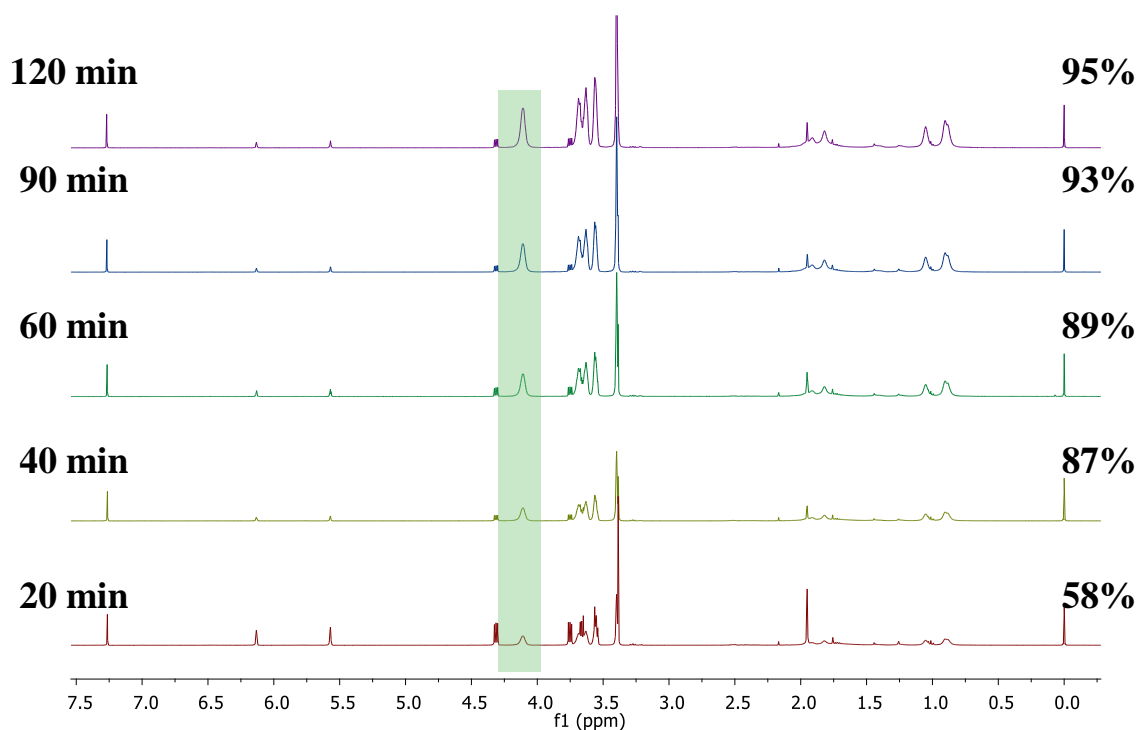
Anexo 4.6. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis de PHEMA con CTA₁.



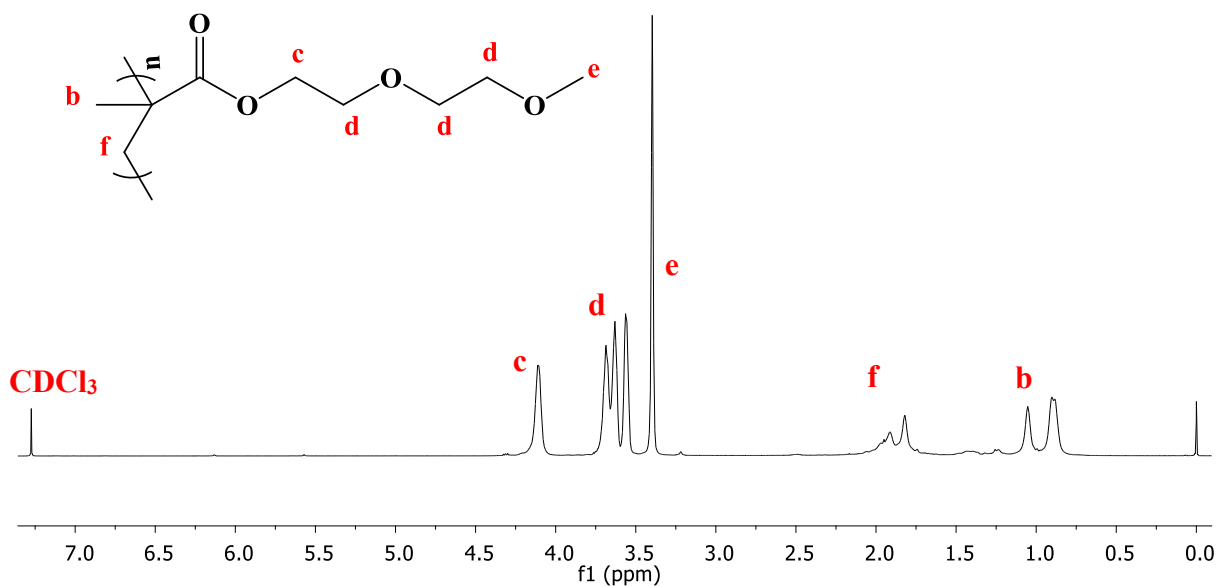
Anexo 4.7. Espectro RMN-¹H del homopolímero PHEMA purificado.



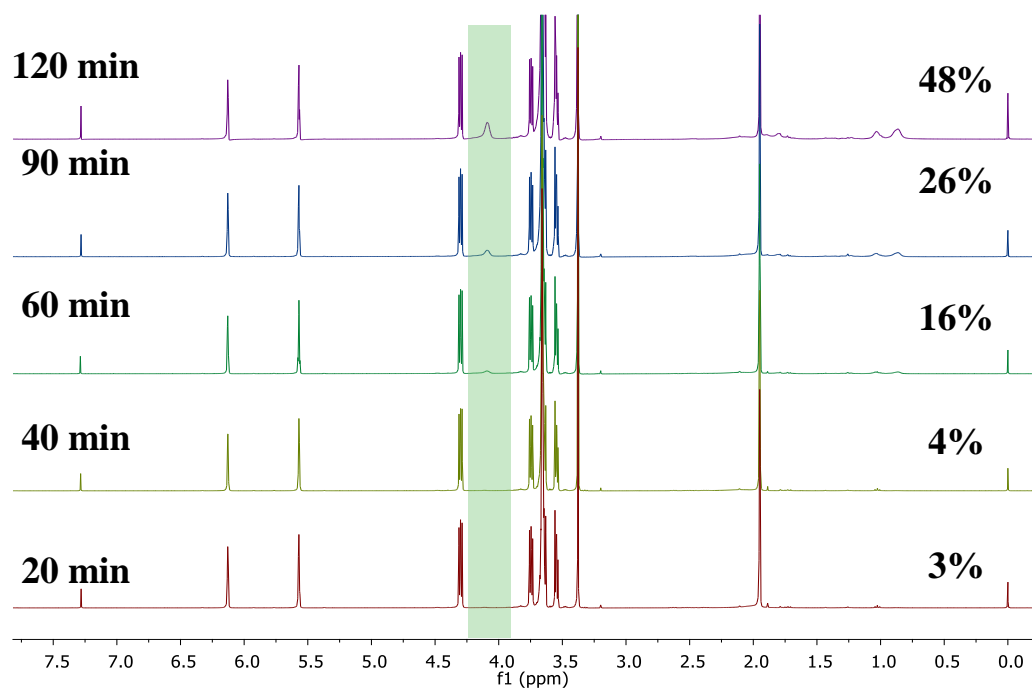
Anexo 5.1. Espectros apilados de RMN-¹H de la cinética de polimerización de OEGMA₂ con CTA₁ para M_n objetivo ~20,000 g/mol.



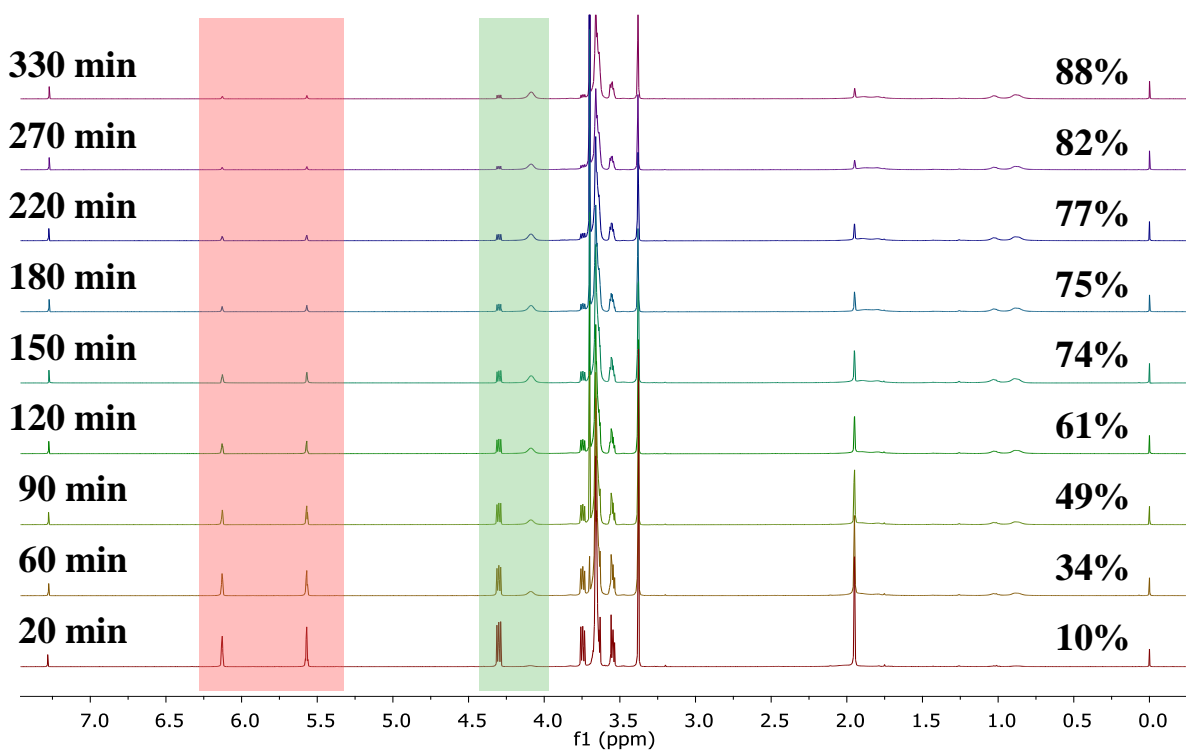
Anexo 5.2. Espectros apilados de RMN-¹H de la cinética de polimerización de OEGMA₂ con CTA₂ para M_n objetivo ~30,000 g/mol.



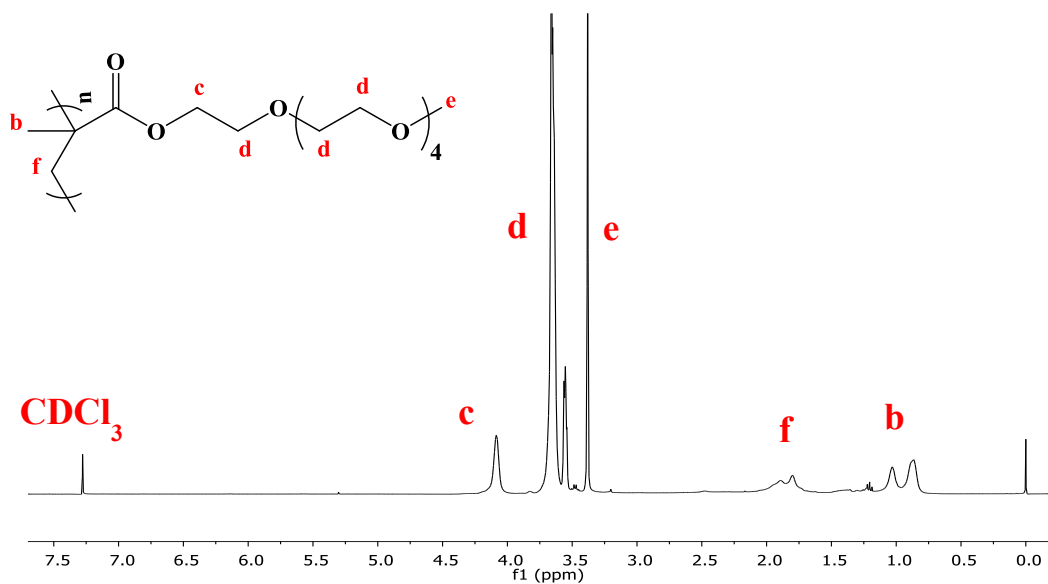
Anexo 5.3. Espectros RMN-¹H del homopolímero puro POEGMA₂ obtenido con CTA₁ a 120 min de reacción.



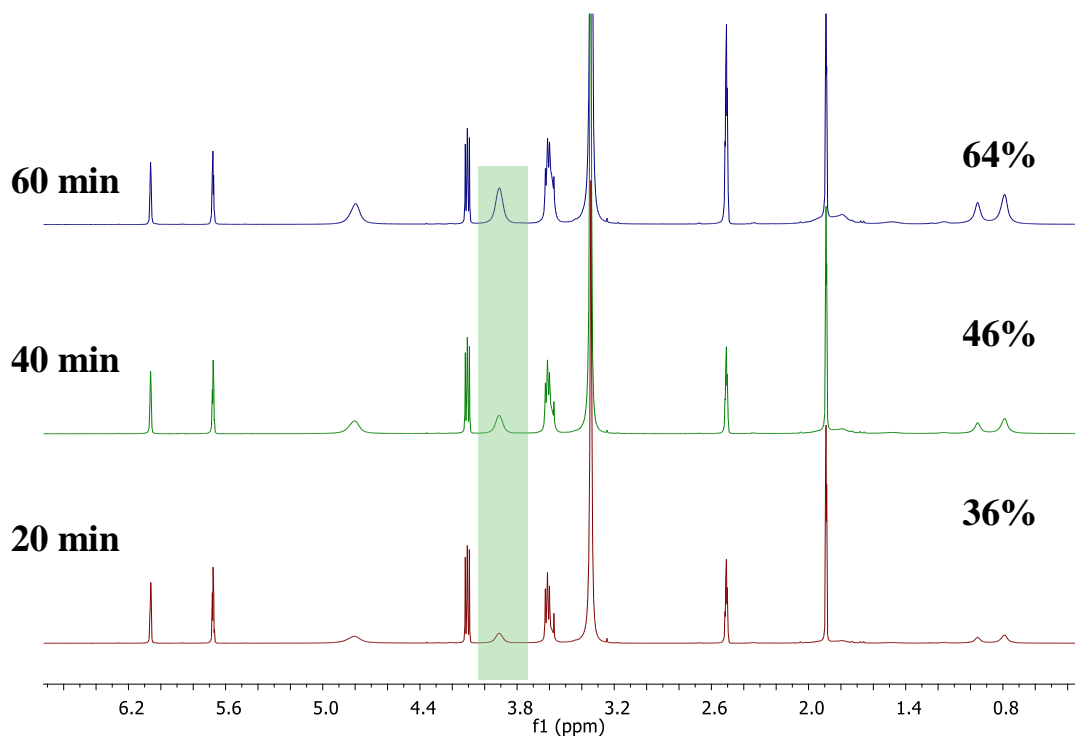
Anexo 6.1. Espectros apilados de RMN- ^1H de la cinética de polimerización de OEGMA $_5$ con CTA $_1$ para M_n objetivo $\sim 20,000$ g/mol.



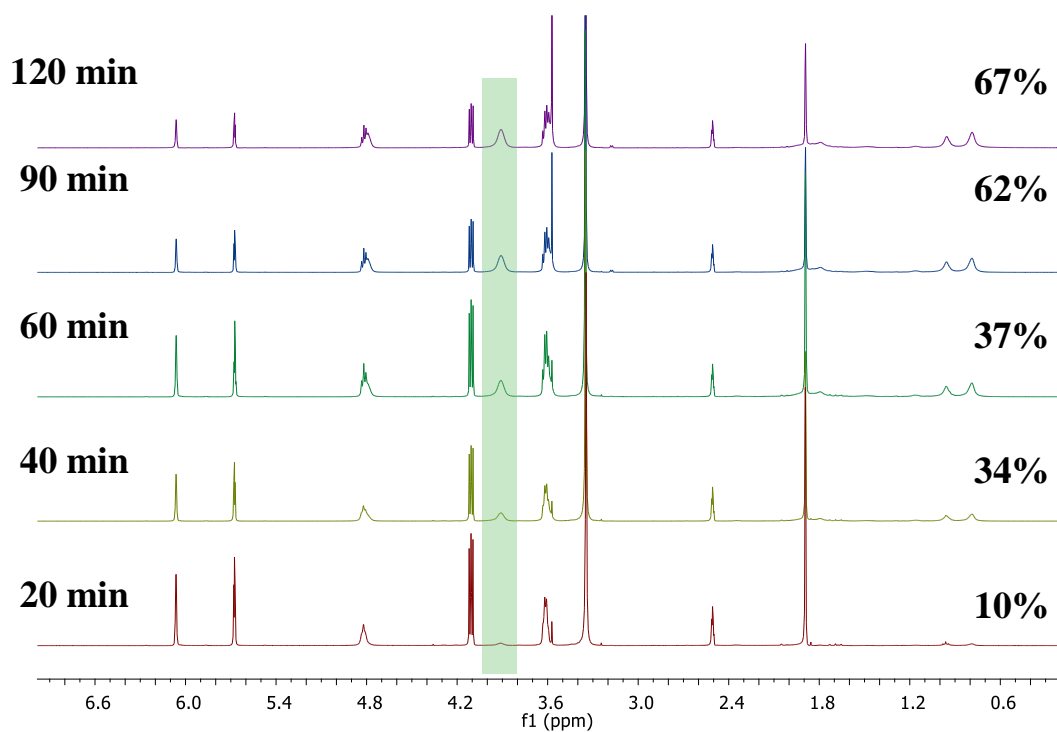
Anexo 6.2. Espectros apilados de RMN- ^1H de la cinética de polimerización de OEGMA $_5$ con CTA $_2$ para M_n objetivo $\sim 30,000$ g/mol.



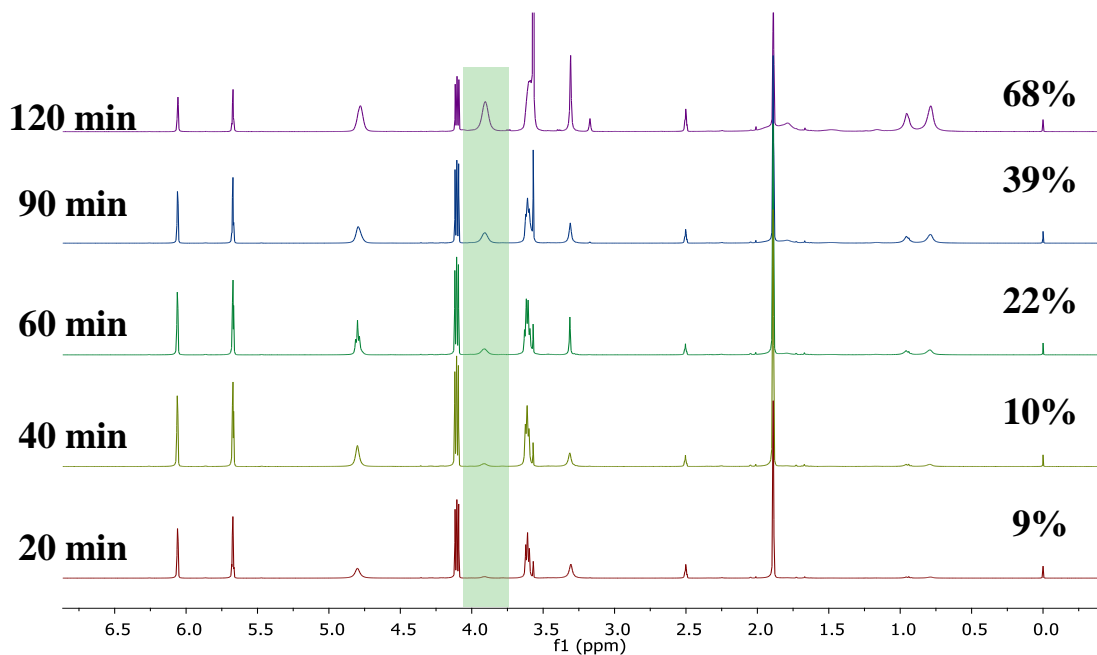
Anexo 6.3. Espectros RMN-¹H del homopolímero puro POEGMA₅ obtenido con CTA₁ a 120 min de reacción.



