



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
INGENIERÍA**

“Síntesis y caracterización de copolímeros de
L-lactida, glicolida y
 ϵ -caprolactona”

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA QUÍMICA-CATÁLISIS

E ING. DE REACCIONES.

P R E S E N T A:

VLADIMIR GOMEZ DIAZ

T U T O R:

DR. RAFAEL HERRERA NÁJERA



2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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: Dra. Sofía Guillermina Burillo Amezcua

Secretario: Dr. Miquel Gimeno Seco

Vocal: Dra. María Josefa Bernad Bernad

1er. Suplente: Dr. Emilio Bucio Carrillo

2do. Suplente: Dr. Rafael Herrera Nájera

Lugar o lugares donde se realizó la tesis:

Laboratorio 213, Departamento de Ingeniería Química,

Edificio E, Facultad de Química, UNAM.

Tutor de Tesis:



Dr. Rafael Herrera Nájera

Sustentante:



Vladimir Gómez Díaz

RESUMEN.

Polimerización en masa de los monómeros de L-lactida (LA), glicolida (GA) y ϵ -caprolactona (CL) fue realizada mediante el método de apertura de anillo a 145°C y 160°C, utilizando octoato de estaño y 1-dodecanol como iniciador y co-iniciador, respectivamente. La caracterización de los polímeros se hizo mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), cromatografía de permeación en gel (GPC) y resonancia magnética nuclear ($^1\text{HNMR}$). Los resultados de caracterización indicaron que los terpolímeros de poli(L-lactida-co-glicolida-co- ϵ -caprolactona) (PLGC) y copolímeros de poli(L-lactida-co-glicolida) (PLGA) son amorfos, con temperatura de transición Tg de 28-53°C; mientras que los homopolímeros resultaron ser semicristalinos. Todos los polímeros mostraron una distribución de peso molecular unimodal y se encontró que el peso molecular de los polímeros es afectado por el tiempo de reacción, la temperatura y la formulación de la mezcla.

ABSTRACT.

Bulk polymerization of L-lactide (LA), glycolide (GA) and ϵ -caprolactone (CL) was accomplished by ring-opening polymerization at 145°C and 160°C, using stannous octoate and 1-dodecanol as initiator and co-initiator, respectively. Characterization of the polymers was done by means of Differential Scanning Calorimetry (DSC), Gel-Permeation Chromatography (GPC) and Proton Nuclear Magnetic Resonance ($^1\text{HNMR}$) techniques. Results indicate that the poly(L-lactide-co-glycolide-co-caprolactone) [PLGC terpolymers] and poly(L-lactide-co-glycolide) [PLGA copolymers] have amorphous structure, with mean Tg values around 28-53°C, while the homopolymers were semi-crystalline. All polymers exhibited a unimodal molar mass distribution and the molecular weight of polymers was influenced by the time, reaction temperature and formulation of the mixture.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Rafael Herrera por darme la oportunidad de involucrarme en este proyecto. Agradezco su interés y su confianza puestos en mí, así como por alentarme a culminar esta tesis.

Habría sido imposible realizar el análisis de los materiales sin la valiosa ayuda de los siguientes investigadores: a la Dra. Josefa Bernad, gracias por su amabilidad y gentileza en el préstamo del calorímetro; y al Dr. Miquel Gimeno por permitirme destilar algunas sustancias en su laboratorio.

A cada uno de los integrantes del jurado, gracias por sus comentarios y sugerencias durante la corrección de la tesis.

Agradezco al CONACYT por la beca otorgada durante mis estudios de posgrado.

Quiero agradecer al personal del Laboratorio 213 del Departamento de Ing. Química, por su hospitalidad y compañerismo durante toda mi estancia.

Agradezco a mis amigos y compañeros de la Universidad: Martín, Milagros, Miguel, Hugo, Natalia, Fernando, Esteban, Graciela, Gustavo, Shugox y Yanet. Gracias a todos por su amistad, todos ustedes me ayudaron de alguna manera.

Por último, agradecer enormemente a mi familia: a mis padres y hermanos, por su paciencia, comprensión, apoyo y aliento en esta etapa de mi vida.

Lista de Figuras.

Figura 3.1. Estereoquímica de la polilactida.....	14
Figura 3.2. Estructura molecular de algunas lactonas y poliésteres alifáticos.....	17
Figura 3.3. Rutas de polimerización de PLA, PGA y PLGA.....	18
Figura 3.4. Estructura química del 2-etilhexanoato de estaño.....	19
Figura 3.5. Mecanismo de copolimerización de LA, GA y CL.....	21
Figura 3.6. Reacciones de transesterificación.....	22
Figura 3.7. Funcionamiento de un calorímetro diferencial de barrido.....	24
Figura 3.8. Termograma típico obtenido mediante DSC.....	25
Figura 3.9. Distribución del peso molecular de un polímero.....	26
Figura 3.10. Principio de funcionamiento de la técnica GPC.....	28
Figura 3.11. Espectro ^1H NMR del alcohol metílico.....	30
Figura 3.12. Principio de funcionamiento del espectrómetro NMR.....	31
Figura 5.1. Comparación de espectros ^1H NMR.....	41
Figura 5.2. Efecto del tiempo y temperatura de polimerización en la síntesis de terpolímeros.....	43
Figura 5.3. Efecto de la cantidad de octoato de estaño en la síntesis de terpolímeros.....	45
Figura 5.4. Efecto de la cantidad de alcohol láurico en la síntesis de terpolímeros.....	47
Figura 5.5. Efecto del contenido de caprolactil sobre el rendimiento y Tg de algunos terpolímeros.....	50

Lista de Tablas.

Tabla 3.1. Tiempos de degradación de algunos poliésteres de interés farmacéutico.....	17
Tabla 5.1. Nomenclatura utilizada en la síntesis de terpolímeros.....	36
Tabla 5.2. Características de los homopolímeros PCL, PGA y PLA.....	37
Tabla 5.3. Propiedades de copolímeros PLGA.....	38
Tabla 5.4. Polimerizaciones a T=145°C.....	42
Tabla 5.5. Polimerizaciones a T=160°C.....	42
Tabla 5.6. Características de algunos terpolímeros de diferente composición molar.....	49

Índice de Contenido.

Resumen.

Abstract.

Agradecimientos.

Lista de Figuras.

Lista de Tablas.

1. Introducción.....	11
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo Principal.....	13
2.2. Objetivos Secundarios.....	13
3. Marco Teórico.....	14
3.1. Polímeros utilizados en aplicaciones farmacéuticas y médicas.....	14
3.1.1. Poli(L-lactida).....	14
3.1.2. Poliglicolida.....	15
3.1.3. Poli(lactida-co-glicolida).....	15
3.1.4. Poli(ϵ -caprolactona) y poli(L-lactida-co-glicolida-co- ϵ -caprolactona).....	16
3.2. Rutas de síntesis de poliésteres alifáticos.....	18
3.2.1. Policondensación.....	19
3.2.2. Polimerización por Apertura de Anillo (ROP).....	19
3.3. Mecanismos de polimerización de lactonas usando octoato de estaño y alcoholes como iniciadores.....	20
3.4. Transesterificación.....	22

3.5. Caracterización.....	23
3.5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	23
3.5.2. Cromatografía de Permeación en Gel (GPC).....	26
3.5.3. Resonancia Magnética Nuclear de Protón (¹ HNMR).....	29
4. Parte Experimental.....	32
4.1. Materiales.....	32
4.2. Síntesis de polímeros.....	32
4.2.1. Síntesis de homopolímeros.....	33
4.2.2. Síntesis de copolímeros y terpolímeros.....	33
4.3. Caracterización de polímeros.....	33
4.3.1. Calorimetría Diferencial de Barrido.....	34
4.3.2. Cromatografía de Permeación en Gel.....	34
4.3.3. Resonancia Magnética Nuclear de Protón.....	34
5. Resultados y Discusión.....	36
5.1. Nomenclatura.....	36
5.2. Síntesis y caracterización de homopolímeros.....	37
5.3. Síntesis y Caracterización de copolímeros PLGA.....	38
5.4. Síntesis y Caracterización de terpolímeros PLGC.....	40
5.4.1. Efecto del tiempo y temperatura de reacción.....	42
5.4.2. Efecto de la concentración de octoato de estaño.....	44
5.4.3. Efecto de la concentración de alcohol láurico.....	47
5.4.4. Efecto de la composición molar.....	48

6. Conclusiones y recomendaciones	52
6.1. Conclusiones.....	52
6.2. Recomendaciones.....	53
Bibliografía	54
Anexos	56
Anexo A. Termogramas DSC.....	56
Anexo B. Espectros de Resonancia.....	59
Anexo C. Cromatogramas GPC.....	69

1. INTRODUCCIÓN.

La ganadería bovina y la industria de la carne en México representan una de las principales actividades del sector agropecuario del país y es posiblemente la actividad productiva más diseminada en el medio rural.

Desde mucho tiempo atrás, la garrapata ha sido la principal causa de pérdidas a la ganadería nacional y constituye una limitante en la producción de carne y de leche, además de transmitir diversas enfermedades a los humanos.

La Ivermectina es un antiparasitario de uso veterinario en el control de la garrapata; principalmente su uso en bovinos es muy extendido, resulta conveniente y presenta una muy baja toxicidad cuando se usa adecuadamente [3].

Recientemente, la liberación controlada de fármacos desde sistemas poliméricos ha demostrado ser una alternativa para sustituir a los métodos de dosificación tradicionales. Entre las ventajas de estos sistemas están la reducción en la administración de las dosis del fármaco y el mantenimiento de concentraciones de fármaco dentro de un nivel terapéutico por periodos de tiempo prolongados. Estos dispositivos pueden ser implantados sin necesidad de quitar el implante, ya que estos se degradan fácilmente en compuestos no tóxicos que pueden ser metabolizados por el cuerpo.

El campo de liberación de fármacos encuentra aplicaciones no sólo en la medicina, sino en veterinaria y agroquímica.

Los poliésteres alifáticos biodegradables tales como polilactida (PLA), poliglicolida (PGA) y poli(ϵ -caprolactona) (PCL) han sido el centro de numerosas investigaciones por sus potenciales aplicaciones en los campos biomédico y farmacéutico. Estos poliésteres son un grupo particularmente atractivos en el desarrollo de sistemas poliméricos de liberación controlada por su biodegradabilidad y biocompatibilidad. Así pues, el objetivo de esta línea de investigación se enfoca en el desarrollo de sistemas antiparasitarios de liberación controlada con el fin de controlar la garrapata en los bovinos.

En este contexto, en el Laboratorio 213 de la Facultad de Química de la UNAM a cargo del Dr. Rafael Herrera Nájera se llevan a cabo investigaciones centradas en la obtención de polímeros biodegradables con aplicaciones farmacéuticas. Entre los trabajos realizados en este laboratorio se encuentran los siguientes: Síntesis, caracterización y reología de polímeros de poli(DL-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) y policarbonatos cíclicos.

Los poliésteres alifáticos biodegradables (presentan el enlace $-\text{CH}_2\text{-COO}-$) tienen un significado especial como sistemas de liberación de fármacos puesto que estos enlaces pueden romperse bajo condiciones suaves de temperatura y pH (37°C , $\text{pH}\sim 7.4$). Los polímeros de PLA, PGA, PCL, así como sus copolímeros, exhiben un amplio rango de propiedades fisicoquímicas, los cuales pueden modularse al modificar parámetros estructurales (como son la cristalinidad y el peso molecular, entre otros parámetros) durante la síntesis de estos materiales.

La velocidad de degradación de estos compuestos varía de semanas a meses, dependiendo del peso molecular, composición química y morfología del polímero. En este sentido, los polímeros más amorfos se utilizan como sistemas de liberación controlada de fármacos, mientras que los más cristalinos se emplean en la fabricación de suturas quirúrgicas, aplicación en donde se requiere una alta resistencia mecánica.

La síntesis de nuevos materiales que puedan servir de matrices (soportes) de diversos fármacos representa un área importante dentro de la ciencia de nuevos materiales. La relación entre microestructura y propiedades macromoleculares puede entenderse mediante el control sobre la síntesis de estos materiales.

Es precisamente con esta perspectiva que se estudia la síntesis y caracterización de copolímeros a base de L-lactida, glicolida y ϵ -caprolactona.

2. OBJETIVOS.

Este trabajo está dirigido a la síntesis y caracterización de terpolímeros de L-lactida, glicolida y ϵ -caprolactona, para su posible uso como sistemas matriciales en el campo de la liberación de fármacos.

2.1. Objetivo Principal.

- Sintetizar y caracterizar una serie de copolímeros de tres componentes mediante la polimerización por apertura de anillo (ROP) a partir de L-lactida, glicolida y ϵ -caprolactona, utilizando el sistema catalítico: octoato de estaño/1-dodecanol.

2.2. Objetivos Secundarios.

- Sintetizar los homopolímeros de poli(L-lactida), poliglicolida y poli(ϵ -caprolactona), así como algunos copolímeros de poli(L-lactida-co-glicolida);
- Estudiar los efectos de las variables temperatura, tiempo de reacción, y composición química sobre la polimerización de terpolímeros y sus propiedades tales como transición vítrea y peso molecular.

3. MARCO TEÓRICO.

3.1. Polímeros utilizados en aplicaciones farmacéuticas y médicas.

Varios son los polímeros que han sido investigados en aplicaciones farmacéuticas, entre ellos se encuentran las lactonas. A continuación se describen los poliésteres alifáticos más usados en este campo de investigación.

3.1.1. Poli(L-lactida).

El monómero de lactida presenta quiralidad en su estructura molecular, por lo que existe en las formas de L-lactida, D-lactida y *meso*-lactida, además de la mezcla racémica DL-lactida (ver Figura 3.1). La polimerización de L-lactida o D-lactida mediante polimerización por apertura de anillo (ROP) conduce a la formación de PLA isotáctico; por otra parte los polímeros formados a partir de la mezcla racémica (*rac*-lactida) conducen principalmente a la formación de diadas isotácticas; mientras que en el caso de D,L-lactida se forman diadas sindiotácticas, pero la mayor secuencia en la estructura es de naturaleza atáctica. La configuración del polímero tiene consecuencias importantes en su cristalinidad. En la Figura 3.1 se muestran las estructuras de las polilactidas. El PLA atáctico es, en naturaleza, un polímero amorfo ($T_g \sim 53^\circ\text{C}$); mientras que el PLA isotáctico es semicristalino ($\sim 37\%$ cristalino), su transición vítrea ocurre en $T_g = 57-65^\circ\text{C}$ y presenta un punto de fusión de $159-178^\circ\text{C}$ dependiendo del peso molecular [10].

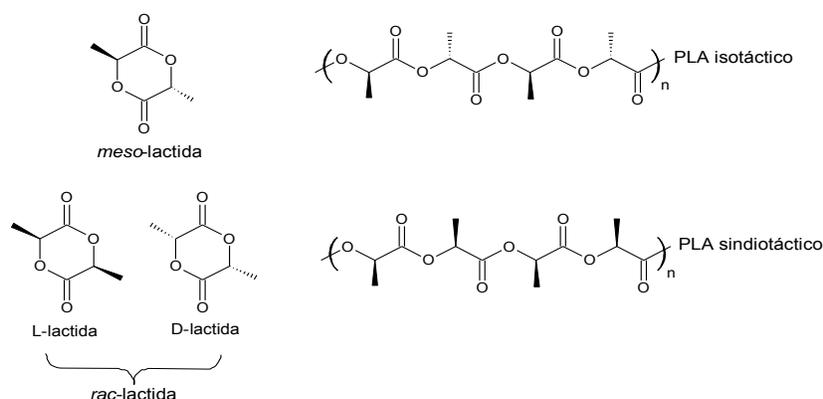


Figura 3.1. Estereoquímica de la polilactida.

El PLA es de interés para los científicos no sólo por su alta biodegradabilidad y biocompatibilidad en aplicaciones biomédicas, sino por sus potenciales usos a gran escala como empaquetamiento y elaboración de fibras, entre otros. También presenta excelentes propiedades comparadas con muchos plásticos basados en petróleo. La forma L de la polilactida se considera más biocompatible que la forma DL [2].

Las polilactidas son solubles en solventes clorados tales como cloroformo y diclorometano, pero son insolubles en alcoholes tales como etanol. Las polilactidas han sido copolimerizadas con diferentes monómeros incluyendo otras lactonas tales como glicolida y ϵ -caprolactona para mejorar las propiedades de biodegradabilidad.

3.1.2. Poliglicolida.

La poliglicolida es el poliéster alifático más simple del tipo $[-O-CH_2-CO-]_n$, presenta una temperatura de transición vítrea entre 35-40°C, un punto de fusión de 224-227°C y un 45-55% de cristalinidad. Se obtiene por policondensación del ácido glicólico o ROP del dímero de glicolida. Los PGA's son insolubles en la mayoría de los solventes orgánicos debido a su alta cristalinidad. Sin embargo, es biocompatible, se utiliza como suturas degradables, y presenta una velocidad de hidrólisis adecuada para muchas aplicaciones de liberación de fármacos [9].

3.1.3. Poli(lactida-co-glicolida).

Copolímeros de glicolida con L-lactida o DL-lactida (PLGA) han sido desarrollados en aplicaciones de liberación de fármacos y en la elaboración de dispositivos quirúrgicos dependiendo de la composición química del copolímero, el peso molecular y la morfología. La cristalinidad presente en los correspondientes homopolímeros de GA y LLA puede "romperse" mediante la copolimerización, afectando principalmente la velocidad de degradación del polímero [16].

Los copolímeros de PLGA se obtienen usualmente por ROP en masa de lactida y glicolida utilizando octoato de estaño como catalizador a altas temperaturas (130-220°C).

[Tapia Morales, 2007] describió en su trabajo que la síntesis en masa de copolímeros de poli(DL-lactida-co-glicolida) era posible utilizando octoato de estaño y 1-dodecanol en diferentes concentraciones, y que esto permitía un control sobre el peso molecular obtenido. Fueron obtenidos polímeros amorfos con temperaturas de transición vítrea entre 23-38°C para copolímeros con un %mol de glicolida menor al 70%. Los pesos moleculares obtenidos estuvieron en el rango $9000 < M_n < 46000$ [27].

El copolímero PLGA y sus respectivos homopolímeros están entre los polímeros aprobados por la American Food and Drug Administration (FDA) para su uso en investigación biomédica.

3.1.4. Poli(ϵ -caprolactona) y poli(lactida-co-glicolida-co- ϵ -caprolactona).

El PCL es un poliéster alifático sintético, biodegradable, biocompatible y altamente hidrofóbico. Se degrada de acuerdo a su peso molecular. Es soluble a temperatura ambiente en muchos solventes orgánicos, entre ellos cloroformo, diclorometano y tolueno. Es insoluble en alcohol y éter dietílico. Este polímero semicristalino (aprox. 40% cristalinidad, $T_g = -60^\circ\text{C}$ y $T_m = 59-64^\circ\text{C}$) ha sido ampliamente usado en numerosas aplicaciones biomédicas tales como el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos, debido a su baja velocidad de degradación, su permeabilidad a los fármacos y no-toxicidad. También es utilizado con resultados muy prometedores en suturas en ingeniería de tejidos.

Las estructuras químicas de los monómeros de lactida, glicolida y ϵ -caprolactona antes mencionados se muestran en la Figura 3.2.

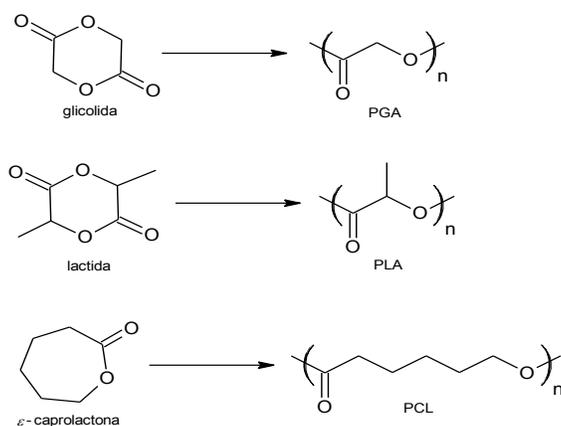


Figura 3.2. Estructura molecular de algunas lactonas y poliésteres alifáticos.

La Tabla 3.1 muestra los tiempos de degradación comparativos de diferentes polímeros en condiciones fisiológicas.

Tabla 3.1. Tiempos de degradación de algunos poliésteres de interés farmacéutico.

Polímero	Tiempo de degradación (meses)
Poli(L-lactida)	18-24
Poli(<i>rac</i> -lactida)	12-16
Poliglicolida	2-4
Poli(ε-caprolactona)	>24
Poli(L-lactida-co-glicolida) 50:50	2
Poli(<i>rac</i> -lactida-co-glicolida) 85:15	5
Poli(<i>rac</i> -lactida-co-ε-caprolactona) 90:10	2

Fuente: [Lendlein & Sisson, (2011)].

La degradación in vitro de estos materiales dependerá de su forma (películas, esferas, etc.), composición química, cristalinidad, pH del medio y peso molecular del polímero empleado. Las diferencias en la velocidad de degradación mencionadas en la Tabla 3.1 son debidas a la hidrofobicidad y cristalinidad de los polímeros [13].

La síntesis de poli(L-lactida-co-glicolida-co-ε-caprolactona) [PLGC] mediante ROP se ha reportado con el fin de estudiar su degradación. La degradación fue estudiada *in vitro* en una solución buffer de fosfatos (pH=7.4) a 37°C a partir de nanopartículas de polímero. Después de 9 semanas de degradación, el PLLA solo perdió el 10% de su valor original en peso molecular Mn, mientras que el PLGC (63%mol LA, 27%mol GA y el resto de CL) perdía hasta 90% en Mn, y el PLGA (69% mol GA y 31%mol LA) llegaba a retener hasta 25% del valor de su peso molecular original; por lo tanto, la velocidad de degradación del PLGC resultó ser mayor. Debido a propiedades tales como baja Tg y buena velocidad de degradación, se ha propuesto a los terpolímeros PLGC como posibles candidatos en el campo de la liberación de fármacos [28].

3.2. Rutas de síntesis de poliésteres alifáticos.

La síntesis de poliésteres alifáticos, así como sus mecanismos, se encuentran reportados en la literatura [1]. Una serie de distintos iniciadores/catalizadores han sido investigados y para cada uno de ellos se han fijado las condiciones y los mecanismos por los cuales ocurre la polimerización.

Existen hasta este momento, dos estrategias de síntesis: (i) la policondensación paso a paso de los α-hidroxiácidos y (ii) la polimerización por apertura de anillo (ROP) de las lactonas o lactidas correspondientes (Ver Figura 3.3).

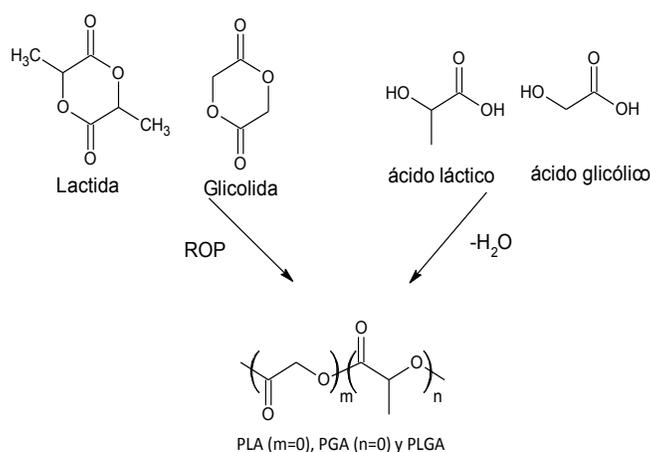


Figura 3.3. Rutas de polimerización de PLA, PGA y PLGA.

