

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍMEROS Y
MATERIALES**

**ESTUDIO DEL EFECTO FOTOTÉRMICO DE HIDROGELES
NANOCOMPUESTOS DE POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA-co-
ÁCIDO ACRÍLICO) Y NANOESTRUCTURAS DE POLIDOPAMINA,
POLIPIRROL O NANOTUBOS DE CARBONO**

TESIS PROFESIONAL

**Que para obtener el título de
MAESTRO EN CIENCIA DE MATERIALES**

Presenta:

ING. GABRIELA HERRERA RODRÍGUEZ

Directora de Tesis:

Dra. TERESA DEL CASTILLO CASTRO

Co-Directora de Tesis:

Dra. CINTHIA JHOVANNA PÉREZ MARTÍNEZ

Hermosillo, Sonora.

Julio del 2022

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



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



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

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

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

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



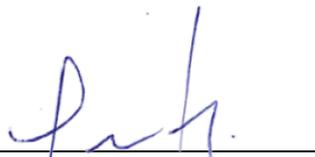
Dra. Teresa del Castillo Castro
Presidente

APROBACIÓN DE TESIS

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis de maestría del Ing. Gabriela Herrera Rodríguez la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de **Maestro en Ciencia de Materiales**.



Dra. Teresa del Castillo Castro
Presidente



Dra. Cinthia Jhovanna Pérez Martínez
Secretario



Dr. Amir Maldonado Arce
Sinodal



Dr. José Carmelo Encinas Encinas
Suplente



Dra. Ma. Araceli Correa Murrieta
Sinodal Externo

DEDICATORIA

Dedicado a Dios y mis padres guiarme
por el camino correcto, porque nunca
me han abandonado, gracias por haberme
dado siempre su apoyo y por ayudarme
a ser quién soy ahora.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar gracias a Dios, por haberme dado la vida, por haberme acompañado a lo largo de mi posgrado, por ser la luz en mi camino y por darme la sabiduría, fortaleza para alcanzar mis objetivos.

Quiero agradecer a mi directora de tesis la Dra. Teresa del Castillo Castro y a mi codirectora la Dra. Cinthia Jhovanna Pérez Martínez, quienes con sus conocimientos y apoyo me guiaron a lo largo de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo a través del proyecto 26204 con título “Desarrollo y estudio fisicoquímico de hidrogeles nanocompuestos electroconductores como sistemas bioactivos de estímulo respuesta”, aprobado en la Convocatoria Ciencia Básica 2017-2018, así como por la beca con número de CVU 1079592 otorgada para la realización del posgrado.

También quiero agradecer a la Universidad de Sonora, al Departamento de Investigación de Polímeros y Materiales por brindarme los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

Quiero agradecer a mis papás porque a pesar de las dificultades que presenta la vida siempre han sabido enseñarme a salir adelante y a no rendirme. Sin su apoyo incondicional en todos los ámbitos no hubiera podido llegar a donde estoy.

Gracias a mis hermanas por siempre apoyarme y ser mis mejores amigas, a mi esposo por alentarme en cada paso que doy y a mis suegros que también fueron una gran ayuda en este proceso.

Por último, un especial agradecimiento a mis compañeras de laboratorio, Andya, Brianda, Karla y Ana Valeria por todo lo que me enseñaron y el apoyo que me brindaron a lo largo de este posgrado.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	2
APROBACIÓN DE TESIS.....	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABLAS	11
RESUMEN	12
ABSTRACT.....	13
INTRODUCCIÓN	14
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS.....	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos	16
ANTECEDENTES	17
Hidrogeles	17
<i>Clasificación de los hidrogeles</i>	<i>18</i>
<i>Síntesis de hidrogeles</i>	<i>21</i>
<i>Hidrogeles físicamente reticulados.....</i>	<i>22</i>
<i>Hidrogeles reticulados químicamente</i>	<i>23</i>
<i>Propiedades de hidrogeles.....</i>	<i>24</i>
<i>Hidrogeles sensibles a estímulos.....</i>	<i>25</i>
<i>Hidrogeles con sensibilidad a la temperatura.....</i>	<i>26</i>
<i>Hidrogeles compuestos.....</i>	<i>29</i>

Efecto fototérmico	31
<i>Sistemas fototérmicos</i>	<i>32</i>
<i>Materiales poliméricos: polipirrol y polidopamina</i>	<i>35</i>
<i>Aplicaciones de sistemas fototérmicos.....</i>	<i>37</i>
DESARROLLO EXPERIMENTAL	42
Materiales	42
Síntesis de Polidopamina.....	42
Síntesis de Polipirrol	43
Funcionalización de nanotubos de carbono de pared múltiple.....	44
Síntesis de hidrogeles P(NIPAM-co-AA).....	45
Preparación de hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) nanocompuestos	46
Caracterización de los hidrogeles.....	47
Estudios del efecto fototérmico	47
<i>Efecto Fototérmico de nanopartículas.....</i>	<i>47</i>
<i>Efecto fototérmico de hidrogeles nanocompuestos.....</i>	<i>48</i>
<i>Prueba de reversibilidad.....</i>	<i>48</i>
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
Síntesis de hidrogeles P(NIPAM-co-AA).....	49
Análisis por FTIR	50
Análisis SEM	53
Estudio de efecto fototérmico	54
<i>Efecto fototérmico en suspensiones.....</i>	<i>55</i>
<i>Efecto fototérmico en hidrogeles nanocompuestos.....</i>	<i>58</i>
<i>Pruebas de reversibilidad del efecto fototérmico.....</i>	<i>62</i>
CONCLUSIONES	63

RECOMENDACIONES	65
REFERENCIAS.....	66
ANEXOS	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estímulos externos aplicados a hidrogeles.	18
Figura 2. Clasificación de hidrogeles basada en su método de preparación.....	20
Figura 3. Resumen de clasificación de hidrogeles.	21
Figura 4. Estímulos aplicados a hidrogeles.[18]	25
Figura 5. Representación de efecto de cambio en volumen por aplicación de estímulo en un hidrogel.	26
Figura 6. Comportamiento termosensible de la PNIPAM.	27
Figura 7. Ilustración del efecto fototérmico. [1].....	31
Figura 8. Clasificación de nanotubos, nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) y de pared múltiple (MWCNT). [33].....	33
Figura 9. Modificación superficial de CNT. [33]	34
Figura 10. Sistema de liberación de fármacos basado en el efecto fototérmico. [34]	37
Figura 11. Esquema que ilustra que la estructura cúbica reticulada fue más densa con tamaños de poro más pequeños y una mayor liberación de DOX después de una excitación láser de 808 nm.[43].....	38
Figura 12. Destrucción fototérmica de células HeLa con o sin tratamientos con PPy NP y láser NIR (808 nm, 6 W/cm ²) (a, b, c, d, e y f). El círculo blanco indica el punto del láser. [45].....	40
Figura 13. Representación del sistema formado por nanoesferas huecas de ZrO ₂ , PPy y DOX, para quimioterapia, terapia fototérmica e imagenología por efecto térmico del IR y tomografía computarizada. [46]	41
Figura 14. Diagrama general de síntesis de nanopartículas de PDA.	43
Figura 15. Síntesis de nanopartículas de PPy.....	44
Figura 16. Diagrama de funcionalización de nanotubos de carbono de pared múltiple.....	45
Figura 17. Sistema utilizado para mediciones de efecto fototérmico.....	48
Figura 18. Hidrogeles después de lavados con agua miliQ. a) P(NIPAM-co-AA), b) P(NIPAM-co-AA)/PPy, c) P(NIPAM-co-AA)/PDA y d) P(NIPAM-co-AA)/CNT _{func}	49

Figura 19. FTIR de agentes fototérmicos, a) PDA, b) PPy y c) CNT _{func}	50
Figura 20. Espectros ATR-FTIR de a) PNIPAM-co-AA, b) PDA, c) PNIPAM-co-AA/PDA, d) PPy, e) PNIPAM-co-AA/PPy, f) CNT _{func} y g) PNIPAM-co-AA/CNT _{func}	53
Figura 21. Micrografías SEM de hidrogel sin nanoestructuras y con nanoestructuras a una concentración de 1.2 mg/mL, a) P(NIPAM-co-AA), b) P(NIPAM-co-AA)/CNT _{func} y d) PNIPAM-co-AA/PPy.	54
Figura 22. Efecto fototérmico de suspensiones de PDA en buffer pH 7.4, láser 808 nm y potencias de a) 1 W/cm ² y b) 2 W/cm ²	55
Figura 23. Efecto fototérmico de suspensiones de PPy en buffer pH 7.4, láser 808 nm y potencias de a) 1 W/cm ² y b) 2 W/cm ²	56
Figura 24. Efecto fototérmico de suspensiones de CNT _{func} en buffer pH 7.4, láser 808 nm y potencias de a) 1 W/cm ² y b) 2 W/cm ²	57
Figura 25. Efecto fototérmico de hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAm-co-AA) y los agentes fototérmicos: a) PDA, b) PPy y c) CNT _{func} , bajo irradiación con láser 808 nm y potencia de 1 W/cm ²	59
Figura 26. Efecto fototérmico de hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAm-co-AA) y los agentes fototérmicos: a) PDA, b) PPy y c) CNT _{func} , bajo irradiación con láser 808 nm y potencia de 2 W/cm ²	60
Figura 27. Imágenes tomadas a hidrogeles durante irradiación de láser a 1 W/cm ² con cámara termográfica FLIR E53. a) P(NIPAM-co-AA), b) P(NIPAM-co-AA)/PPy, c) P(NIPAM-co-AA)/PDA y d) P(NIPAM-co-AA)/CNT _{func} . Concentración utilizada en hidrogeles nanocompuestos 1.2 mg/mL.....	61
Figura 28. Reversibilidad del efecto fototérmico usando láser 808 nm y potencia de 1 W/cm ² en suspensiones de PDA, PPy y CNT _{func} de concentraciones de a) 13.33 µg/mL y b) 22.2 µg/mL.	62

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Cantidades de precursores utilizadas en la preparación del hidrogel de P(NIPAM-co-AA) (Volumen total 0.5 mL).	46
Tabla 2. Concentración de nanoestructuras fototérmicas en mezcla precursora de P(NIPAM-co-AA).	46
Tabla 3. Temperaturas de suspensiones de PDA, PPy y CNT _{func} después de 10 min de irradiación con láser de 808 nm de potencia de 1 y 2 W/cm ²	58

RESUMEN

En la actualidad, gracias a la Ciencias de Materiales, se han diseñado, sintetizado y caracterizado numerosos materiales con aplicaciones dentro de distintas áreas, una de ellas es la biomédica. Unos de los materiales desarrollados con enfoque en el área de la biomédica son los hidrogeles, los cuales son unidades poliméricas tridimensionales capaces de absorber grandes volúmenes de soluciones acuosas. Los hidrogeles han generado gran interés en la comunidad científica debido a su biocompatibilidad, baja toxicidad, capacidad de hinchamiento, estabilidad mecánica en agua, naturaleza hidrófila y potencial para cambiar sus propiedades fisicoquímicas al ser sometidos a estímulos externos. Los hidrogeles pueden incorporar materiales nanoestructurados con propiedades fototérmicas en su matriz polimérica, dando lugar a sistemas multifuncionales que presentan cambios fisicoquímicos al ser irradiados con luz. Los sistemas fototérmicos son capaces de transformar la luz que absorben en calor. Dentro del área biomédica, los sistemas fototérmicos sensibles a la radiación del infrarrojo cercano (NIR) se destacan en aplicaciones como la liberación controlada de fármacos y ablación de células cancerosas. En este proyecto se desarrollaron hidrogeles nanocompuestos a partir de la combinación de una matriz termosensible reticulada de poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) y nanopartículas de polidopamina, nanopartículas de polipirrol o nanotubos de carbono de pared múltiple funcionalizados como materiales fototérmicos. Se estudiaron las propiedades estructurales y morfológicas de los hidrogeles nanocompuestos, así como su comportamiento fototérmico. Los resultados demostraron que los hidrogeles fueron capaces de alcanzar las temperaturas necesarias para trabajar como administradores en la liberación controlada de fármacos o en la ablación de células cancerosas.

ABSTRACT

Currently, thanks to the Materials Science, some materials have been designed, synthesized and characterized with applications in different areas, including the biomedical field. The hydrogels are among the materials that have been developed for biomedical uses. These systems are three-dimensional polymeric units capable of absorbing high volumes of aqueous solutions. The hydrogels have gained attention of the scientific community due to their biocompatibility, low toxicity, swelling capacity, mechanical stability in water, hydrophilic nature, and potential to change their physicochemical properties in response to external stimuli. The hydrogels can incorporate nanostructured materials with photothermal properties within their polymeric matrix, leading to multifunctional systems that exhibit physicochemical modifications upon irradiation. Photothermal systems can transform the light they absorb into heat. In regard to the biomedical field, the photothermal systems sensitive to the light within the near infrared (NIR) have been distinguished in applications such as controlled drug delivery and ablation of cancer cells. In this work, nanocomposite hydrogels were developed from the combination of a crosslinked poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) thermosensitive matrix and polydopamine nanoparticles, polypyrrole nanoparticles or functionalized multi-wall carbon nanotubes as photothermal materials. The structural and morphological properties of nanocomposite hydrogels were studied, as well as their photothermal behavior. The results have showed that the hydrogels were able to reach temperature values required for controlled drug release applications and the ablation of cancer cells.

INTRODUCCIÓN

La estimulación electromagnética que usa radiación de infrarrojo cercano (NIR) en el rango de longitud de onda de 700 a 1100 nm es extremadamente importante para la terapia fototérmica y la simultánea liberación controlada de fármacos activada de manera remota debido a la capacidad de esta radiación para penetrar en la piel. Además, la radiación NIR puede estimular selectivamente estos procesos sin los efectos secundarios de otras longitudes de onda de radiación electromagnética y son mínimamente invasivas [1]. Recientemente, el tratamiento fototérmico de cáncer se ha convertido en centro de interés de la comunidad científica. Este tratamiento utiliza materiales fototérmicos, los cuales son capaces de convertir la energía luminosa que absorben en calor y de esta manera puede generar el calor suficiente para inducir hipertermia en los tejidos tumorales y, al mismo tiempo, actuar como desencadenante de la liberación de fármacos contra el cáncer, causando daños celulares irreversibles y, finalmente, la erradicación del tumor de forma mínimamente invasiva [2-3].

Los hidrogeles han atraído un gran interés en las aplicaciones biomédicas debido a sus excelentes propiedades, como la biocompatibilidad, alta compresibilidad, alto contenido de agua, cambio de volumen reversible, propiedades físicas y químicas ajustables y otras funciones, como la sensibilidad a los estímulos. Una aplicación notable de los hidrogeles es la administración controlada de fármacos, en la que los hidrogeles pueden absorber los medicamentos en solución, lograr su encapsulación, y entregar directamente la carga útil a los sitios específicos. Entre los hidrogeles sensibles a estímulos destacan los hidrogeles termosensibles activados por radiación NIR para lograr un perfil de liberación de fármacos controlable bajo demanda, ya que la radiación se puede controlar fácil y remotamente con intensidad y longitud de onda ajustable [4].

La poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) es un polímero termosensible que exhibe una transición de fase a una temperatura crítica de solución (LCST) alrededor de los 32°C. Por debajo de una temperatura crítica relacionada con la LCST del polímero, los hidrogeles de PNIPAM existen en un estado hinchado

debido a que se favorece la formación de enlaces por puente de hidrógeno con las moléculas del agua. Por otro lado, por encima de dicha temperatura crítica, la PNIPAM transita al estado hidrofóbico y los enlaces por puente de hidrógeno con las moléculas de agua se reducen, lo que resulta en un colapso de la red del polímero. En comparación con otros hidrogeles, los basados en PNIPAM tiene la ventaja de una alta eficiencia de encapsulación de fármacos, capacidad de liberación controlada de fármacos y buena biocompatibilidad [5]. El monómero de NIPAM se ha copolimerizado con el ácido acrílico (AA) para un control eficaz de la LCST del polímero resultante [5]. Los hidrogeles basados en PNIPAM también se han combinado con nanomateriales en su estructura de red, incluyendo nanomateriales fototérmicos entre los que se encuentran las nanopartículas de oro, polipirrol, polidopamina, así como los materiales carbonáceos como los nanotubos de carbono, entre otros [1]. A pesar que los estudios reportados han demostrado la capacidad fototérmica de los hidrogeles nanocompuestos, los resultados difieren de acuerdo al método de preparación de los materiales, así como las condiciones utilizadas para estudiar el efecto fototérmico.

Con base a lo mencionado anteriormente, en el presente trabajo se prepararon hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAM-co-AA) con nanopartículas de polidopamina (PDA), nanopartículas de polipirrol (PPy) y nanotubos de carbono de pared múltiple funcionalizados en condiciones experimentales similares. Las nanopartículas de PDA y PPy se sintetizaron mediante metodologías de química “verde” para potenciar su posible aplicación en el ámbito biomédico. Los tres sistemas de hidrogeles fueron caracterizados estructural y morfológicamente, así como se sometieron a pruebas de efecto fototérmico bajo las mismas condiciones experimentales, lo que permitió comparar su comportamiento bajo la radiación NIR.

HIPÓTESIS

Los hidrogeles de matriz de copolímero de poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) con nanopartículas de polidopamina, polipirrol y nanotubos de carbono, presentan respuesta fototérmica al ser irradiados con longitud de onda en el infrarrojo cercano.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar comparativamente el comportamiento fototérmico de nanoestructuras de polidopamina, polipirrol y nanotubos de carbono, así como el de hidrogeles basados en poli(N-isopropilacrilamida) que contienen dichas nanoestructuras, para potencial aplicación en administración de fármacos y terapia fototérmica.

Objetivos específicos

- Sintetizar nanopartículas de polidopamina y polipirrol mediante metodología de química verde.
- Estudiar el efecto fototérmico de nanoestructuras de polidopamina, polipirrol y nanotubos de carbono en suspensión a diferentes tiempos y potencia de irradiación.
- Preparar y caracterizar hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) que contengan nanoestructuras de polidopamina, polipirrol y nanotubos de carbono.
- Estudiar el efecto fototérmico de los hidrogeles nanocompuestos a diferentes tiempos y potencia de irradiación.

ANTECEDENTES

Hidrogeles

Los hidrogeles se definen como redes tridimensionales (3D) de polímeros reticulados que pueden absorber y retener grandes cantidades de agua, soluciones acuosas o fluidos biológicos [6]. El primer hidrogel encontrado en la literatura fue reportado en 1960, cuando Wichterle y Lim sintetizaron poli(2-hidroxietilmetacrilato) (PHEMA) y lo usaron en la industria de lentes de contacto con la capacidad de absorber la humedad [7].

Debido a propiedades como biodegradabilidad, biocompatibilidad, hidrofilia, capacidad de absorción y características viscoelásticas que les aportan elasticidad y fluidez, los hidrogeles desempeñan un papel importante en las aplicaciones biomédicas. Además de las propiedades mencionadas anteriormente, los hidrogeles pueden ser diseñados para que respondan a diversos estímulos, como la temperatura, campo eléctrico, campo magnético, moléculas biológicas, luz, entre otros (Figura 1). Sus propiedades y funcionalidades ajustables, así como sus sencillos métodos de preparación permiten que los hidrogeles desempeñen un papel importante en numerosas aplicaciones biomédicas y aplicaciones de ingeniería, que van desde andamios de ingeniería de tejidos, sistemas de administración prolongada de fármacos, lentes de contacto blandos y terapias fototérmicas, hasta sensores, actuadores, robótica blanda y tratamiento de aguas residuales [1–3].

