

Evaluación de la tecnología de plasma frío en el desarrollo de tecnologías médicas

Evaluation of cold plasma technology in the development of medical technologies

M.C Ana J. Montes-Hernández¹; Dr. Ricardo Reyna-Martínez ¹, Dra. Rosa I. Narro-Céspedes^{1*}, Dra. María C. Ibarra-Alonso¹, QFB Gladys Medrano Castillo¹

¹*Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Blvd. V. Carranza e Ing. José Cárdenas s/n, Col. República, C.P. 25280, Saltillo, Coahuila.*

Correspondencia para autor: Dra. Rosa Idalia Narro Céspedes

Universidad Autónoma de Coahuila

Correo electrónico: rinarro@uadec.edu.mx

Resumen

La tecnología de plasma frío se presenta como una herramienta en el avance de la investigación científica, prometiendo un impacto positivo en futuros estudios. En esta revisión bibliográfica, se examinan algunas aplicaciones y los efectos de esta tecnología en el ámbito biomédico. Actualmente el desarrollo de esta tecnología se enfoca en tres metodologías: activación, polimerización y erosión asistida por plasma. Concretamente, el uso de plasma por activación se emplea en el área biomédica, entre la que podemos mencionar el pretratamiento de catéteres, esto mediante la formación de una biopelícula sobre el catéter que ayuda a prevenir la colonización bacteriana, por otro lado, para controlar la liberación de principios activos y mejorar la compatibilidad una de las opciones a las que se puede recurrir es a la polimerización y erosión inducida por plasma. El propósito del presente trabajo es revisar la perspectiva histórica en el desarrollo de biomateriales que han sido asistidos con tecnología de plasma para el desarrollo de tecnologías médicas.

Palabras clave: *plasma frío, polimerización, erosión, fármaco, principio activo, biomédicas*

Abstract

Cold plasma technology is presented as a tool in the advancement of scientific research, promising a positive impact on future studies. In this literature review, some applications and the effects of this technology in the biomedical field are examined. Currently the development of this technology focuses on three methodologies: activation, polymerization and plasma-assisted erosion. Specifically, the use of plasma by activation is used in the biomedical area, among which we can mention the pretreatment of catheters, this through the formation of a biofilm on the catheter that helps prevent bacterial colonization, on the other hand, to control the release of active ingredients and improve compatibility, one of the options that can be used is plasma-induced polymerization and erosion. The purpose of this work is

to review the historical perspective on the development of biomaterials that have been assisted with plasma technology for the development of medical technologies.

Keywords: *erosion, biomedical, drug, cold plasma, polymerization, active principle*

Introducción

La investigación en el campo de la ciencia y tecnología del plasma frío, también conocido como plasma no térmico, ha experimentado un notable crecimiento exponencial en los últimos años, destacando por la amplia variedad de aplicaciones en diversas áreas de la ciencia y la industria. En la actualidad, su alcance se ha diversificado considerablemente, encontrando aplicaciones en sectores como la industria automotriz, textil, polímeros y especialmente en áreas biomédicas, como la industria farmacéutica, entre otras (García Tsaiy col., 2022).

Este crecimiento se atribuye principalmente a la versatilidad inherente de esta tecnología como una herramienta emergente, capaz de mejorar las propiedades de los materiales de acuerdo con las necesidades específicas de los usuarios. Dicha tecnología posee la capacidad de modificar de manera selectiva y controlada las características superficiales de los materiales, lo que ha generado un particular interés en diversas áreas del campo biomédico (Solé-Martí et al., 2023). En particular, ha despertado el interés en aplicaciones como los sistemas de liberación controlada de fármacos, que involucran materiales con exigencias particulares en términos de propiedades fisicoquímicas, biocompatibilidad y biodegradabilidad, propiedades que por lo general no se encuentran en estado natural (Chen y col., 2022).

En virtud a lo anterior, es crucial destacar que estos procedimientos afectan exclusivamente la superficie del material en cuestión, sin modificar las propiedades en volumen. Además, es relevante señalar que este proceso se caracteriza por ser de fácil manipulación, económico y exento de sustancias tóxicas, lo que lo convierte en una técnica segura y respetuosa con el medio ambiente, cumpliendo así con los

actuales imperativos en materia de sostenibilidad y siguiendo los principios de la química verde (Guzmán Núñez, 2020).

Tecnología de plasma

La terminología "plasma" engloba una variada amalgama de partículas subatómicas, incluyendo electrones, átomos, y moléculas que interactúan en un estado ionizado (Figura1) (Sileshi y col., 2016). Este concepto, acuñado en 1929 por Langmuir (Okoye y col., 2022), se define como un gas ionizado que, aunque es casi neutro en su conjunto, se compone principalmente de fotones, iones, electrones libres, así como átomos en sus estados fundamentales o excitados, manteniendo una carga neta neutra.

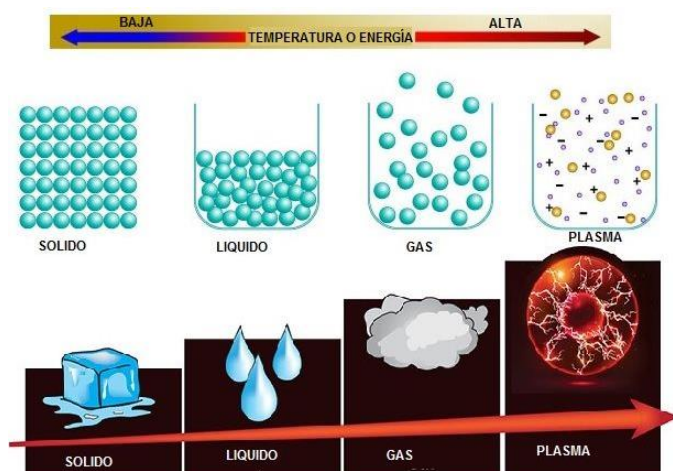


Figura 1. Estados de la materia

Fuente: <https://www.areaciencias.com/fisica/plasma/>

Los plasmas se subdividen comúnmente en dos categorías: los plasmas con equilibrio termodinámico, conocidos como plasmas térmicos o de alta temperatura, y los plasmas que no presentan equilibrio termodinámico, denominados plasmas no térmicos, de baja temperatura (Guzmán Núñez, 2020). En los plasmas caliente o con equilibrio termodinámico, la temperatura de todas las especies presentes

(electrones, iones, neutros y especies excitadas) es uniforme. Ejemplos de tales plasmas son las estrellas y los plasmas de fusión. Su formación requiere elevadas temperaturas que oscilan desde 15 273 K para elementos de fácil ionización, hasta 20 273 para elementos de difícil ionización (Haertel y col., 2014).