3.2.1. Policondensación.

Es el proceso más simple, pero no el más eficiente. Consiste en la reacción de equilibrio entre el (los) ácido(s) carboxílicos correspondientes con dioles para dar lugar a una macromolécula de polímero correspondiente y agua (ver Figura 3.3).

El mayor inconveniente de la policondensación de los α -hidroxiácidos es la obtención de polímeros de bajo peso molecular ($M_n \ll 10000$) y se debe a la gran dificultad existente para remover completamente el agua formada, un subproducto de la polimerización.

3.2.2. Polimerización por apertura de anillo (ROP).

Las polimerizaciones de lactonas vía ROP permiten la obtención de polímeros de alto peso molecular ($M_n > 10000$). Esta procede según varios mecanismos: aniónico, catiónico, por radicales, coordinación-inserción, mecanismo activado por monómero y enzimático; dependiendo del tipo de monómero de partida así como de los iniciadores empleados (sistema catalítico).

Los complejos de estaño (II) son los iniciadores más usados y más importantes puesto que se obtienen fácilmente. El 2-etilhexanoato de estaño (II) [octoato de estaño, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$] está aprobado por la FDA para su uso en alimentos y aplicaciones biomédicas; se ha fijado una concentración de 20-50 ppm de residuos de estaño en esta última aplicación [23]. La Figura 3.4 muestra la estructura química del octoato de estaño.

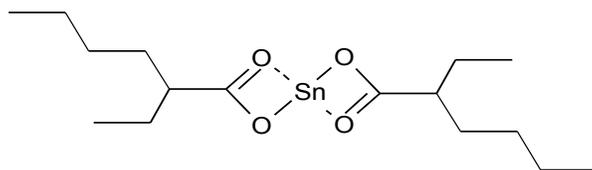


Figura 3.4. Estructura química del 2-etilhexanoato de estaño (II).

La incorporación de pequeñas trazas del metal en la cadena de polímero puede limitar su uso como dispositivos de liberación de fármacos. Los métodos de purificación de estos polímeros son casi siempre dilución y precipitación del polímero en frío. El octoato de estaño se utiliza comercialmente para preparar polilactonas y existen diferentes procedimientos de purificación de estos materiales [23].

El octoato de estaño es inherentemente más activo que otros complejos metálicos usados como iniciadores de polimerización ROP, los tiempos de reacción en masa son de pocas horas contra varios días en comparación con otros compuestos. Se utiliza en conjunto con un co-iniciador (normalmente alcoholes primarios) para promover la polimerización de lactonas por esta ruta, por lo que los alcóxidos resultantes son formados *in situ*.

La ROP de monómeros cíclicos como LA y GA permite un mucho mejor control en la polimerización en términos del peso molecular, polidispersidad ($PDI < 2$), grupos terminales en la cadena del polímero y tacticidad.

3.3. Mecanismo de polimerización de lactonas usando octoato de estaño y alcoholes como iniciadores.

La ROP de lactonas mediante el uso de alcóxidos de estaño (II) procede mediante un mecanismo de 'coordinación-inserción' (ver Figura 3.5). De acuerdo a datos experimentales y teóricos obtenidos, la polimerización comprende los siguientes pasos: primeramente, un alcóxido es generado a partir de la reacción entre $Sn(Oct)_2$ y un alcohol, R-OH, u otras especies protónicas (p.e. agua) mediante un intercambio de ligandos; el siguiente paso es la coordinación del centro metálico del alcóxido con el carbonilo del monómero de lactona. Como consecuencia de este ataque nucleofílico, el enlace acil-oxígeno del monómero sufre escisión y el monómero se inserta dentro del enlace metálico (apertura de anillo, iniciación). Esto genera una cadena susceptible de propagación. El paso de propagación consiste de la inserción de más monómero dentro del enlace Sn-O activo [14].

El agua presente en el sistema desactivará al iniciador, por lo tanto disminuirá la concentración del iniciador activo y se producirán hidróxidos de estaño, los cuales son termodinámicamente más estables que los alcóxidos de estaño y son menos eficientes como iniciadores, entonces la polimerización resultará muy lenta. Cuando todo el monómero se ha consumido, las especies en crecimiento pueden sufrir terminación al hidrolizarse el centro activo, dando lugar a un grupo terminal hidroxilo al final de la cadena. Muy frecuentemente, la adición de especies protónicas (R-OH, H₂O, HCl) es capaz de terminar el crecimiento de las cadenas poliméricas. La Figura 3.5 muestra el mecanismo de coordinación-insertión aplicado a la copolimerización de L-lactida, glicolida y e-caprolactona.

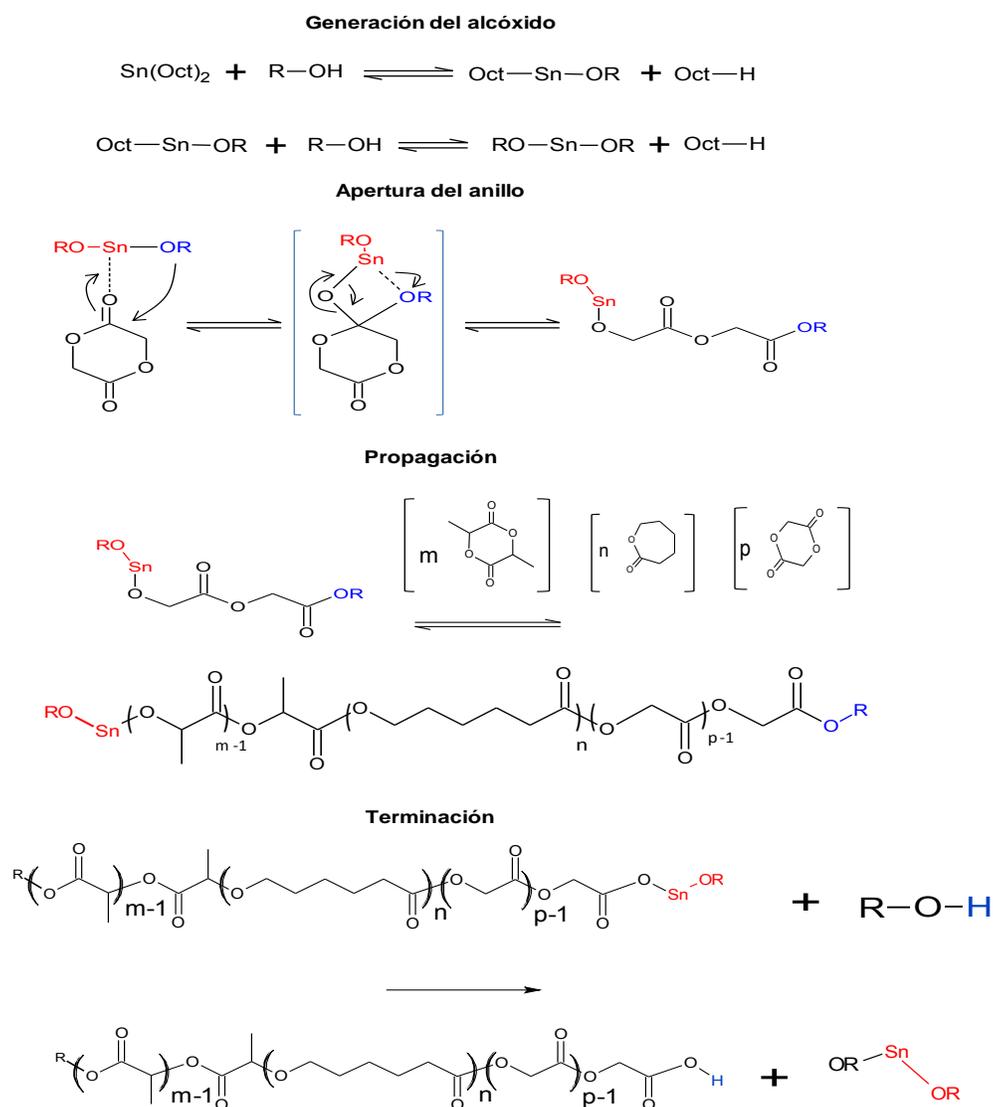


Figura 3.5. Mecanismo de copolimerización de LA, GA y CL.

En tales polimerizaciones, la eficiencia en el control del peso molecular no solo depende de la relación entre las velocidades $k_{propagación} / k_{iniciación}$, sino del grado de transesterificación (reacciones laterales) presente.

3.4. Transesterificación.

Las polimerizaciones ROP con alcóxidos de estaño llevadas a cabo a grandes tiempos de reacción o altas temperaturas presentan reacciones de transferencia de cadena conocidas como transesterificación. La Figura 3.6 muestra las reacciones de transesterificación encontradas en ROP de lactonas.

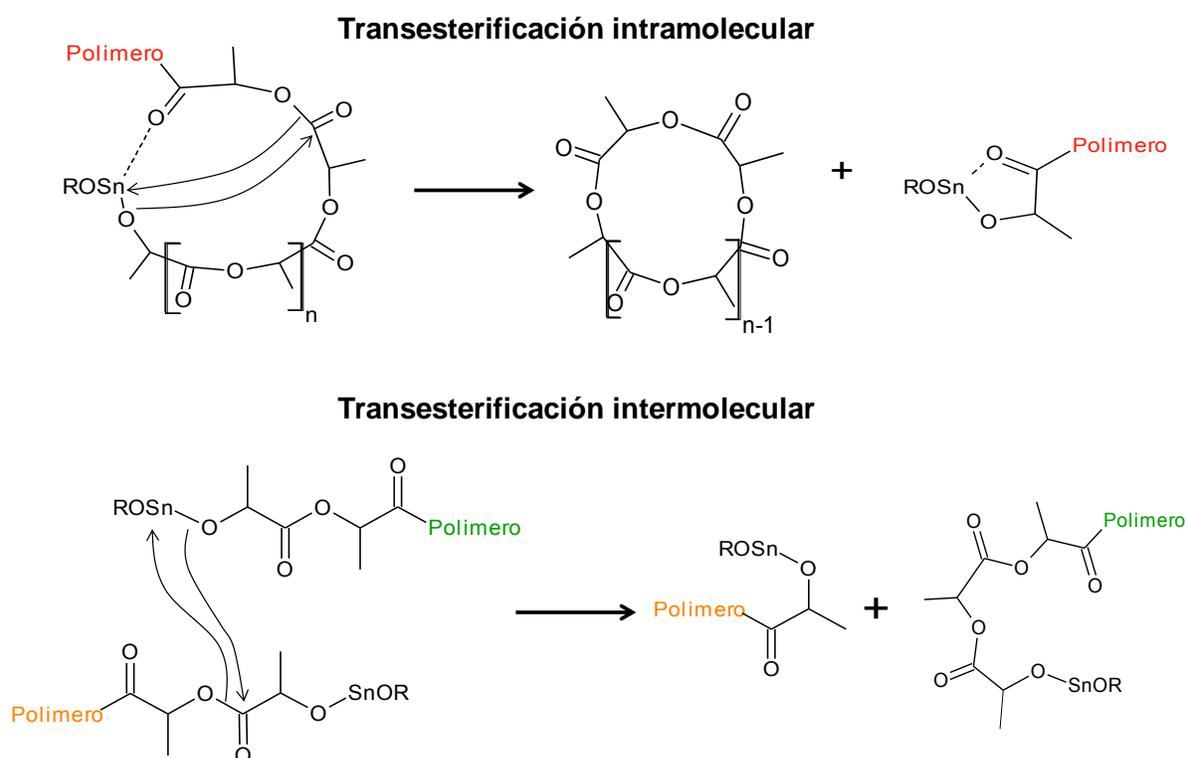


Figura 3.6. Reacciones de transesterificación.

Estas reacciones pueden ocurrir tanto intramolecularmente (*backbiting*, resultando como consecuencia en estructuras macrocíclicas y cadenas más cortas) como intermolecularmente (redistribuciones de cadena). El centro activo metálico de la cadena polimérica es el enlace Sn-OR proveniente del uso de octoato de estaño y un co-iniciador de la forma R-OH.

El equilibrio polimerización-depolimerización es un caso particular de reacción de transesterificación molecular. Todas estas reacciones laterales resultan en distribuciones más estrechas de peso molecular. Las polidispersidades al utilizar alcóxidos de estaño se encuentran en el rango de 1.5-2 [1,4].

Durante la copolimerización, diferentes reactividades en los monómeros serán observadas. El orden de reactividad que se ha observado es el siguiente: [Glicolida] > [Lactida] > [ϵ -caprolactona]. Por lo tanto, pueden formarse bloques de glicolida, los cuales pueden impartir cierto orden en la estructura final del polímero. El octoato de estaño es un fuerte agente de transesterificación; al incrementarse las reacciones de transesterificación se modifican las secuencias en la estructura de la cadena evitando así la formación de copolímeros en bloque [1].

3.5. Caracterización.

Una completa caracterización de polímeros requiere de una serie de técnicas y métodos que definan completamente los aspectos físicos y químicos más importantes del polímero. Entre éstas, deben incluirse o considerarse aquellas técnicas que por su facilidad y disponibilidad permitan entender y predecir el comportamiento de estos materiales.

En este trabajo los polímeros que se sintetizaron fueron caracterizados mediante las técnicas de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Cromatografía de Permeación en Gel (GPC) y Resonancia Magnética Nuclear de protón ($^1\text{H NMR}$).

3.5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Es una técnica de caracterización que permite observar las transiciones térmicas que se presentan en un polímero cuando éste se somete a un incremento progresivo de la temperatura.

El Calorímetro Diferencial de Barrido es el instrumento a partir del cual se realiza este tipo de análisis. Consiste de una cámara que contiene dos celdas, una de ellas contiene la muestra de polímero y la otra celda se mantiene vacía, ya que sirve de referencia. La Figura 3.7 describe esquemáticamente este equipo.

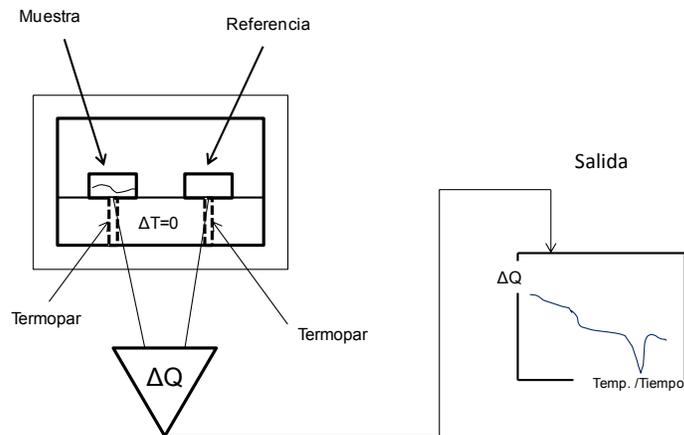


Figura 3.7. Esquema de funcionamiento de un calorímetro diferencial de barrido.

Durante todo el análisis, las muestras se mantendrán a la misma temperatura ($\Delta T=0$) gracias a un programa de control sobre este parámetro, y para que ello ocurra, diferentes cantidades de calor fluyen hacia la muestra y hacia la celda de referencia ($\Delta Q \neq 0$). Por lo tanto, el equipo mide las diferencias en la cantidad de calor aportados a una sustancia y a una de referencia en función de la temperatura. La diferencia en el flujo de calor será constante mientras el polímero no sufra transición alguna. Sin embargo, cuando la muestra sufre una transición, la capacidad calorífica de la muestra cambiará y en consecuencia la diferencia en el flujo de calor también lo hará. Esta diferencia es registrada en función de la temperatura, o el tiempo, dando por resultado un gráfico conocido como termograma (ver Figura 3.8).

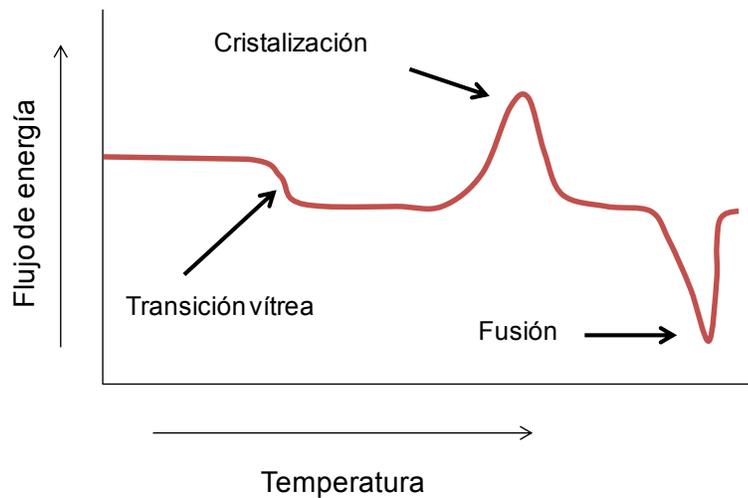


Figura 3.8. Termograma típico obtenido mediante DSC.

Entre los parámetros más importantes que pueden obtenerse mediante el análisis térmico por DSC se encuentran: la temperatura de transición vítrea (T_g), la temperatura de cristalización (T_c) y la temperatura de fusión (T_m). En la Figura 3.10 se muestra un ejemplo de una curva típica de DSC, en el cual se aprecian las transiciones que tienen lugar en un polímero (T_g , T_c y T_m) al calentarlo.

Un polímero puede visualizarse como largas cadenas de este material enrolladas entre sí. Los polímeros pueden presentar una estructura amorfa (completamente amorfos) o pueden presentar regiones amorfas y cristalinas (semicristalinos). En este sentido, la T_g es interpretada como la temperatura en la cual se manifiestan los movimientos a escala macromolecular de los segmentos de cadena en las regiones amorfas del polímero. Por debajo de esta temperatura, el polímero es rígido. Por encima de este valor, el material es elástico.. Al calentar lentamente el polímero por encima de su T_g , las cadenas tienen suficiente movilidad para cristalizar a temperaturas por debajo de su punto de fusión. La T_g se observa como un cambio en la línea base del termograma, y no implica cambio de fase alguno. La fusión y cristalización, en cambio, llevan asociados cambios de fase y se ven en forma de picos en el termograma.

En la parte correspondiente de los apéndices se encuentran los termogramas obtenidos para aquellos polímeros que fueron caracterizados con esta técnica.

3.5.2. Cromatografía de Permeación en Gel (GPC).

Es una técnica cromatográfica que clasifica las moléculas de una solución de acuerdo a su tamaño, también es conocida como Cromatografía de Exclusión de Tamaño (SEC).

Los polímeros se encuentran polidispersos, esto es, exhiben variaciones en el número y longitud de cadenas de polímero como consecuencia de los mecanismos de reacción así como de las condiciones empleadas; por tanto, presentan distribuciones en el peso molecular. El principal uso del SEC es la determinación de pesos moleculares promedio y distribución de pesos moleculares de polímeros. De esta técnica, es posible conocer el peso molecular promedio en número del polímero (M_n) y la polidispersidad (D) que presenta un polímero, entre otros. La Distribución de Pesos Moleculares (MMD) de un polímero se encuentra representada por medio de una gráfica, como se aprecia en la Figura 3.9.

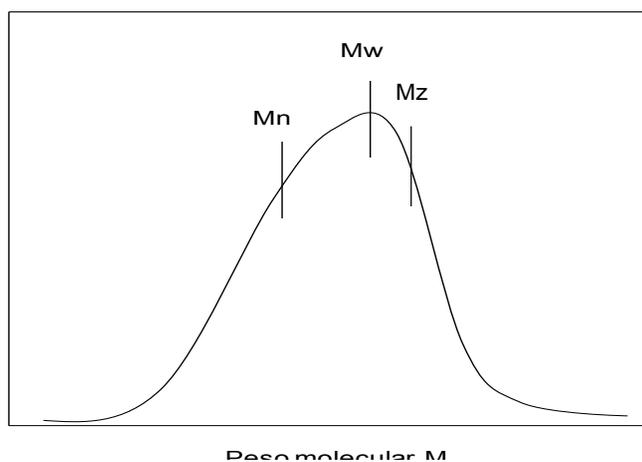


Figura 3.9. Distribución del peso molecular de un polímero.

Los valores de peso molecular más importantes son el peso molecular promedio en número (M_n), el peso molecular promedio en masa (M_w), y la polidispersidad. Todos ellos pueden correlacionarse con muchas propiedades físicas del polímero.

Los parámetros más importantes que son posibles calcular mediante esta técnica son:

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i}$$
$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i} = \frac{\sum W_i M_i}{\sum W_i}$$
$$M_z = \frac{\sum N_i M_i^3}{\sum N_i M_i^2}$$
$$W_i = N_i M_i$$

El valor de M_n es el peso de la muestra en gramos ($N_i M_i$) dividido por el número total de cadenas presentes (N_i) donde M_i es el peso de cada una de éstas cadenas. Por otro lado, M_w es el peso de la muestra en gramos ($N_i M_i$) dividido por el peso individual de las cadenas presentes (N_i). La relación M_w/M_n se denomina polidispersidad y mide la amplitud de la distribución MMD.

La separación de moléculas con base en su tamaño se lleva a cabo dentro de una columna rellena de un empaque que contiene moléculas porosas y de estructura rígida. En SEC realmente lo que se mide es el volumen hidrodinámico, esto es, el volumen que ocupan las moléculas cuando están en solución. La muestra (polímero en solución) se introduce en dicha columna y es eluída por el solvente (fase móvil); las moléculas de soluto más pequeñas recorren todos los poros (fase estacionaria) del empaque y tardan más tiempo en salir de la columna, a diferencia de aquellas moléculas más grandes que tienen acceso muy limitado a solo unos cuantos poros del empaque y viajarán más rápido, por lo que eluyen pronto de la columna; por lo tanto los componentes de la muestra migran a diferentes velocidades y eluyen de la columna a diferentes tiempos; el volumen determina la difusión dentro de los poros, siendo las moléculas más pequeñas las que favorecen este proceso (ver Figura 3.10).

La separación de tamaño ocurre dentro del volumen de la fase móvil donde moléculas de diferente tamaño se distribuyen distintamente entre el solvente que se mueve fuera del empaque y el solvente estancado dentro de los poros del empaque. Un detector mide la concentración de moléculas de soluto en cada porción de elución de la columna. Entre los detectores más importantes se encuentran el de índice de refracción (DRI), el de espectroscopía de infrarrojo (IR) y el de ultravioleta (UV/Vis). La respuesta del detector frente al volumen o tiempo de elución arroja un gráfico conocido como cromatograma.