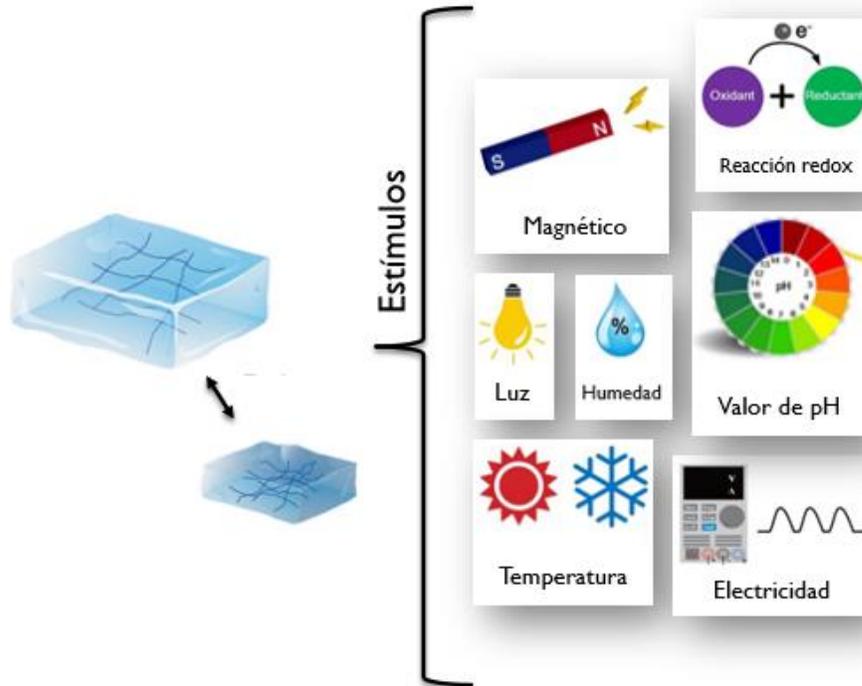


Figura 1. Estímulos externos aplicados a hidrogeles.

Clasificación de los hidrogeles

Los hidrogeles se pueden clasificar dependiendo de la naturaleza de los polímeros que los conforman en naturales, sintéticos o híbridos.

- **Hidrogeles naturales:** son aquellos geles que tienen orígenes naturales, por ejemplo, la gelatina y el colágeno. El uso de polímeros naturales en la síntesis de hidrogeles es ventajoso para aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y no toxicidad.
- **Hidrogeles sintéticos:** se derivan de polímeros sintéticos, por ejemplo, poliamidas y polietilenglicol. Los polímeros sintéticos pueden combinar características hidrofílicas con comportamientos hidrófobos, y por lo general, aportan una mayor durabilidad y resistencia mecánica a los hidrogeles.
- **Hidrogeles híbridos:** se conforman por la combinación de polímeros naturales y sintéticos, lo que resulta en un balance adecuado de vida útil del material y mejores propiedades fisicoquímicas y mecánicas [9].

Dependiendo de su método de preparación, carga iónica o características de la estructura física, los hidrogeles se pueden clasificar en distintas categorías.

Clasificación de Hidrogeles de acuerdo con su método de preparación:

- **Hidrogeles homopolímero:** son redes reticuladas de un tipo de unidad de monómero hidrófilo.
- **Hidrogeles copolímeros:** se producen mediante reticulación de cadenas formadas por al menos dos unidades diferentes de comonómeros y al menos una de las unidades repetitivas debe ser hidrófila.
- **Hidrogeles multipoliméricos:** se producen a partir de la combinación de cadenas poliméricas diferentes.
- **Red interpenetrada (IPN):** se produce comúnmente al polimerizar un monómero y entrecruzar al polímero resultante, dentro de una red reticulada de otro polímero, para formar un material compuesto por dos redes poliméricas entrelazadas físicamente entre sí [10].
- **Redes semi-interpenetradas (s-IPN):** son producidas por una mezcla de polímeros en el que uno de ellos está entrecruzado en presencia de un polímero lineal [11].

La Figura 2 ilustra las diferentes estructuras de los hidrogeles basadas en sus métodos de preparación.

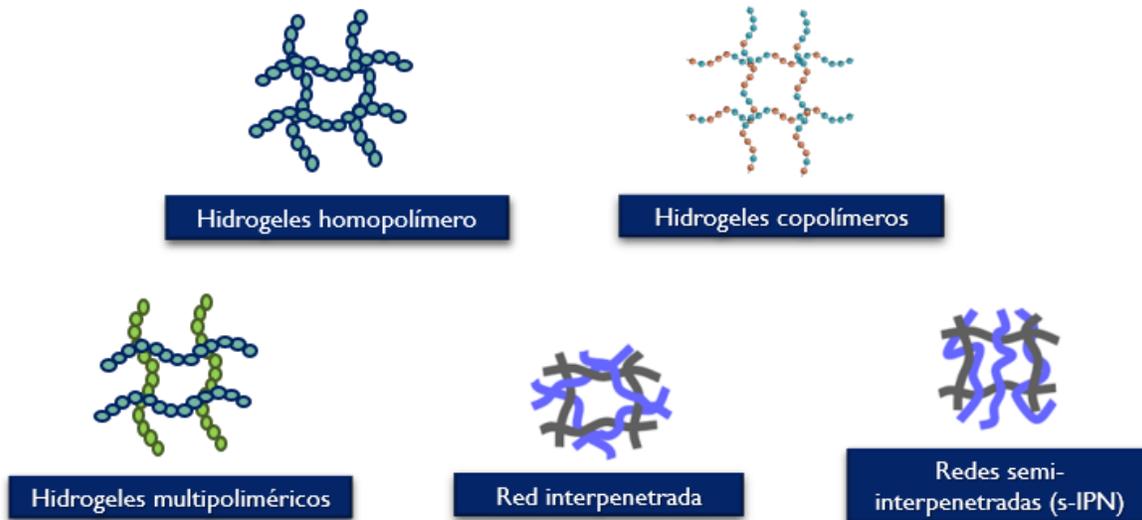


Figura 2. Clasificación de hidrogeles basada en su método de preparación.

Clasificación de Hidrogeles de acuerdo con su carga iónica:

- **Hidrogeles neutros:** sin carga.
- **Hidrogeles aniónicos:** solamente poseen cargas negativas.
- **Hidrogeles catiónicos:** solo tienen cargas positivas.
- **Hidrogeles anfotéricos:** tienen cargas tanto positivas como negativas [7,10].

El proceso de reticulación de las cadenas de polímeros, también conocido como proceso de "gelificación", puede darse por entrecruzamiento físico o químico. En el caso de hidrogeles físicamente reticulados, la formación de la red del hidrogel resulta de distintas interacciones intermoleculares fuertes/débiles entre las cadenas de polímeros, como enlaces por puente de hidrógeno, interacciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas y cristalización. En el caso de los hidrogeles reticulados químicamente, las cadenas poliméricas tienen el proceso de reticulación mediante la formación de enlaces covalentes intercadenas [6].

Con base en las características estructurales de la red, los hidrogeles también pueden clasificarse como hidrogeles amorfos (que tienen enlaces cruzados

covalentes) o hidrogeles semicristalinos (pueden o no tener enlaces cruzados covalentes). En los hidrogeles amorfos, las cadenas macromoleculares están dispuestas al azar. Por otro lado, los hidrogeles semicristalinos se caracterizan por regiones auto-ensambladas de cadenas macromoleculares ordenadas [10].

Los hidrogeles se pueden clasificar acorde a su tamaño de la siguiente manera:

- **Macrogeles:** dimensiones en el orden de milímetros a centímetros.
- **Microgeles:** dimensiones en orden de micrómetros.
- **Nanogeles:** dimensiones en orden de nanómetros [8].

La Figura 3 muestra un resumen de la clasificación de los hidrogeles.

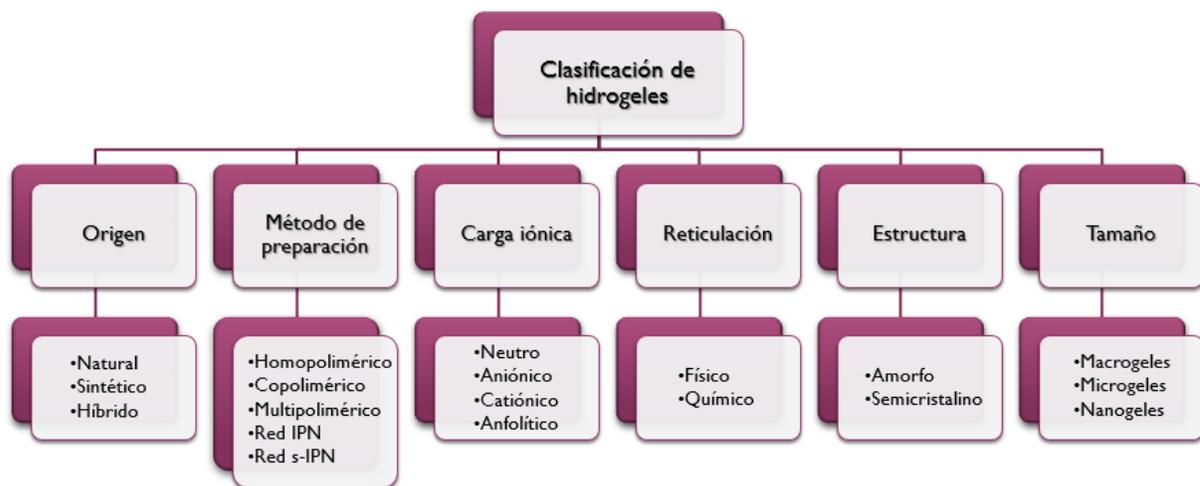


Figura 3. Resumen de clasificación de hidrogeles.

Síntesis de hidrogeles

Los hidrogeles se pueden sintetizar a partir de polímeros naturales, polímeros sintéticos, monómeros sintéticos polimerizables y una combinación de polímeros naturales y sintéticos. La síntesis de hidrogeles implica la formación de enlaces intercadena de naturaleza física, química o híbrida [7].

Hidrogeles físicamente reticulados: Los hidrogeles físicamente reticulados se forman a través de varias interacciones intermoleculares fuertes/débiles entre las cadenas de polímeros, como enlaces por puente de hidrógeno, interacciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, cristalización, etc. [1,7].

Enlace por puente de hidrógeno. Las cadenas de polímeros pueden interactuar fuertemente entre sí mediante múltiples enlaces por puente de hidrógeno. Este enlace se forma entre un átomo de hidrógeno, que está unido covalentemente a un átomo altamente electronegativo (por ejemplo, N, O, F, etc.) (donante de enlace de hidrógeno) y otro átomo electronegativo que lleva un par de electrones libres (aceptor de enlace de hidrógeno) [13].

Interacciones electrostáticas. Las interacciones electrostáticas se pueden encontrar entre polipéptidos iónicos complementarios, dos polielectrolitos de carga opuesta o polianiones cargados negativamente y cationes multivalentes (p. ej., Ca^{2+} , Fe^{3+} , etc.). Fuertes interacciones electrostáticas entre especies poliméricas pueden conducir a la formación de hidrogeles [5,7].

Interacciones hidrofóbicas. Las interacciones hidrofóbicas juegan un papel importante en muchos procesos biológicos y de ingeniería. Los polímeros se pueden reticular a través de interacciones hidrofóbicas para formar hidrogeles.

Los copolímeros de bloques anfífilos, que contienen bloques de construcción hidrofóbicos e hidrofílicos, pueden formar hidrogeles a través de interacciones hidrofóbicas. La gelificación se puede desencadenar calentando la solución de polímero. Al calentarse, las cadenas de polímeros se deshidratan y los bloques hidrofóbicos interactúan entre sí para formar asociaciones hidrofóbicas y sirven como enlaces cruzados del hidrogel. Los copolímeros de bloques anfífilos pueden ser copolímeros de dos bloques, tres bloques o multibloques. Los hidrogeles solo se pueden formar cuando se alcanza cierta concentración (concentración crítica de gel) de la solución de polímero [9,10].

Cristalización. La cristalización en algunas soluciones de polímeros puede conducir a la formación de hidrogeles. Un ejemplo de este proceso ocurre en las

soluciones de alcohol polivinílico (PVA). El hidrogel de PVA se puede obtener mediante ciclos de congelación y descongelación de la solución de PVA. El agua se congela durante la etapa de congelación, expulsando cadenas de PVA y formando regiones con alta concentración del polímero. A medida que las cadenas de PVA se acercan entre sí, se produce la cristalización debido a los fuertes enlaces por puente de hidrógeno que se forman entre sus cadenas. Las regiones cristalinas del PVA permanecen intactas después de la descongelación, lo que sirve como enlaces cruzados físicos del hidrogel [1,7].

Hidrogel reticulados químicamente: En los hidrogel entrecruzados químicamente, las cadenas de polímeros se entrecruzan mediante enlaces covalentes, que se forman por reacciones químicas entre grupos funcionales complementarios o por polimerización por radicales libres de monómeros vinílicos en presencia de agentes de entrecruzamiento.

Reticulación por reacciones químicas entre grupos complementarios.

Las cadenas de polímeros pueden entrecruzarse mediante reacciones químicas de grupos funcionales complementarios entre polímeros o entre polímeros y entrecruzantes. Las reacciones típicas incluyen:

- La cicloadición de Diels-Alder es un tipo de química de "clic" que ocurre entre un dieno y un grupo dienófilo.
- La reacción de base de Schiff ocurre entre un grupo amina y un grupo aldehído para formar un enlace imina.
- La reacción de condensación puede ocurrir entre un grupo carboxilo y un hidroxilo o un grupo amina para formar un enlace éster o amida, respectivamente.

El mecanismo de polimerización por radicales libres se divide en tres etapas: iniciación, propagación y terminación. Comúnmente, para iniciar la polimerización,

se adicionan iniciadores generadores de radicales libres al sistema que contiene monómeros de vinilo y co-monómeros reticulantes.

Reticulación por polimerización por radicales libres. Después de la iniciación, la propagación y el entrecruzamiento de las cadenas de polímero, el medio de reacción aumentará continuamente su viscosidad y, finalmente, conducirán a la gelificación, que termina la polimerización. Dado que el oxígeno es un eliminador de radicales libres, el sistema normalmente necesita ser purgado con nitrógeno antes de la iniciación. Las propiedades de los hidrogeles preparados por polimerización por radicales libres dependen en gran medida de la concentración de monómero, reticulante e iniciador [14-11].

Propiedades de hidrogeles

Los hidrogeles presentan particularidades que los destacan como sistemas poliméricos:

- Los hidrogeles no se desintegran durante el hinchamiento, gracias a su estructura reticulada.
- El hinchamiento es una función de la naturaleza elástica de las cadenas poliméricas y su compatibilidad con las moléculas de agua. La hidrofilia de la red se debe a la presencia de grupos hidrofílicos como $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}-$ y $-\text{SO}_3\text{H}$, efecto capilar y presión osmótica [17].
- Los grupos hidrofílicos presentes en los hidrogeles no solo facilitan una buena capacidad de hinchamiento, sino que también ayudan en la interacción con tejidos biológicos.
- Los hidrogeles muestran diferentes respuestas frente a cambios en las condiciones de su entorno, como estímulos físicos (temperatura, luz, etc.), químicos (pH y fuerza iónica) y biológicos (enzimas).

Hidrogeles sensibles a estímulos. Los hidrogeles con sensibilidad química o física exhiben cambios tridimensionales significativos en respuesta a los estímulos de su entorno [8]. Los estímulos, responsables de los cambios físicos y químicos en estos hidrogeles, se pueden resumir en tres categorías: (i) los estímulos físicos como luz, temperatura, campo magnético y eléctrico, ultrasonido y fuerzas mecánicas (por ejemplo, tensión) que pueden modular la dinámica de la cadena del polímero, (ii) los estímulos químicos como pH y fuerza iónica que pueden transformar las interacciones moleculares, y (iii) los estímulos biológicos como la exposición a enzimas, glucosa, fundamentalmente en el caso de los polímeros impresos molecularmente. La Figura 18 ilustra los distintos estímulos aplicados a los hidrogeles para obtener algún cambio tridimensional significativo [18].

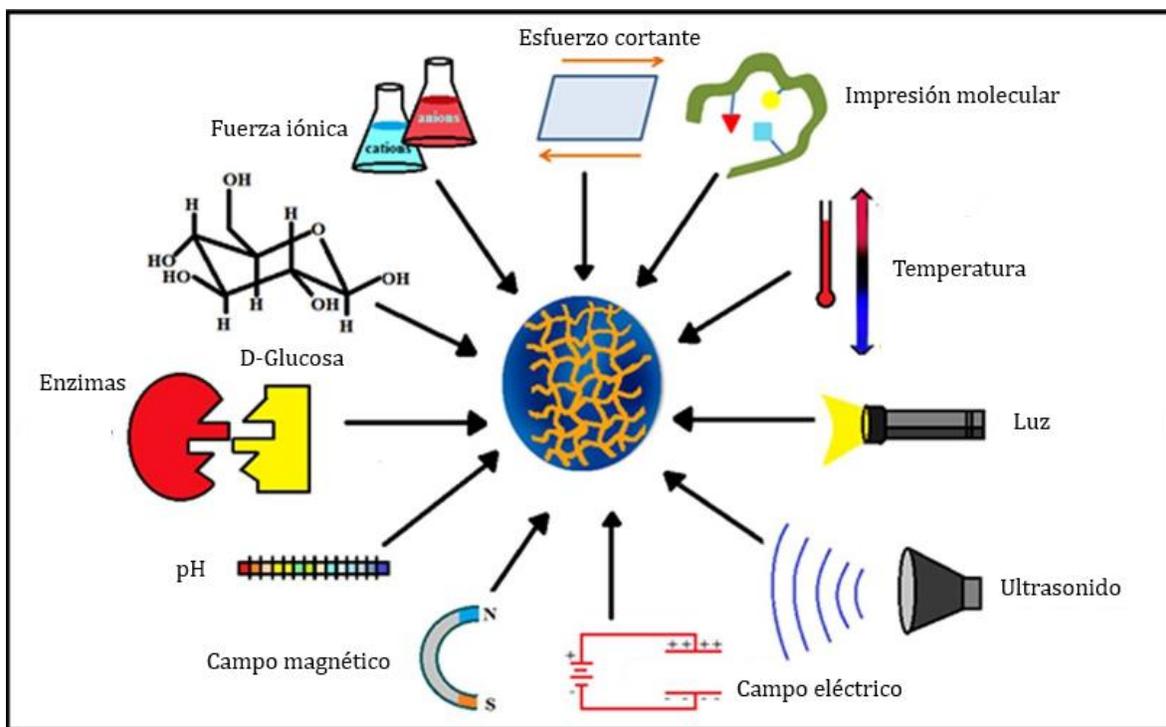


Figura 4. Estímulos aplicados a hidrogeles.[18]

Los estímulos (físicos, químicos o biológicos) producen modificaciones en la microestructura del hidrogel, su carga superficial, volumen de fase o una combinación de estos efectos tal como se muestra en la Figura 5 [18]. Gracias a

que las propiedades físicas, mecánicas, eléctricas, químicas, morfológicas, toxicológicas y de composición de los hidrogeles pueden modularse, estos pueden usarse en una variedad de aplicaciones biológicas y biomédicas como biodetección, administración de fármacos, terapia contra el cáncer, medicina regenerativa, etc. [19].

