

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍMEROS Y
MATERIALES

SISTEMAS DE HIDROGELES DE ESTÍMULO-RESPUESTA BASADOS EN
POLIVINIL ALCOHOL, POLI(VINIL METIL ÉTER-*alt*-ÁCIDO MALEICO),
POLI(VINIL METIL ÉTER) Y NANOTUBOS DE CARBONO PARA LA
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS.

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el grado de:

DOCTOR EN CIENCIA DE MATERIALES

Presenta:

M.C. Karla Fabiola García Verdugo

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

APROBACIÓN DE TESIS

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis doctoral de Karla Fabiola García Verdugo, han dictaminado que el trabajo cumple satisfactoriamente como requisito parcial para obtener el grado de Doctor en Ciencia de Materiales otorgado por la Universidad de Sonora.



Dra. Teresa del Castillo-Castro
Presidente



Dra. Dora Evelia Rodríguez Félix
Secretaria



Dr. Jesús Manuel Quiroz Castillo
Sinodal



Dra. Judith Celina Tánori Córdova
Sinodal



Dr. Francisco Rodríguez Félix
Sinodal



Dr. Antonio Serguei Ledezma Pérez
Sinodal Externo

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual de la Universidad de Sonora y del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del director de tesis, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director de la Tesis.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al DIPM, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Castro', with a stylized flourish at the end.

Dra. Teresa del Castillo Castro

Jefe del Departamento

DEDICATORIA

*A mi esposo Jorge,
por su apoyo, comprensión y paciencia.*

*A mi madre Raquel,
por su apoyo incondicional y su amor.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora y al Departamento de Investigación en polímeros y materiales, por el uso de sus instalaciones y formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por los fondos del proyecto A1-S26204 Convocatoria Ciencia Básica 2017-2018 y la beca otorgada para la realización de este trabajo de tesis.

A mi directora de tesis la Dra. Teresa del Castillo Castro, por darme la oportunidad de trabajar con ella, por el apoyo otorgado para llegar a cumplir mis metas, por compartir su conocimiento, por su gran paciencia y siempre impulsarme a ser mejor.

A mi comité de tutorial, Dra. Dora Rodríguez, Dr. Jesús Quiroz, Dra. Judith Tanori, Dr. Francisco Rodríguez y Dr. Antonio Ledezma, por sus consejos y observaciones que ayudaron a mejorar el proyecto de tesis y mi formación académica.

A la Dra. Lerma Chan, la Dra. Sarai Rochin, Dra. Silvia Burruel, Dr. Refugio Pérez, Dr. Ramón Moreno, Dra. Irela Santos, por su tiempo, conocimiento y ayuda que me otorgaron para la caracterización de los materiales realizados.

A mis compañeras de laboratorio, Dra. Vianey Quevedo, Adilene Grijalva, Andya Ramírez, Brianda Salazar, Ana Torres, y Gabriela Herrera, por su ayuda, consejos y hacer más liviano el trabajo en el laboratorio.

A mi familia, Jorge, mi mamá, mis hermanos Yedid y Raúl, mis suegros Armando y Carmen, tíos y primos que siempre están apoyando en cada meta que me propongo, gracias por tantos viajes, fiestas y reuniones que ayudan a equilibrar la diversión y trabajo.

A mis amigos, Gisela Akiyama, Diana, Betty, Luis, Moises, Kareen, Illiana, Denisse, Iriqui, Gemma, por la convivencia, consejos y escucharme en mis momentos difíciles.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABLAS.....	VII
LISTA DE FIGURAS DE ANEXOS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
CAPÍTULO I Sistema de hidrogeles sensibles a la temperatura y pH	7
1. ANTECEDENTES	8
1.1 Hidrogeles	8
1.1.1 Generalidades.....	8
1.1.2 Propiedades de los Hidrogeles	9
1.1.2.1 Hinchamiento	9
1.1.2.2 Grado de entrecruzamiento y porosidad	10
1.1.2.3 Propiedades mecánicas.....	11
1.1.3 Síntesis de hidrogeles	11
1.1.3.1 Entrecruzamiento Químico	12
1.1.3.2 Entrecruzamiento Físico	12
1.1.3.3 Redes Semi-Interpenetradas.....	12
1.1.3.4 Otras alternativas	12
1.2 Sistemas de liberación de fármacos a partir de hidrogeles sensibles a estímulos ...	13
1.2.1 Hidrogeles termosensibles	13
1.2.1.1 Temperatura crítica inferior de solución (LCST)	15
1.2.1.2 Temperatura crítica superior de solución (UCST).....	17
1.2.2 Hidrogeles sensibles a pH.....	19
2. METODOLOGÍA.....	20
2.1 Materiales.....	20
2.2 Síntesis de hidrogeles binarios PVA/COP	20
2.3 Síntesis de hidrogeles ternarios PVA/COP/PVME	20
2.4 Caracterización	21

2.4.1 Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)	21
2.4.2 Análisis Termogravimétrico (TGA).....	21
2.4.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	21
2.4.4 Cinéticas de hinchamiento	21
2.4.5 Microscopía electrónica de barrido (SEM)	22
2.4.6 Análisis reológicos.....	22
2.5 Estudio del cargado y liberación <i>in vitro</i> del fármaco 5-FU	22
2.7 Análisis Estadístico	23
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
3.1 Síntesis de hidrogeles PVA/COP y PVA/COP/PVME	24
3.2 Caracterización	25
3.2.1 FTIR.....	25
3.2.2 TGA	27
3.2.3 DSC	28
3.2.4 Cinéticas de Hinchamiento	30
3.2.4 Análisis SEM	32
3.2.5 Reología	33
3.3 Liberación <i>in vitro</i> del fármaco 5-FU.....	33
CAPÍTULO II Sistema de liberación de fármacos por efecto fototérmico.....	37
1. ANTECEDENTES	38
1.1 Hidrogeles nanocompuestos sensibles a la luz NIR	38
1.1.1 Poli(vinil alcohol) (PVA).....	38
1.1.2 Nanotubos de Carbono	40
1.2 Efecto Fototérmico.....	44
1.2.1 Generalidades	44
1.2.2 Conversión fototérmica	45
2. METODOLOGÍA.....	47
2.1 Materiales.....	47
2.2 Síntesis de hidrogeles nanocompuestos PVA/COP/PVME/MNTC-f0.2% (H-MNTC-f).	47
2.3 Caracterización	47
2.3.1 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)	47
2.3.2 Análisis Termogravimétrico (TGA).....	48
2.3.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	48

2.3.4 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	48
2.3.5 Propiedades Mecánicas.....	48
2.3.6 Cinéticas de hinchamiento.....	48
2.3.7 Análisis Estadístico	49
2.4 Estudio del Efecto Fototérmico.....	49
2.5 Estudios de liberación <i>in vitro</i> de los fármacos 5-FU e ibuprofeno del sistema nanocompuesto H-MNTC-f con y sin estímulo óptico.....	49
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
3.1 Caracterización.....	52
3.1.1 FTIR.....	52
3.1.2 TGA	54
3.1.3 DSC	56
3.1.4 SEM.....	57
3.1.5 Propiedades Mecánicas.....	58
3.1.6 Cinéticas de hinchamiento.....	60
3.2 Estudio del efecto fototérmico.....	61
3.3 Estudio de liberación <i>in vitro</i> de los fármacos 5-FU e ibuprofeno.	62
CONCLUSIONES.....	64
PERSPECTIVAS FUTURAS.....	66
REFERENCIAS	67
ANEXOS.....	78
ANEXOS II.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los hidrogeles [1].....	9
Figura 2. Representación del proceso de hinchamiento en una red polimérica [2].....	10
Figura 3. Representación esquemática de los diferentes estímulos empleados en los hidrogeles estímulo-respuesta [3].....	14
Figura 4. Representación esquemática del diagrama de fase para la temperatura de solución crítica de polímero (a) Comportamiento de la temperatura crítica inferior de solución (LCST), (b) Comportamiento de la temperatura crítica superior de solución (UCST) [4].....	15
Figura 5. Representación esquemática del comportamiento de los hidrogeles LCST [5]...	16
Figura 6. Estructuras químicas de polímeros que presentan temperatura crítica inferior de solución (LCST) [4], [6], [7].....	17
Figura 7. Estructuras químicas de polímeros que presentan temperatura crítica superior de solución (UCST) [8], [9].....	18
Figura 8. Representación esquemática de la reticulación de los hidrogeles PVA/COP (a) y PVA/COP/PVME (b) mediante autoclave.....	24
Figura 9. Espectros FTIR de polímeros puros e hidrogeles; espectros completos de 4000 a 500 cm^{-1} (a) y detalles espectrales de 2000 a 1500 cm^{-1} (b).....	26
Figura 10. Termogramas de TGA (a) y de la primera derivada (b) de polímeros PVA, COP y PVME, y de los hidrogeles PVA/COP y PVA/COP/PVME.....	28
Figura 11. Mediciones DSC de soluciones del polímero PVME (a) y el hidrogel PVA/COP/PVME (b) en agua Milli Q, buffer PBS (pH 7.4) y buffer citrato (pH3)....	29
Figura 12. Cinéticas de hinchamiento de muestras de PVA/COP (ay b) y PVA/COP/PVME (c y d) en soluciones buffer PBS (pH 7.4), buffer citrato (pH3) y HCl 0.1 M (pH1.2), a 25 y 37 °C.....	31
Figura13. Imágenes SEM de hidrogeles liofilizados de PVA/COP (a y b) y PVA/COP/PVME (c y d). Ampliación 500x (a y c) y 2500 x (b y d).....	32

Figura 14. Propiedades reológicas de hidrogeles de PVA/COP y PVA/COP/PVME durante barrido de frecuencia (a) y en función de la temperatura (b).....	33
Figura 15. Cinética de liberación del fármaco 5-FU a partir de los hidrogeles PVA/COP (a) y PVA/COP/PVME (b) en soluciones buffer PBS (pH 7.4), buffer citrato (pH3) y HCl 0.1M (pH1.2) a 37 °C y curvas ajustadas por el modelo de Korsmeyer-Peppas: $M_t/M_\infty = Kt^n$	35
Figura 16. Hidrólisis del poli(vinil alcohol).....	39
Figura 17. Representación esquemática de nanotubos de carbono de pared simple (NTC) y nanotubo de carbono multipared (MNTC) [10].....	40
Figura 18. Representación esquemática del método descarga de arco eléctrico [10].....	42
Figura 19. Esquema de un reactor CVD [11].....	43
Figura 20. Diagrama ilustrativo del método vaporización por láser [10].....	44
Figura 21. Hidrogeles sintetizados por entrecruzamiento físico congelamiento/descongelamiento. PVA/COP/PVME (hidrogel claro) y H-MNTC-f (hidrogel oscuro).....	52
Figura 22. Espectros FTIR de hidrogeles y nanomateriales; PVA/COP/PVME (a), H-MNTC-f (b), MNTC-f (c) y MNTC prístinos.....	53
Figura 23. Termogramas TGA y de la primera derivada de polímeros PVA, COP y PVME (a y c) y de los hidrogeles PVA/COP/PVME, H-MNTC-f y MNTC-f (b y d).....	55
Figura 24. Curvas DSC de PVA e hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f.....	57
Figura 25. Micrografías SEM de hidrogeles PVACOPPVME (a, b y c) y H-MNTC-f (d, e y f). Ampliación 500x (a y d), 2000x (b y e) y 3500x (c y f).....	58
Figura 26. Imagen representativa de curvas de esfuerzo-deformación (a) y módulo de Young (b) de hidrogeles PVA/COP/PVME e hidrogeles nanocompuestos (H-MNTC-f). Evaluación del comportamiento mecánico a compresión (10%). Los datos se muestran como media \pm desviación estándar (n=3).....	59

Figura 27. Imagen representativa de esfuerzo-deformación de hidrogeles PVA/COP/PVME (a y b) e hidrogeles nanocompuestos (H-MNTC-f) (c y d).....	59
Figura 28. Cinéticas de hinchamiento de hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f en solución PBS (pH 7.4) a 25 °C (a) y 37 °C (b).....	60
Figura 29. Estudio del efecto fototérmico (808 nm, 1 Wcm ⁻²) de los hidrogeles nanocompuestos con hinchamiento previo en solución buffer PBS (pH 7.4) a 37°C por 4 h. Los datos se muestran como media ± desviación estándar (n=3) (a). Imágenes termográficas representativas del hidrogel PVA/COP/PVME (b) e hidrogel H-MNTC-f (c).....	61
Figura 30. Cinéticas de liberación de los fármacos 5-FU (a y b) e ibuprofeno (c y d) a partir de los hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f con y sin estímulo NIR, en solución buffer PBS pH(7.4) a 37°C.....	63

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. LCST de polímeros termosensibles.....	16
Tabla 2. Datos de degradación térmica de polímeros puros e hidrogeles en diferentes rangos de temperatura.....	28
Tabla 3. Parámetros de ajuste para perfiles de liberación del fármaco 5-FU desde los sistemas de hidrogel sintetizados por autoclave.....	36
Tabla 4. Datos de degradación térmica de polímeros puros, hidrogeles ternarios, hidrogeles nanocompuestos y MNTC-f en diferentes rangos de temperatura.....	55
Tabla 5. Porcentaje de hinchamiento de los sistemas de hidrogeles físicos a diferente temperatura.....	60

LISTA DE FIGURAS DE ANEXOS

Figura anexos 1. Imágenes representativas de la estandarización del estudio del efecto fototérmico para hidrogeles H-MNTC-f.....	78
Figura anexos 2. Estudio del efecto fototérmico (808 nm, 1 Wcm ²) de los hidrogeles nanocompuestos desde el estado relajado. Los datos se muestran como media ± desviación estándar (n=3).....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

β -CD	β -ciclodextrina
CNF	Nanofibrillas de celulosa
COP	Poli(vinil metil éter- <i>alt</i> -ácido maleico)
CS	Quitosano
CVD	Deposición química en fase vapor
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
FTIR	Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier
LCST	Temperatura crítica inferior de solución
MNTC	Nanotubos de carbono de multipared
MNTC-f	Nanotubos de carbono de multipared funcionalizados
NIR	Infrarrojo cercano
NTC	Nanotubos de carbono
PAA	Poli(ácido acrílico)
PAAm	Poliacrilamida
PDEAM	Poli(N,N-dietil acrilamida)
PEG	Poli(etilenglicol)
PHEMA	Poli-2-hidroxietilmetacrilato
PLGA	Poli(ácido láctico-co-glicólico)
PNAGA	Poli(N-acriloil glicinamida)
PNIPAAm	Poli(N-isopropil acrilamida)
PNVCa	Poli(N-vinil caprolactama)
PPG	Poli(propilenglicol)
PVA	Poli(vinil alcohol)
PVME	Poli(vinil metil éter)
PVME-MA	Poli(vinil metil éter- <i>alt</i> -anhídrido maleico)
SDS	Dodecil sulfato de sodio
SEM	Microscopía electrónica de barrido
s-IPN	Red semi-interpenetrada
TGA	Análisis termogravimétrico
UCST	Temperatura crítica superior de solución
5-FU	5-Fluorouracilo

RESUMEN

La utilización de sistemas de hidrogeles que responden a estímulos, como vehículos para la liberación controlada de fármacos es una línea de investigación que ha sido de interés dentro del campo biomédico, debido a la estructura y propiedades fisicoquímicas que presentan. El desarrollo de estos sistemas multifuncionales comprende la síntesis de matrices altamente porosas a partir de polímeros con grupos funcionales que pueden unirse entre sí y a su vez, su desempeño como materiales sensibles a estímulos como pH y temperatura. Además, es posible adicionar nanoestructuras para potenciar las propiedades mecánicas, eléctricas, ópticas, entre otras.

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de hidrogeles compuestos basados en poli(vinil alcohol) (PVA), poli(vinil metil éter-*alt*-ácido maleico) (COP), poli(vinil metil éter) (PVME) y nanotubos de carbono de pared múltiple funcionalizados (MNTC-f) como sistemas con respuesta a estímulos para la liberación controlada de fármacos. Los hidrogeles fueron fabricados mediante métodos de síntesis libres de solventes, reticulantes o entrecruzantes tóxicos, lo que ofrece una ventaja para aplicaciones biomédicas.

Se desarrolló una red semi-interpenetrada (s-IPN) basada en el atrapamiento de cadenas lineales del polímero termosensible PVME dentro de una estructura reticulada de PVA y COP mediante un proceso de autoclave. La s-IPN mostró un comportamiento dual de sensibilidad al pH y temperatura atribuido a los grupos laterales ionizables del COP y al comportamiento LCST del PVME, respectivamente. Esto, permitió llevar a cabo una liberación sostenida del fármaco 5-FU hasta 5 h a 37 °C, en diferentes condiciones de pH.

Adicionalmente, se preparó un sistema de hidrogel nanocompuesto basado principalmente en el entrecruzamiento físico del PVA con la combinación de COP, PVME y MNTC-f, mediante el proceso de congelamiento/descongelamiento. Este sistema presenta propiedades fisicoquímicas favorables permitiendo la eficiencia de liberación de 5-FU e ibuprofeno por efecto fototérmico con radiación en el infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés).

Los sistemas de hidrogeles estímulo-respuesta estudiados en este trabajo, presentan propiedades fisicoquímicas con ventajas para una variedad de aplicaciones farmacéuticas y biomédicas, en particular, para la liberación controlada de fármacos.

ABSTRACT

The use of stimuli-response hydrogel systems as a vehicle for controlled drug delivery is a research line that has been of interest to the biomedical field, due to the structure and physicochemical properties that hydrogels exhibit. The development of these multifunctional systems involves the synthesis of highly porous polymer matrix with functional groups that can interconnect with each other, and at the same time, the study of their sensitive response to different stimuli like pH and temperature. Additionally, it is possible to add nanostructures to polymer networks to improve their mechanical, electrical, and optical properties, among others.

This work dealt with the synthesis and characterization of composite hydrogels based on poly(vinyl alcohol) (PVA), poly(vinyl methyl ether-*alt*-maleic acid) (COP), poly(vinyl methyl ether) (PVME), and functionalized multiwalled carbon nanotubes (MNTC-f) as stimuli-responsive systems intended to controlled drug release applications. The hydrogels were prepared by solvent-free methods without toxic crosslinkers, offering some advantages to biomedical applications.

A semi-interpenetrating network (s-IPN) based on the entrapment of a thermosensitive polymer, PVME within a crosslinked 3D structure of PVA and COP was developed by an autoclaving process. The s-IPN exhibited a dual sensitive behavior to pH and temperature conditions attributed to ionizable side groups of COP and LCST behavior of PVME, respectively. Its physicochemical properties allowed the sustained delivery of 5-fluorouracil (5-FU) from material up to 5 h at 37 °C in different pH conditions.

Additionally, a nanocomposite hydrogel mainly based on PVA physical crosslinking, with the incorporation of COP, PVME, and MNTC-f, was developed by freezing-thawing process. This system exhibited suitable physicochemical properties for the controlled release of 5-FU and ibuprofen by a photothermal effect with NIR radiation.

The stimuli-responsive hydrogel systems prepared in this work showed attractive physicochemical properties for several pharmaceutical and biomedical applications, in particular, in controlled drug delivery uses.

INTRODUCCIÓN

Los métodos tradicionales de administración de fármacos tienen por objetivo cubrir las necesidades terapéuticas en el sitio objetivo del cuerpo y mantener la concentración del fármaco durante un período de tiempo deseado. Sin embargo, con frecuencia requieren grandes cantidades o administraciones continuas para que sean terapéuticamente eficaces y esto provoca dificultades en la dosificación adecuada. La biodistribución no deseada, inespecífica y toxicidad dependiente de la dosis, conducen a una resistencia al fármaco y recaída de los síntomas.[12]

Una de las alternativas que se ha desarrollado para mejorar los tratamientos clínicos es el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos mediante hidrogeles que responden a estímulos externos, también llamados "hidrogeles inteligentes". Estos materiales, están formados en su mayoría por polímeros que responden a diversos estímulos como pH, luz, temperatura, exposición a enzimas, campos magnéticos o eléctricos y calor, entre otros.[7], [13]–[15]. Estos sistemas inteligentes de administración de fármacos han demostrado beneficios notables en la entrega de moléculas bioactivas en sitios específicos o diana, mejorando la biodisponibilidad del fármaco y disminuyendo de efectos adversos.[16] En este contexto, se han desarrollado plataformas multifuncionales que combinan diferentes comportamientos de respuesta para aumentar las opciones de tratamiento en los ensayos clínicos.

Dentro de estos sistemas poliméricos estímulo-respuesta, los hidrogeles termosensibles han sido los más estudiados. Estos tipos de hidrogeles suelen estar formados por polímeros que muestran un comportamiento de temperatura crítica inferior de solución (LCST) o temperatura crítica superior de solución (UCST). Un cambio de temperatura puede modificar el equilibrio hidrofílico/hidrofóbico de las cadenas poliméricas hidratadas, induciendo así una transición de fase del sistema polimérico.[17] Este fenómeno produce cambios de volumen en el sistema de hidrogel, debido a la modificación en sus capacidades de hinchamiento. Este efecto puede ser utilizado para favorecer o alternativamente, prolongar la liberación de una molécula bioactiva contenida en el hidrogel. Uno de los polímeros estudiados dentro de los polímeros termosensibles es el poli(vinil metil éter) (PVME), el cual presenta una LCST alrededor de 37 °C, lo que lo hace atractivo para aplicaciones biomédicas.[18] Varios estudios han mostrado la transición térmica de hidrogeles basados en este polímero, además se han desarrollado materiales

multifuncionales para ser activados térmicamente.[19]–[21] Sin embargo, son pocos los estudios que han explorado la incorporación del PVME en sistemas multicomponente y su evaluación en aplicaciones de liberación controlada de fármacos.

Los hidrogeles que responden al pH también son una categoría importante dentro de la familia de polímeros sensibles a estímulos. Estos sistemas de polímeros contienen grupos funcionales ionizables que inducen una condición neutra o iónica específica del hidrogel según los valores relativos de la constante de disociación ácida (pK_a) y el pH de la solución circundante. La repulsión electrostática en un hidrogel cargado promueve la absorción de agua; por el contrario, los materiales neutros absorben menos solución por lo que muestran un bajo nivel de hinchamiento. El poli(vinil metil éter-*alt*-anhídrido maleico) (PVME-MA) es un copolímero sintético que se ha propuesto dentro de los sistemas sensibles al pH para aplicaciones biomédicas. Este copolímero en su forma hidrolizada, contiene grupos laterales carboxilo adyacentes que pueden ser desprotonados individualmente o no, dependiendo del pH.[22]

Por otro lado, se han estudiado sistemas de hidrogeles combinados con ciertos nanomateriales que pueden absorber energía térmica transmitida por radiación en el infrarrojo cercano (NIR). Estos nanomateriales o agentes fototérmicos tienen la capacidad de convertir la luz infrarroja en calor. [14], [23] Con esto se puede mantener un control externo sobre las propiedades del sistema de hidrogel mediante el efecto fototérmico. Algunos estudios han explorado la incorporación de nanotubos de carbono (NTC) dentro de sistemas de hidrogeles termosensibles.[14] Los NTC absorben en la región del infrarrojo cercano y, presentan una eficiencia de conversión fototérmica y una conductividad térmica alta.[24] Por lo tanto, la combinación adecuada de estas nanoestructuras carbonáceas con polímeros termosensibles puede llevar al desarrollo de nuevas estrategias para lograr una administración de fármacos de forma controlada.

Tal como se ha mencionado, los hidrogeles han sido de interés en las aplicaciones biomédicas debido a la estructura y propiedades que estos presentan. Estos materiales se sintetizan típicamente mediante polimerización tridimensional de monómeros hidrófilos; sin embargo, este método requiere una extensa purificación del hidrogel debido a que el producto que queda sin reaccionar puede ser tóxico. En recientes años han surgido nuevas estrategias de síntesis mediante métodos simples y no tóxicos. Por ejemplo, Caló et al. utilizaron la síntesis de hidrogeles mediante autoclave para aplicaciones de curación de heridas.[25] Otra de las metodologías amigables con el medio ambiente se basa en la

formación de hidrogeles físicos mediante procesos de cristalización inducidos en ciclos de congelamiento/descongelamiento. En este último caso, el poli(vinil alcohol) (PVA) ha sido uno de los polímeros más utilizados debido a su tendencia a formar estructuras cristalinas. Además, el PVA ha demostrado ser viable para mezclarlo con diferentes polímeros, tanto sintéticos como naturales, por sus propiedades de solubilidad en agua y biocompatibilidad.[26]

El diseño y desarrollo de plataformas multifuncionales enfocadas a su uso en el campo biomédico, a partir de la combinación de diferentes materiales mediante métodos de preparación que eviten la incorporación de especies tóxicas, continúa siendo un reto para la comunidad científica y en particular, en el área de la Ciencia de los Materiales.

En este trabajo, se sintetizaron sistemas de hidrogeles multifuncionales con diferentes comportamientos estímulo-respuesta. En la primera sección (Capítulo I) se presenta el desarrollo de un sistema de red polimérica semi-interpenetrada (s-IPN) basado en el atrapamiento de cadenas lineales de PVME dentro de una estructura reticulada de PVA y poli(vinil metil éter-*alt*-ácido maleico) (COP) mediante un proceso de autoclave. Además, se estudió el cargado y liberación *in vitro* del fármaco 5-fluorouracilo a diferente pH y temperatura.

En la segunda sección (Capítulo II) se presenta la preparación y caracterización de un hidrogel nanocompuesto basado en la combinación de los polímeros PVA, COP y PVME con la adición de nanotubos de carbono de multipared (MNTC) funcionalizados. La preparación de este sistema se llevó a cabo mediante procesos de congelamiento-descongelamiento y se evaluó su potencialidad para la liberación controlada de fármacos por efecto fototérmico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Diseñar, sintetizar y caracterizar fisicoquímicamente sistemas de hidrogeles sensibles a estímulos a partir de PVA, COP, PVME y nanotubos de carbono de pared múltiple funcionalizados (MNTC-f) mediante métodos de química verde y evaluar su comportamiento en la liberación controlada de moléculas bioactivas.

Objetivos específicos

1. Sintetizar hidrogeles binarios PVA/COP y ternarios PVA/COP/PVME mediante el proceso de autoclave.
2. Caracterizar las propiedades fisicoquímicas de los materiales mediante espectroscopía de infrarrojo, termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido, la obtención de cinéticas de hinchamiento a diferente temperatura y pH, microscopía electrónica de barrido y análisis reológicos.
3. Estudiar el cargado y liberación *in vitro* de 5-fluorouracilo desde los hidrogeles compuestos.
4. Sintetizar hidrogeles nanocompuestos de PVA/COP/PVME/MNTC-f_{0.2%} mediante el proceso de congelamiento/descongelamiento.
5. Caracterizar las propiedades fisicoquímicas de los materiales mediante espectroscopía de infrarrojo, termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido, microscopía electrónica de barrido, ensayos mecánicos, y cinéticas de hinchamiento.
6. Estudiar el efecto fototérmico en los hidrogeles PVA/COP/PVME/MNTC-f_{0.2%}.
7. Estudiar el cargado y liberación *in vitro* de diferentes fármacos desde los hidrogeles nanocompuestos con y sin estímulos ópticos.

