



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**“ESTUDIO DE LA COPOLIMERIZACIÓN DE
L-LACTIDA Y EPSILON-CAPROLACTONA PARA
LA SÍNTESIS DE POLIÉSTERES AMORFOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERA QUÍMICA

PRESENTA:

DANIUSKA ELIZABETH ESCOBAR SOLÓRZANO



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Marco Antonio Uresti Maldonado

Vocal: Armando Cabrera Ortiz

Secretario: Margarita Herrera Alonso

1er suplente: Rodolfo Ruiz Trejo

2do suplente: Eduardo Vivaldo Lima

Lugar donde se realizó la tesis:

Laboratorio 213, Edificio E, Facultad de Química, UNAM.

Asesor del Tema:

Dra. Margarita Herrera Alonso

Firma

Sustentante:

Daniuska Elizabeth Escobar Solórzano

Firma

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar le agradezco a Dios, que me dio la bendición de tener personas alrededor de mi vida que siempre me han brindado cariño y apoyo.

Agradezco a mis padres, porque ellos sacrificaron sus sueños para que yo pudiera alcanzar los míos. A mi madre le agradezco porque para que yo tuviera una mejor vida, ella dejó su hogar y su país para darme una vida mejor. Le agradezco a mi papá porque él siempre me ha dado su apoyo a pesar de todo.

Le agradezco a mi hermana por esos momentos de alegría que me dio, cuando más lo necesitaba.

A mi tía y a mi abuela, que me brindaron su apoyo y cariño. Gracias tía por el apoyo incondicional.

Le agradezco a Alejandro por todo el amor y el tiempo que me ha brindado, y por demostrarme que puedo alcanzar todo lo que me propongo.

Le agradezco al Dr. Herrera que me abrió las puertas de su laboratorio y me dio la oportunidad de trabajar con él.

A Margarita que me apoyó y asesoró en este proyecto. Gracias por darme el tiempo y la experiencia, eso para mí es muy importante.

Al profesor Rodolfo que me brindó apoyo y consejo cuando más lo necesitaba.

A Mariano que empezó conmigo este proyecto y me dio muchos tips. Gracias por tu amistad.

A Gustavo que siempre ha estado conmigo desde hace muchos años dándome su amistad y apoyo. Aunque me dé jalones de oreja. A Esteban y a Diana que me han dado apoyo y alegría. Siempre es bueno que te reciban con un abrazo de bienvenida, aunque me vean muy seguido.

Y les agradezco también al resto del laboratorio, porque todos y cada uno de ellos me brindaron su apoyo cuando lo necesite.

“Hay hombres que luchan un día y son buenos, otros luchan un año y son mejores, hay quienes luchan muchos años y son muy buenos, pero están los que luchan toda la vida, y esos son los imprescindibles”

Bertolt Brecht

CONTENIDO

Índice	6
Lista de Figuras	9
Lista de Gráficos	11
Lista de Tablas	12
Resumen	14

INDICE

I. Introducción	16
II. Antecedentes	18
II.1. Generalidades	18
II.1.1. Copolimerización	18
II.1.2. Arquitectura de copolímeros	19
II.1.3. Polímeros vítreos y cristalinos	21
II.2. Poliésteres	24
II.2.1. Métodos de síntesis de poliésteres	27
II.2.1.1 Polimerización catiónica	28
II.2.1.2 Polimerización aniónica	29
II.2.1.3 Polimerización por coordinación-inserción	30
II.3. Reacciones de transesterificación	38

II.4.	Copoliésteres	39
II.5.	Caracterización	41
II.5.1.	Cromatografía de permeación en gel (GPC)	42
II.5.2.	Calorimetría diferencial de Barrido (DSC)	46
II.5.3.	Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	48
III.	Objetivos	52
III.1.	Objetivos Generales	52
III.2.	Objetivos Particulares	52
IV.	Desarrollo Experimental.....	53
IV.1.	Material	53
IV.2.	Homopolimerización de L-lactida y ϵ -caprolactona	54
IV.3.	Copolimerización LLA/CL 1:1	55
IV.4.	Hidrólisis	56
IV.5.	Métodos de Caracterización.....	57
IV.5.1.	Cromatografía de permeación en gel.....	57
IV.5.2.	Calorimetría diferencial de barrido	57
IV.5.3.	Resonancia magnética nuclear.....	58
IV.6.	Condiciones de reacción	59
V.	Resultados.....	60
V.1.	Resultados de GPC	60

V.2. Resultados de ^1H RMN.....	65
V.3. Resultados de DSC.....	70
V.4. Resultados de Hidrólisis.....	78
VI. Conclusiones y Recomendaciones.....	84
Bibliografía.....	86
Apéndice I. Resultados GPC.....	89
Apéndice II. Resultados ^1H RMN.....	93
Apéndice III. Resultados DSC.....	96

LISTA DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
II.1	Tipos de polímeros.	19
II.2	Representación gráfica de tipos de polímeros: a) lineal, b) ramificados, y c) entrecruzados.	20
II.3	Representación gráfica de: a) polímero en estrella, b) polímero en peine, c) polímero en escalera y d) dendrímero.	21
II.4	Estructura amorfa (arriba) y semicristalina (abajo) de un polímero.	23
II.5	Ejemplo de una polimerización de apertura de anillo catiónica.	28
II.6	Ejemplo de una polimerización de apertura de anillo aniónica.	29
II.7	Ejemplo de una polimerización de apertura de anillo por coordinación-inserción.	30
II.8	Síntesis del verdadero iniciador para la polimerización por coordinación-inserción.	31
II.9	Mecanismo de polimerización de L-lactida y ϵ - caprolactona con SnOct ₂ y dodecanol.	37
II.10	Cromatograma típico de GPC.	44

II.11	Calibración Universal para un GPC, utilizando tetrahidrofurano como solvente.	45
II.12	Termograma característico obtenido por DSC.	47
II.13	Espectrómetro de resonancia magnética nuclear.	49
II.14	Ejemplo de un espectro de RMN, ^1H .	50
II.15	Espectro de ^1H RMN de PLLA- <i>co</i> -PCL.	51
V.1	Cromatograma característico de los copolímeros sintetizados.	61
V.2	Espectro representativo de ^1H RMN de los poli(L-lactida- <i>co</i> - ϵ -caprolactona) sintetizados.	66
V.3	Velocidades de homopolimerización de: a) ϵ -caprolactona y b) L-lactida utilizando SnOct_2 como iniciador.	67
V.4	Representación esquemática de la polimerización de L-lactida y ϵ -caprolactona.	68
V.5	Termogramas característicos de muestras que presentan una transición vítrea, cristalización y fusión (a), y aquellas en las cuales no se observa ninguna transición térmica (b).	70

LISTA DE GRÁFICOS

Grafica	Descripción	Página
V.1	Composición monomérica (experimental y teórica) de los copolímeros de L-lactida y ϵ -caprolactona, sintetizados con M/I=500.	69
V.2	Composición monomérica (experimental y teórica) de los copolímeros de L-lactida y ϵ -caprolactona, sintetizados con M/I=5000.	69
V.3	Efecto del tiempo de reacción (y relación LLA/CL) sobre las propiedades térmicas.	75
V.4	Efecto de la relación LLA/CL sobre las propiedades térmicas.	75
V.5	Disminución de peso molecular de poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) durante hidrólisis.	81
V.6	Efecto de la hidrólisis sobre el índice de polidispersidad de poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona).	82
V.7	Cinética de hidrólisis, expresada en términos de la pérdida de masa.	83

LISTA DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
II.1	Estructuras de poliésteres comúnmente utilizados en aplicaciones biomédicas	26
II.2	Propiedades térmicas y mecánicas de la poli(L-lactida) y poli(ϵ -caprolactona).	26
IV.1	Condiciones de síntesis de poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) y homopolímeros.	59
V.1	Resultados de cromatografía de permeación en gel.	62
V.2	Resultados del análisis gravimétrico.	63
V.3	Resultados de resonancia magnética nuclear.	65
V.4.1	Resultados de calorimetría diferencial de barrido, energías de cristalización y fusión.	72
V.4.2	Resultados de calorimetría diferencial de barrido, temperaturas de transición térmicas.	73
V.5	Predicción de la Tg según la ecuación de Fox, y su comparación con valores experimentales.	76
V.6	Descripción de los polímeros utilizados en la hidrólisis.	78
V.7	Resultados de la hidrólisis de la muestra ID4 a pH 7.4 y 37 °C.	79

V.8	Resultados de la hidrólisis de la muestra ID 5 a pH 7.4 y 37 °C.	80
V.9	Resultados de la hidrólisis de la muestra ID 7 a pH 7.4 y 37 °C.	80

RESUMEN

La síntesis de polímeros sintéticos biodegradables ha recibido interés en las últimas tres décadas por su uso en el diseño y aplicación de implantes, y en sistemas de liberación controlada de medicamentos. Estos materiales son particularmente interesantes dada su compatibilidad con el tejido y degradabilidad, resultando en compuestos no-tóxicos los cuales pueden ser eliminados o metabolizados por el organismo. La estructura química, el grado de cristalinidad, la hidrofobicidad, y la temperatura de transición vítrea de los polímeros biodegradables determinan su rapidez de degradación y, en consecuencia, su aplicación final. Los poliésteres constituyen un importante grupo de polímeros biodegradables. Entre éstos, aquellos obtenidos a partir de los ácidos láctico y glicólico (y los esteres cíclicos derivados a partir de ellos) y ϵ -caprolactona han sido los más investigados, dada la no-toxicidad de sus productos de degradación.

El presente proyecto se basa en establecer condiciones de polimerización en masa de copolímeros de L-lactida y ϵ -caprolactona mediante el mecanismo de apertura de anillo por coordinación.

Copolímeros con diferentes composiciones de monómeros y condiciones de reacción fueron caracterizados en base a sus propiedades térmicas (por calorimetría diferencial de barrido), químicas (por resonancia magnética nuclear) y de peso molecular (por cromatografía de permeación en gel) para establecer una relación entre las condiciones de síntesis y sus características.

Se encontró que la cantidad de iniciador utilizado, así como el tiempo de reacción son variables importantes para la síntesis de estos copolímeros. A mayores concentraciones de iniciador y mayor tiempo de reacción, se obtuvieron copolímeros con mayores pesos moleculares y se logra una mejor incorporación de la ϵ -caprolactona, dando como resultado copoliésteres amorfos. La composición monomérica del copolímero también influye a la temperatura de transición vítrea, la cual disminuye conforme aumentan tanto el tiempo de reacción como la concentración del iniciador.

I. INTRODUCCIÓN

Los poliésteres alifáticos preparados por polimerización por apertura de anillo de lactonas y lactidas, son polímeros que tienen buenas propiedades mecánicas y biocompatibles. Por esta razón son buenos candidatos para la industria farmacéutica y biomédica como materiales de implantes y como vehículos para la liberación controlada de medicamentos.² El uso de polímeros biodegradables para esta última aplicación data desde los años 70. Muchos sistemas basados en polilactidas han sido investigados y usados para la liberación a largo plazo de medicamentos como los anticonceptivos, antimalárica y para medicamentos de uso óptico. Muchos estudios se han llevado a cabo para mejorar sus arquitecturas, para mejorar sus propiedades mecánicas, hidrofílicas y de degradación.²

Los homopolímeros derivados de la ϵ -caprolactona, lactidas y glicolida, y sus copolímeros, son los poliésteres de mayor importancia biomédica y los más utilizados.^{2,10} Las propiedades de estos homopolímeros pueden variar ampliamente entre sí, si se copolimerizan en presencia de otros comonómeros.¹¹ Los copolímeros pueden tener una secuencia al azar o pueden consistir en largos bloques. Los copolímeros al azar son amorfos y transparentes.¹¹ Para estos copolímeros la temperatura de transición vítrea (T_g) puede variar entre las T_g de los homopolímeros: $-60\text{ }^\circ\text{C}$ a $65\text{ }^\circ\text{C}$, característica de la poli(ϵ -caprolactona) (PCL), y de $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $55\text{ }^\circ\text{C}$ para las polilactidas (PLA).

Los copoliésteres amorfos pueden ser utilizados para la producción de películas transparentes y como matrices para sistemas de liberación de fármacos. En el caso de copolímeros en bloque la temperatura de fusión (T_f) puede variar entre las T_f específicas de los homopolímeros: 60-62°C para la PCL, 170-172°C para PLA, y 220-225°C para poliglicolida (PGLA). Los copolímeros en bloque encuentran aplicaciones en suturas medicas, elastómeros termoplásticos o plásticos.¹¹

II. ANTECEDENTES

II.1. Generalidades

Los polímeros son grandes moléculas formadas por una secuencia de unidades repetitivas. El nombre es derivado del griego *poli*, que significa "muchos", y *mero*, que significa "parte", macromolécula es un sinónimo de polímero.¹⁷ Los polímeros son sintetizados a partir de simples moléculas llamadas monómeros por un proceso llamado polimerización. Un polímero preparado a partir de un solo monómero se denomina homopolímero. Si dos o más monómeros son empleados, el producto es un copolímero. Los copolímeros tienen varias unidades estructurales. Al variar las proporciones de los monómeros utilizados, las propiedades de los copolímeros cambian en consecuencia.²⁰

II.1.1. Copolimerización

La clasificación más importante de un copolímero se hace en base a la secuencia de sus componentes en la cadena polimérica. En un copolímero las unidades monoméricas pueden ser distribuidas al azar (copolímero al azar), en modo alternante (copolímero alternado), en bloque (copolímero en bloque), e injertados (copolímeros injertados) (Figura II.1).^{17,20} La secuencia de monómeros en la cadena va a estar determinada por el método de preparación (adición secuencial de monómeros) o por los coeficientes de reactividad de ambos monómeros.²⁰

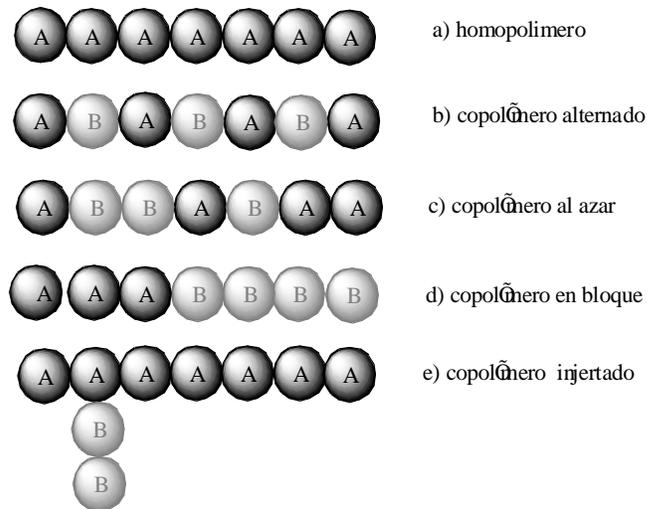


Figura II.1. Tipos de polímeros.

II.1.2. Arquitectura de copolímeros

Los polímeros también se pueden describir en base a su arquitectura como lineal, ramificados y entrecruzados. Un polímero lineal no tiene ramificaciones. Un copolímero injertado, por otro lado, es un polímero ramificado, sin embargo un polímero ramificado no es necesariamente un copolímero injertado (Figura II.2).¹⁷

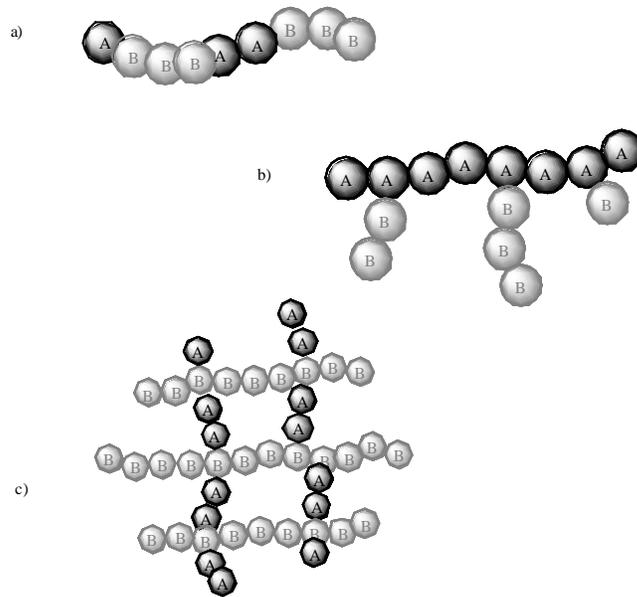


Figura II.2. Representación de tipos de polímeros: a) lineal, b) ramificados y c) entrecruzados.

Existen otros polímeros con estructuras inusuales, estas son representadas en la Figura II.3. Los polímeros en estrella contienen 3 o mas cadenas de polímero que provienen del centro de una unidad estructural. Los polímeros de peine contienen cadenas de polímeros que cuelgan de una cadena principal, las cuales pueden o no ser de la misma longitud y están relacionados con polímeros de injerto. Los polímeros en escalera están constituidos por anillos unidos en forma repetitiva. Los dendrímeros, parecen polímeros en estrella excepto que cada extremo de la estrella tiene otras ramas.¹⁷

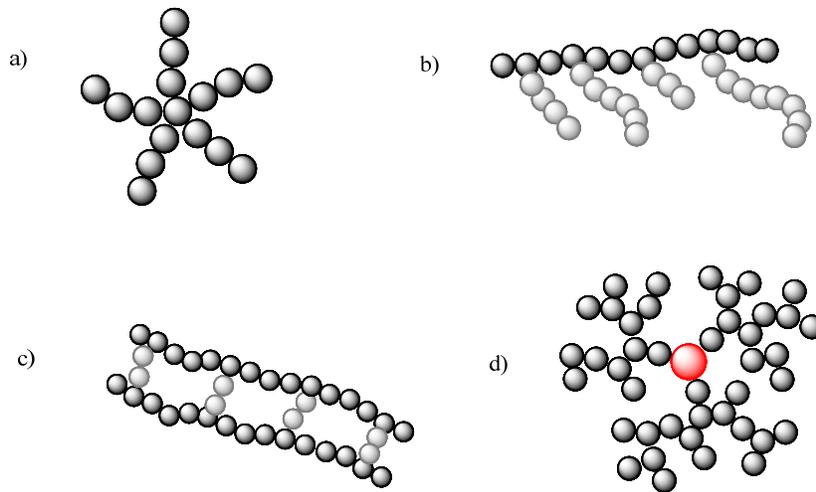


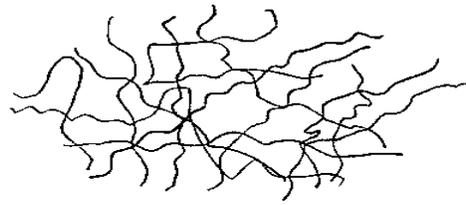
Figura II.3. Representaciones de: a) polímero en estrella, b) polímero en peine, c) polímero en escalera y d) dendrímero.

II.1.3. Polímeros vítreos y cristalinos

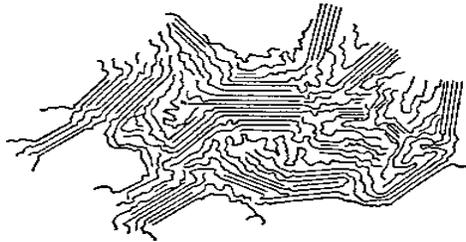
A temperaturas altas, los polímeros se vuelven líquidos muy viscosos (cadenas en movimiento constante) y a temperaturas muy bajas, el mismo polímero sería un sólido duro, rígido y frágil. Un polímero puede solidificarse formando un material amorfo o uno cristalino.²⁰ A altas temperaturas los polímeros líquidos y viscosos se vuelven mas elásticos hasta que llegan a la temperatura de transición vítrea, T_g , donde se convierten en un sólido duro. Es decir, conforme disminuye la temperatura, el polímero se contrae porque las cadenas se mueven menos y se atraen más. Y como van disminuyendo los espacios entre moléculas, las cadenas tienen dificultad "para girar", hasta que al llegar a la T_g dejan de hacerlo, por lo que el material se torna rígido y se vuelve vítreo.²⁰

Evidentemente, el estado vítreo lo alcanzan diferentes polímeros a diferentes temperaturas. Los que son más flexibles, con menos grupos voluminosos, pueden girar y permanecer flexibles a una temperatura mucho menor que otros. Polímeros con grupos voluminosos o muy polares, tienen poca movilidad molecular, por lo que son vítreos a temperatura ambiente. Debajo de la T_g los polímeros son sólidos de gran rigidez, mientras que a temperaturas superiores a T_g la deformación es mas extensa y más dependiente del tiempo, ya que las moléculas tienen mayor libertad y cambian continuamente su forma. Pero si la temperatura es mayor, pero cercana a T_g , la deformación es reversible y se debe al reacomodamiento de segmentos cortos de las cadenas.²⁰

Todos los materiales sólidos pueden clasificarse de acuerdo a su estructura molecular en cristalinos y amorfos. En los sólidos cristalinos, las moléculas se encuentran ordenadas en tres dimensiones. En el caso de los polímeros las cadenas son muy largas y fácilmente se enmarañan, así que no se puede esperar en ellos un orden tan perfecto. En los polímeros se distinguen dos tipos de regiones (Figura II.4): las cristalinas, en las que las cadenas se doblan varias veces sobre sí mismas en zigzag en forma alineada formando agrupaciones (cristales); y otras regiones amorfas, en las que las cadenas están en completo desorden.²⁶ Por esta razón los polímeros se denominan como materiales semicristalinos, y se caracterizan por su grado de cristalinidad.²⁰



Polímero de estructura amorfa



Polímero de estructura cristalina

Figura II.4. Estructura amorfa (arriba) y semicristalina (abajo) de un polímero.²⁰

Existen muchos factores estructurales que favorecen la cristalización en polímeros, tales como la simetría, tacticidad, configuración, ramificaciones, peso molecular y presencia de otros monómeros (copolimerización).²⁰ Los polímeros isotácticos y los sindiotácticos tienen regularidad estructural y son cristalinos, los atácticos son amorfos. Los polímeros isotácticos y sindiotácticos tienen mayor resistencia mecánica, mayor temperatura de fusión, son más resistentes a la acción de disolventes y poseen menor transparencia. Los polímeros con estructura *cis* no pueden cristalizar dada la irregularidad de este enlace; lo opuesto ocurre con los polímeros con estructura *trans*.²⁰

Por otro lado, las ramificaciones dificultan la aproximación de las cadenas y su colocación ordenada, disminuyendo el grado de cristalinidad. Los grandes espacios entre cadenas provocan que las fuerzas de cohesión disminuyan, resultando en un polímero más blando, con menor resistencia y mayor transparencia.²⁰

Los polímeros de bajo peso molecular, tienen bajo grado de cristalinidad, ya que los extremos de las cadenas no son iguales que el resto de las unidades estructurales. Por otra parte, los polímeros de alto peso molecular tienen dificultad para cristalizar, debido a que a las largas cadenas les resulta difícil acomodarse.

