

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE POLÍMEROS PH-TERMO SENSIBLES CON
ÁCIDO ACRÍLICO Y N-VINILCAPROLACTAMA MEDIANTE
RADIACIÓN GAMMA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO**

PRESENTA

OMAR ALEJANDRO REYES VACA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2021



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: BURILLO AMEZCUA SOFIA GUILLERMINA

VOCAL: RUIZ RUIZ VICTOR FABIAN

SECRETARIO: BUCIO CARRILLO EMILIO

1er. SUPLENTE: ZERON ESPINOSA PAULINO GUILLERMO

2° SUPLENTE: GUTIERREZ FLORES SELENA

SITIOS DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE QUÍMICA DE RADIACIONES EN MACROMOLÉCULAS, INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:



DR. EMILIO BUCIO CARRILLO

SUPERVISOR TÉCNICO:



DR. VICTOR HUGO PINO RAMOS

SUSTENTANTE:



OMAR ALEJANDRO REYES VACA

Agradecimientos

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA UNAM) por el financiamiento brindado para la realización de este proyecto de tesis a través del proyecto PAPIIT IN202320.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada como ayudante de investigador por el programa del SNI.

Al Dr. Emilio Bucio Carrillo por aceptarme dentro del equipo de trabajo, además de proporcionarme su conocimiento y apoyo durante mi estancia en el laboratorio.

Al Dr. Víctor Hugo Pino Ramos por su tutoría durante el proceso de investigación y los métodos prácticos para realizar este proyecto.

Al M. en C. Benjamín Leal por su apoyo en la irradiación de muestras para poder realizar en tiempo el procedimiento experimental de la tesis.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), a la Facultad de Química y al Instituto de Ciencias Nucleares por el apoyo para lograr mi formación profesional.

Dedicatorias

A mis padres Rosa María Vaca y Gonzalo Reyes por el esfuerzo, el tiempo, el sacrificio y el amor. Gracias a ustedes logré llegar hasta aquí y convertirme en lo que actualmente soy.

A mi hermana Anhely Reyes porque a pesar de la distancia siempre estuvo a mi lado.

A mi madrina Guadalupe Juárez y su madre Guadalupe Reyes por el cariño y todo el tiempo compartido.

A mis tíos Sara Vaca y Juan Torres por ser mis segundos padres al llegar a CDMX.

A mi tío Francisco Javier Vaca por siempre confiar en mí.

A mi primo Juan Luis Torres por su apoyo durante toda mi experiencia universitaria.

A Diana Sánchez por su amor y motivación en los momentos más difíciles.

A Raúl Manjarrez, Marco Hernández, Angel Simental, Cristian Cruz y Emiliano Saga porque no me hubiera gustado compartir departamento con alguien más.

A mis amigas Esmeralda Villanueva, Arided Amor y Lizbeth Zamorano por su amistad incondicional.

A mis amigos de la Facultad de Química Aleida Zúñiga, Anuar González, Alfredo Jiménez, Daniel Flores, Mario Ledesma, Pablo Guerrero y Sarah Téllez, por todas las experiencias que compartimos juntos.

A mis compañeros del laboratorio de macromoléculas Frida, Daniel, Ema, Lorena, Marlene, Benito, Abigaíl, Edwin y Jessica por el tiempo compartido.

Contenido

1	Introducción	1
1.1	Polímeros	1
1.1.1	Clasificación.....	1
1.1.1.1	Origen	1
1.1.1.2	Composición	2
1.1.1.3	Estructura molecular	3
1.1.1.4	Respuesta térmica.....	4
1.1.2	Transiciones térmicas	4
1.1.2.1	Temperatura de transición vítrea	5
1.1.2.2	Temperatura de fusión	5
1.1.3	Métodos de polimerización.....	6
1.1.3.1	Polimerización por condensación.....	6
1.1.3.2	Polimerización por adición.....	6
1.2	Radiación	8
1.2.1	Radiación ionizante	9
1.2.1.1	Radiación gamma.....	9
1.3	Polímeros estímulo sensibles	11
1.3.1	Polímeros pH-sensibles.....	12
1.3.2	Polímeros termosensibles	14
1.3.3	Hidrogeles.....	16
1.3.3.1	Aplicaciones bio-médicas	17
1.4	Monómeros.....	18
1.4.1	Ácido acrílico	18
1.4.2	N-vinilcaprolactama	19
1.5	Caracterización	20
1.5.1	FT-IR.....	20
1.5.2	Análisis térmico.....	20
1.5.2.1	Análisis Termogravimétrico.....	21
1.5.2.2	Calorimetría Diferencial de Barrido.....	22
1.5.3	Hinchamiento límite	23
2	Objetivos	24
2.1	Objetivo general.....	24

2.2	Objetivos específicos	24
3	Metodología	25
3.1	Reactivos	25
3.2	Disoluciones	26
3.3	Preparación de hidrogeles	27
3.4	Fuente de radiación.....	28
3.5	Caracterización	29
3.5.1	Hinchamiento límite	29
3.5.2	pH crítico	30
3.5.2.1	Preparación de disoluciones buffer.....	30
3.5.3	LCST o UCST.....	31
3.5.4	FT-IR.....	32
3.5.5	TGA.....	33
3.5.6	DSC.....	34
4	Resultados y análisis de resultados	35
4.1	Efecto de la concentración en hidrogeles de PAAc	36
4.2	Efecto de la dosis (kGy) en hidrogeles de PAAc.....	37
4.3	Hinchamiento límite	38
4.3.1	Muestras de PAAc.....	38
4.3.2	Hidrogeles de PAAc-PNVCL.....	40
4.4	pH crítico	41
4.4.1	Muestras de PAAc.....	41
4.4.2	Hidrogeles de PAAc-PNVCL.....	42
4.5	LCST o UCST	43
4.6	Caracterización por FT-IR	44
4.7	Caracterización por TGA	46
4.8	Caracterización por DSC.....	47
5	Conclusiones	49
6	Bibliografía.....	50
7	Anexos.....	53

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Decaimiento radiactivo del isótopo Cobalto-60.....	10
Ilustración 2. Reacción de polímero estímulo sensible.	12
Ilustración 3. Representación del pH crítico. Pino-Ramos (2018).....	13
Ilustración 4. Representación del efecto de la temperatura con respecto al porcentaje de hinchamiento. Pino-Ramos (2018)	15
Ilustración 5. Estructura química del ácido acrílico.	19
Ilustración 6. Estructura química de la NVCL.	19
Ilustración 7. Destilación a presión reducida (Audifred, 2019)	26
Ilustración 8. Esquema de la metodología para la preparación de hidrogeles de AAc.	28
Ilustración 9. Esquema de la metodología para la preparación de hidrogeles de AAc-NVCL.	28
Ilustración 10. Irradiador del ICN, UNAM (izquierda). Lápices de ⁶⁰ Co (derecha). (Audifred, 2019).....	29
Ilustración 11. Ejemplo de hinchamiento límite (Bustamante,2020).....	29
Ilustración 12. Disolución Buffer Na ₃ PO ₄ °12H ₂ O.	31
Ilustración 13. Sistema de calentamiento a temperatura constante.	32
Ilustración 14. Equipo para FT-IR.....	32
Ilustración 15. Equipo para TGA (TGA Q50).	33
Ilustración 16. Equipo para DSC.	34
Ilustración 17. Efecto de la concentración de AAc con respecto a una dosis (30 kGy).	37
Ilustración 18. Hinchamiento límite en muestras de PAAc.....	37
Ilustración 19. Efecto de la dosis con respecto a una concentración de AAc (5 M).	38
Ilustración 20. Determinación de hinchamiento límite a diferentes concentraciones de AAc.	39
Ilustración 21. Hinchamiento límite hidrogeles de PAAc-PNVCL.....	40
Ilustración 22. Determinación del pH crítico a diferentes concentraciones de AAc a dosis de 30 kGy.....	42
Ilustración 23. pH crítico a diferentes concentraciones de NVCL a dosis de 60 kGy.	42
Ilustración 24. a) Hidrogel seco (PAAc-PNVCL), b) Hinchamiento a pH=5 de Hidrogel (PAAc-PNVCL).....	43
Ilustración 25. Respuesta a la temperatura de hidrogeles con PNVCL.....	44
Ilustración 26. FT-IR del Hidrogel (PAAc-PNVCL), muestra de PAAc y muestra de PNVCL.	45
Ilustración 27. Resultados de TGA del hidrogel (PAAc- PNVCL), muestra de PAAc y muestra de PNVCL.	47
Ilustración 28. Resultados del DSC del hidrogel (PAAc-PNVCL), muestra de PAAc y muestra de PNVCL.	48

Índice de tablas

Tabla 1. pH en diferentes tejidos y órganos (Schmaljohann, 2006).....	14
Tabla 2. Características y propiedades de AAc y NVCL.....	25
Tabla 3. Parámetros de las muestras de AAc.....	35
Tabla 4. Parámetros de hidrogeles de PAAc y PNVCL.	36

1 Introducción

1.1 Polímeros

La Real Academia Española (RAE), se refiere a un polímero como un compuesto químico, natural o sintético formado por polimerización y que consiste esencialmente en unidades estructurales repetidas (2020). Estas unidades son llamadas monómeros y están enlazados entre sí mediante un enlace químico fuerte, principalmente por un enlace de tipo covalente. El tipo de enlace y el tipo de monómero son cruciales para conocer las propiedades físicas y químicas que el polímero puede llegar a tener.

Desde hace varios años los polímeros son utilizados en un gran número de aplicaciones dada su habilidad para fabricar materiales “a la medida” para satisfacer necesidades específicas (López-Serrano & Mendizabal, 2015). Generalmente, utilizan el término plástico para referirse a todos los polímeros, cuando en realidad estos solo son una rama de los polímeros que se utilizan en la fabricación de artículos estructurales.

1.1.1 Clasificación

Existen diversas formas en las que puede ser clasificado un polímero, entre éstas se puede destacar su origen, su composición, su estructura molecular

1.1.1.1 Origen

Este tipo de clasificación se divide principalmente en naturales y sintéticos, existen diversos autores que añaden en este tipo de clasificación los polímeros

semisintéticos y los inorgánicos, pero en este trabajo solo utilizaremos los dos primeros.

Naturales: Existen en la naturaleza y el hombre no interviene en su proceso de síntesis, podemos tomar como ejemplo la celulosa o el caucho natural; además, pueden ser encontrados en los seres vivos, como ejemplo tenemos a las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos dentro de las cadenas de ADN.

Sintéticos: Es el grupo más importante de polímeros y son todos aquellos que se sintetizan o forman a partir de monómeros, ya sea dentro de un laboratorio a menor escala o en la industria a una mayor escala; algunos de los ejemplos más comunes son el PEAD (polietileno de alta densidad), PET (tereftalato de polietileno) y PVC (policloruro de vinilo).

1.1.1.2 Composición

Homopolímeros: Son los polímeros que solo están compuestos por una unidad repetitiva o también llamada monómero.



Copolímeros: Son los polímeros que están compuestos por dos o más unidades monoméricas diferentes que reaccionaron y formaron una cadena polimérica, existen diversos tipos de sistemas poliméricos (Saldívar-Guerra & Vivaldo-Lima, 2013):

- Aleatorios: Los monómeros se encuentran situados al azar a lo largo de toda la cadena polimérica.



- Alternantes: Los monómeros tienen un orden definido por todo lo largo de la cadena polimérica.



- Bloques: La cadena polimérica está constituida por bloques de los monómeros utilizados.



1.1.1.3 Estructura molecular

Las diferencias entre cada tipo de polímero dependiendo de su estructura molecular se atribuye principalmente a las diferencias de conformación, el cual es un criterio suficiente para clasificar a los polímeros (Young & Lovell, 2011).

Podemos encontrar los siguientes tres tipos:

- Estructura lineal: Es la conformación más simple que puede tener un polímero, aunque se hace referencia a cadenas rectas, los ángulos de los enlaces son de 109.5° y debido a esta rotación la cadena completa puede presentarse superpuesta o enrollada.
- Estructura ramificada: Este tipo de polímero contiene pequeñas o medianas cadenas de polímero unidas a la estructura principal.
- Estructura entrecruzada: Esta estructura se logra con la unión de una cadena de igual o mayor tamaño que la cadena principal en diferentes puntos de unión de esta. Este tipo de polímero forma cadenas

tridimensionales, propiedad que difiere notablemente con respecto a las demás estructuras.