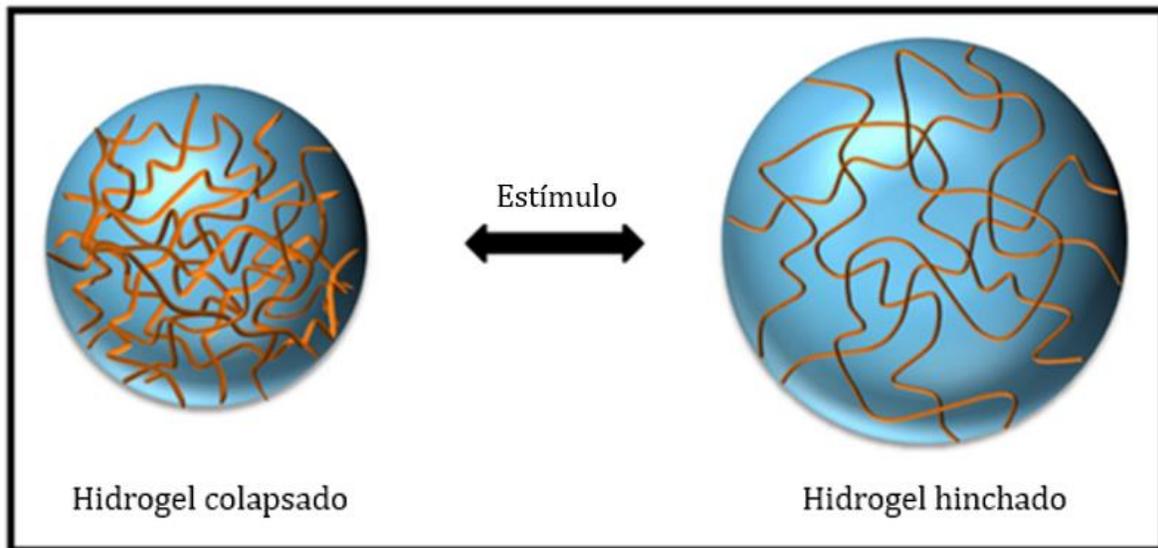


Figura 5. Representación de efecto de cambio en volumen por aplicación de estímulo en un hidrogel.

Hidrogeles con sensibilidad a la temperatura: Los hidrogeles termosensibles manifiestan transiciones sol-gel o de cambio de volumen por la alteración de la temperatura de su entorno con respecto a una temperatura crítica típica del sistema polimérico. Estas redes de polímeros muestran esta sensibilidad a una condición relacionada con la temperatura de solución crítica (CST) del polímero lineal que conforma la retícula. A medida que la solución del polímero alcanza esta temperatura crítica, se produce una alteración en las interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas entre las cadenas poliméricas y el medio acuoso. Los hidrogeles pueden ser sensibles a la temperatura positivamente, mostrando un aumento de su capacidad de hinchamiento a una temperatura más alta que la temperatura crítica superior de la solución (UCST) del polímero o sensibles a la temperatura negativamente, mostrando mayor hinchamiento a una temperatura

más baja que la temperatura crítica inferior de la solución (LCST) del polímero. Típicamente, los termogeles reticulados físicamente experimentan una transformación sol-gel, mientras que los termogeles reticulados químicamente experimentan una transición de volumen prominente, conocida como transición de fase volumétrica [3,8].

Los materiales termosensibles para uso médico han sido de gran interés debido a la temperatura fisiológica relativamente universal de 37°C y al desarrollo de una serie de mecanismos para manipular y controlar la temperatura *in vivo* [20]. Estos tipos de hidrogeles se usan ampliamente para administrar medicamentos contra el cáncer, medicamentos para controlar la diabetes, hormonas o proteínas y péptidos [21].

La poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) es uno de los polímeros termosensibles más implementado en el ámbito biomédico por presentar una LCST cercana a la temperatura fisiológica. Se sintetizó por primera vez en 1956 y se compone de grupos amida hidrófilos (–CONH–) y cadenas laterales isopropílicas hidrófobas (–CH(CH₃)₂) [22]. Sus propiedades termosensibles se pueden atribuir a la formación reversible (por debajo de LCST) y la escisión (por encima de LCST) de los enlaces por puente de hidrógeno entre los grupos –NH y C=O de las cadenas de PNIPAM y las moléculas de agua circundantes (Figura 6) [23].

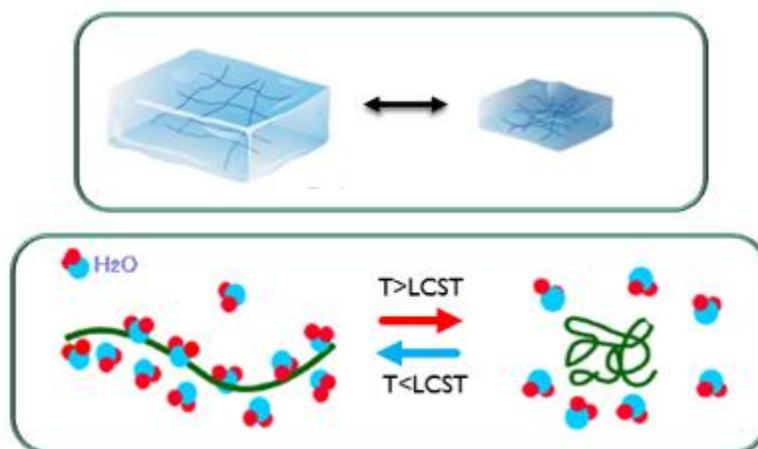


Figura 6. Comportamiento termosensible de la PNIPAM.

Hidrogeles con sensibilidad al pH: Los hidrogeles pueden exhibir un comportamiento de hinchamiento dependiente del pH debido a cambios en la naturaleza hidrofóbica-hidrofílica de las cadenas que modifican las interacciones intermoleculares e intramoleculares por puente de hidrógeno o interacción electrostática. Los grupos ácidos (p. ej., ácidos carboxílico y sulfónico), grupos básicos (p. ej., sales de amonio) o grupos ionizables en general (polielectrolitos) que están presentes en la red de polímeros juegan un papel importante en el comportamiento del hinchamiento de los hidrogeles en respuesta a modificaciones del pH [21]. Cuando se exponen a una solución acuosa de un pH y una fuerza iónica apropiados, estos grupos laterales se ionizarán y darán como resultado la generación de cargas a lo largo del polímero. La generación de fuerzas electrostáticas repulsivas da como resultado procesos de hinchamiento y deshinchamiento dependientes del pH a medida que el agua es absorbida o expulsada de la red de hidrogel. Existen dos familias diferentes de hidrogel sensible al pH que difieren en la ionización de su grupo lateral y en el comportamiento de su hinchamiento. Las redes del hidrogel aniónico contienen grupos laterales que se ionizan en soluciones a un pH mayor que su constante de disociación ácida, o pKa. Por lo tanto, el hidrogel se hincha a $\text{pH} > \text{pKa}$ debido a la gran presión osmótica generada por la presencia de los iones. Por el contrario, los grupos laterales catiónicos se ionizan a un pH inferior a su pKa y, por lo tanto, la red de hidrogel correspondiente se hincha a un $\text{pH} < \text{pKa}$ [20].

Uno de los monómeros más comunes utilizados para introducir un comportamiento sensible al pH es el ácido acrílico (AA) debido a la disponibilidad de grupos carboxilo ionizables, lo que da como resultado un mayor hinchamiento a pH básico pero un hinchamiento bajo a pH ácido en comparación con los hidrogeles que contienen grupos laterales no iónicos o neutros. El alto hinchamiento a pH básico se debe a la repulsión electrostática de los iones carboxilato formados a $\text{pH} > \text{pKa}$ debido a la deprotonación de los grupos carboxílicos. Esta característica lo hace ideal para aplicaciones biomédicas, ya que el pH fisiológico es mayoritariamente de un valor de 7.4 [7].

Dong y Hoffman [24] desarrollaron hidrogeles para la liberación controlada de indometacina utilizando hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) (P(NIPAM-co-AA)). Los experimentos *in vitro* mostraron que solo se liberaba una cantidad insignificante de indometacina a pH 1.4 en 24 h, mientras que a pH 7.4, se liberó gradualmente más del 90 % del fármaco total en los geles durante unas 5 h, lo que demostró la potencialidad del material para la liberación prolongada de indometacina, en función del pH.

Hidrogeles compuestos

Las nuevas tecnologías se enfocan en el diseño y desarrollo de nuevos materiales multifuncionales. Uno de las opciones exploradas se basa en la combinación de una red de hidrogel polimérico con nanopartículas o nanomateriales (metales, no metales, óxidos metálicos, poliméricos o nanotubos de carbono). Los hidrogeles compuestos ofrecen una funcionalidad superior a sus componentes individuales, teniendo aplicaciones en diversos campos, que incluyen catálisis, electrónica, biodetección, administración controlada de fármacos, biomedicina y cuidado ambiental. La combinación adecuada de estos materiales puede dar como resultado un hidrogel compuesto con una mejora sinérgica, por ejemplo, de la resistencia mecánica de la matriz y, al mismo tiempo, se disminuye la probabilidad de agregación de las nanopartículas. Estos beneficios y las aplicaciones potenciales de estos materiales han despertado un gran interés en la última década por parte de grupos de investigación multidisciplinarios [25].

Una aplicación típica de los hidrogeles es la administración controlada de medicamentos, en la que los hidrogeles pueden ser cargados con medicamentos en el estado de solución, lograr la encapsulación del medicamento y administrar directamente la carga útil a los sitios de destino en el organismo. Debido a las desventajas de los hidrogeles tradicionales, tales como propiedades mecánicas débiles, liberación espontánea incontrolable y respuesta lenta para cambio de cinética de liberación, ha crecido el interés en desarrollar hidrogeles sensibles a estímulos, con la capacidad de cambiar el volumen, permeabilidad y otras

propiedades en respuesta a la estimulación de condiciones como temperatura, valor de pH, la luz, el ultrasonido, los campos eléctricos y magnéticos [4]. Entre ellos, los hidrogeles sensibles a radiación NIR muestran un gran potencial para la administración localizada de fármacos, ya que la luz NIR permite el control remoto no invasivo y la modulación de las liberaciones de fármacos cambiando la densidad de potencia y/o el tiempo de exposición [26].

Kim et al. [27] reportaron hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) que se utilizaron para encapsular nanocapas de oro, que son fuertes absorbedores de radiación en el rango NIR (de 800 a 1200 nm). La radiación en este intervalo de energía puede pasar fácilmente a través del tejido debido a la baja absorción óptica del mismo en esta banda. La radiación NIR transmitida se absorbe por las nanocapas de oro encapsuladas, lo que genera un calentamiento localizado. Este aumento de la temperatura corporal local hace que el polímero se contraiga rápidamente y libere el fármaco encapsulado, lo que los hace candidatos ideales para vehículos de administración de fármacos con respuesta térmica, que encuentran amplias aplicaciones en la terapia del cáncer, terapia génica, etc.[8,19].

Por otro lado, Shin et al. [5] informaron sobre nanocompuestos multifuncionales basados en PNIPAM específicos para la terapia quimio-fototérmica sinérgica contra las células de cáncer de mama. Para aumentar la temperatura de transición, se incorporó como co-monómero el AA durante el proceso de polimerización, lo que dio como resultado una LCST en el copolímero de 42°C. Para generar el efecto fototérmico bajo irradiación láser NIR (808 nm), se incorporaron nanopartículas de polipirrol (PPy) uniformemente distribuidas en la red polimérica de P(NIPAM-co-AA). El ácido fólico (FA), como fármaco dirigido al cáncer, se conjugó con éxito en los grupos carboxilo de la red del copolímero. La liberación del fármaco de los nanocompuestos PNIPAM-PPy-FA se activó de manera eficiente en respuesta al cambio de temperatura mediante la irradiación con láser NIR. También se confirmó que el material PNIPAM-PPy-FA se internalizó en las células de cáncer de mama MDA-MB-231 mediante endocitosis mediada por receptores de folato, lo que mejoró significativamente la eficacia terapéutica contra el cáncer con un tratamiento combinado de efectos quimio-fototérmicos.

Efecto fototérmico

Cuando la radiación electromagnética interactúa con la materia causa absorción, emisión y dispersión de radiación. En ciertos casos, la energía electromagnética absorbida se convierte en calor, es decir, se produce la generación de ondas térmicas por medio de un proceso de foto-inducción [28-29].

En el proceso de foto-inducción, se transfiere energía en forma de calor a través del volumen del sistema, lo que provoca cambios en el material y su entorno, tales como la variación de temperatura, presión y densidad. En el momento en el que un material con comportamiento fototérmico es iluminado por un haz de luz, se presentan variaciones periódicas de temperatura las cuales se conocen como ondas térmicas, ya que presentan un comportamiento parecido al de una onda [28].

En la Figura 7 se puede observar el proceso que se lleva a cabo durante el efecto fototérmico, lo cual se produce al incidir los fotones en el cuerpo receptor que tiene la capacidad de absorción, se produce una excitación de sus electrones a estados electrónicos de mayor energía, generando de esta manera vibraciones en toda la estructura del material, de este modo, el fotón absorbido es utilizado para aumentar la temperatura del cuerpo [28].

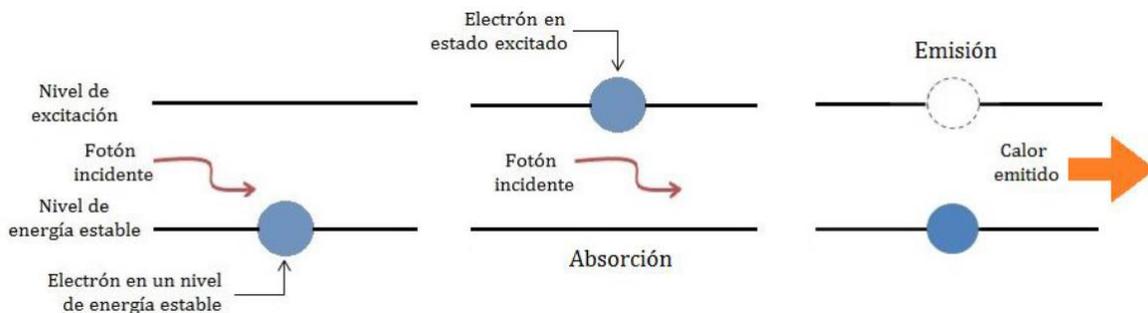


Figura 7. Ilustración del efecto fototérmico. [1]

Sistemas fototérmicos

Durante la última década, se han reportado tipos diferentes de materiales fototérmicos, incluidos nanomateriales inorgánicos y materiales orgánicos. Entre estos materiales, los que absorben en el intervalo NIR han ganado gran interés para las aplicaciones biológicas, principalmente se han aplicado en terapias fototérmicas y administración de fármacos accionados de forma remota por luz NIR [30]. Se han empleado como materiales fototérmicos nanopartículas de oro (GNPs), nanovarillas de oro (GNRs), nanotubos de carbono (CNT), grafeno y nanopartículas de óxido de hierro debido a su alta eficiencia de conversión fototérmica [26,28].

Compuestos orgánicos tales como colorantes orgánicos y polímeros conjugados también son utilizados como materiales fototérmicos. Por ejemplo, se ha reportado nanopartículas recubiertas con polianilina (PANI) con una eficiencia de conversión del 47.8% bajo irradiación láser de 808 nm [32]. Otros nanomateriales que han sido reportados son los desarrollados a partir de PPy, los cuales poseen una fuerte absorción en el NIR y una alta eficiencia de conversión fototérmica, encontrándose valores de 44.7% bajo irradiación láser de 808 nm [31].

Materiales carbonáceos: nanotubos de carbono. Los CNT fueron descubiertos por Sumio Iijima en 1991, generando un gran interés gracias a su naturaleza robusta, alta superficie específica, capacidad de funcionalización y estabilidad [30,31]. Debido a su alta área superficial, los CNT pueden conjugarse con diversas moléculas biológicas, como proteínas, enzimas, ácidos nucleicos y fármacos [35]. Los CNT se pueden clasificar en dos grandes categorías como se observa en la Figura 8, nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) y de pared múltiple (MWCNT). Los SWCNT se caracterizan por tener una sola hoja de grafeno enrollada en un cilindro, mientras que los MWCNT son múltiples láminas de grafeno enrolladas en cilindros concéntricos. Los SWCNT tienen diámetros que van de 0.4 nm a 2 nm, mientras que los MWCNT tienen diámetros de 1 a 100 nm con espesores de pared de pared de 0.2 – 2 nm. Los nanotubos se pueden distinguir según su

quiralidad en estructura zigzag, sillón y quiral, lo que determina si el material tiene un comportamiento eléctrico como semiconductor o metálico [33].

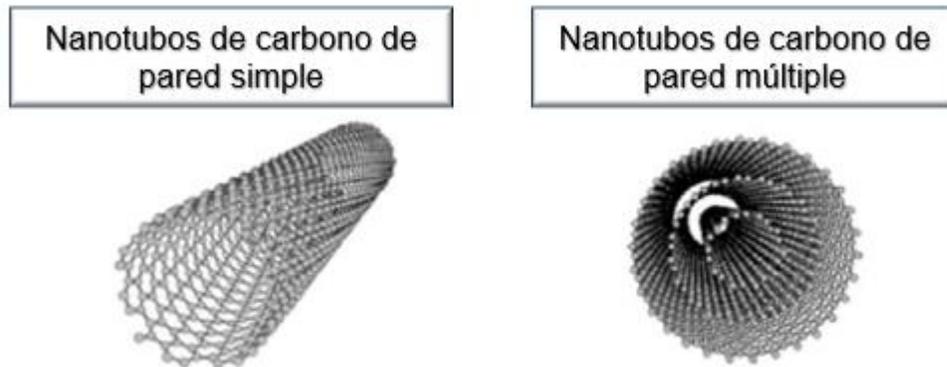


Figura 8. Clasificación de nanotubos, nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) y de pared múltiple (MWCNT). [33]

La unión de los CNT con otras moléculas biológicas puede ser de forma covalente o no covalente. Para la modificación covalente, la superficie del nanotubo debe oxidarse, lo que genera defectos en su estructura gráfica. Aunque la unión covalente es más fuerte, la generación de sitios con grupos que contienen oxígeno puede cambiar las propiedades intrínsecas del material, alterando su interacción con las longitudes de onda NIR. Por otro lado, los nanotubos también pueden modificarse de forma no covalente debido a su fuerte naturaleza hidrófoba. Aunque esta es una interacción más débil, los nanotubos mantienen sus propiedades intrínsecas y forman enlaces Van der Waals y enlaces π - π con polímeros y fármacos hidrófobos [13-15].