La copolimerización, en general, destruye la regularidad estructural de un homopolímero disminuyendo su grado de cristalinidad, excepto en el caso de polímeros alternados.²⁰

II.2. Poliésteres

Los poliésteres alifáticos tienen múltiples usos en la industria de la medicina como suturas biodegradables, aplicaciones ortopédicas y en la liberación controlada de medicamentos. Las propiedades requeridas de los poliésteres alifáticos preparados por apertura de anillo de lactonas y lactidas pueden ser fácilmente controladas por el cambio en la estructura y composición de las unidades repetitivas, la flexibilidad de la cadena, la presencia de grupos polares, peso molecular, cristalinidad y orientación.²

Estos materiales tienen la ventaja adicional de ser compatibles con el tejido y de degradarse bajo condiciones fisiológicas (37 °C, pH 7.4) cierto tiempo después de ser implantados, dando lugar a productos que no son tóxicos y pueden ser eliminados por el organismo o metabolizados por éste.⁴ Los poliésteres alifáticos obtenidos a partir de la lactida (LA) y glicolida (GA), y sus copolímeros, representan los materiales más utilizados y estudiados (ver Tabla II.1).^{4,11} La poli(L-lactida) es uno de los polímeros más intensamente estudiados debido a sus buenas propiedades mecánicas. Sin embargo, los copolímeros de poli(ϵ -caprolactona), ver Tabla II.2, pueden expandir sus aplicaciones, debido a que al incorporar este comonomero es posible fabricar una gran variedad de materiales bioabsorbibles con propiedades elásticas.⁵ La poli(ϵ -caprolactona) es resistente, flexible y biocompatible, y muestra permeabilidad,² mientras que las polilactidas generalmente son materiales duros y semicristalinos.¹³

El ácido láctico tiene tres posibles isómeros: D-, L- y DL. Las propiedades fisicoquímicas de los homopolímeros dependen del isómero utilizado. El polímero formado por el diéster cíclico del ácido láctico, se llama poli(L-lactida). Por ejemplo, la poli(L-lactida) es un polímero cristalino, duro y quebradizo, funde a una temperatura entre 175 – 185 °C (dependiendo del peso molecular y el tamaño del cristal), mientras que la poli(D,L-lactida) es amorfa y transparente con una Tg entre los 50 – 60 °C (dependiendo del peso molecular).¹¹

Tabla II.1. Estructuras de poliésteres comúnmente utilizados en aplicaciones biomédicas.

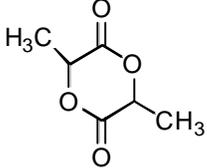
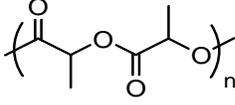
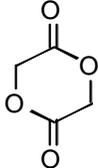
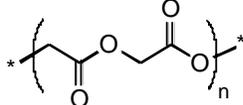
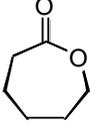
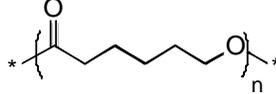
Monómero	Estructura del monómero	Estructura del polímero
L-lactida		
Glicolida		
ϵ -caprolactona		

Tabla II.2. Propiedades térmicas y mecánicas de la poli(L-lactida) y poli(ϵ -caprolactona).²

Propiedad	PLLA	PCL
Grado de cristalinidad (%)	37	
Temperatura de transición vítrea, T _g (°C)	60-65	-60
Temperatura de fusión, T _f (°C)	170-180	61
Modulo elástico (GPa)	2.7	0.4
Elongación (%)		300-400

II.2.1. Métodos de síntesis de poliésteres

La polimerización de lactidas puede ser llevada a cabo mediante varios métodos: en masa o en solución (diclorometano, tolueno, etc.), emulsión, ó dispersión. En el método por solución, se utilizan temperaturas bajas (0 a 75 °C) para minimizar reacciones secundarias, es relativamente simple y económico, pero posee grandes desventajas, ya que el peso molecular, la distribución de pesos y grupos terminales son difíciles de controlar y la síntesis de copoliésteres con secuencias controladas es imposible.¹¹ En comparación con el método por masa, el control de temperatura de la reacción en solución es más fácil, pero la presencia del solvente en el polímero genera problemas en cuanto a su remoción.¹² Además, elegir el solvente no es tan sencillo; en la actualidad existen tablas en las que se reporta tipos de solventes para ciertos polímeros, y en caso de ser desconocido se tiene que conocer los parámetros de solubilidad, los cuales deben ser cercanos, para que ocurra la disolución.¹⁷

La polimerización en masa de monómeros puros ofrece un proceso mucho más simple con mínima contaminación del producto. Sin embargo la polimerización es generalmente difícil de controlar. La naturaleza exotérmica de la polimerización, y la tendencia hacia la asociación de efecto de gel hacen difícil la disipación de calor.¹² La polimerización generalmente necesita un cuidadoso control de temperatura. En masa, la polimerización se lleva a cabo entre 100 a 150 °C.¹³ La polimerización por apertura de anillo de las lactidas puede llevarse a cabo mediante tres métodos, los cuales se discutirán por separado en las siguientes secciones.

II.2.1.1. Polimerización catiónica

Este mecanismo consiste de una protonación o alquilación del oxígeno del carbonilo, seguida de una activación electrofílica del enlace C-O. Este enlace se rompe hasta que un compuesto nucleofílico monofuncional (ej. agua) termina la reacción. Este mecanismo implica un ataque nucleofílico en el carbón quiral (Figura II.5).¹¹ Se ha encontrado que la poli(L-lactida) ópticamente pura puede ser preparada únicamente a temperaturas $\leq 50^\circ$ por polimerización catiónica. Desafortunadamente la polimerización catiónica no es tan útil como la aniónica si se desea sintetizar poliésteres de alto peso molecular. La polimerización catiónica es limitada por transesterificación intramolecular, así como otras reacciones de transferencia de cadena (incluyendo el hidruro y transferencia de protón).¹²

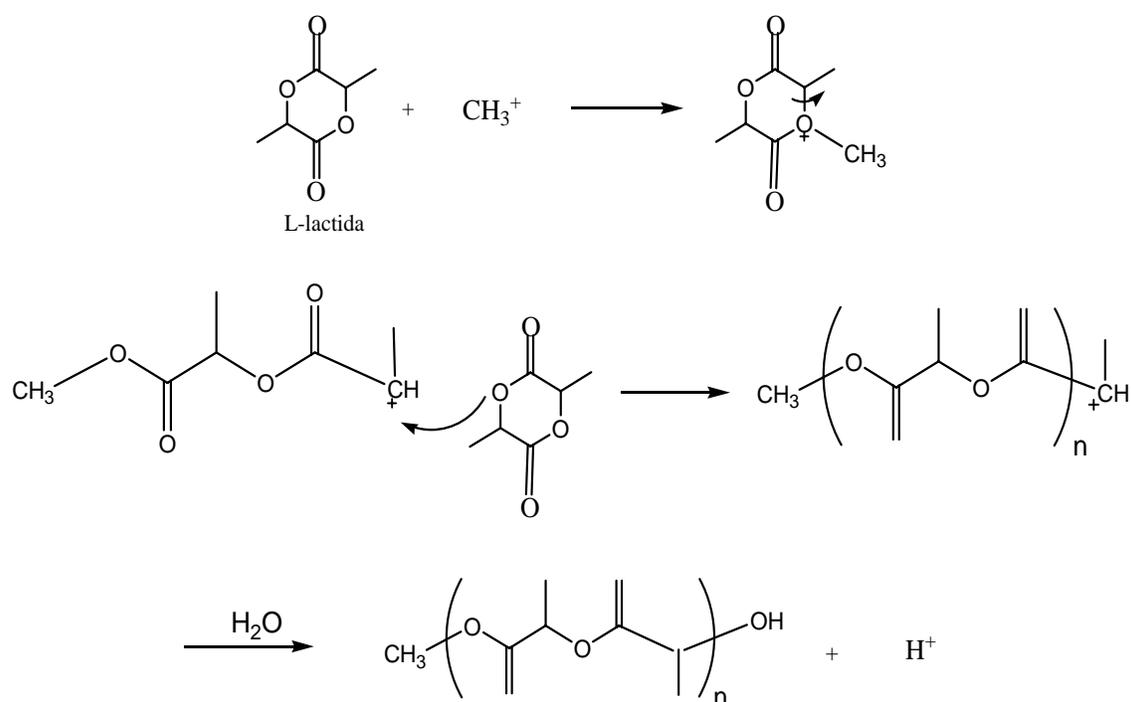


Figura II.5. Ejemplo de una polimerización de apertura de anillo catiónica.¹¹

II.2.1.2. Polimerización aniónica

La polimerización aniónica de lactidas es mejor iniciada con alcóxidos de metales alcalinos.⁷ La iniciación y propagación consiste del ataque nucleofílico de un ión sobre en el grupo carbonilo de la lactida, seguido por la ruptura del éster (OC=O) (Figura II.6).¹¹ Por lo tanto, la cadena crece por proceso vía alcóxido, lo cuales son tan básicos que también se puede desprotonar al monómero en posición α .⁷ Debido a la planaridad del anión deslocalizado esta reacción de desprotonación/reprotonación involucra una racemización. La racemización no es problema cuando se usa la D,L-lactida como monómero. Sin embargo, la lactida aniónica es también capaz de iniciar una nueva cadena, y por lo tanto, la desprotonación del monómero puede implicar un proceso de transferencia de cadena, un factor importante para obtener pesos moleculares altos.¹¹

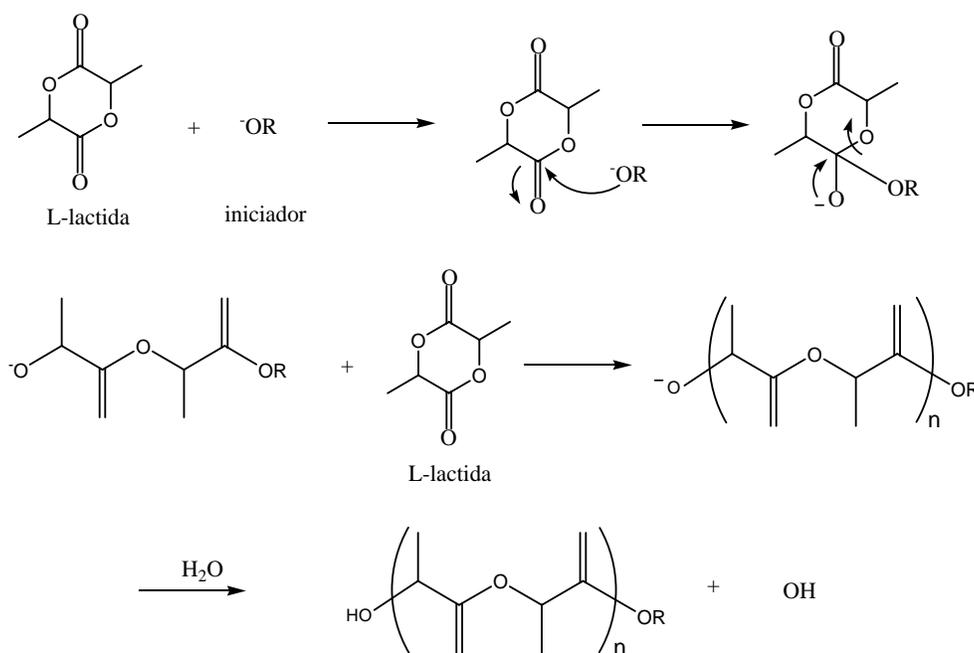


Figura II.6. Ejemplo de una polimerización por apertura de anillo aniónica.¹¹

II.2.1.3. Polimerización por coordinación-inserción

La polimerización por coordinación-inserción ha sido extensamente utilizada para la preparación de poliésteres alifáticos con estructuras y arquitecturas bien definidas. El mecanismo por coordinación-inserción se basa en alcóxidos metálicos que tienen un enlace covalente metal-oxígeno y un ácido de Lewis con carácter débil. La lactida juega temporalmente el papel de un ligando coordinado con el átomo del metal vía el oxígeno del carbonilo. Este fenómeno de coordinación aumenta el carácter electrofílico del grupo C=O y el carácter nucleofílico del grupo -OR-, tal que ocurre una inserción de la lactona dentro del enlace metal oxígeno (Figura II.7).¹¹

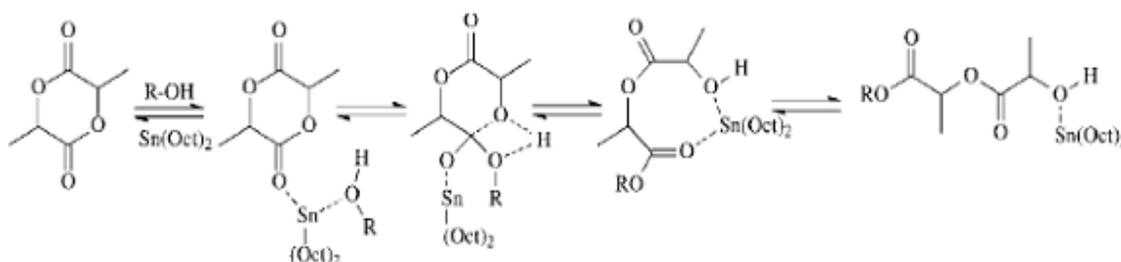


Figura II.7. Ejemplo de una polimerización de apertura de anillo por coordinación-inserción.

Los iniciadores típicos para la polimerización de lactidas por apertura de anillo son los alcóxidos de magnesio, aluminio, estaño, circonio, titanio y zinc. Los iniciadores de metal alcóxidos son útiles únicamente en presencia de alcohol, la rapidez de polimerización es lenta en ausencia de ellos.²

El verdadero iniciador es el compuesto formado por la reacción entre el alcóxido metálico y el alcohol. El iniciador más utilizado para la polimerización por apertura de anillo es el 2-etilhexanoato de estaño, (SnOct₂) (Figura II.8). Este es un iniciador muy efectivo y es soluble en compuestos orgánicos comunes y lactonas.² En estado puro este compuesto de estaño no contiene un grupo alcóxido reactivo. Estudios recientes del mecanismo de reacción han demostrado, que, frecuentemente el alcohol añadido como co-iniciador sustituye al menos un grupo octoato, produciendo así alcóxido de estaño, que es el verdadero iniciador de la polimerización.⁶

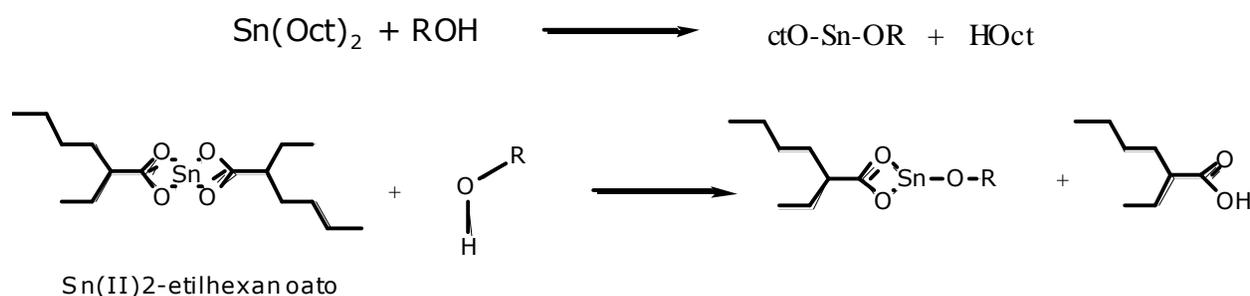
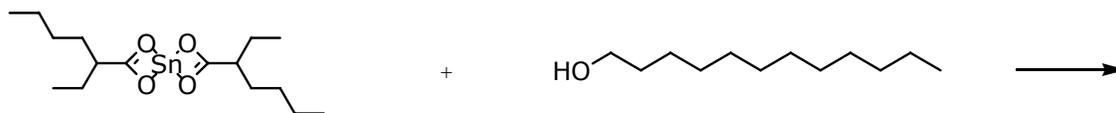


Figura II.8. Síntesis del verdadero iniciador para la polimerización por coordinación-inserción.²

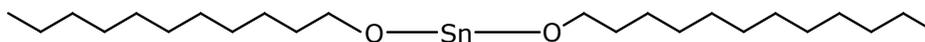
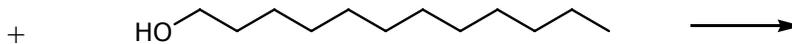
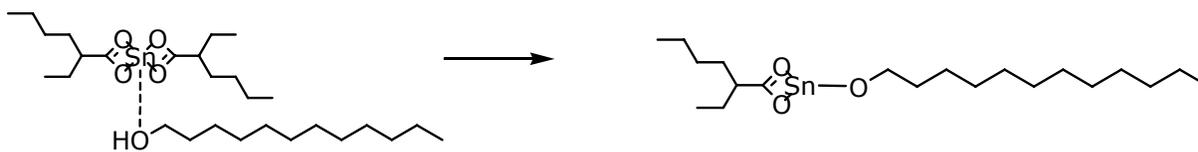
Se debe mencionar que todos los compuestos de estaño son tóxicos en la naturaleza.² Además es prácticamente imposible retirar completamente a los compuestos de estaño de los poliésteres por métodos de purificación.² Por lo tanto su uso como iniciadores es algo arriesgado cuando las poli(lactidas) tienen uso en aplicaciones farmacéuticas o medicas. Una alternativa no-toxica pueden ser las sales y complejos de zinc; desafortunadamente estos son menos reactivas que el SnOct₂.⁹ La rapidez de polimerización, grado de conversión, peso molecular y reacciones de transesterificación difieren entre iniciadores, siendo la polimerización con SnOct₂ más rápida y resultando en polímeros con mayores pesos moleculares. Los residuos de estaño en la poli(L-lactida) se encuentran en un intervalo de 300 a 400 ppm y las de Zn son de 20 a 40 ppm.²

La polimerización por apertura de anillo procede por ataque nucleofílico del alcohol que induce a la inserción del monómero metal-oxigeno de la cadena por el intercambio de electrones. La funcionalidad del alcohol y el monómero, están ambos coordinados con el complejo de SnOct₂ durante la propagación. La terminación genera un polímero con un grupo hidroxilo al final de la cadena, el cual puede ser fácilmente modificado mediante reacciones específicas de este grupo funcional.^{2,7} El mecanismo específico de la polimerización de un éster cíclico a partir del sistema de *n*-dodecanol (co-iniciador) y SnOct₂ (iniciador) se muestra en la Figura II.9.

a) Generación del verdadero iniciador

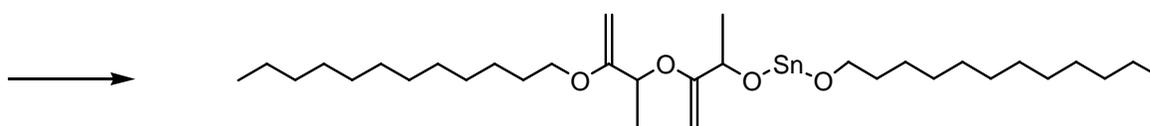
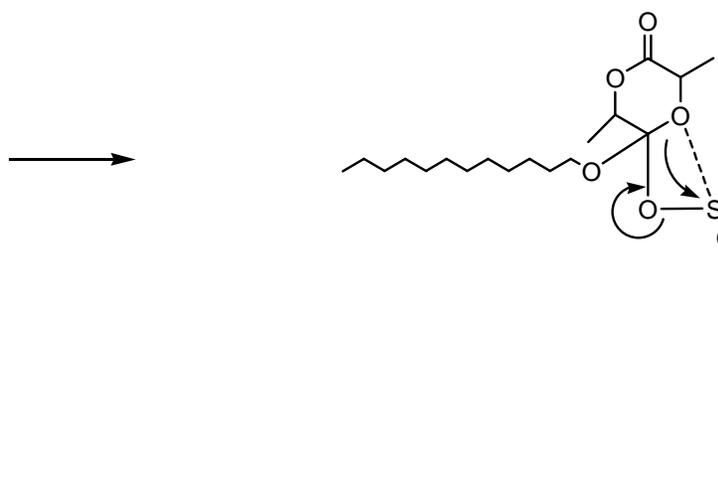
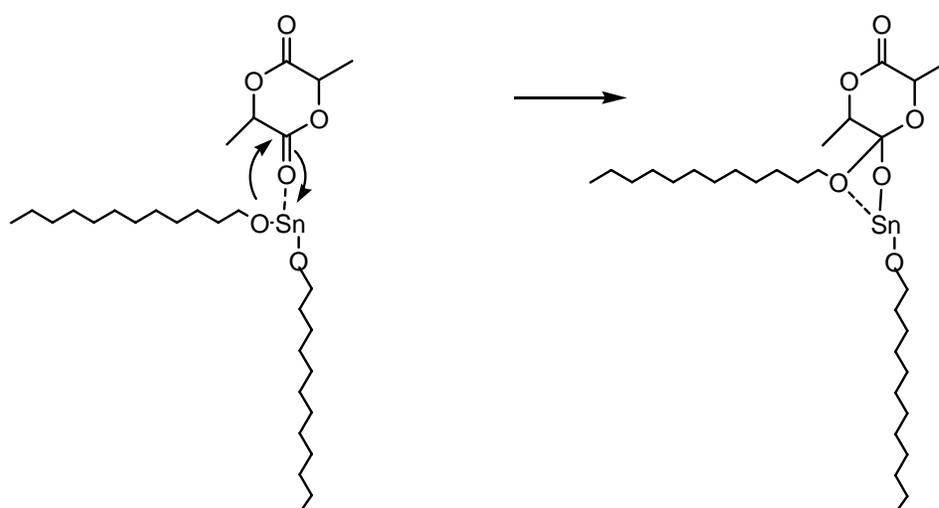
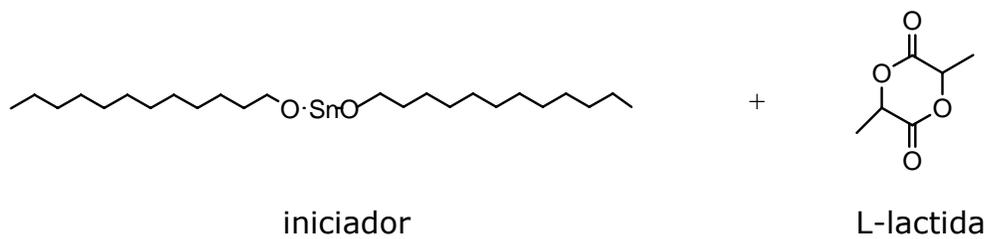