1.1.1.4 Respuesta térmica

Los polímeros lineales y los polímeros entrecruzados pueden clasificarse a su vez en termoplásticos y termoestables o termofijos, respectivamente (Beltrán & Marcilla, 2012).

Los materiales termoplásticos son polímeros lineales que no tienen ningún tipo de entrecruzamiento, que pueden fundirse y procesarse reversiblemente o decir que simplemente fluyen con el calor, esta propiedad les permite ser reciclables para poder ser moldeados de diferentes formas.

Al contrario, los materiales termoestables o termofijos por su estructura entrecruzada no pueden fundirse y no fluyen con el calor. Existen más clasificaciones que pueden variar las propiedades de los polímeros y no dependen de la estructura de este o la respuesta al calor, también pueden variar por el tipo de proceso de polimerización o hasta los mismos monómeros que se lleguen a utilizar.

1.1.2 Transiciones térmicas

La característica que más diferencia a las sustancias orgánicas de las sustancias poliméricas son sus propiedades en estado sólido. Tres estados límites pueden presentar las macromoléculas, amorfo, semicristalino y cristalino. (Benavente, 1997). Los polímeros amorfos no muestran ningún arreglo estructural a lo largo de toda la cadena, esta cadena puede ser lineal o ramificada, en este caso tiene

una forma irregular lo cual no permite un empaquetamiento de manera ordenada, a su vez provoca que este tipo de polímeros tenga un comportamiento flexible; al contrario, los polímeros cristalinos poseen cadenas tridimensionales, al menos en alguna parte de la cadena, las moléculas se alinean permitiendo el empaquetamiento del polímero y a su vez promueve la dureza del polímero. De las propiedades sólidas que tenga la macromolécula dependerá la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m) del polímero correspondiente.

1.1.2.1 Temperatura de transición vítrea

La temperatura de transición vítrea es la temperatura a la que sucede un cambio a nivel macroscópico de un sólido, en este caso el polímero, parte de un estado parecido al vidrio (rígido) a un estado de alta viscosidad, incrementando la flexibilidad del material (Benavente, 1997). La T_g solo se presenta en polímeros amorfos y también en los semicristalinos, debido a que los segundos también cuentan con regiones amorfas dentro de la cadena, estas regiones al no tener ningún tipo de arreglo tienen una mayor capacidad de variar su volumen.

1.1.2.2 Temperatura de fusión

La temperatura de fusión es la temperatura a la cual el volumen cristalino del polímero está en equilibrio con el estado fundido (López-Serrano & Mendizabal, 2015). Esta temperatura solo se debe emplear para los polímeros cristalinos y semicristalinos, debido al tipo de cadena y al empaquetamiento, son capaces de pasar del estado sólido al líquido a la temperatura adecuada, y este cambio de fase es independiente del peso molecular del polímero.

1.1.3 Métodos de polimerización

1.1.3.1 *Polimerización por condensación*

La polimerización por condensación o policondensación es el proceso para la producción de polímeros a través de la eliminación de subproductos de bajo peso molecular, como el agua, alcoholes o halógenos (Sapuan , y otros, 2017). Generalmente este tipo de polimerización utiliza dos grupos funcionales, donde la funcionalidad está definida como el promedio del número de grupos reactivos por molécula de reacción (Bhat & Kandagor, 2014). Esto quiere decir que la polimerización se detendrá automáticamente cuando ya no existan grupos funcionales dentro de la polimerización que puedan reaccionar entre sí; por lo tanto, el peso molecular del polímero se puede controlar por estequiometría. Algunos ejemplos son las poliamidas, los poliuretanos y los poliésteres.

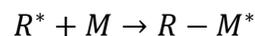
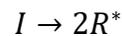
1.1.3.2 *Polimerización por adición*

La técnica de polimerización por adición o poliadición se emplea para sintetizar polímeros a partir de monómeros vinílicos (López-Serrano & Mendizabal, 2015), en otras palabras, a partir de monómeros que contengan dobles o triples enlaces carbono-carbono o un enlace doble carbono-oxígeno. Se necesita un iniciador debido a que reaccionará con el doble o triple enlace del monómero e iniciará el proceso de polimerización en cadena, en el cual se seguirán añadiendo moléculas de monómero hasta que se desee terminar. Existen tres tipos de polimerización por adición: la catiónica, aniónica y por radicales libres.

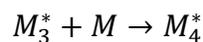
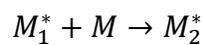
1.1.3.2.1 Polimerización por radicales libres

La polimerización por radicales libres puede realizarse mediante un método físico o químico, el más utilizado en cada uno es mediante la radiación y mediante un iniciador químico como el 2,2-Azobisisobutironitrilo (AIBN), respectivamente; esta es una reacción en cadena, la cual consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación (Cowie & Arrighi, 2007).

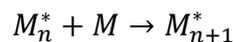
- **Iniciación:** Consta de dos reacciones consecutivas, donde la primera es la disociación homolítica del iniciador, que da como resultado los radicales libres donde cada fragmento cuenta con un electrón no apareado; y la segunda es la adición del radical libre a una molécula de monómero, las dos reacciones se presentan a continuación:



- **Propagación:** La etapa de propagación empieza al instante que se adiciona el radical en la primera molécula del monómero, lo que dará como consecuencia la adición sucesiva de más moléculas de monómero, cada vez que se añada una, transformará al radical en uno más grande, como se ve a continuación:

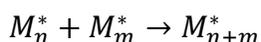


...

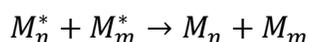


- Terminación: La etapa de terminación se logra cuando se inhibe el radical libre y se dejan de añadir moléculas de monómero a la cadena principal, entre las más comunes son la terminación por combinación y por desproporción.

- Terminación por combinación: El resultado es un polímero del mismo tamaño que la suma de los radicales que reaccionaron:



- Terminación por desproporción: Al contrario que la anterior, el resultado son dos redes poliméricas diferentes, una insaturada y otra saturada, es decir, una cuenta con un enlace doble y la otra no:



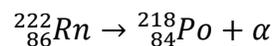
1.2 Radiación

La radiación se define como la energía que se puede transmitir en la forma de ondas electromagnéticas o partículas. La palabra radiación normalmente se asocia principalmente a radioactividad o actividad nuclear, al contrario de lo que todos piensan, la palabra radiación es tan extensa que también comprende desde las ondas que se utilizan para la transmisión de radio, la radiación ultravioleta que recibimos diario del sol y la radiación para estudios médicos como los Rayos-x. Podemos clasificar a la radiación en ionizante y no ionizante; en la no ionizante se tiene menos energía y no es posible la formación de iones, como ejemplo tenemos el espectro visible, el infrarrojo, ondas de radio, etc. Por el contrario, la radiación ionizante tiene la capacidad de cambiar la estructura molecular de la materia con la que interacciona.

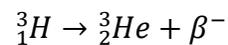
1.2.1 Radiación ionizante

Existen cuatro tipos de radiación ionizante (Regulador Nuclear Canadiense, 2012), existen las partículas que se mueven a gran velocidad como la radiación alfa (α), beta (β) y de neutrones (η); y las ondas electromagnéticas que también pueden ser llamadas fotones, como la radiación gamma y los rayos x.

- Radiación alfa (α): Consiste en partículas alfa que están formadas por dos protones y dos neutrones, las cuales son prácticamente núcleos de helio cargados, He^{2+} . Debido a su gran masa y su carga positiva, le es imposible penetrar cualquier tipo de materia. Un ejemplo de la emisión de radiación alfa es el decaimiento del Radón-222(Rn).



- Radiación beta (β): Son partículas beta cargadas que son expulsadas del núcleo del átomo y son idénticas a los electrones. Normalmente son partículas cargadas negativamente y debido a su menor masa comparada con las partículas alfa, pueden llegar a penetrar ciertos tipos de materia, pero no logran traspasar materiales como el plástico, vidrio o el metal.



1.2.1.1 Radiación gamma

La radiación gamma son ondas electromagnéticas que se generan en el núcleo del átomo y cuentan con mayor energía que la radiación beta y de neutrones, debido a esto pueden viajar distancias muy largas y sólo los materiales que son muy densos como el acero o el concreto, pueden llegar a disminuir o detener su propagación. El isótopo radiactivo sintético más utilizado dentro de la industria y

la medicina es el Cobalto-60 ($^{60}_{27}\text{Co}$); se produce a partir del Cobalto-59 ($^{59}_{27}\text{Co}$), el cual es un metal que se puede encontrar en la corteza terrestre. Este metal es bombardeado con neutrones dentro de un reactor, donde el elemento las absorbe y se convierte en $^{60}_{27}\text{Co}$. Este isótopo del Cobalto emite una partícula beta negativa e inmediatamente emite dos fotones de energía de 1.17 y 1.33 MeV consecutivamente para llegar a un isótopo estable de Níquel ($^{60}_{28}\text{Ni}$).

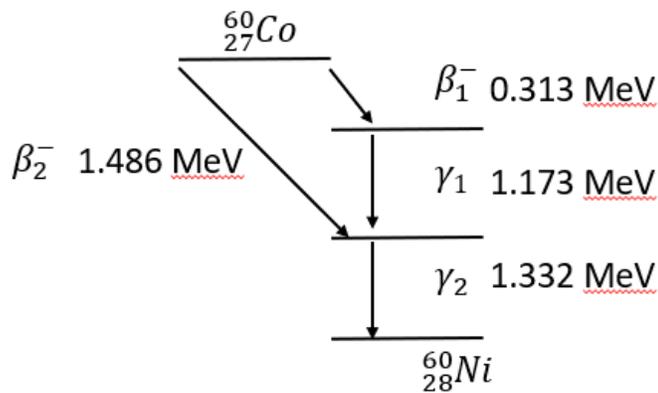


Ilustración 1. Decaimiento radiactivo del isótopo Cobalto-60.

Los fotones de alta energía que se emiten en este decaimiento son los responsables de la activación de los monómeros con dobles enlaces, los cuales generan centros activos, para iniciar reacciones de polimerización, por ejemplo, la de radicales libres; además, la radiación gamma es utilizada para la esterilización, principalmente de material médico.

1.2.1.1.1 Interacción de la radiación gamma con la materia

La interacción que tienen los fotones o radiación gamma con la materia puede dar lugar a distintos procesos. La importancia y eficiencia de cada proceso es dependiente de la energía de los fotones, de la densidad y número atómico del

medio que absorberá la energía (El-Shaer, 2015). Existen cuatro tipos de interacción con la materia:

- **Dispersión de Rayleigh:** Efecto en fotones con muy baja cantidad de energía, donde el fotón interactúa con un átomo y se desvía sin ninguna transferencia de energía.
- **Efecto Compton:** Este tipo de interacción predomina en fotones con una energía entre 0.3 y 3 MeV. El fotón interactúa con un electrón el cual retiene cierta cantidad de energía del fotón para después seguir su movimiento en una dirección contraria.
- **Creación de pares:** Los fotones con una energía mayor a 1.024 MeV bajo la influencia de un campo electromagnético de un núcleo atómico pueden ser convertidos en un electrón y positrón. La energía cinética del electrón y positrón será la resta de la energía del fotón y 1.02 MeV, que es la energía necesaria para la formación del par.

1.3 Polímeros estímulo sensibles

Los polímeros estímulo sensibles son un tipo de polímeros que pueden someterse a transiciones de fase o cambios morfológicos en presencia de estímulos físicos o químicos en respuesta a pequeños cambios en el ambiente que los rodea. Estos polímeros pueden responder a numerosos factores tales como la temperatura, el pH, disolventes, fuerza iónica, luz, campos magnéticos y eléctricos, entre otros (Kocak, Tuncer, & Bütün, 2017); las respuestas a los estímulos son variadas como la precipitación, degradación, contracción-expansión, liberación de fármacos, entre otros (Schmaljohann, 2006). Los cambios macroscópicos que ocurren son

reversibles; por lo tanto, el sistema es capaz de regresar a su estado inicial cuando el estímulo es removido (García, 2019). Este fenómeno se puede apreciar en la Ilustración 2.

