



Comisión Nacional
de Energía Atómica



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN
COMISIÓN NACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA NUCLEAR “DAN BENINSON”

**DESARROLLO DE MATERIALES
TERMOCONTRAÍBLES O DE “MEMORIA DE FORMA”
MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE RADIACIÓN
IONIZANTE**

Alumna

Lic. María Florencia Ladetto

Directoras

Ing. M. Nazarena Ciávaro
Bioq. José Alberto Pachado

Trabajo final para optar al título de
Especialista en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares

2022

Agradecimientos

A la CNEA, gran orgullo nacional, por brindarme la posibilidad de realizar esta maravillosa carrera.

A Mg. Sandra Siri, por sus enseñanzas, su dedicación y su gran corazón, quien fue un gran apoyo profesional y humano para todos los alumnos, y se encargó de que podamos continuar con el cursado incluso ante las peores circunstancias. Gracias de corazón por tu profesionalismo y gran bondad.

A Mg. María Celeste Fornaciari Iljadica por los conocimientos brindados, y convertirse en soporte cuando fue necesario.

A Valeria Kaplan, también por su apoyo en todo momento y especialmente en estas circunstancias tan particulares, siempre y a pesar del todo “al pie del cañón” para ayudarnos y resolver cualquier duda.

A cada docente de la Especialización en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares, por compartir su gran expertiz con pasión y elocuencia, aun teniendo que adaptarse a las nuevas circunstancias y virtualidad, dando lo mejor de sí y contribuyendo a dictar una carrera de excelencia.

A los directores del presente trabajo, por brindarme la oportunidad de trabajar con ellos.

A Ing. M. Nazarena Ciávaro y Natalia Carolina Santoro, por su paciencia para conmigo y su dedicación, mi especial agradecimiento por compartirme sus conocimientos y guiarme a lo largo de la realización de este trabajo.

Resumen

Los denominados polímeros con memoria de forma o “shape memory polymers” (SMPs) corresponden a una clase especial de materiales poliméricos inteligentes sensibles a estímulos, los cuales presentan la capacidad de cambiar su forma tras la aplicación de un estímulo externo disparador. Dicho estímulo puede ser de distinta índole (cambio de temperatura, pH, campos eléctricos o magnéticos, etc.), siendo aquellos que responden a la temperatura, conocidos como polímeros con efecto térmico de memoria de forma o termoresponsivos, algunos de los más estudiados. Entre sus potenciales usos, se destacan particularmente las aplicaciones biomédicas. Los biomateriales poliméricos son materiales formados por polímeros, de origen natural, sintético o modificado, diseñados para interactuar con sistemas biológicos con un propósito médico, ya sea terapéutico o de diagnóstico. Si estos materiales presentan además efecto de memoria de forma ante estímulos térmicos, serán biomateriales poliméricos termoresponsivos. La mayor efectividad de estos materiales se ha reportado en polímeros termoplásticos entrecruzados, ya que la presencia de cadenas de polímero adyacentes conectadas entre sí a nivel molecular, proporciona una mayor fuerza de recuperación elástica. Dicho entrecruzamiento puede ser logrado de muchas formas, desde entrecruzamiento físico, químico mediante la adición de agentes entrecruzantes, o entrecruzamiento por exposición a radiaciones ionizantes. El entrecruzamiento químico es el más utilizado en la actualidad, aunque por lo general implica procesos complejos, agregado de aditivos, la manipulación de solventes tóxicos y generación de impurezas en el producto final. Por ello, el presente trabajo aborda una investigación abocada a la posibilidad de sintetizar biomateriales poliméricos con efecto térmico de memoria producidos mediante irradiación, otorgando ventajas competitivas en la producción del material y sin generación de impurezas. La energía ionizante produce ionizaciones y excitaciones sobre los materiales irradiados, provocando rupturas de uniones covalentes que conllevan a la formación de radicales libres, los cuales son responsables del entrecruzamiento y degradación (o ruptura de cadena), principales procesos resultantes de la interacción de la radiación ionizante con polímeros. Ambos son dos procesos en competencia que ocurren simultáneamente y siempre coexisten bajo irradiación, de manera que el efecto general depende de cuál es predominante para cada material en condiciones determinadas. Por lo tanto, mediante una extensa revisión bibliográfica, el trabajo abarca desde la elección de un polímero de trabajo, el análisis sobre la posibilidad de formar copolímeros y el uso de agentes entrecruzantes, la preparación de las muestras, así como el estudio de las condiciones de irradiación, y la selección de dosis, tasa de dosis, y tecnología de irradiación. Asimismo, se proponen técnicas de caracterización, y se discuten resultados esperados y posibles aplicaciones de estos materiales. De esta manera, el trabajo desarrolla una propuesta experimental original y completa para la obtención de biomateriales con propiedades de memoria de forma o termocontraíbles mediante el uso de radiación ionizante, utilizando policaprolactona (PCL) como biomaterial polimérico principal, polietilenglicol (PEG) para formar copolímeros, nanocristales de celulosa (CNCs) para mejorar las propiedades mecánicas, y poliéster-acrilato (PEA) como agente entrecruzante. Además, dado que esta clase de materiales puede exhibir una variabilidad natural intrínseca, y los mismos deben ser profundamente estudiados y caracterizados previo a su uso, se plantea además la caracterización de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los materiales obtenidos, así como su biocompatibilidad y biodegradabilidad. Se espera que estos materiales tengan aplicación en el campo de los biomateriales biodegradables con memoria de forma; como ser suturas ajustables autoabsorbibles, o implantes degradables de corto a mediano plazo, o sistemas con capacidad de liberación controlada de medicamentos.

Aclaración especial:

El cursado de la carrera de Especialización en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares (ERAN) 2020, así como el desarrollo de este trabajo final, se vieron afectadas por la pandemia de COVID-19 derivada de la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Ante la gran crisis sanitaria atravesada a nivel global, el cursado de la carrera enfrentó diversas dificultades, debiendo adaptarse a un formato virtual y a distancia para cumplir con el aislamiento social preventivo y obligatorio decretado en Argentina. Por esta razón, todas las prácticas experimentales quedaron suspendidas. Es por ello que, ante la imposibilidad de realizar tareas experimentales, se planificó el presente trabajo para realizar de manera teórica, con el fin de proponer una línea de investigación y sentar las bases para las tareas experimentales que se llevarán a cabo a partir del retorno completo a la presencialidad.

Índice

Introducción

1. Polímeros	1
1.1 Estructura de los polímeros y características	1
1.2. Clasificación	4
2. Biomateriales	7
2.1. Biomateriales poliméricos	8
3. Polímeros con “Memoria de Forma”	9
3.1. Polímeros Termoresponsivos o con Efecto Térmico de Memoria	9
3.1.1 Polímeros Termocontraíbles	11
4. Interacción de la radiación con los polímeros	12
4.1. Interacción de las Radiaciones Ionizantes con la materia	12
4.2. Interacción de las Radiaciones Ionizantes con los polímeros	15
4.2.1. Radiosensibilidad de los polímeros	16
4.2.2. Condiciones de irradiación	18
4.3. Fuentes y tecnologías de irradiación	19
5. Caracterización de polímeros	20
5.1. Análisis estructural y de propiedades químicas	20
5.2. Análisis de propiedades térmicas	20
5.3. Análisis de propiedades mecánicas	21

Objetivos 22

1. Objetivo General	22
1.1. Objetivos Específicos	22

Materiales y Métodos 23

A. Selección de biomateriales	23
B. Propuesta experimental	23
C. Resultados y aplicaciones	23

Resultados y discusión 24

A. Selección de biomateriales	24
A.1. Elección de polímero de trabajo	24
A.1.1 Poli-ε-caprolactona (PCL)	28
A.2. Elección de un copolímero	33
A.3. Aditivos	35
B. Propuesta experimental	39
B.1. Condiciones de irradiación	39
B.2. Dosis, Tasas de dosis y Tecnología de irradiación	41
B.3. Preparación y procesamiento de muestras	42
B.4. Técnicas de caracterización	42
C. Resultados y aplicaciones	46
C.1 Posibles aplicaciones de estos materiales	46

Conclusiones 47

Bibliografía 48

Introducción

1. Polímeros

La palabra **polímero** proviene de los vocablos griegos: $\pi\omicron\lambda\upsilon\varsigma$ [polys] "mucho" y $\mu\epsilon\rho\omicron\varsigma$ [meros] "parte" o "segmento", lo que significaría literalmente "muchas partes" y fue introducida en el año 1833 por el químico sueco Jöns Jakob Berzelius para referirse al caso particular de isomería en el que dos moléculas, a pesar de tener la misma composición (igual fórmula mínima) presentan diferentes propiedades, lo que se atribuye a una diferencia en la cantidad total de átomos presentes. Sin embargo, hasta ese momento, la palabra no hacía alusión alguna al tamaño molecular. Fue el químico alemán Hermann Staudinger, en el año 1922, quien por primera vez se refirió a "macromoléculas" como "estructuras moleculares unidas covalentemente que contienen más de 10^3 átomos"¹. Actualmente, los términos polímero y macromolécula son a menudo utilizados como sinónimos aunque rigurosamente no son lo mismo, ya que las macromoléculas no requieren estar formadas por unidades repetitivas. Según la IUPAC se define como polímero a macromoléculas de elevada masa molar relativa, compuestas por la unión covalente de varias unidades repetitivas de baja masa molar relativa, denominadas monómeros² (Figura 1).

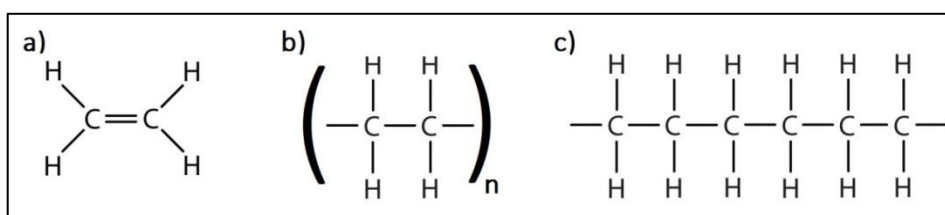


Figura 1. a) Monómero (etileno). b) Unidad repetitiva c) Polímero (polietileno).

1.1. Estructura de los polímeros y características

Al igual que en moléculas más pequeñas, existe una estrecha dependencia entre las propiedades y la estructura de los polímeros. Esta dependencia llega a ser incluso mayor en estos casos, ya que debido justamente a su extensión y elevadas masas molares relativas, las fuerzas de atracción intra e intermoleculares en los polímeros se amplifican en una forma mucho mayor a la observada en moléculas convencionales, dando lugar a características fisicoquímicas únicas^{3,4}.

La estructura primaria comprende el primer y más importante atributo, y corresponde a la composición atómica, estructura química, modo de enlace y secuencia covalente de los monómeros constituyentes del polímero. Esta le confiere las propiedades químicas principales, particularmente aquellas relacionadas con los tipos de átomos y grupos funcionales presentes (Figura 2).

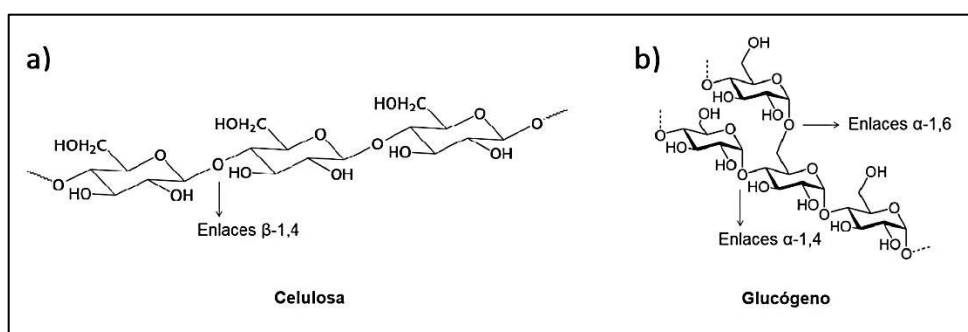


Figura 2. a) Homopolímero lineal de glucosa: celulosa. b) Homopolímero ramificado de glucosa: glucógeno. A pesar de estar formados por el mismo monómero (glucosa), estos polímeros se diferencian por sus tipos de enlace y presencia de ramificaciones.

La estructura secundaria, por otro lado, se refiere a cualquier arreglo geométrico regular que la secuencia o cadena pueda adoptar en el espacio. La arquitectura molecular se verá influenciada naturalmente por la naturaleza de la unidad de repetición y la manera en que estas unidades están unidas entre sí. Estas largas cadenas pueden interactuar mediante enlaces iónicos o fuerzas intermoleculares más débiles como fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas. Como resultado, podemos encontrar diferentes conformaciones, como ser simple, doble o triple hélice, espirales aleatorias, o estructuras tipo hebras, láminas o varillas⁵ (Figura 3). Como es de esperar, hay una importante relación entre la estructura primaria y la estructura secundaria que adopta una molécula, donde cambios aparentemente pequeños en la primera conllevan a un patrón totalmente diferente en la segunda (Figura 4).

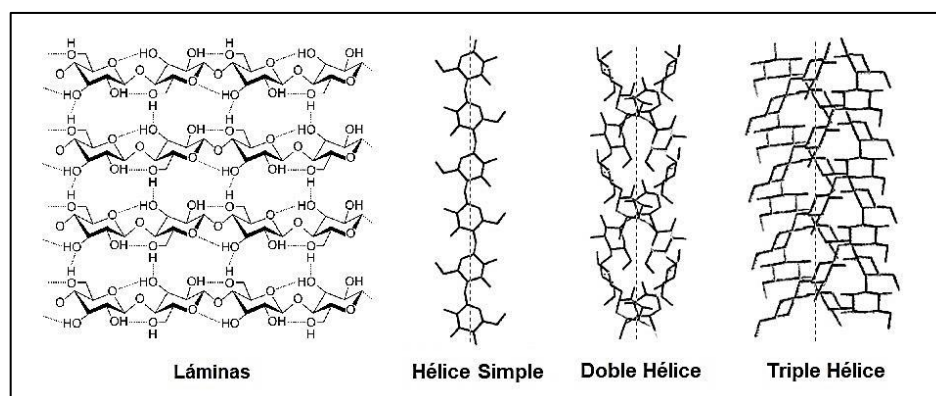


Figura 3. Distintos tipos de estructura secundaria descritos en bibliografía.

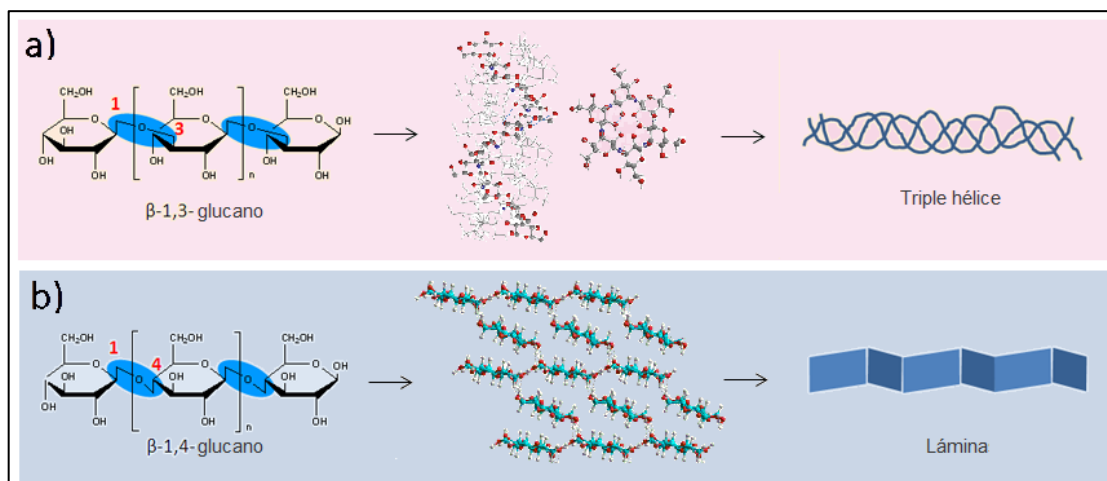


Figura 4. A pesar de ser ambos homopolisacáridos de glucosa con enlaces β-glucosídicos, el curdlano (a) y la celulosa (b) adoptan estructuras secundarias totalmente distintas. El curdlano, que presenta enlaces β-1,3, forma estructuras en forma de triple hélice mientras que la celulosa, con enlaces β-1,4, forma láminas.

Además, se observa en numerosos casos, que estas hebras o hélices pueden interactuar entre sí empaquetándose en estructuras más compactas, dando lugar a lo que se describe como estructura terciaria⁵. La estructura terciaria se ocupa de la naturaleza de las fuerzas de enlace secundarias intermoleculares y de orden estructural del polímero resultante.

Una vez descrita la estructura básica de estas moléculas, debemos mencionar también que existe un conjunto de características que describen a las moléculas poliméricas relacionadas a la estructura de las mismas⁶.

Entre ellas destacamos:

- Tacticidad: describe la configuración al especificar la estereoquímica de cada centro quiral presente en la macromolécula.
- Grado de ramificación: las macromoléculas pueden estar formadas por cadenas lineales o ramificadas. Un polímero ramificado es aquel compuesto por una cadena principal con una o más cadenas sustituyentes denominadas ramificaciones (Figura 5). El grado de ramificación se calcula en función del número de unidades terminales en relación al número de monómeros presentes.

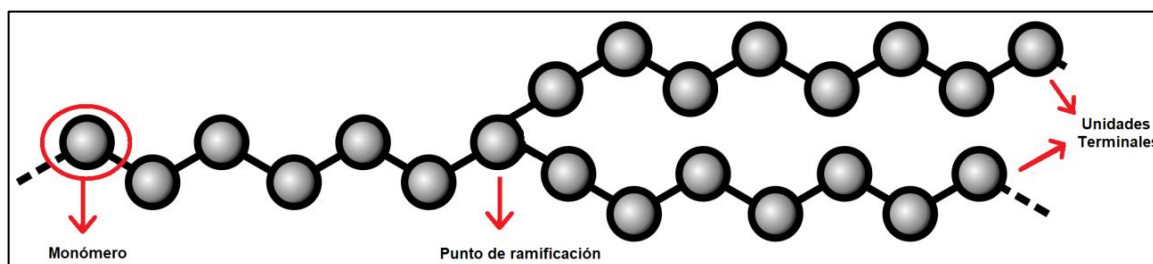


Figura 5. Esquema de un polímero ramificado donde se representa la cadena principal y una ramificación.

- Grado de polimerización (GP): corresponde al número medio de monómeros o unidades repetitivas presentes en una macromolécula o polímero. En el caso de polímeros compuestos por un solo monómero, se calcula mediante la fórmula:

$$GP = M_n / M_0 \quad (1)$$

donde M_n representa la masa molecular promedio en número del polímero (ver más adelante), y M_0 la masa molecular del monómero.

Este valor es una medida de la longitud de las cadenas poliméricas. Se sabe que la longitud de la cadena polimérica influye en gran manera en sus propiedades físicas. Por ejemplo, los puntos de fusión y ebullición incrementan rápidamente a medida que aumenta la longitud, así como también se incrementan la viscosidad, resistencia y dureza, mientras se produce una disminución en la movilidad de la cadena. Esto suele ser el resultado de un incremento en las fuerzas de atracción intramoleculares de tipo Van der Waals.

- Distribución de pesos moleculares: muchas de las propiedades de los polímeros, como su resistencia mecánica, elasticidad o temperaturas de transición de fase, se deben a que son moléculas que poseen elevadas masas moleculares relativas. Sin embargo, en toda muestra de polímeros se encuentran moléculas con longitudes diferentes, por lo que en la química de polímeros no se habla de “peso molecular”, sino de distribución de pesos moleculares (Figura 6).

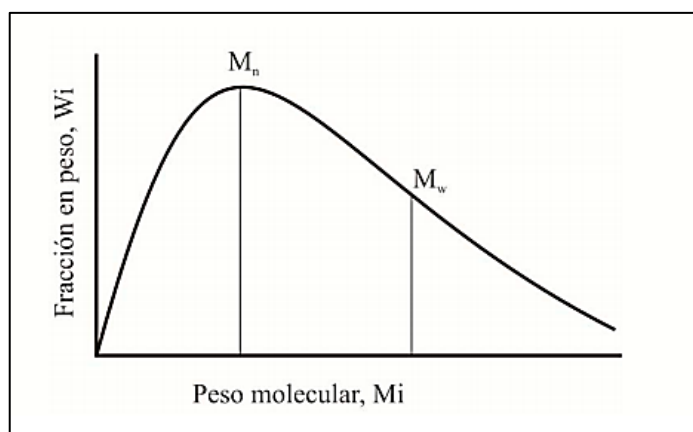


Figura 6. Distribución de pesos moleculares de un polímero.

Para representar numéricamente el peso molecular de un polímero, se utilizan dos parámetros: M_n que corresponde a la masa molecular promedio en número, y M_w masa molecular promedio en peso. Los mismos se calculan según las ecuaciones:

$$M_n = \frac{\sum N_i \cdot M_i}{\sum N_i} \quad (2) \quad \text{y} \quad M_w = \frac{\sum N_i \cdot M_i^2}{\sum N_i \cdot M_i} \quad (3)$$

donde N_i representa el número de moles de las especies i de peso molecular M_i .

- Índice de polidispersidad: corresponde a la relación M_w/M_n , y se utiliza como medida de la heterogeneidad, es decir el ancho o dispersidad, de la curva de distribución de pesos moleculares de un polímero.

- Radio de giro: representa la distancia radial promedio entre el centro de masas, ubicado generalmente sobre el eje virtual de rotación, y la cadena en sí. Se utiliza a menudo para expresar o dar idea del volumen ocupado por una molécula de polímero.

1.2. Clasificación

Debido a su gran versatilidad, los polímeros se clasifican de diferentes maneras, según cuál sea el parámetro o criterio a tener en cuenta^{6,7}. Si tenemos en cuenta su síntesis, se pueden clasificar según el mecanismo de polimerización, y según su estructura o composición química; de acuerdo a sus aplicaciones pueden clasificarse por su comportamiento frente a la temperatura y su elasticidad; o pueden clasificarse según su origen. Cabe destacar que dichas clasificaciones no son excluyentes entre sí.

• Clasificación según su origen:

- Polímeros naturales: son aquellos que existen en la naturaleza, es decir, macromoléculas sintetizadas por seres vivos. Como ejemplo de los más comunes y/o abundantes podemos mencionar la celulosa, el almidón, el caucho, la quitina, la seda, el ADN, diferentes proteínas, etc.

- Polímeros sintéticos: son los que se sintetizan artificialmente a partir de sus monómeros. Son ejemplos de éstos el polietileno (PE), el policloruro de vinilo (PVC), la silicona, el nylon, el neoprene, etc.

- Polímeros semisintéticos: se obtienen por transformación de polímeros naturales. Por ejemplo, el acetato de celulosa, la nitrocelulosa, el caucho vulcanizado, etc.

• Clasificación según su estructura química:

- Polímeros de condensación: son aquellos que se forman mediante diversas reacciones de condensación de química orgánica a partir de monómeros polifuncionales, a menudo con la consecuente eliminación de alguna molécula pequeña. Estos polímeros si pueden contener grupos funcionales como parte de la cadena principal (Figura 7)⁶⁻⁸.

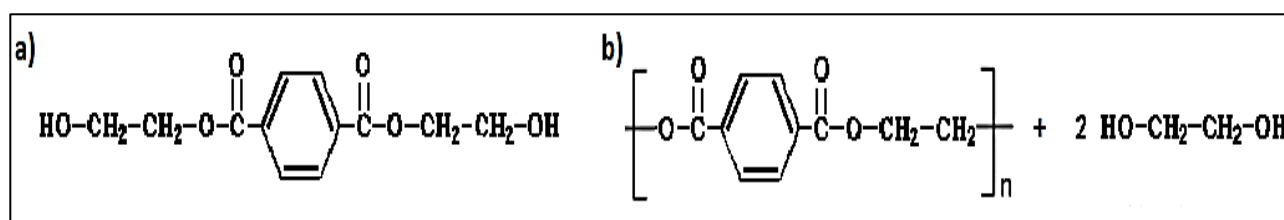


Figura 7. Ejemplo de polímero de condensación a) Monómero (bis-2-hidroxietiltereftalato). b) Unidad repetitiva del polímero (polietilentereftalato PET) y subproductos de la reacción de polimerización (etilenglicol).

