



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**



**“ESTUDIO CINETICO DE LA SINTESIS DE ALGUNOS POLIMEROS  
BIODEGRADABLES”**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**INGENIERA QUIMICA**

**P R E S E N T A**  
**IRMA RANGEL CRUZ**

**ASESORES :**  
**I.Q. GLORIA BORJON APAN RUIZ**  
**DR. FERMIN PEREZ GUEVARA**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1993**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I	INTRODUCCION.	1
II	INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.	4
II.I	MARCO TEORICO.	
II.I.1	Conceptos generales.	
II.I.2	Aplicaciones de los polímeros biodegradables.	
II.I.3	Interés de los polímeros biodegradables.	
II.II	MARCO EXPERIMENTAL.	
II.II.1	Monómeros utilizados.	
II.II.2	Condiciones experimentales.	
II.II.3	Mecanismo de reacción.	
III	MATERIALES Y METODOS.	29
IV	RESULTADOS EXPERIMENTALES.	36
IV.I	Selección del reactivo y del método de síntesis.	
IV.II	Síntesis de polil-L-láctico. Cinética y termodinámica.	
IV.III	Síntesis de poli-ε-caprolactona. Cinética y termodinámica.	
IV.IV	Síntesis del copolímero de L-láctico y ε-caprolactona.	
V	CONCLUSIONES	56
VI	BIBLIOGRAFIA	59
	APENDICE 1. NOMENCLATURA.	68
	APENDICE 2. DEDUCCION DE LA CINETICA DE POLIMERIZACION.	71
	APENDICE 3. EVALUACION DE PROPIEDADES TERMODINAMICAS	73

---

# I INTRODUCCION

---

### Introducción.

Los sistemas de síntesis macromoleculares son prácticamente indispensables en la actualidad. Se puede predecir sin riesgo que van a continuar influyendo de manera creciente en la vida sobre el planeta en los años por venir.

Los materiales macromoleculares, en la actualidad, ocupan vastos sectores en el dominio de los materiales y ganan terreno día a día sobre los materiales inorgánicos requeridos por la tecnología moderna. De hecho, el desarrollo y la utilización de materiales poliméricos al interior del cuerpo humano, específicamente diseñados para superar las limitaciones de los materiales usados en la actualidad, es solo cuestión de tiempo.

En este sentido, numerosos problemas en cirugía y en el dominio farmacológico han sido ligados a alteraciones de los tejidos vivientes y/o a las características particulares de los procesos biológicos, los que frecuentemente requieren una ayuda terapéutica limitada por el tiempo.

El interés de las estructuras macromoleculares biodegradables es evidente, pero aún falta tener disponibles los polímeros adaptados a cada caso específico. Los problemas de terapia temporal han estado por largo tiempo sin otra solución que aquella basada en la utilización de materiales clásicos conocidos por su estabilidad.

Los primeros estudios relacionados con las posibles aplicaciones biomédicas de polímeros biodegradables fueron reportados hace ya algunos años.

En otro orden de ideas, la toma de conciencia de los últimos años, respecto a las consecuencias desagradables de la estabilidad de materiales plásticos a nivel de medio ambiente, abre horizontes nuevos en la búsqueda de polímeros con características novedosas.

En ambos dominios, una nueva propiedad viene a añadirse a aquéllas tradicionalmente consideradas (relacionadas con el comportamiento mecánico de los materiales), a saber, la biodegradabilidad.

Este concepto, implica numerosas consideraciones de orden semántico, técnico, económico y ético. El significado, límites y alcances de la biodegradabilidad son, en la actualidad, sujeto de discusión y tema de trabajo en muy diversas áreas.

El objeto de esta tesis se encuentra inmerso dentro de este dominio. El estudio bibliográfico que realizamos nos permitió establecer los campos por investigar, entre los cuales se cuentan la obtención de los polímeros, su biodegradabilidad, su cinética de reacción, etc.

Ante la extensión del tema, nuestro trabajo se enfocó primeramente a la obtención experimental de los polímeros, el establecimiento de su cinética de reacción, su propiedades termodinámicas y la determinación de algunas de sus principales propiedades.

---

## II INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

---

En este capítulo presentamos algunas características estructurales de los polímeros, el fenómeno de degradación y su papel en los biomateriales. La última parte del mismo presenta algunas aplicaciones de los polímeros biodegradables en medicina.

## II.1 MARCO TEORICO

### II.1.1 Conceptos generales.

#### II.1.1.1 Distribución de las masas molares.

Los polímeros presentan la propiedad de ser una mezcla de macromoléculas de tamaños diferentes que se caracterizan por una curva de distribución de masas molares.

La técnica de cromatografía de permeación en fase gel ha probado ser muy útil para el análisis de muestras de polímeros, (polidispersas en tamaño), debido a que permite la separación de las macromoléculas por su volumen hidrodinámico y, por lo tanto, la determinación directa de la curva de distribución de masas molares. A partir de ésta, es posible estimar las magnitudes de las masas molares promedio características del polímero;  $M_p$ ,  $M_n$ , etc y el índice de polidispersidad  $I = M_p/M_n$  ( las definiciones y símbolos utilizados constituyen el apéndice 1). Estos valores se esquematizan en la figura 1.

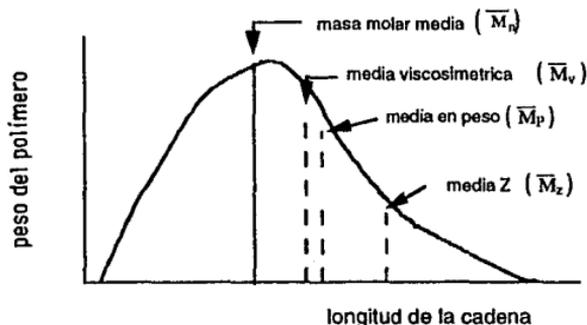


Fig 1. Representación de la distribución de masas moleculares obtenida por GPC.

Mediante esta Técnica de GPC el polímero, que está constituido por una mezcla de cadenas de talla diferente, es fraccionado por orden decreciente de masas molares (Aleman 1966). Esto ocurre porque los geles utilizados como empaque de las columnas tiene una estructura de red tridimensional muy abierta, formada por el entrelazamiento de las largas cadenas de polímero que constituyen el empaque. Dependiendo de la cantidad de enlaces entrecruzados, existe un tamaño crítico (límite de exclusión) para las moléculas que pueden penetrar en la red. Las moléculas más grandes pasan a través de la columna sin retardo porque no pueden penetrar al gel. Las moléculas más pequeñas penetran al interior, en mayor o menor grado, según su tamaño (Pecok y Shields, 1973).

Utilizaremos esta técnica para analizar la evolución de la masa molar de los polímeros preparados en función del tiempo.

#### 11.1.1.2. Composición y organización de la cadena macromolecular.

El encadenamiento de monómeros pueden conducir a cadenas lineales o ramificadas. En éste último caso, el material se caracteriza por una débil cristalinidad.

Cuando las macromoléculas contienen dos unidades estructurales o más, combinadas en una secuencia aleatoria o no, son designadas con el término de copolímeros.

Los copolímeros son caracterizados no sólo por su distribución de masas, sino también por la distribución en composición que caracteriza la repartición de monómeros en la cadena.

La inserción en una misma cadena de varios tipos de monómeros conducen a productos variados donde las características pueden ser ajustadas en función de:

- la naturaleza de los monómeros.
- sus proporciones respectivas en la cadena.
- la repartición en secuencias.

Es fácil de concebir que los copolímeros poseen propiedades diferentes a los productos obtenidos por simple mezcla de homopolímeros.

La figura 2 indica los diferentes tipos de copolímeros en función del arreglo de las estructuras de repetición.

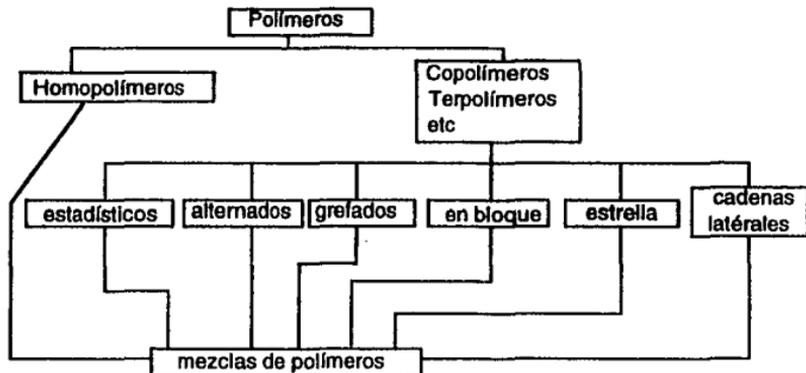


Fig. 2 Diferentes tipos de polímeros.

### II.1.1.3 Características de la degradación de los polímeros. Noción de degradación.

El término de degradación se utiliza en química macromolecular siempre que, bajo la acción de un agente externo, se constata una alteración de cualidades propias del polímero para una aplicación dada. (Aubineau y Audebert, 1974).

La degradación de los polímeros pueden ser de origen químico (oxidación) o bioquímico (GFP,1990).

Si la degradación tiene lugar con la intervención de microorganismos, enzimas o tejidos, se habla de degradación biológica. La degradación puede ser igualmente el resultado de la interacción de radiaciones electromagnéticas y en particular de

radiaciones ultravioleta con el polímero (Holland y col. 1990; Gliding y Reed, 1979; Cha y Pitt, 1990) .

La degradación de este tipo de materiales por vía química sin intervención de radiación, requiere la presencia de grupos funcionales lábiles en las cadenas macromoleculares, pero también la accesibilidad de esos agrupamientos por parte del reactivo degradante. A este respecto, los trabajos realizados sobre los poliésteres alifáticos hidrolizables en medio acuoso, han contribuido a revelar la importancia de factores tales como la morfología (cristalina o amorfa) del material, la historia térmica, el pH del medio ambiente, etc (Holland y Col, 1990) .

Una fuerte disminución del grado de polimerización provoca siempre una pérdida de las cualidades mecánicas, pero si la degradación es muy severa, puede hacerse sin la desaparición del carácter macromolecular ( Aubineau y Audebert, 1974).

Un material biocompatible es aquel que no solamente no provoca ningún rechazo en presencia de un tejido celular o de un órgano, ni ninguna reacción con el medio biológico que lo rodea, sino que además permite el crecimiento de tejidos al usarse. En ciertas aplicaciones particulares, por ejemplo para implantes en cirugía ósea, es deseable que el material, siendo biocompatible pueda también degradarse y/o eliminarse del organismo ( Mc Pherson, 1986; Reed, 1978).

En consecuencia, los materiales diseñados para este tipo de aplicaciones deberán ser biocompatibles así como biodegradables o bioresorbables.

#### II.1.1.4. La degradación de polímeros.

Según su composición, su estructura y su masa molar, los polímeros tienen propiedades que pueden diferir considerablemente. Como consecuencia de este hecho, se dispone de una amplia gama de materiales que pueden adaptarse a una gran variedad de usos, en función de la selección que de ellos se haga.

La velocidad de degradación depende de:

- la masa molar.
- la calidad de la superficie.
- el pH del medio.
- la composición de los polímeros y copolímeros.

La tabla 1 indica, para algunos polímeros y copolímeros utilizados en el dominio médico, el tiempo aproximado de degradación del material.

Tabla 1 .Tiempo de degradación de los polímeros.

polímero	tiempo de degradación
poli-L-láctico	varios meses a varios años
poli-D,L-láctico	varias semanas a algunos meses
copolímeros(PLL-PG) poli-L-láctico-co-glicólico	varias semanas a algunos meses
ácido poli-L-láctico (PLL)	algunas semanas
ácido poli-glicólico (PG)	algunos meses

El estudio de las características de degradación del ácido poliláctico y del ácido poliglicólico ha sido particularmente profundizado (Cha y Pitt, 1990; Feng y col, 1983; Gilding y Reed, 1979; Holland y col, 1990; Mason y col,1980; Pennings y col, 1990; Pitt y col, 1981; Reed, 1978; Reed y Gilding,1981).

Estos polímeros son degradados hasta el monómero respectivo (ácido láctico o glicólico), ya sea bajo la acción del envejecimiento climático ( en ambiente húmedo y en presencia de oxígeno) o en condiciones fisiológicas controladas (pH = 7, 37°C). No ha sido completamente establecido que la hidrólisis *in vivo* sea controlada por las enzimas, pero existen ciertas indicaciones de que la aceleración de la degradación observada es debida a su presencia. En el caso en el que la influencia enzimática no es muy significativa, la velocidad de degradación *in vivo* puede ser estimada a partir de

pruebas *in vitro* (Reed 1978) .

Existe constancia de que en un medio neutro, la degradación de los polímeros bajo la influencia de humedad, da lugar primero a una disminución de la masa molar (Mason y col, 1980). Pero la pérdida de masa no puede ser detectada sino hasta que el proceso de degradación se encuentra muy avanzado (figura 3).