En el área médica este tipo los polímeros que responden a estímulos como temperatura y pH dentro de las condiciones biológicas del cuerpo humano están siendo ampliamente estudiados; existen gran variedad de estímulos que pueden estudiarse, pero solo se revisarán detenidamente los polímeros que responden a temperatura y pH.

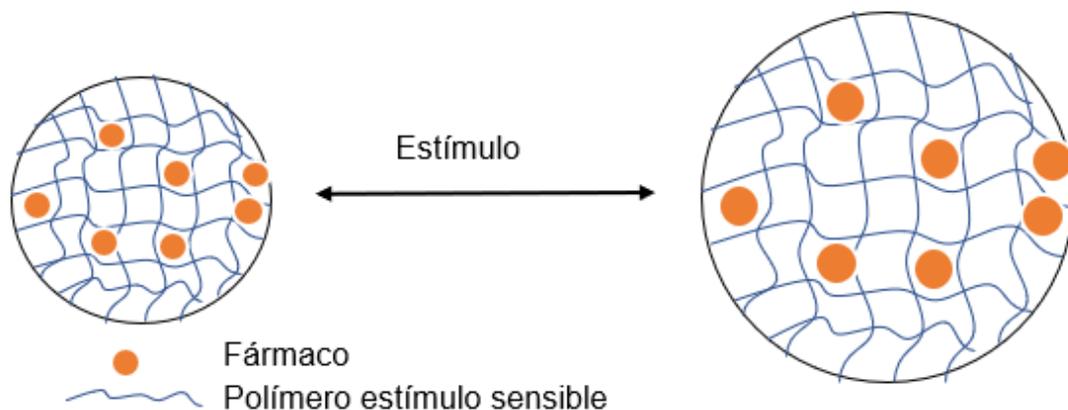


Ilustración 2. Reacción de polímero estímulo sensible.

1.3.1 Polímeros pH-sensibles

Los polímeros pH-sensibles pueden ser definidos como polielectrolitos porque dentro de su estructura molecular contienen grupos ácidos o básicos débiles, que pueden aceptar o liberar protones en respuesta al cambio del pH en el ambiente que se encuentren (Kocak, Tuncer, & Bütün, 2017); en otras palabras, son polímeros con grupos ácidos o básicos ionizables donde su grado de ionización depende del cambio en el pH. Polímeros que contengan grupos carboxilo, fosfato,

sales de amonio, aminas terciarias, entre otros, son usualmente utilizados dentro de los polímeros pH-sensibles debido a que la transición de fase de los polímeros con esos grupos da como resultado un cambio estructural del polímero con aplicaciones en la liberación de fármacos.

Varios autores clasifican a los polímeros pH-sensibles en dos grupos principalmente, los polímeros con grupos ácidos y los polímeros con grupos básicos. Tanto uno como el otro aceptan protones en ambientes con un pH menor a siete y se desprotonan a un pH mayor a siete. Además, la diferencia es que adquirirán naturaleza de polielectrolito a un pH ácido o básico dependiendo del valor de pKa (Kocak, Tuncer, & Bütün, 2017); es decir, los grupos ácidos adquirirán esa propiedad a un pH menor a siete y los grupos básicos a un pH mayor a siete como se observa en la Ilustración 3. Estos cambios tienen como resultado la precipitación, solubilización, hinchamiento, deshinchamiento, características hidrofóbicas o hidrofílicas en el polímero.

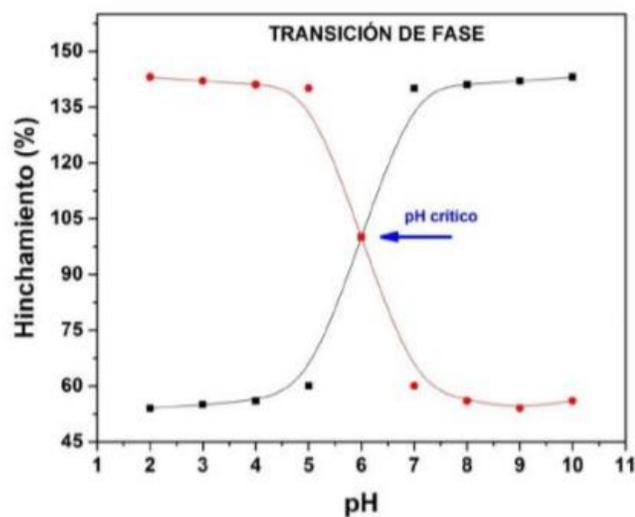


Ilustración 3. Representación del pH crítico. Pino-Ramos (2018)

Los polímeros pH-sensibles son aplicables en el área médica debido a los cambios en el pH que existen dentro del cuerpo humano y se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. pH en diferentes tejidos y órganos (Schmaljohann, 2006).

Tejido/Órgano	pH
Sangre	7.35-7.45
Estómago	1.00-3.00
Duodeno	4.80-8.20
Colon	7.00-7.50
Endosoma	5.00-6.50
Lisosoma	4.50-5.00
Golgi	6.40
Tumor	7.20-6.50

1.3.2 Polímeros termosensibles

Los polímeros termosensibles son polímeros “inteligentes” que tienen la capacidad de obtener una respuesta en su estructura debido al cambio en la temperatura del medio en que se encuentren. Los polímeros que responden a un cambio en la temperatura exhiben una transición de fase volumétrica a cierta temperatura, la cual causa un cambio en el estado de solvatación (Gandhi, Paul, Sen, & Sen, 2014). Este cambio se debe a las interacciones intra e intermoleculares que tienen los átomos de hidrógeno que se encuentran dentro del polímero con las moléculas de agua, que puede observarse como el hinchamiento o la disolución del polímero en un medio acuoso.

De acuerdo con Schmaljohann (2006), existen dos tipos de respuesta a la temperatura que pueden tener los polímeros, los cuales se vuelven insolubles con el calentamiento y a este comportamiento se le conoce como LCST (*Lower Critical Solution Temperature*); y los sistemas que se vuelven solubles con el calentamiento, a dicho fenómeno se le conoce como UCST (*Upper Critical Solution Temperature*). Esto se refiere a que los polímeros con LCST pasan de un estado hidrofílico a un estado hidrofóbico; mientras que los polímeros con UCST pasan de un estado hidrofóbico a uno hidrofílico.

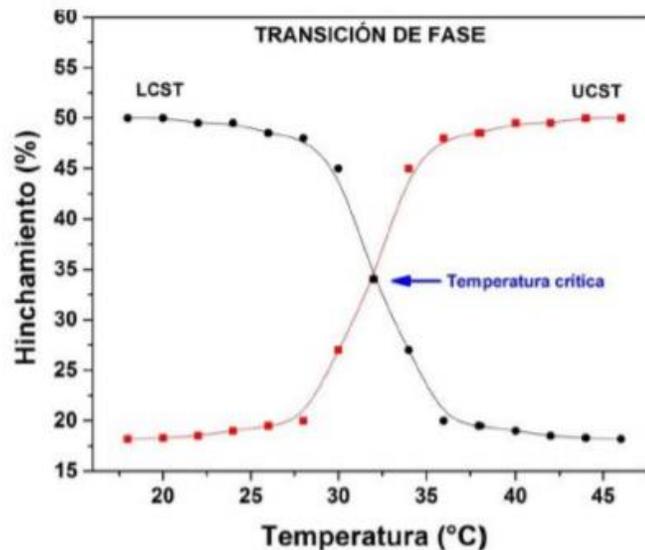


Ilustración 4. Representación del efecto de la temperatura con respecto al porcentaje de hinchamiento. Pino-Ramos (2018)

Normalmente se busca que los polímeros termosensibles a utilizar dentro del área médica tengan un cambio en su estructura física al pasar de la temperatura de 36°C a una temperatura alrededor de los 38°C, que es la temperatura en la que un paciente empieza a tener fiebre. Se utilizan principalmente monómeros como la N-vinilcaprolactama (NVCL), N-isopropil acrilamida (NIPAAm) y N,N-dietil

acrilamida (PDEAM), los cuales después de haber polimerizado tienen una temperatura de transición cercana a la del cuerpo humano.

1.3.3 Hidrogeles

Los hidrogeles son materiales poliméricos tridimensionales, estructura adquirida debido a las cadenas entrecruzadas de la molécula, que tienen la capacidad de retener grandes cantidades de agua. La capacidad de los hidrogeles para absorber agua surge por los grupos hidrofílicos que se encuentran presentes en la estructura polimérica, mientras que su resistencia a diluirse se debe al entrecruzamiento entre las redes del polímero (Ahmed, 2015). Este entrecruzamiento para los fines de este trabajo se logra por medio de una polimerización de radicales libres a partir de la radiación gamma.

Los hidrogeles se dividen en dos grandes grupos de acuerdo con Ahmed, en artificiales y naturales. Los naturales se dividen en polisacáridos y proteínas; mientras que los artificiales o de origen petroquímico, se producen a partir de monómeros con capacidades absorbentes como el ácido acrílico y acrilamida. Los hidrogeles se caracterizan principalmente por su morfología, propiedades absorbentes y elasticidad; la capacidad de hinchamiento determina la liberación que tendrá el fármaco (previamente absorbido), mientras que la elasticidad afecta la fuerza mecánica y determina el tiempo de retención del fármaco en la red polimérica (Amin, Rajabnezhad, & Kohli, 2009). Las características que tengan los hidrogeles dependerán directamente de las propiedades de los monómeros a utilizar y los grupos funcionales que este contenga, así como el método de polimerización y agente entrecruzante.

Estos materiales son adecuados para una gran variedad de aplicaciones biomédicas por la gran cantidad de agua que pueden almacenar y el control sobre la cinética de absorción (Chatterjee, Chi-leung Hui, & Chi-wai, 2018). Además de ser utilizados para la liberación de fármacos, los hidrogeles también se aplican en el desarrollo de lentes de contacto, curación ósea e ingeniería de tejidos.

1.3.3.1 Aplicaciones bio-médicas

Diferentes partes del cuerpo pueden interactuar y aceptar de manera positiva los hidrogeles. Los autores Chai, Jiao y Yu (2017), clasifican las aplicaciones biomédicas de los hidrogeles en tres grandes ramas:

- Cultivo celular: Los hidrogeles con gran contenido de agua y propiedades mecánicas similares a los tejidos han demostrado capacidad de unirse con células para el diseño de tejidos *in vitro*, así como *in vivo*. El requisito es un ambiente artificial que permita que las células puedan interactuar en tres dimensiones. Se han realizado experimentos utilizando hidrogeles de metil acrilamida (MA) para estudiar el cáncer de ovario (Kaemmerer, y otros, 2014).
- “Self-healing”: La necesidad de que los hidrogeles soporten una mayor cantidad de esfuerzo es cada vez más grande, lo cual ha abierto una rama para el estudio de que puedan auto curarse, esto con el fin de no limitar su uso y puedan reutilizarse. Este fenómeno ocurre en la presencia de enlaces de sacrificio, los cuales pueden romperse y reformarse dinámicamente (Deng, y otros, 2012).

- Liberación de fármacos: La estructura porosa de los hidrogeles resulta una matriz idónea para la carga y protección del fármaco al mismo tiempo (Chai, Jiao, & Yu, 2017). La porosidad puede ser variada por medio de la cantidad de monómero, método de polimerización, temperatura y tiempo de reacción, esto afectará directamente la velocidad de liberación del fármaco.

La biocompatibilidad y biodegradabilidad se obtiene a partir del diseño químico y físico de la estructura de los hidrogeles y así como de la composición de los homo- o copolímeros (Chai, Jiao, & Yu, 2017).

1.4 Monómeros

1.4.1 Ácido acrílico

El ácido acrílico (AAc) es un ácido carboxílico insaturado, es decir, posee un doble enlace dentro de su estructura, más simple; es un líquido incoloro, corrosivo, inflamable e irritante, propiedades muy contrarias a las que presenta el homopolímero, el poli(ácido acrílico) (PAAc), el cuales biocompatible y es un candidato muy fuerte para aplicaciones biomédicas. Las propiedades específicas de los polímeros de AAc son principalmente causadas por la reactividad del grupo carboxilo (Spychaj, 1989), el PAAc tiene aplicaciones como agente dispersante y agentes super absorbente (A. Zahran, A. Abd El-Mawgood, & Wasuni, 2016) como los hidrogeles. El grupo vinílico del monómero permite la polimerización del AAc a partir de radicales libres generados por la radiación gamma, como se puede observar en la Ilustración 5.