- Polímeros de adición: en este tipo de estructuras la masa molecular es un múltiplo exacto de la masa del monómero utilizado, es decir que la unidad repetitiva de la macromolécula tiene la misma composición atómica que el monómero, y la diferencia solo corresponde a cambios en los tipos de enlace entre monómeros. Por lo tanto, durante su síntesis no se liberan compuestos de baja masa molecular. La mayoría de los polímeros pertenecientes a este grupo corresponden a aquellos que se forman mediante la polimerización de monómeros vinílicos, es decir, donde se produce la apertura de un doble enlace carbono-carbono sin que se produzca eliminación de alguna parte de la molécula (Figura 8)⁶⁻⁸.

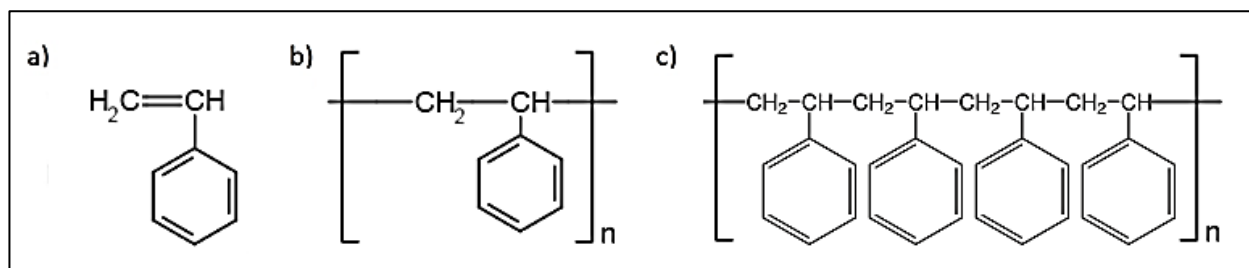


Figura 8. Ejemplo de polímero de adición a) Monómero (estireno). b) Unidad repetitiva c) Polímero (poliestireno).

Por otro lado, los polímeros de adición no contienen grupos funcionales (éster, éter, amida, uretano, etc.) en su cadena principal, aunque si pueden contenerlos como sustituyentes.

- **Clasificación según su mecanismo de polimerización:**

- Polímeros formados por etapas: en esta clase de compuestos, el crecimiento de la cadena se da gradualmente mientras haya monómeros disponibles, añadiendo un monómero en cada etapa, hasta que finalmente se hayan formado moléculas de polímero de gran tamaño. De esta manera, la cadena incrementa su tamaño de manera gradual y relativamente lenta. La característica que distingue este grupo de la polimerización en cadena, es que se producen reacciones entre especies de diferentes tamaños presentes en el sistema de reacción. Entre este grupo encontramos ejemplos como el polietileno, el nylon, etc.⁶⁻⁸.

- Polímeros formados por reacción en cadena: en estos casos se utiliza un iniciador o generador de especies reactivas R^* que pueden ser un radical, catión o anión. La polimerización o crecimiento del polímero ocurre por la propagación de estas especies reactivas, mediante una reacción en cadena del centro activo con el monómero. El crecimiento de la cadena de polímero cesa cuando el centro reactivo es destruido por una o más de una serie de posibles reacciones de terminación. De esta forma, este tipo de reacciones se caracteriza por las sucesivas adiciones de un gran número de moléculas de monómero al seno de reacción, y su mayor dificultad para controlarlas y obtener como resultado polímeros de pesos moleculares predefinidos. Muchos de los plásticos de uso común son ejemplos de esta clase de polímeros, como el polipropileno, y el policloruro de vinilo (PVC)⁶⁻⁸.

- **Clasificación según el tipo de monómero:**

- Homopolímeros: son aquellos que están compuestos por un solo grupo de monómero. Ej: PVC, teflón, polietileno, poliestireno, etc.

- Heteropolímeros o Copolímeros: esta clase comprende a los polímeros que están compuestos por dos o más monómeros. Ej: caucho de estireno-butadieno, etilvinilacetato (Figura 9).

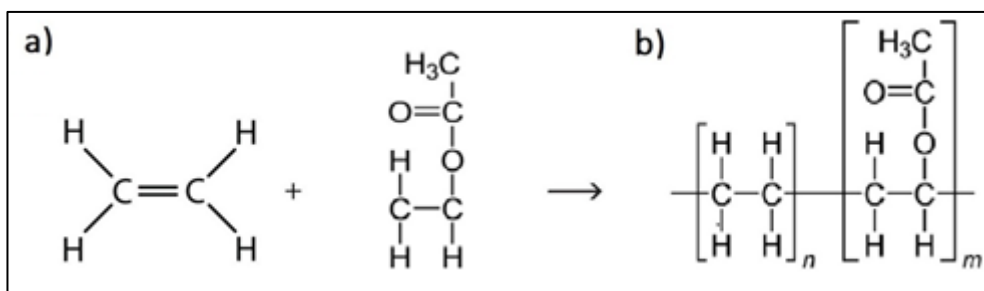


Figura 9. a) Monómeros diferentes, etileno y acetato de vinilo, forman b) etilvinilacetato (goma eva), un copolímero.

A su vez, dependiendo de la secuencia de estos monómeros, los copolímeros se subdividen en:

- Copolímeros alternantes: en donde los distintos monómeros están dispuestos alternadamente, de manera que las dos o más unidades monoméricas presentes se encuentran en cantidades equimolares.
- Copolímeros en bloque: en este grupo todos los monómeros de un mismo tipo se encuentran agrupados entre sí, alternando en bloques.
- Copolímeros al azar: en este caso todos los monómeros presentes se ubican sin seguir un orden específico o predeterminado.

• **Clasificación según la topología o morfología de la cadena principal:**

- Polímeros lineales: no presentan ningún tipo de ramificación de la cadena principal.
- Polímeros ramificados: presentan cadenas secundarias, que emergen de la cadena principal. Cabe destacar que la composición monomérica de las cadenas laterales es igual a la cadena principal.
- Polímeros entrecruzados o reticulados: corresponden a un tipo especial de polímeros ramificados, donde las ramificaciones entrelazan las cadenas unas con otras, formando redes tridimensionales de manera que todo el conjunto puede concebirse como una sola macromolécula de tamaño infinito.

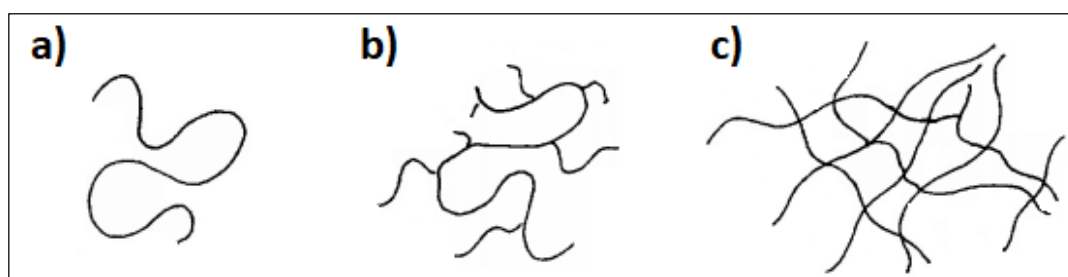


Figura 10. Representación esquemática de un polímero a) Lineal, b) Ramificado, c) Entrecruzado.

• **Clasificación según su tacticidad o estereorregularidad:**

- Isotácticos: presentan una configuración en la que todos los sustituyentes de un tipo se encuentran en un mismo lado del plano con respecto a la cadena principal.
- Sindiotácticos: exhiben una configuración de sustituyentes alternada, donde los grupos sustituyentes quedan alternativamente por encima y por debajo del plano de la cadena principal.
- Atácticos: los sustituyentes se ubican en forma aleatoria.

- **Clasificación según su estructura física:**

- Polímeros amorfos: comprenden polímeros en los que existe irregularidad en su estructura, caracterizándose por la ausencia tanto de orden axial como de orden ecuatorial, no conociéndose con precisión su estructura detallada ya que justamente debido a la ausencia de orden, las técnicas estructurales habituales suministran escasa o insuficiente información. Ej: PVC, PMMA, etc.

- Polímeros semicristalinos: en esta clase de materiales coexisten fases amorfas y fases cristalinas. Los polímeros con capacidad de cristalizar son aquellos cuyas moléculas son química y geométricamente regulares en su estructura, aunque ningún polímero es completamente cristalino. La cristalinidad depende de la estructura de la cadena polimérica y de las fuerzas intermoleculares. Y un mayor grado de cristalinidad conduce en general a propiedades como mayor rigidez, densidad y dureza. Ej: PET, PE, PP, etc.

- **Clasificación según su comportamiento frente a la temperatura:**

- Termoplásticos: corresponden a polímeros de cadenas lineales o ramificadas que, si bien son materiales rígidos a temperatura ambiente, se vuelven moldeables al elevar la temperatura. Al calentarse, adoptan de manera reversible un estado plástico, conservando la forma después de su enfriamiento. Pueden ser reprocesados por calentamiento varias veces, sin que por ello cambien sus propiedades.

- Elastómeros: son moléculas reticuladas, con estructura de red tridimensional, que tienen consistencia elástica y gomosa, es decir, pueden ser estirados hasta doblar muchas veces su tamaño y después regresar a su forma original. La principal característica es su alta elongación frente a cargas antes de fracturarse o romperse. No pueden ser reprocesados por calentamiento.

- Termoestables: presentan una estructura de red tridimensional con una reticulación mucho más cerrada que en los elastómeros. Son materiales rígidos, frágiles y con cierta resistencia térmica, que una vez que son moldeados no se pueden volver a cambiar en lo que a forma respecta, por lo que no pueden ser reprocesados por calentamiento.

2. Biomateriales

Un **biomaterial** o **material biomédico** se define como “una sustancia (diferente a un medicamento) o conjunto de sustancias sintéticas o naturales, que pueden ser usados por un período de tiempo como parte de un sistema, el cual trata de curar, mejorar o reemplazar un órgano, un tejido o una función del cuerpo”, de acuerdo a la definición del Dr. Jeffrey O. Hollinger⁹. Esto comprende a cualquier sustancia o material diseñado para interactuar con sistemas biológicos con un propósito médico, tanto terapéutico como de diagnóstico.

Su estudio y diseño está comprendido en la denominada ciencia e ingeniería de biomateriales, y abarca un amplio campo de disciplinas como la medicina, la bioquímica, la ciencia de materiales, la biología, la química y la ingeniería.

Si bien los biomateriales pueden ser de origen natural o sintético, un biomaterial es diferente de un material biológico, el cual es producido por o perteneciente a un sistema biológico.

Además, se debe tener en cuenta que al ponerse en contacto con los tejidos vivos el biomaterial debe mantener su funcionalidad, así como la efectividad física y biológica para la que fue diseñado, sin provocar daños o alteraciones (es decir, sin provocar respuesta inflamatoria, producir reacciones alérgicas, y sin presentar efectos carcinogénicos). Esta característica fundamental, se denomina biocompatibilidad.

Sin embargo, se debe tener cuidado al definir un biomaterial como biocompatible, ya que la misma está relacionada con el comportamiento de los biomateriales en diversos entornos y bajo diversas condiciones químicas y físicas, por lo que es específica para cada aplicación para la que fue creado. Un mismo biomaterial puede ser funcional y biocompatible para una aplicación, pero puede no serlo en otra.

A su vez, los biomateriales pueden clasificarse según su origen en:

- Biomateriales naturales: son aquellos que se extraen a partir de una fuente presente en la naturaleza. Por ejemplo, el colágeno, el quitosano, la seda, etc.
- Biomateriales sintéticos: son aquellos producidos artificialmente, y a menudo se denominan materiales biomédicos, para diferenciarlos de los biomateriales de origen natural. Pueden ser metales, polímeros, cerámicas o materiales compuestos.

2.1. Biomateriales poliméricos

Este grupo comprende a aquellos biomateriales formados por polímeros, ya sean de origen natural, sintético o modificado.

Además de la biocompatibilidad anteriormente mencionada, uno de los requerimientos de diseño más importantes de los biomateriales son las propiedades mecánicas, ya que de estas dependerá su utilidad.

Las propiedades mecánicas de los biomateriales poliméricos a menudo están en el rango de los órganos y tejidos del cuerpo humano, y además la alta versatilidad de los polímeros permite modular diversos factores con el objetivo de generar diferentes propiedades, lo cual es útil en diversas aplicaciones, o en el caso que se requiera imitar el comportamiento mecánico de un tejido en particular. Por otro lado, también ofrecen la valiosa propiedad de ser modificados, o formar parte de materiales híbridos o materiales compuestos, con los cuales se pueden generar propiedades sinérgicas que responden a varios factores como la biocompatibilidad, funcionalidad, requerimientos de diseño, etc.

En el caso particular de los biomateriales poliméricos, se puede hacer una clasificación según el tiempo que deben mantener su funcionalidad cuando se aplican como implantes quirúrgicos¹⁰:

- Biomateriales poliméricos de carácter permanente o bioestables: comprenden sistemas o dispositivos utilizados para sustituir parcial o totalmente a tejidos u órganos lesionados destruidos como consecuencia de una enfermedad o trauma. Este es el caso, por ejemplo, de las prótesis, implantes, o lentes intraoculares.
- Biomateriales degradables de aplicación temporal o biodegradables: son aquellos que deben mantener una funcionalidad adecuada durante un periodo de tiempo limitado (el necesario mientras el problema subsista), pero luego el organismo humano puede desarrollar mecanismos de curación y regeneración tisular para reparar la zona o el tejido afectado. Ejemplo de estos materiales son los vendajes, stents y suturas bio-absorbibles.

3. Polímeros con “Memoria de Forma”

Se denomina polímeros con memoria de forma o “shape memory polymers” (SMPs) a una nueva clase de materiales poliméricos inteligentes sensibles a estímulos, los cuales presentan la capacidad de cambiar su forma tras la aplicación de un estímulo externo¹¹.

Estos polímeros son capaces de “memorizar” una forma permanente, pero de manera tal que el material puede adoptar una forma temporal “fija” bajo condiciones adecuadas. Luego, al ser activados con un estímulo disparador como ser un cambio de temperatura, humedad, luz, pH, fuerza iónica, campos eléctricos o magnéticos se conduce a una transformación de la forma temporal a la forma permanente memorizada¹².

Cabe destacar, que actualmente existen SMPs que pueden ser diseñados para responder a más de un estímulo.

En los últimos años, estos materiales han ganado una atención cada vez mayor para aplicaciones biomédicas, como suturas inteligentes, stents cardiovasculares y esofágicos, andamios de ingeniería de tejidos, y para la liberación controlada de medicamentos. Sin embargo, presentan baja resistencia a la tracción y rigidez, en contraste con los metales y cerámicas, lo que limita muchas veces sus aplicaciones. Es por esto que la investigación en este campo es de suma importancia, para poder desarrollar nuevos materiales poliméricos para estas aplicaciones, con mejores propiedades.

3.1. Polímeros Termoresponsivos o con Efecto Térmico de Memoria

Los polímeros con efecto térmico de memoria de forma, o termoresponsivos, responden al calor de forma inducida, y se caracterizan por cambiar de forma velozmente con un cambio de temperatura^{13,14}.

El efecto de memoria térmicamente inducido resulta de la combinación de un procesamiento adecuado del material y la programación del sistema.

Para obtener este efecto, los polímeros deben poseer una estructura que consta de dos fases diferentes: una “fase dura” que determina la forma y constituye una red estable, y una “fase blanda” que puede ser afectada por estímulos externos. A menudo la fase dura corresponde al polímero en fase cristalina, mientras que la fase blanda al polímero en fase amorfa^{14,15}.

La primera fase estabiliza todo el material y es la responsable de retener la forma original o forma permanente, es decir, que la deformación de esta fase es la fuerza motriz para la recuperación de la forma. Dicha fase estable puede lograrse mediante la introducción de entrecruzamientos, fases cristalinas o redes interpenetrantes. Por otro lado, la segunda fase es la que trabaja como el disparador para la forma temporal, utilizando una temperatura de transición.

Los polímeros cristalinos sufren un cambio de fase de sólido a líquido a una determinada temperatura (Temperatura de fusión, T_f), la cual es característica de cada polímero. Un polímero semicristalino posee regiones amorfas además de las cristalinas. Estas zonas presentan una transición vítrea, en la cual el material rígido y amorfo se convierte en un sólido flexible, y la temperatura a la cual se produce se denomina Temperatura de transición vítrea, T_g .

Los polímeros termoresponsivos pertenecen al tipo de polímeros semicristalinos. Por lo tanto, esta clase de materiales presenta dos temperaturas de transición críticas, una correspondiente a cada fase: la T_g (por la fase amorfa), y la temperatura de fusión de los cristales, T_f (o T_m del inglés *melting temperature*). La presencia de dos transiciones térmicas es prueba suficiente de la separación de fases en estos sistemas (Figura 11).

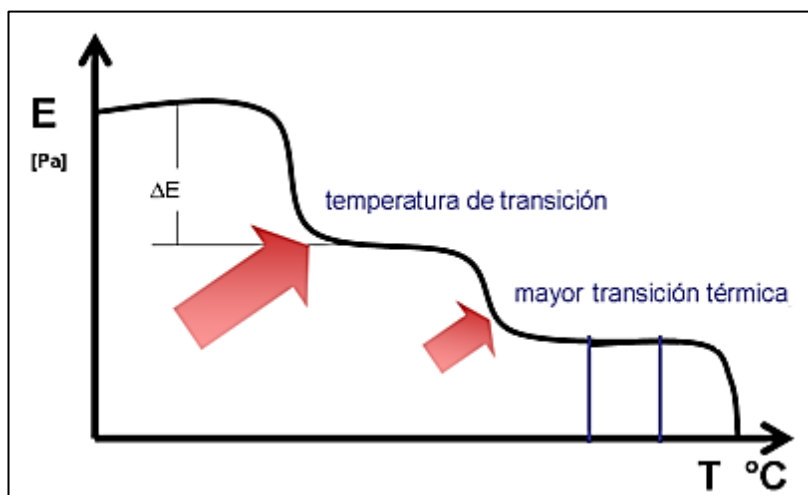


Figura 11. Transiciones térmicas presentes en materiales termoresponsivos.

De esta manera, la primera temperatura de transición (T_g), correspondiente a la “fase blanda” actúa como disparador del efecto del cambio de forma, mientras que la “fase dura” posee la temperatura de transición más alta, arriba de la cual el polímero funde (T_f o T_m).

En su producción, en primer lugar, el material es fundido y se procesa por métodos convencionales para moldearlo en su forma permanente, tras lo cual es enfriado. Luego, para programar estos sistemas se debe calentar hasta la temperatura de transición (de la fase blanda), deformar a la forma temporal, y enfriar para cristalizar la fase amorfa del polímero. Por último, al calentar nuevamente hasta esta temperatura de transición, el material recupera su forma permanente.

El mecanismo de funcionamiento de estos sistemas se muestra en la Figura 12.

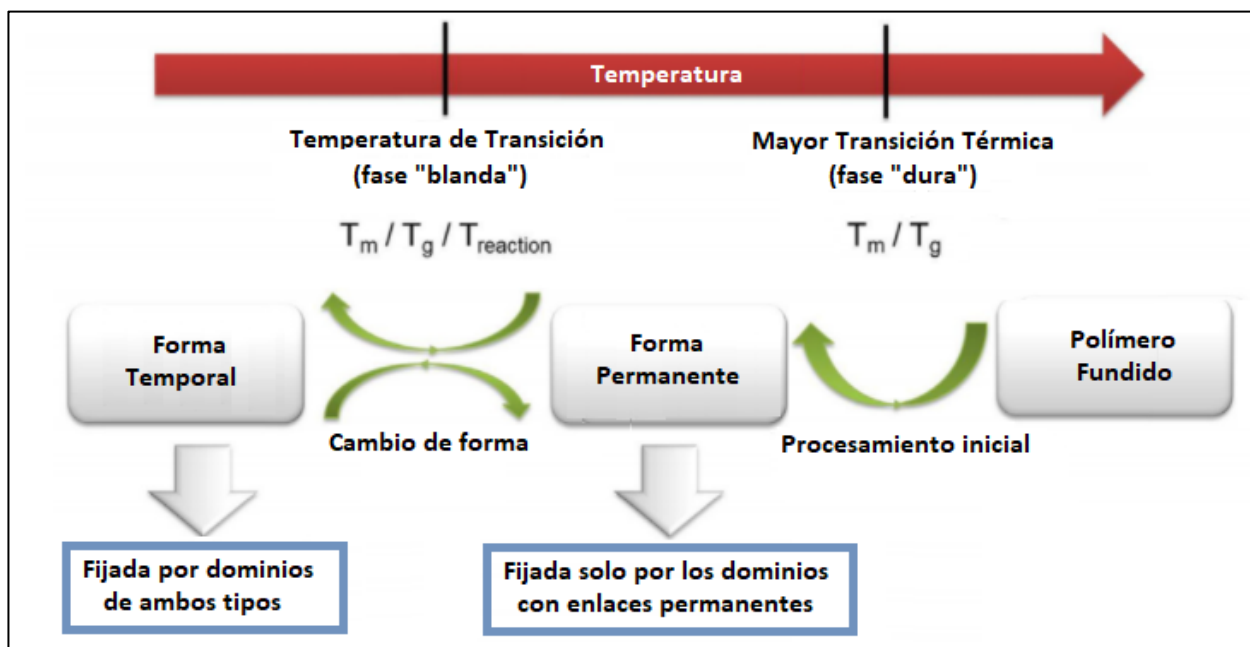


Figura 12. Esquema del mecanismo de funcionamiento de los polímeros con efecto térmico de memoria de forma¹².

Por lo tanto, estos polímeros pueden recuperar su forma permanente tras la activación por calor, por encima de una temperatura de transición. Si dicha temperatura de transición se encuentra alrededor de la temperatura corporal, entonces el material puede tener potencial prometedor para su uso en aplicaciones biomédicas. Es por esto que esta clase de polímeros inteligentes han ganado cada vez más atención como propuesta para su uso como biomaterial para crear dispositivos quirúrgicos mínimamente invasivos.

3.1.1 Polímeros Termocontraíbles

Existe una clase especial de polímeros con respuesta a la temperatura que ha cautivado por años la atención de investigadores y mercados industriales, estos son los denominados polímeros termocontraíbles. Entre sus usos, se encuentran las más variadas aplicaciones, desde el aislamiento de cables con ajuste de forma, envoltura de alimentos, protección y embalaje de esterilización, encapsulación de sensores y conectores, hasta industrias electrotécnicas, aeroespaciales y de dispositivos médicos.

Los polímeros termocontraíbles, o heat shrinkable polymers (HSPs), pertenecen a un subgrupo especial dentro de los polímeros con memoria de forma que responden a la temperatura^{16,17}. Por ende, se trata también de polímeros en fase sólida que se presentan como un sistema de dos componentes, formado por regiones cristalinas y amorfas, donde las cadenas de polímero amorfo, que no están restringidas, representan un componente elástico, mientras que las regiones cristalinas representan un componente de transición reversible. Además, los polímeros termocontraíbles también están casi siempre entrecruzados para mejorar su termocontracción¹⁸.

Entre los polímeros termocontraíbles comunes más ampliamente utilizados en la industria se destacan el polietileno entrecruzado de baja densidad (XLDPPE), sus copolímeros, y otras poliolefinas¹⁹⁻²¹.

