



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA**

Desarrollo de polímeros asociativos con potencial aplicación como geles inyectables de uso biomédico

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERIA DE MATERIALES**

PRESENTA:

López Mendoza Liliana Guadalupe

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Jorge Herrera Ordóñez
CFATA-UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dra. Miriam Rocío Estévez González
CFATA UNAM

Dr. Juan Francisco Pérez Robles
Cinvestav Querétaro

Juriquilla, Querétaro, febrero de 2019



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.

DEDICATORIA

A mis padres Fermín López y Leonor Mendoza por todo su amor, su esfuerzo y su enseñanza constante, no tengo manera de agradecer por tanto que me han dado. Los amare hasta la eternidad.

A mis hermanos Martha, Rey, Bety y Sergio por su apoyo, por sus ánimos y nunca dejarme sola. Los quiero mucho.

A mis sobrinos con mucho cariño.

A ti Dios mío por las oportunidades que me has dado, por las personas que has puesto en mi camino para dejarme una enseñanza, por los logros que me has permitido alcanzar y también por los que no. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para estudios de posgrado.

Al Dr. Enrique Javier Jiménez Regalado por su excelente asesoramiento en este trabajo de tesis, por su apoyo, comprensión y aceptarme en trabajar en su laboratorio.

Al Dr. Claude ST THOMAS por sus conocimientos compartidos y contribuciones a esta tesis, además de hacer más ameno el trabajo.

Al Dr. Jorge Herrera Ordoñez tutor principal de esta investigación por sus observaciones y contribuciones.

Al M.C. Ricardo Mendoza Carrizales y a la M.C. Claudia Cecilia Rivera Vallejo de CIQA por el apoyo brindado en la medición de pesos moleculares.

A M.C. José Guadalupe Téllez Padilla de CIQA por su apoyo brindado en las caracterizaciones mediante RMN.

A todas las personas que integran el departamento de procesos de polimerización por su apoyo y ayuda en resolver dudas durante toda mi estancia en el CIQA.

Al Centro de Investigación en Química Aplicada por las facilidades y disponibilidad de sus instalaciones para culminar este trabajo de tesis.

A mis sinodales al Dr. Gabriel Luna Bárcenas, al Dr. José Antonio Ávila Niño, al Dr. Ángel Ramón Hernández Martínez y al Dr. Eduardo Arturo Elizalde Peña por sus revisiones y contribuciones en el manuscrito de este trabajo.

Al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, a las personas que de una u otra forma contribuyeron para que ésta etapa culminara, desde palabras de apoyo en tiempos difíciles hasta ayuda para la disipación de dudas.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEORICO	4
TENSOACTIVOS	4
2.1 Concentración Micelar Crítica (CMC).....	4
POLIMERIZACIÓN POR RADICALES LIBRES.....	6
2.1 Polimerización radicalica convencional: mecanismo y cinética	6
2.1.1 Esquema cinético.....	6
2.1.2 Características generales	8
2.1.3 Polimerización en emulsión.....	8
2.1.4 Polimerización micelar	9
2.1.5 Polimerización en solución.	11
2.2 Polimerización Radicalica de Desactivación Reversible (PRDR).	11
2.2.1 RAFT: Polimerización radicalica por adición-fragmentación con transferencia de cadenas	13
2.2.2 Polimerización ATRP y NMP	14
POLÍMEROS ASOCIATIVOS HIDROSOLUBLES	14
2.3 Clasificación de los Polímeros Asociativos hidrosolubles	15
2.3.1 Clasificación según la Estructura del Copolímero (localización de los grupos hidrófobos).....	15
2.3.2 Clasificación según la Naturaleza Química del Esqueleto Hidrosoluble.....	16
2.3.3 Clasificación según la naturaleza química de los grupos hidrófobos	17
2.4 Propiedades reológicas de los polímeros asociativos en solución acuosa.....	18
2.4.1 Influencia de la concentración del polímero.	18
2.4.2 Naturaleza y cantidad de los grupos hidrófobos.	20
2.4.3 Efecto del esfuerzo de corte.....	21
2.4.4 Medidas reológicas en régimen estacionario.....	22
GELES	24
3. ANTECEDENTES	26
3.1 Geles inyectables: preparación, características y mecanismos involucrados en su formación.....	26
3.1.1 Requerimientos de geles inyectables.....	29
3.2 Polímeros asociativos obtenidos mediante PRC.....	32

3.3	<i>Polímeros asociativos obtenidos mediante RAFT</i>	33
3.4	<i>Polímeros VP</i>	34
3.5	<i>Polímeros VND</i>	34
3.6	<i>Polímeros ODA</i>	35
4.	ENFOQUE DE LA TESIS	36
4.1	<i>Justificación</i>	36
4.2	<i>Hipótesis</i>	37
4.3	<i>Objetivos</i>	37
4.3.1	<i>Objetivo general</i>	37
4.3.2	<i>Objetivos específicos</i>	37
5.	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	38
5.1	<i>Reactivos y purificación de monómeros</i>	38
5.2	<i>Cálculo y selección de la temperatura de reacción</i>	41
5.3	<i>Metodología de la Polimerización micelar</i>	42
5.4	<i>Metodología PRC en solución.</i>	43
5.5	<i>Metodología RAFT en solución.</i>	45
5.6	<i>Metodología para calcular la Composición Química en los espectros de RMN ¹H.</i>	48
5.7	<i>Técnicas de Caracterización</i>	48
5.7.1	<i>Resonancia Magnética Nuclear (RMN)</i>	49
5.7.2	<i>Reología</i>	49
5.7.3	<i>Dispersión de luz Estática</i>	50
5.8	<i>Metodología para evaluar los copolímeros como gel inyectable.</i>	50
6.	RESULTADOS Y DISCUSIONES	51
6.1	<i>Sistema P(VP-co-VND) obtenido mediante polimerización micelar.</i>	51
6.2	<i>Sistema P(VP-co-VND) obtenido mediante PRC en solución.</i>	52
6.2.1	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Protón</i>	52
6.2.2	<i>Mediciones Reológicas</i>	54
6.3	<i>Sistema P(VP-co-ODA) obtenido mediante PRC en solución.</i>	56
6.3.1	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Protón</i>	56
6.3.2	<i>Mediciones Reológicas</i>	58
6.4	<i>Sistema P(VP-co-VND) obtenido mediante RAFT en solución.</i>	61
6.4.1	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Protón</i>	61

6.4.2 Mediciones Reológicas	64
6.5 Mediciones del peso molecular promedio.....	67
6.6 Discusión general.....	68
6.7 Evaluación del sistema P(VP-co-ODA) como gel inyectable.....	71
7. CONCLUSIONES.....	76
8. TRABAJO FUTURO.....	77
9. ANEXOS	78
10. REFERENCIAS	80

FIGURAS

FIGURA 1.1. MECANISMO E INTERACCIÓN DE UN SISTEMA DE GEL INYECTABLE.	2
FIGURA 2.1. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ESTRUCTURA DE UN TENSOACTIVO.	4
FIGURA 2.2. TENSIÓN SUPERFICIAL EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE TENSOACTIVO. EL PUNTO EN EL QUE EL CAMBIO REPENTINO EN LA TENSIÓN SUPERFICIAL SE TOMA COMO EL CMC DE LAS SOLUCIONES DE TENSOACTIVO ACUOSO, COMO LO INDICA LA FLECHA.	6
FIGURA 2.3. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA POLIMERIZACIÓN MICELAR.	9
FIGURA 2.4. ESQUEMA DE MECANISMOS DE LA REACCIÓN DE INICIACIÓN PARA LOS TRES PRINCIPALES PROCESOS DE RDRP.	14
FIGURA 2.5. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS FAMILIAS DE POLÍMEROS ASOCIATIVOS: A) TELEQUÉLICOS, B) MULTIUNIÓN, C) COMBINADOS.	16
FIGURA 2.6. TRANSICIÓN RÉGIMEN DILUIDO / RÉGIMEN SEMI-DILUIDO A) RÉGIMEN DILUIDO B) INICIO DE LA TRANSICIÓN C) RÉGIMEN SEMI-DILUIDO.	19
FIGURA 2.7. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA VARIACIÓN DE LA VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PARA UN HOMOPOLÍMERO Y PARA UN POLÍMERO ASOCIATIVO.	20
FIGURA 2.8. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA VARIACIÓN DE LA VISCOSIDAD PARA UN HOMOPOLÍMERO Y UN POLÍMERO ASOCIATIVO EN FUNCIÓN DEL ESFUERZO DE CORTE.	22
FIGURA 2.9. REPRESENTACIÓN DE DESPLAZAMIENTO PLACA SOBRE PLACA.	23
FIGURA 2.10. DIFERENTES COMPORTAMIENTOS REOLÓGICOS DE LOS FLUIDOS.	24
FIGURA 3.1. ESQUEMA DE CLASIFICACIÓN GENERAL PARA LOS GELES.	27
FIGURA 3.2. ESQUEMA DE MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE GELES INYECTABLES. EN ESTA TESIS NOS ENFOCAMOS A LOS TIPO AUTO-ENSAMBLE O ASOCIATIVOS.	28
FIGURA 3.3. EL BALANCE DE PROPIEDADES QUE DEBEN CONSIDERARSE AL DISEÑAR UN GEL INYECTABLE.	31
FIGURA 5.1. SISTEMA EMPLEADO PARA PURIFICACIÓN DEL VP. SE APRECIA LOS MATRAZ BOLA, MANTILLA DE CALENTAMIENTO, REFRIGERANTE Y BOMBA DE VACÍO.	40
FIGURA 5.2. SISTEMA EMPLEADO PARA PURIFICACIÓN DEL VND.	40
FIGURA 5.3. GRAFICA DE CONVERSIÓN FRACCIONAL VS TIEMPO EN LA QUE SE COMPARAN LAS TEMPERATURAS 40, 50, 60, 70 °C A LAS QUE SE PUEDE LLEVAR A CABO LA POLIMERIZACIÓN DE VP.	42
FIGURA 5.4. ESQUEMA DEL SISTEMA DE REACCIÓN QUE MUESTRA UN REACTOR ENCHAQUETADO PARA FLUJO, AGITACIÓN MECÁNICA, PROPELA, ENTRADA Y SALIDA DE NITRÓGENO Y UN CONDENSADOR.	44