Por contraste, un plasma frío o no térmico se caracteriza por la falta de equilibrio termodinámico, donde la temperatura de los electrones es notablemente superior a la de las especies más pesadas, como los iones y especies neutras.

Plasmas fríos

Este tipo de plasma se origina mediante una descarga eléctrica en un gas, producida mediante la imposición de un campo eléctrico que utiliza el aire como una mezcla gaseosa y que al activarse genera diversas partículas cargadas eléctricamente: electrones, iones, átomos y moléculas. Este tipo de plasma consta de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, al igual que moléculas y electrones excitados. Específicamente, los electrones, experimentan un notable incremento en su energía, alcanzando temperaturas elevadas en el rango de 536 K, los cuales intercambian su energía eficientemente mediante las colisiones con el gas circundante, manteniéndose en un estado de baja temperatura.

Durante las colisiones entre los electrones de alta energía y las moléculas neutras, se originan radicales (átomos, moléculas o iones) (Figura 2) que desempeñan un papel fundamental en la actividad química del plasma.

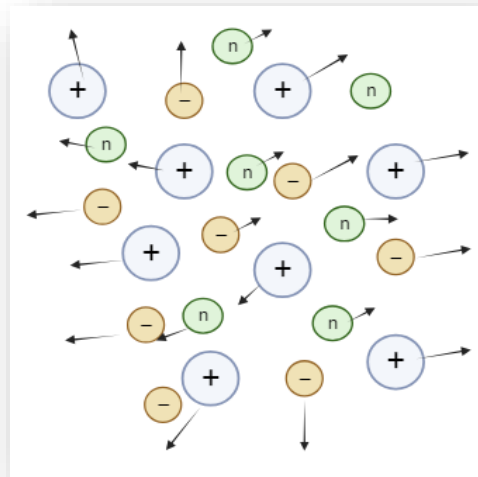


Figura 2. Composición del plasma: iones positivos, negativos y neutros

Gracias a la baja temperatura del gas, el tratamiento de plasma se muestra como una opción viable para la modificación superficial de materiales que son sensibles al calor, tales como los biopolímeros. En estos casos, las modificaciones superficiales se suelen llevar a cabo bajo condiciones de baja presión (en el intervalo de 10^{-3} a 1 000 Pascales) con el propósito de mantener la descarga de plasma en un estado de mayor estabilidad y facilitar el control de las reacciones plasmáticas (Reyna Martínez y col , 2021).

En los plasmas fríos, se encuentra una fracción de partículas en estados excitados, las cuales tienen la capacidad de regresar a su estado fundamental emitiendo fotones. Este proceso, en parte, contribuye a la luminosidad característica de un plasma convencional. Adicionalmente, algunos de los electrones en estos plasmas existen en un estado libre, lo que implica que las cargas positivas y negativas pueden moverse de manera independiente. La obtención de estos plasmas suele lograrse mediante la excitación de gases a estados energéticos específicos, a

menudo utilizando radiofrecuencia (RF) u otros medios (Gordillo Vázquez, 2008; Chen y col., 2023).

La singularidad de estos plasmas radica en su capacidad para generar una amplia variedad de especies reactivas altamente energéticas, capaces de activar procesos físicos y químicos que resultan desafiantes de lograr en entornos químicos convencionales (Gordillo Vázquez, 2008; Tanarro, 2010). Actualmente, este tipo de plasmas se utiliza predominantemente en aplicaciones relacionadas con materiales y diversas formas de innovación en el ámbito biomédico (Gaur y col., 2023). Estas aplicaciones incluyen, entre otras, la esterilización, cicatrización de heridas, coagulación sanguínea, tratamientos orales y dentales (Chen y col., 2022).

Interacciones del plasma frío con las superficies

La interacción del plasma frío con la materia genera diversas estrategias para la modificación de superficies. A continuación, se esbozan de manera concisa algunas de estas estrategias:

Tratamiento con plasma por activación: En este tratamiento con plasma se utilizan gases inertes. Como resultado, se introducen funcionalidades químicas en las superficies o se crean radicales libres. Usualmente, se usan gases como argón, helio, oxígeno y nitrógeno. Las funcionalidades introducidas se pueden usar posteriormente para unir polímeros u otras moléculas a la superficie y lograr obtener propiedades deseadas en la superficie del material (Centre & Sarmadi, 2013; Cools y col., 2014; Mariotti y col., 2016).

Injerto de plasma post-irradiación. Se sabe que el uso de plasma He y Ar introduce principalmente radicales en la superficie, sin embargo, si estos radicales libres se someten al aire de la atmósfera o al O₂, se formarán peróxidos e hidroperóxidos. Esas funcionalidades se pueden usar posteriormente para iniciar una reacción de

polimerización por adición, utilizando un monómero, pero en este caso, este monómero no se somete al plasma y, por lo tanto, los polímeros injertados tendrán la misma composición que los polímeros logrados por polimerización convencional (Minati y col., 2017; Zille y col., 2015).

Polimerización por plasma o deposición. Otra estrategia de modificación de superficie se basa en la polimerización por adición, un monómero en fase de vapor que se introduce en el plasma se convierte en fragmentos reactivos, estos pueden combinarse con polímeros en la fase gaseosa. Los polímeros formados en un plasma, no necesariamente tendrán una estructura y composición que sea comparable a los polímeros logrados mediante técnicas de polimerización convencionales.

Cabe destacar que la polimerización por plasma (Figura 3) ocurre con muchos monómeros en la fase de vapor, incluso si no contienen enlaces insaturados o estructuras cíclicas. Estos polímeros pueden depositarse sobre el sustrato, creando así un recubrimiento de polímero depositado por plasma en la superficie (García y col., 2012).

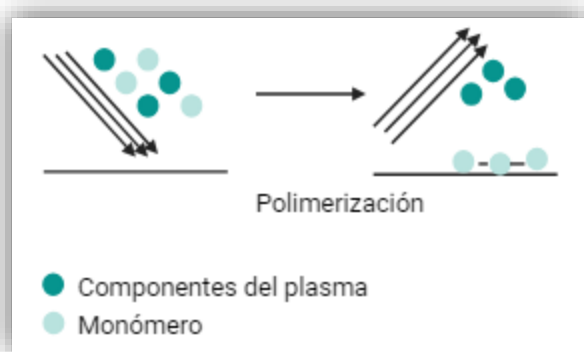


Figura 3. Polimerización con plasma sobre la superficie de los materiales

Erosión de superficie. Otra técnica, que puede generar una modificación superficial es, mediante la erosión por plasma, la cual se basa en el desgaste de una superficie mediante la remoción de la última capa superficial del material por el bombardeo simultáneo de iones (Figura 4) (Reyna Martínez y col., 2021).