CAPÍTULO I

Sistema de hidrogeles sensibles a la temperatura y pH

1. ANTECEDENTES

1.1 Hidrogeles

El desarrollo de hidrogeles ha transformado el estudio de los materiales dentro del campo biomédico. Al principio, los hidrogeles se desarrollaron para aplicaciones como ingeniería de tejidos y lentes de contacto; en la actualidad se usan como sistemas para liberación controlada de fármacos, apósitos para heridas, prótesis, entre otros usos.[27], [28]

Wichterle y Lim fueron los primeros en describir un hidrogel como un material biocompatible.[29] Este material basado en poli-2-hidroxietilmetacrilato (PHEMA) que fue utilizado para desarrollar lentes de contacto, se le agregaron monómeros de éster de alquilpolisiloxano (SiHy) y β -ciclodextrina (β -CD) para mejorar la flexibilidad y humectabilidad del material.[29], [30] Tiempo después, se publicaron patentes y artículos académicos sobre posibles aplicaciones de los hidrogeles en la administración de fármacos, atrayendo gran interés debido a las propiedades fisicoquímicas que éstos presentan. Como ejemplo está el inserto vaginal Cervidil, el cual está cargado de dinoprostona utilizado para inducir el trabajo de parto.[31] También, se ha publicado la combinación de un hidrogel sensible a pH formado por poli(hidroxietilmetacrilato-co-ácido metacrílico) en un catéter. El hidrogel se ve afectado por el microambiente dentro del dispositivo por efecto del pH y desencadena la liberación del ingrediente activo.[27]

1.1.1 Generalidades

Los hidrogeles son cadenas de polímeros interconectadas de forma tridimensional con gran capacidad de absorción de agua o fluido biológico, poseen características de biocompatibilidad y propiedades físicas que los hacen similares a los tejidos vivos.[32] Estas redes poliméricas pueden estar formados de polímeros naturales o sintéticos, así como una combinación de ambos. Esto hace que los hidrogeles tengan diversas funcionalidades y diseños para adaptarse a una variedad de aplicaciones biomédicas mediante la modificación de la composición química, configuración y biodegradabilidad, entre otras características fisicoquímicas.[33]

Los hidrogeles se clasifican de diferente manera de acuerdo con su origen, método de preparación, propiedades físicas, carga iónica, entre otras categorías. En la figura 1 se presenta un esquema general de la clasificación de los hidrogeles.

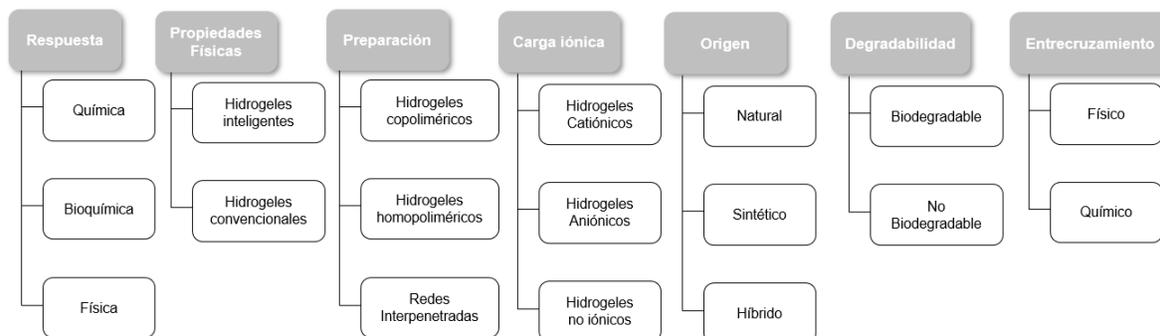


Figura 1. Clasificación de los hidrogeles[1]

1.1.2 Propiedades de los Hidrogeles

Los hidrogeles presentan diferentes propiedades por la presencia de grupos funcionales unidos a las cadenas poliméricas como: $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$, $-CONH_2$, $-CONH$, $-SO_3H$, que son capaces de ionizarse en presencia de agua o soluciones tampón y aportan hidrofiliidad a la red. Estos grupos modifican el hinchamiento, las características de superficie y propiedades mecánicas de los hidrogeles, que pueden modularse mediante procesos físicos o químicos. Estas propiedades son importantes para el desarrollo diversas aplicaciones biomédicas.[5]

1.1.2.1 Hinchamiento

Los enlaces que interconectan las cadenas poliméricas en los hidrogeles proporcionan la estructura de red característica de los mismos. Este parámetro es importante para controlar el hinchamiento de estos materiales en las soluciones fisiológicas.

El proceso de hinchamiento comienza con la interacción entre el agua (líquido) y las moléculas de la red polimérica, llamada fuerza de interacción polímero-agua. Esta fuerza debilita la interacción intermolecular entre las cadenas de polímero y permite que el agua penetre en la red del hidrogel. Las moléculas de agua solvatarán a los grupos hidrofílicos polares a través de la hidratación, dejando a los grupos hidrófobos expuestos que posteriormente interactúan con las moléculas de agua generando el agua secundaria

ligada. Por último, el agua que ingresa al hidrogel y llena el espacio libre entre las cadenas de polímero dentro de la red es denominada agua libre.[34]

Durante el hinchamiento, las cadenas de polímero se extienden gradualmente evitando la desintegración de la matriz debido a las interacciones físicas y/o químicas que existen entre las cadenas. Esta extensión entre las cadenas hacia el espacio tridimensional de la red produce una fuerza opuesta al hinchamiento llamada fuerza elástica (Figura 2). La fuerza de interacción polímero-agua y la fuerza elástica compiten entre sí hasta llegar al equilibrio. [2]

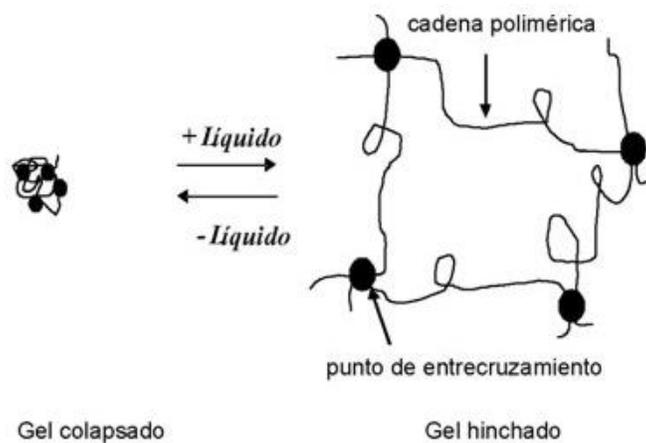


Figura 2. Representación del proceso de hinchamiento en una red polimérica. [2]

1.1.2.2 Grado de entrecruzamiento y porosidad

El grado de entrecruzamiento es otra de las propiedades importantes en los hidrogeles debido a su influencia en la estructura y la capacidad de hinchamiento. Se ha establecido que cuanto mayor es el grado de reticulación, el hidrogel tiene una estructura más compacta, es menos flexible y tiene menor capacidad de hinchamiento.[35] El grado de entrecruzamiento también está relacionado con el tamaño de poro del hidrogel, una mayor reticulación puede provocar una disminución de la porosidad del material.

La porosidad en los hidrogeles facilita el intercambio de masa durante el hinchamiento, es decir, actúa como una barrera selectiva en la permeabilidad de sustancias, moléculas y/o iones.[35] Esta propiedad es importante dentro de la liberación de fármacos ya que al modificar la porosidad mediante cambios en la concentración de los

reticulantes, el peso molecular del polímero o el tipo de polímero (hidrofílico o hidrofóbico), se puede controlar la difusión de la molécula bioactiva.[1]

1.1.2.3 Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles juegan un papel importante dentro de las aplicaciones biomédicas; por ejemplo, la flexibilidad y elasticidad son propiedades determinantes en la regeneración de tejidos. En la administración de fármacos, los hidrogeles se presentan en diferentes geometrías de acuerdo con la aplicación fisiológica (tanto externa como interna). Un dispositivo diseñado para liberación controlada de fármacos debe mantener su integridad hasta que libere la molécula bioactiva (sin dañar otros órganos).

Una manera de modificar las propiedades mecánicas de los hidrogeles es modular el grado de reticulación. Aumentar el grado de reticulación del sistema dará como resultado un gel de mayor resistencia mecánica. Sin embargo, un mayor grado de reticulación crea una estructura más rígida y, por tanto, más frágil. De acuerdo a lo anterior, se debe buscar un grado óptimo de reticulación para lograr un balance en las propiedades mecánicas del hidrogel según su uso.[36]

1.1.3 Síntesis de hidrogeles

Las redes de hidrogel pueden ser reticuladas bajo diferentes mecanismos, de acuerdo con el sistema que se quiera desarrollar para una aplicación en específico. Según la aplicación, se requieren ciertos tipos de polímeros con grupos funcionales determinados o en algunos casos, la incorporación a la red de ciertos materiales como nanomateriales, enzimas, proteínas, entre otros; que aporten propiedades de sensibilidad a estímulos, biocompatibilidad y/o resistencia mecánica.

Existen dos mecanismos principales mediante los cuales las cadenas poliméricas interaccionan para formar al hidrogel. Químicamente se generan enlaces covalentes entre cadenas de polímeros que dan como resultado uniones permanentes. Por otra parte, los hidrogeles se pueden reticular físicamente mediante interacciones supramoleculares (no covalentes) formando redes reversibles.[33]

1.1.3.1 Entrecruzamiento Químico

En ausencia de puntos de reticulación, las cadenas poliméricas lineales hidrofílicas se disuelven en agua, proceso favorecido termodinámicamente. Sin embargo, en presencia de puntos de reticulación, la solubilidad se ve contrarrestada por la fuerza de retracción elástica que producen los puntos de reticulación en la red. Cuando estas fuerzas se vuelven iguales, el hinchamiento alcanza un equilibrio.

Una de las vías más comunes para formar hidrogeles por entrecruzamiento químico consiste en adicionar un agente de reticulación de bajo peso molecular y con grupos lábiles adecuados, al polímero en solución. Otros mecanismos incluyen la reticulación por condensación, por reacciones de adición, por irradiación de alta energía y usando enzimas.

1.1.3.2 Entrecruzamiento Físico

El proceso físico de reticulación de los hidrogeles se logra a través de la asociación de las cadenas por efecto hidrofóbico, fenómenos de cristalización, u otros tipos de interacciones supramoleculares intercadena como la formación de enlaces por puentes de hidrógeno.

1.1.3.3 Redes Semi-Interpenetradas

Una red semi-interpenetrada (s-IPN) se sintetiza cuando un polímero lineal penetra en otra red reticulada sin enlaces químicos entre estos. Este tipo de red puede preservar de manera más efectiva las tasas de respuesta al pH o temperatura, debido a la ausencia de una red elástica interpenetrante restrictiva, a la vez que proporciona beneficios como tamaño de poro modificado y una liberación lenta de alguna molécula bioactiva.

1.1.3.4 Otras alternativas

Por lo general, los hidrogeles se sintetizan mediante polimerización tridimensional de monómeros hidrófilos; sin embargo, este método requiere una extensa purificación del hidrogel debido a que el producto que queda sin reaccionar resulta tóxico. En el caso de la síntesis de hidrogeles para uso biomédico se han mostrado numerosos enfoques que podrían usarse para mejorar o evitar el proceso de purificación. Una posibilidad es la selección de monómeros no tóxicos y también llevar a cabo la síntesis mediante reticulación de polímeros solubles en agua listos para usar, por ejemplo, poli(ácido acrílico), poli(vinil

alcohol), poli(vinilpirrolidona), polietilenglicol, poliacrilamida y algunos polisacáridos. El uso de métodos fáciles, económicos y seguros como reticulación inducida por radiación con rayos gamma o microondas y tratamiento térmico por autoclave son métodos alternativos que se han llevado a cabo para evitar procesos de purificación, estos métodos permiten la formación simultánea del hidrogel y su esterilización.[27] Rosiak et al., utilizaron este tipo de procedimientos para entrecruzar polímeros naturales combinados con polímeros sintéticos para la aplicación de apósitos para heridas.[37] Khutoryansky et al, reportaron un método de síntesis mediante tratamiento térmico o irradiación con microondas, en este caso la mezcla de polímeros de PVA y PVME-MA se realizó a temperatura ambiente y el proceso de reticulación se logró mediante tratamiento térmico y bajo condiciones de autoclave o radiación de microondas.[25], [38]

1.2 Sistemas de liberación de fármacos a partir de hidrogeles sensibles a estímulos

En la actualidad, se han desarrollado investigaciones basadas en hidrogeles que responden a diversos estímulos como pH, potencial redox, enzimas, campos eléctricos, campos magnéticos, luz, calor y ultrasonido (Figura 3).[3], [39], [40] Estos sistemas de hidrogeles estímulo-respuesta, también llamados hidrogeles inteligentes, han cambiado la forma de administrar los fármacos para lograr una administración sostenida y más dirigida hacia sitios terapéuticos. Los polímeros inteligentes exhiben un cambio abrupto en sus propiedades físicas en respuesta a un estímulo que conduce a una alteración macroscópica en su estructura.[41], [42] Estas transiciones en los polímeros inteligentes pueden ser reversibles e incluyen cambios en sus interacciones con disolventes, estado físico, forma y solubilidad, entre otras. Dentro de las ventajas que presentan este tipo de sistemas se encuentran la facilidad de preparación y administración, liberación prolongada del fármaco incorporado, mantenimiento de los niveles terapéuticos farmacológicos deseados con una sola dosis, una administración localizada/específica en el sitio de interés, disminución de los efectos secundarios y una mayor estabilidad del fármaco incorporado durante la formulación.[41], [43], [44]

1.2.1 Hidrogeles termosensibles

Los sistemas termosensibles han sido de los más estudiados dentro de los sistemas de hidrogeles estímulo-respuesta (Figura 3). Estos materiales están formados de cadenas

poliméricas que exhiben cambios repentinos en su estado físico en respuesta a pequeños cambios en la temperatura.[4] Esta naturaleza termosensible de los polímeros ofrece una estrategia atractiva y prometedora para la administración controlada de fármacos, debido a que la energía térmica impulsa una transición hidrofílica/hidrofóbica del gel produciendo un cambio de volumen con expulsión de la solución interna lo que puede ser utilizado para una administración del fármaco de forma controlada, remota e instantánea.[45]–[47]

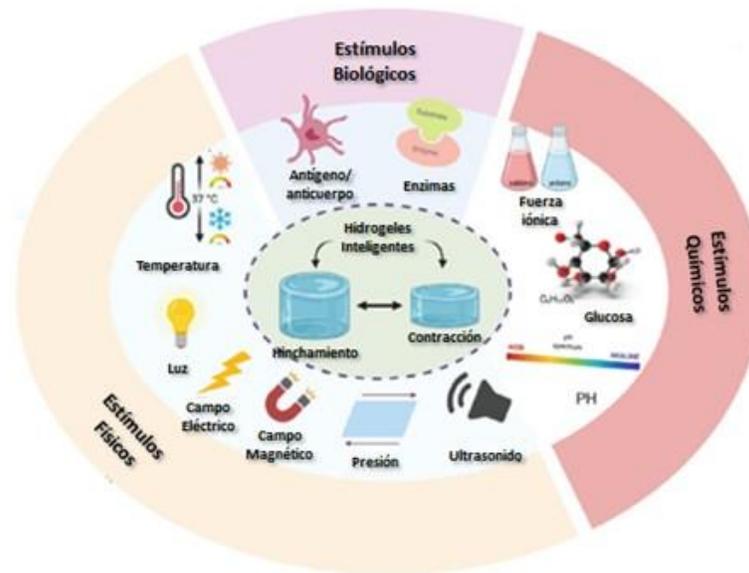


Figura 3. Representación esquemática de los diferentes estímulos empleados en los hidrogeles estímulo-respuesta.[3]

Las soluciones acuosas de estos polímeros exhiben un cambio de la distribución de sus fases en respuesta a variaciones de la temperatura con respecto a un valor crítico (Figura 4). A medida que la solución alcanza esa temperatura crítica, se produce una marcada alteración en las interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas entre las cadenas de polímero y el disolvente acuoso.[4]

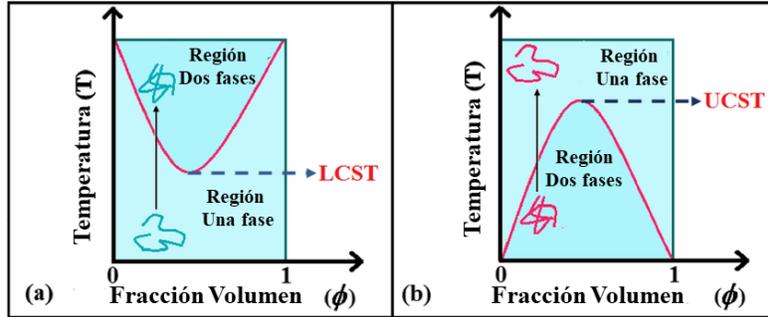


Figura 4. Representación esquemática del diagrama de fase para la temperatura de solución crítica de polímero (a) Comportamiento de la temperatura crítica inferior de solución (LCST), (b) Comportamiento de la temperatura crítica superior de solución (UCST).[4]

1.2.1.1 Temperatura crítica inferior de solución (LCST)

La LCST representa la temperatura mínima del diagrama de fase, debajo del cual el polímero permanece soluble (hidratado) en un disolvente acuoso y el sistema se vuelve bifásico al aumentar la temperatura (Figura 5).

Termodinámicamente, los polímeros tipo LCST se comportan de la siguiente manera; a temperaturas por debajo de la LCST, las moléculas de agua se dispersan alrededor del polímero estableciendo enlaces por puente de hidrógeno con los grupos hidrófilos de la estructura, lo que lleva a un pequeño cambio en la entalpía (ΔH) del sistema y una baja entropía. Por el contrario, si la temperatura aumenta, la energía asociada a la interacción polímero-agua disminuye provocando un aumento en la energía asociada a la interacción polímero-polímero, por lo tanto, el cambio de entalpía aumenta. Para mantener bajo el cambio en la energía libre de Gibbs (ΔG) y para compensar este aumento en el término de entalpía, las moléculas de agua se disocian del polímero y aumenta la entropía (ΔS). En consecuencia, el polímero se deshidrata cambiando a una estructura más hidrófoba y finalmente, se llega a la separación de fases.[7]

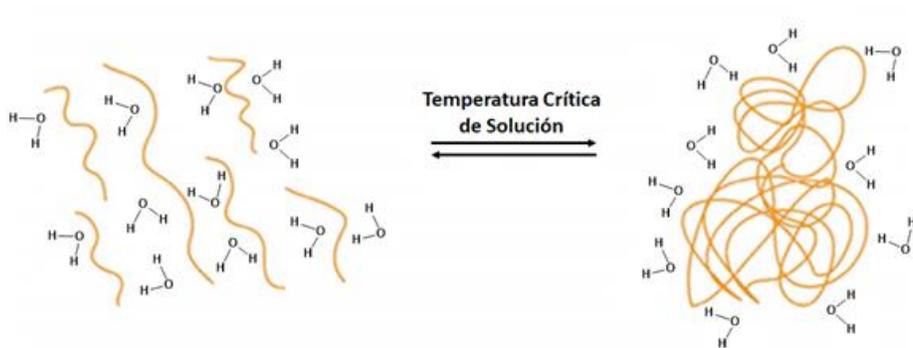


Figura 5. Representación esquemática del comportamiento de los hidrogeles LCST. [5]

Polímeros LCST

Muchos polímeros con LCST se emplean actualmente para diferentes aplicaciones biomédicas. En la Tabla 1 se presentan algunos de los polímeros termosensibles más estudiados, con sus respectivos valores de LCST.

Tabla 1. LCST de polímeros termosensibles.

Polímero	Temperatura LCST
Poli(N,N-dietil acrilamida) (PDEAM)	25-32 °C
Poli(propilenglicol) (PPG)	10-40 °C
Poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm)	32-34 °C
Poli(vinil metil éter) (PVME)	37 °C
Poli(N-vinil caprolactama) PNVCa	30-50 °C

Se han diseñado diversos hidrogeles que combinan polímeros naturales con monómeros o reticulantes sensibles a la temperatura para controlar el comportamiento de respuesta termosensible del hidrogel. En la Figura 6 se presenta la estructura química de algunos polímeros que presentan LCST. La NIPAAm es uno de los monómeros más ampliamente explorado para inducir un comportamiento termosensible en hidrogeles con fines de liberación controlada de fármacos.[33]

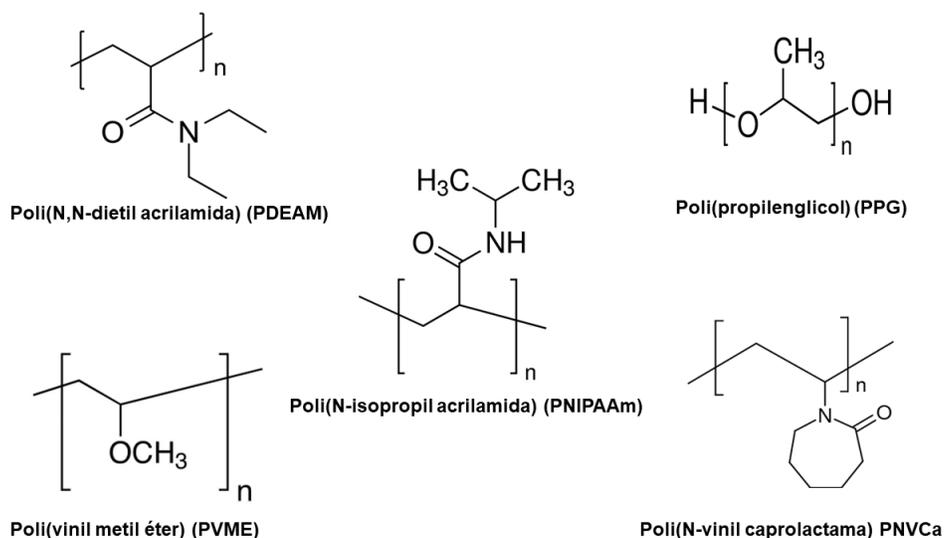


Figura 6. Estructuras químicas de polímeros que presentan temperatura crítica inferior de solución (LCST). [4], [6], [7]

El PVME es un polímero termosensible que exhibe una temperatura LCST alrededor de los 37 °C.[48] Algunos estudios han evaluado la transición térmica de los hidrogeles PVME entrecruzados bajo radiación de alta energía como son los rayos γ . [49]–[51] Por ejemplo, Kishi *et al.*, prepararon hidrogeles microporosos de PVME usando radiación γ que mostraron un cambio de volumen entre los 10 y 40 °C.[19]. En este sentido, los hidrogeles termosensibles de PVME se han utilizado para la inmovilización de enzimas y en dispositivos químico-mecánicos activados térmicamente.[20], [21] A pesar del potencial de este polímero para desarrollar materiales multifuncionales sensibles a estímulos, solo pocos estudios han explorado la incorporación del PVME en sistemas multifuncionales y su evaluación en aplicaciones de liberación de fármacos.

1.2.1.2 Temperatura crítica superior de solución (UCST)

La UCST la presentan los polímeros en solución que forman fases separadas por debajo de una temperatura específica y son una mezcla monofásica por encima de su temperatura crítica. Estos polímeros también se denominan *polímeros con sensibilidad positiva a la temperatura*.

Desde el punto de vista termodinámico, al contrario del comportamiento LCST, los polímeros UCST exhiben valores positivos de ΔH y ΔS por debajo de la temperatura de transición, los cuales se vuelven negativos a medida que aumenta la temperatura.[8]

Polímeros UCST

Se conocen pocos polímeros que exhiben comportamiento UCST en medio acuoso (Figura 7). La UCST se observa más comúnmente en solventes orgánicos o en mezclas agua/disolvente orgánico.[52] Esto debido a que a pesar de que hay formación de fuertes interacciones polímero-polímero en medio acuoso, éstas son sensibles al incremento de la temperatura.

A pesar de esto, dentro del campo biomédico también se han realizado estudios sobre el desarrollo de hidrogeles con polímeros tipo UCST. Zhang et al, en el 2017 reportaron un sistema de hidrogel basado en un copolímero tribloque de tipo ABA y compuesto de nanovarillas de oro. El P(AAm-co-AN)-*b*-PDMA-*b*-P(AAm-co-AN) representa un copolímero aleatorio de acrilamida, acrilonitrilo y poli(dimetilacrilamida) que exhibe un comportamiento UCST. El hidrogel preparado demostró una cinética de liberación de la proteína albúmina de suero bovino (FITC-BSA) activada por la luz NIR.[9]

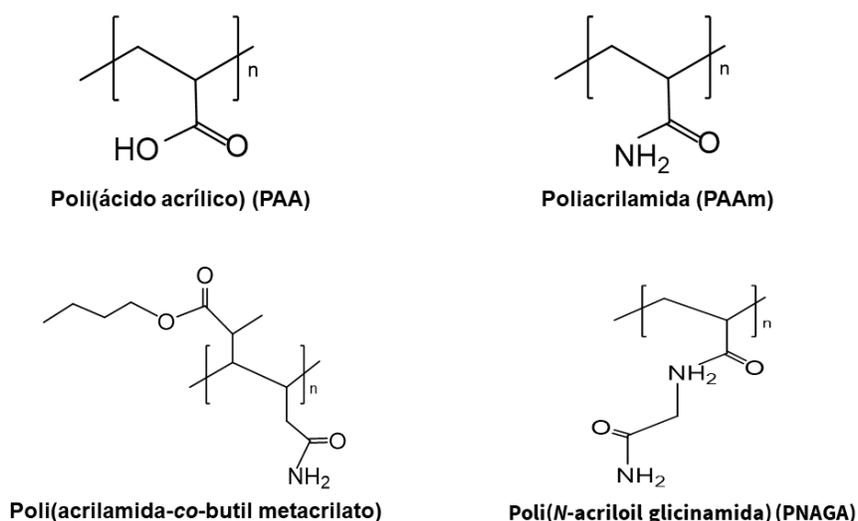


Figura 7. Estructuras químicas de polímeros que presentan temperatura crítica superior de solución (UCST).[8], [9]

1.2.2 Hidrogeles sensibles a pH

Los hidrogeles sensibles a pH están formados por cadenas de polímeros que contienen grupos laterales ionizables como $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$ y $-\text{SO}_3\text{H}$. Estos grupos dependiendo del pH en el medio circundante y valores relativos de la constante de disociación ácida (pK_a) muestran un efecto de repulsión electrostática que modifica la capacidad de hinchamiento del sistema. Las propiedades mecánicas y la turbidez también pueden modificarse mediante los cambios de pH.[33], [53]

El PVME-MA es un polímero soluble en agua, con estabilidad térmica y de gran facilidad para modificar su estructura química. En su forma hidrolizada (COP) puede formar complejos electrostáticos con policationes y cationes metálicos multivalentes.[54] Además, el grupo anhídrido puede ser usado para unir otros compuestos por medio de un enlace éster degradable. Al reaccionar el grupo anhídrido, la solubilidad en agua se mantiene a través del grupo carboxílico residual.[55] Estas propiedades hacen que el copolímero sea útil como vehículo para la liberación de moléculas bioactivas.

Entre los diversos polímeros biodegradables, el PVME-MA ha presentado gran potencial en las aplicaciones biomédicas, siendo un candidato ideal para la fabricación de formas de dosificación en partículas debido a sus propiedades bioadhesivas y mucoadhesivas.[55] Así mismo, Larrañeta et al., diseñaron dispositivos de microagujas basados en ácido hialurónico y PVME-MA para liberación de fármacos mediante un proceso de esterificación amigable con el medio ambiente, ya que no utilizaron reticulantes, ni solventes orgánicos.[56]

2. METODOLOGÍA

2.1 Materiales

- Poli(vinil alcohol) (PVA) 99% hidrolizado Mw= 85,000-124,000, Sigma Aldrich.
- Poli(vinil metil éter-*alt*-anhidrido maleico) (COP) Mw 216,000, Sigma Aldrich.
- Poli(vinil metil éter) (PVME) 50% m/v en agua, Sigma Aldrich.
- 5-Fluorouracilo (5-FU) \geq 99% (HPLC) Sigma Aldrich.