FIGURA 5.5. ESQUEMA DE METODOLOGÍA RAFT CON CADA UNA DE LAS ETAPAS DE POLIMERIZACIÓN.....	47
FIGURA 5.6. ESQUEMA DE LA GEOMETRÍA CONO - PLATO.	49
FIGURA 6.1. REPRESENTACIÓN DE LAS MOLÉCULAS DEL COPOLÍMERO P(VP-CO-VND) CON LOS DOS POSIBLES ISÓMEROS PARA VND. EN COLOR NEGRO ESPECTRO DEL HOMOPOLÍMERO PVP COMO REFERENCIA, EN COLOR AZUL EL ESPECTRO DEL COPOLÍMERO P(VP-CO-VND) 95-5 Y EN COLOR GRIS EL ESPECTRO DEL P(VP-CO-VND) 90-10.....	53
FIGURA 6.2. VISCOSIDAD APARENTE (H) EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CORTE ($\dot{\gamma}$) A LAS CONCENTRACIONES (C) INDICADAS PARA: A) HOMOPOLÍMERO PVP; B) P(VP-CO-VND) 95-5; C) P(VP-CO-VND) 92.5-7.5 ; D) P(VP-CO-VND) 90-10.....	55
FIGURA 6.3. REPRESENTACIÓN DE LA MOLÉCULA PARA EL COPOLÍMERO P(VP-CO-ODA). EL ESPECTRO EN COLOR NEGRO CORRESPONDE A PVP, EL COLOR VERDE PARA 99-1 Y AZUL PARA 98-2.	57
FIGURA 6.4. VISCOSIDAD APARENTE (H) EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CORTE ($\dot{\gamma}$) A 25 °C PARA A) P(VP-CO-ODA) 99-1, B) P(VP-CO-ODA) 98.5-1.5 ; C) P(VP-CO-ODA) 98-2.	59
FIGURA 6.5. VISCOSIDAD A ESFUERZOS DE CORTE CERO H_0 EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL POLÍMERO, PARA LOS CINCO COPOLÍMEROS OBTENIDOS MEDIANTE POLIMERIZACIÓN PRC EN SOLUCIÓN.	60
FIGURA 6.6. REPRESENTACIÓN DE LA MOLÉCULA PARA EL COPOLÍMERO P(VP-B-VND) Y LOS RESPECTIVOS ESPECTROS PARA CADA ETAPA DE POLIMERIZACIÓN.....	63
FIGURA 6.7. EN CADA GRAFICA SE MUESTRA VARIACIÓN DE LA VISCOSIDAD APARENTE (H) EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CORTE ($\dot{\gamma}$) PARA CADA ETAPA DEL COPOLÍMERO P(VP-B-VND) OBTENIDO MEDIANTE RAFT.	65
FIGURA 6.8. VISCOSIDAD A ESFUERZOS DE CORTE CERO H_0 EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL POLÍMERO, PARA CADA MATERIAL OBTENIDO EN LAS ETAPAS DE POLIMERIZACIÓN RAFT EN SOLUCIÓN.	66
FIGURA 6.9. FLUJO DE AGUA A TRAVÉS DE LA JERINGA. IMAGEN A) SIN ESFUERZO EN EL ÉMBOLO NÓTESE LA FORMACIÓN DE UNA GOTA EN EL EXTREMO B) CON PRESIÓN EN EL ÉMBOLO, NÓTESE EL “CHORRO” DE AGUA QUE SALE A TRAVÉS DE LA JERINGA.....	72
FIGURA 6.10. EVALUACIÓN CUALITATIVA DEL COMPORTAMIENTO DE FLUJO DE LA MIEL DE ABEJA A TRAVÉS DE LA AGUJA DE UNA JERINGA. A) SIN ESFUERZO EN EL ÉMBOLO B) CON ESFUERZO EN EL ÉMBOLO. NÓTESE QUE EN AMBOS CASOS NO EXISTE FORMACIÓN DE GOTA DEL FLUIDO EN EL EXTREMO DE LA AGUJA, INDICADO CON UN CÍRCULO ROJO.	73

FIGURA 6.11. EVALUACIÓN CUALITATIVA DEL COMPORTAMIENTO DE FLUJO DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA AL 50% DEL COPOLÍMERO P(VP-co-ODA) 98-2 A TRAVÉS DE LA AGUJA DE UNA JERINGA. A) SIN ESFUERZO EN EL ÉMBOLO, B) CON ESFUERZO EN EL ÉMBOLO. NÓTESE QUE EN AUSENCIA DE PRESIÓN SOBRE EL ÉMBOLO NO EXISTE FORMACIÓN DE GOTA DEL FLUIDO EN EL EXTREMO DE LA AGUJA, PERO AL EJERCER PRESIÓN SE APRECIA LA FORMACIÓN DE UNA GOTA DEL FLUIDO.....	74
---	----

TABLAS

TABLA 5.1. REACTIVOS UTILIZADOS DURANTE LA ETAPA EXPERIMENTAL DE LA INVESTIGACIÓN..	39
TABLA 5.2. PARÁMETROS DE ARRHENIUS Y COEFICIENTES UTILIZADOS PARA EL CÁLCULO DE LA TEMPERATURA DE REACCIÓN.....	41
TABLA 5.3. COMPONENTES EMPLEADOS EN EL CÁLCULO DE LA TEMPERATURA DE REACCIÓN.....	41
TABLA 5.4. CONCENTRACIONES EMPLEADAS PARA LAS POLIMERIZACIONES MICELARES.....	43
TABLA 5.5. CANTIDADES EN GRAMOS UTILIZADAS PARA LAS 5 ETAPAS DE LA POLIMERIZACIÓN RAFT. SE CALCULARON MEDIANTE LAS ECUACIONES 5.4, 5.5 Y 5.6.....	47
TABLA 6.1. VALORES DE MW OBTENIDOS MEDIANTE SLS PARA LOS COPOLÍMEROS SINTETIZADOS.	67
TABLA 6.2. POLIMERIZACIONES REALIZADAS MEDIANTE TÉCNICAS MICELAR, PRC Y RAFT.....	68

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, en el campo de la biomedicina los geles se utilizan para la fabricación de productos de higiene, andamios de ingeniería de tejidos, sistemas de administración de fármacos y apósitos de heridas.

En el campo de la *liberación controlada de principios activos*, la síntesis de macromoléculas ha posibilitado el desarrollo de sofisticados sistemas de liberación controlada, que consiguen mantener la dosis de fármaco dentro del índice terapéutico (es decir, entre los límites de concentración mínima efectiva y concentración mínima tóxica) durante largos periodos de tiempo. Esto conlleva la mayor comodidad del paciente que reduce considerablemente la toma de dosis, la protección del fármaco frente a la metabolización rápida y la disminución de la toxicidad derivada de la sobredosificación.

Por otra parte, el tratamiento clínico de una determinada afección se realiza a través de una dosificación generalizada, cuando en muchas ocasiones está localizada en un determinado órgano; en este sentido, podríamos considerar que normalmente se recurre a una invasión desproporcionada del fármaco, cuando sólo es necesaria su acción a nivel local [1].

El área de *Regeneración de tejidos* muestra hoy un crecimiento exponencial y existe la perspectiva de que se mantenga este ritmo debido a la utilización de conocimientos y recursos provenientes de otras disciplinas, que también experimentan en la actualidad una evolución acelerada, tales como la ingeniería genética, biología, ciencia de materiales, medicina y electrónica.

Las especies normalmente implicadas en la ingeniería de tejidos son células vivas, así como sus componentes extracelulares que participan en el desarrollo de dispositivos que permitan, estimulen o favorezcan, la reparación o restauración, de un órgano o tejido [1]. En los diversos sistemas para emplear geles, el método de inyección es el más adecuado para uso en la administración de agentes terapéuticos [2]. Los métodos tradicionales de administración enfrentan el problema de la implantación quirúrgica, lo que aumenta el riesgo de infecciones y la adaptación inadecuada al sitio del defecto. Al superar estos problemas, los geles inyectables están ganando importancia en los campos de liberadores de principios activos e ingeniería de tejidos, ya que pueden alcanzar los defectos en tejidos muy profundos, con

mínima invasividad y una mejor adaptación del margen de defectos. Esto resultaría en un menor riesgo de infección y menos cicatrices [3]. En la figura 2.12 se muestra un esquema sobre el mecanismo de un gel inyectable con las principales aplicaciones de estos materiales.

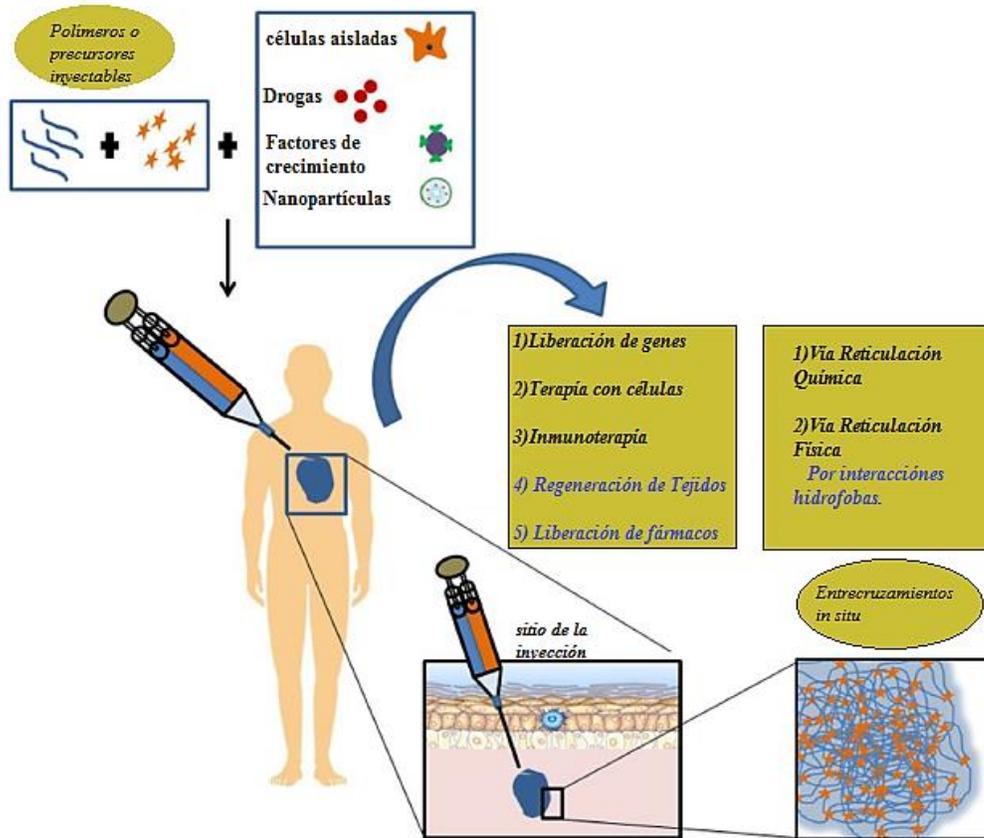


Figura 1.1. Mecanismo e interacción de un sistema de gel inyectable.