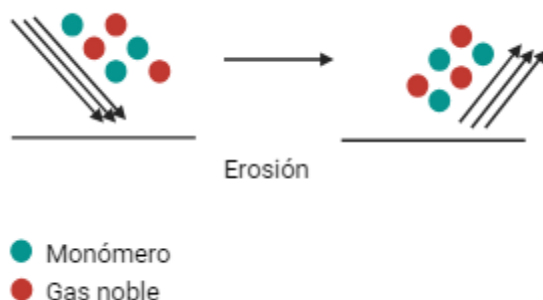


Figura 4. Erosión con plasma sobre la superficie de los materiales

En el proceso de erosión por plasma en los polímeros u otros materiales, estos experimentan rupturas sucesivas de las cadenas superficiales del material, para la formación paulatina de productos de cadena corta de muy bajo peso molecular, los cuales son removidos de la superficie debido al vacío usado en el reactor de plasma. Es por medio de este proceso que se pueden eliminar contaminantes de muy bajo peso molecular de la superficie de los materiales. Dependiendo de la estructura química del material, así como también de su peso molecular, el tipo de gas utilizado, la potencia, la presión del gas y el tiempo de exposición, estos materiales van a experimentar diferentes velocidades de erosión (Reséndiz, 2005).

También por medio de este proceso, se pueden llevar a cabo la desinfección y la esterilización de superficies (Figura 5). Por ejemplo, el plasma de aire a presión atmosférica, puede desinfectar y destruir hongos, bacterias, virus (Almada, 2017) y

esporas (Lee y col , 2006) por lo que puede ser utilizado en heridas abiertas y tejido vivo, además de que no requiere de equipos costosos que utilicen vacío y lo más importante es una tecnología respetuosa con el medio ambiente.

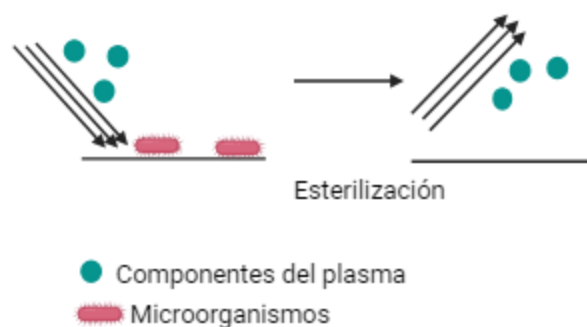


Figura 5. Esterilización con plasma sobre la superficie de los materiales

Fuentes de plasma frío

El tratamiento del CP puede llevar acabo la modificación de las características físicas de la superficie, sin dañar las propiedades de masa del material, este tipo de plasma aumenta la humectabilidad, el nivel de moléculas polares y la energía superficial y mejora las propiedades superficiales de los materiales, así como los atributos mecánicos (Busco et al., 2020). A continuación, se describen algunos tipos de plasmas fríos así como sus características.

Descarga corona: La descarga en corona se basa en una descarga pulsada que se realiza a presión atmosférica o cerca de ella (Okyere y col., 2022), la descarga que realiza el plasma se generará con pequeños arcos crepitantes causada por la ionización de un gas que rodea a un material conductor eléctrico cargado, el cual forma un campo eléctrico fuertemente no homogéneo a presión atmosférica (Figura 6). Las descargas corona a menudo se aplican para el tratamiento de polímeros (Hassani y col., 2019; Kim, 2004; H. Zhang y col., 2017), así como para el

tratamiento del agua, la descontaminación del suelo y tratamiento de telas (Cuellar Gaona, 2022).

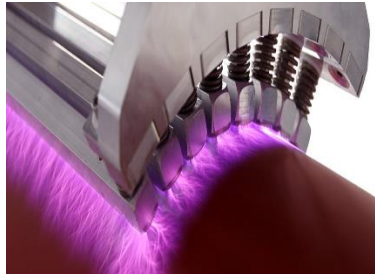


Figura 6. Plasma de descarga en corona

Fuente: <https://todoenpolimeros.com/2017/08/14/tratamiento-corona/>

Descarga de barrera dieléctrica (DBD): Este tipo de plasma se basa en la disposición de descarga de volumen, donde al menos uno de los electrodos está cubierto por una capa dieléctrica, esta capa opera a presión atmosférica, generando espacio entre los dos electrodos, este espacio limita la corriente que fluye entre estos, esta parte es esencial en la descarga, debido a que este da un lugar determinado en el espacio de descarga, generando un campo eléctrico que reduce el campo en el espacio e interrumpe de esta manera el flujo de corriente después de unos nanosegundo (Figura 7) (Cools y col., 2014; Saiful y col., 2020).

El DBD utiliza aire atmosférico, nitrógeno, argón y helio como gases para llevar a cabo este tipo de proceso (Okyerey col., 2022). La DBD es un método ampliamente investigado debido a su seguridad, flexibilidad en el uso del aire atmosférico para la generación de descargas y bajo aporte de energía (Cuellar Gaona, 2022).

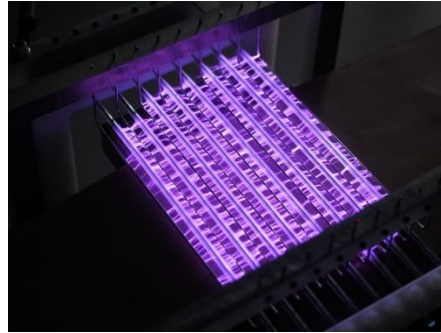


Figura 7. Plasma descarga de barrera dieléctrica

Fuente: <https://www.igvp.uni-stuttgart.de/en/research/plasma-technology/sources/barrier/>

Radiofrecuencia (RF): El plasma RF opera en el rango de radiofrecuencia de 1 a 100 MHz, se encuentra acoplado a dos electrodos paralelos (Cuellar Gaona, 2022). En estos plasmas, la interacción entre la fuente de alimentación y el plasma, está dominada por corrientes de desplazamiento en lugar de corrientes reales, por lo tanto, estas descargas pueden usarse sin electrodos en contacto con el plasma, las descargas funcionan a baja presión, aunque algunas aplicaciones funcionan fuera de este rango e incluso a presión atmosférica.

