



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
INGENIERÍA**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
REOLÓGICA DE POLI(DL-LACTIDA)**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

P R E S E N T A :

MARIANO RODRÍGUEZ BORES RAMÍREZ

TUTOR:

DR. RAFAEL HERRERA NÁJERA

2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Ángel Enrique Chávez Castellanos

Secretario: María Josefa Bernad Bernad

Vocal: Minerva Estela Téllez Ortiz

1^{er.} Suplente: Francisco López Serrano Ramos

2^{do.} Suplente: Rafael Herrera Nájera

Lugar o lugares donde se realizó la tesis:

Laboratorio 213, Edificio E, Facultad de Química, UNAM

TUTOR DE TESIS:
DR. RAFAEL HERRERA NÁJERA

FIRMA

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios.

Agradezco al Dr. Rafael Herrera por seguir siendo mi guía en varios proyectos desde hace unos años.

Agradezco al CONACYT por darme el apoyo económico para los estudios de maestría a través de la beca. Le agradezco también el apoyo que recibimos para el proyecto CONACYT-SAGARPA 568.

Agradezco el apoyo del proyecto P.A.P.I.I.T. IN-103707 de la UNAM

A la Dra. María Josefa Bernad por apoyarme en este proyecto y a todos los del laboratorio F-002 en especial a Mirna por explicarme varios asuntos cuando estábamos empezando.

A todos mis profesores del posgrado.

A todos mis compañeros del laboratorio 213-E, sin ellos no se hubiese hecho todo el estudio, gracias a Rodolfo Ruiz y a Luis Medina por ayudarme en la parte fundamental de mi tesis y a Graciela por ser mi maestra.

A mi madre y hermana por su paciencia y amor.

A todos mis amigos y a toda mi familia.

A la familia Cuenca Vázquez por su cariño.

Gracias a la UNAM, a los Pumas y a la mini porra por inspirarme.

Un agradecimiento con todo mi corazón a la persona que ha estado conmigo, aguantándome, queriéndome e impulsándome para alcanzar esta meta.
Yu: grazie sposina.

“...but some day the piecing together of dissociated knowledge will open up such terrifying vistas of reality, and of our frightful position therein, that we shall either go mad from the revelation or flee from the light into the peace and safety of a new dark age.”

H. P. LOVECRAFT – The Call of Cthulhu

Índice

Lista de tablas

Lista de figuras

Resumen

Abstract

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 10 |
| 2. Objetivos e hipótesis | 12 |
| 3. Antecedentes | 14 |
| 3.1 Historia de los polímeros biodegradables con aplicación en la medicina | 14 |
| 3.2 Polimerización por apertura de anillo (ROP) | 17 |
| 3.2.1 ROP aniónica | 18 |
| 3.2.2 ROP catiónica | 20 |
| 3.2.3 ROP enzimática | 21 |
| 3.2.4 ROP por coordinación inserción | 21 |
| 3.2.5 Iniciadores y mecanismos de reacción | 22 |
| 3.3 Definiciones y fórmulas | 24 |
| 3.4 Funciones materiales y modelos reológicos | 25 |
| 4. Desarrollo experimental | 29 |
| 5. Resultados y análisis | 32 |
| 6. Conclusiones y recomendaciones | 48 |
| Bibliografía..... | 50 |
| Apéndice 1: Hojas de seguridad | |
| Apéndice 2: Resultados de DSC y GPC | |
| Apéndice 3: Resultados de reometría | |

Lista de tablas

| Tabla | Contenido | Página |
|-------|---|--------|
| 3-1 | Polímeros biodegradables sintéticos comerciales | 16 |
| 5-1 | Condiciones de reacción y resultados de rendimiento, Mn, PDI y Tg | 32 |
| 5-2 | Resultados de adsorción de nitrógeno | 36 |
| 5-3 | Resultados de η_0 y valores de los coeficientes de la ley de la potencia | 38 |
| 5-4 | Factores de corrimiento de DL20, DL30 y DL40 | 44 |
| 5-5 | Parámetros C_1 y C_2 de la ecuación de WLF | 45 |
| 5-6 | Frecuencias características utilizadas en el modelo de Maxwell generalizado | 45 |

Lista de figuras

| Figura | Contenido | Página |
|--------|---|--------|
| 3-1 | Estructura de ϵ -caprolactona, lactida y glicolida | 17 |
| 3-2 | Iniciación y propagación de la ROP aniónica | 19 |
| 3-3 | Iniciación y propagación de la ROP catiónica | 20 |
| 3-4 | Mecanismo de ROP por coordinación inserción de lactonas | 21 |
| 3-5 | Estructura del 2-etilhexanoato de estaño (II) | 23 |
| 3-6 | Mecanismo de la ROP de la lactida con SnOct_2 | 24 |
| 3-7 | Logaritmo de η_0 contra logaritmo de χ_w | 27 |
| 5-1 | Cromatogramas de DL20, DL30 y DL40 | 33 |
| 5-2 | Termogramas de DL20, DL30 y DL40 | 34 |
| 5-3 | Tg contra Mn de diferentes poli(DL-lactida) | 34 |
| 5-4 | Correlación del peso molecular número promedio (Mn) con la temperatura de transición vítrea (Tg) | 35 |
| 5-5 | Gráficas de viscosidad contra rapidez de deformación a diferentes temperaturas del DL20, DL30 y DL40 | 37 |
| 5-6 | Comparación de las curvas de viscosidad de los polímeros DL20, DL30 y DL40 a la misma temperatura (100, 120 y 150 °C) | 39 |
| 5-7 | η_0 a 120 °C contra Mn | 40 |
| 5-8 | Módulos dinámicos resultantes del barrido de frecuencias a 120 °C de DL20, DL30 y DL40 | 41 |
| 5-9 | Barrido isotérmico de frecuencia para obtener $\tan \delta$ vs ω | 42 |
| 5-10 | Curva maestra (G' y G'') de DL20 con temperatura de referencia de 120 °C | 43 |
| 5-11 | Curva maestra (G' y G'') de DL30 con temperatura de referencia de 120 °C | 43 |
| 5-12 | Curva maestra (G' y G'') de DL40 con temperatura de referencia de 120 °C | 44 |
| 5-13 | Barrido de temperaturas, módulos dinámicos de DL20 y DL40 | 46 |
| 5-14 | Barrido de temperaturas, $\tan(\delta)$ vs temperatura de DL20, DL30 y DL40 | 46 |

Resumen

El estudio de polilactidas para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos ha cobrado gran interés en las últimas décadas. El avance en su investigación tiene que ver con la caracterización de sus propiedades fisicoquímicas y reológicas. Sin embargo, no existe en la actualidad suficiente información reológica en la literatura y las caracterizaciones fisicoquímicas se enfocan en los copolímeros de lactida con otros monómeros, principalmente glicolida.

Para el presente proyecto se sintetizaron homopolímeros de DL-lactida mediante el mecanismo de apertura de anillo por coordinación inserción en masa, utilizando 2-etilhexanoato de estaño (II) como iniciador y 1-dodecanol como coiniciador, con pesos moleculares número promedio en un intervalo de 20,000 a 50,000 g/mol. Se caracterizaron a través de técnicas como cromatografía de permeación en gel, calorimetría diferencial de barrido, adsorción de nitrógeno, y reometría. Se establecieron relaciones empíricas entre el peso molecular número promedio y la temperatura de transición vítrea y parámetros reológicos como la viscosidad a cero rapidez de deformación y los módulos elástico y viscoso.

Se encontró que la relación entre el peso molecular numeral promedio (M_n) y la temperatura de transición vítrea (T_g) es descrita por la ecuación empírica: $T_g = 0.0016(M_n) - 5.1$, de donde se observa que un aumento de 10,000 g/mol de peso molecular numeral ocasiona un aumento de 5.5°C en su T_g . El área superficial de los poros de los polímeros de 20,000 y 40,000 g/mol resultó ser baja: 1 m²/g lo que hace al polímero un material poco poroso, el tamaño de poro es de 1200 a 1500 angstroms. La relación de la viscosidad a cero rapidez de deformación con el peso molecular se describe por la relación empírica: $\log(\eta_0) = -13.2 + 3.4 \log(M_n)$. Los valores de la constante n del modelo de la ley de la potencia fueron 0.3 para el polímero de 20,000 g/mol, 0.6 para el de 30,000 g/mol y 0.4 para el de 40,000 g/mol. Las constantes del modelo de Williams-Landel-Ferry fueron $C_1=4.09$ y $C_2=128.90$ K para el polímero de 40,000 g/mol.

Abstract

The study of polilactides for the development of controlled drug delivery systems has gained a lot of interest in the last decades. Research has been made in the characterization of their physicochemical and rheological properties. However, up to date there is no sufficient information in the literature and the physicochemical characterizations deal with copolymers of lactide with other monomers, mainly glycolide.

For this project, homopolymers of DL-lactide were synthesized in bulk through insertion-coordination ring opening polymerization, using tin(II) 2-ethylhexanoate as initiator and 1-dodecanol as co-initiator, within a range of number average molecular weight from 20,000 to 50,000 g/mol. They were characterized through several techniques such as gel permeation chromatography, differential scanning calorimetry, nitrogen adsorption and rheometry. The relationships among the different physico-chemical and rheological properties were established.

It was found that the relationship between the number average molecular weight (M_n) and the glass transition temperature (T_g) is given with the empiric equation: $T_g = 0.0016(M_n) - 5.1$, from which it can be observed that an increment of 10,000 g/mol of M_n , causes an increase of 5.5°C in the polymer T_g . The superficial area of the pores resulted in a low value: 1m²/g, so this kind of polymers is a low porous material; the size of the pore is from 1200 to 1500 angstroms. The relationship between the zero shear viscosity (η_0) with the M_n is described with the empiric relationship: $\log(\eta_0) = -13.2 + 3.4 \log(M_n)$. The values of the constant n from the power law model were 0.3 for the 20,000 g/mol polymer, 0.6 for the one of 30,000 g/mol and 0.4 for that of 40,000 g/mol. The values of the constants (C_1 and C_2) from the Williams-Landel-Ferry model were $C_1 = 4.1$ and $C_2 = 128.9$ K for the polymer of 40,000 g/mol.

1. Introducción

La síntesis de polímeros biodegradables sintéticos para la liberación controlada de fármacos ha cobrado una gran importancia en la industria farmacéutica pues este tipo de sistemas se introducen al ser vivo para liberar el fármaco en el tiempo deseado degradando el polímero en compuestos que al final absorbe el organismo para desecharlos. Esto permite planear sistemas específicos para diferentes enfermedades en seres vivos. En México se ha trabajado en la síntesis de poli(ϵ -caprolactona) [Báez, 2005]; poli(DL-lactida), poliglicolida y copolímeros [Tapia, 2007]; poli(L-lactida) en disolución con CO₂ supercrítico como disolvente [García-Arrazola, 2007].

El presente estudio apoyará al proyecto CONACYT-SAGARPA 568 que dirige la Dra. María Josefa Bernad del departamento de Farmacia para la liberación controlada de antiparasitarios con el fin de controlar la garrapata en el ganado bovino. El proyecto mencionado es una línea de investigación, de cinco en total, que contiene el macroproyecto *Productividad Sostenible en los Hatos de Cría en Pastoreo* de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia para aumentar la productividad en el sector pecuario [Herrera, 2006].

Este es el primer estudio que se realiza en México con el mismo enfoque, y dada la importancia del tema en nuestro país, se ampliará y profundizará manteniendo esa línea de investigación. En específico, este proyecto trata en su mayoría sobre la caracterización reológica del polímero biodegradable poli(DL-lactida), lo cual permitirá conocer las resistencias mecánicas del polímero en fundido para que en un futuro se puedan aplicar los resultados en la preparación del polímero combinado con el fármaco mediante una extrusión.

En el contexto mundial cabe mencionar que entre los años 2005 y 2008, la Comunidad Europea ha destinado 2.23 millones de euros para la investigación de la síntesis de polímeros biodegradables con aplicaciones médicas y dentales; entre estos polímeros se encuentra la polilactida. Este proyecto que

lleva el nombre de PROTEC, es financiado por la Comisión Europea y es supervisado en su mayoría por la compañía Rapra Technology¹.

¹ Biodegradable polymers in medical applications, página de internet; 1 de 1, http://www.rapra.net/products_and_services/News_Items/Biodegradable_polymers_in_medical_applications.asp, 28 de mayo de 2007, 19:16

2. Objetivos e hipótesis

Objetivo general

Establecer las relaciones empíricas directas entre las propiedades físico-químicas y las propiedades reológicas de los polímeros sintetizados así como modelar el comportamiento reológico de los materiales en fundido.

Objetivos particulares

1. Sintetizar poli(DL-lactida) a través de la polimerización por apertura de anillo en masa, utilizando 2-etilhexanoato de estaño (II) como iniciador y alcohol laurílico como coiniciador.
2. Caracterizar los polímeros de pesos moleculares diferentes a través de técnicas como cromatografía de permeación en gel, calorimetría diferencial de barrido, adsorción de gas y reometría.
3. Obtener las curvas maestras para cada peso molecular de los polímeros y obtener los valores de las constantes de los modelos empleados en las diferentes caracterizaciones reológicas y relacionarlas con el peso molecular número promedio, la polidispersidad y la temperatura de transición vítrea.

Tomando en cuenta el efecto determinante del peso molecular sobre las características y desempeño de los polímeros, se supone como hecho que los polímeros de distinto peso molecular preparados a través de la polimerización por apertura de anillo tendrán diferentes propiedades mecánicas. Con respecto a la síntesis de los homopolímeros, se espera que el peso molecular aumente al disminuir la cantidad de coiniciador.

Se cree que al aumentar el peso molecular, los polímeros presenten mayor temperatura de transición vítrea, mayor viscosidad a cero rapidez de deformación y el comportamiento del módulo elástico sea más complejo.

Por lo tanto, el interés del presente trabajo se concentra en analizar el efecto del peso molecular sobre las temperaturas de transición vítrea y sobre

los módulos dinámicos del material en fundido que nos permitan establecer relaciones empíricas directas entre las diferentes técnicas de caracterización de propiedades fisicoquímicas y la reología, con el fin de obtener información aplicada para alcanzar el mejor desempeño del polímero y de esta manera ayudar a diseñar sistemas de fármacos con liberación controlada.

Por otro lado, los resultados de adsorción de gas para conocer la porosidad de estos materiales, nos permitirán tener una idea de la forma en la que se libera el medicamento de la red polimérica; si el sistema no fuese poroso, la liberación del fármaco estará regida prácticamente por la degradación por hidrólisis del polímero.

3. Antecedentes

En este capítulo se exponen los antecedentes teóricos divididos en cuatro secciones. En la primera se menciona brevemente la evolución de los polímeros biodegradables con aplicación en la Medicina. La segunda sección habla de su estructura molecular y el mecanismo de polimerización para obtenerlos. En la tercera parte se explican las definiciones y fórmulas generales de las propiedades de los polímeros. En la última sección se presentan los antecedentes reológicos y se enuncian los modelos utilizados en el presente proyecto.

3.1 Historia de los polímeros biodegradables con aplicación en la Medicina

Se puede hablar de la aplicación de polímeros en la medicina desde el año 3,500 a.C. cuando los egipcios utilizaban una gran variedad de polímeros naturales, como intestinos tratados, para suturar heridas; éste fue el antecedente de las suturas de cirugía de colágeno. Otros polímeros naturales, albúmina, quitosán y ácido hialurónico se han utilizado en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas desde hace algunas décadas. Los polímeros naturales han evolucionado a través de la modificación de su cadena aplicando métodos químicos o modulando el proceso biosintético de fermentación para obtener ciertas propiedades físicas o funcionales [Shalaby, Shalaby W., 2004, p. 4].

Por otro lado, los polímeros sintéticos biodegradables han cobrado mayor interés en las últimas tres décadas principalmente por su uso como transporte de medicamentos o como implantes biomédicos. Estos polímeros nacieron gracias a la necesidad de intercambiar las suturas de colágeno, debido a su alta reactividad con los tejidos, por polímeros sintéticos que permitieran obtener una respuesta menos agresiva sobre el tejido. Esto produjo el desarrollo del poliglicolida (PGA) como sutura de poliéster absorbible.

La compañía estadounidense Davis and Geck comercializó el primer PGA con el nombre Dexon® en la década de los sesenta. Desde esa fecha se han

desarrollado diferentes polímeros biodegradables como la polilactida (PLA), el copolímero poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(ϵ -caprolactona), polidioxanona, poli(carbonato de trimetileno) entre otros, siendo los más utilizados el PGA, PLA y PLGA. El primer PLGA comercial se obtuvo en la década de los setenta bajo el nombre de Vicryl®, el cual se utilizó como sutura biodegradable; su composición es de 92% de glicolida y 8% de l-lactida [Wasserman, US Patent, 1974]. Algunos de los productos hechos de PLA se utilizan como tornillos, clavos, anclas para suturar, sistemas de reparación de cartílagos y meniscos, etcétera.

El primer polímero aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para usarse en un sistema de liberación controlada de fármacos fue un PLGA comercializado bajo el nombre Lupron Depot® por la compañía TAP Pharmaceutical Products a principios de los años ochenta. Este producto sirve para el tratamiento de cáncer de próstata en donde el polímero biodegradable en forma de microesferas, administra acetato de leuprolida en periodos de hasta cuatro meses (reemplazando las inyecciones diarias) [Katz, 2001].

En la tabla 3-1 se mencionan algunos polímeros biodegradables sintéticos que actualmente se encuentran en el mercado¹.