El principio del proceso tecnológico de termocontracción consiste en la transmisión de tensiones de alargamiento a la preforma (a través de la expansión de la sección transversal), y luego enfriarlo mientras aún está bajo tensión. Estas tensiones se “congelan” o fijan en el material durante el enfriamiento. Finalmente, durante el proceso de calentamiento, estas tensiones se liberan, lo que provoca la contracción de los productos.

La producción de productos termocontraíbles comprende cuatro etapas principales: composición, formación, entrecruzamiento y expansión.

En el paso de programación, estos materiales se calientan por encima de su temperatura de fusión, y se expanden mecánicamente (es decir que el material se deforma, se “alarga”, radialmente). Dicha expansión genera algo de alineación de cadena amorfa y cristalina. A continuación, el material se enfría rápidamente a temperatura ambiente.

El componente de transición o fase cristalina se reforma a medida que tiene lugar el enfriamiento, y el componente elástico o cadenas amorfas, se estiran en el estado expandido con una movilidad de cadena amorfa limitada como resultado del enfriamiento. De esta manera, el enfriamiento rápido retiene al material en su estado expandido, fijando su forma temporal.

El recalentamiento del termocontraíble expandido se denomina paso de recuperación. En este paso, las regiones cristalina y amorfa se vuelven menos orientadas y más compactas que en el estado expandido. La fusión permite que el componente elástico, es decir las cadenas amorfas estiradas y tensas, se relajen y el material recupere su forma original. La temperatura a la que el material comienza a volver a su forma original se denomina temperatura de recuperación.

Juntos, los pasos de programación y recuperación forman el ciclo de la memoria de forma.

Un factor clave que comparten los materiales con memoria de forma es que, para devolverlos a su forma permanente desde la forma temporal deformada, necesitan una fuerza impulsora. La transición de una forma temporal a una permanente puede verse como una barrera energética que debe superarse para afectar la transición. Esta barrera de energía es alta, y en el caso de los materiales termocontraíbles, la fuerza impulsora proviene de las cadenas amorfas estiradas.

El valor máximo, o mayor efectividad de estos materiales, se ha visto en los polímeros termoplásticos entrecruzados. El entrecruzamiento, es decir, la presencia de cadenas de polímero adyacentes conectadas entre sí a nivel molecular, proporciona una mayor fuerza de recuperación elástica.

Dicho entrecruzamiento puede ser logrado de muchas formas. Los polímeros de cadena muy larga pueden experimentar entrelazamientos de cadenas de polímeros que se cruzan entre sí, lo que se denomina entrecruzamiento físico. Por otro lado, la adición de aditivos o agentes entrecruzantes da como resultado un entrecruzamiento químico. Además, la exposición de polímeros a radiación ionizante también induce entrecruzamiento en las cadenas poliméricas.

4. Interacción de la radiación con los polímeros

La “química de las radiaciones” estudia los efectos que se producen a nivel molecular en diversos materiales cuando los mismos son expuestos a radiación ionizante.

Las radiaciones ionizantes pueden ser definidas como aquellas que tienen energía suficiente para convertir un átomo o molécula eléctricamente neutro en un par iónico, ya sea directamente o a través de la acción de alguna radiación secundaria. Comprenden radiaciones de muy alta energía (del orden de keV-MeV), como lo son los rayos X, radiación gamma (γ), rayos cósmicos y partículas cargadas (como electrones de alta energía).

En general, los cambios en un material dependen de la cantidad de energía absorbida. Se denomina dosis absorbida “D” (o simplemente dosis) al valor medio de la energía absorbida por unidad de masa de material procesado. La unidad de dosis es el Gray (Gy) [$\text{Gy}=\text{J/kg}$]. Por otro lado, la tasa de dosis “ $\dot{D}$ ” corresponde a la variación de dosis absorbida (dD) en un intervalo de tiempo (dt)²².

4.1. Interacción de las Radiaciones Ionizantes con la materia

El efecto principal de cualquier radiación ionizante se basa en su capacidad para ionizar y excitar moléculas, lo que muchas veces conduce a la formación de radicales libres (átomos o moléculas con uno o más electrones desapareados) extremadamente reactivos.

Las radiaciones ionizantes pueden ser divididas en dos grupos principales. El primero consiste en las denominadas *radiaciones directamente ionizantes*, que son partículas cargadas tales como electrones, protones, partículas α e iones pesados que tienen suficiente energía para causar ionizaciones por colisión y producir interacciones coulombianas con electrones en el material absorbedor. El otro grupo lo componen *las radiaciones indirectamente ionizantes*, las cuales no son cargadas, y en su lugar los fotones incidentes (rayos X y rayos γ) liberan electrones secundarios, los cuales al desviarse en el material absorbedor producen la mayoría de las excitaciones e ionizaciones^{22,23}.

El proceso de interacción de partículas cargadas como electrones de alta energía con materia orgánica se puede dividir en tres eventos principales:

- **Ionización**: un átomo se ioniza cuando la energía transferida al material irradiado es superior a la energía de enlace del enlace de un electrón orbital particular, por lo que el electrón es expulsado.

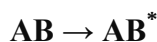


El potencial de ionización de la mayoría de las moléculas es inferior a 15 eV, por lo que la ionización es el procedimiento predominante ante exposición a este tipo de radiaciones de alta energía.

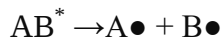
A partir de este estado, la molécula ionizada puede a su vez disociarse en un radical libre y un ión radical:



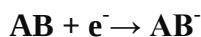
- Excitación: en este caso la energía transferida por la irradiación ocasiona una transición electrónica desde el estado electrónico fundamental a un estado electrónico excitado.



Esta molécula excitada también puede disociarse en dos radicales libres:



- Captura electrónica: en este tipo de interacción, un electrón de menor energía puede ser capturado por una molécula, resultando en un caso distinto de ionización:



Al igual que en los casos anteriores, el anión resultante puede disociarse en radicales libres:



En el caso de la radiación cuyos fotones carecen de masa y carga, como es el caso de la radiación X y gamma, esta no puede producir ionizaciones directamente, por lo que lo hace de forma indirecta mediante los electrones secundarios que se liberan en tres procesos de interacción principales:

- Efecto fotoeléctrico: en este proceso el fotón de radiación incidente entrega su energía a un electrón de una capa interna de un átomo del medio, el cual es eyectado (Figura 13).

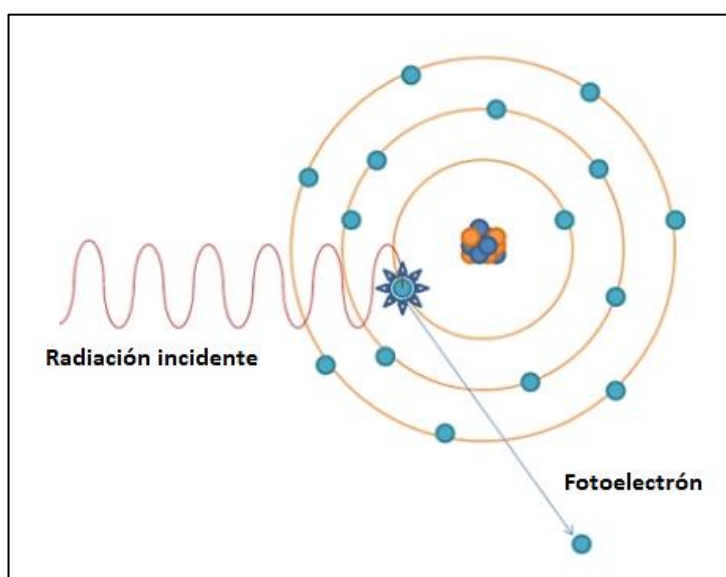


Figura 13. Representación esquemática del Efecto Fotoeléctrico.

El electrón expulsado de su órbita se denomina fotoelectrón.

El ion remanente, cargado positivamente es energéticamente inestable; ya que cuenta con una vacante en las capas electrónicas internas. Esta vacante es llenada por un electrón de las órbitas externas, con emisión de energía. Esta emisión a menudo aparece como un fotón de rayos X que tiene una energía igual a la diferencia de energía de unión de los dos niveles electrónicos.

Este mecanismo es dominante cuando la energía de los fotones es relativamente baja, y la probabilidad del efecto es proporcional a Z^5 .

- Efecto Compton o Dispersión Compton: en este proceso un fotón incidente interactúa con un electrón orbital externo, cede suficiente energía para expulsar al electrón del átomo de material irradiado, y el resto de su energía se emite como un nuevo fotón con menor energía (Figura 14).

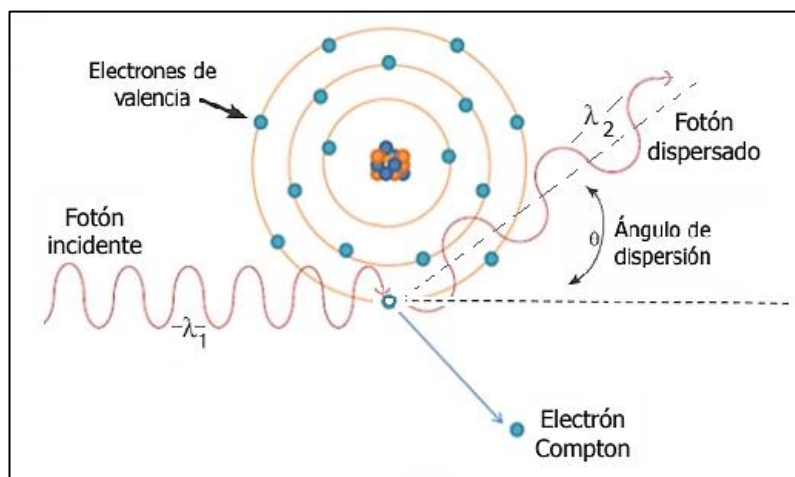


Figura 14. Representación esquemática del Efecto Compton.

El fotón dispersado puede ser emitido con ángulos que varían de 0 (donde no hay interacción) a 180 grados, siendo menor el ángulo de dispersión cuanto mayor sea la energía del fotón incidente.

Este proceso constituye el mecanismo de absorción más importante para fotones con energías entre 0,5 y 5 MeV, y la probabilidad del efecto es proporcional a Z (número atómico del átomo irradiado).

- Producción de pares: es el proceso mediante el cual el fotón incidente ingresa en el campo eléctrico intenso cercano al núcleo de un átomo, convirtiéndose en un par: electrón-positrón (Figura 15).

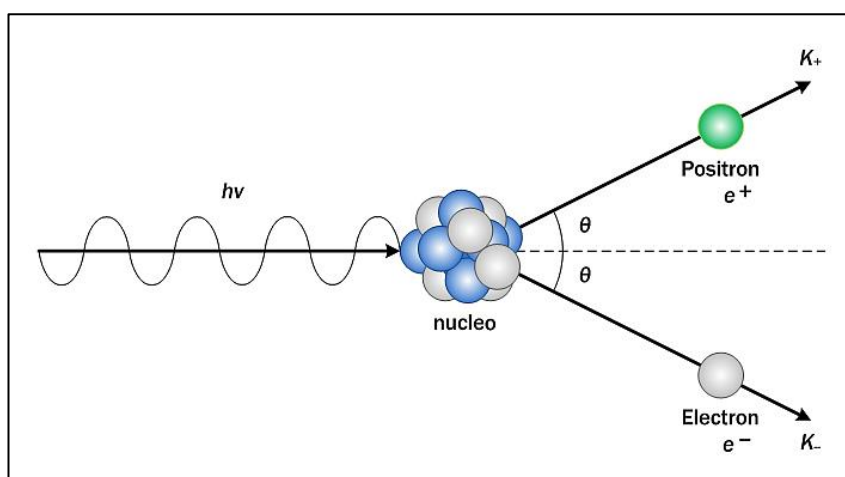


Figura 15. Representación esquemática del Proceso de Creación de Pares.

Este proceso tiene importancia a energías elevadas (mayores a 1022 keV) con elementos pesados, y su probabilidad de ocurrencia es proporcional a Z^2 .

El resultado final de estos hechos es que, a través de las diversas fragmentaciones primarias y secundarias, se forman radicales; los cuales pueden iniciar reordenamientos estructurales, reacciones en cadena, escisiones, recombinaciones, etc. De esta manera, la energía transferida como dosis absorbida es la responsable de producir iones y especies excitadas, lo que da lugar a la aparición de radicales libres y, ulteriormente, modificaciones químicas y biológicas en el material irradiado. Este efecto ocasionado por los radicales libres, es el llamado efecto indirecto de las radiaciones.

Las plantas de irradiación son instalaciones diseñadas para exponer productos y/o materias primas de forma intencional y controlada a la radiación, durante un tiempo tal que absorba una dosis específica suficiente para alcanzar algún objetivo buscado (ej. esterilización o descontaminación de materiales, tratamiento de efluentes, eliminación de patógenos de alimentos, manejo de plagas, síntesis de nuevos

materiales, etc.). Este tipo de plantas pueden ser de tres clases, según el tipo de energía: radiación gamma, rayos X y aceleradores de electrones.

4.2. Interacción de las Radiaciones Ionizantes con los polímeros

Como se mencionó anteriormente, la energía ionizante produce ionizaciones y excitaciones sobre los materiales irradiados. En el caso de los polímeros, los cambios químicos por efecto de la radiación dependen fuertemente de su peso molecular, y por lo general, la energía depositada necesaria para producir ionización primaria y excitación (20-30 eV) es mucho mayor que en la mayoría de las sustancias orgánicas simples.

Dichas ionizaciones y excitaciones, provocan rupturas de uniones covalentes que conllevan a la formación de radicales libres mediante escisión de la cadena polimérica principal o mediante la disociación de las cadenas laterales. Estas especies altamente reactivas, son las responsables de los principales procesos resultantes de la interacción de la radiación ionizante con polímeros^{24,25} (Figura 16):

- Crosslinking (entrecruzamiento):

es un proceso de reacciones radical-radical en el que se forman nuevos enlaces intermoleculares, de manera tal que se unen cadenas de polímeros y se forma una red tridimensional.

Esto ocasiona un aumento en el peso molecular del material, eleva el punto de fusión del polímero y lo hace insoluble en solventes que normalmente suelen disolverlo, y le confiere una mayor resistencia mecánica y térmica.

- Escisión de cadena principal (degradación): este proceso implica rupturas C-C en la cadena principal del polímero. El corte de cadenas destruye el material, ya que al cortar las macromoléculas da como resultado la reducción del peso molecular, y con ello la pérdida de su resistencia mecánica.

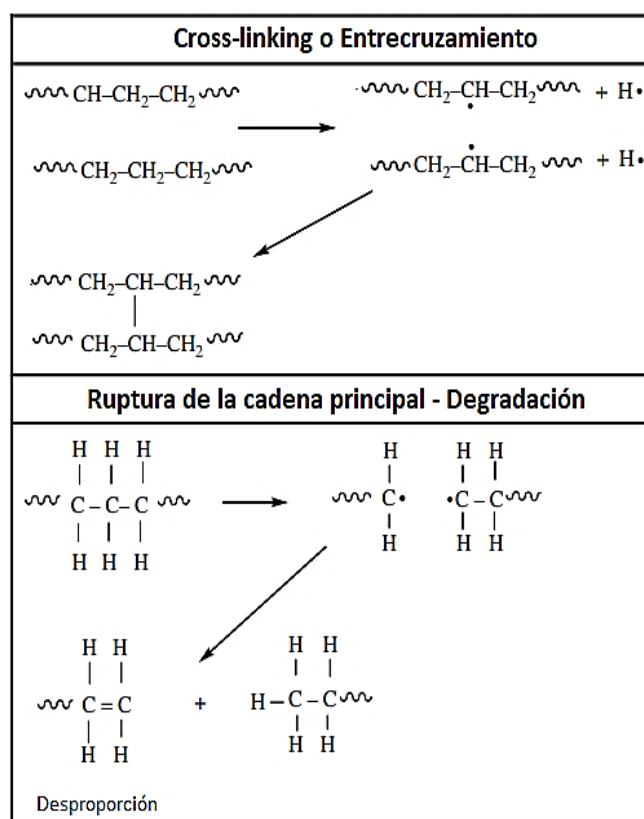


Figura 16. Efectos de la radiación ionizante en polímeros²⁴.

Cabe destacar que ambos, el entrecruzamiento y la ruptura de cadena, son dos procesos en competencia que ocurren simultáneamente y siempre coexisten bajo irradiación.

Dado que los dos siempre se encuentran presentes, el efecto general depende de cuál es predominante en un momento determinado.

La predominancia de un efecto sobre otro depende de dos factores: de la naturaleza (estructura) de cada polímero, y de las condiciones de irradiación (medio, tasa de dosis).

Además de los efectos mencionados, frecuentemente ocurren otros cambios químicos como formación de grupos de oxidación, creación de dobles enlaces, y desprendimiento de moléculas gaseosas. El gas formado es principalmente hidrógeno, aunque también se observa metano, monóxido y dióxido de carbono, entre otros.

4.2.1. Radiosensibilidad de los polímeros

La influencia de la radiación sobre las propiedades y el rendimiento de un polímero difiere según que el material predominantemente se degrade o entrecruce, y esto a su vez depende de sensibilidades o susceptibilidades específicas inherentes a la cadena principal del polímero.

Para polímeros con cadenas principales carbono-carbono, se ha observado que el entrecruzamiento generalmente se producirá si los carbonos tienen uno o más átomos de hidrógeno unidos, mientras que la escisión ocurre más frecuentemente en los carbonos tetra-sustituídos. Por otro lado, aquellos que contienen moléculas aromáticas generalmente son mucho más resistentes a la degradación por radiación que los polímeros alifáticos; tanto si el grupo aromático está directamente en la cadena principal como si se encuentra como sustituyente^{24,25}.

A menudo, los polímeros son clasificados se clasifican en dos grupos según su respuesta a la radiación ionizante. Un grupo exhibe entrecruzamiento predominante, mientras que en el otro predomina la degradación (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de algunos polímeros según su respuesta a la radiación²⁴

Polímeros que predominantemente Entrecruzan	Polímeros que predominantemente Degradan
Polietileno	Politetrafluoroetileno (PTFE) o Teflon
Poliésteres	Poliacrilonitrilo (PAN)
Poliuretanos	Celulosa
Poliestirenos	DNA

Sin embargo, para algunos polímeros o bajo determinadas condiciones, los entrecruzamientos y los eventos de ruptura presentan una relación igual a 1, es decir, que ninguno predomina sobre el otro.

Dado que los diferentes polímeros responden de manera diferente a la radiación, es necesario cuantificar esta respuesta en términos de entrecruzamiento y ruptura de cadena. Para esto, se utiliza un valor denominado “G”, que representa el rendimiento químico de entrecruzamientos, rupturas, etc. de la radiación por el número de moléculas reaccionadas por 100 eV disipados en el material, y se expresa en micromoles por joule de energía absorbida ($\mu\text{moles/J}$). El valor G para el número de entrecruzamientos se denota como G(X) y el número de rupturas de cadena como G(S). Para determinar G(X) y G(S), es necesario conocer la dosis o tasa de dosis y tiempo de exposición para cada condición de irradiación.

Para materiales entrecruzados, los cambios en la densidad de reticulación se reflejan en la medida en que el material se comporta ante un solvente compatible. En polímeros no reticulados que sufren predominantemente entrecruzamiento, los experimentos de extracción con solvente revelan que a cierta dosis absorbida, denominada “dosis crítica”, un porcentaje del material se convierte en gel insoluble. Más allá de ese punto, el porcentaje de gel aumenta en función de la dosis de irradiación. En general, una fracción soluble reducida indica entrecruzamiento mientras que un aumento en la fracción soluble refleja la escisión o degradación.

Habitualmente, los grados de entrecruzamiento y ruptura se pueden determinar a partir de la fracción soluble mediante la ecuación de Charlesby-Pinner^{24,25}:

$$s + s^{1/2} = p_0/q_0 + 10/q_0 Du_1 \quad (4)$$

donde s es la fracción soluble, p_0 y q_0 son la densidad de rupturas y entrecruzamientos (respectivamente) por unidad de dosis, D es la dosis absorbida en kGy, y u_1 es el peso molecular promedio en número. La cantidad p_0/q_0 representa la relación entre las rupturas y entrecruzamientos.

Al graficar $S + S^{1/2}$ en función de $1/D$, se obtiene una relación lineal que se puede utilizar para determinar la relación p_0/q_0 (Figura 17). Luego, a partir de esa relación, se pueden calcular los valores de $G(S)$ y $G(X)$.

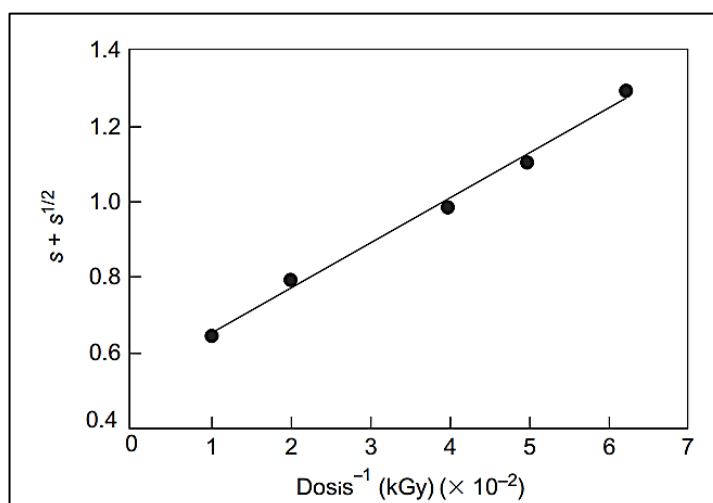


Figura 17. Gráfico de Charlesby-Pinner²⁴.

Sin embargo, aunque la ecuación de Charlesby-Pinner se ha utilizado para evaluar los valores G de muchos polímeros exitosamente, en algunos casos su trama no da una línea recta.

Esto estaría relacionado con los supuestos utilizados para la derivación de la ecuación, los cuales son:

- La distribución inicial del peso molecular es aleatoria.
- El grado de entrecruzamiento y ruptura de la cadena principal es proporcional a la dosis de radiación.
- La estructura de los polímeros no afecta el entrecruzamiento y ruptura de la cadena principal.

Por lo tanto, actualmente se han propuesto modificaciones para considerar las condiciones reales.

Otro método para el cálculo de $G(X)$ en polímeros que se entrecruzan, se basa en determinar el “punto de gel” (G_{gel}), es decir el punto en el que un polímero se vuelve insoluble. Para esto, se debe conocer el peso molecular promedio del polímero (M_w) y su “dosis en gel” (dg), la cual se puede determinar mediante una serie de pruebas de solubilidad utilizando incrementos sucesivos en la exposición (dosis).

En general, siempre que $G(X)$ sea mayor que $G(S)$ el resultado general es entrecruzamiento; mientras que en el caso contrario, el resultado global es degradación. El valor de $G(X)$ o $G(X)/G(S)$ se utiliza para evaluar la eficacia de la reticulación o entrecruzamiento por radiación.

4.2.2. Condiciones de irradiación

Además de la dosis entregada o tasa de dosis, se debe tener en cuenta los siguientes factores:

- Efecto de la temperatura: cualquier efecto de la irradiación, en general, aumenta al aumentar la temperatura.

A muy bajas temperaturas, los electrones y otras especies transitorias son efectivamente inmovilizadas en el lugar donde son producidos. De esta manera, a temperaturas por debajo de la temperatura de transición vítrea de los polímeros (T_g), la irradiación forma un número significativo de radicales relativamente estables y, habitualmente, el entrecruzamiento es reducido debido a la inmovilidad de los radicales “atrapados” en el estado vítreo²⁴.

Por otro lado, a temperaturas superiores a la T_g , al aumentar la movilidad de los radicales formados, la tendencia al entrecruzamiento suele aumentar, aunque en realidad los procesos de escisión de la cadena también incrementan.

Dado que la química de las radiaciones en los polímeros se produce principalmente en la fase amorfa, si se quiere impulsar mayormente dicho efecto es deseable aumentar el contenido de fase amorfa aumentando la temperatura de irradiación hasta el estado fundido.