Las descargas de RF funcionan en el rango de frecuencia de 1-100 MHz, más comúnmente a 13.56 MHz. Como consecuencia, la longitud de onda del campo electromagnético es mucho mayor que las dimensiones de la cámara de vacío (Dmitriev y col., 2019).

Microondas (MW): En la región MW (0.3-10 GHz), la longitud de onda del campo electromagnético se vuelve comparable a las dimensiones de la cámara de descarga, lo que resulta en otros mecanismos de acoplamiento. Las fuentes de MW están más disponibles y son menos costosas a una frecuencia de 245 GHz, la misma frecuencia que se utiliza en hornos de MW convencionales. Existen diferentes tipos de descargas de MW, lo que garantiza que estos plasmas se

puedan operar en una amplia gama de condiciones, con presiones que van desde 0.1 Pa hasta la presión atmosférica. La mayoría de los plasmas inducidos por MW se producen en una estructura de guía de ondas o en una cavidad resonante (Li y col., 2019). El uso del plasma de microondas es muy eficiente para generar especies reactivas con mayor densidad de electrones que un plasma de radiofrecuencia, sin embargo, una de sus desventajas es el elevado costo para ser operado (Okyere y col., 2022).

Aplicaciones del plasma en biomedicina

Algunas investigaciones significativas que abordan la utilización de tratamientos con plasma en la búsqueda de novedosas aplicaciones biomédicas.

Activación por Plasma en Superficies

A continuación, se examinan investigaciones que han sido divulgadas hasta la fecha sobre la activación de superficies de materiales mediante la tecnología de plasma frío por activación.

Zhang y colaboradores reportaron una metodología para producir catéteres de policloruro de vinilo (PVC) antimicrobianos. Estos catéteres fueron activados con plasma de oxígeno, recubiertos con triclosán y bronopol, finalmente modificados con plasma de argón para asegurar una buena interacción de los agentes antimicrobianos sobre la superficie de PVC. Como resultado, se observó una reducción bacteriana de *Staphylococcus aureus* del 57% empleando triclosán y 15% empleando bronopol. Por otra parte, se obtuvo una inhibición completa de *Escherichia coli* empleando ambos antibióticos (W. Zhang y col., 2006).

Posteriormente, Aumsuwan y colaboradores reportaron la fabricación de un catéter antimicrobiano de politetrafluoroetileno el cual fue activado mediante plasma de argón y anhídrido maleico y posteriormente fue esterificado con polietilenglicol (PEG) para inmovilizar químicamente penicilina. Como resultado se observó una

reducción de un 80% en la absorbancia de la biopelícula bacteriana respecto del catéter no tratado (Aumsuwan y col., 2007).

Por su parte, Díaz Blanco y colaboradores publicaron en 2014, un procedimiento para fabricar un catéter antimicrobiano de polidimetilsiloxano (PDMS). Para esto, la superficie de PDMS fue inicialmente activada con plasma de oxígeno, para poder ser aminada con (3-aminopropil)-triethoxisilano (APTES). Como resultado del tratamiento, la superficie del catéter de PDMS-APTES-GA-SBMA presentó (en comparación con la superficie de PDMS), un 35% y 42% de la biomasa bacteriana original de la *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* respectivamente (Díaz Blanco y col., 2014).

En el 2016, Tahllinger y colaboradores reportaron un catéter de PDMS (polidimetilsiloxano) con actividad antimicrobiana. La superficie del catéter fue activada con plasma de oxígeno para injertar penicilina (PEN). Como resultado del tratamiento, el catéter de PDMS-APTES-PEN redujo en un 30% la biomasa de *Staphylococcus aureus* total depositada en su superficie, en comparación con la superficie de PDMS (Thallinger y col., 2016).

Las investigaciones presentadas con anterioridad muestran a la tecnología de plasma como una herramienta útil y prometedora enfocadas a las aplicaciones en el área biomédica.

Otras aplicaciones de mejora de las propiedades superficiales por plasma que se pueden encontrar en biomedicina, es la mejora de la adhesión entre dos superficies, por ejemplo en el caso de los polímeros se pueden obtener superficies poliméricas altamente adherentes (Gordillo Vázquez, 2008), o no adherentes de acuerdo a lo que se requiera y ser usados en los componentes de bombas de diálisis, en los plásticos utilizados como bolsas de sangre, o en envases de determinados fármacos.

Por otro lado, los materiales que están en contacto con la sangre o con proteínas, necesitan de tratamientos especiales que mejoren su biocompatibilidad, tales como el injerto de grupos amino, que se pueden obtener sobre la superficie de un material a partir del plasma frío. Estos grupos amino actúan a modo de ganchos que retienen sustancias anticoagulantes, como la heparina, que reducen el riesgo de trombosis. Además, en la actualidad esta tecnología es utilizada en el área biomédica para esterilizar en frío instrumentos y prótesis, así como muchos materiales termolábiles (Soloshenko y col., 2000).

Aplicación de la Polimerización por Plasma

El uso de tecnología de plasma, es una alternativa para llevar acabo la polimerización de materiales, mediante la preparación de polímeros convencionales, que pueden constituir materiales modificados (Corona y col, 2008).

Una amplia gama de materiales empleados en aplicaciones médicas se presta a ser recubierta mediante esta avanzada técnica. A través de esta tecnología, es factible desarrollar revestimientos biocompatibles que promuevan una mayor adherencia de células y proteínas en la superficie tratada, creando un entorno óptimo para el cultivo celular (Garza Castillo, 2004).

De manera notable, esta tecnología permite una manipulación precisa de la funcionalización superficial y la porosidad de los dispositivos destinados a la liberación controlada de agentes terapéuticos. Ambos aspectos, la funcionalización superficial y la porosidad, poseen una influencia directa en la cinética de liberación en los sistemas de administración de fármacos.

Un desafío común en la liberación de fármacos radica en la incapacidad de ajustar más allá de la capacidad intrínseca del proceso, que está estrechamente relacionada con los niveles de porosidad (Canal, Modicy col., 2016).

En los últimos años, se ha enfocado en el uso de la tecnología de plasma para prolongar la liberación del fármaco mediante la creación de películas delgadas obtenidas por polimerización con plasma sobre la superficie de los materiales. Estas películas, actúan como barrera en la dosificación afectando el perfil de liberación del fármaco (Dubuc y col., 2018).