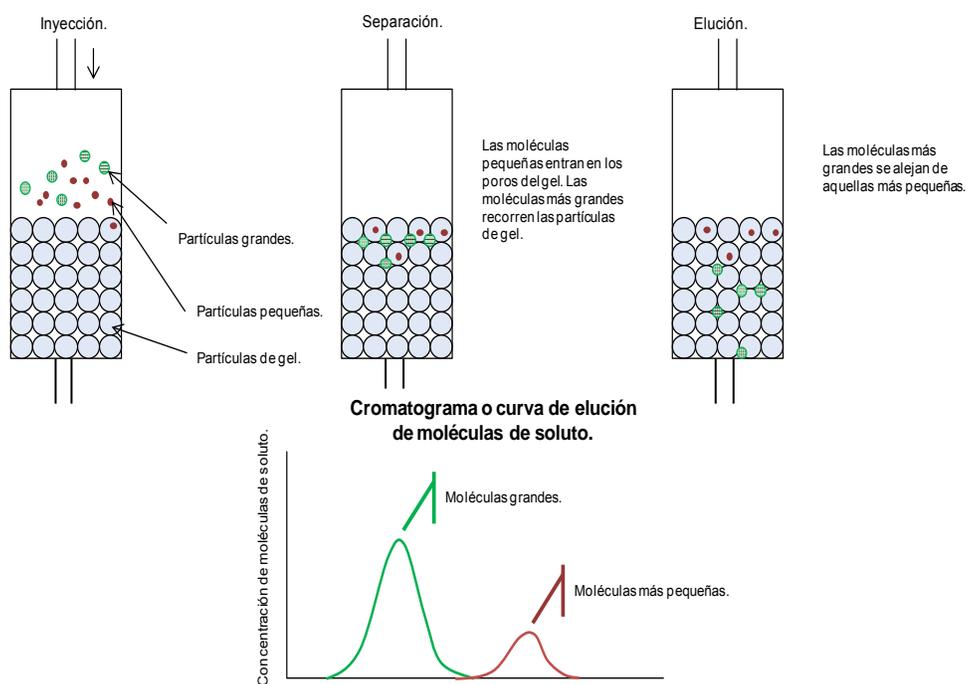


Figura 3.10. Principio de funcionamiento de la técnica GPC.

La distribución de peso molecular se obtiene solamente aplicando curvas de calibración, por lo que no es posible calcular un valor de peso molecular absoluto sino que se requiere de una serie de estándares que relacionen el peso molecular con el volumen de retención. Los estándares más utilizados son los de poliestireno.

En los apéndices se muestran los cromatogramas de los polímeros.

3.5.3. Resonancia Magnética Nuclear de protón ($^1\text{HNMR}$).

Entre las pruebas más interesantes y fundamentales de caracterización molecular se encuentran la determinación de la estructura química mediante la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR). Cuando la espectroscopía se utiliza para identificar los hidrógenos dentro de una molécula, la técnica recibe el nombre de resonancia magnética de protón ($^1\text{HNMR}$).

Tiene su principio en las propiedades magnéticas de los núcleos. Solamente aquellos núcleos que poseen un número atómico impar presentan una frecuencia de resonancia característica (señales de resonancia) cuando son sometidas a un campo electromagnético externo.

En $^1\text{HNMR}$, los aspectos más importantes a considerar son el número (o grupo) de señales, posición de las señales, la multiplicidad de las señales, y el área sobre las señales obtenidas del espectro de resonancia.

Cuando los protones se encuentran en distintos entornos (ambientes electrónicos) dentro de la molécula y ésta se encuentra expuesta a una frecuencia constante, los protones absorberán radiación a distintas intensidades del campo magnético. El espectrómetro variará el campo magnético y presentará un gráfico como función de la intensidad del campo magnético. Este gráfico tiene la apariencia mostrada en la Figura 3.11, donde se utiliza el alcohol metílico como ejemplo.

Un espectro de resonancia $^1\text{HNMR}$ consiste de una serie de señales en forma de picos o grupo de picos correspondientes a un solo tipo de núcleo. La razón de esto es que los núcleos se encuentran acoplados (influenciados) por los campos magnéticos de los núcleos adyacentes. En la Figura 3.11, los protones del grupo metilo ($\delta=3.35$) de la molécula de alcohol metílico claramente se encuentran diferenciados del protón del grupo hidroxilo ($\delta=4.8$), y esto se debe a los diferentes ambientes electrónicos en que se encuentran.

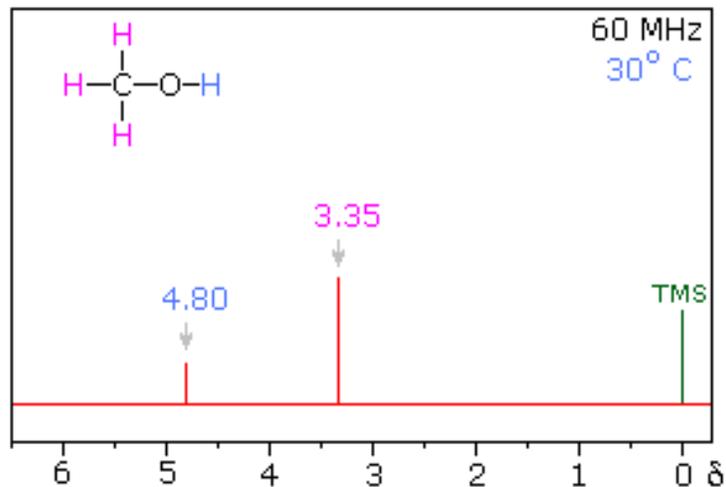


Figura 3.11. Espectro ^1H NMR del alcohol metílico.

Se utiliza una molécula estándar para fijar la escala del espectro, por lo común se emplea tetrametilsilano (TMS) como referencia. El desplazamiento químico (δ) se define mediante la siguiente relación:

$$\delta(\text{ppm}) = \frac{\text{desplazamiento del campo respecto al TMS (Hz)}}{\text{frecuencia del espectrómetro (MHz)}}$$

El desplazamiento químico de los protones se mide en partes por millón (ppm), independientemente del campo magnético y la frecuencia del instrumento utilizado.

Un espectrómetro consiste de un recipiente o cámara en donde existen las condiciones necesarias para albergar un campo magnético (un imán); una muestra contenida en un recipiente especial (vial) se introduce en el equipo y a continuación se hace pasar un campo magnético sobre la muestra, la muestra entonces comenzará a absorber energía correspondiente a una longitud de onda de las radiofrecuencias. Un emisor de radiofrecuencias irradia dicha energía hacia la muestra donde un receptor la absorbe y mide las señales, posteriormente un detector compara dichas radiaciones. Finalmente una computadora convierte las ondas observadas en un espectro de NMR interpretable. Un espectrómetro típico aparece en la Figura 3.12.

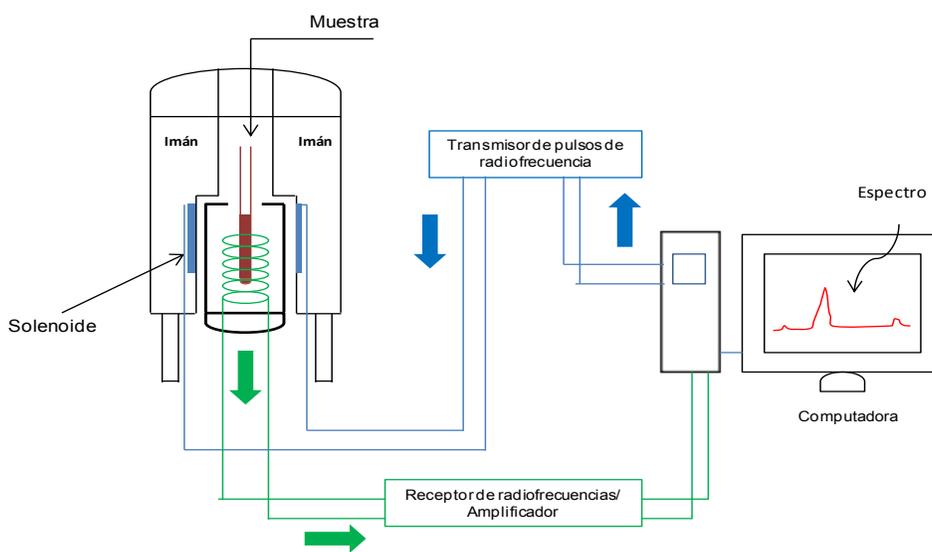


Figura 3.12. Principio de funcionamiento del espectrómetro NMR. Tomado de: <http://desoft03.usc.es/rmnweb/rmnespect.html>

Los espectros de resonancia de todos los polímeros se encuentran en los anexos.

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.1 Materiales.

Los monómeros de L-lactida, LA (PURAC) y glicolida, GA (Sigma-Aldrich, 99%) fueron recristalizados dos veces con acetato de etilo (Sigma-Aldrich, 99.5%); el monómero ϵ -caprolactona, CL (Sigma-Aldrich, 98%) fue secado con hidruro de calcio, CaH_2 (Sigma-Aldrich, 0-2 mm, 90-95%) y destilado a presión reducida (87°C , 33mmHg) previo a su utilización. Este monómero fue almacenado en frascos de vidrio con malla molecular. El octoato de estaño, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (Sigma-Aldrich, 95%) y el 1-dodecanol, $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}$ (Sigma Aldrich, 98%) fueron usados sin previa purificación. El tolueno (Sigma-Aldrich, 98%) se destiló en presencia de CaH_2 ; por su parte, el éter (Sigma-Aldrich, 98%) fue destilado en presencia de sodio metálico y benzofenona. Las soluciones con iniciadores fueron conservadas en recipientes de vidrio bajo refrigeración y en ausencia de luz. Otros solventes empleados: diclorometano, DCM; tetrahidrofurano, THF (CHROMASOL V, grado cromatográfico); cloroformo deuterado, CDCl_3 ; dimetilsulfóxido deuterado, DMSO-D_6 y metanol (todos adquiridos de Sigma-Aldrich) fueron utilizados tal como se recibieron. El Nitrógeno (99.998%) fue proporcionado por PRAXAIR.

4.2 Síntesis de polímeros.

Los polímeros fueron sintetizados vía apertura de anillo (ROP), a partir de los correspondientes monómeros y un sistema catalítico compuesto de octoato de estaño/1-dodecanol.

Fueron variados parámetros de síntesis tales como el tiempo de reacción, la temperatura, la concentración inicial de los iniciadores y la composición molar iniciales de los monómeros. El procedimiento utilizado se discute en detalle en los siguientes puntos.

4.2.1 Síntesis de homopolímeros.

La síntesis se llevó a cabo en masa y por lotes (4g) de la siguiente manera: se alimentó a un matraz de fondo redondo, limpio y seco, el monómero junto con soluciones de octoato de estaño y 1-dodecanol en tolueno previamente seco. El matraz se purgó con nitrógeno, y fue puesto en un baño de aceite de silicón a 145°C. La mezcla fue agitada con un agitador magnético de manera continua y se mantuvo la atmósfera inerte durante la polimerización. Finalizada la reacción (cuando la viscosidad del sistema es muy grande), el matraz se dejó enfriando hasta la temperatura ambiente. El producto fue aislado al disolver el polímero en DCM y al hacerlo precipitar en un exceso de metanol frío. Finalmente, el polímero fue secado a vacío a la temperatura del cuarto por 24h.

4.2.2 Síntesis de copolímeros y terpolímeros.

Una combinación de los monómeros fue alimentada a un matraz de bola, limpio y seco, y se inyectaron las soluciones de octoato de estaño y 1-dodecanol en tolueno o éter. El matraz fue purgado con Nitrógeno y enseguida puesto en un baño de silicón a 145°C o 160°C, según era el caso. Nuevamente se dejó reaccionando la mezcla por un periodo de tiempo establecido bajo atmósfera de Nitrógeno, después del cual el matraz fue enfriado a la temperatura ambiente en una campana de extracción. El producto fue disuelto en DCM y precipitado en metanol frío en exceso. El precipitado fue secado en una estufa conectada a vacío convencional, a temperatura ambiente al menos por 24h.

4.3 Caracterización de polímeros.

Los polímeros fueron caracterizados mediante las técnicas de Cromatografía de Permeación en Gel (GPC); Resonancia Magnética Nuclear (¹HNMR), y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

4.3.1. Calorimetría Diferencial de Barrido.

Las propiedades térmicas fueron medidas en un calorímetro DSC-60 (Shimadzu Corp.) empleando nitrógeno seco como atmósfera inerte. La calibración fue llevada a cabo utilizando estándares de Indio puro. Brevemente, las muestras de polímero fueron pesadas en celdas de aluminio, selladas y examinadas en los rangos de temperatura: 0°C a 225°C, con una velocidad de 10°C/min bajo atmósfera de nitrógeno (20mL/min). Las muestras fueron calentadas primero hasta 225°C (primera corrida), entonces fueron enfriadas hasta 0°C utilizando nitrógeno líquido. En todos los casos se hicieron dos corridas, los datos correspondientes a la segunda corrida son los que se reportan en este trabajo.

4.3.2. Cromatografía de Permeación en Gel.

La distribución del peso molecular, la polidispersidad (PD) y el valor de M_n de los polímeros fue obtenida en un cromatógrafo de líquidos HP 1090, equipado con una columna GPC (7.8x300mm, 10^6 Å y 10^5 Å) y un detector de índice de refracción Agilent 1100; fueron utilizados estándares de poliestireno (Polymer Laboratories) para su calibración y THF como la fase móvil a 1mL/min. Las muestras de polímero se disolvieron en THF (2.5mg/mL) y fueron filtradas a través de microfiltros (Millipore) de 0.45 µm antes de inyectarlos al equipo. El análisis fue llevado a cabo a 35°C y 60 mbar.

4.3.3. Resonancia Magnética Nuclear.

El espectro ^1H NMR fue obtenido en un espectrómetro Varian UNITY INOVA a 400 MHz y 26°C usando tetrametilsilano (TMS) como la referencia interna. Las muestras fueron preparadas al disolver 20 mg de polímero en 1mL de CDCl_3 o DMSO-D_6 y puestas en tubos de vidrio de 5mm (diámetro externo). Una vez preparadas, las muestras se llevaron al laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI), donde se realizó el análisis.

La composición química de los polímeros fue calculada a partir de la integración del área de los picos, I , correspondientes a cada monómero empleando la información proveniente del espectro de resonancia. Para tal fin fueron utilizadas las siguientes relaciones:

$$m_{LA} = \frac{I_{LA}}{I_{LA} + I_{GA}/2 + I_{CL}/2}$$
$$m_{GA} = \frac{I_{GA}/2}{I_{LA} + I_{GA}/2 + I_{CL}/2}$$
$$m_{CL} = \frac{I_{CL}/2}{I_{LA} + I_{GA}/2 + I_{CL}/2}$$

Donde m_i es la fracción molar de i presente en el polímero; I corresponde al área integrada de las señales del protón característico que emite la señal; LA se refiere a L-lactida, CL se refiere a la ϵ -caprolactona y GA a la glicolida. La asignación de señales características de los protones se detalla en el capítulo 5.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Este capítulo contiene los resultados de la síntesis y caracterización de los polímeros sintetizados, así como la discusión de ellos. Primeramente se presentan y analizan los resultados de los homopolímeros. Posteriormente, se presentan y discuten los resultados correspondientes a algunos copolímeros de PLGA y finalmente, se presentan aquellos correspondientes a los terpolímeros PLGC.

5.1 Nomenclatura.

De acuerdo a las cantidades de iniciador [Sn(Oct)₂] y co-iniciador (1-dodecanol) empleados en la síntesis de polímeros, fueron asignadas una serie de claves de producto a todos ellos para etiquetarlos y facilitar su registro (ver Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Nomenclatura utilizada en la síntesis de terpolímeros.

Descriptor	%mol Sn(Oct) ₂	%mol dodecanol
1	0.06	0.2
2	0.125	0.07
3	0.2	0.07
5	0.02	0.07
7	0.06	0.03
8	0.06	0.07
9	0.06	0.33

Así por ejemplo, la clave PLGC8E0 indica que se está refiriendo a un terpolímero PLGC al cual se alimentó 0.06%mol de Sn(Oct)₂ y 0.07%mol de dodecanol, el cual corresponde al descriptor 8 de la Tabla 5.1. La letra E significa que las soluciones de iniciadores fueron preparadas con éter, y en el caso de la letra T se refiere a cuando éstas fueron preparadas con tolueno. El %mol de iniciadores se refiere a la relación en porcentaje de monómero/iniciador o monómero/co-iniciador. El último número que sigue después de la letra T o E solamente indica un tiempo de reacción o composición diferente entre los polímeros.

5.2. Síntesis y caracterización de homopolímeros.

La síntesis de los homopolímeros de PLA, PGA y PCL se realizó a 145°C, en presencia de 0.06%mol de Sn(Oct)₂ y 0.07 %mol de 1-dodecanol. El tiempo de reacción de síntesis fue diferente para los tres homopolímeros debido a las diferencia en reactividad existentes entre los tres monómeros; el PLA fue sintetizado en 5h, el PGA fue sintetizado en 3 h, mientras que el PCL fue sintetizado en 16 h.

En la Tabla 5.2 aparecen los resultados de caracterización de los homopolímeros.

Tabla 5.2. Características de los homopolímeros PCL, PGA y PLA

Polímero	Tg (°C) ^a	Tc (°C) ^a	Tm (°C) ^a	R (%) ^b	Mn ^c	PD ^c
PLA8T	51.39	91.92	172.57	75	*	*
PGA8T	-	-	203.82	89	*	*
PCL8T	-	-	60.89	86	73000	1.5

Tg: temperatura de transición vítrea. Tc: temperatura de cristalización. Tm: temperatura de fusión.

^a Valores obtenidos mediante análisis por DSC.

^b Rendimiento determinado por gravimetría sobre el producto final.

^c Determinado por GPC.

* No determinado.

Los homopolímeros PLA8T y PGA8T no fueron caracterizados por GPC debido a su insolubilidad en THF, solvente que es empleado por el equipo de GPC. Así también, el homopolímero PGA8T no fue caracterizado por resonancia porque fue insoluble en CDCl₃ y DMSO-D₆.

El comportamiento térmico de los homopolímeros se muestra en las columnas 2-4 de la Tabla 5.2 y pueden verificarse en el apéndice A1. Se observó un comportamiento semicristalino para el caso del PLA8T; en contraste, en los polímeros PCL8T y PGA8T, no se alcanzaron a percibir claramente los valores de Tg correspondientes.

La $T_g=51.39^\circ\text{C}$ del PLA8T es relativamente baja con respecto al valor reportado (la T_g reportada para el PLA es de $58-65^\circ\text{C}$ para $M_n\sim 170000$ o mayores, por lo que el valor obtenido experimentalmente puede deberse al tiempo de polimerización corto); sin embargo, estos valores se encuentran entre los rangos observados por algunos investigadores [6,8,10,28].

Por lo tanto, los homopolímeros sintetizados de esta manera resultaron ser materiales semicristalinos.

En las figuras B2 y B3 (Anexo B) se muestran los espectros de resonancia $^1\text{HNMR}$ del PCL8T y el PLLA8T. Para el PLLA las señales correspondientes a los grupos CH_3 aparecen como un doblete a $\delta=1.56-1.58$ ppm, mientras que el protón del grupo CH aparece como un cuartete en $\delta=5.13-5.18$ ppm. En el caso del PCL8T se observan tripletes en $\delta=4$ ppm y $\delta=2.3$ ppm (la asignación se observa en la figura B2), dos señales traslapadas en $\delta=1.66$ ppm y un quintuplete en $1.35-1.42$ ppm.

5.3. Síntesis y caracterización de copolímeros PLGA.

En este caso, dos formulaciones de copolímeros de diferente relación molar LA:GA fueron sintetizadas a 145°C a 3.5h. Las características finales de estos copolímeros se muestran en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3. Propiedades de los copolímeros PLGA sintetizados.

Clave	LA:GA ^a	LA:GA ^b	T_g ($^\circ\text{C}$) ^c	T_g ($^\circ\text{C}$) ^d	R (%) ^e	M_n^f	PD ^f
PLGA8T0	50:50	49:51	47.3	48	71	11200	1.5
PLGA8T1	70:30	68:32	51.7	53.5	97	32000	1.8

[LA: lactida], [GA: glicolida], [CL: ϵ -caprolactona].

^a Composición molar de monómeros (%mol) en la alimentación.

^b Composición molar final (%mol) obtenida mediante $^1\text{HNMR}$.

^c Valor calculado con la ecuación de Fox (pág. 58, Anexo A4).

^d Valor experimental obtenido por medio de DSC.

^e Rendimiento, determinado por gravimetría sobre el producto final.

^f Determinado por GPC.

De acuerdo al análisis térmico, los copolímeros de PLGA solo mostraron una Tg. Estos simples valores en Tg obtenidos con DSC están entre Tg=57-65°C del PLA y Tg=35°C del PGA, lo que indica una fase amorfa continua (ver termogramas en los Apéndices).

Se ha reportado que PLGA's preparados a partir de L-lactida y glicolida que contienen entre 25-70% de GA son amorfos, lo que es deseable en aplicaciones de liberación de fármacos [8].

Los valores en Tg obtenidos mediante DSC fueron comparados con los valores teóricos calculados con la ecuación de Fox (Anexo A4). Estos valores muestran una diferencia de hasta 2°C, puesto que la Tg depende también del peso molecular. El valor de Tg aumentó de 48°C para el PLGA8T0 (Mn=11200) a 53.5°C para el PLGA8T1 (Mn=32000), debido al peso molecular y a la relación glicolil/lactil en el copolímero.

Así también, se observa en la Tabla 5.3 que un mayor contenido de L-lactida tuvo un efecto tanto en el peso molecular como el rendimiento. Para el PLGA8T1 se obtuvo el mayor rendimiento y se debe a su alto peso molecular; no sucedió así con el PLGA8T0 (Mn~11000, 71% de rendimiento) posiblemente porque se perdieron oligómeros durante la purificación de la muestra (precipitación y filtrado). La composición molar del producto final fue muy cercana a la de alimentación para ambos copolímeros.

Un espectro de resonancia representativo de los copolímeros de PLGA se observa en la Figura 5.1B. La señal del grupo CH₂ del PGA aparece como un multiplete en $\delta=4.5-5$ ppm (c); las señales del grupo CH del PLLA aparecen en $\delta=5.13-5.30$ (a) y las del grupo CH₃ en $\delta=1.57-1.60$ ppm (b). El área de los picos (a) y (c) de esta figura fueron usados para calcular la composición molar (%mol de cada componente en el polímero).

5.4. Síntesis y caracterización de terpolímeros PLGC.

Por último, se analizarán los resultados de síntesis y caracterización de los terpolímeros PLGC. Se estudió el efecto del tiempo de reacción, la temperatura, y la composición molar sobre las propiedades de peso molecular y Tg del polímero final.

Los terpolímeros PLGC de diferente composición química fueron sintetizados a 145°C y 160°C con iniciadores preparados a partir de soluciones de tolueno o éter. La caracterización por GPC mostró un perfil simétrico en todos los casos (y por lo tanto resulta en una distribución unimodal en los terpolímeros). El índice de polidispersidad de todas las muestras fue menor a 2, como se esperaba en este tipo de mecanismo de polimerización y se debe a las reacciones de transesterificación.

En la Figura 5.1 se muestra la comparación entre los espectros de resonancia de un terpolímero PLGC, un PLGA y el PCL. Se observa que los espectros contienen todos los tipos de señales de hidrógeno correspondiente a los tres componentes: GA, LA y CL.

La composición de los terpolímeros PLGC fue determinada a partir de los espectros ¹HNMR correspondientes usando las áreas de los picos de los protones metino de LA en $\delta=5.0-5.3$ ppm, los protones metileno de GA en $\delta=4.5-4.9$ ppm y los protones α -metileno en $\delta=3.9-4.2$ ppm del CL; estos corresponden a las señales (b), (h), y (c) que aparecen en la Figura 5.1, respectivamente [19,22].

La aparición de multipletes en un mismo protón (señales h, g y c en la Figura 5.1A y B) se ha atribuido a la presencia de diferentes ambientes químicos por el hecho de presentarse diferentes secuencias monoméricas en los co- y terpolímeros. En distintas publicaciones se establece que los terpolímeros PLGC presentan microestructuras al azar, son amorfos y se confirman mediante ¹HNMR y ¹³CNMR [8].