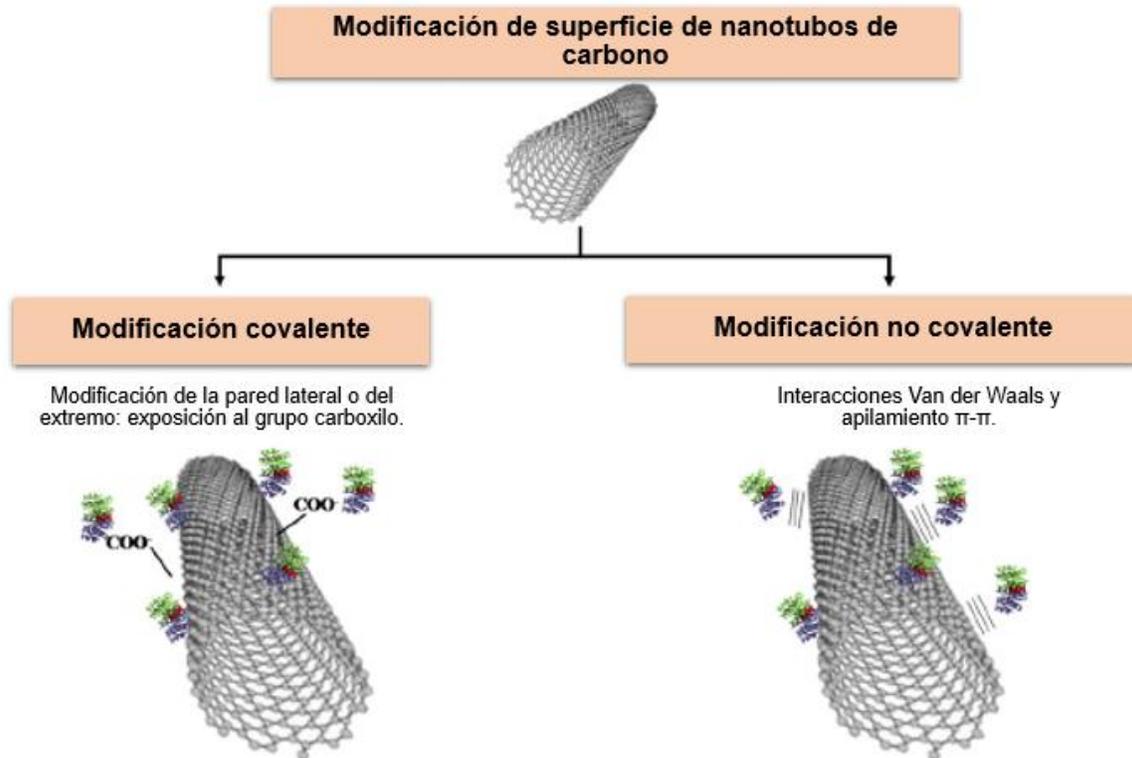


Figura 9. Modificación superficial de CNT. [33]

Dado que los tejidos biológicos exhiben una penetrabilidad profunda con una baja absorción de fotones NIR en el rango de longitud de onda de 700 a 1100 nm, los CNT con una banda de absorción en la región NIR, son candidatos ideales para la terapia fototérmica (PTT). Mediante estudios se ha confirmado que aproximadamente el 84% del calor generado dentro de un nanotubo se transmite a su entorno. Las células sufren hipertemia cuando las temperaturas aumentan por encima de 42°C; la ablación ocurre una vez que las temperaturas alcanzan los 47°C [30,33].

Materiales poliméricos: polipirrol y polidopamina. A lo largo de los últimos años se han desarrollado diversos materiales poliméricos inteligentes sensibles al medio ambiente, enfocados a satisfacer las diferentes necesidades en el campo biomédico, especialmente en el diseño de sistemas inteligentes de liberación de fármacos y en sistemas para la terapia de cáncer. En comparación con portadores moleculares orgánicos de bajo peso molecular o las nanopartículas inorgánicas, los polímeros pueden mantener la estabilidad e integridad de las sustancias incorporadas durante un período de tiempo más largo, exhiben una buena biocompatibilidad y los efectos secundarios son mínimos en otros órganos y/o tejidos [37].

Recientemente, las nanopartículas de PPy han ganado interés como nuevo agente fototérmico, al ser un polímero electroconductor con excelente estabilidad, tamaño controlable y buena biocompatibilidad. Se ha utilizado como agente absorbedor de radiación NIR para terapia fototérmica tanto *in vitro* como *in vivo* [38]. El efecto fototérmico comúnmente se puede caracterizar visualmente mediante imágenes fototérmicas (PTI) y/o imágenes fotoacústicas (PAI), lo que significa que las plataformas terapéuticas basadas en PPy tienen el potencial de lograr una excelente visualización de la terapia. Los sistemas terapéuticos basados en PPy poseen un efecto sinérgico en la quimioterapia, terapia genética y terapia fototérmica, lo que ha recibido una gran atención, ya que se puede lograr de una manera más efectiva y precisa una terapia contra el cáncer con la menor cantidad de dosis y efectos secundarios [37].

Recientemente, en el grupo de Química de Polímeros del DIPM se reportó la preparación de nanopartículas de PPy mediante una técnica en emulsión basada en química “verde”, considerada una práctica importante para obtener coloides poliméricos con características adecuadas para aplicaciones biomédicas. La técnica de emulsión es un método eficaz para producir polímeros de tipo látex a escala nanométrica y submicrométrica. En este trabajo se utilizaron sistemas micelares basados en el biosurfactante taurocolato de sodio (Tch), una sal biliar que tiene una alta densidad de carga debido a la presencia de un grupo sulfónico en su estructura.

En el proceso se utilizó como iniciador de polimerización el H_2O_2 , obteniéndose coloides electroactivos de PPy mediante una metodología amigable con el medio ambiente. También se estudió el efecto de la adición combinada de Tch con un tensoactivo no iónico, el Tween 20. Las reacciones de polimerización se llevaron a cabo a diferentes concentraciones de los tensoactivos. Los experimentos realizados indicaron que la metodología previene la contaminación y pueden favorecer el uso de los materiales resultantes en aplicaciones médicas. En esta síntesis, la nucleación y el crecimiento polimérico ocurren predominantemente dentro de las cavidades hidrófobas proporcionadas por el Tch, lo cual promueve la formación de nanopartículas de tamaños alrededor de 100 nm con alta estabilidad coloidal y la participación del biosurfactante como dopante del polímero conductor [39].

Al igual que el PPy, la polidopamina (PDA) ha destacado en el ámbito biomédico debido a su biocompatibilidad, degradabilidad, baja toxicidad, facilidad de funcionalización y síntesis. La PDA se ha aplicado en el campo biomédico en sistemas de administración controlada de fármacos, bio-imagenología e ingeniería de tejidos. Además de su gran capacidad para el cargado de fármacos, la PDA es eficaz para liberar fármacos por estimulación interna o por un estímulo externo normalmente dado por radiación NIR, lo que reduce los efectos tóxicos de los fármacos quimioterapéuticos. Como agente fototérmico, la PDA exhibe un 40% de eficiencia de conversión de luz a calor, produciendo suficiente calor para la eliminación de células cancerosas cuando se irradia con luz NIR de 808 nm. En comparación con otros materiales fototérmicos, incluidos los nanomateriales a base de cobre y las nanopartículas de oro, el efecto de conversión fototérmica del PDA es mayor y además, exhibe una mayor biocompatibilidad debido a que presenta una estructura similar a la melanina, un biopolímero que se encuentra naturalmente distribuido en nuestro organismo [37-39].

Aplicaciones de sistemas fototérmicos

Unos de los sistemas fototérmicos más populares son aquellos enfocados en la liberación controlada de fármacos, en los cuales se emplean materiales termosensibles que después de ser expuestos a luz NIR, generan calor (Figura 10). Este aumento local de la temperatura favorece la liberación del fármaco, ya sea por el mecanismo de cambio de fase o por la alteración de la estructura de los portadores del fármaco [34].

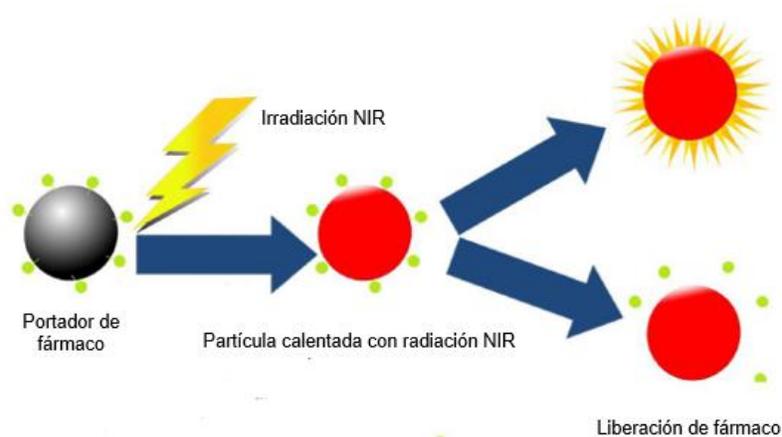


Figura 10. Sistema de liberación de fármacos basado en el efecto fototérmico. [34]

En una publicación reciente, Dong et al. utilizaron MWCNT funcionalizados con conjugado de transactivador de transcripción (TAT)-quitosano (TC) para mejorar la citocompatibilidad. Además, cargaron doxorubicina (DOX) para evaluar el sistema preparado en la liberación del fármaco activado por radiación NIR junto con la terapia fototérmica. Se observó una liberación máxima de DOX, aunque el recubrimiento de TC disminuyó la velocidad de liberación, se mejoró la internalización celular en comparación con los sistemas sin TC. Por otro lado, Qu et al. [43] reportaron un hidrogel compuesto por PECA/COS-GMA/NIPAm/AAm (PCNA) termosensible cargado con DOX y nanovarillas de oro (DOX-PCNA-GNR) para inhibir la recaída postoperatoria del cáncer de mama, el cual se muestra con

un diagrama en la Figura 9. Después de la irradiación NIR, se encontró que la constricción del hidrogel es la responsable de la liberación del fármaco. En los estudios *in vivo* en ratones portadores de tumores ortotópicos de células 4T1, hubo una supresión significativa en la tasa de recurrencia, y se encontró que el hidrogel era biodegradable y biocompatible al momento de implantar por vía subcutánea.

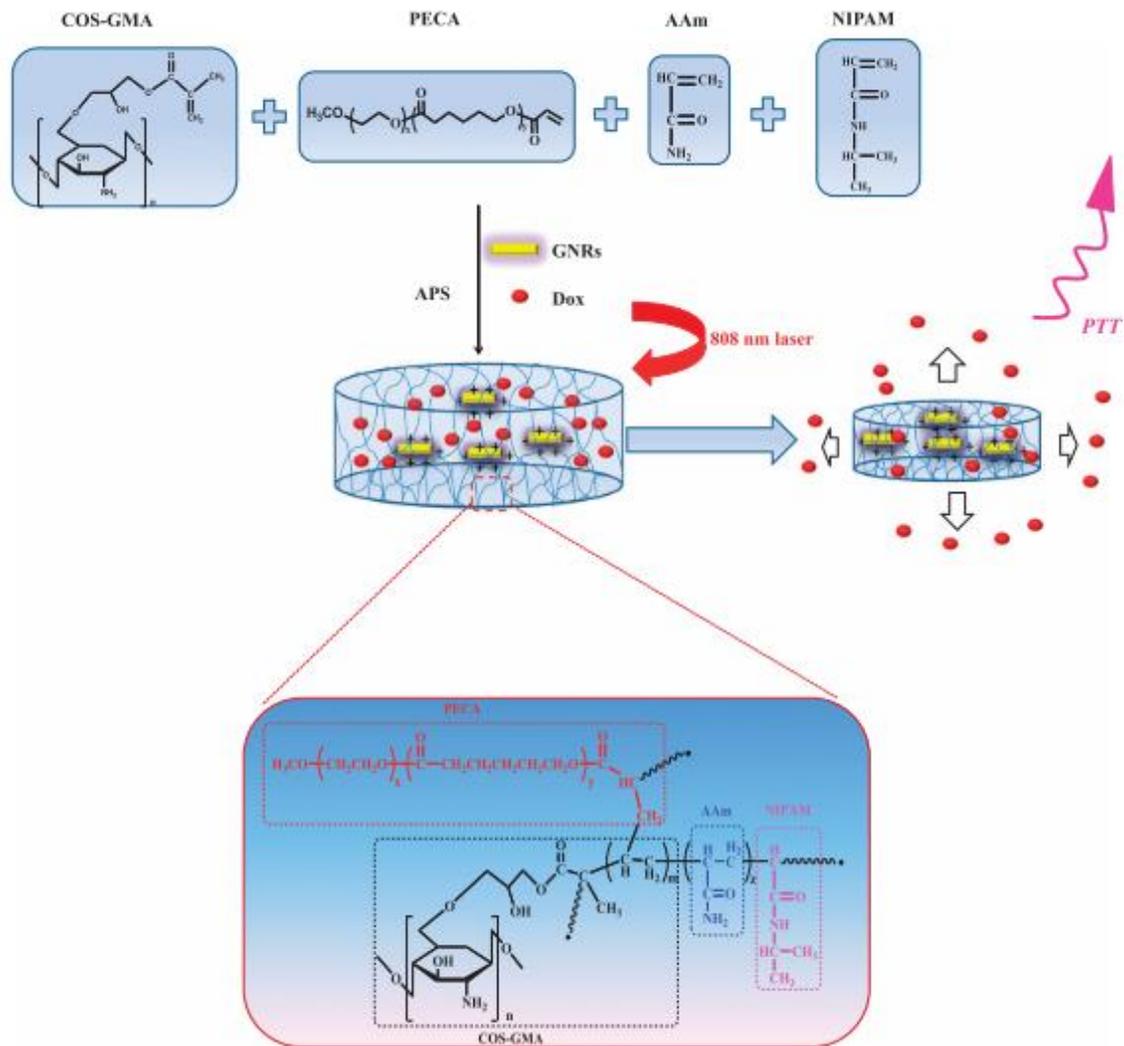


Figura 11. Esquema que ilustra que la estructura cúbica reticulada fue más densa con tamaños de poro más pequeños y una mayor liberación de DOX después de una excitación láser de 808 nm.[43]

Si bien la administración de fármacos se aplica a menudo para mejorar el efecto local de destrucción de tumores por medio de terapia fototérmica, también se puede utilizar para administrar agentes inmunológicos al microambiente local del tumor y de esta manera, estimular una reacción inmune anticancerosa sistemática y a largo plazo. Este tratamiento inmunológico requiere tres componentes principales: liberación local, reclutamiento de celular inmunitarias y estimulación inmunológica. El PTT es eficaz tanto para destruir las células tumorales para liberar antígenos en el microambiente local como para inducir una respuesta inflamatoria que atraiga células inmunes en la región, por lo que la terapia fototérmica es una herramienta apta para combinar con la inmunoterapia. Como muchos de los antígenos tumorales son similares a los de las células sanas nativas del tejido del que se derivó el cáncer, es necesaria una mayor estimulación de las células inmunitarias antes de que se pueda lograr una respuesta eficaz al tratamiento. Esto se logra con mayor frecuencia con un fármaco inmuno-adyuvante. Cuando se suman los tres componentes, se puede estimular una respuesta sistémica contra el cáncer y se pueden tratar los cánceres metastásicos [44].

Se pueden seleccionar otros materiales para su uso como adyuvante inmunitario y como absorbente fototérmico, funcionando como agentes fotoimmunoterapéuticos. El ADN que contiene secuencias de CpG actúa como agonista de TLR9, estimulando la maduración de las APC, lo que ha llevado a desarrollar un hidrogel de GNR-DNA para fotoimmunoterapia de células cancerosas. El ADN se puede cargar directamente en la superficie de GNR, el ensamblaje del hidrogel puede mediar a través de las interacciones del ADN. Bajo irradiación con láser NIR, la estructura del hidrogel comenzó a descomponerse y se liberaron las secuencias de ADN que contenían CpG. La eficacia de este material se demostró *in vivo* mediante el tratamiento de ratones portadores del modelo de tumor de linfoma EG7-OVA [44].

Por otro lado, Zha et al. [45] crearon un sistema para la terapia de ablación fototérmica a base de nanopartículas de PPy. Como resultado no se observó ningún cambio aparente en la viabilidad y densidad celular cuando las células se trataron

únicamente con láser o solamente con nanopartículas de PPy sin la irradiación del láser (Figura 12 a, 12 b y 12 c). Como se muestra en la Figura 12, las células HeLa tratadas con nanopartículas de PPy más el láser NIR experimentaron una muerte celular, lo que sugiere que las nanopartículas de PPy podrían mediar en la destrucción fototérmica de las células HeLa. Se observó que el área de muerte celular se expandió a medida que aumentaba el tiempo de irradiación de luz NIR (Figura 12 d, 12 e y 12 f). Se observaron pocas células muertas después de 3 minutos de exposición al láser NIR, lo que sugiere que el calor generado por las nanopartículas de PPy no fue suficiente para matar una gran cantidad de células. Al prolongar a 10 min, todas las células estaban muertas en la zona de exposición al láser. Además, la muerte celular se expandió más allá de la zona de exposición al láser, lo que indica la propagación del calor fuera del área de irradiación del láser.

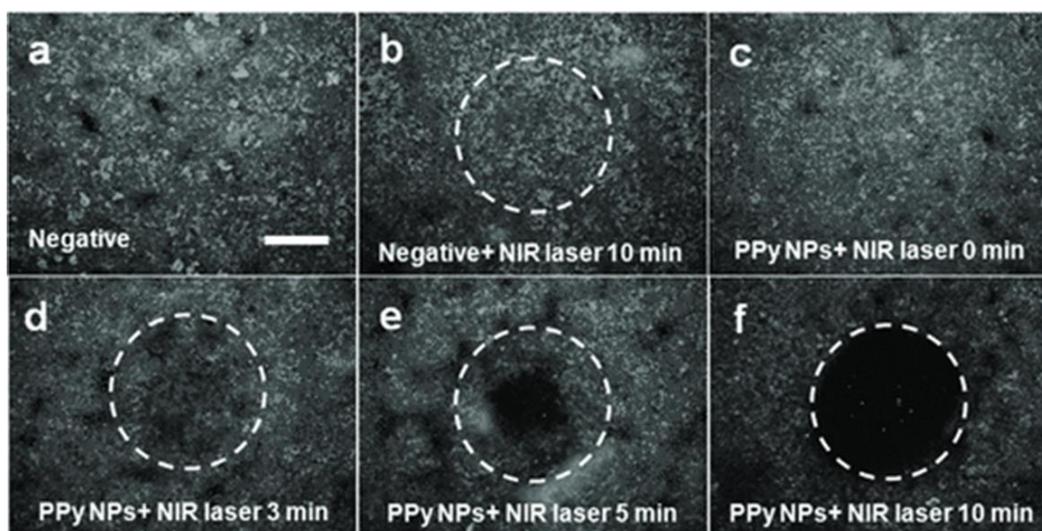


Figura 12. Destrucción fototérmica de células HeLa con o sin tratamientos con PPy NP y láser NIR (808 nm, 6 W/cm²) (a, b, c, d, e y f). El círculo blanco indica el punto del láser. [45]

Un material que se ha utilizado en conjunto con PPy es la zirconia (ZrO₂), aunque es un material biocompatible, rara vez se ha informado sobre el ajuste de la estructura y la aplicación de zirconia hueca como portador de fármacos. Recientemente se han reportado nanoesferas huecas uniformes de ZrO₂ (210 ± 22

nm) con un espesor de capa de 24 ± 4 nm como nanoportadores [46]. Debido a la fuerte capacidad de atenuación de rayos X del Zr, las nanoesferas huecas de ZrO_2 tienen una funcionalidad inherente para imagenología por tomografía computarizada (TC) de rayos X. Nanopartículas de PPy y el fármaco anticancerígeno DOX se encapsularon en la cavidad hueca. Debido a la estructura porosa, la cantidad de carga de DOX alcanzó el 30,7% (Figura 13) [46].