¹ Synthetic Biodegradable Polymers as Medical Devices (MPB archive, Mar 98), página de internet; 1 de 1, <http://www.devicelink.com/mpb/archive/98/03/002.html>, 28 de mayo de 2007. 15:02

Tabla 3-1: Polímeros biodegradables sintéticos comerciales

| Aplicación | Nombre comercial | Composición * | Compañía |
|---|--------------------|---------------|------------------|
| Suturas | Dexon | PGA | Davis and Geck |
| | Maxon | PGA-TMC | Davis and Geck |
| | Monocryl | PGA-PCL | Ethicon |
| | PDS | PDO | Ethicon |
| | Polysorb | PGA-LPLA | U.S. Surgical |
| | Biosyn | PDO-PGA-TMC | U.S. Surgical |
| | PGA Suture | PGA | Lukens |
| Tornillo de interferencia | Arthrex | LPLA | Arthrex |
| | Bioscrew | LPLA | Linovatec |
| | Phusiline | LPLA-DLPLA | Phusis |
| | Biologically Quiet | PGA-DLPLA | Instrument Makar |
| Ancla de sutura | Bio-Statak | LPLA | Zimmer |
| | Suretac | PGA-TMC | Acufex |
| Clip de anastomosis | Lactasorb | LPLA | Davis and Geck |
| Anillo de anastomosis | Valtrac | PGA | Davis and Geck |
| Dental | Drilac | DLPLA | THM Biomedical |
| Tornillo | SmartScrew | LPLA | Bionx |
| Clavos | Resor-Pin | LPLA-DLPLA | Geistlich |
| Grapas | SmartTack | LPLA | Bionx |
| Placas | LactoSorb | PGA-LPLA | Lorenz |
| Tejidos | Resolut | PGA-DLPLA | W.L. Gore |
| | Guidor | DLPLA | Procordia |
| <p>* DLPLA — poli(DL-lactida) LPLA — poli(L-lactida) PGA — poliglicolida PDO — polidioxanona PGA-TMC — poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) PGA-LPLA — poli(L-lactida-co-glicolida) PGA-DLPLA — poli(DL-lactida-co-glicolida) LPLA-DLPLA — poli(L-lactida-co-DL-lactida) PDO-PGA-TMC — poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno-co-dioxanona)</p> | | | |

Los polímeros expuestos en la tabla son poliésteres (con excepción del carbonato de trimetileno). Este tipo de poliésteres son los que dominan las aplicaciones clínicas, aunque existen numerosas investigaciones de otro tipo de polímeros con diversas aplicaciones: desde instrumentos cardiovasculares hasta terapia genética.

Algunas de las nuevas formulaciones de polímeros incluyen a los fosfolípidos, los cuales se usan para inhibir la absorción de proteínas en la superficie de un implante. Los polímeros utilizados para terapia genética son básicamente copolímeros hechos a partir de L-lactida, etilén glicol y lactosa, que funcionan

como transportadores de genes. Dependiendo de su funcionalidad se desarrollan para degradarse o para evitar la degradación.

En cuanto a los polímeros naturales biodegradables, recientemente se han estudiado termoplásticos biodegradables de caseína y soya como una fuente de biomateriales naturales basados en proteínas. En comparación con el colágeno, estos polímeros son menos susceptibles a la degradación térmica, pueden ser procesados en fundido y además pueden ser reforzados con materiales cerámicos inertes o bioactivos [Katz, 2001].

3.2 Polimerización por apertura de anillo (ROP) de lactonas

Las lactonas son ésteres cíclicos generados por la esterificación intramolecular de un ácido carboxílico hidroxilado. El término lactona proviene del ácido 2-hidroxipropanoico, mejor conocido como ácido láctico, que deriva su nombre del latín *lac*, *lactis* (leche) pues es el compuesto que le da el carácter ácido a la leche². El éster cíclico producido por el ácido láctico es un diéster cíclico conocido como lactida. En la figura 3-1 se muestran las estructuras de la ϵ -caprolactona, de la lactida y de la glicolida.

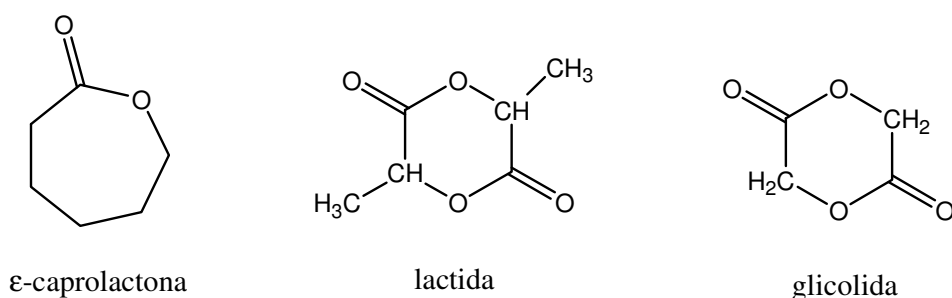


Figura 3-1: Estructura de ϵ -caprolactona, lactida y glicolida

² Lactone – Wikipedia, the free encyclopedia, página de internet; 1 de 1, <http://en.wikipedia.org/wiki/Lactone>, 6 de junio de 2007. 18:48

El ácido láctico contiene un carbono α asimétrico con tres posibles isómeros: D-, L- y DL-ácido láctico. Las propiedades fisicoquímicas de los homopolímeros dependen del isómero utilizado. Por ejemplo, el polímero formado por el monómero ópticamente activo, el poli(L-ácido láctico), es un polímero semicristalino mientras que aquel formado por la mezcla racémica, el poli(DL-ácido láctico), es amorfo [Dumitriu, 2002, p.63].

El polímero formado por el diéster cíclico del ácido láctico, la lactida (ver figura 3-1), se llama polilactida o poli(ácido láctico) pues su unidad repetitiva es el ácido láctico. De la misma manera se puede incluir dentro del nombre el isómero utilizado: poli(L-lactida) o poli(DL-lactida).

La polimerización de las lactonas se puede llevar a cabo mediante técnicas tales como: masa, solución, emulsión o dispersión. En la polimerización en masa, la temperatura está en el intervalo de 100 a 150° C mientras que en solución se usan temperaturas más bajas, (0° a 75°C) para minimizar las reacciones secundarias de transesterificación inter e intramolecular.

En general, las lactonas se polimerizan en presencia de catalizadores o iniciadores que pueden ser compuestos organometálicos de óxidos, carboxilatos y alcóxidos de metales tales como el estaño. El mecanismo de polimerización depende del tipo de iniciador. Los mecanismos de polimerización para la polimerización por apertura de anillo son tres: aniónica, catiónica e inserción-coordinación.

3.2.1 Polimerización por apertura de anillo aniónica

La polimerización por apertura de anillo aniónica para casi todas las lactonas procede por la división acilo-oxígeno, la cual es consistente con el mecanismo para la saponificación alcalina de ésteres. En la figura 3-2 se muestra como ejemplo el paso de iniciación mediante un ión metóxido, así como el paso de propagación.

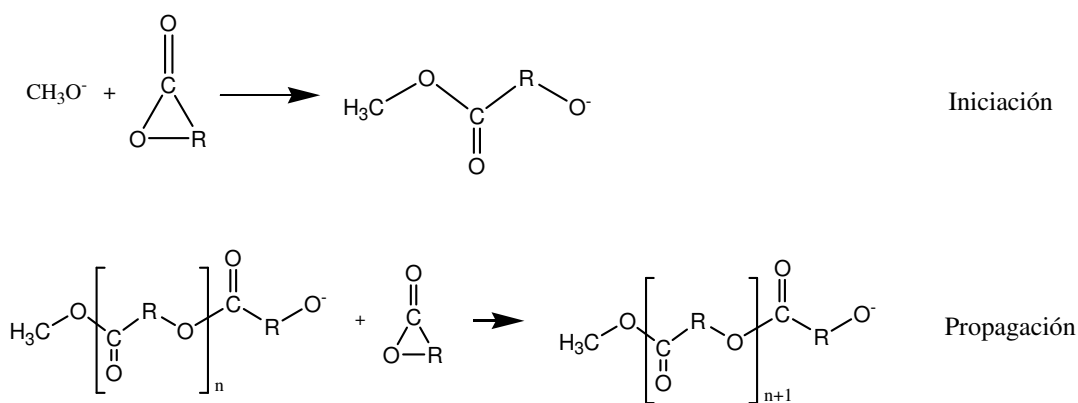


Figura 3-2: Iniciación y propagación de la ROP aniónica

La evidencia experimental del mecanismo de la división acilo-oxígeno proviene del análisis de grupos terminales del polímero. En el ejemplo de la figura 3-2, el polímero producido contiene los grupos terminales metil éster e hidroxilo al efectuar la terminación con agua. Si la polimerización procediese con la división alquilo-oxígeno, los grupos terminales serían metoxilo y ácido carboxílico. El análisis de los polímeros por resonancia magnética nuclear (NMR) indica que existe la división acilo-oxígeno.

El control de la polimerización para obtener condiciones favorables dentro de una polimerización viviente se logra usando iniciadores covalentes, especialmente los iniciadores de baja reactividad como el n-butillitio. La rapidez de polimerización es de primer orden con respecto al monómero y al iniciador. El grado de polimerización número promedio está determinado por la relación monómero/iniciador directamente obteniendo distribuciones de peso molecular estrechas. El factor limitante para obtener pesos moleculares altos es la transferencia de cadena al monómero.

Se observa también la transferencia de cadena al polímero por reacciones de transesterificación. Ésta es responsable del ensanchamiento de la distribución de peso molecular. La transferencia intramolecular nos da como resultado oligómeros cíclicos debido al intercambio de segmentos de cadena entre diferentes cadenas poliméricas. La influencia de la transferencia de cadena al polímero así como al monómero es mayor para los iniciadores más activos

(más iónicos), por ejemplo, alcóxidos de sodio, magnesio y cinc. Los alcóxidos de metales de transición (La, Y, Sm) ofrecen un buen balance entre rapidez de polimerización, similar a iniciadores iónicos, y reacciones secundarias reducidas, similares a iniciadores covalentes [Odián, 2004, p.581-583].

3.2.2 Polimerización por apertura de anillo catiónica

Los ésteres cíclicos de 4, 6 y 7 elementos en el anillo forman poliésteres en presencia de catalizadores catiónicos. Nuevos estudios sobre los grupos terminales indican que el mecanismo de reacción en la iniciación incluye un ataque al centro positivo del oxígeno exocíclico (el oxígeno más básico) para formar un dioxocarbocatión. En la figura 3-3 se observa la iniciación gracias al carbocatión metilo derivado de $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CF}_3$; también se aprecia la etapa de propagación gracias a una división alquil-oxígeno.

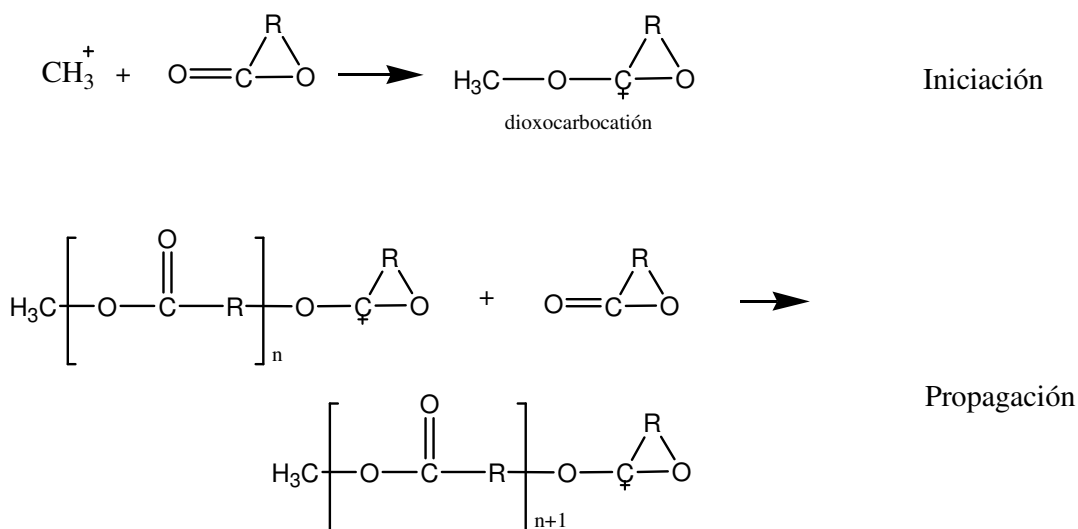


Figura 3-3: Iniciación y propagación de la ROP catiónica

La polimerización catiónica no es tan útil como la aniónica para sintetizar poliésteres de alto peso molecular. Este mecanismo está limitado por la transesterificación intramolecular (*cyclization*) así como por otras reacciones de transferencia de cadena [Penczek, 2000].

3.2.3 Polimerización por apertura de anillo enzimática

Las lipasas pueden catalizar la polimerización por apertura de anillo de las lactonas. El mecanismo de reacción es similar al de la polimerización enzimática de hidroxiácidos [Duda, 2002]. La lipasa reacciona con la lactona para producir un hidroxiácido activado con la enzima y cierta cantidad reacciona con agua para producir el hidroxiácido, el cual reacciona con el hidroxiácido activado para iniciar la polimerización. La propagación resulta del ataque nucleofílico del grupo terminal hidroxilo de la cadena que se propaga sobre el hidroxiácido activado por la lipasa.

La importancia de este tipo de polimerización reside en el hecho de que es una técnica amigable con el ambiente. Recientemente se han hecho estudios para la polimerización por apertura de anillo de lactonas catalizadas por enzimas utilizando dióxido de carbono supercrítico y SUVA® R-134a como disolventes [García-Arrazola, 2007].

3.2.4 Polimerización por apertura de anillo por coordinación inserción

La polimerización por apertura de anillo pseudoaniónica normalmente es llamada ROP por coordinación inserción debido a que la propagación se realiza por la coordinación del monómero a las especies activas y continúa con la inserción del monómero al enlace del oxígeno con el metal mediante un rearrreglo de electrones. La figura 3-4 muestra una representación esquemática del mecanismo de coordinación inserción [Stridsberg, 2002].

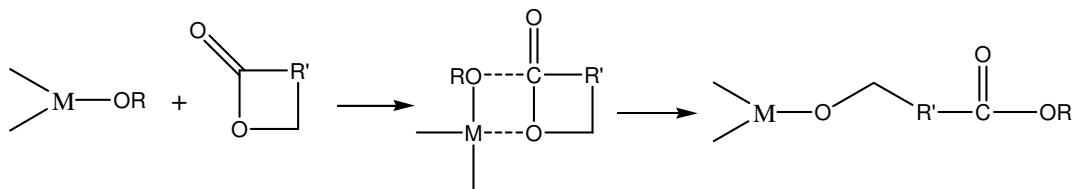


Figura 3-4: Mecanismo de ROP por coordinación inserción de lactonas

La polimerización se realiza gracias a una división acilo-oxígeno en la lactona con la inserción del monómero al enlace del oxígeno con el metal del iniciador. La coordinación del oxígeno exocíclico con el metal resulta en la polarización y hace que el carbonilo del monómero sea más susceptible al ataque nucleofílico. Si se utilizan estos iniciadores organometálicos en la ROP de lactonas aplicando altas temperaturas o tiempos largos de reacción, se presentan reacciones de transesterificación inter e intramolecular lo cual eleva el índice de polidispersidad de los poliésteres [Albertsson, 2003].

3.2.5 Iniciadores y mecanismos de reacción

Existen numerosos iniciadores para la polimerización por apertura de anillo. Kricheldorf ha investigado profundamente los iniciadores o catalizadores para la polimerización de lactonas [Kricheldorf, 2000]. Algunos de ellos se descomponen a temperaturas elevadas influyendo en la rapidez de reacción e incrementando las reacciones secundarias. Se ha observado la formación de ácido octanoico cuando el 2-etilhexanoato de estaño (II) (SnOct_2) se calienta a más de 100°C . El ácido liberado permite la esterificación del alcohol usado como coiniciador produciendo agua la cual reacciona con el SnOct_2 para formar hidróxidos de estaño. Bajo estas condiciones sería muy difícil controlar las reacciones secundarias pues la presencia de agua u otros compuestos con hidroxilos iniciarían la polimerización.

La reactividad relativa de diferentes iniciadores de alcóxidos de metal para reacciones de transesterificación depende del metal. Se ha observado el siguiente orden: $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OR})_2 > \text{Bu}_3\text{SnOR} > \text{Ti}(\text{OR})_4 > \text{Zn}(\text{OR})_2 > \text{Al}(\text{OR})_3$. Si la flexibilidad del esqueleto del poliéster es alta, se incrementan las reacciones secundarias (transesterificaciones). Por ejemplo la configuración de la lactida (DL- o L-lactida) influye en las reacciones de transesterificación durante la ROP. Se observan más reacciones secundarias en la DL-lactida que en la L-lactida y han sido atribuidas a la flexibilidad de la primera debido a la naturaleza atáctica del esqueleto.

El 2-etilhexanoato de estaño (II) es el iniciador más usado en la polimerización por apertura de anillo. Está aprobado por la FDA como aditivo en productos alimenticios y se conoce también como octoato de estaño (SnOct_2), aunque este término es más utilizado en la industria. La figura 3-5 muestra la estructura del SnOct_2 .

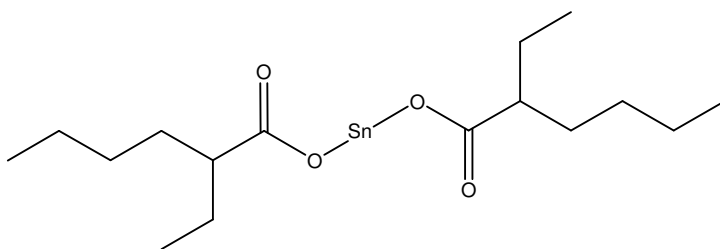


Figura 3-5: Estructura del 2-etilhexanoato de estaño (II)

La ROP con SnOct_2 se lleva a cabo en presencia de compuestos de hidrógeno activo. El mecanismo de polimerización es complejo por lo que se han propuestos numerosos mecanismos.

En el mecanismo de monómero activado, el SnOct_2 forma un complejo donador-receptor con el monómero, éste entonces se hace vulnerable frente al ataque del alcohol. La molécula con terminación hidroxilo ataca el carbonilo y de esta manera se efectúa la apertura del anillo. En el mecanismo de coordinación inserción, un compuesto que contiene un grupo hidroxilo reacciona con el SnOct_2 para formar el iniciador real, por ejemplo, un alcóxido con un enlace covalente al estaño.

El grupo de Penzcek propuso una ruta en donde existe una disociación de al menos un grupo de 2-etilhexanoato del complejo metálico en la forma de su ácido correspondiente [Penzcek, 2000]. Kricheldorf y colaboradores confirmaron la disociación del ácido 2-etilhexanóico [Kricheldorf, 2000]. La presencia de ácidos carboxílicos disminuye la rapidez de reacción. Este efecto ha sido explicado como una barrera en el lugar de coordinación o como un salto en el equilibrio entre SnOct_2 y el alcóxido [Ryner, 2001].