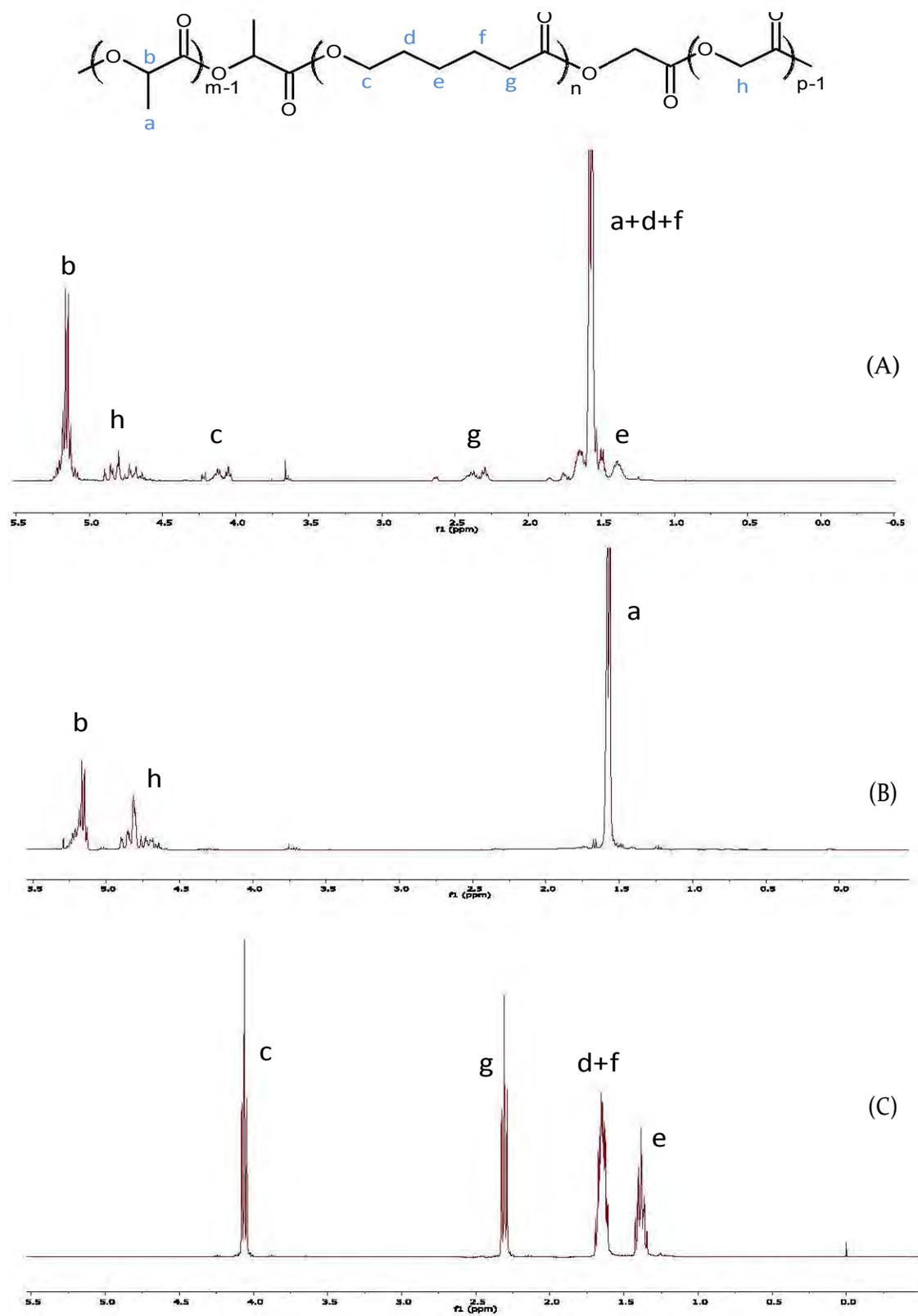


Figura 5.1. Comparación de espectros $^1\text{H NMR}$: (A) PLGC, (B) PLGA y (C) PCL.

5.4.1. Efecto del tiempo y temperatura de reacción.

Las polimerizaciones fueron llevadas a cabo cambiando parámetros como el tiempo de reacción, la temperatura, y con distintas concentraciones de iniciador y coiniciador a fin de determinar las condiciones bajo las cuales se obtienen grandes pesos moleculares y rendimientos mayores para los terpolímeros PLGC. En las Tablas 5.4 y 5.5 se resumen las características de estos polímeros.

Tabla 5.4. Polimerizaciones llevadas a cabo a T=145°C.

Polímero	LA:GA:CL ^a	t (h)	LA:GA:CL ^b	R (%) ^c	Mn ^d	PD ^d
PLGC8T0	63:27:10	1.5	61:26:12	90	29000	1.8
PLGC8T1	63:27:10	3	64:30:06	91	35000	1.8
PLGC8T2	63:27:10	3.5	63:31:06	92	47000	1.6
PLGC8T3	63:27:10	5	64:30:06	97	40000	1.7

^a Composición molar (%mol) de alimentación. [LA: lactida], [GA: glicolida], [CL: ε-caprolactona].

^b Composición molar (%mol) final obtenida mediante ¹HNMNR.

^c Determinado por gravimetría, sobre el producto final.

^d Determinado por GPC.

Tabla 5.5. Polimerizaciones llevadas a cabo a T=160°C.

Polímero	LA:GA:CL ^a	t (h)	LA:GA:CL ^b	R (%) ^c	Mn ^d	PD ^d
PLGC8E0	63:27:10	1.5	63:35:02	74	12500	1.6
PLGC8E1	63:27:10	3	66:31:03	77	26000	1.8
PLGC8E2	63:27:10	6	67:29:04	85	29000	1.8
PLGC8E3	63:27:10	24	64:31:05	93	14000	1.7

^a Composición molar (%mol) de alimentación.

^b Composición molar (%mol) final obtenida mediante ¹HNMNR.

^c Determinado por gravimetría, sobre el producto final.

^d Determinado por GPC.

El efecto del tiempo de reacción y la temperatura se muestra en la Figura 5.2. Las concentraciones usadas fueron 0.06 %mol de octoato de estaño y 0.07 %mol de alcohol láurico y temperaturas de 145°C y 160°C.

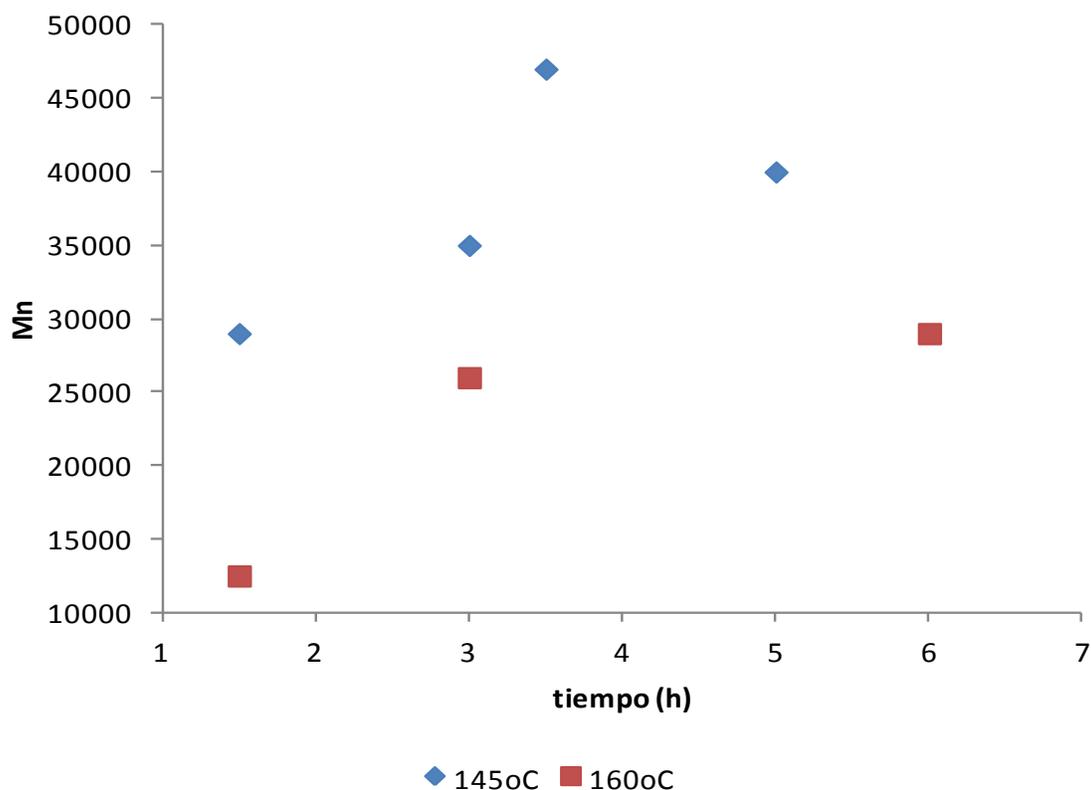


Figura 5.2. Efecto del tiempo y temperatura de reacción sobre el peso molecular en terpolímeros. Se encuentra indicada la composición química por $^1\text{HNMR}$.

A partir de la Figura 5.2 puede observarse que los pesos moleculares en número y los rendimientos se incrementan con el tiempo de la reacción. A 145°C, el peso molecular alcanzó un máximo en 3.5 h ($M_n \sim 48000$) y después disminuyó a 40000 en 5h. De acuerdo a esta Figura, la reacción de polimerización ocurre rápidamente y se alcanzan rendimientos del 90% en 1.5 h, después se observa un incremento hasta 92% en un tiempo de 3.5 h.

Es bien conocido que a grandes tiempos de reacción o a grandes temperaturas en polimerización ROP usando octoato de estaño, la depolimerización se hace presente debido a reacciones de transferencia (transesterificación), éstas a su vez rompen las cadenas en fragmentos más cortos (peso molecular más bajo) y modifican la secuencia en la cual se van pegando las unidades de los tres monómeros que componen el copolímero final. Por lo tanto, se observa un decremento en M_n de 45000 (3.5h) a 39000 (6h) a 145°C .

La tendencia observada a $T=145^\circ\text{C}$ es diferente de la observada a una temperatura mayor. A un tiempo de reacción constante de 3h, y mediante la comparación de los polímeros PLGC8T1 ($M_n=35000$) y PLGC8E1 ($M_n=26000$), se observó que el peso molecular alcanzado fue menor cuando la temperatura de polimerización se incrementó a 160°C . Se asocia esto con un aumento en las reacciones de transesterificación al incrementar la temperatura.

Finalmente, un tiempo de reacción muy prolongado para el polímero PLGC8E3 (24h) dio por resultado la disminución marcada del peso molecular.

Las polimerizaciones se hicieron preferentemente al preparar soluciones de iniciadores con tolueno, puesto que éste fue el solvente que mejor conservaba estas soluciones en frío.

5.4.2. Efecto de la concentración de octoato de estaño.

Para conocer el efecto de la cantidad del octoato de estaño sobre el peso molecular, fueron sintetizados terpolímeros a distintas concentraciones de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$; a 145°C , un tiempo de 3.5 h y 0.07 %mol de alcohol láurico. En la Figura 5.2 se muestran estos resultados.

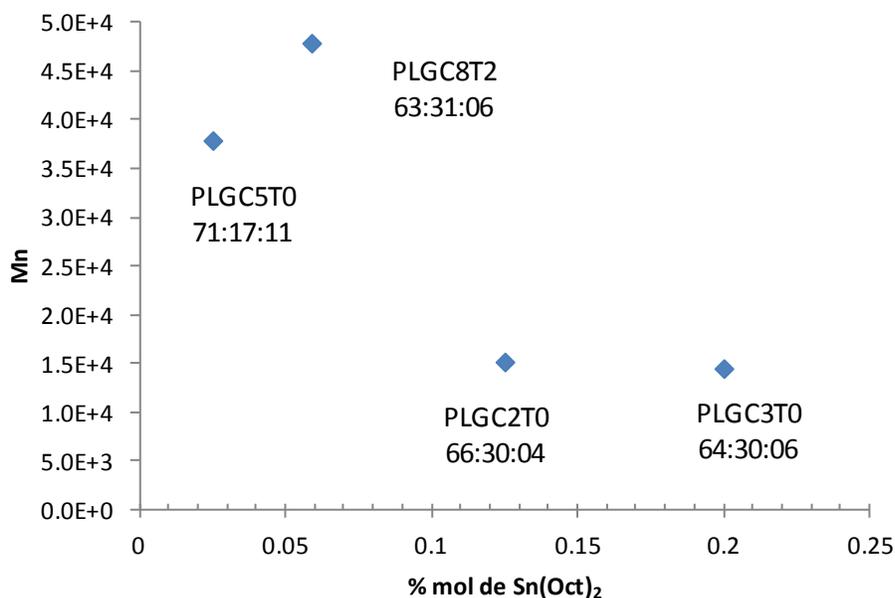


Figura 5.3. Efecto de la cantidad de octoato de estaño en la síntesis de terpolímeros. Se encuentra indicada la composición molar obtenida por ¹HNMR para cada punto.

A partir de la Figura 5.3, se observó un incremento en el peso molecular al aumentar la concentración de octoato de estaño de 0.025-0.06 %mol. Un peso molecular máximo (Mn~48000) se obtuvo con 0.07 %mol de alcohol láurico y 0.06 %mol de Sn(Oct)₂. Al aumentar la cantidad de iniciador a 0.125 %mol, el valor de Mn disminuyó hasta 14900. Con una concentración aproximadamente de 0.2 %mol, el peso molecular se mantuvo prácticamente constante.

El octoato de estaño mantiene el proceso de crecimiento macromolecular y la formación de especies activas. A una concentración de 0.07 %mol de alcohol y al aumentar la cantidad de (SnOct)₂, se forman muchos más centros activos susceptibles de propagación, por lo que el peso molecular aumenta hasta cierto punto. En la Figura 5.3 se observó que el valor de Mn aumentaba de 38000 para el PLGC5T0 hasta 48000 para el PLGC8T2 cuando la concentración de Sn(Oct)₂ aumentó de 0.025 a 0.06%mol.

La marcada disminución del peso molecular posiblemente dependa de la reacción de transesterificación en la cual el octoato de estaño participa, como puede observarse en un cambio en la polidispersidad de estos polímeros (1.6-1.8).

Después de que todo el alcohol se ha consumido en formar las especies activas, se observó que un exceso en la cantidad de octoato de estaño no contribuía a formar más especies activas y el peso molecular no se vió afectado. En la Figura 5.3 se observó que el M_n pasó de 14900 para el PLGC2T0 a 15200 para el PLGC3T0, por lo que prácticamente permaneció constante.

Por lo tanto, la concentración de este compuesto permite modificar el peso molecular del polímero resultante. En este sentido, el control en el peso molecular de los terpolímeros no es adecuado mediante la concentración de octoato de estaño debido a que una concentración alta de este compuesto puede dar lugar a contenidos muy grandes de residuos de estaño, lo cual representa un riesgo cuando el polímero se destina a su uso en aplicaciones farmacéuticas. Se reporta que el mejor método de purificación es el empleo de concentraciones bajas de este catalizador. Con este fin concentraciones entre 0.001-0.06% son reportadas con el fin de sintetizar polímeros para esta aplicación [23].

Por lo anterior, las polimerizaciones se hicieron tratando de mantener una concentración de octoato de estaño baja. Se eligió la concentración de 0.06%mol de octoato de estaño debido a que fue la concentración a la cual se obtuvo el peso molecular máximo.

5.4.3. Efecto de la concentración de alcohol láurico.

Una serie de terpolímeros PLGC fueron sintetizados con diferentes concentraciones de coiniador (alcohol láurico) para conocer el efecto que se presenta sobre el peso molecular alcanzado durante la síntesis. El tiempo de reacción fue de 3.5h, la temperatura de síntesis fue de 145°C y la concentración de octoato de estaño fue de 0.06 %mol.

La Figura 5.3 muestra la relación entre el peso molecular y la concentración de alcohol láurico.

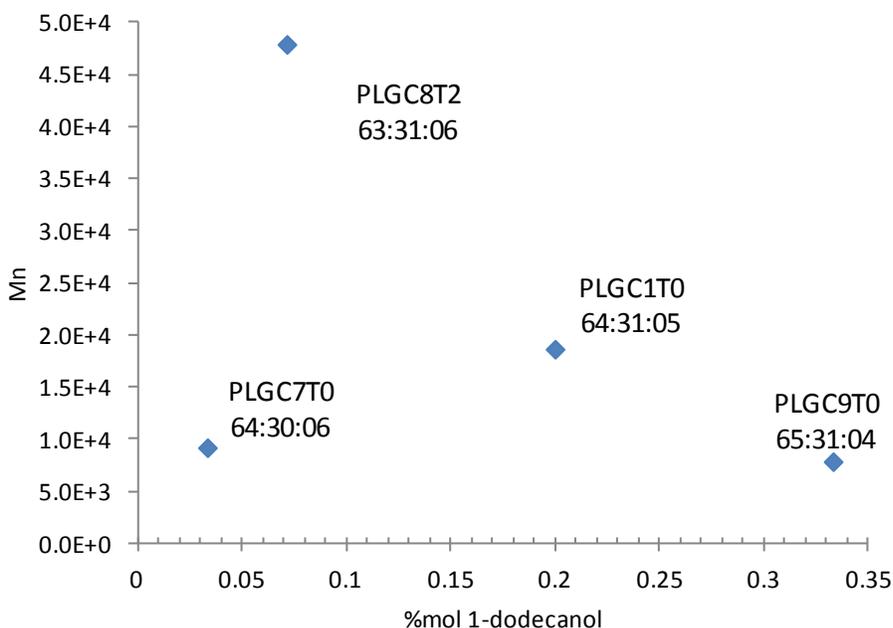


Figura 5.4. Efecto de la cantidad de alcohol láurico en la síntesis de terpolímeros.

Se indica además la composición molar obtenida por ¹HNMR para cada punto.

En la Figura 5.4 se observa un aumento en el peso molecular (de 9000 a 48000) conforme la concentración de alcohol fue incrementándose de 0.03-0.07 %mol. Esta última concentración representó el máximo valor en Mn alcanzado con 0.06% mol de octoato de estaño.

A concentraciones de alcohol mayores, se observa una disminución gradual del peso molecular, alcanzando finalmente el valor de $M_n=7500$ con una concentración de 0.33 %mol de 1-dodecanol.

De acuerdo al mecanismo de reacción propuesto, primeramente el alcohol contribuye a generar el alcóxido de estaño (que es el verdadero iniciador) y por lo tanto aporta en la formación de especies activas, por lo que se observa un incremento en el peso molecular en una primera etapa; no obstante, si el alcohol existe en gran exceso respecto al octoato de estaño, habrán más moléculas de 1-dodecanol que actuarían como terminadores de cadena (es decir que obstaculizan los sitios activos), esta es la razón por la cual disminuyó el peso molecular en los resultados de la Figura 5.4, esto sucede a partir de una concentración mayor a 0.07%mol de 1-dodecanol.

Esto concuerda con la tendencia observada en los datos experimentales sobre la polimerización en masa de PCL, PLA y copolímeros PLGA, donde ha quedado establecido el control en el peso molecular de los polímeros por medio de la cantidad de un coiniador (en la forma R-OH) [10, 23, 26]; por lo tanto, se concluye que la cantidad de coiniador permite la obtención de polímeros con diferentes pesos moleculares según su concentración.

Así entonces, la síntesis de estos terpolímeros utilizando bajas concentraciones de octoato de estaño (0.06 % mol o menores) y distintas cantidades de alcohol podría ser el mejor método para obtener polímeros de interés farmacéutico con diferentes pesos moleculares.

5.4.4. Efecto de la composición molar.

Las temperaturas de transición vítrea cambian para diferentes relaciones molares dadas por LA:GA:CL en los terpolímeros según la composición química. Todos los polímeros que se seleccionaron para el análisis térmico por DSC fueron materiales sólidos, a excepción del PLGC8T6 el cual se encontraba en un estado de líquido viscoso (consistencia de un jarabe); este último no fue caracterizado por análisis térmico por esta razón.

La Tabla 5.6 resume las principales características de estos polímeros. Una única Tg para composiciones entre de terpolímeros fue detectada mediante el análisis por DSC (Consultar Sección DSC del apéndice).

Estos datos demuestran que los terpolímeros PLGC con un contenido entre 10-63 %mol LA, 10-45 %mol GA y 10-63 %mol de CL son amorfos. Se ha reportado que la cristalinidad en estos terpolímeros aparece cuando el polímero contiene hasta 80% de CL [18]. Por lo que estos resultados están de acuerdo con la literatura.

Tabla 5.6. Características de algunos terpolímeros de diferente composición molar. [t=3.5h, excepto el PLGC8T0 que fue sintetizado con t=1.5h].

Polímero	LA:GA:CL ^a	LA:GA:CL ^b	Tg (°C) ^c	Tg (°C) ^d	R (%) ^e	Mn ^f	PD ^f
PLGC8T2	63:27:10	63:31:06	43.1	41.6	92	47000	1.6
PLGC8T4	45:45:10	45:50:05	38.5	37	70	8200	1.5
PLGC8T0	63:27:10	61:26:12	33.8	32.6	90	29000	1.8
PLGC8T5	63:10:27	58:28:14	29.4	28.4	82	29500	1.8
PLGC8T6	10:27:63	20:40:40	-4	*	58	8300	1.6

^a Composición molar (%mol) de alimentación.

^b Composición molar (%mol) final obtenida mediante ¹HNMNR.

^c Valor calculado con la ecuación de Fox.

^d Valor obtenido por medio de DSC.

^e Rendimiento, determinado por gravimetría sobre el producto final.

^f Determinado por GPC.

* No determinado.

Puede observarse de la Tabla 5.6, que la Tg de los terpolímeros se vio afectada por la relación molar (composición) entre los tres monómeros. El valor en Tg para los terpolímeros PLGC8T0 (composición 61:26:12) y PLGC8T2 (composición 63:31:06) fueron de aprox. 33°C y 42°C, respectivamente.

Comparando con el copolímero PLGA8T1 (composición 69:31) con $T_g \sim 53^\circ\text{C}$, se observó que la T_g disminuía para el caso de los terpolímeros de composición molar similar de lactil y glicolil, por la presencia de unidades de caprolactil, debido a la relativa baja T_g del PCL (-60°C). Esto se atribuye a la flexibilidad de las cadenas de polímero; entre mayor fue el contenido de caprolactil, más flexible resultó el polímero y esto se ve reflejado en una disminución del valor de T_g .

En la Figura 5.5 se muestra el efecto que tuvo el contenido de caprolactil en los terpolímeros sobre el valor en T_g y el rendimiento.