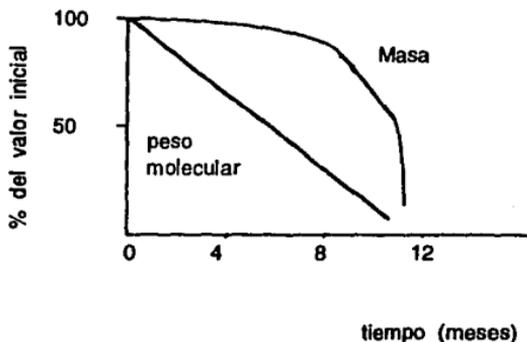


Fig 3. Degradación del ácido poli-D,L-láctico a 37 °C y pH 7 (tampón de fosfatos) según Mason y Col. (1980).

La degradación puede ser favorecida por la humedad del aire; es por eso, que este tipo de polímeros debe conservarse en un lugar seco.

En ciertas condiciones particulares, el ácido (láctico o glicólico) liberado en el curso de la hidrólisis del polímero, puede ser utilizado para otros fines. Wildevuu y col. (1984) han mostrado, por ejemplo, que es posible controlar la degradación del poliuretano ( la cuál es catalizada por ácido) adicionando cantidades definidas de ácido poli-L-láctico.

La temperatura es igualmente un factor de degradación. Después de un calentamiento prolongado, por debajo de 200°C, estos polímeros son degradados en los monómeros cíclicos láctico y

glicólico según la naturaleza del polímero inicial.

A temperaturas más bajas, la ruptura de las cadenas poliméricas se verifica experimentalmente por una disminución en la masa molar media y puede ser seguida por la reducción de la viscosidad inherente,  $\eta_{inh}$ , ya que ésta depende de la temperatura y del tiempo.

## **II.1.2 APLICACIONES DE LOS POLIMEROS BIODEGRADABLES .**

### **11.1.2.1 Dominios de aplicación.**

Durante las últimas décadas, la aplicación de los polímeros en los medios caracterizados por una actividad biológica han producido numerosos trabajos y ha tenido, consecuentemente, un fuerte desarrollo (Mc Pherson, 1986).

Al clasificarlos según su uso, se considera que existen tres tipos de biopolímeros:

- 1) Los biomateriales biocompatibles utilizados, por ejemplo, para el reemplazamiento de diversos órganos y en cirugía ósea.
- 2) Las matrices de polímeros que contienen substancias activas que son liberadas por difusión a través de la matriz en función del tiempo.
- 3) Los polímeros sintéticos solubles que poseen en sí mismos una actividad biológica.

Cuando el biomaterial se utiliza para el reemplazo de órganos y es colocado *in vivo*, suele ser deseable que sus propiedades no se modifiquen al paso del tiempo o que estas modificaciones sean lo más reducidas posible. Por otro lado, los estudios que tratan sobre materiales donde la estructura y la composición pueden modificarse en función del medio ambiente celular y extracelular, son cada vez más numerosos. Tales materiales son desarrollados para la elaboración de dispositivos para la liberación progresiva de medicamentos (Feng y col, 1983; Gardner, 1987; Pitt y col, 1981 ; Song y col, 1987), para la fabricación de suturas (Glick y Mc

Pherson, 1974; Mc Pherson, 1986) y para la fijación de huesos fracturados (Bonfield y col, 1986; Doyle y col, 1985; Doyle y col, 1988; Ghyselinc, 1988; Tanner y col, 1985). Las principales aplicaciones y naturaleza de los polímeros se indican en la figura 4 y en la tabla 2 respectivamente.

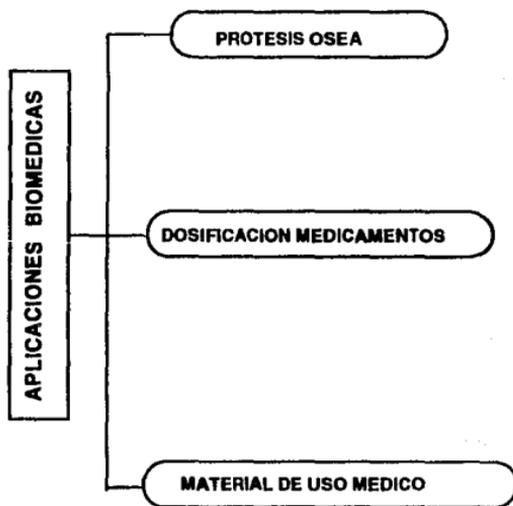


Fig 4. Principales Aplicaciones de los biomateriales.

Tabla 2. Materiales para aplicaciones médicas.

ácido poliláctico	PL
ácido poli(α-glicólico)	PG
poli(metacrilato de metilo)	PMM
poli(ε-caprolactona)	PCL
poli(hidroxi valerato)	PHV
poli(óxido de etileno)	POE
poli(hidroxi butirato)	PHBT
poli(etileno)	PE

### II.1.2.2 Prótesis Óseas.

La prótesis ideal responde simultáneamente a dos exigencias (Ghyselinc,1988): por un lado, ella debe ser lo suficientemente rígida para mantener unidas las partes fracturadas a fin de que la curación sea posible desde los primeros días; por el otro lado, debe ser lo suficientemente suave para estimular la formación de callos óseos en función de las necesidades ejercidas sobre los miembros. Las relaciones entre las características del material y sus propiedades se indican en la tabla 3 (Doyle, 1988).

Tabla 3. Relaciones entre las características del material y sus propiedades.

características	rigidez	suavidad
función	reunir fuertemente las partes fracturadas	estimular la formación de un callo óseo
criterio	características mecánicas	adecuación biológica
soluciones propuestas	Mv>25 000 óptimo=40 000	cargas a capacidad osteogénica
	fibras como refuerzo	polímero osteogénico

Doyle y Col. (1988) afirman que ciertos problemas que aparecen durante la utilización de dispositivos ortopédicos se deben a la diferencia existente entre las propiedades de los materiales sintéticos convencionales y las de los huesos .

El cuadro 4 da el orden de magnitud de dos características mecánicas importantes de algunos materiales utilizados en el dominio médico.

Cuadro 4. Valores de los módulos elásticos y la resistencia a la ruptura por algunos materiales.

	Módulo de Young (GPa)	Resistencia a la ruptura (MPa)
Co-Cr (Aleación)	230	900-1540
acero inoxidable EN 58	200	540-1000
aleación Ti-Al-V	106	900
hueso cortical	7-30	50-150
polietileno	1	3

Este cuadro muestra la gran disparidad existente entre las características mecánicas de los diferentes materiales actualmente utilizados en el dominio de los dispositivos ortopédicos.

Los materiales poliméricos constituyen en este dominio un progreso considerable. Además de que son más ligeros que los materiales metálicos, pueden ser reforzados por medio de cargas o fibras, a fin de que sean capaces de consolidar los huesos conservando, sin embargo, una cierta flexibilidad al contacto de los tejidos durante las primeras etapas de la curación (Doyle, 1988; Bonfield y col, 1986).

Cuando un hueso se fija utilizando las placas, tornillos y clavos convencionales, manufacturados en acero, la curación tiene lugar sin que se desarrolle el callo externo. El dispositivo es mucho más duro que el hueso cortical de manera que los movimientos óseos son reducidos a un mínimo. Así pues, si este sistema presenta ventajas, los inconvenientes son también numerosos.

La ausencia de un collar calloso externo puede dar lugar a una inestabilidad de la fractura que aumentará el tiempo de curación. Una vez que los fragmentos de hueso han sido reunidos, la recuperación del tejido óseo puede ser afectado por el esfuerzo cortante que el dispositivo ejerce sobre el hueso, lo que puede llegar a provocar osteoporosis y en consecuencia la inmediata debilitación del hueso.

"cargas") no rígidos, no biodegradables de resina epóxica reforzada con fibras de carbono, han sido probados en cirugía clínica y funcionan bien, a pesar de que presentan los inconvenientes de fijarse de una manera permanente, además de que su realización es aún delicada y costosa.

Los polímeros usados en prótesis no deben ser ni demasiado rígidos ni muy frágiles. Para evitar este tipo de deficiencias mecánicas, algunos autores han propuesto reforzar los polímeros con cargas como fibras de carbono, ácidos poliglicólicos así como con metafosfatos de calcio.

Desgraciadamente, la posibilidad ( que al menos existe en principio) de calcular la fracción en volumen de cargas necesaria para obtener un material cuya rigidez sea análoga a aquella del hueso cortical, así como su morfología, no ha sido aún desarrollada. Se puede esperar que las matrices de polímeros ligadas a refuerzos tales como las hidroxiapatitas y los gluconatos de calcio permitirán producir materiales que posean propiedades biológicas y mecánicas mejoradas (Bonfield y col, 1986).

Otros materiales constituidos por poli-hidroácidos biodegradables como los ácidos poliláctico y poliglicólico, han sido ensayados. Su degradación en medio fisiológico da lugar a una disminución en su masa molecular, de suerte que la resistencia a la ruptura y la flexibilidad de estos materiales se reduce continuamente. Esta aptitud a la degradación representa entonces una ventaja al permitir que el nuevo tejido acepte los requerimientos fisiológicos correspondientes a su función de sostén, evitando los problemas potenciales o crónicos que son generalmente asociados a los implantes de largo término.

Además de las propiedades mecánicas ligadas a los polímeros, estos materiales presentan la ventaja de ser bioresorbables.

### 11.1.2.3 Dosificación de medicamentos

Los poliésteres alifáticos han sido extensamente estudiados con el objeto de ser utilizados en la preparación de prótesis auxiliares en cirugía y en los sistemas subcutáneos para la liberación de medicamentos, en razón de su aptitud de biodegradación y de su ausencia de toxicidad (Feng y col, 1986; Gardner, 1987).

Se ha demostrado que la biodegradación de cápsulas y de películas de poli-(ε-caprolactona), en pruebas con conejos, tiene lugar por el intermediario de una ruptura hidrolítica aleatoria no enzimática de enlaces éster ( Pitt y col, 1981).

El cuadro 5 indica las características de los dispositivos estudiados.

La posibilidad de utilizar una matriz de polímero sintético para la liberación continua de un medicamento ha sido demostrada desde 1967. Un principio contraceptivo ha sido probado, utilizando una microdosis cotidiana de progesterona. Así se ha demostrado la eficacia de tal sistema, para controlar la fecundidad a largo plazo (Song y Feng 1984; Song y col, 1987).

La resina de silicón (polidimetilsiloxano reticulado) es el polímero mas estudiado. Este material es biocompatible, pero no biodegradable, y una vez que el medicamento ha sido completamente liberado, el dispositivo debe ser retirado quirúrgicamente a fin de evitar los problemas potenciales que pueden ser causados por la presencia en el cuerpo de una sustancia extraña no biodegradable por un largo periodo de tiempo (Colin y col, 1979; Mc Pherson, 1986).

Cuadro 5. Dispositivos utilizados para la dosificación de medicamentos.

Dispositivos	mecanismo	perspectivas
microcápsulas cápsulas	transporte para la difusión de medicamentos	polímero permeable al medicamento
dispositivos injertados	liberación al momento de la degradación del polímero	dispersión del medicamento a través del polímero

En consecuencia, la identificación de los polímeros que combinan la capacidad de liberar una droga a una velocidad constante y la biodegradabilidad, son un importante tema de investigación. Un aumento importante de la eficiencia en la liberación de un principio funcional sobre un blanco específico puede observarse usando microcápsulas. En este caso, la microcápsula contiene una sustancia activa colocada al interior de una membrana semipermeable (Colin y col, 1979).

La aplicación más importante que se tiene en perspectiva para la utilización de microcápsulas es la administración de medicamentos. Una vez que el dispositivo se ha implantado, la droga se difundiría a través de la membrana semipermeable, lo que provocaría la liberación progresiva de ésta en el interior del cuerpo del paciente (Song y col, 1987).

### II.1.3 Interés de los polímeros biodegradables.

Una gran parte de muertes en los países occidentales, es causado por un mal funcionamiento de arterias (endurecimiento, estrechamiento, etc). En consecuencia, existe una necesidad clínica de utilizar las prótesis arteriales y esta situación justifica el esfuerzo en la investigación y en la fabricación de tubos de plástico compatibles con el medio biológico. El diseño de vasos sanguíneos artificiales de pequeños diámetros (inferiores a 6 mm) parece especialmente difícil y los prototipos estudiados son frecuentemente ineficaces debido a la coagulación de la sangre (Wildevuu y col, 1984).

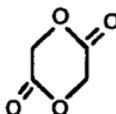
Una de las soluciones propuestas es la fabricación de tubos microporosos con una combinación de polímeros biodegradables, incluido el ácido poli(L-láctico), que aseguren el crecimiento de células interiores a fin de permitir el desarrollo de una nueva arteria (Pennigs y col, 1990).

## II.II MARCO EXPERIMENTAL

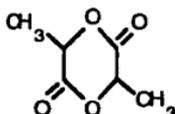
### II.II.1 Monómeros utilizados.

Los polímeros formados a partir del ácido glicólico y del ácido láctico representan una familia de poliésteres biodegradables que pueden ser utilizados en el dominio biomédico.