Sin embargo, dependiendo de la aplicación biomédica que se requiera se pueden establecer diferentes perfiles de liberación. Por ejemplo, la liberación rápida de un fármaco puede ser deseable para el rápido alivio del dolor, mientras que una liberación sostenida y significativamente más lenta será necesaria para las terapias hormonales y anticancerosas (Xie y col., 2012).

Una aplicación interesante de esta tecnología que está teniendo mucho éxito, está siendo llevada a cabo por dos compañías en Inglaterra, Plasso y Celltran. Ellos están produciendo vendas recubiertas con polímeros aplicados por plasma. Estos polímeros depositados son biocompatibles con la piel humana y se ha encontrado que cuando las vendas son aplicadas a pacientes con quemaduras graves o úlceras el proceso de sanación de la piel es acelerado (Garza Castillo, 2004).

También merecen mención investigaciones de notorio interés relacionadas con la liberación controlada de fármacos, tal como el estudio conducido en 2010 por Spomenka Simovic y colaboradores. En dicho estudio, se desarrolló un método innovador basado en la liberación de principios activos a partir de materiales porosos mediante la utilización de la polimerización por plasma. Este enfoque se concibió con el propósito de ejercer un control preciso sobre la liberación de fármacos.

Los investigadores aplicaron este enfoque a un material poroso, en este caso la sílice mesoporosa, en combinación con un fármaco, la vancomicina. Sus hallazgos indicaron que la liberación de dicho fármaco se ve afectada por propiedades físicas, específicamente la hidrofobicidad generada mediante la polimerización por plasma

con alilamina. Además, destacaron la notable versatilidad de la polimerización por plasma, ya que posibilita la creación de revestimientos a medida con propiedades físicas y químicas específicas, otorgando así la flexibilidad necesaria para controlar con precisión la liberación del medicamento (Simovic y col., 2010).

En el 2011 Krasimir y col. llevaron a cabo una polimerización con plasma sobre un determinado material para generar dos capas finas de n-heptilamina. Esto lo realizaron con la intención de crear un recubrimiento que sirviera como barrera para controlar y facilitar la liberación de la levofloxacin. Ellos llegaron a la conclusión que la tasa de liberación del antibiótico se puede ajustar mediante el espesor del recubrimiento que se le aplique al material expuesto al plasma y demostraron además que existe una completa inhibición del *Estafilococo aureus* (Vasilev y col., 2011).

Otra investigación interesante donde se controlan los perfiles de liberación, es el trabajo realizado en el 2015 por Myung y col., donde ellos emplearon polimerización por plasma de ácido acrílico, utilizando radiofrecuencia (RF), para inmovilizar un fármaco (Doxorrubicina) y controlar su liberación. La doxorrubicina (DOX) se inmovilizó covalentemente sobre la superficie de un vidrio y sobre ella se depositó una película delgada de ácido acrílico polimerizado con plasma que contenía el grupo carboxílico.

La capa de DOX recubierta con esta película fina de ácido acrílico polimerizado, redujo la velocidad de liberación de DOX. Ellos concluyeron que la polimerización con plasma es un método con una amplia gama de posibilidades en su aplicación como auxiliar en la liberación de fármacos (Cha y col., 2015).

En el 2016 Labay y col. realizaron un estudio de polimerización con plasma, mediante el uso de fosfato tricálcico con ampicilina, esto con el fin de innovar un sistema de administración de antibióticos, el cual contenía un recubrimiento muy similar al polietilenglicol (PEG). Se obtuvo una modificación positiva en la cinética

de liberación del principio activo, teniendo como resultado el retraso de la liberación del principio activo de 4.5 horas y el mantenimiento de la actividad del antibiótico.

Ellos concluyeron que la utilización de la polimerización por plasma del biocerámico a base de fosfato tricálcico es una buena estrategia, para llevar a cabo el diseño de matrices y de esta misma manera controlar la administración del fármaco en las diferentes terapias óseas (Labay y col., 2016).

Cristina Canal y col. en el año 2016, llevaron a cabo una polimerización con plasma, con la finalidad de controlar la liberación del principio activo que se encontraba en fosfato de calcio (CaP). En esta investigación se seleccionaron dos tipos de CaP: 1) CaP conocido como hidroxipatita deficiente en calcio. 2) CaP conocido como fosfato bicalcico B-TCP. Dicha polimerización se llevó a cabo mediante la deposición de caprolactona-co-poli(etilenglicol), de esta manera se recubrieron los micro y nanoporos de la superficie del CaP, teniendo como resultado una morfología rugosa y un retraso en la liberación del principio activo (Canal, Khurana, y col., 2016).

Por otro lado, Dowlin y col. en el 2016, realizaron un estudio para evaluar el potencial que presenta un recubrimiento obtenido usando tecnología de plasma atmosférico y de esta manera modificar la liberación de rifampicina. Esta se depositó en un prototipo de administración de fármacos que consistió en una capa de fármaco activo entre una capa base de TEOS (ortosilicato de tetraetilo), depositada sobre un sustrato plástico (poliestireno) y una capa suprayacente de PDMS (polidimetilsiloxano).

Las capas polimerizadas por plasma de TEOS y PDMS fueron depositadas utilizando plasma con helio. Los investigadores encontraron que las capas múltiples de los recubrimientos depositados por plasma mostraron que se extendió significativamente el tiempo de liberación de la rifampicina de 24 h a 144 h con respecto al blanco (Dowling y col., 2016).

Aplicación de erosión por plasma

La tecnología de erosión por plasma, es utilizada sobre una gran variedad de superficies y tiene como objetivo incrementar el área superficial del material de interés, produciendo una superficie con topografía rugosa, la cual contribuye a mejorar las propiedades superficiales (Reséndiz, 2005). El uso de esta técnica es importante si la finalidad es incrementar la velocidad de liberación del principio activo o incrementar el área superficial. Por ejemplo, si un cerámico presenta mayor área superficial, es posible incrementar la cantidad de principio activo presente en el dispositivo de liberación controlada.

Una de las investigaciones encontradas fue del año 2016, realizada por Cristina Canal y col. Dicha investigación tuvo como propósito la modificación superficial utilizando erosión por plasma a presión atmosférica de fosfato β -tricálcico y de esta manera permitir que el medicamento dentro del fosfato β -tricálcico, tuviera mayor carga para llevar acabo mayor liberación del principio activo. Esta modificación se realizó mediante la utilización del plasma jet atmosférico, usando helio como gas. En este estudio se demostró que el uso de tecnología de plasma mediante la erosión de la superficie es una herramienta prometedora para innovar fármacos de liberación controlada a partir de matrices biocerámicas (Canal, Modic, y col., 2016).