2.2 Síntesis de hidrogeles binarios PVA/COP

Las condiciones primarias para la preparación de los hidrogeles PVA/COP se establecieron con base en el trabajo previo de Caló *et al.*[25] Inicialmente, se prepararon soluciones acuosas de PVA al 7.5% (m/v) y COP al 15% (m/v). Las soluciones se mezclaron con una relación de masa de PVA a COP 33/67 en un volumen total de 10 mL. La solución resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente para después ser vertida en una placa Petri de 6 cm de diámetro. La formación del gel se llevó a cabo mediante autoclave utilizando un esterilizador eléctrico marca All American a una temperatura de 125 °C y 20 psi de presión durante 90 min.

2.3 Síntesis de hidrogeles ternarios PVA/COP/PVME

Una vez estandarizada la síntesis de los hidrogeles binarios, se prepararon redes semi-interpenetradas (s-IPN) por reacción entre grupos funcionales de PVA y COP en presencia de PVME lineal. Se mezclaron soluciones acuosas de COP al 15% (m/v) y PVME al 50 % (m/v) durante 6 h a temperatura ambiente. Luego, se añadió la cantidad adecuada de solución de PVA al 7.5% (m/v) a la solución anterior con agitación adicional durante 12 h. A continuación, la mezcla de polímeros se enfrió en un baño de hielo durante 3 h. La proporción de masa de PVA a COP en la s-IPN se mantuvo igual que en el hidrogel de PVA/COP. La relación de masa final de PVA/COP/PVME fue 30/60/10 en un volumen total de 10 mL. Los siguientes pasos de formación del hidrogel fueron similares a los descritos anteriormente.

Una vez obtenido los hidrogeles, se hicieron cortes cilíndricos de 20 mm de diámetro x 5 mm de espesor, para las caracterizaciones.

2.4 Caracterización

2.4.1 Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)

Se obtuvieron espectros de FTIR para verificar y observar la presencia de los grupos funcionales característicos de cada polímero en la matriz polimérica, así como el análisis del proceso de entrecruzamiento. Se usó el espectrofotómetro FT-IR Frontier PerkinElmer en un rango de 4000 a 400 cm^{-1} (DIPM, UNISON).

2.4.2 Análisis Termogravimétrico (TGA)

La estabilidad térmica de los hidrogeles y los cambios por efecto de entrecruzamiento se evaluaron en un analizador termogravimétrico Perkin Elmer modelo Pyris 1. Para el análisis se utilizaron aproximadamente 5 mg de muestra de hidrogel seco (liofilizado). Las muestras se sometieron a una rampa de temperatura de 30 a 800°C bajo atmósfera de nitrógeno con una velocidad de calentamiento de 10°C min^{-1} (DIPM, UNISON).

2.4.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Las temperaturas de transición de PVME dentro de la matriz polimérica PVA/COP se analizaron en un calorímetro diferencial de barrido Perkin-Elmer DSC 8500 (DIPM, UNISON) bajo atmósfera de nitrógeno. Se hincharon porciones de 5 mg de muestra de s-IPN con 20 μL de agua Milli Q y/o soluciones tampón. Las muestras se dejaron reposar durante 24 h antes de las mediciones. Los hidrogeles se calentaron de 5 a 60 °C a una velocidad de 3 °C min^{-1} . También se realizaron pruebas de control utilizando soluciones del polímero PVME en condiciones experimentales idénticas.

2.4.4 Cinéticas de hinchamiento

Se analizaron las propiedades de hinchamiento de los hidrogeles de PVA/COP y PVA/COP/PVME en soluciones a pH 1.2 (HCl 0.1 M), pH 3 (buffer citrato 0.1 M) y pH 7.4 (buffer PBS 0.2M) mediante gravimetría. Los hidrogeles recién preparados se sumergieron en las soluciones a temperatura de 25 y 37°C utilizando un baño marca Precision modelo 2870 con temperatura controlada. Las muestras se secaron con papel filtro para eliminar el exceso de solución en las superficies del hidrogel y se pesaron a diferentes tiempos. El análisis se hizo por triplicado y se reporta el valor promedio de las mediciones con una

variabilidad de una desviación estándar. El porcentaje de hinchamiento se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Porcentaje de Hinchamiento (\%)} = \frac{W - W_s}{W_s} \times 100 \quad \text{Ec. (1)}$$

Donde W es el peso del hidrogel en el tiempo t y Ws el peso del hidrogel al inicio de la medición (estado relajado).

2.4.5 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La morfología de los sistemas de hidrogeles se estudió utilizando un microscopio electrónico de barrido marca JEOL modelo JSM-7800F (Departamento de Física, UNISON). Las muestras se congelaron en nitrógeno líquido y se secaron en un liofilizador Labconco FreeZone de 4.5 L. Las muestras secas se fijaron en cinta de carbón y se recubrieron con oro antes de su análisis.

2.4.6 Análisis reológicos

Las propiedades viscoelásticas de los diferentes hidrogeles se evaluaron en un reómetro marca Anton Para modelo MCR 502 (DIPM, UNISON) utilizando una geometría de placa cónica (diámetro 25 mm). Los módulos de almacenamiento (G') y pérdida (G'') se obtuvieron durante barridos de frecuencia de corte en el rango de 0.1 a 100 rad s⁻¹ con deformaciones máximas del 1 % a temperatura ambiente. También se analizaron los G' y G'' en función de la temperatura de 10 a 60 °C.

2.5 Estudio del cargado y liberación *in vitro* del fármaco 5-FU

El 5-FU se utilizó como fármaco modelo para estudiar el perfil de liberación de los sistemas PVA/COP y PVA/COP/PVME. Se obtuvo una solución acuosa de 5-FU de 1.3 mg mL⁻¹ mezclando durante 12 h a temperatura ambiente. Las muestras de hidrogel se cargaron por inmersión en 3 mL de la solución del fármaco durante 36 h a temperatura ambiente. La eficiencia de carga del fármaco en los hidrogeles se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Eficiencia de carga (\%)} = \frac{\text{Cantidad total de fármaco} - \text{Cantidad de fármaco libre en el sobrenadante}}{\text{Cantidad total del fármaco}} \times 100 \quad \text{Ec. (2)}$$

Los experimentos de liberación de 5-FU se realizaron en 100 mL de soluciones pH 1.2 (HCl 0.1 M), pH 3 (buffer citrato 0.1 M) y pH 7.4 (buffer PBS) a 37 °C. A intervalos de tiempo específicos, se extrajo 1 mL del medio de liberación y se reemplazó con 1 mL de medio fresco. La concentración de 5-FU se determinó mediante espectroscopía de absorción UV-Vis a 266 nm en un espectrofotómetro Agilent modelo 8435.

2.7 Análisis Estadístico

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) por el software NCSS. Se consideró $p < 0.05$ como una diferencia significativa.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Síntesis de hidrogeles PVA/COP y PVA/COP/PVME

Se obtuvieron hidrogeles transparentes, sin burbujas a simple vista, a partir de la mezcla de PVA y COP en la proporción de masa adecuada mediante autoclave. Así mismo, el entrelazamiento físico del polímero termosensible PVME dentro de la red reticulada de PVA/COP produjo una red s-IPN de apariencia blanquecina (Figura 8). El proceso de autoclave permite obtener hidrogeles multicomponentes esterilizados en un solo paso, sin utilizar disolventes orgánicos ni reticulantes tóxicos. Esta metodología promueve la aplicación de materiales en el campo biomédico.

En las condiciones adecuadas, el PVA y COP pueden llevar a cabo una reacción de esterificación, lo que conlleva a la formación de un sistema reticulado.[25] La reticulación se atribuye principalmente a la reacción de esterificación entre los grupos hidroxilo (OH) del PVA y los grupos carboxilos (COOH) del COP en condiciones de alta temperatura y presión, y la contribución de interacciones por puentes de hidrógeno.[44]

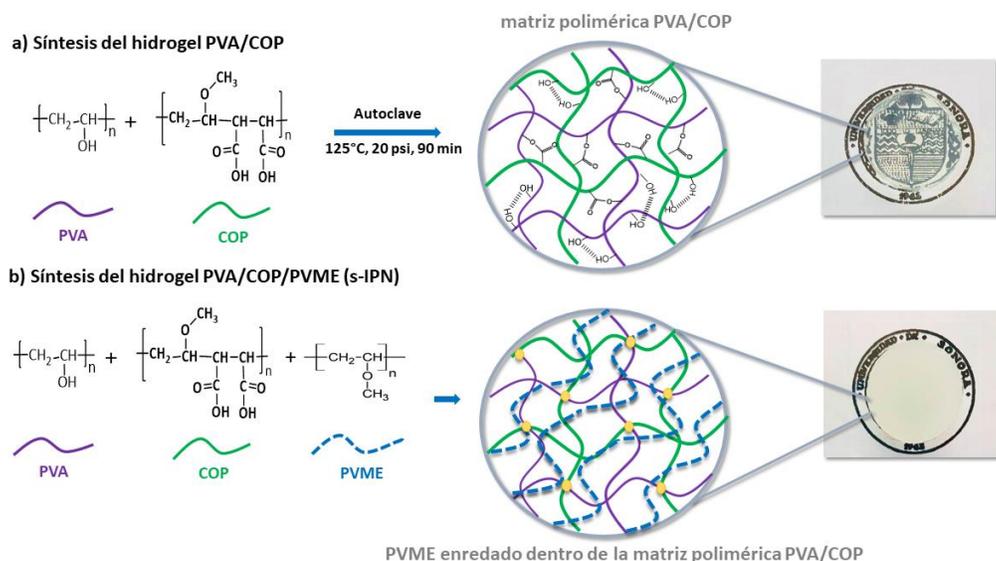


Figura 8. Representación esquemática de la reticulación de los hidrogeles PVA/COP (a) y PVA/COP/PVME (b) mediante autoclave.

3.2 Caracterización

3.2.1 FTIR

El análisis de la composición química de los materiales y el grado de interacción entre los polímeros se realizó mediante FTIR. La Figura 9a muestra los espectros FTIR tanto de los polímeros individuales PVA, COP y PVME como de los hidrogeles sintetizados.

En el espectro de PVA se observa una banda ancha característica de estiramiento del enlace O-H en la región de $3450-3100\text{ cm}^{-1}$. Las señales correspondientes al estiramiento de la banda C-H se observan alrededor de los 2941 cm^{-1} . [57], [58] La banda de flexión relacionada al grupo CH_2 aparece a 1433 cm^{-1} , mientras que el pico a 1096 cm^{-1} se atribuye al estiramiento de la banda correspondiente al enlace C-OH. [44], [59]

La hidrólisis del PVME-MA produce la apertura de su anillo de anhídrido maleico (MA) para producir grupos COOH libres que participan parcialmente en el entrecruzamiento durante la formación del hidrogel. [60] El espectro de la forma hidrolizada (COP) muestra una banda en la región $1750-1700\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al estiramiento de la banda del grupo carbonilo (C=O) de las unidades libres del grupo COOH (unidades del ácido maleico). Esta banda muestra un pequeño hombro a menor número de onda, el cual es relacionado con la forma dimérica del grupo COOH (ligada por puente de hidrógeno). [25], [61], [62] Las señales traslapadas en 1179 y 1097 cm^{-1} se atribuyen al estiramiento del enlace C-O y el modo de flexión del grupo éter (OCH_3) respectivamente, ambas señales asociadas con las unidades del metil vinil éter (MVE) del copolímero. [63]

El espectro del PVME muestra desplazamientos espectrales de la banda doble asociada al enlace C-O (1189 cm^{-1}) y el grupo OCH_3 (1091 cm^{-1}) con respecto a su posición en el espectro del copolímero. Las diferencias entre la rotación libre del grupo OCH_3 sobre el eje de la cadena principal puede causar la posición particular de estas absorciones para ambos sistemas poliméricos. [64] Los grupos éter no pueden participar en interacciones polares en el homopolímero, en cambio, este grupo puede interactuar con los grupos ácidos del copolímero prístino.

Los espectros IR de los hidrogeles, muestran las principales bandas de los polímeros individuales; sin embargo, se observan cambios en la posición de las absorciones de carbonilo y éter en comparación con los espectros de los polímeros puros. La Figura 9b muestra los detalles espectrales de la región de $2000-1500\text{ cm}^{-1}$. La banda de estiramiento de carbonilo aparece alrededor de 1731 y 1726 cm^{-1} en los espectros PVA/COP y

PVA/COP/PVME, respectivamente. Este cambio de la señal del carbonilo en los espectros de los hidrogeles con respecto a su posición en el espectro del COP, se atribuye a la superposición de las contribuciones de los grupos carboxilos libres y de grupos éster formados en los sistemas entrecruzados.[65], [66] El pequeño hombro que aparece en la banda del carbonilo, se observa a menor número de onda y en menor proporción en el espectro PVA/COP que en el de PVA/COP/PVME. Este resultado sugiere una menor probabilidad de dimerización de grupos carboxilo en el hidrogel PVA/COP en comparación con el sistema s-IPN. La extensión de la reacción de esterificación en la s-IPN puede verse afectada debido a la incorporación del tercer polímero.

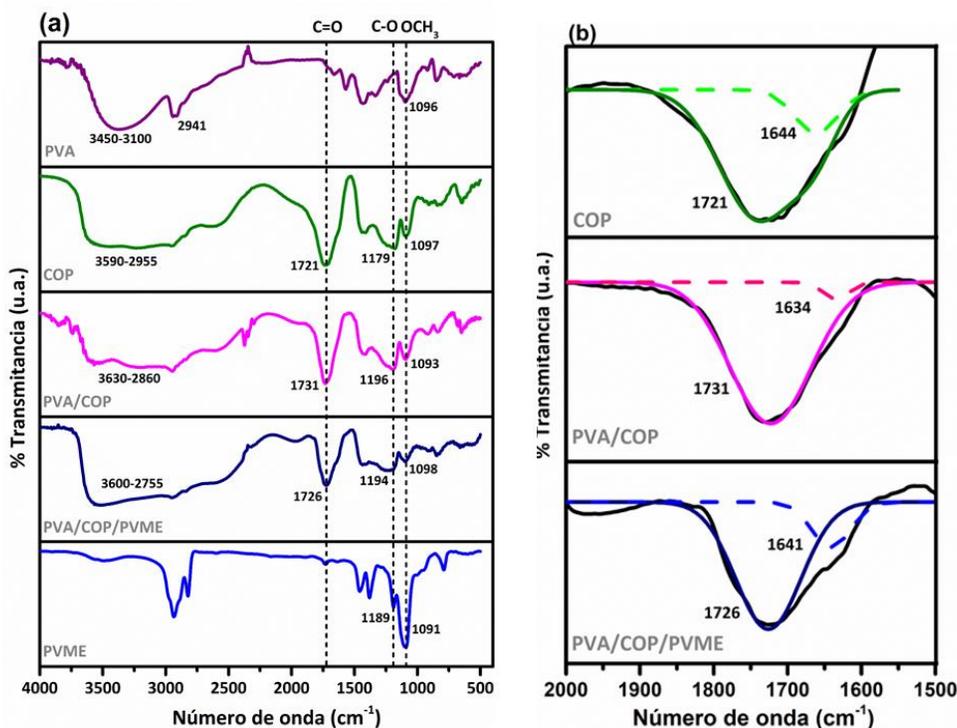


Figura 9. Espectros FTIR de polímeros puros e hidrogeles; espectros completos de 4000 a 500 cm^{-1} (a) y detalles espectrales de 2000 a 1500 cm^{-1} (b).

Por otro lado, el pico C-O cambia a un número de onda más alto en los espectros de PVA/COP y PVA/COP/PVME en comparación con los polímeros individuales (PVME y COP). Este cambio evidencia la modificación del entorno electrónico del grupo éter por la presencia de los grupos donantes de H de los sistemas reticulados.[43], [61]

3.2.2 TGA

Las propiedades térmicas de los hidrogeles y los polímeros puros fueron evaluadas mediante la técnica de TGA. La Figura 10 muestra los termogramas y las curvas de la primera derivada de los materiales. La Tabla 2, resume las pérdidas de masa de las muestras y sus temperaturas de velocidad máxima de degradación (T_{max}), en diferentes intervalos de temperatura. En todas las muestras se observa una degradación inicial en el rango de temperatura de 50-100 °C, atribuible a la evaporación de la humedad. Después del proceso de secado, el PVA presentó dos caídas de pérdida de masa importantes. La primera pérdida está relacionada a la eliminación de los grupos hidroxilos (OH) de la cadena lateral, y la segunda caída de pérdida de masa está asociada con la descomposición de la cadena principal (C-C).[67]–[69]

El termograma del COP mostró una caída de pérdida de masa a una T_{max} 168 °C atribuible a la deshidratación de los grupos ácidos adyacentes.[70], [71] La degradación con una T_{max} de 280 °C fue asociada con reacciones de descomposición que involucran a los grupos laterales, como el éter y anhídridos. [70], [71]. La última caída de pérdida de masa (T_{max} 444 °C) se relacionó con la degradación de la cadena principal.[70], [72] Reportes previos han encontrado la formación de los grupos anhídridos alrededor de los 160-175 °C, y la degradación de la cadena principal a los 300 °C en muestras comerciales del COP (Gantrez).[70], [72]–[74] Por otro lado, el termograma del PVME mostró una sola caída de pérdida de masa correspondiente a la degradación de la cadena principal del polímero.

La degradación térmica de los hidrogeles PVA/COP y PVA/COP/PVME presentó cuatro caídas principales de pérdidas de masa. La pérdida de masa entre los 100-200 °C fue atribuida a la formación de los grupos anhídridos del copolímero. Es importante señalar que la T_{max} del proceso de deshidratación en los materiales compuestos se desplazó a temperaturas más bajas en comparación con el copolímero puro. La segunda caída de masa de los hidrogeles (región de 200-300 °C) también se relacionó con reacciones de descomposición específicas de segmentos del copolímero; involucrando grupos laterales de cadena y reacciones de descarboxilación de enlaces anhídrido. La pérdida de masa dentro del intervalo de 300-400 °C se asoció con la degradación de los grupos laterales de la cadena de PVA. Esta degradación térmica se produjo a una T_{max} más baja en las redes compuestas con respecto al PVA puro. Los procesos térmicos por encima de 400 °C en los materiales compuestos se atribuyeron a la degradación combinada de las unidades de la cadena principal del PVA y las cadenas del homopolímero de PVME atrapado. La T_{max} en

ambas muestras de la red se desplazó hacia temperaturas más altas con respecto a los polímeros individuales. Además, la cantidad de pérdida de masa por encima de 400 °C fue significativamente mayor en la muestra de PVA/COP/PVME que en el material de PVA/COP. Este resultado es consistente con la T_{max} de PVME y su presencia en la muestra de s-IPN.

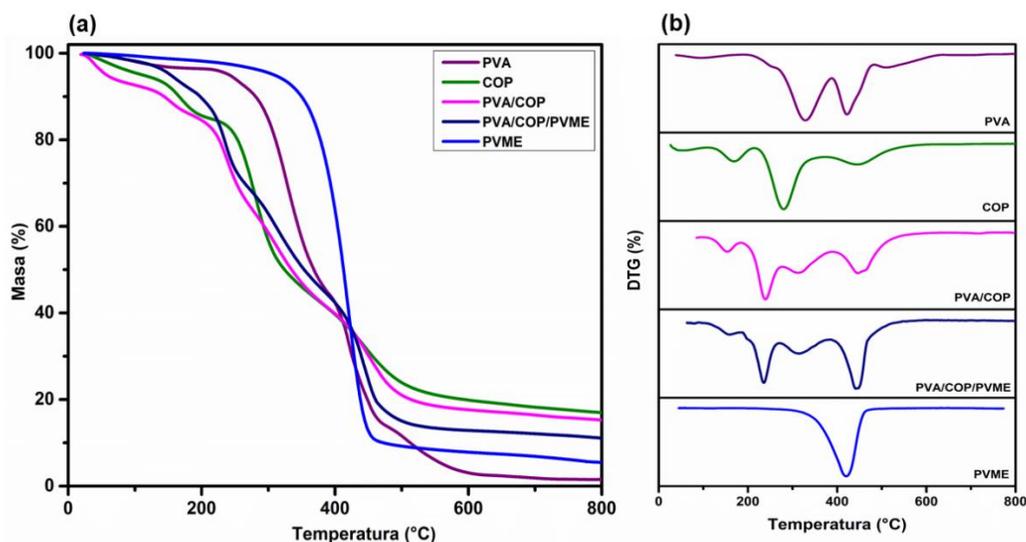


Figura 10. Termogramas de TGA (a) y de la primera derivada (b) de polímeros PVA, COP y PVME, y de los hidrogeles PVA/COP y PVA/COP/PVME.

Tabla 2. Datos de degradación térmica de polímeros puros e hidrogeles en diferentes rangos de temperatura.

Muestras	100-200 °C		200-300 °C		300-400 °C		>400 °C	
	T_{max} (°C)	Masa (%)						
PVA	----	----	----	----	328	55	422	43
COP	168	13	280	47	----	----	444	23
PVA/COP	154	12	240	38	312	11	446	20
PVA/COP/PVME	159	9	235	32	315	14	441	38
PVME	----	----	----	----	----	----	421	95

3.2.3 DSC

La determinación de la LCST del PVME en solución y dentro de la red hidratada de PVA/COP (hidrogel PVA/COP/PVME) se realizó mediante DSC a diferentes condiciones de pH (Figura 11). Las señales endotérmicas de las curvas DSC de las soluciones de PVME (Figura 11a) indicaron que la LCST del polímero es de aproximadamente 43 °C sin cambios significativos con la condición de pH. Esta LCST es superior que el valor reportado en otros

estudios.[4], [5], [42] Las diferencias de los resultados encontrados pueden deberse a variabilidad de peso molecular entre muestras de polímeros y/o las condiciones experimentales particulares de las pruebas realizadas.

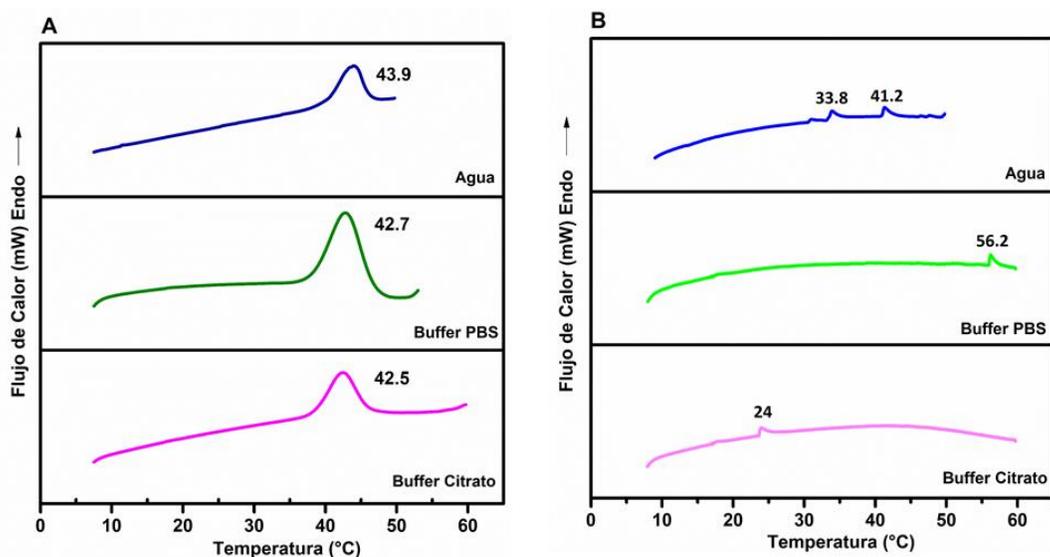


Figura 11. Mediciones DSC de soluciones del polímero PVME (a) y el hidrogel PVA/COP/PVME (b) en agua Milli Q, buffer PBS (pH 7.4) y buffer citrato (pH3).

Por otro lado, la determinación de la LCST en el sistema PVA/COP/PVME (Figura 11b) mostró importantes cambios con respecto a los resultados del polímero PVME en solución. En la estructura s-IPN, el PVME se encuentra dentro de una red hidratada con grupos ionizables que pueden alterar el balance hidrofílico/hidrofóbico del polímero termosensible, dependiendo de la solución de pH.[75] Los datos de DSC de la muestra del hidrogel PVA/COP/PVME muestra señales endotérmicas a 33.9 y 41.2 °C. Estudios previos han encontrado que algunas formulaciones de PVME en medios acuosos pueden exhibir temperaturas de transición en dos pasos,[76], [77] es decir, la deshidratación de la cadena principal ocurre a baja temperatura, mientras que los grupos metoxi de la cadena lateral del polímero repelen las moléculas de agua a temperaturas más altas.

Las temperaturas de transición del PVME atrapado dentro de la red s-IPN se modificaron significativamente en medios fisiológicos y de pH 3. El PVME mostró una temperatura de transición alrededor de 56 °C cuando los grupos carboxilo del copolímero estaban en estado ionizado (pH 7.4), mientras que la LCST se desplazó a 24 °C en condiciones protonadas de los grupos carboxilo (pH 3) (unidad de ácido maleico, $pK_{a1} = 3.47$ y $pK_{a2} = 6.47$).[78] La ionización de las unidades de ácido maleico a pH 7.4 promueve

la hidrofilia del COP. Un aumento de la hidrofilia de la red puede interferir con la tendencia a la separación de fases inducida térmicamente del PVME atrapado, lo que debilita la agregación del PVME y, por lo tanto, aumenta su valor LCST. Se han observado transiciones de fase sensibles al pH similares para polímeros termosensibles copolimerizados con co-unidades ionizables.[79] Las transiciones de fase inducidas térmicamente de polímeros termosensibles dependen en gran medida de las condiciones termodinámicas particulares de los sistemas.[80]

3.2.4 Cinéticas de Hinchamiento

Los perfiles de hinchamiento fueron obtenidos para cada hidrogel a 25 y 37 °C en diferentes soluciones de pH, con el objetivo de estudiar el comportamiento del material a diferentes condiciones fisiológicas.

La Figura 12 muestra las cinéticas de hinchamiento de los sistemas PVA/COP y PVA/COP/PVME en función de la temperatura y pH. Ambos hidrogeles mostraron una alta capacidad de hinchamiento (600-798 %) a pH 7.4 en comparación con sus comportamientos a un pH menor. El porcentaje más bajo de hinchamiento (97-115 %) de las muestras se observó a pH 1.2. Estas diferencias de hinchamiento fueron asociadas con efectos de las cargas de los grupos COOH libres del copolímero. Esos grupos están ionizados a pH 7.4, provocando la existencia de fuerzas repulsivas anión-anión que promueven la absorción de agua, mientras que a pH 1.2, se produce la protonación completa de los grupos carboxilato, las fuerzas repulsivas desaparecen y por lo tanto, disminuyen los niveles de hinchamiento de los hidrogeles.[56], [78], [81]

Por otro lado, los porcentajes de hinchamiento en equilibrio de las muestras PVA/COP no mostraron diferencia con respecto a la temperatura (25 y 37 °C) a la misma condición de pH (Figura 12a y 12b). En cambio, se observó un comportamiento de hinchamiento dependiente de la temperatura para el hidrogel que contiene PVME (Figura 5c y 5d). El sistema PVA/COP/PVME mostró una disminución significativa ($p < 0.05$) de 198 % (pH 7.4) y 313 % (pH 3) de su capacidad de hinchamiento a 37 °C en comparación con 25 °C. La diferencia del 33 % en el hinchamiento de equilibrio de la misma muestra entre ambas temperaturas no fue significativa a pH 1.2.