Los polímeros de bajo peso molecular se obtienen por condensación directa del ácido láctico o del ácido glicólico o de sus derivados. Los productos de polimerización de alto peso molecular se forman por la apertura del ciclo del glicólido, del láctido (dímeros del ácido glicólico y del ácido láctico respectivamente) o de mezclas de estos compuestos (Boehringer Ingelheim, 1987)



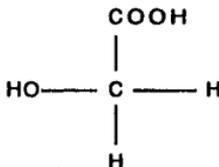
glicólido



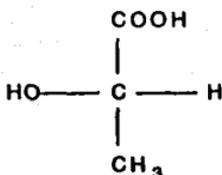
Láctido

Escogiendo las condiciones adecuadas de polimerización, se puede formar cadenas de un peso molecular determinado.

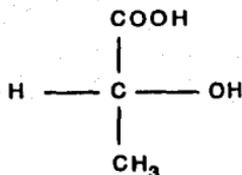
A partir de los monómeros siguientes:



ácido glicólico



ácido L (+) láctico



ácido D (-) láctico

es posible de obtener una gran variedad de polímeros tales como:

- el ácido poliglicólico
- el ácido poli-(L-láctico)
- el ácido poli-(D,L-láctico)
- el poliglicólido
- el poli-(L-láctico)
- el poli-(D,L-láctico)
- los copolímeros de glicólico y del L-láctico
- los copolímeros de glicólico y del D,L-láctico
- los copolímeros del L-láctico y del D,L-láctico

### II.II.2 Condiciones experimentales.

Dos métodos han sido reportados para la obtención de polímeros biodegradables:

1) En el primero la polimerización se efectúa sin solvente y con una concentración relativamente baja de catalizador. Este proceso permite obtener un producto de alto peso molecular (superior a  $10^6$ ). Así, por ejemplo, el polímero del ácido L-láctico (PLLA) de alto peso molecular ( $M_w > 10^6$ ) es preferentemente sintetizado por polimerización en masa del L,L- diláctido, en presencia de un catalizador adecuado, entre los cuales podemos citar compuestos de estaño como el  $\text{SnCl}_4$ , el tetrafenilstanoso, y el 2-etilhexanoato de estaño ( $\text{SnOct}$ ), que han sido los más efectivos hasta la fecha (Schindler y col., 1977).

Este tipo de polimerización presenta como ventajas el hecho de no utilizar solvente y requerir concentraciones bajas de catalizador.

Sin embargo, también demandan presiones extremas ( del orden de  $10^{-3}$  e incluso  $10^{-7}$  mbar ) como lo mencionan Gilding y Reed (1979). Por otro lado, las técnicas reportadas para la purificación de los catalizadores y las recristalizaciones sucesivas de los monómeros también deben efectuarse al alto vacío ( Song y Feng, 1981; Sinclair y Gynn, 1972; Song, Sun y Feng, 1987).

Las conversiones alcanzadas por estos procedimientos son relativamente bajas y se sitúan alrededor del 50%, mientras que la temperatura de polimerización típica es de 150 °C.

Dubois y col (1991) reportan la síntesis de PLA de alto peso molecular, abriendo el ciclo diéster (láctido) usando catalizadores de estaño ( Octanoato y tetrafenilo) o alcóxidos metálicos por polimerización en masa a temperaturas superiores a 130°C.

Leenslag y Pennings (1987) han estudiado la síntesis del ácido láctico en masa, utilizando como catalizador el 2 etil-hexanoato de estaño.

Ellos han mostrado que entre 100 y 220 °C:

- la masa molar promedio  $M_v$  y el tiempo de polimerización aumentan cuando la temperatura de la reacción disminuye.

- la conversión aumenta y  $M_v$  disminuye cuando la concentración del catalizador aumenta justo a 0.45% (en peso).

- por el contrario, estos valores no varían cuando la concentración del catalizador es igual o inferior a 0.015% (en peso).

Desafortunadamente, los iniciadores de estaño, por su carácter típicamente inestable, impiden la elucidación de las especies iniciadoras reales y del mecanismo involucrado. Además, el uso de, por ejemplo,  $\text{SnOct}$  (catalizador presente) puede dar lugar a reacciones secundarias como transferencia de cadena, intercambio de éstas o incluso polimerización a altas temperaturas.

Obviamente, el orden de magnitud de la presión extremadamente pequeño que exigen estas polimerizaciones ( de  $10^{-7}$  mbar ), ha impedido que este proceso sea realizado a escala industrial.

2) El otro método del cuál se han encontrado, aunque menos

numerosas, referencias bibliográficas para la obtención de este tipo de productos, es por polimerización en solución.

A título de ejemplo, la polimerización en solución del L-láctido se realiza a presión atmosférica y a temperatura moderada con conversiones superiores a 70%. Es decir, las condiciones de reacción son menos drásticas y la conversión ligeramente superior que con el método anterior. Sin embargo, es necesario trabajar bajo atmósfera de nitrógeno y los productos obtenidos son de masa molar baja.

Con respecto a los solventes, el estudio realizado por Dittrich y Schulz (1971) concluye que el nitrobenzono, debido a que puede ser usado en una amplia gama de temperaturas es preferible como solvente, sobre el cloroformo y el acetonitrilo.

Varios solventes fueron probados por Kricheldorf y Dunsing (1986) quienes también estimaron que el nitrobenzono es mejor solvente que el cloroformo porque es más estable dentro de la gama de temperaturas comprendidas entre 20 y 150°C.

La polimerización por la vía catiónica puede ser efectuada, al menos en principio con los catalizadores habitualmente utilizados para este tipo de polimerización, es decir:

- los ácidos de Lewis ( $\text{BF}_3$ ;  $\text{AlCl}_3$ ) .
- los ácidos de Brønsted ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ).

-los agentes de alquilación (catalizadores de Friedel Crafts).

Kricheldorf y Dunsing (1986) afirman que es posible que la polimerización del L-láctido se lleve a cabo por inserción.

Sin embargo, Dittrich y Schulz (1971) reportan no haber obtenido el polímero con fluoruro de zinc, trifluoruro de boro o tetrafluoroborato de trietilamonio en nitrobenzono.

Utilizando metóxido de potasio como iniciador, Jedlinski y Watach obtienen, a 20°C un polímero de bajo peso molecular.

De entre los ácidos de Brønsted que han sido probados, solo el sulfonato de metil-trifluorometano (llamado triflato de metilo) parece dar resultados positivos. Kricheldorf y Dunsing (1986) reportan conversiones de hasta 80 y 60% , respectivamente, para la síntesis de poli,L-L diláctido y ácido poliglicólico entre 20 y 50°C.

síntesis de poli,L-L diláctido y ácido poliglicólico entre 20 y 50°C. Estos resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Polimerización del L-láctico en el nitrobenzono con el sulfonato de metil-trifluorometano como iniciador (M/I=100) según Kricheldorf y Dunsing (1986). M= Monómero, I=Iniciador.

Temp.(°C)	tiempo (h)	conversión (%)	comentarios
20	48	30	sólido blanco
50	48	74	sólido blanco
100	24	71	sólido marrón
150	24	29	sólido marrón

El sulfonato de metil-trifluorometano (o triflato de metilo) es el único sulfonato que ha sido probado dando resultados positivos. Los mismos autores reportan los resultados correspondientes a este catalizador, mostrados en la tabla 8.

Tabla 8. Polimerización del L-láctico en el nitrobenzono con el triflato de metilo (M/I=100) según Kricheldorf y Dunsing (1986).

Temp.(°C)	tiempo (h)	conversión (%)	comentarios
20	48	80	sólido blanco
50	48	90	sólido blanco
100	24	85	sólido blanco
150	24	29	sólido marrón

Resumiendo, la polimerización en solución presenta las ventajas de poderse llevar a cabo a presión atmosférica, a temperaturas relativamente moderadas y con concentraciones de catalizador relativamente bajas. Por el contrario, la necesidad de trabajar en atmósfera inerte, y el bajo peso molecular de los polímeros sintetizados representan las desventajas de este procedimiento.

Los polímeros multifásicos pueden ser preparados de dos maneras: ya sea por medio de una mezcla de polímeros incompatibles o por copolimerización en bloque o inserción.

Los copolímeros en bloque o de inserción son los más atractivos, porque muestran propiedades más equilibradas a causa de la existencia de una adhesión interfacial óptima que les permite ser utilizados como agentes de emulsión para el mezclado de polímeros.

Las principales ventajas del poli( $\epsilon$ -caprolactona) son su gran miscibilidad con los diferentes polímeros comerciales (SAN, ABS, PVC, nitrocelulosas), su biodegradabilidad y su capacidad a dispersar los aditivos tales como los pigmentos.

Numerosos autores han reportado la síntesis y aplicaciones de copolímeros en bloque y de inserción sobre el poli( $\epsilon$ -caprolactona), desgraciadamente los rendimientos son muy bajos y el control de los parámetros molares es aún inadecuado.

Los polímeros obtenidos son comúnmente comparados con el SAN por su resistencia al impacto, con los elastómeros de SBR por su resistencia al ozono y con los copolímeros que contienen estireno, butadieno, y el cloruro de vinilo por su aptitud a la adhesión.

Los copolímeros del glicólico con la  $\beta$ -propil lactona, la  $\alpha$  butil lactona, la  $\gamma$ -valerolactona, y la  $\epsilon$ -caprolactona han sido obtenidos por Kricheldorf y Col. (1985) en masa o en solución en nitrobenzono a temperaturas comprendidas entre 20 a 150 °C. Estos autores reportan haber utilizado tres tipos de catalizadores:

- a) Ácidos iniciadores de polimerización catiónica.
- b) Complejos de coordinación operando por un mecanismo de inserción.
- c) Iniciadores clásicos de polimerización de tipo aniónico.

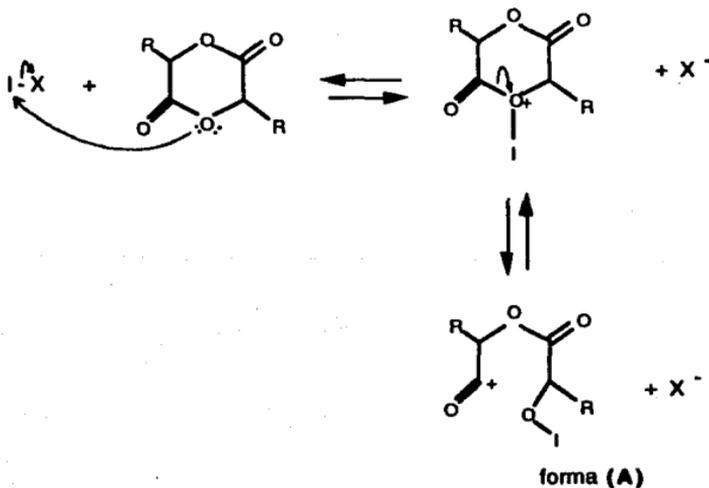
Los resultados de estos autores muestran que los tres mecanismos son posibles y, en la mayoría de los casos la catálisis es efectiva.

Cha y Pitt (1990) reportan haber realizado mezclas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) con el ácido poli-(L-láctico) y del ácido poli-(glicólico-co-L-láctico) por tres métodos: moldeo por compresión, precipitación y evaporación del solvente a partir de una emulsión de cloruro de metileno en agua. La velocidad de degradación fue medida

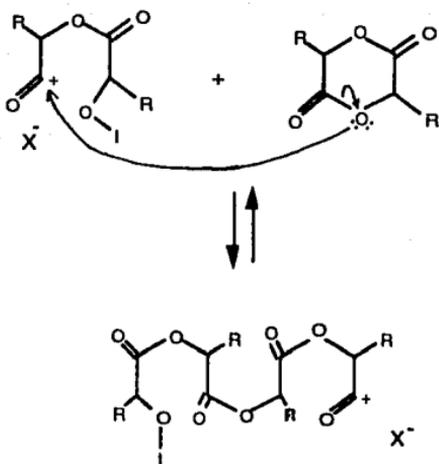
a un pH 7.4 y 37 °C justo a 3000 horas es función del método de síntesis, y los autores reportan que no hay evidencia de la miscibilidad de polímeros en las mezclas.