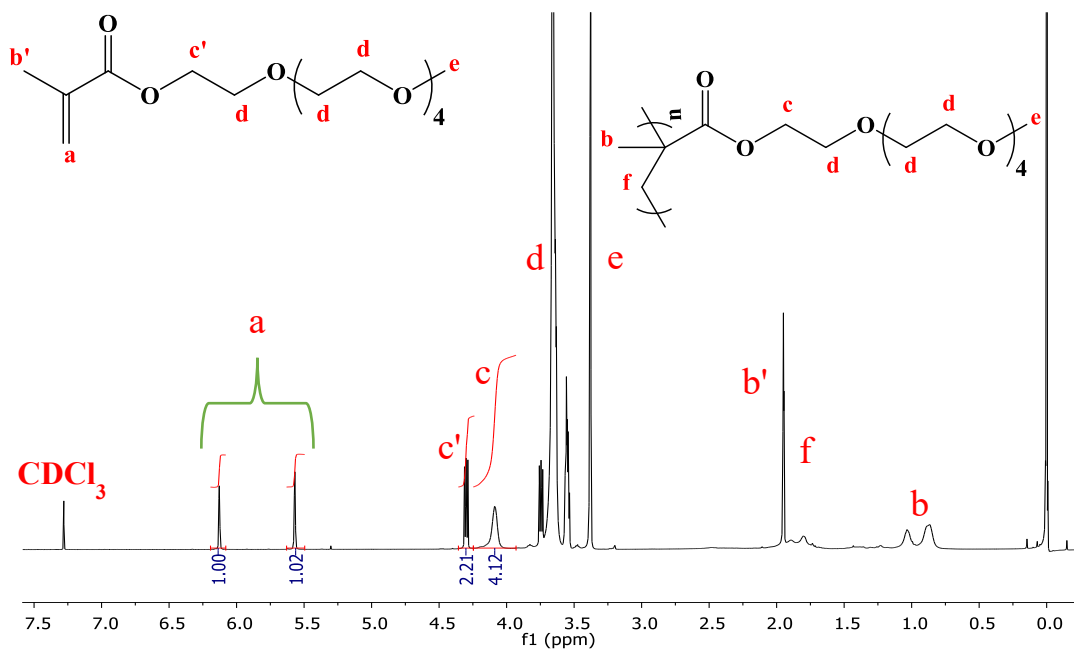
Anexo 7.1. Espectros apilados de RMN-¹H de la cinética de polimerización de HEMA sin CTA.



Anexo 7.2. Espectros apilados de RMN- ^1H de la cinética de polimerización de HEMA con CTA₁ para M_n objetivo $\sim 20,000$ g/mol.

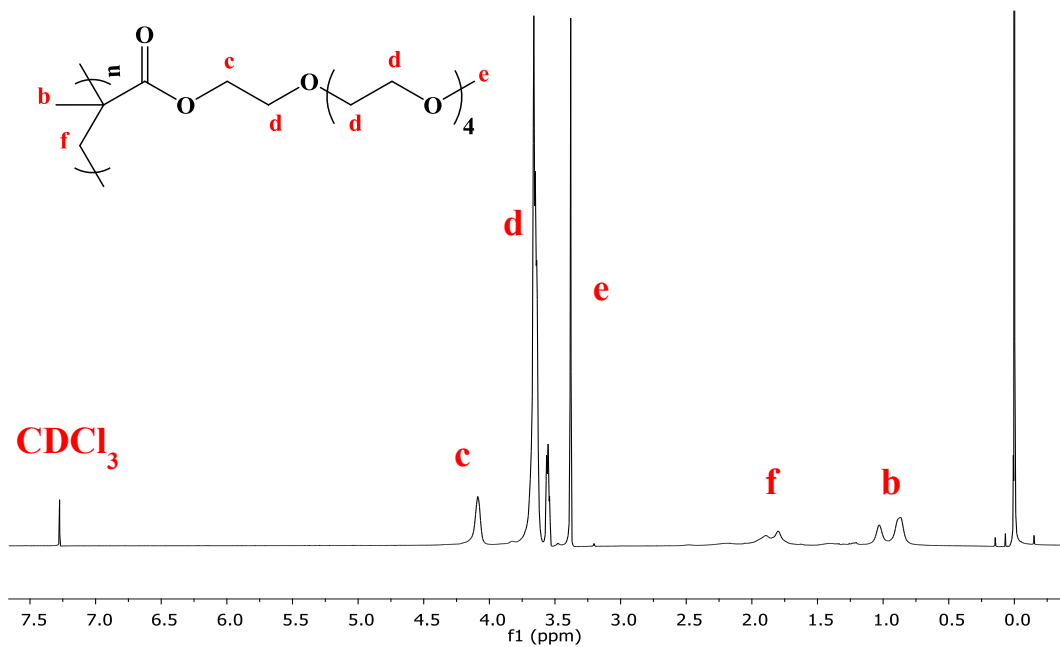


Anexo 7.3. Espectros apilados de RMN- ^1H de la cinética de polimerización de HEMA con CTA₂ para M_n objetivo $\sim 20,000$ g/mol.

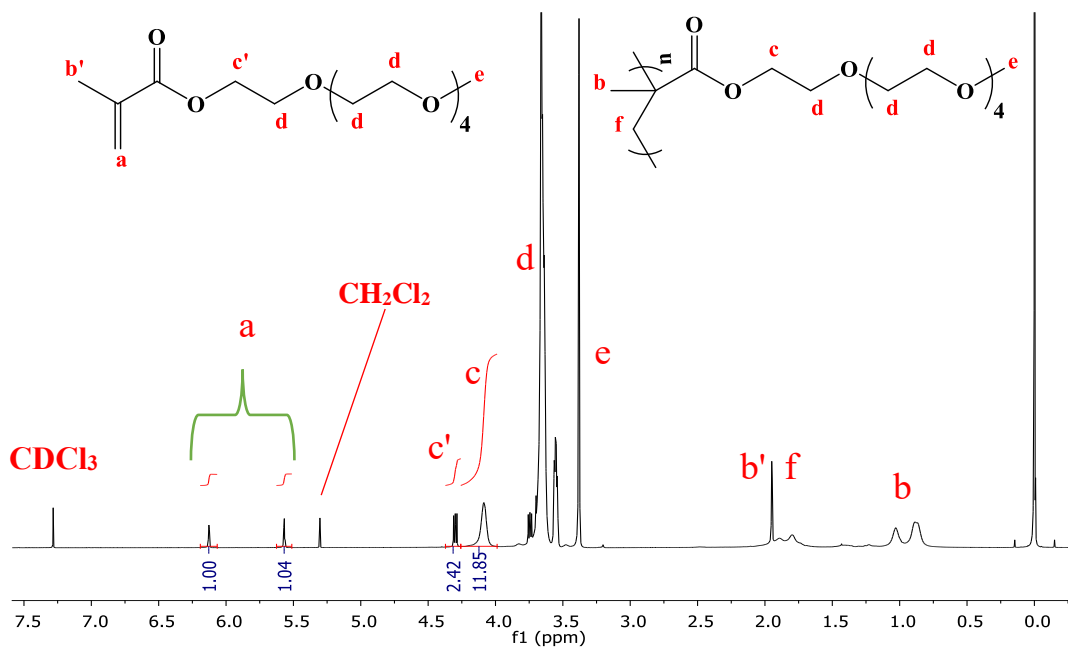


$$\% \text{ Conversi3n} = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n} = \frac{4.12}{2.21 + 4.12} \times 100\%$$

Anexo 8.1. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis de PP20K.

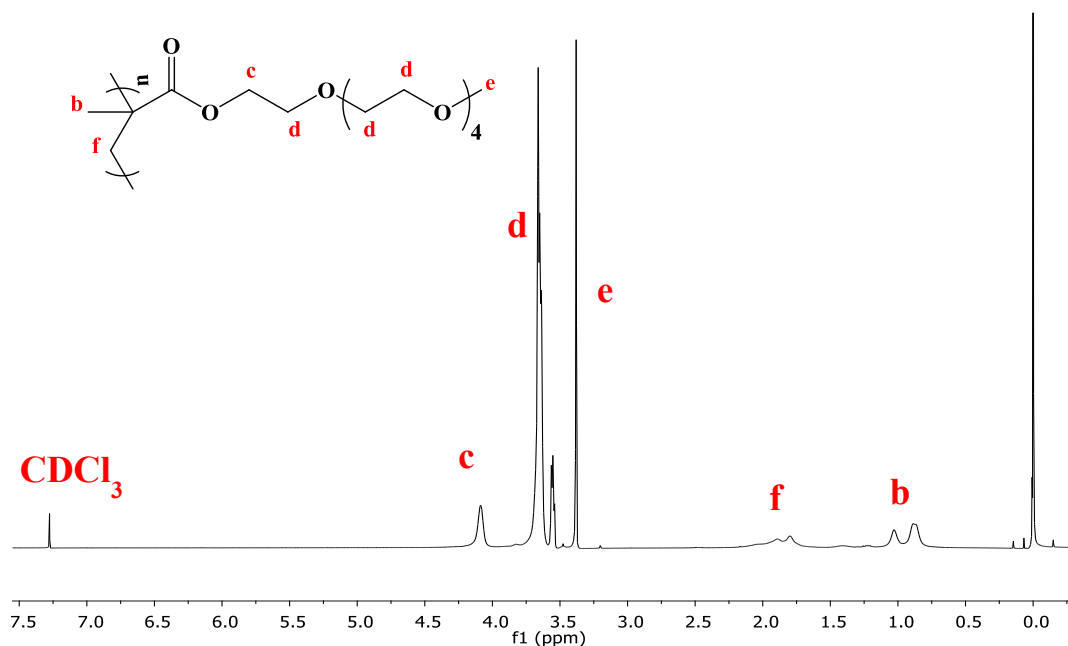


Anexo 8.2. Espectros RMN-¹H del homopol3mero puro PP20K.

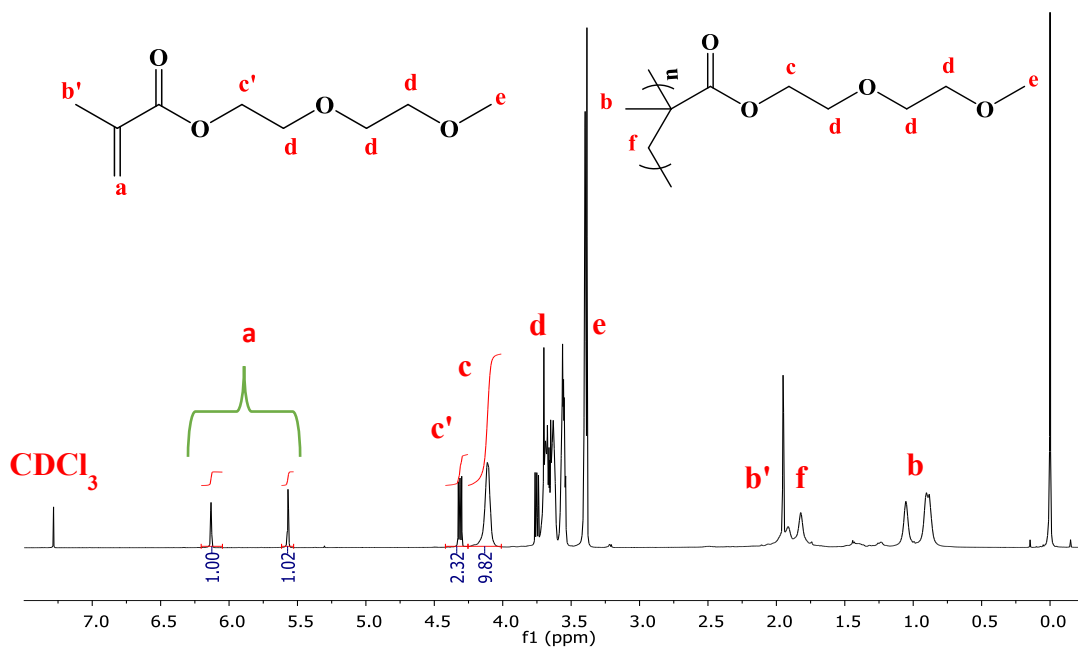


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{11.85}{2.42 + 11.85} \times 100\%$$

Anexo 8.3. Espectro RMN- ^1H del crudo de reacci3n de la sntesis de PP30K.

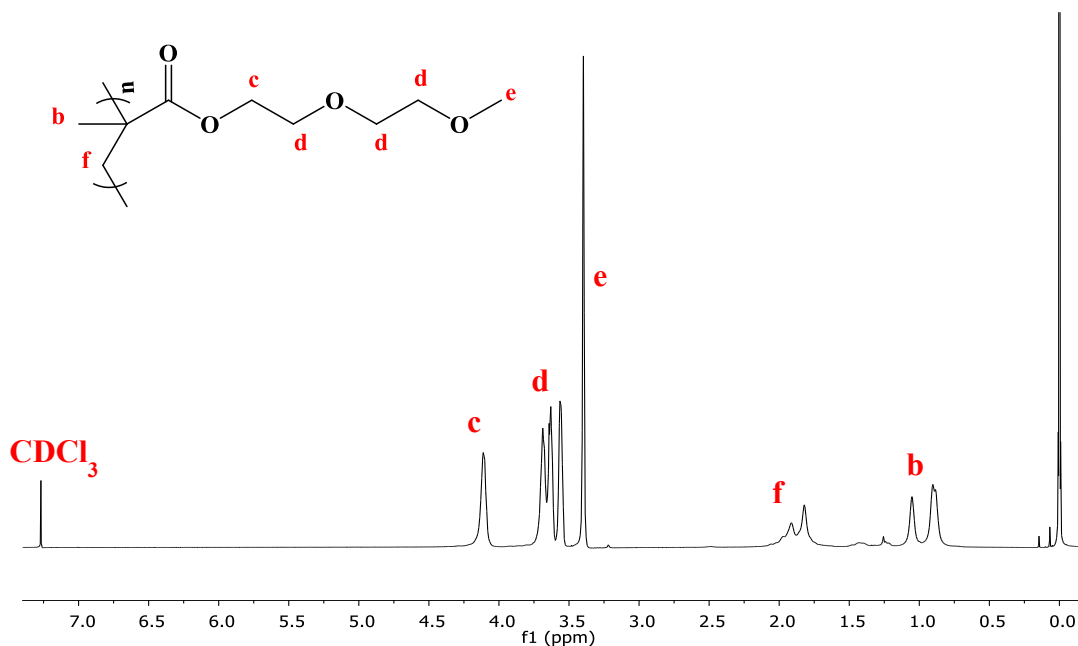


Anexo 8.4. Espectros RMN- ^1H del homopol3mero puro PP30K.

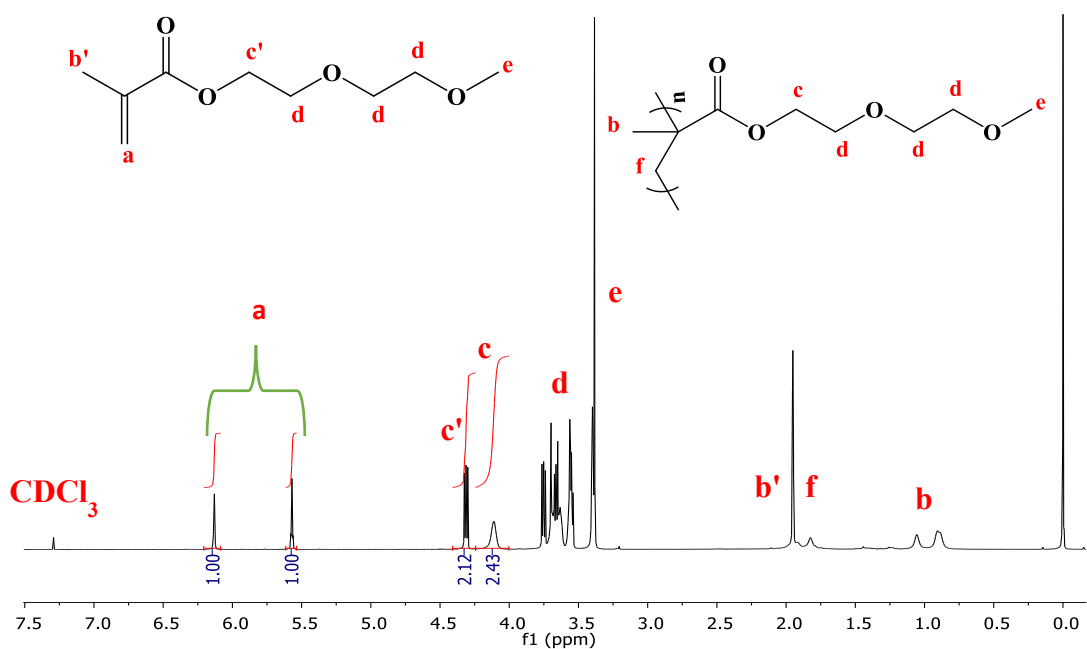


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_C}{I_{C'} + I_C} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{9.82}{2.32 + 9.82} \times 100\%$$

Anexo 8.5. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis de PD20K.

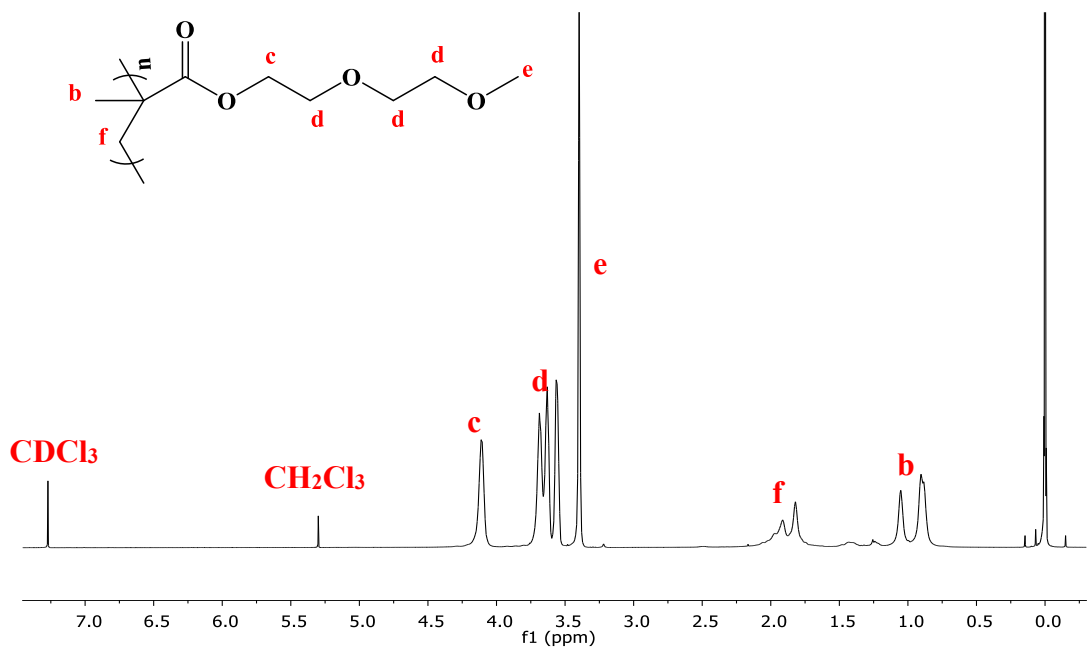


Anexo 8.6. Espectro RMN-¹H del homopol3mero puro de PD20K.