La siguiente figura representa el mecanismo de la polimerización de la lactida con SnOct₂ mencionado en el estudio teórico hecho por Ryner:

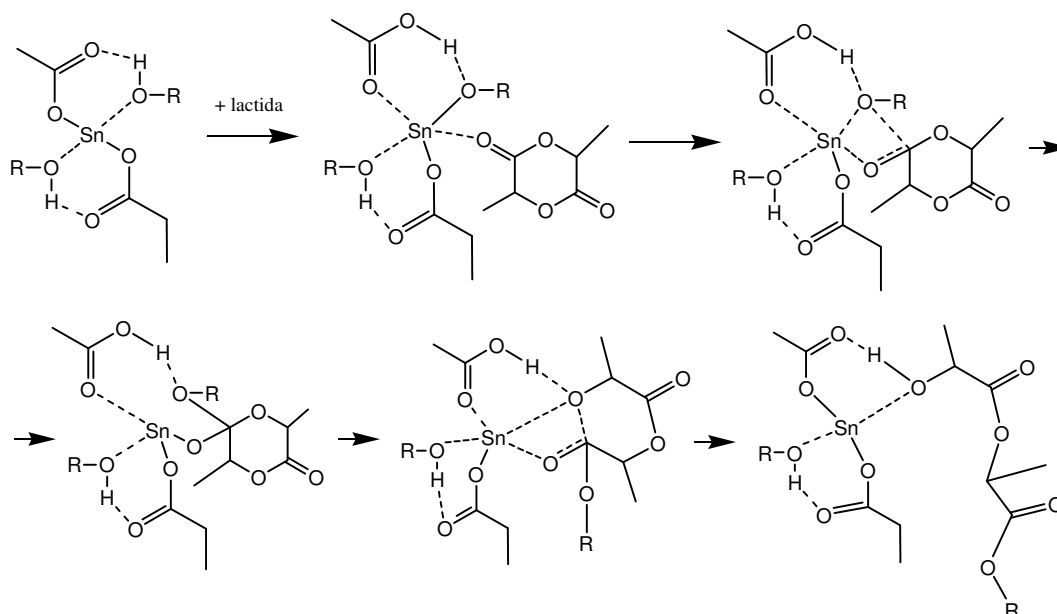


Figura 3-6: Mecanismo de la ROP de la lactida con SnOct₂

3.3 Definiciones y fórmulas

El peso molecular (MW) de un polímero lineal se define simplemente como:

$MW(\text{polímero}) = DP \times MW(\text{monómero})$. MW es la masa molar del monómero y DP es el grado de polimerización, es decir, el número de unidades de monómeros que formaron la cadena. Es necesario definir pesos moleculares promedio pues cualquier muestra de polímero sintético contiene cadenas con diferentes longitudes.

Las dos medidas más importantes de pesos moleculares promedios son el peso molecular número promedio, Mn, y el peso molecular peso promedio, Mw. El MW número promedio cuenta el número de moléculas de un peso particular y promedia sobre el número total de moléculas y se define como:

$$Mn = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i}$$

En donde M_i es el peso molecular de la especie i y N_i es el

número de moléculas de la especie i .

El peso molecular promedio promedia los pesos de cada una de las diferentes especies de peso molecular distribuidos en el polímero y se define como:

$$M_w = \frac{\sum w_i M_i}{\sum w_i}. \text{ En donde } w_i \text{ es el peso de las moléculas de la especie } i.$$

Como $w_i = N_i \times M_i$ la ecuación puede ser escrita de la siguiente manera:

$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i}, \text{ de donde se puede observar que cada molécula contribuye al}$$

M_w en proporción directa al cuadrado de su masa. Como moléculas pesadas afectan M_w en mayor proporción que las ligeras, M_w es siempre mayor a M_n , con excepción de polímeros monodispersos donde cada molécula tiene el mismo M_w por lo tanto $M_w = M_n$.

Una medida de la anchura de la distribución de pesos moleculares está dada por relaciones entre los pesos moleculares promedios. La relación usada con mayor frecuencia es: M_w/M_n la cual tiene el nombre de índice de polidispersidad (PDI).

La temperatura de transición vítrea (T_g) se define como la temperatura que marca una transición de un material sólido amorfo a un material fundido.

3.4 Funciones materiales y modelos reológicos

Los líquidos poliméricos están formados por macromoléculas que adoptan una conformación determinada dependiendo de su estructura molecular, del tipo de flujo y de las interacciones con otras moléculas. Éstos presentan propiedades viscoelásticas que se manifiestan en determinados experimentos, por ejemplo, la dependencia de la viscosidad cortante con la rapidez de deformación o con el tiempo.

La caracterización de estos materiales implica determinar sus funciones materiales, que son dependientes de la rapidez de deformación, frecuencia, tiempo, etc. Estas funciones materiales determinan a su vez la clasificación de los fluidos y las constantes o funciones de modelos reológicos específicos [Manero, 2006].

Se pueden determinar el valor de las funciones materiales en función de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) y del esfuerzo cortante. A bajas velocidades de corte, el esfuerzo cortante es proporcional a $\dot{\gamma}$ y la viscosidad (η) toma el valor η_0 (viscosidad a cero rapidez de deformación). A $\dot{\gamma}$ grandes, la viscosidad disminuye con respecto a la rapidez de deformación en la mayoría de las soluciones poliméricas y polímeros fundidos, y se sigue el comportamiento descrito por el modelo de la ley de potencias o modelo Ostwald-de Waele-Nutting [Fried, 2003, p. 448].

El modelo de la ley de potencias es la relación empírica general constitutiva más utilizada para fluidos viscosos. Se aplica normalmente para flujo cortante simple en estado estacionario, en este caso las ecuaciones son las siguientes:

$$\tau_{12} = m \dot{\gamma}^n \quad \text{o} \quad \eta = m \dot{\gamma}^{n-1}$$

Es importante recordar que estas dos ecuaciones son válidas únicamente para flujo cortante simple. Casi todos los materiales no newtonianos total o puramente viscosos presentan adelgazamiento al corte, esto representa $n < 1$ y en particular el valor de n de los polímeros en fundido está en el intervalo de 0.15 a 0.6 [Bird, 1977, p. 208].

Una de las desventajas de la ley de potencias es que no describe la región de rapidez de corte baja. Como n es menor a la unidad, a baja rapidez de corte η se iría al infinito en lugar de describir el comportamiento constante de η_0 como se observa experimentalmente. También se observa que la viscosidad se vuelve constante a altas rapidezces de corte (η_∞) [Macosko, 1994, p.85].

Otra característica importante de la reología de macromoléculas es la viscosidad antes y después de un peso molecular crítico. La figura 3-7 muestra un ejemplo del cambio abrupto de pendiente en la curva de viscosidad a cero rapidez de deformación contra el peso molecular de polímeros en fundido. El parámetro χ_w es proporcional al número de átomos en el esqueleto y al peso molecular. Se puede establecer que:

$$\eta_0 = KM \quad M < M_c$$

$$\eta_0 = KM^{3.4} \quad M > M_c$$

donde M_c es el peso molecular en el punto donde cambian las pendientes. M_c ha sido interpretado como el peso molecular crítico para la formación de entrelazamientos.

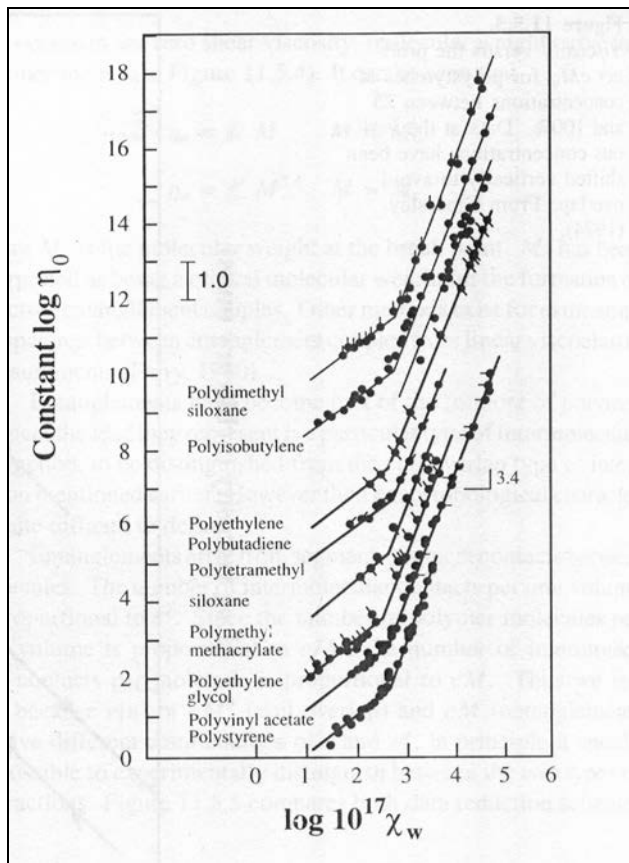


Figura 3-7: Logaritmo de η_0 contra logaritmo de χ_w [Macosko, 1994, p. 500]

La dependencia de la viscosidad con respecto a la temperatura es tan importante como su dependencia con respecto a la rapidez de deformación en

problemas de procesamiento no isotérmicos. Para todos los líquidos, la viscosidad disminuye al aumentar la temperatura. Una relación que es válida para un amplio intervalo de temperatura es la ecuación Andrade-Eyring:

$$\eta_0 = Ke^{E_\eta/RT}$$

Esta ecuación se derivó de la hipótesis que pequeñas moléculas se mueven dando saltos entre sitios no ocupados. Los polímeros en fundido también obedecen esta ecuación a temperaturas muy superiores a su temperatura de transición vítrea.

Cerca de la T_g , E_η disminuye. Esta disminución ha sido explicada por el volumen libre extra creado por expansión térmica, esto llevó a la ecuación de Williams-Landel-Ferry (WLF) [Ferry, 1980]. Esta ecuación describe la viscosidad a una temperatura T en términos de la viscosidad a una temperatura de referencia T_r .

$$\log \frac{\eta T_r \rho_r}{\eta T \rho} = \frac{-C_1(T - T_r)}{C_2 + T - T_r} = \log a_T$$

La ecuación WLF se usa ampliamente para hacer curvas maestras de datos viscoelásticos como los módulos de pérdida y de almacenamiento. Se ha demostrado que la ecuación WLF es más útil para polímeros amorfos cerca de su temperatura de transición mientras que la forma exponencial es más satisfactoria para $T > T_g + 100^\circ\text{C}$ [Ferry, 1980], [Van Krevelen, 1976].

4. Desarrollo experimental

Materiales

Para la síntesis de poli(DL-lactida) se utilizó DL-lactida (Purasorb® DL) de Purac; 2-etilhexanoato de estaño de Sigma; 1-dodecanol de Sigma-Aldrich y éter RA de J.T.Baker. Para la disolución y precipitación del polímero se utilizaron diclorometano y metanol ACS de J.T.Baker. En el apéndice 1 se encuentran las hojas de seguridad del diclorometano y del metanol, los cuales son los compuestos con mayor riesgo de manejo en el presente estudio.

Síntesis de poli(DL-lactida)

La síntesis de la polimerización del DL-lactida se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Tapia en su tesis de maestría [Tapia, 2007], de acuerdo con el cual se hizo lo siguiente: en un matraz de 50 ml se colocaron 41.6 mmol de DL-lactida. Las cantidades de 2-etilhexanoato de estaño (II) y de alcohol laurílico se muestran en la tabla 5-1 en donde se varían las cantidades de iniciador y coiniciador dejando fijo el primero en algunos casos para ver el efecto del segundo y viceversa.

Se agrega al matraz el 2-etilhexanoato de estaño en disolución con 16.7 mg/ml en éter seco y el 1-dodecanol se agrega mediante una disolución de 0.133 g/ml en éter seco. Se conecta el matraz a la línea de nitrógeno para obtener una atmósfera inerte y se introduce al baño térmico a 150°C, se deja la reacción durante tres y media horas. Al término del tiempo de reacción, se enfría el matraz a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de diclorometano. Cuando se disuelve completamente el polímero, se precipita con metanol (de 20 a 40 ml) en charolas y se dejan 12 horas a 40°C al vacío. El rendimiento se obtiene con el peso del polímero final entre la carga inicial del monómero.

Métodos de caracterización

Cromatografía de permeación en gel

Los pesos moleculares promedio numeral y ponderal del poli(DL-lactida) fueron determinados por cromatografía de permeación en gel (GPC), también conocida como cromatografía de exclusión de tamaño (SEC), utilizando con cromatógrafo de líquidos HP-1090, una columna PLgel® de 5 μ y un detector de índice de refracción Agilent 1100. Las condiciones de operación son las siguientes: se utiliza tetrahidrofurano (THF) como eluyente con un flujo de 1 ml/min y la columna se encuentra a 35°C. Se utilizaron estándares de poliestireno monodispersos para la curva de calibración. Las muestras del polímero se prepararon en soluciones de THF a 2.5 mg/ml.

Calorimetría de barrido diferencial

La temperatura de transición vítrea de los polímeros se determinó en un calorímetro de barrido diferencial 910 de DuPont Instruments, previamente calibrado con un estándar de indio ($T_m = 156.6^\circ\text{C}$ y $\Delta H_f = 28.5 \text{ J/g}$), el termograma de la calibración se puede observar en el apéndice 2. La medición se realiza bajo una atmósfera de nitrógeno (flujo de $\text{N}_2 = 20 \text{ ml/min}$). Se utilizaron muestras de 5-10 mg del polímero; la rapidez de calentamiento fue de 10°C/min y el intervalo de temperaturas es de -30°C a 80°C . Se reportan las T_g obtenidas en la segunda corrida en el punto intermedio de la transición.

Adsorción de gas

Para obtener las isothermas de adsorción y desorción se utilizó un analizador de adsorción de gas TriStar 3000 de Micromeritics. Se prepararon muestras de 0.1 g de polímero; se usó nitrógeno como adsorbato a 77 K. Los datos de diámetro de poro, área superficial de poros y volumen acumulado de poros se obtuvieron utilizando el modelo de Barrett-Joiner-Halenda (BJH).

Reometría

El comportamiento reológico del poli(DL-lactida) se analizó en un reómetro AR-2000 de TA Instruments utilizando la geometría de platos paralelos con un diámetro de 25 mm y un espacio entre ellos de 0.5 mm.

La prueba de flujo cortante simple en estado estacionario para obtener los valores de la viscosidad a cero rapidez de deformación se realizó controlando el esfuerzo de 0.033 a 10,000 pascales a diferentes temperaturas.

Los módulos dinámicos: de almacenamiento (G') y de pérdida (G''), fueron determinados a través de pruebas de barridos de frecuencia a diferentes temperaturas. La deformación utilizada en estas pruebas fue obtenida a través de un barrido de deformación para determinar la zona lineal; en todos los casos la zona lineal se encuentra hasta 0.2 de deformación.

La prueba de barrido de temperaturas se realizó a 0.025 de deformación y a 1.0 Hz de frecuencia. El intervalo de temperaturas estudiado fue de 80 a 220°C.

5. Resultados y análisis

En este capítulo se presentan y analizan los resultados de la caracterización de los homopolímeros de DL-lactida. En primer lugar se exponen los resultados de pesos moleculares, temperaturas de transición vítrea y el rendimiento así como la relación entre ellos. Posteriormente se muestran los resultados de porosimetría y se finaliza con la exposición de las mediciones reológicas de tres polímeros con diferente peso molecular.

Los resultados de rendimiento, pesos moleculares número promedio (Mn), índice de polidispersidad (PDI) y temperaturas de transición vítrea (Tg), de los polímeros que se sintetizaron para el proyecto CONACYT-SAGARPA 568 en el departamento de Farmacia se muestran en la tabla 5-1. Los polímeros son utilizados para desarrollar sistemas de liberación controlada de antiparasitarios: ivermectina y closantel.

Tabla 5-1: Condiciones de reacción y resultados de rendimiento, Mn, PDI y Tg

| Clave de polímero | Condiciones de reacción | | Resultados | | | |
|-------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|------------|---------|---------|
| | SnOct ₂ (mmol) | 1-dodecanol (mmol) | Rendimiento (%) | Mn (g/mol) | PDI (-) | Tg (°C) |
| DL20 | 0.019 | 0.097 | 85.1 | 19,860 | 1.18 | 15 |
| DL20.02 | 0.010 | 0.129 | 86.1 | 20,773 | 1.14 | |
| DL30 | 0.029 | 0.129 | 98.4 | 30,961 | 1.49 | 27 |
| DL30.02 | 0.029 | 0.129 | 98.2 | 28,917 | 1.53 | 28 |
| DL35.01 | 0.064 | 0.019 | 98.7 | 36,600 | 1.72 | 33 |
| DL35.02 | 0.024 | 0.129 | 98.8 | 33,433 | 1.67 | |
| DL35.03 | 0.064 | 0.048 | 99.0 | 35,349 | 1.88 | |
| DL35.04 | 0.024 | 0.129 | 95.8 | 36,497 | 2.09 | |
| DL40 | 0.029 | 0.097 | 96.6 | 37,362 | 1.37 | 32 |
| DL40.01 | 0.064 | 0.048 | 99.0 | 39,331 | 1.87 | 40 |
| DL45.01 | 0.064 | 0.019 | 98.7 | 44,530 | 1.52 | 41 |

En la tabla anterior se puede apreciar que los homopolímeros de peso molecular más bajo (20,000 g/mol) presentan el índice de polidispersidad y el rendimiento más bajo, esto se debe a que la cantidad de iniciador y coiniciador no es suficiente para el tiempo establecido de reacción dejando monómero libre sin reaccionar y las cadenas formadas no sufren reacciones de transesterificación. La síntesis de los demás polímeros tuvo un rendimiento casi del 100%. En estas reacciones casi todo el monómero ha reaccionado y se

puede explicar el hecho de que empieza a existir una transferencia de cadena al polímero lo que ocasiona el ensanchamiento de la distribución del peso molecular como se puede apreciar en la figura 5-1.