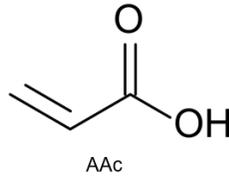


Ilustración 5. Estructura química del ácido acrílico.

1.4.2 N-vinilcaprolactama

La N-vinilcaprolactama se caracteriza por ser un monómero anfifílico, es decir que cuenta con una parte hidrofílica, el grupo carbonilo y la amida, y otra hidrofóbica, el grupo vinílico enlazado a la amida, dentro de la misma molécula. La polimerización ocurre en el grupo vinílico a partir de radicales libres, por lo que obtendremos un polímero con una estructura principal de tipo vinílica, al igual que el PAAc. La poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL) es un polímero no iónico, soluble en agua, no adhesivo, no tóxico, termosensible y biocompatible, que pertenece al grupo de las poli(N-vinilamidas) (Kozanoglu, Özdemir, & Usanmaz, 2011). La “LCST” de la PNVCL se encuentra dentro las temperaturas del rango fisiológico (32-34 °C), tiene una “LCST” que le permite ser aplicable en bioquímica y medicina, principalmente para la liberación controlada de fármacos en el cuerpo humano. De acuerdo con Kirsh (1998), la hidrólisis de la PNVCL produce compuestos inocuos para el ser humano; por lo que se le considera un material biocompatible.

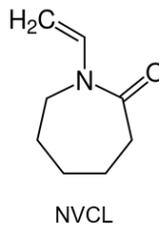


Ilustración 6. Estructura química de la NVCL.

1.5 Caracterización

La caracterización de los polímeros se utiliza principalmente para asociar el tipo de estructura química con su funcionamiento y con las propiedades físicas y químicas de este. Los grupos y enlaces químicos, el comportamiento térmico, absorción de agua y la hidrofiliidad, son algunas de las propiedades que se analizarán durante este trabajo.

1.5.1 FT-IR

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier es una de las técnicas más rápidas y versátiles para la identificación de polímeros. La energía infrarroja produce vibraciones moleculares las cuales son distintivas de cada tipo de enlace químico que está presente en el polímero. Los átomos de una molécula orgánica vibran debido a la energía térmica, cada molécula tiene un punto de vibración resonante, por lo tanto la radiación electromagnética que incide en un material es absorbida únicamente en frecuencias correspondientes a las vibraciones moleculares (López-Serrano & Mendizabal, 2015), es decir, cuando la frecuencia del haz incidente es la misma que la vibración del enlace, se produce la absorción, la cual será proporcional a la fuerza del enlace.

El resultado del estudio es una gráfica del espectro infrarrojo donde se muestra la cantidad de energía absorbida dependiendo de la frecuencia, de esta forma es posible conocer los grupos funcionales que contiene el material.

1.5.2 Análisis térmico

El análisis térmico se realiza a partir de diferentes técnicas que miden alguna propiedad física del material a evaluar en función de la temperatura o el tiempo

mientras es sometido a un programa de temperatura controlado. Las técnicas más utilizadas son el Análisis Termogravimétrico (TGA) y la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

1.5.2.1 Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico es una técnica en la cual la masa de una sustancia es monitoreada en función de la temperatura o el tiempo, mientras que la muestra está sujeta a un programa de temperatura controlado dentro de una atmósfera controlada (PerkinElmer Inc., 2015). El instrumento consta de una bandeja de platino para colocar la muestra, la cual está sostenida en una balanza de precisión, esta balanza mide la masa de la muestra durante todo el tiempo que dure el experimento mientras se encuentra variando la temperatura. De acuerdo con Ávila (2017), existen tres tipos de análisis que se pueden hacer:

- Termogravimetría isotérmica: La masa de la muestra varía en función del tiempo a una temperatura constante, como resultado obtenemos curvas a diferentes temperaturas.
- Termogravimetría cuasi-isotérmica: La muestra es calentada hasta una masa constante en cada serie diferente donde se cambie la temperatura.
- Termogravimetría dinámica: La pérdida de masa varía en función al cambio de temperatura, el cambio de temperatura se encuentra a velocidad constante.

Este tipo de análisis permite determinar la composición de los materiales y predecir su estabilidad térmica hasta 1500 °C (Universidad Autónoma de Madrid, 2019). Además, podemos conocer la pérdida de masa debido al perfil de

descomposición, ya sea por la pérdida de aditivos volátiles, combustión, oxidación o deshidratación.

1.5.2.2 Calorimetría Diferencial de Barrido

La calorimetría diferencial de barrido es un método donde se mide el flujo de calor compensante, manteniendo un equilibrio térmico entre la muestra y una referencia, permitiendo determinar transiciones endotérmicas y exotérmicas en función de la temperatura (Ávila, 2017). La medición se hace determinando el flujo de calor de la muestra con un termopar externo, la medición se compara con la de un material de referencia que tiene un calor específico conocido (López-Serrano & Mendizabal, 2015), el cual consiste en una charola sin muestra, donde ambas están sometidas a la mismo flujo de calentamiento; las diferencias de temperatura entre la charola de referencia y la charola con la muestra es debido a alguna transición fisicoquímica que experimenta la muestra y esto provoca el ajuste en el flujo de calor.

Este tipo de análisis se utiliza para determinar la temperatura de transición vítrea, calor específico de la muestra, generalmente calores de transición térmica como la temperatura de fusión, cristalización y hasta calores de reacción para algunos compuestos no volátiles. Para materiales poliméricos este estudio es importante porque da conocimiento del comportamiento que estos experimentan respecto a la temperatura y da una idea de lo que pasa con el material en las condiciones a las que son utilizados.

1.5.3 Hinchamiento límite

El proceso de hinchamiento es la capacidad que tiene una matriz polimérica de absorber agua con respecto al tiempo, la cantidad que pueda absorber dependerá totalmente de los grupos funcionales presentes en el material, los grupos hidrofílicos favorecen la absorción de agua, no así los grupos hidrofóbicos. Cuando la masa de agua absorbida dentro del polímero no cambie y permanezca constante en el tiempo, se le conocerá a este punto como el hinchamiento límite del polímero.

El porcentaje de hinchamiento que se alcancé dependerá de muchos factores, como la estructura molecular, la cristalinidad, el peso molecular, la temperatura y el pH. Con esta técnica de análisis podemos conocer el grado hidrofílico del material (Audifred Aguilar, 2019). El porcentaje de hinchamiento lo conocemos a partir de la siguiente Ecuación:

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \left(\frac{m_f - m_i}{m_i} \right) * 100$$

2 Objetivos

2.1 Objetivo general

- Desarrollar un sistema polimérico (hidrogel) a partir de disoluciones de AAc y NVCL utilizando radiación gamma, con el fin de conocer las condiciones a las cuales brinda un mejor desempeño hidrofílico, respuesta a pH y temperatura. Con el fin de utilizarlo en la retención y liberación controlada de fármacos.

2.2 Objetivos específicos

- Elaborar hidrogeles con AAc y NVCL mediante radiación gamma, variando dosis (kGy) y concentración de la disolución del monómero, hasta obtener un hidrogel que satisfaga las necesidades del objetivo particular.
- Caracterizar el sistema polimérico por medio de diferentes técnicas como FT-IR, DSC y TGA.
- Comparar los hidrogeles elaborados a partir de su desempeño mecánico e hidrofílico.

3 Metodología

Primero, se efectuó una búsqueda bibliográfica extensa sobre los polímeros estímulo-sensibles, efecto de la radiación gamma en la polimerización por radicales libres, aplicaciones de los hidrogeles, características principales de los monómeros y técnicas de caracterización para este tipo de polímeros. A partir de la información que se encontró, se definieron varios parámetros para la síntesis de los hidrogeles, como la concentración de los reactivos (M) y la dosis de irradiación (kGy).

3.1 Reactivos

Los monómeros empleados, el AAc y NVCL, fueron purificados utilizando una destilación a presión reducida para eliminar el inhibidor e impurezas. Se colocaron alrededor de 100 mL en un matraz de bola, que después fue colocado dentro de un baño de aceite de silicona de Aldrich para su respectivo calentamiento. Cada monómero purificado fue almacenado bajo refrigeración para evitar la formación de homopolímeros, ambos en frascos ámbar.

Tabla 2. Características y propiedades de AAc y NVCL

Características y propiedades del AAc y NVCL		
Monómeros	AAc	NVCL
Estado físico	Líquido	Líquido
Solubilidad	Soluble	Soluble
Peso Molecular(g/mol)	72.06	139.19
pH (20°C)	2.1	S/I
pKa (25°C)	4.16	S/I
Punto de fusión (°C)	13	35-38



Ilustración 7. Destilación a presión reducida (Audifred, 2019)

3.2 Disoluciones

A partir de los monómeros ya purificados se hicieron disoluciones de AAc y NVCL, acuosa y etanólica, respectivamente. Las disoluciones de AAc se elaboraron desde las concentraciones de 5 M hasta 8 M; mientras que para el NVCL se realizaron desde 1 M hasta 4 M, debido a que para cada hidrogel solo se utilizarían 5 mililitros de disolución, se decidió preparar solo 25 mililitros de cada una para no gastar los monómeros purificados, la cantidad de monómero en volumen se obtuvo por medio de las siguientes ecuaciones:

$$25\text{mL de disolución} \times \left(\frac{5 \text{ mol AAc}}{1000 \text{ mL de disolución}}\right) \times \left(\frac{72.06 \text{ g AAc}}{1 \text{ mol AAc}}\right) \times \left(\frac{1 \text{ mL AAc}}{1.05 \text{ g AAc}}\right) = 2.6 \text{ mL AAc}$$

$$25\text{mL de disolución} \times \left(\frac{1 \text{ mol NVCL}}{1000 \text{ mL de disolución}}\right) \times \left(\frac{139.19 \text{ g NVCL}}{1 \text{ mol NVCL}}\right) \times \left(\frac{1 \text{ mL NVCL}}{1.029 \text{ g NVCL}}\right) = 3.4 \text{ mL NVCL}$$

3.3 Preparación de hidrogeles

1. Se colocaron 5 mililitros de la disolución 5 M de AAc, antes preparada, en una caja Petri con la ayuda de una pipeta volumétrica. Se repitió el proceso de agregar 5 mililitros de cada disolución en diferentes cajas Petri hasta llegar a la disolución de concentración 8 M.
2. Posteriormente, las cajas Petri se colocaron dentro de una estufa durante 20 minutos a una temperatura constante de 65 °C, con el fin de que los experimentos se llevarán a cabo a la misma temperatura inicial. Cabe mencionar, que en este punto todavía no se obtienen los hidrogeles.
3. El siguiente paso fue colocar las muestras, todavía en estado líquido, para que se irradiaran dentro de la cámara del Gammabeam. Las muestras fueron irradiadas a la primera dosis de 30 kGy.
4. Se repitieron los primeros dos puntos hasta llegar a una dosis de 60 kGy.
5. Después, los hidrogeles fueron extraídos y lavados 3 veces con agua desionizada por una hora. Los hidrogeles fueron lavados para quitar el monómero que no reaccionó y el cual se pudiera encontrar en la superficie de este.
6. Finalmente, los hidrogeles se cortaron en círculos pequeños y se colocaron dentro de una liofilizadora. La cual es una máquina que bajo el proceso de liofilización elimina el agua presente al congelar las muestras y disminuir la presión, esto provoca que el agua sublime de las estructuras poliméricas. Este proceso se realiza con el fin de que las estructuras estén libres de agua para su posterior caracterización.