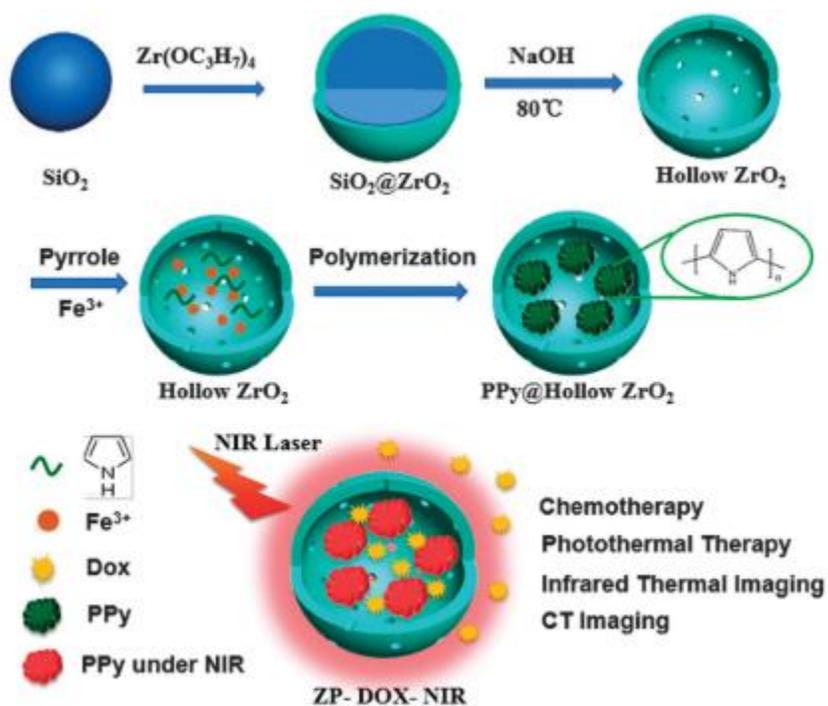


Figura 13. Representación del sistema formado por nanoesferas huecas de ZrO_2 , PPy y DOX, para quimioterapia, terapia fototérmica e imagenología por efecto térmico del IR y tomografía computarizada. [46]

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Materiales

Se usaron los siguientes reactivos y materiales: clorhidrato de dopamina ($C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$) al 98% (Sigma Aldrich), etanol (CH_3CH_2OH) (Sigma Aldrich), pirrol (C_4H_5N) al 98% (Sigma Aldrich) destilado al vacío en atmósfera de nitrógeno y almacenado en oscuridad a $0^\circ C$, peróxido de hidrogeno (H_2O_2) al 50% (Sigma Aldrich), taurocolato de sodio ($C_{26}H_{44}NNaO_7S \cdot xH_2O$) al $\geq 97\%$ (Sigma Aldrich), nanotubos de carbono de pared múltiple $\geq 98\%$ a base de carbono O.D. \times I.D. \times L $10\text{ nm} \pm 1\text{ nm} \times 4.5\text{ nm} \pm 0.5\text{ nm} \times 3\sim 6\text{ }\mu\text{m}$ (Sigma Aldrich), ácido acrílico ($C_3H_4O_2$) al 99% (Sigma Aldrich), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina ($((CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2)$) al 99% (Sigma Aldrich), persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) al $\geq 99\%$ (Sigma Aldrich), N,N'-metilenbis(acrilamida) ($((CH_2CHCONH)_2CH_2)$) al 99% (Sigma Aldrich), ácido sulfúrico (H_2SO_4) al 95-97% (EMSURE), ácido nítrico (HNO_3) al 70.29% (Faga-Lab) y N-isopropilacrilamida ($C_6H_{11}NO$) al 97% (Alfa Aesar), membranas de diálisis (capacidad de purificación M.W. > 6, 000 Daltons).

Para preparar la solución tampón 100 mM a pH 3, se utilizó citrato de sodio monobásico ($NaH_2(C_3H_5O(COO)_3)$) al $\geq 99\%$ (Sigma Aldrich) y ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) al $\geq 99.5\%$ (Sigma Aldrich). En la solución tampón 0.01 M a pH 8.5, se utilizó Trizma® base ($NH_2C(CH_2OH)_3$) al $\geq 99.9\%$ (Sigma Aldrich).

Síntesis de Polidopamina

En la síntesis de nanopartículas de PDA se partió de una concentración de dopamina de 1 mmol/L en 60 mL de agua/EtOH con una relación 5:1. Para iniciar el proceso de autopolimerización de la dopamina, se basificó el medio a pH 8.5, utilizando el buffer tris. La solución se agitó a 500 rpm manteniendo una temperatura de $60^\circ C$. El producto se purificó mediante diálisis con membranas de 6 kDa con cambios con agua miliQ cada 6 h, para eliminar las moléculas de monómero que no reaccionaron. Finalmente, el producto se secó mediante liofilización (Figura 14).

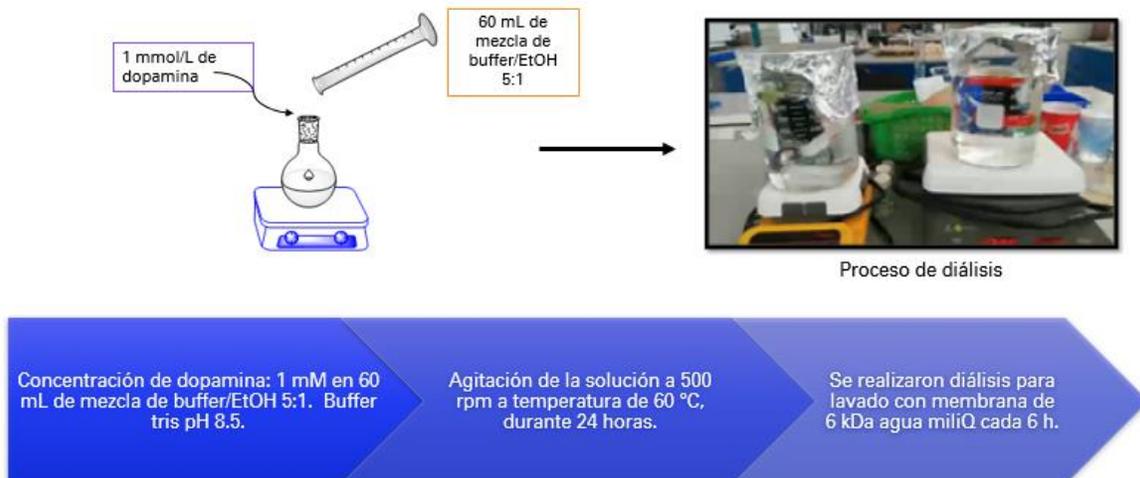


Figura 14. Diagrama general de síntesis de nanopartículas de PDA.

Síntesis de Polipirrol

La síntesis de coloides de PPy se realizó mediante la técnica de emulsión usando Tch como biosurfactante, según lo reportado por Grijalva et al. [39]. Se preparó una solución de Tch 10.5 mM en 26 mL de tampón citrato (100 mM, pH 3) y se mantuvo en agitación constante durante 1 h, posteriormente se agregó pirrol (800 mM) manteniéndose en agitación constante por 2 h. La reacción de polimerización inició con la adición de peróxido de hidrógeno (800 mM). Transcurridas 24 h de reacción, se purificó el producto mediante centrifugación, realizando tres lavados con agua miliQ cada uno de 1 h a 12,500 rpm (Figura 15).

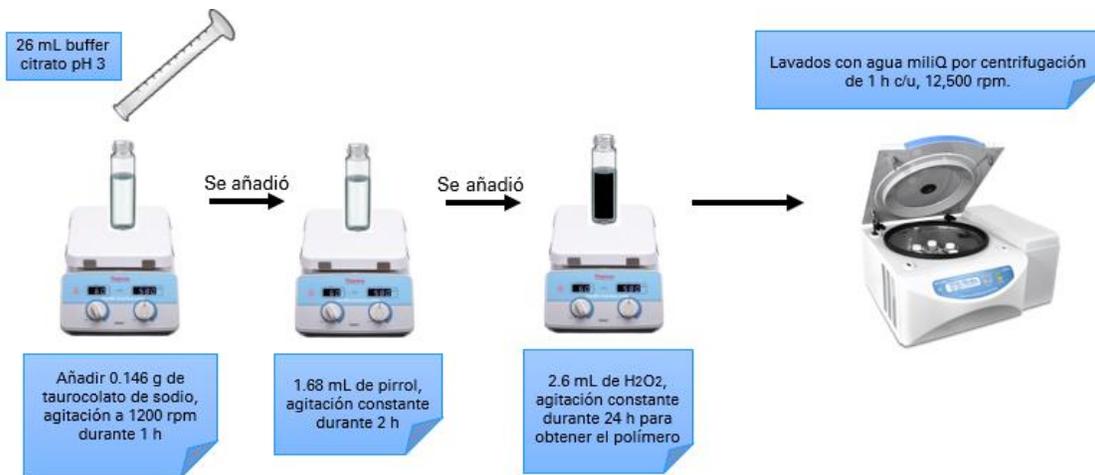


Figura 15. Síntesis de nanopartículas de PPy.

Funcionalización de nanotubos de carbono de pared múltiple

La funcionalización de los MWCNT se llevó a cabo mediante tratamiento de ácidos concentrados, según lo reportado por Chou et al. [47] Se pesaron 10 mg de los MWCNT prístinos y se le adicionaron 10 mL de la mezcla de HNO₃ y H₂SO₄ en una relación en volumen 1:3. La mezcla se mantuvo en agitación constante a una temperatura de 80°C durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se sometió a reflujo a temperatura ambiente por 4 h. Finalmente, el producto se purificó mediante diálisis con agua miliQ, usando membranas de 6 kDa, hasta obtener un pH de 7 (Figura 16).

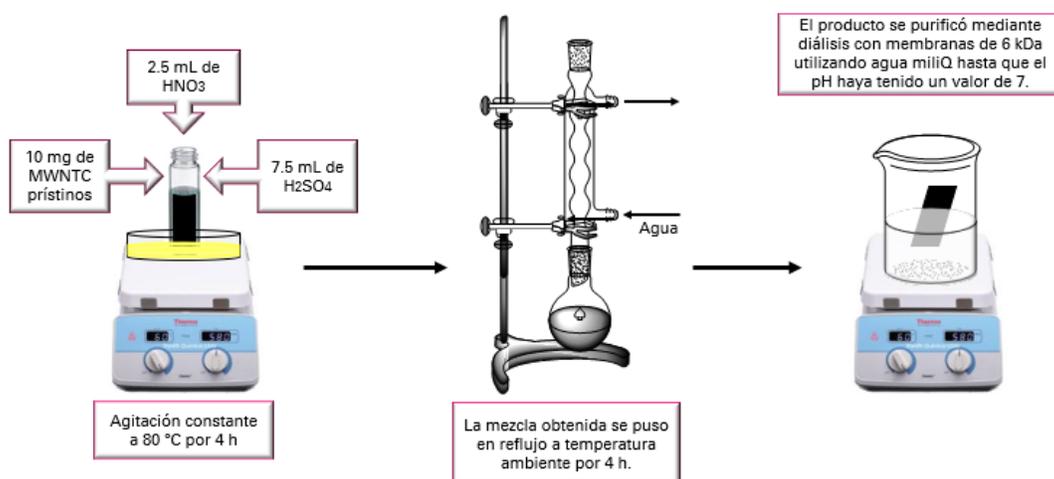


Figura 16. Diagrama de funcionalización de nanotubos de carbono de pared múltiple.

Síntesis de hidrogeles P(NIPAM-co-AA)

Las cantidades de los co-monómeros que se utilizaron fueron 0.9 g de N-isopropilacrilamida (NIPAM) y 0.0994 g de ácido acrílico (AA), y como monómero reticulante se utilizaron 0.0539 g de N,N-metilenbisacrilamida (NMBA). Los monómeros precursores se disolvieron en agua miliQ para completar un volumen de 10 mL en un matraz tres bocas, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, agitando durante 30 min. La solución del iniciador se preparó mezclando 0.4 g de KPS en 10 mL de agua miliQ. La reacción de polimerización/reticulación procedió al adicionar 5 mL de la solución del iniciador a la solución monomérica, manteniendo la agitación constante en atmósfera inerte. Transcurridos 15 min, 0.5 mL de la mezcla se vertió en un vial y se le adicionaron 10 μ L del catalizador (TEMED), con agitación magnética constante y bajo baño de hielo durante 15 s. Por último, la mezcla obtenida se vertió en un molde cilíndrico de 0.5 mm de diámetro para su gelificación. Una vez formados los hidrogeles, se sometieron a un proceso de lavado durante 24 h con agua desionizada para eliminar los monómeros que no reaccionaron y se secaron por liofilización. La Tabla 1 resume las cantidades usadas de los monómeros en la preparación del hidrogel de P(NIPAM-co-AA).

Preparación de hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) nanocompuestos

Se prepararon hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAM-co-AA) y nanoestructuras de PDA, PPy y CNT funcionalizados (CNT_{func}), cada uno de estos con 5 diferentes concentraciones de las nanoestructuras.

Las cantidades pesadas de las nanoestructuras se adicionaron a 0.5 mL de la mezcla precursora del hidrogel de P(NIPAM-co-AA) en un molde cilíndrico, seguida de la adición de 10 μ L de TEMED, manteniendo agitación magnética constante y bajo un baño de hielo durante 15 s. Los hidrogeles se purificaron mediante lavados de agua miliQ por 24 h, con cambios de agua cada 6 h. Finalmente, los hidrogeles se secaron mediante liofilización. La Tabla 2 resume las concentraciones de las nanoestructuras usadas en la preparación de los hidrogeles. Los códigos que se utilizarán a lo largo del trabajo de los hidrogeles nanoestructurados son: P(NIPAM-co-AA)/PPy, P(NIPAM-co-AA)/PDA y P(NIPAM-co-AA)/CNT.

Tabla 1. Cantidades de precursores utilizadas en la preparación del hidrogel de P(NIPAM-co-AA) (Volumen total 0.5 mL).

Hidrogel	NIPAM (g)	AA (g)	NMBA (g)
<i>P(NIPAM-co-AA)</i>	0.9	0.0994	0.0539

Tabla 2. Concentración de nanoestructuras fototérmicas en mezcla precursora de P(NIPAM-co-AA).

Mezcla precursora (mL)	Nanoestructuras (mg/mL)
0.5 mL	0.20
0.5 mL	0.33
0.5 mL	0.66
0.5 mL	1.2
0.5 mL	1.8

Caracterización de los hidrogeles

La espectroscopía de infrarrojo (FTIR) de los hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) con y sin nanopartículas se llevó a cabo en un equipo Perkin Elmer modelo Frontier con el accesorio de reflexión total atenuada (ATR). Los espectros se registraron en el intervalo de 4000 a 500 cm^{-1} , usando la técnica de pastilla de KBr, con una resolución de 4 cm^{-1} sobre 16 escaneos, en el modo de transmitancia.

La morfología de los hidrogeles se analizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) en un equipo JEOL 5410V. Se cortaron secciones transversales y longitudinales de los hidrogeles sintetizados, después fueron congelados y secados mediante liofilización. Las muestras se colocaron sobre una cinta de carbono y fueron recubiertas con una película de oro antes de ser examinadas.

Estudios del efecto fototérmico

Efecto Fototérmico de nanopartículas

Se prepararon suspensiones a diferentes concentraciones (8.88 $\mu\text{g/mL}$, 13.33 $\mu\text{g/mL}$, 17.77 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$ y 22.2 $\mu\text{g/mL}$) de las nanoestructuras de PDA, PPy y CNT_{func} en un volumen total de 3 mL de buffer PBS con pH 7.4. Las muestras fueron colocadas en celdas de cuarzo de fluorescencia y se irradiaron durante 10 min utilizando un láser de Opto Engine LLC a una longitud de onda de 808 nm y una potencia de 1 o 2 W/cm^2 . La temperatura se monitoreó cada 1 min utilizando la cámara FLIR E53 24° y los datos se obtuvieron con la ayuda del software FLIR Tools. Los estudios se realizaron por triplicado (Figura 17).



Figura 17. Sistema utilizado para mediciones de efecto fototérmico.

Efecto fototérmico de hidrogeles nanocompuestos

Los hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) nanocompuestos especificados en las Tabla 2, en estado hidratado (después de los lavados) fueron colocados dentro de celdas de cuarzo de fluorescencia y fueron irradiados durante 10 min utilizando el láser de Opto Engine LLC a una longitud de onda de 808 nm y una potencia de 1 o 2 W/cm². La temperatura se monitoreó cada 1 min utilizando la cámara FLIR E53 24° y los datos se obtuvieron con la ayuda del software FLIR Tools. Los estudios se realizaron por triplicado. Adicionalmente, se realizó un estudio similar en hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) como prueba de control.

Prueba de reversibilidad

Se llevaron a cabo estudios de reversibilidad del efecto fototérmico en muestras de las nanoestructuras en suspensión, aplicando 5 ciclos de irradiación (1 o 2 W/cm²) y apagado de la radiación. El tiempo de irradiación fue de 10 min y se dejaron enfriar las muestras durante 20 min para que alcanzaran la temperatura ambiente. Se tomó la temperatura al inicio y al final de cada ciclo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la síntesis de nanopartículas de PDA y coloides de PPy, se obtuvo una suspensión de las nanoestructuras de color negro, de apariencia similar a la obtenida en el proceso de funcionalización de los MWCNT. Después de pasar por el proceso de liofilización los tres materiales secos se mostraron como un polvo negro muy similar uno del otro.

Síntesis de hidrogeles P(NIPAM-co-AA)

Se obtuvieron satisfactoriamente hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) y los hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) que contenían los agentes fototérmicos, ambos tipos de hidrogeles mostraron una consistencia blanda y translúcida, a excepción del hidrogel con CNT_{func}, el cual presentó una coloración oscura.

Los hidrogeles adquirieron la forma cilíndrica del molde en que se llevó a cabo el proceso de gelación con un diámetro de 0.5 cm y 2 cm de altura. Con los lavados realizados con agua miliQ, se hincharon hasta alcanzar un diámetro de 1 cm y 3 cm de altura, adecuado para utilizarse en la celda de cuarzo durante el estudio de efecto fototérmico (Figura 18).