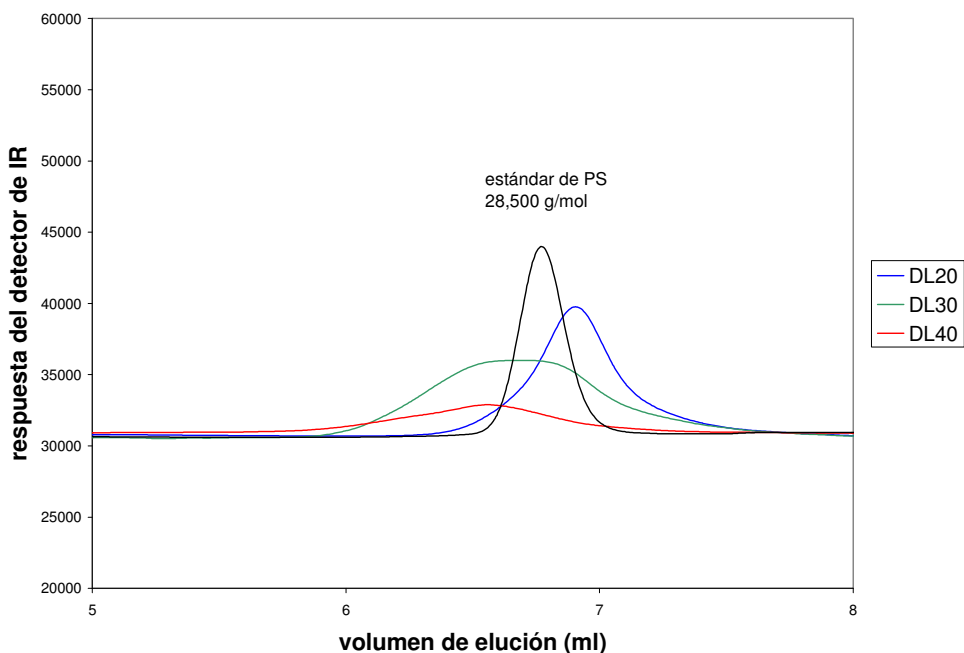


Figura 5-1: Cromatogramas de DL20, DL30 y DL40

En el cromatograma presentado, se observan las formas de las curvas de elución de los polímeros DL20, DL30 y DL40; el polímero DL30 presenta la curva más ancha con un índice de polidispersidad de 1.49 mientras que el DL20 presenta la curva más estrecha con un PDI de 1.18. Se muestra también la forma de las curvas de los estándares de poliestireno monodispersos (alrededor de 1.05 de PDI) para la comparación de todas las curvas y la confirmación de los valores de pesos moleculares promedio.

La figura 5-2 muestra los termogramas obtenidos en el DSC durante la segunda corrida de las muestras de los polímeros: DL20, DL30 y DL40.

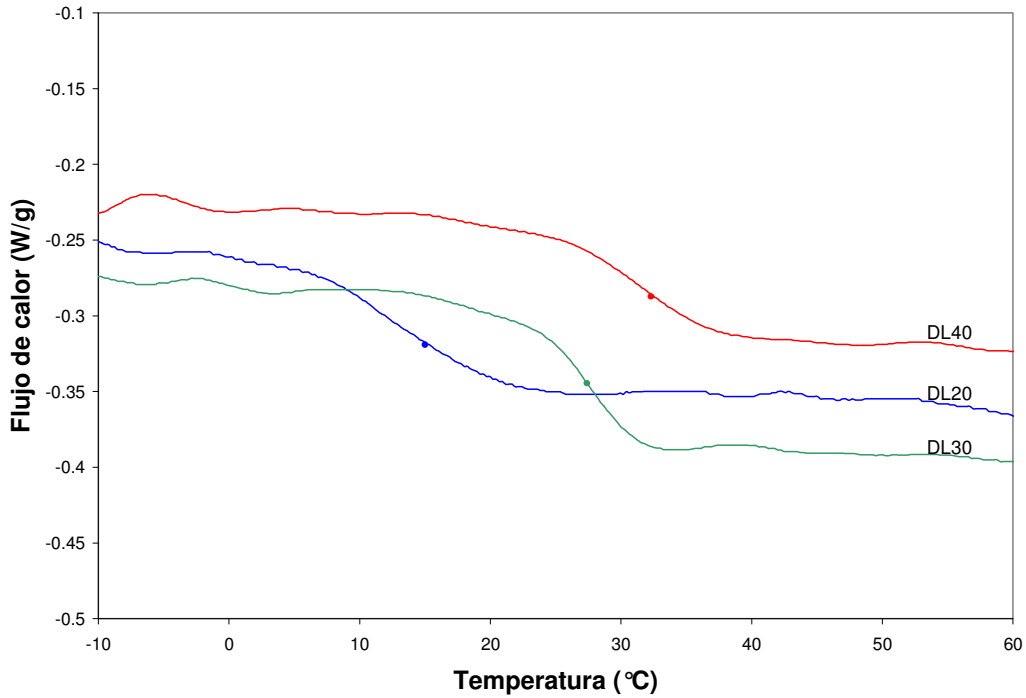


Figura 5-2: Termogramas de DL20, DL30 y DL40

La relación entre el peso molecular número promedio y las temperaturas de transición vítrea se analiza en la figura 5-3, en donde se incluyen los resultados de Tapia [Tapia, 2007].

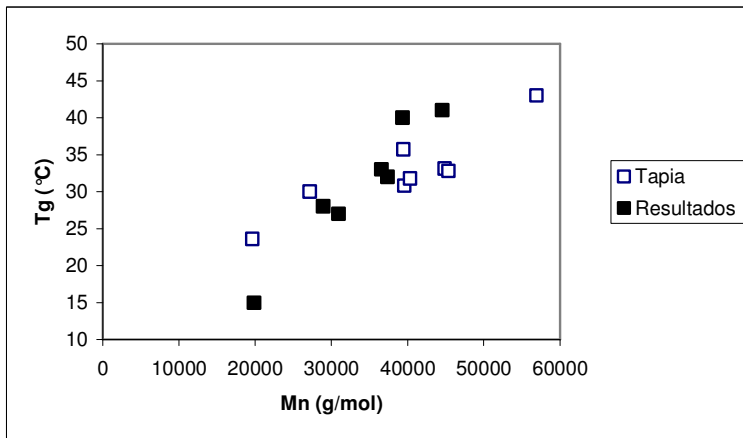


Figura 5-3: Tg contra Mn de diferentes poli(DL-lactida)

La tendencia observada nos permite corroborar los datos obtenidos por Tapia [Tapia, 2007] y además confirmar resultados reportados en la literatura [In Pyo

Park y Jonnalagadda, 2006]. El análisis de los resultados nos permite obtener una relación lineal del peso molecular número promedio con la Tg como se muestra en la siguiente ecuación:

$$T_g = 0.0016(Mn) - 5.076, R^2 = 0.94$$

La curva de regresión se muestra en la figura 5-4.

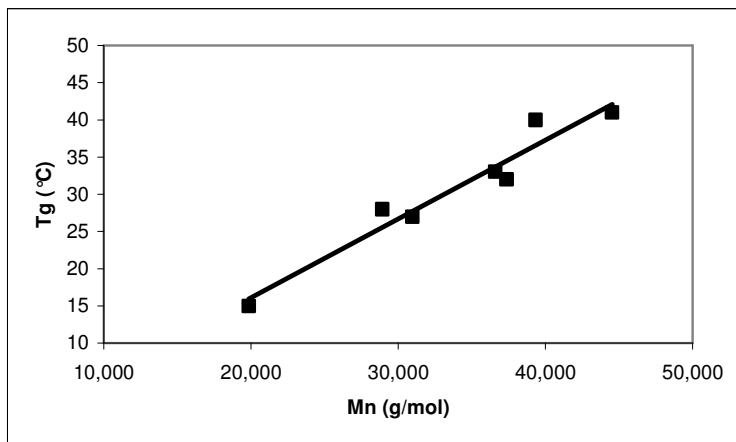


Figura 5-4: Correlación del peso molecular número promedio (Mn) con la temperatura de transición vítrea (Tg)

De la ecuación de regresión lineal se puede apreciar que un incremento de 10,000 g/mol en el Mn ocasiona un aumento de la temperatura de transición vítrea de 5.51 °C en el intervalo de Mn de 20,000 a 50,000 g/mol.

In Pyo Park y Jonnalagadda [In Pyo Park y Jonnalagadda, 2006] realizaron una correlación lineal entre las temperaturas y el peso molecular viscosidad promedio a través de la viscosidad intrínseca en donde obtienen que un aumento de peso molecular viscosidad promedio de 190,000 a 280,000 g/mol ocasiona un incremento en la temperatura de transición vítrea de 3.4 °C. Aunque solamente se tienen estos dos puntos, la diferencia se debe a que se está trabajando en la zona donde cambia la tendencia de la Tg contra el peso molecular para acercarse a una Tg infinita de 58 °C [Dorgan *et al.*, 2005].

Los resultados de porosimetría utilizando el modelo Barret-Joiner-Halenda se exhiben en la tabla 5-2.

Tabla 5-2: Resultados de adsorción de nitrógeno

| Cálculos con modelo BJH | DL20 | DL40 |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Área superficial de poros acumulada de la curva de adsorción entre 17 y 3000 Å de diámetro: | 1.20 m ² /g | 0.99 m ² /g |
| Área superficial de poros acumulada de la curva de desorción entre 17 y 3000 Å de diámetro: | 2.88 m ² /g | 0.62 m ² /g |
| Volumen acumulado de poros de la curva de adsorción (entre 17 y 3000 Å de diámetro): | 0.02 cm ³ /g | 0.02 cm ³ /g |
| Volumen acumulado de poros de la curva de desorción (entre 17 y 3000 Å de diámetro): | 0.11 cm ³ /g | 0.02 cm ³ /g |
| Diámetro promedio de poro de desorción: | 1563 Å | 1226 Å |

Se puede observar en la tabla que el aumento de peso molecular de 20,000 g/mol a 40,000 g/mol del poli(DL-lactida) ocasiona una disminución del diámetro promedio de poro de 337 Å. En general, todos los valores del análisis disminuyen al aumentar el peso molecular. Cabe señalar que gracias a los resultados de área superficial de poros se puede ver que estos materiales son poco porosos lo cual confirma que el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos estará regido por la degradación del polímero a través de la hidrólisis.

Reología

A continuación se muestran los resultados de las pruebas reométricas de flujo cortante simple para obtener la dependencia de la viscosidad con la rapidez de deformación y para obtener el valor de la viscosidad a cero rapidez de deformación. En la figura 5-5 se presentan las curvas de viscosidad contra rapidez de deformación de cada uno de los polímeros: DL20, DL30 y DL40 a diferentes temperaturas. Se puede apreciar en cada gráfica el plato newtoniano para obtener el valor de η_0 y la dependencia de la viscosidad con respecto a la rapidez de deformación presentando, como se esperaba, un comportamiento pseudoplástico. Existe un comportamiento especial del polímero DL40 a 100 y 110 °C, existe una caída del valor de la viscosidad, luego se estabiliza para después caer con la misma tendencia que a 120 °C, esto se puede deber a que

el DL40 es el polímero de mayor peso molecular en este análisis, $M_n = 37,400$ g/mol, la zona de transición vítrea de este polímero termina alrededor de 40°C (figura 5-5), a esas temperaturas podría presentar acomodamientos en las cadenas para poder fluir con facilidad pues a 120° no se presenta el mismo fenómeno y tampoco a 150°C .

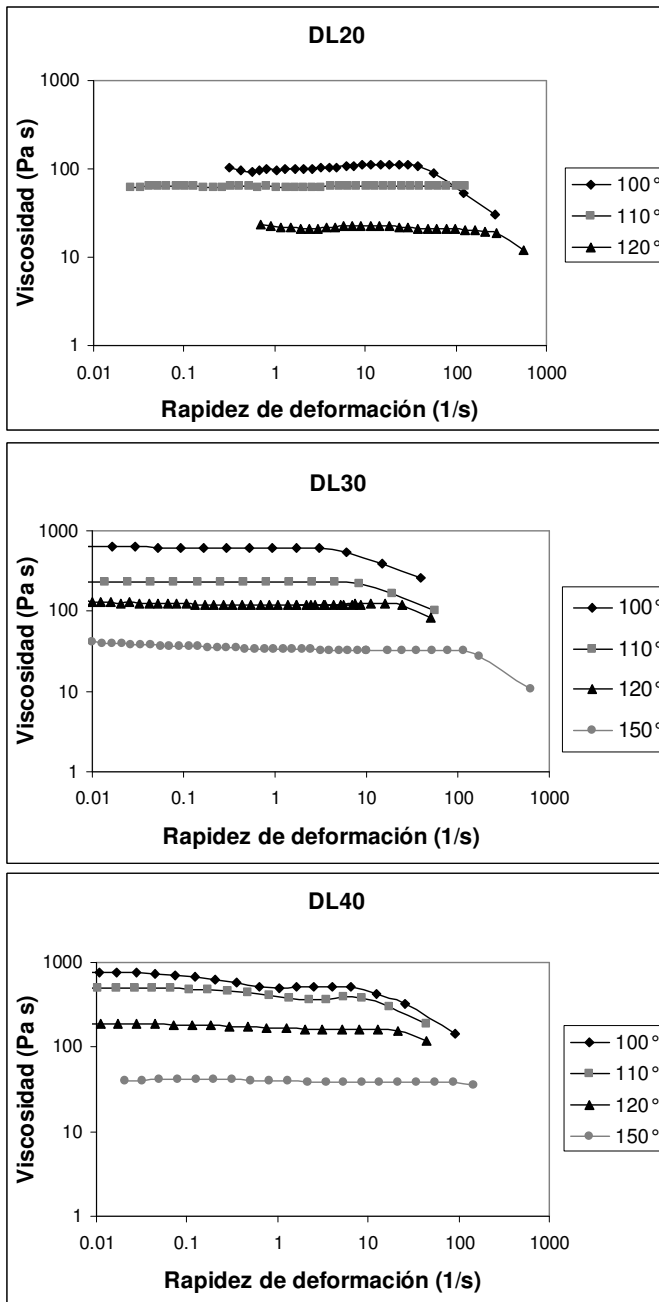


Figura 5-5: Gráficas de viscosidad contra rapidez de deformación a diferentes temperaturas del DL20, DL30 y DL40

El carácter pseudoplástico del material se representa con el modelo de la ley de la potencia para obtener el coeficiente n. En la tabla 5-3 se presentan los resultados de las viscosidades a cero rapidez de deformación y de los coeficientes n y m.

Tabla 5-3: Resultados de η_0 y valores de los coeficientes de la ley de la potencia

| Clave de polímero | Temperatura °C | η_0 Pa s | n | m Pa s ⁿ |
|-------------------|----------------|---------------|-------|---------------------|
| DL20 | 80 | 1196 | | |
| | 100 | 104 | 0.298 | 1547.5 |
| | 110 | 63 | | |
| | 120 | 22 | 0.333 | 793.9 |
| DL30 | 100 | 635 | 0.596 | 1138.6 |
| | 110 | 230 | 0.596 | 531.4 |
| | 120 | 121 | | |
| | 150 | 33 | | |
| DL40 | 100 | 710 | 0.446 | 1782.4 |
| | 110 | 486 | 0.488 | 1286.6 |
| | 120 | 179 | | |
| | 150 | 39 | | |

Se confirma el valor de n para fluidos macromoleculares en el intervalo de 0.15 a 0.6 [Bird, 1977, p. 208] y la disminución del valor de m al aumentar la temperatura. El valor de n se mantuvo constante a diferentes temperaturas. Al mismo tiempo, se puede hacer la comparación de valores de η_0 entre los tres polímeros confirmando el aumento del valor de viscosidad a una misma temperatura al aumentar el peso molecular. La comparación de las curvas de viscosidad de los diferentes polímeros a una misma temperatura se puede observar en la figura 5-6.

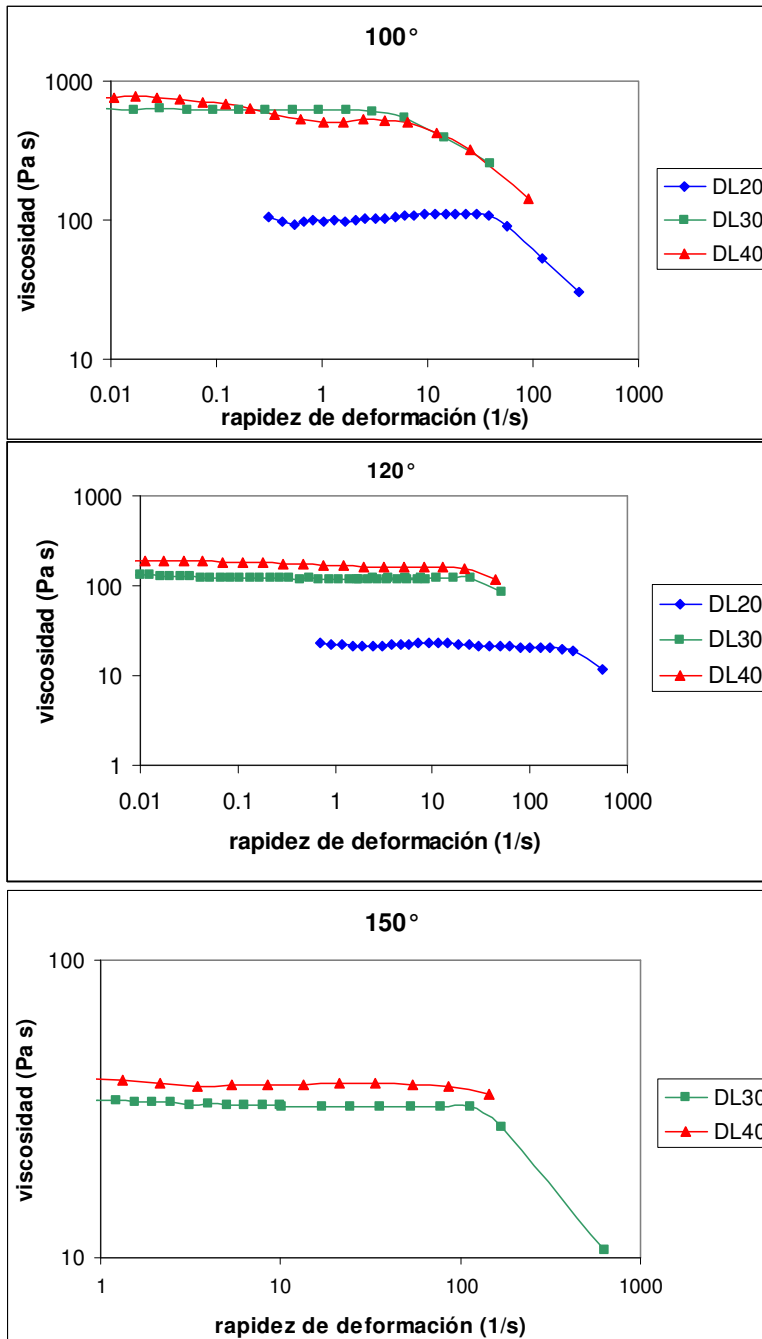


Figura 5-6: Comparación de las curvas de viscosidad de los polímeros DL20, DL30 y DL40 a la misma temperatura (100, 120 y 150 °C)

En estas gráficas se puede observar el aumento de la viscosidad a cero rapidez de deformación cuando se aumenta el peso molecular. Se ve también el efecto del DL40 a 100°C discutido en la figura 5-5 en una zona donde la viscosidad es menor a la del DL30.