Sn(II)2-etilhexanoato

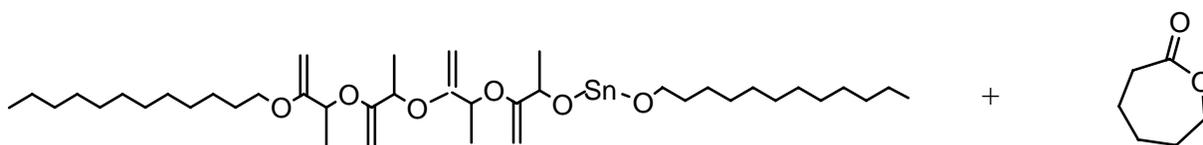
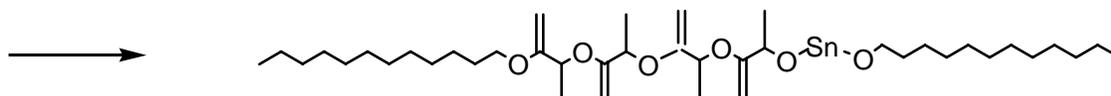
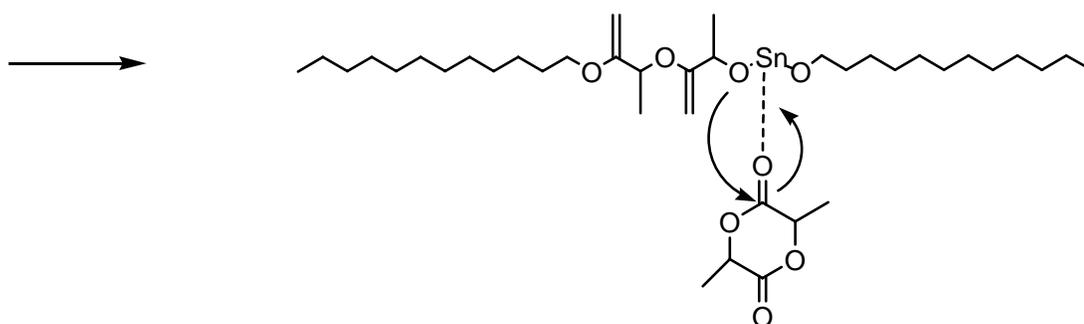
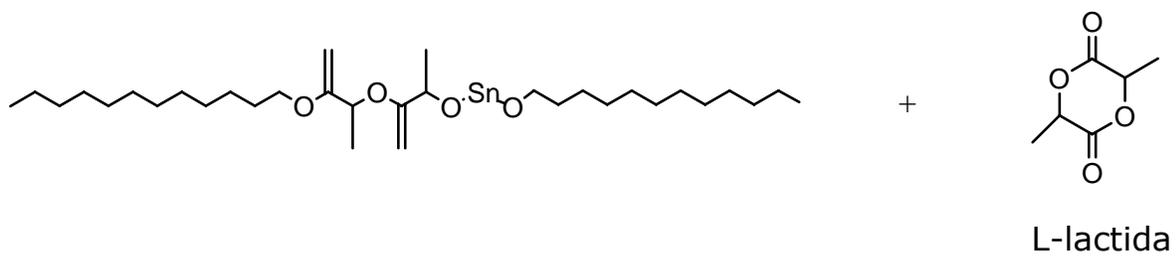


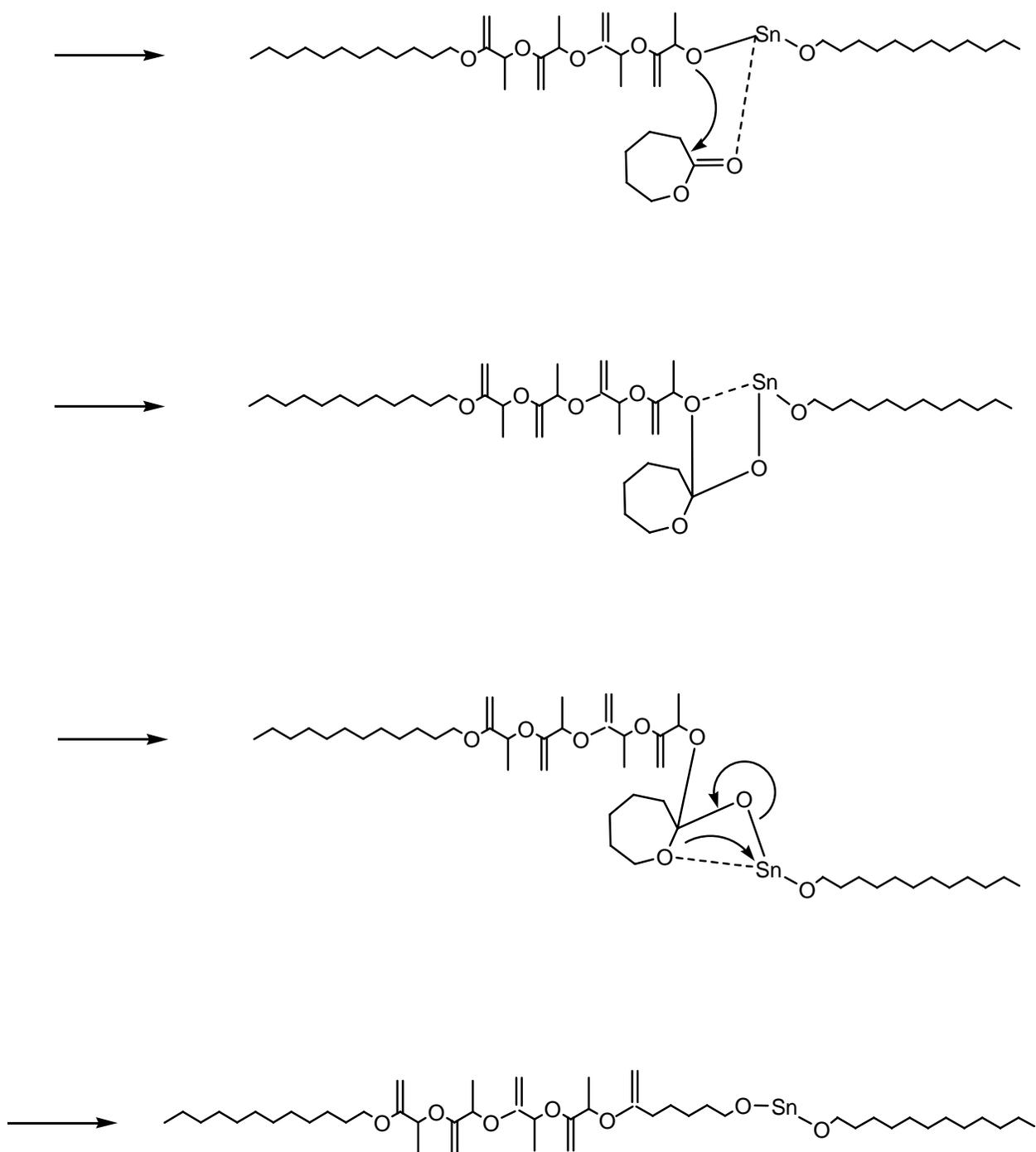
b) Polimerización

iniciación



propagación





terminación

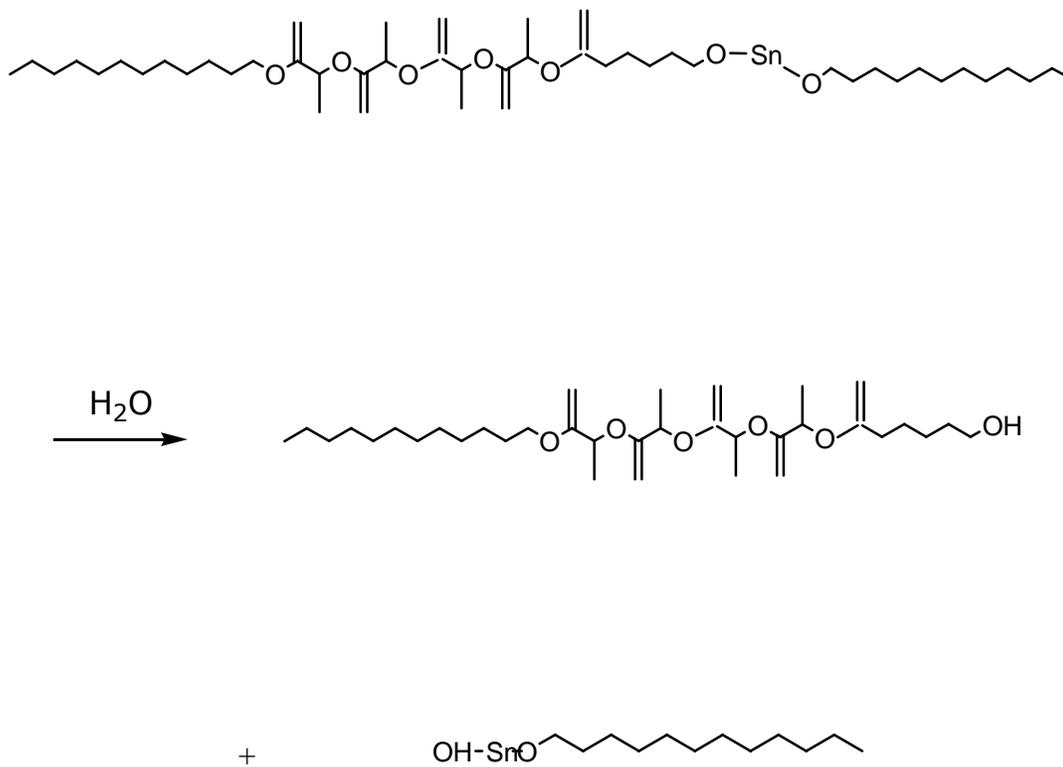


Figura II.9. Mecanismo de polimerización de L-lactida y ϵ -caprolactona con SnOct₂ y dodecanol.

II.3. Reacciones de transesterificación

La polimerización de lactonas por apertura de anillo con iniciadores organometálicos se lleva a cabo a altas temperaturas (>100 °C) y largos tiempos de reacción, condiciones que conducen a reacciones de transesterificación intramolecular e intermolecular. Estas reacciones afectan al peso molecular e incrementan la polidispersidad de los poliésteres. Los parámetros de reacción que tienen influencia en las reacciones de transesterificación son: temperatura, tiempo de reacción, tipo de catalizador o iniciador y concentración, y la naturaleza de las lactonas o lactidas.²

El iniciador se descompone a altas temperaturas influenciando la rapidez de reacción. En la literatura se reporta la formación de ácido octanoico cuando Sn(II)2-etilhexanoato fue calentado a 100 °C. Este ácido puede ocasionar la esterificación del alcohol (hidrógeno activo del co-iniciador) formando agua, la cual puede reaccionar con SnOct₂ para formar óxidos de estaño e hidróxidos de estaño.¹⁴

La reactividad de diferentes iniciadores o catalizadores alcóxidos metálicos para llevar a cabo reacciones de transesterificación dependen del metal, y su propensión para participar en estas reacciones se muestra a continuación, comenzando por el catalizador más reactivo.²



II.4. Copoliésteres

Las propiedades de un homopolímero pueden ser modificadas, en un amplio intervalo, mediante su copolimerización con otro monómero (comonómero). En comparación con los homopolímeros, la variación estructural y caracterización de copolímeros implica tres parámetros:¹³

- i. La estructura química del comonómero.
- ii. El cociente molar de ambos monómeros (el cual va a determinar la composición molar del copolímero que resulte).
- iii. El arreglo secuencial de ambos monómeros en el copolímero.

Los comonómeros más utilizados para modificar las propiedades de la poli(L-lactida) o de la poli(D,L-lactida) son la glicolida y la ϵ -caprolactona. La incorporación de glicolida mejora la rapidez de degradación hidrolítica y es empleada en aplicaciones farmacéuticas. La incorporación de ϵ -caprolactona reduce la degradación hidrolítica y disminuye la temperatura de transición vítrea (T_g), y de este modo mejora la flexibilidad de las películas o fibras.¹³

La composición molar de copolilactidas no es idéntica a la alimentación de ambos monómeros. La composición y alimentación serán únicamente iguales cuando la conversión de ambos monómeros alcancen el 100% o cuando ambos monómeros tengan reactividades idénticas.¹³

Los copolímeros en bloque de L-lactida son normalmente cristalinos y el comportamiento cristalino se cuantifica por calorimetría diferencial de barrido. Copolímeros al azar de L-lactida son usualmente amorfos y tienen un uso interesante en películas transparentes y como matrices para sistemas de liberación de fármacos.¹³

II.5. Caracterización

Existe una amplia variedad de técnicas analíticas que proporcionan información relevante respecto de las propiedades químicas y físicas de una muestra polimérica.

El peso molecular promedio, peso y número (M_w y M_n , respectivamente), y la polidispersidad, se determinaron mediante la Cromatografía de Permeación en Gel (GPC). Los efectos de la copolimerización en las propiedades térmicas de los polímeros se determinaron mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) a partir de la temperatura de transición vítrea (T_g), y las energías de cristalización y fusión que permiten calcular el porcentaje de cristalinidad (% cryst). La composición del copolímero (relación de monómeros incorporados a la cadena) se determinó mediante Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H RMN).

A continuación se da una breve introducción de los fundamentos de cada técnica anteriormente mencionada.

II.5.1. Cromatografía de Permeación en Gel (GPC).

La cromatografía de permeación en gel es un método analítico que se utiliza para la determinación de los pesos moleculares de muestras polidispersas de polímero. Es una cromatografía de líquidos que permite la separación de acuerdo al tamaño y forma de las moléculas que la integran.²⁴

El material estacionario, con el que están empacadas las columnas, es una sustancia porosa con un tamaño de poro controlado (gel). El mecanismo de retención de las moléculas de polímero disueltas en el solvente (vehículo) es la penetración (permeación) de éstas en el interior del gel de permeación. Las moléculas grandes se moverán fácilmente por algunas aperturas en la red del gel y pasarán rápido a través de la columna. Por el contrario, las moléculas más pequeñas son capaces de penetrar en el interior de las partículas del gel, dependiendo de su tamaño y la distribución de los poros disponibles, y son retenidas más tiempo; de esta manera, se logra la separación de las cadenas de polímero en función de su volumen hidrodinámico.²⁴ A partir de la distribución de pesos moleculares se pueden obtener pesos moleculares promedio.

Los métodos que se basan en el análisis de grupo terminales o propiedades coligativas (disminución del punto de congelación, elevación en el punto de ebullición, presión osmótica) dan lugar al peso molecular número promedio, porque cuentan el número de moléculas de un peso determinado en muestra.¹⁸

El peso total de una muestra w , es la suma de los pesos de cada una de las especies presentes (Eq. 1):¹⁷

$$w = \sum_{i=1}^{\infty} w_i = \sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i \quad \text{Eq. 1}$$

$$M_n = \frac{w}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} M_i N_i}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i} \quad \text{Eq. 2}$$

donde N y M son los números de moles y peso molecular, respectivamente, de cada especie i . El peso molecular número promedio se obtiene cuando se hace un promedio en base al número de moléculas (N_i) de un tamaño particular (M_i) (Eq. 2).

El peso molecular peso promedio o ponderado se basa en la masa o la polarizabilidad de las especies presentes. Entre mayor sea la masa, mayor será su contribución al valor promedio (Eq. 3).

$$M_w = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} w_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} w_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i^2}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i} \quad \text{Eq. 3}$$

El peso molecular peso promedio es siempre mayor que el promedio en número para materiales polidispersos. Para materiales monodispersos M_w es igual a M_n , de aquí que la relación M_w/M_n se emplea como medida de la polidispersidad relativa de un polímero (ver Figura II.10).¹⁸

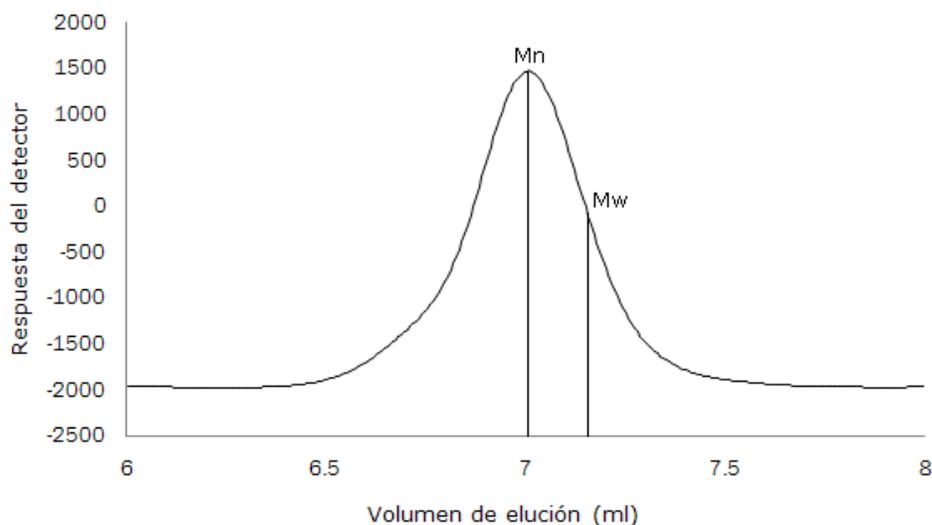


Figura II.10. Cromatograma típico de GPC.¹²

Aunque la GPC separa moléculas de acuerdo a su tamaño, no proporciona valores absolutos de peso molecular, sino valores relacionados con estándares de polímeros de pesos moleculares conocidos. Esta es una de las mayores limitaciones de este método, porque solo se tiene un número ilimitado de estándares. Entre los estándares más comunes se encuentran los de poliestireno.¹⁸ Para compensar esta limitación se utiliza el método de calibración universal. Este método es basado en la observación de que el producto entre la viscosidad intrínseca (límite del número de viscosidad) y el peso molecular es independiente del tipo de polímero. Este producto, $[\eta]M$, es llamado parámetro de calibración universal. En la Figura II.11 se muestra la calibración universal para un GPC, en términos del logaritmo de $([\eta]M)$ contra volumen de elución. El $\log([\eta]M)$ puede ser considerado una constante para todos los polímeros, para una columna, temperatura y volumen de elución dados.²¹

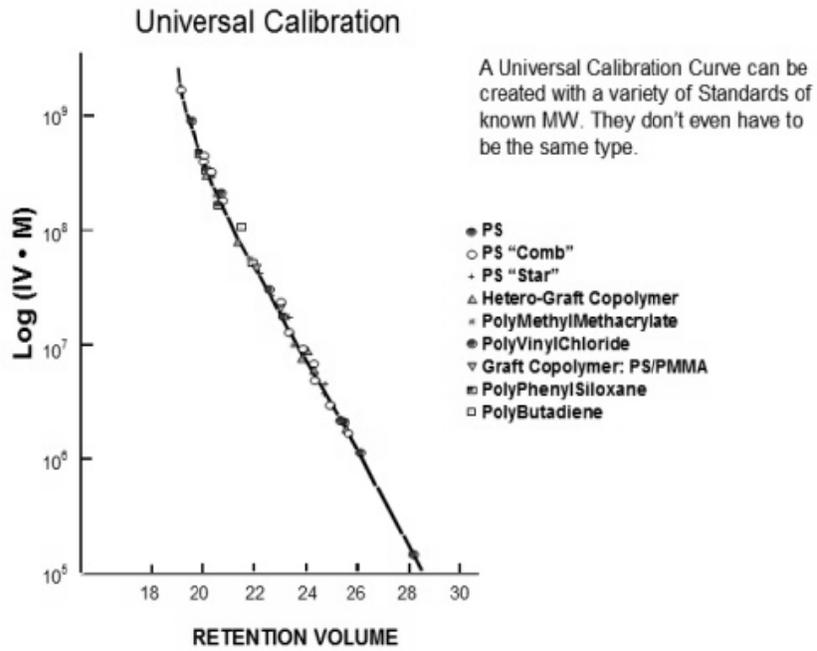


Figura II.11. Calibración Universal para un GPC, utilizando tetrahidrofurano como solvente.²¹

II.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido

La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) mide simultáneamente la diferencia de energía que se requiere para mantener una muestra y una referencia a la misma temperatura. Cuando ocurre una transición endotérmica la energía absorbida por la muestra es compensada por un incremento en la energía de la muestra de referencia, para mantener la diferencia de temperatura en cero. Debido a que el incremento de la energía es equivalente a la energía absorbida por la transición, se obtiene, mediante un balance de energía, la energía involucrada en dicha transición.³

Cualquier diferencia de energía (entalpía) entre la muestra y la referencia se registra en un programa, obteniéndose un termograma. Los eventos térmicos que le suceden a la muestra aparecen como desviaciones en la línea base del DSC, ya sea en dirección endotérmica o exotérmica, dependiendo si se ha administrado más o menos energía a la muestra en relación al material de referencia. Las respuestas endotérmicas son representadas como positivas, por arriba de la línea base y las exotérmicas por debajo de la línea base.²³ La Figura II.12 muestra un ejemplo de un termograma en el que se distinguen: (i) la temperatura de transición vítrea (T_g), denotada por un cambio en la línea base; (ii) una transición endotérmica representado una cristalización (T_c); (iii) una transición exotérmica que denota fusión (T_f).