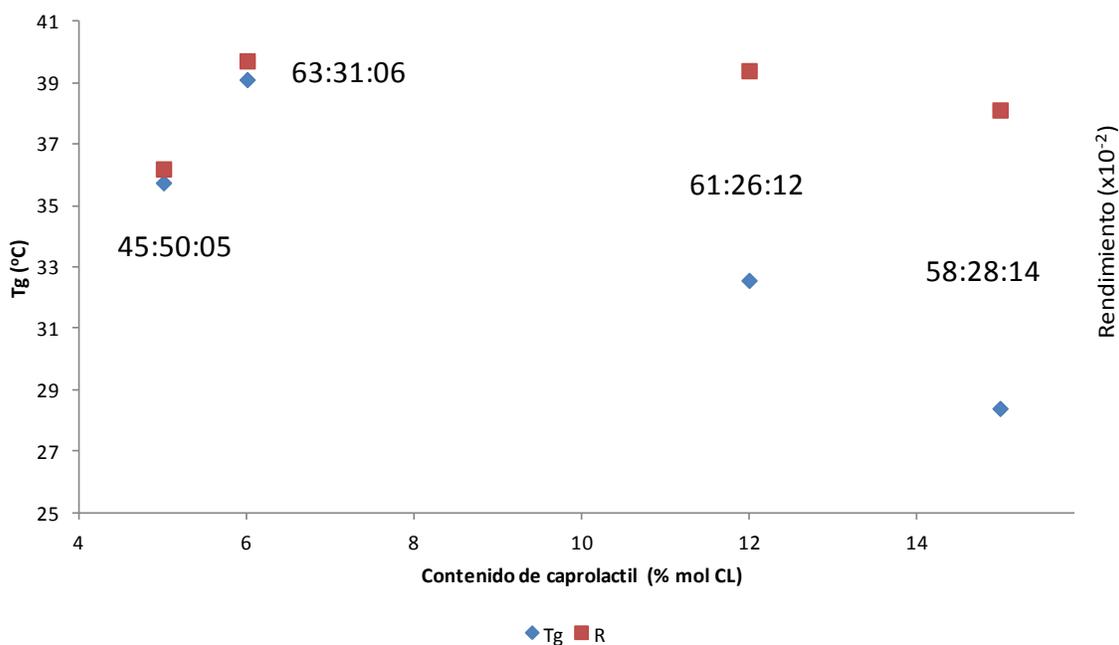


Figura 5.5. Efecto del contenido de caprolactil sobre el rendimiento y T_g de algunos terpolímeros.

De la Figura 5.5, se observa que un incremento en la cantidad de CL provocó una disminución en el rendimiento y en la T_g de los terpolímeros.

Se obtuvieron grandes rendimientos ($>80\%$) para los terpolímeros a los cuales se alimentó una relación molar de 63% de L-lactida, 27%mol de glicolida y 10%mol de ϵ -caprolactona.

Esto sugiere que la cantidad de L-lactida también afectó el rendimiento. A menor relación molar de L-lactida (PLGA8T4 y PLGC8T6) se obtuvieron menores rendimientos cuando la polimerización fue llevada a cabo en tiempos cortos (1.5-3.5h). Esto puede atribuirse al hecho de que entre más flexibles sean las cadenas de polímero (mayor contenido de CL), éste sufrirá un mayor grado de reacciones de transferencia formando muchos más oligómeros, afectando el peso molecular y el rendimiento.

Los polímeros PLGC8T2 y 8T4 de la Figura 5.5 contienen un cantidad similar de CL (5-6%), pero difieren en el contenido de LA; en el caso del 8T2, la cantidad de LA fue mayor (63%mol) por lo que la Tg aumenta. Por esta razón se observa un incremento del rendimiento en estos polímeros (contenido entre 4-6 %mol CL), para después disminuir conforme el contenido de CL aumenta.

A partir del anexo C, diferentes polidispersidades ($D=1.5-1.8$) en terpolímeros fueron observadas al realizar el análisis por GPC. En principio, un aumento en la temperatura y/o en el tiempo de reacción incrementan las reacciones de transesterificación. Las polimerizaciones llevadas a cabo con el octoato de estaño presentan reacciones de transferencia de cadena incluso en etapas de polimerización tempranas (1.5-3.5h), esto explica también las polidispersidades obtenidas.

Por lo anterior, factores como el tiempo de reacción, la temperatura, y las cantidades de 1-dodecanol y octoato de estaño modifican el peso molecular alcanzado, la composición final y la Tg de los co- y terpolímeros.

Terpolímeros PLGC de distintos pesos moleculares (entre 8000-50000) pueden ser sintetizados por ROP con 0.06 %mol concentración de octoato de estaño y con diferentes cantidades de alcohol láurico desde 0.03-0.33 %mol. La concentración de estaño debe ser baja con el fin de emplear estos polímeros como matrices de liberación de fármacos, el peso molecular de estos polímeros puede controlarse con la cantidad de alcohol en la síntesis.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1. Conclusiones.

Fue posible la síntesis de terpolímeros de L-lactida, glicolida y ϵ -caprolactona utilizando un sistema catalítico compuesto por $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ y 1-dodecanol; el mecanismo de polimerización fue por apertura de anillo.

La temperatura mostró un papel importante en la síntesis de terpolímeros PLGC. Polimerizaciones conducidas a 145°C requirieron tiempos de reacción cortos (1-3.5h) para alcanzar rendimientos altos ($\sim 90\%$); en contraste, a 160°C se necesitaron tiempos largos ($\sim 6\text{h}$) para alcanzar rendimientos mayores al 80% debido a que se acentúan las reacciones de transesterificación.

El rendimiento, composición molar y peso molecular obtenido de los polímeros depende del tiempo de polimerización. La composición química de terpolímeros PLGC con composición 63:27:10 fue la más adecuada ya que los rendimientos obtenidos en 3.5h fueron $\sim 90\%$; mientras que al disminuir la cantidad de L-lactida se alcanzaron rendimientos del 70% . Lo mismo sucedió con copolímeros de PLGA, en la cual el PLGA de composición 70:30 fue el de más alto rendimiento ($\sim 90\%$) al sintetizarlo en 3.5h.

El peso molecular (M_n) de los terpolímeros se vio influenciado por las cantidades relativas de iniciadores y el tiempo de reacción. Se obtuvieron altos pesos moleculares del orden de 40000, con 0.06% mol de octoato de estaño y 0.07% de 1-dodecanol y 3.5 h. A diferentes cantidades de octoato de estaño y 1-dodecanol, fueron observados diferentes pesos moleculares ($8000 < M_n < 47000$) para terpolímeros.

Los terpolímeros de PLGC presentaron una temperatura de transición vítrea menor ($T_g \sim 35$) cuando la composición molar fue aprox. 63:27:10, en comparación con los copolímeros PLGA ($T_g \sim 55$) cuando la composición de éstos fue cercana a 70:30. Los terpolímeros y copolímeros son amorfos en el rango de temperatura de 0-200°C; por otra parte, los homopolímeros fueron materiales semicristalinos.

Las polidispersidades obtenidas en la síntesis de copolímeros y terpolímeros de PLGA y PLGC usando el sistema catalítico: Sn(Oct)₂/1-dodecanol, estuvieron en el rango [1.5-1.8]; esto se debe a que el octoato de estaño es un fuerte agente de transesterificación.

6.2. Recomendaciones.

La finalidad de los terpolímeros PLGC y PLGA sintetizados en este trabajo es la de considerarlos en futuras investigaciones de liberación de fármacos. Una característica fundamental de estos polímeros es su velocidad de degradación bajo condiciones fisiológicas (37°C y pH=7.4). Por lo tanto, este estudio debe complementarse con la degradación *in vitro* de estos materiales en tales condiciones. Otra característica importante es su biocompatibilidad, para ello se recomienda la cuantificación y eliminación de los residuos de estaño en estos sistemas para tales investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Albertsson AC; Varma IK. *Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications*. *Biomacromolecules*. Vol.4 (2003): 1466-1486.
2. Cannizaro SM; Langer RS. *Polymeric Systems for Controlled Drug Release*. *Chemical Reviews*. Vol.99 (1999): 3181-3198.
3. Carmona Solano G; Vindas S. Uso racional de medicamentos veterinarios en ganado bovino. Documento disponible en: <http://www.corfoga.org/pdf/UsoRacionalMedicamentos.pdf>
4. Dubois P; Coulembier O; Raquez J (Editores.). *Handbook of Ring-Opening Polymerization*. 1^{era} Edición (2009). Wiley-VCH Verlag.
5. *El espectrómetro de RMN*. [Universidad de Santiago de Compostela]. Página web de la Red de Infraestructuras de Apoyo a la Investigación y al Desarrollo Tecnológico. Consulta: Abril 2011 disponible en: <http://desoft03.usc.es/rmnweb/rmnespect.html>
6. Escobar Solórzano, Daniuska E. *Estudio de la Copolimerización de L-lactida y epsilon-caprolactona para la Síntesis de Poliésteres Amorfos*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM (2008).
7. Gabbott, Paul (Editor). *Principles and Applications of Thermal Analysis*. 1^{era} Edición (2008). Blackwell Publishing Ltd.
8. Gilding DK; Reed AM. *Biodegradable polymers for use in surgery PGA/PLA homo and copolymers: 1*. *Polymer*. Vol.20 (1979): 1459-1464.
9. Hurrell S; Cameron RE. *Polyglycolide: degradation and drug release. Part I. Changes in morphology during degradation*. *Journal of Material Science: Materials in Medicine*. Vol. 12 (2001): 811-816.
10. Kaihara S; Matsumura S; Mikos AG; Fisher JP. *Synthesis of poly(L-lactide) and polyglycolide by ring-opening polymerization*. *Nature Protocols*. Vol.2 (2007): 2767-2771.
11. Kowalski A; Duda A; Penczek S. *Kinetics and Mechanism of Cyclic Esters Polymerization Initiated with Tin(II) Octoate. 3. Polimerization of L,L-Dilactide*. *Macromolecules*. Vol.33 (2000): 7359-7370.
12. Kricheldorf HR; Kreiser-Saunders I; Stricker A. *Poly lactones 48. SnOct2-Initiated Polymerizations of Lactide: A Mechanistic Study*. *Macromolecules*. Vol.33 (2000): 702-709.
13. Lendlein A ; Sisson A(Editores). *Handbook of Biodegradable Polymers: Synthesis, Characterization and Applications*. Wiley-VCH Verlag. (2011): 1-17.
14. Mark H.F. *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. 3rd Ed. Wiley & Sons. Vol. 11 (2004).
15. McBrierty VJ; Packer KJ. *Nuclear Magnetic Resonance in Solid Polymers*. Cambridge Solid State Science Series, Cambridge University Press. (1993).

16. Middleton JC; Tipton AJ. *Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices*. Biomaterials. Vol. 21 (2001): 2335-2346.
17. Penczek S; Duda A; Kowalsky A; Libiszowsky J; Majerska K; Biela T. *On the Mechanism of Polymerizations of Cyclic Esters Induced by Tin (II) Octoate*. Macromolecular Symposia. Vol. 157 (2000): 61-70.
18. Porter, Keith A. (2006). *Ring Opening Polymerization of Lactide for The Synthesis of Poly(Lactic Acid)*. (Seminario-University of Illinois at Urbana-Champaign). Disponible en: http://chemistry.illinois.edu/research/organic/seminar_extracts/2005_2006/06_Porter.pdf
19. Qing Cai; Jianzhong Bei; Shenguo Wang. *Synthesis and Degradation of a tri-component copolymer derived from glycolide, L-lactide and ϵ -caprolactone*. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. (2000): 273-288.
20. Ryner M; Stridsberg K; Albertsson A.; von Schenck H; Svensson M. *Mechanism of ring-opening polymerization of 1,5-dioxepan-2-one and L-lactide with stannous 2-ethylhexanoate. A theoretical study*. Macromolecules, Vol. 34 (2001): 3877-3881.
21. Singh V; Tiwari M. *Structure-Processing-Property Relationship of Poly(Glycolic Acid) for Drug Delivery Systems 1: Synthesis and Catalysis*. Hindawi Publishing Corp. International Journal of Polymer Science. Vol. 2010: 1-16.
22. Srisa-ard M; Molloy R; Molloy N; Sripitayananon J; Sriyai M. *Synthesis of a random terpolymer of L-lactide, ϵ -caprolactone and glycolide*. Polymer International. Vol.50 (2001): 891-896.
23. Stjern Dahl A; Wistrand AF; Albertsson AC. *Minimization of residual tin in the controlled Sn(II) octoate-catalyzed polymerization of ϵ -caprolactone*. Journal of Biomedical Materials Research Part A. Vol.87A (4) (2008): 1086-1091.
24. Storey Robson F; Sherman John W. *Kinetics and Mechanism of the Stannous Octoate-Catalyzed Bulk Polymerization of ϵ -caprolactone*. Macromolecules. Vol.35 (2002): 1504-1512.
25. Stridsberg KM; Ryner M; Albertsson AC. *Controlled Ring-Opening Polymerization: Polymers with designed Macromolecular Architecture*. Advances in Polymer Science, Vol.157 (2002):41-65.
26. Striege AM; Yau WW; Kirkland JJ; Bly DD. *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography*. 2^{da} Edición (2009). Wiley & Sons, Inc.
27. 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).
28. Zhang H; Cui W; Bei J; Wang S. *Preparation of poly(lactide-co-glycolide-co-caprolactone) nanoparticles and their degradation behaviour in aqueous solution*. Polymer Degradation and Stability. Vol.91 (2006): 1929-1936.

ANEXOS.

Esta sección contiene información importante sobre los espectros, diagramas y métodos de cálculo referentes a las caracterizaciones hechas a los polímeros.

En el caso de los cromatogramas de GPC, éstos se agrupan de acuerdo al efecto que presentan los parámetros de: tiempo de reacción, cantidad de octoato de estaño, cantidad de dodecanol y por último la composición química.

A. Resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Termogramas).

A1. Homopolímeros.

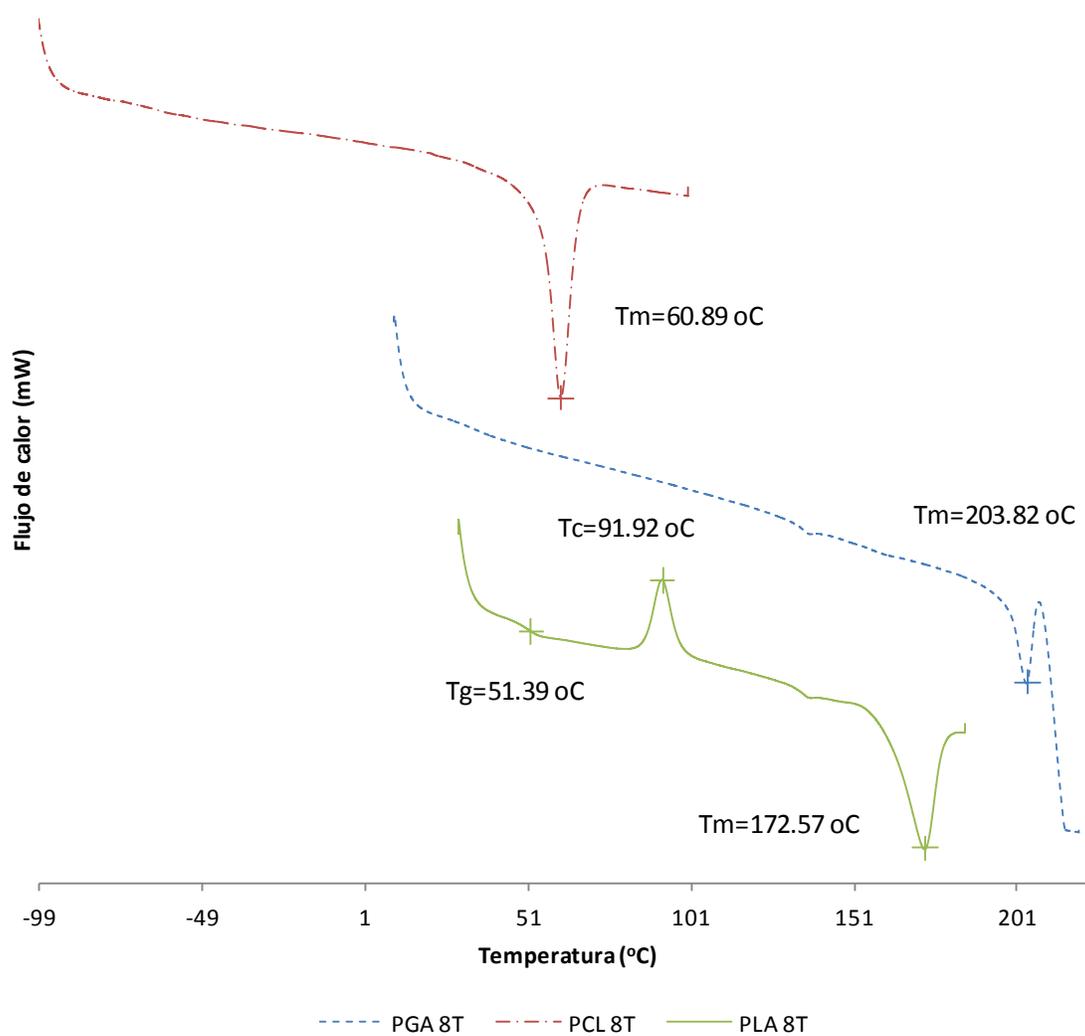


Figura A1. Termogramas correspondientes a los homopolímeros

A2. Copolímeros.

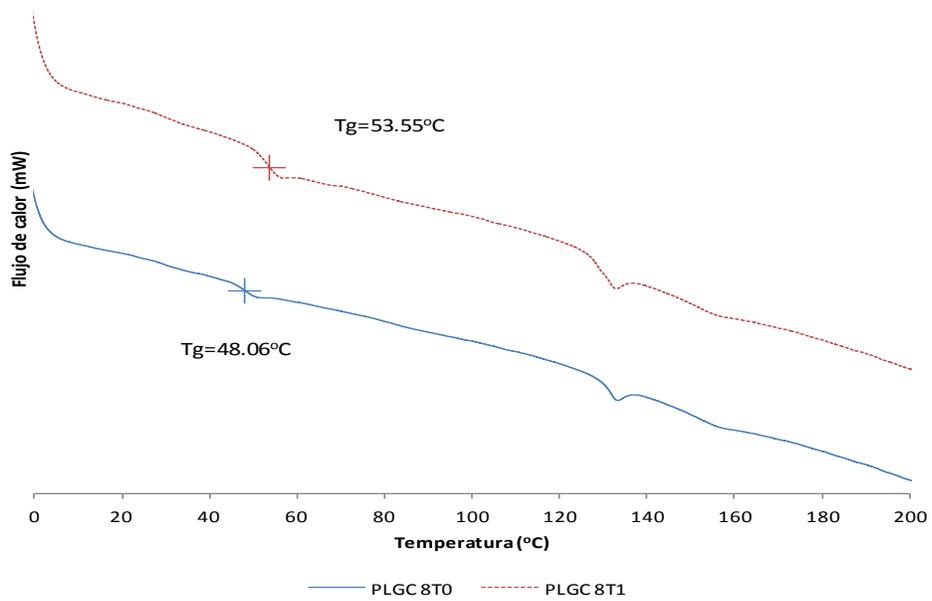
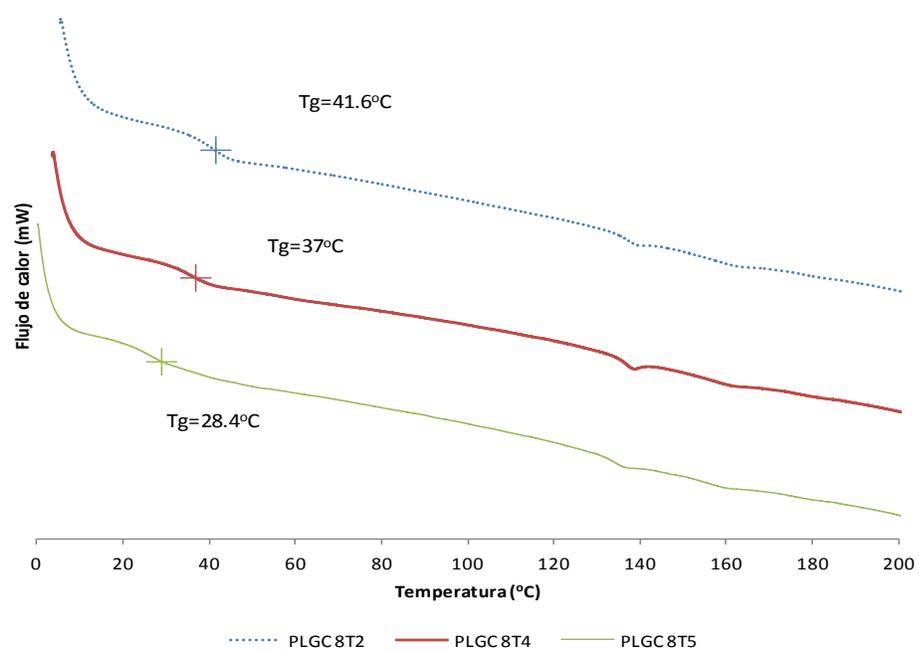


Figura A2. Termogramas correspondientes a los copolímeros PLGA.

A3. Terpolímeros.

Figura A3. Termogramas correspondientes a los terpolímeros PLGC.



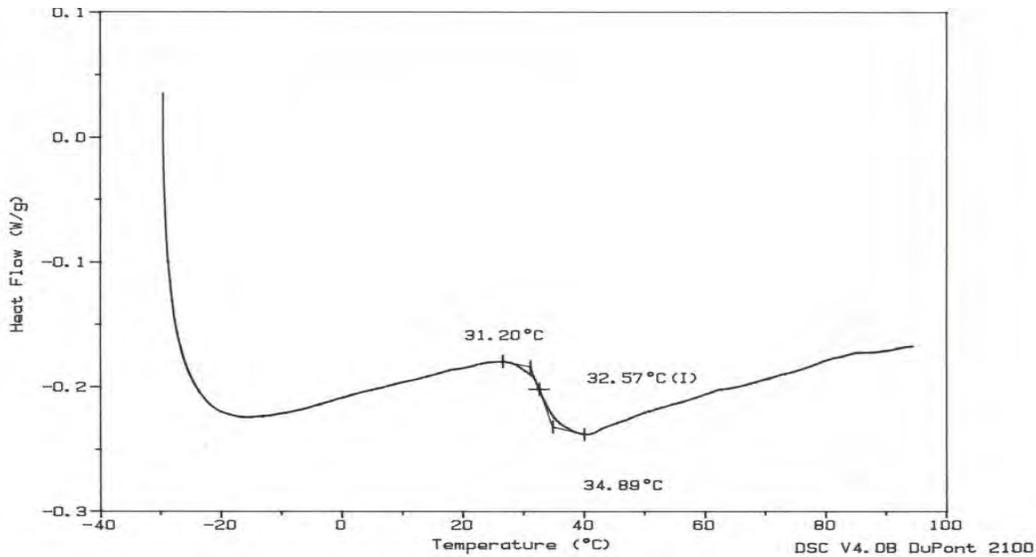


Figura A4. Termograma correspondientes al terpolímero PLGC8T0. Obtenido en un calorímetro DSC 910 (Dupont Instruments), rampa de calentamiento: 10°C/min y atmósfera de N₂.

A4. Cálculo de T_g por medio de la ecuación de Fox.

La relación entre T_g y la composición de un copolímero (en este caso, PLGA o PLGC) se calculó por medio de la ecuación de Fox; esta ecuación en particular es la más simple para este cálculo; se obtiene a partir de consideraciones termodinámicas, y se aplica para copolímeros al azar. La ecuación de Fox utilizada para calcular la T_g de un terpolímero PLGC es de la forma:

$$\frac{1}{T_g^{PLGC}} = \frac{w_{LA}}{T_g^{LA}} + \frac{w_{GA}}{T_g^{GA}} + \frac{w_{CL}}{T_g^{CL}}$$

Donde,

T_g^{PLGC} es la temperatura de transición vítrea del terpolímero PLGC;

T_g^{LA}, T_g^{GA} y T_g^{CL} son las temperaturas de transición vítrea correspondientes a L-lactida, glicolida y ε-caprolactona, respectivamente.