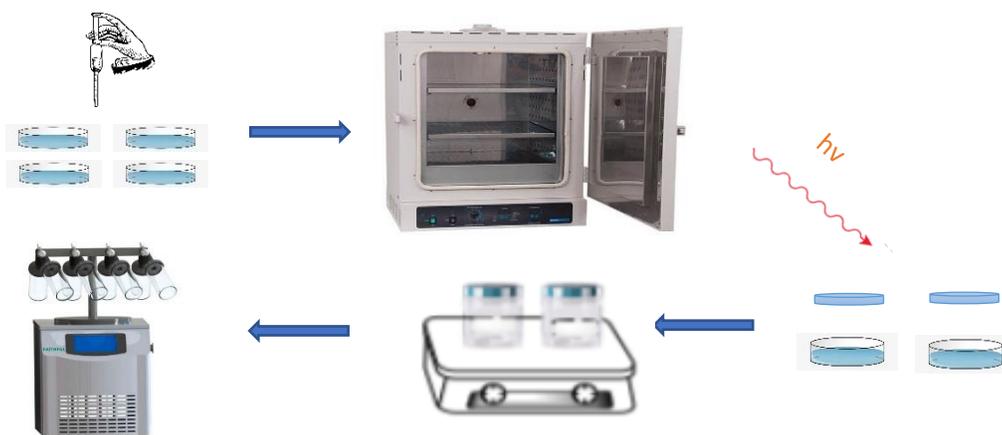


Ilustración 8. Esquema de la metodología para la preparación de hidrogeles de AAC.

Para los hidrogeles que fueron hechos a partir de los monómeros de AAC y NVCL, se utilizaron 3 mL de AAC y 2 mL de NVCL. Se realizó desde el paso 3 hasta el paso 5, enlistados anteriormente. Con la diferencia de que estos fueron secados en una estufa de vacío a 60 °C en lugar de una liofilizadora.

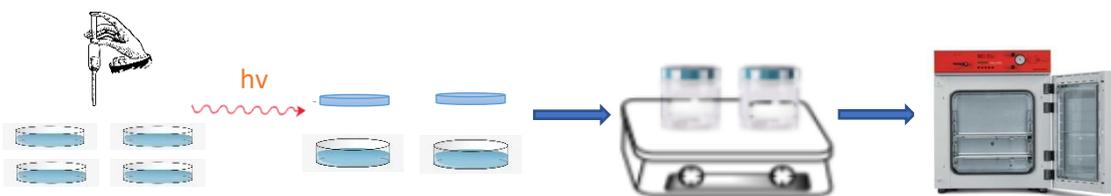


Ilustración 9. Esquema de la metodología para la preparación de hidrogeles de AAC-NVCL.

3.4 Fuente de radiación

Las disoluciones fueron irradiadas mediante radiación gamma utilizando una fuente de ^{60}Co . Se utilizó el Irradiador Gammabeam 651PT tipo alberca profunda, el cual se encuentra en el Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM.



Ilustración 10. Irradiador del ICN, UNAM (izquierda). Lápices de ^{60}Co (derecha). (Audifred, 2019)

3.5 Caracterización

3.5.1 Hinchamiento límite

Es una técnica que analiza diferencias de peso debido al agua absorbida por el material respecto al tiempo de inmersión. Las muestras, previamente liofilizadas, fueron pesadas para determinar su peso inicial. Después fueron colocadas dentro de un frasco a temperatura ambiente que contenía agua destilada. Se midió la masa del hidrogel a diferentes intervalos de tiempo para determinar la variación de su masa y determinar el tiempo en la que alcanza la máxima capacidad de absorción de agua.



Ilustración 11. Ejemplo de hinchamiento límite (Bustamante,2020)

3.5.2 pH crítico

Técnica en la que, con base al tiempo en el que el hidrogel alcanzaba el hinchamiento límite, se dejaría de igual forma en las disoluciones buffer. Se utilizaron disoluciones amortiguadoras o tampón previamente preparadas. El hidrogel seco, se pesó y se colocó en una disolución amortiguadora de pH=2. Después pasado el tiempo de hinchamiento límite, se removió el exceso de disolución y se procedió a pesar la muestra. Con el peso final, se puede conocer la cantidad de agua que absorbió la muestra. Se repite el procedimiento con disoluciones amortiguadoras de pH=3,4,5, ..., hasta llegar a pH=12.

Posteriormente, a partir de los datos experimentales, se obtuvo la ecuación de una curva de tendencia polinómica con el software de Excel. La segunda derivada de la ecuación polinómica igualada a 0 será el pH crítico de los hidrogeles.

3.5.2.1 Preparación de disoluciones buffer

Las disoluciones buffer o amortiguadoras son capaces de mantener un valor de pH constante en un intervalo relativamente amplio de adición de ácidos o bases.

Se prepararon dos disoluciones acuosas:

1. La primera disolución se preparó a partir de la mezcla de ácido bórico (H_3BO_3) 0.2 M y ácido cítrico ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) 0.05 M obteniendo así la disolución ácida, obteniendo un pH de 2.1.
2. La disolución básica se realizó utilizando solamente orto fosfato trisódico dodecahidratado ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), la concentración fue de 0.1 M, obteniendo un pH de 12.5.

Una vez preparadas, las dos disoluciones se mezclaron en diversas proporciones volumétricas dependiendo el pH requerido. En el Anexo 1 se indican las cantidades utilizadas de H_3BO_3 , $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ y $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ para la preparación de las disoluciones. Además, también se hallan los volúmenes utilizados (mL) de las disoluciones madre para obtener las disoluciones buffer en el rango de pH 2 a pH 12.



Ilustración 12. Disolución Buffer $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

3.5.3 LCST o UCST

Para el estudio de la transición de fase del hidrogel con respecto a la temperatura, se consideraron sólo las muestras que contenían el monómero NVCL, debido a que son los hidrogeles que presentarían cierta respuesta a la temperatura, los polímeros solamente constituidos por PAAc no tienen esa propiedad. Los hidrogeles se colocaron dentro de frascos con agua destilada, posteriormente los frascos fueron colocados en un sistema de calentamiento controlado. La temperatura dentro del sistema de calentamiento se aumentó gradualmente $2\text{ }^\circ\text{C}$, desde $24\text{ }^\circ\text{C}$ hasta $30\text{ }^\circ\text{C}$. Además, al igual que en el pH crítico, las muestras se dejaron durante 24 horas para que alcanzaran su hinchamiento límite a la

temperatura específica. La masa del hidrogel se midió antes y después de someterlo al cambio de cada temperatura para conocer el efecto que tiene la temperatura sobre el hinchamiento del hidrogel.



Ilustración 13. Sistema de calentamiento a temperatura constante.

3.5.4 FT-IR

El hidrogel seleccionado, previamente secado por liofilización, se colocó en el porta muestras del espectrómetro FTIR-ATR. Después, el espectrómetro escaneó la muestra con el fin de obtener la región entre los valores 4000 y 650 cm^{-1} . Posteriormente, se ajustó y suavizó el espectro de infrarrojo con el fin de no perder ninguna señal.

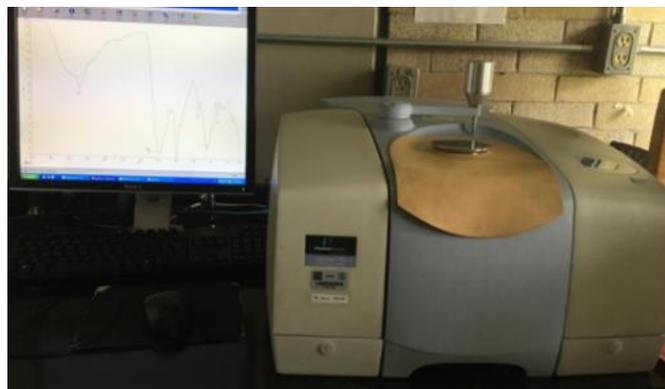


Ilustración 14. Equipo para FT-IR.

3.5.5 TGA

Para el análisis termogravimétrico se utilizó un TGA Q50 (Ilustración 15). Antes de realizar la prueba, las muestras se secaron en una estufa de vacío a una temperatura constante de 65 °C para remover el exceso de agua. Las muestras analizadas tenían una masa entre 5 y 10 mg, las cuales fueron colocadas una por una dentro de una bandeja de platino. El análisis fue realizado utilizando una rampa de calentamiento de 10 °C/min desde los 25 hasta los 800 °C. Se utilizó PAAc y PNVCL como referencias.



Ilustración 15. Equipo para TGA (TGA Q50).

3.5.6 DSC

Al igual que en las demás pruebas, las muestras se secaron en una estufa de vacío a 65 °C para eliminar disolventes residuales. La prueba se realizó en un calorímetro DSC 2010, modelo Q100. Se pesaron entre 5 y 10 mg del hidrogel para ser posteriormente encapsulado para la prueba. Dentro del equipo fue colocada la muestra encapsulada y a lado una capsula vacía que sirve como referencia. El análisis se realizó con una rampa de calentamiento de 10 °C/min desde los 25 °C hasta los 300 °C. Por último, la prueba se realizó con PAAc y PNVCL.



Ilustración 16. Equipo para DSC.

4 Resultados y análisis de resultados

El monómero de AAc es suficiente para crear una matriz polimérica hidrofílica y pH-sensible. Por otro lado, el NVCL nos proporciona la capacidad del material de responder a un estímulo externo como lo es la temperatura. En la primera parte del proyecto se decidió experimentar únicamente con el monómero de AAc para conocer la influencia que tiene este monómero en las propiedades del hidrogel, además de comprobar la creencia de que el oxígeno inhibe la polimerización de este monómero vinílico.

Durante los primeros experimentos, se buscaron las condiciones ideales para la obtención de los hidrogeles. Las variables fueron la concentración de las disoluciones de AAc y la dosis aplicada a las muestras. Por otro lado, el tiempo de reacción fue de 20 minutos a una temperatura constante de 60 °C, para cada una de las muestras. Las muestras y sus parámetros se pueden observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros de las muestras de AAc.

Muestras	RV5A30	RV5A40	RV5A50	RV5A60
Concentración AAc (M)	5	5	5	5
Dosis (kGy)	30	40	50	60
Muestras	RV6A30	RV6A40	RV6A50	RV6A60
Concentración AAc (M)	6	6	6	6
Dosis (kGy)	30	40	50	60
Muestras	RV7A30	RV7A40	RV7A50	RV7A60
Concentración AAc (M)	7	7	7	7
Dosis (kGy)	30	40	50	60
Muestras	RV8A30	RV8A40	RV8A50	RV8A60
Concentración AAc (M)	8	8	8	8
Dosis (kGy)	30	40	50	60

Por otro lado, las muestras y los parámetros para los hidrogeles de AAc y NVCL se pueden observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros de hidrogeles de PAAc y PNVCL.

Muestras	A	B
Concentración AAc (M)	8	8
Concentración NVCL (M)	2	4
Dosis (kGy)	60	60

Utilizando concentraciones menores a 5 M y mayores a 8M, se obtenían hidrogeles que no eran mecánicamente estables. Por otro lado, utilizando dosis menores a 30 kGy, el monómero no se entrecruzaba debido al poco tiempo al que se exponía a la energía ionizante, todos los ensayos fueron realizados en condiciones aeróbicas.

4.1 Efecto de la concentración en hidrogeles de PAAc

Como se puede observar en la Ilustración 17, se muestra el efecto que se obtiene al irradiar 4 hidrogeles con diferentes concentraciones utilizando la misma dosis de irradiación (30 kGy). El hidrogel que presenta una concentración de 5 M tiene una mayor capacidad de absorción de agua que los hidrogeles a concentraciones más altas. Esto se debe a que este material está menos entrecruzado debido a una menor cantidad de moléculas de AAc presentes en la disolución utilizada, lo cual permite que pueda extender de mayor forma su volumen y así almacenar mayor cantidad de agua. Al contrario, mientras la concentración de la disolución aumenta, los materiales tienden a presentar un grado de entrecruzamiento mayor. Por lo que el empaquetamiento de las cadenas tiende a ser más rígida y por lo tanto disminuye su capacidad de almacenar agua.