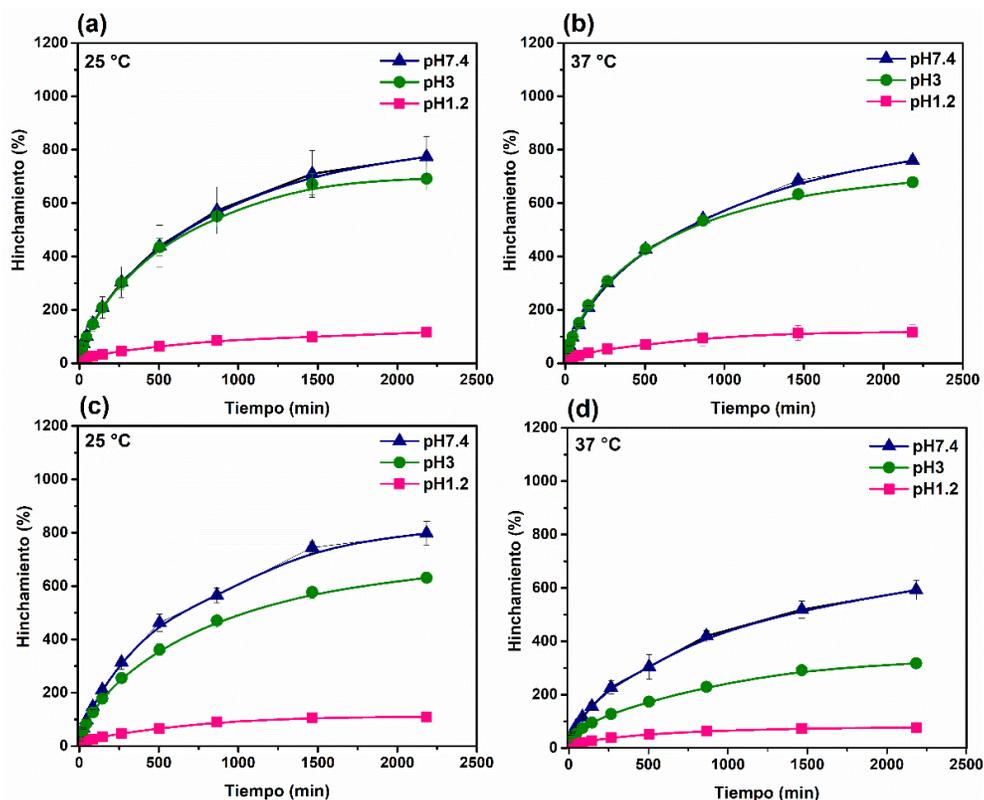


Figura 12. Cinéticas de hinchamiento de muestras de PVA/COP (ay b) y PVA/COP/PVME (c y d) en soluciones buffer PBS (pH 7.4), buffer citrato (pH3) y HCl 0.1 M (pH1.2), a 25 y 37 °C.

El comportamiento de hinchamiento sensible a la temperatura se ha observado típicamente para hidrogeles en los que un polímero LCST o UCST forma parte de la red. En estos casos, la transición de fase inducida por la temperatura del polímero termosensible puede producir el colapso/expansión del volumen del hidrogel.[82] En nuestro caso, el polímero termosensible no forma parte del entrecruzamiento químico; el PVME está atrapado dentro de la estructura 3D. Así, llama la atención el hecho de que la presencia de PVME pueda producir termosensibilidad en la s-IPN a diferentes condiciones de pH. Además, cabe señalar que el efecto fue más pronunciado a pH 3, donde la temperatura de transición es más baja que a pH 7.4, según el estudio DSC. A una temperatura (25 °C) por debajo o cerca de la temperatura de transición (24 °C a pH 3), dominan los enlaces de hidrógeno entre el PVME y el agua o entre los grupos donantes de H del COP y el PVA, lo que conduce a una mayor capacidad de hinchamiento. A una temperatura (37 °C) por encima de la temperatura de transición a pH 3, se fortalecieron las interacciones hidrofóbicas de las cadenas de PVME, lo que resultó en una disminución del grado de hinchamiento de la s-IPN.

Algunos estudios explican que la absorción de agua de los hidrogeles depende de varias condiciones como la densidad de reticulación, fuerza iónica y temperatura. [56], [83], [84] Los polímeros utilizados en esta investigación tienen funcionalidades hidrofílicas; el copolímero proporciona a los hidrogeles sensibilidad al pH y una mayor contribución hidrofílica que el PVA. La incorporación de PVME permite ajustar la respuesta de hinchamiento del material a la temperatura ambiente, lo que podría ser útil para ciertas aplicaciones biomédicas.

3.2.4 Análisis SEM

La Figura 13 muestra las micrografías SEM de los sistemas PVA/COP y PVA/COP/PVME. La muestra de PVA/COP mostró una estructura altamente porosa con diferentes tamaños de poro y distribución, lo que indica una morfología heterogénea (Figuras 13a y 13c). Por otro lado, la muestra de PVA/COP/PVME mostró una baja definición de los límites de los poros en comparación con el sistema PVA/COP (Figuras 13b y 13d). La reducción del tamaño de los poros internos de las redes entrecruzadas mediante la incorporación de cadenas poliméricas interpenetradas se ha relacionado estrechamente en la literatura con el fortalecimiento de las interacciones no covalentes. [85]

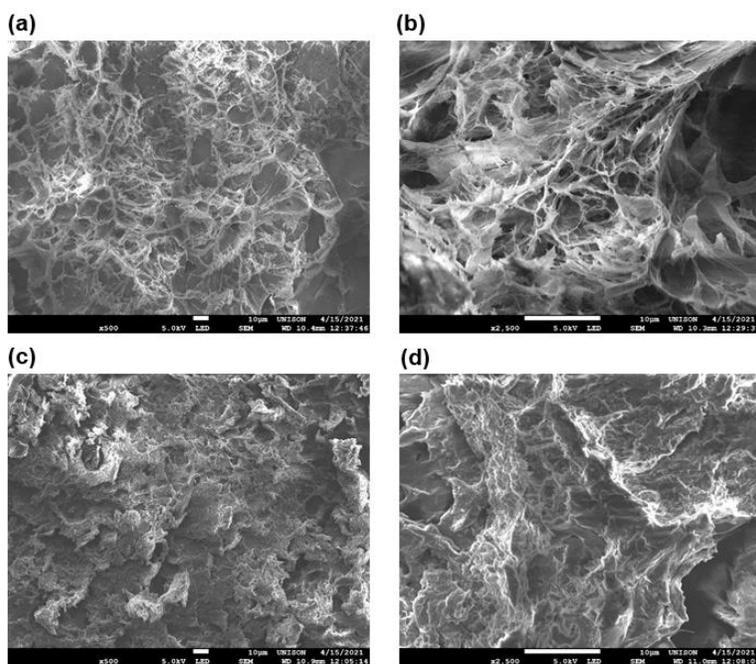


Figura 13. Imágenes SEM de hidrogeles liofilizados de PVA/COP (a y b) y PVA/COP/PVME (c y d). Ampliación 500x (a y c) y 2500 x (b y d).

3.2.5 Reología

La Figura 14 muestra los resultados del análisis reológico de los hidrogeles. Para ambos materiales, el módulo de almacenamiento (G') superó al módulo de pérdida (G'') en todo el rango de frecuencia, lo que indica que el carácter sólido predominó sobre la respuesta líquida. Además, el G' fue casi independiente de la frecuencia; esta característica se ha asociado con un comportamiento de "gel fuerte".[86], [87]

La incorporación del PVME dentro de la matriz polimérica no afectó las propiedades mecánicas, es decir, el almacenamiento de energía mecánica durante la deformación para recuperar la geometría original del hidrogel permaneció más alto que la disipación de energía.[88] De hecho, los módulos dinámicos del hidrogel PVA/COP/PVME fueron ligeramente superiores a los de la muestra de PVA/COP durante todo el análisis de frecuencia. La Figura 14 también muestra las propiedades reológicas del sistema de hidrogeles en función de la temperatura. Los módulos G' y G'' fueron casi idénticos en el barrido de temperatura para ambas muestras. Además, el comportamiento elástico continuó siendo casi independiente de la temperatura, y los valores de G' fueron mayores que G'' en ambas muestras, lo que indica que el carácter sólido predominó sobre la respuesta líquida. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en el barrido de frecuencia.

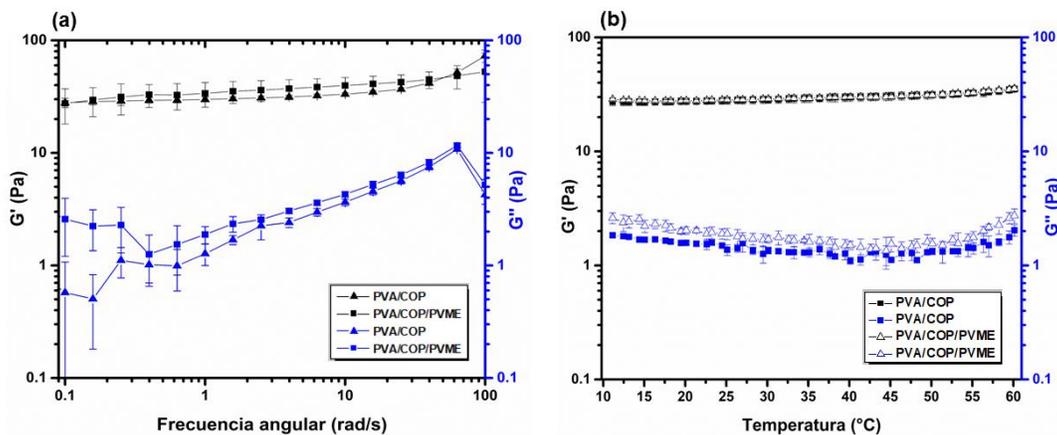


Figura 14. Propiedades reológicas de hidrogeles de PVA/COP y PVA/COP/PVME durante barrido de frecuencia (a) y en función de la temperatura (b).

3.3 Liberación *in vitro* del fármaco 5-FU.

El 5-FU es un fármaco quimioterapéutico clásico utilizado para combatir tumores malignos.[89] Se ha reportado que el 5-FU tiene una vida media en plasma muy corta como resultado de su rápido metabolismo hepático. Además, la administración intravenosa de

este fármaco puede causar un efecto de alta citotoxicidad.[89]–[92] Los hidrogeles cargados con el fármaco 5-FU para su administración controlada en sitios diana, es una estrategia atractiva para mejorar la biodisponibilidad del fármaco y disminuir los efectos secundarios en el tratamiento clínico del cáncer.

Los hidrogeles fueron cargados por inmersión en una solución de concentración conocida de 5-FU. La eficiencia del cargado del fármaco fue del 79% (3.08 mg) y 87% (3.38 mg) para los sistemas PVA/COP y PVA/COP/PVME, respectivamente. Estudios previos han reportado cantidades de carga de 5-FU de 5-10 mg en portadores similares de tipo hidrogel.[17], [89], [93]

La Figura 15 muestra los perfiles de liberación *in vitro* del fármaco 5-FU desde los hidrogeles sintetizados por autoclave. Al inicio, se observó una liberación por *efecto burst* en los primeros 90 min para los hidrogeles PVA/COP y PVA/COP/PVME, seguida de una etapa de liberación sostenida de hasta 5 h de duración. El *efecto burst* se asoció con algunas cantidades del fármaco localizadas en la superficie del hidrogel, que se libera fácilmente por difusión.[94] Ambos hidrogeles también tienen en común que la cantidad total de 5-FU liberada en el medio a pH 3 es significativamente menor ($p < 0.05$) que las cantidades liberadas a pH 7.4 y pH 1.2. No se encontró diferencia significativa ($p > 0.05$) entre el fármaco total liberado a pH 7.4 y pH 1.2.

La cantidad de 5-FU liberado en el equilibrio puede determinarse por la solubilidad del fármaco en el medio de liberación, también por el comportamiento del hinchamiento dependiente del pH de la matriz polimérica. Estudios previos han reportado que la cantidad de 5-FU liberado depende del pH del medio de liberación porque la hidrólisis del fármaco se ve favorecido en medios ácidos. Este hecho, puede explicar la alta concentración del fármaco liberado en la solución a pH 1.2.[90], [94]–[96]

Ambos hidrogeles exhibieron un mayor porcentaje de hinchamiento en el equilibrio a pH fisiológico en comparación con sus valores de pH 3 y 1.2 (Figura 15). Una alta capacidad de absorción de agua puede promover la liberación del fármaco 5-FU, que es consistente con el efecto positivo de la liberación del fármaco a pH 7.4.

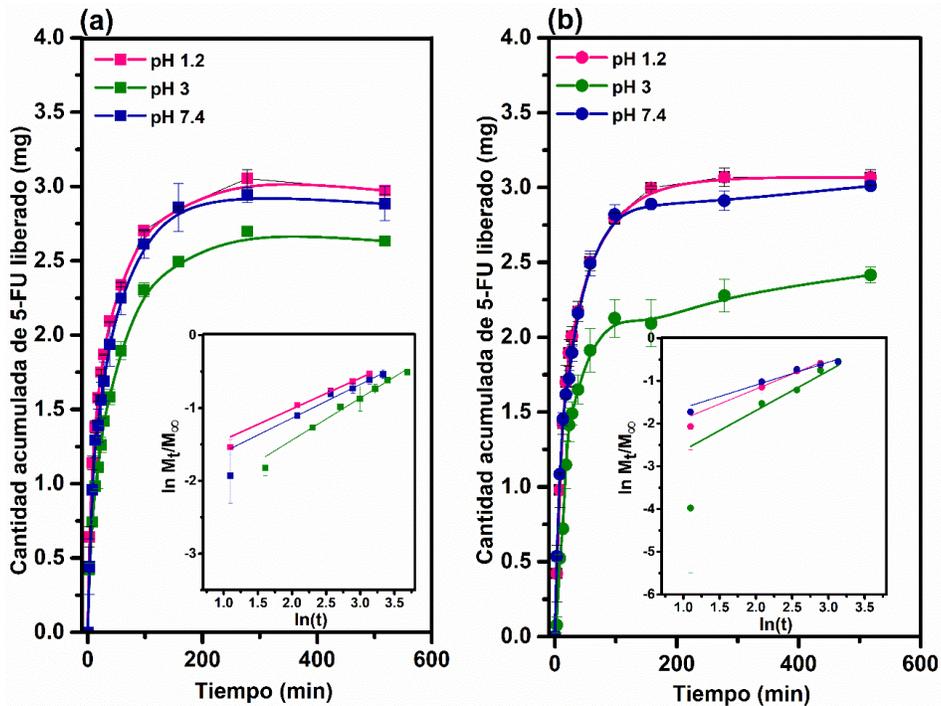


Figura 15. Cinética de liberación del fármaco 5-FU a partir de los hidrogeles PVA/COP (a) y PVA/COP/PVME (b) en soluciones buffer PBS (pH 7.4), buffer citrato (pH3) y HCl 0.1M (pH1.2) a 37 °C y curvas ajustadas por el modelo de Korsmeyer-Peppas: $M_t/M_\infty = Kt^n$

Por otro lado, se sugiere que a pH 3, el efecto del comportamiento de hinchamiento de los hidrogeles en la liberación del 5-FU es más notable que las características de solubilidad del fármaco en medio ácido, disminuyendo la cantidad acumulada de 5-FU liberado en el equilibrio. De hecho, a pH 3, el hidrogel de PVA/COP/PVME mostró un valor más bajo del fármaco total liberado que el hidrogel de PVA/COP. Esta característica concuerda con la explicación anterior ya que el hinchamiento en el equilibrio del s-IPN fue menor con respecto al valor del hidrogel PVA/COP (Figura 12).

Para hacer un análisis cuantitativo más detallado, los datos de liberación cinética se ajustaron a la ecuación empírica propuesta por Korsmeyer-Peppas[97]:

$$M_t/M_\infty = k_p t^n \quad \text{Ec. (3)}$$

Donde, M_t y M_∞ se refieren al peso del gel en el tiempo t y el peso en el equilibrio del gel, respectivamente; k es el coeficiente de tasa de liberación y n es el exponente de liberación. Según este modelo, para geles en forma de cilindro, cuando n es menor a 0.45, el mecanismo de transporte está gobernado por la difusión Fickiana; cuando n está entre

0.45 y 0.89, el proceso sigue un mecanismo de transporte anómalo, y para n superior a 0.89, se produce un transporte de Caso II. La Tabla 3 resume los valores de n , k y el coeficiente de determinación (R^2) según las curvas ajustadas de los perfiles de liberación del fármaco.

Es importante señalar que, en los medios de las tres liberaciones, el parámetro k fue menor para el hidrogel PVA/COP/PVME que para el sistema PVA/COP. Además, la tendencia es más pronunciada a pH 3, en el que la tasa de liberación fue significativamente menor en el sistema termosensible que en el hidrogel binario. Como se discutió anteriormente, la temperatura de transición de PVME en el s-IPN es inferior a 37 °C, por lo que el efecto hidrofóbico de PVME puede limitar la absorción del medio y, por lo tanto, se produce una mayor retención de 5-FU por parte del hidrogel.[75]

Tabla 3. Parámetros de ajuste para perfiles de liberación del fármaco 5-FU desde los sistemas de hidrogel sintetizados por autoclave.

Sample	Korsmeyer-Peppas			
	k	R^2	n	Mecanismo de liberación
PVA/COP				
pH 1.2	0.1296	0.9874	0.4918	Difusión anómala
pH 3	0.0627	0.9829	0.6308	Difusión anómala
pH 7.4	0.0995	0.9544	0.6168	Difusión anómala
PVA/COP/PVME				
pH 1.2	0.0871	0.9880	0.8400	Difusión anómala
pH 3	0.0039	0.9264	1	Transporte caso II
pH 7.4	0.0988	0.9677	0.5884	Difusión anómala

Los valores de n indicaron que el transporte del fármaco a través de los hidrogeles fue gobernado por ambos mecanismos, difusión Fickiana y el proceso de relajación de las cadenas poliméricas, excepto en el caso del hidrogel PVA/COP/PVME a pH 3 en el que el mecanismo de transporte fue de Caso II. Este resultado es consistente con el efecto del PVME sobre las relajaciones de cadenas que ocurren durante el proceso de hinchamiento a este pH, y su repercusión en la liberación del fármaco.

CAPÍTULO II

Sistema de liberación de fármacos por efecto fototérmico

1. ANTECEDENTES

1.1 Hidrogeles nanocompuestos sensibles a la luz NIR

Los hidrogeles estímulo-respuesta han mostrado ser prometedores en aplicaciones biomédicas. Existe una gran variedad de sistemas de hidrogeles híbridos basados en la combinación de polímeros naturales o sintéticos y nanopartículas poliméricas, nanopartículas de metal, de óxido de metal, de óxido de grafeno, nanotubos de carbono, entre otros.[98] Los hidrogeles que incorporan nanoestructuras con propiedades fototérmicas han exhibido prometedores resultados en la liberación de fármacos mediante el efecto de la radiación en el infrarrojo cercano (NIR).

Los nanotubos de carbono (NTC) se han aplicado ampliamente dentro de los sistemas de hidrogeles debido a su alta resistencia mecánica, área de superficie efectiva, alta conductividad eléctrica y estabilidad térmica.[98] Diversos polímeros han sido usados como matrices en estos sistemas nanocompuestos basados en NTC como el quitosano, la goma guar, polietilenglicol (PEG) y PVA. Estos polímeros biodegradables y biocompatibles se han usado extensivamente en aplicaciones biomédicas como curación de heridas, ingeniería de tejidos, biosensores, liberación de fármacos, entre otros.[98]

Los hidrogeles híbridos basados en NTC exploran una nueva estrategia dentro de la administración de fármacos, al lograr una liberación espacial y temporal del fármaco con el efecto sinérgico de la liberación controlada y sostenida. Los NTC pueden mejorar la eficacia de los medicamentos terapéuticos al aumentar su biodisponibilidad y reducir su efecto secundario adverso debido a su capacidad de permeación efectiva y su fuerte capacidad de carga que surgen de sus dimensiones estructurales únicas y propiedades químicas.[14] Los NTC también pueden inducir transiciones estructurales en los hidrogeles que los contienen debido a sus fuertes efectos fototérmicos para la luz NIR, lo que puede permitir la entrega del medicamento "on-demand" mediante la aplicación de estímulos de irradiación.[14], [99]

1.1.1 Poli(vinil alcohol) (PVA)

El PVA es un polímero sintético semicristalino, biodegradable y biocompatible. Es un polímero comúnmente utilizado en diferentes aplicaciones debido a sus propiedades físicas, es soluble en agua y sus soluciones pueden presentar altas viscosidades dependiendo de su peso molecular, grado de hidrólisis y cristalinidad. Se pueden formar películas con

capacidad emulsionante, adhesiva y alta resistencia mecánica.[100]

El PVA es preparado por métodos indirectos. Debido a la inestabilidad del alcohol vinílico, se sintetiza usando como monómero del acetato de vinilo, el cual polimeriza para dar lugar al acetato de polivinilo. Posteriormente, se hidrolizan los grupos ésteres del acetato de polivinilo, en presencia de hidróxido de sodio, formándose así el PVA (Figura 16).[101]

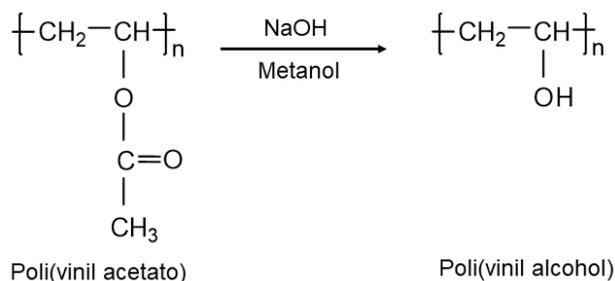


Figura 16. Hidrólisis del poli(vinil alcohol).

La síntesis de hidrogeles reticulados físicamente ha mostrado grandes ventajas dentro del campo biomédico, ya que se evita el uso de reactivos o reticulantes tóxicos que pueden afectar la naturaleza de las moléculas bioactivas como proteínas, fármacos e incluso células cuando quedan atrapadas dentro de la red polimérica.[26] El PVA puede formar hidrogeles físicos mediante el método de congelamiento/descongelamiento.[102] Este método es preferentemente considerado para obtener hidrogeles de PVA físicamente reticulados sin utilizar ningún compuesto químico adicional.[26] Diversos estudios han reportado hidrogeles de PVA reticulados físicamente mediante cristalización a baja temperatura para liberación de indometacina,[103] atenolol[104] y proteínas.[105]

En este sentido, la combinación del PVA con otros polímeros y/o nanopartículas, facilita la obtención de un sistema de hidrogeles con mejores propiedades fisicoquímicas para una variedad de aplicaciones, sobre todo en el campo biomédico. Nešović *et al.*, lograron sintetizar nuevos hidrogeles nanocompuestos de plata, PVA, quitosano y grafeno, donde investigaron la influencia del contenido de quitosano en la incorporación y estabilización de las nanopartículas de plata, encontrando una fuerte actividad antibacteriana del material y perfiles de liberación de fármacos controlados por el contenido de quitosano en el sistema.[106]

1.1.2 Nanotubos de Carbono

1.1.2.1 Estructura y propiedades

Los NTC se consideran un alótopo del carbono en forma de estructuras cilíndricas. En esta forma alotrópica, los átomos de carbono presentan hibridación intermedia entre sp^2 y sp^3 , con un orbital deslocalizado que permite formar enlaces π . [107]

Los NTC son cilindros formados de una o más capas de grafeno (Figura 17). La producción en masa de los nanotubos produce algunos defectos tales como formación de pentágonos, heptágonos y otras imperfecciones en la superficie que generalmente deterioran principalmente sus propiedades eléctricas y mecánicas. Los diámetros de los NTC oscilan entre 0.8 a 2 nm y de 5 a 30 nm, aunque en ocasiones los MNTC pueden exceder los 100 nm. [10], [108]

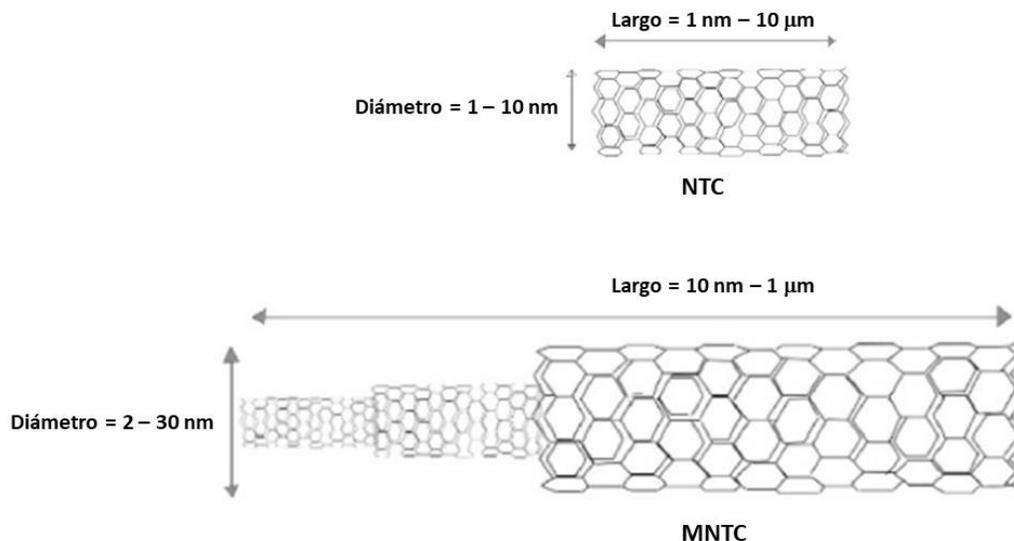


Figura 17. Representación esquemática de nanotubos de carbono de pared simple (NTC) y nanotubo de carbono multipared (MNTC). [10]

Estos materiales han sido de gran interés debido a sus excelentes propiedades estructurales, electrónicas y mecánicas, alta área superficial, estabilidad térmica y conducción eléctrica en el rango de metal a semiconductor. Además, muestran una fuerte capacidad de absorción a la radiación en la región NIR. [109][110]

Los NTC pueden obtenerse por diferentes técnicas y son clasificados como de pared simple o multipared, dependiendo del número de capas de grafeno que forman su estructura. Debido a su alta área superficial pueden conjugarse fácilmente con diversas moléculas biológicas, como proteínas, enzimas, ácidos nucleicos y fármacos.[107] Estas láminas de grafeno enrolladas se mantienen unidas por interacciones de Van der Waals. Estas interacciones favorecen la formación de agregados de NTC que se asemejan a racimos.

La solubilidad limitada de los NTC (no solo en agua sino en la mayoría de los solventes orgánicos), es resultado de su alta fuerza de cohesión, lo que limita severamente su uso en aplicaciones químicas, bioquímicas y biomédicas.