### II.II.3 Mecanismo de reacción.

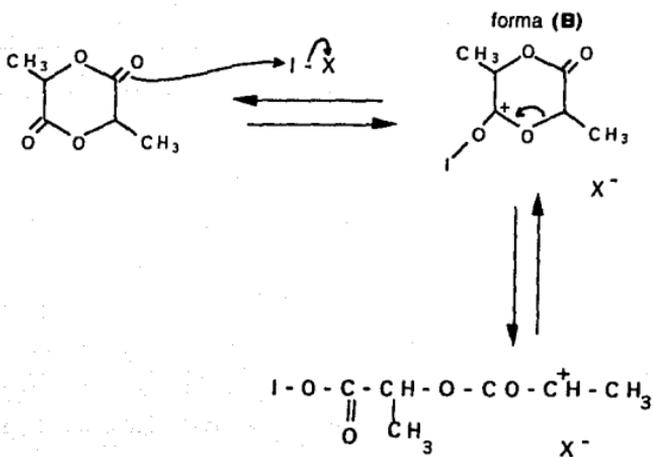
Antes de los años 80 (Kricheldorf y Sumbél,1988) el mecanismo propuesto empezaba por el ataque del catalizador sobre el oxígeno del ciclo para formar el ión oxonio cíclico en equilibrio con la forma A, según la reacción:

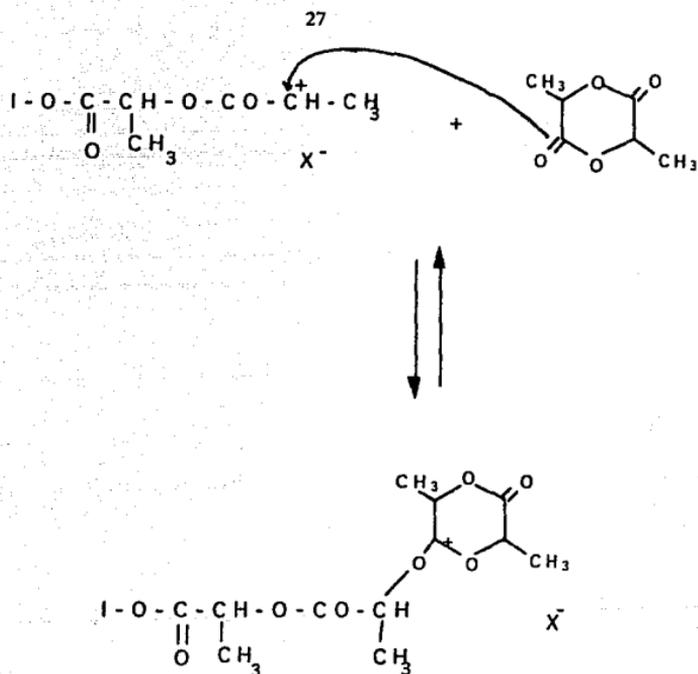


El crecimiento interior de la cadena se debía al ataque electrofílico del ión ácido formado en la etapa intermedia sobre el oxígeno endocíclico del monómero:



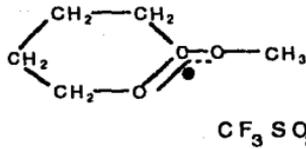
Los trabajos más recientes, y en particular los de Hofman y col. (1988) y los de Kricheldorf y Sumbel (1988) muestran claramente que el mecanismo de todas las polimerizaciones catiónicas empieza por el ataque del iniciador (protón o reactivo alquilante o acilante) sobre el oxígeno exocíclico, para hacer crecer la cadena por la ruptura del enlace alquil-oxígeno como lo muestra el esquema siguiente:





Según estos autores, el triflato de metilo es el iniciador más eficaz para la lactona utilizada.

Con la  $\delta$ -valerolactona, ellos muestran que un exceso de iniciador suprime la propagación. Así la etapa de iniciación puede ser estudiada separadamente, y los estudios espectrales de IR y RMN de protón, pueden poner en evidencia la forma de ión que induce la propagación. Estos autores han mostrado que la valerolactona tenía la estructura dioxo-carbonio siguiente:



Que en nuestro caso corresponde a la forma (B) . Además, cuando se trata de una mezcla de monómeros, se observa la existencia de varios iones con los enlaces alquil-oxígeno.

---

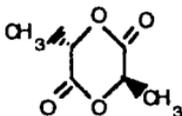
### III MATERIALES Y METODOS.

---

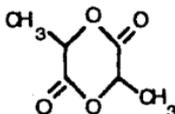
### III.1 PRODUCTOS.

Varias lactonas han sido utilizados para el presente estudio. Entre ellas se encuentran:

El dímero cíclico del ácido L-láctico de una pureza del 98% con un punto de fusión comprendido entre 95 y 98° C (producido por LANCASTER).

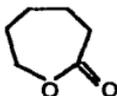


El D,L-láctido a 99% (producido por LANCASTER) , con un punto de fusión comprendido entre 122 y 125 °C, con la formula siguiente:



(estos dos productos fueron recristalizados en acetato de etilo antes de su utilización).

Y la  $\epsilon$ -caprolactona fabricado por Merk, con una pureza del 97% ( $T_f = -1^\circ\text{C}$ ,  $T_b=98-99^\circ\text{C}$ ) cuya formula es:



Dos catalizadores fueron ensayados:

El sulfonato de metil-trifluorometano ( o triflato de metilo)

producido por FLUKA, cuya formula es  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-O-CH}_3$ , tiene un punto de ebullición comprendido entre 100 y 102 °C con una pureza superior del 98%. Fue utilizado sin tratamiento suplementario.

El segundo catalizador es el isopropilo de aluminio (FLUKA) que tiene una pureza superior al 98%. Su punto de ebullición se sitúa entre 134 y 138°C.

Todos los solventes provienen de la sociedad S.D.S. y tienen una pureza superior al 99%.

### III.2 PROCEDIMIENTOS.

#### III.2.1 Experimentos preliminares.

Todas las manipulaciones del producto y las reacciones fueron llevadas a cabo en atmósfera de nitrógeno.

Los primeros experimentos fueron realizados según el protocolo siguiente:

50 mmol de L-Láctico se pesan en atmósfera inerte y se colocan en el interior de un reactor de Teflón con juntas fileteadas de 75 ml (figura 5).

El nitrobenzeno se seca, se destila al vacío y se conserva en tamiz molecular. 25 ml de este solvente y 0.5 ml de una solución 1M de triflato de metilo en cloroformo, se adicionan en el reactor.

Después de la introducción de una barra magnética y de un termopar, el reactor se cierra herméticamente y se sumerge completamente en un baño de aceite termoregulado.

Después de 48 horas de reacción de polimerización, ésta se detiene con la adición de 25 ml de diclorometano. El polímero obtenido se precipita vaciando la solución en 600 ml de metanol en presencia de 10% en volumen de hielo. El polímero así precipitado se seca en una estufa al vacío a 50°C.

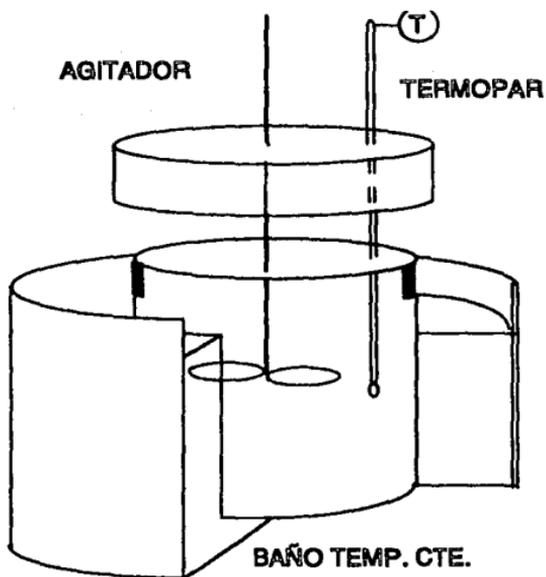


Figura 5. Reactor de polimerización.

### III.2.2 Determinación de la cinética de polimerización del L-Láctico.

Después de haber verificado que la reacción conducía bien al polímero deseado, el experimento fue repetido varias veces deteniendo la reacción a diferentes intervalos de tiempo, para determinar su cinética. Dichos estudios fueron llevadas a cabo a diferentes temperaturas.

### III.2.3 Concepción de un reactor para la determinación de la cinética de polimerización de la $\epsilon$ -caprolactona.

Para poder seguir fácilmente la reacción, un reactor de 250 ml fue equipado con un sistema de 4 válvulas (ver figura 6) que permitía tomar una alícuota de la reacción, trabajando bajo atmósfera de nitrógeno o de hacer el vacío (10 mbar) para efectuar el muestreo. Los experimentos fueron realizados con otro monómero, según el protocolo siguiente:

30 ml de  $\epsilon$ -caprolactona introducido bajo atmósfera inerte, con 30 ml de una solución 1M de triflato de metilo en cloroformo y 150 ml de nitrobenzono, previamente destilado y secado, fueron introducidos al reactor, que se colocó inmediatamente después en un baño termoregulado.

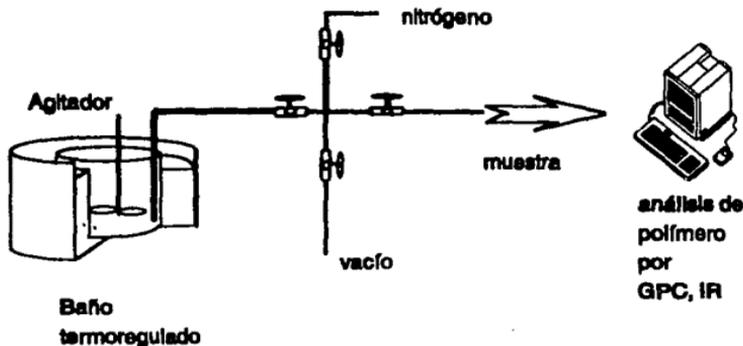


Fig 6. Montaje para la polimerización y la toma de muestras.

### III.2.4 Copolimerización.

30 mmol de L-láctico y 30 mmol de  $\epsilon$ -caprolactona se pesan en atmósfera de nitrógeno y se introducen en un reactor de vidrio de 100 ml con la ayuda de una ampulla de adición.

La mezcla es calentada a 100°C. Posteriormente se agregan 0,3 mmol de una solución 1M de isopropilo de aluminio en cloruro de metileno.

El reactor es sumergido en un baño termoregulado a 130°C.

Después de 44 horas se obtiene un sólido que puede ser disuelto en una mezcla de cloruro de metileno y de tetrahidrofurano 4/1 (V/V).

El polímero es precipitado en metanol y secado a 50°C en vacío.

### III.3 CARACTERIZACION DE POLIMEROS.

#### III.3.1 Concentración.

La concentración del polímero obtenido ha sido determinada a partir de la masa del polímero contenido en un volumen conocido de mezcla reaccionante, una vez precipitado.

#### III.3.2 Viscosidad.

La viscosidad dinámica fue determinada por medio de un viscosímetro de Ubbelohde. Las condiciones de las mediciones son presentadas en el cuadro 6.

Una vez determinado  $t_0$  ( el tiempo que tarda en pasar el solvente puro), se midió el tiempo (t) para cuatro concentraciones diferentes:  $C_0$ ,  $2C_0/3$ ,  $C_0/2$  y  $C_0/4$ . La viscosidad intrínseca, ( $\eta$ ), se estima como aquella correspondiente al límite de  $(t-t_0)/t_0C$  cuando  $C \rightarrow 0$  (Uribe y Y. Mehrenberger , 1990).

Cuadro 6. Condiciones para las determinaciones de viscosidad dinámica.

Polímero	solvente	temperatura
poli-L-láctico	diclorometano	25°C
poli-ε-caprolactona	benceno	30°C

#### III.3.3 Espectrofotometría de infrarrojo (IR).

La espectrofotometría IR permite identificar los grupos funcionales característicos del polímero. Los espectros fueron obtenidos con un espectrómetro PERKIN ELMER modelo 1600 FT-IR. A título de ejemplo, los números de onda característicos de los

enlaces esperados en los productos estudiados son:

$\nu_{C=O}$	1600-1800 $\text{cm}^{-1}$
$\alpha_{C=O}$	900-1300 $\text{cm}^{-1}$

#### III.3.4 Distribución de masas molares (DMM).

La cromatografía por permeabilidad en fase gel fue realizada con el fin de determinar la DMM en las muestras de polímeros. La calibración fue realizada con la ayuda de 5 muestras de poliestireno monodisperso de masa molar conocida ( 2950, 9200, 30300, 66000, 500800).

Las condiciones de análisis fueron las siguientes:

Equipo:

Detector	Refractómetro R 401 (Waters Millipore)
Bomba	HPLC KONTRON modelo 420
Columna	PL gel 10 u 10 <sup>3</sup> Å y 10 <sup>4</sup> Å

Fase móvil:                      Tetrahidrofurano (THF)

Gasto	0,7 ml/min
Volumen de inyección	50 $\mu\text{l}$

Temperatura:                      ambiente

---

## IV. RESULTADOS EXPERIMENTALES

---

#### IV.1 Selección del reactivo y del método de síntesis.

La selección de los monómeros utilizados en este trabajo fue hecha en base a las características de los polímeros biodegradables descritas en el capítulo II, lo que permitió definir los polímeros a sintetizar.

La poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL), los poliláctidos (PLA) y poliglicólicos (PGA) son conocidos por su alta degradabilidad tanto in vivo como in vitro y porque no desprenden productos tóxicos ( Schindler y col ,1977).

Estos poliésteres alifáticos presentan un amplio rango de biodegradabilidad: su tiempo de vida media puede variar desde algunos días hasta algunos años, y la copolimerización adecuada de los monómeros correspondientes permite regular fácilmente su velocidad de degradación, según reportan Pitt y col (1977).

Debido a la combinación única de biocompatibilidad, permeabilidad y biodegradabilidad , numerosos autores ( Pitt y col, 1977; Schindler y col ,1977) han considerado que polímeros y copolímeros de  $\epsilon$ -caprolactona, láctidos y glicólicos tienen un amplio rango de aplicación en medicina como suturas biodegradables, piel artificial, prótesis absorbibles, dispositivos para el desprendimiento de medicamentos y aplicaciones potenciales en quimioterapia ( Pitt y col, 1977; Schindler y col ,1977 ; Viert, 1986; Gogolewski, 1982; Rak y col.,1985).