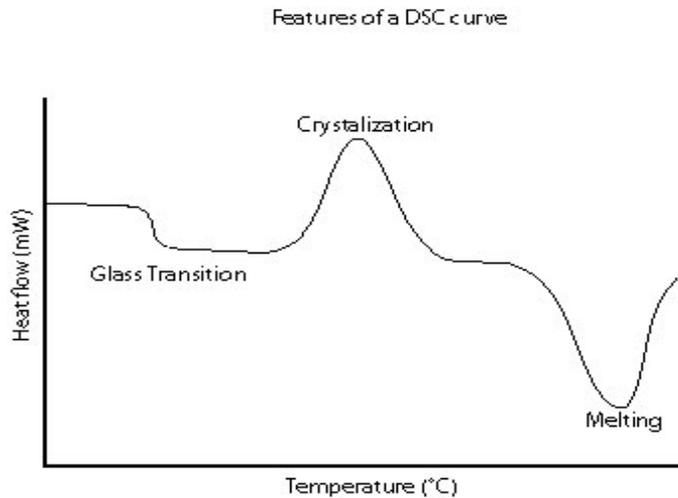


Figura II.12. Termograma característico obtenido por DSC.¹²

El cambio en la línea base, característico de una transición vítrea, ocurre cuando el movimiento de las moléculas aumenta, provocando que el material pase de un estado vítreo a uno elastomérico. La T_g es una transición cinética, ya que debajo de esta temperatura el movimiento de las moléculas disminuye, además de que los cambios de entropía son prácticamente nulos.²³ La temperatura de fusión es una transición de fase pues a esta temperatura el polímero pasa de ser un material cristalino a un amorfo. Muchos polímeros presentan ambas transiciones, porque la mayoría son materiales semicristalinos. Existen polímeros completamente amorfos, pero no completamente cristalinos.²³

La importancia de conocer el comportamiento térmico de un polímero está en su aplicación. Si $T > T_g$ de un polímero amorfo y T_m es baja, entonces el material se comportaría como un material elastomérico. Por otro lado, si $T < T_g$ éste se comportaría como un plástico.²³

II.5.3. Resonancia Magnética Nuclear

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951, se descubrió que la resonancia podría ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos). Esta situación se da en los átomos de H-1, C-13, F-19 y P-31. Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín, igual que los electrones, ya que los núcleos poseen carga positiva y poseen un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes.²⁷ En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar, sin embargo cuando una muestra se coloca en un campo magnético, los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín alfa, mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín β (beta).²⁶

Cuando una muestra que contiene un compuesto orgánico es irradiada brevemente por un pulso intenso de radiación, los núcleos en el estado de espín α son promovidos al estado de espín β . Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (rf) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf.²⁶

Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β . El espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN. El término resonancia magnética nuclear procede del hecho de que los núcleos están en resonancia con la radiofrecuencia o la radiación rf. Es decir, los núcleos pasan de un estado de espín a otro como respuesta a la radiación rf a la que son sometidos.²⁶

Para obtener un espectro de RMN, se coloca una pequeña cantidad del compuesto orgánico a analizar, disuelto en un solvente deuterado, en un tubo de vidrio largo que se sitúa dentro del campo magnético del aparato (Figura II.13). El tubo con la muestra se hace girar alrededor de su eje vertical.²⁷

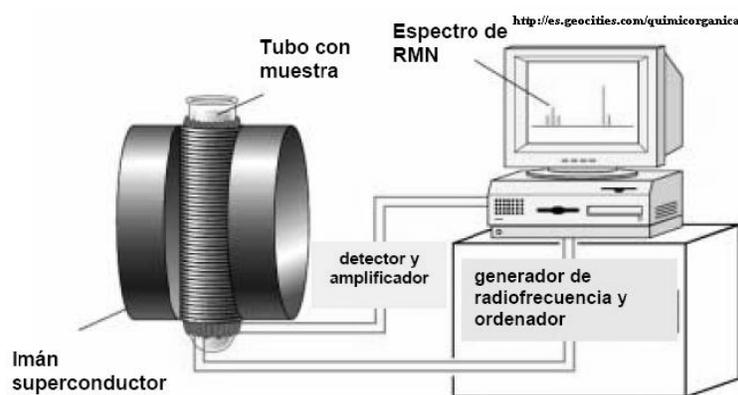


Figura II.13. Espectrómetro de resonancia magnética nuclear.

En los aparatos modernos el campo magnético se mantiene constante mientras un breve pulso de radiación rf excita a todos los núcleos simultáneamente. Como el corto pulso de radiofrecuencia cubre un amplio rango de frecuencias los protones individualmente absorben la radiación de frecuencia necesaria para entrar en resonancia (cambiar de estado de espín). A medida que dichos núcleos vuelven a su posición inicial emiten una radiación de frecuencia igual a la diferencia de energía entre estados de espín. La intensidad de esta frecuencia disminuye con el tiempo a medida que todos los núcleos vuelven a su estado inicial.²⁷

Un ordenador recoge la intensidad respecto al tiempo y convierte dichos datos en intensidad respecto a frecuencia, esto es lo que se conoce con el nombre de transformada de Fourier (FT-RMN). Un espectro FT-RMN puede registrarse en 2 segundos utilizando menos de 5 mg de muestra (Figura II.14).²⁷

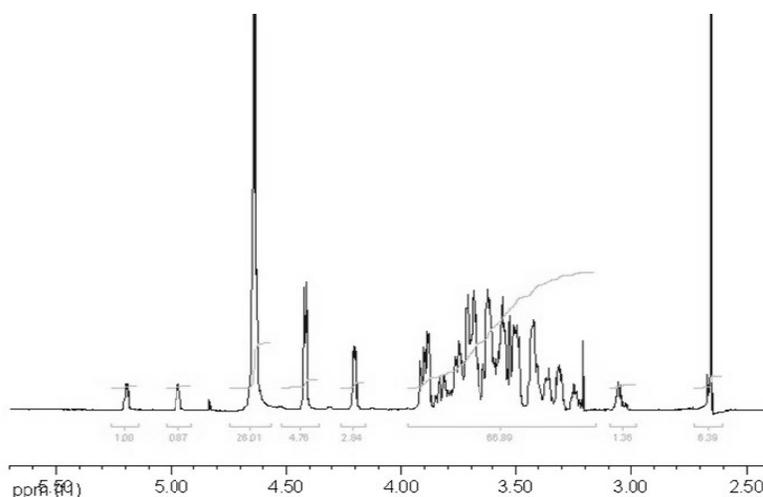


Figura II.14. Ejemplo de un espectro de RMN, ¹H.

La intensidad relativa de una señal en la espectroscopia de RMN protón es proporcional al número de protones que contribuyen a la señal. La curva superpuesta a las señales del espectro, que se puede observar en la Figura II.14, es la llamada curva de integración. La altura del escalón permite calcular el número de átomos de hidrógeno que dan origen a cada señal.²⁶ En la Figura II.15 se muestra un ejemplo de un espectro de un copolímero PLLA-*co*-PCL, en el se hace notar las señales correspondientes a cada átomo.

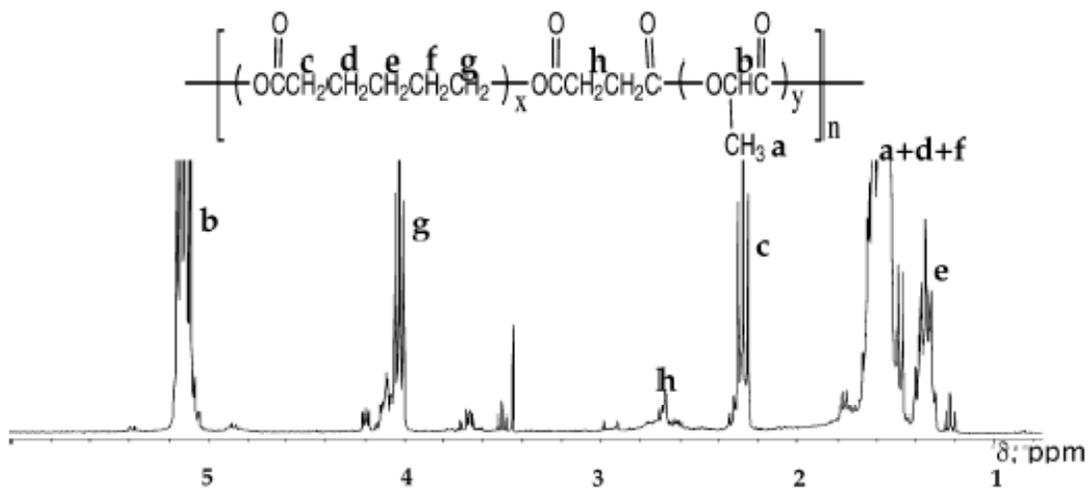


Figura II.15. Espectro de ¹H RMN de PLLA-*co*-PCL.⁶

III. OBJETIVOS

III.1. Objetivos generales

Estudiar la copolimerización por apertura de anillo de la L-lactida y ϵ -caprolactona con el objetivo de encontrar las condiciones bajo las cuales se obtiene un copolímero amorfo.

III.2. Objetivos particulares

Estudiar la síntesis del copolímero poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) por apertura de anillo utilizando al 2-etilhexanoato de estaño como iniciador y como coiniciador al *n*-dodecanol.

Caracterizar los copolímeros obtenidos por medio de cromatografía en permeación en gel (GPC), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y por resonancia magnética nuclear (^1H RMN).

Analizar los efectos de cambios en las condiciones de reacción sobre las propiedades de los copolímeros sintetizados.

IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los resultados se reportan en base a la relación molar de monómero, L-lactida a ϵ -caprolactona (LLA/CL), la relación molar entre los monómeros ($[LLA]+[CL]=M$) y el iniciador (2-etilhexanoato de estaño, I) o M/I, y la relación entre monómeros y co-iniciador (*n*-dodecanol, C) o M/C. Las síntesis se llevaron a cabo a diferentes relaciones de M/I y M/C, y a distintas composiciones de L-lactida y ϵ -caprolactona. Las síntesis de los copolímeros a distintas composiciones se llevaron a cabo fijando una relación M/I y M/C. Las condiciones generales de polimerización, a menos que se especifique lo contrario, son un tiempo de 1.5 h y a una temperatura de 150 °C.

IV.1. Material

Nitrógeno, grado alta pureza (99.998%) fue adquirido de Praxair. Metanol, diclorometano, ϵ -caprolactona, 2-etilhexanoato de estaño, sodio, hidruro de calcio, benzofenona y cloroformo- d_3 , fueron adquiridos de Sigma Aldrich. La L-lactida (Purasorb® L) fue donada por Purac. El éter provino de J.T. Baker. El monómero ϵ -caprolactona había sido previamente destilado bajo alto vacío y almacenado en un frasco de vidrio que contenía malla molecular activada. El éter fue destilado en presencia de sodio benzofenona e inmediatamente utilizado para preparar las soluciones de iniciador y co-iniciador, con concentraciones de 9.52 mg/mL y 96.99 mg/mL, respectivamente. El tolueno utilizado para preparar las soluciones de iniciador y co-iniciador, fue destilado a partir de una suspensión con hidruro de calcio.

IV.2. Homopolimerización de L-lactida y ϵ -caprolactona

La homopolimerización de L-lactida y ϵ -caprolactona se llevan a cabo bajo las mismas condiciones. Estas reacciones se realizaron con la finalidad de conocer el grado de conversión de cada monómero bajo las condiciones de reacción que serían utilizadas para las copolimerizaciones, y para compararlas con estudios ya realizados.¹⁰

Como ejemplo, la homopolimerización de L-lactida se describe a continuación. En un matraz de bola de 50 mL, limpio y seco, se agregó L-lactida (4g, 27 mmol), SnOct₂ (9.52 mM en éter, 0.27 mL, 0.006 mmol) y 1-dodecanol (97 mM en éter, 0.13 mL, 0.0673 mmol). El matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 150 °C con agitación permanente. La reacción se llevó a cabo por 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Terminada la reacción se retiró el matraz del baño y se le dejó enfriar hasta temperatura ambiente por más de 72 h.

Al sólido resultante se le añadió diclorometano (20 mL), y la solución se agregó, gota a gota, a metanol (200 mL) previamente enfriado con hielo. Una vez precipitado el polímero, se aisló por filtración a vacío mediante papel filtro (Whatman 40) y se secó a temperatura ambiente bajo la campana de extracción. Una vez seco el copolímero, se pesó la muestra y se calculó el porcentaje de conversión.

IV.3. Copolimerización LLA/CL (1:1)

La copolimerización de L-lactida y ϵ -caprolactona se realizó siguiendo el procedimiento propuesto por Rodríguez descrito a continuación.¹⁸ A un matraz de bola de 50 mL, limpio y seco, con un agitador magnético, se agregó L-lactida (3 g, 20.8 mmol) y ϵ -caprolactona (2.37 g, 20.8 mmol). Después se añadió SnOct₂ (9.52 mM en tolueno, 0.35 mL, 0.0083mmol) y alcohol (97 mM en tolueno, 0.20 mL, 0.104 mmol) *vía* jeringa. El matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 150 °C con agitación permanente. La reacción se llevo a cabo por 1.5 horas bajo una atmosfera de nitrógeno. Una vez concluida la reacción el matraz se retiró del baño y se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente. Al solido resultante se le agregó diclorometano (20 mL) y se agitó hasta disolverlo. Una vez disuelto la solución se agregó, gota a gota, a metanol (200 mL) previamente enfriado con hielo. Precipitado el polímero, se aisló por filtración a vacío mediante papel filtro (Whatman 40) y se secó a temperatura ambiente bajo la campana de extracción por más de 72 h.

IV.4. Hidrólisis

La hidrólisis de algunos copolímeros representativos se llevó a cabo de la siguiente manera. Se produjeron películas delgadas de tres copolímeros diferentes (aproximadamente 500 mg de muestra por película), por medio de una prensa, utilizando un par de placas cubiertas de papel teflón a una temperatura de 180 °C. Las películas resultantes tenían un espesor menor a 1 mm. Una vez obtenidas las películas, se cortaron tres pequeñas porciones de cada película, cuyo peso se registró antes de introducirlas en frascos viales de vidrio con taparosca. A los frascos se les agregó 5 mL de buffer de fosfato a pH 7.4 (PBS buffer, Sigma Aldrich, 0.01 M). Los frascos se introdujeron en un baño a una temperatura de 36 °C con agitación continua.

Las muestras fueron cuidadosamente retiradas a los 6, 10, y 14 días, brevemente enjuagadas con una solución fresca de buffer, colocadas en charolas de aluminio (previamente tarada), y secadas en un horno a vacío a 50 °C por aproximadamente 72 h. Las muestras se retiraron del horno repetidamente para registrar su peso; se asumió que las muestras estaban secas cuando su peso se mantuvo constante. Una vez secas, se les caracterizó por cromatografía de permeación en gel (GPC) y gravimetría.

IV.5. Métodos de Caracterización

IV.5.1. Cromatografía de permeación en gel.

Para la determinación de pesos moleculares e índices de polidispersidad, se utilizó un cromatógrafo de líquidos HP-1090, con columnas de gel de 105 y 104 Å y un detector de índice de refracción Agilent 1100, usando tetrahidrofurano (THF) como eluyente (1 mL/min a 35 °C). Para la preparación de muestras se disolvieron 12 mg del copolímero en 5 mL de THF (aproximadamente 2.4 mg/mL). La solución se filtró a través de filtros para jeringa (Millipore, Nylon 0.45 µm) previo al análisis.

IV.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido

El equipo utilizado para determinar la temperatura de transición vítrea (T_g) fue un calorímetro diferencial de barrido DuPont Instruments 910. Para cada muestra se pesaron 5 mg en una celda de aluminio, que se colocó en la cámara de medición junto a una celda de referencia (vacía). Las determinaciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno, con una rampa de calentamiento de 10 °C/min. El intervalo de medición se llevo a cabo entre -60 °C a 200 °C. Para alcanzar la temperatura mínima se utilizo nitrógeno líquido. Cada muestra se corrió por duplicado y los resultados reportados corresponden a la segunda corrida.

IV.5.3. Resonancia Magnética Nuclear

Para el análisis por ^1H RMN se utilizó un espectrofotómetro de alta resolución Varian (Unity Inova) operando a 299.7 MHz para ^1H . Las muestras (aproximadamente 60 mg de copolímero) se disolvieron en 1.5 mL de cloroformo deuterado (CDCl_3).

IV.6. Condiciones de Reacción

En la siguiente tabla se especifican las condiciones de reacción para la síntesis de los copolímeros de L-Lactida y ϵ -caprolactona.

Tabla IV.1. Condiciones de síntesis de poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) y homopolímeros ^a

ID	Composición molar de monómeros (%)		M/I ^b (mol)	M/C ^c (mol)	Tiempo de polimerización (h)
	LLA	CL			
1	50	50	5000	400	1.5
2	50	50	5000	400	3
3	50	50	5000	400	6
4	60	40	5000	400	1.5
5	40	60	5000	400	1.5
6	50	50	500	400	1.5
7	70	30	500	400	1.5
8	30	70	500	400	1.5
9	0	100	5000	400	1.5
10	100	0	5000	400	1.5

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 150 ° C bajo atmosfera de nitrógeno; ^b relación molar de monómeros a iniciador SnOct₂; ^c relación molar de monómeros a catalizador (C₁₂H₂₃OH).

V. RESULTADOS

En este capítulo se presentan y analizan los resultados de la caracterización de los copolímeros de L-lactida y ϵ -caprolactona. El análisis se divide en tres secciones: en primer lugar se muestran y discuten los resultados de la caracterización de cromatografía por permeación en gel en términos de los pesos moleculares, y polidispersidad. A esta sección se anexaron los resultados de gravimetría. En segundo lugar están los resultados de la caracterización térmica en términos de la temperatura de transición vítrea y grado de cristalinidad, y por último los resultados de resonancia. Posteriormente se discute la relación entre ellos.

V.1. Resultados de GPC

En la Tabla V.1 se muestran los resultados de la cromatografía de permeación en gel. Primeramente cabe mencionar que los cromatogramas de los polímeros sintetizados se caracterizaban por tener una distribución monomodal (ver Figura V.1). Como se puede observar en la Tabla V.1, el peso molecular número promedio (M_n) varía entre 11800 y 32200 g/mol y el peso molecular peso promedio (M_w) varía de 13600 a 53200 g/mol. La polidispersidad a su vez varía entre 1.14 a 1.79.

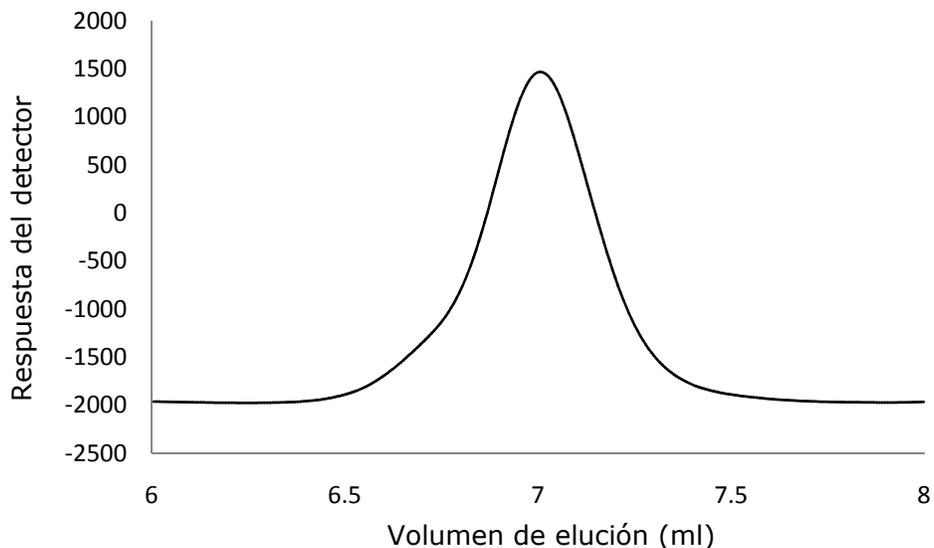


Figura V.1. Cromatograma característico de los copolímeros sintetizados.

Los polímeros presentados en la Tabla V.1 se pueden agrupar en dos series: los polímeros que se sintetizaron utilizando una menor cantidad de estaño ($M/I=5000$) y los que polimerizaron con mayor cantidad de estaño ($M/I=500$). Refiriéndose a la Tabla V.1, se observa que la cantidad de estaño tiene un efecto importante tanto sobre el peso molecular como en la polidispersidad.