Existen dos enfoques principales para la modificación de la superficie de los NTC prístinos con la finalidad de aumentar su capacidad de dispersión en solventes polares.[107]

- 1) Unión covalente de grupos funcionales a las paredes laterales o a los sitios de defectos.
- 2) Funcionalización no covalente de la pared lateral mediante principalmente interacciones hidrofóbicas. Esta opción permite unir diferentes moléculas funcionales mientras se mantiene la estructura y superficie prístina del grafeno.

La funcionalización covalente puede darse por medio de oxidación química, donde se incorporan a la superficie de los NTC diversos grupos funcionales como ácidos carboxílicos, aminas y amidas. También se utiliza la química del diazonio que permite la adición covalente de grupos de disulfuro de fenilo y radicales arilos.[111]

La funcionalización no covalente se basa en la adsorción de moléculas como surfactantes, compuestos aromáticos y polímeros como poliacrilamida, poliestireno, entre otros; que no alteran la estructura gráfica de los NTC.[112]

En general, la funcionalización de los NTC mejora su capacidad de procesamiento y modifica su comportamiento físico y químico, lo que puede favorecer su capacidad para interactuar con moléculas biológicas.

1.1.2.2 Métodos de preparación

a) Descarga de arco eléctrico

Son producidos al momento del golpe de un arco entre dos electrodos de grafito en una atmósfera inerte (Ar o He). Este proceso también produce hollín de carbono que contiene fullerenos.[113]

En un proceso típico, se introducen a la cámara dos barras de grafito y se aplica corriente, una será el ánodo y otra el cátodo (Figura 18). Cuando se acercan las barras (separación 1 a 2 nm) se produce una chispa que hará que la punta de una de las barras se vaporice, y ese gas de carbono formará los NTC (el ánodo es el que se consume y el hollín negro cubre toda la cámara). Normalmente los nanotubos producidos por este método tienen de 20 a 30 capas. Sin embargo, si se inserta un metal en el ánodo se obtienen nanotubos de una sola pared.[114]

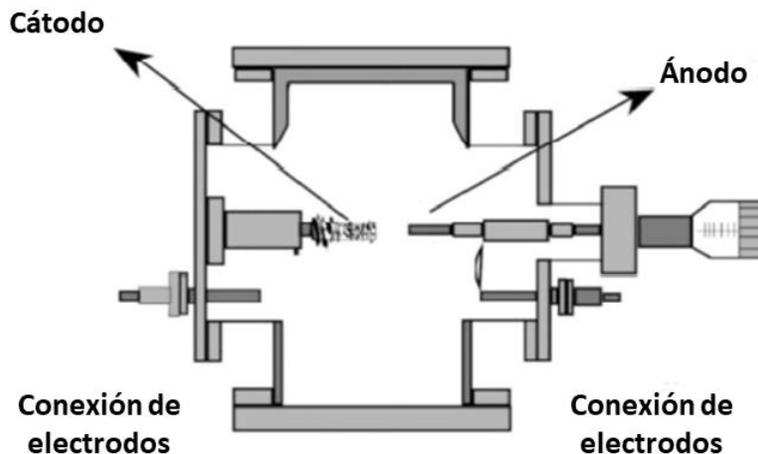


Figura 18. Representación esquemática del método descarga de arco eléctrico.[10]

El plasma caliente entre los electrodos controla el diámetro de los NTC con la densidad de los vapores de carbono. Los nanotubos producidos por esta técnica se producen sin defectos, pero se obtienen otras formas de carbono lo que hace difícil su aislamiento. Además, es difícil producir grandes cantidades por esta técnica.[114]

b) Deposición química en fase vapor (CVD)

El material de inicio es un gas a base de carbono (hidrocarburo). Se necesita de un metal que actuará como catalizador y formará diminutas partículas que servirán para el crecimiento del nanotubo. El catalizador ferroceno contiene un átomo de hierro (Fe) por molécula. Se introduce una base limpia en el interior del tubo y se pasa un gas no reactivo por una solución caliente del hidrocarburo (Figura 19). La mezcla se conduce a través de un horno donde la temperatura puede ser de 300 hasta 1100 °C. Los átomos de Fe inducirán la formación de las partículas y el experimento puede durar desde minutos hasta horas para conseguir tubos más largos. Una vez que el experimento acaba, se extrae el tubo del horno y se recogen los NTC del hollín de las paredes.[114]

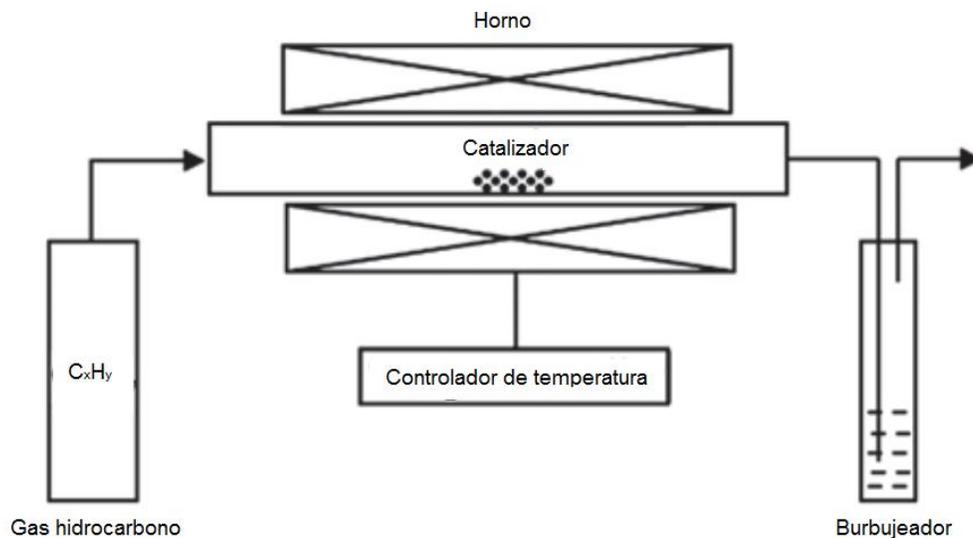


Figura 19. Esquema de un reactor CVD.[11]

La técnica CVD es probablemente la más viable para producir NTC en usos industriales. Es fácil introducir otros elementos como boro o nitrógeno en la materia prima inicial. Se puede controlar el diámetro de los NTC con el diámetro de la partícula del metal y también se pueden hacer crecer los NTC directamente sobre un soporte, lo que puede ser útil en sus aplicaciones. [11]

Se han sintetizado NTC de una sola pared y multipared usando esta técnica. Otra ventaja es que se logra mayor control de la morfología y estructura de los nanotubos producidos. Se puede producir NTC individuales aislados, siempre y cuando estén soportados sobre sustratos planos o suspendidos a través de las zanjas.[11]

c) Vaporización por láser

Consiste en utilizar un láser de alto poder junto con hornos de alta temperatura para vaporizar una pieza de grafito en átomos de carbono, normalmente el láser produce nanotubos de una sola pared, a 1200 °C produce MNTC (Figura 20).[114]

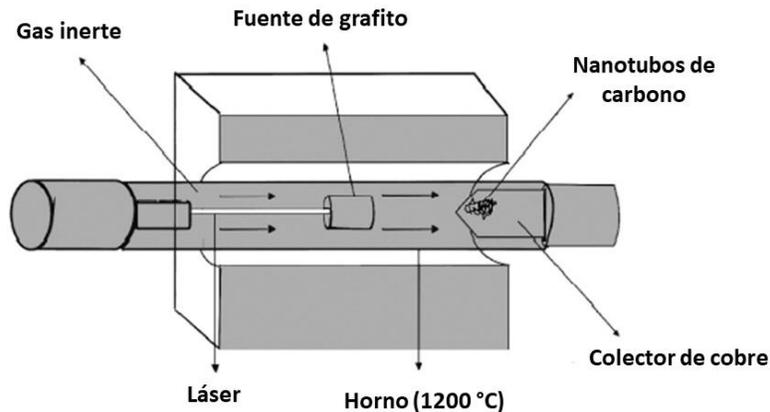


Figura 20. Diagrama ilustrativo del método vaporización por láser. [10]

Ningún mecanismo de crecimiento de nanotubos se ha establecido bien hasta la fecha, pero el más aceptado explica que el vapor de hidrocarburo cuando entra en contacto con las nanopartículas del metal caliente se descompone en especies de carbono e hidrógeno. El hidrógeno se desplaza, mientras que el carbono se disuelve en el metal. Después de que el carbono ha alcanzado su límite de solubilidad en el metal a esa temperatura precipita y cristaliza en la forma de una red cilíndrica energéticamente estable.[11]

1.2 Efecto Fototérmico

1.2.1 Generalidades

El efecto fototérmico se basa en el incremento de la energía vibracional de las moléculas al absorber la radiación, especialmente radiación infrarroja, y convertirla en energía térmica.[115]

Algunos estudios han reportado que la luz en el infrarrojo cercano tiene un intenso efecto de calentamiento en aplicaciones clínicas como terapia fototérmica y liberación de fármacos.[14], [99], [116], [117] La luz NIR puede penetrar el tejido sin causar daños graves

debido a su mínima absorbancia por parte de la piel y fluidos corporales, por lo que se considera una buena fuente de estimulación.

Las interacciones de fotones con nanopartículas están dominadas por los fenómenos de dispersión y absorción. Para fines de aplicaciones terapéuticas, son deseables las nanopartículas con secciones transversales de alta absorción y baja dispersión.[117]

El uso de estímulos como la luz para la entrega controlada de fármacos tiene varias ventajas, como la modulación de la intensidad y duración del estímulo para permitir el control remoto de la liberación. Si es necesario, se pueden usar ciclos repetidos de estimulación para reemplazar la dosificación repetida de un fármaco. También, la irradiación de luz se puede ajustar al sitio específico, es decir, permite la liberación del fármaco en un espacio controlado. Así mismo, la radiación NIR se aplica de forma no invasiva, lo que causa menos efectos secundarios en comparación con otros tratamientos.[118]

Los sistemas de liberación de fármacos basados en nanopartículas se han explotado intensamente para mejorar los niveles terapéuticos, modular la distribución y controlar la liberación de las moléculas bioactivas en los sitios diana. Qin *et al.*, desarrollaron un sistema nanocompuesto multifuncional basado en NTC recubiertos de quitosano (CS) encapsulados en un nanogel termosensible de PNIPAAm (CS/PNIPAAm@NTC), el sistema fue cargado con doxorubicina y mostró gran potencial para la terapia dirigida contra el cáncer activada por NIR.[99] También, Dong *et al.*, obtuvieron un sistema de administración de fármacos activado por NIR basado en un hidrogel termosensible de policaprolactona-poli(etilenglicol)-policaprolactona (PCL-PEG-PCL) combinado con MNTC-CS. En este estudio se mostró el efecto de los MNTC sobre la estructura del hidrogel activada por la NIR. La alteración estructural del hidrogel desencadenó la liberación del fármaco doxorubicina, demostrando una liberación sostenida y controlada.[14] Zhou *et al.*, prepararon un sistema sensible a la luz NIR para la liberación de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos basado en poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y estructuras carbonáceas (*carbon dots*).[119]

1.2.2 Conversión fototérmica

Para las nanopartículas en suspensión que muestran propiedades de calentamiento fototérmico, la eficiencia fototérmica puede calcularse a partir de la siguiente fórmula:

$$\eta = \frac{hS(\Delta T_{Max} - Q_s)}{I(1 - 10^{-A\lambda})} \quad \text{Ec. (3)}$$

Donde h , es el coeficiente de transferencia de calor de la solución al medio ambiente, S es el área superficial del recipiente que contiene la solución, ΔT_{Max} , es el cambio de temperatura de la solución en el estado estacionario, Q_s , es el calor asociado con la absorbancia del solvente, I es la intensidad de la luz incidente ($W\text{ cm}^{-2}$) y $A\lambda$ es la absorbancia a alguna longitud de onda específica de la luz incidente.[115]

En los últimos años, se han estudiado diferentes tipos de agentes fototérmicos, tanto nanomateriales inorgánicos (nanopartículas de metales nobles y materiales a base de carbono) como compuestos o materiales orgánicos (polianilina, polidopamina y polipirrol).[120] Los materiales inorgánicos como las nanopartículas de oro, nanotubos de carbono, nanopartículas de óxido de grafeno y óxido de hierro han mostrado alta eficiencia de conversión fototérmica en los diversos sistemas utilizados. Song *et al.*, reportaron un nuevo tipo de anillo de NTC recubierto con nanopartículas de oro utilizado como un agente para la terapia de cáncer con una alta conversión fototérmica (76%) bajo irradiación NIR a 808 nm.[121]

2. METODOLOGÍA

2.1 Materiales

- Poli(vinil alcohol) (PVA) 99% hidrolizado Mw= 85,000-124,000, Sigma Aldrich.
- Poli(vinil metil éter-*alt*-anhídrido maleico) (PVME-MA) Mw 216,000, Sigma Aldrich.
- Poli(vinil metil éter) (PVME) 50% m/v en agua, Sigma Aldrich.
- 5-Fluorouracilo (5-FU) 99% Mw= 130.08 g/mol, Sigma Aldrich.
- Ibuprofeno sódico $\geq 98\%$ Mw= 228.26 g/mol, Sigma Aldrich.
- Dodecil sulfato de sodio (SDS) 98%, Aldrich.
- Nanotubos de carbono de pared múltiple (MNTC) ($\geq 98\%$, Aldrich, OD x ID x L: 10 nm \pm 1 nm x 4.5 nm \pm 0.5 nm x 3 ~ 6 μ m).

2.2 Síntesis de hidrogeles nanocompuestos PVA/COP/PVME/MNTC-f0.2% (H-MNTC-f).

Para preparar los hidrogeles nanocompuestos se utilizó la técnica de congelamiento/descongelamiento. Se hicieron mezclas acuosas de los polímeros PVA, COP y PVME tomando como base la relación en masa del hidrogel PVA/COP (60/40). Los nanotubos de carbono de pared múltiple, previamente funcionalizados (MNTC-f) mediante la técnica de Puentes, *et al.* 2017, se sonicaron en 3 mL de solución SDS 0.03 M durante 30 min y la suspensión resultante se agregó a la mezcla de los polímeros. Se hicieron hidrogeles con una composición de PVA/COP/PVME 55/34/10 agregando 0.2 % de los MNTC-f.

La mezcla resultante se colocó en un recipiente cilíndrico de 10 mm de diámetro y se congeló a -14°C durante 18 h para después descongelarlo a temperatura ambiente (aproximadamente 30°C) durante 6 h, esto se hizo dos veces (2 ciclos).

2.3 Caracterización

2.3.1 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Se obtuvieron espectros FTIR de los MNTC y MNTC-f, así como de los sistemas de hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f, en el equipo Perkin Elmer modelo Frontier en un rango de 4000 a 400 cm^{-1} , utilizando la técnica de KBr.

2.3.2 Análisis Termogravimétrico (TGA)

Se evaluó la estabilidad térmica de los hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f utilizando el equipo Perkin Elmer modelo Pyris 1. El experimento se realizó con 5 mg de muestra y una rampa de temperatura de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, en un rango de 30 a $800\text{ }^{\circ}\text{C}$, bajo atmósfera de nitrógeno.

2.3.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La medición de los efectos térmicos tanto de los hidrogeles como del PVA se realizaron en un calorímetro diferencial de barrido Perkin-Elmer DSC 8500. Se analizaron 10 mg de muestra a una razón de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ en un rango de 100 a $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, bajo atmósfera de nitrógeno.

2.3.4 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

Se estudió la morfología del sistema de hidrogel nanocompuesto utilizando un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-7800F. Las muestras de hidrogel fueron cortadas de forma laminar y fijadas a una cinta de carbono, posteriormente se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se secaron mediante un liofilizador Labconco FreeZone de 4.5 L.

2.3.5 Propiedades Mecánicas

Se llevaron a cabo ensayos de compresión a 58 de deformación máxima en muestras de hidrogeles hidratados de 10 mm de diámetro y 15 mm de espesor, a una velocidad de deformación de 0.1 mm s^{-1} , utilizando un equipo TA ElectroForce Sistema BioDynamic 5110 con una celda de carga de 200 N (Laboratorio de Biofísica, UNISON).

2.3.6 Cinéticas de hinchamiento

Se analizaron las propiedades de hinchamiento de los hidrogeles de PVA/COP/PVME y H-MNTC-f en solución de pH 7.4 (buffer PBS) mediante gravimetría. Los hidrogeles liofilizados se sumergieron en las soluciones a temperatura de 25 y 37°C utilizando un baño Precision modelo 2870 con temperatura controlada. Las muestras se secaron con papel filtro para eliminar el exceso de agua en las superficies del hidrogel y se pesaron a diferentes tiempos. El análisis se hizo por triplicado y se reporta el valor promedio

de las mediciones con una variabilidad de una desviación estándar. El porcentaje de hinchamiento se calculó mediante la ecuación 1 mencionada en el Capítulo 1 sección 2.4.4.

2.3.7 Análisis Estadístico

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar.

2.4 Estudio del Efecto Fototérmico

Los hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f fueron irradiados con un láser NIR (Opto Engine, modelo PSU-III-LED) de 808 nm a 1 W/cm² de potencia durante 10 min. Al mismo tiempo, la temperatura fue monitoreada mediante un termopar insertado en el hidrogel y conectado a un multímetro Agilent modelo 34410A. Los datos fueron obtenidos del software Agilent IntuiLink. Previo al estudio, los xerogeles fueron hidratados durante 4 h en un recipiente con 100 mL de solución buffer PBS (pH 7.4). También, se tomaron imágenes representativas del estado térmico de las muestras usando una cámara termográfica FLIR E53 24° y el software FLIR Tools.

2.5 Estudios de liberación *in vitro* de los fármacos 5-FU e ibuprofeno del sistema nanocompuesto H-MNTC-f con y sin estímulo óptico.

Se utilizaron las moléculas 5-FU e ibuprofeno como fármacos modelos para estudiar el perfil de liberación del sistema H-MNTC-f. Se adicionaron 4 mg de 5-FU y 5.3 mg de ibuprofeno durante la formación de los hidrogeles. La porción de cada fármaco se adicionó a la mezcla de los polímeros COP y PVME agitando durante 2 h, una vez disuelto se continuó con la adición del PVA y los MNTC-f en el caso del hidrogel nanocompuesto.

Los experimentos de liberación de 5-FU e ibuprofeno se realizaron sin estímulo óptico (liberación pasiva) y bajo el estímulo de luz NIR. El estudio de liberación pasiva se realizó de la siguiente manera. Los hidrogeles se sumergieron en 100 mL de solución de pH 7.4 (buffer PBS) a 37 °C. A intervalos de tiempo específicos, se tomó 1 mL del medio de liberación y se reemplazó con 1 mL de medio fresco. La concentración de 5-FU e ibuprofeno se determinó mediante espectroscopía de absorción UV-Vis en un espectrofotómetro Agilent 8435 a 266 nm y 223 nm, respectivamente.

En el estudio de liberación de 5-FU e ibuprofeno mediante la aplicación del estímulo de luz NIR, se insertó un termopar en los hidrogeles que se conectó a un multímetro Agilent modelo 34410A, para medir el incremento de temperatura en el hidrogel durante la irradiación. El hidrogel con el termopar se sumergió en 100 mL de solución de pH 7.4 (buffer PBS) a 37 °C. En el estudio de liberación de 5-FU, el hidrogel se expuso al estímulo del láser NIR de 808 nm a 1 W/cm² de potencia durante 3 min, a los 64 min (1.07 h) y 194 min (3.23 h) de introducir el hidrogel en el medio de liberación. Por otro lado, en el estudio de liberación del fármaco ibuprofeno, el estímulo del láser NIR fue a 2 W/cm² de potencia durante 5 min, a los 460 min (7.67 h) y 1600 min (26.67 h) de haber puesto en contacto el hidrogel con el medio de liberación. La concentración del fármaco liberado, en ambos casos, se midió tal como en el estudio de liberación pasiva.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un sistema de hidrogeles nanocompuesto basado en PVA, COP, PVME y MNTC-f fue sintetizado con éxito mediante el método de congelación/descongelación. De esta manera se exploró la posibilidad de aumentar la funcionalidad del material en aplicaciones biomédicas.

La formación de estos hidrogeles físicos se produce principalmente por la separación de fases que se da en el PVA. Al exponer la solución del PVA a temperaturas por debajo de los 0°C, el agua se congela y se forman regiones de alta concentración del polímero, favoreciendo un mayor contacto intercadena en el polímero, con un aumento de las interacciones por puente de hidrógeno y la formación de regiones cristalinas. Estas interacciones permanecen intactas una vez que el material se lleva a altas temperaturas (descongelación), formando una estructura tridimensional no degradable.[122]

La Figura 21 muestra los hidrogeles sintetizados a partir del entrecruzamiento físico del PVA en combinación con el COP, PVME y MNTC-f. La incorporación del COP y el PVME a la matriz reticulada de PVA, permite reforzar la estructura tridimensional mediante la interacción física entre los grupos carboxilo (COOH) del COP, grupos éter (C-O-C) del PVME y los grupos hidroxilo (OH) del PVA.[44] En el caso del hidrogel nanocompuesto, la adición de los MNTC-f permite incorporar las propiedades inherentes de los nanotubos al sistema compuesto. Además, se considera que los grupos oxigenados de la superficie de las nanoestructuras pueden participar en interacciones físicas con el resto de los polímeros presentes, ya sea por puentes de hidrogeno, además de las interacciones hidrofóbicas. Cualitativamente, los hidrogeles obtenidos con solo dos ciclos de congelamiento/descongelamiento, son homogéneos, con propiedad elástica al tacto y facilidad de manipulación. Cabe mencionar que en este estudio se sintetizaron hidrogeles con un tamaño de 10 mm de diámetro por 15 mm de grosor. Sin embargo, con esta metodología se pueden obtener diferentes tamaños y formas del hidrogel.



Figura 21. Hidrogeles sintetizados por entrecruzamiento físico congelamiento/descongelamiento. PVA/COP/PVME (hidrogel claro) y H-MNTC-f (hidrogel oscuro).

3.1 Caracterización

3.1.1 FTIR

La Figura 22 muestra los espectros de infrarrojo de los sistemas de hidrogeles, los nanomateriales prístinos (MNTC) y funcionalizados (MNTC-f). Los espectros FTIR de los hidrogeles muestran las principales bandas de los polímeros individuales (identificadas en el capítulo I). En el espectro del PVA/COP/PVME (Figura 22a) se observa la banda característica de estiramiento OH a 3396 cm^{-1} relacionada con los enlaces de hidrógeno intermoleculares e intramoleculares.[59] En el hidrogel PVA/COP/PVME esta banda se observa más ensanchada o amplia en comparación con el espectro del hidrogel H-MNTC-f, esto puede deberse al debilitamiento de los puentes de hidrógeno entre las cadenas del PVA, por la presencia del copolímero donde la interacción es mayor en comparación con el hidrogel que contiene los nanotubos de carbono.[44]

En el espectro de los MNTC se observan unas bandas a 3482 cm^{-1} y 1646 cm^{-1} atribuidas al estiramiento de los grupos O-H y C=O respectivamente.[123] Además, se muestra una banda a 1079 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de estiramiento de los grupos C-O, lo que indica que los nanotubos están parcialmente oxidados.[11]

El espectro de los MNTC-f muestra un pico a 1573 cm^{-1} relacionado con el estiramiento C=C, lo que confirma la hibridación sp^2 de los nanotubos de carbono.[123] Además, se muestran diferencias en la intensidad y posiciones de las bandas en comparación con el espectro de los MNTC. Por ejemplo, en la región de los $3500\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$ se observa un ensanchamiento de la banda correspondiente al estiramiento OH, debido al incremento de la contribución de los grupos carboxilos. También, se observa un aumento considerable en la intensidad relativa de la banda a los 1098 cm^{-1} correspondiente al

estiramiento C-O.[124] Estos resultados muestran la comparación de los nanotubos de carbono, revelando la funcionalización exitosa.

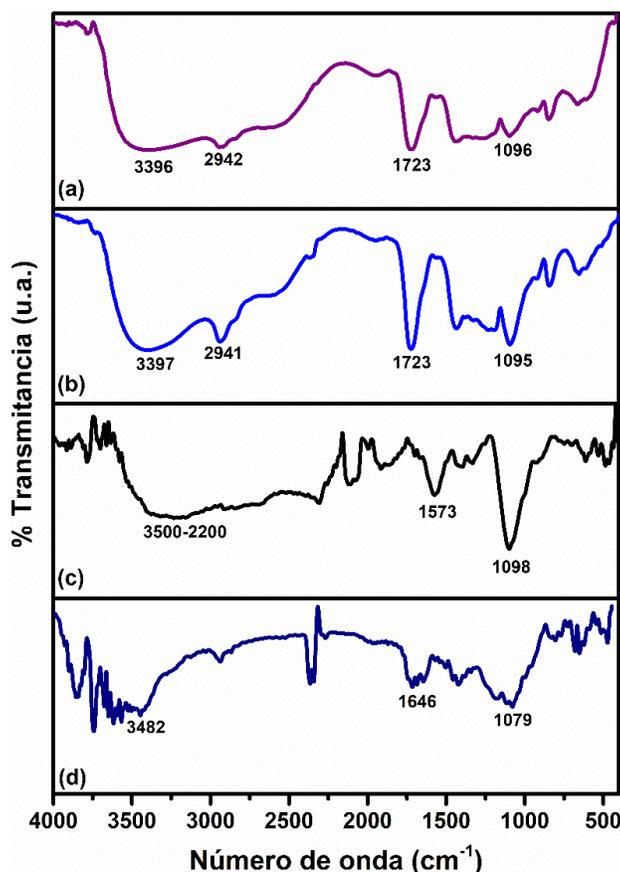


Figura 22. Espectros FTIR de hidrogeles y nanomateriales; PVA/COP/PVME (a), H-MNTC-f (b), MNTC-f (c) y MNTC prístinos (d).

El espectro del hidrogel H-MNTC-f también presenta la banda característica del OH a 3397 cm^{-1} , sin embargo, ésta aparece más angosta en comparación con el espectro del hidrogel sin MNTC-f. Esto indica una disminución entre la interacción PVA con el COP debido a la presencia de los MNTC-f, que a su vez provoca un aumento de las interacciones intramoleculares del PVA e intermoleculares entre el PVA y los grupos funcionales adheridos a la pared de los MNTC-f.[125] También, en el hidrogel nanocompuesto se observa un aumento en la intensidad relativa de la banda característica de estiramiento C-O a 1095 cm^{-1} en comparación con la banda que aparece en el hidrogel PVA/COP/PVME (1096 cm^{-1}). Esta diferencia en la intensidad se atribuye a la presencia de las nanoestructuras en el hidrogel nanocompuesto. Así mismo, en los dos sistemas de

hidrogeles se observa la banda de estiramiento de carbonilo (C=O) a 1723 cm^{-1} que indica la presencia del copolímero.[56] Esta banda no presenta cambios en la posición de absorción a pesar de la presencia de los nanotubos de carbono en el hidrogel nanocompuesto.