Por otra parte, en las últimas décadas se han desarrollado los polímeros solubles en agua, principalmente por la posibilidad de modificarlos con segmentos hidrófobos. Los polímeros solubles con un pequeño contenido de grupos hidrófobos han jugado un papel muy importante como modificadores reológicos en diferentes áreas, tales como en flotación, floculación, biomédicas, pinturas, recubrimientos, recuperación asistida del petróleo, entre otras.

La estructura básica de los polímeros hidrosolubles asociativos está constituida principalmente de una cadena soluble en agua con pequeños grupos hidrófobos, las cuales pueden estar repartidos a lo largo de la cadena (polímeros con multiuniones), a los extremos de la cadena (polímeros telequéricos), o tanto en los extremos como en el interior de la cadena

hidrosoluble (polímeros combinados). En solución acuosa y en estado de reposo, los grupos hidrófobos interactúan intra e intermolecularmente (asociación) formando los puntos de unión de redes tridimensionales, por lo que la viscosidad de la solución aumenta. Así mismo la naturaleza dinámica de estas fuerzas físicas puede disociar la estructura estable de los geles bajo esfuerzos de corte o cizallamientos. En estas condiciones, las asociaciones se rompen disminuyendo la viscosidad de la mezcla y que ésta pueda fluir con menos dificultad. Al retirar los esfuerzos de cizalla se vuelven a formar las asociaciones por lo que las redes se reconstruyen. Las propiedades reológicas que presentan este tipo de polímeros, han dado pauta para elegirlos como base del desarrollo de un gel inyectable de tipo autoensamblable. No existe precedente de la obtención de un gel inyectable con base a este tipo de polímeros y aunado a ello no existe estudio en el cual se investiguen polímeros asociativos con parámetros similares (método de polimerización y composición química de los polímeros).

En este trabajo se han de estudiar los sistemas copoliméricos P(VP-*co*-VND), P(VP-*co*-ODA) y P(VP-*b*-VND) sintetizados mediante Polimerización por Radicales libres Convencional (PRC) y Polimerización Radicálica por Adición-Fragmentación con Transferencia de cadenas (RAFT) ambas en solución, haciendo variaciones en las concentraciones molares de los monómeros empleados, buscando obtener un polímero asociativo con propiedades adecuadas para ser usado como gel inyectable. Para determinar las propiedades básicas del Polímero Asociativo Hidrosoluble (PA's), se han de emplear las siguientes técnicas de caracterización: RMN ¹H para conocer las señales características de cada protón en el sistema copolimérico, también se ha de analizar mediante SLS el peso molecular promedio de los polímeros y por estudios reológicos se determinarán las características viscoelásticas. Finalmente, para evaluar el PA's como posible gel inyectable se desarrolla un experimento para compararlo con otros fluidos dentro de una jeringa. Cabe mencionar que el proyecto es meramente experimental y el alcance ha de ser hasta la obtención del material y su caracterización. Como trabajo futuro será necesario realizar otras pruebas de tipo biológico que permitan determinar si podría ser utilizado como un gel inyectable para regeneración de tejido.

2. MARCO TEORICO

Tensoactivos

Los tensoactivos también son denominados emulsificantes. Los tensoactivos son aquellas moléculas que comprenden de simultáneamente de grupos hidrófilos e hidrófobos. Los grupos hidrófilos pueden ser iónicos (por ejemplo $-SO_4^-$, $-SO_3^-$, $-COOH$, y $-N(CH_3)_3^+$, o no iónicos (por ejemplo, $-O-(CH_2-CH_2-O)_n-H$). En cuanto a los grupos hidrófobos, los más utilizados son las cadenas alquílicas ($-C_nH_{2n+1}$) y las cadenas araquil ($-C_nH_{2n+1}-C_6H_4-$). Los tensoactivos representativos incluyen dodecil sulfato de sodio aniónico (SDS), dodecil bencenosulfonato de sodio (SDBS), bis (2 - etilhexil) sulfosuccinato de sodio, estearato de sodio, hexadeciltrimetilamonio de sodio bromuro y Polietoxilato de i - octofeno no iónico con un promedio de 40 unidades monoméricas de óxido de etileno por molécula. Tales especies anfóteras tienden a difundirse hacia la interfaz entre las fases oleosa y acuosa y residen en ellas[4].

Ejemplo: $CH_3-(CH_2)_{10}-CH_2-SO_4Na$

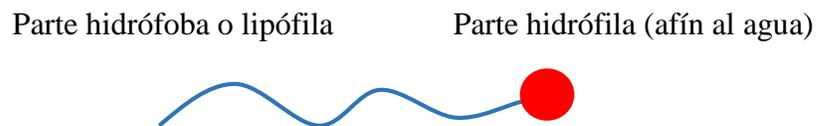


Figura 2.1. Representación esquemática de la estructura de un tensoactivo.

2.1 Concentración Micelar Crítica (CMC)

El comportamiento más fascinante de muchas moléculas de tensoactivo en solución acuosa es la formación de micelas. Las principales interacciones entre el tensoactivo y el agua incluyen (a) las interacciones entre el grupo hidrófobo del tensoactivo y el agua, (b) la fuerza atractiva entre los grupos hidrófobo pertenecientes a moléculas de tensoactivo adyacentes, (c) la solvatación del grupo hidrófilo del tensoactivo mediante agua, (d) las interacciones entre grupos hidrofílicos solvatados que pertenecen a moléculas de tensoactivo adyacentes, (e) las interacciones entre el grupo iónico de tensoactivo y cotión, y (f) las restricciones

geométricas y de empaquetamiento que se originan a partir de la estructura molecular particular del tensoactivo . A una concentración relativamente baja de tensoactivo, las moléculas de tensoactivo pueden disolverse en la fase acuosa y adsorberse en la interfaz agua-aire o en la pared interior del recipiente. A medida que aumenta la concentración de tensoactivo, las moléculas de tensoactivo adsorbidas en la interfaz agua-aire se vuelven más pobladas. Inmediatamente después de alcanzar una concentración crítica de tensoactivo, la interfaz agua-aire se satura con las moléculas de tensoactivo adsorbidas y las moléculas de tensoactivo agregadas (es decir, micelas que comprenden $\sim 10^1 - 10^2$ moléculas de tensoactivo por micela) comienzan a formarse en la fase acuosa continua como resultado de las complejas interacciones mencionadas anteriormente. Esta concentración de tensoactivo se define como la concentración micelar crítica (CMC). En la polimerización en emulsión de monómeros relativamente hidrófobos, como el estireno y el butadieno, las micelas hinchadas de monómeros se consideran como los lugares primarios para la nucleación de partículas[4].

Las mediciones de las propiedades de la solución a granel (por ejemplo, la tensión superficial, la conductividad eléctrica, la fluorescencia y la intensidad de dispersión de la luz) como una función de la concentración de tensoactivo se pueden usar para determinar la CMC. Como se muestra esquemáticamente en la Figura 2.2, el punto en el que se produce el cambio repentino en la tensión superficial se toma como el CMC de las soluciones de tensoactivo acuoso. La forma de establecer la correlación entre los datos de CMC y la estructura molecular de los tensoactivos es de gran importancia en la selección de tensoactivos óptimos para la estabilización efectiva de varios sistemas de polimerización en emulsión.

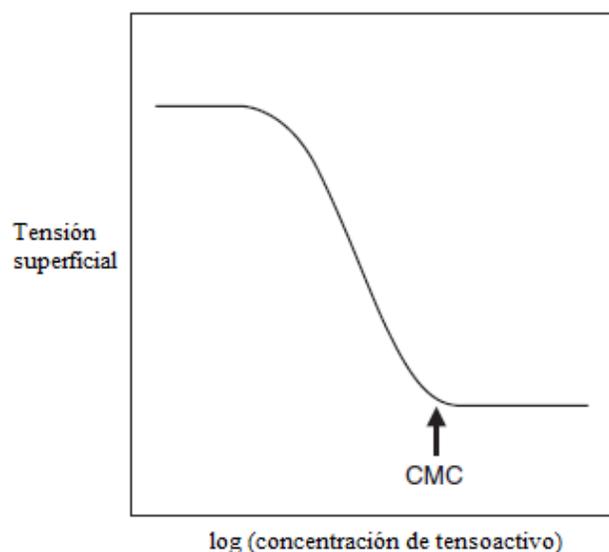


Figura 2.2. Tensión superficial en función de la concentración de tensoactivo. El punto en el que el cambio repentino en la tensión superficial se toma como el CMC de las soluciones de tensoactivo acuoso, como lo indica la flecha.

Polimerización por radicales libres

A continuación, se da una breve descripción sobre las técnicas de polimerización vía radicales libres para las cuales se pueden obtener polímeros asociativos.

2.1 Polimerización radicalica convencional: mecanismo y cinética

La polimerización radicalica convencional (PRC) es la metodología más conocida y mejor consolidada para la producción de polímeros vinílicos u olefínicos. Su popularidad está relacionada con su enorme versatilidad, ya que es compatible con una amplia variedad de grupos químicos, es tolerante a impurezas protónicas y, sobre todo, tiene bajo costo de producción [5]. Esta es la razón por la cual, hoy en día, millones de toneladas de polímeros y copolímeros son producidos mediante esta metodología.

2.1.1 Esquema cinético

La polimerización vía radicales libres es una polimerización en cadena que consiste en la secuencia de tres pasos:

a) Iniciación



La reacción 2.2 es muy rápida por lo que la reacción 2.1 es la reacción controlante. Así, la reacción de iniciación puede expresarse como



b) Propagación



El producto R^* y el reactivo R^* son las mismas especies desde el punto de vista que ambas son cadenas en crecimiento con el centro activo (el radical) en el extremo. La diferencia entre ellos es que el producto posee una unidad repetitiva más que el reactivo.

c) Terminación bimolecular.



d) Transferencia de cadena al monómero (M) o al solvente (S) en caso de estar presente



En estas ecuaciones químicas, k_d , k_{pi} , k_p y k_t son los coeficientes cinéticos de las reacciones de descomposición del iniciador, de propagación de radicales primarios, de propagación de radicales de cadena larga y de terminación bimolecular, respectivamente. $k_{tr,M}$ y $k_{tr,S}$, son los coeficientes cinéticos de las reacciones de transferencia de cadena al monómero y al solvente, respectivamente. f es la eficiencia del iniciador.

A partir del esquema cinético anterior se desarrollaron las ecuaciones siguientes que describen la evolución de la conversión de monómero e iniciador; para ver los detalles de su deducción favor de ver el Anexo 1.