Al comparar las curvas de viscosidad de los tres polímeros a la misma temperatura (100°, 120° y 150°C) también se puede analizar el efecto de la distribución de peso molecular sobre el ancho de la meseta newtoniana. A 100°C se puede apreciar mejor que la meseta más ancha (hasta $\dot{\gamma}=60$ 1/s) corresponde al DL20 con un índice de polidispersidad de 1.18 mientras que la meseta del DL30 acaba en $\dot{\gamma}=4$ 1/s con un PDI de 1.49. A 150°C se aprecia la ligera diferencia de PDI entre el DL30 y DL40 (PDI=1.37). La curva de viscosidad del DL30 cae un poco antes que la curva del DL40.

La figura 5-7 presenta las viscosidades a cero rapidez de deformación contra el peso molecular número promedio a 120°C.

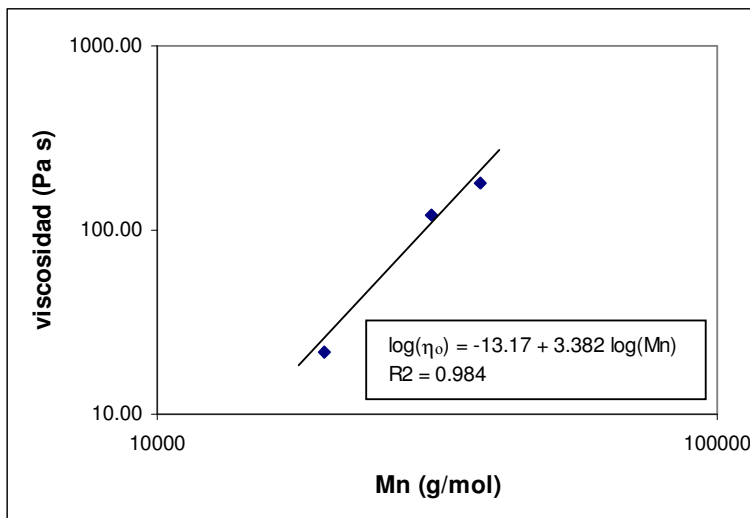


Figura 5-7: η_0 a 120°C contra M_n

La relación entre η_0 y M_n está descrita por la ecuación:

$\log(\eta_0) = -13.17 + 3.382 \log(M_n)$. El valor de la pendiente 3.382 coincide con la teoría: siempre que se tengan valores de η_0 de polímeros con pesos moleculares mayores al peso molecular crítico, se tendrá una pendiente de 3.4 en una relación log-log con el peso molecular. El valor de la ordenada al origen es similar a la reportada por Dorgan ($b = -14.26$) en su estudio de polilactidas [Dorgan, 2005].

La figura 5-8 muestra los resultados de la prueba isotérmica de barrido de frecuencias de pequeña amplitud de DL20, DL30 y DL40 a 120°C. Los barridos a diferentes temperaturas se encuentran en el apéndice 3 y sirvieron para construir las curvas maestras de cada uno de los polímeros.

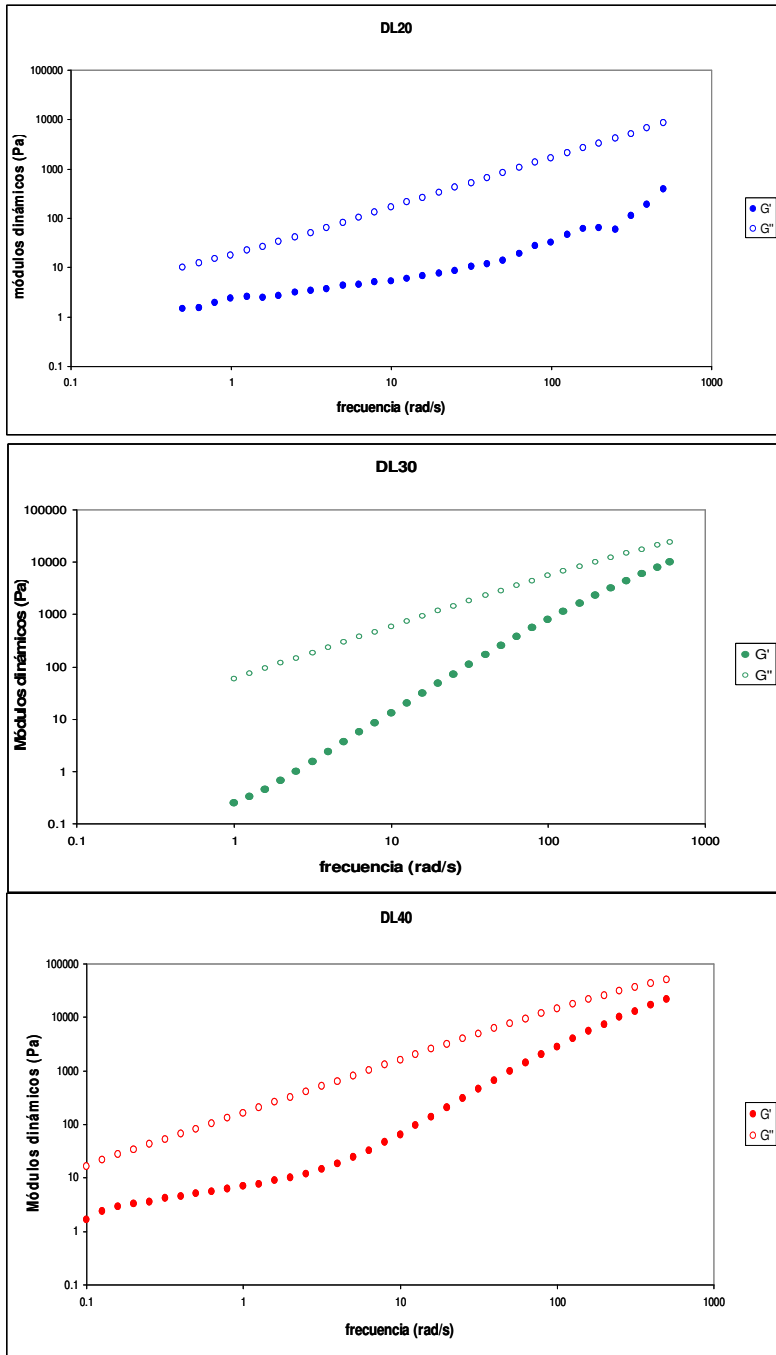


Figura 5-8: Módulos dinámicos resultantes del barrido de frecuencias a 120°C de DL20, DL30 y DL40

En la figura 5-8 se puede observar que el módulo viscoso predomina en todo el intervalo de frecuencias estudiado a 120°C para los tres polímeros. En el caso del DL20 y DL30 se advierte un cambio de pendiente en el módulo elástico mientras que el DL40 presenta dos cambios de pendiente, el primero alrededor de los 300 rad/s y el segundo alrededor de los 5 rad/s.

Con respecto a las pruebas isotérmicas de barrido de frecuencias de pequeña amplitud se puede mencionar que también se utilizaron para verificar la presencia de temperaturas de transición vítrea a diferentes tiempos. En la figura 5-9 se observan las curvas de tangente de δ contra la frecuencia donde los máximos indican el cambio de fase de los polímeros DL20, DL30 y DL40. Los resultados confirman lo obtenido gracias a la calorimetría de barrido diferencial mostrando los cambios de fase de los tres polímeros primero para el DL20, después a un tiempo mayor el DL30 y posteriormente el DL40.

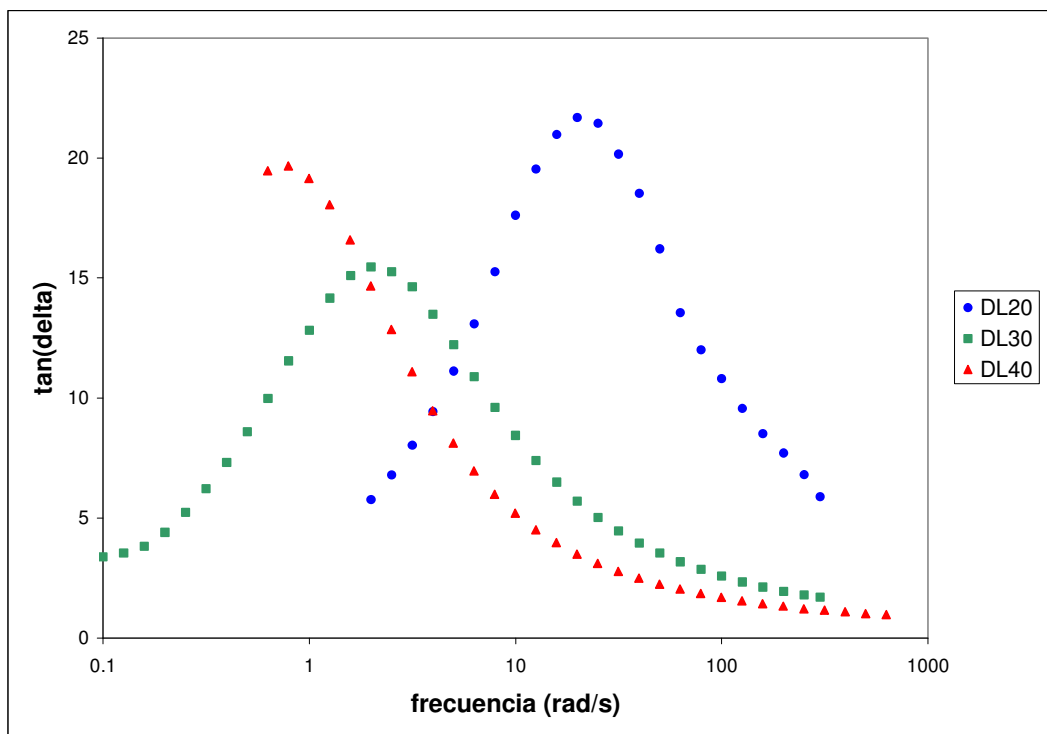


Figura 5-9: Barrido isotérmico de frecuencia para obtener $\tan \delta$ vs ω

En las figuras 5-10, 5-11 y 5-12 se observan las curvas maestras para G' y G'' del DL20, DL30 y del DL40 obtenidas por la teoría de superposición tiempo temperatura, tomando 120°C como la temperatura de referencia. Los

símbolos con relleno representan G' mientras que los símbolos vacíos representan a G'' .

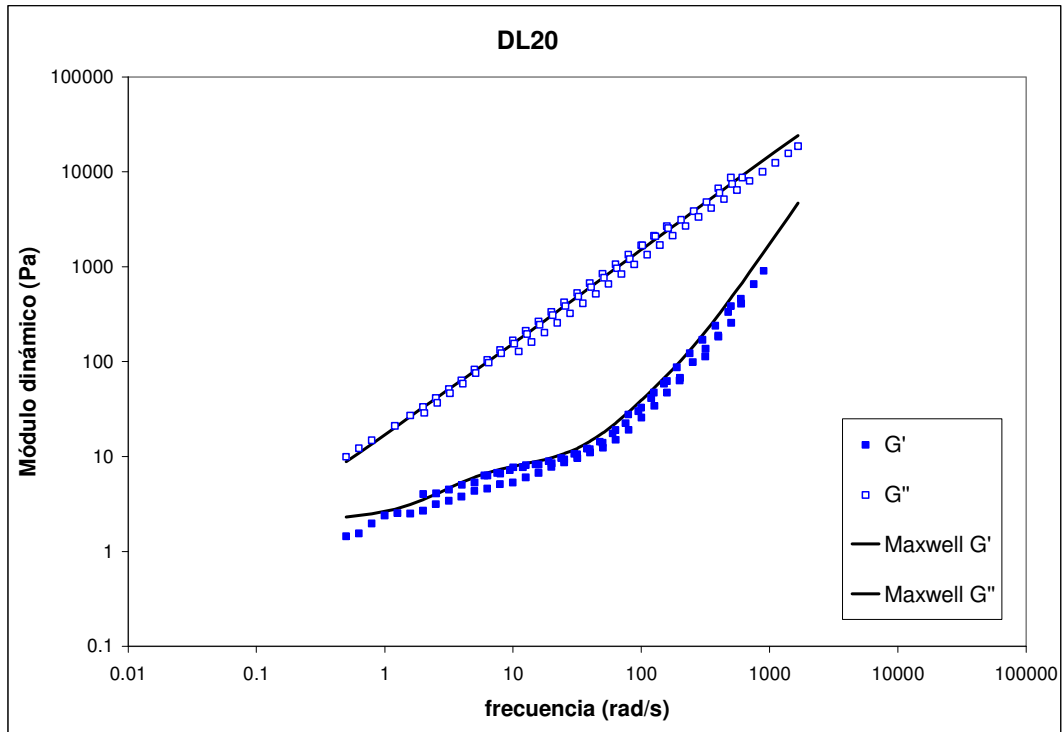


Figura 5-10: Curva maestra (G' y G'') de DL20 con temperatura de referencia de 120°C

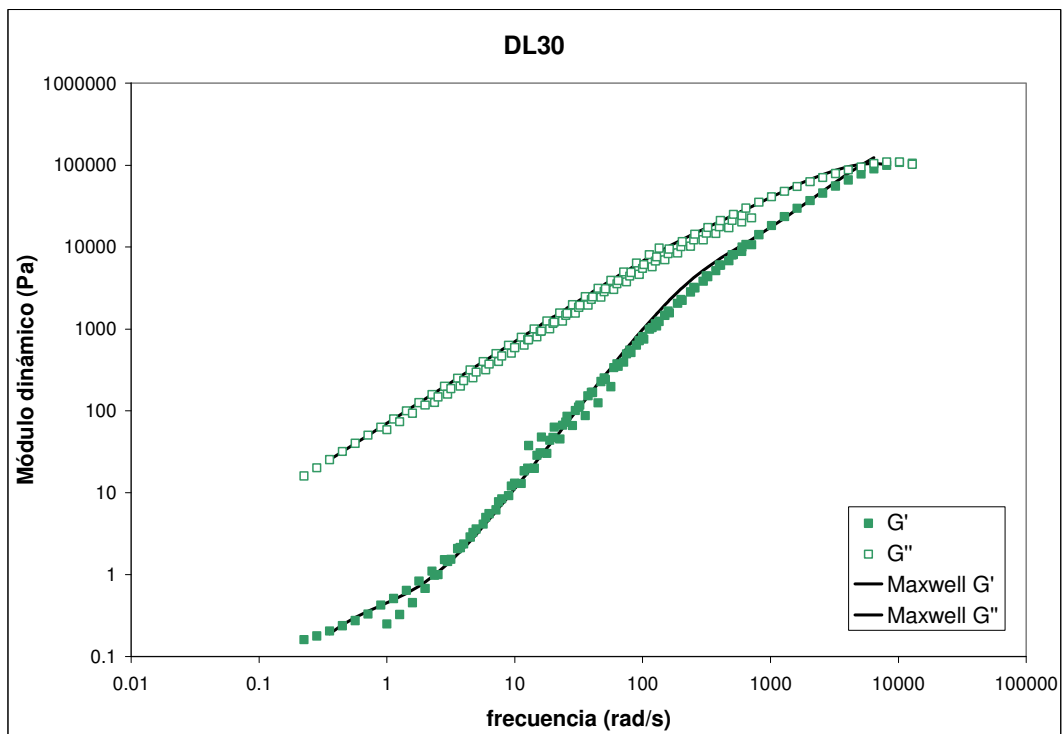


Figura 5-11: Curva maestra (G' y G'') de DL30 con temperatura de referencia de 120°C

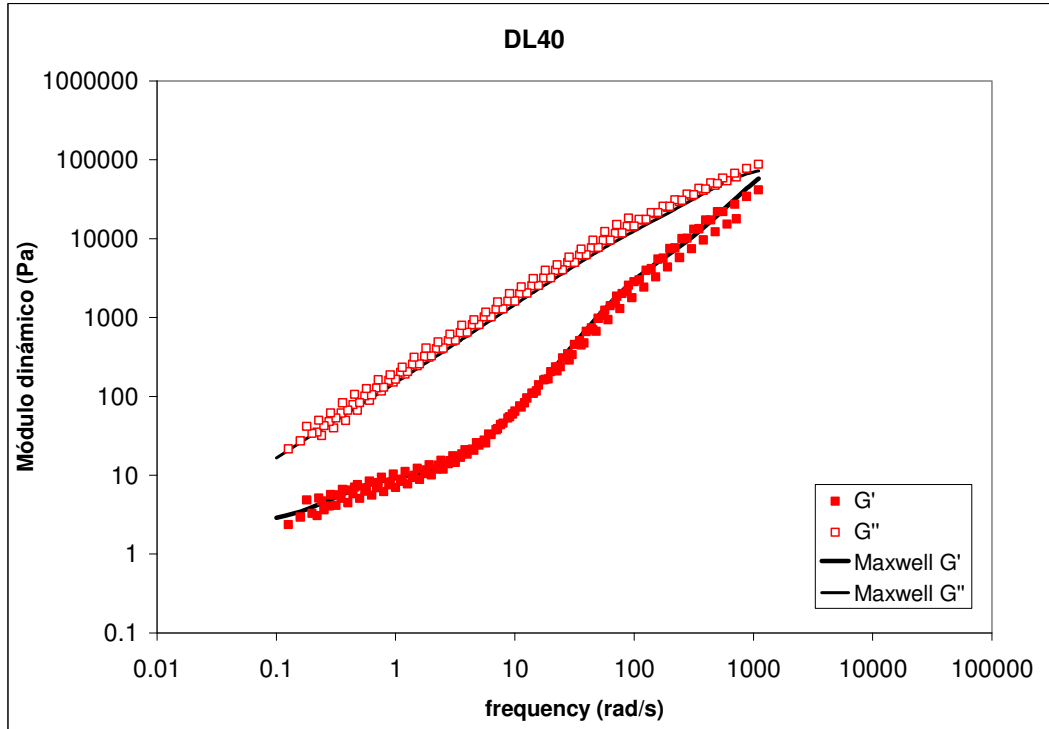


Figura 5-12: Curva maestra (G' y G'') de DL40 con temperatura de referencia de 120°C

Los factores de corrimiento utilizados para obtener la superposición de G' y de G'' y para obtener los valores de las constantes C_1 y C_2 de la ecuación WLF se obtuvieron utilizando el programa TA Data Analysis. La tabla 5-4 muestra los factores de corrimiento para los tres polímeros. Las constantes de la ecuación WLF que se obtuvieron haciendo la ecuación lineal [Ferry, 1980], se observan en la tabla 5-5.