Los valores de T_g usados en la ecuación de Fox se tomaron de la literatura: T_g^{LA}=58°C, T_g^{CL}=-60°C y T_g^{GA}=35°C, [8, 10]. w_{LA}, w_{GA} y w_{CL} son las fracciones en peso obtenidas a partir de las correspondientes fracciones mol: m_{LA}, m_{GA} y m_{CL}; éstas últimas fueron calculadas a partir del espectro de resonancia.

B. Resultados de Resonancia Magnética Nuclear (Espectros).

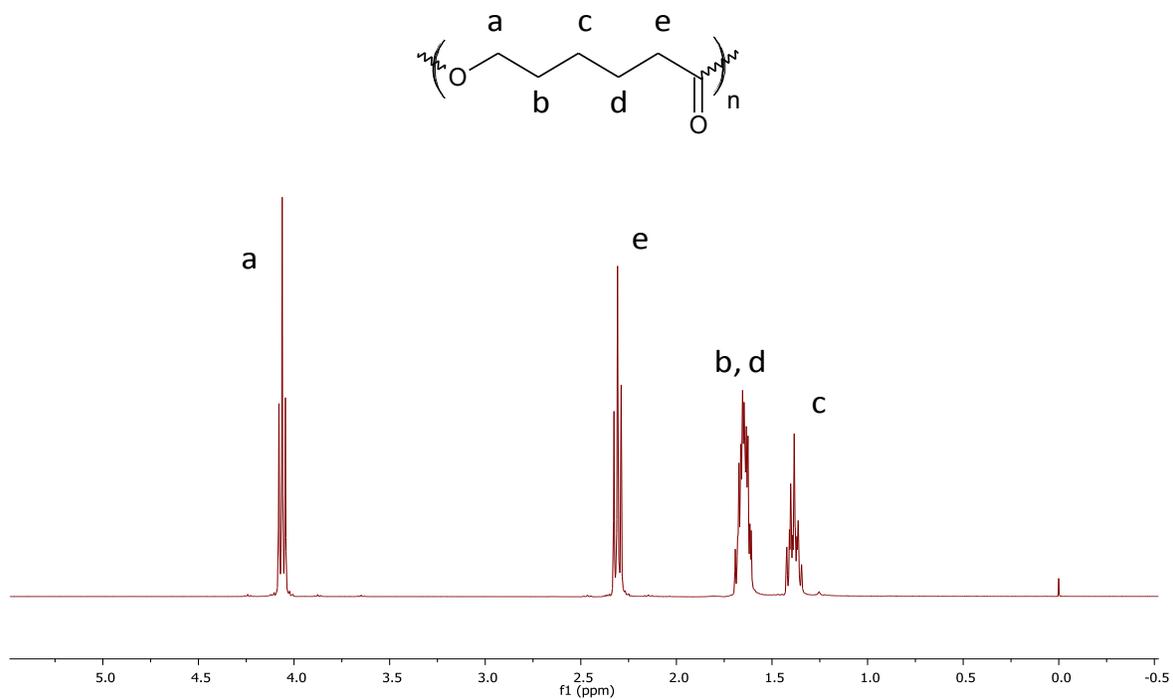


Figura B2. Espectro ^1H NMR del homopolímero PCL8T.

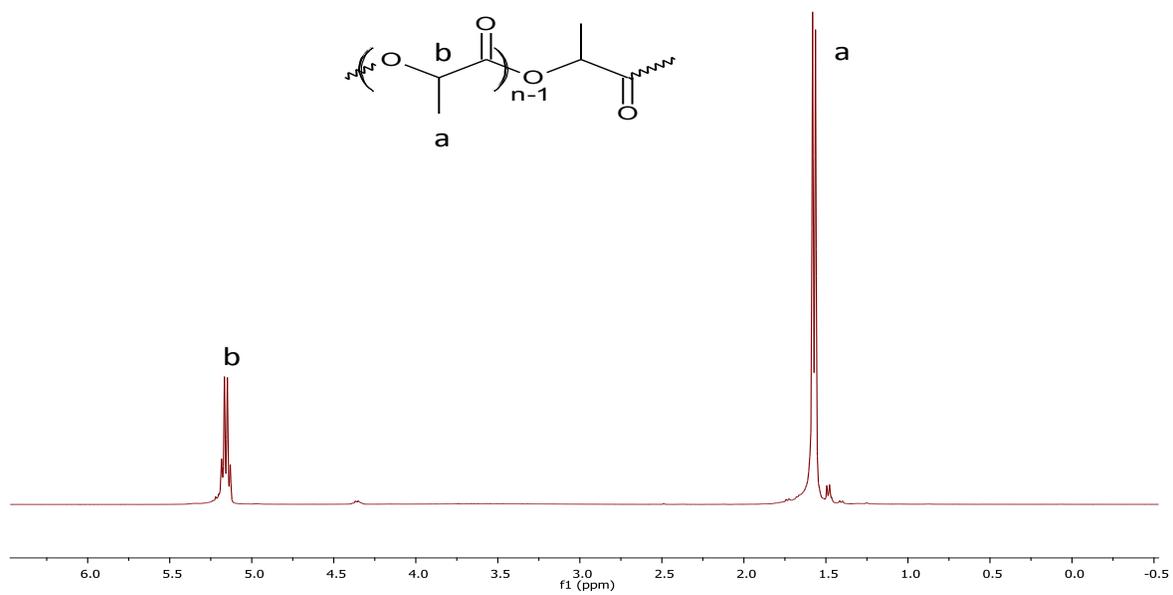


Figura B3. Espectro ^1H NMR del homopolímero PLA8T.

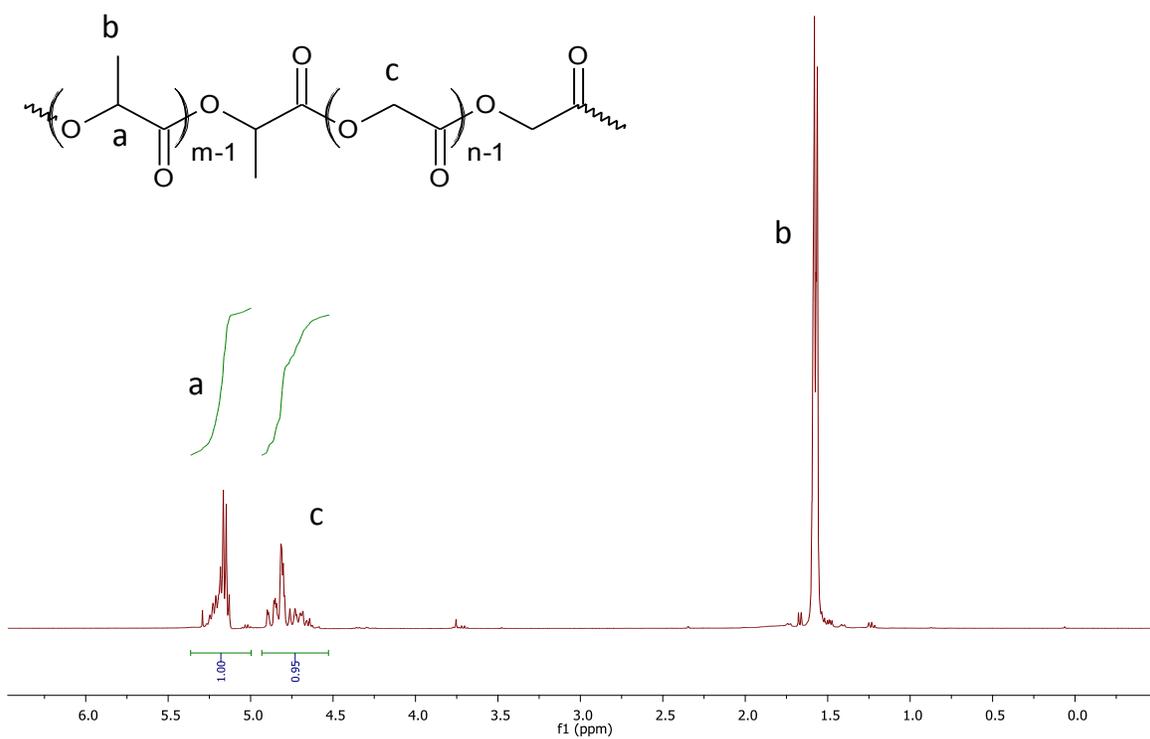


Figura B4. Espectro ^1H NMR del copolímero PLGA8T1.

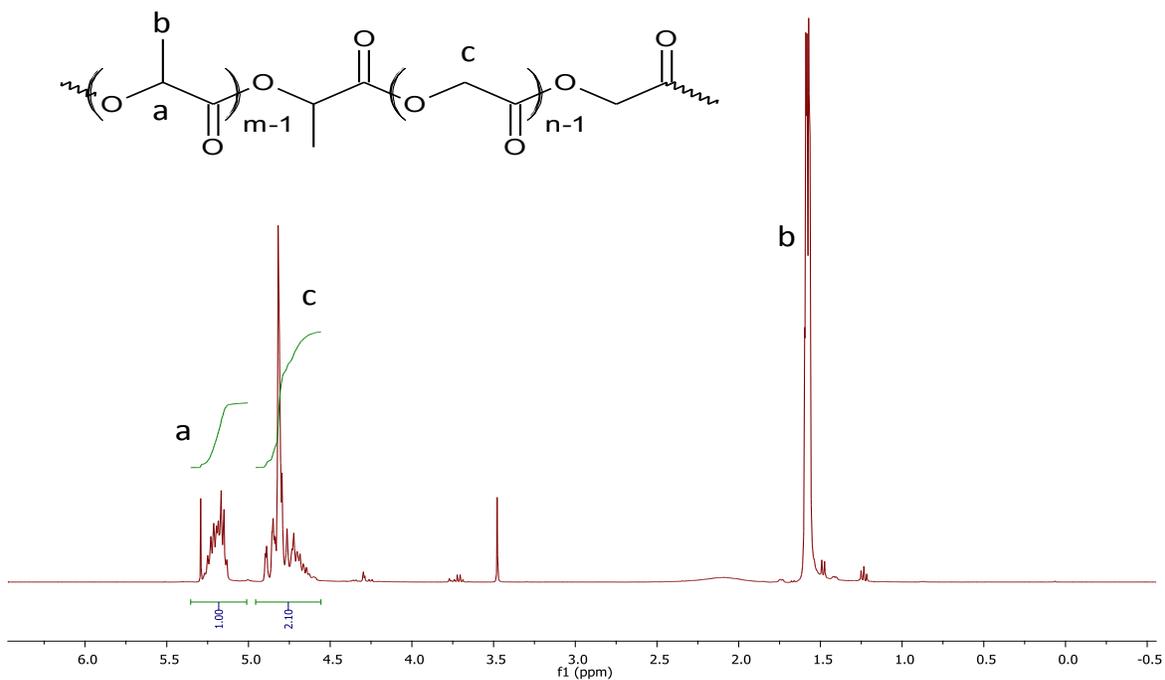


Figura B5. Espectro ^1H NMR del copolímero PLGA8T0.

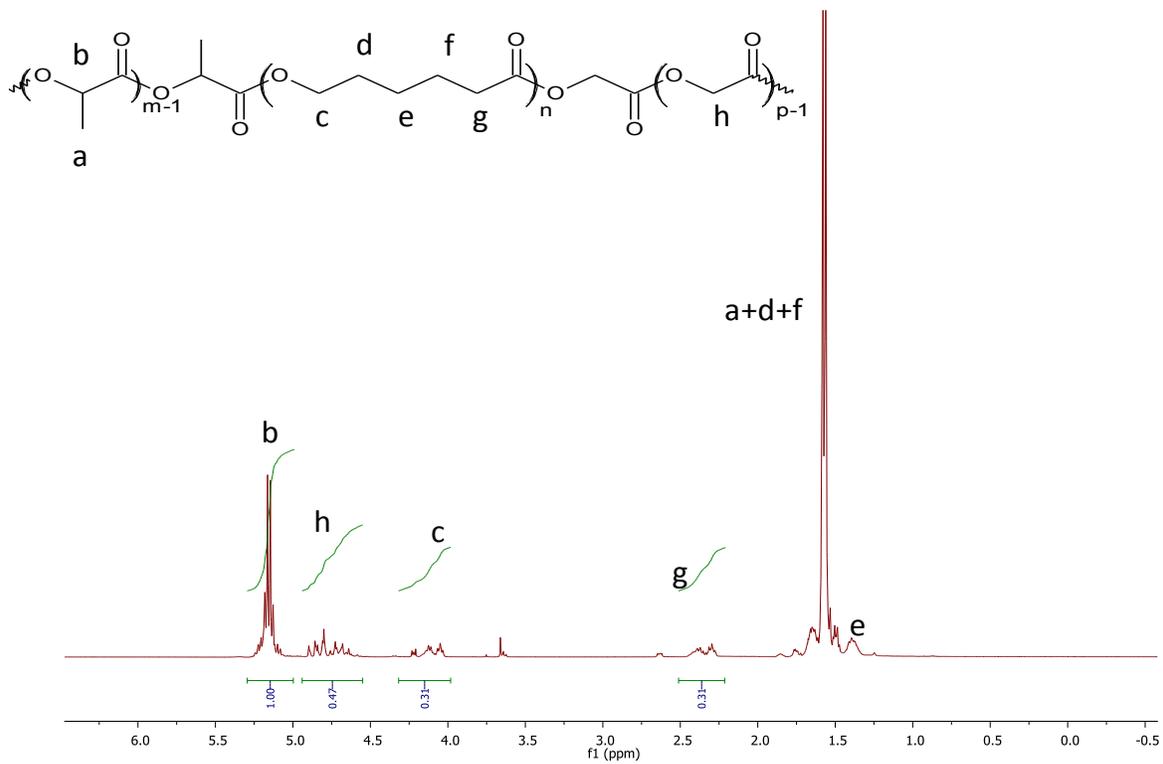


Figura B6. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC5T0.

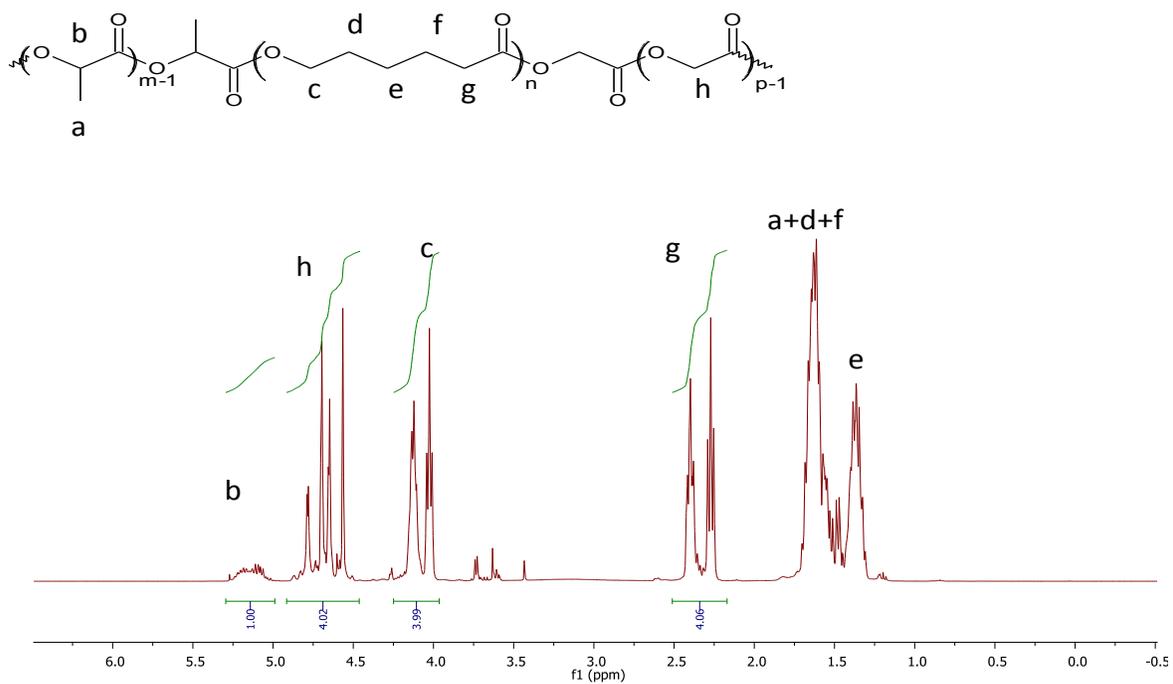


Figura B7. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC8T6.

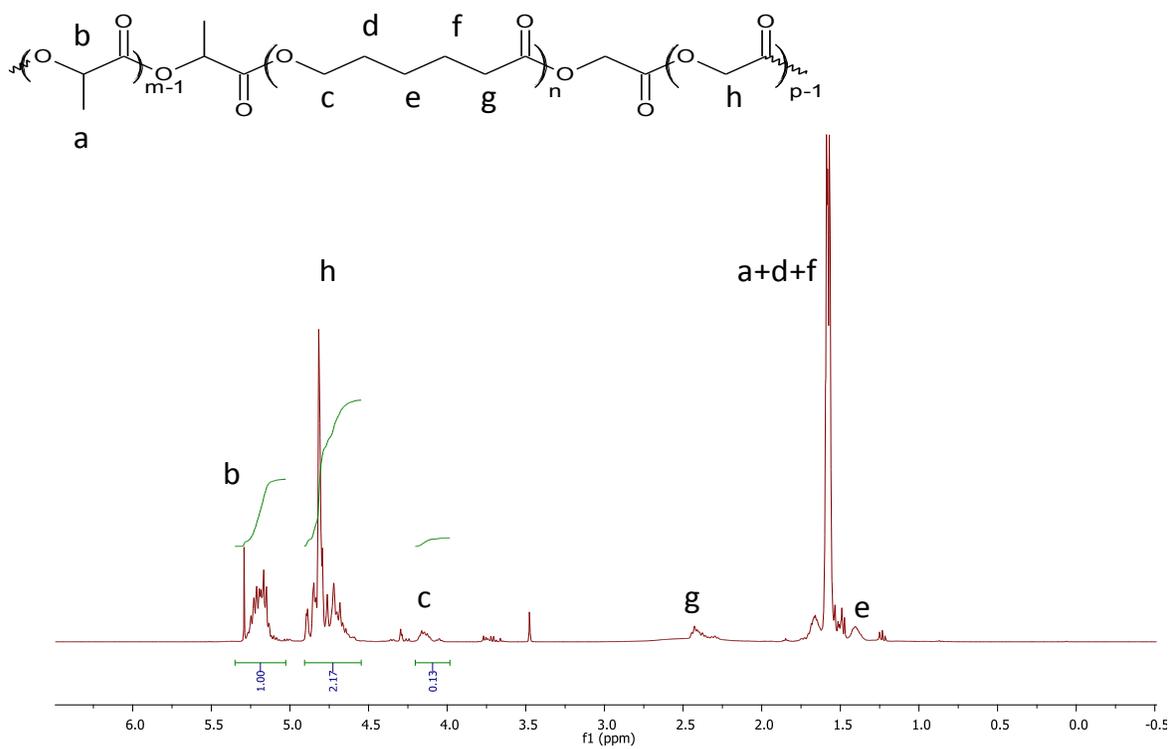


Figura B8. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC8T4.

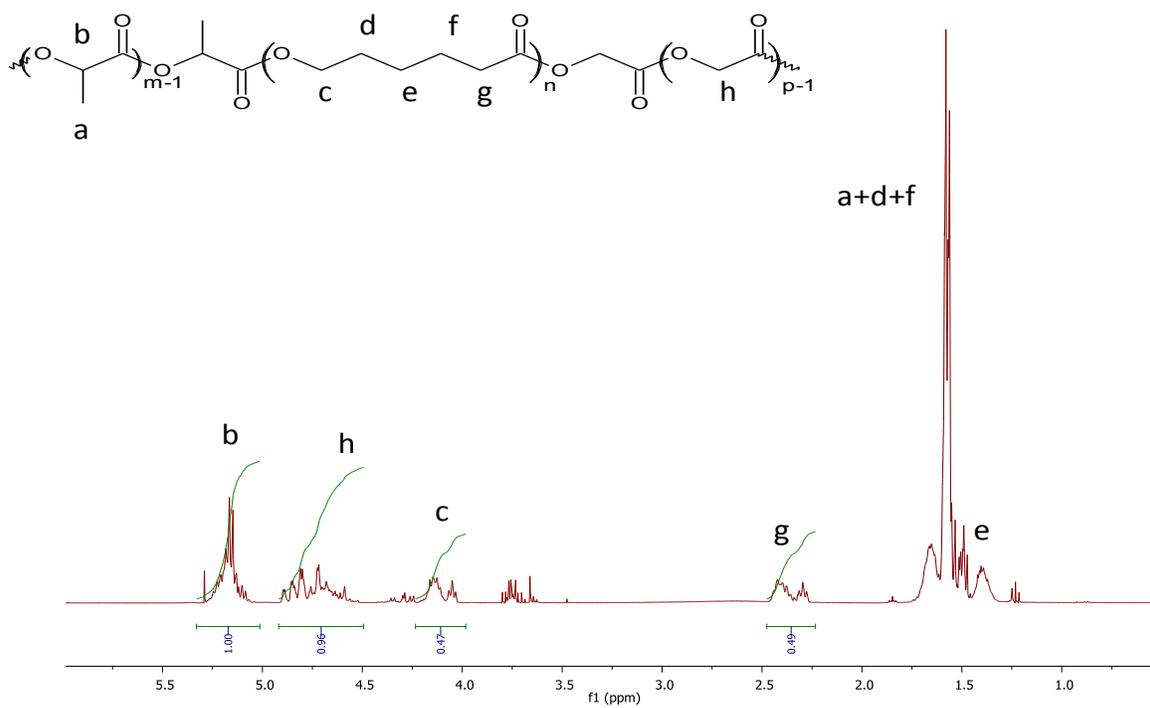


Figura B9. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC8T5.

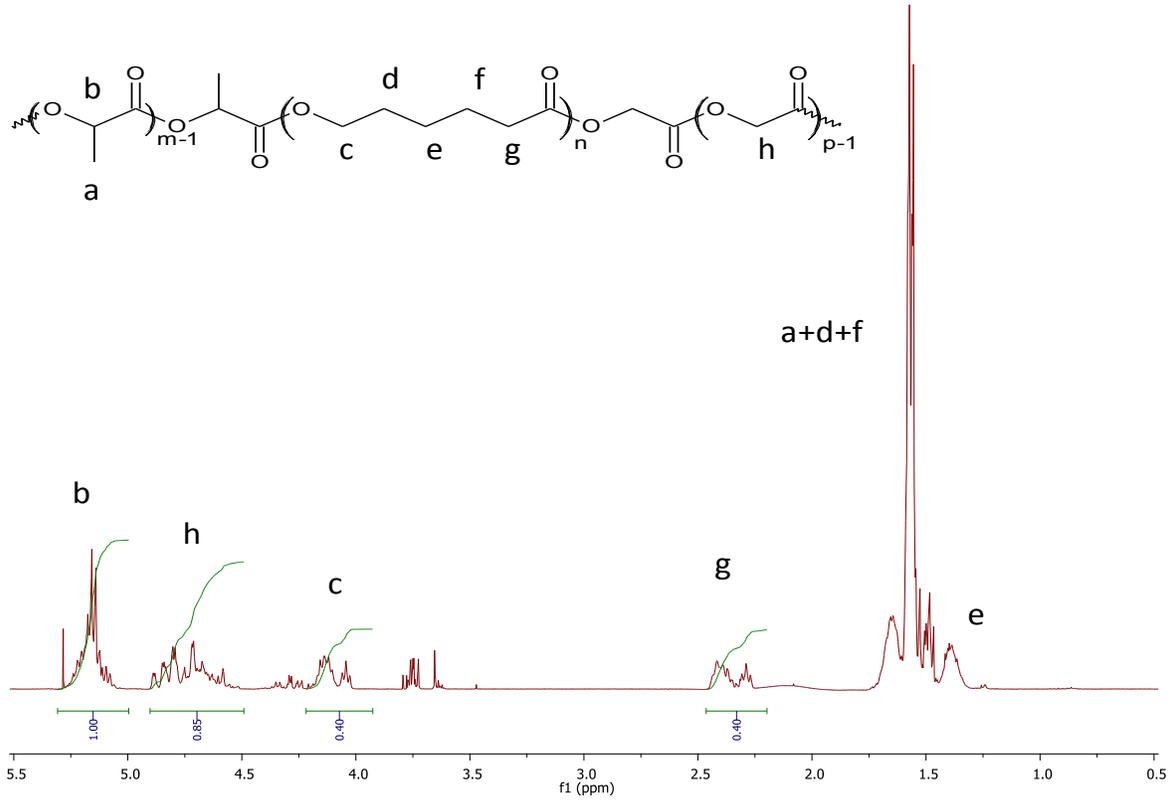


Figura B10. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC8T0.