3.1.2 TGA

La Figura 23 presenta los termogramas y las curvas de la primera derivada de los polímeros puros y los sistemas de hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f. La Tabla 4 muestra las pérdidas de masa y temperaturas de velocidad máxima de degradación (T_{max}) de los materiales. El termograma de PVA indica dos caídas principales de pérdida de masa, después del proceso de evaporación ($50\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$) como se mencionó en el capítulo I. La primera caída de pérdida de masa está relacionada con la eliminación de los grupos hidroxilos (OH), que corresponden a los grupos laterales de la cadena polimérica, y la segunda pérdida de masa está asociada a la descomposición de la cadena principal (C-C).[67]–[69] Así mismo, el termograma del copolímero muestra tres caídas principales de pérdida de masa, la primera a una T_{max} de $168\text{ }^{\circ}\text{C}$ debido a la deshidratación de los grupos ácidos, la segunda a T_{max} de $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ atribuida a la descomposición de los grupos laterales y la tercera a una T_{max} de $444\text{ }^{\circ}\text{C}$ relacionada con la degradación de la cadena principal.[126], [127]

La descomposición de los hidrogeles sintetizados se presentó en cuatro caídas principales de pérdida de masa. La primera pérdida de masa, relacionada con la formación de grupos anhídridos por parte del copolímero, ocurrió en el rango de $100\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$ a menor T_{max} en los hidrogeles comparado con el copolímero puro. La segunda pérdida de masa (rango $200\text{-}300\text{ }^{\circ}\text{C}$) relacionada con la degradación de los grupos laterales de la cadena principal del copolímero y reacciones de descarboxilación de enlaces anhídridos, también se observó a una menor T_{max} en los hidrogeles que en el copolímero. Por el contrario, la degradación térmica en el intervalo de los $300\text{-}400\text{ }^{\circ}\text{C}$, relacionada con los grupos laterales de la cadena de PVA se produjo a una T_{max} más alta en los hidrogeles comparado con el PVA puro. La degradación térmica después de los $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ en las muestras se atribuye a la descomposición combinada de segmentos del PVA, COP y PVME.

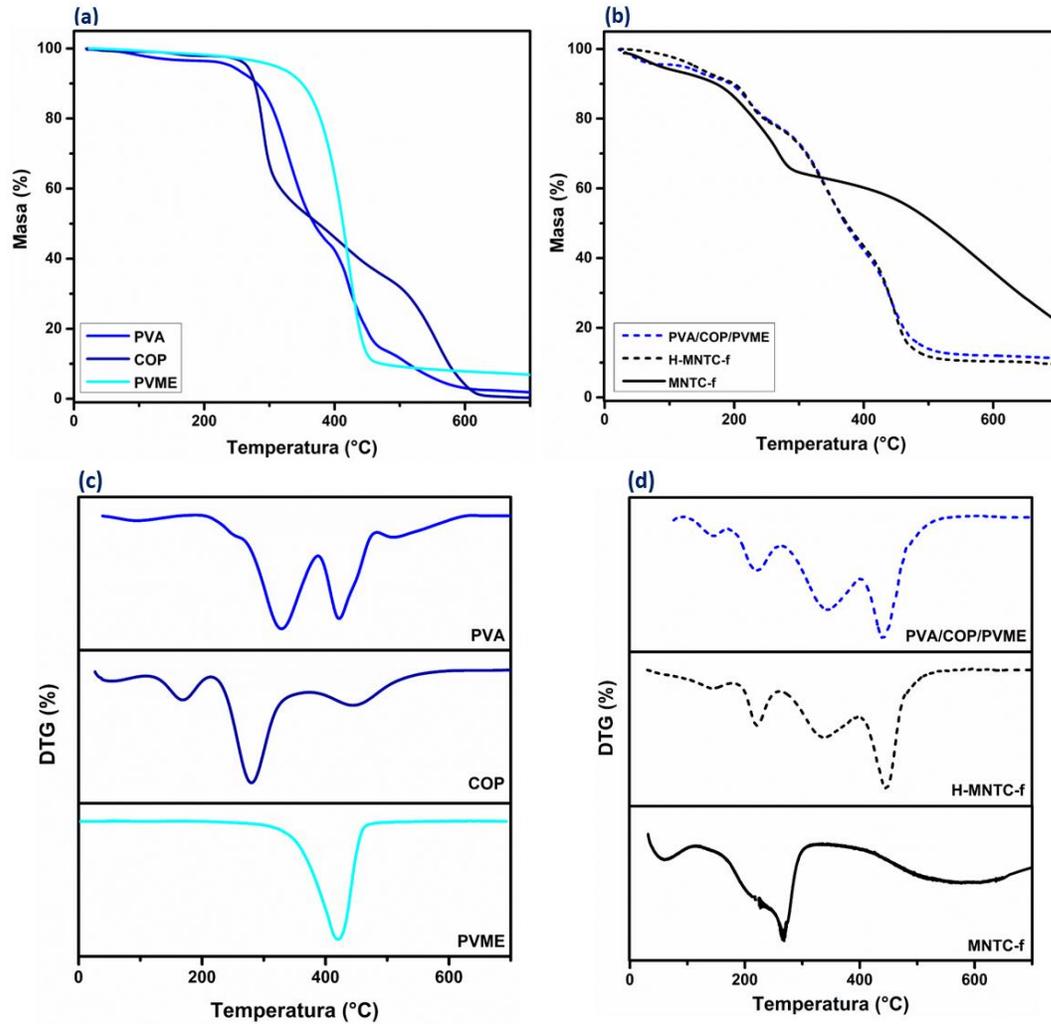


Figura 23. Termogramas TGA y de la primera derivada de polímeros PVA, COP y PVME (a y c) y de los hidrogeles PVA/COP/PVME, H-MNTC-f y MNTC-f (b y d).

Tabla 4. Datos de degradación térmica de polímeros puros, hidrogeles ternarios, hidrogeles nanocompuestos y MNTC-f en diferentes rangos de temperatura.

Samples	100-200 °C		200-300 °C		300-400 °C		>400 °C	
	T _{max} (°C)	Masa (%)						
PVA	----	----	----	----	328	55	422	43
COP	168	13	280	47	----	----	444	23
PVA/COP/PVME	146	10	223	22	342	26	442	33
H-MNTC-f	145	10	222	22	340	26	441	35
MNTC-f	----	----	262	23	----	----	----	----
PVME	----	----	----	----	----	----	421	95

Algunos estudios han informado que la degradación térmica de los MNTC comienza alrededor de los 600 °C lo que se atribuye a la degradación de las paredes de grafeno.[128], [129] En este estudio, los MNTC-f mostraron una pequeña pérdida de masa en el intervalo de los 200-300 °C que corresponde a la descomposición de los grupos presentes en la superficie, lo que confirma la funcionalización. Los MNTC se han utilizado como refuerzo de matrices poliméricas, además se ha señalado la mejora de la estabilidad térmica del material.[130] Sin embargo, en este estudio no se observó algún cambio en la estabilidad térmica entre los hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f. Esto puede ser por la baja concentración de los MNTC-f en el peso total del hidrogel nanocompuesto, la cual fue de 0.2%.

3.1.3 DSC

Se realizaron estudios DSC para determinar cambios fisicoquímicos de los polímeros durante la formación de los hidrogeles nanocompuestos. La Figura 24 presenta las curvas DSC del PVA y de los hidrogeles sintetizados por el método congelación/descongelación. En el estudio DSC del PVA se observó un pico endotérmico a 225 °C que corresponde a la temperatura de fusión (T_m). Esta temperatura es similar a la reportada en otros estudios con un PVA 99 % hidrolizado.[44], [131] En los hidrogeles, este evento térmico aparece a menor temperatura y el pico endotérmico se observa menos definido, particularmente en el hidrogel nanocompuesto ($T_m = 217$ °C). Esto puede deberse a la disminución de las regiones cristalinas formadas durante los ciclos de congelación/descongelación por la presencia de los nanotubos. Comparado con el PVA puro, las cadenas de este polímero pueden interactuar con el resto de los componentes del sistema en los hidrogeles, modificando su grado de cristalinidad, extendiendo el intervalo de temperatura del proceso endotérmico y limitando la detección de la T_m del PVA en los hidrogeles.

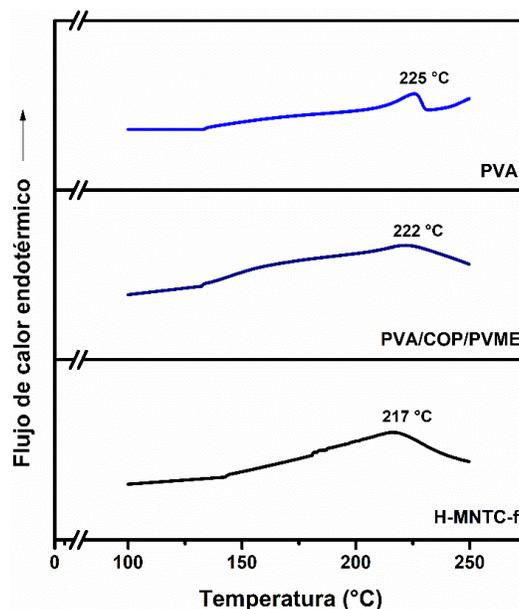


Figura 24. Curvas DSC de PVA e hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f.

3.1.4 SEM

La Figura 25, muestra la morfología de los hidrogeles liofilizados estudiados mediante micrografías SEM. Se puede observar que ambas muestras tienen una estructura altamente porosa; sin embargo, la muestra PVA/COP/PVME presenta una morfología heterogénea ya que se observan poros de gran tamaño y distribuidos de forma irregular. Por el contrario, el hidrogel nanocompuesto presenta una morfología más homogénea con tamaño de poro más reducido y una distribución más uniforme en la sección transversal estudiada. Esta reducción del tamaño de poro se atribuye a la adición de los nanomateriales que fortalece el entrecruzamiento. Este resultado es consistente con lo observado en las pruebas de DSC y sugiere que los MNTC-f afectan la velocidad y el mecanismo de gelificación del PVA, es decir, la dispersión de los MNTC-f dentro del sistema puede modificar el proceso de formación de cristales del PVA, lo que en este caso permite obtener una estructura de red más uniforme. Xu y Li prepararon hidrogeles compuestos de nanofibrillas de celulosa (CNF) y PVA, utilizando el proceso de congelación/descongelación, obteniendo hidrogeles altamente porosos y controlando el tamaño de poro mediante la adición de diferentes concentraciones de CNF.[132] Estos resultados corroboran que la incorporación de nanomateriales a un sistema de hidrogel puede mejorar las propiedades fisicoquímicas del material.

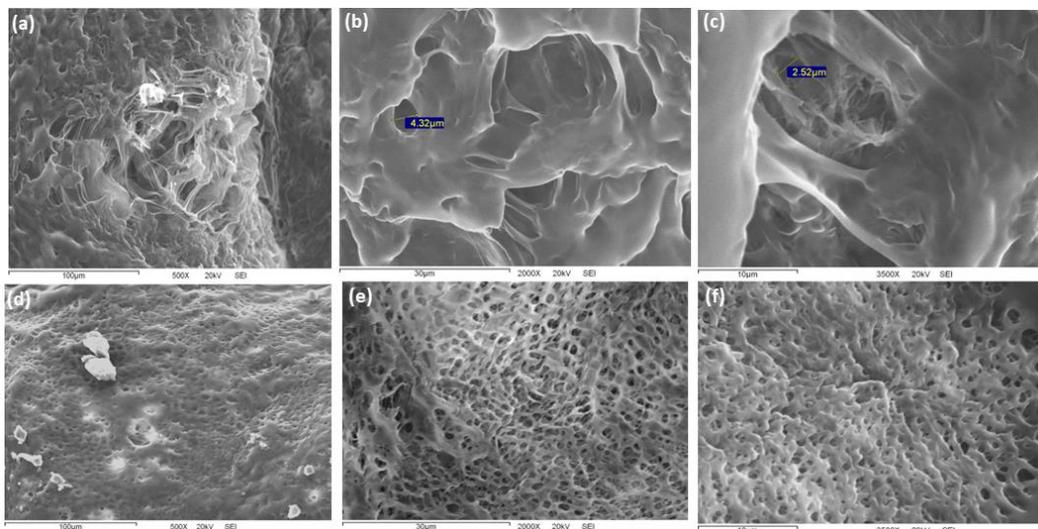


Figura 25. Micrografías SEM de hidrogeles PVACOPPME (a, b y c) y H-MNTC-f (d, e y f). Ampliación 500x (a y d), 2000x (b y e) y 3500x (c y f).

3.1.5 Propiedades Mecánicas

Las propiedades mecánicas de un hidrogel específico son importantes, ya que estas determinan sus aplicaciones. Estos parámetros mecánicos varían en función de los precursores poliméricos, la microestructura del sistema y las condiciones en las que se encuentre el material, entre otros.

La Figura 26 representa la curva de esfuerzo-deformación y módulo de Young en un ensayo a compresión de los hidrogeles nanocompuestos. Se encontró que el hidrogel nanocompuesto, presentó un mayor módulo de Young, lo cual nos indica una mayor rigidez del material en comparación con el hidrogel ternario. Esto puede deberse a que en el hidrogel PVA/COP/PVME las cadenas tienen mayor movilidad al aplicarles una fuerza en comparación con el hidrogel nanocompuesto donde la estructura de red es más rígida y hay menor movilidad de las cadenas, lo que hace que los hidrogeles H-MNTC-f sean más resistentes a la deformación a una carga dada.

La resistencia mecánica de un hidrogel depende directamente del entrecruzamiento entre las cadenas poliméricas, el tamaño y morfología de los poros.[132] De acuerdo con los resultados de las micrografías SEM, los hidrogeles con MNTC-f mostraron una disminución del tamaño del poro en comparación con el hidrogel ternario. Esta reducción de la porosidad generalmente conduce a obtener hidrogeles más rígidos, porque se presentan más puntos de entrecruzamiento y esto causa una mejor dispersión de la carga

aplicada.[133] También, se ha reportado la utilización de los NTC como relleno en matrices poliméricas para mejorar las propiedades mecánicas, eléctricas y ópticas. Los NTC presentan una inherente resistencia mecánica elevada y en términos generales, aportan rigidez a los materiales compuestos.[134]

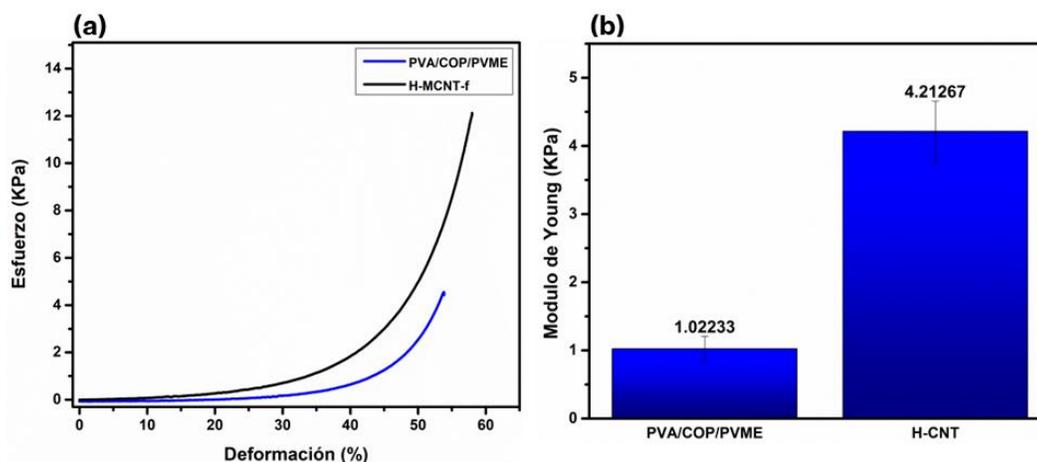


Figura 26. Imagen representativa de curvas de esfuerzo-deformación (a) y módulo de Young (b) de hidrogeles PVA/COP/PVME e hidrogeles nanocompuestos (H-MNTC-f). Evaluación del comportamiento mecánico a compresión (10%). Los datos se muestran como media \pm desviación estándar (n=3).

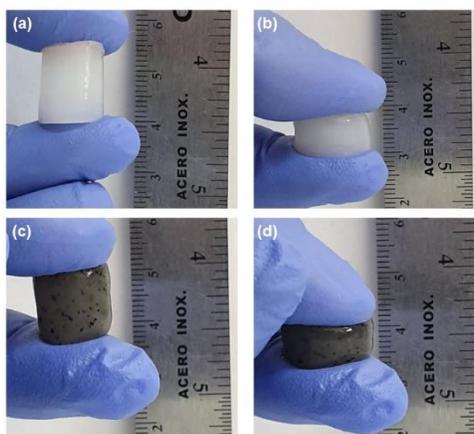


Figura 27. Imagen representativa de esfuerzo-deformación de hidrogeles PVA/COP/PVME (a y b) e hidrogeles nanocompuestos (H-MNTC-f) (c y d).

Estudios similares como el de Luo *et al.*, han reportado que la adición de partículas de dióxido de silicio (SiO_2) en hidrogeles de PVA fabricados por la metodología de congelación/descongelación aumentan la resistencia mecánica de los hidrogeles. En este trabajo, se adicionaron diferentes concentraciones de SiO_2 al material compuesto, obteniendo hidrogeles prometedores en una variedad de aplicaciones biomédicas, como cartílago articular artificial, administración de fármacos y biosensores.[135]

3.1.6 Cinéticas de hinchamiento

El entrecruzamiento físico de estos hidrogeles por el método de síntesis de congelamiento/descongelamiento produce la cristalización del PVA que determina parte de las propiedades del hidrogel obtenido.[136] La Figura 28 muestra las cinéticas de hinchamiento de los sistemas de hidrogeles con y sin MNTC-f a diferente temperatura (25 y 37 °C) en solución PBS (pH 7.4). Al comparar los dos sistemas de hidrogeles, se observó un mayor porcentaje de hinchamiento en el equilibrio en el sistema de hidrogeles nanocompuesto a 25 °C (709 %) y 37 °C (993 %) con respecto al hidrogel sin nanotubos (Tabla 5). Esto puede deberse a que la integración de MNTC-f al sistema, disminuye la cristalinidad del PVA (como también se observó en el estudio DSC).[137] Además, el hidrogel H-MNTC-f presentó una estructura altamente porosa y con tamaño de poro más homogéneo que contribuye a controlar de mejor manera la captación de los fluidos.[132] Así mismo, la diferencia de porcentaje de hinchamiento a 37°C, la cual fue superior que a 25°C se atribuye a que la absorción de agua en estos hidrogeles físicos aumenta con el aumento de la temperatura, debido a la contribución cinética por el efecto térmico.[102]

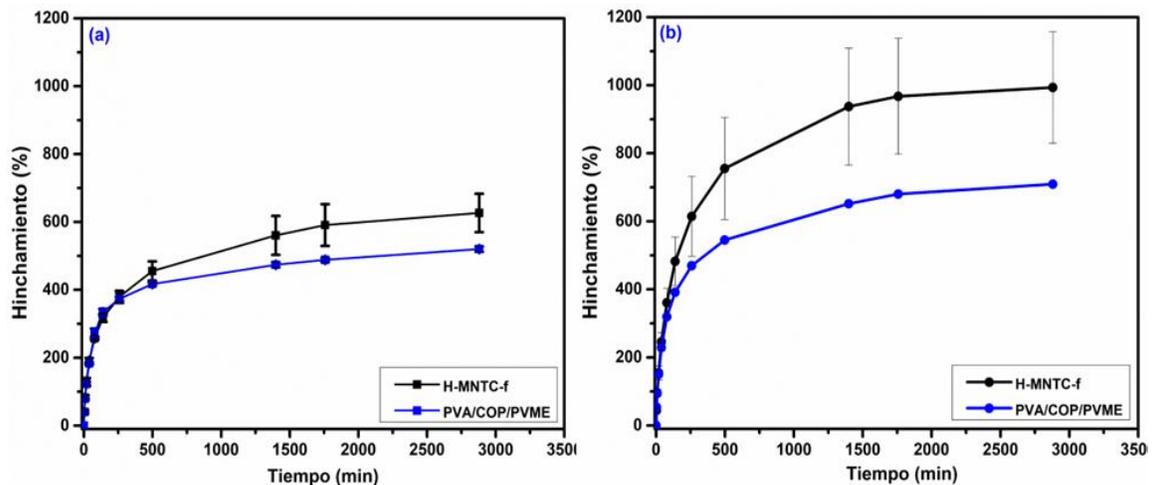


Figura 28. Cinéticas de hinchamiento de hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f en solución PBS (pH 7.4) a 25 °C (a) y 37 °C (b).

Tabla 5. Porcentaje de hinchamiento de los sistemas de hidrogeles físicos PVA/COP/PVME y H-MNTC-f a diferente temperatura.

Sistema de hidrogel	Temperatura (°C)	Hinchamiento (%)
PVA/COP/PVME	25	520
	37	709
H-MNTC-f	25	626
	37	993

3.2 Estudio del efecto fototérmico

Los NTC han mostrado una fuerte propiedad de absorción a la luz NIR y efecto fototérmico estable. Así mismo, los MNTC-f incorporados a sistemas de hidrogeles han tenido resultados positivos al generar el efecto fototérmico en el material compuesto para liberación de fármacos y terapia fototérmica.[14]

En la Figura 29 se muestra la evaluación del efecto fototérmico en el sistema de hidrogel nanocompuesto H-NMTC-f. Se observa que la temperatura aumentó considerablemente con respecto al hidrogel PVA/COP/PVME debido al efecto fototérmico de los MNTC-f. Durante la irradiación NIR (10 min), la temperatura del H-MNTC-f alcanzó los 29 °C con un aumento de 9 °C con respecto a la temperatura inicial, mientras que el hidrogel PVA/COP/PVME aumentó solamente 1 °C. También, en la Figura 29b y 29c se muestran imágenes térmicas representativas de los hidrogeles con y sin MNTC-f irradiados por el láser de 808 nm donde se distingue claramente el cambio de temperatura por efecto del estímulo NIR en el caso de los hidrogeles nanocompuestos. Resultados similares fueron reportados por Dong, *et al.* donde encontraron cambios de temperatura por efecto fototérmico (15 °C) en el hidrogel termosensible basado en policaprolactona-polietilenglicol-policaprolactona (PCL-PEG-PCL) con NTC en comparación con el hidrogel sin los NTC.[14]

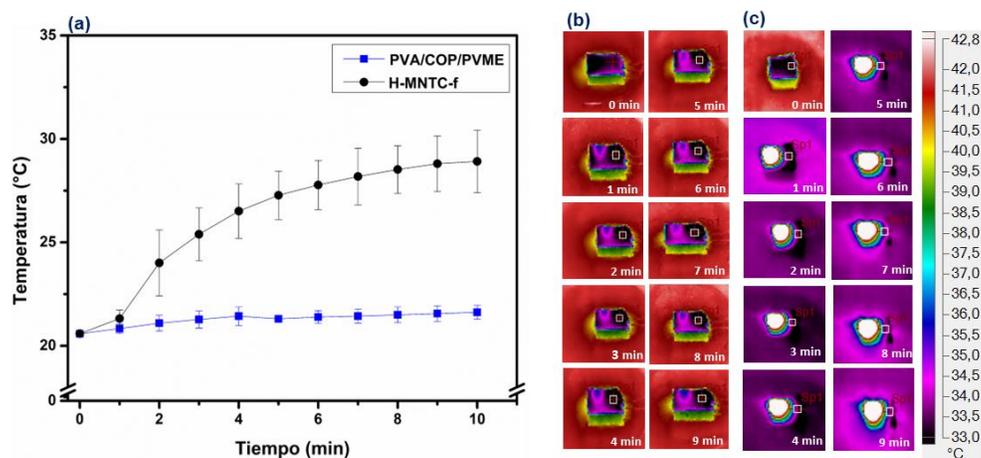


Figura 29. Estudio del efecto fototérmico (808 nm, 1 Wcm^{-2}) de los hidrogeles nanocompuestos con hinchamiento previo en solución buffer PBS (pH 7.4) a 37°C por 4 h. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar (n=3) (a). Imágenes termográficas representativas del hidrogel PVA/COP/PVME (b) e hidrogel H-MNTC-f (c).

3.3 Estudio de liberación *in vitro* de los fármacos 5-FU e ibuprofeno.

Los sistemas de hidrogeles que responden a estímulos han presentado algunos beneficios en la liberación de moléculas bioactivas, como una liberación más localizada, que puede durar días o incluso semanas mejorando la biodisponibilidad del fármaco y la disminución de efectos adversos.[40] La Figura 30 muestra los perfiles de liberación *in vitro* de los fármacos modelos, 5-FU e ibuprofeno a partir de los hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f.

El estudio de liberación del fármaco 5-FU (Figura 30a y 30b) en condiciones pasivas mostró una liberación rápida (*burst*) del fármaco en la primera hora y media aproximadamente para ambos hidrogeles, alcanzándose un porcentaje de liberación del 80 % a las 6 h. No se observaron cambios considerables en la cinética de liberación y el porcentaje de liberación del fármaco en el equilibrio para el sistema PVA/COP/PVME al irradiarlo con la luz NIR (Figura 29a). En contraste, se observó un cambio notable en la cinética de liberación desde el hidrogel H-MNTC-f después de la segunda irradiación con el láser de 808 nm, provocando la liberación del 97 % del fármaco (Figura 29b). Este efecto en el perfil de la liberación se atribuye a las propiedades fototérmicas de los MNTC-f incorporados al sistema, que provoca un aumento de la temperatura en el hidrogel. El incremento de temperatura produce un cambio en la matriz polimérica aumentando la movilidad de las cadenas y la capacidad de absorción de agua, promoviendo la liberación del fármaco 5-FU.

Por otro lado, en la Figura 30c y 30d se presenta el estudio de liberación del fármaco ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo. En este estudio se observó una liberación espontánea más lenta desde ambos hidrogeles en comparación con el 5-FU, alcanzándose el equilibrio a las 47 h, con máximos de liberación de 61% y 57% para los sistemas de PVA/COP/PVME y H-MNTC-f, respectivamente. De la misma manera que en el estudio anterior, no se presentaron cambios en el hidrogel sin MNTC-f al irradiarlo con la luz NIR. Por el contrario, en el sistema nanocompuesto, al aplicarle el estímulo NIR, la liberación se incrementó hasta el 79 %. Este resultado confirma la capacidad fototérmica del hidrogel H-MNTC-f y su efecto para aumentar liberación de los fármacos contenidos, incrementando la eficiencia del sistema para la aplicación. A pesar de esto, se observó en este sistema que el fármaco no llegó a la liberación completa, esto puede atribuirse a que el ibuprofeno esté interactuando con las cadenas de los polímeros debido a los grupos funcionales que presenta la molécula. El fármaco tiene un grupo carboxilo que puede interactuar, por

ejemplo, con los grupos OH del PVA mediante puentes de hidrogeno, ya que el fármaco es cargado durante la formación del hidrogel.