Es por estas razones, que el trabajo se enfocó al estudio de la polimerización de PLA , PCL y de su copolimerización.

El cuadro 9 da los resultados de los experimentos preliminares de polimerización del láctico que se han realizado.

Inicialmente se utilizó como monómero el D,L láctido con una concentración de catalizador de 0.5M a una temperatura de 50°C condiciones reportadas como adecuadas para la polimerización en la bibliografía. Dado que no se logró detectar producto de naturaleza polimérica, se varió la concentración de catalizador y la

temperatura , pero tampoco se detectó la formación de polímero.

Para el 3er experimento, se redujo la concentración de monómero manteniendo la concentración de catalizador a 0.5M, la temperatura se fijó a 60°C, valor ligeramente más alto que el reportado, sin obtener éxito.

Para el 4° experimento, se ensayó la vía electroquímica, por lo que se utilizó otro solvente a una temperatura de 20°C. Este intento de electropolimerización se realizó en una celda de dos compartimentos en la cuál una membrana porosa separaba el compartimiento del anódico del catódico. El montaje incluyó dos electrodos de platino, como ánodo y cátodo, entre los cuales se impuso una diferencia de potencial de 1.8V. No fue posible detectar la formación de polímero.

Ante la ausencia de resultados positivos, se consideró la posibilidad de un error en la selección del monómero. Dado que no se encuentra especificado en todos los reportes la estructura del láctido usado ( D,L en nuestro caso) se procedió a hacer la comparación en base a los puntos de fusión. Efectivamente, establecimos que el monómero utilizado (D,L-diláctido) tenía un punto de fusión de 125°C, mientras que el del monómero reportado en la literatura es de 98°C.

La investigación posterior demostró que ese punto de fusión correspondía al monómero L,L-láctido, por lo que los experimentos siguientes se realizaron con este monómero. Así con una concentración de 0.83M de L,L-diláctido en nitrobenzono y una concentración del catalizador de 0.5M a una temperatura de 60°C se obtuvo un rendimiento de 75.9% de polímero (experimento 5). A 50°C (experimento 6) se obtuvo un rendimiento ligeramente mayor (80.6%).

Experi- mento	monó- mero	(M)	solvente	catali- zador	(Cat)	T(°C)	rend %	observa- ciones
1	D,L Láctico	2.0	nitroben- ceno	MTM	0.5	50	-	vía química
2	D,L Láctico	2.0	nitroben- ceno	MTM	1.0	60	-	vía química
3	D,L- Láctico	0.85	nitroben- ceno	MTM	0.5	60	-	vía química
4	D,L Láctico	1.04	dicloro- metano		0.5	20	-	vía electroquí- mica
5	L,L Di- láctico	0.83	nitroben- ceno	MTM	0.5	60	75.9	vía química
6	L,L Di- láctico	0.83	nitroben- ceno	MTM	0.5	50	80.6	vía química

MTM= tri-fluorometano sulfonato de metilo

(M) y (Cat)=Moles/l

Cuadro 9. Condiciones experimentales utilizadas para la preparación de poliésteres.

Estos dos últimos experimentos preliminares ( exp. 5 y 6) permiten establecer que el L-láctico, en presencia de triflato de metilo en nitrobeneno, polimeriza .

El polímero producido del último experimento (6) fue disuelto en cloroformo a fin de determinar su viscosidad intrínseca. Los resultados son mostrados en la figura 7, donde se reporta el cociente  $(t-t_0)/t_0C$  en función de la concentración del polímero.

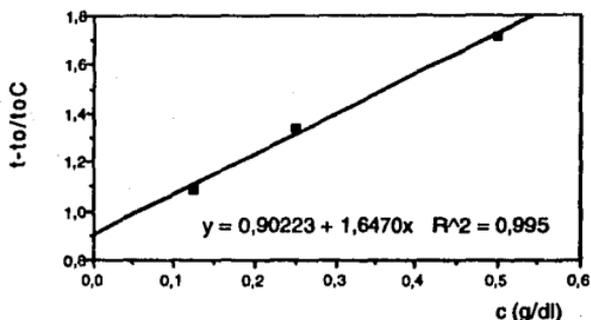


Figura 7 Determinación de la viscosidad intrínseca  $[\eta]$  en el diclorometano a 25°C del poli-L-láctico obtenido en presencia de triflato de metilo en el nitrobenzeno (experimento 6).

La ordenada al origen permite determinar que el valor de  $[\eta]$  es igual a 0.9 dl/g.

A partir del valor de  $[\eta]$  y de la ecuación reportada por Leenslag y Pennings (1987) para este sistema:

$$[\eta] = 5.42 \cdot 10^{-4} M_v^{0.73}$$

estimamos el valor de  $M_v$  de nuestro polímero a 39000.

El espectro infrarrojo del polímero obtenido es mostrado en la figura 8, donde se observan claramente las bandas características del poliéster sintetizado.

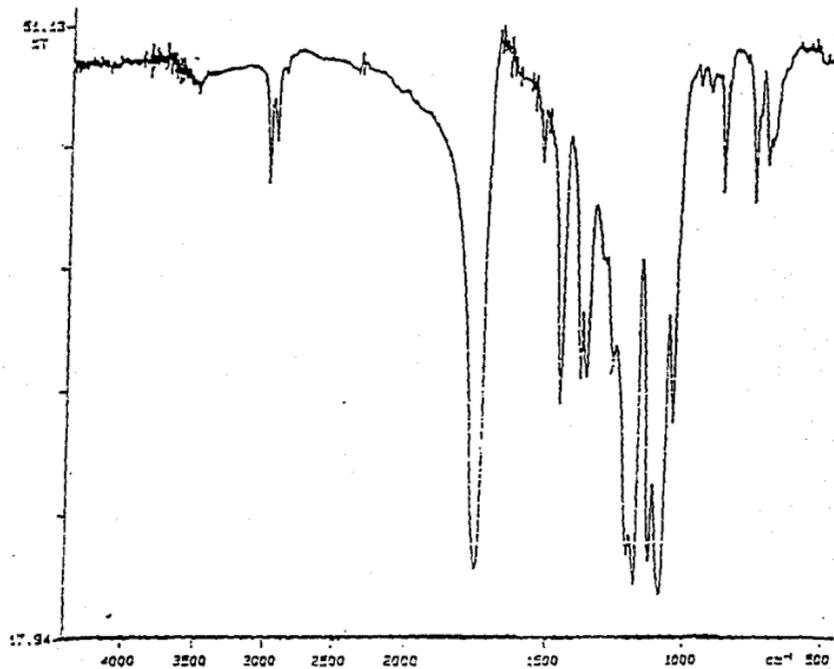


Figura 8. Espectro infra-rojo del poli(L-lactico)

#### IV. II Síntesis de poli-L-láctico. Cinética y termodinámica.

Después de haber establecido las condiciones de formación del polímero se determinó la concentración del monómero en función del tiempo.

La figura 9 muestra los resultados obtenidos para las temperaturas de 20, 50 y 60°C.

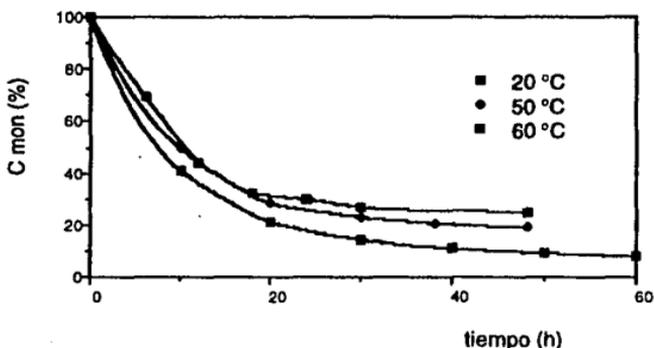


Figura 9. Evolución de la concentración del L-láctido en el curso de la polimerización en el nitrobenceno.

Se pudo constatar que a 20°C la conversión del monómero es la más elevada (92%). El tiempo de reacción requerido para alcanzar el equilibrio es también elevado (60 h). A 48 h, la conversión es de 81% a 50°C y de 75% a 60°C, cuando ya se ha alcanzado el equilibrio.

Según Duda y Penczek (1990), el sistema puede describirse por un esquema simple de propagación reversible de primer orden si la curva semilogarítmica de la razón entre  $(C-C_{eq}) / (C_0-C_{eq})$  en función del tiempo es lineal, donde C designa la concentración del monómero en función del tiempo,  $C_{eq}$  la concentración del monómero al equilibrio y  $C_0$  la concentración inicial del monómero (ver apéndice 2).

Las curvas de la figura 10 verifican bien esta dependencia.

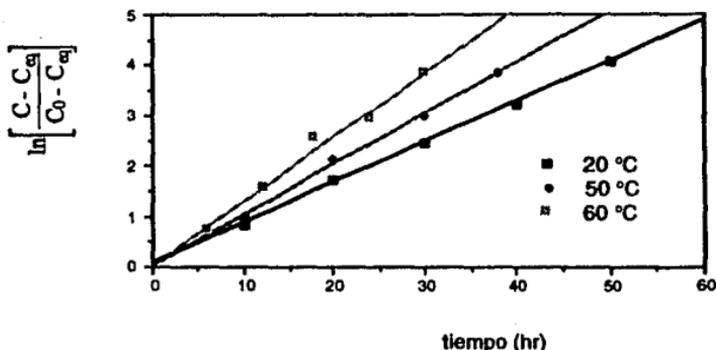


Figura 10. Curvas semilogarítmicas de  $(C-C_{eq})/(C_0-C_{eq})$  en función del tiempo para la polimerización del L-láctido en nitrobenzeno.

De estos resultados se puede concluir que la polimerización del L-láctido sigue una cinética de primer orden con unas constantes de velocidad de reacción que son las siguientes 0.0013; 0.0017 y 0.0021  $\text{min}^{-1}$  a 20°C, 50°C y 60°C respectivamente, estos valores han sido obtenidos a partir de la ecuación, cuya deducción se describe en el apéndice 2:

$$\ln \left( \frac{C - C_{eq}}{C_0 - C_{eq}} \right) = -k_p t$$

La velocidad de polimerización aumenta con la temperatura, por lo cuál las condiciones de equilibrio se alcanzan más rápido. Por otro lado, la conversión disminuye con la temperatura.

Según Duda y Penczek (1990), la concentración al equilibrio esta ligada a los parámetros termodinámicos según la ecuación (ver apéndice 3):

$$\ln C_{eq} = \frac{\Delta H}{RT} - \frac{\Delta S}{R}$$

A partir  $\ln(C_{eq})$  en función de  $1/T$  (figura 11), obtenemos para la polimerización del L-láctido los valores termodinámicos siguientes:

$$\Delta H = -24 \text{ KJ/Mol}$$

$$\Delta S = -60.5 \text{ J/Mol } ^\circ\text{K}$$

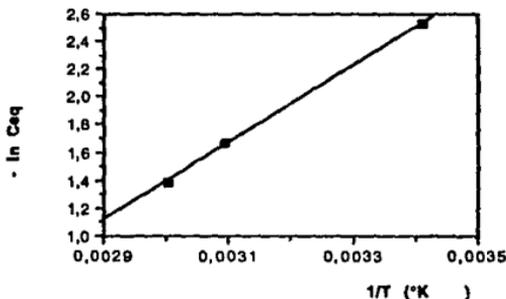


Figura 11. Logaritmo de  $C_{eq}$  en función de  $1/T$  para la polimerización de L-láctido.

Estos valores pueden ser comparados con los reportados por Duda y Penczek en 1991 para ese mismo sistema.

En el caso donde el monómero y el polímero son sólidos, estos autores obtienen los valores siguientes:

$$\Delta H = -24.9 \text{ KJ/Mol y } \Delta S = -25 \text{ J/Mol } ^\circ\text{K}$$

Cuando los dos son líquidos estas magnitudes termodinámicas tienen un valor de -29.1 y -40.7 respectivamente.

Los mismos parámetros termodinámicos han sido determinados, a partir de calores de combustión por Lebedev y col (1979) a  $400 \text{ } ^\circ\text{K}$ , estos son:

$$\Delta S = -13 \text{ J/Mol } ^\circ\text{K}$$

El valor de entalpía obtenido es comparable con los reportados en la literatura. Por el contrario, las entropías encontradas en la literatura difieren entre ellas y el valor determinado aquí.

Las variaciones de energía libre  $\Delta G_T$  calculados a partir de los valores precedentes para diferentes temperaturas son:

$$\Delta G_{20} = -6.2 \text{ KJ}; \quad \Delta G_{50} = -4.46 \text{ KJ}; \quad \Delta G_{60} = -3.85 \text{ KJ}$$

Este resultado corrobora nuestra observación : el rendimiento del polímero disminuye cuando la temperatura aumenta.

#### IV.III Síntesis de poli- $\epsilon$ -caprolactona. Cinética y termodinámica.

Para seguir la cinética de polimerización, se diseñó el sistema de muestreo con una válvula de cuatro pasos descrito en el capítulo anterior.