En este mismo año 2016 Tomoya Nakagawa, y col. estudiaron un sistema de administración de fármacos intragástrico usando tecnología de plasma en una tableta, la cual presentaba como principio activo al 5-fluorouracilo (5-FU). Dicha tableta estaba conformada por una capa externa de polivinilpirrolidona (PVP), eudragit RL (E-RL) y bicarbonato de sodio (NaHCO_3). El uso de la tecnología de plasma llevo a cabo la descomposición del NaHCO_3 para generar el dióxido de carbono (CO_2), obteniendo como resultado el control adecuado en la liberación del 5-FU (Nakagawa y col., 2006).

En otra investigación, Reyna y col., en el 2020, realizaron un estudio sobre la remoción de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB). Ellos utilizaron plasma de argón, en un equipo de RF, sobre nanopartículas de óxido de silicio. Este estudio lo compararon con el efecto que presenta el tratamiento térmico convencional, con el fin de evaluar el alcance que podrían tener estos dos tipos de tratamientos sobre el compuesto citotóxico CTAB, para potenciales aplicaciones biomédicas en liberación controlada de fármacos. Los resultados indicaron que el tratamiento con plasma presenta mayor efectividad en la remoción de este compuesto comparado con el tratamiento térmico.

Además, mediante pruebas de hemólisis se demostró que las partículas tratadas con plasma de argón resultaron tener un efecto no hemolítico (0%), mientras que las tratadas térmicamente mostraron comportamientos habituales en este tipo de tratamiento (hemólisis 2-5%), demostrando la potencialidad del uso de plasma de RF en el diseño de nuevos materiales para este tipo de aplicaciones. También encontraron un incremento en el área superficial del óxido de silicio debido a la exposición del plasma, lo que puede incrementar la cantidad del principio activo dentro del dispositivo de liberación controlada (Reyna-Martínez y col, 2020).

Se considera que el plasma frío por erosión también ofrece un método alternativo de desinfección y esterilización de material médico. En el área biomédica, esta tecnología se ha utilizado para modificar, limpiar y/o esterilizar simultáneamente material quirúrgico para la eliminación de contaminantes o virus, bacterias, hongos y esporas, para así evitar infecciones, en dispositivos médicos, de odontología, ortopédicos, materiales cardiovasculares, o en la liberación de sustancias activas, etc. (Alonso y col., 2018).

El proceso que se lleva a cabo para destruir estos microorganismos es por descomposición de estos organismos vivos por medio del bombardeo de las especies que conforman el plasma, como son electrones, iones y especies neutras,

además de radiación ultravioleta. El bombardeo constante de estas especies y principalmente los electrones de alta energía provocan el rompimiento de los enlaces C-H de la pared celular de los organismos vivos induciendo su muerte, así como la desinfección y esterilización de las superficies. Además, se sabe que la radiación ultravioleta generada por el plasma es un desinfectante fuerte que daña el ADN e inhibe la replicación bacteriana. De acuerdo a Thirumdas y colaboradores 2015 las especies reactivas del plasma también dañan el ADN de los microorganismos (Thirumdas y col., 2014).

Las investigaciones previamente mencionadas destacan el potencial de la tecnología del plasma como un campo prometedor para la innovación en biomateriales. La robustez inherente a esta tecnología y su versatilidad en la modificación de superficies de materiales, con la consiguiente mejora de sus propiedades superficiales, abren un amplio espectro de aplicaciones prometedoras que merecen una consideración detallada en futuras investigaciones.

Conclusiones

Se encontró a la tecnología de plasma como una herramienta altamente versátil con la capacidad de adaptarse a las necesidades específicas de diversos materiales, así como el uso de diferentes monómeros para obtener un recubrimiento por polimerización por plasma sobre este, lo cual va a depender de las demandas del usuario. Esta revisión proporciona una visión clara que el área de mayor expansión en el campo biomedico la cual reside en la industria farmacéutica, donde la modificación por plasma se ha consolidado como una herramienta esencial en los procesos de erosión y polimerización por plasma para la elaboración de catéteres, así como para el control de la liberación de fármacos. Estos materiales pueden ser considerados materiales prometedores para el futuro, así como para muchas otras aplicaciones asistidas con tecnología de plasma.

Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca otorgada con número de registro 887693, para la obtención del grado de Doctor en Ciencia y Tecnología en Materiales en la Universidad Autónoma de Coahuila. También se agradece a la Dra. Rosa I. Narro Cespedes y la Dra. Ma. Cristina Ibarra Alonso a investigadoras de la Facultad de Ciencias Químicas por el apoyo brindado para la guía y elaboración de este artículo.

Referencias

- Costa Almada, A. (2017). Desinfección en continuo mediante plasma frío de cintas transportadoras en la industria cárnica. Universidad Autónoma de Barcelona. [En línea]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2017/hdl_2072_306403/TFM_acostaalmada.pdf
- Alonso, M. F., Narro, C. R., & Castañeda, A. O. (2018). Efectos de la Modificación Superficial por Plasma en Fibras Lignocelulósicas y su Aplicación. *Journal of BioProcess and Chemical Tecnology*. 9(18):21-26. [En línea]. Disponible en: <http://www.biochemtech.uadec.mx/2017/12/18/efectos-de-la-modificacion-superficial-por-plasma-en-fibras-lignocelulosicas-y-su-aplicacion/>
- Aumsuwan, N., Heinhorst, S., & Urban, M. W. (2007). Antibacterial surfaces on expanded polytetrafluoroethylene; penicillin attachment. *Biomacromolecules*, 8(2): 713–718. <https://doi.org/10.1021/bm061050k>
- Busco, G., Robert, E., Chettouh-Hammas, N., Pouvesle, J. M., & Grillon, C. (2020). The emerging potential of cold atmospheric plasma in skin biology. *Free Radical Biology and Medicine*, 161: 290–304. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.004>
- Canal, C., Khurana, K., Gallinetti, S., Bhatt, S., Pulpytel, J., Arefi-Khonsari, F., & Ginebra, M. P. (2016). Design of calcium phosphate scaffolds with controlled

simvastatin release by plasma polymerisation. *Polymer*, 92:170–178.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.03.069>

Canal, C., Modic, M., Cvelbar, U., & Ginebra, M.-P. (2016). Regulating the antibiotic drug release from β -tricalcium phosphate ceramics by atmospheric plasma surface engineering. *Biomaterials Science*, 4(10):1454–1461.
<https://doi.org/10.1039/C6BM00411C>