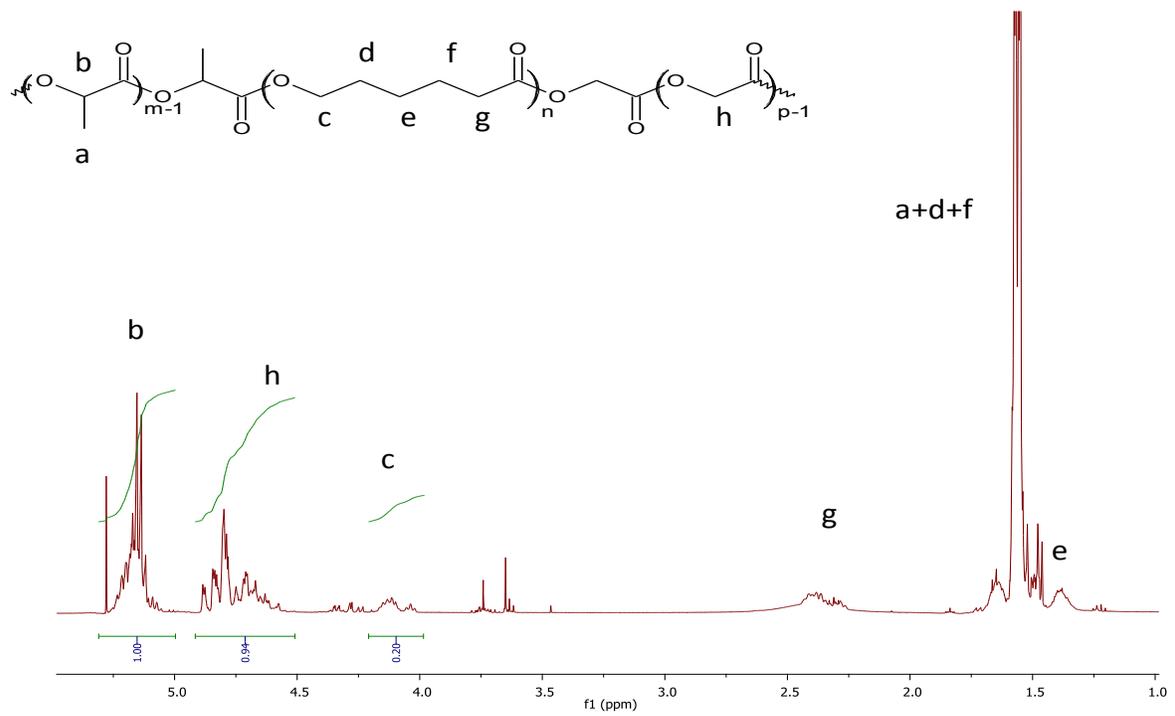


Figura B11. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC7T0.

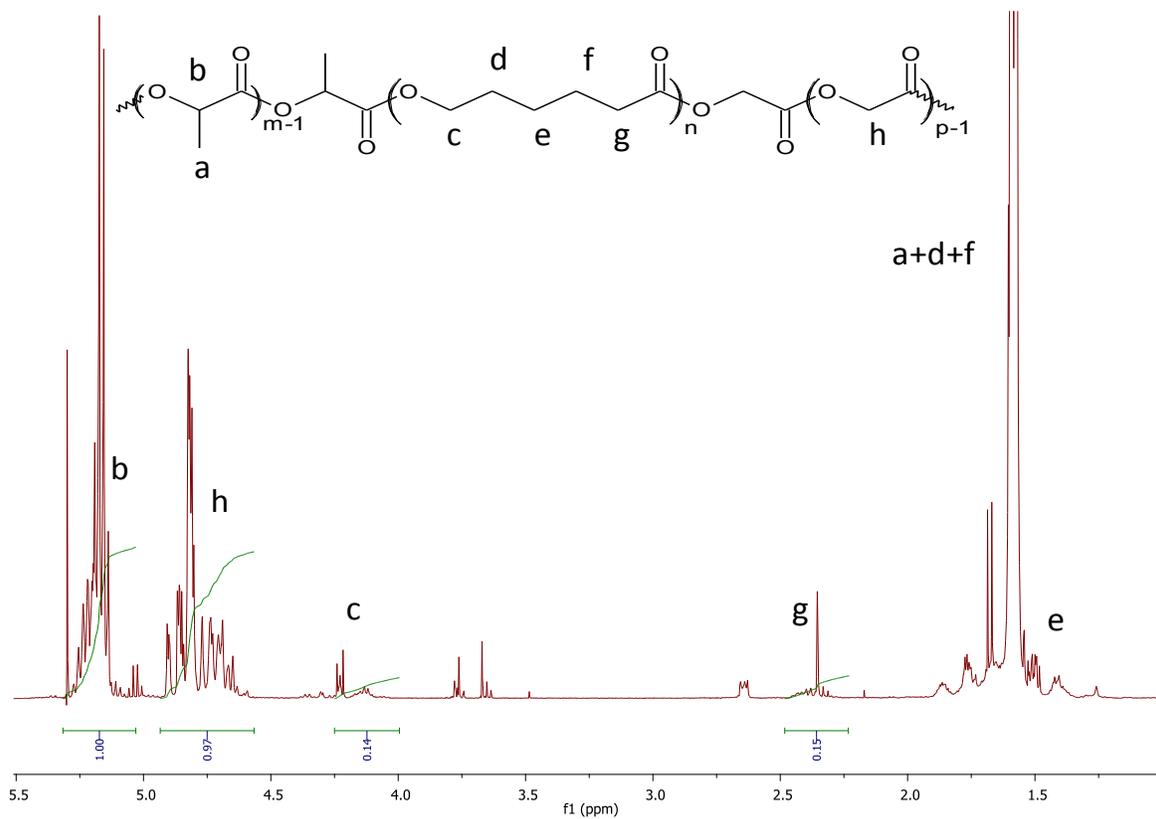


Figura B12. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC8E2.

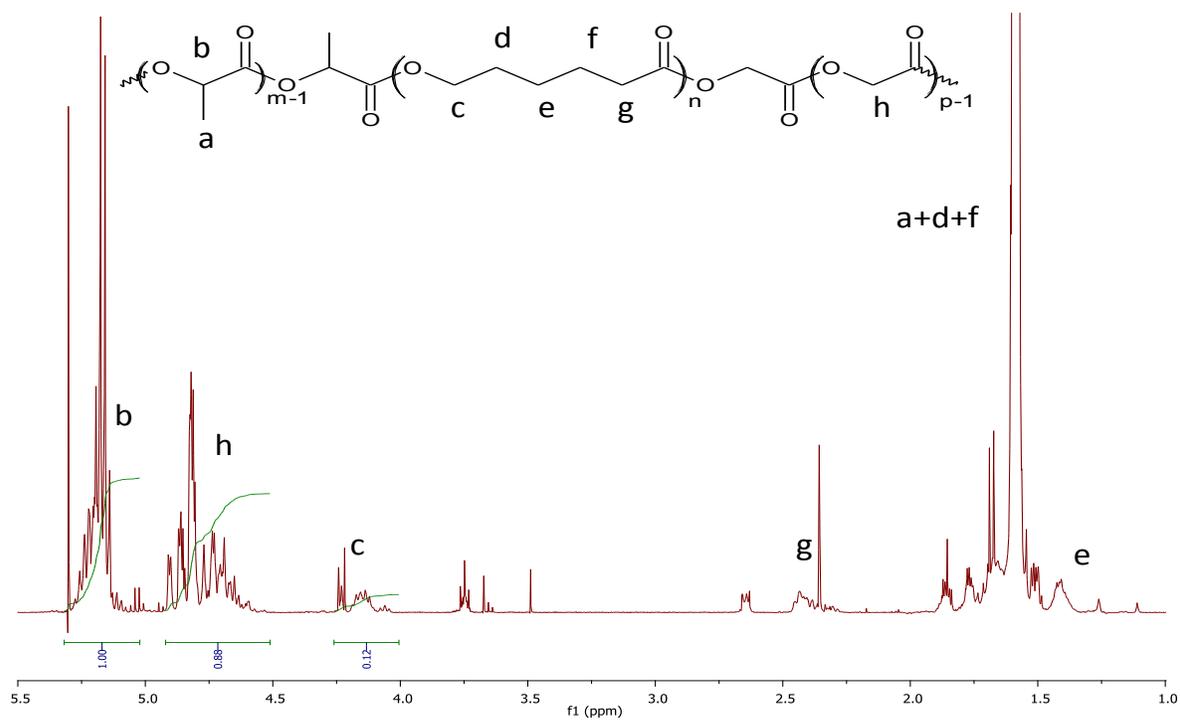


Figura B13. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC8E3.

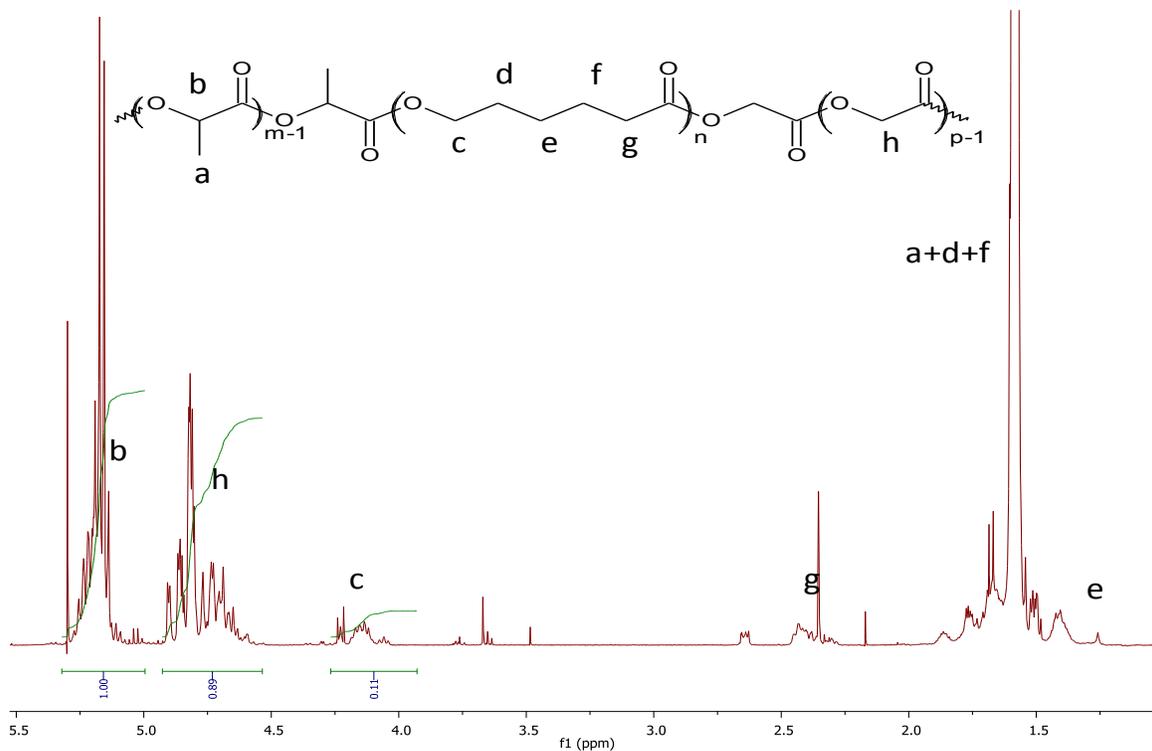


Figura B14. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC8T2.

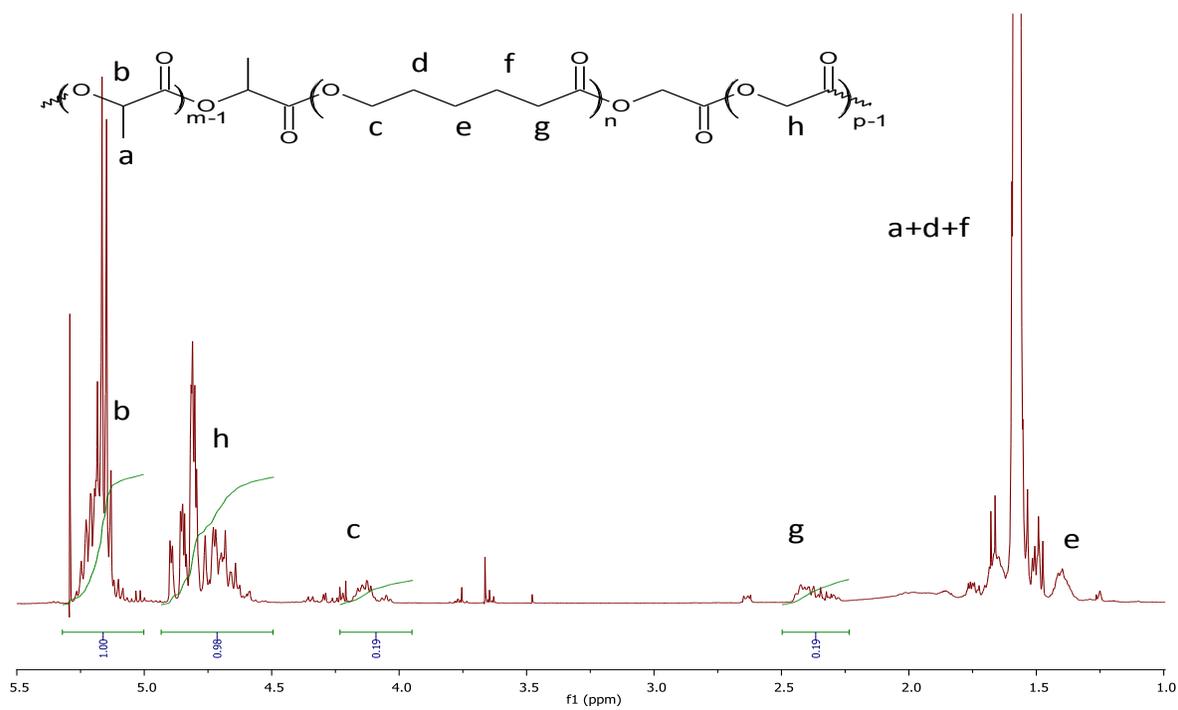


Figura B15. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC8E1.

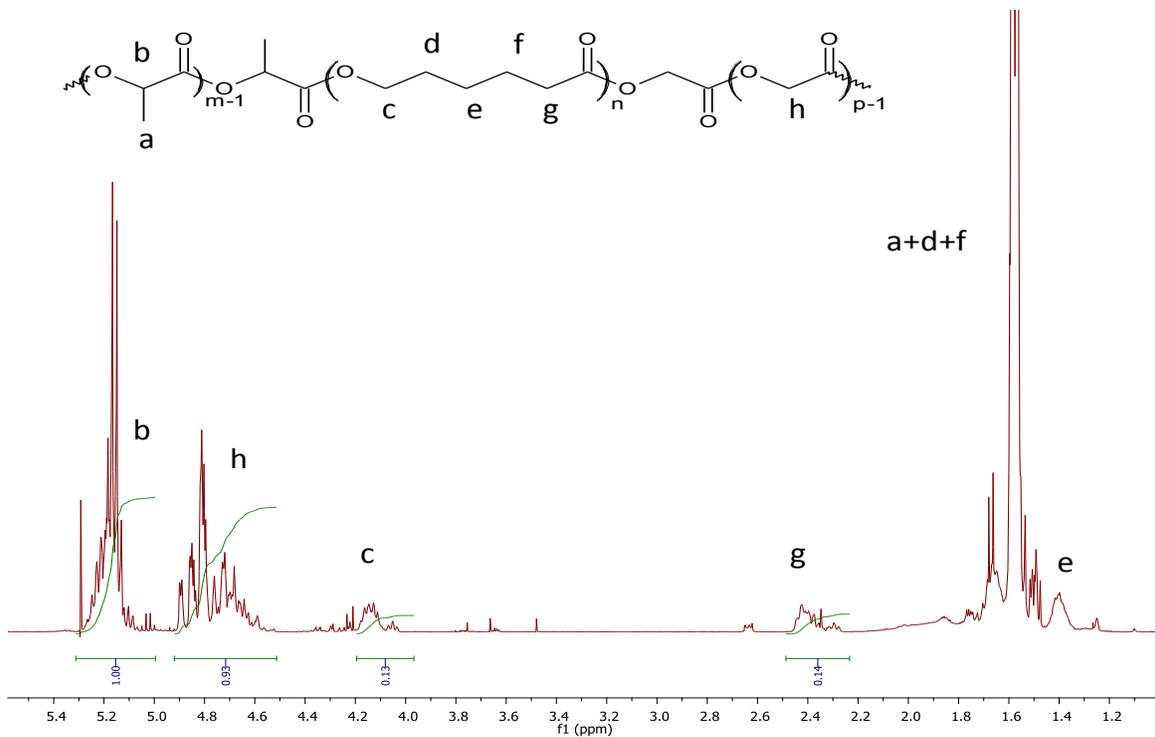


Figura B16. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC3T0.

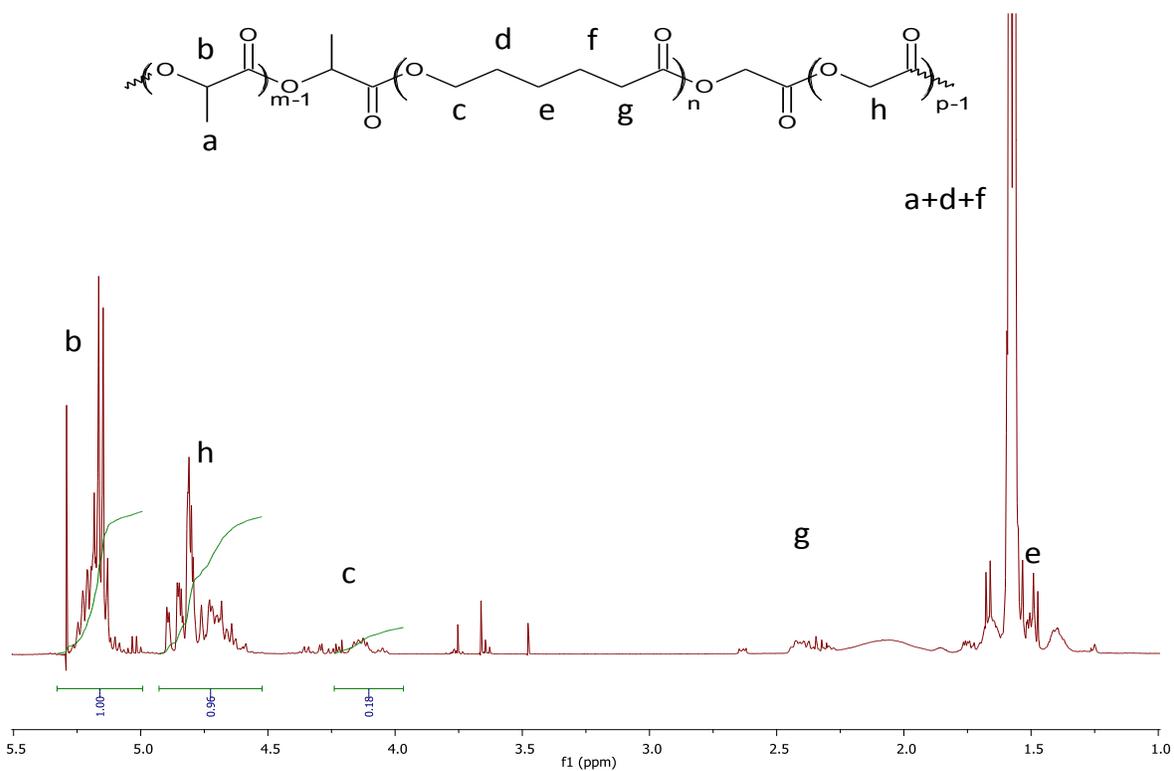


Figura B17. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC8T1.

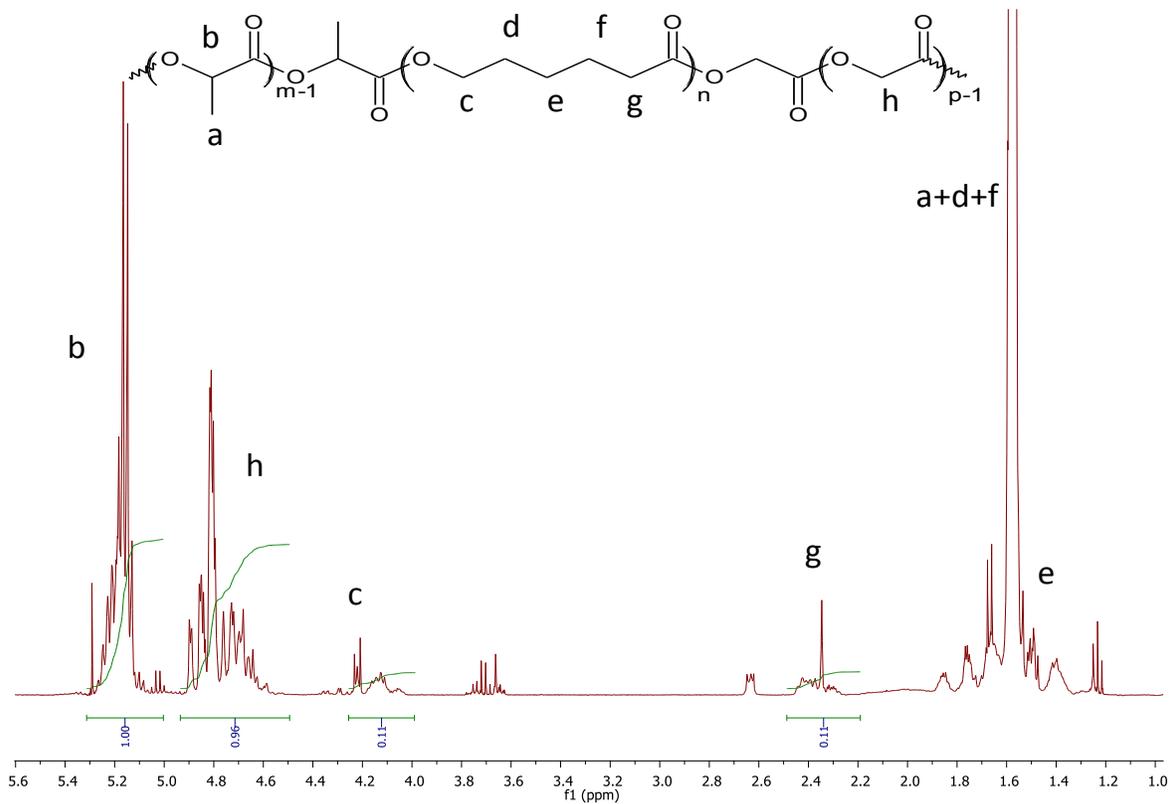


Figura B18. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC9T0.