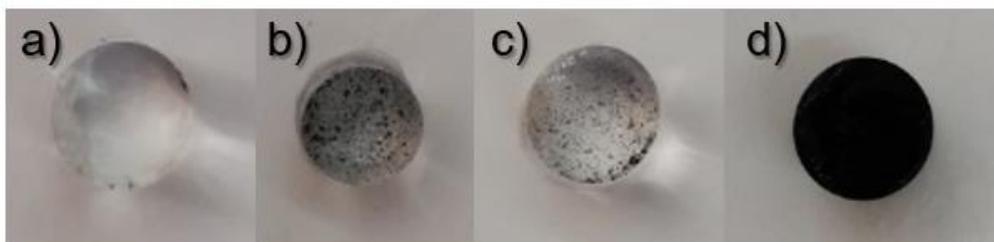


Figura 18. Hidrogeles después de lavados con agua miliQ. a) P(NIPAM-co-AA), b) P(NIPAM-co-AA)/PPy, c) P(NIPAM-co-AA)/PDA y d) P(NIPAM-co-AA)/CNT_{func}.

Análisis por FTIR

La Figura 19 muestra los espectros ATR-FTIR de las nanoestructuras de PDA, PPy y CNT_{func.}

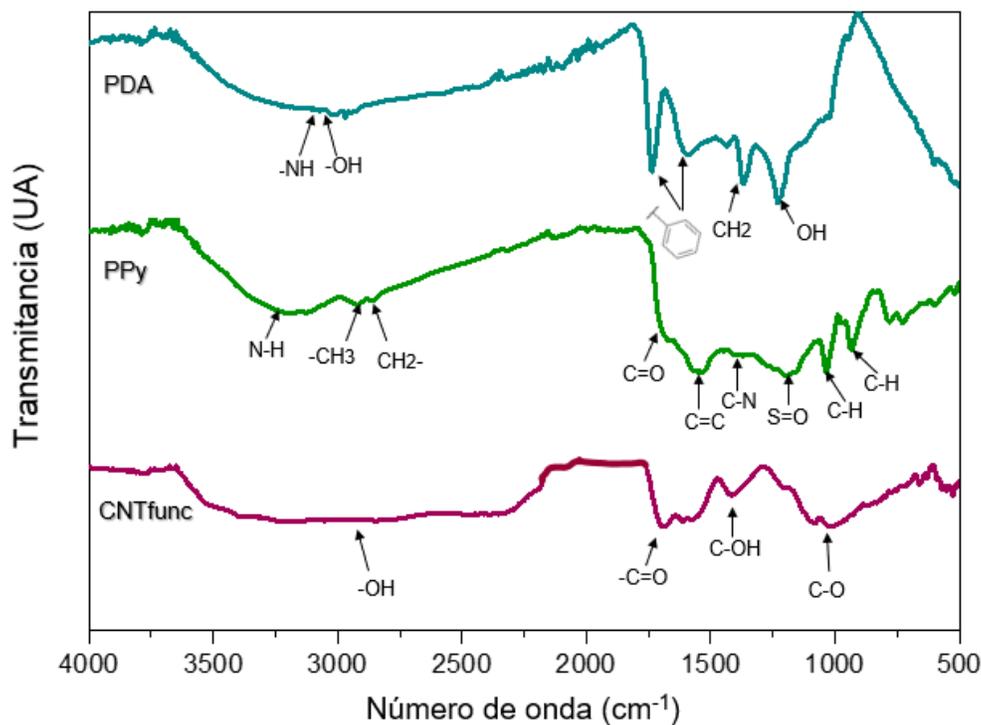


Figura 19. FTIR de agentes fototérmicos, a) PDA, b) PPy y c) CNT_{func.}

El espectro FTIR de las nanopartículas de PDA revela la presencia de una banda ancha que se extiende desde los 3700 a 2800 cm⁻¹ que se asocia con el traslape de las señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento del grupo hidroxilo y amina de las unidades de dihidroxindol de la PDA. Los picos a 1634 cm⁻¹ y 1550 cm⁻¹ son atribuidos a absorciones de los grupos fenilo. Los picos a 1221 cm⁻¹ y 1365 cm⁻¹ se asignan a vibración de flexión de las unidades CH₂ y OH de los grupos catecol, respectivamente [48].

En el espectro FTIR del PPy se observa una banda ancha en el intervalo de 3600-3000 cm⁻¹ que se debe al estiramiento simétrico N-H. Las señales que se observan alrededor de 2920 cm⁻¹ y 2867 cm⁻¹ se deben al modo de vibración de

estiramiento C–H de los grupos metilo y metileno, respectivamente. Por otro lado, el estiramiento de C=C se puede observar en 1575 cm^{-1} , mientras que la vibración de C–N aparece en 1430 cm^{-1} . La banda de vibración C–H de deformación en el plano se encuentra en 1048 cm^{-1} , mientras que la de vibración C–H de deformación fuera del plano se encuentra en 932 cm^{-1} [39].

El espectro FTIR de los CNT_{func} mostró la presencia del grupo O–H con una banda amplia correspondiente a su vibración de estiramiento alrededor de 3000 cm^{-1} y la señal del enlace C–OH del carboxilo se observó a 1404 cm^{-1} . También se observan las señales de vibración de estiramiento C=O y C–O del grupo carboxílico a 1580 y 1060 cm^{-1} , respectivamente [49]. La presencia de las señales de grupos oxigenados demostró que el proceso de funcionalización de los CNT se llevó a cabo exitosamente.

Los espectros ATR-FTIR para los hidrogeles de P(NIPAM-co-AA), P(NIPAM-co-AA)/PDA, P(NIPAM-co-AA)/PPy y P(NIPAM-co-AA)/CNT_{func} se muestran en la Figura 20. Se incluyen los espectros de las nanoestructuras ya discutidos con fines comparativos.

El espectro del hidrogel P(NIPAM-co-AA) muestra un pico a 3285 cm^{-1} que se asignó al estiramiento N–H de las unidades de la NIPAM. [5], [6] Las señales a 2970 y 2926 cm^{-1} se relacionan a las vibraciones C–H de los grupos metilos, metilenos y metinos. La presencia de las unidades de AA en la cadena polimérica se confirma por la señal a 1724 cm^{-1} atribuida al estiramiento C=O del grupo carboxilo (-COOH). [4][5] La banda intensa a 1634 cm^{-1} se asocia con la banda amida I (estiramiento de -C=O) de las unidades de la NIPAM. El pico alrededor de 1528 cm^{-1} se identifica con la banda amida II atribuida a la vibración de flexión de los enlaces N–H. El pico a 1454 cm^{-1} se asocia con la vibración de flexión de los grupos (-CH) y (-CH₃). El doblete a 1384 cm^{-1} y 1368 cm^{-1} se relaciona con vibraciones de grupos isopropilo (-CH(CH₃)₂).

En los espectros de los hidrogeles nanocompuestos predominan las bandas características de la matriz polimérica, esto puede deberse a la baja concentración de las nanoestructuras (1.2 mg/mL) y el traslape de las señales de los materiales

presentes en cada hidrogel. Las principales diferencias entre el espectro del hidrogel de solo PNIPAM-co-AA y los espectros de los hidrogeles nanocompuestos se distingue en la región de 1200 a 1000 cm^{-1} . Se observa un corrimiento y ensanchamiento de la banda que se ubica a 1160 cm^{-1} para el hidrogel de PNIPAM-co-AA, a 1134 cm^{-1} , 1109 cm^{-1} y 1103 cm^{-1} para las muestras de P(NIPAM-co-AA)/PDA, P(NIPAM-co-AA)/PPy y P(NIPAM-co-AA)/CNT_{func}, respectivamente. Esta diferencia espectral puede asociarse a la contribución de las señales correspondientes a las nanoestructuras en cada tipo de hidrogel.

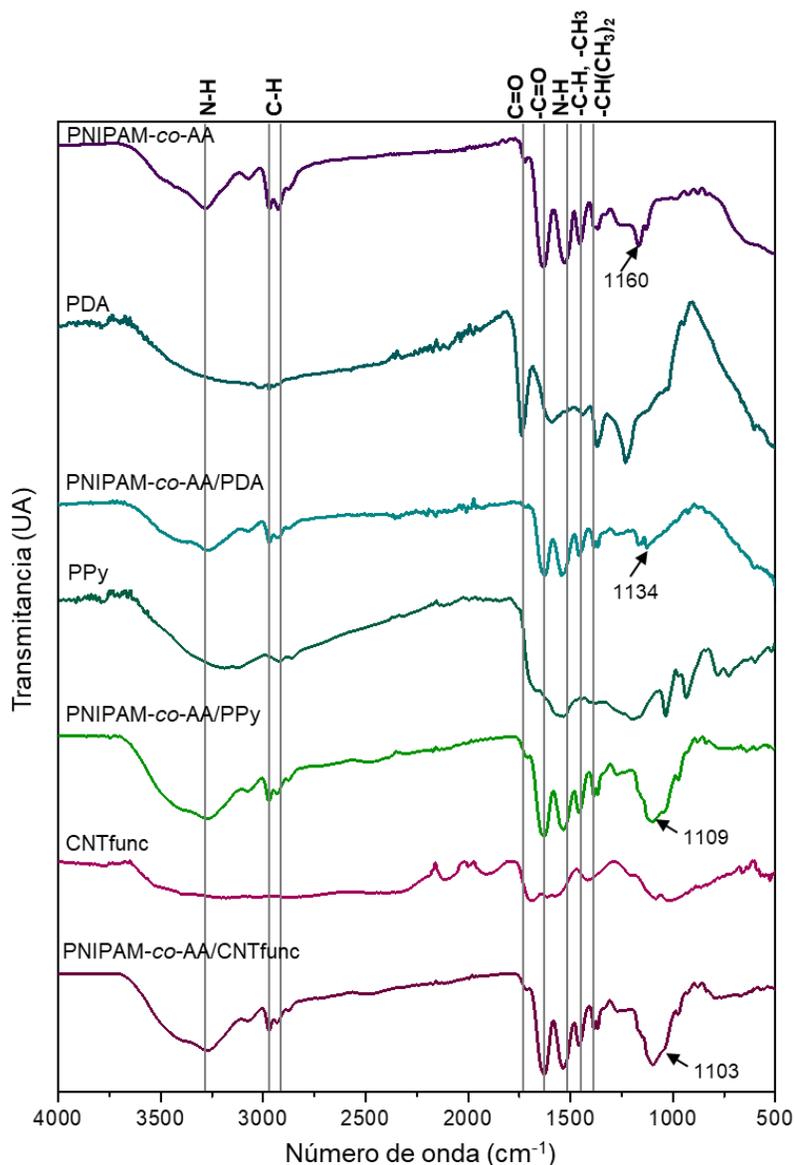


Figura 20. Espectros ATR-FTIR de a) PNIPAM-co-AA, b) PDA, c) PNIPAM-co-AA/PDA, d) PPy, e) PNIPAM-co-AA/PPy, f) CNT_{func} y g) PNIPAM-co-AA/CNT_{func}.

Análisis SEM

En la Figura 21 se muestran las micrográficas obtenidas por SEM de los hidrogeles P(NIPAM-co-AA), PNIPAM-co-AA/CNT_{func} y PNIPAM-co-AA/PPy. Se observa una estructura porosa en todos los casos debido a la formación de la matriz reticulada de P(NIPAM-co-AA). También se puede observar que al introducir los

materiales fototérmicos a la matriz no hay ningún cambio en esta y su estructura porosa se repite en cada uno de los hidrogeles. No se aprecian diferencias significativas de tamaño de poro ni morfología entre las diferentes muestras de hidrogeles.

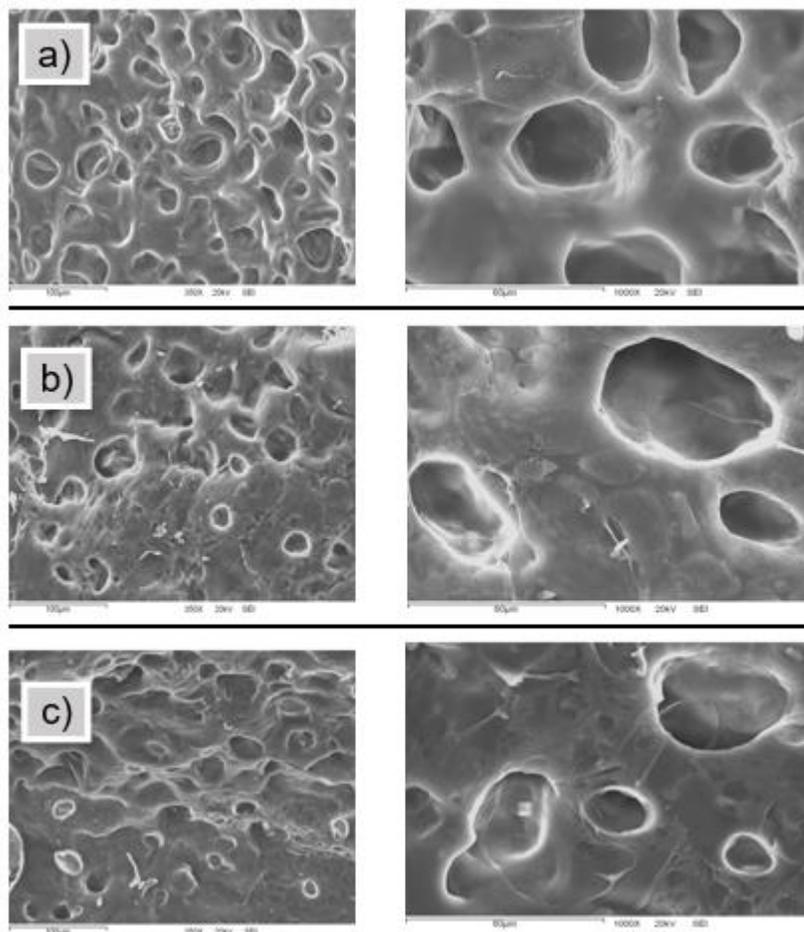


Figura 21. Micrografías SEM de hidrogel sin nanoestructuras y con nanoestructuras a una concentración de 1.2 mg/mL, a) P(NIPAM-co-AA), b) P(NIPAM-co-AA)/ CNT_{func} y d) PNIPAM-co-AA/PPy.

Efecto fototérmico en suspensiones

La Figura 22 muestra los resultados obtenidos en los estudios del efecto fototérmico en suspensiones de PDA a distintas concentraciones y potencia del láser. Se observa que para ambas potencias del láser (1 o 2 W/cm²), la temperatura de la suspensión aumenta con el tiempo de irradiación y con la concentración de las nanopartículas; por ejemplo, con una potencia de 1 W/cm², la suspensión de PDA de concentración más baja alcanzó 33°C aproximadamente, mientras que la más alta llega a los 43°C. Este comportamiento confirmó la capacidad fototérmica de las nanopartículas de PDA sintetizadas. Adicionalmente se encontró que el efecto fototérmico fue sensible a la potencia del láser, encontrando un efecto más intenso al aumentar la potencia del láser de 1 a 2 W/cm².

Resultados similares fueron reportados por Liu et al. [50]. Estos autores sintetizaron nanopartículas de PDA para explorar su eficiencia de conversión fototérmica y utilizarlas como agente terapéutico *in vivo* en la terapia contra el cáncer, realizando estudios en suspensiones de PDA a diferentes concentraciones en agua con irradiación a 808 nm durante 500 s. Se encontró que a medida que aumenta el tiempo de la irradiación, la temperatura de la suspensión aumenta y el aumento de temperatura fue mayor con concentraciones más altas de PDA.

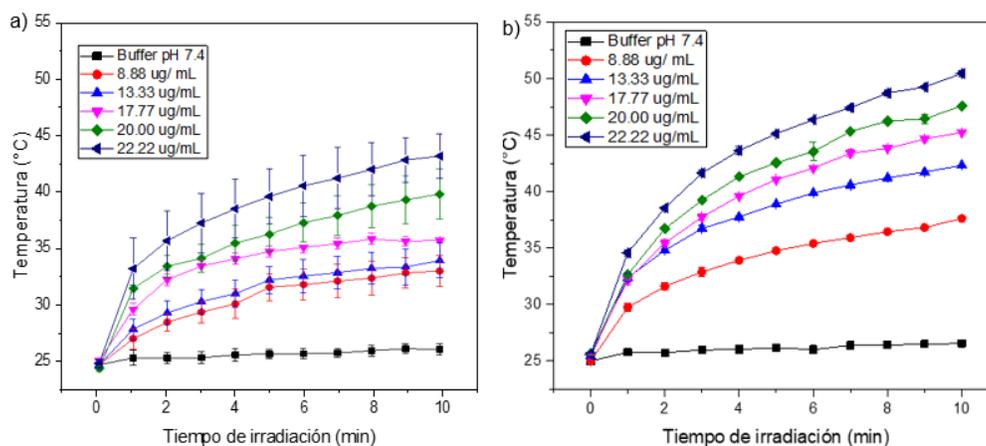


Figura 22. Efecto fototérmico de suspensiones de PDA en buffer pH 7.4, láser 808 nm y potencias de a) 1 W/cm² y b) 2 W/cm².

La Figura 23 presenta la respuesta térmica a la irradiación del láser de las suspensiones con nanopartículas de PPy. Al igual que con las suspensiones de PDA, se observa que conforme se aumenta la concentración de nanopartículas, la temperatura aumenta para ambas potencias utilizadas, llegando la mayor concentración a los 37.5°C al usar una potencia de 1 W/cm². Análogamente, el incremento en la potencia del láser produjo un aumento en la intensidad de la respuesta fototérmica del PPy.

En un estudio similar por Chen et al.[51] se examinó el aumento de temperatura de 1 mL de soluciones acuosas de PPy de diferentes concentraciones, durante la irradiación por 10 min con láser de 808 nm a una densidad de potencia de 1 W/cm². La suspensión más concentrada, la cual contenía 20 ppm de PPy tuvo un aumento de hasta 47°C, mientras que el agua pura tuvo un cambio de temperatura insignificante alrededor de los 21°C.