Los resultados de la polimerización del  $\epsilon$ - caprolactona fueron mostrados en la figura 12 en la que se observa la variación de la concentración del monómero en función del tiempo para dos temperaturas diferentes.

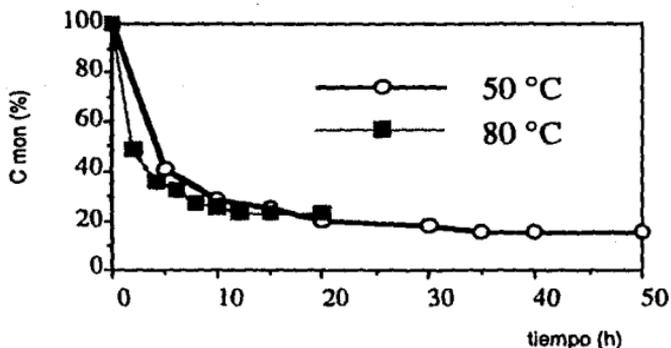


Figura 12. Variación de la concentración de  $\epsilon$ -caprolactona en el curso de la polimerización en nitrobenceno.

Como uno puede constatar, a 80°C la conversión al equilibrio fue de 75%; ella es inferior a la obtenida a 50°C (85%).

Un análisis similar al efectuado para la polimerización del L-láctico nos permite concluir que el mecanismo de reacción es similar en ambos casos.

Nosotros obtenemos en efecto, como lo muestra la figura 13, una variación lineal para la relación de  $\ln((C-C_{eq})/(C_0-C_{eq}))$  en función del tiempo.

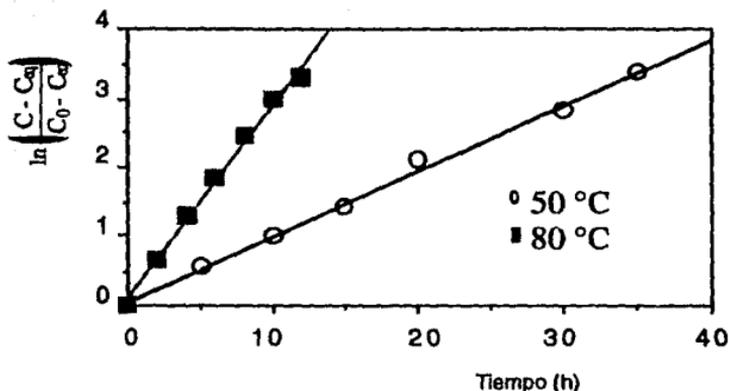


Figura 13. Curvas semilogarítmicas del cociente  $(C-C_{eq})/(C_0-C_{eq})$  en función del tiempo para la polimerización de la  $\epsilon$ -caprolactona en el nitrobenceno.

Los valores de las constantes de velocidad son iguales a  $0.0016 \text{ min}^{-1}$  a  $50^\circ\text{C}$  y  $0.00468 \text{ min}^{-1}$  a  $80^\circ\text{C}$ .

Los valores termodinámicos para la polimerización de  $\epsilon$ -caprolactona, evaluados de la misma manera que para el poli-L-láctico dan como resultado:

$$\Delta H = -15.35 \text{ KJ/Mol}$$

$$\Delta S = -35 \text{ J/Mol } ^\circ\text{K}$$

Ningún valor termodinámico ha sido encontrado en la literatura para la polimerización de  $\epsilon$ -caprolactona.

Como para el poli-L-láctico, la variación de energía libre aumenta ligeramente con la temperatura ( $\Delta G_{50} = -4 \text{ KJ}$  y  $\Delta G_{60} = -3 \text{ KJ}$ ) Estos resultados están de acuerdo con la disminución de rendimiento del polímero cuando la temperatura aumenta.

Los polímeros han sido analizados por cromatografía de permeación en gel. Los cromatogramas resultantes se dan en las figuras 14 a 17.

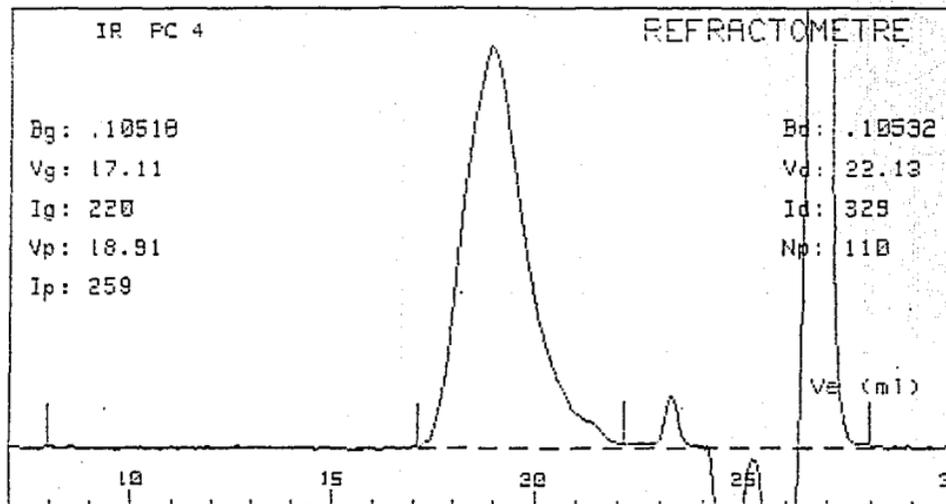


Figura 14. Cromatograma por permeación en fase gel del poli(ε-caprolactona)  
PC 4 ( ver tabla 10)

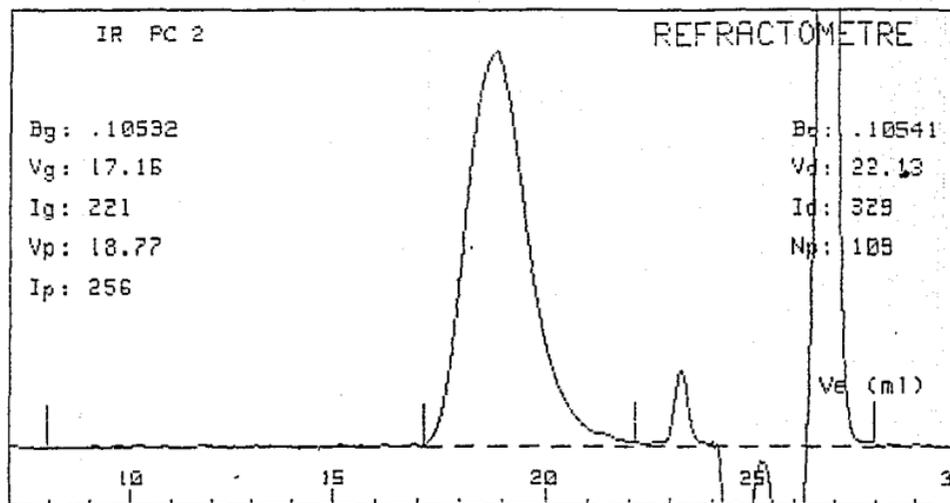


Figura 15. Cromatograma por permeación en fase gel del poli(ε-caprolactona)  
PC 2 ( ver tabla 10)

**FALTA DE ORIGEN  
TESIS CON**

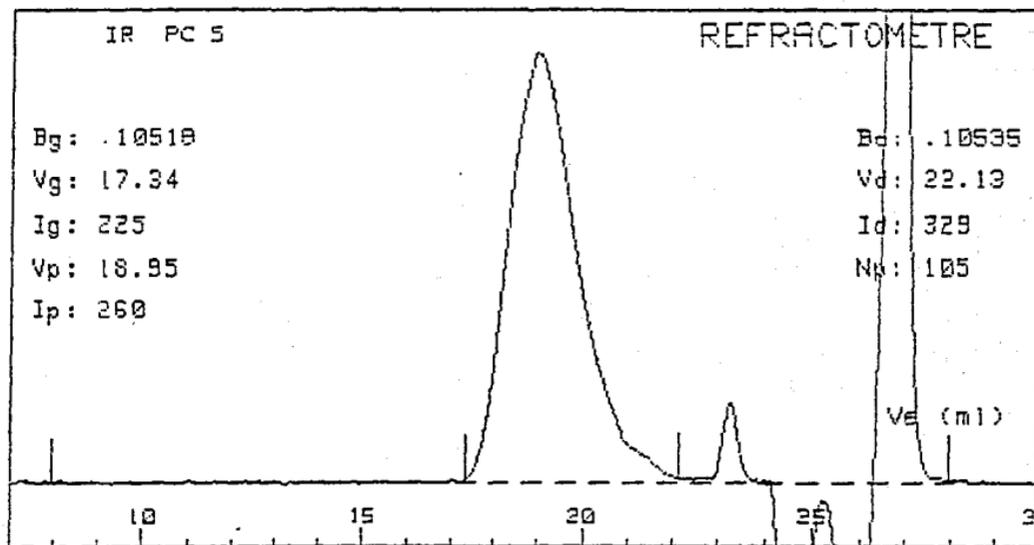


Figura 16. Cromatograma por permeación en fase gel del poli( $\epsilon$ -caprolactona)  
PC 5 ( ver tabla 10)

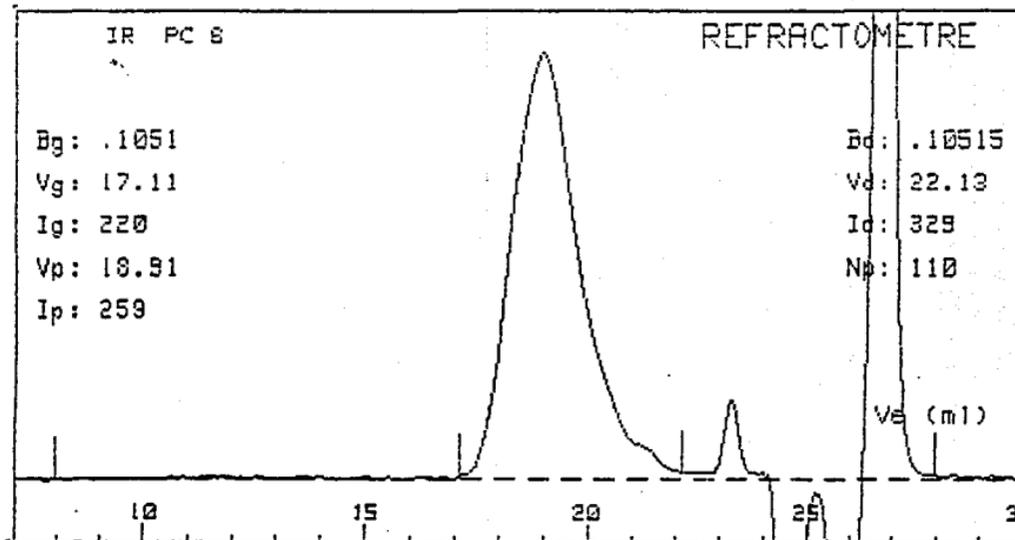


Figura 17. Cromatograma por permeación en fase gel del poli( $\epsilon$ -caprolactona)  
 PC 6 ( ver tabla 10)

La tabla 10 resume los resultados obtenidos para cuatro de las muestras, obtenidas a 2 temperaturas diferentes y a 2 tiempos de polimerización diferentes. Comprobamos que la masa molar promedio (representada por  $M_p$  y  $M_n$ ) disminuye cuando la temperatura aumenta y que el índice de polidispersidad es cercano a 1.9.

Las masas molares indicadas son dadas en equivalentes poliestireno.

Tabla 10 Características de algunas muestras de poli-( $\epsilon$ -caprolactona)

referencia	temperatura	tiempo	$M_p$	$M_n$	I
PC4	50°C	25h	29000	15000	1.9
PC2	50°C	35h	33000	18000	1.8
PC5	80°C	25h	26000	14000	1.9
PC6	80°C	35h	28000	14000	2

La figura 18 presenta el espectro infrarrojo del polímero sintetizado, donde se observa la presencia de las bandas características del doble enlace C=O.

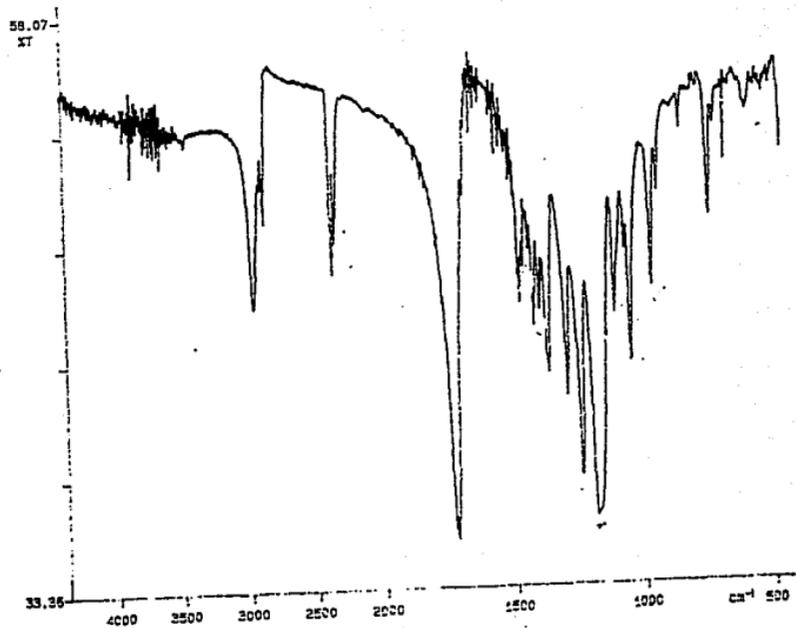


Figura 18. Espectro infra-rojo del poli( $\epsilon$ -caprolactona)

#### IV.IV Síntesis del copolímero de L-láctico y $\epsilon$ -caprolactona.

Un primer experimento de copolimerización fue realizado con el L-láctico y la  $\epsilon$ -caprolactona en presencia de isopropilo de aluminio como catalizador.