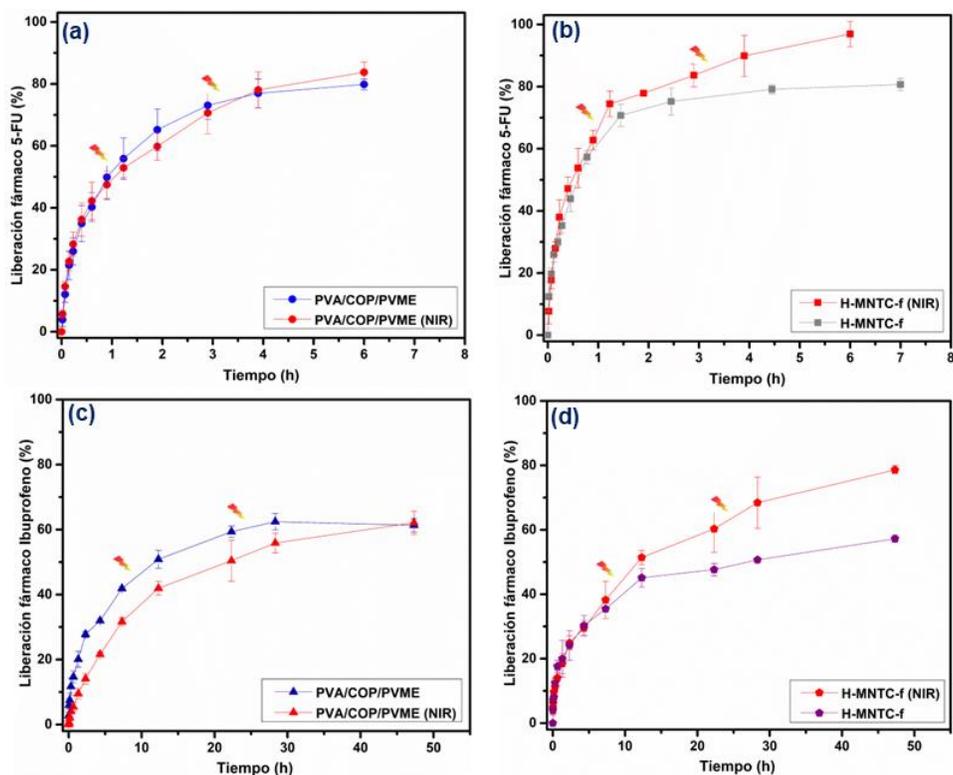


Figura 30. Cinéticas de liberación de los fármacos 5-FU (a y b) e ibuprofeno (c y d) a partir de los hidrogeles PVA/COP/PVME y H-MNTC-f con y sin estímulo NIR, en solución buffer PBS pH(7.4) a 37°C.

CONCLUSIONES

El desarrollo de sistemas de hidrogeles con respuesta a estímulos externos mediante métodos de síntesis libres de solventes, reticulantes o entrecruzantes tóxicos permitió controlar los perfiles de liberación de los fármacos 5-FU e ibuprofeno por diferencia de pH, temperatura o aplicación de luz NIR.

Se fabricó una red s-IPN homogénea basada en el atrapamiento de cadenas lineales del polímero termosensible PVME dentro de una estructura reticulada de PVA y COP mediante un proceso de autoclave. Este método de preparación permite obtener un material compuesto multifuncional en un solo paso, ya que se logra la esterilización simultánea del hidrogel durante su formación, además se considera amigable con el medio ambiente y ofrece ventajas en el campo biomédico. Las temperaturas de transición del PVME interpenetrado en la red de PVA/COP se modificaron significativamente en condiciones de pH 3 y pH 7.4, con respecto a los valores de dichas temperaturas para el PVME en solución. Además, la s-IPN mostró un comportamiento dual de sensibilidad al pH y temperatura atribuido a los grupos laterales ionizables del COP y al comportamiento LCST del PVME, respectivamente. La s-IPN exhibió un comportamiento elástico estable y de gel fuerte, así como una morfología porosa con límites de poros irregulares, lo que puede favorecer el movimiento de intercambio de las moléculas cargadas del fármaco dentro y fuera del hidrogel.

El hidrogel PVA/COP y la s-IPN mostraron una liberación sostenida de 5-FU hasta 5 h a 37 °C, en diferentes condiciones de pH. La cantidad acumulada de fármaco liberada en el equilibrio puede estar influida por la solubilidad del 5-FU en el medio de liberación y también, por la dependencia del hinchamiento del hidrogel con el pH del medio de liberación.

Adicionalmente, se obtuvo un sistema de hidrogel compuesto basado principalmente en el entrecruzamiento físico del PVA mediante procesos de congelamiento/descongelamiento, con la combinación de los polímeros COP y PVME, así como la adición de nanoestructuras de MNTC-f. Esta técnica permite la obtención de diferentes tamaños y formas del hidrogel para la adaptación del material a la aplicación que se requiera. Además de las ventajas ya mencionadas en el método de síntesis de química verde, estos hidrogeles son fáciles de preparar y se les puede incorporar un fármaco durante el proceso de entrecruzamiento.

El sistema polimérico ternario mostró propiedades fisicoquímicas favorables permitiendo una liberación lenta del fármaco ibuprofeno en condiciones pasivas. La incorporación de MNTC-f mejora la uniformidad de la estructura porosa del sistema, aumenta la resistencia mecánica y favorece su capacidad de hinchamiento, así como incrementa la eficiencia de liberación de 5-FU e ibuprofeno por efecto fototérmico con radiación NIR. Con el sistema nanocompuesto se llegó a una liberación completa en el caso del fármaco 5-FU y se activó la cinética de liberación del fármaco ibuprofeno mediante el estímulo óptico. Los MNTC-f demostraron ser efectivos a la absorción de luz NIR incluso estando inmersos en la matriz polimérica y en una concentración baja (0.2%).

Las propiedades encontradas en estos sistemas estímulo-respuesta los hacen prometedores para una variedad de aplicaciones farmacéuticas y biomédicas, en particular, para la administración de fármacos controlada por el comportamiento sensible a la temperatura, pH y la luz NIR.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir de los estudios realizados en este proyecto de investigación es recomendable continuar con el desarrollo de hidrogeles termosensibles para aplicaciones biomédicas por el método de autoclave. Se sugiere una modificación de la composición de polímeros PVA y COP, y experimentar con otros polímeros LCST. Además, se podrían hacer pruebas de adhesión ya que en este trabajo se observó físicamente cierta adhesividad en ambos sistemas. Esta propiedad podría potenciar al sistema para aplicaciones como regeneración de tejidos, con la liberación de algún fármaco, por ejemplo, algún antibiótico.

En el caso del sistema nanocompuesto, sería interesante probar la adición de nanopartículas poliméricas que respondan a la luz NIR como el polipirrol, polidopamina o polianilina y comparar el efecto fototérmico con los MNTC-f, así como el estudio liberación de fármacos presentado en este trabajo.

REFERENCIAS

- [1] L. R. Feksa, E. A. Troian, C. D. Muller, F. Viegas, A. B. Machado, and V. C. Rech, *Hydrogels for biomedical applications*. 2018.
- [2] E. Rogel-Hernández, A. Licea-Claveríe, J. M. Cornejo-Bravo, and K.-F. Arndt, "Preparación de hidrogeles anfífilicos sensibles a diferentes valores de pH utilizando monómeros ácidos con espaciadores hidrofóbicos," *Rev. la Soc. Química México*, vol. 47, no. 3, pp. 251–257, 2003.
- [3] H. M. El-Husseiny *et al.*, "Smart/stimuli-responsive hydrogels: Cutting-edge platforms for tissue engineering and other biomedical applications," *Mater. Today Bio*, vol. 13, no. November 2021, p. 100186, 2022, doi: 10.1016/j.mtbio.2021.100186.
- [4] D. Qureshi, S. K. Nayak, S. Maji, A. Anis, D. Kim, and K. Pal, "Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications," *Eur. Polym. J.*, vol. 120, no. July, p. 109220, 2019, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.109220.
- [5] N. N. Ferreira, L. M. B. Ferreira, V. M. O. Cardoso, F. I. Boni, A. L. R. Souza, and M. P. D. Gremião, "Recent advances in smart hydrogels for biomedical applications: From self-assembly to functional approaches," *Eur. Polym. J.*, vol. 99, no. December 2017, pp. 117–133, 2018, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2017.12.004.
- [6] D. Schmaljohann, "Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 58, no. 15, pp. 1655–1670, 2006, doi: 10.1016/j.addr.2006.09.020.
- [7] C. Zhao, Z. Ma, and X. X. Zhu, "Rational design of thermoresponsive polymers in aqueous solutions: A thermodynamics map," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 90, pp. 269–291, 2019, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2019.01.001.
- [8] D. Qureshi, S. K. Nayak, S. Maji, A. Anis, D. Kim, and K. Pal, "Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications," *Eur. Polym. J.*, vol. 120, no. August, p. 109220, 2019, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.109220.
- [9] H. Zhang, S. Guo, S. Fu, and Y. Zhao, "A near-infrared light-responsive hybrid hydrogel based on UCST triblock copolymer and gold nanorods," *Polymers (Basel)*, vol. 9, no. 6, 2017, doi: 10.3390/polym9060238.
- [10] R. Jha, A. Singh, P. K. Sharma, and N. K. Fuloria, "Smart carbon nanotubes for drug delivery system: A comprehensive study," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 58, no. May, p. 101811, 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101811.
- [11] D. Puentes Camacho, "Funcionalización de nanotubos de carbono mediante irradiación de microondas para la inmovilización de lisozima: estudios de inactivación térmica," 2017.
- [12] D. Ghosh Dastidar and G. Chakrabarti, *Thermoresponsive Drug Delivery Systems, Characterization and Application*. Elsevier Inc., 2019.
- [13] D. D. McKinnon, T. E. Brown, K. A. Kyburz, E. Kiyotake, and K. S. Anseth, "Design and characterization of a synthetically accessible, photodegradable hydrogel for user-directed formation of neural networks," *Biomacromolecules*, vol. 15, no. 7, pp. 2808–2816, 2014, doi: 10.1021/bm500731b.

- [14] X. Dong, C. Wei, J. Liang, T. Liu, D. Kong, and F. Lv, "Thermosensitive hydrogel loaded with chitosan-carbon nanotubes for near infrared light triggered drug delivery," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 154, pp. 253–262, 2017, doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.036.
- [15] P. Zhang, Xiaoke., Meng, Lingjie, Lu, Qinghua., Fei, Zhaofu., Dyson, "Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes," *Biomaterials*, vol. 30, no. 30, pp. 6041–6047, 2009.
- [16] Y. Brudno *et al.*, "Refilling drug delivery depots through the blood," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 111, no. 35, pp. 12722–12727, 2014, doi: 10.1073/pnas.1413027111.
- [17] C. Al Sabbagh, J. Seguin, E. Agapova, D. Kramerich, V. Boudy, and N. Mignet, "Thermosensitive hydrogels for local delivery of 5-fluorouracil as neoadjuvant or adjuvant therapy in colorectal cancer," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 157, no. August, pp. 154–164, 2020, doi: 10.1016/j.ejpb.2020.10.011.
- [18] A. Gandhi, A. Paul, S. O. Sen, and K. K. Sen, "Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015, doi: 10.1016/j.ajps.2014.08.010.
- [19] R. Kishi, H. Kihara, T. Miura, and H. Ichijo, "Microporous poly(vinyl methyl ether) hydrogels prepared by γ -ray irradiation at different heating rates," *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 72, no. 6, pp. 679–685, 2005, doi: 10.1016/j.radphyschem.2004.05.049.
- [20] E. Kokufuta, O. Ogane, H. Ichijo, S. Watanabe, and O. Hirasa, "Poly(vinyl methyl ether) gel for the construction of a thermosensitive immobilised enzyme system exhibiting controllable reaction initiation and termination," *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, no. 5, pp. 416–418, 1992, doi: 10.1039/C39920000416.
- [21] A. Y. Okihiko Hirasa, Yasuyoshi Morishita, Rika Onomura, Hisao Ichijo, "Preparation and Mechanical Properties of Thermo-Responsive Fibrous Hydrogels Made from Poly (vinyl methyl ether)," *Kobunshi Ronbunshu*, vol. 46, no. 11, pp. 661–665, 1989, doi: <https://doi.org/10.1295/koron.46.661>.
- [22] H. M. Sharma, N.C., Galustians, H.J., Qaquis, J., Galustians, A., Rustogi, K.N., Petrone, M.E., Chaknis, P., Garcia, L., Volpe, A. R., and Proskin, "The clinical effectiveness of a dentifrice containing triclosan and a copolymer for controlling breath odormeasured organoleptically twelvehours after toothbrushing.," *J. Clin. Dent.*, vol. 10, no. 4, pp. 131–134, 1999.
- [23] P. Zhao *et al.*, "NIR-driven Smart Theranostic Nanomedicine for On-demand Drug Release and Synergistic Antitumour Therapy," *Sci. Rep.*, vol. 5, no. January, pp. 1–14, 2015, doi: 10.1038/srep14258.
- [24] K. H. Son, J. H. Hong, and J. W. Lee, "Carbon nanotubes as cancer therapeutic carriers and mediators," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 11, pp. 5163–5185, 2016, doi: 10.2147/IJN.S112660.
- [25] E. Caló, J. M. S. D. Barros, M. Fernández-Gutiérrez, J. San Román, L. Ballamy, and V. V. Khutoryanskiy, "Antimicrobial hydrogels based on autoclaved poly(vinyl alcohol) and poly(methyl vinyl ether-: Alt -maleic anhydride) mixtures for wound care applications," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 60, pp. 55211–55219, 2016, doi: 10.1039/c6ra08234c.

- [26] E. A. Kamoun, X. Chen, M. S. Mohy Eldin, and E. R. S. Kenawy, "Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers," *Arab. J. Chem.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–14, 2015, doi: 10.1016/j.arabjc.2014.07.005.
- [27] E. Caló and V. V. Khutoryanskiy, "Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products," *Eur. Polym. J.*, vol. 65, pp. 252–267, 2015, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024.
- [28] C. Sandoval-Yañez, L. Escobar, and C. A. Amador, "The advantages of polymeric hydrogels in calcineurin inhibitor delivery," *Processes*, vol. 8, no. 11, pp. 1–18, 2020, doi: 10.3390/pr8111331.
- [29] L. D. Wichterle, O., "© 1960 Nature Publishing Group," *Nature*, vol. 185, pp. 117–8, 1960.
- [30] J. Xu, X. Li, and F. Sun, "Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release," *Acta Biomater.*, vol. 6, no. 2, pp. 486–493, 2010, doi: 10.1016/j.actbio.2009.07.021.
- [31] I. B. R. Candappa, H. C. Bainbridge, N. T. Price, K. R. Hourigan, and P. M. Bartlewski, "A preliminary study on the suitability of Cervidil® to induce cervical dilation for artificial insemination in ewes," *Res. Vet. Sci.*, vol. 87, no. 2, pp. 204–206, 2009, doi: 10.1016/j.rvsc.2009.02.004.
- [32] M. F. Akhtar, M. Hanif, and N. M. Ranjha, "Methods of synthesis of hydrogels ... A review," *Saudi Pharm. J.*, vol. 24, no. 5, pp. 554–559, 2016, doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.022.
- [33] H. M. El-Husseiny *et al.*, "Smart/stimuli-responsive hydrogels: Cutting-edge platforms for tissue engineering and other biomedical applications," *Mater. Today Bio*, vol. 13, no. December 2021, p. 100186, 2022, doi: 10.1016/j.mtbio.2021.100186.
- [34] Y. Zhan, W. Fu, Y. Xing, X. Ma, and C. Chen, "Advances in versatile anti-swelling polymer hydrogels," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 127, no. May, p. 112208, 2021, doi: 10.1016/j.msec.2021.112208.
- [35] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, and H. Ichikawa, "Hydrogels in pharmaceutical formulations," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 50, no. 1, pp. 27–46, 2000, doi: 10.1016/S0939-6411(00)00090-4.
- [36] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review," *J. Adv. Res.*, vol. 6, no. 2, pp. 105–121, 2015, doi: 10.1016/j.jare.2013.07.006.
- [37] P. W. Rosiak J, Ruciska-Rybus A, "United States Patent 4,871,490," 1989.
- [38] J. P. Cook, G. W. Goodall, O. V. Khutoryanskaya, and V. V. Khutoryanskiy, "Microwave-assisted hydrogel synthesis: A new method for crosslinking polymers in aqueous solutions," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 33, no. 4, pp. 332–336, 2012, doi: 10.1002/marc.201100742.
- [39] M. Oak, R. Mandke, and J. Singh, "Smart polymers for peptide and protein parenteral sustained delivery," *Drug Discov. Today Technol.*, vol. 9, no. 2, pp. e131–e140, 2012, doi: 10.1016/j.ddtec.2012.05.001.

- [40] J. Hu, Y. Chen, Y. Li, Z. Zhou, and Y. Cheng, "A thermo-degradable hydrogel with light-tunable degradation and drug release," *Biomaterials*, vol. 112, pp. 133–140, 2017, doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.015.
- [41] A. K. Teotia, H. Sami, and A. Kumar, "Thermo-responsive polymers: Structure and design of smart materials," in *Switchable and Responsive Surfaces and Materials for Biomedical Applications*, 2015.
- [42] Y. Guo, Y. Peng, and P. Wu, "A two-dimensional correlation ATR-FTIR study of poly(vinyl methyl ether) water solution," *J. Mol. Struct.*, vol. 875, no. 1–3, pp. 486–492, 2008, doi: 10.1016/j.molstruc.2007.05.023.
- [43] E. Caló, J. M. S. D. Barros, M. Fernández-Gutiérrez, J. San Román, L. Ballamy, and V. V. Khutoryanskiy, "Antimicrobial hydrogels based on autoclaved poly(vinyl alcohol) and poly(methyl vinyl ether-: Alt -maleic anhydride) mixtures for wound care applications," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 60, pp. 55211–55219, 2016, doi: 10.1039/c6ra08234c.
- [44] C. Rohatgi, N. Dutta, and N. Choudhury, "Separator Membrane from Crosslinked Poly(Vinyl Alcohol) and Poly(Methyl Vinyl Ether-alt-Maleic Anhydride)," *Nanomaterials*, vol. 5, no. 2, pp. 398–414, 2015, doi: 10.3390/nano5020398.
- [45] L. E. Strong and J. L. West, "Hydrogel-Coated Near Infrared Absorbing Nanoshells as Light-Responsive Drug Delivery Vehicles," *ACS Biomater. Sci. Eng.*, vol. 1, no. 8, pp. 685–692, 2015, doi: 10.1021/acsbomaterials.5b00111.
- [46] A. GhavamiNejad, M. Samarikhalaj, L. E. Aguilar, C. H. Park, and C. S. Kim, "PH/NIR light-controlled multidrug release via a mussel-inspired Nanocomposite Hydrogel for Chemo-Photothermal cancer therapy," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. August, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1038/srep33594.
- [47] M. C. Barbero, Cesar A. Bongiovanni, S. Molina, A., Balach, J. Rivarola, C.R. Miras, "Tercera Generación de nanomateriales: Nanocompuestos Sinérgicos y Nanoestructuras Jerárquicas," 2012, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/282851883_TERCERA_GENERACION_DE_NANOMATERIALES_NANOCOMPUESTOS_SINERGICOS_Y_NANOESTRUCTURAS_JERARQUICAS.
- [48] A. Gandhi, A. Paul, S. O. Sen, and K. K. Sen, "Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications," *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 10, no. 2, pp. 99–107, 2015, doi: 10.1016/j.ajps.2014.08.010.
- [49] T. Schmidt, C. Querner, and K. F. Arndt, "Characterization methods for radiation crosslinked poly(vinyl methyl ether) hydrogels," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*, vol. 208, no. 1–4, pp. 331–335, 2003, doi: 10.1016/S0168-583X(03)00631-1.
- [50] M. Pastorczak, M. Kozanecki, and J. Ulanski, "Water-Polymer interactions in PVME hydrogels - Raman spectroscopy studies," *Polymer (Guildf.)*, vol. 50, no. 19, pp. 4535–4542, 2009, doi: 10.1016/j.polymer.2009.07.048.
- [51] K. F. Arndt, T. Schmidt, and R. Reichelt, "Thermo-sensitive poly(methyl vinyl ether) micro-gel formed by high energy radiation," *Polymer (Guildf.)*, vol. 42, no. 16, pp. 6785–6791, 2001, doi: 10.1016/S0032-3861(01)00164-1.

- [52] S. Glatzel, A. Laschewsky, and J. F. Lutz, "Well-defined uncharged polymers with a sharp UCST in water and in physiological milieu," *Macromolecules*, vol. 44, no. 2, pp. 413–415, 2011, doi: 10.1021/ma102677k.
- [53] Y. Qiu and K. Park, "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery," vol. 53, pp. 321–339, 2001.
- [54] S. A. Stewart, M. B. Coulson, C. Zhou, N. A. D. Burke, and H. D. H. Stöver, "Synthetic hydrogels formed by thiol-ene crosslinking of vinyl sulfone-functional poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) with α,ω -dithio-polyethyleneglycol," *Soft Matter*, vol. 14, no. 41, pp. 8317–8324, 2018, doi: 10.1039/c8sm01066h.
- [55] A. Z. Chen, G. Y. Wang, S. Bin Wang, J. G. Feng, Y. G. Liu, and Y. Q. Kang, "Preparation of poly-(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) nanoparticles by solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂," *Materials (Basel)*, vol. 5, no. 10, pp. 1841–1852, 2012, doi: 10.3390/ma5101841.
- [56] E. Larrañeta, M. Henry, N. J. Irwin, J. Trotter, A. A. Perminova, and R. F. Donnelly, "Synthesis and characterization of hyaluronic acid hydrogels crosslinked using a solvent-free process for potential biomedical applications," *Carbohydr. Polym.*, vol. 181, no. November 2017, pp. 1194–1205, 2018, doi: 10.1016/j.carbpol.2017.12.015.
- [57] X. Wu, W. Li, K. Chen, D. Zhang, L. Xu, and X. Yang, "A tough PVA/HA/COL composite hydrogel with simple process and excellent mechanical properties," *Mater. Today Commun.*, vol. 21, no. September, p. 100702, 2019, doi: 10.1016/j.mtcomm.2019.100702.
- [58] J. M. Gohil, A. Bhattacharya, and P. Ray, "Studies on the cross-linking of poly (vinyl alcohol)," *J. Polym. Res.*, vol. 13, no. 2, pp. 161–169, 2006, doi: 10.1007/s10965-005-9023-9.
- [59] H. S. Mansur, C. M. Sadahira, A. N. Souza, and A. A. P. Mansur, "FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 28, no. 4, pp. 539–548, 2008, doi: 10.1016/j.msec.2007.10.088.
- [60] T. R. Raj Singh, P. A. McCarron, A. D. Woolfson, and R. F. Donnelly, "Investigation of swelling and network parameters of poly(ethylene glycol)-crosslinked poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) hydrogels," *Eur. Polym. J.*, vol. 45, no. 4, pp. 1239–1249, 2009, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2008.12.019.
- [61] O. V. Khutoryanskaya, V. V. Khutoryanskiy, and R. A. Pethrick, "Characterisation of blends based on hydroxyethylcellulose and maleic acid-alt-methyl vinyl ether," *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 206, no. 15, pp. 1497–1510, 2005, doi: 10.1002/macp.200500069.
- [62] A. Concellón, T. Liang, A. P. H. J. Schenning, J. L. Serrano, P. Romero, and M. Marcos, "Proton-conductive materials formed by coumarin photocrosslinked ionic liquid crystal dendrimers," *J. Mater. Chem. C*, vol. 6, no. 5, pp. 1000–1007, 2018, doi: 10.1039/c7tc05009g.
- [63] A. A. Bhutto, D. Vesely, and B. J. Gabrys, "Miscibility and interactions in polystyrene and sodium sulfonated polystyrene with poly(vinyl methyl ether) PVME blends. Part II. FTIR," *Polymer (Guildf)*, vol. 44, no. 21, pp. 6627–6631, 2003, doi: 10.1016/j.polymer.2003.08.005.

- [64] F. J. Lu, E. Benedetti, and S. L. Hsu, "Spectroscopic Study of Polystyrene and Poly(vinyl methyl ether) Blends," *Macromolecules*, vol. 16, no. 9, pp. 1525–1529, 1983, doi: 10.1021/ma00243a020.
- [65] M. Sclavons *et al.*, "Quantification of the maleic anhydride grafted onto polypropylene by chemical and viscosimetric titrations, and FTIR spectroscopy," *Polymer (Guildf.)*, vol. 41, no. 6, pp. 1989–1999, 2000, doi: 10.1016/S0032-3861(99)00377-8.
- [66] E. Larrañeta, L. Barturen, M. Ervine, and R. F. Donnelly, "Hydrogels based on poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) and Tween 85 for sustained delivery of hydrophobic drugs," *Int. J. Pharm.*, vol. 538, no. 1–2, pp. 147–158, 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.025.
- [67] J. E. Barrera, J. A. Rodríguez, J. E. Perilla, and N. A. Algecira, "A study of poly(vinyl alcohol) thermal degradation by thermogravimetry and differential thermogravimetry," *Ing. e Investig.*, vol. 27, no. 2, pp. 100–105, 2007.
- [68] N. Othman and H. I. Nur Azleen Azahari, "Thermal Properties of Polyvinyl Alcohol (PVOH)/Corn Starch Blend Film," *Malaysian Polym. J.*, vol. 6, no. March, pp. 147–154, 2011.
- [69] A. K. Sonker, K. Rathore, R. K. Nagarale, and V. Verma, "Crosslinking of Polyvinyl Alcohol (PVA) and Effect of Crosslinker Shape (Aliphatic and Aromatic) Thereof," *J. Polym. Environ.*, vol. 26, no. 5, pp. 1782–1794, 2018, doi: 10.1007/s10924-017-1077-3.
- [70] K. H. Chung, C. S. Wu, E. G. Malawer, and G. A. F. Corporation, "Glass Transition Temperatures of Poly (methyl (PMVEMAC) and the Kinetics of Dehydration of PMVEMAC by Thermal Analysis," vol. 41, pp. 793–803, 1990.
- [71] H. Mazi, G. Kibarer, E. Emregül, and Z. M. O. Rzaev, "Bioengineering functional copolymers. IX. Poly[(maleic anhydride-co-hexene- 1)-g-poly(ethylene oxide)]," *Macromol. Biosci.*, vol. 6, no. 4, pp. 311–321, 2006, doi: 10.1002/mabi.200500222.
- [72] H. Mazi and A. L. I. Gulpinar, "Cu (II), Zn (II) and Mn (II) complexes of poly (methyl vinyl ether- alt -maleic anhydride). Synthesis , characterization and thermodynamic parameters," *J. Chem. Sci.*, vol. 126, no. 1, pp. 239–245, 2014.
- [73] K. Xu *et al.*, "A novel multi-responsive polyampholyte composite hydrogel with excellent mechanical strength and rapid shrinking rate," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 345, no. 2, pp. 360–368, 2010, doi: 10.1016/j.jcis.2010.01.058.
- [74] F. Xu *et al.*, "Synthesis and properties of the metallo- supramolecular polymer hydrogel poly [methyl," *J. Mater. Chem. B Mater. Biol. Med.*, vol. 2, pp. 6406–6411, 2014, doi: 10.1039/C4TB00611A.
- [75] E. S. Gil and S. M. Hudson, "Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 29, no. 12, pp. 1173–1222, 2004, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2004.08.003.
- [76] F. Meeussen, Y. Bauwens, R. Moerkerke, E. Nies, and H. Berghmans, "Molecular complex formation in the system poly(vinyl methyl ether)/water," *Polymer (Guildf.)*, vol. 41, no. 10, pp. 3737–3743, 2000, doi: 10.1016/S0032-3861(99)00513-3.
- [77] Y. Maeda, H. Mochiduki, H. Yamamoto, Y. Nishimura, and I. Ikeda, "Effects of Ions

on Two-Step Phase Separation of Poly(vinyl methyl ether) in Water As Studied by IR and Raman Spectroscopy,” *Langmuir*, vol. 19, no. 24, pp. 10357–10360, 2003, doi: 10.1021/la034576o.