La ecuación algebraica que nos da la concentración de iniciador ($[I]$) en función del tiempo está dada por

$$\frac{[I]}{[I]_0} = e^{(-k_d t)} \quad (2.8)$$

Donde $[I]_0$ es la concentración inicial de monómero.

La ecuación de cambio de la concentración de monómero ($[M]$) está dada por

$$\frac{dx}{dt} = k_p \left(\frac{f k_d [I]_0 e^{(-k_d t)}}{k_t} \right)^{1/2} (1 - x) \quad (2.9)$$

La integración numérica de la Ec. 2.9 nos da la evolución de x , dados los coeficientes cinéticos k_p , k_t y k_d así como f y la concentración inicial de iniciador.

2.1.2 Características generales

Todas las etapas de la polimerización vía radicales libres son esenciales y además presenta aspectos como la dependencia inversa de la velocidad de polimerización con el peso molecular. Al aumentar la concentración de iniciador aumenta la generación de radicales y, por lo tanto, aumenta la velocidad de reacción (Ec. A1.16), pero a costa de la reducción del tamaño de las cadenas. Los pesos moleculares que se obtienen son del orden de 10^4 a 10^5 . La versatilidad de polímeros y estructuras que pueden obtenerse mediante PRC es muy amplia. Para obtener polímeros hidrosolubles modificados hidrófobamente, se realizan copolimerizaciones de monómeros hidrófilo e hidrófobo mediante las técnicas en solución, micelar y emulsión. A continuación, se explica cada uno de estos procesos.

2.1.3 Polimerización en emulsión.

La polimerización en emulsión es un proceso heterogéneo complejo, debido a la cantidad de componentes presentes en la formulación que influyen tanto en el proceso como en el producto final. En esta técnica se hace uso de agua como medio continuo, tensoactivo para la formación de micelas hinchadas con monómero, monómero insoluble en la fase acuosa e iniciador soluble en la fase acuosa. Se obtiene un látex con partículas de entre 100 y 500 nm de diámetro. Los polímeros HASE que se describen posteriormente, se sintetizan mediante ésta técnica [6]. En un sistema de polimerización en emulsión típico, se parte de una solución acuosa de tensoactivo a una concentración mayor que su CMC, es decir, existen micelas. A esta solución micelar se le añade una cantidad de monómero tal que excede la capacidad del agua y de las micelas para solubilizar el monómero; el exceso de éste forma gotas micrométricas debido a la agitación mecánica, por lo que la mezcla tiene un aspecto lechoso.

2.1.4 Polimerización micelar

Al igual que en la polimerización en emulsión, se parte de una solución micelar. Esta solución micelar se utiliza para polimerizar un monómero hidrófilo y un monómero hidrófobo. el primero es solubilizado en agua, mientras que el segundo se aloja principalmente en el interior de las micelas ; no hay exceso de monómero hidrófobo en forma de gotas micrométricas, razón por la cual se tiene una microemulsión traslúcida. Este método es apropiado para obtener polímeros con buenas propiedades espesantes [7].

El mecanismo de copolimerización más probable al utilizar un iniciador hidrosoluble es el siguiente (los cuadros que se mencionan se refieren a las Fig. 2.3). Los radicales libres son generados en la fase acuosa (cuadro 1) e inicia la polimerización con adición del monómero hidrófilo (cuadro 2); cuando el oligoradical encuentra una micela (cuadros 2 y 3), el comonómero hidrófobo contenido al interior de esta se incorpora formando una pequeña secuencia hidrófoba debido a la alta concentración presente (cuadro 3). El extremo activo del macroradical enseguida abandona la micela y después la polimerización continúa con el monómero hidrófilo en el agua (cuadro 4) hasta que se encuentre una nueva micela (cuadro 5) y polimerizando el monómero que se encuentra en su interior formando así otro segmento hidrófobo (cuadro 6) y así sucesivamente.

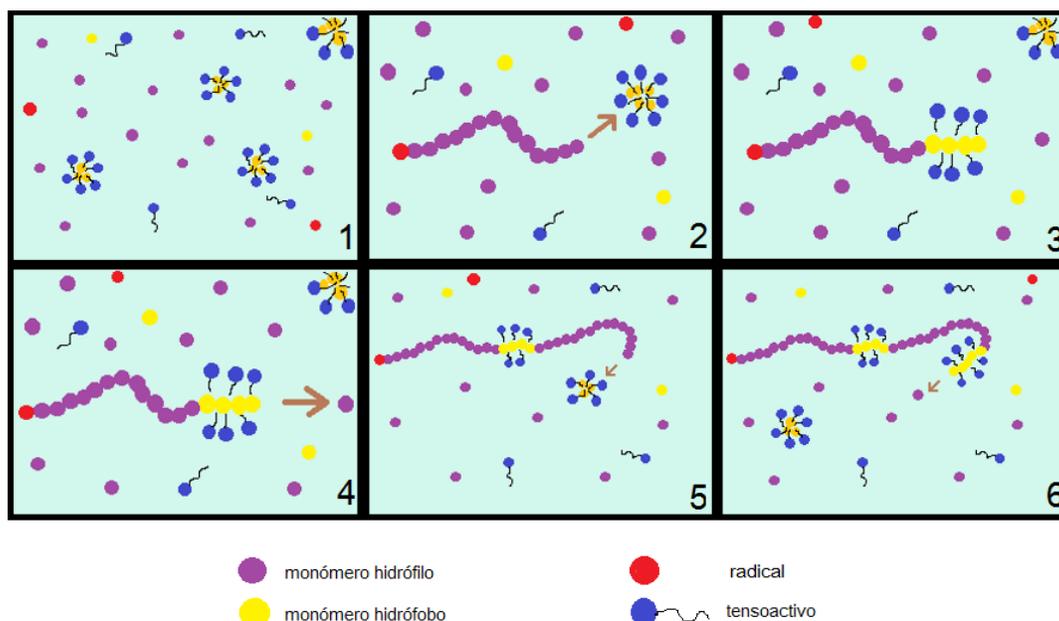


Figura 2.3. Representación esquemática de la polimerización micelar.

El crecimiento de un macroradical se efectúa alternativamente en el agua y en las micelas, por lo que finalmente tendremos una estructura con multibloques; las pequeñas secuencias hidrófobas estarán repartidas estadísticamente a lo largo del esqueleto hidrófilo. Se ha demostrado por diferentes autores que el parámetro clave es el número de monómeros hidrófobos por micelas (N_H) contenidos inicialmente en cada micela. Se observa que es posible modificar la repartición de los grupos hidrófobos en el copolímero manteniendo constante el mismo número de grupos hidrófobos, simplemente modificando la concentración de tensoactivo. Conociendo la concentración micelar crítica (CMC) del tensoactivo utilizado y el número de agregación (N_{ag}) de las micelas podemos calcular N_H a partir de la relación siguiente [8]:

$$N_H = [MON - HIFO] / micelas \quad (2.10)$$

$$micelas = ([TA] - cmc / N_{ag}) \quad (2.11)$$

Sustituyendo la ecuación 2.11 en 2.10

$$N_H = ([MON - HIFO] * N_{ag}) / ([TA] - cmc) \quad (2.12)$$

Donde:

N_{ag} = Número de agregación

cmc= concentración micelar crítica (mol/L)

[TA]= concentración de tensoactivo

[MON- HIFO]= concentración de monómero hidrófobo

Con ello tenemos que, si hay menos tensoactivo, aumentamos el número de monómeros hidrófobos por micela y tendemos a formar secuencias hidrófobas más largas. Inversamente, si hay más tensoactivo, y por lo tanto más micelas, disminuimos el número de monómeros hidrófobos en cada micela y formaremos secuencias más cortas. Se ha observado que copolímeros de mismo peso molecular y misma composición tiene propiedades asociativas y un poder espesante completamente diferente simplemente modificando las condiciones de sus síntesis [7] [9].

2.1.5 Polimerización en solución.

Este método emplea un disolvente que disuelve a los monómeros hidrófilo e hidrófobo y al iniciador. Al final de la reacción el polímero formado puede ser o no soluble en el disolvente utilizado.

Es preciso que la solución se encuentre en forma homogénea para obtener un producto que su estructura esté conformada por la cantidad inicial de monómeros, y dependiendo de la velocidad de reacción del monómero es la estructura que forma el polímero (azar, gradientes, etc.). En una polimerización en masa, los monómeros actúan también como solvente, pero puesto que se consumen con el avance de la reacción, la viscosidad del medio se incrementa drásticamente. Además, debido a que no existe agitación mecánica, ocurren disparos de temperatura como consecuencia del “efecto gel”, sobre todo a altas conversiones de monómero. La polimerización en solución tiene la característica de que el solvente permite el mezclado lo que conlleva a una mejor disipación del calor de reacción evitando el efecto gel y, por lo tanto, el control de la temperatura en la polimerización en solución es mucho mejor. Por otra parte, esto puede traer otras consecuencias, como es la transferencia de cadena al solvente que origina pesos moleculares menores [10]. Sin embargo, es uno de los métodos más fáciles de implementar, ya que sólo basta que los monómeros se encuentren en un solvente en común y al terminar la polimerización se elimine éste por evaporación [6].

2.2 Polimerización Radicálica de Desactivación Reversible (PRDR).

Otra de las técnicas para la obtención de polímeros asociativos es la PRDR. A pesar de las enormes ventajas la PRC no permite ejercer un buen control sobre las dimensiones macromoleculares, como el peso (M_n) y la Polidispersidad (\mathcal{D}) ni sobre la microestructura de las cadenas. Por esta razón, en las últimas décadas surgieron nuevas versiones de la polimerización radicálica, que permiten un excelente control del peso molecular promedio y de su uniformidad [11].

El conjunto de técnicas de polimerización radicálica “*viviente*” o con características *vivientes*, tienen un modo de funcionamiento basado en una reacción de terminación ocasionada por un aditivo orgánico u órgano-metálico que tiene la cualidad de ser una reacción de equilibrio, es decir, reversible. Dada la alta frecuencia de tal reacción de equilibrio, se dispensa una

excelente protección contra la terminación bimolecular irreversible a los macro radicales en crecimiento. La caracterización distintiva de estas reacciones se presenta cuando se suspende la energía de activación de la reacción (calentamiento u otra fuente de energía); el equilibrio dinámico se desplaza hacia las especies estables que son cadenas de polímero *durmientes* susceptibles de ser reactivadas en reacciones de polimerización subsecuentes. Estas especies *durmientes* tienen, por lo general, una concentración molar muy próxima del agente de control, lo que significa que cada molécula de agente de control genera una cadena y el producto queda altamente funcionalizado. Así, las cadenas conservan la posibilidad de poder ser convertidas en macro radicales a voluntad y ser conservadas a su forma *durmiente* por un tiempo varios órdenes de magnitud mayor, al tiempo de vida media de un macro radical en crecimiento en una PRC.