Por lo tanto, cuando se irradia a altas temperaturas, se produce un mayor entrecruzamiento (una mayor fracción de gel) en comparación con la irradiación a temperatura ambiente.

- Efecto de la presencia de oxígeno: los efectos anteriormente discutidos de la radiación sobre los polímeros corresponden a procesos bajo supuestos de una atmósfera inerte, es decir que no contemplan interacciones con el medio, por lo que se trataría de una irradiación en condiciones de vacío.

Ahora bien, el oxígeno gaseoso es un compuesto que se une fácilmente a radicales libres, y si está presente, intervendrá en reacciones inducidas por radiación.

Por lo tanto, en una atmósfera de oxígeno, el proceso de escisión o ruptura de las cadenas poliméricas se produce de manera indirecta, de forma tal que los radicales libres poliméricos son generados por la radiación, pero además la adición de oxígeno y sus especies reactivas a los radicales poliméricos forma especies peroxídicas, extremadamente reactivas, que incrementan en forma considerable la densidad de rupturas por unidad de dosis, y con ello, la degradación²⁴.

- Efecto de agentes sensibilizantes: los agentes sensibilizantes o promotores de entrecruzamiento (prorads), son compuestos propensos a formar más radicales y más rápido que los polímeros solos, por lo que reducen las dosis de radiación necesarias para lograr propiedades requeridas²⁴.

Básicamente, existen dos tipos de promotores de entrecruzamiento. El primer grupo son los denominados “promotores indirectos de entrecruzamiento” (como compuestos halogenados, óxido nitroso), que no participan directamente en la reacción de entrecruzamiento, sino que simplemente mejoran la formación de especies reactivas, como los radicales libres, que luego conducen al entrecruzamiento a través de reacciones secundarias. El otro grupo lo conforman los “promotores de entrecruzamiento directo” (por lo general monómeros polifuncionales de compuestos acrílicos y

alílicos), los cuales sí participan directamente en la reacción de entrecruzamiento y se convierten en los enlaces moleculares de conexión reales^{24,25}.

Por otro lado, existen otros compuestos retardadores de entrecruzamiento (antirads) o radioprotectores. Éstos retardan el entrecruzamiento, pero también protegen a los polímeros contra los daños por radiación. El grado de protección que ofrecen estos compuestos aumenta con su concentración, pero alcanza un valor límite en concentraciones relativamente bajas (% w/w). Algunos de los compuestos para los que se observó este efecto son aminas aromáticas, quinonas, compuestos aromáticos de azufre y compuestos aromáticos nitrogenados²⁴.

4.3. Fuentes y tecnologías de irradiación

En una planta de irradiación, las fuentes de radiación utilizadas pueden ser esencialmente de dos tipos: fuentes radiactivas (radionucleídos que emiten radiación γ , como ^{60}Co y ^{137}Cs) y máquinas generadoras (rayos X y aceleradores de electrones)^{23,24}.

Las distintas fuentes y/o tecnologías de irradiación presentan distinto poder de penetración, diferente rendimiento o capacidad de producción, y distinta eficiencia del proceso.

El poder de penetración depende directamente de la energía del haz de radiación, e inversamente del espesor y la densidad del producto. El poder de penetración de la radiación X y γ , al tratarse de fotones sin masa y carga, es mucho más elevado que el de haces de electrones. De esta manera, el uso de aceleradores de electrones como fuente, tiene limitaciones como ser que los productos irradiados deben estar en cajas individuales, y los productos voluminosos no son tratados homogéneamente.

El rendimiento o la capacidad de producción dependen de la potencia del irradiador. En el caso de fuentes de emisión gamma, depende de la actividad del radioisótopo. Usualmente, las fuentes gamma son menos energéticas ($^{60}\text{Co} = 1,33/1,17 \text{ MeV}$ y $^{137}\text{Cs} = 0,6 \text{ MeV}$), que las de rayos X ($\approx 5\text{-}7,5 \text{ MeV}$) y los haces de electrones ($\approx 10 \text{ MeV}$).

En líneas generales, las máquinas generadoras son más eficientes que las fuentes radioactivas, aunque como contraparte requieren de costos y conocimientos más elevados para su operación y mantenimiento.

En la tabla a continuación se puede ver comparativamente las diferentes tecnologías.

Tabla 2. Cuadro comparativo de las diferentes tecnologías de irradiación

Radiación gamma	Radiación X	Haces de electrones
Fuente con radionucleídos	Fuente sin radionucleídos	Fuente sin radionucleídos
$\approx 0,6 - 1,5 \text{ MeV}$	$\approx 5\text{-}7,5 \text{ MeV}$	$\approx 10 \text{ MeV}$
Emisión continua	Emisión controlada (se puede prender y apagar)	Emisión controlada (se puede prender y apagar)
Alto poder de penetración ($\approx 100 \text{ g/cm}^2$)	Alto poder de penetración ($\approx 100 \text{ g/cm}^2$)	Bajo poder de penetración ($\approx 5 \text{ g/cm}^2$)
Tasas de dosis $\approx 10 \text{ kGy/h}$	Tasas de dosis $\approx 100 \text{ kGy/h}$	Tasas de dosis $\approx 10000 \text{ kGy/h}$
Operación y Mantenimiento simple	Operación y Mantenimiento complejo	Operación y Mantenimiento complejo
Eficiente	Muy eficiente	Muy eficiente

5. Caracterización de polímeros

Si bien es muy difícil predecir el resultado de la macroestructura polimérica, es relativamente fácil medir los cambios generados por la irradiación mediante el uso de técnicas analíticas conocidas. Diversos ensayos son utilizados para caracterizar los efectos de la radiación ionizante sobre los materiales poliméricos.

5.1. Análisis estructural y de propiedades químicas

La caracterización de polímeros puede ser un proceso muy extenso y complejo ya que requiere especificar numerosos parámetros y comprende muchas técnicas de laboratorio, desde algunas antiguas y relativamente sencillas hasta las más modernas y sofisticadas.

Las técnicas de espectroscopía vibracional, que comprenden a la espectroscopía infrarroja (FTIR) y espectroscopía Raman, son técnicas de análisis instrumental que se basan en la vibración de enlaces químicos presentes en las moléculas tras la absorción de energía de un haz incidente. Cada tipo de enlace y grupo funcional da lugar a frecuencias características, y estas técnicas dan como resultado un espectro del cual se pueden deducir la presencia de determinados grupos funcionales, analizar isomerías y cambios estructurales, estudiar la degradación oxidativa, etc⁸.

Las espectroscopías de resonancia magnética nuclear RMN-1H, RMN-13C y RMN multidimensional, estudian el comportamiento de núcleos atómicos que poseen un spin nuclear distinto de cero en presencia de un campo magnético externo. Estas técnicas son utilizadas principalmente en la elucidación de estructuras moleculares.

La espectroscopía de masas es otra técnica analítica útil para analizar y determinar la estructura molecular de un compuesto orgánico observando su patrón de fragmentación. Particularmente, la espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry) es una técnica de ionización que utiliza una matriz de absorción de energía láser para crear iones a partir de moléculas grandes con una fragmentación mínima. Esta técnica se aplica para macromoléculas que tienden a ser frágiles y fragmentarse cuando se ionizan mediante métodos de ionización más convencionales, como biopolímeros (ADN, proteínas, péptidos, etc.), polímeros sintéticos, dendrímeros, etc.

Para determinar parámetros como pesos moleculares (peso molecular promedio en número, peso molecular promedio en peso y polidispersidad) se utilizan cromatografías de exclusión molecular (SEC), particularmente del tipo de permeación en gel (GPC)⁸. Actualmente, cromatografías de este tipo acopladas a sistemas de múltiple detección con detector de dispersión de luz pueden determinar también parámetros como radio de giro y volumen molecular, aunque para esto se requiere que se trate de polímeros de gran tamaño y alta masa molecular relativa.

Las técnicas de microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM), proporcionan información relacionada con la morfología y topología de la muestra, y con el accesorio de dispersión de energía de rayos X (EDX), pueden brindar además la composición elemental⁸.

5.2. Análisis de propiedades térmicas

Otra rama muy importante del estudio de estas moléculas la constituyen las técnicas de análisis térmico, las cuales indican el comportamiento de los polímeros frente a la temperatura y su estabilidad térmica.

El análisis termogravimétrico (TGA), mide la masa de una muestra cuando ésta se somete a un programa controlado de temperatura. Mediante esta técnica pueden determinarse: el % de pérdida de peso (por procesos de descomposición, deshidratación, etc.), la estabilidad térmica u oxidativa, etc.⁸.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC), proporciona información sobre los efectos térmicos caracterizados por un cambio en la entalpía y por un intervalo de temperatura cuando la muestra se calienta o se enfría. Dichos cambios comprenden cambios de fase como: la fusión, la cristalización, la ebullición, la sublimación, las transiciones vítreas, las transformaciones polimórficas. Es utilizada para calcular entalpías de fusión, puntos de transición de fase (Tg, Tf), % de cristalinidad, % de pureza, etc.⁸.

5.3. Análisis de propiedades mecánicas

Dependiendo de la aplicación final del polímero, las propiedades mecánicas se consideran las más importantes, ya que todas las aplicaciones implican alguna carga mecánica; es decir, que en el uso diario el producto polimérico se somete a todo tipo de fuerzas externas como presión, tensión, vibración, o tracción.

Hay una gran cantidad de pruebas para determinar las propiedades mecánicas de los polímeros, así instrumentos para realizarlas. Muchas de estas pruebas han sido estandarizadas por la Sociedad Estadounidense de Pruebas y Materiales (American Society for Testing and Materials, ASTM). El equipo más utilizado para evaluar el comportamiento esfuerzo-deformación de los materiales es la máquina universal de ensayos.

Dado que existe un gran número de pruebas posibles, al analizar cada polímero en particular, se decide cuáles son las propiedades mecánicas a evaluar en función de la necesidad y del campo de aplicación de cada producto. Algunos de los ensayos más destacados⁶ son:

- Ensayos de Tracción: consiste en la aplicación de esfuerzo axial de tracción creciente en la misma dirección que el eje longitudinal de probetas normalizadas, hasta que se produce la rotura. Este ensayo mide la resistencia del material a una fuerza estática o aplicada lentamente, y permite extraer una gráfica con los datos esfuerzo-deformación registrados, a partir del cual se puede determinar el comportamiento elástico o plástico del polímero, así como cuantificar por su resistencia máxima o tensión a la rotura.
- Ensayos de compresión: es un ensayo técnico para determinar la resistencia o deformación de un material ante un esfuerzo de compresión, al someter probetas normalizadas a una carga de compresión a una velocidad de carga alta y uniforme.
- Ensayos de flexión: estudia la capacidad del material para soportar las fuerzas aplicadas perpendicularmente a su eje longitudinal. En esta clase de ensayos se calculan los esfuerzos en los puntos máximo y de rotura, las deformaciones correspondientes y el módulo elástico.
- Ensayos de dureza: estudian la resistencia que opone un material a ser rayado o penetrado. Es una medida previa a la fractura, y es función tanto de la rigidez del material como de su módulo de elasticidad.
- Ensayos de desgarro: sirven para determinar la fuerza necesaria para propagar el rasgado de un corte definido, a partir de un corte o hendidura en una probeta modelo.

Objetivos

1. Objetivo General

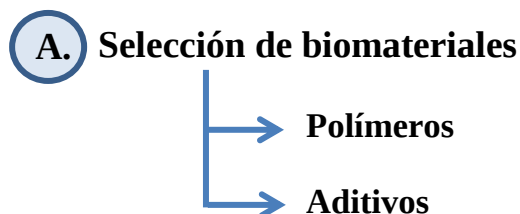
- Contribuir al progreso de la creciente industria de biomateriales mediante una propuesta para el desarrollo de un material termocontraíble o de memoria de forma mediante la utilización de radiación ionizante.

1.1. Objetivos Específicos

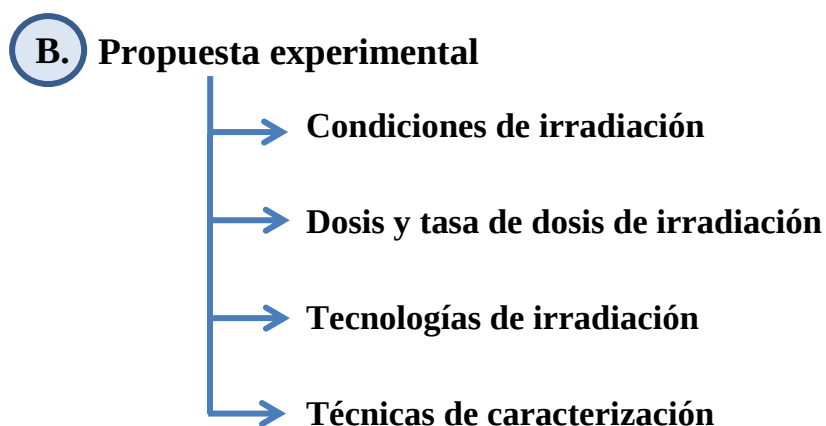
- Analizar las propiedades y radiosensibilidad de diferentes materiales poliméricos.
- Seleccionar posibles biomateriales a emplear y describir su comportamiento respecto a la incidencia de la radiación.
- Analizar diferentes aditivos que proporcionen radiorresistencia a los polímeros seleccionados.
- Proponer un método experimental a llevar a cabo para realizar el material termocontraíble (seleccionar dosis de trabajo, tasa de dosis, medio, estudiar el uso de radiación gamma/haces de electrones, determinar las temperaturas a emplear, ensayos de caracterización a realizar, ensayos mecánicos para determinar la resistencia del producto, análisis del porcentaje de entrecruzamiento y porcentaje de cristalinidad).
- Evaluar posibles usos de esta tecnología en diferentes ramas de la industria.

Materiales y métodos

A. En la primera parte de este trabajo, mediante un estudio y análisis de datos en bibliografía se seleccionaron los biomateriales a utilizar en la propuesta experimental, basándose en sus propiedades y su capacidad de ajuste al objetivo deseado:



B. En la segunda parte, se realizó una propuesta experimental original para la obtención de un material termocontraíble, teniendo en cuenta tanto las condiciones de síntesis como las técnicas de caracterización de este nuevo biomaterial.



C. Por último, se discuten brevemente los resultados esperados y posibles usos de este nuevo material.

Resultados y discusión

A. Selección de biomateriales

A.1. Elección de polímero de trabajo

De acuerdo a lo citado en la introducción, los biomateriales están diseñados, por lo general, para estar en contacto con diferentes partes del cuerpo humano, muchas veces por largos períodos de tiempo. Es por esto, que la determinación de su seguridad y biocompatibilidad es un factor crítico. Existen diferentes organismos reguladores que tienen entre sus funciones evaluar y aprobar los estos biomateriales, como la FDA (*US Food and Drug Administration* - Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos), o la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) en nuestro país.

Debido a que el objetivo del trabajo es desarrollar un material termocontraíble con memoria de forma aplicable en la industria biomédica, se realizó en primer lugar una búsqueda bibliográfica de materiales poliméricos actualmente se utilizados en productos/dispositivos aprobados.

A continuación, en la Tabla 3, se muestra un resumen de los polímeros más comúnmente utilizados para la fabricación de distintos biomateriales, y sus aplicaciones más frecuentes²⁶⁻³⁰.

Tabla 3. Biomateriales Poliméricos y sus aplicaciones más frecuentes:

Biomateriales Poliméricos Naturales	Aplicaciones
Colágeno	Ingeniería de tejidos y sistemas apósitos, piel artificial, injertos de hueso, córneas, implantes de tendones, regeneración de nervios, piel y órganos.
Gelatina	Sistemas de liberación controlada de medicamentos, apósitos para heridas y regeneración de tejidos.
Queratina	Fibras, esponjas, hidrogeles y soportes celulares.
Fibrina	Adhesión, proliferación, y diferenciación celular, sistema de liberación de factores de crecimiento.
Fibroína	Suturas y recubrimientos para heridas, fabricación de matrices y cultivos de células para la formación de tejidos como cartílago.
Almidón	Funcionalización de soportes en ingeniería de tejidos, sistemas de liberación controlada de medicamentos y microencapsulación de componentes bioactivos
Celulosa	Productos cosméticos, espesantes, apósitos, encapsulación de medicamentos, cultivo celular, ingeniería de tejidos membranas para purificación de sangre en procesos de diálisis.
Quitosano	Ingeniería de tejidos, específicamente en regeneración y reparación de tejidos como piel, hueso, cartílago y nervios.
Escleroglucano	Hidrogeles, sistemas de liberación controlada de medicamentos, apósitos, parches, vendas, etc.
Caucho natural	Fabricación de guantes quirúrgicos.
Heparina	Anticoagulante, utilizada en la fabricación de tubos de recolección de sangre.

Tabla 3. (continuación)

Biomateriales Poliméricos Naturales	Aplicaciones
Alginato	Medicina regenerativa e ingeniería de tejidos.
Ácido Hialurónico	Terapia celular, cultivo celular 3D e ingeniería de tejidos.
Polihidroxialcanoatos (PHA)	Administración de fármacos, ingeniería de tejidos y dispositivos implantables.
Biomateriales Poliméricos Sintéticos Bioestables	Aplicaciones
Polietileno de ultra alto peso molecular (UHMW)	Componente acetabular en reemplazos de cadera, rodilla y articulaciones de la mano, aplicaciones ortopédicas de reemplazo total de cadera, rodilla y reemplazo de hueso en general.
Polietileno de alta densidad (HDPE)	Tubos para drenajes y catéteres, hilos de sutura no reabsorbibles, cirugía plástica, etc.
Polipropileno (PP)	Suturas quirúrgicas no reabsorbibles.
Nylon	Suturas quirúrgicas no reabsorbibles.
Polidimetilsiloxano (PDMS), Siliconas	Implantes mamarios, implantes o reconstrucciones maxilofaciales, uniones de dedos, articulaciones, bombas de sangre y marcapasos, válvulas cardíacas, fabricación de catéteres y tubos de drenaje.
Politereftalato de etileno (PET)	Suturas quirúrgicas no reabsorbibles, reemplazo de tendón, injertos vasculares, reemplazo de cartílagos, prótesis de pared abdominal.
Poliuretanos	Corazones artificiales, catéteres, tubos de alimentación, bombas de balón intra-aórticas, guantes hipoalergénicos, prendas apóstitos, sistemas de diálisis, etc.
Poliestirenos	Ingeniería de tejidos.
Cloruro de polivinilo (PVC)	Mangueras y bolsas para transfusiones de sangre, alimentación y diálisis, catéteres.
Polimetil metacrilato (PMMA)	Lentes rígidos intraoculares, adhesivo para hueso, prótesis craneales y para reparaciones óseas.
Poli(2-hidroxietilmetacrilato) (PHEMA)	Lentes de contacto suaves.
Polivinil alcohol (PVA)	Córneas artificiales, lentes de contacto, páncreas artificiales, hemodiálisis, reemplazo de cartílagos, sistemas de liberación controlada de medicamentos, soportes para ingeniería de tejidos.
Polióxido de propileno (PPO) y el Óxido de polietileno (PEO)	Marcapasos cardíacos, bombas de infusión, diálisis peritoneal.
Politetrafluoroetileno (PTFE) o Teflon	Filtros y catéteres, reemplazo de cartílagos, huesos, tendones; material para cirugías de reemplazo total de cadera.

Tabla 3. (continuación)

Biomateriales Poliméricos Sintéticos Bioestables	Aplicaciones
Poli-éter-éter-cetona (PEEK)	Material para placas óseas, tornillos, clavos intramedulares.
Fibra de vidrio (FV), Fibra de carbono (FC), Kevlar	Aplicaciones odontológicas, placas óseas, tornillos, fijaciones externas.
Biomateriales Poliméricos Sintéticos Biodegradables	Aplicaciones
Policarbonatos alifáticos (PAC)	Implantes biodegradables.
Polianhídridos Poli[(carboxifenoxi)propano-ácido sebácico (PCPP-SA)	Liberación controlada de medicamentos.
Polietilenglicol (PEG)	Ingeniería de tejidos.
Ácido poliglicólico (PGA)	Ingeniería de tejidos, suturas reabsorbibles.
Ácido Poly-L-Láctico (PLLA)	Ingeniería de tejidos, suturas reabsorbibles, fijación de rotura de ligamentos reabsorbible.
Ácido poliglicólico (PLGA)	Ingeniería de tejidos, materiales reabsorbibles.
Poli ϵ -caprolactona (PCL)	Ingeniería de tejidos, aplicaciones en cirugía ortopédica y maxilofacial, implantes a largo plazo, sistemas de liberación controlada de medicamentos, suturas, refuerzo de tejidos, regeneración de nervios, stents.
Poliuretanos (PURs) biodegradables	Ingeniería y regeneración de tejidos, administración de fármacos.

Por otro lado, el objetivo de este trabajo comprende el uso de radiación ionizante en la síntesis del biomaterial.

Ya se mencionó anteriormente que la radiación ionizante puede ser utilizada en la síntesis de polímeros y/o en la modificación de algunas propiedades de los mismos. Dado que la polimerización o reticulación se consigue a partir de radicales libres (o iones) generados en el material por la acción de la radiación, no es necesario agregar productos químicos o catalizadores a la matriz de reacción que actúen como iniciadores. Por lo tanto, la radiación ionizante proporciona un método muy limpio para la producción y modificación de polímeros.

En la ciencia y desarrollo de materiales, polímeros existentes se entrecruzan mediante el uso de radiación para obtener materiales de alto peso molecular y mejorar sus propiedades mecánicas. Sin embargo, se intenta también aprovechar la existencia de diversas fuentes de radiación para manipular las estructuras químicas de los materiales con numerosos fines, como ser mejorar sus propiedades de superficie, biocompatibilidad, e incluso diseñar sistemas de liberación de fármacos basados en la reticulación inducida por radiación. Además, a la importancia de todos los efectos beneficiosos de la radiación se agrega el hecho de que proporcionan un modo rentable de esterilización de materiales, lo cual es particularmente importante tratándose de insumos biomédicos.

Por lo tanto, además de su biocompatibilidad, se debió tener en cuenta la resistencia a la radiación de los polímeros a emplear.

En general, los materiales poliméricos naturales son más sensibles a la irradiación, y tienden a degradarse predominantemente^{23,24,31}. Es por esta razón que en el presente estudio se optó por trabajar con polímeros sintéticos.

Como se mencionó anteriormente, se busca que el material a desarrollar pertenezca al grupo de biomateriales poliméricos inteligentes con memoria de forma, y al subgrupo de materiales termocontraíbles. Dentro de este grupo, entre los más utilizados en bibliografía para aplicaciones biomédicas podemos encontrar polietileno (LDPE, HDPE, UHMW-PE), poli-caprolactona (PCL), ácido poliláctico (PLA), y copolímeros con poliuretanos (PUs), ácido poliglicólico (PLGA), y otros materiales.^{11-14,32-35}.

Seguidamente, se resumen en la Tabla 4 las principales características de estos polímeros³²⁻³⁸.

Tabla 4. Características de polímeros frecuentemente utilizados

Polímero	Estructura	T _g	T _m	Biodegradabilidad
LDPE	Semicristalina	-120°C	110 a 115°C	Bioestable
HDPE	Semicristalina	-120°C	130 a 140°C	Bioestable
UHMW-PE	Semicristalina	-125 a 100°C	135°C	Bioestable
PCL	Semicristalina	-60°C	55 a 64 °C	Biodegradable
PLLA	Semicristalina	60 a 65 °C	175°C	Biodegradable

Llegado a este punto, cabe recordar que el mecanismo de funcionamiento de los materiales termocontraíbles se basa en un paso de programación, en donde estos materiales se calientan por encima de su temperatura de fusión y se expanden mecánicamente, un paso de enfriamiento del material para fijar la forma temporal, y un paso de recuperación, donde el material se recalienta y comienza a volver a su forma original. La temperatura a la que esto último ocurre se denomina temperatura de recuperación, y por lo general se asemeja a la temperatura de fusión.