- [78] Y. Zong, Y. Wei, and S. E. Morgan, “Adsorption/desorption processes of pH-responsive copolymers on model dental surfaces via QCM and AFM analysis,” *ACS Symp. Ser.*, vol. 1148, pp. 301–318, 2013, doi: 10.1021/bk-2013-1148.ch017.
- [79] X. Yin, A. S. Hoffman, and P. S. Stayton, “Poly(N-isopropylacrylamide-co-propylacrylic acid) copolymers that respond sharply to temperature and pH,” *Biomacromolecules*, vol. 7, no. 5, pp. 1381–1385, 2006, doi: 10.1021/bm0507812.
- [80] L. Song *et al.*, “Dual entropic and enthalpic processes in the lower critical solution temperature phase separation of poly(vinyl methyl ether) aqueous solutions,” *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, vol. 57, no. 6, pp. 323–330, 2019, doi: 10.1002/polb.24788.
- [81] E. Akar and A. Altinis, “Preparation of pH- and ionic-strength responsive biodegradable fumaric acid crosslinked carboxymethyl cellulose,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 90, pp. 1634–1641, 2012, doi: 10.1016/j.carbpol.2012.07.043.
- [82] H. Feil, H. Bae, and J. Feijen, “Mutual Influence of pH and Temperature on the swelling of ionizable and thermosensitive hydrogels,” *Macromolecules*, vol. 25, pp. 5528–5530, 1992.
- [83] J. L. Benítez, C. Lárez Velásquez, and B. Rojas de Gáscue, “CINÉTICA DE ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DEL AGUA EN HIDROGELES SINTETIZADOS KINETIC ABSORPTION AND TRANSPORT OF WATER ON SYNTHESIZED HYDROGELS FROM ACRYLAMIDE AND MALEIC ANHYDRIDE Artículo Regular,” *Rev. Latinoam. Metal. y Mater.*, vol. 35, no. 2, pp. 242–253, 2015.
- [84] C. B. Shah and S. M. Barnett, “Swelling behavior of hyaluronic acid gels,” *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 293–298, 1992, doi: 10.1002/app.1992.070450211.
- [85] M. S. Silverstein, “Interpenetrating polymer networks: So happy together?,” *Polymer (Guildf)*, vol. 207, no. August, p. 122929, 2020, doi: 10.1016/j.polymer.2020.122929.
- [86] A. K. Lugo E., M. J. Bernard B., and L. Huerta F., “Caracterización Reológica De Geles De Liberación Modificada Y Su Cuantificación En Suero,” 2014.
- [87] Y. Chang, L. Xiao, and T. Qian, “Preparation and Characterization of a Novel Thermosensitive Hydrogel Based on Chitosan and Gelatin Blends,” *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 113, pp. 4000–407, 2009, doi: 10.1002/app.
- [88] G. P. Andrews, T. P. Lavery, and D. S. Jones, “Rheological Analysis of Polymer Interactions and Ageing of Poly (Methylvinylether-Co-Maleic Anhydride)/ Poly (Vinyl Alcohol) Binary Networks and Their Effects on Mucoadhesion,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 12, pp. 4329–4338, 2015, doi: 10.1002/jps.24679.
- [89] H. Yi *et al.*, “Pharmacokinetic properties and antitumor efficacy of the 5-fluorouracil loaded PEG-hydrogel,” *BMC Cancer*, vol. 10, no. 211, pp. 1–8, 2010, doi: 10.1186/1471-2407-10-211.
- [90] L. Man, L. Zhen, S. Xun, G. Tao, and Z. Zhirong, “A polymeric prodrug of 5-fluorouracil-1-acetic acid using a multi-hydroxyl polyethylene glycol derivative as the

drug carrier," *PLoS One*, vol. 9, no. 11, 2014.

- [91] J. Wielińska, A. Nowacki, and B. Liberek, "5-Fluorouracil-Complete Insight Into Its Neutral and Ionised Forms," *Molecules*, vol. 24, no. 3683, pp. 1–19, 2019, doi: 10.3390/molecules24203683.
- [92] Z. Ma, R. Ma, X. Wang, J. Gao, Y. Zheng, and Z. Sun, "Enzyme and PH responsive 5-fluorouracil (5-FU)loaded hydrogels based on olsalazine derivatives for colon-specific drug delivery," *Eur. Polym. J.*, vol. 118, no. May, pp. 64–70, 2019, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.05.017.
- [93] M. S. Amini-Fazl, R. Mohammadi, and K. Kheiri, "5-Fluorouracil loaded chitosan/polyacrylic acid/Fe₃O₄ magnetic nanocomposite hydrogel as a potential anticancer drug delivery system," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 132, pp. 506–513, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.005.
- [94] R. S. Tiğli Aydın and M. Pulat, "5-fluorouracil encapsulated chitosan nanoparticles for pH-stimulated drug delivery: Evaluation of controlled release kinetics," *J. Nanomater.*, vol. 2012, pp. 1–10, 2012, doi: 10.1155/2012/313961.
- [95] R. A. A. Z. Ibrahim, F. S. A. Suhail, and H. K. Al-Hakeim, "Stability of anticancer drug 5-fluorouracil in aqueous solution: An assessment of kinetic behavior," *Nano Biomed. Eng.*, vol. 10, no. 3, pp. 224–234, 2018, doi: 10.5101/nbe.v10i3.p224-234.
- [96] A. I. Khalaf, D. E. El Nashar, F. M. Helaly, and A. Soliman, "Evaluation of controlled release PVC/PEG polymeric films containing 5-fluorouracil for long-term antitumor," *Polym. Bull.*, vol. 76, no. 7, pp. 3555–3568, 2019, doi: 10.1007/s00289-018-2562-0.
- [97] J. Siepmann and N. A. Peppas, "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 48, no. 2–3, pp. 139–157, 2001, doi: 10.1016/S0169-409X(01)00112-0.
- [98] A. Vashist *et al.*, "Advances in Carbon Nanotubes–Hydrogel Hybrids in Nanomedicine for Therapeutics," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 7, no. 9, pp. 1–21, 2018, doi: 10.1002/adhm.201701213.
- [99] Y. Qin *et al.*, "Near-infrared light remote-controlled intracellular anti-cancer drug delivery using thermo/pH sensitive nanovehicle," *Acta Biomater.*, vol. 17, pp. 201–209, 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2015.01.026.
- [100] N. . Hassan, C.M., Peppas, "Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods," in *In: Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites*, vol. 153, 2000, pp. 37–65.
- [101] S. Farris and L. Piergiovanni, *Emerging coating technologies for food and beverage packaging materials*. Woodhead Publishing Limited, 2012.
- [102] N. A. Peppas, "Development of Semicrystalline Poly (vinyl," vol. 11, pp. 423–434, 1977.
- [103] Y. Morimoto, Kazuhiro; Nagayasu, Atsushi; Fukanoki, Shinichi; Morisaka, Katsuaki; Hyon, Suong-Hyu and Ikada, "Evaluation of polyvinyl alcohol hydrogel as a sustained-release vehicle for rectal administration of indomethacin," *Pharm. Res.*, vol. 6, no. 4, pp. 338–341, 1989.

- [104] S.-H. and I. Y. Morimoto, Kazuhiro; Fukanoki, Shinichi; Mosidaka, Katsuaki; Hyon, "Design of polyvinyl alcohol hydrogel as a controlled-release vehicle for rectal administration of dl-propranolol-HCl and atenolol," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 37, no. 9, pp. 2491–2495, 1989.
- [105] N. A. Peppas and J. E. Scott, "Controlled release from poly (vinyl alcohol) gels prepared by freezing-thawing processes," *J. Control. Release*, vol. 18, no. 2, pp. 95–100, 1992, doi: 10.1016/0168-3659(92)90178-T.
- [106] K. Nešović *et al.*, "Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels – Synthesis, biological and physicochemical properties and silver release kinetics," *Compos. Part B Eng.*, vol. 154, pp. 175–185, 2018, doi: 10.1016/j.compositesb.2018.08.005.
- [107] M. L. Andrade Guel, L. I. López López, and A. Sáenz Galindo, "Nanotubos de carbono: Funcionalización y aplicaciones biológicas," *Rev. Mex. Ciencias Farm.*, vol. 43, no. 3, pp. 9–18, 2012.
- [108] M. K. V. Hirlekar, Rajashree; Yamagar, Manohar; Garse, Harshal; Vij, "Carbon nanotubes and its applications – A review," *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 17–27, 2009.
- [109] M. Karimi *et al.*, "Carbon nanotubes part I: Preparation of a novel and versatile drug-delivery vehicle," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 12, no. 7, pp. 1071–1087, 2015, doi: 10.1517/17425247.2015.1003806.
- [110] S. Z. M. Madani *et al.*, "Carbon Nanotube-Liposome Complexes in Hydrogels for Controlled Drug Delivery via Near-Infrared Laser Stimulation," *ACS Appl. Nano Mater.*, vol. 4, no. 1, pp. 331–342, 2021, doi: 10.1021/acsanm.0c02700.
- [111] B. Z. MA, Peng Cheng; KIM, Jang-Kyo and TANG, "Functionalization of carbon nanotubes using a silane coupling agent," *Carbon N. Y.*, vol. 44, no. 15, pp. 3232–3238, 2006.
- [112] C. Y. Hu, Y. J. Xu, S. W. Duo, R. F. Zhang, and M. S. Li, "Non-covalent functionalization of carbon nanotubes with surfactants and polymers," *J. Chinese Chem. Soc.*, vol. 56, no. 2, pp. 234–239, 2009, doi: 10.1002/jccs.200900033.
- [113] H. Wang, M. Chhowalla, N. Sano, S. Jia, and G. A. J. Amaratunga, "Large-scale synthesis of single-walled carbon nanohorns by submerged arc," *Nanotechnology*, vol. 15, no. 5, pp. 546–550, 2004, doi: 10.1088/0957-4484/15/5/024.
- [114] A. Perez Corimayta, "Nanotubos de Carbono," *Rev. Inf. Tecnol. y Soc.*, no. 5, pp. 10–14, 2010.
- [115] Y. Zhao, A. Dunn, J. Lin, and D. Shi, *Photothermal Effect of Nanomaterials for Efficient Energy Applications*. Elsevier Inc., 2018.
- [116] J. Cao, D. Chen, S. Huang, D. Deng, L. Tang, and Y. Gu, "Multifunctional near-infrared light-triggered biodegradable micelles for chemo- and photo-thermal combination therapy," *Oncotarget*, vol. 7, no. 50, pp. 82170–82184, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10320.
- [117] Z. Cheng *et al.*, "Multiwalled carbon nanotubes and NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺ nanoparticle-doped bilayer hydrogel for concurrent NIR-triggered drug release and up-conversion luminescence tagging," *Langmuir*, vol. 29, no. 30, pp. 9573–9580,

2013, doi: 10.1021/la402036p.

- [118] G. Shim *et al.*, “Light-switchable systems for remotely controlled drug delivery,” *J. Control. Release*, vol. 267, no. August, pp. 67–79, 2017, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.09.009.
- [119] T. Zhou, Z. Huang, F. Wan, and Y. Sun, “Carbon quantum dots-stabilized Pickering emulsion to prepare NIR light-responsive PLGA drug delivery system,” *Mater. Today Commun.*, vol. 23, no. January, p. 100951, 2020, doi: 10.1016/j.mtcomm.2020.100951.
- [120] H. K. Bisoyi, A. M. Urbas, and Q. Li, “Soft materials driven by photothermal effect and their applications,” *Photoactive Funct. Soft Mater. Prep. Prop. Appl.*, pp. 1–44, 2018, doi: 10.1002/9783527816774.ch1.
- [121] J. Song *et al.*, “Gold Nanoparticle Coated Carbon Nanotube Ring with Enhanced Raman Scattering and Photothermal Conversion Property for Theranostic Applications,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 138, no. 22, pp. 7005–7015, 2016, doi: 10.1021/jacs.5b13475.
- [122] J. L. Holloway, A. M. Lowman, and G. R. Palmese, “The role of crystallization and phase separation in the formation of physically cross-linked PVA hydrogels,” *Soft Matter*, vol. 9, no. 3, pp. 826–833, 2013, doi: 10.1039/c2sm26763b.
- [123] M. Mohammadi, A. B. Garmarudi, M. Khanmohammadi, and M. B. Rouchi, “Infrared spectrometric evaluation of carbon nanotube sulfonation,” *Fullerenes Nanotub. Carbon Nanostructures*, vol. 24, no. 3, pp. 219–224, 2016, doi: 10.1080/1536383X.2015.1125341.
- [124] D. Puentes-Camacho, E. F. Velázquez, D. E. Rodríguez-Félix, M. Castillo-Ortega, R. R. Sotelo-Mundo, and T. Del Castillo-Castro, “Functionalization of multiwalled carbon nanotubes by microwave irradiation for lysozyme attachment: Comparison of covalent and adsorption methods by kinetics of thermal inactivation,” *Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 8, no. 4, 2017, doi: 10.1088/2043-6254/aa8b3c.
- [125] O. Urakawa, A. Shimizu, M. Fujita, S. Tasaka, and T. Inoue, “Memory effect in elastic modulus of a hydrogen-bonding polymer network,” *Polym. J.*, vol. 49, no. 2, pp. 229–236, 2017, doi: 10.1038/pj.2016.113.
- [126] X. Zhang, L. Meng, Q. Lu, Z. Fei, and P. J. Dyson, “Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes,” *Biomaterials*, vol. 30, no. 30, pp. 6041–6047, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.025.
- [127] A. Ahmed, C. Bonner, and T. A. Desai, “Bioadhesive microdevices with multiple reservoirs: A new platform for oral drug delivery,” *J. Control. Release*, vol. 81, no. 3, pp. 291–306, 2002, doi: 10.1016/S0168-3659(02)00074-3.
- [128] A. M. Shanmugaraj, J. H. Bae, K. Y. Lee, W. H. Noh, S. H. Lee, and S. H. Ryu, “Physical and chemical characteristics of multiwalled carbon nanotubes functionalized with aminosilane and its influence on the properties of natural rubber composites,” *Compos. Sci. Technol.*, vol. 67, no. 9, pp. 1813–1822, 2007, doi: 10.1016/j.compscitech.2006.10.021.
- [129] L. F. Giraldo, W. Brostow, E. Devaux, B. L. López, and L. D. Pérez, “Scratch and

wear resistance of polyamide 6 reinforced with multiwall carbon nanotubes,” *J. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 8, no. 6, pp. 3176–3183, 2008, doi: 10.1166/jnn.2008.092.

- [130] N. Darwish *et al.*, “Effect of Carbon Nanofiller Amounts on the Electrical and Thermodynamic Properties of Polypropylene Nanocomposite,” *Curr. Sci. Int.*, vol. 3, no. 3, pp. 213–221, 2014.
- [131] S. K. Mallapragada and N. A. Peppas, “Dissolution Mechanism of Semicrystalline Poly(vinyl alcohol) in Water,” *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, vol. 34, no. 7, pp. 1339–1346, 1996, doi: 10.1002/(SICI)1099-0488(199605)34:7<1339::AID-POLB15>3.0.CO;2-B.
- [132] Z.-Y. Xu and J.-Y. Li, “Enhanced Swelling, Mechanical and Thermal Properties of Cellulose Nanofibrils (CNF)/Poly(vinyl alcohol) (PVA) Hydrogels with Controlled Porous Structure,” *J. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 18, no. 1, pp. 668–675, 2017, doi: 10.1166/jnn.2018.14185.
- [133] K. L. Spiller, S. J. Laurencin, D. Charlton, S. A. Maher, and A. M. Lowman, “Superporous hydrogels for cartilage repair: Evaluation of the morphological and mechanical properties,” *Acta Biomater.*, vol. 4, no. 1, pp. 17–25, 2008, doi: 10.1016/j.actbio.2007.09.001.
- [134] C. Covarrubias Gordillo, L. Farías Cepeda, N. Pérez Aguilar, and E. Hernández Hernández, “Nanocompuestos a base de polímeros dispersos y nanofibras de carbono,” *Rev. Iberoam. Polímeros*, vol. 14, no. 3, pp. 108–116, 2013.
- [135] X. Luo, M. Y. Akram, Y. Yuan, J. Nie, and X. Zhu, “Silicon dioxide/poly(vinyl alcohol) composite hydrogels with high mechanical properties and low swellability,” *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 136, no. 1, pp. 1–6, 2019, doi: 10.1002/app.46895.
- [136] C. E. Echeverri, C. Vallejo, and M. E. Londoño, “Synthesis and Characterization of Polyvinyl Alcohol Hydrogels By Freezing/Thawing Technique for Medical Applications,” *Rev. EIA*, no. 12, pp. 59–66, 2009.
- [137] A. Sharneli and E. Ameri, “Synthesis of cross-linked PVA membranes embedded with multi-wall carbon nanotubes and their application to esterification of acetic acid with methanol,” *Chem. Eng. J.*, vol. 309, pp. 381–396, 2017, doi: 10.1016/j.cej.2016.10.039.

ANEXOS

1. Estandarización del estudio del efecto fototérmico

La estandarización del estudio del efecto fototérmico se llevó a cabo con hidrogeles en estado relajado, las muestras se colocaron dentro de una celda de cuarzo donde se irradió con un laser NIR (808 nm 1 Wcm^2) durante 10 min (Figura anexos 1). La Figura anexos 2 muestra los cambios de temperatura de los hidrogeles por efecto fototérmico. El hidrogel PVA/COP/PVME presentó un aumento de temperatura de 1°C al ser irradiado con luz NIR. Por otro lado, el hidrogel con 0.2% de MNTC-f presentó una diferencia de temperatura de 28°C por efecto fototérmico, al inicio de la irradiación NIR el hidrogel tuvo una temperatura de 25°C y 52°C al final. En el caso del hidrogel con el 0.5 % de MNTC-f solo se pudo medir el aumento de temperatura hasta la irradiación por 5 min, debido a que el hidrogel perdía su forma o consistencia física. Por último, podemos observar que el hidrogel nanocompuesto con 1% de MNTC-f tuvo un aumento de temperatura durante la irradiación NIR de 16°C , considerablemente menor al comparar el aumento de temperatura con el hidrogel con menor porcentaje de MNTC-f. Esto puede deberse a la dispersión de los nanotubos dentro del sistema de hidrogel y el efecto que provoca el método de congelación/descongelación durante la síntesis.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se decidió realizar la caracterización y liberación de fármacos a partir de hidrogeles nanocompuestos con el 0.2% de MNTC-f.



Figura anexos 1. Imágenes representativas de la estandarización del estudio del efecto fototérmico para hidrogeles H-MNTC-f.

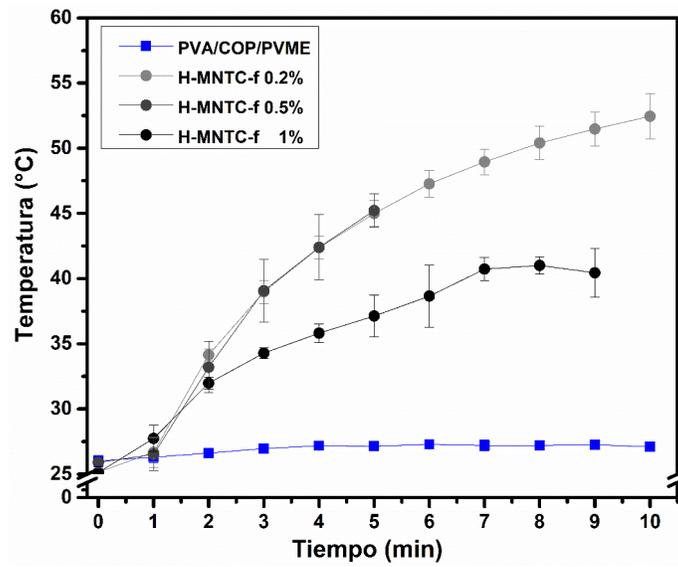


Figura anexos 2. Estudio del efecto fototérmico (808 nm, 1 Wcm²) de los hidrogeles nanocompuestos desde el estado relajado. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar (n=3).

2. Estancia de Investigación

Se realizó una estancia de investigación en la Universidad Estatal de Arizona (ASU). El objetivo de esta estancia fue diseñar y sintetizar materiales nanocompuestos por medio de la técnica de impresión 3D para obtener dispositivos biomédicos. En este caso se obtuvieron mallas de 20x20 mm compuestas de PVA y PEGDA, así como PVA/PEGDA con MNTC-f. También se logró caracterizar el material por medio de algunas técnicas como reología, DSC, TGA, pruebas de degradación y propiedades mecánicas.

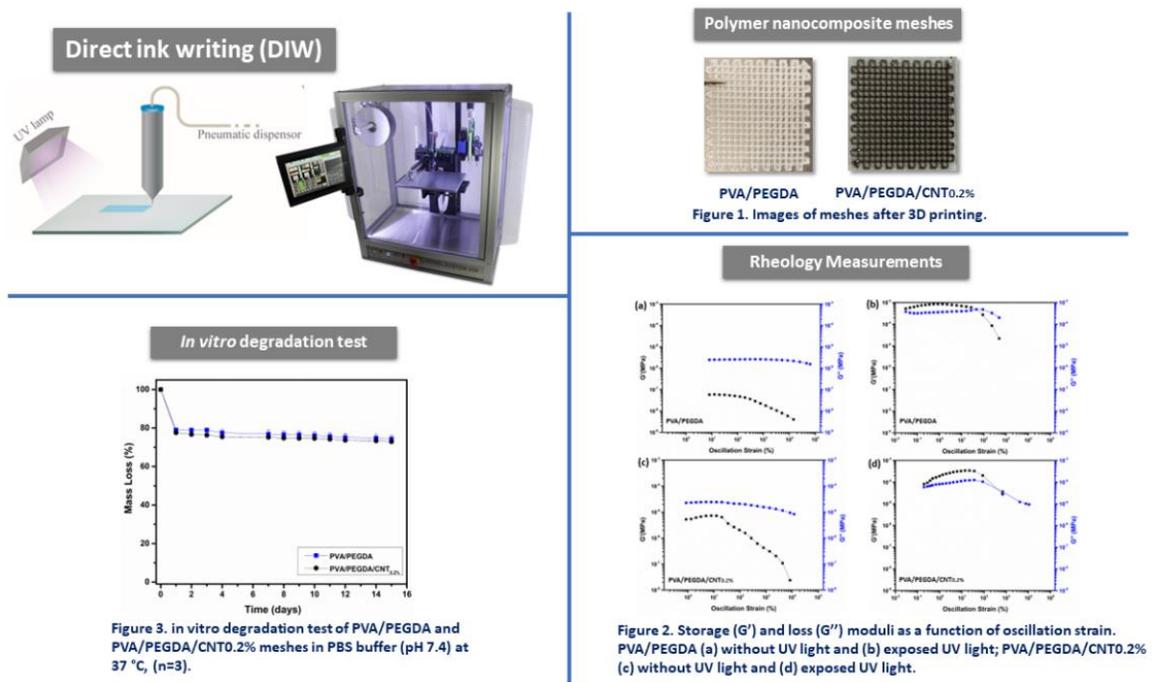


Figura anexos 2. Representación esquemática del trabajo realizado durante la estancia de investigación .

ANEXOS II

1. Publicaciones Científicas

Karla F. García-Verdugo, Andya J. Ramírez-Irigoyen, Mónica Castillo-Ortega, Dora E. Rodríguez-Félix, Jesús M. Quiroz-Castillo, Judith Tánori-Córdova, Francisco Rodríguez-Félix, Antonio Ledezma-Pérez, and Teresa del Castillo-Castro. *A pH/Temperature-Sensitive s-IPN Based on Poly(vinyl alcohol), Poly(vinyl methyl ether-alt-maleic acid) and Poly(vinyl methyl ether) Prepared by Autoclaving*. *Macromol. Res.* 30, 353–364 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13233-022-0044-6>

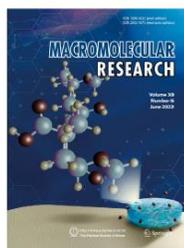
Macromolecular Research Cover Paper

Cover Paper

A pH/Temperature-Sensitive s-IPN Based on Poly(vinyl alcohol), Poly(vinyl methyl ether-*alt*-maleic acid) and Poly(vinyl methyl ether) Prepared by Autoclaving

Karla F. García-Verdugo, Andya J. Ramírez-Irigoyen, Mónica Castillo-Ortega, Dora E. Rodríguez-Félix, Jesús M. Quiroz-Castillo, Judith Tánori-Córdova, Francisco Rodríguez-Félix, Antonio Ledezma-Pérez, and Teresa del Castillo-Castro*

Vol. 30, No. 6, pp 353-364 (2022) | JUN 25, 2022 | DOI 10.1007/s13233-022-0044-6



A novel semi-interpenetrating polymer network (s-IPN) based on the entrapment of a thermosensitive polymer, the poly(vinyl methyl ether) (PVME), within a crosslinked 3D structure of poly(vinyl alcohol) (PVA) and poly(vinyl methyl ether-*alt*-maleic acid) (COP) was synthesized by an autoclaving process. The s-IPN exhibited a promising performance for the controlled drug delivery in response to the pH and temperature conditions.

2. Participación en Congresos

Karla F. García Verdugo, Teresa del Castillo Castro, Andya J. Ramírez Irigoyen, Dora E. Rodríguez Félix, Judith C. Tánori Córdova, Jesús M. Quiroz Castillo, Francisco Rodríguez Félix & Antonio S. Ledezma Pérez.

Ponencia: Semi-Interpenetrating polymer networks based on autoclaved PVA, PVME-*alt*-MA and PVME mixtures for controlled drug delivery

MACROMEX 2021, 5th US-Mexico-Canada Symposium on Advances in Polymer Science

XXXIV National Congress of the Mexican Polymer Society

Lugar: Riviera Maya, Quintana Roo, México.

Fecha: 1 al 4 de noviembre de 2021.

Karla F. García Verdugo y Teresa del Castillo Castro

Ponencia: Redes Semi-Interpenetradas basadas en PVA, PVME-*alt*-MA y PVME preparadas por autoclave.

XIV Coloquio Bienal en Ciencia de Materiales, "Responsabilidad Social en la Ciencia de Materiales"

Lugar: Hermosillo, Sonora, México

Fecha: 10 al 12 de marzo de 2021

Karla Fabiola García Verdugo y Teresa del Castillo Castro

Ponencia: Redes Semi-Interpenetradas Basadas en PVA, PVME-*alt*-MA y PVME preparadas por autoclave.

XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Polimérica de México, A.C.

Lugar: Guadalajara, Jalisco, México.

Fecha: 8 al 12 de noviembre de 2020.

K.F. García-Verdugo, T. del Castillo-Castro

Poster: Propiedades mecánicas y reológicas de hidrogeles compuestos basados en alcohol de polivinilo y poli(vinil metil éter-alt-anhídrido maleico).

XXIV Reunión Universitaria de Investigación en Materiales RUIM 2019

Lugar: Hermosillo, Sonora, México.

Fecha: 6 al 8 de noviembre de 2019.

Karla F. García-Verdugo, Teresa del Castillo-Castro

Poster: Síntesis y caracterización de hidrogeles compuestos basados en alcohol de polivinilo y poli(vinil metil éter-*alt*-anhídrido maleico).

XIII Coloquio Bienal y II Coloquio Internacional en Ciencia de Materiales: desafíos en salud y ambiente.

Lugar: Hermosillo, Sonora, México.

Fecha: 3 al 5 de abril de 2019.

K.F. García-Verdugo, T. del Castillo-Castro

Poster: Síntesis de hidrogeles compuestos basados en alcohol de polivinilo y poli(vinil metil éter-alt-anhídrido maleico) mediante autoclave.

XXIII Reunión Universitaria de Investigación en Materiales.

Lugar: Hermosillo, Sonora, México.

Fecha: 28 al 30 de noviembre de 2018.