Las nuevas formas de la polimerización radicalica son comúnmente conocidas como polimerizaciones radicalicas *vivientes* o polimerizaciones radicalicas controladas. Sin embargo, para evitar confusiones de términos y uniformizar la terminología la comisión de nomenclatura de la IUPAC ha propuesto un nombre más *ad hoc* referido al modo de funcionamiento, éste es: *Reversible Deactivation Radical Polymerization* (RDRP) o (PRDR) por sus siglas en español [12].

Las técnicas de PRDR incluyen tres técnicas principales: la *Atom Transfer Radical Polymerization* (polimerización Radicalica por transferencia al Átomo), *Nitroxide Mediated Polymerization* (Polimerización mediada por nitroxidos) y *Radical Addition Frangmentation Chain Transfer* (Polimerización radicalica por adición-fragmentación con transferencia de cadenas) conocidos con los acrónimos ATRP, NMP y RAFT, respectivamente. En conjunto, las técnicas de PRDR han dado un gran impulso a la creación de un sin número de materiales con propiedades ajustadas a la aplicación en campos tan complejos como la biotecnología, la liberación de medicamentos, los recubrimientos, la nano-ciencia y la optoelectrónica, etc [13].

2.2.1 RAFT: Polimerización radicalica por adición-fragmentación con transferencia de cadenas

La polimerización RAFT se produce si en el medio de reacción de una polimerización radicalica convencional se introduce una sustancia del tipo ditioester, tritiocarbonato, Xantato o ditiocarbamatos representados en la Figura 2.4 por la estructura **A**, $Z-C(=S)-S-R$. Estas sustancias se usan en pequeñas cantidades y a veces totalizan menos del 1% en peso con relación al monómero. Como se aprecia en la Figura 2.4, estas sustancias sufren adición radicalica de las cadenas en propagación en el doble enlace $S=C$ y forman un radical intermediario centrado en el átomo de carbono. El principio de la polimerización RAFT se basa en la fragmentación de este radical hacia la formación de un radical re-iniciante **R•** y la regeneración del fragmento tiocarbonilto, ahora con un sustituyente polimérico. Toda especie radicalica presente en este esquema es susceptible de adicionar, recombinar o transponerse, pero las reacciones que conducen al control de la formación de cadenas incluyen solo la reiniciación por el radical **R•** y la propagación por el radical **P_n•**, incluyendo la reacción de adición mencionada arriba que conduce a la secuencia de reacciones que da nombre al proceso, es decir; adición fragmentación. El lector podrá encontrar fácilmente varias revisiones recientes relacionadas con este tema [14]. Aquí lo que se desea puntualizar es que el agente de transferencia reversible puede contener en el grupo **R** o en el grupo **Z** una segunda función química que lo haga capaz de actuar mediante NMP o ATRP.

La aplicación más usual de la técnica RAFT es en reacciones de extensión de cadena con otro monómero para preparar copolímeros en bloques. Así, la conservación de macro radicales en crecimiento en forma de especies *durmientes* da una clara ventaja en términos preparativos a las nuevas formas de polimerización radicalica.

Adicionalmente, con esta técnica se realiza la preparación de macroagentes hidrosolubles y su utilización en la preparación de copolímeros anfífilos auto ensamblables vía “*Polymerization Induced Self-Assembly*” (PISA) [15]. Esta es una novedosa estrategia de polimerización en medio acuoso en la que un polímero hidrófilo precursor preparado vía RAFT es extendido con un monómero hidrófobo. Este proceso conduce a la formación de copolímeros en bloques anfífilos los cuales se auto-ensamblan “*in situ*” auto estabilizados por las cadenas hidrófilas.

2.2.2 Polimerización ATRP y NMP

Por otra parte, la NMP y ATRP se basan en una reacción de terminación reversible en la que interviene un macro radical en propagación y un radical mono molecular estable (o persistente) (**E**). Básicamente, el radical estable, siendo incapaz de iniciar nuevas cadenas, solo actúa como terminador (regulador) de la reacción de propagación. Esta secuencia de reacciones permite proteger al macro radical de terminaciones biomoleculares irreversibles y mantener la cadena potencialmente activa para la re-propagación. El complejo órgano-metálico (**C**) reacciona de manera similar al radical estable (**F**) pero su formación ocurre en un proceso catalítico (Figura 2.4)[11].

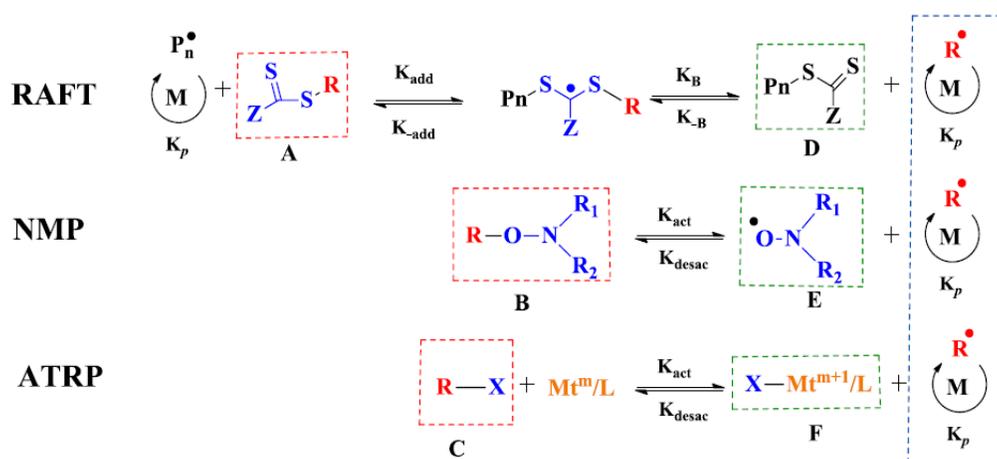


Figura 2.4. Esquema de mecanismos de la reacción de iniciación para los tres principales procesos de RDRP.

Polímeros Asociativos Hidrosolubles

Hace algunos años se comenzó a investigar un nuevo grupo de materiales espesantes denominados polímeros asociativos, con el fin de aminorar las deficiencias que se presentan en los espesantes convencionales. Los polímeros asociativos hidrosolubles son materiales anfífilos constituidos por un monómero hidrófilo (en exceso) y un monómero hidrófobo (en pequeña proporción). Se conforma por un esqueleto hidrosoluble que contiene pequeños grupos hidrófobos al interior o en los extremos de la cadena polimérica.

En solución acuosa y por encima de cierta concentración de polímero, las interacciones entre los grupos hidrófobos de la cadena polimérica, provocan la formación de una red tridimensional transitoria. Este comportamiento le confiere a la solución una viscosidad mucho más elevada comparada con la del polímero de la misma naturaleza química y mismo peso molecular. Las asociaciones hidrófobas son destruidas al aplicar esfuerzos de corte proporcionando así el comportamiento clásico de un pseudoplástico. Después de la remoción del esfuerzo, las asociaciones intermoleculares se forman de nuevo y la viscosidad de la solución polimérica vuelve a ser numéricamente igual a la misma que tenía inicialmente. A velocidades de corte elevadas, la viscosidad del copolímero es semejante a la del homopolímero correspondiente, debido a que las interacciones hidrófobas desaparecen.

2.3 Clasificación de los Polímeros Asociativos hidrosolubles

Los polímeros asociativos pueden clasificarse de acuerdo con su estructura y naturaleza química; a continuación se explican brevemente.

2.3.1 Clasificación según la Estructura del Copolímero (localización de los grupos hidrófobos).

Una manera de clasificar los polímeros asociativos es mediante la localización de los grupos hidrófobos en la estructura del copolímero. Dentro de esta clasificación se encuentran los polímeros telequélidos, que contienen dos grupos hidrófobos ubicados a los extremos de la cadena hidrófila [16]; los polímeros con multiuniones, que tienen los grupos hidrófobos distribuidos a lo largo de la cadena hidrófila (en forma de bloques o al azar) [17] y los polímeros combinados, que contienen grupos hidrófobos tanto a lo largo de la cadena hidrófila como en los extremos [18] [19].

En la figura 2.5 se presentan los tres tipos de polímeros asociativos según su estructura, A) telequélidos, B) multiunión y C) combinados.

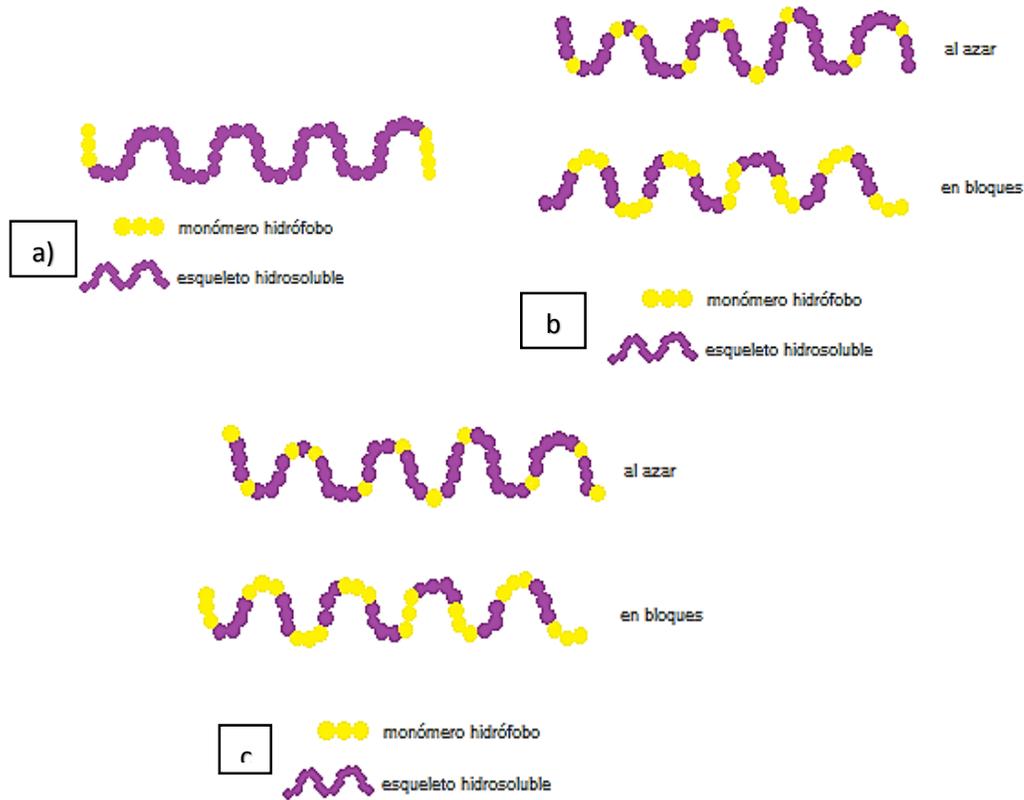


Figura 2.5. Representación esquemática de las familias de polímeros asociativos: A) telequélcos, B) multiunión, C) combinados.