Tabla 5-4: Factores de corrimiento de DL20, DL30 y DL40

| DL20 | | DL30 | | DL40 | |
|-------------------------|-------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
| T($^{\circ}\text{C}$) | a_T | T($^{\circ}\text{C}$) | a_T | T($^{\circ}\text{C}$) | a_T |
| 100 | 0.477 | 98 | 1.311 | 100 | 0.521 |
| 110 | 0.309 | 110 | 0.374 | 110 | 0.344 |
| 120 | 0 | 120 | 0 | 120 | 0 |
| | | 150 | -0.648 | 150 | -0.740 |

En la literatura existen diferentes valores de las constantes de WLF para poli(DL-lactida) [Palade, 2001], [Dorgan, 1999]; el estudio realizado por Dorgan y colaboradores en el 2005 [Dorgan *et al*, 2005] reporta valores similares al

presente proyecto: $C_1=3.24$ y $C_2=164.9$ K aunque estos valores es el promedio de todos los polímeros analizados incluyendo polilactidas con diferentes cantidades del monómero L-lactida, lo cual hace al polímero semicristalino y tomaron temperaturas mayores a las recomendadas por Ferry [Ferry, 1980] quien señala que se debe trabajar en el intervalo de T_g a $T_g + 100^\circ\text{C}$.

Tabla 5-5: Parámetros C_1 y C_2 de la ecuación de WLF

| Polímero | C_1 | C_2 (K) |
|----------|-------|-----------|
| DL20 | 1.04 | 23.8 |
| DL30 | 3.11 | 70.0 |
| DL40 | 4.09 | 128.9 |

La curva maestra del DL20 muestra que a tiempos largos predomina el módulo viscoso en el intervalo de frecuencias estudiado. Para el DL30 y el DL40 a tiempos largos predomina el módulo de pérdida mientras que a tiempos cortos se igualan los dos módulos en el punto de entrecruzamiento. Se puede notar que el modelo generalizado de Maxwell se ajusta con 4 elementos para los polímeros DL20 y DL30 mientras que el DL40 se ajusta con 5 elementos. Esto confirma la suposición que el polímero con el mayor peso molecular tiene una estructura más compleja reflejada en el módulo elástico y se necesitan más elementos de Maxwell para modelarlo. Los valores de las frecuencias características se presentan en la tabla 5-6.

Tabla 5-6: Frecuencias características utilizadas en el modelo de Maxwell generalizado

| Frecuencia característica (rad/s) | Polímero | | |
|--------------------------------------|----------|------|------|
| | DL20 | DL30 | DL40 |
| ω_1 | 8667 | 6667 | 1500 |
| ω_2 | 110 | 1600 | 110 |
| ω_3 | 4 | 288 | 9 |
| ω_4 | 0.1 | 0.4 | 0.4 |
| ω_5 | - | - | 0.01 |

Los resultados del barrido de temperatura se muestran en las figuras 5-13 y 5-14. Esta prueba permite obtener las curvas de los módulos dinámicos,

de almacenamiento (G') y pérdida (G'') con respecto a la temperatura. La figura 5-13 muestra las curvas en las que se puede apreciar que predomina el módulo viscoso (G'') sobre el elástico (G'), esto era de esperarse pues se está trabajando a una temperatura mayor a la temperatura de transición vítrea. También se observa el acercamiento de los módulos de pérdida y de almacenamiento que se entrecruzarán en un punto que debería coincidir con la T_g medida por calorimetría. Desafortunadamente por el manejo de las muestras en el reómetro con la geometría de platos paralelos fue imposible medir los módulos mientras nos acercábamos a la T_g .

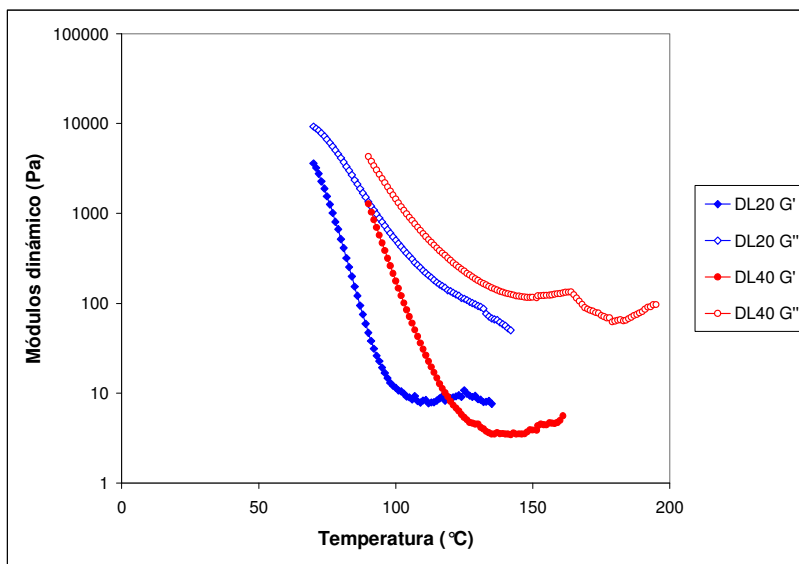


Figura 5-13: Barrido de temperaturas, módulos dinámicos de DL20 y DL40

Se realizó también un barrido de temperaturas en donde se muestra un cambio de fase al hacer la gráfica de tangente de δ contra temperatura de los tres polímeros, se ve la diferencia de temperaturas entre cada cambio confirmando lo obtenido por DSC, hay una diferencia mayor entre la T_g de los polímeros DL20 y DL30 como se puede apreciar en la figura 5-14.

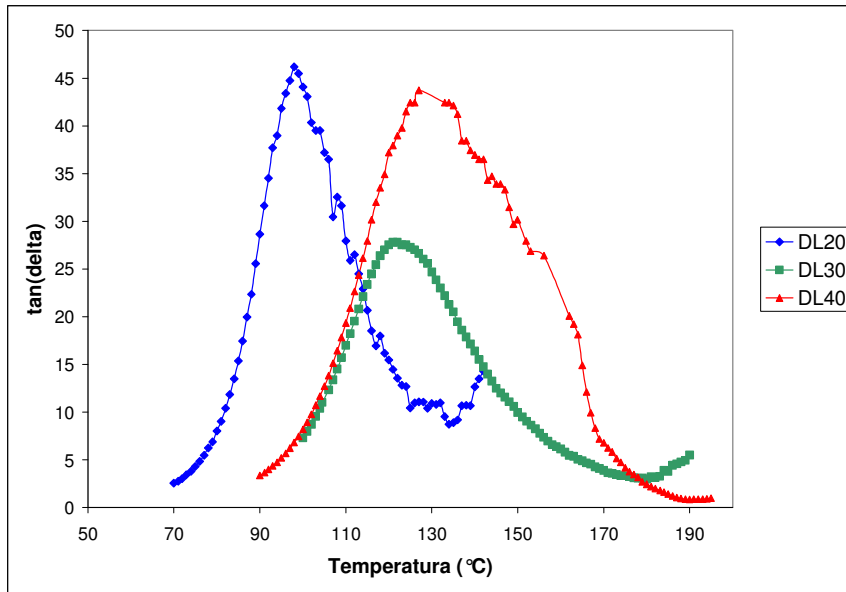


Figura 5-14: Barrido de temperaturas, tan (δ) vs temperatura de DL20, DL30 y DL40

6. Conclusiones y recomendaciones

Los resultados de la síntesis de poli(DL-lactida) permiten concluir que el 1-dodecanol tiene un efecto determinante como coiniador para la preparación de estos polímeros. Al aumentar la cantidad de coiniador, disminuye el peso molecular del polímero resultante lo cual nos permite controlar la síntesis para el peso molecular deseado. De la misma manera, al dejar la cantidad de coiniador fija, el aumento de la cantidad de 2-etilhexanoato de estaño (II) como iniciador ocasiona el aumento del peso molecular del polímero.

Los resultados de índices de polidispersidad de los polímeros sintetizados proporcionaron una relación con respecto al rendimiento. Los índices de polidispersidad más pequeños (1.1) coincidieron con los rendimientos más bajos de la síntesis (85%), esto ayuda a que no se presenten reacciones de transesterificación en las cadenas de polímeros formados lo que ensancharía la distribución de pesos moleculares.

La temperatura de transición vítrea de la poli(DL-lactida) tiene una función lineal con el peso molecular número promedio de donde se obtiene que al aumentar el peso molecular 10,000 g/mol la Tg aumenta 5.5 °C en el intervalo de 20,000 a 50,000 g/mol de peso molecular número promedio.

Se demostró que estos polímeros son poco porosos gracias a los resultados de adsorción de nitrógeno, el área superficial es baja (1 m²/g) y los poros son macroporos de 1200 a 1500 Angstroms. Esto permite concluir que el proceso de liberación de los medicamentos se realiza exclusivamente por degradación de las cadenas del polímero por hidrólisis.

Se correlacionaron los resultados de propiedades fisicoquímicas con las medidas reológicas de las pruebas oscilatorias y de flujo. Las medidas reológicas de la viscosidad a cero rapidez de deformación indicaron que se obtuvieron polímeros con pesos moleculares por encima del peso molecular crítico. La viscosidad a cero rapidez de deformación se describe por la relación

empírica: $\log(\eta_0) = -13.17 + 3.382 \log(Mn)$. Los valores de la constante n del modelo de la ley de la potencia quedaron dentro de los intervalos de n reportados por autores para polímeros en fundido (0.3 – 0.6).

La prueba de barrido de frecuencia así como la prueba de barrido de temperaturas permitieron confirmar los resultados de la calorimetría diferencial de barrido para obtener las T_g de los polímeros, al analizar la tangente de delta en los dos casos, en donde la T_g se presenta en un menor tiempo para el polímero de 20,000 g/mol.

La construcción de las curvas maestras para G' y G'' proporcionaron la visualización del comportamiento de los polímeros en cinco décadas, al mismo tiempo se observó el comportamiento de Maxwell con cuatro elementos para el DL20 y DL30 y con cinco elementos para el DL40 lo cual confirma la suposición de que el polímero con mayor peso molecular tiene una estructura más compleja reflejada en el módulo elástico.

Se calcularon los valores de las constantes de WLF $C_1=4.09$ y $C_2=128.90$ K para el polímero de 40,000 g/mol, las cuales coinciden con estudios en la literatura.

Se puede afirmar que los objetivos propuestos en el presente proyecto se cumplieron; cabe señalar, que este estudio puede y debe ser ampliado mediante el estudio de la degradación por hidrólisis de la poli(DL-lactida) y relacionarla con mediciones reológicas. Como el fin principal es el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos se recomienda hacer un estudio similar con poli(L-lactida), poli(ϵ -caprolactona) y poliglicolida.

Bibliografía

- Albertsson, Ann-Christine e Indra K. Varma, Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications, *Biomacromolecules*, Vol. 4, 2003, p. 1466-1486
- Báez, J.E., Marcos-Fernández, A. y A. Martínez-Rocha, One step route to α -hydroxyl-w(carboxylic acid) polylactones using catálisis by decomlybdate anion, *Macromolecules*, Vol. 38, 2005, p. 1599-1608
- Bird, R. Byron, Armstrong, Robert C. y Ole Hassager, Dynamics of Polymeric Liquids Volume 1 Fluid Mechanics, John Wiley and Sons Inc., EUA, 1977.
- Dorgan, J. R. y J. S. Williams, Melt rheology of poly(lactic acid): Entanglement and chain architecture effects, *Journal of Rheology*, Vol. 43, 1999, p. 1141–1155
- Dorgan, John R., Janzen, Jay, Clayton, Michael P., Hait, Sukhendu B. and Daniel M. Knauss, Melt rheology of variable L-content poly(lactic acid), *Journal of Rheology*., Vol. 49, 2005, p. 607-619
- Duda, Andrzej, Kowalski, Adam, Penczek, Stanislaw, Uyama, Hiroshi y Shiro Kobayashi, Kinetics of the Ring-Opening Polymerization of 6-, 7-, 9-, 12-, 13-, 16-, and 17-Membered Lactones. Comparison of Chemical and Enzymatic Polymerizations, *Macromolecules*, Vol. 35, 2002, p. 4266-4270
- Dumitriu, Severian (editor), Polymeric Biomaterials, 2a ed., Marcel Dekker Inc., EUA, 2002, p. 93
- Ferry, J. D., *Viscoelastic Properties of Polymers*, 3a ed., Wiley, EUA, 1980
- Fried, Joel R., *Polymer Science and Technology*, 2a ed., Prentice Hall Professional Technical Reference, EUA, 2003
- García-Arrazola, Roeb, Gimeno Miquel y Eduardo Bárzana, Use of Liquid 1,1,1,2-Tetrafluoroethane as Solvent Media for Enzyme-Catalized Ring-Opening Polymerization of Lactones, *Macromolecules*, Vol. 40, 2007, p. 4119-4120
- Herrera, Pía, “Contribuye la Universidad a elevar la producción bovina”, *Gaceta UNAM*, 11/sep/2006, p. 10-11
- In Pyo Park, Peter y Sriramakamal Jonnalagadda, Predictors of Glass Transition in the Biodegradable Polylactide and Poly-lactide-co-glycolide Polymers, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 100, 2006, p. 1983–1987
- Katz, J., “Developments in Medical Polymer for Biomaterials Applications”, *Medical Device & Diagnostic Industry*, Enero de 2001, p. 122

Kricheldorf, Hans R.; Kreiser-Saunders, I.; Stricker, A. Poly lactones 48. SnOct₂-Initiated Polymerizations of Lactide: A Mechanistic Study, *Macromolecules* 2000, Vol. 33, p. 702-709

Macosko, Christopher W., *Rheology Principles, Measurements, and Applications*, Wiley-VCH, EUA, 1994.

Manero, Octavio, *Apuntes de reología para posgrado*, Instituto de Materiales, UNAM, (clase tomada de febrero de 2006 a junio de 2006)

Odian, George, Principles of Polymerization, 4^a ed., Wiley-Interscience, EUA, 2004, p. 581-583

Palade, L. I., Lehermeier H. J., y J. R. Dorgan, Melt rheology of high L-content poly(lactic acid), *Macromolecules*, Vol. 34, 2001, p. 1384–1390

Penczek, Stanislaw, Cationic Ring-Opening Polymerization (CROP) Major Mechanistic Phenomena, *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, Vol. 38, 2000, p. 1919-1933

Ryner, Maria, Stridsberg, Kajsa, Albertsson, Ann-Christine, von Schenck, Henrik y Mats Svensson, 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, p. 3877-3881

Shalaby, Shalaby W. y Karen J. L. Burg, *Absorbable and Biodegradable Polymers*, Ed. CRC Press, EUA, 2004

Stridsberg, Kajsa M., Ryner, Maria y Ann-Christine Albertsson, Controlled Ring-Opening Polymerization: Polymers with designed Macromolecular Architecture, *Advances in Polymer Science*, Vol. 157, 2002, p. 41-65

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

Van Krevelen, D.W., *Properties of Polymers*, 2a ed., Elsevier, Holanda, 1976.

Wasserman, D.; Versfelt, C. C. U.S. Patent, 3,839,297, 1974.

Apéndice 1

HOJA DE SEGURIDAD IX METANOL

FORMULA: CH₄O, CH₃OH

PESO MOLECULAR: 32.04 g/mol

COMPOSICION: C: 37.48 %, H: 12.58 % y O: 49.93 %

GENERALIDADES:

Es un líquido incoloro, venenoso, con olor a etanol y cuando está puro puede tener un olor repulsivo. Arde con flama no luminosa. Es utilizado industrialmente como disolvente y como materia prima en la obtención de formaldehído, metil-ter-butil éter, ésteres metílicos de ácidos orgánicos e inorgánicos. También es utilizado como anticongelante en radiadores automovilísticos; en gasolinas y diesel; en la extracción de aceites de animales y vegetales y agua de combustibles de automóviles y aviones; en la desnaturalización de etanol; como agente suavizante de plásticos de piroxilina y otros polímeros y como disolvente en la síntesis de fármacos, pinturas y plásticos.

Durante mucho tiempo se obtuvo por destilación destructiva de madera a altas temperaturas, en la actualidad se produce por hidrogenación catalítica de monóxido de carbono a presiones y temperaturas altas, con catalizadores de cobre-óxido de cinc; por oxidación de hidrocarburos y como subproducto en la síntesis de Fischer-Tropsch.

NUMEROS DE IDENTIFICACION:

CAS: 67-56-1 UN: 1230

NIOSH: PC 1400000 RCRA: U154

NOAA: 3874 STCC: 4909230

RTECS: PC1400000 NFPA: Salud: 1 Reactividad: 0 Fuego:3

HAZCHEM CODE:2 PE El producto está incluido en: CERCLA, 313

MARCAJE: Líquido inflamable, venenoso.

SINONIMOS: En inglés: Otros idiomas:

ALCOHOL METILICO METHANOL ALCOOL METHYLIQUE (FRANCES)

HIDRATO DE METILO METHYL ALCOHOL METHYLALKOHOL (ALEMAN)

HIDROXIDO DE METILO WOOD SPIRIT METYLOWY ALKOHOL (POLACO)

METILOL BIELESKI'S SOLUTION METANOLO (ITALIANO)

CARBINOL COLONIAL SPIRIT ALCOOL METILICO (ITALIANO)

ALCOHOL DE MADERA COLUMBIAN SPIRIT

PYROXYLIC SPIRIT

WOOD NAPHTHA

PROPIEDADES FISICAS Y TERMODINAMICAS:

Densidad (g/ml): 0.81 g/ml (0/4 °C), 0.7960 (15/4 °C), 0.7915 (20/4 °C), 0.7866 (25/4 °C)

Punto de fusión: -97.8 °C

Punto de ebullición (°C): 64.7 (760 mm de Hg), 34.8 (400 mm de Hg), 34.8 (200 mm de Hg), 21.2 (100 mm de Hg), 12.2 (60 mm de Hg), 5 (40 mm de Hg), -6 (20 mm de Hg), -16.2 (10 mm de Hg), -25.3 (5 mm de Hg), -44 (1 mm de Hg)

Índice de refracción a 20 °C: 1.3292

Densidad de vapor (aire = 1): 1.11

Punto de inflamación en copa cerrada (Flash point): 12 °C

Punto de congelación: -97.68 °C.