Aquellos polímeros sintetizados utilizando una relación de M/I=5000 se caracterizan por tener una menor polidispersidad (1.14 a 1.42) comparado con los que se sintetizaron a una M/I=500 (1.55 a 1.79). Por otro lado, es evidente que la cantidad de estaño también afecta al peso molecular (Mn y Mw); mayores pesos moleculares (Mn > 27 000 g/mol) se obtuvieron cuando la cantidad de estaño en el sistema era mayor.

Tabla V.1. Resultados de cromatografía de permeación en gel.

ID	LLA/CL ^a	M/I	Tiempo (h)	Mn ^b (g/mol)	Mw ^b (g/mol)	IPD ^b
1	50/50	5000	1.5	18310	20928	1.14
2	50/50	5000	3	11834	13617	1.15
3	50/50	5000	6	21279	30349	1.43
4	60/40	5000	1.5	13969	16168	1.16
5	40/60	5000	1.5	12651	14657	1.16
6	50/50	500	1.5	27670	49682	1.79
7	70/30	500	1.5	29454	53295	1.55
8	30/70	500	1.5	32238	50727	1.57
9	0/100	5000	1.5	21959	28380	1.29
10	100/0	5000	1.5	21724	27526	1.27

^a relación molar de monómeros; ^b La cromatografía se llevo a cabo utilizando THF como eluyente a 1 mg/mL.

Analizando los resultados del análisis gravimétrico (Tabla V.2), se observa que la cantidad de estaño utilizado afecta también al rendimiento de la reacción; polímeros que se sintetizaron con una mayor cantidad de estaño alcanzaron rendimientos mayores. Esto se puede observar en las pruebas 1 y 6, las cuales se polimerizaron utilizando la misma composición (LLA/CL) y tiempo de reacción (1.5 h), pero en presencia de diferentes cantidades de estaño, dando como resultado un 40% de rendimiento para la prueba 1 y 85% de rendimiento para la prueba 6.

Tabla V.2. Resultados del análisis gravimétrico.

ID	LLA/CL (mol)	M/I (mol)	Rendimiento (%)
1	50/50	5000	40
2	50/50	5000	50
3	50/50	5000	61.5
4	60/40	5000	37
5	40/60	5000	31.84
6	50/50	500	85.2
7	70/30	500	82.5
8	30/70	500	70.2
9	0/100	5000	82
10	100/0	5000	86

Otra variable importante es el tiempo de reacción. Como se puede ver en la Tabla V.1 comparando las pruebas 1, 2 y 3, se observa que a mayor tiempo de reacción el rendimiento aumenta proporcionalmente en 10 %. Kricheldorf¹¹ reporta que al aumentar el tiempo de reacción los porcentajes de rendimiento de sus polímeros sintetizados aumentan. Otro parámetro que cambia con el tiempo es el peso molecular (M_n y M_w). En este caso no hay una tendencia clara entre los polímeros 1, 2 y 3, ya que entre los polímeros 1 y 2, se esperaría un aumento del peso molecular con respecto del tiempo, sin embargo esto no sucede. Además la muestra 3 tiene un peso molecular y una polidispersidad mucho mayor comparada con las muestras 1 y 2. Como se puede observar, la polidispersidad de las muestras 1, 2 y 3 van de 1.14, 1.15 y 1.42 respectivamente. El tiempo de reacción entre cada una de las muestras es relativamente corto en comparación con una polimerización tradicional de estos monómeros a estas temperaturas, por lo que no se esperaría que la polidispersidad aumentara de forma significativa entre las muestras 2 a 3 (de 1.15 a 1.42). Esto se debe a que a mayores tiempos de reacción aumenta la polidispersidad del polímero, por las reacciones de transesterificación.²

El rendimiento también está determinado por la cantidad de lactida en la reacción. Comparando las muestras 6, 7 y 8, las cuales se sintetizaron a una baja relación de M/I, se observa que a mayor concentración de lactida el rendimiento aumenta. Se observa la misma tendencia para las muestras 4 y 5, en las cuales se utilizó una menor cantidad de estaño.

V.2. Resultados de ^1H RMN

En la Tabla V.3 se muestran los resultados de resonancia magnética nuclear. Espectros representativos se incluyen en el Apéndice II y en la Figura V.2. El cálculo de la relación molar de L-lactida a ϵ -caprolactona (LLA/CL, última columna en la Tabla V.3) se hizo dividiendo el área bajo la señal del carbono quiral de la lactida ($\delta=5.2$ ppm) entre aquella del metileno próximo al oxígeno de la ϵ -caprolactona ($\delta=4.0$ ppm) (ver Figura V.2). Como se puede observar, la relación molar de L-lactida y ϵ -caprolactona incorporada en el polímero (LLA/CL) varía entre 9 y 1.

Tabla V.3. Resultados de resonancia magnética nuclear.

ID	LLA/CL alimentada (molar)	Área bajo las señales			LLA/CL (molar)
		$\delta = 5.2$ ppm	$\delta = 4.0$ ppm	$A_{5.2} / A_{4.0}$	
1	50/50	2.5	0.31	8.22	8
2	50/50	10	1.49	6.71	7
3	50/50	1.73	0.45	3.84	4
4	60/40	2.5	0.28	8.93	9
5	40/60	1.75	0.44	3.87	4
6	50/50	1.26	1.03	1.22	1
7	70/30	10	3.37	2.97	3
8	30/70	10	24.23	0.41	0.5

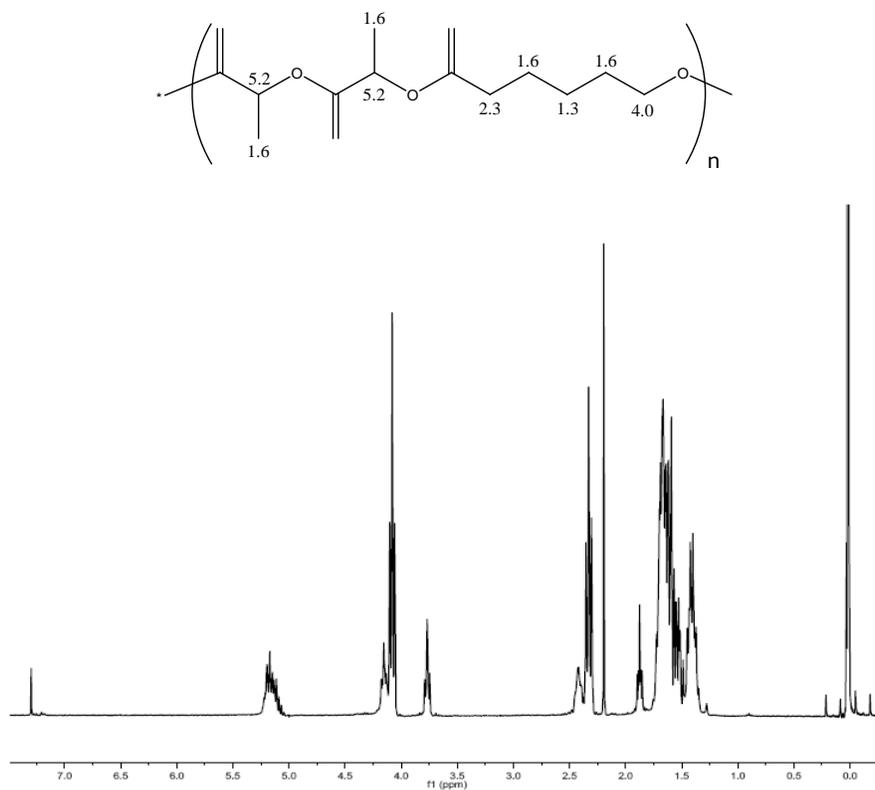


Figura V.2. Espectro representativo de ^1H RMN de los poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) sintetizados.

Como se mencionó en la sección anterior, el tiempo de reacción afecta al rendimiento. Sin embargo, como se observa en la Tabla V.2, el tiempo también afecta a la incorporación de monómeros al copolímero. De la misma forma en la que se discutieron los resultados anteriormente, las muestras se agruparon en dos series, de acuerdo a la cantidad de estaño utilizado. Para las muestras 1, 2 y 3 ($M/I=5000$), se observa que mientras el tiempo de reacción aumenta de 1.5 a 6 h, la incorporación de ϵ -caprolactona también aumenta (LLA/CL de 8 a 4).

A altas concentraciones de estaño ($M/I=500$), la incorporación de ϵ -caprolactona alcanza los valores máximos ($0.5 < LL/CL < 3$), por lo que se puede decir que bajo estas condiciones existe una incorporación de monómeros más equitativa. Comparando los resultados de resonancia de las muestras 1 y 6, sintetizadas utilizando la misma composición de monómeros y tiempo de reacción y variando únicamente la cantidad de estaño, se observa que la relación de monómeros (LLA/CL) cambia drásticamente de 8 a 1 para $M/I=5000$ y $M/I=500$, respectivamente.

Estudios anteriores demostraron que la L-lactida es más reactiva que la ϵ -caprolactona.¹⁰ Como se puede observar en la Figura V.3, las velocidades de homopolimerización de ambos monómeros difieren considerablemente. Por ejemplo, a 60 min de iniciada la reacción, la conversión de L-lactida es de 95%, mientras que para la ϵ -caprolactona es de 70%.¹⁰

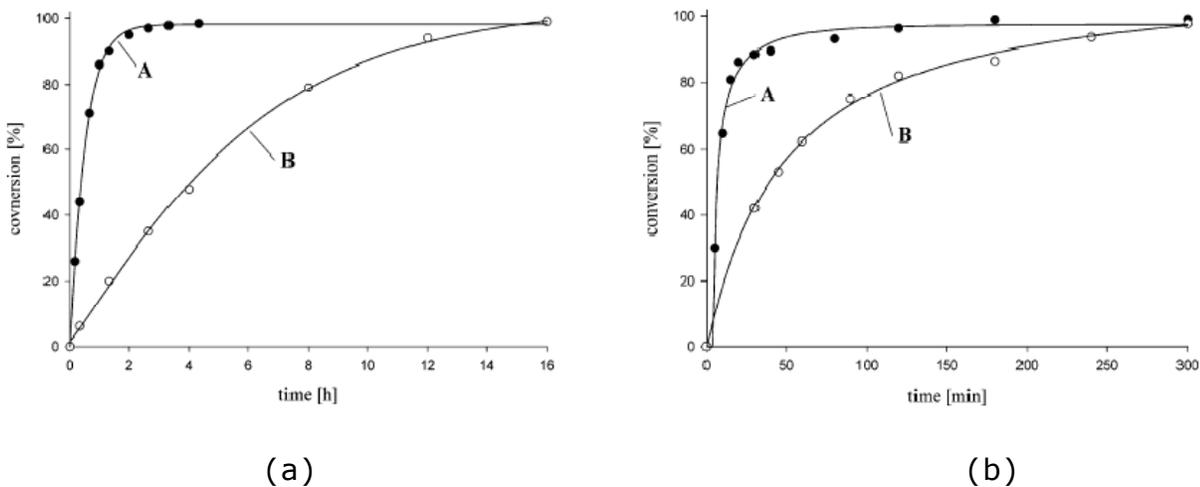


Figura V.3. Velocidades de homopolimerización de a) ϵ -caprolactona y b) L-lactida utilizando SnOct₂ como iniciador

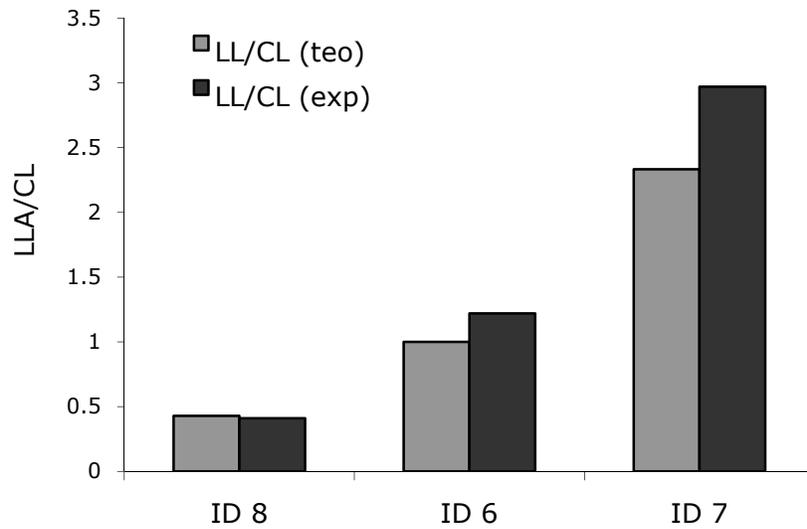


Gráfico V.1. Composición monomérica (experimental y teórica) de los copolímeros de L-lactida y ϵ -caprolactona, sintetizados con M/I=500.

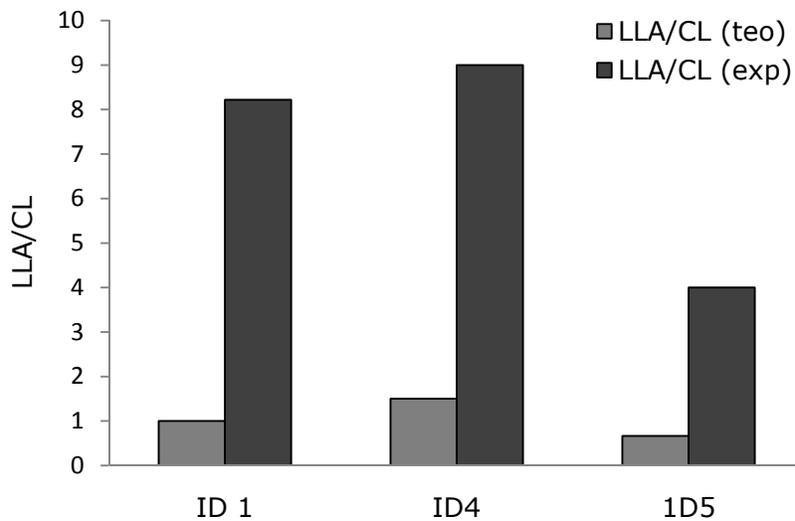


Gráfico V.2. Composición monomérica (experimental y teórica) de los copolímeros de L-lactida y ϵ -caprolactona, sintetizados con M/I=5000.

V.3. Resultados de DSC

En la Tabla V.4 (1 y 2) se muestran los resultados de calorimetría diferencial de barrido. Dos termogramas, característicos de las muestras, se presentan en la Figura V.5. En la Figura V.5 (a) se observan: (i) una transición vítrea, caracterizada por un cambio en la línea base, a 40.82 °C; (ii) cristalización, caracterizada por una curva exotérmica, a 103.33 °C; (iii) fusión, representada por curvas endotérmicas, con mínimos a 133.85 °C y 147.35 °C. Más adelante se hará referencia a este resultado. En la Figura V.5 (b) no se observa ninguna transición térmica.

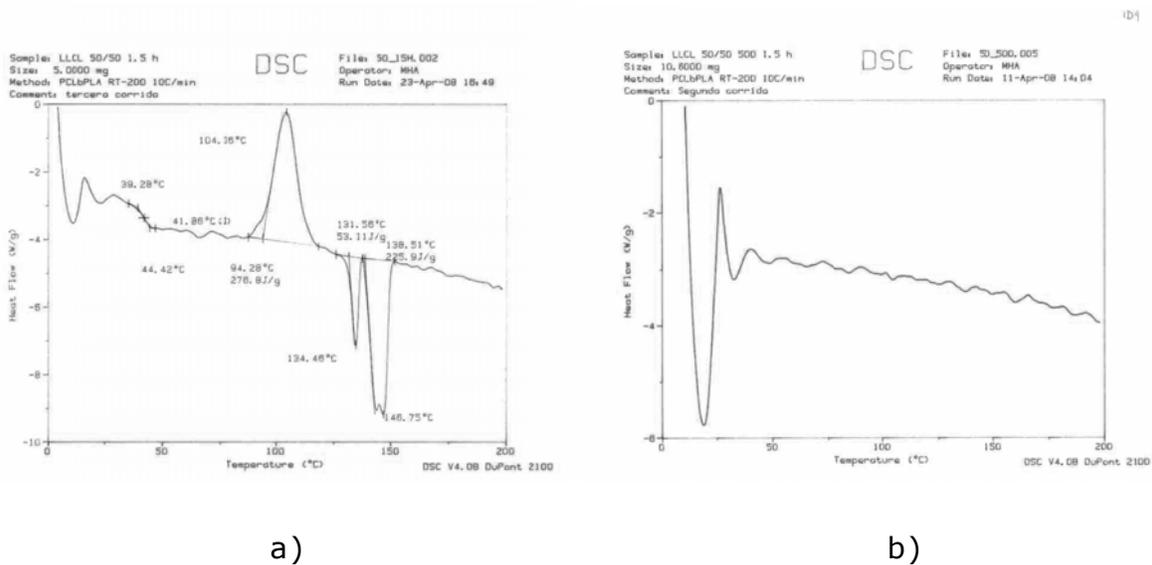


Figura V.5. Termogramas característicos de muestras que presentan una transición vítrea, cristalización y fusión (a), y aquellas en las cuales no se observa ninguna transición térmica (b).

El grado de cristalinidad (% cristalinidad) se determinó utilizando la Ecuación 3:

$$\Delta H = \Delta H_f - \Delta H_c \quad \text{Ec.1}$$

$$m_c = \frac{\Delta H'}{\Delta H_m^0} \quad \text{Ec.2}$$

$$\% \text{ cristalinidad} = \frac{m_c}{m_{total}} \times 100 \quad \text{Ec. 3}$$

donde ΔH_f es el calor de fusión, ΔH_c es el calor de cristalización, ΔH_m^0 es el calor de fusión estándar de un cristal perfecto (obtenido de tablas), $\Delta H'$ es la resta del calor de fusión y el calor de cristalización, m_c es la división entre $\Delta H'$ y el calor de fusión estándar, m_{total} es la masa de la muestra.

Resultados del porcentaje de cristalinidad de los poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) se presentan en la Tabla V.4.1. En general, el grado de cristalinidad de los copolímeros (<2.6%) es considerablemente menor al que presentan ambos homopolímeros (22%-32%). En solo dos casos, ID6 y 8 no se observaron señales de cristalización ni de fusión; la relación molar de LLA/CL de estos dos copolímeros es menor o aproximadamente 1.

Tabla V.4.1. Resultados de calorimetría diferencial de barrido, energías de cristalización y fusión.

ID	LLA/CL (molar)		ΔH_c^c (J/g)	ΔH_f (J/g)	Cristalinidad (%)
	Teórica	Experimental			
1	50/50	8.22	276.8	279.01	1.10
2	50/50	6.71	28.39	29.49	1.12
3	50/50	3.84	17.89	18.53	0.35
4	60/40	8.93	29.10	30	0.91
5	40/60	3.87	2.56	5.06	2.53
6	50/50	1.22	0	0	0
7	70/30	2.97	0	4.48	2.65
8	30/70	0.41	0	0	0
9	0/100	-----	0	64.55	32.27
10	100/0	-----	33.90	55.61	21.71

Tabla V.4.2. Resultados de calorimetría diferencial de barrido, temperaturas de transiciones térmicas.

ID	LLA/CL (molar)		T _g (°C)	T _c (°C)	T _f (°C)
	Teórica	Experimental			
1	50/50	8.22	41.86	104.36	146.75
2	50/50	6.71	36.93	102.15	141.5
3	50/50	3.84	33.09	103.53	137.56
4	60/40	8.93	42.38	93.06	147.71
5	40/60	3.87	41.18	99.36	128.85
6	50/50	1.22	-----	-----	-----
7	70/30	2.97	-----	-----	136.74
8	30/70	0.41	-----	-----	-----
9	0/100	-----	-----	-----	58.43
10	100/0	-----	56.09	99.13	175.85

Los termogramas de los copolímeros ID 1-5 y 7 se caracterizan por poseer una endoterma de fusión con uno o más mínimos. En el termograma de la muestra ID1 se observa un primer pico a 134 °C, seguido de una señal compuesta cuyos mínimos se encuentran aproximadamente a 140 °C y 146 °C.

Al aumentar el tiempo de reacción (ID 2 y 3) la señal a menor temperatura se convierte en un hombro de la señal principal, cuyo mínimo disminuye al aumentar la composición relativa de ϵ -caprolactona, el monómero menos reactivo de los dos utilizados (Figura V.5). Corrimientos en la temperatura de fusión de un material, o múltiples endotermas de fusión, pueden ser atribuidos a diferencias en la perfección y el tamaño del cristal o a polimorfismo. Con base en estos resultados se concluye que las condiciones necesarias para obtener poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) amorfas son aquellas utilizadas para las muestras ID 6 y 8, y que bajo las otras condiciones se obtienen copolímeros semicristalinos con bajos porcentajes de cristalinidad.

Como se puede observar en la Tabla V.4.2, la temperatura de transición vítrea (T_g) de los copolímeros varía entre 33°C - 42 °C. La T_g de la poli(ϵ -caprolactona) no se obtuvo debido a que al enfriar por debajo de 0 °C la señal era inestable, pero esta reportada cerca de los -60 °C;¹² de igual forma no fue posible determinar la T_g de los copolímeros ID 6-8 debido a la inestabilidad del equipo. La T_g de la poli(L-lactida) (ID 10) se observó a los 56 °C. En general se observa que la T_g disminuye al aumentar la composición relativa de ϵ -caprolactona (Gráfica V.4), o bien, al aumentar el tiempo de reacción (ID 1-3)(Gráfica V.3). La misma tendencia se observa al comparar las muestras ID 1, 4 y 5.