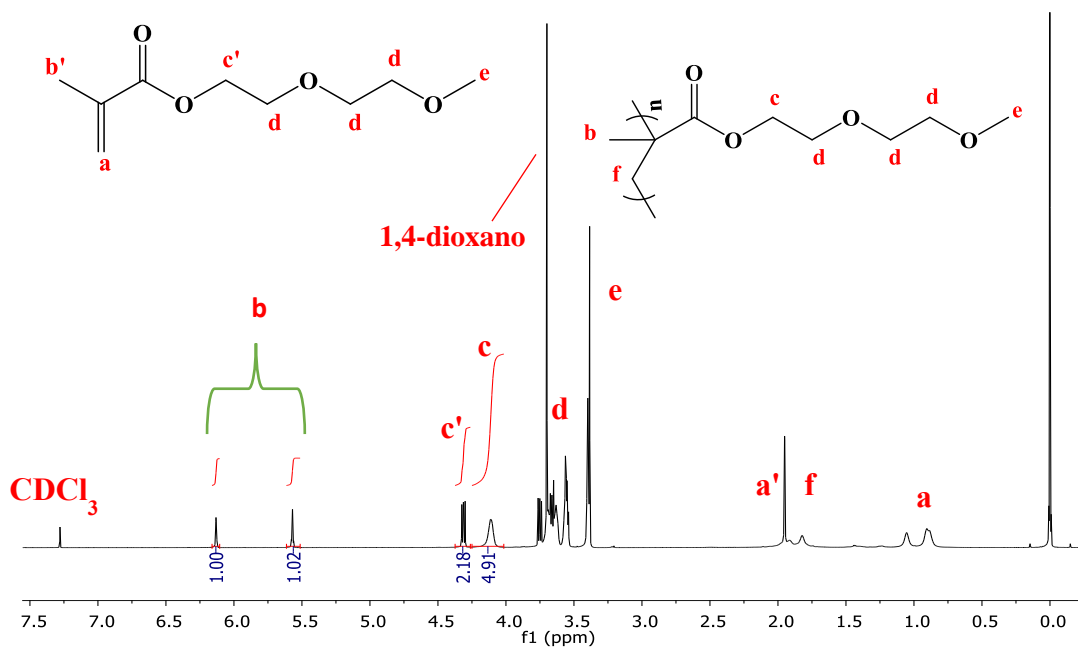


$$\% \text{ Conversi3n} = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n} = \frac{2.43}{2.12 + 2.43} \times 100\%$$

Anexo 8.7. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la s3ntesis de PD30K.

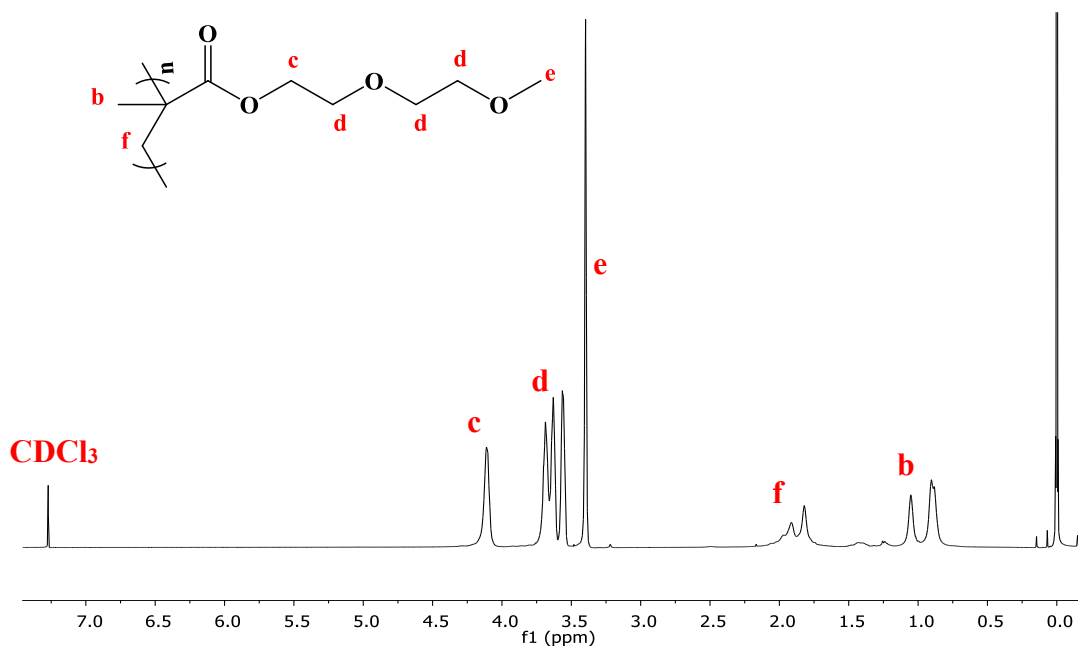


Anexo 8.6. Espectro RMN-¹H del homopol3mero puro de PD30K.

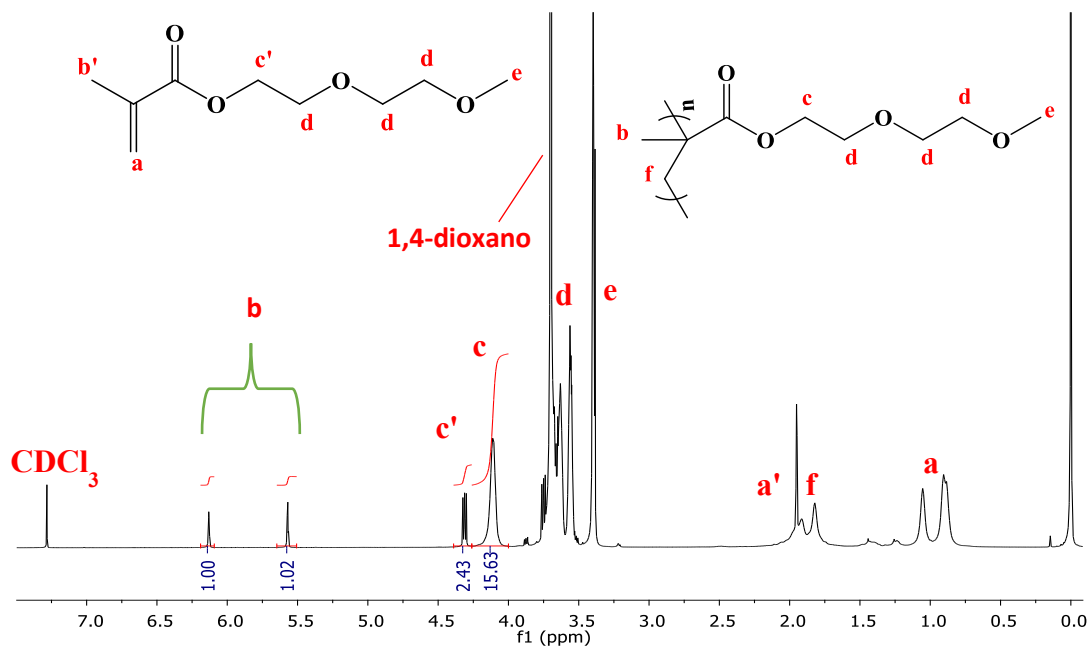


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{4.91}{2.18 + 4.91} \times 100\%$$

Anexo 8.7. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis de PD30K_2.

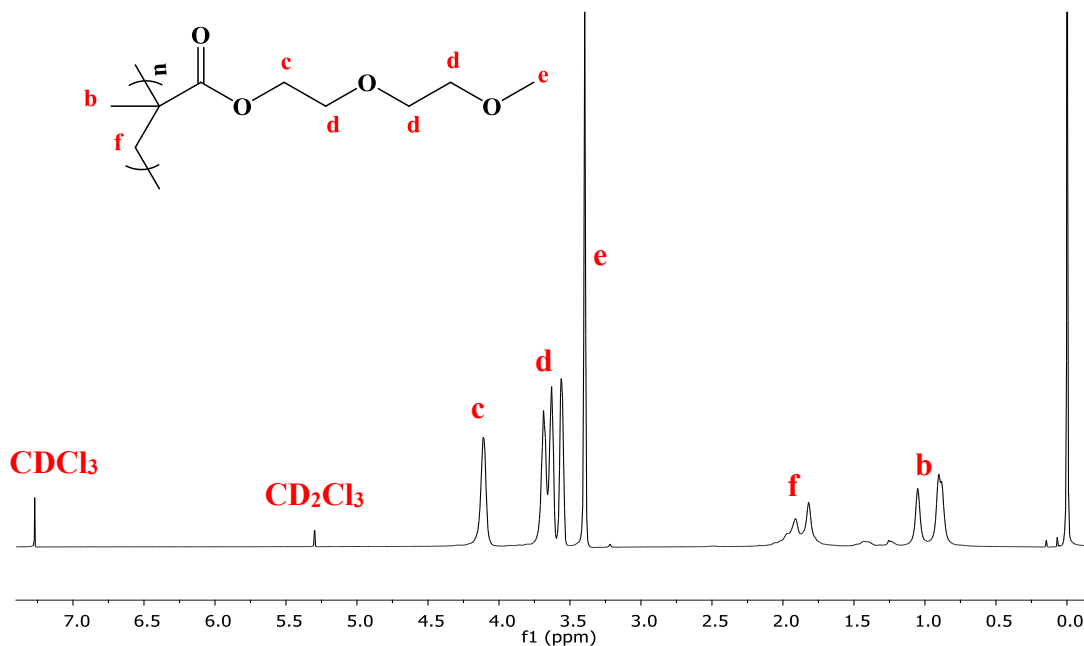


Anexo 8.8. Espectro RMN-¹H del homopol3mero puro de PD30K_2.

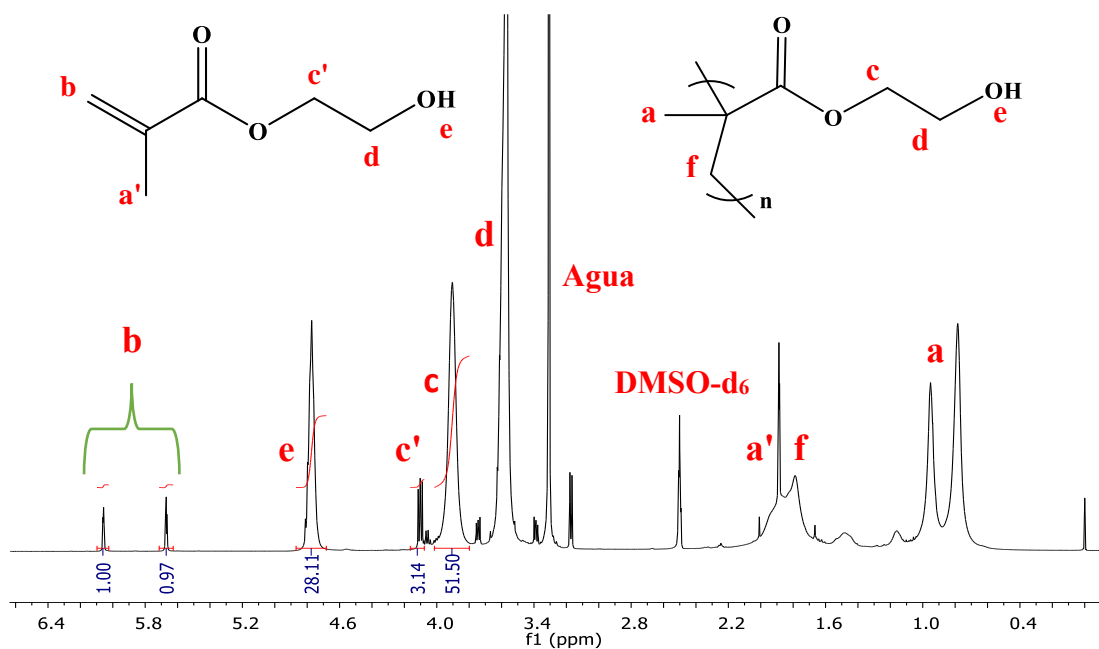


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{15.63}{2.43 + 15.63} \times 100\%$$

Anexo 8.9. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la s3ntesis de PD30K_3.

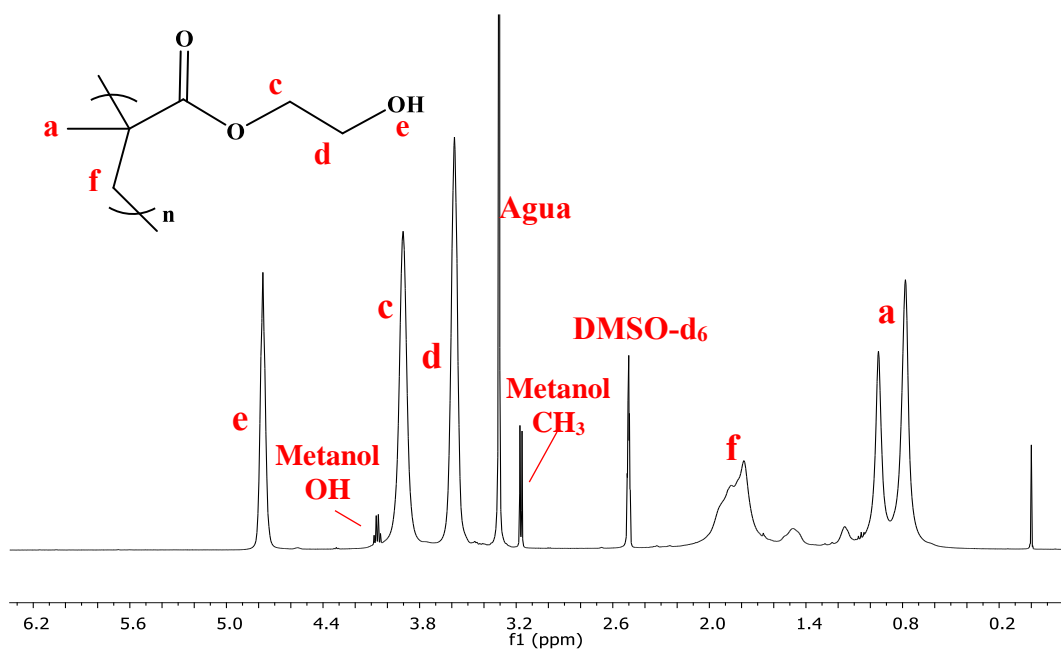


Anexo 8.10. Espectro RMN-¹H del homopol3mero puro de PD30K_3.

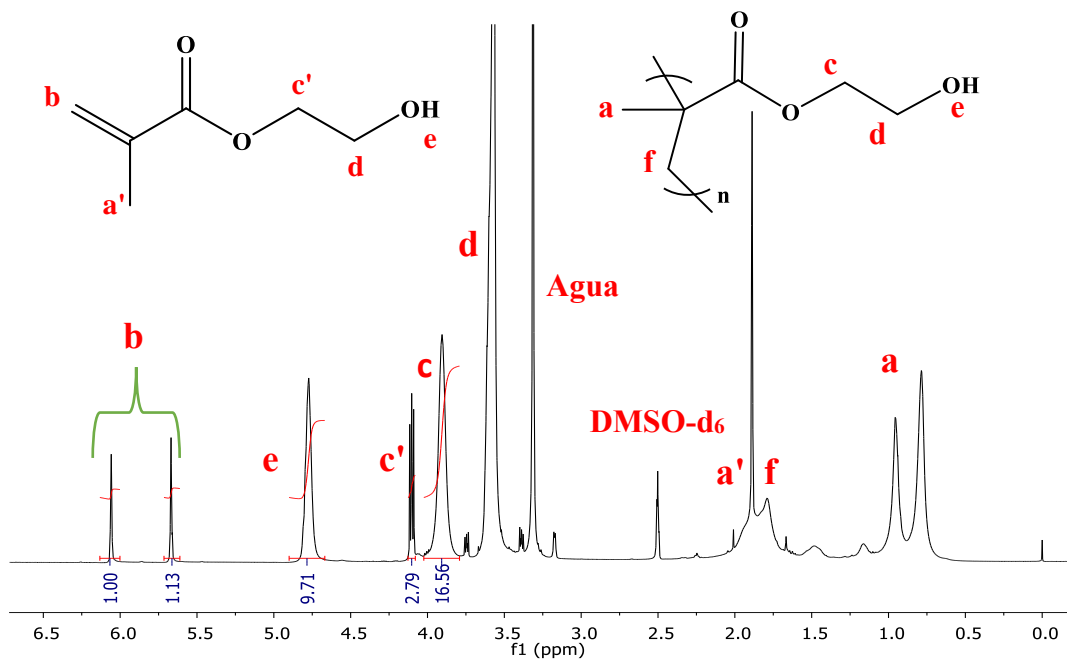


$$\% \text{ Conversión} = \frac{I_c}{I_b + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversión} = \frac{51.50}{1.97 + 51.50} \times 100\%$$

Anexo 8.11. Espectro RMN-¹H del crudo de reacción de la síntesis de PH20K.

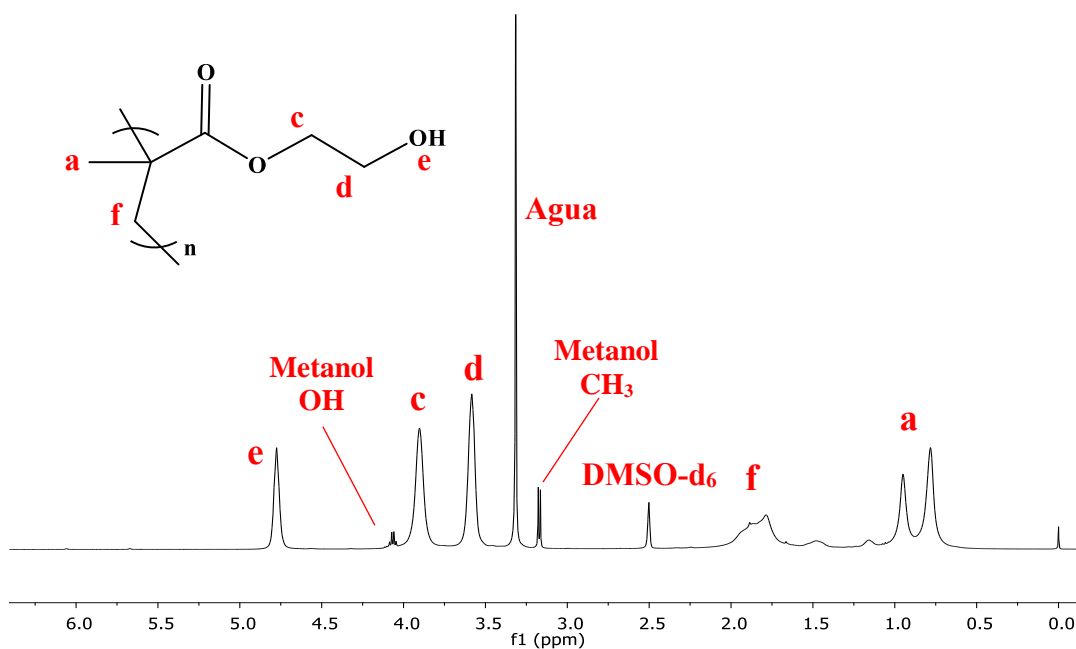


Anexo 8.12. Espectro RMN-¹H del homopolímero puro de PH20K.

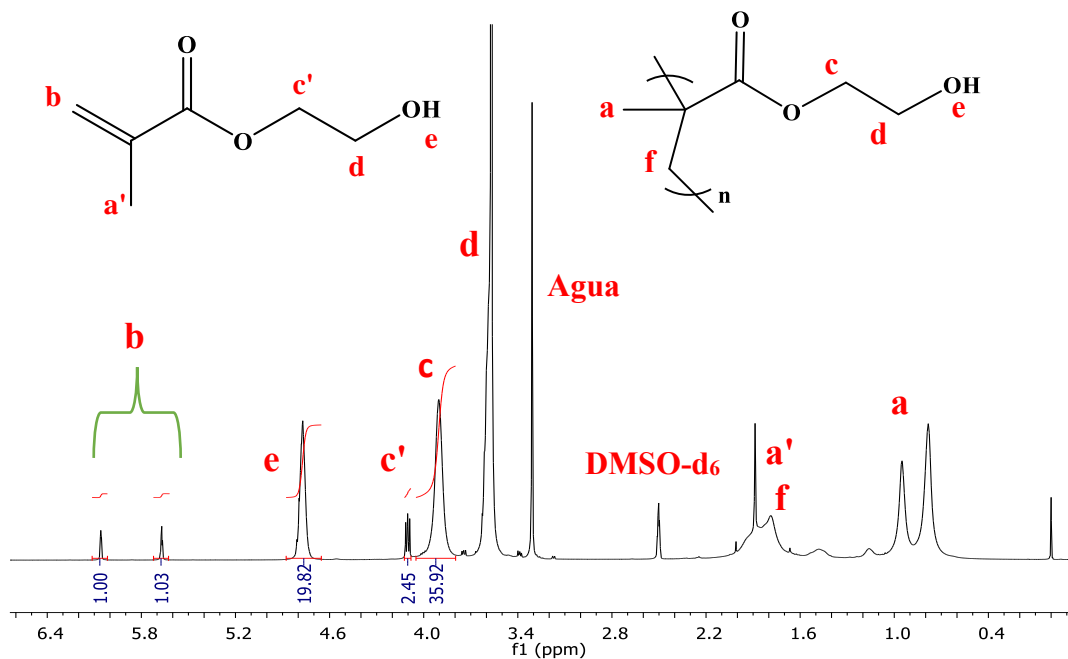


$$\% \text{ Conversión} = \frac{I_c}{I_b + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversión} = \frac{16.56}{2.13 + 16.56} \times 100\%$$

Anexo 8.13. Espectro RMN-¹H del crudo de reacción de la síntesis de PH20K_2.