Un polímero de estas características con temperatura de recuperación relativamente baja puede ser aplicado en la vida diaria y puede ser importante para aplicaciones biológicas o médicas, en donde debe evitarse el uso de altas temperaturas. Teniendo esto en cuenta, y analizando los valores de T_m en la tabla 4, se eligió a la policaprolactona como polímero de base para este estudio.

Adicionalmente, debemos mencionar que un campo de acción importante e interesante en el desarrollo de este tipo de materiales consiste en reducir la temperatura de respuesta del efecto de memoria de forma o temperatura de transición: T_{trans}. En ese aspecto, ha sido reportado que se puede lograr la modulación de la misma en homopolímeros de PCL empleando puntos de ramificación y controlando el peso molecular y distribución de los segmentos de las ramas. Esto se puede lograr con la modificación de polímeros por entrecruzamiento, con la formación de copolímeros, y con agregado de plastificantes o entrecruzamiento por radiación con agentes sensibilizantes^{32,35}.

A.1.1 Poli-ε-caprolactona (PCL)

La policaprolactona PCL es un poliéster sintético, elaborado mediante polimerización por apertura de anillo de monómeros de ε-caprolactona (Figura 18)³⁹.

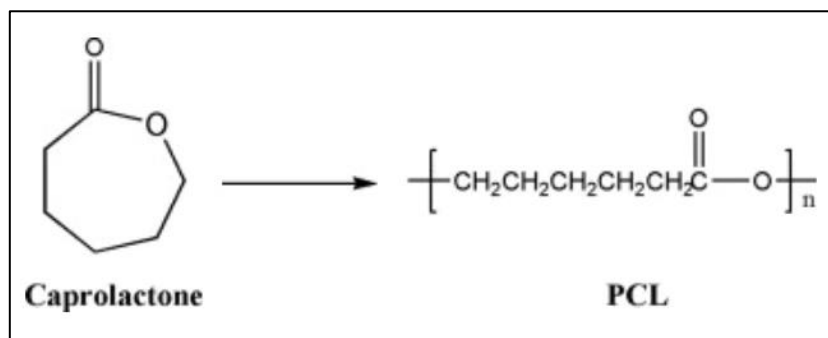


Figura 18. Estructura de caprolactona (monómero) y policaprolactona (polímero).

Este material es capaz de degradarse por hidrólisis de sus enlaces éster en condiciones fisiológicas y, por lo tanto, ha recibido mucha atención para su uso como biomaterial reabsorbible, entre otros usos³⁹. Sin embargo, la PCL puede tardar de 6 meses a 2 años en degradarse en condiciones *in vivo* y 180 días *in vitro* dependiendo del peso molecular del polímero⁴⁰.

Si bien durante las décadas de 1970s y 1980s, la PCL atrajo la atención de muchos investigadores, pronto fue opacada por la popularidad de otros polímeros reabsorbibles como polilactidas y poliglicólidos, que fueron estudiados en aplicaciones que demandaban la matriz polimérica para liberar fármacos encapsulados dentro días o semanas con una reabsorción completa de 2 a 4 meses después de la implantación. Luego, se intentó aplicar en la industria de dispositivos médicos, cuyo interés era reemplazar los dispositivos metálicos mediante el uso de implantes biodegradables; sin embargo, la PCL no presentó las propiedades mecánicas adecuadas para ser aplicada en aplicaciones de soporte de alta carga. En consecuencia, la investigación con PCL decayó durante la mayor parte de dos décadas. Sin embargo, con el nacimiento de la ingeniería de tejidos en los 1990s y 2000s se ha dado un resurgimiento del interés en la PCL, gracias a sus propiedades reológicas y viscoelásticas superiores a las muchas de sus contrapartes de polímeros reabsorbibles, que permiten que sea fácil de manipular y fabricar una gran variedad de andamios. Además, sus rutas de producción son relativamente económicas en comparación con otros poliésteres alifáticos. Además, varios dispositivos de administración de fármacos fabricados con PCL ya tienen aprobación de la FDA y registro en el CE Marck, lo que permite una vía más rápida para llegar a la comercialización de los productos⁴¹. De esta manera, la PCL volvió a cautivar interés, y ha recobrado protagonismo en la investigación y desarrollo de biomateriales (Figura 19).

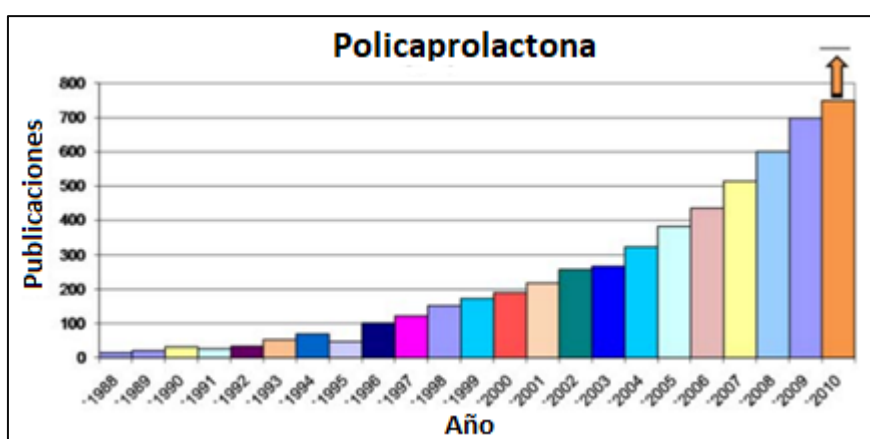


Figura 19. Publicaciones que utilizan PCL en el campo de biomateriales (entre 1988 y 2010)⁴¹.

Efecto de la irradiación en PCL

Como se explicó, la modulación de la T_{trans} y biodegradabilidad de polímeros de PCL es un aspecto crítico, y una alternativa es lograrlo mediante la modificación de polímeros por entrecruzamiento. Este entrecruzamiento puede ser físico, químico o bien, como ya fue mencionado, entrecruzamiento por radiación.

Las dos reacciones predominantes al irradiar a un polímero son las de entrecruzamiento y las de degradación. La PCL pertenece al grupo de poliésteres, los cuales se encuentran dentro del grupo que predominantemente exhibe un efecto de entrecruzamiento²⁴. En esta clase de polímeros, a cierta “dosis crítica” absorbida un porcentaje del material se convierte en gel insoluble. Una vez superada esta dosis, el porcentaje de gel aumenta en función de la dosis de irradiación.

Particularmente para el caso de poliésteres saturados, los estudios apuntan a que la cantidad de gel formada, para una dosis de radiación dada, presentan una dependencia directa con la relación (CH_2/COO) de la unidad estructural del polímero⁴². Como podemos ver en la figura 18, en el caso de la PCL la relación CH_2/COO es igual a 5. Para poliésteres lineales que contienen entre 3-7 grupos metileno por grupo éster, las dosis críticas típicas se encuentran de 200-300 kGy^{42,43}. A fines comparativos, vamos a mencionar el caso del HDPE, en donde se considera que la relación CH_2/COO tiende a infinito y se observa formación de gel prácticamente desde el principio del proceso de irradiación, dependiendo del peso molecular de la molécula de partida; para pesos moleculares comparables con los poliésteres mencionados anteriormente, el polietileno presentaría dosis críticas alrededor de 30 kGy^{42,43}.

De lo discutido en el párrafo anterior, podemos concluir que las dosis críticas necesarias para generar un entrecruzamiento apreciable en la PCL son relativamente altas⁴²⁻⁴⁴.

Existen estudios disponibles en bibliografía en donde se analiza la respuesta de PCLs de diferentes pesos moleculares ante la irradiación⁴²⁻⁴⁶.

Los estudios concuerdan en que, en todos los casos, a medida que aumenta la dosis de radiación, el contenido de gel también aumenta⁴²⁻⁴⁶. A la vez, para una misma dosis, cuanto mayor sea el peso molecular de PCL, mayor es la fracción de gel formada^{42,46} (Figuras 20 y 21). Por lo tanto, la dosis crítica es menor cuanto mayor es el peso molecular de la PCL a irradiar.

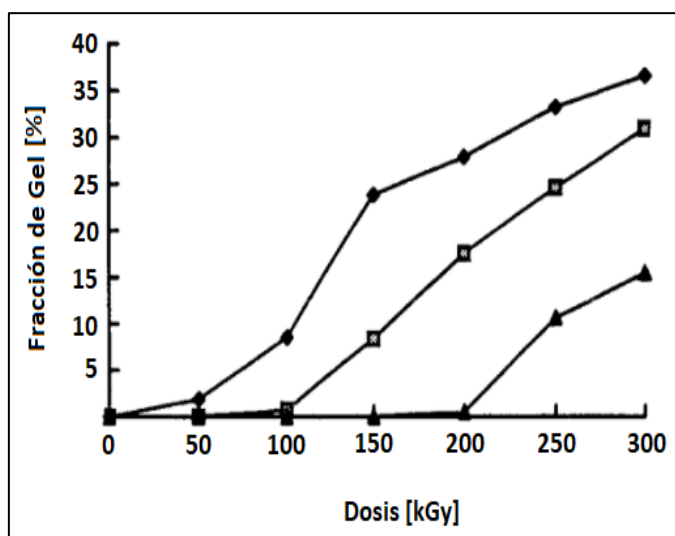


Figura 20. Fracción de gel de PCL irradiada en función de la dosis⁴⁵:
($\blacktriangledown$) 70.000 $\bar{M}_w$, ($\square$) 50.000 $\bar{M}_w$, ($\blacktriangle$) 40.000 $\bar{M}_w$.

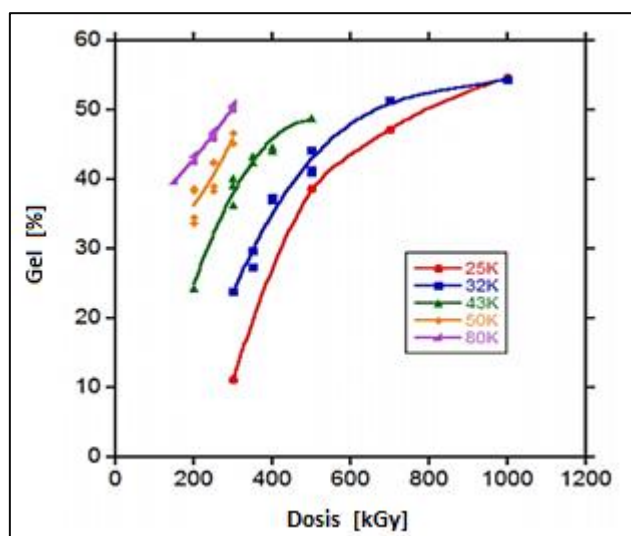


Figura 21. Fracción de gel de PCL irradiada vs dosis⁴⁶

Los diferentes autores también reportan que el efecto de la irradiación de PCL se ajusta al modelo de la ecuación de Charlesby-Pinner⁴²⁻⁴⁶ (Figuras 22-24), de manera que se pueden estudiar las probabilidades de degradación (p_0) y entrecruzamiento (q_0) por unidad de monómero por dosis unitaria.

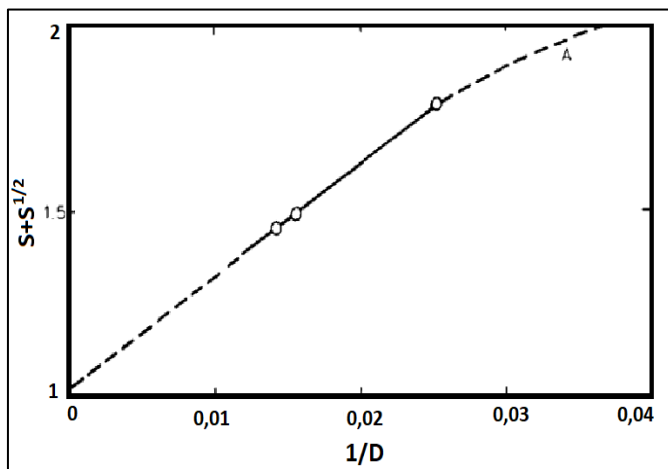


Figura 22. Gráfico de Charlesby-Pinner de PCL irradiada⁴²:

(○) 56.800 $\bar{M}_w$

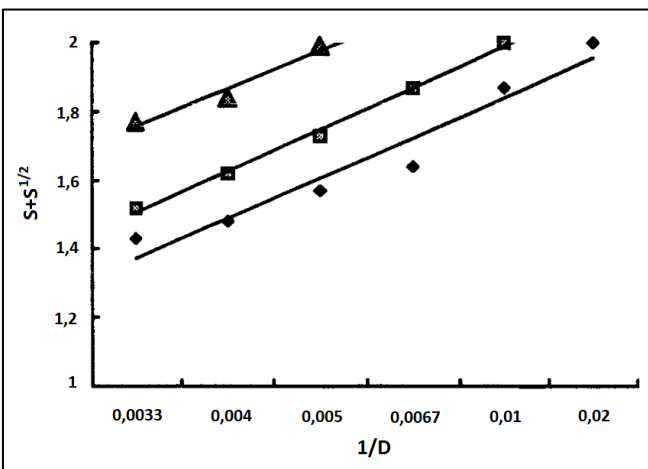


Figura 23. Gráfico de Charlesby-Pinner de PCL irradiada⁴⁵:

(◆) 70.000 $\bar{M}_w$, (■) 50.000 $\bar{M}_w$, (▲) 40.000 $\bar{M}_w$.

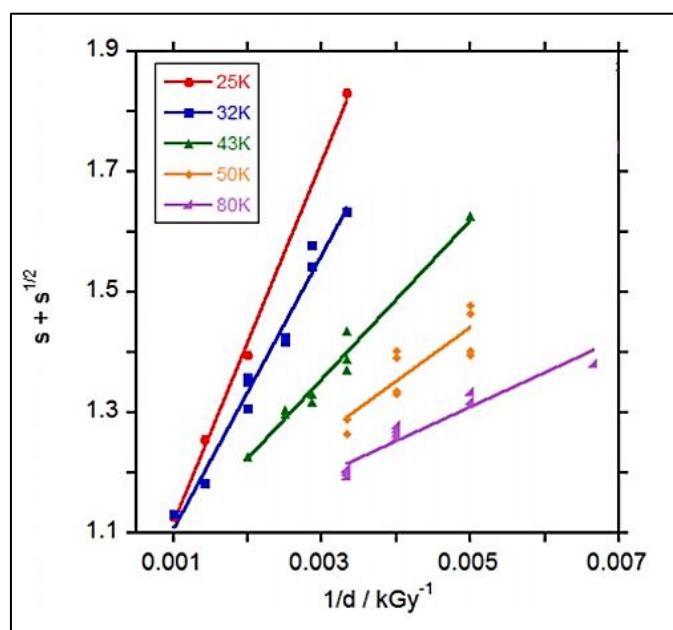


Figura 23. Gráfico de Charlesby-Pinner de PCL irradiada⁴⁶

Las reacciones de entrecruzamiento y degradación siempre coexisten bajo irradiación, aunque, a veces, un efecto predomine sobre otro. En todos los casos, se obtiene una intersección extrapolada de $p_0/q_0 \sim 1$, lo que implica que el número de eventos de escisión de cadena es similar a eventos de entrecruzamiento en PCL⁴²⁻⁴⁶. Sin embargo, en cuanto a la influencia del peso molecular inicial del polímero en esta relación, se encuentran datos contrapuestos en los trabajos⁴⁵⁻⁴⁶, de manera que no hay consenso en la dependencia de la eficiencia de entrecruzamiento con la variación en el peso molecular original de PCL.

En cuanto al efecto de la radiación sobre el peso molecular del polímero, se ha descrito un aumento en el peso molecular M_w con el aumento de la dosis hasta la gelificación, acompañado también de un aumento en la polidispersidad. De esta manera, La PCL expuesta a radiación ionizante se convierte en un sistema más densamente ramificado, debido a los efectos aleatorios y simultáneos de escisión de cadena y entrecruzamiento. Así, hasta la gelificación, la ramificación producida por irradiación que conduce a un aumento de M_w y polidispersidad, predomina sobre la disminución del peso molecular

producida por las rupturas de cadena. Después de la gelificación, solo los fragmentos producidos por escisión son solubles y pueden medirse por SEC, en los cuales se observa una disminución en el peso molecular como consecuencia del aumento de la escisión. Esta disminución en el M_w corresponde a parte soluble del material, siendo la parte insoluble extremadamente difícil de caracterizar en este aspecto. No obstante, en base a la tendencia observada en los análisis pre-gelificación, podemos esperar un aumento de M_w en el gel insoluble.

Respecto a la biodegradabilidad, Yoshii y colaboradores⁴⁴ demostraron una mayor tasa de degradación en la PCL post-irradiación en comparación con la no irradiada (Figura 24). La biodegradación de PCL se ve fuertemente afectada por muchos factores, como ser cristalinidad, tamaño de cristales, defectos cristalinos y el peso molecular. Durante la irradiación, se formaron fragmentos de bajo peso molecular provenientes de la degradación por radiación, junto con material de mayor peso molecular. Se supone, por tanto, que la biodegradación de PCL entrecruzada se acelera en un estado temprano por los cambios morfológicos resultantes de la irradiación.

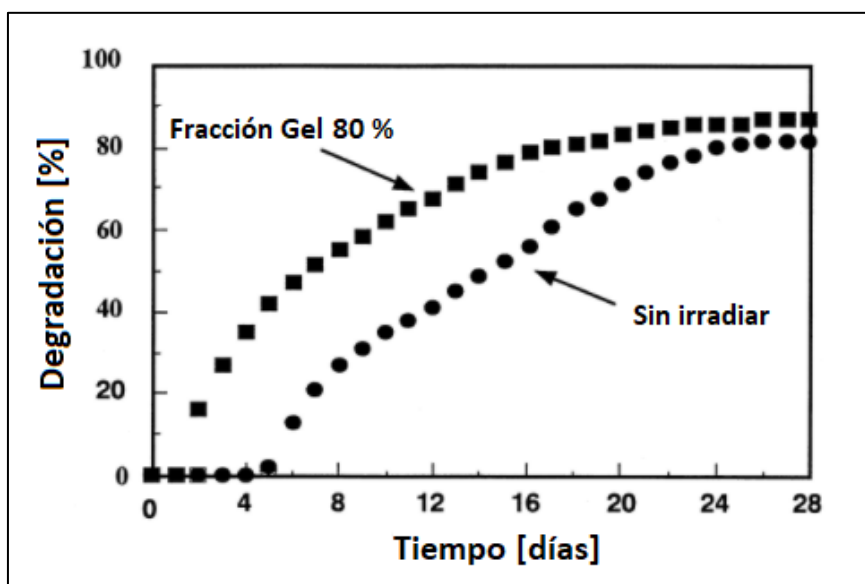


Figura 24. Biodegradación en lodos activados de PCL irradiada y sin irradiar⁴⁴.

En lo que concierne a la memoria de forma y la temperatura de recuperación, Zhu y colaboradores demostraron que es posible modular la temperatura de transición mediante el entrecruzamiento por radiación, al observar que el punto de fusión del cristal de PCL disminuyó con el aumento de la dosis de radiación en muestras de PCL entrecruzada⁴⁵ (Tabla 5). Ya que esta temperatura es también la de recuperación de forma de PCL, este material parece tener importancia como material biomédico ya que estas temperaturas son seguras y factibles de usar con el cuerpo humano⁴⁵.

Tabla 5. Efecto de la irradiación en la temperatura de recuperación y memoria de forma

Muestra	Entrecruzamiento [%]	Temperatura Recuperación [°C]	Recuperación de forma [%]
PCL 70.000 $\bar{M}_w$, 100 kGy	8,5	55	99
PCL 70.000 $\bar{M}_w$, 200 kGy	27,9	54	100
PCL 70.000 $\bar{M}_w$, 300 kGy	36,6	53	100

Estos autores también obtuvieron buenos resultados en cuanto a la memoria de forma de PCLs irradiadas. En su estudio la recuperación de forma se acercó a un valor constante después de 60 °C (Figura 25), temperatura tolerable para el cuerpo humano en condiciones controladas por cortos períodos de tiempo.⁴⁵

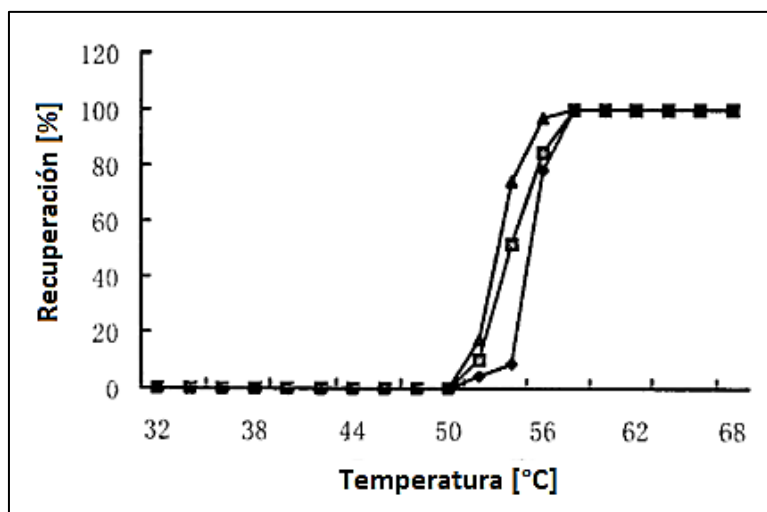


Figura 25. Curvas de recuperación de forma de PCL 70.000 $\bar{M}_w$ irradiada⁴⁵:

(♦) 100 kGy, (□) 200 kGy, (▲) 300 kGy

Sin embargo, sus resultados con PCL de diferentes pesos moleculares evidencian que sólo cuando el contenido de gel de las muestras es lo suficientemente alto, la deformación del polímero se recuperará por completo. Por lo tanto, la formación de una estructura de red para una muestra de polímero es importante para exhibir el típico efecto de memoria de forma.

Si bien la mayoría de los resultados y efectos de la irradiación parecen alentadores, no se debe perder de vista que estos efectos también tienen influencia en las propiedades del material, siendo las propiedades mecánicas particularmente afectadas.

No existe un consenso claro entre los trabajos publicados y las propiedades mecánicas de PCL irradiada. Algunos trabajos describen que las propiedades mecánicas de PCL se ven fuertemente perjudicadas con la irradiación^{42,46}. Estos mencionan que como consecuencia de las rupturas de cadena en la fase amorfa, la tensión en la rotura y la deformación en la rotura se reducen continuamente con el aumento de dosis hasta obtener un material frágil, independientemente del peso molecular inicial de PCL. Sin embargo, describen que al aumentar el peso molecular inicial de PCL, la dosis necesaria para obtener un material frágil también aumenta. Por otro lado, otros trabajos indican lo opuesto^{47,48}: Filipczak y colaboradores⁴⁷ afirman que “un resultado importante del dominio del entrecruzamiento sobre la escisión de la cadena durante la irradiación de PCL es la falta de deterioro de las propiedades mecánicas”; mencionando que la resistencia a la tracción de PCL aumenta con la irradiación de altas dosis, y que la irradiación provoca un aumento de módulo de compresión, comenzando ya en la región de pregelación y continuando después de la formación del gel. De acuerdo a estos autores, incluso un número reducido de enlaces entrecruzados formados entre las cadenas contribuye a un aumento de la resistencia mecánica del material.

En cualquier caso, y dado que los biomateriales son diseñados para aplicaciones específicas, se debe tener en cuenta el efecto que tendrá la dosis de radiación absorbida en el material a obtener. En este aspecto, es frecuente también la investigación de PCL modificadas, formando copolímeros, o el agregado de aditivos, ya sea para disminuir la dosis de radiación a utilizar o mejorar las propiedades del material a obtener.

A.2. Elección de un copolímero

En base a lo expuesto anteriormente, se plantea la posibilidad de utilizar un copolímero de PCL para mejorar sus propiedades, como hidrofiliicidad, degradabilidad y propiedades mecánicas controlables.