La conversión fue de solamente 35% después de 36 horas de reacción a 100 °C.

Sin embargo, tal conversión puede ser considerada aceptable ya que se ha reportado que, en general, los rendimientos de la copolimerización de caprolactonas se sitúan entre 30 y 47% (Heuschen y col, 1981).

La figura 19 presenta en la parte superior el espectro correspondiente a la adición de ambos homopolímeros (poli- $\epsilon$ -caprolactona y poli-L-láctico). La curva inferior corresponde al copolímero sintetizado. La figura muestra claramente que el producto obtenido en este experimento es efectivamente un copolímero, y no una mezcla de homopolímeros, dadas las diferencias presentes en la región 1700-1750  $\text{cm}^{-1}$  (vibración de valencia C=O) y en la región 1000-1200  $\text{cm}^{-1}$ .

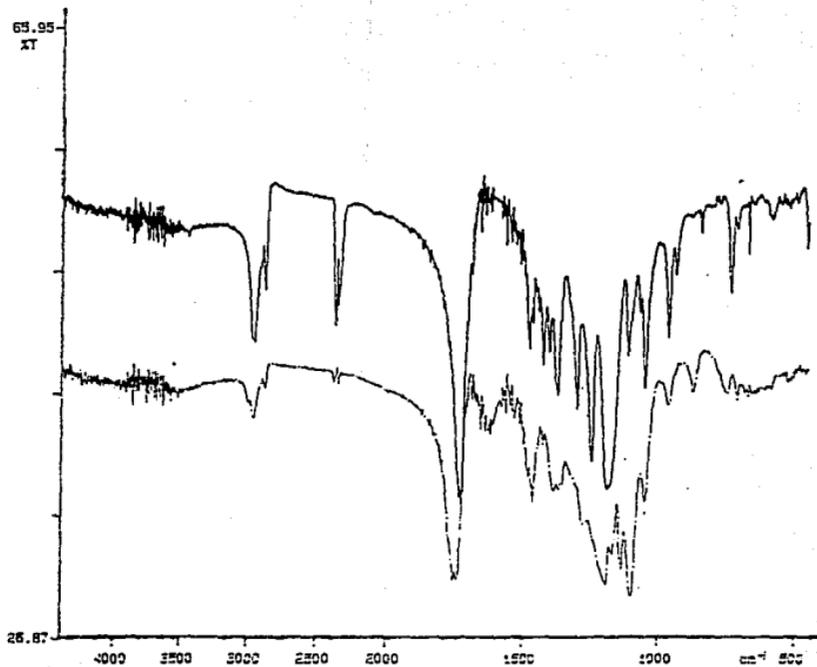


Figura 19. Espectro infra-rojo del poli(L-lactico)-co-(ε-caprolactona)

---

## V CONCLUSIONES.

---

En su reporte sobre este tema, el grupo francés de estudios y aplicaciones de polímeros (1990) afirma que "Los polímeros sintéticos constituyen probablemente la vía más difícil para la obtención de sistemas de polímeros bioasimilables".

Sin embargo, la posibilidad de aprovechar los grandes recursos de la química hace atractiva la idea de elaborar nuevos productos, aunque en la actualidad, el costo sea demasiado elevado.

A fin de sintetizar un material biodegradable, parece evidente que la vía a seguir es aquella de la incorporación de enlaces lábiles tales como son el grupo éster o amida en las cadenas principales. En este sentido, los poliésteres alifáticos son los más atractivos.

Los polímeros alifáticos derivados de hidrácidos naturales, como los ácidos lácticos y glicólicos, son hidrolizables en medio acuoso para dar los ácidos de base, los cuales son perfectamente bioasimilables. Sus propiedades mecánicas son interesantes y en caso necesario, pueden ser mejoradas. Su principal inconveniente es su elevado costo, por lo que no han tenido aplicaciones en el dominio médico hasta el momento actual.

El presente trabajo nos permite afirmar que la síntesis de polímeros a partir de esos monómeros es posible, en atmósfera inerte, y en solución.

En relación a la síntesis de estos polímeros, efectuada anteriormente en masa, tal posibilidad es muy interesante ya que el método de polimerización en masa demanda presiones excesivamente bajas, inaceptables a nivel de la producción industrial.

Por otra parte la polimerización en solución, como se muestra en este trabajo, permite controlar las características de los polímeros sintetizados mediante una adecuada selección de las condiciones de reacción, y en particular de la temperatura y el tiempo de polimerización.

Los parámetros cinéticos y termodinámicos evaluados en este trabajo son importantes para un estudio a profundidad de la copolimerización.

En el presente trabajo hemos demostrado que tanto la homopolimerización como la copolimerización se pueden realizar en condiciones relativamente suaves.

El posible control que puede obtenerse de las propiedades, composición y estructura del copolímero L-lactido-ε-caprolactona, mediante la polimerización en solución con diferentes concentraciones de catalizador, temperaturas, tiempos de polimerización y estrategias de alimentación de los monómeros, deberán ser estudiadas en el futuro inmediato.

Estamos convencidos que la versatilidad de este método de producción, junto con las condiciones de operación relativamente suaves requeridas pueden dar origen a un sistema más atractivo para la síntesis de polímeros biodegradables.

---

## VI BIBLIOGRAFIA.

---

Aleman V.J.

FUNDAMENTOS DE LA INGENIERIA DE LOS POLÍMEROS SINTETICOS

Revista de Plasticos Modernos(1966) 118:3-15

Aubineau C. & Audebert R.

LES POLYMERES ORGANIQUES.

Presses Universitaires de France, 1974.

Bero M., Kasperczyk J., Jedlinski Z.J.

CORDINATION POLYMERIZATION OF LACTIDES, 1. STRUCTURE  
DETERMINATION OF OBTAINED POLYMERS.

Makromol. Chem. (1990) 191: 2287-2296.

Bonfield W., Doyle C. & Tanner K.E.

IN VIVO EVALUATION OF HYDROXYAPATITE REINFORCED  
POLYETHYLENE COMPOSITES.

in Chistel P., Meunier A. & Lee A.J.C. (éditeurs)

Biological and biomechanical performance of biomaterials  
Amsterdam (1986): 153-158.

Colin G., Pitt A., Jeffcoat R., Zweidinger R.A., Schindler A.

SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEMS. I. THE PERMEABILITY OF POLY(  
ε-CAPROLACTONE), POLY (DL-LACTIDE) AND THEIR COPOLYMERS.

J. of Biomedical Materials (1979) 13: 497-507.

Cha Y. & Pitt C.G.

THE BIODEGRADABILITY OF POLYESTER BLENDS

Biomaterials (1990) 11: 108-112.

Davinson S.F.

POLYGLYCOLIC ACID MANUFACTURE

U.K. Patent (1986) : GB 2 169 609 A

Doyle C., Luklinska Z.B., Tanner K.E. & Bonfield W.  
AN ULTRA-STRUCTURAL STUDY OF THE INTERFACE BETWEEN  
HYDROXYAPATITE/POLYMER COMPOSITE AND BONE.

Doyle C., Saunders D. & Bonfield W.  
POLYHYDROXYBUTIRATE REINFORCED WITH HYDROXYAPATITE - A  
NOVEL DAGRADABLE POLYMERIC FOR FRACTURE FIXATION.  
In 1st International Conference on Composties in Bio-medical  
Engineering, London, U K, November 19-20, 1985, 9/1-9/4

Doyle C., Tanner K.E., Anseau & Bonfield W.  
THE BIOLOGICAL RESPONSE TO POLYHYDROXYBUTYRATE AND  
POLYHYDROXYBUTYRATE FILLED WITH HYDROXYAPATITE WHEN  
IMPLANTED IN BONE.  
The Third World Biomaterials Congress (1988) April 21-25, Kyoto, Japan.

Doyle C.  
COMPOSITE MATERIALS IN ORTHOPAEDICS.  
The Third World Biomaterials Congress (1988) April 21-25, Kyoto, Japan.

Dubois P., Jerome R. & Teyssie P.  
ALUMINIUM ALKOXIDES: A FAMILY OF VERSATILE INITIATORS FOR RING-  
OPENING POLYMERIZATION OF LACTONES AND LACTIDES.  
Makromol. Chem., Macromol. Symp. (1991) 42/43: 103-116.

Dubois P., Jerome R. & Teyssie P.  
MACROMOLECULAR ENGINEERING OF POLYLACTONES AND  
POLYLACTIDES 3. SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND  
APPLICATIONS. OF POLY( $\epsilon$ -CAPROLACTONE).  
Macromolecules. (1991) 24: 977.

Duda A. & Penczek S.  
THERMODYNAMICS OF L-LACTIDE POLYMERIZATION. EQUILIBRIUM  
MONOMER CONCENTRATION.  
Macromolecules (1990) 23: 1636-1639.

Duda A. & Penczek S.  
ANIONIC AND PSEUDOANIONIC POLYMERIZATION OF  $\epsilon$ -CAPROLACTONE.  
Makromol. Chem. Symp. (1991) 42/43: 135-143.

Feng X.D., Song C. X., Chen W.Y.  
SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIODEGRADABLE BLOCK  
COPOLYMERS OF  $\epsilon$ -CAPROLACTONE AND D-L-LACTIDE  
J. Polymer Sci. (1983) 21: 593-600.

Flory P. J.  
PRINCIPLES OF POLYMER CHEMISTRY.  
Cornell University Press(1953), Ithaca, N.Y.

Gardner D.I.  
PROCESS OF PREPARING MICROCAPSULES OF LACTIDES OR LACTIDE  
COPOLYMERS WITH GLYCOLIDES AND/OR  $\epsilon$ -CAPROLACTONES  
U. S. Patent (1987): 4 637 905

Ghyselincq P.  
ARTICLE EN POLYMERE D'ACIDE LACTIQUE UTILISABLE NOTAMMENT  
COMME PROTHESE BIODEGRADABLE ET PROCEDE POUR SA  
REALISATION  
Brevet European (1988) : EP 0 316 992 A1

Glick A. & Mc Pherson J.B.  
METHOD AND APPARATUS FOR PREPARING POLYGLICOLIC ACID  
SUTURE  
Canadian patent (1974) : 946780 ( may 13,1970)

Gilding D.K. & Reed A.M.  
BIODEGRADABLE POLYMERS FOR USE IN SURGERY  
-POLYGLYCOLYC/POLY(LACTIC ACID) HOMO- AND COPOLYMERS: 1  
Polymer (1979) 20: 1459-1464.

Gorda K.R. & Peiffer D.G.

TEMPERATURE AND CATALYTIC EFFECTS ON AMINE INITIATED  
POLYMERIZATION OF  $\epsilon$ -CAPROLACTONE IN THE BULK PHASE.

Polymer Comm. (1981) 32:25-26.

Groupe français d'études et d'application des polymères.

COMPTE -RENDU DE LA SEANCE DE REFLEXION SUR LE THEME  
"POLYMERES ET PLASTIQUES BIODEGRADABLES"

Actualités G.F.P. Bulletin 57 (oct 1990) Strasbourg : 11-20

Herman J.-J., Jerome R., Teyssie P.

PERIODIC STRUCTURE OF A NEW BLOCK COPOLYMER: POLYSTYRENE-  
POLY( $\epsilon$ -CAPROLACTONE).

Macromolecules Chem. (1978) 179:1111-1115.

Heuschen J., Jerome R., Teyssie P.

POLYCAPROLACTONE-BASED BLOCK COPOLYMERS 1. SYNTHESIS BY  
ANIONIC COORDINATION TYPE CATALYSTS.

Macromolecules (1981) 14: 242-246.

Holland S.J., Yasin M., Tighe B.J.

POLYMERS FOR BIODEGRADABLE MEDICAL DEVICES VII

Hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers: degradation of copolymers and  
their blends with polysaccharides under in vitro physiological conditions.

Biomaterials (1990) 11: 206-215.

Inoue S., Maeda M., Chung D.W. & Aoyama M.

BIOMEMBRANE MODEL FOR STABLE POLYMER MEMBRANE HAVING  
POLYPEPTIDE DOMAINS CHANNELS.

J. Macromolecular Science -Chemistry (1991) A28: 1137-1149

Kricheldorf H.R.

13 CNMR SEQUENCE ANALYSIS, 17; INVESTIGATION ON POLYESTERS  
FROM DIACIDS AND DIOLS.

Makromol. Chem. (1978) 179: 2133-2143.