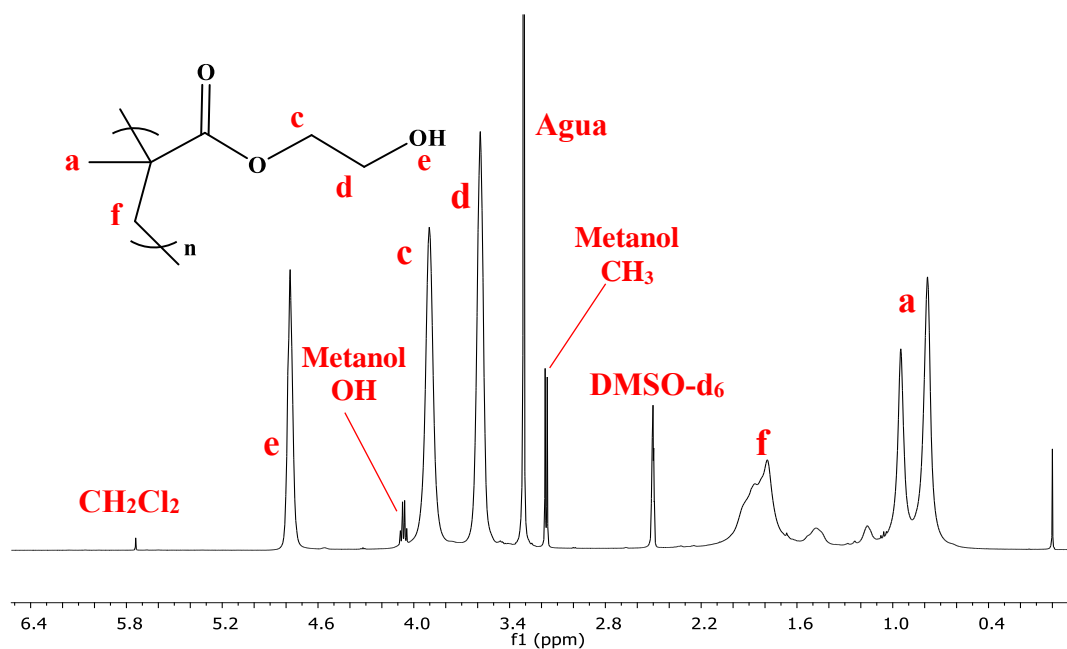


Anexo 8.14. Espectro RMN-¹H del homopolímero puro de PH20K_2.

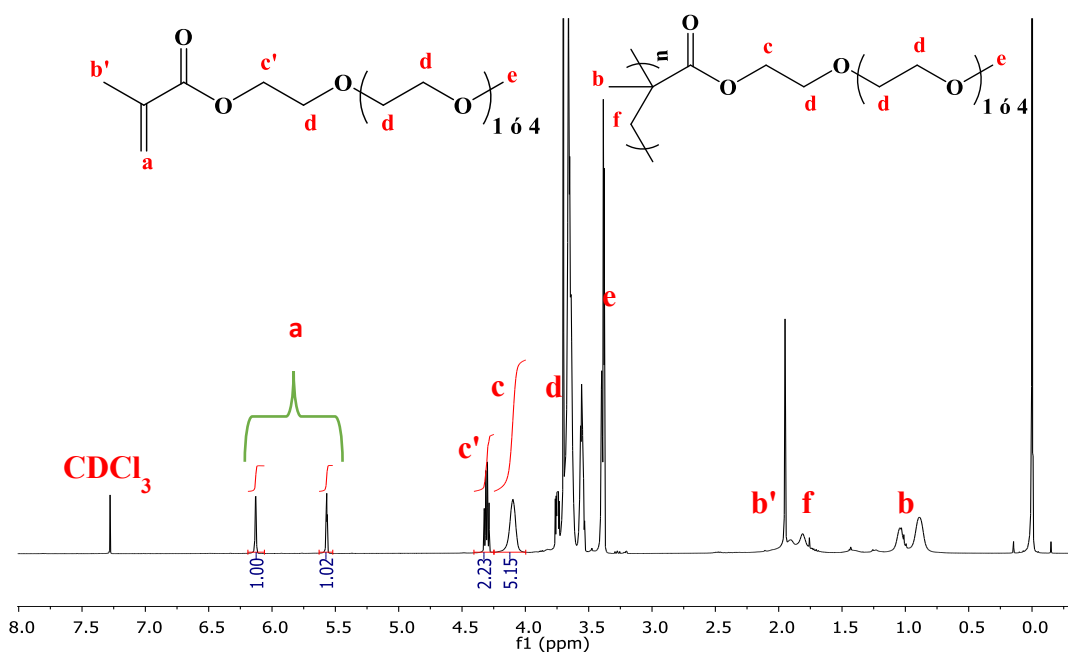


$$\% \text{ Conversión} = \frac{I_c}{I_b + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversión} = \frac{35.92}{2.03 + 35.92} \times 100\%$$

Anexo 8.15. Espectro RMN-¹H del crudo de reacción de la síntesis de PH30K.

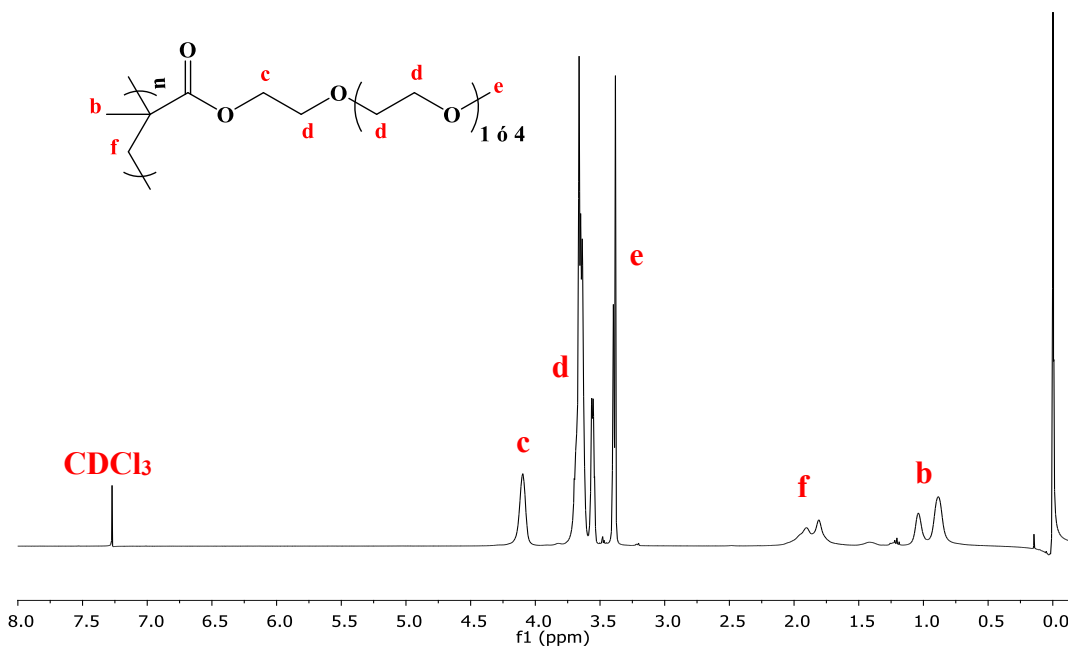


Anexo 8.16. Espectro RMN-¹H del homopolímero puro de PH30K.

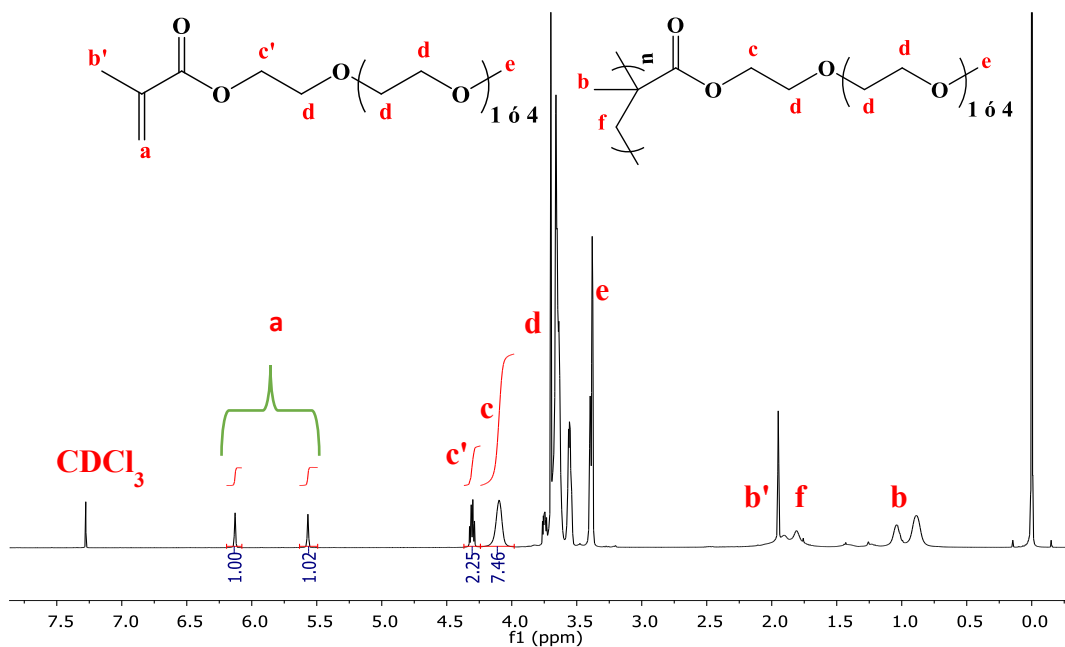


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{5.15}{2.23 + 5.15} \times 100\%$$

Anexo 8.17. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis para el copolmero C5050_20K.

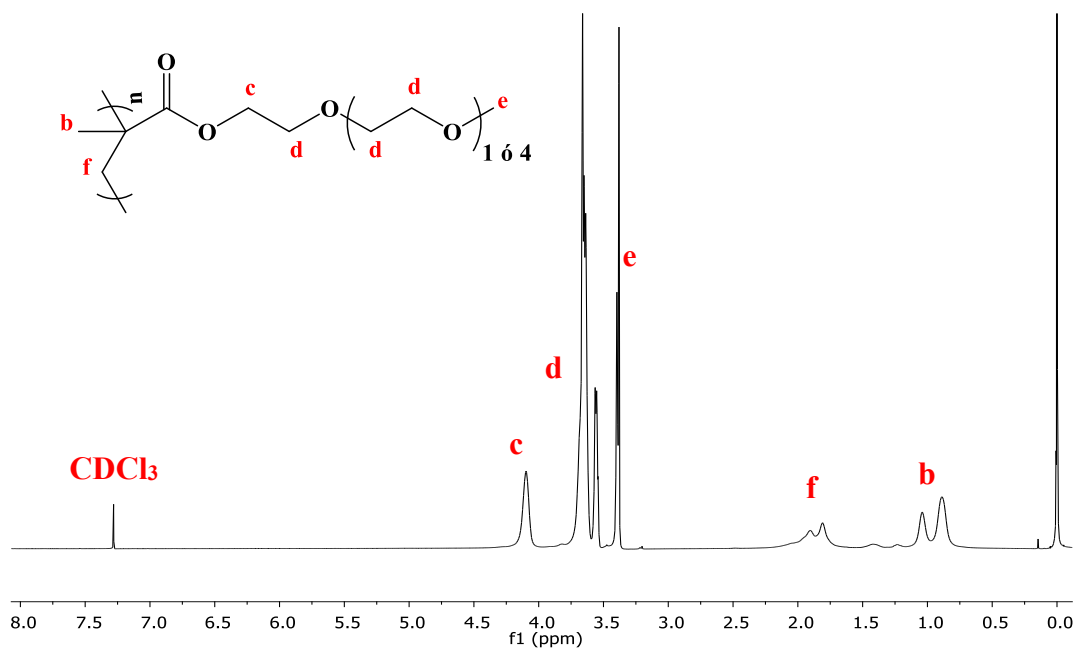


Anexo 8.18. Espectro RMN-¹H del copolmero puro C5050_20K.

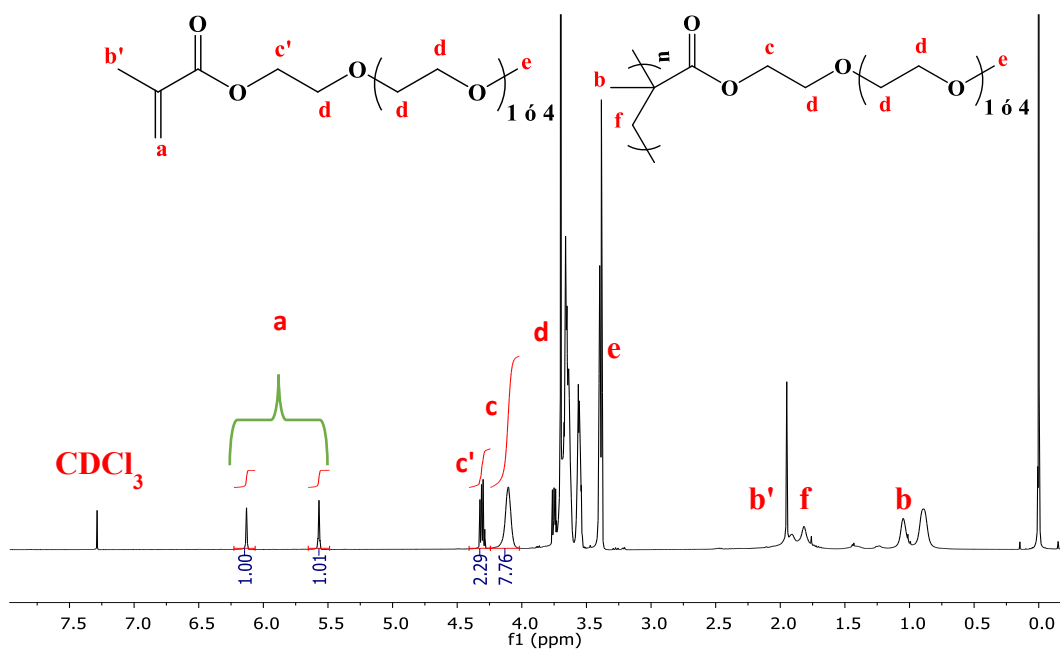


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{7.46}{2.25 + 7.46} \times 100\%$$

Anexo 8.19. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis para el copol3mero C5050_30K.

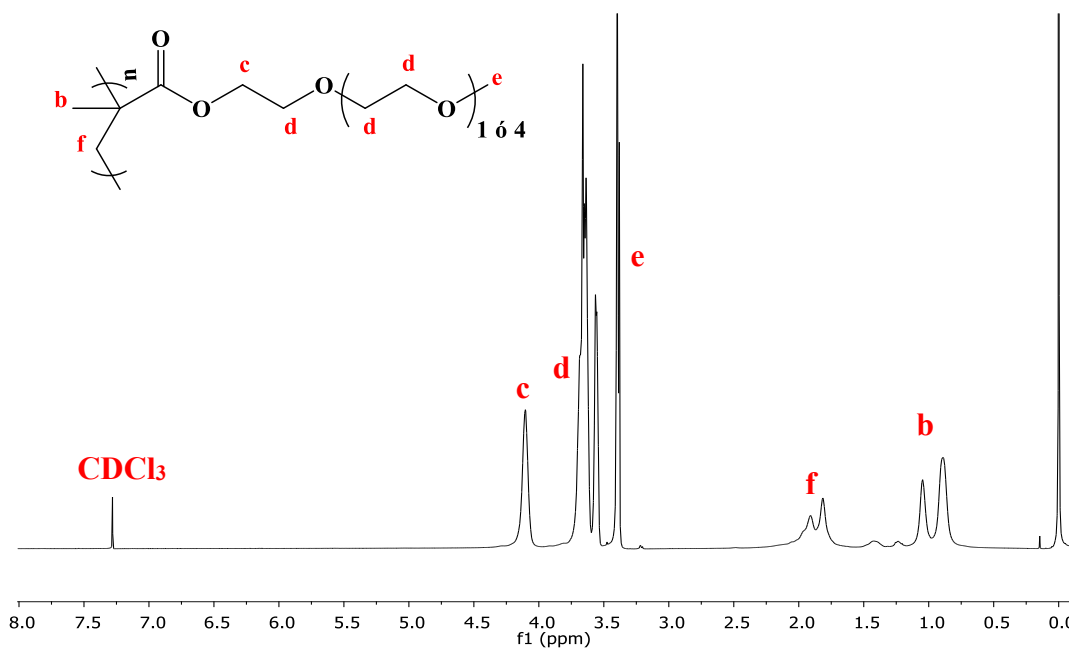


Anexo 8.20. Espectro RMN-¹H del copol3mero puro C5050_30K.

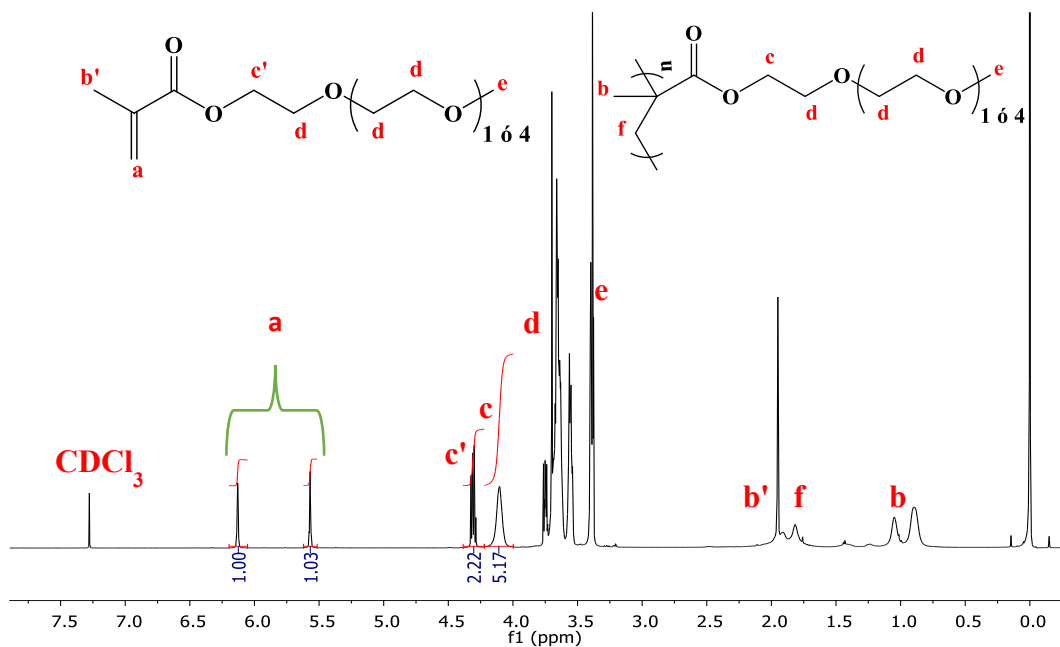


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{7.76}{2.29 + 7.76} \times 100\%$$

Anexo 8.21. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis para el copol3mero C7525_20K.