Centre, C. C., & Sarmadi, M. (2013). Advantages and Disadvantages of Plasma Treatment of Textile Materials. International Symposium on Plasma Chemistry. 21st International Symposium on Plasma Chemistry. [En línea]. Disponible en: <https://www.ispc-conference.org/ispcproc/ispc21/ID453.pdf>

Cha, M. H., Kim, M. J., Jung, J., Kim, J. H., Lee, M. S., & Kim, M. S. (2015). Metabolomic analysis of clinical plasma from cerebral infarction patients presenting with blood stasis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 453423. <https://doi.org/10.1155/2015/453423>

Chen, J., Wang, Z., Sun, J., Zhou, R., Guo, L., Zhang, H., Liu, D., Rong, M., & Ostrikov, K. (2023). Plasma-Activated Hydrogels for Microbial Disinfection. *Advanced Science*, 10(14): 1-11. <https://doi.org/10.1002/advs.202207407>

Chen, Z., Chen, G., Obenchain, R., Zhang, R., Bai, F., Fang, T., Wang, H., Lu, Y., Wirz, R. E., & Gu, Z. (2022). Cold atmospheric plasma delivery for biomedical applications. *Materials Today*, 54: 153–188.
<https://doi.org/10.1016/j.mattod.2022.03.001>

Cools, P., Van Vrekhem, S., De Geyter, N., & Morent, R. (2014). The use of DBD plasma treatment and polymerization for the enhancement of biomedical UHMWPE. *Thin Solid Films*, 572: 251–259.
<https://doi.org/10.1016/j.tsf.2014.08.033>

Corona, J. M., & E. Pérez Tejada, R. Montiel Campos, H. Vázquez Torres, R. O. (2008). Capítulo 10- La física Biológica en México. Leopoldo García-Colin Scherer (Eds.). Modificación Superficial Por Plasma Aplicada a Biomateriales. Pag 241-256. UAM-Iztapalapa. [En línea]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/272479380_CAPITULO_10_MODIFICACION_SUPERFICIAL_POR_PLASMA_APLICADA_A_BIOMATERIALES.

Fecha de consulta: 5 de enero 2024

Cuéllar-Gaona, C. G., Ibarra-Alonso, M. C., Sáenz-Galindo, A., Téllez-Rosas, M. M., & Narro-Céspedes, R. I. (2021). Obtención de hidrogeles de quitosano/Rosmarinus officinalis modificados con plasma. *Pädi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*. Volumen 9: 86-89. <https://doi.org/10.29057/icbi.v9iEspecial2.8002>

Díaz Blanco, C., Ortner, A., Dimitrov, R., Navarro, A., Mendoza, E., & Tzanov, T. (2014). Building an antifouling zwitterionic coating on urinary catheters using an enzymatically triggered bottom-up approach. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6(14): 11385–11393. <https://doi.org/10.1021/am501961b>

Artem M. Dmitriev, N.A. Babinov, A.N. Bazhenov, I.M. Bukreev, D.I. Elets, V.V. Filimonov, A.N. Koval, G.S. Kueskiev, A.E. Litvinov, E.E. Mikhin, A.G. Razdobarin, D.S. Samsonov, V.A. Senitchenkov, V.A. Solovei, I.B. Terechenko, S. Yu. Tolstyakov, L.A. Varshavchik, P.V. Chernakov, Al.P. Chernakov, An.P. Chernakov, S.N. Tugarionov, P.A. Shigin, F. Leipold, R. Reichle, M. Walsh, A. Pflug. (2019). RF plasma cleaning of water-cooled mirror equipped with notch filter based on shorted $\lambda/4$ line. *Fusion Engineering and Design.*, 146 (Part A): 1390-1393. <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2019.02.090>

Dowling, D. P., Maher, S., Law, V. J., Ardhaoui, M., Stallard, C., & Keenan, A. (2016). Modified drug release using atmospheric pressure plasma deposited siloxane

coatings. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 49(36): 364005.
DOI:10.1088/0022-3727/49/36/364005

Dubuc, A., Monsarrat, P., Virard, F., Merbahi, N., Sarrette, J.-P., Laurencin-Dalieux, S., & Cousty, S. (2018). Use of cold-atmospheric plasma in oncology: a concise systematic review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 20(10): 1758835918786475. <https://doi.org/10.1177/1758835918786475>

Fuster Solis E. (2016). Aplicación de plasma atmosférico en tratamiento superficial de metales para utilización de adhesivos estructurales. Tesis de maestría. Universidad Politécnica de Valencia. [En línea]. Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/73111?show=full>

García, E. S., Fernando, T., Elías, A., & Marcos, G. (2013). ANTI-FRICTION COATINGS OVER TPE USING ATMOSPHERIC PLASMA. 17th International Congress on Project Management and Engineering. [En línea]. Disponible en: https://www.aepro.com/files/congresos/2013logronio/CIDIP2013_1574_1584.4074.pdf

García T., Montero J., Calle W., Quinde M., & Sarmiento P. (2010). Plasma: una tecnología de gran potencial para la industria y la ciencia. *Ingenius. Revista de Ciencia y Tecnología* (4): 66-72. <https://doi.org/10.17163/ings.n4.2010.07>

Gaur, N., Patenall, B. L., Ghimire, B., Thet, N. T., Gardiner, J. E., Le Doare, K. E., Ramage, G., Short, B., Heylen, R. A., Williams, C., Short, R. D., & Jenkins, T. A. (2023). Cold Atmospheric Plasma-Activated Composite Hydrogel for an Enhanced and On-Demand Delivery of Antimicrobials. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 15(16): 19989–19996. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c01208>

Gordillo Vázquez, F. (2008). Plasmas fríos. Investigación y Ciencia. *Plasma Science*, 381: 70–79. [En línea]. Disponible en: https://www.trappa.iaa.es/plasma_science