2.3.2 Clasificación según la Naturaleza Química del Esqueleto Hidrosoluble

A continuación, se presenta una clasificación de los polímeros asociativos de acuerdo con la naturaleza química del monómero hidrófilo.

a) Derivados de polímeros naturales

Son polímeros derivados de polisacáridos, principalmente de celulosa, que son modificados hidrófobamente por reacción química entre sus funciones hidroxilos [20]. Los primeros espesantes de origen natural utilizados, fueron precisamente derivados de celulosa.

b) Derivados de polioxietileno (H. E. U. R.)

Son polímeros derivados de polisacáridos, principalmente de celulosa, que son modificados hidrófobamente por reacción química con sus grupos hidroxilo [20]. Los primeros espesantes de origen natural fueron precisamente derivados de celulosa.

c) Derivados de acrilamida

Se obtienen mediante la copolimerización por radicales libres de acrilamida con un monómero hidrófobo o uno anfífilo [21].

d) Polímeros H. A. S. E. (Hydrophobically modified Alkali Soluble Emulsion)

Son polímeros solubles en medio alcalino, formados por un esqueleto compuesto de un monómero con grupos carboxilo (ácido metacrílico, ácido acrílico, etc.), uno relativamente hidrófobo (acrilatos, metacrilatos, etc.) y un tercer monómero asociativo (usualmente con una concentración de 1 – 3 % molar) distribuido al azar a lo largo de la cadena. El espesamiento que producen se debe, en parte al aumento del volumen efectivo debido a la hidratación, estiramiento y entrecruzamiento entre las cadenas del polímero. No obstante, la causa principal de espesamiento es debido a la interacción entre los grupos hidrófobos, hidrófilos y las partículas de látex, si las hay. Después de la polimerización, los polímeros se encuentran en forma de látex y son susceptibles a cambios en pH; a pH entre 3 y 5 los grupos carboxilo se encuentran sin carga, por lo que el polímero es insoluble en la solución acuosa; a pH alto (entre 6 y 12) los grupos carboxilo se ionizan, por lo que se facilita su solubilidad en el agua [22].

2.3.3 Clasificación según la naturaleza química de los grupos hidrófobos

a) Grupos hidrófobos hidrocarbonados

La gran mayoría de los polímeros asociativos poseen dentro de su composición hidrófoba grupos alquílicos o hidrocarbonados, típicamente con cadenas de 8, 16 y 22 [23]. Los grupos aromáticos son raramente empleados; por sus propiedades cromóforas se emplean esencialmente en la caracterización de los copolímeros con multiuniones.

b) Grupos hidrófobos fluorocarbonados

Estos grupos presentan un carácter hidrófobo mayor al presentado por los grupos hidrocarbonados. Las asociaciones son más importantes y aparecen a concentraciones de grupos hidrófobos y concentraciones en polímero más pequeñas que para el caso de los derivados hidrocarbonados [23].

c) Grupos termosensibles

Los polímeros asociativos termoespesantes son polímeros donde el poder espesante aparece por la elevación de la temperatura [23]. Su comportamiento es obtenido por copolímeros que

contienen una parte de la cadena macromolecular que es hidrosoluble a temperatura ambiente, pero se vuelve insoluble a temperaturas elevadas.

2.4 Propiedades reológicas de los polímeros asociativos en solución acuosa

Los polímeros asociativos hidrosolubles son empleados en aplicaciones que proporcionan un perfil reológico especial, por lo que han sido referidos como “espesantes asociativos” (associative thickeners, AT’s).

Un aspecto esencial del desempeño de estos espesantes asociativos, particularmente en pinturas es su reología. Una pintura debe ser suficientemente viscosa a bajos niveles de esfuerzos de corte, a fin de evitar la sedimentación durante el almacenamiento y de asegurar una dispersión homogénea de los componentes más densos (pigmentos). A niveles de esfuerzos de corte elevados, se requiere una disminución de la viscosidad para facilitar la aplicación de la pintura con la brocha, el rodillo o la bomba. La propiedad de recubrimiento de la viscosidad inicial después de la aplicación es necesaria a fin de tener una distribución homogénea de la pintura.

Haciendo una analogía con lo anterior, estas propiedades son de las más importantes en un material como lo es un gel inyectable de tipo autoensamble. Cuando se requiere una aplicación ya sea tópica o por medio de jeringa es necesario que disminuya la viscosidad del gel de tal manera que pueda fluir en el interior de la jeringa y de la aguja de la misma, pero al depositarse en la zona afectada debe mantener su viscosidad y que su tasa de degradación sea menor, aumentando con ello el efecto de la dosis de fármaco y/o regeneración de tejido así como una mayor comodidad para los pacientes.

2.4.1 Influencia de la concentración del polímero.

El poder espesante de los sistemas asociativos depende de manera importante de la concentración de polímero en el medio. Según esta concentración de polímero en la solución, las interacciones hidrófobas se van a establecer únicamente al interior de una misma o entre diferentes macromoléculas. Esas interacciones intramoleculares (interacciones hidrófobas con la misma cadena) e intermoleculares (interacciones hidrófobas entre diferentes cadenas)

modulan de manera considerable el comportamiento reológico de un polímero modificado con respecto a su homólogo no modificado.

La concentración del polímero en la solución juega un papel muy importante debido a que está directamente relacionado con las interacciones hidrófobas que se establecen en el sistema. Así, si la concentración de polímero C es menor a la concentración crítica de agregación (C^*), la interacción hidrófoba se da únicamente al interior de una misma molécula (régimen diluido), si la concentración aumenta $C > C^*$, se favorecen las interacciones intra e intermoleculares (régimen semidiluido), como se muestra en la Figura 2.6. Estas interacciones entre las cadenas de polímero son las responsables de la alta viscosidad presentada en la solución, ya que permiten la formación de redes tridimensionales, transitorias y reversibles que generan “virtualmente” un volumen hidrodinámico mayor [8].

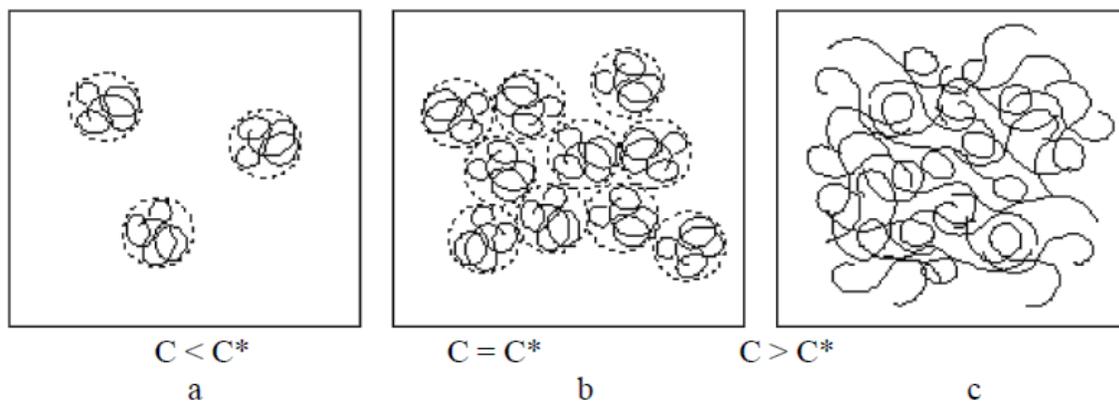


Figura 2.6. Transición régimen diluido / régimen semi-diluido a) régimen diluido b) inicio de la transición c) régimen semi-diluido.

El régimen semidiluido además, presenta dos dominios: el semidiluido no entrelazado, donde ya existen asociaciones intermoleculares pero no se presenta interpenetración entre las cadenas, y el semidiluido entrelazado en el cual las cadenas se enredan. La transición entre los dos se da a una concentración de inicio de entrelazamiento, simbolizada con C_e que se presenta a valores 5 a 10 veces superiores a C^* . Entre C^* y C_e , la viscosidad tiene un incremento moderado debido a que las cadenas de polímero no forman suficientes entrelazamientos eficaces. Por encima de C_e , la viscosidad de la solución tiene un incremento abrupto en función de la concentración, porque los entrelazamientos disminuyen la movilidad de las cadenas (reptación)[23].

Si comparamos el comportamiento reológico exhibido por un polímero asociativo hidrosoluble con uno sin modificaciones hidrófobas (homopolímero), se puede observar que a concentraciones pequeñas del copolímero asociativo solamente se presentan interacciones intramoleculares, por lo que la viscosidad es menor que la de su homopolímero correspondiente sin grupos hidrófobos (Figura 2.7), en cambio a mayores concentraciones se presentan interacciones de carácter intermolecular y por consecuencia la viscosidad toma valores por encima de los del homopolímero. A concentraciones de polímero altas, la tendencia de viscosidad presenta una pendiente de aproximadamente 4; en éste punto, las cadenas de polímero se encuentran inmóviles, por lo que ya no hay rompimiento de asociaciones hidrófobas y la solución se comporta como un gel.

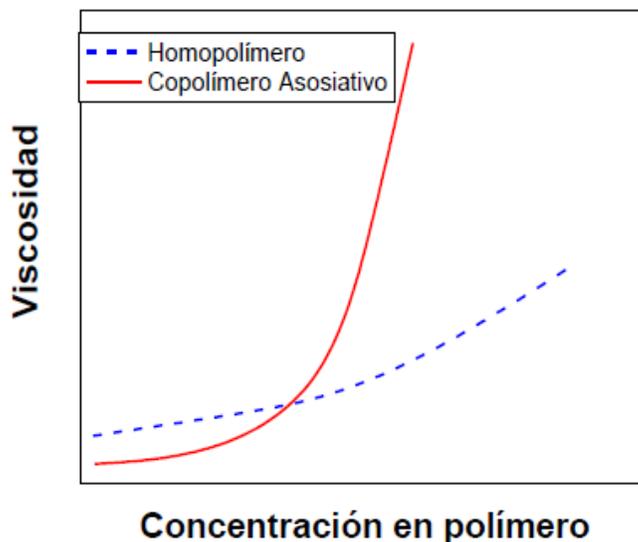


Figura 2.7. Representación esquemática de la variación de la viscosidad en función de la concentración para un homopolímero y para un polímero asociativo.