Kricheldorf H.R., Jonté J.M. & Berl M.  
POLYLACTONES 3. COPOLYMERIZATION OF GLYCOLIDE WITH L,L-  
LACTIDE AND OTHER LACTONES.  
Makromol. Chem., Suppl. (1985) 12: 25-38.

Kricheldorf H.R., Jonté J.M. & Dusing R.  
POLYLACTONES. THE MECHANISM OF CATIONIC POLYMERIZATION OF  $\beta$ -  
PROPIOLACTONE AND  $\epsilon$ -CAPROLACTONE.  
Makromol. Chem. (1986) 187: 771-785.

Kricheldorf H.R. & Sumbél M.-V.  
MECHANISMS OF CATIONIC POLYMERIZATIONS OF LACTONES.  
Makromol. Chem., Macromol. Symp. (1988) 13/14: 81-95.

Leenslag J. W. & Pennings A.J.  
SYNTHESIS OF HIGH-MOLECULAR-WEIGHT POLY(L-LACTIDE) INITIATED  
WITH TIN 2-ETHYLHEXANOATE  
Makromol. Chem. (1987) 188: 1809-1814.

Mason N.S., Miles C.S., Sparks R.E.  
HYDROLYTIC DEGRADATION OF POLY-DL-LACTIDE  
Coat. Plast. Chem. (1980) 42: 436-440

Matsumura S., Takahashi J., Maeda S. & Yoshikawa S.  
MOLECULAR DESIGN OF BIODEGRADABLE FUNCTIONAL POLYMERS,  
POLY(SODIUM VINILOXIACETATE).  
Makromol. Chem., Rapid Commun.(1988) 9: 1-5.

Okamoto Y.  
CATIONIC RING OPENING POLYMERIZATION OF LACTONES IN THE  
PRESENCE OF ALCOHOL.  
Makromol. Chem., Makromol. Symp. (1991) 42/43: 117-133.

Pecksok R.L., Shields L.D.

Métodos Modernos de análisis Químicos. (1973)

Limusa México.

Penczeck S., Libiszowki J.

POLYMERIZATION OF 2-METHOXY-2-OXO-1,3,2-DIOXAPHOSPHOLANE  
KINETICS AND POLYMER MICROSTRUCTURE.

Makromol. Chem. (1988) 189: 1765-1785.

Pennigs A.J , Hoppen K.J., Leenslag J .W., and van der Lei B.

A TWO-PLY ARTIFICIAL BLOOD VESSEL OF POLYURETHANE AND POLY  
(L-LACTIDE)

Colloid & Polym Sci (1990)268:2-11.

Mc Pherson J.B.

SUTURES MATERIALS

In Kirk & Othmer (Ed)

Encyclopedie Of Chemical Technology (1986) 22:441-447

Pitt C.G., Gratzl M.M., Kimmel G.L., Surlis J. & Schinder A.

ALIPHATIC POLYESTERS II. THE DEGRADATION OF POLY (DL-LACTIDE),  
POLY(  $\epsilon$ -CAPROLACTONE) AND THEIR COPOLYMERS IN VIVO.

Biomaterials (1981) 2: 215-220.

Pitt C.G., Marks T.A. & Schinder A.

BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS BASED ON ALIPHATIC  
POLYESTERS : APPLICATION OF CONTRACEPTIVES AND NARCOTIC  
ANTAGONISTS.

Controlled Release of Bioactive Materials (1980) Ed. Baker R. Academic Press.

Reed, M.A.

IN VIVO AND IN VITRO STUDIES OF BIODEGRADABLE POLYMERS FOR  
USE IN MEDICINE

Dissertation Liverpool (1978)

Reed A.M., Gilding D.K.  
BIODEGRADABLE POLYMERS FOR USE IN SURGERY  
POLYGLYCOLIC/POLY(LACTIC ACID) HOMO- AND COPOLYMERS: 2  
IN VITRO DEGRADATION  
Polymer (1981) 22: 494-498.

Ruse N.D., Doyle C. & Bonfield W.  
SURFACE CHARACTERIZATION OF POLY ( $\beta$ -HYDROXIBUTIRATE) BASED  
POLYMERS, CO-POLYMERS AND COMPOSITES

Schindler A., Jeffcoat R., Kimmel G.L., Pitt C.G., Wall M.E. & Zweidinger R.  
BIODEGRADABLE POLYMER FOR SUSTAINED DRUG DELIVERY  
Contemp. Top. in Polymer Sci. (1977) 2 : 251.

Sinclair R.G. & Gynn G.M.  
PREPARATION AND EVALUATION OF GLYCOLIC AND LACTIC ACID-BASED  
POLYMERS FOR IMPLANT DEVICES IN MANAGEMENT OF MAXILLOFACIAL  
TRAUMA-PHASE II  
Final scientific report, november 1,1971-june 30,1972.

Song C.X. & Feng X.D.  
SYNTHESIS OF ABA TRIBLOCK COPOLYMERS OF  $\epsilon$ -CAPROLACTONE AND  
DL-LACTIDE.  
Macromolecules (1984) 17: 2764-2767.

Song C.X., Sun H.F. & Feng X.D.  
MICROSPHERES OF BIODEGRADABLE BLOCK COPOLYMER FOR LONG-  
ACTING CONTROLLED DELIVERY CONTRACEPTIVES  
Polymer Journal (1987) 19: 485-491.

Storey R.F. & Hoffman D.C.  
COPOLYMERIZATION OF  $\epsilon$ -CAPROLACTONE AND  $\delta$ -VALEROLACTONE.  
Makromol. Chem., Macromol. Symp. (1991) 42/43: 185-193.

Storey R.F., Herring K. R. & Hoffman D.C.  
HYDROXY-TERMINATED POLY ( $\epsilon$ -CAPROLACTONE-CO- $\gamma$ -  
-VALEROLACTONE) OLIGOMERS. SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND  
POLYURETHANE NETWORK FORMATION.

J. Polym. Sci. Polym. Chem (1991) 29: 1759.

Tanner K.E., Doyle C. & Bonfield W.  
THE STRENGTH OF THE INTERFACE BETWEEN  
HYDROXYAPATITE/POLYMER COMPOSITE AND BONE.

in Biomedical Engineering, PRI, London(1985)

Uribe V. M. y Mehrenberger P.Y.  
LOS POLIMEROS. SINTESIS Y CARACTERIZACION.

Noriega Editores. Editorial LIMUSA. México, 1990.

Van der Weij

THE ACTION OF TIN COMPOUNDS IN CONDENSATION-TYPE RTV  
SILICONE RUBBERS.

Makromol. Chem. (1980) 181: 2541-2548.

Waite I.M., Galgut P.M., Doyle C. & Smith R.  
THE ROLE OF CLINICAL IMPLANT MATERIALS IN THE SURGICAL  
TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS;

Clinical Materials (1987) 2: 293-302.

Wildevuu C.R.H., Van der Lei B., Lommen E., Nieuwenhuis P.  
THE DEVELOPMENT OF A NEO-ARTERY INDUCED BY A VASCULAR  
PROSTHETIS

dans Paul J.P. (Editeur) BIOMATERIALS IN ARTIFICIAL ORGANES

VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim (1984): 261-268.

You-Xin L. & Xin-De F. (1990)

BIODEGRADABLE POLYMERIC MATRIX FOR LONG ACTING AND ZERO  
ORDER RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS

Makromol. Chem., Makromol. Symp. (1990) 33: 253-264.

## APENDICE 1. NOMENCLATURA.

### Abreviaturas.

ABS	Copolímero de acrílonitrilo, butadieno y de estireno.
GPC	Cromatografía por permeabilidad de un gel.
IR	Infrarojo.
MTM	tri-fluorometano sulfonato de metilo.
PCL	policaprolactona.
PGA	poliglicólico
PLA	poliláctico.
PVC	Policloruro de vinilo.
RMN	Resonancia magnética nuclear
SAN	Copolímero de estireno y acetonitrilo.
SBR	Elastómero estireno/butadieno.

### Simbología.

C	Concentración del monómero al instante t.
$C_0$	Concentración inicial del monómero.
$C_{eq}$	Concentración de monómero al equilibrio.
(Cat)	Concentración de catalizador.
$\Delta H$	Variación de la entalpía de la reacción.
I	Índice de polidispersidad .
R	Constante de los gases ideales.
K	Constante de equilibrio de la reacción de polimerización.
kp	Constante de velocidad de polimerización.
(M)	Concentración de monómero.
$M_i$	Peso molecular de una macromolécula "i"
$M_n$	Peso molecular promedio en número.
$M_p$	Peso molecular promedio en peso.
$M_z$	Peso molecular promedio en z
$M_v$	Peso molecular viscosimétrico.

$N_i$	Número de macromoléculas de la especie "i".
$n$	Número de unidades monoméricas en una macromolécula.
$\Delta S$	Variación de entropía de la reacción de polimerización.
$t_0$	Tiempo de flujo del solvente (Viscosímetro Ubbelohde).
$t$	Tiempo de flujo de la solución del polímero.
$T$	Temperatura.
$\eta$	Viscosidad dinámica de la solución del polímero.
$\eta_0$	Viscosidad dinámica del solvente.
$\eta_{rel}$	Viscosidad relativa.
$\eta_{red}$	Viscosidad reducida.
$\eta_{sp}$	Viscosidad específica.
$[\eta]$	Viscosidad intrínseca.
$W_i$	Peso de la especie "i".

### Formulario

$$I = \frac{M_p}{M_n}$$

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_0}$$

$$\eta_{sp} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_p}{c} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$$

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \eta_{red} = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$$

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i} = \sum_i M_i \left( \frac{N_i}{\sum_i N_i} \right)$$

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

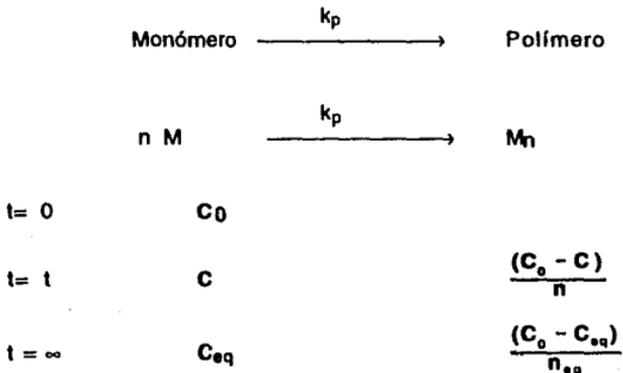
$$\bar{M}_p = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i} = \sum_i M_i \left( \frac{w_i}{\sum_i w_i} \right)$$

$$\bar{M}_z = \frac{\sum_i N_i M_i^3}{\sum_i N_i M_i^2}$$

$$\bar{M}_v = \left( \frac{\sum_i N_i M_i^{1+a}}{\sum_i N_i M_i} \right)^{\frac{1}{a}}$$

APENDICE 2. DEDUCCION DE LA CINETICA DE POLIMERIZACION.

La reacción de polimerización está representada por la ecuación:



Dentro de este esquema, si la reacción es de primer orden con respecto al monómero, tenemos que:

$$\frac{dC}{dt} = -k_p(C - C_{eq})$$

Separando variables:

$$\frac{dC}{(C - C_{eq})} = -k_p dt$$

De manera que, integrando desde el tiempo cero ( $C=C_0$ ) hasta un tiempo cualesquiera  $t$

$$\int_{C_0}^C \frac{dC}{(C - C_{eq})} = -k_p \int_0^t dt$$

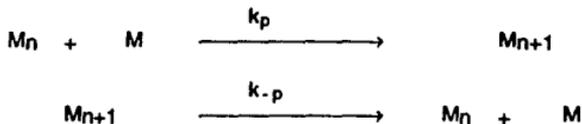
Obtenemos que:

$$\ln \frac{(C - C_{eq})}{(C_0 - C_{eq})} = -k_p t$$

De manera que si el sistema bajo estudio sigue un esquema cinético de este tipo, la gráfica que relaciona el  $\ln \left[ \frac{(C - C_{eq})}{(C_0 - C_{eq})} \right]$  con el tiempo debe representar una línea recta con ordenada al origen, donde la pendiente representa el valor de la constante de velocidad de reacción  $k_p$ .

### APENDICE 3. EVALUACION DE PROPIEDADES TERMODINAMICAS

El paso de propagación de la cadena polimérica se representa por medio de las ecuaciones siguientes:



De manera que, al equilibrio ambas velocidades son iguales:

$$k_p(M_n)(M) = k_{-p}(M_{n+1})$$

Si la masa molar promedio es elevada ( como lo es en el caso de los polímeros ), es posible considerar que

$$n \sim n+1$$

Lo que a su vez implica que:

$$M_n \sim M_{n+1}$$

La constante de equilibrio queda entonces representada por:

$$K = \frac{k_p}{k_{-p}} = \frac{1}{(M)} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$$

De manera que la concentración de monómero al equilibrio se encuentra relacionada con las propiedades termodinámicas  $\Delta S$  y  $\Delta H$  según:

$$\ln(M) = \frac{\Delta G}{RT} = \frac{\Delta H}{RT} - \frac{\Delta S}{R}$$