Las copolimerizaciones se emplean con frecuencia para modificar las propiedades de los homopolímeros. Estos copolímeros pueden ser en bloque, al azar o copolímeros de injerto.

Hasta el momento se han preparado varios tipos de co-poliésteres para mejorar las propiedades de los poliésteres alifáticos biodegradables⁴⁸. La compatibilidad de PCL con otros polímeros depende de las proporciones empleadas; diferentes copolímeros de PCL se reportan en bibliografía, por ejemplo: copolímeros con óxido de etileno, cloruro de polivinilo (PVC), cloropreno, polietilenglicol (PEG), poliestireno, diisocianatos (uretanos), tetrahidrofurano (THF), diglicólido, dilactida, δ -valerlactona, caprolactonas sustituidas, 4-anisol de vinilo, estireno, metacrilato de metilo y acetato de vinilo^{41,49}.

En la Tabla 6 se muestran algunos ejemplos de copolímeros de PCL reportados en bibliografía que exhiben efecto de memoria de forma.

Tabla 6. Copolímeros de PCL con memoria de forma¹¹

Copolímero	Temperatura de transición [°C]
PCL-PU	43-60
PCL-PA (poliamida)	65
PCL-PIBMD (polidepsipéptido)	60
PCL/PCHMA (poli-metacrilato de ciclohexilo)	70 50*
PCL/PEG	40 70*
PCL/PPD (poli-pentadecalactona)	40-60 70-80*

*Estos polímeros presentan memoria de forma múltiple.

Dentro de los diferentes sistemas de copolímeros que se reportan, se eligió PCL/PEG para este estudio.

El PEG (Figura 26) es hidrofílico, no tóxico y no inmunogénico, y es ampliamente utilizado para mejorar la biocompatibilidad de materiales que entran en contacto con la sangre y membranas celulares. Más aún, PEG, PCL y sus productos están aprobados por la FDA y se utilizan comúnmente para aplicaciones de salud y administración de medicamentos.

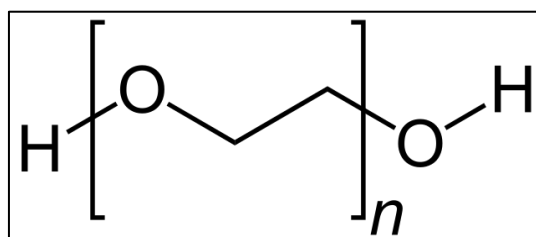


Figura 26. Estructura de polietilenglicol (PEG)

Los copolímeros de poli-(ϵ -caprolactona)/poli-(etilenglicol) (PCL/PEG) son biodegradables y anfífilos, y muestran una gran aplicación potencial en diversas áreas de la industria médico-farmacéutica⁵⁰⁻⁵³.

Existen incluso numerosos trabajos que utilizan copolímeros de injerto denominados CLEG, en donde la arquitectura de red de polímero se basa en la incorporación de segmentos de PEG como cadenas laterales injertadas a una red de PCL. Estos materiales suelen tener propiedades de memoria de forma múltiple, relacionadas a las dos temperaturas de transición (T_m PEG y T_m PCL)⁵⁴⁻⁵⁶. Sin embargo, cabe destacar que aún no hay trabajos en la literatura disponible sobre *grafting* inducido por radiación para estos materiales.

También hay publicaciones que muestran el efecto térmico de memoria en copolímeros PCL-PEG entrecruzados^{57,58}, con temperaturas de transición cercanas a la temperatura del cuerpo humano. No obstante, el entrecruzamiento en estos casos es de origen químico⁵⁷, o fotoinducido⁵⁸. Es por ello que el presente trabajo se propone encarar la síntesis de un material de similares características utilizando la radiación ionizante como agente entrecruzante.

Si bien no se encontraron reportados sistemas PCL-PEG entrecruzados con este método, se hallaron resultados de otros copolímeros con PEG en los que se utiliza radiación ionizante para producir entrecruzamiento^{59,60}.

El grupo de investigación formado por Ajji y colaboradores⁵⁹ utilizó radiación gamma como entrecruzante para la preparación de geles de poli(vinil-pirolidona) (PVP)-PEG-agar para vendajes de heridas, en el marco de un programa de transferencia tecnológica y cooperación técnica del OIEA. Sus resultados mostraron un muy alto porcentaje de gelificación para el PVP en ausencia de PEG (~97%), y como el mismo disminuye al aumentar la concentración de PEG, llegando a un 32% de entrecruzamiento cuando la concentración de PEG en la muestra a irradiar llega al 12%. De esta manera, la fracción de gel del material aumenta al aumentar la PVP y disminuye al aumentar el PEG en la muestra a irradiar. Sin embargo, los autores reportan que en todos los casos las propiedades mecánicas del apósito preparado son lo suficientemente buenas para cumplir con los requisitos esperados. También indican que el PEG al ser un alcohol puede actuar como *scavenger* o eliminador de radicales, y este efecto se puede utilizar para controlar (aumentar o reducir) el porcentaje de gelificación según la dosis de irradiación.

Por otro lado, Parra y colaboradores⁶⁰ utilizaron una fuente de radiación gamma de ⁶⁰Co para irradiar un sistema de poliéster-PEG (films de poli-hidroxibutirato (PHB)-PEG), y evaluar su efecto a distintas dosis. Sus resultados indican que la presencia de PEG interfiere con las interacciones intramoleculares dentro de las macrocadenas de PHB; no obstante, observaron tras la irradiación un efecto de reticulación dentro del rango de dosis de 5 a 10 kGy, con mejoría en la resistencia a la tracción y el alargamiento a la rotura del material. A dosis de irradiación más altas (40 kGy), se produjo una degradación pronunciada con pérdida de propiedades mecánicas.

En base a los conocimientos previamente expuestos y a estas publicaciones, se cree posible lograr un entrecruzamiento en copolímeros de PCL-PEG mediante el uso de radiación ionizante. Sin embargo, sería probable que al incrementar las concentraciones de PEG se dificulte el entrecruzamiento y las propiedades mecánicas se vean empobrecidas.

En este aspecto, Liu y colaboradores⁶¹ presentaron un caso de PCL-PEG con efectos de memoria de forma termorresponsibles y sensibles al agua, pero con resistencias mecánicas muy pobres, donde mediante el entrecruzamiento químico de nanocristales de celulosa (CNCs) se logró mejorar la resistencia mecánica del material obtenido. Por lo tanto, sería de gran interés evaluar si es posible lograr el entrecruzamiento por radiación de PCL-PEG-CNCs, y determinar si la incorporación de esta última tiene efecto en las propiedades mecánicas del material a obtener.

A.3. Aditivos

Se mencionó en la introducción la posibilidad de usar compuestos como agentes sensibilizantes o promotores de entrecruzamiento, propensos a formar más radicales y más rápido, para facilitar el entrecruzamiento de la muestra por sobre la degradación y así reducir las dosis de radiación necesaria para lograr determinadas propiedades.

Para el caso de PCL irradiada, en bibliografía se reporta el uso de promotores de entrecruzamiento directo, es decir, que participan en la reacción de entrecruzamiento y se convierten en los enlaces de conexión. Por lo general se trata de compuestos acrílicos o alílicos, como ser trialil-isocianurato (TAIC)⁶², o poliéster-acrilatos (PEAs)^{63,64}.

Ambos trabajos concuerdan en que la adición de un agente sensibilizante a las muestras de PCL, incluso en pequeños porcentajes, condujo a la formación de gel a dosis absorbidas más bajas (Figuras 27 y 28).

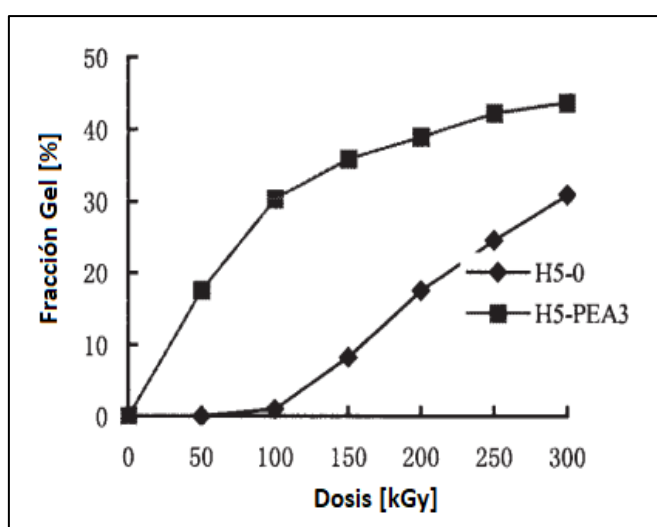


Figura 27. Fracción de gel en PCL y PCL-PEA post-irradiación⁶³

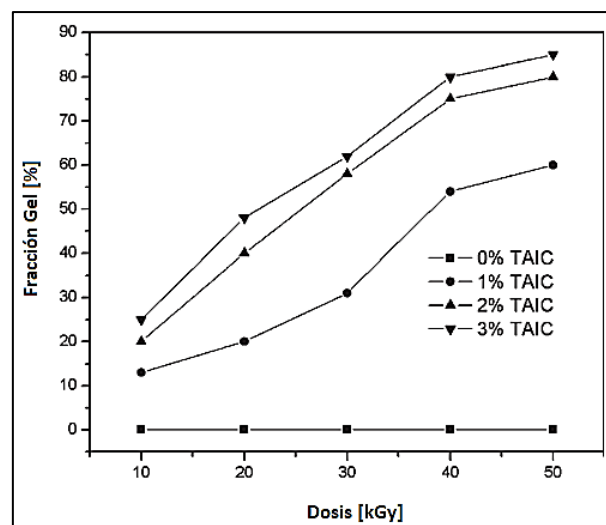


Figura 28. Fracción de gel en PCL irradiada con diferentes concentraciones de TAIC⁴⁵:

Se puede observar en las imágenes que incrementar el porcentaje de agente entrecruzante introduce más sitios activos en el sistema, y esto conduce a la formación de una red más estrecha con un mayor grado de densidad de entrecruzamiento a una dosis absorbida dada.

Además, Zhu y colaboradores⁶³ describen que el comportamiento del material ante la irradiación al agregar el agente entrecruzante (PEA) no se puede estudiar correctamente mediante la ecuación de Charlesby-Pinner. Esto se debe a que al introducir PEA en el sistema, la distribución de peso molecular del polímero se aleja de una distribución normal, lo que resulta en una desviación de la ecuación de Charlesby-Pinner. Sin embargo, los análisis por comparación con PCL pura, revelaron que en la mezcla con PEA el número de eventos de entrecruzamiento es mayor que el de eventos de escisión de cadena, de manera que en estos sistemas el entrecruzamiento se ve favorecido por sobre la degradación.

En esa investigación, se seleccionó PEAs como agente sensibilizante porque, además de los dobles enlaces en la molécula, su estructura es similar a la de PCL y por tanto se espera una mejor compatibilidad con PCL (Figura 29).

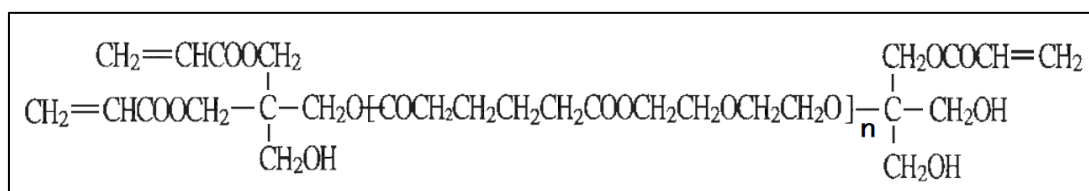


Figura 29. Estructura genérica de poliéster-acrilatos polifuncionales (PEAs)

Además, este grupo analizó el uso como sensibilizantes de distintos PEAs con dos, tres o cuatro grupos funcionales de doble enlace, manteniendo constante el porcentaje de PEA agregado, y utilizando la misma muestra de PCL, para así evaluar la relación entre la cantidad de dobles enlaces en el poder sensibilizante. Los resultados indicaron que cuanto mayor es el grupo funcional (número de enlaces dobles), mayor es el porcentaje de gelación y más distintivo los efectos promotores de entrecruzamiento por radiación para un mismo valor de D (Figura 30).

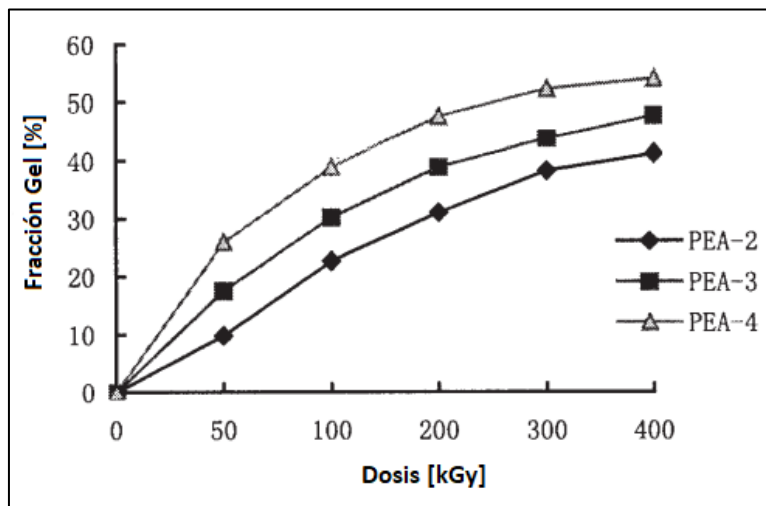


Figura 30. Efectos de diferentes PEAs sobre PCL irradiada⁶³.

Por otro lado, se observó que todos los valores de G% aumentaron rápidamente a menores dosis y luego suavemente a mayores dosis, mientras que a partir de los 300 kGy los valores de G% comenzarían a mantenerse constantes. Se cree que esto refleja que el PEA participa directamente en los entrecruzamientos, por lo que la reacción fue más rápida al principio y cuando la mayoría del agente entrecruzante ha reaccionado, la velocidad de reticulación disminuye. Esta participación activa de las moléculas de PEA en los entrecruzamientos fue confirmada además por FTIR, en donde se observó la desaparición de las bandas correspondientes a las señales de los dobles enlaces.

A su vez, también se demostró que cuanto mayor es la proporción de PEA en una muestra de PCL, mayor es el porcentaje de gel formado y la reticulación por radiación (Figura 31).

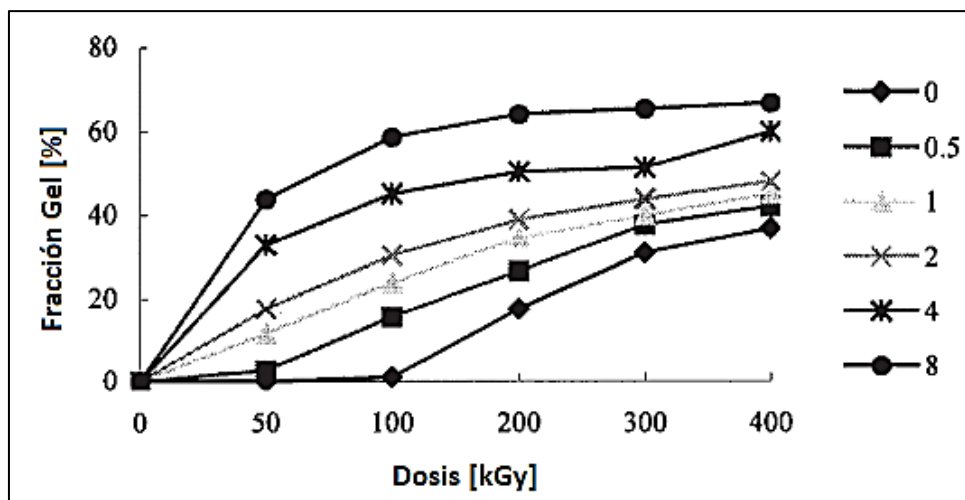


Figura 31. Efectos de PEA3 (% en moles) sobre el entrecruzamiento de PCL irradiada⁶³.

Estas PCL irradiadas entrecruzadas con PEAs exhiben, además, efecto de memoria de forma. Este grupo de investigación analizó el comportamiento de la memoria de forma mediante pruebas de termocontracción.

Se realizaron las pruebas de recuperación de deformaciones de varias muestras de PCLH5 y 2% mol de PEA a diferentes valores de D, para estudiar la relación entre el comportamiento de memoria de forma y el grado de entrecruzamiento (Figura 32 y Tabla 7). Asimismo, se estudiaron los efectos del uso de PEA en el comportamiento de memoria de forma de PCL entrecruzadas sensibilizadas (Figura 33 y Tabla 8).

Tabla 7. Efecto de la dosis absorbida en las propiedades de memoria de forma en PCL sensibilizada irradiada⁶³

Muestra	Gel [%]	Temperatura de recuperación [°C]	Recuperación de forma [%]
PCLH5-2%PEA3 0 kGy	0	-	0
PCLH5-2%PEA3 50 kGy	17,6	55	100
PCLH5-2%PEA3 100 kGy	30,3	54	100
PCLH5-2%PEA3 400 kGy	47,9	52,5	100

La temperatura de respuesta estuvo estrechamente relacionada con la T_m cristalina. La temperatura de respuesta de las muestras irradiadas con 100 y 400 kGy fue menor que el de las muestras irradiadas con 50 kGy, exhibiendo una disminución en T_r . Esto es debido a que mayores dosis causan más rupturas en la estructura cristalina, disminuyendo así la temperatura de fusión del cristal.

Además, las curvas de recuperación de la deformación de las muestras irradiadas fueron más empinadas a dosis más altas (Figura 32). Esta indica que cuanto mayor es el grado de entrecruzamiento, más rápida es la velocidad de recuperación de la deformación.

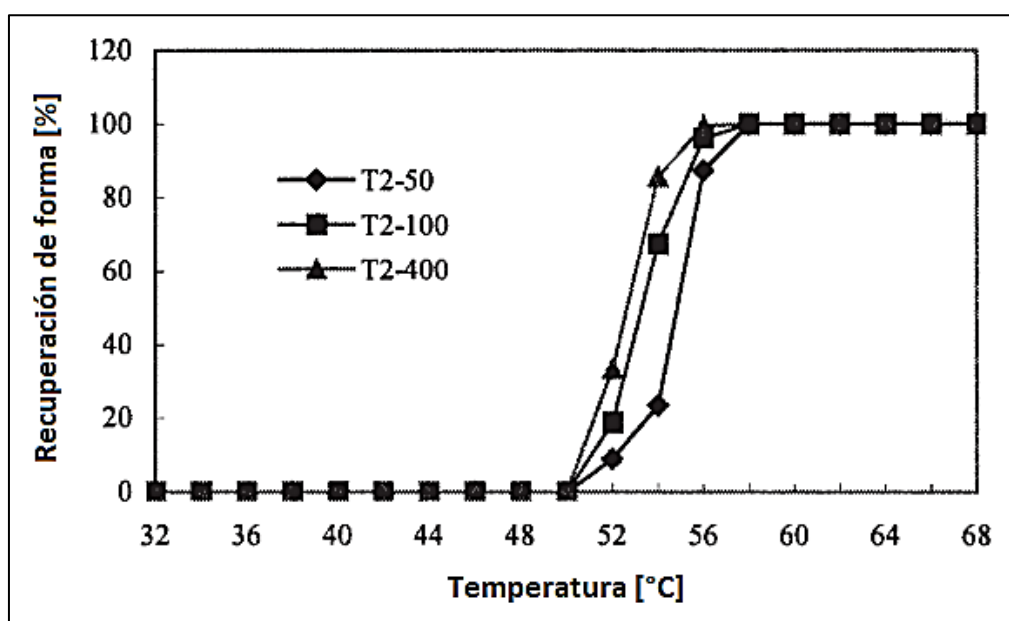


Figura 32. Efecto de la dosis absorbida en las propiedades de memoria de forma en PCL sensibilizada⁶³.

En cuanto a los efectos del uso de PEA en la memoria de forma, se reportó que con un aumento de PEA, el grado de entrecruzamiento aumenta para la misma dosis, y la velocidad de la recuperación de la deformación crece rápidamente (Figura 33). Al agregar 2% moles (o más de) PEA3 e irradiar con 100 kGy, el grado de reticulación fue superior al 20%, y la forma se recupera completamente (Tabla 8).

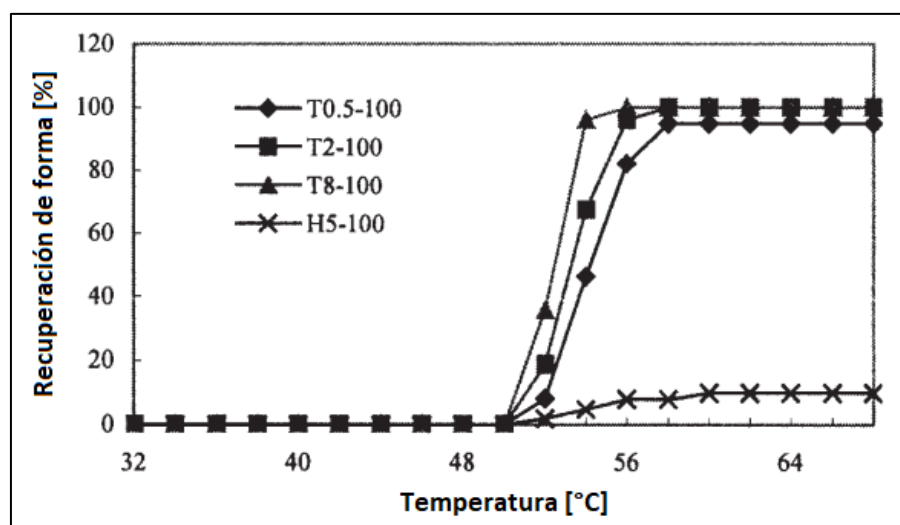


Figura 33. Efecto de PEA3 en la recuperación de forma en PCL sensibilizada⁶³.

Tabla 8. Efecto de PEA3 en las propiedades de memoria de forma en PCL irradiada⁶³

Muestra	Gel [%]	Temperatura de recuperación [°C]	Recuperación de forma [%]
PCLH5-100 kGy 0% PEA	1	54	8
PCLH5-100 kGy 0,5% PEA	15,7	54	95
PCLH5-100 kGy 2% PEA	30,3	54	100
PCLH5-100 kGy 8% PEA	58,7	52,5	100

En conjunto, los resultados de la memoria de forma de PCL-PEA revelaron que la PCL entrecruzada con PEAs como agente sensibilizante presenta una deformación recuperable al 100% y una tasa de recuperación más rápida que la PCL pura.

Ante todo lo expuesto, se puede concluir que el buen comportamiento de recuperación de forma de estos materiales entrecruzados al incrementar la dosis y/o el agente sensibilizante, junto con la disminución en la temperatura de recuperación, hacen de estos sistemas muy prometedores para los objetivos deseados de desarrollar un polímero termocontraíble con aplicaciones biomédicas. Sin embargo, las propiedades mecánicas y de resistencia de estos sistemas, de crucial importancia para evaluar la aplicabilidad, no se encontraban descriptas en estos trabajos.

En cuanto a propiedades mecánicas, Han y colaboradores⁶² utilizando TIAC como sensibilizante, revelaron que la radiación influye sobre las propiedades mecánicas del PCL entrecruzada. A temperatura ambiente, la resistencia a la tracción y el alargamiento a la rotura disminuyen ante el aumento en el nivel de entrecruzamiento, mientras que el módulo de Young y el punto de fluencia no se ven afectados. Con un aumento en la temperatura por encima de T_m , la tensión de rotura, elongación a la rotura, y el módulo de Young también se reducen al aumentar en el nivel de reticulación.

B. Propuesta experimental

Se propone entrecruzar por radiación los siguientes sistemas:

- PCL de alto peso molecular ($>50.000 \bar{M}_w$)
- PCL-PEG 40:60
- PCL-PEG (40:60)-CNCs (10% m/m)

En todos los casos, se plantea además evaluar el uso de poliéster-acrilato con 3 grupos funcionales de doble enlace (PEA3) en una concentración de 2% en peso como promotor de entrecruzamiento.