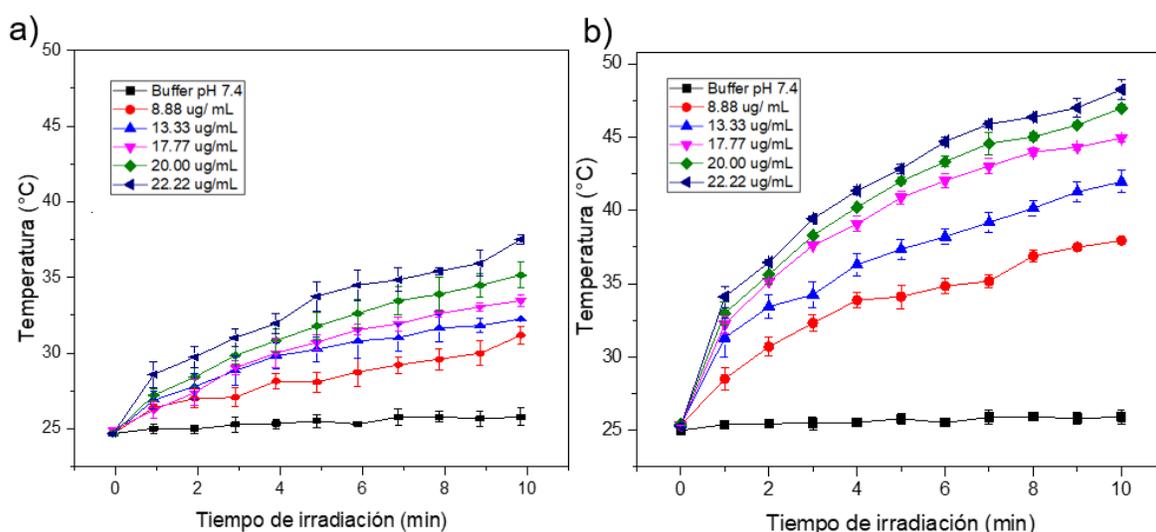


Figura 23. Efecto fototérmico de suspensiones de PPy en buffer pH 7.4, láser 808 nm y potencias de a) 1 W/cm² y b) 2 W/cm²

Los resultados de la evaluación del efecto fototérmico de CNT_{func} en suspensión, se muestran en la Figura 24. Se observó un aumento significativo en la temperatura de cada una de las suspensiones con la irradiación tal como se observó

para las suspensiones de PDA y PPy; en la concentración más baja la temperatura aumentó hasta los 31°C con una potencia de 1 W/cm², mientras en la concentración más alta se incrementó aproximadamente hasta 41°C. El aumento de la potencia a 2 W/cm² tuvo un efecto más pronunciado en el incremento de temperatura, tal como en los casos de las nanopartículas de PDA y PPy.

Yoo et al. [52] realizaron pruebas similares utilizando diferentes concentraciones de CNT. Estos autores observaron que a una concentración de 50 µg/mL de CNT, la temperatura alcanzó valores por encima de los 65°C. La suspensión de CNT de 25 µg/mL se irradió con potencias de 0.5, 1 y 2 W/cm², elevando la temperatura hasta 30, 41 y 62°C, respectivamente.

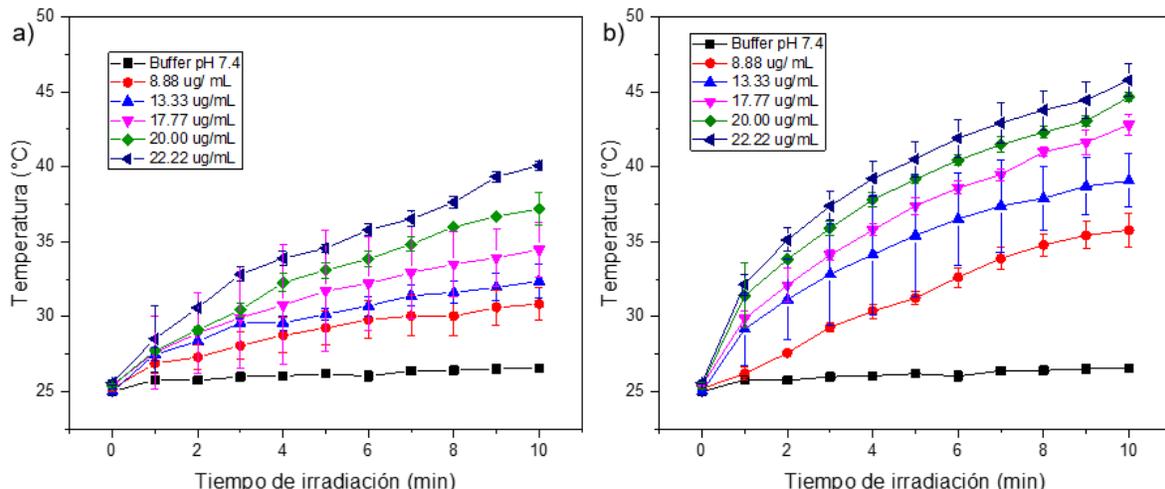


Figura 24. Efecto fototérmico de suspensiones de CNT_{func} en buffer pH 7.4, láser 808 nm y potencias de a) 1 W/cm² y b) 2 W/cm².

En la literatura se han reportado estudios del efecto fototérmico de nanopartículas de similar naturaleza a las presentadas en este trabajo. Sin embargo, la composición y características estructurales de las nanopartículas poliméricas depende de las condiciones de su síntesis, lo que determina su naturaleza electrónica y su comportamiento fototérmico. Además, los resultados reflejan que el comportamiento fototérmico es altamente sensible a las condiciones experimentales utilizadas para el estudio. Esto conduce a diferencias significativas entre los resultados reportados del efecto fototérmico para un mismo tipo de

material. En este trabajo se realizó el estudio fototérmico de las nanoestructuras de PDA, PPy y CNT_{func} en condiciones idénticas de estudio, lo que permite comparar con mayor rigor la capacidad fototérmica de estos materiales. La Tabla 3 resume los valores de temperatura alcanzados por las diferentes suspensiones, después de 10 min de irradiación.

Tabla 3. Temperaturas de suspensiones de PDA, PPy y CNT_{func} después de 10 min de irradiación con láser de 808 nm de potencia de 1 y 2 W/cm².

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)					
	1 W/cm ²			2 W/cm ²		
	PDA	PPy	CNT _{func}	PDA	PPy	CNT _{func}
8.88	32.5	31.8	31.6	36.4	37.5	35.6
13.33	33.8	32.5	32.5	41.8	42.5	38.4
17.77	35.2	33.6	35.7	44.7	45.4	42.6
20	39.5	35.8	37.6	46.8	46.3	44.3
22.22	43.3	37.5	41.8	50	48.7	47.7

A partir de los datos de la Tabla 3, se puede observar una respuesta favorable de cada uno de los sistemas estudiados, los cuales presentan pocos grados de diferencia uno del otro. Las temperaturas obtenidas son adecuadas para poder usarse en sistemas de liberación de fármacos o de terapia fototérmica, para obtener un sistema que pueda trabajar adecuadamente en este tipo de aplicaciones todo dependerá de cómo se maneje la concentración y potencia a utilizar.

Efecto fototérmico en hidrogeles nanocompuestos

La Figura 25 muestra el comportamiento fototérmico de hidrogeles de P(NIPAm-co-AA) con nanoestructuras de PDA, PPy y CNT_{func} al ser irradiadas con láser con una potencia 1 W/cm² durante un tiempo máximo de 10 min. En todos los casos se observa que, al aumentar la concentración del agente fototérmico, el incremento de la temperatura es más pronunciado, alcanzándose temperaturas de

47, 47 y 55°C en los hidrogeles de concentraciones más altas de PDA, PPy y CNT_{func}, respectivamente. Estos resultados demuestran que las nanoestructura conservaron su capacidad fototérmica después de ser incorporadas en la matriz del hidrogel. Considerando las características termosensibles del hidrogel, el aumento de temperatura generado por los agentes fototérmicos puede inducir un cambio de fase volumétrico de la matriz, efecto que puede ser utilizado en aplicaciones de liberación controlada de fármacos, sistemas actuadores, etc.

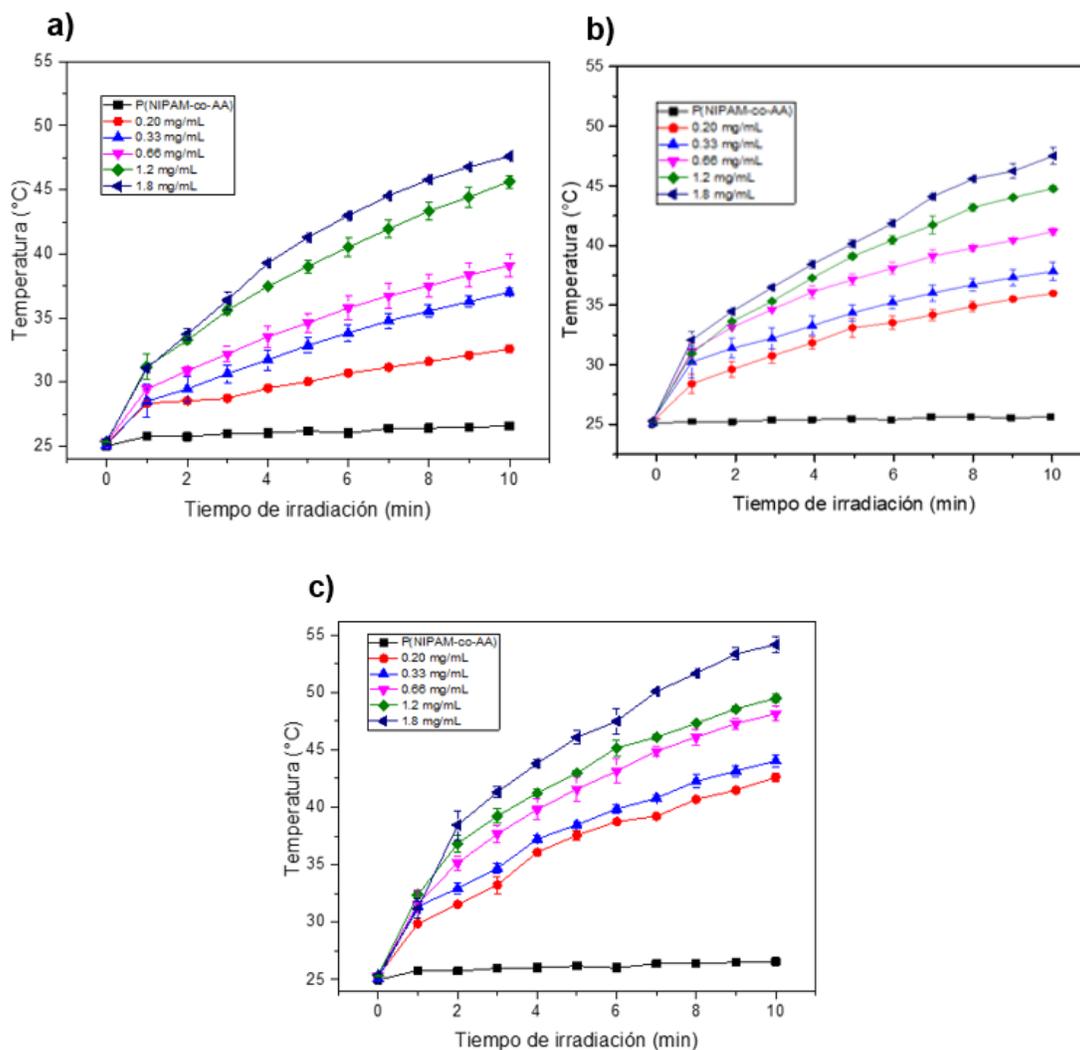


Figura 25. Efecto fototérmico de hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAm-co-AA) y los agentes fototérmicos: a) PDA, b) PPy y c) CNT_{func}, bajo irradiación con láser 808 nm y potencia de 1 W/cm².

La irradiación de los hidrogeles nanocompuestos con una potencia del láser de 2 W/cm^2 (Figura 26), produjo un incremento más significativo de la temperatura con respecto a la irradiación con menor potencia. Los hidrogeles P(NIPAm-co-AA)/PDA y P(NIPAm-co-AA)/PPy de mayor concentración del agente fototérmico alcanzaron ambas temperaturas máximas de 61°C aproximadamente. De manera interesante, los hidrogeles de P(NIPAm-co-AA)/CNT_{func} alcanzaron temperaturas máximas de 70°C , valor significativamente mayor que el alcanzado en los otros hidrogeles. Este resultado sugiere que la interacción del agente fototérmico con su entorno polimérico puede influir sobre la intensidad del efecto fototérmico del material compuesto.

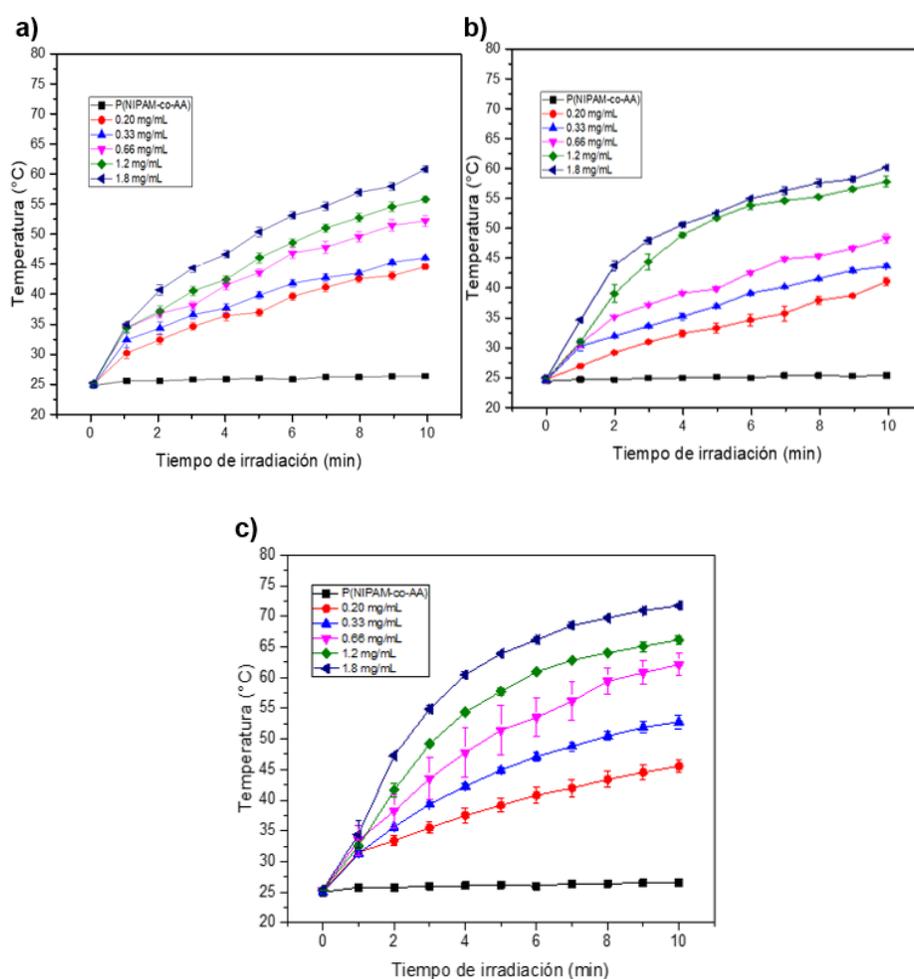


Figura 26. Efecto fototérmico de hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAm-co-AA) y los agentes fototérmicos: a) PDA, b) PPy y c) CNT_{func}, bajo irradiación con láser 808 nm y potencia de 2 W/cm^2 .

En estudio similar por Shin et al.[5] se midió el efecto fototérmico en un hidrogel nanocompuesto de P(NIPAM)/PPy a diferentes concentraciones del agente fototérmico (0.05, 0.1, and 0.2 mg/mL) para la terapia quimio-fototérmica del cáncer. Ellos encontraron que dependiendo de la concentración, la temperatura registró un incremento de 10, 14,5 y 18°C, respectivamente. Además, el hidrogel de P(NIPAM)/PPy de concentración 0,1 mg/mL se irradió con varias densidades de potencia láser (1-3 W/cm²) y mostró un aumento de temperatura proporcional a la potencia del láser.

La Figura 27 muestra una secuencia de fotos tomadas con la cámara termográfica durante los estudios de efecto fototérmico realizados a los distintos hidrogeles, en las cuales se observa el cómo va cambiando el color conforme aumenta la temperatura.

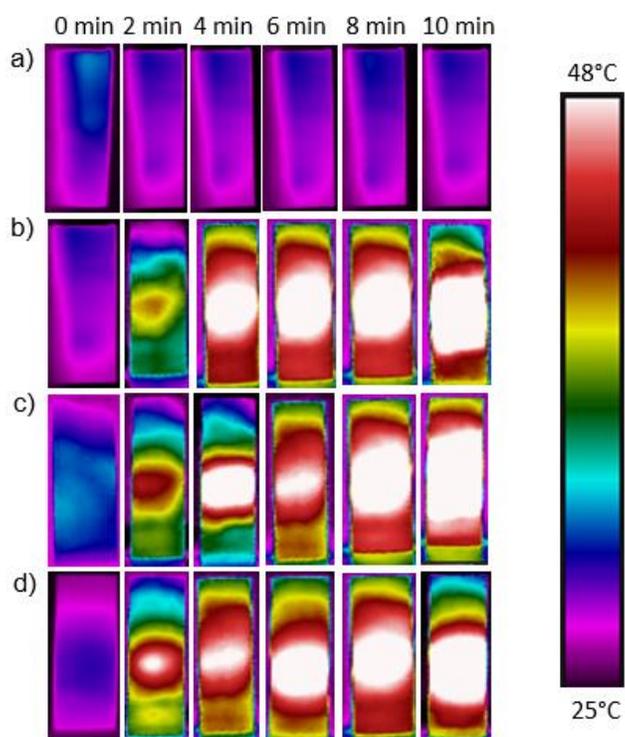


Figura 27. Imágenes tomadas a hidrogeles durante irradiación de láser a 1 W/cm² con cámara termográfica FLIR E53. a) P(NIPAM-co-AA), b) P(NIPAM-co-AA)/PPy, c) P(NIPAM-co-AA)/PDA y d) P(NIPAM-co-AA)/CNTfunc. Concentración utilizada en hidrogeles nanocompuestos 1.2 mg/mL.

Pruebas de reversibilidad del efecto fototérmico

Se realizaron pruebas de encendido/apagado de la irradiación para demostrar la estabilidad y reproducibilidad del efecto fototérmico en cada uno de los materiales en suspensión.

La Figura 28 muestra los resultados de la aplicación de 5 ciclos de irradiación/apagado, usando durante el encendido del láser una potencia de 1 W/cm^2 , en suspensiones de PDA, PPy y CNT_{func} de dos concentraciones diferentes. Se observa que los tres materiales en ambas concentraciones exhibieron una estabilidad adecuada durante los cinco ciclos, ya que, la temperatura máxima se mantuvo siendo la misma en cada uno de los materiales después de la irradiación. Esto demuestra que los materiales tienen potencial como agentes fototérmicos, ya que al ser irradiados repetidas veces no se ve afectado su rendimiento fototérmico.