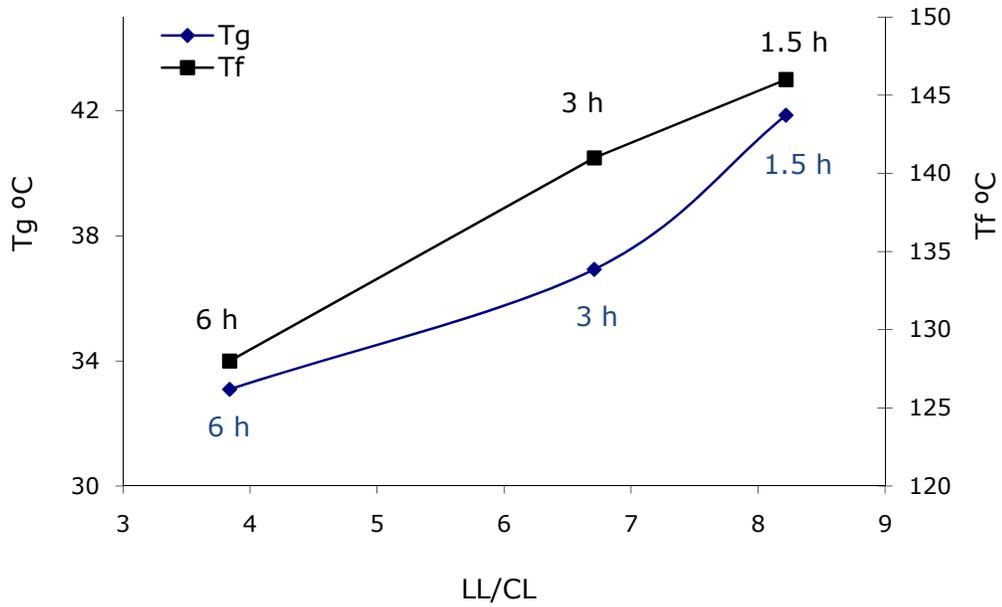


Gráfico V.3. Efecto del tiempo de reacción (y relación LLA/CL) sobre las propiedades térmicas.

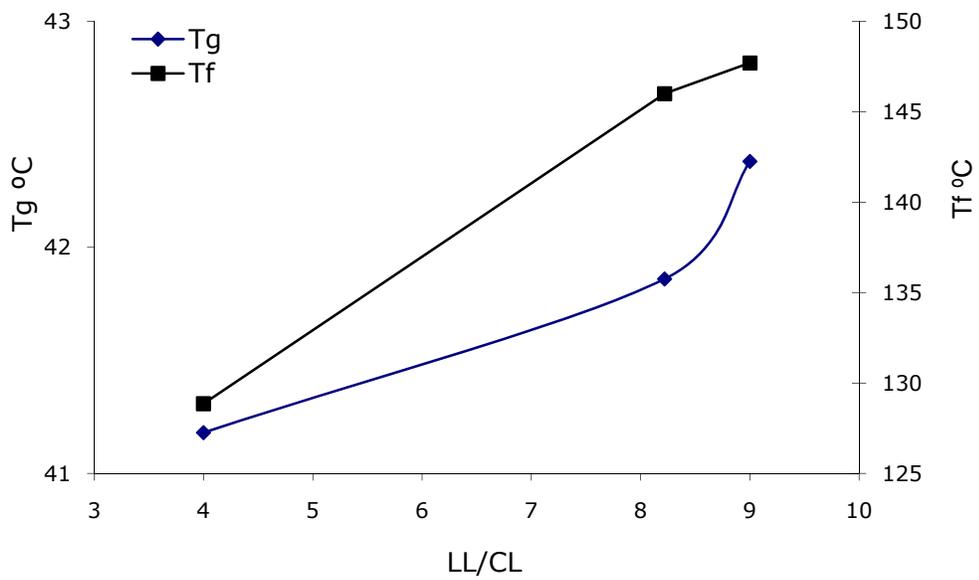


Gráfico V.4. Efecto de la relación LLA/CL sobre las propiedades térmicas.

El efecto de la composición monomérica sobre la temperatura de transición vítrea de un copolímero se pueden predecir mediante una relación aditiva como la ecuación de Fox (Ecuación 4), la cual asume que el sistema está compuesto por una sola fase.

$$\frac{1}{Tg^{teo}} = \frac{W_{LLA}}{Tg_{LLA}} + \frac{W_{CL}}{Tg_{CL}} \quad Ec. 4$$

en donde Tg_{LLA} es la temperatura de transición vítrea de la poli(L-lactida), W_{LLA} es la fracción masa de L-lactida en el copolímero, Tg_{CL} es la temperatura de transición vítrea de la poli(ϵ -caprolactona), y W_{CL} es la fracción masa de la ϵ -caprolactona.

Tabla V.5. Predicción de la Tg según la ecuación de Fox, y su comparación con valores experimentales.

ID	LLA/CL (molar)		Fracciones masa		Tg (°C)	
	Teórica	Experimental	W_{LLA}	W_{CL}	Teórica	Experimental
1	1	8.22	0.91	0.09	41.86	45.99
2	1	6.71	0.88	0.12	36.93	40.84
3	1	3.84	0.81	0.19	33.09	27.89
4	1.5	8.93	0.92	0.08	42.38	47.74
5	0.66	3.87	0.82	0.18	41.18	31

La ecuación de Fox se utilizó para predecir la Tg de los copolímeros, utilizando la composición monomérica experimental (^1H RMN), y los resultados se presentan en la Tabla V.5. La variación entre los datos experimentales y teóricos es menor al 12%, salvo para las muestras ID 3 y 5, las cuales difieren en un 19% y 33%, aproximadamente. Desviaciones del comportamiento aditivo predicho por la ecuación de Fox para estos copolímeros sugieren que existen interacciones intermoleculares (intracadena) específicas, las cuales afectan a la Tg y dependen de la secuencia de monómeros en el copolímero.²⁵

V.4. Resultados de Hidrólisis

Los copolímeros sometidos a pruebas de hidrólisis se describen en la Tabla V.6. Resultados de los análisis de gravimetría y GPC de la hidrólisis se encuentran en las Tablas V.7-V.9, donde se muestran las características de cada uno de los copolímeros utilizados antes de la hidrólisis y los resultados de los cambios en esas mismas características después de la hidrólisis.

Tabla V.6. Descripción de los polímeros utilizados en la hidrólisis.

ID	LLA/CL Experimental	Muestra	Peso de la muestra (mg)	Tiempo de hidrólisis (días)
		1	19.4	6
4	8.93	2	19.9	10
		3	17.1	14
		1	20.6	6
5	3.87	2	19	10
		3	17.6	14
		1	19.4	6
7	2.97	2	22.1	10
		3	20.3	14

Tres copolímeros con diferentes composiciones monoméricas y pesos moleculares se utilizaron para las pruebas de hidrólisis. Las muestras 4 y 5, preparadas utilizando una relación molar M/I de 5000 cuya principal diferencia es la relación LL/CL (8.93 vs. 3.87, respectivamente), varían ligeramente en términos del peso molecular (ver Tabla V.1). La muestra 7 difiere de las anteriores en el peso molecular (por el doble, aproximadamente), y ligeramente de la muestra 5 en términos de la relación LL/CL (3.87 vs. 2.97, respectivamente).

Tabla V.7. Resultados de la hidrólisis de la muestra ID 4 a pH 7.4 y 37 °C.

Hidrólisis (días)	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	IPD	Pérdida de peso (%)
0	13969	16168	1.16	0
6	11778	14110	1.19	4.64
14	10706	13057	1.21	12.87

Tabla V.8. Resultados de la hidrólisis de la muestra ID 5 a pH 7.4 y 37 °C.

Hidrólisis (días)	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	IPD	Pérdida de peso (%)
0	12561	14657	1.16	0
6	10512	12221	1.16	0.97
10	9466	11619	1.22	1.58
14	9172	11085	1.20	7.95

Tabla V.9. Resultados de la hidrólisis de la muestra ID 7 a pH 7.4 y 37 °C.

Hidrólisis (días)	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	IPD	Pérdida de peso (%)
0	29454	45713	1.55	0
6	23250	39071	1.68	0
10	21514	35318	1.64	0
14	22443	34139	1.52	5.42

De manera general, se observa una disminución en el peso molecular (número y peso) y un aumento en la polidispersidad durante la hidrólisis. Sin embargo, la rapidez de estos cambios varía de acuerdo a la muestra; después de 14 días la disminución en el peso molecular (M_n) en todos los casos es cercana a 25%. En un período corto (6 días) la muestra 7, de mayor peso molecular y menor relación LLA/CL, presenta la mayor disminución de peso molecular. Independientemente de la muestra, el cambio en peso molecular mas grande se observa antes de los 10 días; a partir de ese punto el peso molecular permanece relativamente constante (ver Grafica V.5).

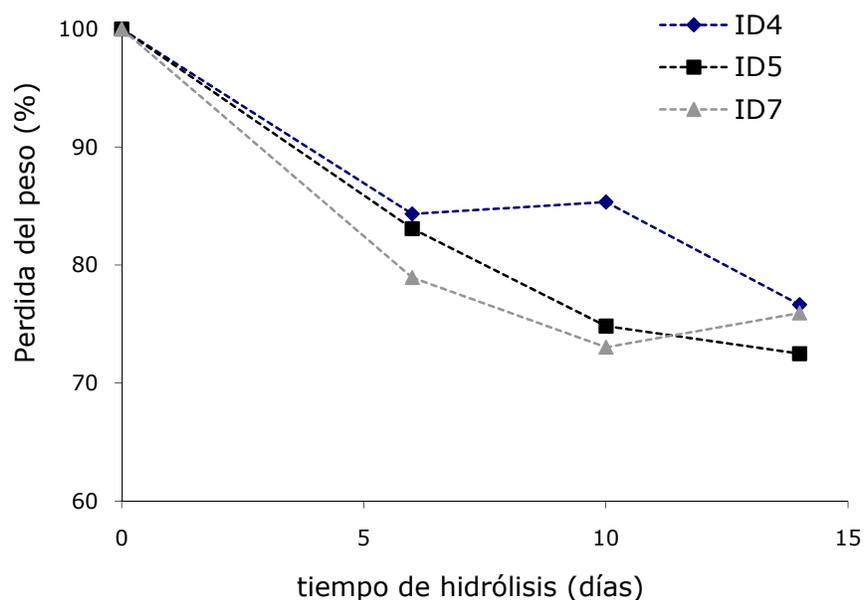


Gráfico V.5. Disminución de peso molecular de poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) durante hidrólisis.

La degradación hidrolítica no solo se puede observar en el peso molecular, si no también con cambio en la polidispersidad.¹⁵ Como se presentan en la Grafica V.6 los copolímeros ID 4 e ID 5 se vuelven mas polidispersos conforme aumenta el tiempo de hidrólisis. Sin embargo el ID 7, solo sigue esta tendencia durante los primeros 6 días.

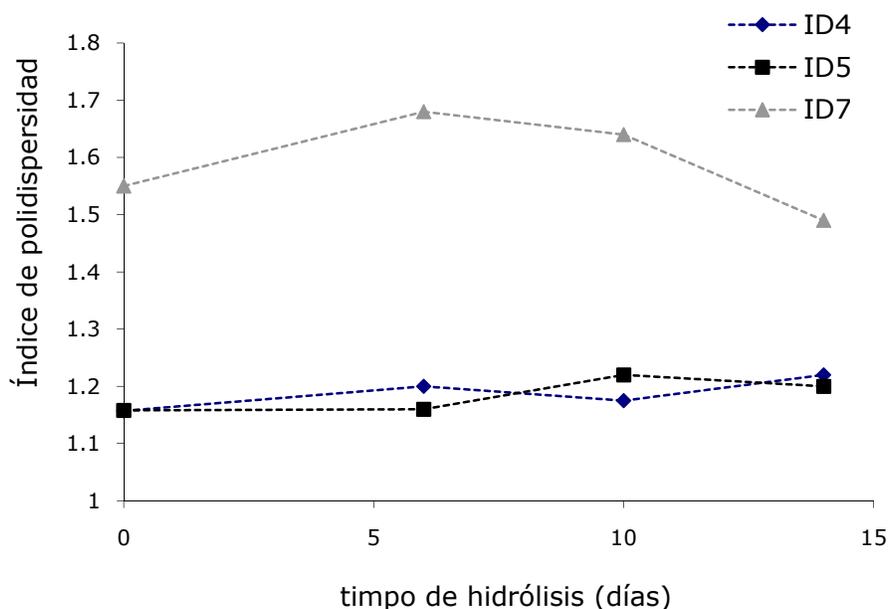
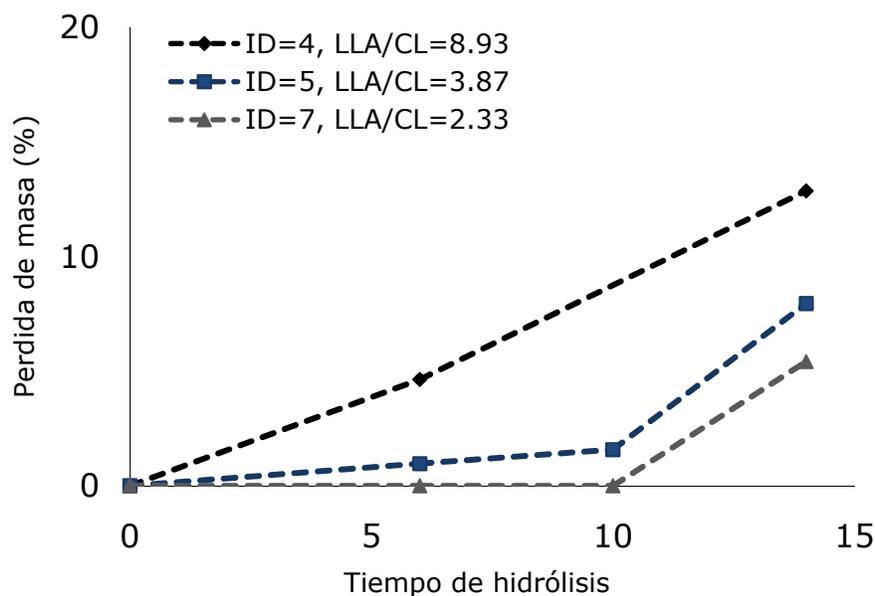


Gráfico V.6. Efecto de la hidrólisis sobre el índice de polidispersidad de poli(L-lactida-*co*- ϵ -caprolactona).

La degradación hidrolítica, también se observa en la pérdida de peso de las muestras. La Grafica V.7 muestra la disminución de peso de las muestras 4, 5 y 7; como se puede observar la muestra 4 tiene una mayor pérdida de peso con respecto a las muestras 5 y 7. Este resultado se puede interpretar en términos de la composición monomérica. La muestra 4 es la de mayor relación LLA/CL (8.93 LLA/1 CL). Si se considera que la hidrofiliicidad varia directamente con la polaridad, se esperaría que la poli(L-lactida) sea más polar que la poli(ϵ -caprolactona). Esto afectara no solo al contacto entre la fase acuosa y la película de polímero, sino también directamente a la rapidez de degradación. De ser así los copolímeros con una mayor composición de ϵ -caprolactona deberían degradarse más lentamente que aquellos ricos en L-lactida. La rapidez de degradación de la muestra 5 comparada con la muestra 7 (LL/CL 4 vs. 2.97, respectivamente) sigue esta tendencia.



Gráfica V.7. Cinética de hidrólisis, expresada en términos de la pérdida de masa.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

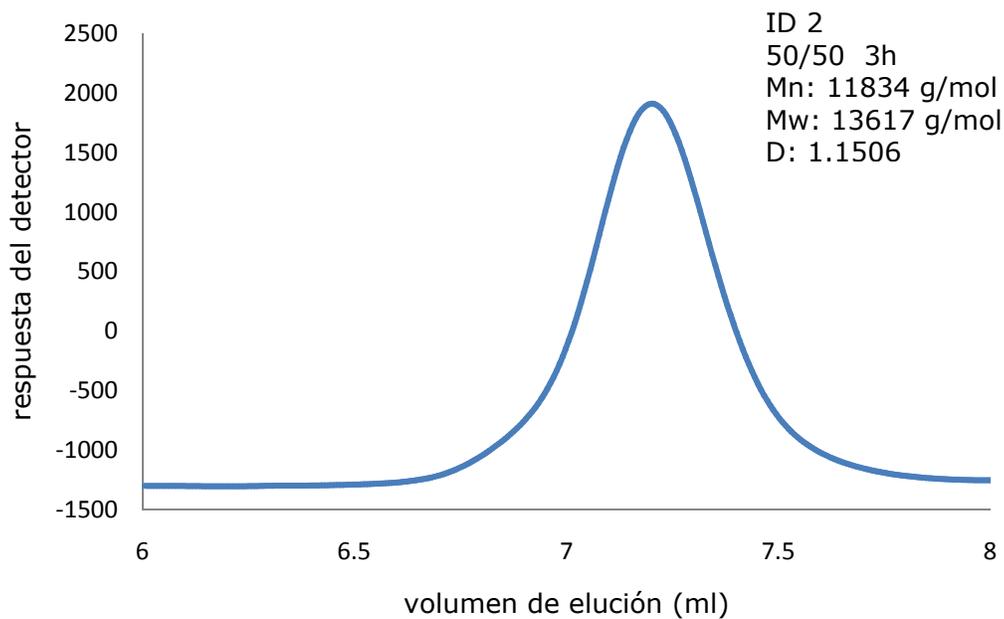
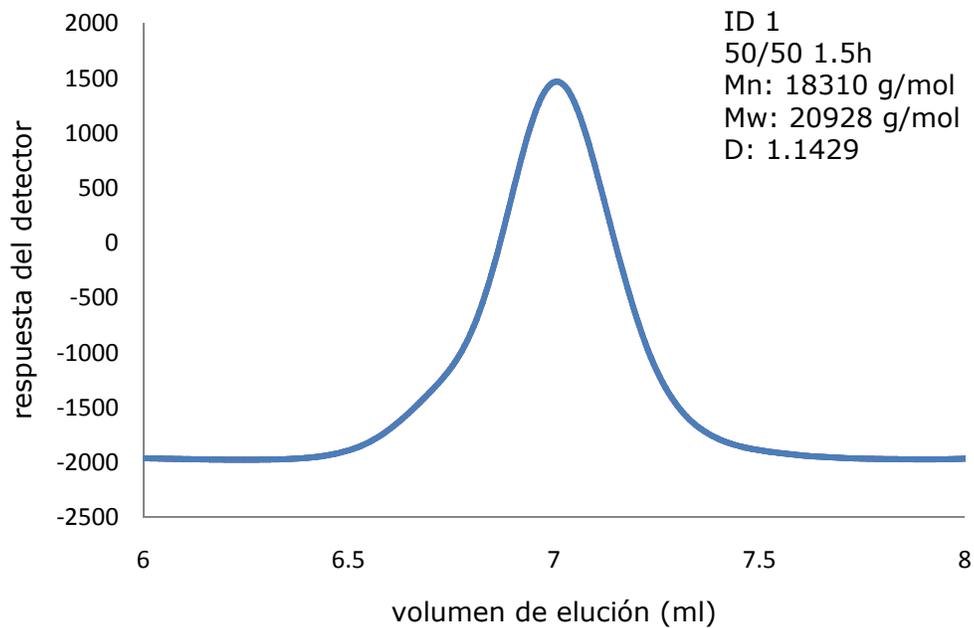
Varios factores afectan a la copolimerización de la L-lactida y ϵ -caprolactona:

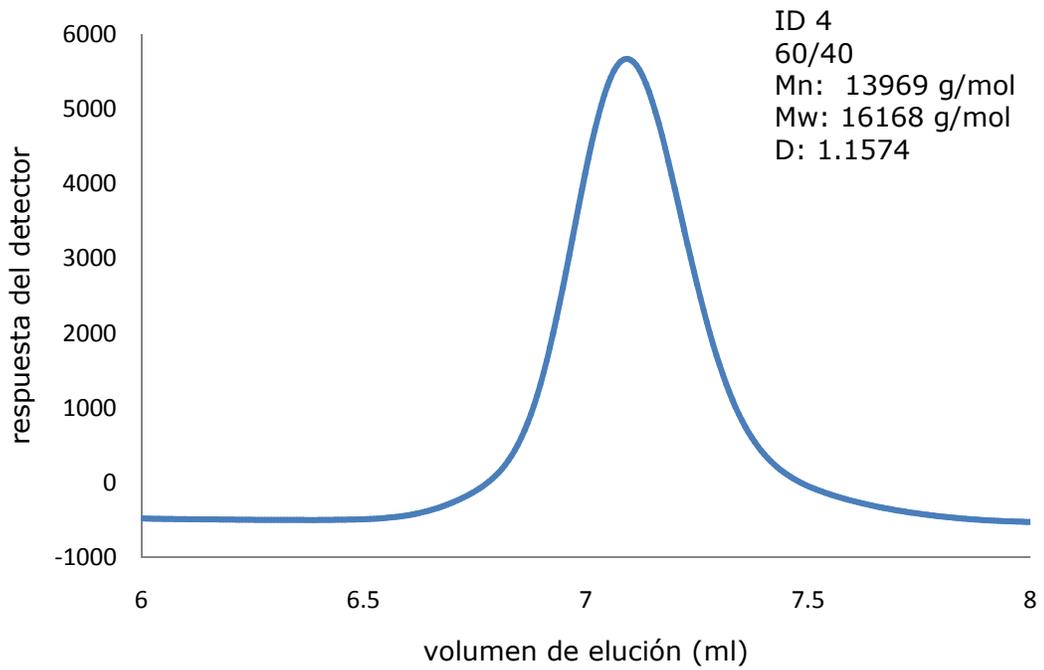
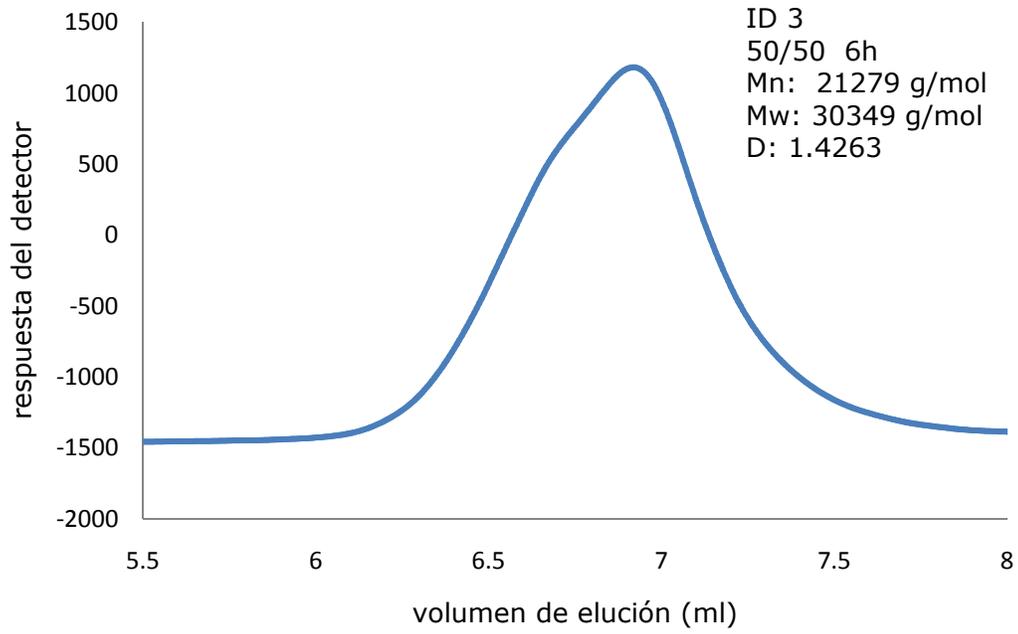
- i. La cantidad de estaño tiene un efecto importante sobre el peso molecular y polidispersidad. Copolímeros sintetizados con mayor cantidad de estaño, se caracterizaron por poseer pesos moleculares y polidispersidades más altas.
- ii. El rendimiento de polimerización es directamente proporcional a la cantidad de estaño presente.
- iii. A altas concentraciones de estaño la incorporación de ϵ -caprolactona en el copolímero es mayor.
- iv. La conversión aumenta directamente con el tiempo de reacción.
- v. El tiempo de reacción afecta a la incorporación de ϵ -caprolactona. Debido a las reactividades tan diferentes de ambos monómeros, la ϵ -caprolactona requiere mayor tiempo para alcanzar conversiones importantes.