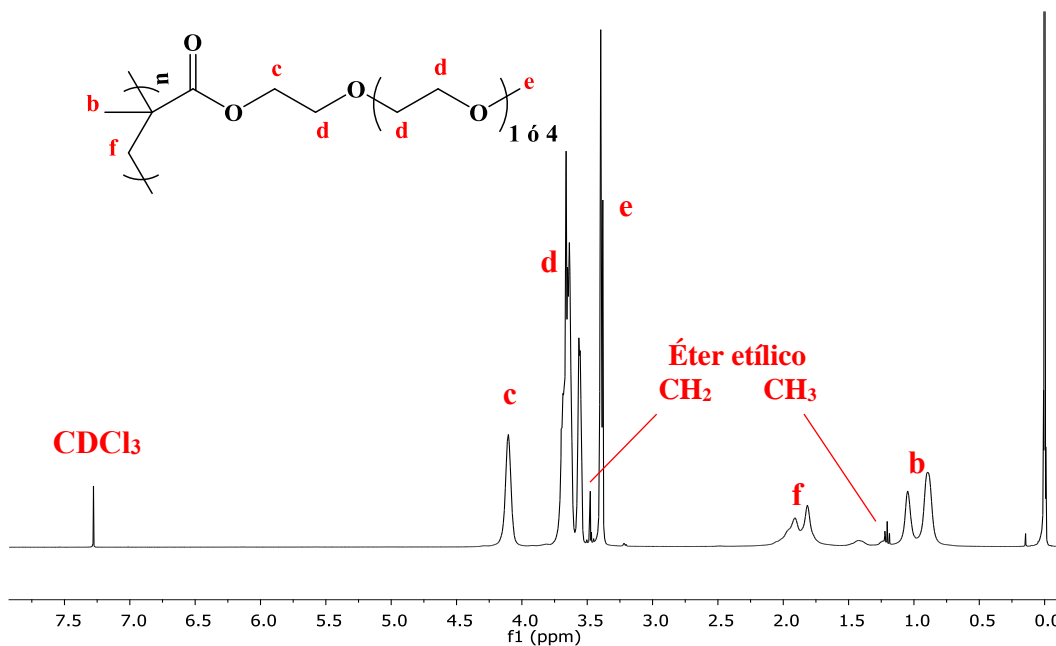


Anexo 8.22. Espectro RMN-¹H del copol3mero puro C7525_20K.

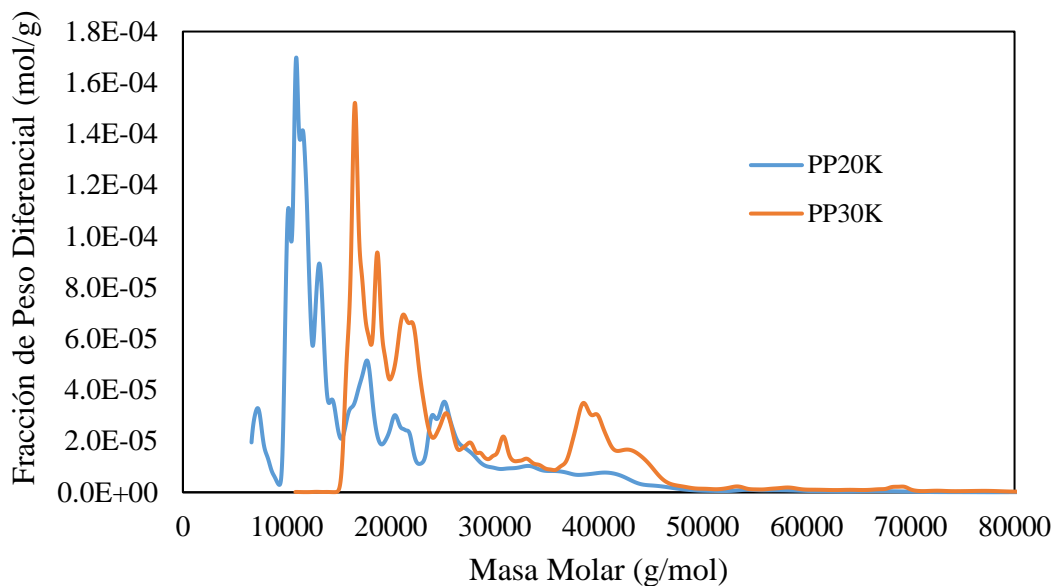


$$\% \text{ Conversi3n } = \frac{I_c}{I_{c'} + I_c} \times 100\% \longrightarrow \% \text{ Conversi3n } = \frac{5.17}{2.22 + 5.17} \times 100\%$$

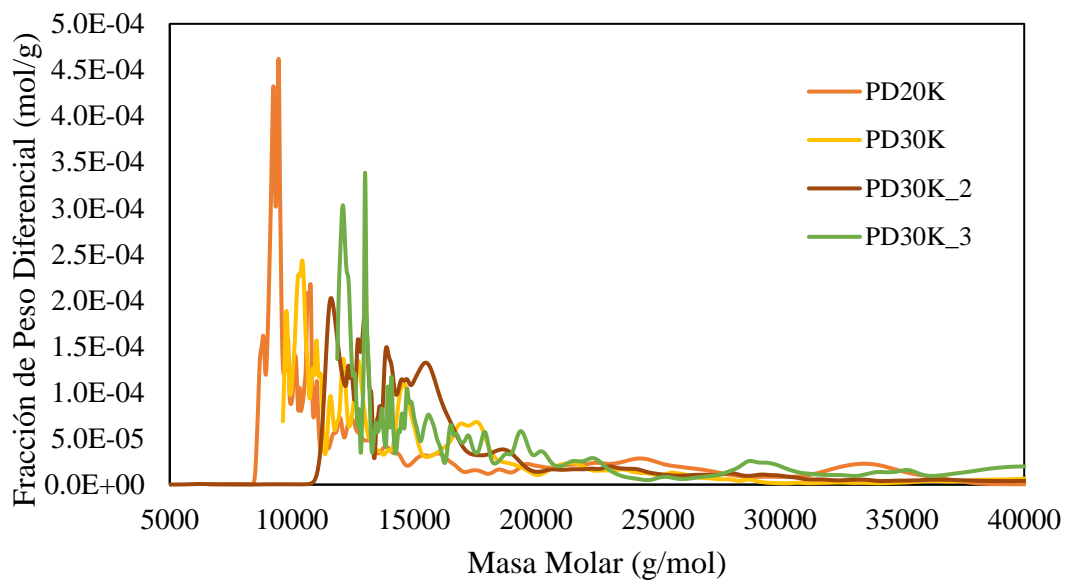
Anexo 8.23. Espectro RMN-¹H del crudo de reacci3n de la sntesis para el cop3lmero C7525_30K_2.



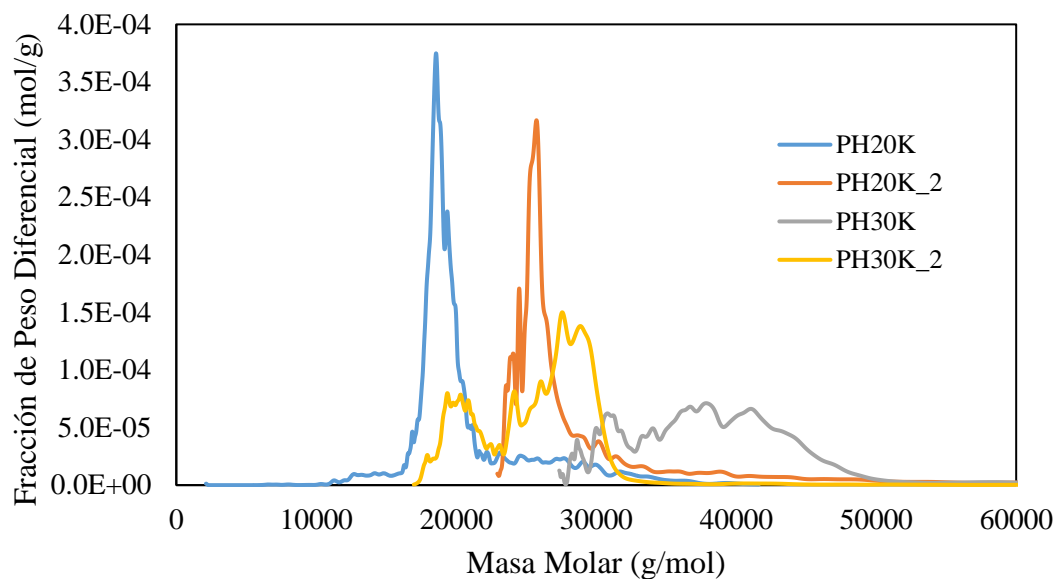
Anexo 8.24. Espectro RMN-¹H del cop3lmero puro C7525_30K_2.



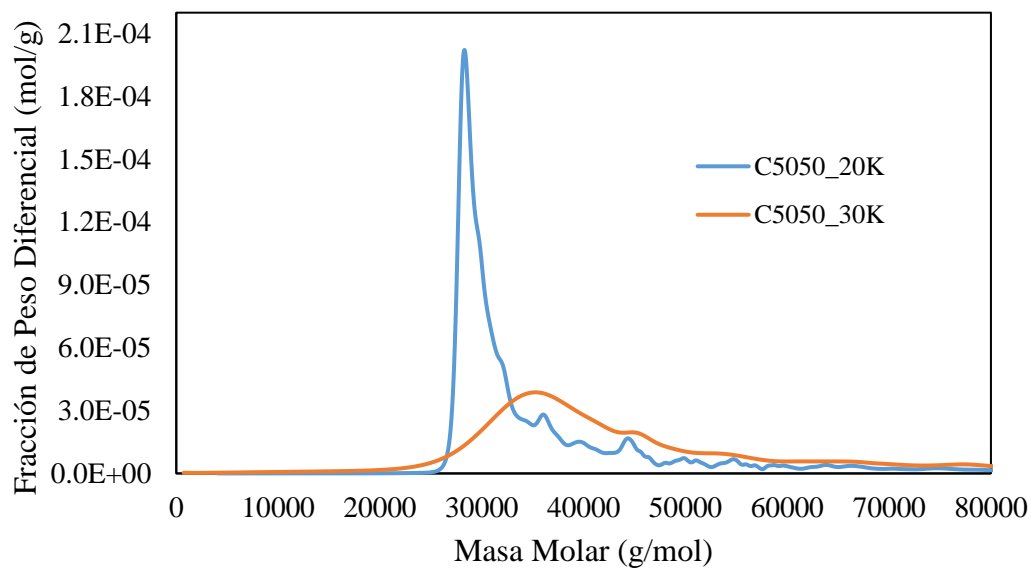
Anexo 9.1. Cromatogramas GPC con fase móvil de MeOH para homopolímeros de OEGMA₅.



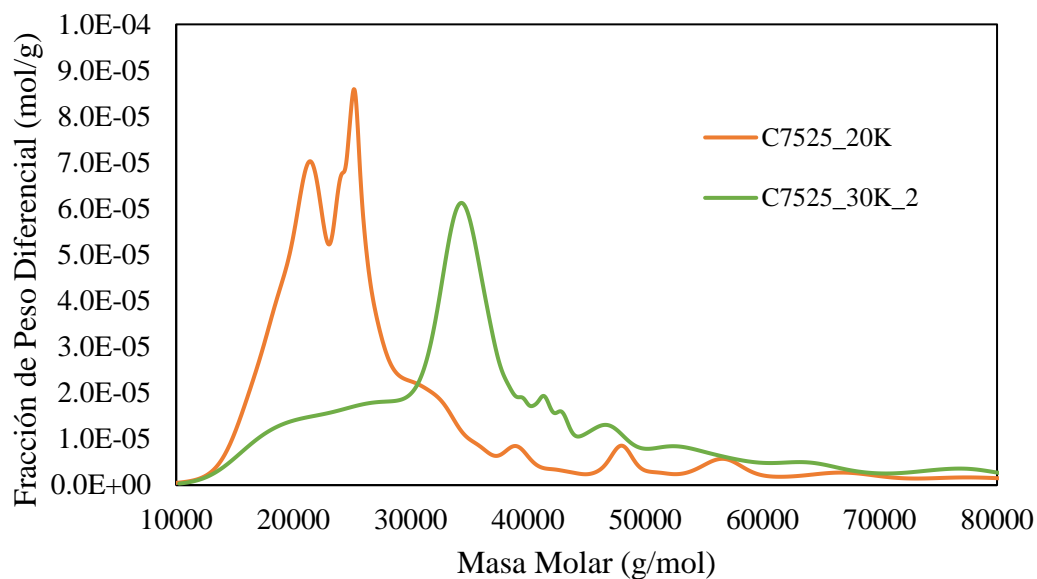
Anexo 9.2. Cromatogramas GPC con fase móvil de MeOH para homopolímeros de OEGMA₂.



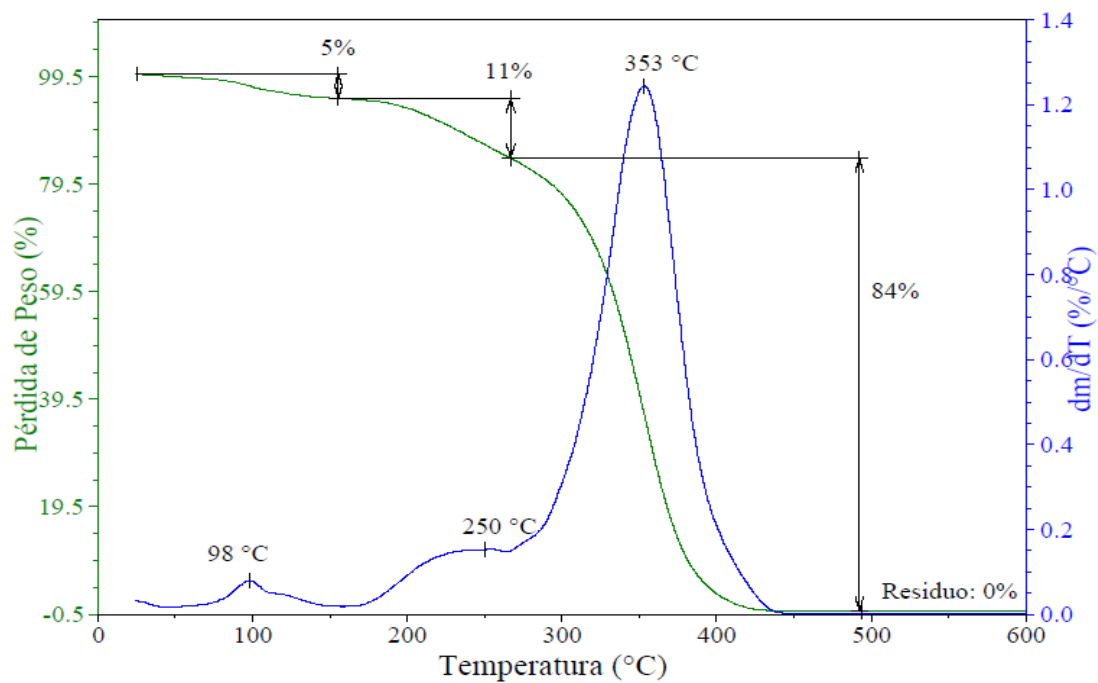
Anexo 9.3. Cromatogramas GPC con fase móvil de MeOH para homopolímeros de HEMA.



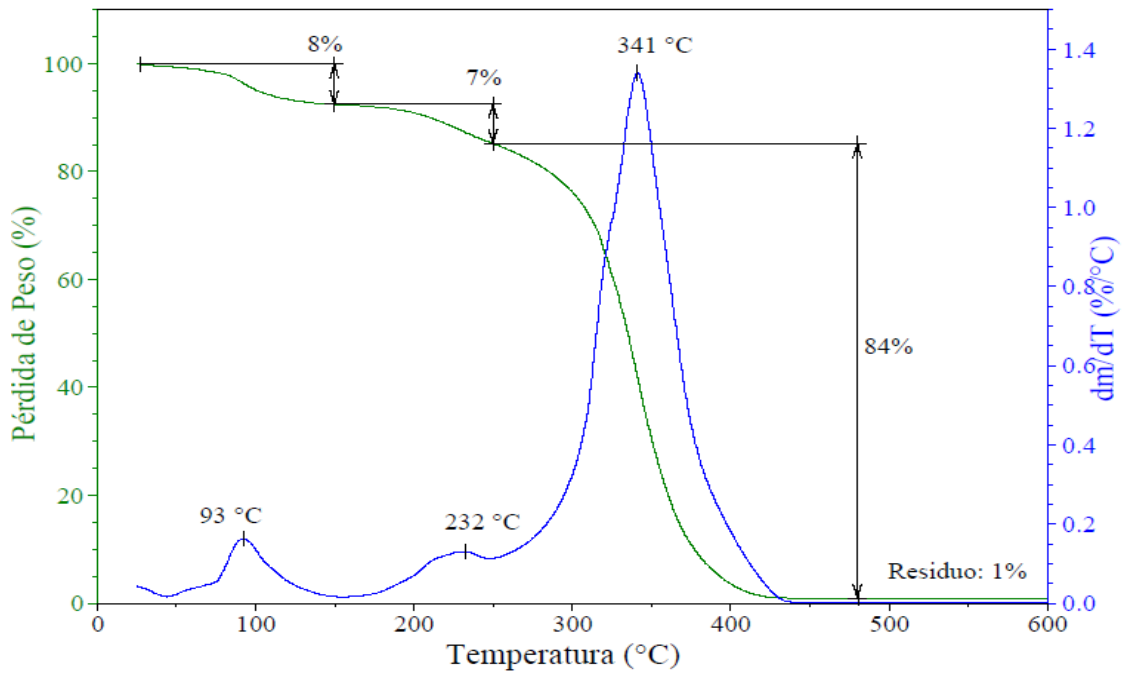
Anexo 9.4. Cromatogramas GPC con fase móvil de MeOH para copolímeros de POEGMA₂-*co*-POEGMA₅ (50:50% mol).



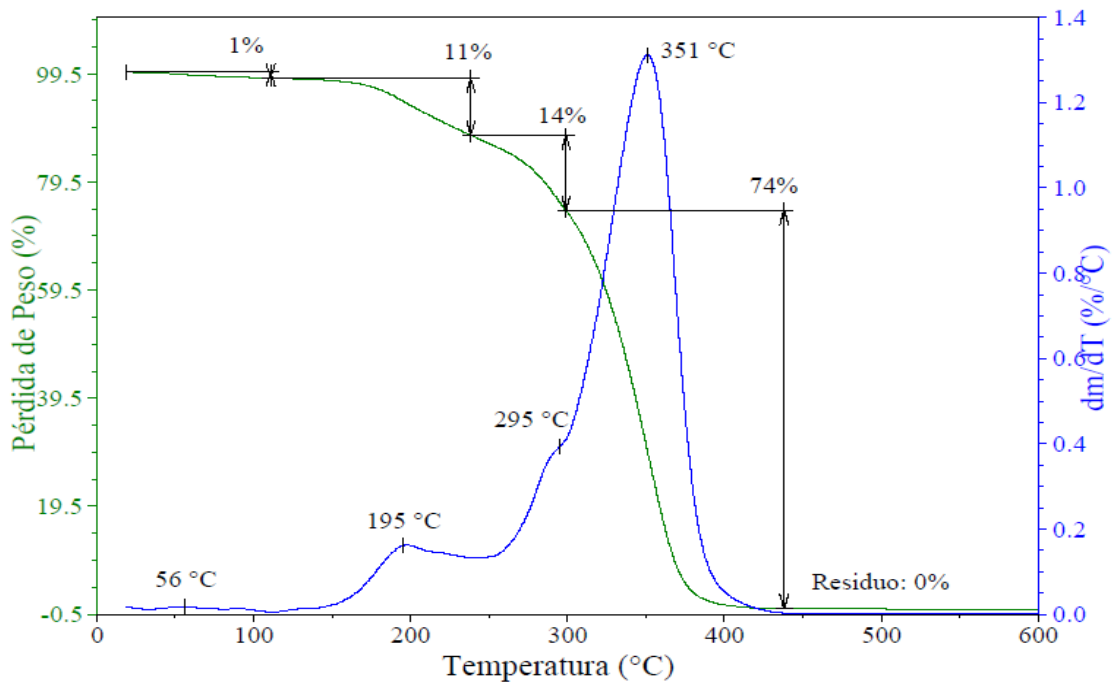
Anexo 9.5. Cromatogramas GPC con fase móvil de MeOH para copolímeros de POEGMA₂-*co*-POEGMA₅ (75:25% mol).