2.4.2 Naturaleza y cantidad de los grupos hidrófobos.

La incorporación de los grupos hidrófobos en la cadena macromolecular hidrosoluble se sitúa entre dos límites. La concentración de grupos hidrófobos debe ser importante para inducir las propiedades espesantes en la solución acuosa de los polímeros, y manteniéndose lo suficientemente pequeña para conservar la solubilidad en el agua de las macromoléculas. Estos límites están en función a la vez de la naturaleza de la partícula hidrófoba de la macromolécula y de la naturaleza de los segmentos hidrófobos incorporados [24].

Para los polímeros neutros (por ejemplo las poliacrilamidas o los derivados celulósicos), se puede incorporar un porcentaje relativamente pequeño (<5% molar) de monómero hidrófobo. La presencia de cargas permite aumentar la concentración de los grupos hidrófobos. El delicado equilibrio entre mantener la solubilidad y la aparición de propiedades espesantes conduce a obtener PA's con mejores características para las aplicaciones mencionadas en párrafos anteriores.

Las propiedades espesantes no dependen solamente de la concentración de hidrófobo sino igualmente de la distribución de los grupos hidrófobos, así como de la polidispersidad. Según el tipo de grupos hidrófobo y el tipo de modificación, el poder espesante en el caso de una estructura en bloque puede ser más grande o más pequeño que el caso de una distribución estadística. De igual manera la polidispersidad puede tener el efecto aumentar o disminuir el poder espesante.

Con respecto al tipo de monómero hidrófobo, Lara [8] señala que el empleo de monómeros hidrófobos disustituidos proporciona mejores propiedades espesantes en comparación con los Comonómeros monosustituidos.

2.4.3 Efecto del esfuerzo de corte.

El efecto de la velocidad de corte en las propiedades reológicas de los espesantes asociativos es importante de acuerdo con el uso final de éstos. Las velocidades de corte alcanzadas por el espesante denotarán si el recubrimiento es idóneo para aplicarse por aspersion, brocha o rodillo por ejemplo.

Al incrementar la velocidad de corte del polímero en solución, las interacciones intermoleculares de los grupos hidrófobos son eliminadas. A esfuerzos de corte mayores, la viscosidad del polímero asociativo cae hasta alcanzar un valor de viscosidad similar al de su polímero homólogo no modificado (Figura 2.8).

El fenómeno es reversible, por lo que al dejar reposar la muestra, las interacciones intermoleculares volverán a formarse, aumentando la viscosidad de la solución [24].

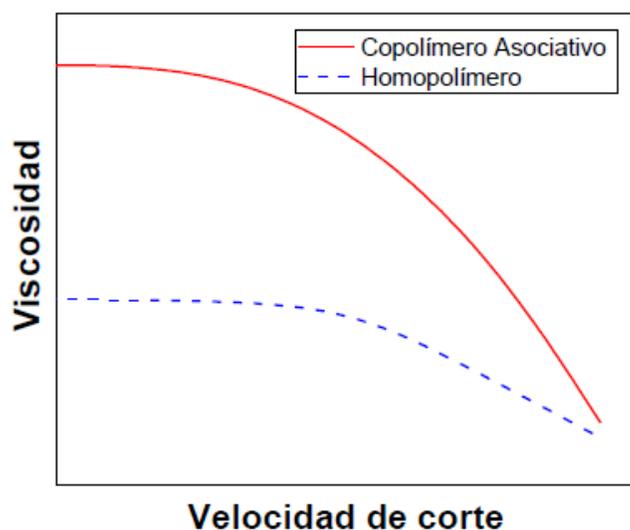


Figura 2.8. Representación esquemática de la variación de la viscosidad para un homopolímero y un polímero asociativo en función del esfuerzo de corte.

2.4.4 Medidas reológicas en régimen estacionario

El estudio reológico de los polímeros asociativos es de gran importancia debido a las aplicaciones que estos tienen, por lo que a continuación se presentan brevemente algunos conceptos relacionados con dicho estudio.

La reología es la ciencia de la deformación y flujo de materiales bajo condiciones de pruebas controladas. Es también llamada la “ciencia de los flujos”, pero investigaciones reológicas no solo la incluyen para referirse al comportamiento del flujo de los líquidos, sino también al comportamiento de deformación de los sólidos. El flujo y deformación de una sustancia o material depende de muchos factores externos. Los parámetros más importantes en condiciones de prueba son: temperatura, tipo, cantidad y duración de la aplicación de la carga. Además existen parámetros adicionales como son valores de pH, concentración, presión, campos magnéticos y eléctricos [25].

Supongamos un fluido comprendido entre dos planos paralelos infinitos separados a una distancia d (figura 2.9). El plano de abajo está inmóvil y el otro plano se desplaza a una velocidad uniforme U bajo la acción de una fuerza F .

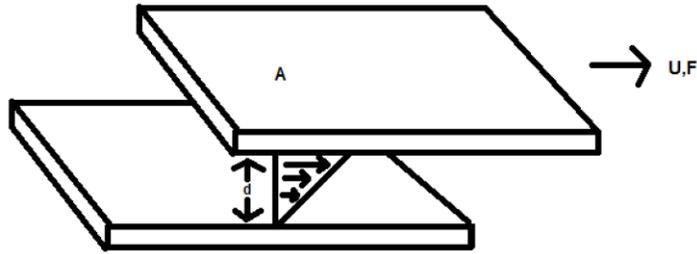


Figura 2.9. Representación de desplazamiento placa sobre placa.

Este desplazamiento se comunica a las placas de fluido inferiores que se pueden desplazar las unas con las otras. Solo las placas de fluido directamente en contacto con la superficie inmóvil no se desplazan. La fuerza por unidad de superficie que es necesaria para producir ese movimiento es F/A , cuya notación es el esfuerzo de corte (τ) y es proporcional al gradiente de velocidad γ (velocidad de corte) U/d . La constante de proporcionalidad η es nombrada viscosidad.

La ley de newton describe ese movimiento del fluido con la siguiente expresión:

$$\tau = \frac{\eta U}{d} \quad (2.13)$$

En fluidos Newtonianos, la viscosidad es constante independientemente del esfuerzo de corte al cual se somete el fluido. En fluidos no Newtonianos, la viscosidad depende del esfuerzo de corte aplicado. Un gráfico de esfuerzo de corte o viscosidad en función de la velocidad de corte se conoce como reograma. El reograma para un fluido Newtoniano es una línea recta cuya pendiente es la viscosidad. La mayoría de los materiales son no Newtonianos. Existen varios tipos de comportamientos no Newtoniano (Figura 2.10) [18].

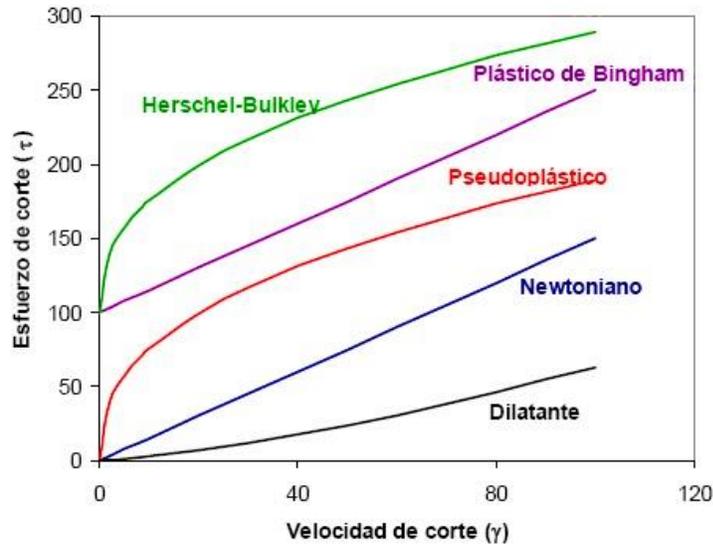


Figura 2.10. Diferentes comportamientos reológicos de los fluidos.

Flujo Dilatante: La viscosidad aumenta a medida que aumenta el esfuerzo de corte al cual es sometido el fluido.

Flujo Pseudoplástico: La viscosidad disminuye a medida que aumenta el esfuerzo de corte sobre el fluido.

Flujo de Bingham o Plástico: El producto presenta un valor umbral de esfuerzo de corte (τ), el cual es necesario superar para que el fluido se ponga en movimiento.

Flujo de Herschel-Bulkley: Describe el comportamiento pseudoplástico, en el que la pendiente de la curva de esfuerzo cortante versus velocidad de corte (la viscosidad) se reduce a medida que decrece la velocidad de corte.

Geles

Los geles son redes tridimensionales poliméricas capaces de portar fármacos o fluidos biológicos. Por lo general, el disolvente es el componente principal del sistema de gel.

Debido a su contenido de agua, porosidad y su consistencia blanda, simula estrechamente el tejido vivo natural, más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos. Los geles pueden ser químicamente estables o pueden degradarse y eventualmente desintegrarse y disolverse. Los geles pueden ser clasificados como naturales, sintéticos, híbridos, dependiendo en la

fuelle de la que estén constituidos los polímeros. Los geles pueden ser reticulados químicamente por enlaces covalentes, reticulados físicamente por interacciones no covalentes o reticulados por la combinación de ambos

Los geles "reversibles" o "físicos" son aquellos en los que los enredos moleculares y / o las fuerzas secundarias tales como las fuerzas iónicas, H-enlaces o fuerzas hidrófobas juegan el papel principal en la formación de la red. Los geles físicos son a menudo reversibles y es posible disolverlos cambiando las condiciones ambientales, tales como el pH, y la fuerza iónica de la solución o la temperatura. En geles "permanentes" o "químicos", la red de enlaces covalentes que unen diferentes cadenas macromoleculares puede conseguirse mediante reticulación de polímeros [26].

3. ANTECEDENTES

En este capítulo se expone en primera instancia los diferentes tipos de geles para aplicaciones biomédicas, ventajas y desventajas, de donde se concluye que los tipo “autoensamblable” o “asociativos” son los más convenientes para su uso como geles inyectables. Posteriormente se exponen los requerimientos que debe cubrir el material para luego exponer los esfuerzos que se han hecho mediante diversas técnicas de polimerización con la finalidad obtener polímeros auto-ensamblables o asociativos.

3.1 Geles inyectables: preparación, características y mecanismos involucrados en su formación.

Un gel se puede clasificar en función de su capacidad de respuesta o en los diferentes enlaces que contiene. Se han usado muchos métodos de entrecruzamiento físico y químico para la preparación de un gel inyectable. El mecanismo de reticulación que subyace a la solidificación de un biomaterial determina su capacidad para ser utilizado como un material inyectable apropiado. Los mecanismos de entrecruzamiento del gel se dividen en dos categorías: enlaces cruzados físicos o enlaces cruzados químicos [27]. Las propiedades de reticulación física o química de los polímeros precursores en respuesta a diversos estímulos son las propiedades clave que gobiernan la formación de un gel inyectable. Los estímulos físicos, tales como la temperatura o la concentración iónica, inducen la reticulación entre los polímeros a través de interacciones no covalentes tales como enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas e interacciones iónicas.