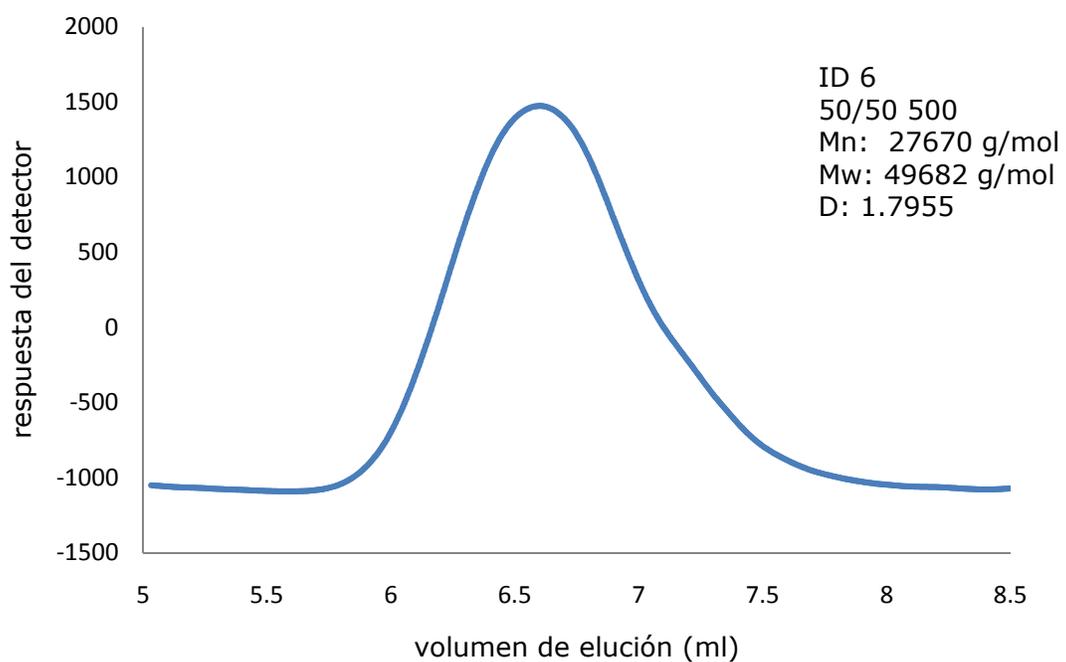
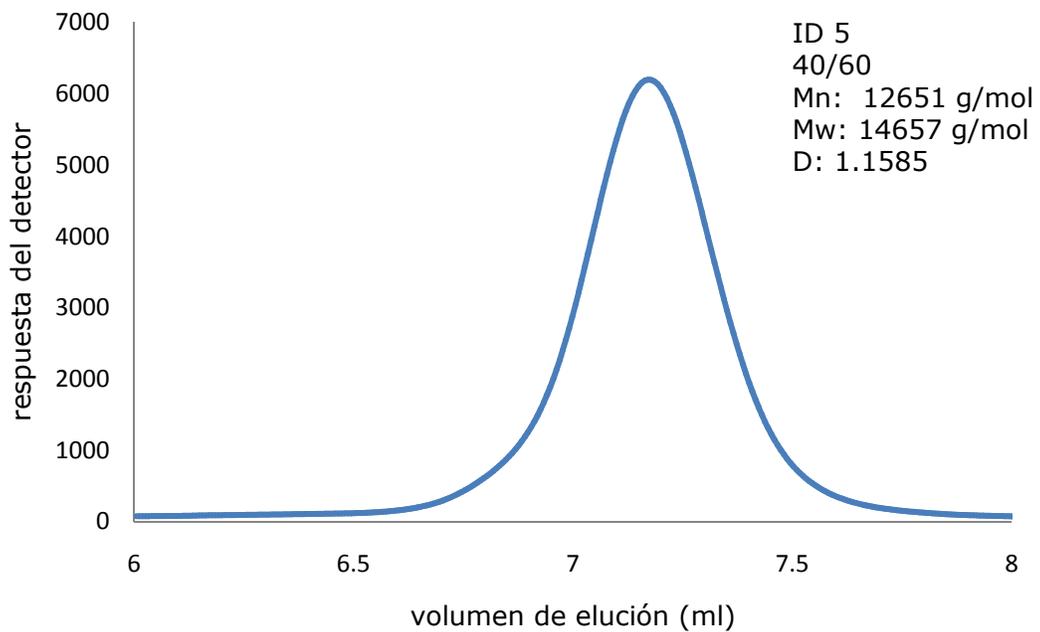
- vi. El tiempo de reacción afecta, indirectamente, las propiedades térmicas del copolímero. Al aumentar el tiempo, aumenta la composición de ϵ -caprolactona en el copolímero dando como resultado una disminución en las temperaturas de transición vítrea y de fusión.

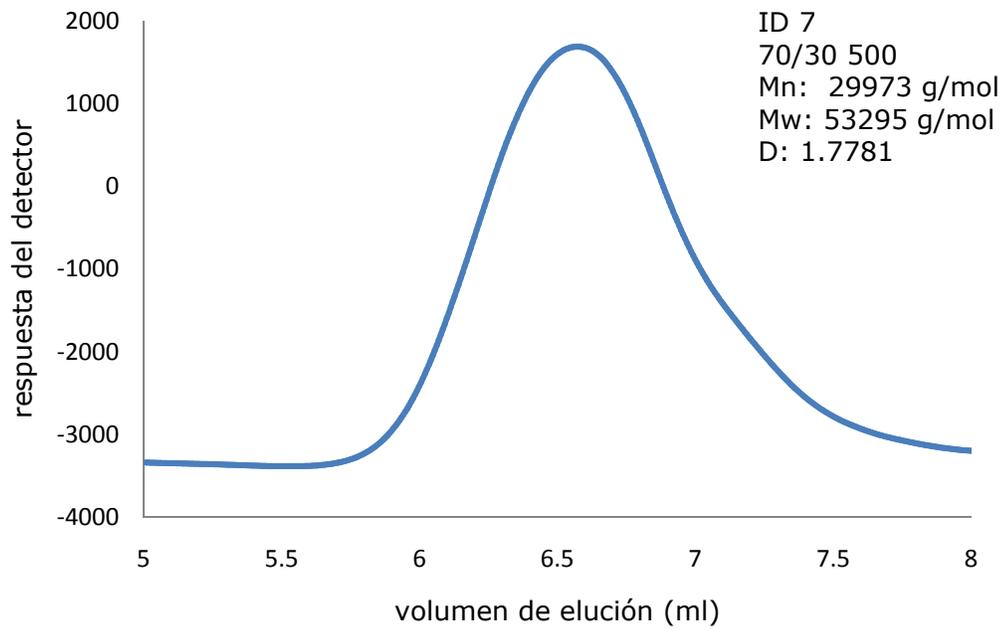
- vii. El grado de cristalinidad de los copolímeros sintetizados fue menor al 3%, sin embargo copolímeros completamente amorfos solamente se obtuvieron utilizando altas concentraciones de estaño y relaciones molares LLA/CL menor o igual a uno.

APÉNDICE I. RESULTADOS GPC

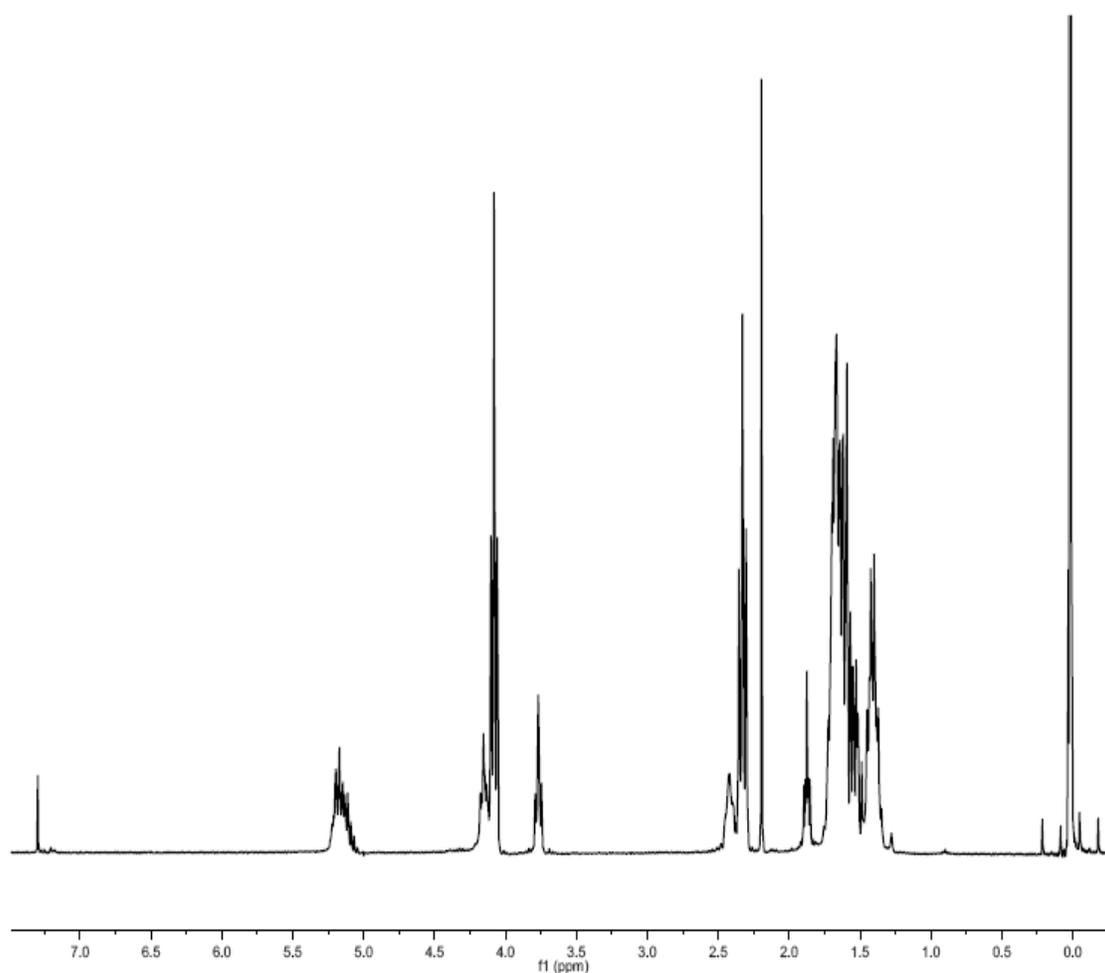




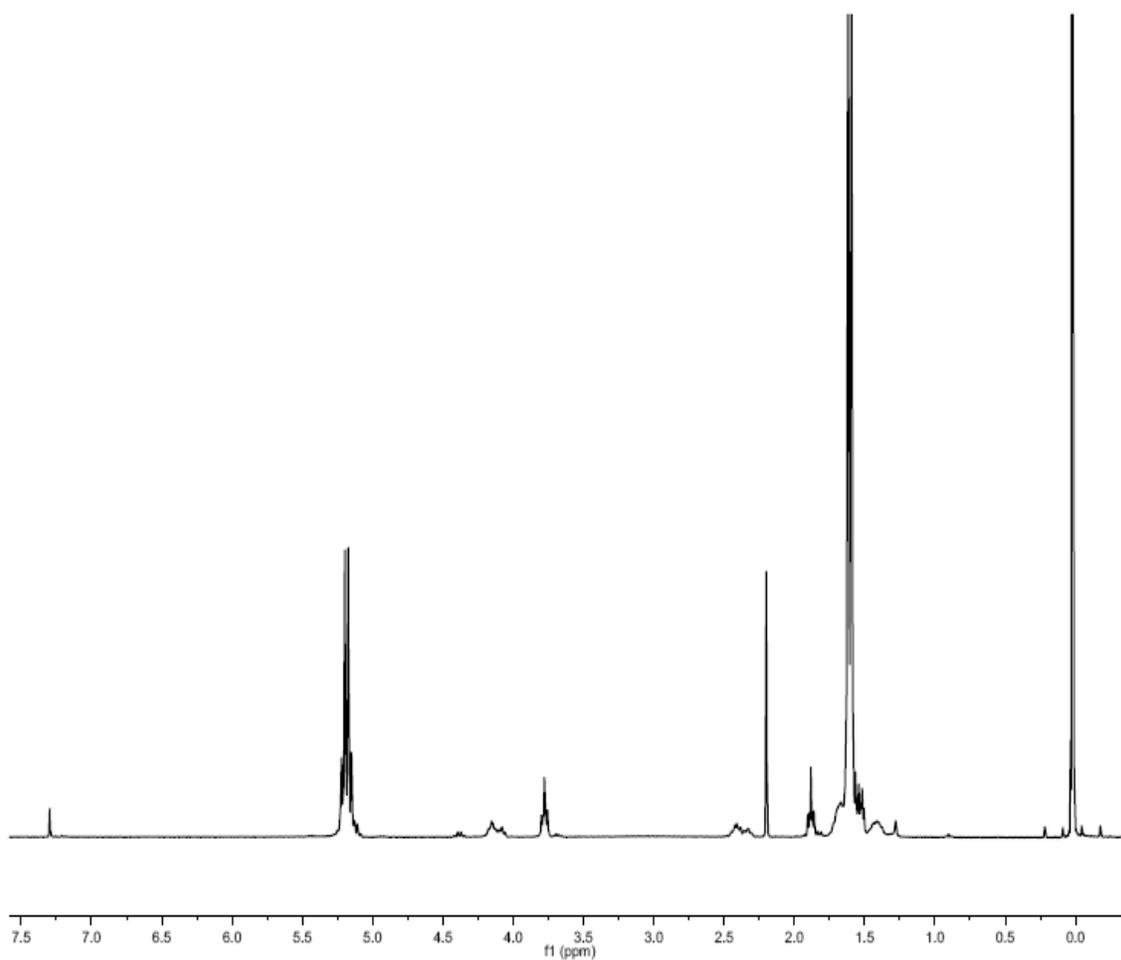




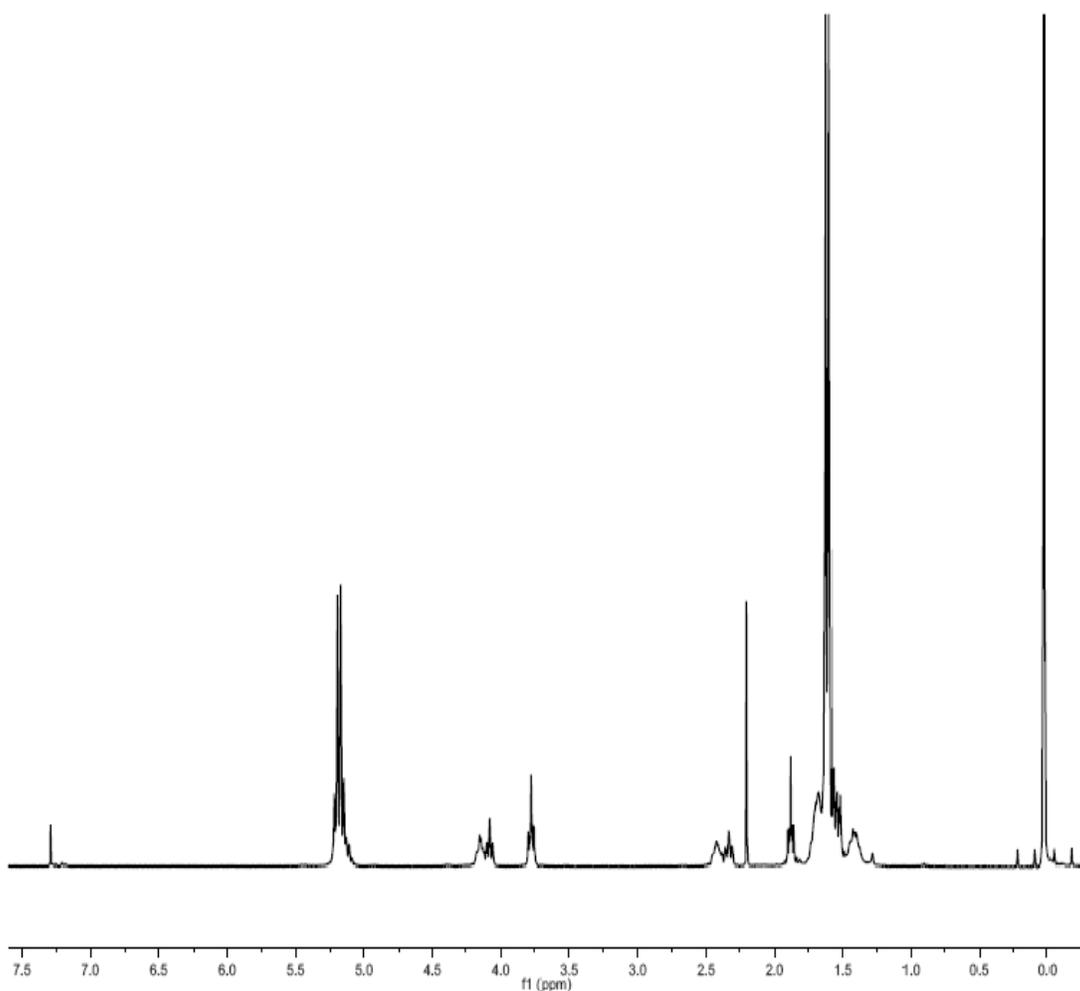
APÉNDICE II. RESULTADOS ^1H RMN



Espectro representativo del copolímero ID8 LLA/CL=30/70
M/I=500 con un tiempo de reacción de 1.5 h



Espectro representativo del copolímero ID3 LLA/CL=50/50
M/I=5000 con un tiempo de reacción de 3h



Espectro representativo del copolímero ID7 LLA/CL=70/30
M/I=500 con un tiempo de reacción de 1.5 h

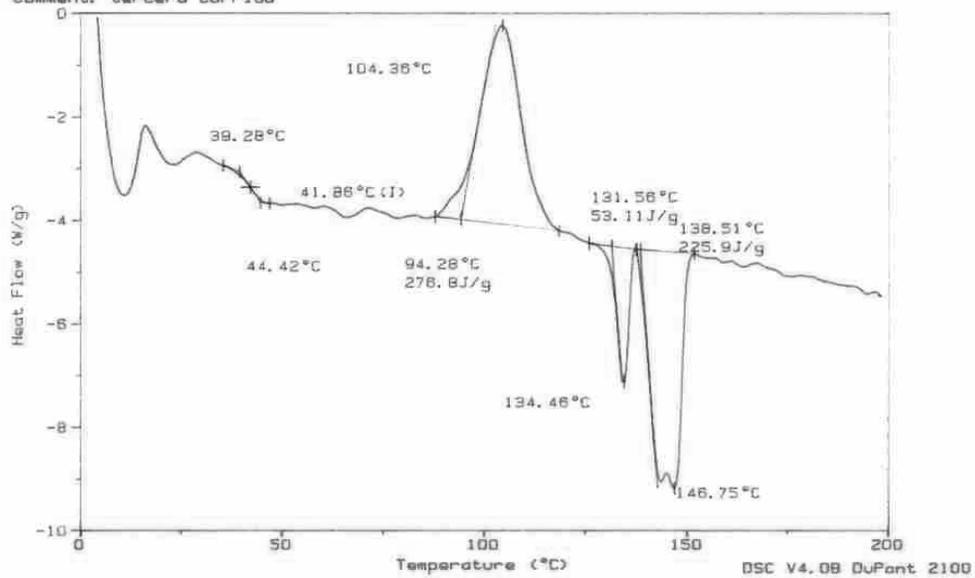
APÉNDICE III. RESULTADOS DSC

ID 1

Sample: LLCL 50/50 1.5 h
Size: 5.0000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: tercera corrida