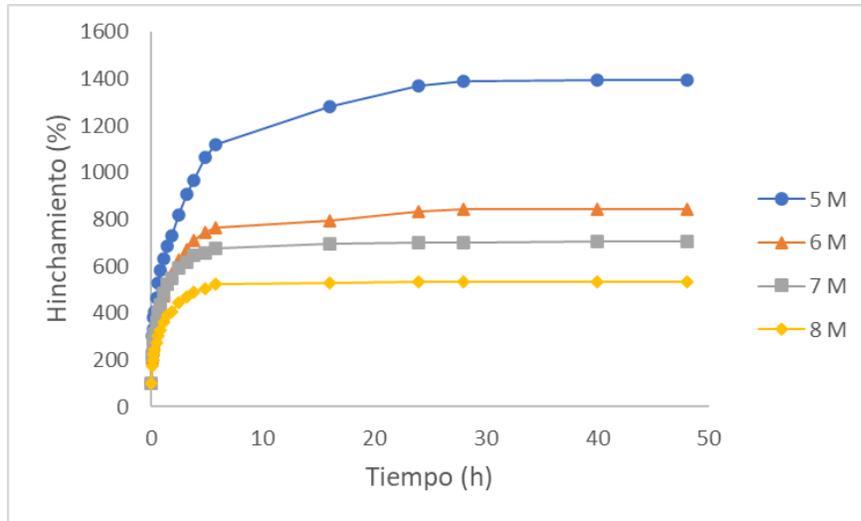


Ilustración 17. Efecto de la concentración de AAc con respecto a una dosis (30 kGy).

4.2 Efecto de la dosis (kGy) en hidrogeles de PAAc

En la Ilustración 16, al contrario de la anterior se varían las dosis de irradiación (kGy) utilizando la misma concentración de AAc para los 4 hidrogeles. A una mayor dosis se genera una mayor cantidad de radicales libres debido a los fotones liberados por la radiación. Como resultado, obtenemos que la polimerización se llevará a cabo de una forma más rápida a dosis mayores. Además, esto provoca un aumento en el entrecruzamiento de las cadenas y habrá un mejor empaquetamiento de estas por lo que no serán capaces de retener tanta agua. El hidrogel con más solubilidad será el que se encuentre irradiado a dosis menores.

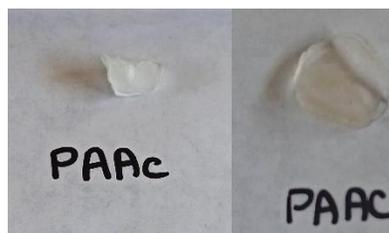


Ilustración 18. Hinchamiento límite en muestras de PAAc.

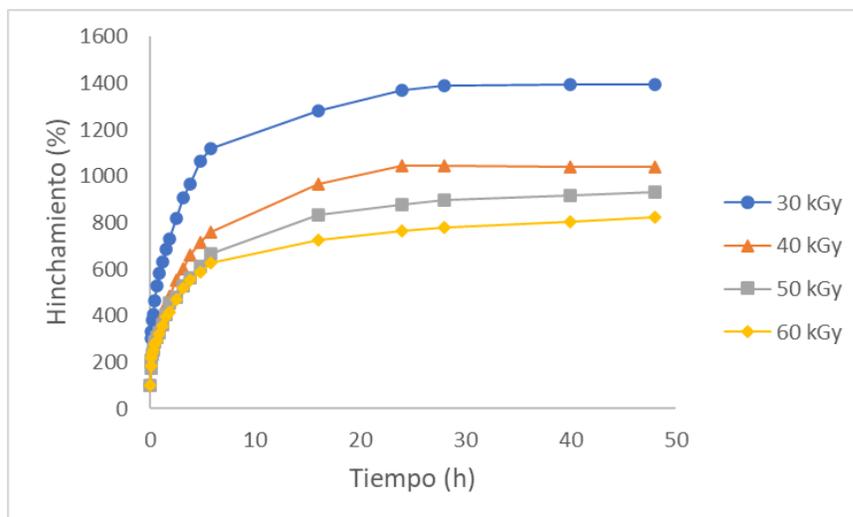


Ilustración 19. Efecto de la dosis con respecto a una concentración de AAC (5 M).

4.3 Hinchamiento límite

4.3.1 Muestras de PAAC.

Las pruebas de hinchamiento límite fueron realizadas para cada una de las muestras que se encuentran en la Tabla 3. En la ilustración 20, se pueden observar los hidrogeles obtenidos a diferentes dosis, estos absorben una gran cantidad de agua al inicio del experimento, la velocidad de absorción disminuye con el paso del tiempo, debido a que los grupos hidrofílicos se van saturando y son menos los grupos disponibles con el transcurso del tiempo. Mientras que los hidrogeles obtenidos con la disolución 5 M alcanzan su hinchamiento límite alrededor de las 24 horas; los hidrogeles obtenidos a concentraciones mayores presentaron un tiempo de hinchamiento límite cercano a las 10 horas. Este comportamiento confirma la observación realizada anteriormente, los hidrogeles con mayor concentración de monómero presentan un mayor grado de

entrecruzamiento y eso provoca que adquieran una estructura más rígida con menor capacidad de absorción de agua.

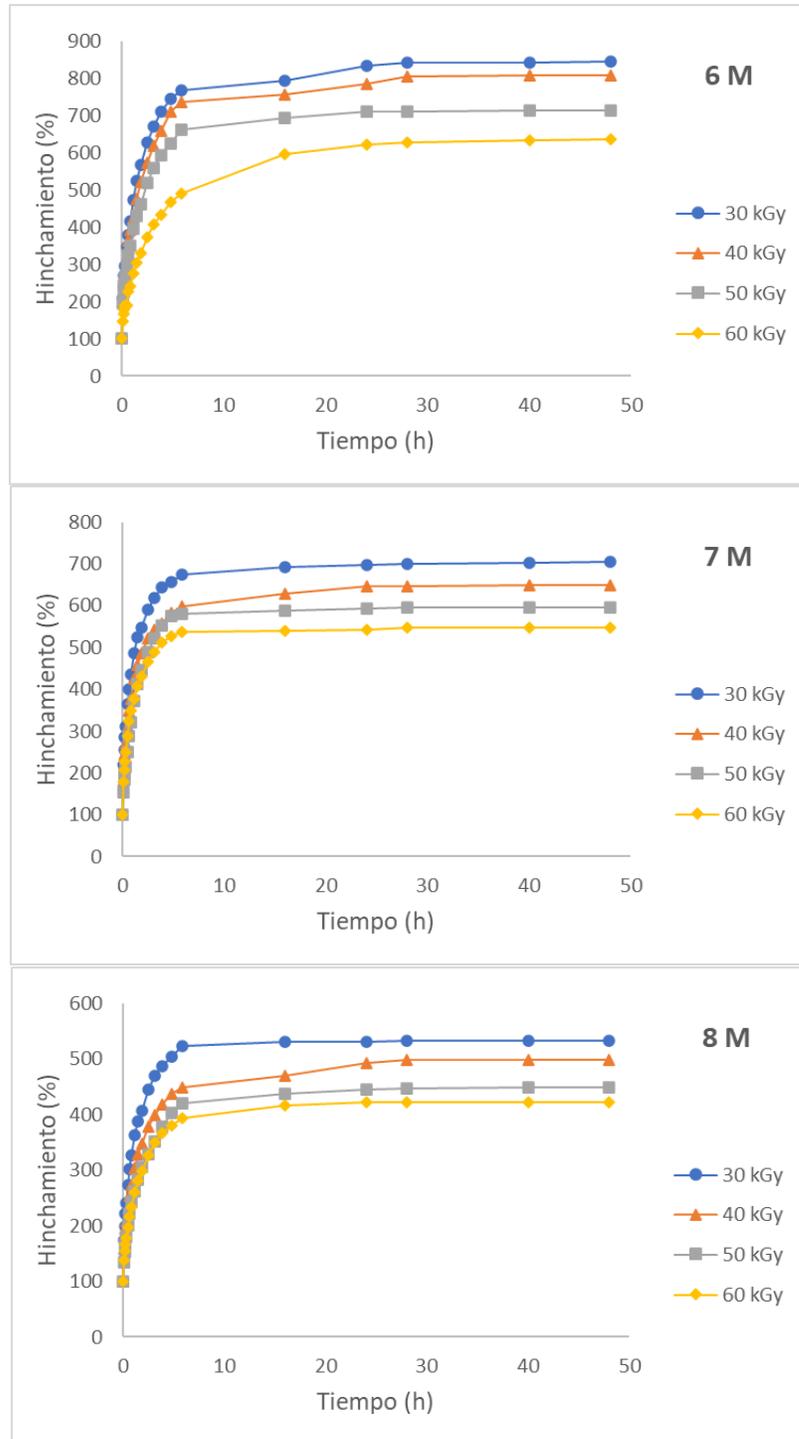


Ilustración 20. Determinación de hinchamiento límite a diferentes concentraciones de AAC.

4.3.2 Hidrogeles de PAAc-PNVCL.

Las pruebas de hinchamiento límite de las muestras de la Tabla 4 no pueden ser comparadas con las muestras de la Tabla 3, debido a la diferencia que existe en la preparación y secado de los hidrogeles. En la Ilustración 21 se muestran los resultados de dos hidrogeles donde su única variación es la cantidad de NVCL en la muestra. El hinchamiento límite de los hidrogeles copoliméricos es de alrededor de 10 horas; mientras la muestra A llega arriba de 1200% de hinchamiento, la muestra B hincha hasta un 800%.

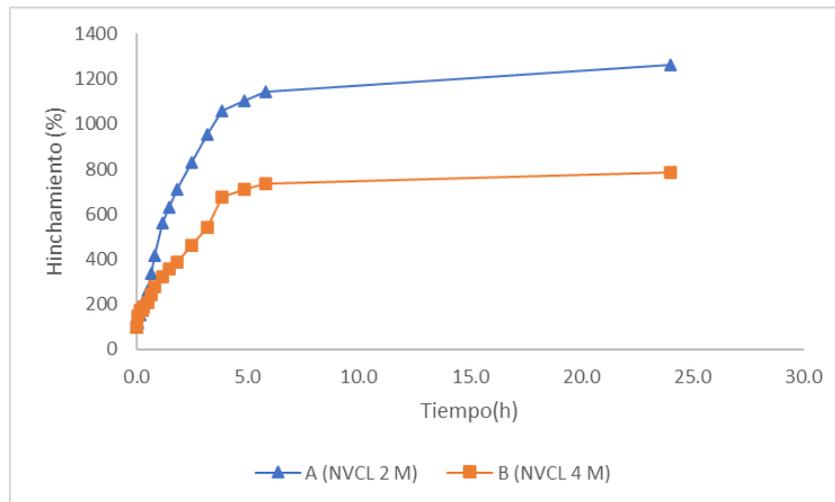


Ilustración 21. Hinchamiento límite hidrogeles de PAAc-PNVCL.

La muestra A contiene una menor cantidad de NVCL que la muestra B, esto provoca que el hidrogel tenga una mayor capacidad de absorción de agua debido a la mayor cantidad de AAc en su estructura, esto es porque el PAAc es más hidrofílico en la PNVCL, mientras que el PAAc puede ionizarse y formar puentes de hidrógeno, la PNVCL sólo puede establecer puentes de hidrógeno con el agua, interacciones que se ven moderadamente desfavorecidas por el tamaño del anillo

de la lactama. Este fenómeno sigue sucediendo aun cuando se está agregando una mayor cantidad de un monómero hidrofílico como la NVCL.

4.4 pH crítico

4.4.1 Muestras de PAAC

El tiempo de hinchamiento límite se utilizó para determinar el tiempo de inmersión de las muestras en cada pH durante el estudio de pH crítico. Por lo que se decidió tomar el máximo valor, el cual fue de 24 horas. Se empezó con la disolución tampón de pH 2 y posteriormente, cada 24 horas, se cambió la disolución buffer hasta llegar a pH 12. El pH crítico para el PAAC a una dosis de 30 kGy es de 4.94 aproximadamente. La ecuación polinómica específica de estos datos y su segunda derivada fueron las siguientes:

$$y = -0.0021x^6 + 0.0838x^5 - 1.2434x^4 + 8.4127x^3 - 24.8760x^2 + 28.9570x - 2.0560$$

$$y'' = -0.0630x^4 + 1.6760x^3 - 14.9208x^2 + 50.4762x - 49.7520 = 0$$

Se obtiene la raíz a partir de un método no lineal que se encuentra instalado en el software de Excel y el resultado del pH crítico es $\cong 4.94$. Esto quiere decir que a un pH mayor a 4.94 habrá una repulsión entre las cadenas protonadas de PAAC lo cual ocasionará una expansión en la estructura del polímero y una mayor absorción de agua, mientras que a un pH menor esta repulsión no va a existir. Este comportamiento se observa en la Ilustración 22.