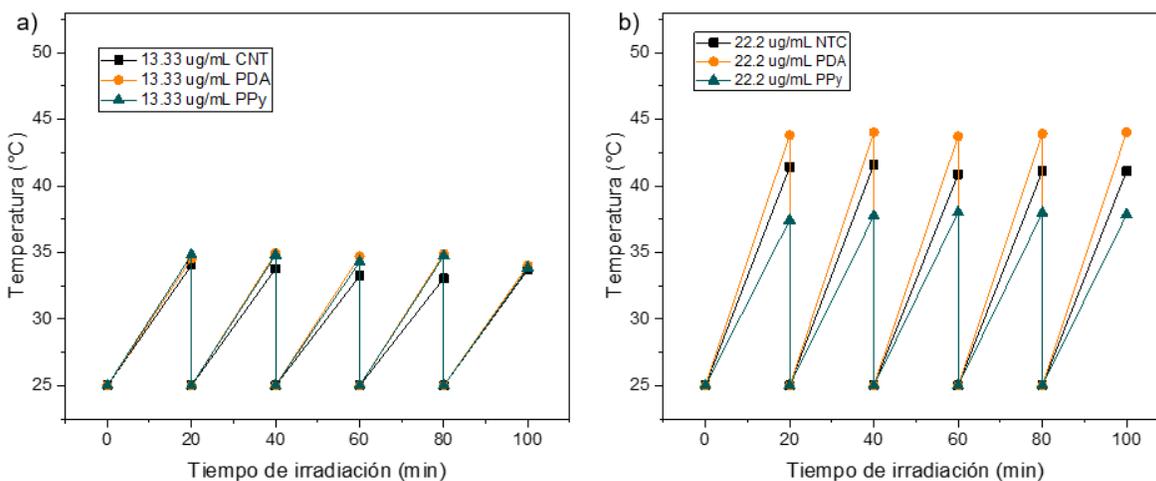


Figura 28. Reversibilidad del efecto fototérmico usando láser 808 nm y potencia de 1 W/cm^2 en suspensiones de PDA, PPy y CNT_{func} de concentraciones de a) $13.33 \mu\text{g/mL}$ y b) $22.2 \mu\text{g/mL}$.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se obtuvieron satisfactoriamente hidrogeles nanocompuestos de P(NIPAM-co-AA) con nanopartículas de polipirrol, nanopartículas de polidopamina y nanotubos de carbono funcionalizados en condiciones experimentales similares y de concentraciones idénticas de los agentes fototérmicos para el estudio de su comportamiento térmico bajo irradiación NIR.

En los resultados de FTIR se corroboró la copolimerización y reticulación de los monómeros de N-isopropilacrilamida y ácido acrílico, la formación de las nanopartículas de polidopamina y de polipirrol, así como la funcionalización de los nanotubos de carbono.

Por otro lado, en los estudios por SEM se observó la naturaleza porosa característica de los hidrogeles, la cual no se vio afectada al introducir en ella los nanomateriales fototérmicos.

Las nanopartículas de polidopamina, las nanopartículas de polipirrol y los nanotubos de carbono en suspensión, así como los hidrogeles de P(NIPAM-co-AA) que contenían estas nanoestructuras presentaron efecto fototérmico en las diferentes concentraciones analizadas. El aumento de temperatura se incrementó con el aumento de la concentración del agente fototérmico y la potencia de la radiación. No se encontraron diferencias significativas del efecto fototérmico entre las distintas muestras en suspensión de similar concentración. En el caso de los hidrogeles nanocompuestos, la muestra que contenía los nanotubos de carbono funcionalizados presentó una mayor capacidad fototérmica con respecto a los hidrogeles de polidopamina y polipirrol, lo que se relaciona con el mayor volumen que ocupan los nanotubos en el hidrogel y a una dispersión efectiva de los mismos en dicha matriz.

La encapsulación de las nanoestructuras de los agentes fototérmicos en el hidrogel de P(NIPAM-co-AA) permite obtener un efecto fototérmico en todo el volumen del hidrogel, tal como se confirmó con las imágenes termográficas. La

reproducibilidad y reversibilidad del efecto fototérmico de las nanoestructuras evidenció el potencial de los sistemas poliméricos multifuncionales estudiados para su aplicación en la liberación controlada de fármacos y ablación de células cancerígenas.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de liberación de fármacos.
- Realizar estudios fototérmicos para la eliminación de células cancerosas, para comprobar su efectividad.
- Realizar pruebas de citotoxicidad para comprobar la biocompatibilidad de los sistemas.
- Realizar pruebas de hinchamiento a distintas concentraciones de ácido acrílico y temperatura.

REFERENCIAS

- [1] T. Shu, Q. Shen, L. Su, X. Zhang, and M. J. Serpe, "In Situ Synthesis of CuS Nanoparticle-Doped Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Microgels for Near-Infrared Triggered Photothermal Therapy," *ACS Appl. Nano Mater.*, vol. 1, no. 4, pp. 1776–1783, 2018.
- [2] Z. Yu *et al.*, "A near infrared photothermal therapy hydrogel with high conversion efficiency for eliminating of breast cancer cells," *Mater. Today Commun.*, vol. 28, no. June, p. 102519, 2021.
- [3] I. Matai, G. Kaur, S. Soni, A. Sachdev, and S. Mishra, "Near-infrared stimulated hydrogel patch for photothermal therapeutics and thermoresponsive drug delivery," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, p. 111960, 2020.
- [4] and M. W. Yingjie Wu, Kai Wang, Shuo Huang, Cangjie Yang, "Near-Infrared Light-Responsive Semiconductor Polymer Composite Hydrogels: Toward Spatial/Temporal Controlled Release via Photothermal 'Sponge' Effect," 2017.
- [5] H. H. Shin, H. W. Choi, J. H. Lim, J. W. Kim, and B. G. Chung, "Near - Infrared Light - Triggered Thermo - responsive Poly (N - Isopropylacrylamide)- Pyrrole Nanocomposites for Chemo - photothermal Cancer Therapy," *Nanoscale Res. Lett.*, 2020.
- [6] W. Wang, R. Narain, and H. Zeng, "Hydrogels," in *Polymer Science and Nanotechnology*, Elsevier Inc., 2020, pp. 203–244.
- [7] S. Bashir, M. A. M. , Maryam Hina , Javed Iqbal , A. H. Rajpar, and K. R. and S. R. N. A. Alghamdi , S. Wageh, "Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications," pp. 1–60.
- [8] N. A. Peppas, B. V Slaughter, and M. A. Kanzelberger, "Hydrogels," pp. 385–395, 2012.
- [9] D. A. Gyles, L. D. Castro, J. Otávio, C. Silva, and R. M. Ribeiro-costa, "The Designs and Prominent Biomedical Advances of Natural and Synthetic Hydrogel Formulations Laboratory of Pharmaceutical Nanotechnology , College of Pharmacy , Federal Laboratory of Pharmaceutical and Cosmetic R & D , College of Pharmacy , Federal Author," *Eur. Polym. J.*, 2017.
- [10] N. A. Peppas and A. S. Hoffman, "Hydrogels," no. 1, pp. 153–166.
- [11] B. R. de G. Naín Gonzáles, Amal El-Halah, Jesús M. Contreras, "Resumen Resumo Química Orgánica y Bioquímica Estudio de la capacidad de polyacrylamide / poly (hydro Introducción Materiales y métodos Reactivos," no. 22.
- [12] U. S. K. Madduma-Bandarage and S. V. Madihally, "Synthetic hydrogels : Synthesis , novel trends , and applications," no. July, pp. 1–23, 2020.

- [13] W. Hu, Z. Wang, and Y. Xiao, "Biomaterials Science Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels," 2019.
- [14] H. Shi, Chen, Chan, Derek Y. C., Liu, Qingxia, Zeng, "Probing Hydrophobic Interaction between Air Bubble and Partially Hydrophobic Surfaces Using Atomic Force Microscopy," 2014.
- [15] A. F. and H. Zeng, "Hydrophobic interactions between polymer surfaces: using polystyrene as a model system," pp. 2746–2759, 2012.
- [16] E. M. Ahmed, "Hydrogel : Preparation , characterization , and applications," *J. Adv. Res.*, 2013.
- [17] F. Ullah, M. Bisyrul, F. Javed, and H. Akil, "Classification , processing and application of hydrogels : A review," vol. 57, pp. 414–433, 2015.
- [18] D. Qureshi, S. K. Nayak, S. Maji, A. Anis, D. Kim, and K. Pal, "Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications," *Eur. Polym. J.*, vol. 120, no. August, p. 109220, 2019.
- [19] A. Jayakumar, V. K. Jose, and J. Lee, "Hydrogels for Medical and Environmental Applications," vol. 1900735, pp. 1–19, 2020.
- [20] M. C. Koetting, J. T. Peters, S. D. Steichen, and N. A. Peppas, "Stimulus-responsive hydrogels : Theory , modern advances , and applications," *Mater. Sci. Eng. R*, vol. 93, pp. 1–49, 2015.
- [21] T. Garg, S. Singh, and A. K. Goyal, "Stimuli-Sensitive Hydrogels : An Excellent Carrier for Drug and Cell Delivery," vol. 30, no. 5, pp. 369–409, 2013.
- [22] B. Applications *et al.*, "Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Thermoresponsive Composite Hydrogels for Biomedical Applications," vol. c, pp. 1–22.
- [23] K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, A. M. Dave, S. G. Kumbar, and W. E. Rudzinski, "Stimulus-Responsive " Smart " Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems," vol. 28, no. 8, pp. 957–974, 2002.
- [24] L. D. and A. S. Hoffman, "A novel approach for preparation of pH-sensitive hydrogels for enteric drug delivery," vol. 5, pp. 141–152, 1991.
- [25] P. Thoniyot, M. J. Tan, A. A. Karim, and D. J. Young, "Nanoparticle – Hydrogel Composites : Concept , Design , and Applications of These Promising , Multi-Functional Materials," pp. 1–13, 2015.
- [26] P. Sun *et al.*, "Dynamic-Covalent Hydrogel with NIR-Triggered Drug Delivery for Localized Chemo-Photothermal Combination Therapy," 2019.
- [27] J. Kim and T. R. Lee, "Hydrogel-Templated Growth of Large Gold Nanoparticles: Synthesis of Thermally Responsive Hydrogel - Nanoparticle Composites," no. 21, pp. 6504–6509, 2007.
- [28] M. Terazima *et al.*, "QUANTITIES, TERMINOLOGY, AND SYMBOLS IN PHOTOTHERMAL AND RELATED SPECTROSCOPIES," *Int. UNION PURE*

- Appl. Chem. Phys. Biophys. Chem. Div.*, vol. 76, no. 6, pp. 1083–1118, 2004.
- [29] N. A. GARCÍA, “CARACTERIZACIÓN DE PROPIEDADES TÉRMICAS DE TEJIDOS BIOLÓGICOS POR DEFLEXIÓN FOTOTÉRMICA,” UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, 2014.
- [30] H. K. Bisoyi, A. M. Urbas, and Q. Li, “Soft Materials Driven by Photothermal Effect and Their Applications,” *Advance optical materials*, vol. 1800458, pp. 1–21, 2018.
- [31] Y. Zhao, A. Dunn, J. Lin, and D. Shi, “Photothermal Effect of Nanomaterials for Efficient Energy Applications,” in *Novel Nanomaterials for Biomedical, Environmental and Energy Applications*, Elsevier Inc., 2019, pp. 415–434.
- [32] Y. D. Xing, L. Y. Li, X. C. Ai, and L. M. Fu, “Polyaniline-coated upconversion nanoparticles with upconverting luminescent and photothermal conversion properties for photothermal cancer therapy,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 11, pp. 4327–4338, 2016.
- [33] N. A. Virani, P. Mckernan, and R. G. Harrison, “Photothermal therapy using carbon nanotubes for treating cancer,” in *Thermal Behaviour and Applications of Carbon-Based Nanomaterials*, Elsevier Inc., 2020, pp. 325–344.
- [34] A. Raza, U. Hayat, T. Rasheed, M. Bilal, and H. M. N. Iqbal, “‘Smart’ materials-based near-infrared light-responsive drug delivery systems for cancer treatment: A review,” *Integr. Med. Res.*, no. x x, pp. 1–13, 2018.
- [35] S. Peretz and O. Regev, “Carbon nanotubes as nanocarriers in medicine,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 17, no. 6, pp. 360–368, 2012.
- [36] F. Zhou, D. E. Resasco, and W. R. Chen, “Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes,” vol. 14, no. April 2009, pp. 1–7, 2015.
- [37] M. Wang, “Emerging Multifunctional NIR Photothermal Therapy Systems Based on Polypyrrole Nanoparticles,” 2016.
- [38] H. Zhang, L. Xiong, X. Liao, and K. Huang, “Controlled-Release System of Small Molecules Triggered by the Photothermal Effect of Polypyrrole,” pp. 149–154.
- [39] L. A.-V. G.A. Grijalva-Bustamante, R.V. Quevedo-Robles, T. del Castillo-Castro, M.M. Castillo-Ortega, J.C. Encinas, D.E. Rodríguez-Félix, T.E. Lara-Ceniceros, D. Fernández-Quiroz, J. Lizardi-Mendoza, “A Novel Bile Salt-Assisted Synthesis of Colloidal Polypyrrole Nanoparticles,” *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 2020.
- [40] W. Dai *et al.*, “Cell membrane mimetic copolymer coated polydopamine nanoparticles for combined pH-sensitive drug release and near-infrared photothermal therapeutic,” 2018.
- [41] W. Wang, Z. Tang, Y. Zhang, Q. Wang, Z. Liang, and X. Zeng, “Mussel-

Inspired Polydopamine : The Bridge for Targeting Drug Delivery System and Synergistic Cancer Treatment,” vol. 2000222, pp. 1–20, 2020.

- [42] J. Xu *et al.*, “Fabrication of multifunctional polydopamine-coated gold nanobones for PA/CT imaging and enhanced synergistic chemo-photothermal therapy,” 2020.
- [43] Y. Qu *et al.*, “A biodegradable thermo-responsive hybrid hydrogel : therapeutic applications in preventing the post-operative recurrence of breast cancer,” vol. 7, no. 8, pp. e207-10, 2015.
- [44] A. C. V Doughty, A. R. Hoover, E. Layton, C. K. Murray, E. W. Howard, and W. R. Chen, “Nanomaterial Applications in Photothermal Therapy for Cancer,” 2019.
- [45] Z. Zha, X. Yue, Q. Ren, and Z. Dai, “Uniform Polypyrrole Nanoparticles with High Photothermal Conversion Efficiency for Photothermal Ablation of Cancer Cells,” 2012.
- [46] L. Tan *et al.*, “Hollow ZrO₂/PPy nanoplatform for improved drug delivery and real-time CT monitoring in synergistic photothermal-chemo cancer therapy,” *J. Mater. Chem. B*, 2016.
- [47] H. Chou, T. Wang, C. Lee, N. Tai, and H. Chang, “Photothermal effects of multi-walled carbon nanotubes on the viability of BT-474 cancer cells,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 33, no. 2, pp. 989–995, 2013.
- [48] N. Rahoui, M. Hegazy, B. Jiang, N. Taloub, and Y. D. Huang, “Particles Size Estimation of Polydopamine Based Polymeric Nanoparticles Using Near-Infrared Spectroscopy Combined with Linear Regression Method,” *Am. J. Anal. Chem.*, vol. 09, no. 05, pp. 273–285, 2018.
- [49] W. J. Zeng, C. Li, Y. Feng, S. H. Zeng, B. X. Fu, and X. L. Zhang, “Carboxylated multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs-COOH)-intercalated graphene oxide membranes for highly efficient treatment of organic wastewater,” *J. Water Process Eng.*, vol. 40, no. December 2020, p. 101901, 2021.
- [50] Y. Liu, K. Ai, J. Liu, M. Deng, Y. He, and L. Lu, “Dopamine-melanin colloidal nanospheres: An efficient near-infrared photothermal therapeutic agent for in vivo cancer therapy,” *Adv. Mater.*, vol. 25, no. 9, pp. 1353–1359, 2013.
- [51] S. T. and N. Z. Mei Chen, Xiaoliang Fang, “Polypyrrole nanoparticles for high-performance in vivo near-infrared photothermal cancer therapy,” pp. 8934–8936, 2012.
- [52] S. Yoo *et al.*, “Enhanced Response of Metformin towards the Cancer Cells due to Synergism with Multi-walled Carbon Nanotubes in Photothermal Therapy,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–9, 2017.

ANEXOS



The certificate is set against a background of a blue and white abstract pattern with a grid of hexagons. At the top left is the University of Sonora logo with the motto "El saber de mis hijos hará mi grandeza". At the top center is the logo of the Secretaría de Educación y Cultura (SEC). At the top right is the COECYT logo. The text is centered and reads: "Otorga la presente CONSTANCIA a Gabriela Herrera Rodríguez Por haber participado en el cartel 'Estudio del efecto Fototérmico de Nanopartículas de Polidopamina' dirigido a docentes de niveles medio, medio-superior y superior en el marco del VIII Congreso Estatal de Ciencias Exactas y Naturales 'Rompiendo paradigmas de educación en ciencias en un entorno digital' celebrado los días 24, 25 y 26 de junio del 2021, de manera virtual." At the bottom, there are two signatures with their respective names and titles: M.C. Alba Lucina Martínez Haros, Presidente del Comité Organizador VIII CECEN, and Dr. Francisco Javier Grijalva Noriega, Jefe del Departamento de Geología, Universidad de Sonora.


"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

 SEC
Secretaría
de Educación y Cultura

 coecyt

Universidad de Sonora, Subsistemas de Educación Media Superior y
Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología

Otorga la presente

CONSTANCIA

a

Gabriela Herrera Rodríguez

Por haber participado en el cartel
"Estudio del efecto Fototérmico de Nanopartículas de Polidopamina"
dirigido a docentes de niveles medio, medio-superior y superior en el marco del

VIII Congreso Estatal de Ciencias Exactas y Naturales
"Rompiendo paradigmas de educación en ciencias en un entorno digital"
celebrado los días 24, 25 y 26 de junio del 2021, de manera virtual.


M.C. Alba Lucina Martínez Haros
Presidente del Comité Organizador
VIII CECEN


Dr. Francisco Javier Grijalva Noriega
Jefe del Departamento de Geología
Universidad de Sonora

MACROMEX 2021
5th US-Mexico-Canada Symposium
on Advances in Polymer Science
XXXIV National Congress of the Mexican Polymer Society

The Committee of the SPM recognizes to
Gabriela Herrera Rodríguez, Teresa Del Castillo Castro, Cintia J. Pérez Martínez

for their work

ID 75. Study of photothermal effect in nanocomposite hydrogels
presented in the Macromex 2021, held in Riviera Maya from November 1-4th, 2021

Dra. J. Betzabé González Campos
Secretaria de Asuntos Académicos

Dr. Milton O. Vázquez Lepe
Presidente de la SPM

Dr. José Manuel Cervantes Uc
Secretario General



Sociedad
Polimérica de
México A. C.



ACS
Chemistry for Life®



Chemical Institute of Canada |
Institut de chimie du Canada |



La Universidad de Sonora y la Secretaría de Educación y Cultura del Estado de Sonora



Otorgan la presente

Constancia a:

Gabriela Herrera, Teresa del Castillo-Castro, Cinthia J. Pérez-Martínez,
Antonio Ramos Carrasco, Dainet Berman Mendoza.

Por su cartel HIDROGEL ELECTROCONDUCTORES CON APLICACIONES EN BIOELECTRÓNICA presentada en el marco del IX Congreso Estatal de Ciencias Exactas y Naturales realizado del 26 al 28 de mayo del 2022.

 Congreso Estatal de Ciencias Exactas y Naturales
"Educación integral y efectiva en ambientes presenciales e híbridos"


Dr. Enrique De la Re Vega
Jefe del Departamento
Investigaciones Científicas y Tecnológicas


Dr. Luis Fernando Enriquez Ocaña
Presidente
IX Congreso Estatal de Ciencias Exactas y Naturales