DSC

File: 50_15H.002
Operator: MHA
Run Date: 23-Apr-08 16:49

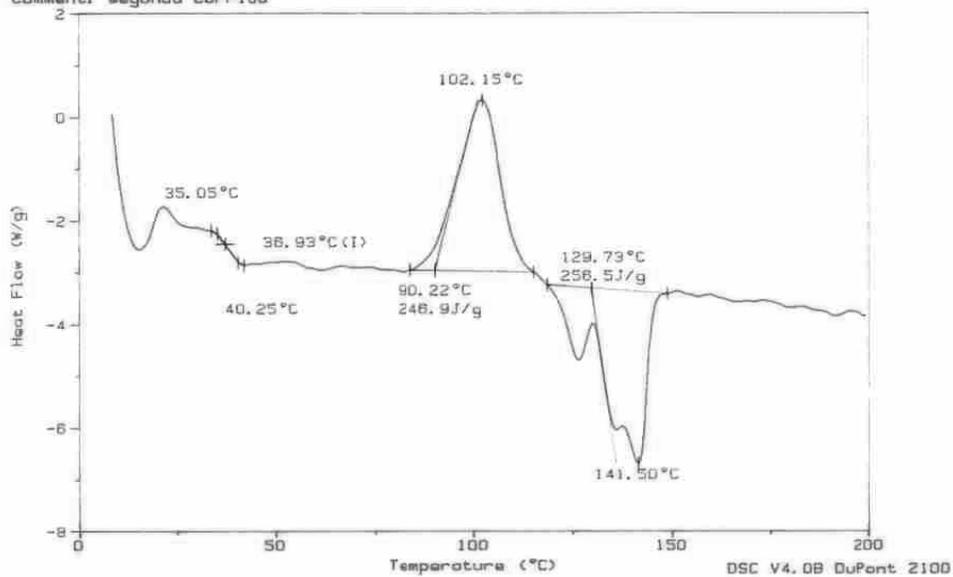


ID 2

Sample: LLCL 50/50 3H
Size: 10.1000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: segunda corrida

DSC

File: 50_3H.003
Operator: MHA
Run Date: 23-Apr-08 16:05

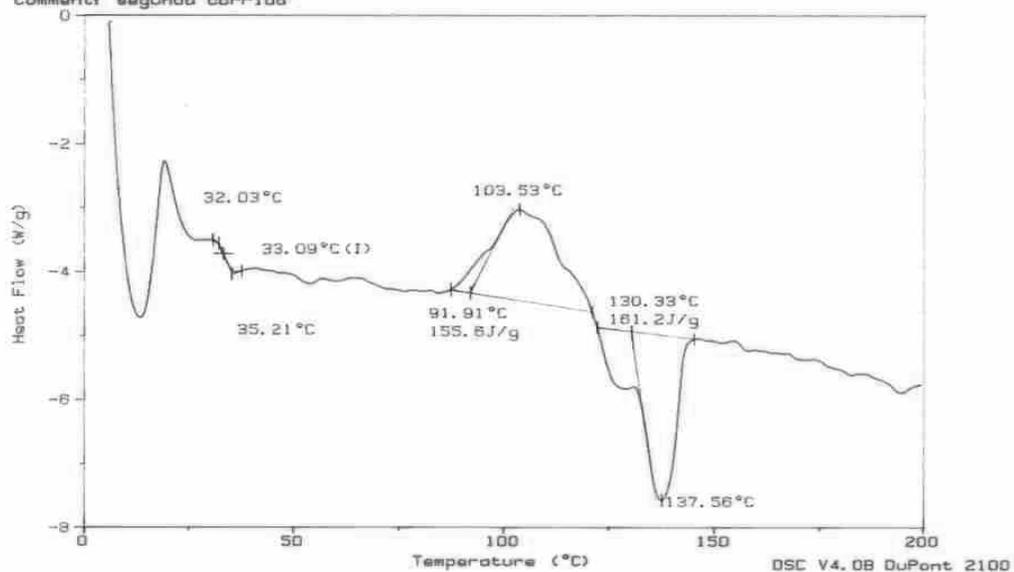


ID 3

Sample: LLCL 50/50 6 h
Size: 5.4000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: segunda corrida

DSC

File: 50_BH.001
Operator: MHA
Run Date: 23-Apr-08 15:04

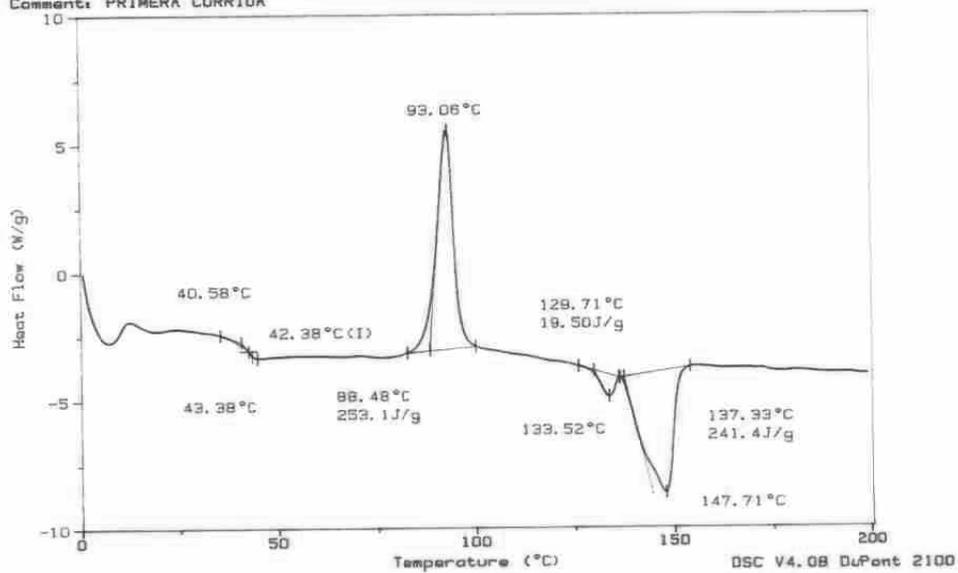


ID 4

Sample: 60/40_L.5H
Size: 10.1000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: PRIMERA CORRIDA

DSC

File: 60_L5H.002
Operator: MHA
Run Date: 18-Jun-08 16:09

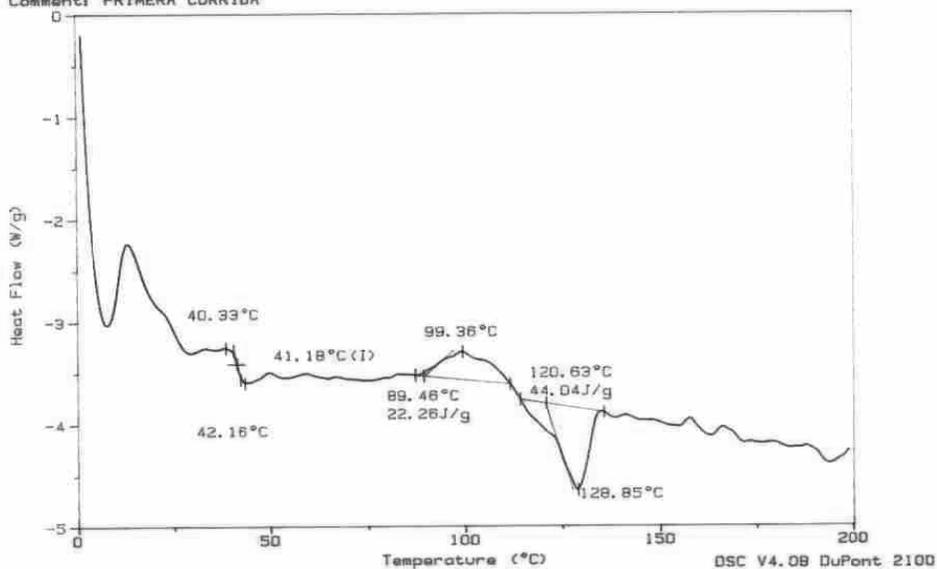


ID 5

Sample: 40/60_1.5H
Size: 10.1000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: PRIMERA CORRIDA

DSC

File: 40_15H.002
Operator: MHA
Run Date: 18-Jun-08 14:32



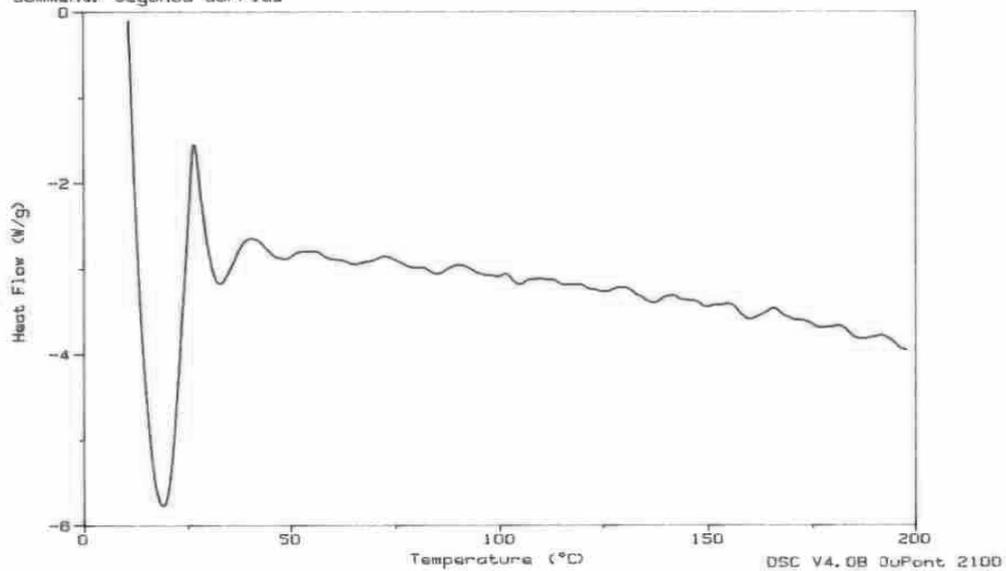
ID 6

ID 9

Sample: LLCL 50/50 500 1.5 h
Size: 10.8000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: Segunda corrida

DSC

File: 50_500.005
Operator: MHA
Run Date: 11-Apr-08 14:04

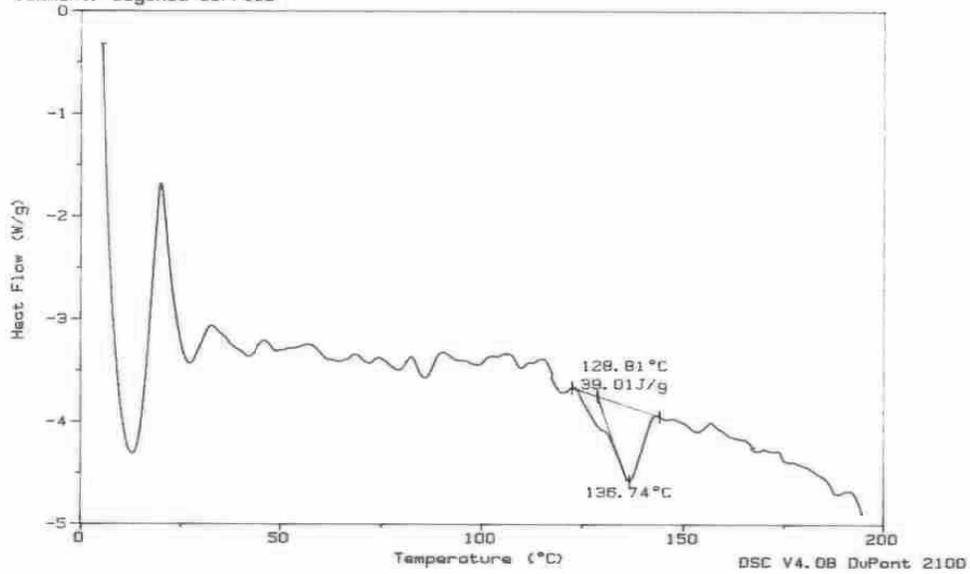


ID 7

Sample: LLCL 70/30 1.5h
Size: 5.9000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: segunda corrida

DSC

File: 70_15H.001
Operator: MHA
Run Date: 23-Apr-08 19:25

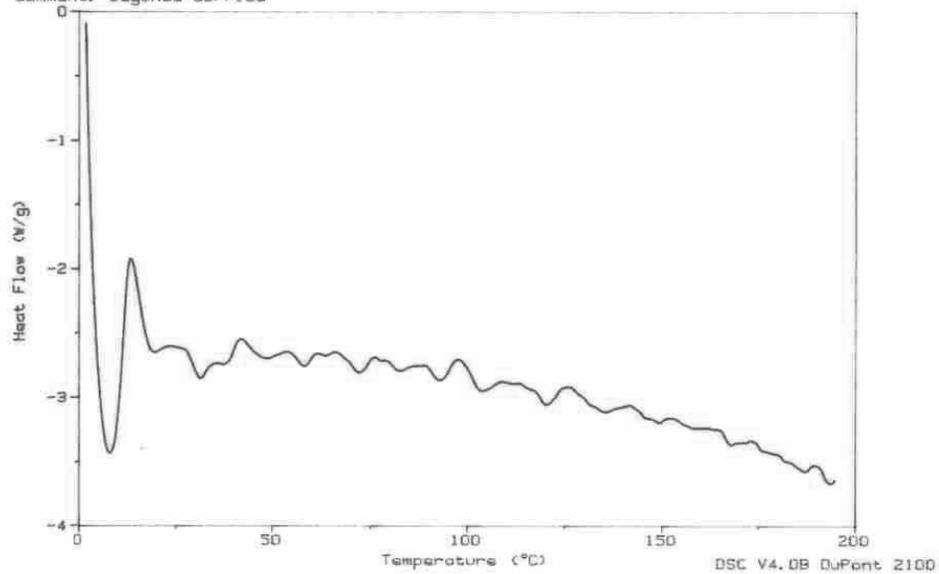


ID 8

Sample: LLCL 30/70 3h
Size: 9.6000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: segunda corrida

DSC

File: 30_3H.003
Operator: MHA
Run Date: 23-Apr-08 21:36

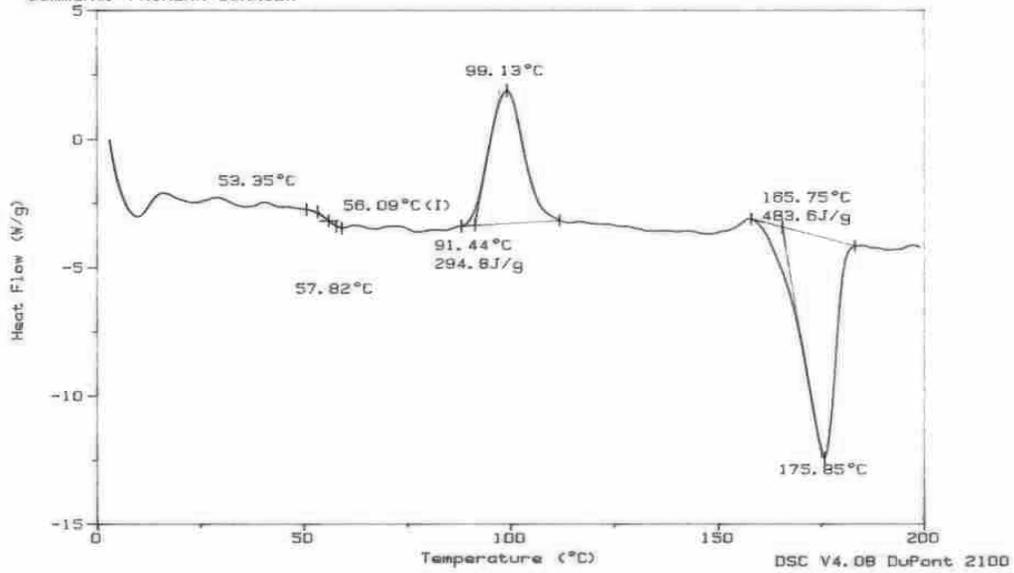


ID 9

Sample: LL 1.5H
Size: 10.0000 mg
Method: PCLbPLA RT-200 10C/min
Comment: PRIMERA CORRIDA

DSC

File: LL_15H.001
Operator: MHA
Run Date: 24-Apr-08 01:51

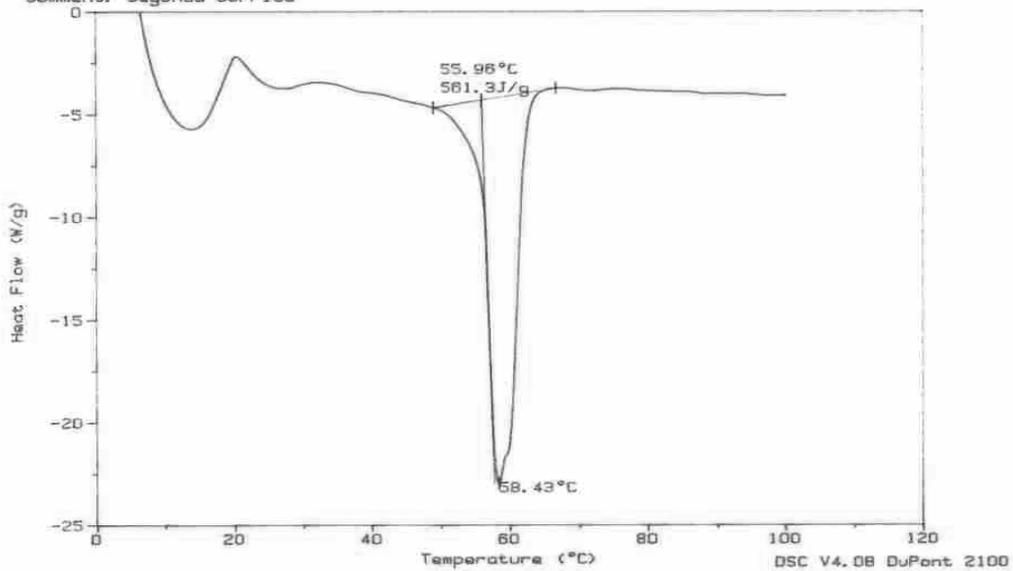


ID 10

Sample: eCL 1.5H
Size: 5.0000 mg
Method: PCL RT-100 10C/MIN
Comment: segunda corrida

DSC

File: ECL_15H.001
Operator: MHA
Run Date: 23-Apr-08 17:51



BIBLIOGRAFÍA

1. Ajioka, M; Suizu, H. *Polymer Degradation and Stability*, 1998, 99, 137-143.
2. Albertsson, A.C; Varma, I.K. *Biomacromolecules*, 2003, 4, 1466-1486.
3. Bhadeshia, H. K. D., *Differential Scanning Calorimetry*, University of Cambridge, Materials Science and Metallurgy.
4. Contreras, J. *Polymer*, 2006, 55, 1049-1056.
5. Gam, D. *Biomaterials*, 1995, 16, 833-843.
6. Huang, M. *Polymer*, 2004, 45, 8675-8681.
7. Huang, S. J, Institute of Material Science, University of Connecticut.
8. Jeon, O; Lee, S. *Macromolecules*, 2003, 36, 5585-5592.
9. Kricheldorf, H; Saunders. *Macromolecules*, 1990, 191, 1057.
10. Kricheldorf, H; Saunders. *Polymer*, 1994, 35, 4175.
11. Kricheldorf, Hans; Damrau. *Makromol Chem.* 1997, 198, 1753.
12. Kricheldorf, H. R, *Macromolecules*, 2005, Vol. 38, pp 5017-5024.
13. Kricheldorf, H. R. *Chemosphere*, 2001, Vol. 43, pp 49-54.
14. Kricheldorf, H. *Macromolecules*, 2000, 33, 702-709.

15. Kumar, S. Reactive and funcional polymers, 2006, 66, 1362-1372.
16. Odian, George "Principles of polymerization" 4ª Ed. Wiley-Interscience. pp 1 – 35, 544 – 619.
17. Robson, F; Storey. Macromolecules, 2002, 35, 1504-1512.
18. Rodríguez Bores Ramírez, Mariano, Síntesis y Caracterización Reológica de poli(DL-lactidas), Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 2007.
19. Sáez, V.; Hernandez E.; Sanz L. Revista Iberoamericana de Polímeros, 2004, 5, 87-101.
20. Schwach, G. Polymer, 1996, 37, 771-776.
21. Stevens, Malcolm P., Polymer Chemistry an Introduction, 3ª Ed. Oxford University Press 1999, pp 3-30,35-58, 348.
22. Storey, R. F. Macromolecules, 2002, 35, 1504-1512.
23. Tapia Morales, Graciela, Síntesis y Caracterización de polímeros de ácido láctico-co-glicólico como soporte para sistemas farmacéuticos de larga duración, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 2007.
24. Technical Note, Polymer analysis by GPC-SEC. Agilent Technologies, innovating the HP way.
25. Tonelli, A.E. Macromolecules, 1974, 7, 632-634.
26. Uribe, Ernesto, Polímeros. Estructura, Propiedades y Aplicaciones, 2ª Ed. Limusa 1989, pp 21-57.

27. Wade, L. G. Química Orgánica, 2ª Ed. Prentice-Hall 1993, pp 527-533.
28. <http://es.geocities.com/quimicorganica>, 08 de agosto de 2008.