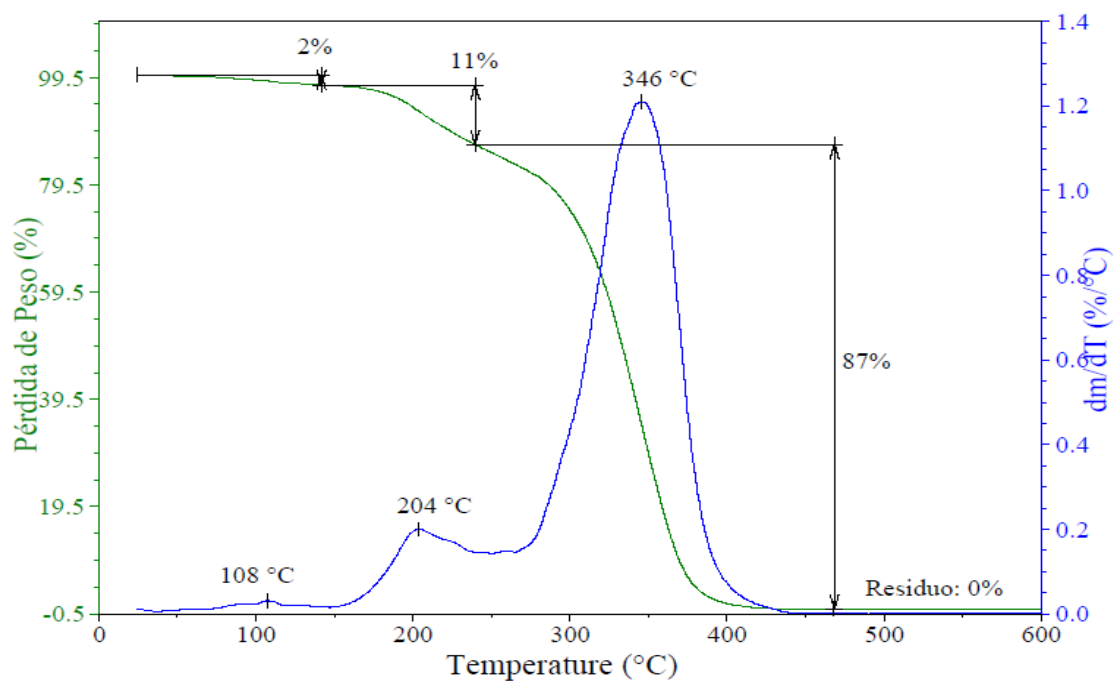
Anexo 10.1. Termograma TGA de PP20K.



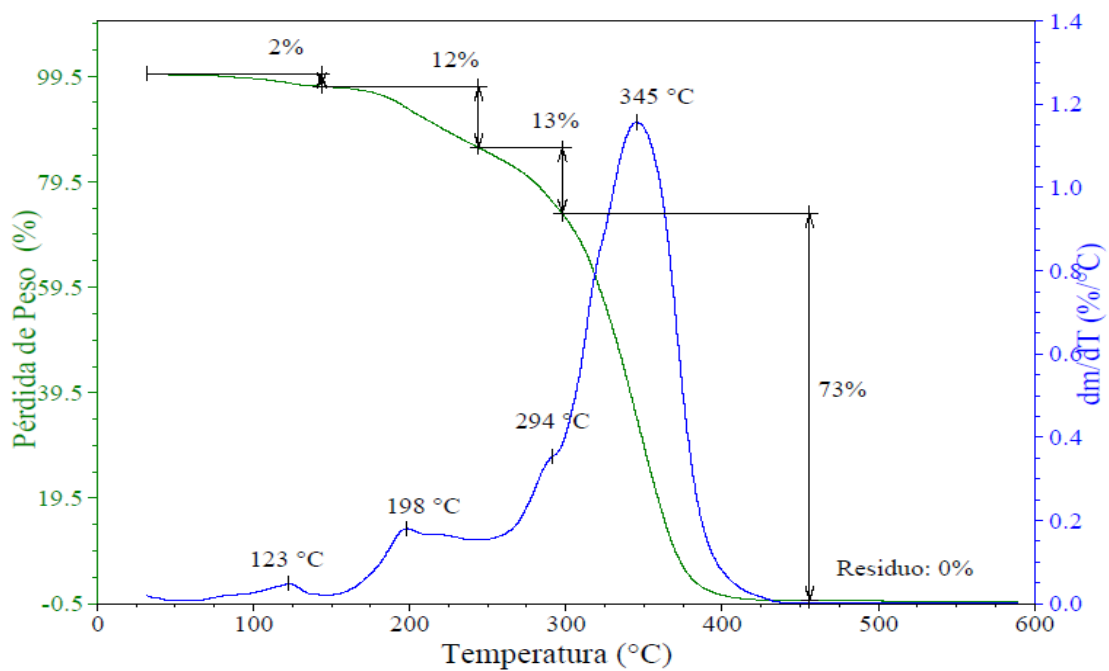
Anexo 10.2. Termograma TGA de PP30K.



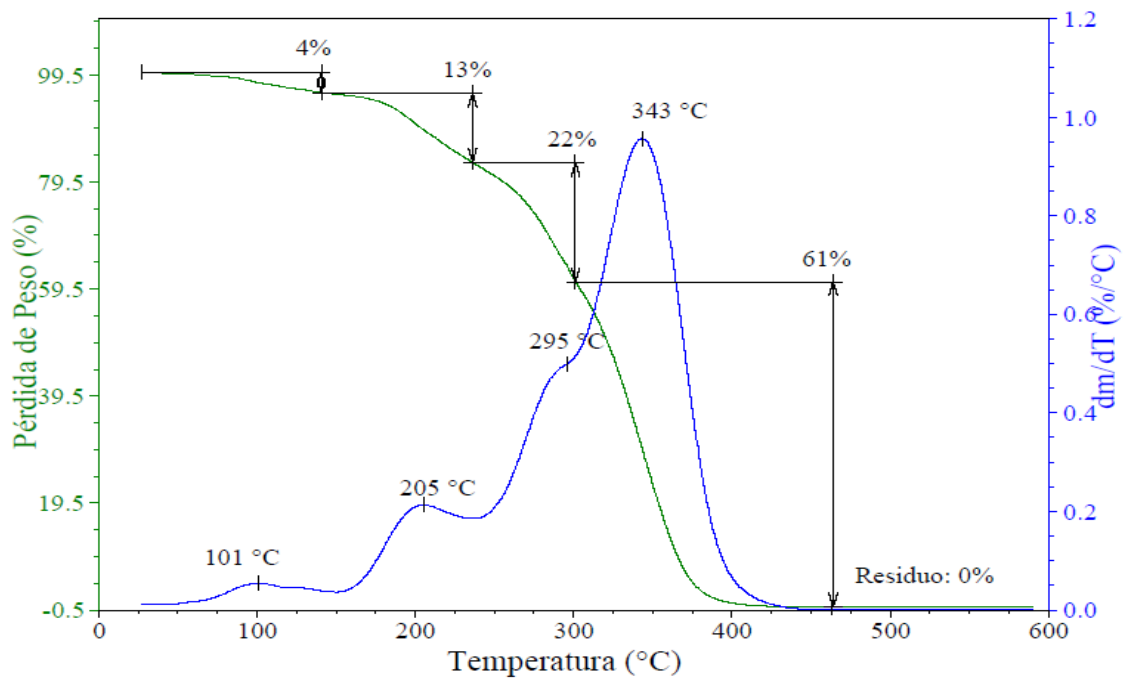
Anexo 10.3. Termograma TGA de PD20K.



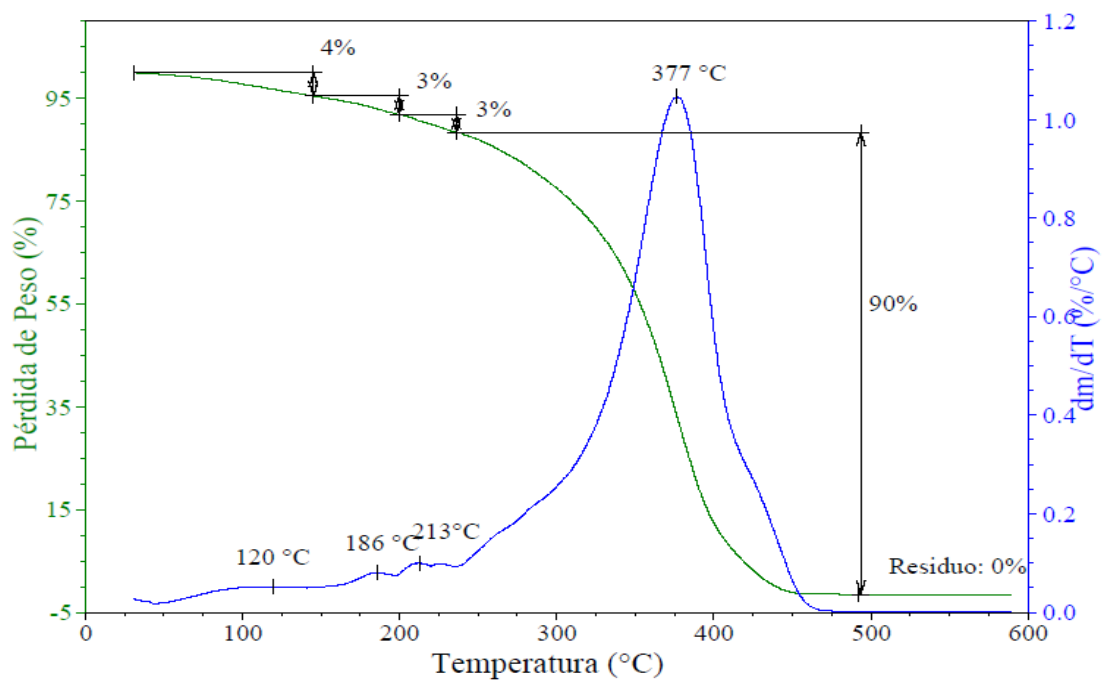
Anexo 10.4. Termograma TGA de PD30K.



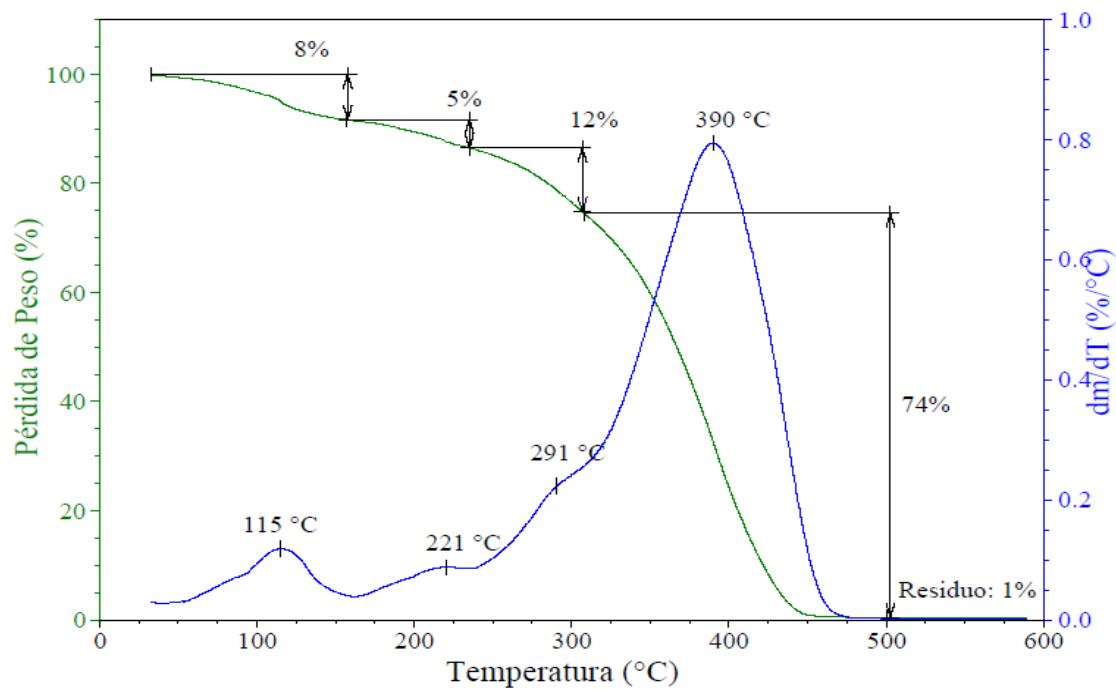
Anexo 10.5. Termograma TGA de PD30K_2.



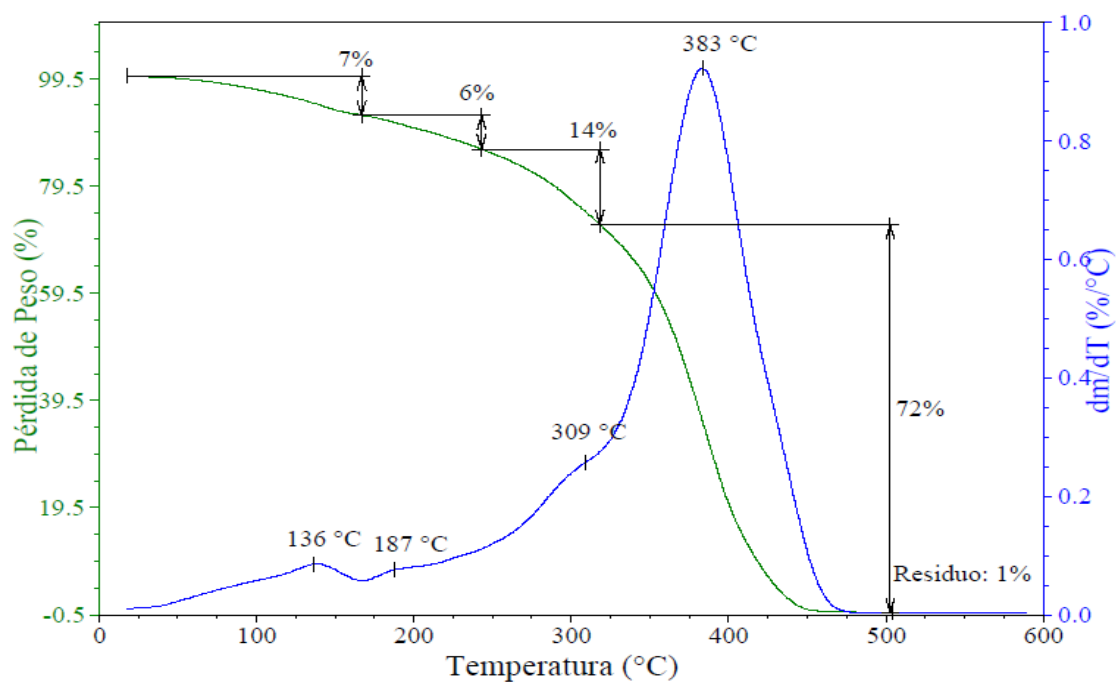
Anexo 10.6. Termograma TGA de PD30K_3.



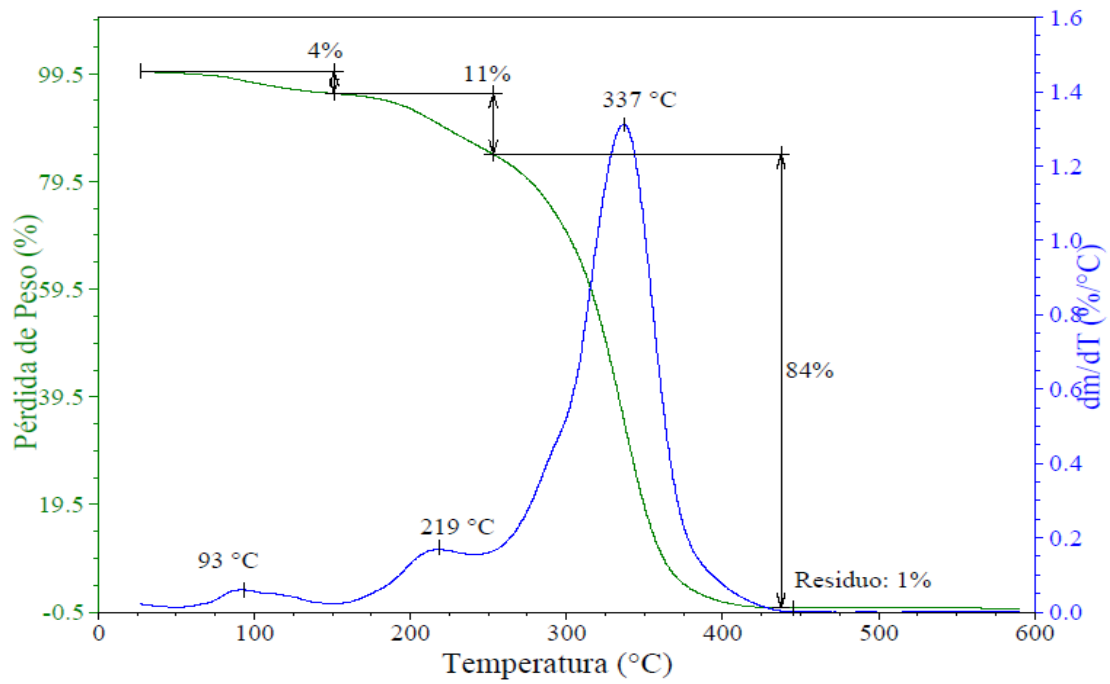
Anexo 10.7. Termograma TGA de PH20K.



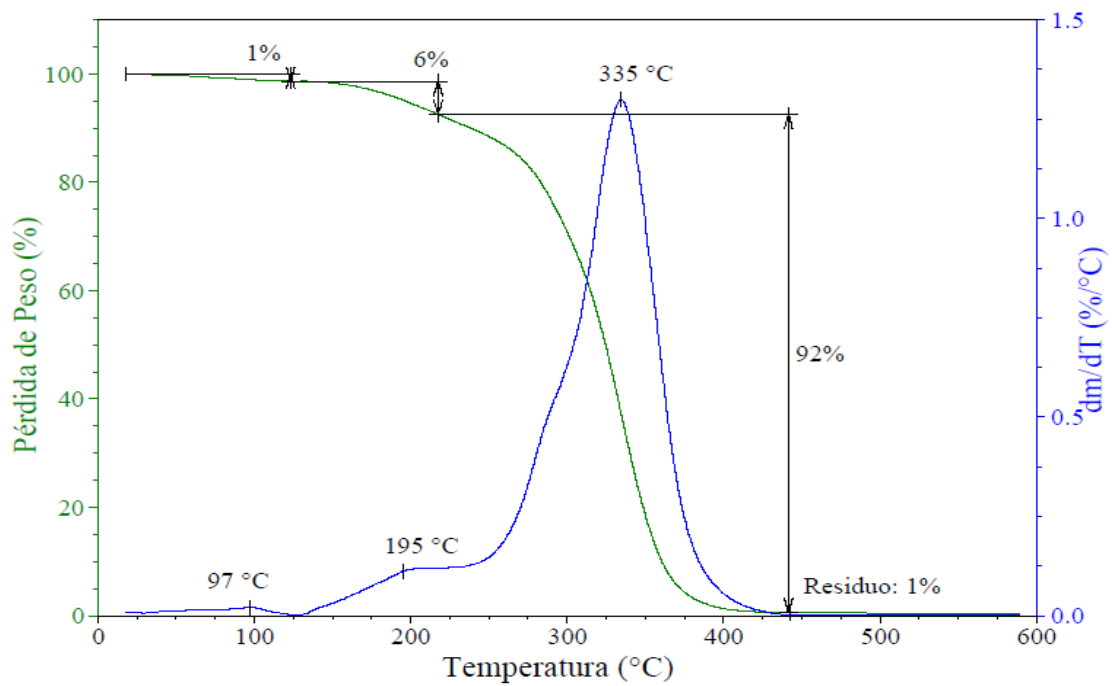
Anexo 10.8. Termograma TGA de PH20K_2.