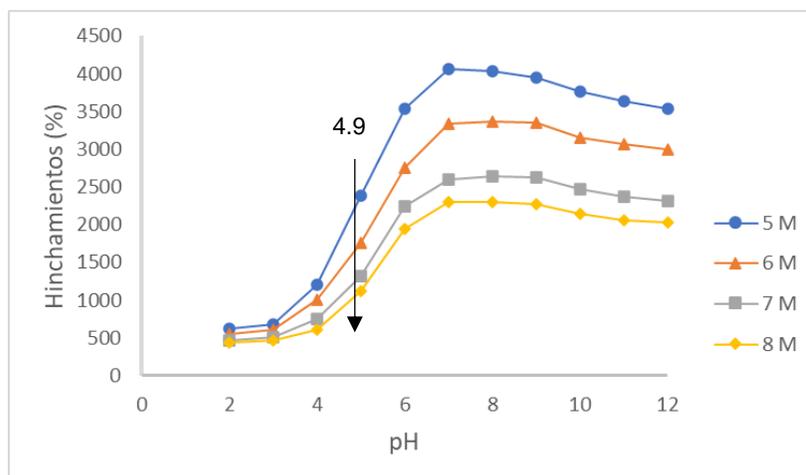


Ilustración 22. Determinación del pH crítico a diferentes concentraciones de AAc a dosis de 30 kGy.

4.4.2 Hidrogeles de PAAc-PNVCL

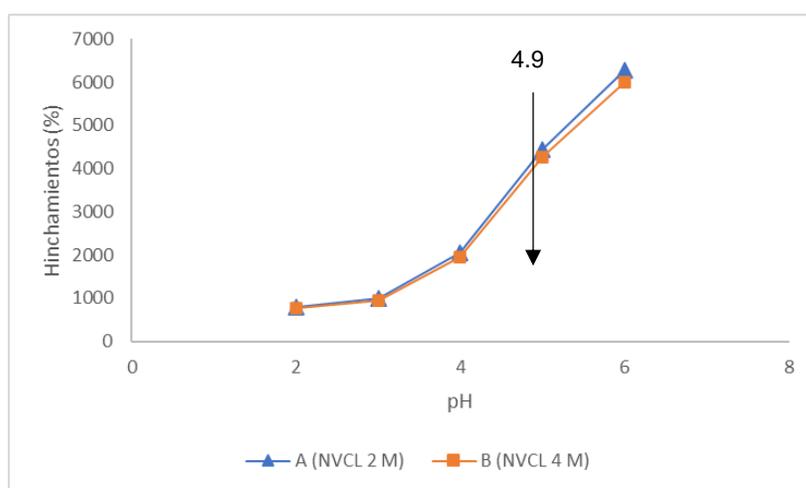


Ilustración 23. pH crítico a diferentes concentraciones de NVCL a dosis de 60 kGy.

La ecuación polinómica y su segunda derivada para estos datos es la siguiente:

$$y = -118.8x^3 + 1751.8x^2 - 6466.5x + 7701.7$$

$$y'' = -712.8x + 3503.6 = 0$$

Con el método anterior también se obtiene el pH crítico para los hidrogeles constituidos por PAAc-PNVCL, el cual fue de aproximadamente 4.91 a una dosis

de 60 kGy. El valor es prácticamente el mismo que para las muestras que solo contienen PAAc. Esto demuestra que la influencia del PNVCL en el pH crítico de la muestra es nula, ya que no influye en la desprotonación del PAAc y no ocasiona un desplazamiento en la transición de fase a pesar de su naturaleza parcialmente hidrofóbica (anfifílico).

Estos hidrogeles presentaron una mayor retención de agua a un pH mayor a 4.91 por la repulsión que existe entre las cadenas poliméricas una vez que los grupos carboxilato son formados por la desprotonación del ácido, permitiendo la expansión del hidrogel y promoviendo al mismo tiempo la difusión de más agua dentro del material; mientras que a valores de pH menores al mencionado ocurrirá lo contrario.

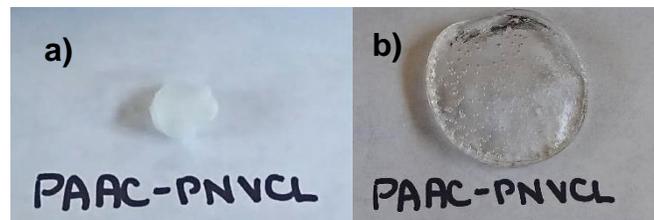


Ilustración 24. a) Hidrogel seco (PAAc-PNVCL), b) Hinchamiento a pH=5 de Hidrogel (PAAc-PNVCL).

4.5 LCST o UCST

En la Ilustración 25 se observa los cambios en la masa y volumen de los hidrogeles al estar inmersos en agua y expuestos a variaciones de temperatura dentro de un sistema de calentamiento controlado. En los 3 casos, se observa un aumento en la capacidad de retención de agua por parte de los hidrogeles con el incremento de la temperatura; es decir, que la capacidad de absorción de agua aumentó en relación con el incremento en la temperatura del medio. Este

comportamiento no corresponde al que debería de mostrar un polímero que contiene PNVCL injertado en su sistema, el cual teóricamente debería absorber menor cantidad de agua con el incremento en la temperatura (LCST) ya que las cadenas de este polímero se colapsan disminuyendo así su carácter hidrofílico; sin embargo, el perfil de hinchamiento muestra mayor similitud al de una UCST, este fenómeno ha sido previamente observado por Pino-Ramos et al., en el 2019, este autor observó que los copolímeros de NVCL-AAc tienden a mostrar una respuesta a la temperatura de tipo UCST cercano a los 27.5 °C inclusive cuando la proporción de PAAc es cercana a la de PNVCL. Esto significa que el hidrogel es aún más hidrofílico después de rebasar la temperatura mencionada de 27.5 °C.

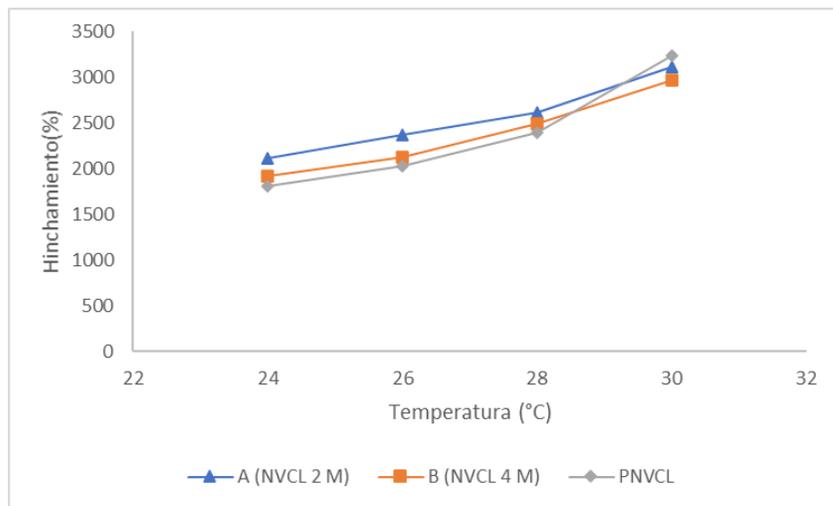


Ilustración 25. Respuesta a la temperatura de hidrogeles con PNVCL.

4.6 Caracterización por FT-IR

El espectro obtenido del PAAc (Ilustración 26), presenta las bandas características de su estructura, en 3500 y 2570 cm^{-1} se observan los estiramientos de los grupos hidroxilo (OH) y CH_2 , respectivamente. Además, el grupo carbonilo fue observado a 1701 cm^{-1} . Las bandas que se observan en 1448 y 1160 cm^{-1} se asocian a la

deformación en el plano del grupo carboxilo C-O-H y al enlace C-O, respectivamente.

En el espectro de infrarrojo de PNVCL podemos observar el estiramiento del N-H en 3462 cm^{-1} . Además, también se observó una banda en 2923 cm^{-1} debido al estiramiento del enlace C-H. Al igual que en el espectro del PAAc, se observa la señal del estiramiento del grupo C=O pero esta vez en 1623 cm^{-1} correspondiente a la amida. La señal observada en 1476 cm^{-1} se le atribuye al enlace C-N, mientras que la señal en 1150 cm^{-1} fue asociada al enlace C-O.

Como resultado, el hidrogel de PAAc-PNVCL, presentó bandas de PAAc y PNVCL, como se puede observar en la Ilustración 24.

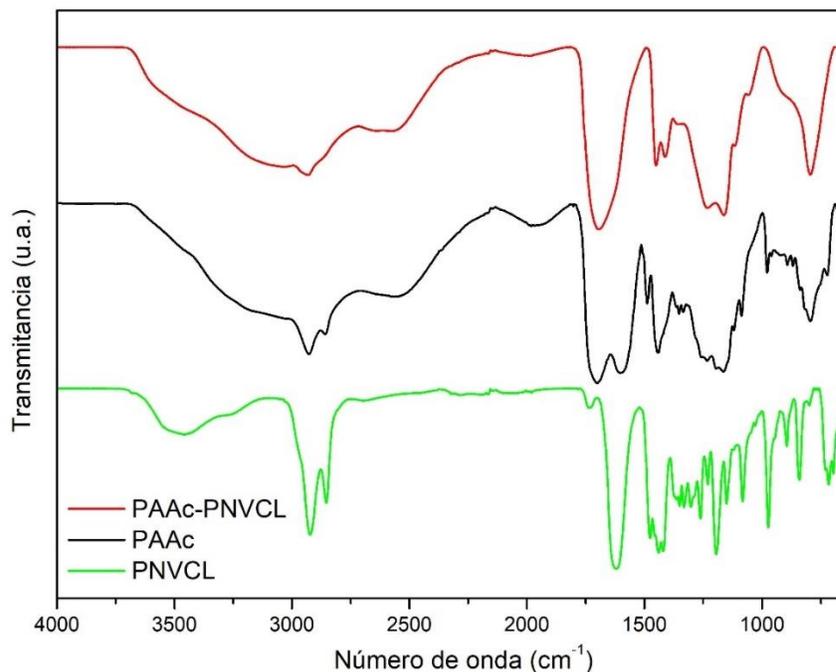


Ilustración 26. FT-IR del Hidrogel (PAAc-PNVCL), muestra de PAAc y muestra de PNVCL.

4.7 Caracterización por TGA

La caracterización por análisis termogravimétrico permite conocer la estabilidad térmica de los materiales estudiados. El perfil termogravimétrico del PAAc lo podemos observar en la Ilustración 27, este polímero presentó una pérdida del 10% de su masa inicial a los 286 °C, una temperatura de descomposición de 455 °C y un valor residual del 10.03% calculado a 800 °C.

Por otro lado, el PNVCL pierde el 10% de su masa inicial a los 398 °C, también tiene una menor estabilidad térmica ya que presenta un residuo del 22.49% a 800 °C.

Por último, el hidrogel de PAAc-PNVCL presentó una pérdida del 10% a los 283.28 °C. En el perfil termogravimétrico del hidrogel se pueden observar dos temperaturas de descomposición a 303.18 °C y 439.92 °C; la primera temperatura corresponde a la fracción de PAAc presentes en la estructura y la segunda puede atribuirse a la combinación de las temperaturas de descomposición de ambos polímeros. La muestra exhibió un residuo de 24.04% a una temperatura de 800 °C, un porcentaje muy similar al presentado por la PNVCL. Este análisis nos confirma la obtención de un sistema binario entrecruzado ya que presenta las propiedades térmicas de ambos homopolímeros con ciertas diferencias y aunque el hidrogel no será utilizado a estas temperaturas, este análisis sirve como método complementario de caracterización.