B.1. Condiciones de irradiación

En esta segunda parte, en base a los datos disponibles en literatura sobre el entrecruzamiento por irradiación de PCL, se discuten su comportamiento frente a diferentes condiciones de irradiación a fines de decidir las más idóneas para esta propuesta experimental.

- Efecto de la presencia de oxígeno:

En las figuras 34 y 35, pertenecientes a diferentes trabajos en bibliografía^{42,65}, se representa el efecto de la irradiación de PCL en atmósfera de aire y vacío.

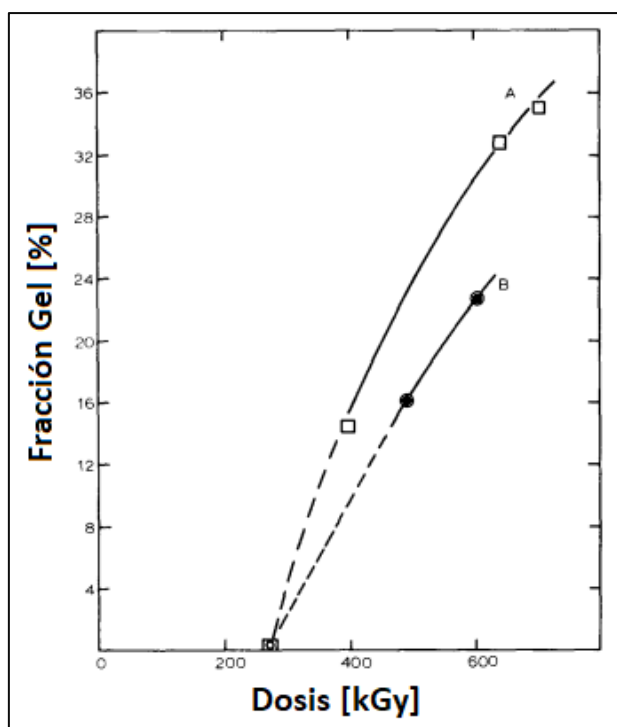


Figura 34. PCL irradiada en (●) aire (□) vacío⁴²

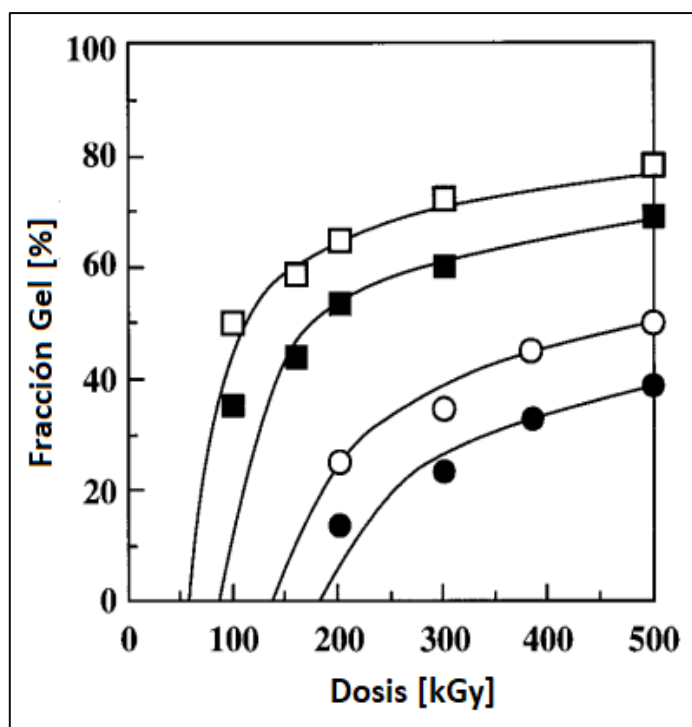


Figura 35. PCL irradiada en (●) aire (○) vacío⁶⁵.

Se puede observar que la irradiación al vacío da como resultado un mayor contenido de gel que en aire, para una misma dosis. Esto evidencia el efecto negativo de la presencia de oxígeno en el medio, al generar especies altamente reactivas que favorecen la degradación del material por sobre el entrecruzamiento.

Por lo tanto, para la propuesta experimental del presente trabajo se contemplan condiciones de irradiación en vacío.

- Efecto de la temperatura

En la figura 36⁴⁴ se muestra un gráfico de la cantidad de gel formada (%) en función de la dosis de irradiación para PCL en diferentes condiciones: temperatura ambiente, estado fundido ($\geq 80^{\circ}\text{C}$), y sobrefusión (proceso de enfriar un líquido por debajo de su punto de congelación sin que se haga sólido, en este caso se funde la PCL a 80°C y se superenfía a 45°C).

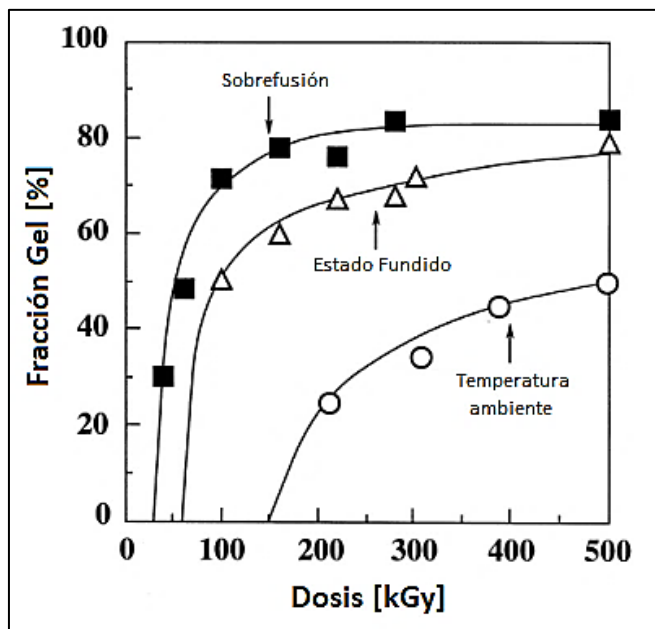


Figura 36. Fracción de gel formada en PCL irradiada en diferentes condiciones de temperatura, en atmósfera de vacío⁴⁴.

Si bien en todos los estados se puede observar la formación de gel por entrecruzamiento, vemos que el mismo es mayor a menores dosis para las PCL fundidas, siendo posible entrecruzarla a dosis que en el estado sólido (a temperatura ambiente) no evidencian entrecruzamiento. Además, se observa que a temperatura ambiente el polímero no llega a gelificar más de un 50%, incluso con muy altas dosis de radiación. Aunque en ambas condiciones de estado fundido se observa un buen entrecruzamiento, atribuido a la mayor movilidad de las cadenas de polímero en este estado para recombinaciones de radicales, en el estado fundido convencional el gel resultante contiene muchas burbujas que provienen de gases desprendidos durante la irradiación (Figura 37). Estas porosidades afectan en gran medida las propiedades del material obtenido. En el estado de sobrefusión se logra superar este problema y evitar el desprendimiento de gases, obteniendo las mejores condiciones (mayor entrecruzamiento a menores dosis), por lo que es el seleccionado para la propuesta de este trabajo.

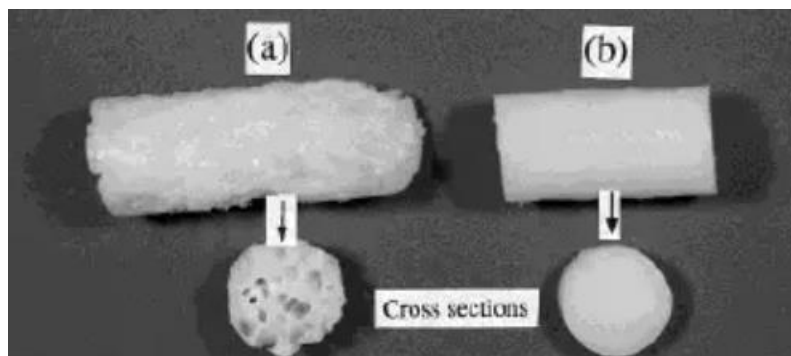


Figura 37. Fotografía de PCL irradiada a 160 kGy en estado (a) fundido (b) sobrefusión⁶⁵.

De esta manera, se propone irradiar los sistemas a estudiar en condiciones de sobrefusión (con un calentamiento inicial a 70°C para su fusión y posterior superenfriamiento a 45°C).

B.2. Dosis, Tasas de dosis y Tecnología de irradiación

- Dosis

Las dosis de irradiación propuestas se basan en las reportadas en la bibliografía para los diferentes casos previamente mencionados. Tras el análisis realizado en la primera sección, se decidió proponer:

- Para irradiar sistemas de PCL y PCL con PEA3 (2%): Dosis 100 kGy.
- Para irradiar sistemas de PCL-PEG y PCL-PEG-CNCs, con y sin PEA3 como promotor de entrecruzamiento: Dosis 30 kGy.

El valor de dosis de 100 kGy seleccionado para PCL se debe a que es el menor valor para el cual se reportan cantidades apreciables de entrecruzamiento en las condiciones de irradiación seleccionadas, y exhibiendo buenas propiedades de memoria de forma.

En el caso de los copolímeros PCL con PEG, los trabajos concuerdan que la presencia de PEG disminuye la gelificación. Además, se menciona que a altas dosis (>40 kGy de acuerdo a Parra y colaboradores⁶⁰) el material sufre una importante degradación y las propiedades se ven sumamente desmejoradas. Teniendo esto en cuenta, el valor de 30 kGy fue seleccionado ya que esta dosis es la utilizada en trabajos en donde entrecruzan CNCs con otros polímeros^{66,67}.

-Tecnología de irradiación

Las principales diferencias entre utilizar rayos gamma o haces de electrones como tecnología de irradiación, son las tasas de dosis y la capacidad de penetración de la radiación.

Cabe destacar que en el presente análisis no se considera la velocidad de difusión que el oxígeno podría tener en las dos tecnologías, debido a que se contemplaron condiciones de irradiación en vacío.

Debido a su mayor poder de penetración, la radiación gamma los productos (especialmente voluminosos) son irradiados más homogéneamente.

Por otro lado, a altas tasas de dosis, como las del haz de electrones, el número de radicales formados por unidad de tiempo es alto, y si no tienen suficiente tiempo para difundir se recombinan sin producir ningún efecto. A tasas de dosis más bajas, como los rayos gamma, el número de radicales es bajo y es más difícil la recombinación, por lo que difunden y producen entrecruzamiento o escisión^{46,47}.

Si bien Navarro y colaboradores lograron obtener PCLs entrecruzadas utilizando haces de electrones como fuente de radiación, con tasas de dosis de 4,8 kGy/min, reportan que el proceso por irradiación gamma es más fácil de seguir mediante la ecuación de Charlesby-Pinner⁴⁶.

Por estas razones, y siendo también la más utilizada en la literatura con estos fines, se eligió a la radiación gamma como tecnología de irradiación.

- Tasa de Dosis

Como se mencionó anteriormente, la radiación gamma presenta tasas de dosis más bajas que la de haces de electrones. Ahora bien, dentro de estos rangos, si comparamos el efecto de entrecruzamiento (o formación de gel) para PCL de similares pesos moleculares representados en bibliografía⁴²⁻⁴⁶ (desde tasas de dosis de 1,36 kGy/h a 10 kGy/h), las tasas de dosis mayores produjeron mayor cantidad de gel, y por tanto, mayor entrecruzamiento.

De esta manera, para esta propuesta se seleccionó una Tasa de Dosis 10 kGy/h. Esta tasa de dosis también es muy conveniente para el procesamiento de las muestras debido a que se llega a la dosis deseada relativamente en poco tiempo.

B.3. Preparación y procesamiento de muestras

Se propone adquirir las sustancias comerciales: PCL de alto peso molecular, ϵ - caprolactona, PEG4000, CNCs y PEA3.

El copolímero en bloque PCL-PEG (40:60) se preparará por métodos químicos de acuerdo a lo reportado en la bibliografía⁵⁷. Los copolímeros se producen con monómeros de ϵ -CL y PEG mediante policondensación utilizando octoato estannoso como catalizador. En primer lugar, el monómero CL se seca en un matraz de tres bocas al vacío a temperatura ambiente durante 2 h antes de la polimerización. Luego, se prepara una mezcla de PEG / ϵ -CL 60:40 y se hace reaccionar con octoato estannoso al 0,1% en peso al vacío con agitación mecánica a 160° C durante 4 h. Después, el copolímero resultante se enfría a temperatura ambiente, se disuelve en diclorometano y precipita en exceso de éter frío. Finalmente, el copolímero de PEG-PCL precipitado se seca a temperatura ambiente al vacío.

La suspensión de CNCs se prepara en agua destilada, y posteriormente es homogeneizada y ultrasonificada para obtener dispersiones homogéneas.

Las muestras de polímeros y copolímeros a irradiar (PCL, PCL-PEA3, PCL-PEG, PCL-PEG-PEA3, PCL-PEG-CNCs y PCL-PEG-CNCs-PEA3) deben en primer lugar ser fundidas en un horno de vacío a alta temperatura (70-80 °C), para ser desgasificadas durante al menos dos horas, previo a ser homogeneizadas mediante mezclado durante 15 minutos y finalmente moldeadas por compresión para producir pellets de 2 mm de espesor libres de defectos. Luego serían colocadas en bolsas de PE cerradas al vacío, para ser irradiadas en condiciones de temperatura y atmósfera controlada a partir de una fuente de Co-60.

B.4. Técnicas de caracterización

A continuación, se detallan las técnicas de caracterización que se propone realizar para caracterizar las muestras obtenidas, y los resultados esperados.

Determinación de la cantidad de gel formada

Para realizar la determinación del contenido de gel formado, se debe colocar a las muestras irradiadas en “bolsitas” de malla de acero inoxidable para la extracción en cloroformo o tolueno a reflujo durante 48 h en extractor Soxhlet. Luego, la parte insoluble se seca en un horno de vacío hasta peso constante.

Finalmente, el contenido de gel se calcularía a partir de la relación entre el peso del extracto seco y el peso de muestra original de acuerdo a la relación:

$$G\% = \frac{\text{masa del residuo insoluble [g]}}{\text{masa original [g]}} \times 100 \%$$

Con estos valores determinados y por ende también los de la fracción soluble, se puede analizar si es posible estudiar el comportamiento del polímero ante la radiación de acuerdo a la ecuación y gráfico de Charlesby–Pinner, y determinar con ello la relación entre las rupturas y entrecruzamientos p_0/q_0 .

Se espera con ello obtener resultados que evidencien formación de gel, en todos los casos. Se cree que al menos las muestras irradiadas de los polímeros sin agentes sensibilizantes podrán ser estudiadas exitosamente con la ecuación de Charlesby–Pinner. Se desea comparar la cantidad de gel formada de cada muestra (PCL, PCL-PEG y PCL-PEG-CNCs) con y sin PEA3, para evidenciar el efecto de estos promotores de entrecruzamiento en la gelificación.

Determinación de los pesos moleculares de la fracción soluble

El peso molecular e índice de polidispersidad de la fracción soluble de las muestras irradiadas se medirá por cromatografía de exclusión molecular por tamaño (SEC).

Ya que se espera observar gelificación en todas las muestras irradiadas, se espera una disminución en el peso molecular como consecuencia del aumento de la escisión, y un aumento en la polidispersidad debido a la aleatoriedad del proceso.

Análisis estructural

Las muestras pre- y post-irradiación serán analizadas por espectroscopía infrarroja (FTIR). Se espera que los diferentes espectros revelen bandas características de los grupos funcionales presentes, donde las relaciones de intensidad de las mismas y posibles corrimientos permitirán obtener información sobre el nivel de entrecruzamiento covalente. En la tabla a continuación (Tabla 9) se resumen algunas bandas importantes, correspondientes a distintos grupos funcionales de los materiales empleados, que se deberían tener en cuenta para el estudio.

Tabla 9. Grupos Funcionales importantes a tener en cuenta en el análisis por FTIR^{61, 63, 68-70}

Polímero	Grupo Funcional	Número de onda [cm ⁻¹]	Asignación	Efecto esperado
PCL	C = O	1700-1730	$\nu_{C=O}$	Corrimientos y cambios de intensidad asociados al entrecruzamiento y cambios de fase.
PCL	C-O-C	≈1240	$\nu_{as} (COC)$	Corrimientos y cambios de intensidad asociados al entrecruzamiento y cambios de fase.
PCL	O-C=O	≈1190	$\nu_{(OC=O)}$	Corrimientos y cambios de intensidad asociados al entrecruzamiento y cambios de fase.
PCL	C-O-C	≈1170	$\nu_s (COC)$	Corrimientos y cambios de intensidad asociados al entrecruzamiento y cambios de fase.
PEG	C-O	1000 - 1120	ν_{C-O}	Corrimientos y cambios de intensidad asociados al entrecruzamiento.
PEAs	C = C	1640 - 1670	$\nu_{C=C}$	Disminución de intensidad de la banda de estiramiento C=C, debida a la ruptura de los dobles enlaces con la radiación y subsecuente participación de los radicales formados en el entrecruzamiento.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (RMN- ^1H) puede ser utilizada para determinar la composición de los copolímeros producidos, así como las especies químicas producidas por irradiación.

Además, caracterizaciones morfológicas de los materiales obtenidos y evaluación de su porosidad se pueden realizar mediante análisis con microscopía electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM).

Determinación de las propiedades térmicas

Las propiedades térmicas de los polímeros irradiados y sin irradiar se determinarán utilizando la técnica de calorimetría de barrido diferencial (DSC), a una velocidad de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ bajo una atmósfera de nitrógeno.

El principal objetivo de este análisis es evaluar la T_g y T_m de las porciones cristalinas y amorfas de los polímeros. Se plantea también analizar la entalpía de fusión de los polímeros reticulados para determinar su porcentaje de reticulación.

Se espera obtener en todos los casos temperaturas de fusión menores a 60°C (ya que de acuerdo a la bibliografía el punto de fusión de cristales de PCL disminuye con el entrecruzamiento⁴⁵), siendo menores los valores de las muestras de PCL-PEG y PCL-PEG-CNCs.

Análisis del comportamiento de memoria de forma

Experimentos de memoria de forma de los polímeros entrecruzados se realizarán mediante una cámara térmica. Todos los experimentos se deben realizar por triplicado para evaluar su reproducibilidad.

El comportamiento de la memoria de forma se examinará por pruebas de contracción por calor. Los experimentos consistirán en calentar al material, fijarlo en una forma temporal estirada en forma de lámina o filamento, enfriarlo a temperatura de almacenamiento (temp. ambiente, $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) y recalentar hasta los $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ para observar si hay contracción o recuperación de forma. La velocidad de calentamiento a utilizar será de $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Midiendo la longitud de las muestras a diferentes temperaturas, se pueden graficar las curvas de relación entre la relación de recuperación de deformación y la temperatura. Se investigará la temperatura de recuperación de cada muestra, y se calcularán todos los parámetros críticos de los comportamientos de memoria de forma: la tasa de fijación (R_f), la tasa de recuperación (R_r) y el tiempo de recuperación (R_t). En las curvas de relación de recuperación-temperatura, la temperatura relacionada con el 50% de R_f se define como la temperatura de respuesta de memoria de forma de las muestras deformadas.

Se piensa que la temperatura de recuperación de las muestras irradiadas estará estrechamente relacionada con la temperatura de fusión de los cristales obtenida por DSC, ya que la temperatura de recuperación de los sistemas termocontraíbles basados en PCL por lo general se asemeja a la temperatura de fusión^{42-46,54-56}. De esta manera, la expectativa sería que en todos los casos la recuperación de la forma se acerque a valores constantes después de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos, en concordancia con los resultados de la bibliografía consultada^{42-46,54-56}. Además, de acuerdo a lo expuesto en la sección A.1.1 y los resultados de Zhu y colaboradores^{45,63}, se espera que cuanto mayor sea el grado de entrecruzamiento para un mismo sistema, menor sea la temperatura de recuperación, ya que dicho entrecruzamiento proporcionaría una mayor fuerza de recuperación elástica para superar la barrera energética de la transición de forma.

Sin embargo, solo cuando el contenido de gel de las muestras sea lo suficientemente alto, la tensión será suficiente para que el polímero se recupere la forma por completo (como se mencionó anteriormente en el final de la sección A.1.1). Por consiguiente, se pretende evaluar la relación entre el nivel de entrecruzamiento y la recuperación de forma de los materiales irradiados. Acorde a lo discutido anteriormente y lo planteado en las secciones A.1.1 y A.3 (Tablas 5, 7, 8) respecto a los resultados de las investigaciones de bibliografía^{42-46,54-56, 61,63}, se cree que cuanto mayor sea el contenido de gel, mayor y más rápida será la recuperación, y que se espera que valores de entrecruzamiento a partir del 30% o superiores permitan una recuperación de forma del 100%.

En las figuras 38 y 39 se muestran a modo de ejemplo las imágenes de los materiales que exhiben efecto de memoria de forma obtenidos por los grupos de investigación de Yang⁵⁷ y Liu⁶¹.

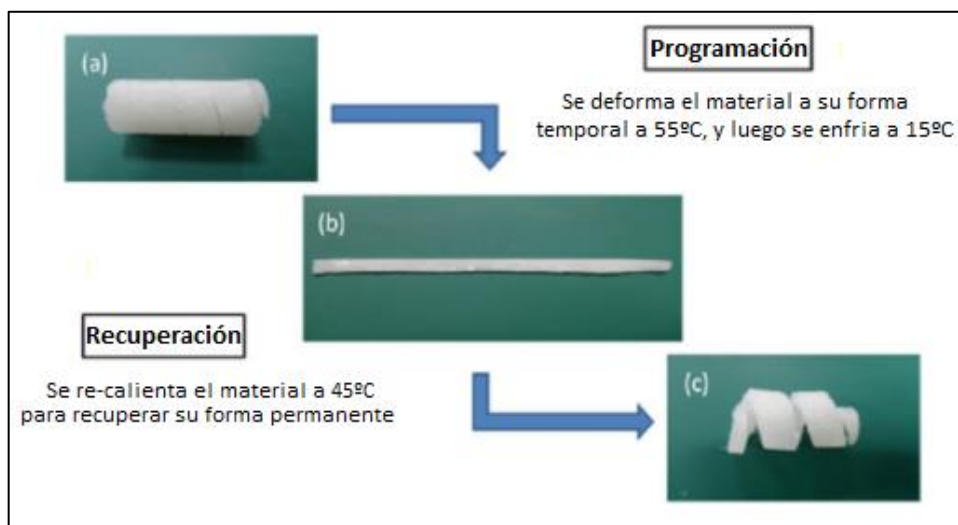


Figura 38. Fotografía del material obtenido por Yang y colaboradores, demostrando el efecto de memoria de forma de su sistema de PCL-PEG entrecruzado⁵⁷.

Los experimentos de este grupo consistieron en calentar el material de PCL-PEG con forma permanente de espiral por encima de la temperatura de transición, deformándolo a una forma temporal lineal y estrecha, para luego enfriar a la temperatura de almacenamiento (15°C) y recalentar sobre los 45°C para recuperar la forma de espiral permanente.

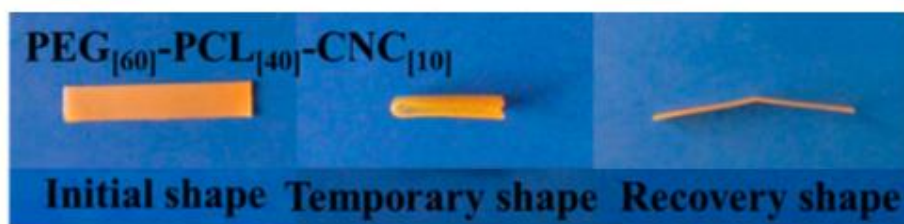


Figura 39. Fotografía del material obtenido por Liu y colaboradores, demostrando el efecto de memoria de forma de su sistema de PCL-PEG-CNCs entrecruzado⁶¹.