Temperatura de ignición: 470 °C

Límites de explosividad (% en volumen en el aire): 6-36.5

Temperatura crítica: 240 °C

Presión crítica: 78.5 atm

Volumen crítico: 118 ml/mol

Calor de formación (kJ/mol): -239.03 (líquido a 25 °C).

Energía libre de formación (kJ/mol): -166.81 (líquido a 25 °C).

Calor de fusión (J/g): 103

Calor de vaporización en el punto de ebullición (J/g): 1129

Calor de combustión (J/g): 22 662 (a 25 °C)

Temperatura de autoignición: 380 °C

Tensión superficial (din/cm): 22.6

Calor específico (J/g K): 1.37 (vapor a 25 °C) y 2.533 (líquido a 25 °C)

Presión de vapor (mm de Hg): 127.2 (a 25 °C)

Viscosidad (cP): 0.541 (líquido a 25 °C)

Momento dipolar: 1.69

Constante dieléctrica: 32.7 (a 25 °C)

Conductividad térmica (W/m K): 0.202 (a 25 °C)

Forma azeótropos con muchos compuestos

En la tabla a continuación se presentan algunos valores de propiedades físicas para mezclas metanol-agua.

Solubilidad: miscible con agua, etanol, éter, benceno, cetonas y muchos otros disolventes orgánicos.

Disuelve una gran variedad de sales inorgánicas por ejemplo 43 % de yoduro de sodio, 22 % de cloruro de calcio, 4 % de nitrato de plata, 3.2 % de cloruro de amonio y 1.4 % de cloruro de sodio.

PROPIEDADES QUIMICAS:

Este producto reacciona violentamente con bromo, hipoclorito de sodio, dietil-zinc, disoluciones de compuestos de alquil-aluminio, trióxido de fósforo, cloruro cianúrico, ácido nítrico, peróxido de hidrógeno, sodio, ter-butóxido de potasio y perclorato de plomo.

En general, es incompatible con ácidos, cloruros de ácido, anhídridos, agentes oxidantes, agentes reductores y metales alcalinos.

NIVELES DE TOXICIDAD:

RQ: 5000

IDLH: 25000 ppm

LDLo (oral en humanos): 4.28 mg/Kg

LD₅₀ (oral en ratas): 5628 mg/kg

LC₅₀ (inhalaado en ratas): 64000 ppm/4h

LD₅₀ (en piel con conejos): 15800 mg/kg

Niveles de irritación a piel de conejos: 500 mg/24 h, moderada.

Niveles de irritación a ojos de conejos: 40 mg, moderada.

México:

CPT (en piel): 260 mg/m³ (200 ppm)

CCT (en piel): 310 mg/m³ (250 ppm)

Estados Unidos:

TLV TWA: 260 mg/m³ (200 ppm)

TLV STEL: 310 mg/m³ (250 ppm)

Reino Unido:

Periodos largos: 260 mg/m³ (200 ppm)

Periodos cortos: 310 mg/m³ (250 ppm)

Francia:

VME: 260 mg/m³ (200 ppm)

VLE: 1300 mg/m³ (1000 ppm)

Alemania:

MAK: 260 mg/m³ (200 ppm)

Suecia:

Periodos cortos: 310 mg/m³ (250 ppm)

Periodos largos: 269 mg/m³ (200 ppm)

MANEJO:

Equipo de protección personal:

El manejo de este producto debe hacerse en un lugar bien ventilado, utilizando bata, lentes de seguridad y, si el uso es prolongado, guantes. No deben usarse lentes de contacto al utilizar este producto. Al trasvasar pequeñas cantidades con pipeta, utilizar propipetas, NUNCA ASPIRAR CON LA BOCA.

RIESGOS:

Riesgos de fuego y explosión:

Es un producto inflamable. Sus vapores pueden explotar si se prenden en un área cerrada y pueden viajar a una fuente de ignición, prenderse y regresar al área donde se produjeron en forma de fuego. Los contenedores pueden explotar.

Riesgos a la salud:

El envenenamiento puede efectuarse por ingestión, inhalación o absorción cutánea. Y se debe, posiblemente, a su oxidación a ácido fórmico o formaldehído, esta oxidación se sabe que puede ser inhibida por etanol, pues el etanol es metabolizado de manera muy específica y desintoxica al organismo de metanol por medio de la respiración. Después de la muerte, el efecto más grave de este producto, es la ceguera permanente.

Inhalación: La exposición a una concentración mayor de 200 ppm produce dolor de cabeza, náusea, vómito e irritación de membranas mucosas. Concentraciones muy altas pueden dañar el sistema nervioso central y causar problemas en la visión. Los metabolitos de este producto (ácido fórmico y formaldehído) son metabolizados lentamente por el organismo, por lo que los efectos del metanol son acumulativos y una exposición constante aún a bajos niveles, puede causar muchos de los efectos mencionados arriba. Estos efectos varían con cada individuo.

Contacto con ojos: Tanto los vapores como el líquido son muy peligrosos, pues se ha observado que el metanol tiene un efecto específico sobre el nervio óptico y la retina.

Contacto con la piel: El contacto directo produce dermatitis y los efectos típicos (mencionados arriba) de los vapores de metanol que se absorben por la piel.

Ingestión: El envenenamiento por este medio se lleva a cabo frecuentemente por etanol adulterado y sus efectos dependen de la cantidad ingerida, pues, como se mencionó arriba, el etanol afecta el metabolismo del metanol. Generalmente una dosis de 25 a 100 ml resulta fatal. Al principio se produce una narcosis similar a la producida por el etanol, pero después de 10 a 15 horas se presentan daños más graves sobre el sistema nervioso central, específicamente sobre el nervio óptico y finalmente, se presentan los efectos agudos ya mencionados.

Carcinogenicidad: No se ha observado un incremento en el casos de cáncer en trabajadores expuestos a metanol, en estudios epidemiológicos.

Mutagenicidad: Resultó ser no mutagénico en estudios con *Salmonella typhimurium* y no indujo el intercambio de cromátida hermana.

Peligros reproductivos: En estudios con concentraciones altas de vapor (10000 ppm) se incrementan las malformaciones congénitas las cuales incluyen órganos urinarios y cardiovasculares. A concentraciones de 5000 ppm no se observaron estos efectos.

ACCIONES DE EMERGENCIA:

Primeros auxilios:

Inhalación: Mover a la víctima a un área bien ventilada y mantenerla abrigada. Si no respira, dar respiración artificial y oxígeno.

Ojos: Lavarlos con agua o disolución salina neutra en forma abundante, asegurándose de abrir los párpados con los dedos.

Piel: Lavar la zona dañada inmediatamente con agua y jabón. En caso necesario, quitar la ropa contaminada para evitar riesgos de inflamabilidad.

Ingestión: No inducir el vómito. Pueden utilizarse de 5 a 10 g de bicarbonato de sodio para contrarrestar la acidosis provocada por este producto y en algunos casos, se ha informado de hemodiálisis como método efectivo para este tipo de envenenamiento.

EN TODOS LOS CASOS DE EXPOSICION, EL PACIENTE DEBE SER TRANSPORTADO AL HOSPITAL TAN PRONTO COMO SEA POSIBLE.

Control de fuego:

Usar agua en forma de neblina, pues los chorros de agua pueden ser inefectivos. Enfriar todos los contenedores involucrados con agua. El agua debe aplicarse desde distancias seguras.

En caso de fuegos pequeños puede utilizarse extinguidores de espuma, polvo químico seco y dióxido de carbono.

Fugas y derrames:

Utilizar el equipo de seguridad mínimo (bata, lentes de seguridad y guantes) y, dependiendo de la magnitud del siniestro, utilizar equipo de protección completa y de respiración autónoma.

Alejar cualquier fuente de ignición del derrame y evitar que llegue a fuentes de agua y drenajes.

Para ello construir diques con tierra, bolsas de arena o espuma de poliuretano, o bien, construir una fosa

Para bajar los vapores generados, utilice agua en forma de rocío y almacene el líquido.

Si el derrame es al agua, airear y evitar el movimiento del agua mediante barreras naturales o

bombas para controlar derrames y succionar el material contaminado. El material utilizado para absorber puede quemarse.

El material utilizado para absorber el derrame y el agua contaminada debe de almacenarse en lugares seguros y desecharlo posteriormente de manera adecuada.

En el caso de derrames pequeños, el líquido puede absorberse con papel y llevarse a una área segura para su incineración o evaporación, después lavar el área con agua.

Desechos:

En el caso de cantidades pequeñas, puede dejarse evaporar o incinerarse en áreas seguras.

Para volúmenes grandes, se recomienda la incineración controlada junto con otros materiales inflamables.

ALMACENAMIENTO:

El metanol debe almacenarse en recipientes de acero al carbón, rodeado de un dique y con sistema de extinguidores de fuego a base de polvo químico seco o dióxido de carbono, cuando se trata de cantidades grandes. En el caso de cantidades pequeñas, puede manejarse en recipientes de vidrio.

En todos los casos debe mantenerse alejado de fuentes de ignición y protegido de la luz directa del sol.

REQUISITOS DE TRANSPORTE Y EMPAQUE:

Transportación terrestre: Transportación aérea:

Marcaje: 1230 Código ICAO/IATA: 1230

Líquido inflamable. Clase: 3 (6.1)

Código HAZCHEM: 2 PE Cantidad máxima en vuelos comerciales: 1 l.

Transportación marítima: Cantidad máxima en vuelos de carga: 60 l.

Código IMDG: 3087

Clase: 3.2

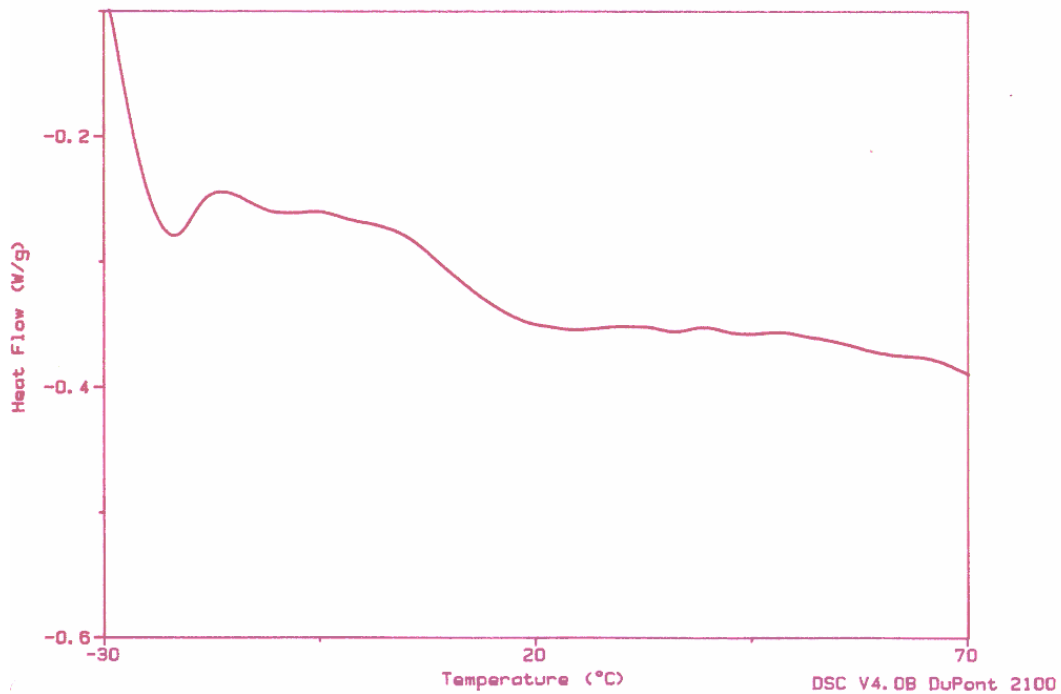
Marcaje: Líquido Inflamable, Venenoso.

Apéndice 2

Sample: DL20
Size: 18.0000 mg
Method: BIOPOLIMEROS

DSC

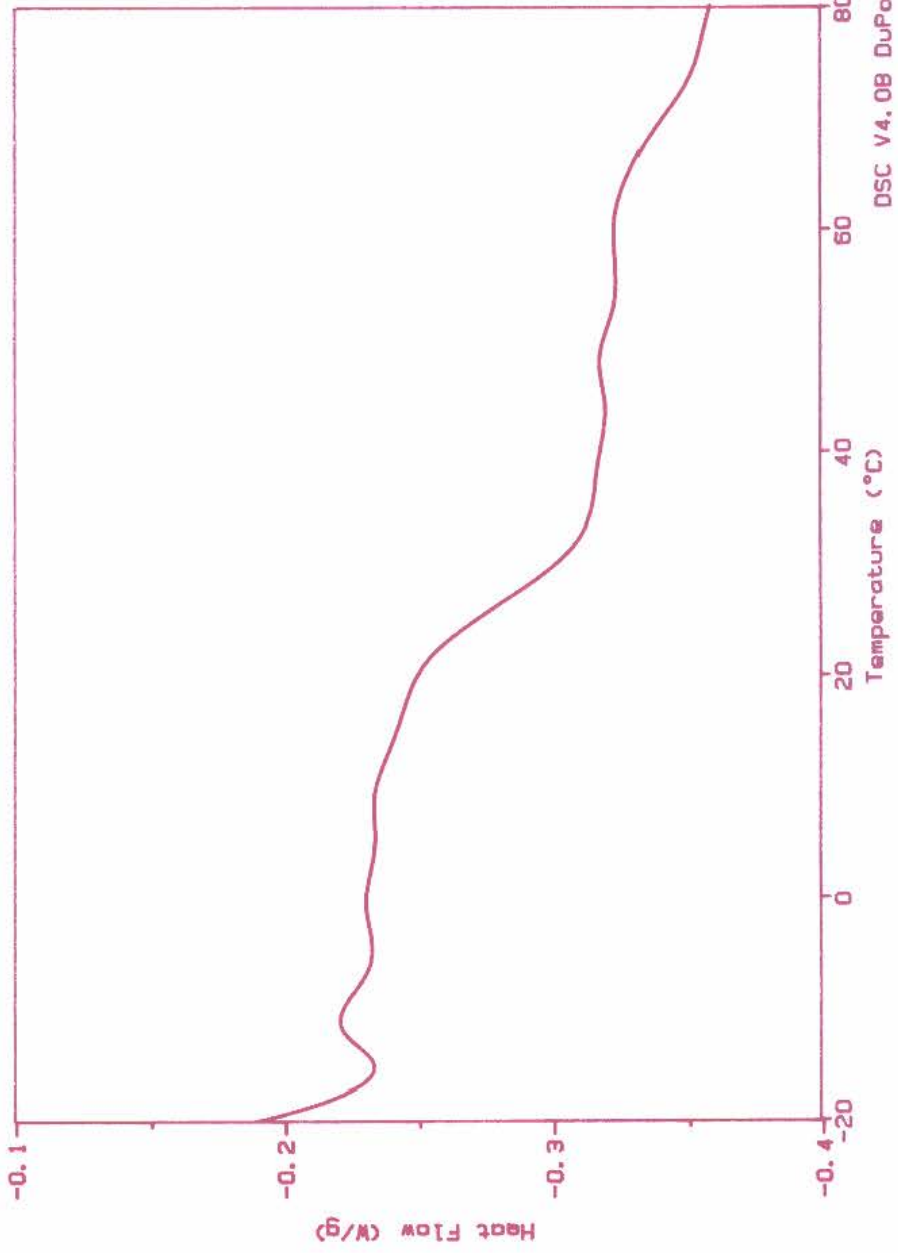
File: MARR070216.02
Operator: MARIANO
Run Date: 16-Feb-07 12:32



Sample: DL30
Size: 17.5000 mg
Method: BIOPOLIMERS

DSC

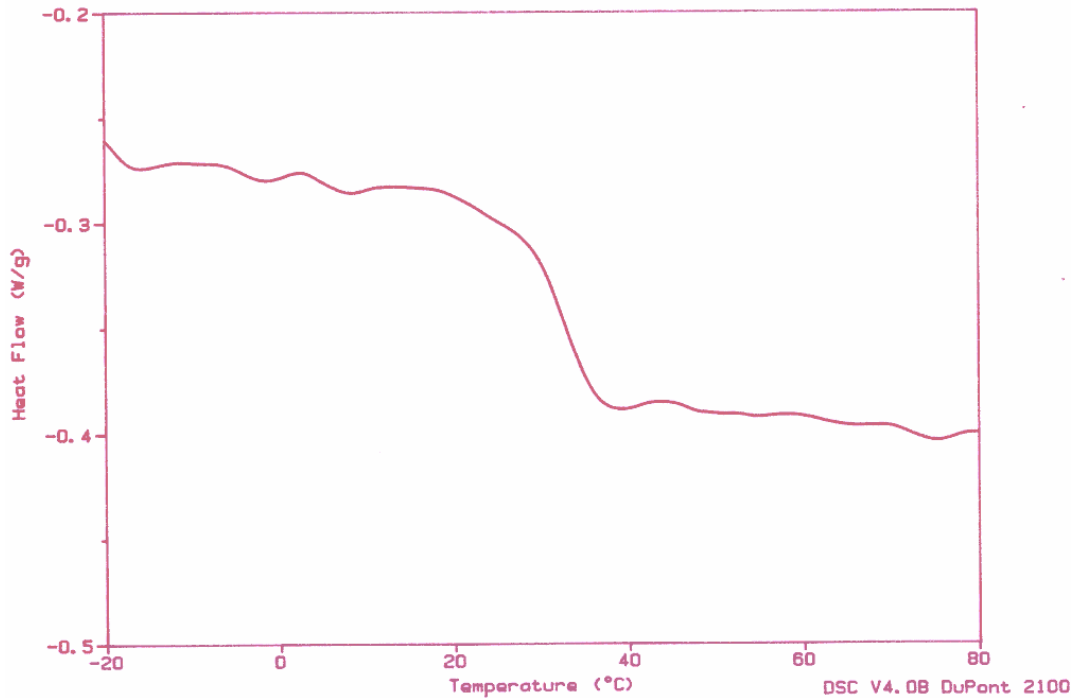
File: MARR070216.05
Operator: MARIANO
Run Date: 16-Feb-07 14:27