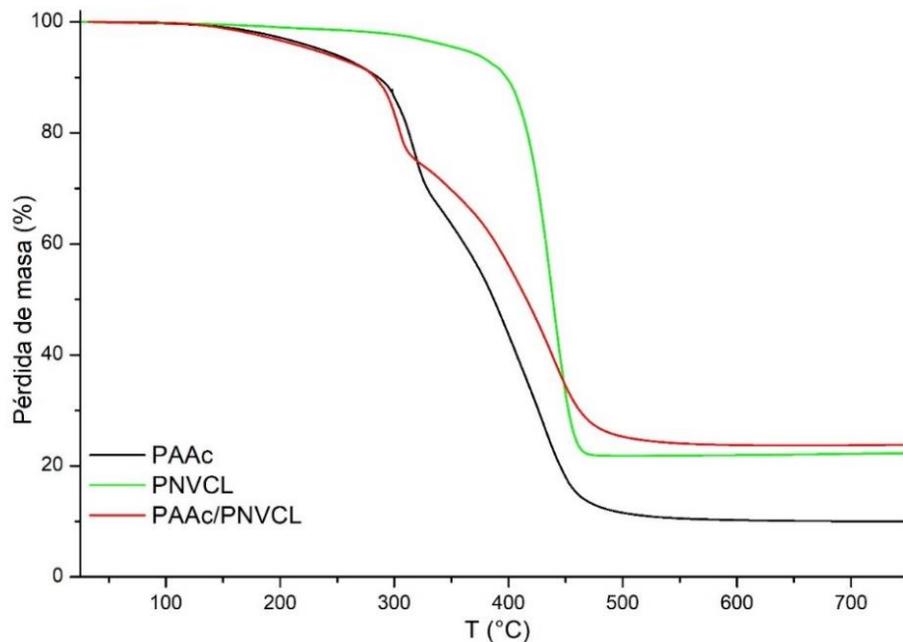


Ilustración 27. Resultados de TGA del hidrogel (PAAc- PNVCL), muestra de PAAc y muestra de PNVCL.

4.8 Caracterización por DSC

La caracterización por DSC es utilizada para conocer las transiciones térmicas de los materiales, principalmente la T_g , que mide la temperatura en la que el material polimérico pasa de un estado sólido a uno flexible o elástico. El PAAc presentó una T_g de 125 °C y no presenta otras transiciones térmicas en el rango de temperatura a la cual se llevó a cabo el estudio.

Por otro lado, los resultados experimentales obtenidos por Kozanoğlu, Özdemir y Usanmaz, demostraron que el PNVCL tiene una T_g de 1.8 °C. Dentro de la Ilustración 28, se observa un cambio brusco al inicio de la gráfica, lo cual puede ser atribuido a la T_g del PNVCL.

El hidrogel presenta dos T_g , la primera a 1.8 °C y la segunda a 89.12 °C; la primera transición vítrea claramente corresponde a la PNVCL mientras que la segunda al

PAAc; además, la muestra presentó dos picos endotérmicos a 116.49 °C y 190.91 °C, mismos que pueden ser atribuidos a la presencia del PAAc presente en la estructura del hidrogel.

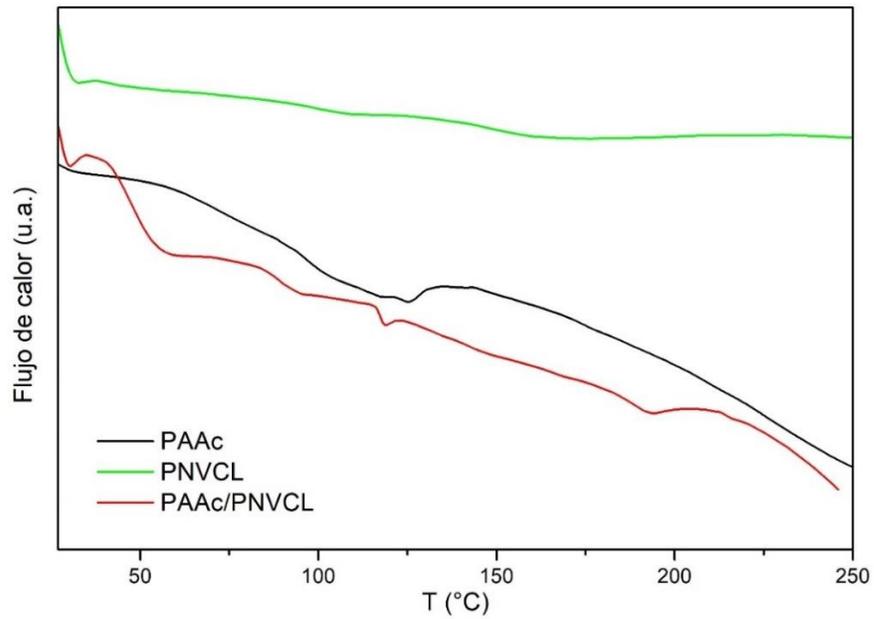


Ilustración 28. Resultados del DSC del hidrogel (PAAc-PNVCL), muestra de PAAc y muestra de PNVCL.

5 Conclusiones

- La capacidad de retención de agua observada en los hidrogeles obtenidos se ve influenciada por las metodologías de preparación, síntesis y secado.
- Los hidrogeles de ácido acrílico (AAc) retienen mayor cantidad de agua dentro de su estructura polimérica a menor concentración de monómero (M) y menor dosis de irradiación (kGy), debido al menor grado de entrecruzamiento de las cadenas del polímero.
- Los hidrogeles de PAAc-PNVCL retienen mayor cantidad de agua a una menor concentración de monómero de NVCL.
- Para lograr observar una respuesta que sea termosensible en el hidrogel se debe agregar una cantidad mayor de 2 mL de NVCL 4 M o aumentar la concentración de NVCL en el hidrogel para lograr que sea termosensible.
- El pH crítico observado para los hidrogeles de PAAc-PNVCL es de ≈ 4.91 debido al PAAc presente en el hidrogel.
- Los hidrogeles fueron caracterizados mediante diversas técnicas tales como FTIR-ATR y los análisis térmicos (DSC y TGA); además se estudió su comportamiento a las variaciones de pH y temperatura
- Los hidrogeles podrían tener potenciales aplicaciones biomédicas en la liberación controlada de fármacos, pero se requieren más estudios para determinar su biocompatibilidad y propiedades mecánicas.

6 Bibliografía

- A. Zahran, M., A. Abd El-Mawgood, W., & Wasuni, M. (2016). Poly Acrylic Acid: Synthesis, aqueous Properties and their Applications as scale Inhibitor. *KGK rubberpoint*, 53-58.
- Ahmed, E. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 105-121.
- Amin, S., Rajabnezhad, S., & Kohli, K. (2009). Hydrogels as potential drug delivery systems. *Scientific research and essays*, 1175-1183.
- Audifred Aguilar, J. (2019). *Síntesis de catéteresestímulo sensibles de poliuretano con 1-vinilmidazol y n-isopropilacrilamida mediante radiación gamma*. CDMX.
- Ávila, A. (Julio de 2017). *Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de la Patagonia*. Obtenido de Métodos de Caracterización de Polímeros: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/fisicoquimica/wp-content/uploads/2017/07/metodos-de-caracterizacion.pdf>
- Beltrán, M., & Marcilla, A. (2012). Tema 1. Estructura y propiedades de los polímeros. En M. Beltrán, & A. Marcilla, *Tecnología de polímeros* (págs. 1-54). Alicante.
- Benavente, R. (1997). Polímeros amorfos, semicristalinos, polímeros cristales líquidos y orientación. En Á. Varela Lafuente, *Elementos estructurales con materiales polímeros* (págs. 49-63). Coruña: Universidade da Coruña.
- Bhat, G., & Kandagor, V. (2014). Synthetic polymer fibers and their processing requirements. En D. Zhang, *Advances in Filament Yarn Spinning of Textiles and Polymers* (págs. 3-30). WoodHead Publishing .
- Chai, Q., Jiao, Y., & Yu, X. (2017). Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanism behind Them. *Gels*.
- Chatterjee, S., Chi-leung Hui, P., & Chi-wai, K. (2018). Thermoresponsive Hydrogels and Their Biomedical Applications: Special Insight into Their Applications in Textile Based Transdermal Therapy. *Polymers*.
- Cowie, J., & Arrighi, V. (2007). *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials* .
- Deng, G., Li, F., Yu, H., Liu, F., Liu, C., Sun, W., . . . Chen , Y. (2012). Dynamic hydrogels with an environmental adaptive self-healing ability and dual responsive sol–gel transitions. *ACS Macro Lett*, 275-279.
- El-Shaer, M. (2015). *Medical Effects of Radiation Interactions*. Gaza: Islamic University of Gaza.

- Gaballa, H., Geever, L., Killion, J., & Higginbotham, C. (2013). Synthesis and Characterization of Physically Crosslinked N-Vinylcaprolactam, Acrylic Acid, Methacrylic Acid, and N,N-Dimethylacrylamide Hydrogels. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, 1555-1564.
- Gandhi, A., Paul, A., Sen, S., & Sen, K. (2014). Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and Biomedical Applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- García, M. (2019). Ionic-strength-responsive polymers for drug delivery applications. *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications*, 393-409.
- Kaemmerer, E., Melchels, F., Holzapfel, B., Meckel, T., Hutmacher, D., & Loessner, D. (2014). Gelatine methacrylamide-based hydrogels: An alternative three-dimensional cancer cell culture system. *Acta Biomater*, 2551-2562.
- Kirsh, Y. (1998). Water Soluble Poly-N-Vinyl Amides. *John Wiley & Sons*.
- Kocak, G., Tuncer, C., & Bütün, V. (2017). pH-Responsive polymers. *Polymer chemistry*, 144-176.
- Kozanoglu, S., Özdemir, T., & Usanmaz, A. (2011). Polymerization of N-Vinylcaprolactam and Characterization of Poly(N-Vinylcaprolactam). *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 467-477.
- López-Serrano, F., & Mendizabal, E. (2015). *Introducción a la ciencia de los polímeros*. Guadalajara.
- PerkinElmer Inc. (2015). *Thermogravimetric Analysis*. Obtenido de https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/faq_beginners-guide-to-thermogravimetric-analysis_009380c_01.pdf
- Pino-Ramos, V., Cedillo, G., López-Barriguet, E., & Bucio, E. (2019). Comonomer effect: Switching the lower critical solution temperature to upper critical solution temperature in thermo-pH sensitive binary graft copolymers. *Journal of Applied Polymer Science*.
- Real Academia Española. (S/D de S/M de 2020). *polímero*. Obtenido de <https://dle.rae.es/?w=pol%C3%ADmero>
- Regulador Nuclear Canadiense. (2012). *Introduction to Radiation*. Ontario: Canadian Nuclear Safety Commission.
- Saldívar-Guerra, E., & Vivaldo-Lima, E. (2013). *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing*. Wiley.

- Sapuan , S., Tamrin, K., Nukman , Y., El-Shekeil, Y., Hussin, M., & Aziz, S. (2017). Natural Fiber-Reinforced Composites: Types, Development, Manufacturing Process, and Measurement. En S. Hashmi, *Comprehensive Materials Finishing* (págs. 203-230). Elsevier Science.
- Schmaljohann, D. (2006). Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1655-1670.
- Spychaj, T. (1989). LOW MOLECULAR WEIGHT POLYMERS OF ACRYLIC ACID AND COPOLYMERS WITH STYRENE . *Progress in Organic Coatings*, 71-88.
- Universidad Autónoma de Madrid. (2019). *Unidad de Análisis Térmico*. Obtenido de https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1242668322022/1242666562032/UAM_Laboratorio_FA/laboratorio/Laboratorio_de_Analisis_Termico.htm
- Yang, X., Li, Z., Liu, H., Ma, L., Huang, X., Cai, Z., . . . Song, Z. (2020). Cellulose-based polymeric emulsifier stabilized poly(Nvinylcaprolactam) hydrogel with temperature and pH responsiveness. *International Journal of Biological Macromolecules*, 190-199.
- Young, R., & Lovell, P. (2011). *Introduction to polymers* . Taylor and Francis.
- Yuan, Y., & Lee, T. (2013). Contact Angle and Wetting Properties. En G. Bracco, *Surface Science Techniques* (pág. 663). Springer.

7 Anexos

pH	Disolución 1 (mL)	Disolución 2 (mL)
2	195	5
3	176	24
4	155	45
5	134	66
6	118	82
7	99	101
8	85	115
9	69	131
10	54	146
11	44	156
12	17	183

Disolución 1: Ácido bórico (H_3BO_3) 0.2 M y ácido cítrico ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) 0.05 M.

Disolución 2: Ortofosfato trisódico dodecahidratado ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 0.1 M.

Se ajusta el pH según marqué el potenciómetro agregando gota a gota la disolución que sea necesaria.