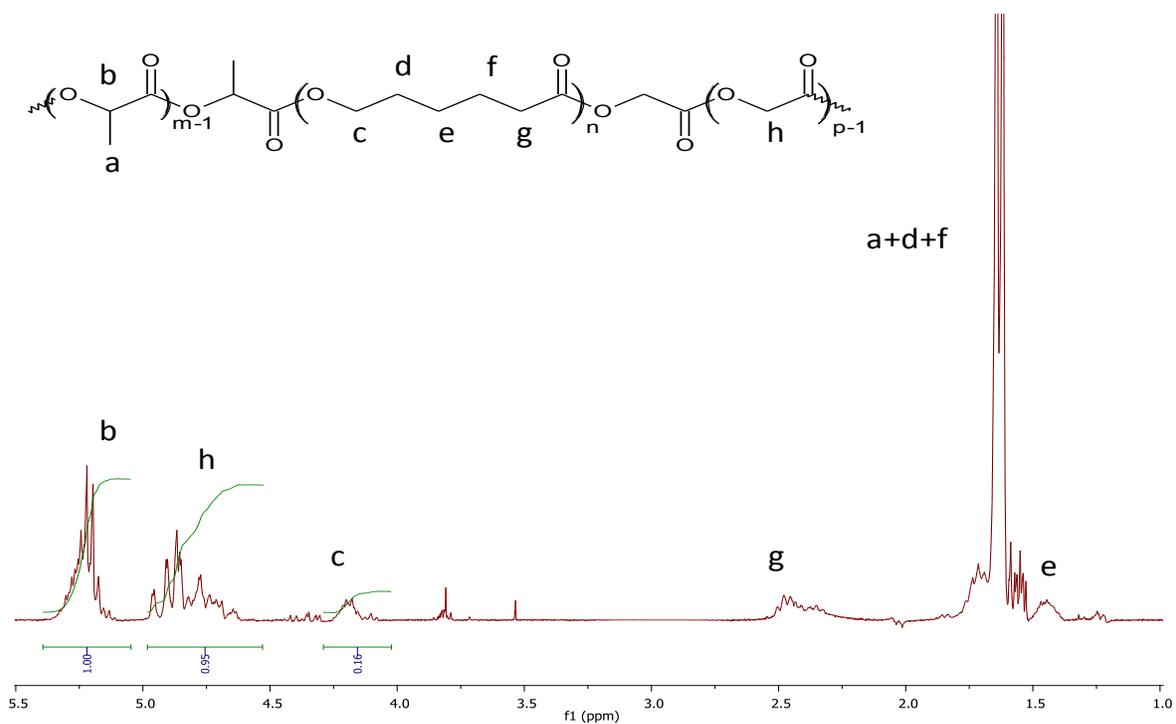


Figura B19. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC8T3.

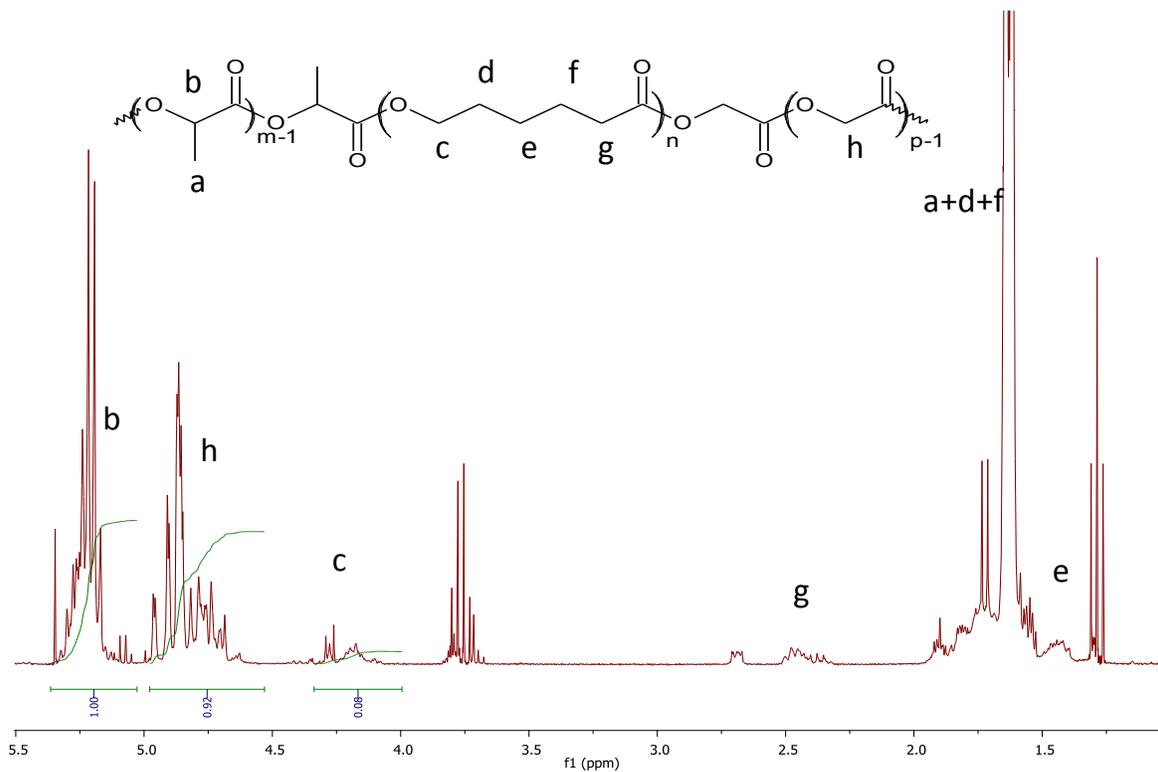


Figura B20. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC2T0.

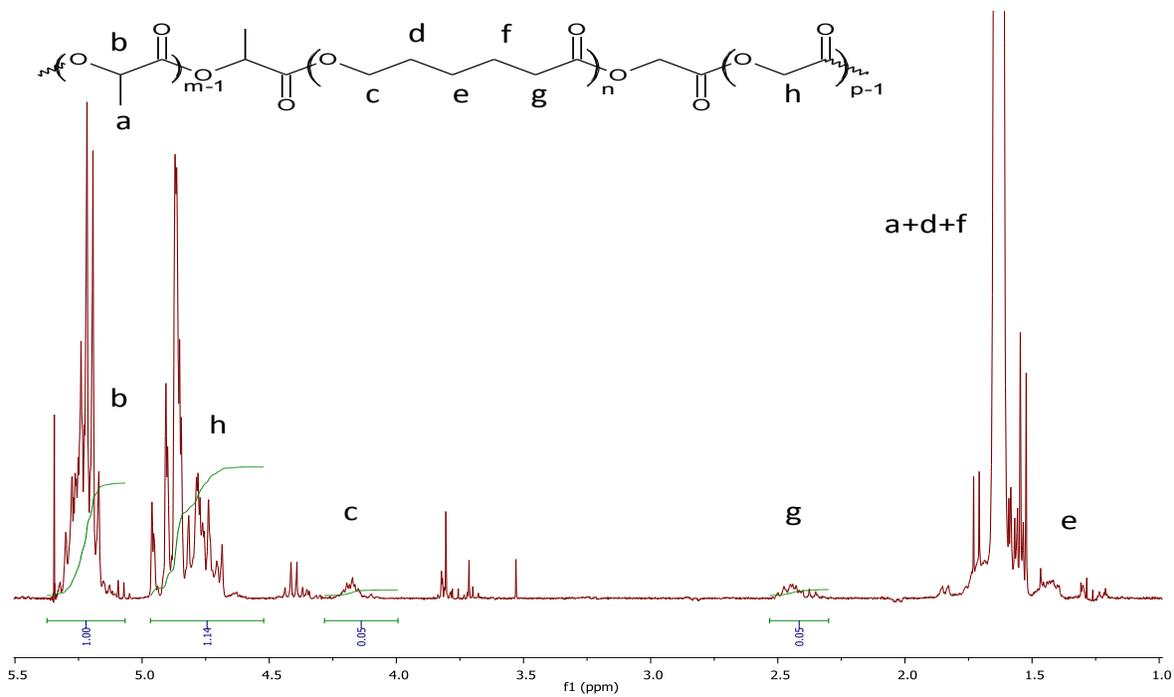


Figura B21. Espectro $^1\text{H NMR}$ del terpolímero PLGC8E0.

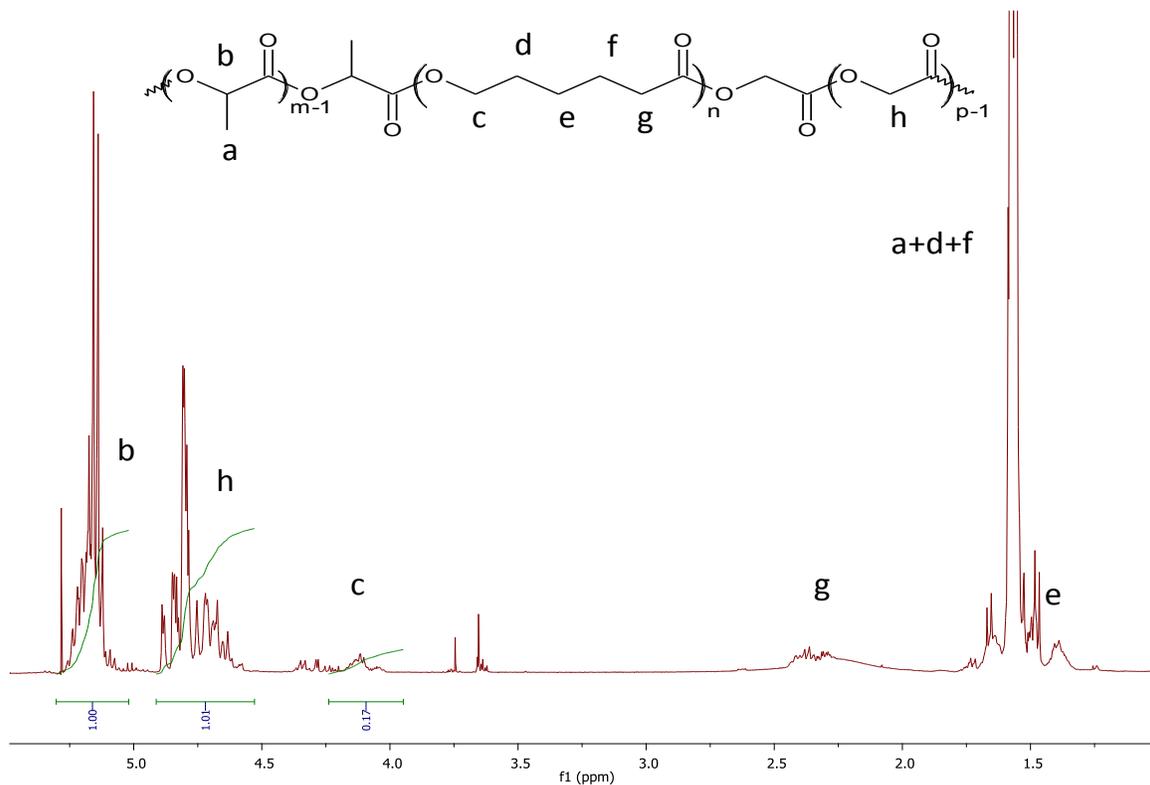


Figura B22. Espectro ^1H NMR del terpolímero PLGC1T0.

C. Cromatografía de Permeación en Gel (Cromatogramas).

En todos los casos fueron obtenidos distribuciones de peso molecular unimodales; los valores de polidispersidades para los terpolímeros estuvieron en el rango $[1.5 < D < 1.8]$ y los de pesos molecular en número $[6000 < M_n < 45000]$.

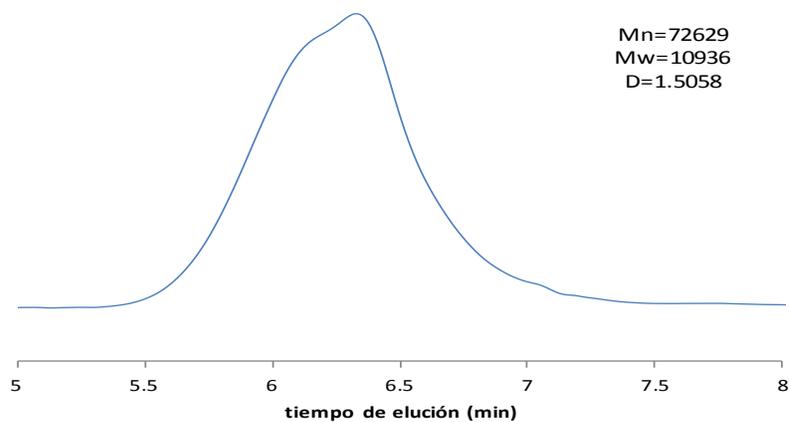


Figura C1. Cromatograma GPC correspondiente al homopolímero PCL8T.

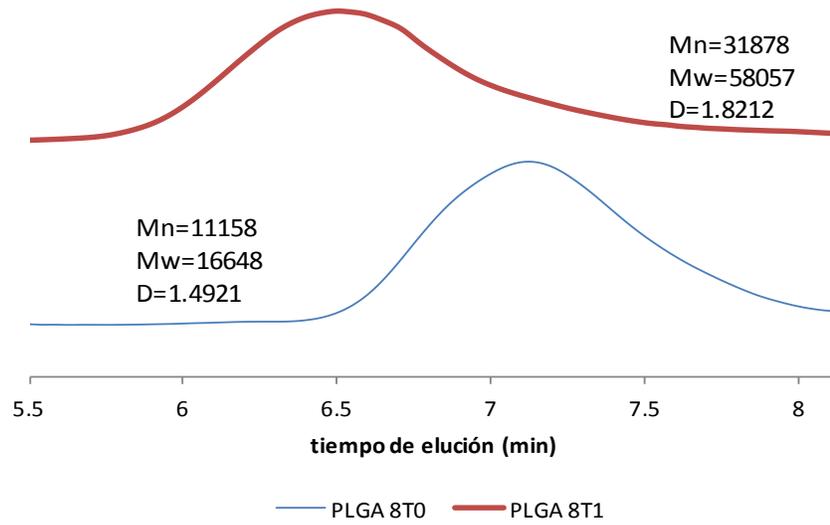


Figura C2. Cromatogramas GPC correspondientes a los copolímeros PLGA.

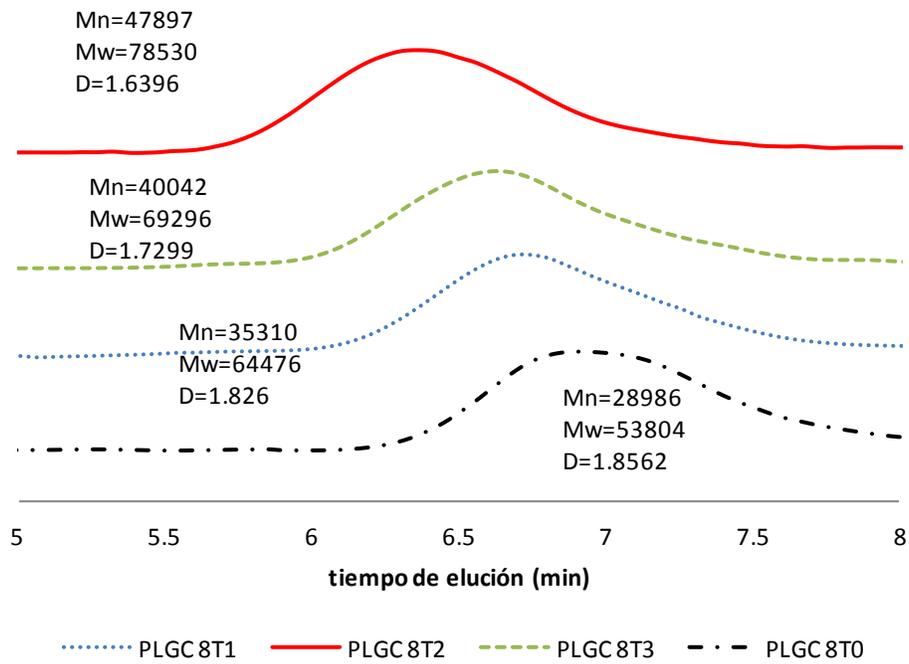


Figura C3. Cromatogramas GPC correspondientes a los terpolímeros.

Efecto del tiempo de reacción.

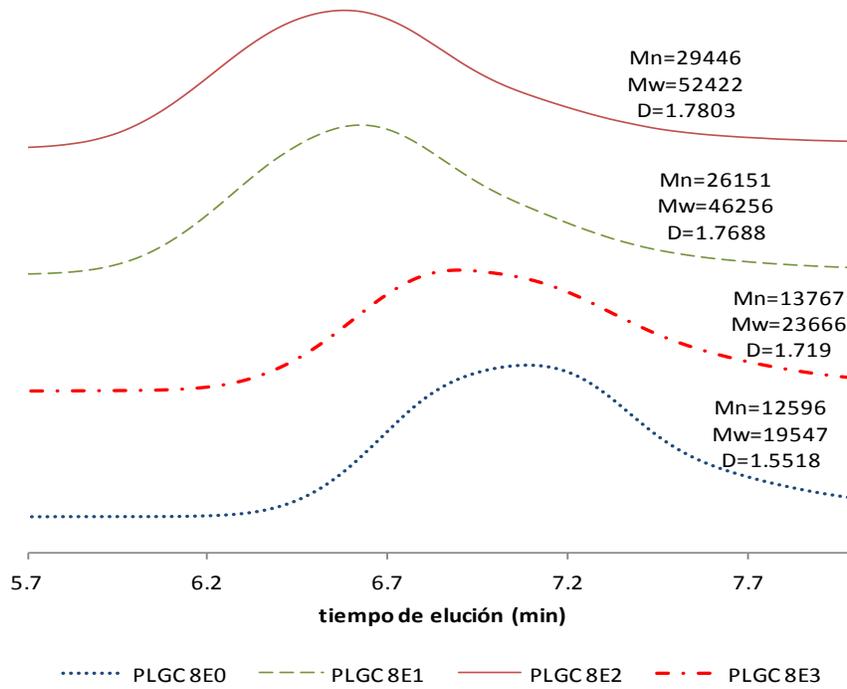


Figura C4. Cromatogramas GPC correspondientes a los terpolímeros.

Efecto del tiempo de reacción.

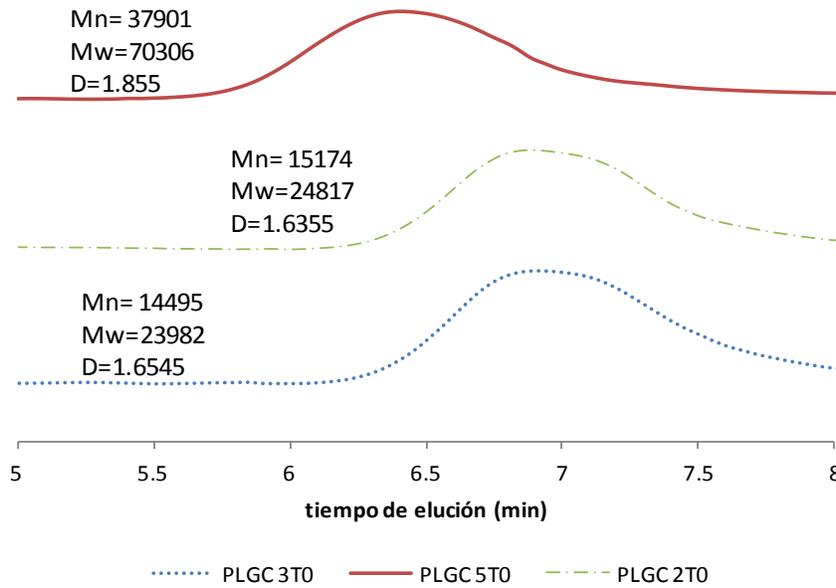


Figura C5. Cromatogramas GPC correspondientes a los terpolímeros.

Efecto de la cantidad de octoato de estaño.

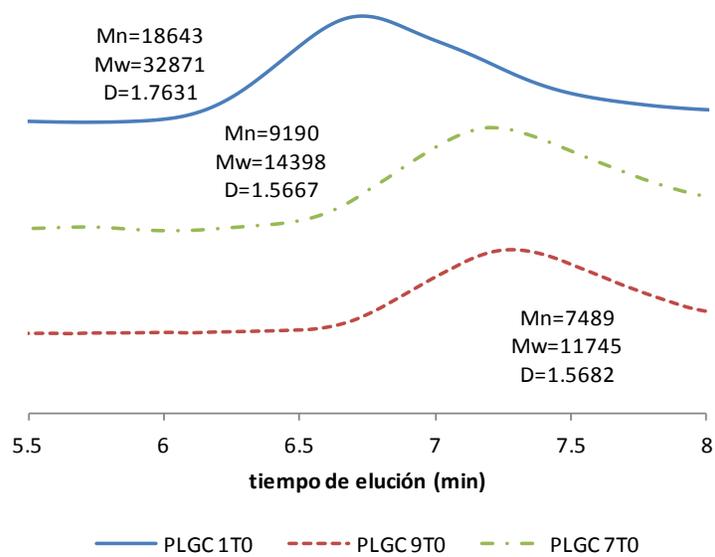


Figura C6. Cromatogramas GPC correspondientes a los terpolímeros.

Efecto de la cantidad de 1-dodecanol.

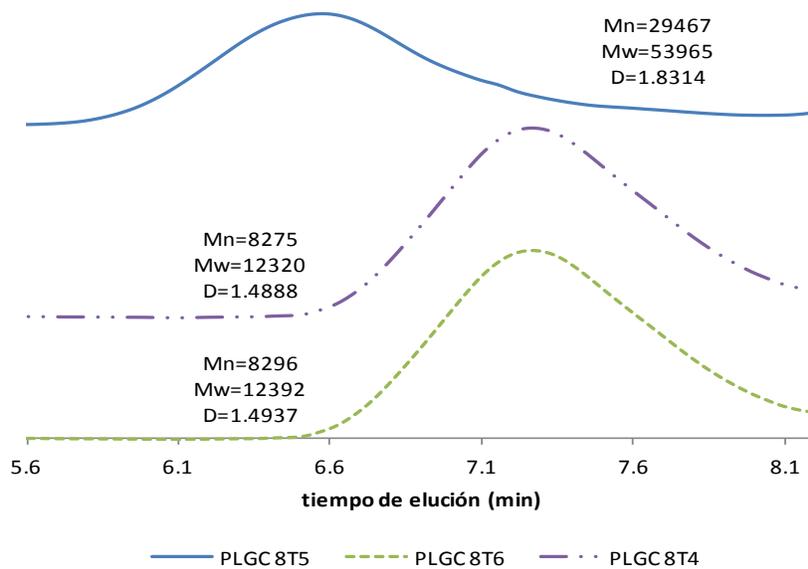


Figura C7. Cromatogramas GPC correspondientes a los terpolímeros.

Efecto de la composición del polímero.