Sample: DL40
Size: 11.7000 mg
Method: BIOPOLIMEROS

DSC

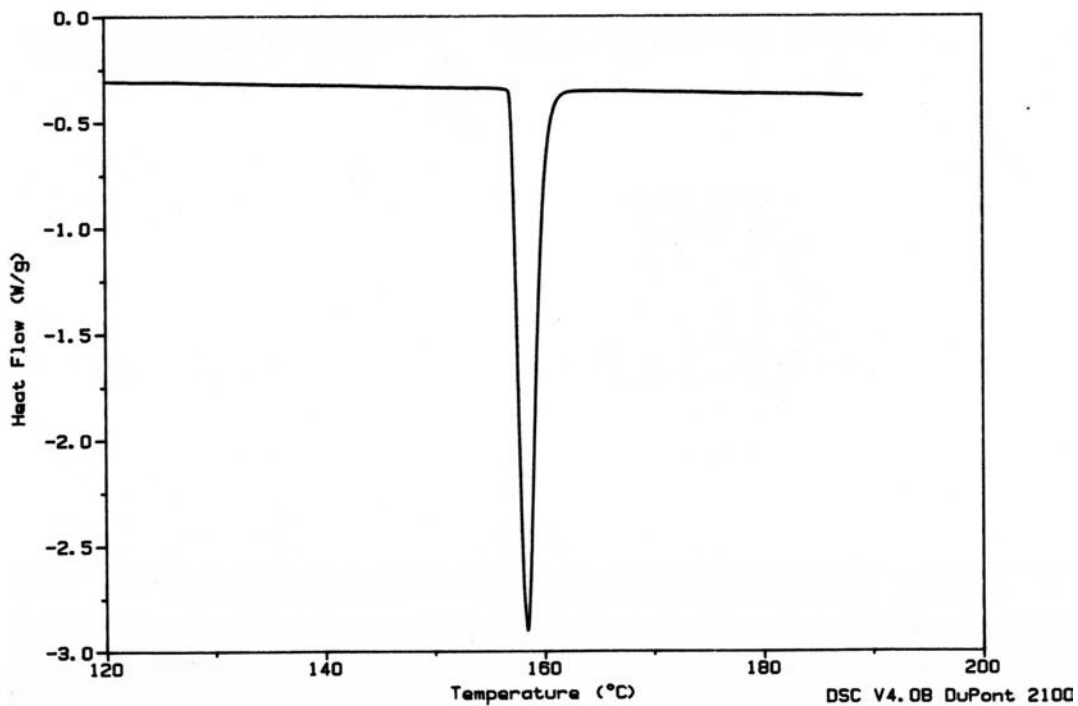
File: MARR070222.02
Operator: MARIANO
Run Date: 22-Feb-07 16:35



Sample: INDI05
Size: 5.9000 mg
Method: BIOPOLIMEROS

DSC

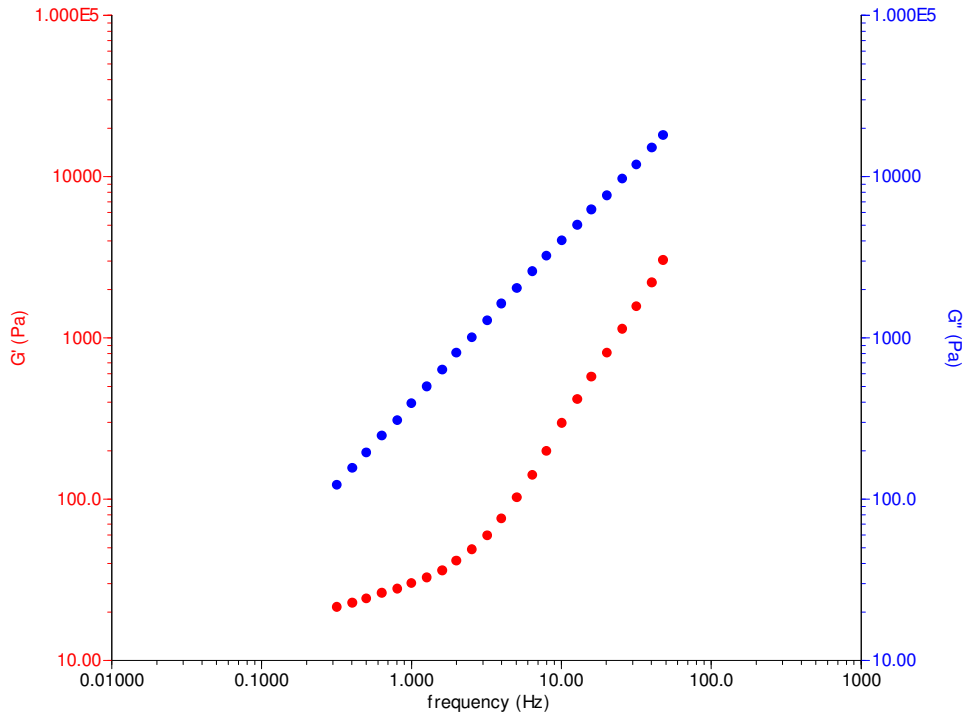
File: MARR060607.04
Operator: MARIANO
Run Date: 7-Jun-06 14:52



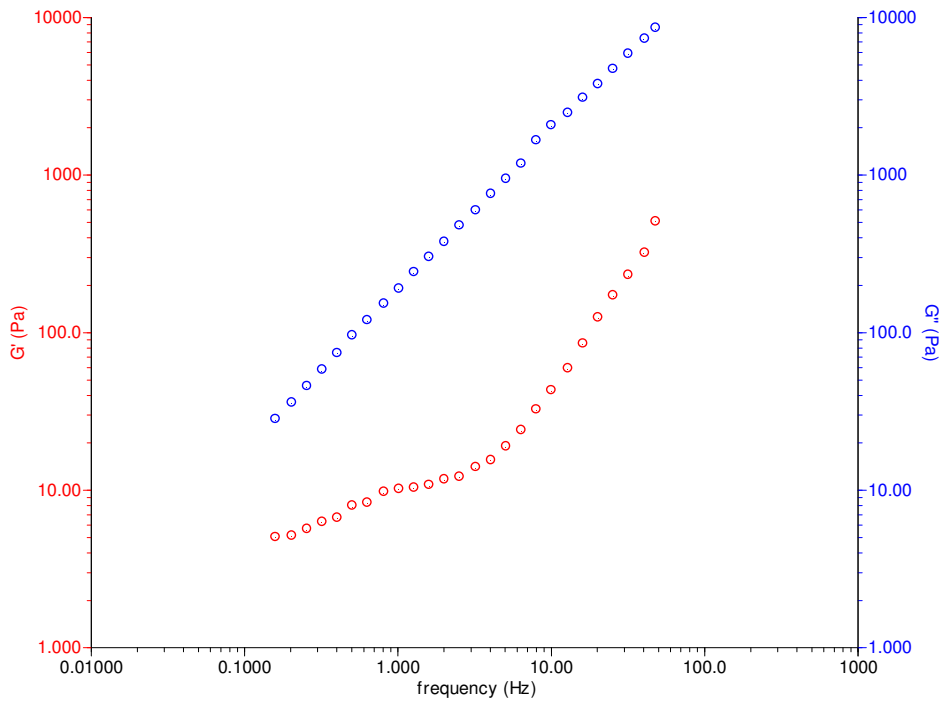
Apéndice 3

Pruebas isotérmicas de barrido de frecuencias de pequeña amplitud para el DL20

DL20 100°C

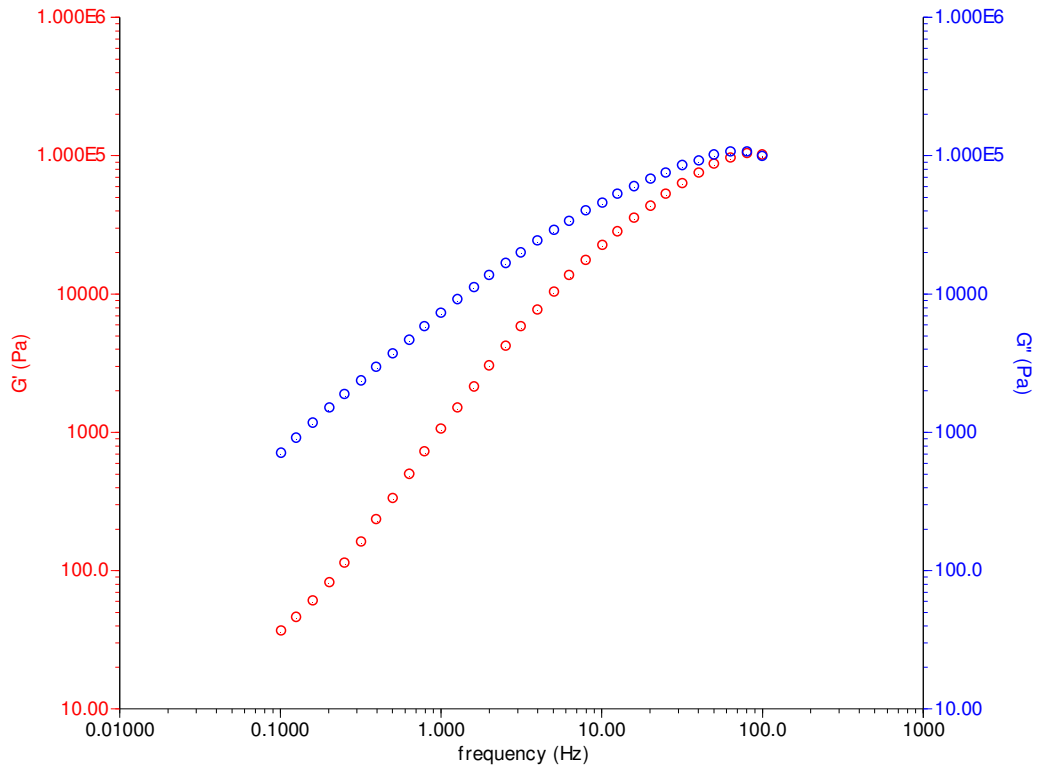


DL20 110°C

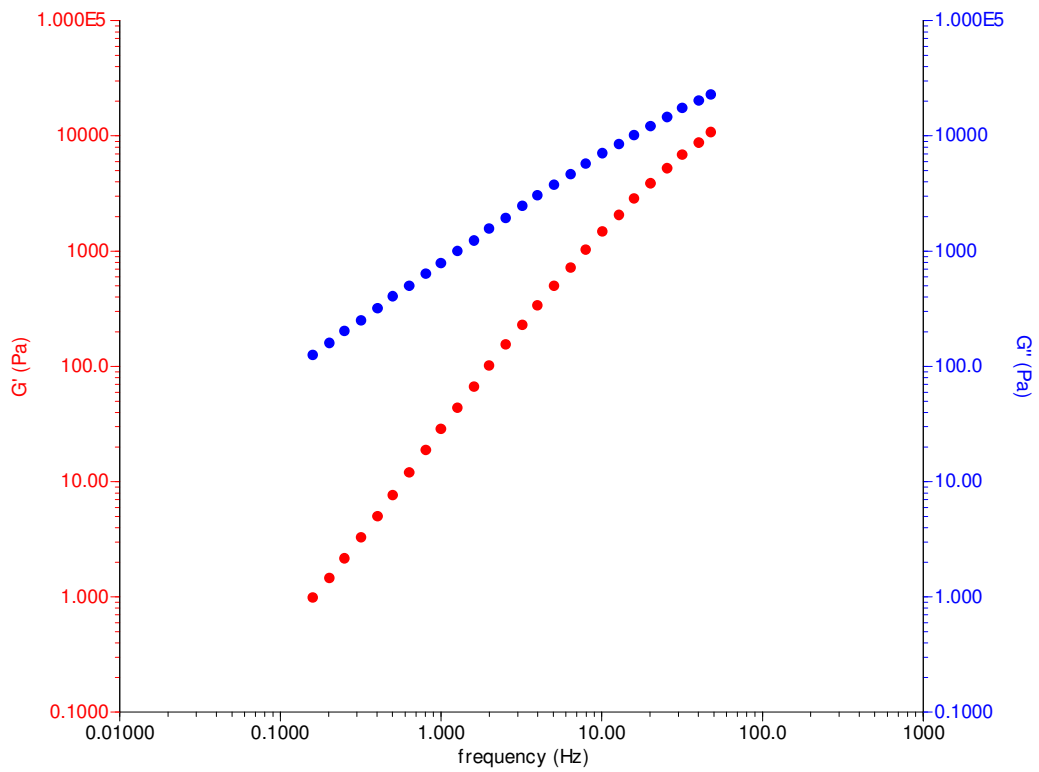


Pruebas isotérmicas de barrido de frecuencias de pequeña amplitud para el DL30

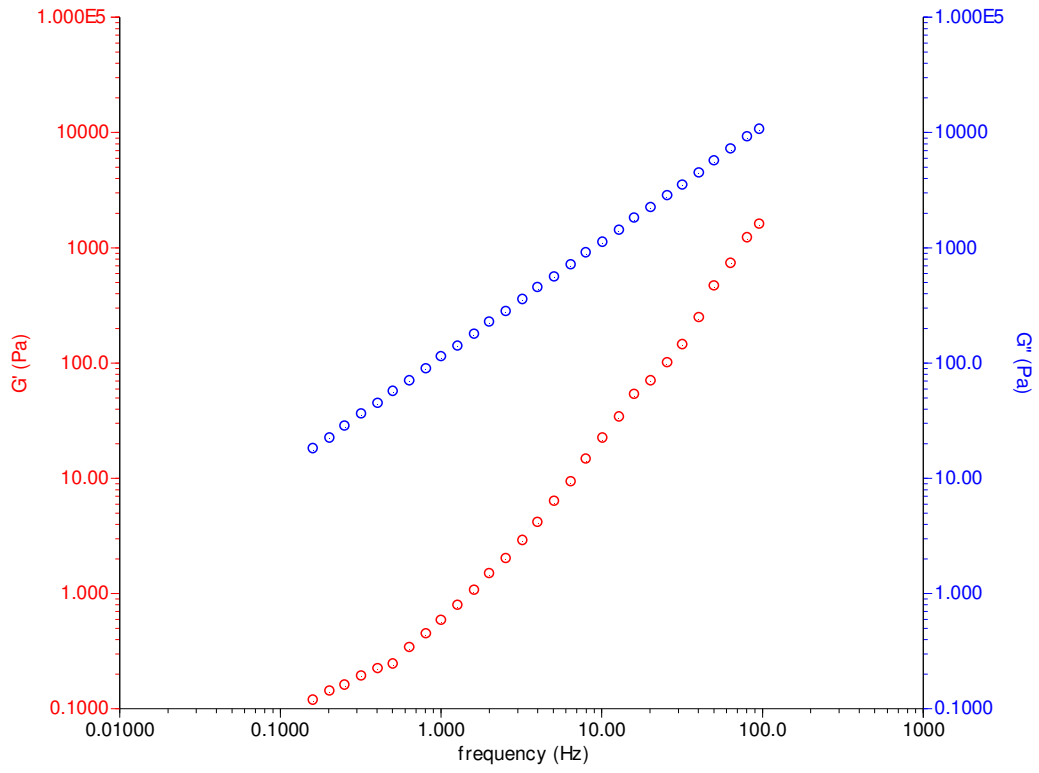
DL30 98 °C



DL30 110 °C

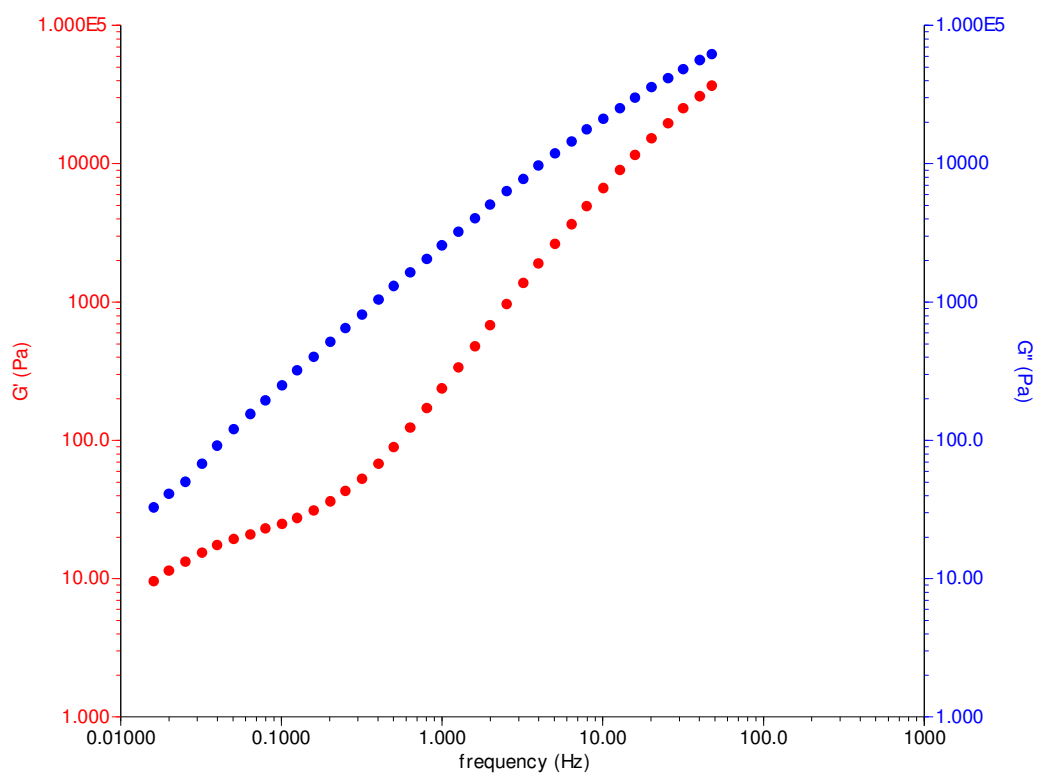


DL30 150°C



Pruebas isotérmicas de barrido de frecuencias de pequeña amplitud para el DL40

DL40 100°C



DL40 110°C