- Guzmán N. E. (2020). Desarrollo de nanocompuestos a base de ABS (Acrilonitrilo-Butadieno-Estireno) reforzados con nanocristales de celulosa modificados por plasma. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Química Aplicada. [En línea]. Disponible en: <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1025/643>
- Hassani, F. O., Merbahi, N., Oushabi, A., Elfadili, M. H., Kammouni, A., & Oueldna, N. (2020). Proceedings Effects of corona discharge treatment on surface and mechanical properties of Aloe Vera fibers. *Materials Today: Proceedings*, 24 (1): 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.07.527>
- Kim, H. H. (2004). Nonthermal plasma processing for air-pollution control: A historical review, current issues, and future prospects. *Plasma Processes and Polymers*, 1(2): 91–110. <https://doi.org/10.1002/ppap.200400028>
- Labay, C., Buxadera-Palomero, J., Avilés, M., Canal, C., & Ginebra, M. P. (2016). Modulation of release kinetics by plasma polymerization of ampicillin-loaded β -TCP ceramics. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 49(30): 304004. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/49/30/304004>
- Castillo Garza, E. L. (2004). Aplicación de Recubrimientos Vía Plasma en Superficies Metálicas. Tesis de especialidad. Centro de Investigación en Química Aplicada. [En línea]. Disponible en: <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1025/453/1/Elda%20Laur%20Castillo%20Garza.pdf>
- Lee, K., Paek, K. H., Ju, W. T., & Lee, Y. (2006). Sterilization of bacteria, yeast, and bacterial endospores by atmospheric-pressure cold plasma using helium and oxygen. *Journal of Microbiology*, 44(3): 269–275. [En línea]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820756/>

- Li, Y., Chen, C., & Fang, H. (2019). Effects of a microwave-induced corona discharge plasma on premixed methane-air flames. *Energy*, 188: 116007. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2019.116007>
- Mariotti, D., Belmonte, T., Benedikt, J., Velusamy, T., Jain, G., & Švrček, V. (2016). Low-Temperature Atmospheric Pressure Plasma Processes for “Green” Third Generation Photovoltaics. *Plasma Processes and Polymers*, 13(1): 70–90. <https://doi.org/10.1002/ppap.201500187>
- Minati, L., Migliaresi, C., Lunelli, L., Viero, G., Dalla Serra, M., & Speranza, G. (2017). Plasma assisted surface treatments of biomaterials. *Biophysical Chemistry*, 229: 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2017.07.003>
- Nakagawa, T., Kondo, S.-I., Sasai, Y., & Kuzuya, M. (2006). Preparation of floating drug delivery system by plasma technique. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54(4):514–518. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.514>
- Okyere, A. Y., Rajendran, S., & Annor, G. A. (2022). Cold plasma technologies: Their effect on starch properties and industrial scale-up for starch modification. Elsevier B.V. *Current Research in Food Science*, 5: 451–463. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.02.007>
- Reséndiz, Y. (2005). Modificación superficial de materiales por plasma para aplicaciones médicas. Tesis de especialidad. Centro de Investigación en Química Aplicada. [En línea]. Disponible en: <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1025/418>
- Reyna-Martínez, R., Deniss, M. C., & Díaz-Blanco, I. (2021). Breve panorama sobre el estado actual de la tecnología de plasma frío como herramienta para el desarrollo de energías renovables: solar, eólica y biomasa. *CienciAcierta*. ISSN: 2683-1848

- Narro-Cespedes, R., Reyna Martinez, R., Ibarra Alonso, M., Martínez-Luévanos, A., Zugasti-Cruz, A., Neira-Velazquez, M., Sanchez, S., Soria Arguello, G., & Reyes Acosta, Y. (2020). Effect of thermal and argon plasma treatment in SiO₂ spheres, assessing the effectiveness in the elimination of organic waste. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*. 19: 1071–1081. <https://doi.org/10.24275/rmiq/Mat906>
- Saiful, M., Khan, I., & Kim, Y. (2020). Dielectric barrier discharge (DBD) plasma induced flavonoid degradation kinetics and mechanism in water. *LWT - Food Science and Technology*, 118. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108777>
- Sainz-García, E., López, M., Música-Vidal, R., Rojo-Bezares, B., Lozano, C., González-Marcos, A., Toledano, P., Muro-Fraguas, I., Sainz-García, A., Sáenz, Y., & Alba-Elías, F. (2022). Promotion of biofilm production via atmospheric-pressure plasma-polymerization for biomedical applications. *Applied Surface Science*, 581: 152350. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.152350>
- Solé-Martí, X., Labay, C., Raymond, Y., Franch, J., Benitez, R., Ginebra, M. P., & Canal, C. (2023). Ceramic-hydrogel composite as carrier for cold-plasma reactive-species: Safety and osteogenic capacity in vivo. *Plasma Processes and Polymers*, 20(1): 2200155. <https://doi.org/10.1002/ppap.202200155>
- Soloshenko, I. A., Tsiolko, V. V., Khomich, V. A., Shchedrin, A. I., Ryabtsev, A. V., Bazhenov, V. Y., & Mikhno, I. L. (2000). Sterilization of medical products in low-pressure glow discharges. *Plasma Physics Reports*, 26(9): 792–800. DOI:10.1134/1.1309476
- Thallinger, B., Brandauer, M., Burger, P., Sygmund, C., Ludwig, R., Ivanova, K., Kun, J., Scaini, D., Burnet, M., Tzanov, T., Nyanhongo, G. S., & Guebitz, G. M. (2016). Cellobiose dehydrogenase functionalized urinary catheter as novel antibiofilm system. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 104(7): 1448–1456. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33491>

- Thirumdas, R., Sarangapani, C., & Annapure, U. S. (2014). Cold Plasma: A novel Non-Thermal Technology for Food Processing. *Food Biophysics*, 10(1): 1–11. DOI:10.1007/s11483-014-9382-z
- Vasilev, K., Poulter, N., Martinek, P., & Griesser, H. J. (2011). Controlled release of levofloxacin sandwiched between two plasma polymerized layers on a solid carrier. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 3(12): 4831–4836. <https://doi.org/10.1021/am201320a>
- Xie, J., Michael, P. L., Zhong, S., Ma, B., MacEwan, M. R., & Lim, C. T. (2012). Mussel inspired protein-mediated surface modification to electrospun fibers and their potential biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 100 A: 928–938. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34030>
- Zhang, H., Ma, D., Qiu, R., Tang, Y., & Du, C. (2017). Non-thermal plasma technology for organic contaminated soil remediation: A review. *Chemical Engineering Journal*, 313: 157–170. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.12.067>
- Zhang, W., Chu, P. K., Ji, J., Zhang, Y., Liu, X., Fu, R. K. Y., Ha, P. C. T., & Yan, Q. (2006). Plasma surface modification of poly vinyl chloride for improvement of antibacterial properties. *Biomaterials*, 27: 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.067>
- Zille, A., Oliveira, F. R., & Souto, P. A. P. (2015). Plasma treatment in textile industry. *Plasma Processes and Polymers*, 12(2): 98–131. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400052>