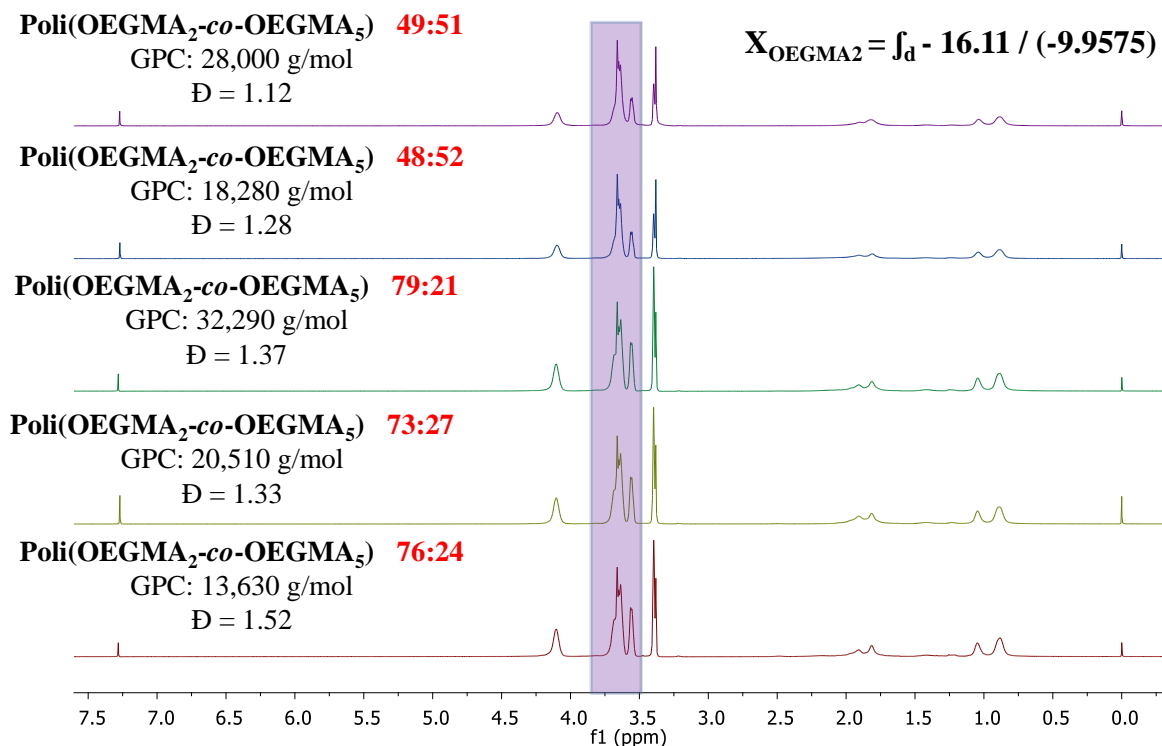
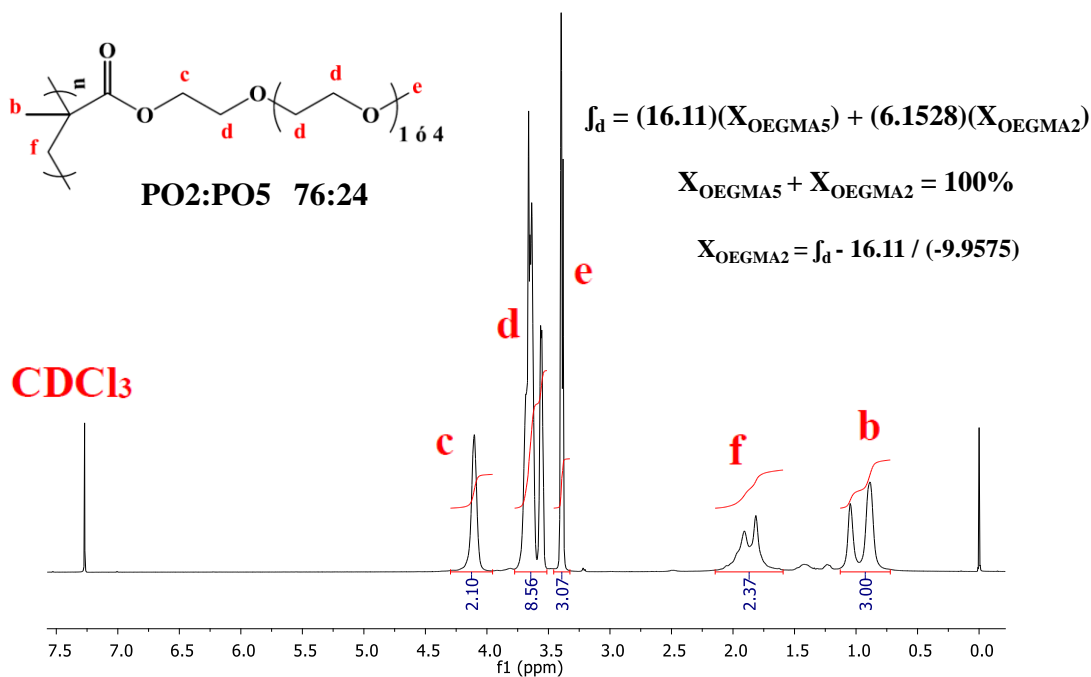
Anexo 10.9. Termograma TGA de PH30K.



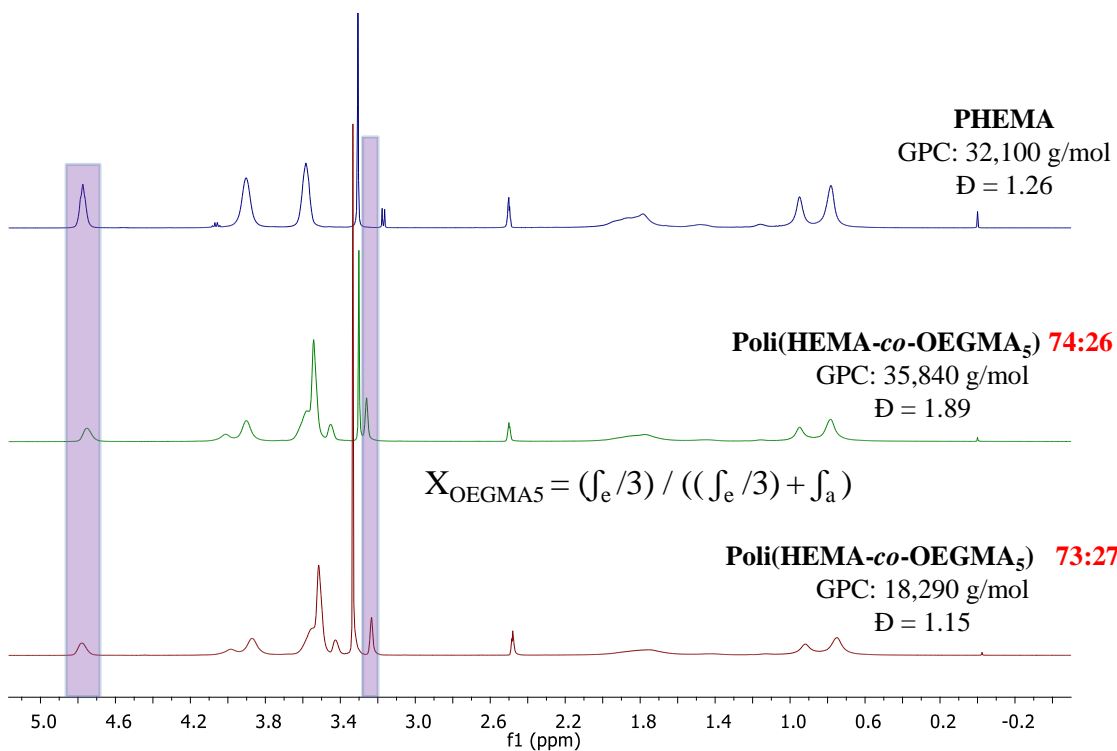
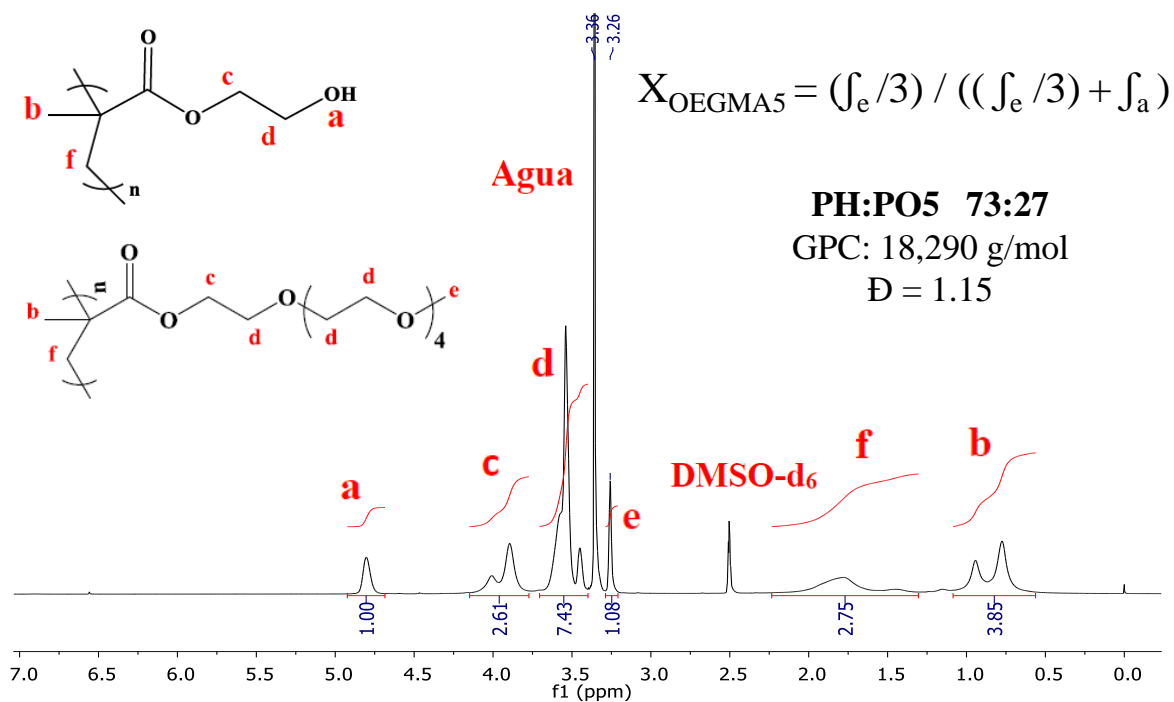
Anexo 10.10. Termograma TGA de C5050_20K.



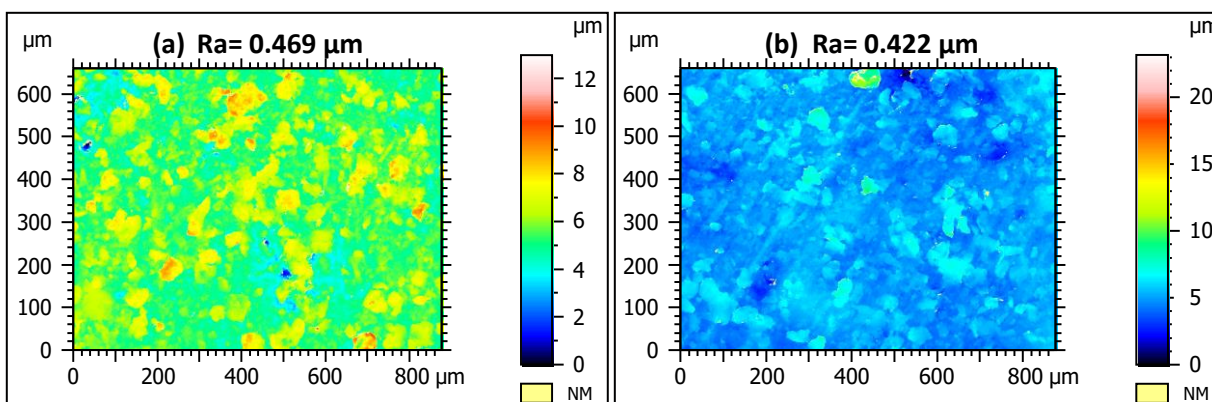
Anexo 10.11. Termograma TGA de C7525_20K.



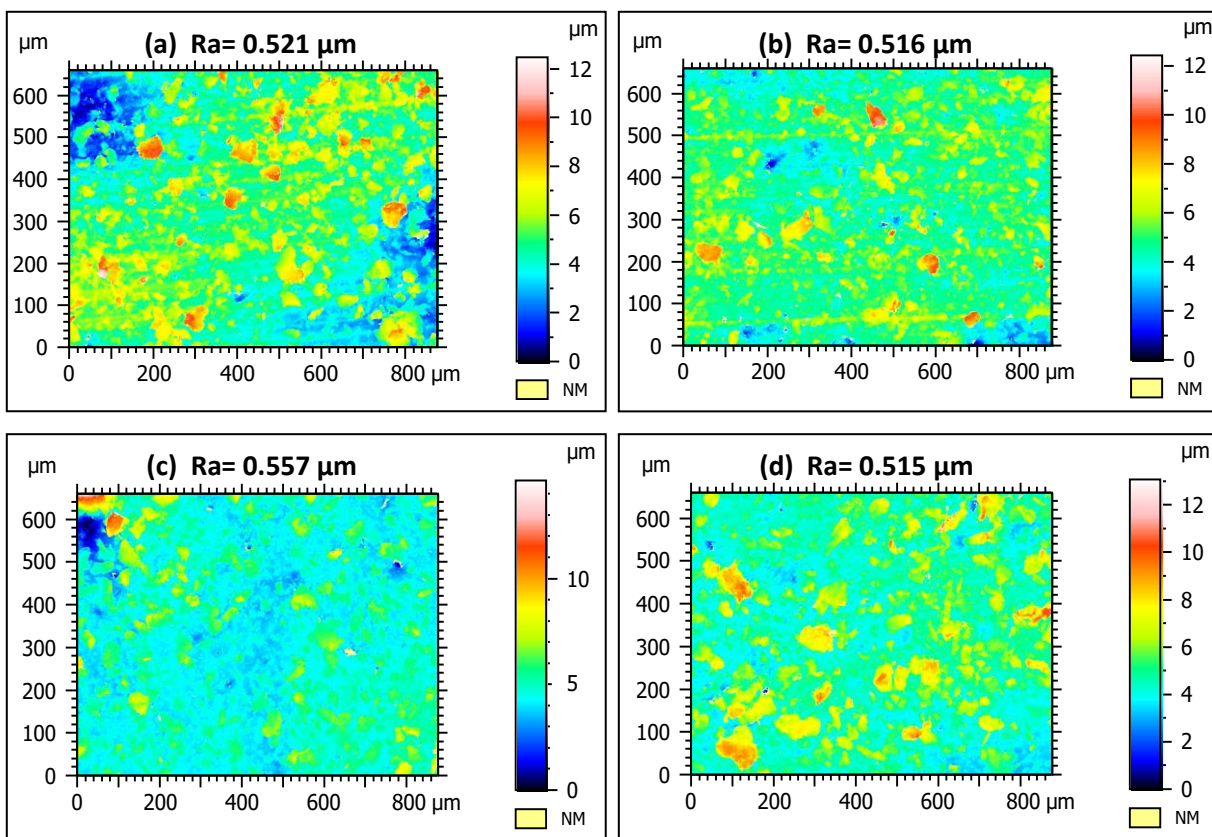
Anexo 11.1. Espectros de RMN- ^1H de los polímeros libres de poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) obtenidos en la copolimerización por injerto.



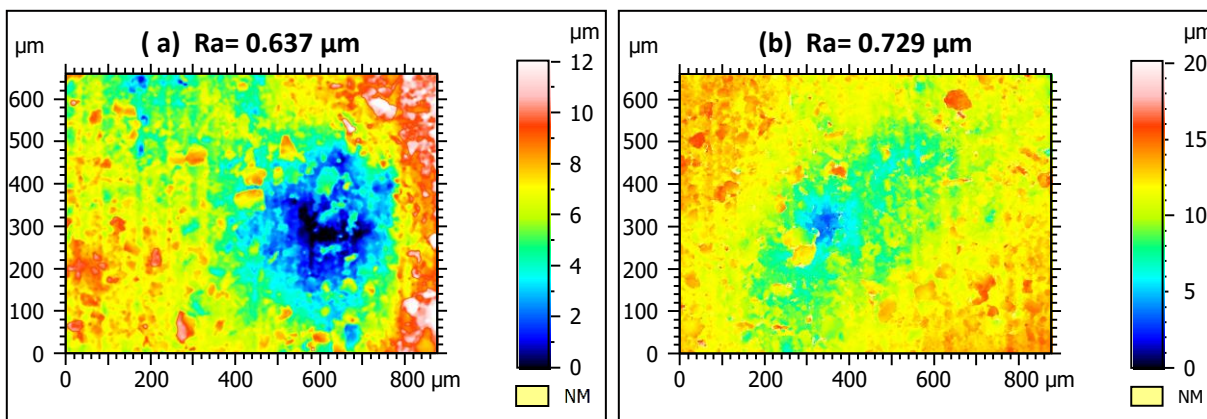
Anexo 11.2. Espectros de RMN-¹H de los polímeros libres de poli(HEMA-co-OEGMA₅) y PHEMA obtenidos en la copolimerización por injerto.



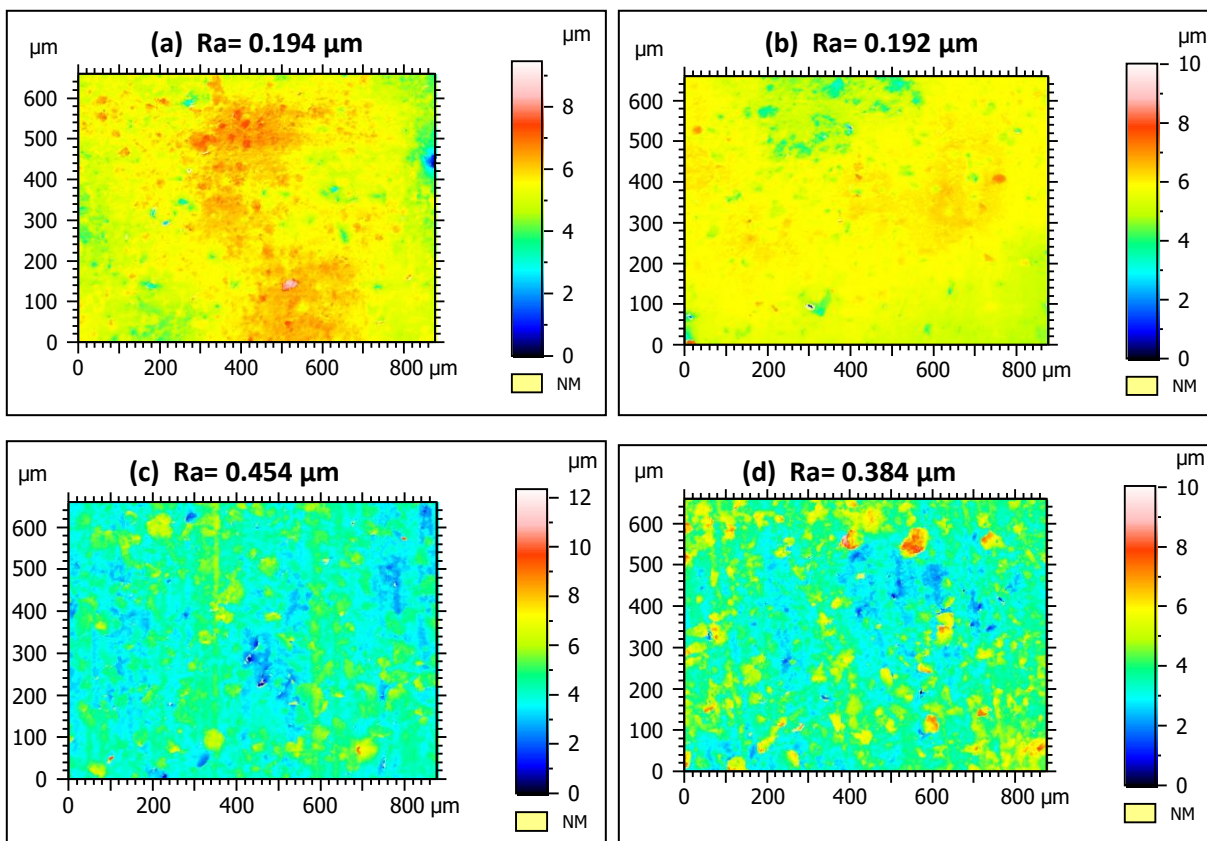
Anexo 12.1. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de la superficie de la película de hule de silicona original (SR): (a) seca y (b) húmeda.