En este trabajo, los nanocompuestos de tiras rectangulares fueron plegados por deformación a 60°C, y la temperatura inmediatamente disminuyó a -10 °C bajo tensión constante para fijar el material en su forma temporal. A continuación, la muestra deformada se calentó en un horno a temperatura controlada hasta los 60 °C, recuperando su forma permanente.

Determinación de las propiedades mecánicas

Se evaluarán las propiedades mecánicas de los polímeros irradiados y sin irradiar, para determinar el efecto de la irradiación sobre las mismas.

Las propiedades de tracción de las muestras a temperatura ambiente se analizarán utilizando un sistema universal de ensayos (Instron Co.). Se medirán los valores de módulo de tracción y resistencia, según la regulación de American Society for Testing and Materials (ASTM). Todos los experimentos se realizarán al menos por quintuplicado para demostrar que son reproducibles.

Además de las consecuencias de la irradiación, se desea investigar el efecto que tienen la incorporación de PEG y CNCs en las propiedades mecánicas de estos materiales. En términos generales, se piensa que la incorporación de PEG representará un deterioro, mientras que el agregado de los CNCs generará mejoras en las propiedades mecánicas del material acorde a lo visto en el final del punto A.2, y los resultados de Liu y colaboradores⁶¹.

Se pueden realizar mediciones en condiciones similares a las que el material estaría expuesto al ser aplicado, como ser condiciones de humedad y a 37°C. De acuerdo a Yang y colaboradores, valores de Módulo de Young superiores a 28 MPa y Tensión de rotura de 1 MPa, o superiores, podrían indicar que el material es lo suficientemente fuerte para resistir las aplicaciones biomédicas⁵⁷.

Análisis de degradación y biodegradabilidad

Las tasas de degradación se pueden obtener a partir de ensayos de pérdida de peso de las muestras al sumergirlas en medios biorrelevantes, como una solución buffer de fosfato 0,1 M (PBS, pH 7,4) a 37°C⁵⁷, que es una solución cuya osmolaridad y concentración iónica es similar al líquido extracelular. Después de intervalos de tiempo predeterminados, las muestras se retiran, se lavan con agua destilada y se secan, calculando la pérdida de peso. Los experimentos de degradación se pueden llevar a cabo en condiciones de flujo y estáticas.

La biodegradación de las muestras se puede analizar a partir de la medición de la demanda bioquímica en todos los activados. En este aspecto, es importante no solo determinar el tiempo de degradación, sino también verificar que no se formen sustancias potencialmente tóxicas para las células o el metabolismo.

Análisis de citotoxicidad

Para analizar la citotoxicidad de estos materiales se puede utilizar el ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH), en donde se cultivan células (como fibroblastos de ratón) y se mide la actividad de LDH en el medio de cultivo mediante un método enzimático a 490 nm utilizando un espectrofotómetro multifunción⁵⁷. Este método se basa en que cuando los tejidos se dañan o enferman, liberan isoenzimas de la LDH en el torrente sanguíneo, por lo que se esperaría obtener valores bajos de liberación de LDH por las células en contacto con las muestras ensayadas, sin diferencias significativas con el control negativo. Otra posibilidad es analizar las células en contacto con las muestras obtenidas mediante técnicas de microscopía de fluorescencia, para evaluar su viabilidad y morfología celular⁶¹.

Ya que todos los componentes seleccionados para este trabajo presentan individualmente una buena biocompatibilidad y exhiben baja o nula citotoxicidad, se espera que las muestras obtenidas tras irradiación sean también biocompatibles y no citotóxicas.

C.1 Posibles aplicaciones de estos materiales

A partir de todo lo desarrollado, y si se obtiene buenos resultados en la caracterización de los polímeros obtenidos, se espera que estos tengan aplicación en el campo de los biomateriales biodegradables con memoria de forma; como ser suturas ajustables autoabsorbibles, o implantes de corto a mediano plazo (como stents) biodegradables, o sistemas con capacidad de liberación controlada de medicamentos.

Conclusiones

- ✓ A lo largo del presente trabajo se desarrollan y discuten los efectos de la radiación ionizante en los polímeros, en particular en aquellos con potencial como biomateriales.
- ✓ Se realizó una revisión bibliográfica del material disponible para esta clase de sistemas, pudiendo discutir de manera crítica los resultados existentes.
- ✓ El trabajo desarrolla una propuesta experimental original y completa para la obtención de biomateriales con propiedades de memoria de forma o termocontraíbles mediante el uso de radiación ionizante, teniendo en cuenta la selección de materiales, las condiciones de síntesis e irradiación y las técnicas de caracterización.
- ✓ Utilizando policaprolactona (PCL) como biomaterial polimérico principal, polietilenglicol (PEG) para formar copolímeros, nanocristales de celulosa (CNCs) para mejorar las propiedades mecánicas, y poliéster-acrilato (PEA) como agente entrecruzante, se propone obtener seis tipos de muestras poliméricas entrecruzadas: PCL, PCL-PEA3, PCL-PEG, PCL-PEG-PEA3, PCL-PEG-CNCs y PCL-PEG-CNCs-PEA3. Dicho entrecruzamiento se lograría mediante irradiación gamma a partir de una fuente de Co^{60} , con una Tasa de Dosis 10 kGy/h, en condiciones de sobrefusión y atmósfera de vacío, llegando a dosis de irradiación de 100 kGy para los sistemas de PCL y PCL-PEA, y de 30 kGy para los sistemas de PCL-PEG y PCL-PEG-CNCs, con y sin PEA.
- ✓ Se espera que todas las muestras a obtener presenten un nivel de entrecruzamiento de al menos el 30%, exhiban comportamiento de memoria de forma y pertenezcan al grupo de polímeros termocontraíbles.
- ✓ Por otro lado, se espera además que las muestras sean no citotóxicas, biocompatibles y biodegradables, de manera que tengan aplicación como materiales biomédicos, tales como implantes biodegradables, suturas ajustables autoabsorbibles, y/o sistemas de liberación controlada de medicamentos.
- ✓ Se plantea además la caracterización de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los materiales obtenidos, así como su biocompatibilidad y biodegradabilidad, a fin de determinar la influencia de cada uno de los componentes y variables en las mismas, en vistas a elegir cuál sería el mejor para una aplicación biomédica determinada, y a un posible escalamiento de la producción o avance hacia pruebas con sistemas biológicos *in vivo*.
- ✓ De esta manera, se propone una alternativa para el desarrollo de biomateriales termocontraíbles basados en PCL mediante la utilización de radiación ionizante en su manufactura, en lugar de su obtención por métodos químicos como en la mayoría de los sistemas desarrollados y comercializados en la actualidad^{71,72}. El uso de radiación ofrecería ventajas competitivas permitiendo acceder a una producción más segura, ecoamigable y sustentable respecto a la síntesis química, sin generación de impurezas, con mayores posibilidades de escalamiento, y la factibilidad de prescindir de procesos de esterilización post-producción.

Bibliografía

- (1) Jensen, W. (2008). The Origin of the Polymer Concept. *Journal Of Chemical Education*, 85 (5), 624. doi: 10.1021/ed085p624.
- (2) IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (2009). doi: 10.1351/goldbook.
- (3) Daniels, C. A. (1989). “Polymers: Structure and Properties”, Technomic Publishing CO., Lancaster.
- (4) Woodward, A. E. (1995). “Understanding Polymer Morphology”, Hanser Publishers, Munich.
- (5) Rees, D., Welsh, E. (1977). “Secondary and Tertiary Structure of Polysaccharides in Solutions and Gels”. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 16 (4), 214-224. doi: 10.1002/anie.197702141.
- (6) Beltrán, M., Marcilla A. (2012). “Tecnología de polímeros”, Universidad de Alicante, Alicante. ISBN: 9788497172325.
- (7) Odian, G. (2004). “Principles of Polymerization” (Fourth Edition), John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 0471274003.
- (8) Saldivar-Guerra, E., Vivaldo-Lima, E. (2013). “Handbook of polymer synthesis, characterization, and processing”, *John Wiley & Sons*. ISBN: 9780470630327.
- (9) Hollinger, J. O. (2011). “An Introduction to Biomaterials” (Second Edition), CRC Press. ISBN: 9781439812563.
- (10) Duffo, G. (2011). “Materiales y Materias Primas”, Capítulo 8: Biomateriales, Ministerio de Educación, Instituto Nacional de Educación Tecnológica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- (11) Hager, M. D., Bode, S., Weber, C., Schubert, S. U. (2015). “Shape memory polymers: Past, present and future developments”, *Progress in Polymer Science* 49–50 (2015) 3–33. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.04.002.
- (12) Liu, Y., Li, Y., Yang, G., Zheng, X., Zhou, S. (2015). “Multi-Stimulus-Responsive Shape-Memory Polymer Nanocomposite Network Cross-Linked by Cellulose Nanocrystals”, *ACS Applied Materials & Interfaces* 2015, 7, 7, 4118–4126. doi: 10.1021/am5081056.
- (13) Ward, M. A., Georgiou, T. K. (2011). “Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications”, *Polymers* 2011, 3, 1215-1242; doi:10.3390/polym3031215.
- (14) Lendlein, A; Kelch, S; Kratz, K. Shape-memory Polymers. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. 1–9. (2005).
- (15) Gandhi, A., Paul, A., Sen, S. and Sen, K., (2015). “Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications”. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(2), pp.99-107. doi: 10.1016/j.ajps.2014.08.010.
- (16) Wang, F., Zhang, R., Lin, A., Chen, R., Wu, Q., Chen, T., Sun, P. (2016). “Molecular origin of the shape memory properties of heat-shrink crosslinked polymers as revealed by solid-state NMR”. *Polymer*, 107, 61–70. doi:10.1016/j.polymer.2016.11.009.
- (17) Morshedien, J., Khonakdar, H. A., & Rasouli, S. (2005). “Modeling of Shape Memory Induction and Recovery in Heat-Shrinkable Polymers”. *Macromolecular Theory and Simulations*, 14(7), 428–434. doi:10.1002/mats.200400108.
- (18) Dole, M. (1981). “History of the Irradiation Cross-Linking of Polyethylene”. *Journal of Macromolecular Science*, 15(7), 1403–1409. doi:10.1080/00222338108056790.
- (19) Mishra, J. K., Chang, Y.-W., Lee, B. C., Ryu, S. H. (2008). “Mechanical properties and heat shrinkability of electron beam crosslinked polyethylene–octene copolymer”. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(5), 675–679. doi:10.1016/j.radphyschem.2007.12.004.
- (20) Morshedien, J., Khonakdar, H. A., Mehrabzadeh, M., Eslami, H. (2003). “Preparation and properties of heat-shrinkable cross-linked low-density polyethylene”. *Advances in Polymer Technology*, 22(2), 112–119. doi:10.1002/adv.10041.

- (21) Chattopadhyay, S., Chaki, T. K., Bhowmick, A. K. (2000). “Heat shrinkability of electron-beam-modified thermoplastic elastomeric films from blends of ethylene-vinylacetate copolymer and polyethylene”. *Radiation Physics and Chemistry*, 59(5-6), 501–510. doi:10.1016/s0969-806x(00)00304-2.
- (22) Mozumder, A. (1999). “Fundamentals of Radiation Chemistry”. Elsevier. ISBN: 9780123887030.
- (23) Zagorski, Z. (2000). “Polymers and radiation”. ISSN 0551-6846; Worldcat; v. 43(4); p. 2-13.
- (24) Drobny, J. G. (2013). “Ionizing Radiation and Polymers: Principles, Technology, and Applications”. William Andrew publications, Elsevier. Oxford, USA. ISBN: 978-1-4557-7881-2.
- (25) Bohm, G. G. A., Tveekrem, J. O. “The radiation chemistry of elastomers and its industrial applications” (review). *Rubber Chemical Technology* 1982;55 (3):592.
- (26) Behera, Ajit. (2012). “Classification of Biomaterials used in Medicine”. *International Journal of Advances in Applied Sciences (IJAAS)*. 1. 125~129.
- (27) Arjunan, A, Baroutaji, A, Praveen A. S, Robinson, J., Chang, W. (2020). “Classification of Biomaterial Functionality”. *Materials Science and Materials Engineering*. doi: 10.1016/B978-0-12-815732-9.00027-9.
- (28) Popa, V., Dumitriu, S. (2019). “Polymeric Biomaterials: Medicinal and Pharmaceutical Applications, Volume 2”. CRC Press. ISBN 9780367380403.
- (29) Song, R., Murphy, M., Li, C., Ting, K., Soo, C., & Zheng, Z. (2018). “Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications”. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 12, 3117–3145. doi:10.2147/dddt.s165440.
- (30) <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/medical-device-databases>.
- (31) Haji-Saeid, M., Safrany, A., Sampa, M. H. de O., & Ramamoorthy, N. (2010). “Radiation processing of natural polymers: The IAEA contribution”. *Radiation Physics and Chemistry*, 79(3), 255–260. doi:10.1016/j.radphyschem.2009.11.
- (32) Peterson, G. I., Dobrynin, A. V., & Becker, M. L. (2017). “Biodegradable Shape Memory Polymers in Medicine”. *Advanced Healthcare Materials*, 6(21), 1700694. doi:10.1002/adhm.201700694.
- (33) Wong, Y. S., Xiong, Y., Venkatraman, S. S., & Boey, F. Y. C. (2008). “Shape memory in un-cross-linked biodegradable polymers”. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 19(2), 175–191. doi:10.1163/156856208783432516.
- (34) Cha, K. J., Lih, E., Choi, J., Joung, Y. K., Ahn, D. J., & Han, D. K. (2014). “Shape-Memory Effect by Specific Biodegradable Polymer Blending for Biomedical Applications”. *Macromolecular Bioscience*, 14(5), 667–678. doi:10.1002/mabi.201300481.
- (35) Hardy, J. G., Palma, M., Wind, S. J., & Biggs, M. J. (2016). “Responsive Biomaterials: Advances in Materials Based on Shape-Memory Polymers”. *Advanced Materials*, 28(27), 5717–5724. doi:10.1002/adma.201505417.
- (36) Wong, Y., Kong, J., Widjaja, L. K., & Venkatraman, S. S. (2014). “Biomedical applications of shape-memory polymers: how practically useful are they?”, *Science China Chemistry*, 57(4), 476–489. doi:10.1007/s11426-013-5061-z.
- (37) IAPD (International Association of plastics Distribution).
- (38) PerkinElmer, Polymer Characterization Database.
- (39) Jiang, L., & Zhang, J. (2013). “Biodegradable Polymers and Polymer Blends”. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics*, 109–128. doi:10.1016/b978-1-4557-2834-3.00006-9.
- (40) Cooke, S. L., & Whittington, A. R. (2016). “Influence of therapeutic radiation on polycaprolactone and polyurethane biomaterials”. *Materials Science and Engineering: C* 60, 78–83. doi:10.1016/j.msec.2015.10.089.
- (41) Woodruff, M. A., & Hutmacher, D. W. (2010). The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*, 35(10), 1217–1256. doi:10.1016/j.progpolymsci.2010.0.

- (42) M. Narkis, S. Sibony-Chaouat, A. Siegmann, S. Shkolnik & J. P. Bell (1985). “Irradiation effects on polycaprolactone”. *Polymer*, 1985, Vol 26, 50.
- (43) Gandhi, K., Kriz, D., Salovey, R., Narkis, M., & Wallerstein, R. (1988). “Crosslinking of polycaprolactone in the pre-gelation region”. *Polymer Engineering and Science*, 28(22), 1484–1490. doi:10.1002/pen.760282209.
- (44) Yoshii, F., Darwis, D., Mitomo, H., & Makuuchi, K. (2000). “Crosslinking of poly(ϵ -caprolactone) by radiation technique and its biodegradability”. *Radiation Physics and Chemistry*, 57(3-6), 417–420. doi:10.1016/s0969-806x(99)00449-1.
- (45) Zhu, G., Liang, G., Xu, Q., & Yu, Q. (2003). Shape-memory effects of radiation crosslinked poly(ϵ - caprolactone). *Journal of Applied Polymer Science*, 90(6), 1589–1595. doi:10.1002/app.12736
- (46) Navarro, R., Burillo, G., Adem, E., & Marcos-Fernández, A. (2018). “Effect of Ionizing Radiation on the Chemical Structure and the Physical Properties of Polycaprolactones of Different Molecular Weight”. *Polymers*, 10(4), 397. doi:10.3390/polym10040397.
- (47) Filipczak, K., Wozniak, M., Ulanski, P., Olah, L., Przybytniak, G., Olkowski, R. M., Rosiak, J. M. (2006). “Poly(ϵ -caprolactone) Biomaterial Sterilized by E-Beam Irradiation”. *Macromolecular Bioscience*, 6(4), 261–273. doi:10.1002/mabi.200500215.
- (48) Cottam, E., Hukins, D. W. L., Lee, K., Hewitt, C., & Jenkins, M. J. (2009). Effect of sterilisation by gamma irradiation on the ability of polycaprolactone (PCL) to act as a scaffold material. *Medical Engineering & Physics*, 31(2), 221–226. doi:10.1016/j.medengphy.2008.07.0.
- (49) Okada, M. (2002). “Chemical syntheses of biodegradable polymers”. *Progress in Polymer Science*, 27(1), 87–133. doi:10.1016/s0079-6700(01)00039-9.
- (50) Gou, M., Wei, X., Men, K., Wang, B., Luo, F., Zhao, X., Qian, Z. (2011). “PCL/PEG Copolymeric Nanoparticles: Potential Nanoplatfroms for Anticancer Agent Delivery”. *Current Drug Targets*, 12(8), 1131–1150. doi:10.2174/138945011795906642.
- (51) Zhou, S., Deng, X., & Yang, H. (2003). “Biodegradable poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) block copolymers: characterization and their use as drug carriers for a controlled delivery system”. *Biomaterials*, 24(20), 3563–3570. doi:10.1016/s0142-9612(03)00207-2
- (52) Saffarionpour, S. (2021). “One-step preparation of double emulsions stabilized with amphiphilic and stimuli-responsive block copolymers and nanoparticles for nutraceuticals and drug delivery”. *JCIS Open*, 3, 100020. doi:10.1016/j.jciso.2021.100020.
- (53) Al Samad, A., Bethry, A., Koziolová, E., Netopilík, M., Etrych, T., Bakkour, Y., Nottelet, B. (2016). “PCL–PEG graft copolymers with tunable amphiphilicity as efficient drug delivery systems”. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(37), 6228–6239. doi:10.1039/c6tb01841f.
- (54) Bellin, I., Kelch, S., Langer, R., & Lendlein, A. (2006). “Polymeric triple-shape materials”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(48), 18043–18047. doi:10.1073/pnas.0608586103.
- (55) Wagermaier, W., Zander, T., Hofmann, D., Kratz, K., Narendra Kumar, U., & Lendlein, A. (2010). “In Situ X-Ray Scattering Studies of Poly(ϵ -caprolactone) Networks with Grafted Poly(ethylene glycol) Chains to Investigate Structural Changes during Dual- and Triple-Shape Effect”. *Macromolecular Rapid Communications*, 31(17), 1546–1553. doi:10.1002/marc.201000122.
- (56) Nöchel, U., Reddy, C. S., Uttamchand, N. K., Kratz, K., Behl, M., & Lendlein, A. (2013). “Shape-memory properties of hydrogels having a poly(ϵ -caprolactone) crosslinker and switching segment in an aqueous environment”. *European Polymer Journal*, 49(9), 2457–2466. doi:10.1016/j.eurpolymj.2013.01.0.
- (57) Yang, C.-S., Wu, H.-C., Sun, J.-S., Hsiao, H.-M., & Wang, T.-W. (2013). Thermo-Induced Shape-Memory PEG-PCL Copolymer as a Dual-Drug-Eluting Biodegradable Stent. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5(21), 10985–10994. doi:10.1021/am4032295.

- (58) Wang, L., Di, S., Wang, W., Chen, H., Yang, X., Gong, T., & Zhou, S. (2014). “Tunable Temperature Memory Effect of Photo-Cross-Linked Star PCL–PEG Networks”. *Macromolecules*, 47(5), 1828–1836. doi:10.1021/ma4023229.
- (59) Ajji, Z., Othman, I., & Rosiak, J. M. (2005). “Production of hydrogel wound dressings using gamma radiation”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 229(3-4), 375–380. doi:10.1016/j.nimb.2004.12.135.
- (60) Duclerc F. Parra; Juliana A.F.R. Rodrigues; Ademar B. Lugão (2005). “Use of gamma-irradiation technology in the manufacture of biopolymer-based packaging films for shelf-stable foods”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics, Research B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 236 (2005) 563–566, 236(1-4), 563–566. doi:10.1016/j.nimb.2005.04.041.
- (61) Liu, Ye; Li, Ying; Yang, Guang; Zheng, Xiaotong; Zhou, Shaobing (2015). “Multi-Stimulus-Responsive Shape-Memory Polymer Nanocomposite Network Cross-Linked by Cellulose Nanocrystals”. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(7), 4118–4126. doi:10.1021/am5081056.
- (62) Han, C., Ran, X., Zhang, K., Zhuang, Y., & Dong, L. (2006). “Thermal and mechanical properties of poly(ϵ -caprolactone) crosslinked with γ radiation in the presence of triallyl isocyanurate”. *Journal of Applied Polymer Science*, 103(4), 2676–2681. doi:10.1002/app.25419.
- (63) Zhu, G. M., Xu, Q. Y., Liang, G. Z., & Zhou, H. F. (2004). “Shape-memory behaviors of sensitizing radiation-crosslinked polycaprolactone with polyfunctional poly(ester acrylate)”. *Journal of Applied Polymer Science*, 95(3), 634–639. doi:10.1002/app.20989.
- (64) Zhu, G., Xu, Q., Qin, R., Yan, H., & Liang, G. (2005). “Effect of γ -radiation on crystallization of polycaprolactone”. *Radiation Physics and Chemistry*, 74(1), 42–50. doi:10.1016/j.radphyschem.2004.11.
- (65) Darwis, D., Mitomo, H., Enjoji, T., Yoshii, F., & Makuuchi, K. (1998). “Heat resistance of radiation crosslinked poly(ϵ -caprolactone)”. *Journal of Applied Polymer Science*, 68(4), 581–588. doi:10.1002/(sici)1097-4628(19980425)68:4<581::aid-app9>3.0.co;2-i.
- (66) Wan Ishak, W., Ahmad, I., Ramli, S., & Mohd Amin, M. (2018). “Gamma Irradiation-Assisted Synthesis of Cellulose Nanocrystal-Reinforced Gelatin Hydrogels”. *Nanomaterials*, 8(10), 749. doi:10.3390/nano8100749.
- (67) Wan Ishak, W. H., Yong Jia, O., & Ahmad, I. (2020). “pH-Responsive Gamma-Irradiated Poly(Acrylic Acid)-Cellulose-Nanocrystal-Reinforced Hydrogels”. *Polymers*, 12(9), 1932. doi:10.3390/polym12091932.
- (68) Elzein, T., Nasser-Eddine, M., Delaite, C., Bistac, S., & Dumas, P. (2004). “FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces”. *Journal of Colloid and Interface Science*, 273(2), 381–387. doi:10.1016/j.jcis.2004.02.001.
- (69) Krishna, L., & Jayabalan, M. (2008). Synthesis and characterization of biodegradable poly (ethylene glycol) and poly (caprolactone diol) end capped poly (propylene fumarate) cross linked amphiphilic hydrogel as tissue engineering scaffold material. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(S1), 115–122. doi:10.1007/s10856-008-3493-3.
- (70) Rashtchian, M., Hivechi, A., Bahrami, S. H., Milan, P. B., & Simorgh, S. (2020). “Fabricating alginate/poly(caprolactone) nanofibers with enhanced bio-mechanical properties via cellulose nanocrystal incorporation”. *Carbohydrate Polymers*, 115873. doi:10.1016/j.carbpol.2020.115873.
- (71) www.sigmaaldrich.com. Última visita 28/12/2021.
- (72) www.biogeneral.com. Última visita 28/12/2021.