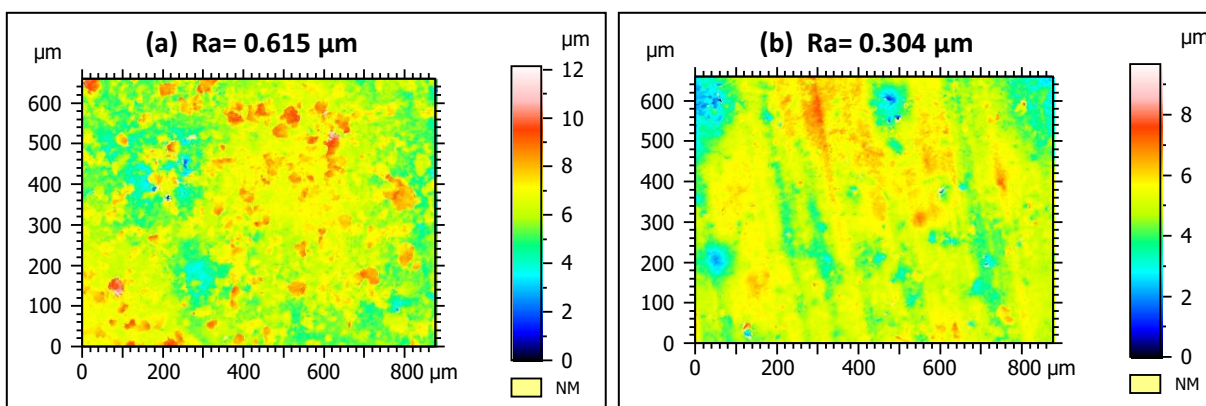
Anexo 12.2. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de las superficies de SR-g-CTAPHEMA: (a) seca con 15% de injerto, (b) húmeda con 15% de injerto, (c) seca con 6% de injerto y (d) húmeda con 6% de injerto.



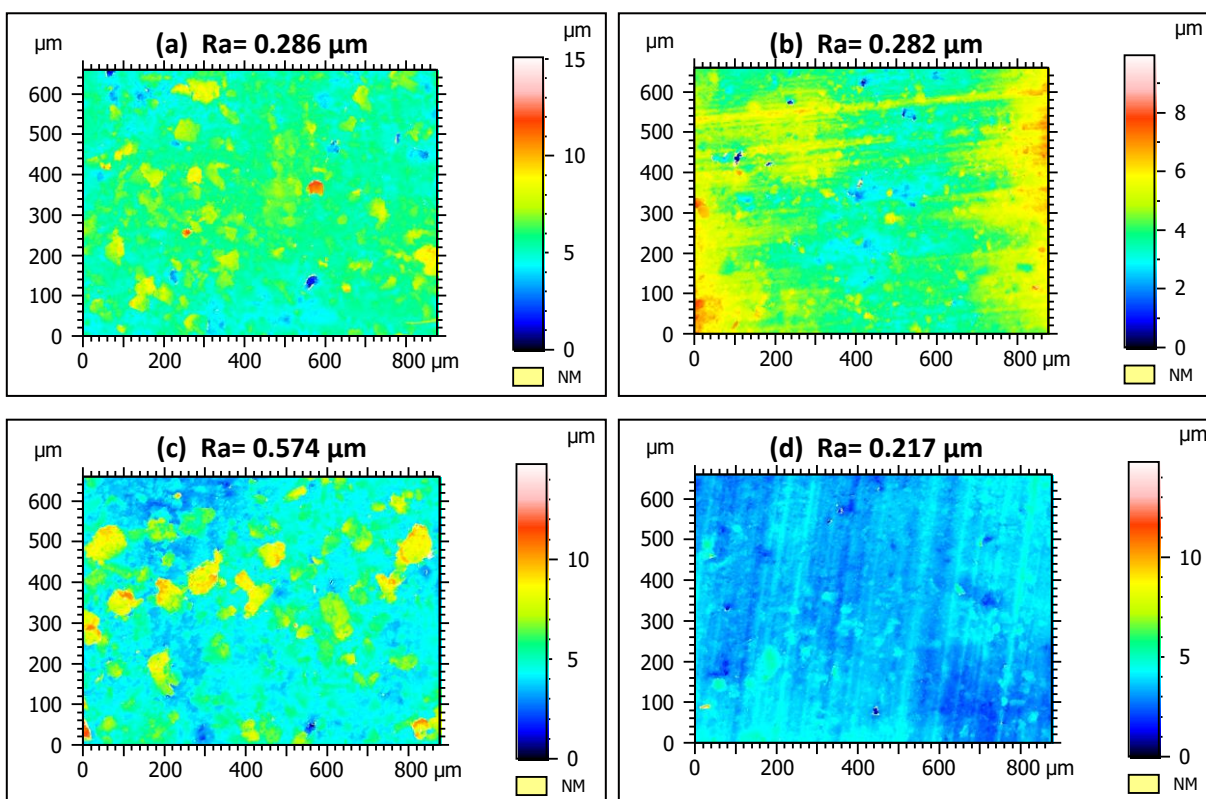
Anexo 12.3. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos en la superficie de SR-g-PHEMA (11% de injerto): (a) seca y (b) húmeda.



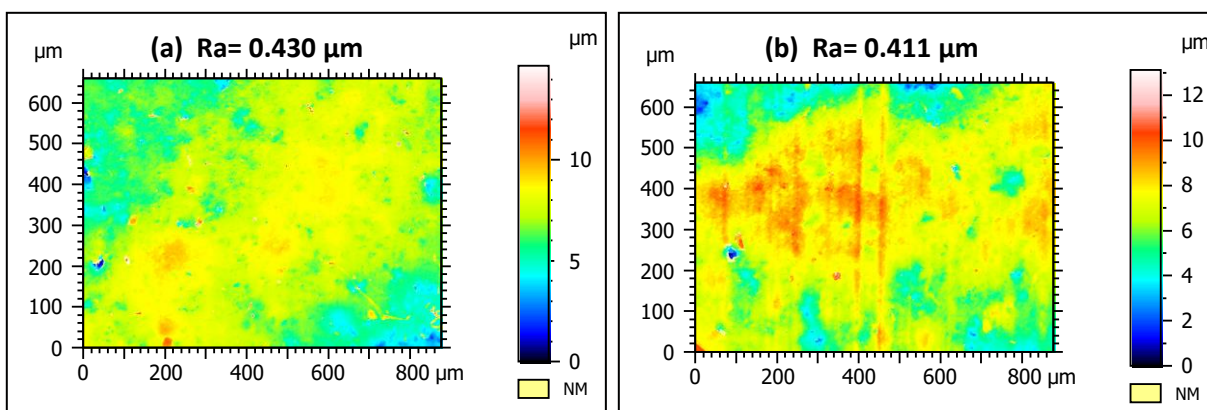
Anexo 12.4. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de las superficies de SR-g-CTApoli(HEMA-co-OEGMA₅): (a) seca con 14% de injerto, (b) húmeda con 14% de injerto, (c) seca con 7% de injerto y (d) húmeda con 7% de injerto.



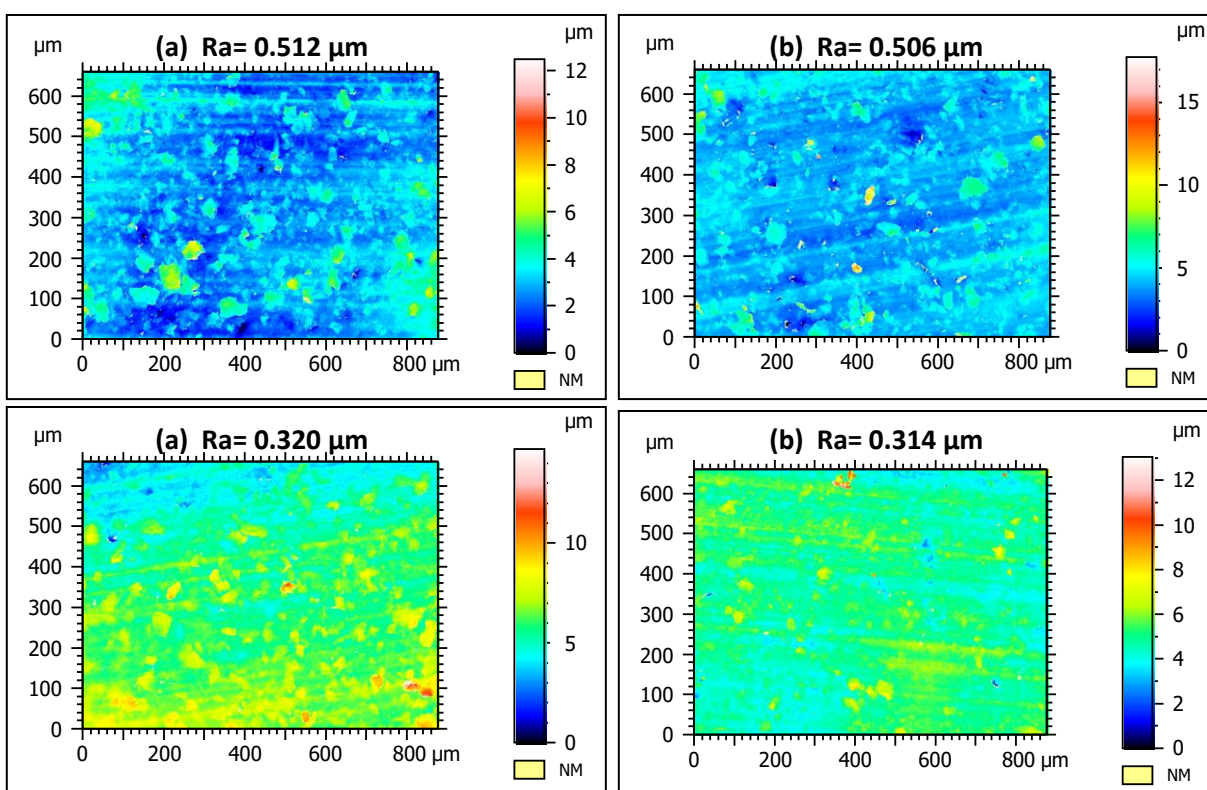
Anexo 12.5. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos en la superficie de SR-g-poli(HEMA-co-OEGMA₅) (14% de injerto): (a) seca y (b) húmeda.



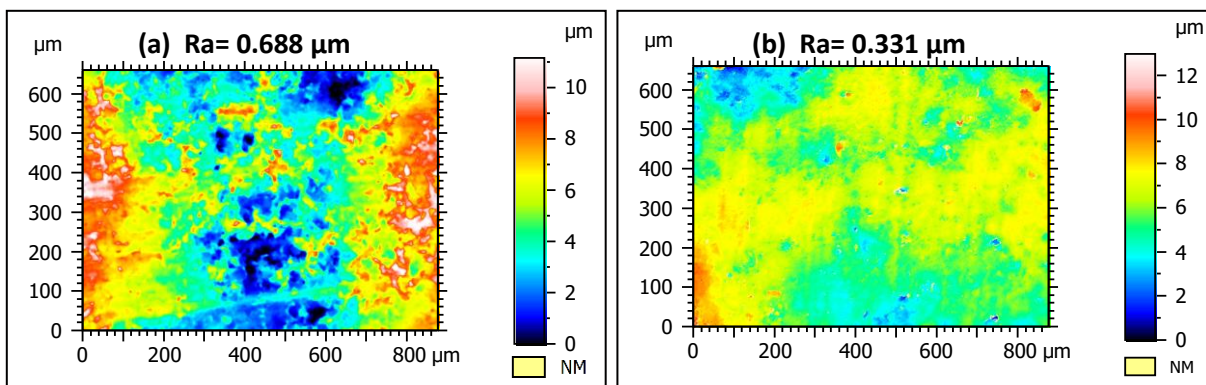
Anexo 12.6. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de las superficies de SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) con relación molar de 50:50: (a) seca con 16% de injerto, (b) húmeda con 16% de injerto, (c) seca con 11% de injerto y (d) húmeda con 11% de injerto.



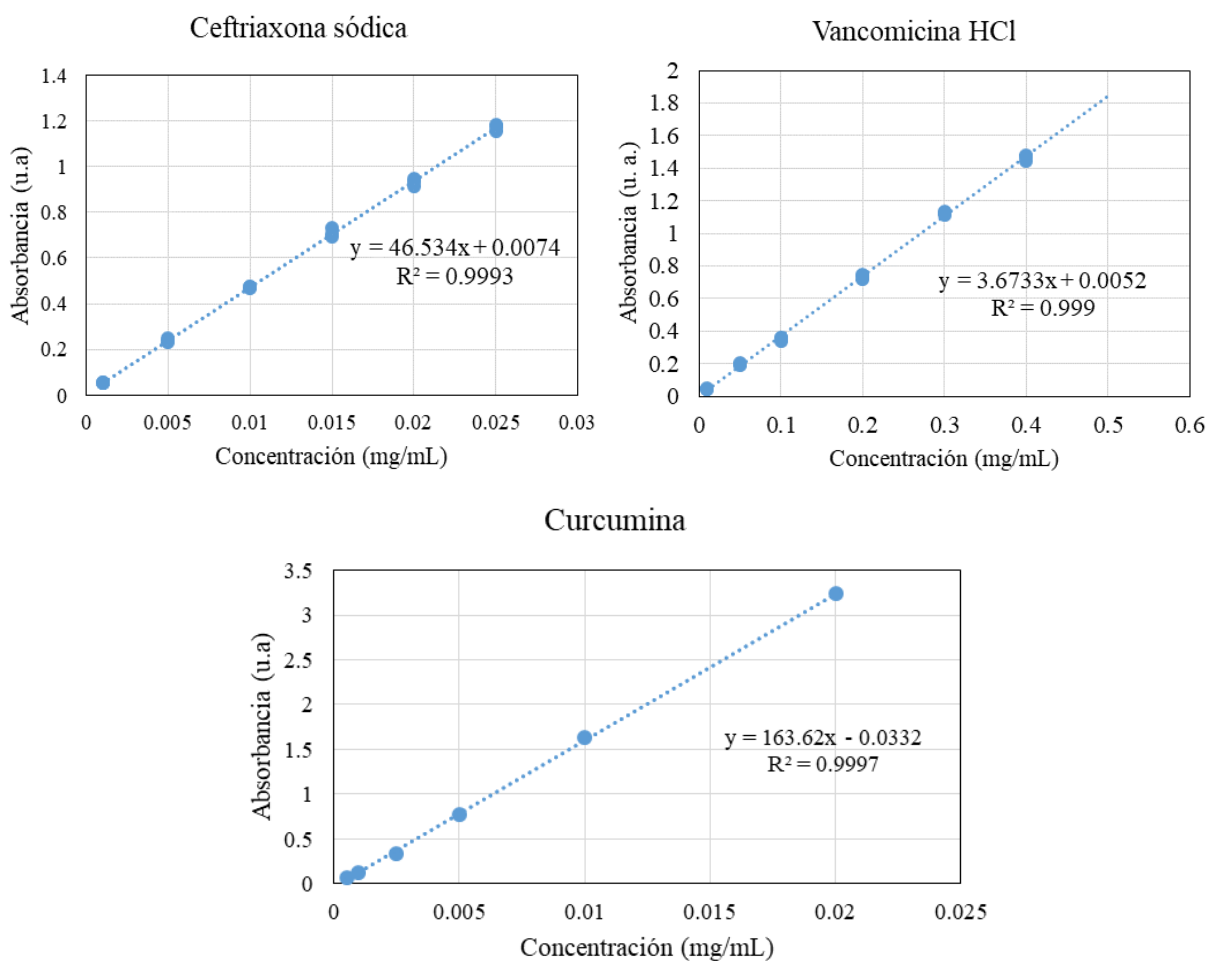
Anexo 12.7. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de la superficie de SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) con relación molar de 50:50 (28% de injerto): (a) seca y (b) húmeda.



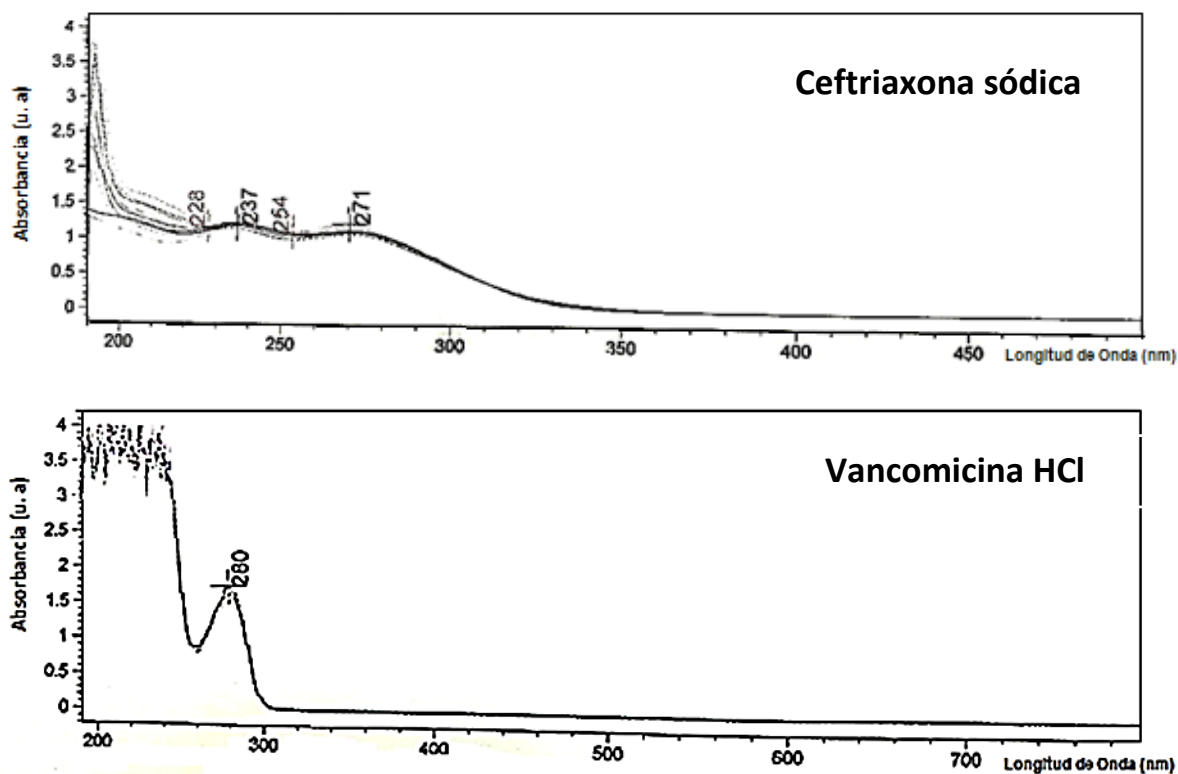
Anexo 12.8. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de las superficies de SR-g-CTApoli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) con relación molar de 75:25: (a) seca con 16% de injerto, (b) húmeda con 16% de injerto, (c) seca con 12% de injerto y (d) húmeda con 12% de injerto.



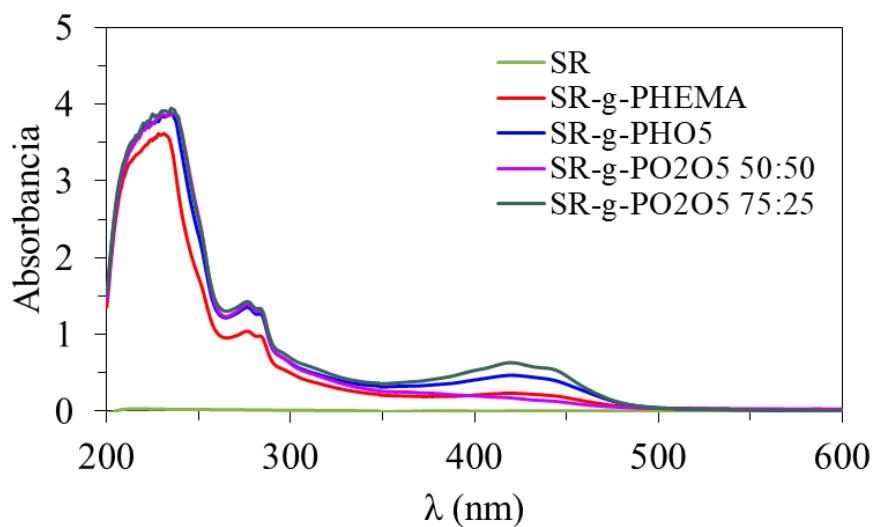
Anexo 12.9. Imágenes de perfilometría y valores de rugosidad superficial obtenidos de la superficie de SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) con relación molar de 75:25 (42% de injerto): (a) seca y (b) húmeda.



Anexo 13.1. Curvas de calibración de ceftriaxona sódica, vancomicina HCl y curcumina.



Anexo 14.1. Espectros de UV-vis de las soluciones de carga de fármaco a las 48 h.



Anexo 14.2. Espectros de UV-vis de las soluciones de curcumina cargada en la SR, SR-g-PHEMA (15% de injerto), SR-g-Poli(HEMA-co-OEGMA₅) (75:25) (16% de injerto), SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (50:50) (15% de injerto) y SR-g-poli(OEGMA₂-co-OEGMA₅) (75:25) (15% de injerto).