Se desprende de la figura 3.1 algunos detalles de clasificación para cada tipo [28].

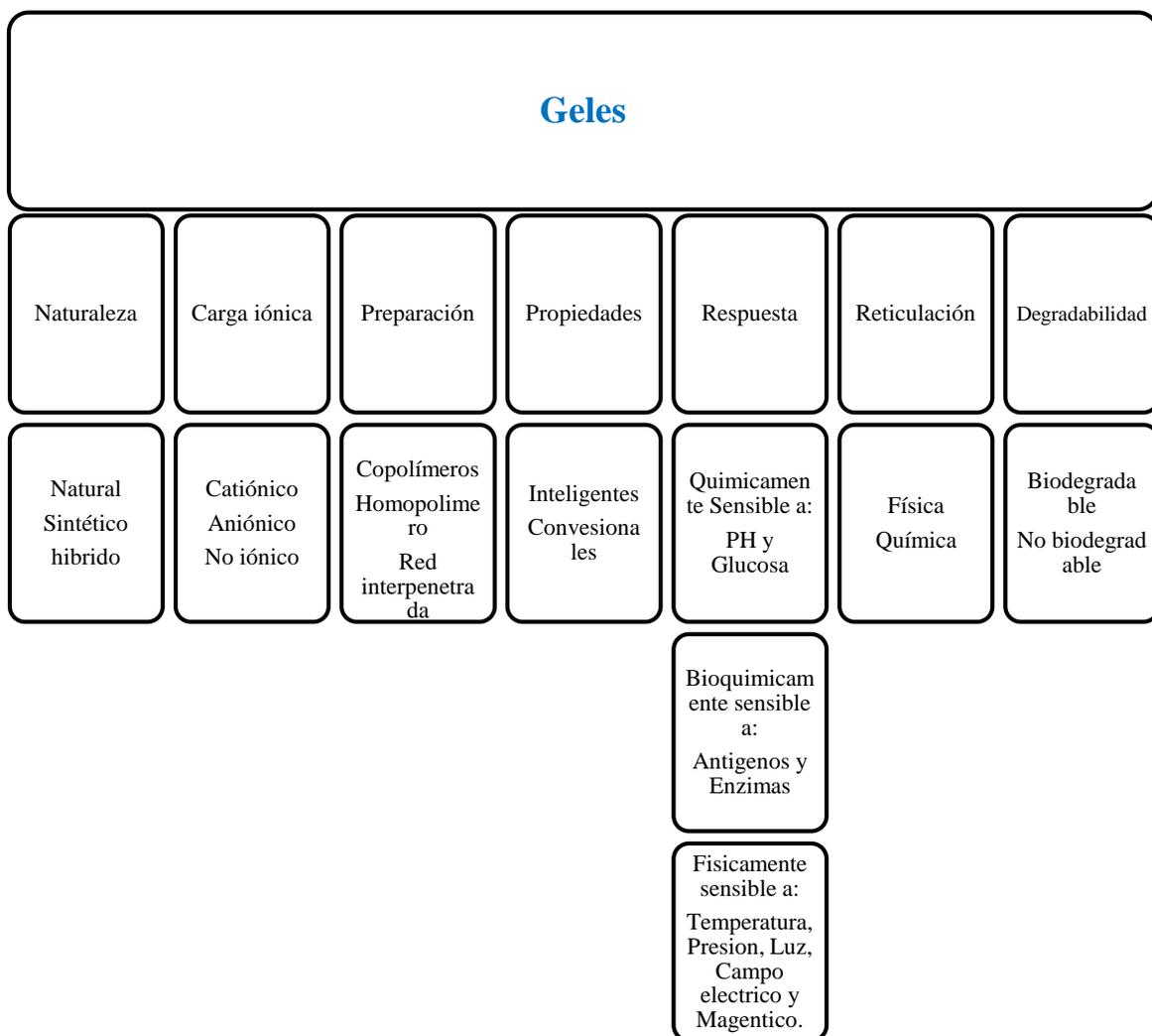


Figura 3.1. Esquema de Clasificación general para los geles.

Las interacciones hidrófobas son el método físico más utilizado para los geles inyectables ya que suelen ser reversibles. Por el contrario, la reticulación química se inicia con enlaces covalentes de polímero a través de diversas reacciones de acoplamiento tales como la fotoirradiación, la adición de tipo Michael, el intercambio tiol / entrecruzamiento de disulfuro, la química de clic y la reticulación de base de Schiff. Los mecanismos de fotoirradiación o fotorreticulación implican el uso de radiación electromagnética en el rango UV-vis como agente de reticulación para polímeros e incluyen el uso de fotoiniciadores que crean radicales libres que inician reacciones de entrecruzamiento. Las reacciones tipo Michael son reacciones termodinámicamente favorables que incluyen el uso de nucleófilos

como aminas o tioles, que reaccionan con compuestos carbonílicos insaturados como aldehídos o cetonas. En los sistemas de reticulación disulfuro, los grupos tiol de los polímeros reaccionan para formar enlaces disulfuro en un entorno oxidativo como el oxígeno atmosférico. Sin embargo, los reajustes de los enlaces disulfuro también pueden ocurrir en ausencia de un ambiente oxidativo. La química de clics es otro método importante para la formación de un gel inyectable e incluye diferentes reacciones químicas tales como reacciones de clic alquino-azida. Los base Schiff para la reticulación entre polímeros a través de aldehídos y grupos amina de polímeros también se ha explotado ampliamente para la preparación de un gel inyectable. Un gel inyectable formado por reticulación química tiene mejores propiedades mecánicas, estabilidad y durabilidad a largo plazo que un sistema físico, pero el uso de reticulantes tóxicos para la preparación puede causar efectos adversos, mientras que los geles entrecruzados físicamente solo usan interacciones fisicoquímicas y evitan el uso de tales iniciadores tóxicos. Un gel inyectable formado por fuerzas secundarias no covalentes (reticulación física o auto-ensamble o asociación) puede desintegrarse fácilmente en el cuerpo y es una mejor opción para un sistema de suministro sostenido [2][27][29]. En la figura 3.2 se resumen los métodos de obtención de geles inyectables.

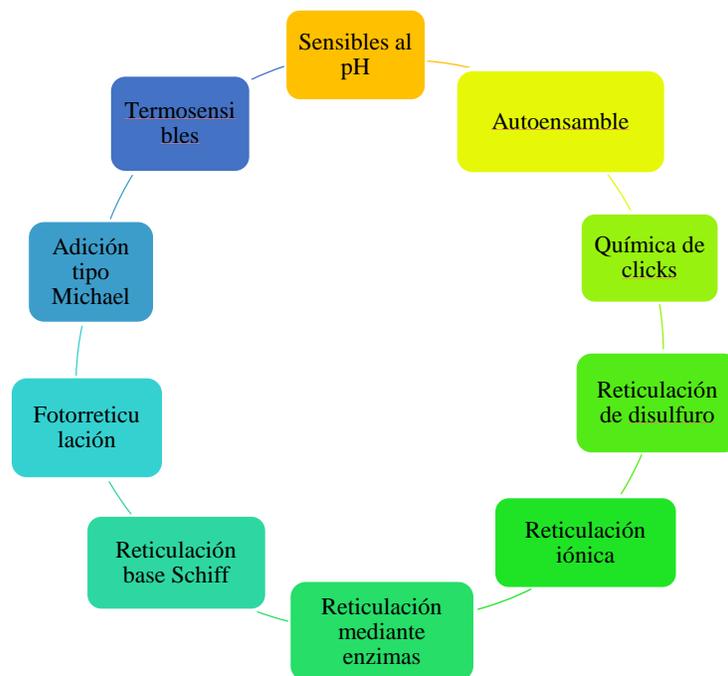


Figura 3.2. Esquema de métodos de obtención de geles inyectables. En esta tesis nos enfocamos a los tipo auto-ensamble o asociativos.

Se han empleado diversos polímeros naturales y sintéticos para la preparación de un gel inyectable. La biodegradabilidad de un material es un factor principal para considerar cuando se elige un polímero para la formulación de un gel inyectable. Los materiales no biodegradables se acumulan gradualmente en el cuerpo, dando lugar a toxicidad y otros efectos secundarios no deseados. Los materiales utilizados para la preparación de un gel inyectable pueden ser de fuentes naturales o sintéticas. Un material biodegradable puede ser de origen sintético o natural. Los polímeros naturales están ampliamente presentes en la naturaleza y son comparativamente baratos, tienen diferentes orígenes, tales como animales, algas o diversas poblaciones microbianas, son apropiados para diversas aplicaciones de medicina biomédica y regenerativa debido a propiedades específicas tales como la biocompatibilidad, la no toxicidad y otras propiedades fisiológicas. Los polímeros que se originan a partir de fuentes naturales incluyen polisacáridos como el ácido hialurónico (HA), el alginato, ciclodextrina (CD), celulosa, sulfato de condroitina, quitosano, pululano, almidón, pectina, heparina y materiales basados en proteínas tales como gelatina, fibrina y colágeno, y los de origen sintético incluyen polímeros sintéticos tales como poli (etilenglicol) (PEG), poli (ácido glicólico) (PGA), poli (alcohol vinílico) [PVA], policaprolactona [PCL], poli (D, ácido L-láctico) (PDLLA), poli (N-isopropilacrilamida) [PNIPAAm], poli (Vinilpirrolidona) y copolímeros tales como poli (ácido D, L-láctico-co-glicólico) (PDLLGA), que se han usado ampliamente como los componentes básicos de un gel inyectable. La presencia de diferentes tipos de grupos funcionales modificables, tales como grupos hidroxilo y amina en los polímeros naturales, garantiza la formación de diversos materiales biológicos [26, 27].

3.1.1 Requerimientos de geles inyectables

Los requerimientos para un gel inyectable para aplicaciones clínicas incluyen (a) biocompatibilidad y no toxicidad, (b) propiedades mecánicas, (c) viscosidad, (d) estabilidad y tenacidad, (e) Biodegradabilidad (figura 3.3). Todos los requerimientos deben ser considerados, en especial la biocompatibilidad, porque el gel debe apoyar el crecimiento y la diferenciación de las células sin causar toxicidad o reacciones inmunes en el huésped. Un sistema de gel debe ser biocompatible con las células, los tejidos y los fluidos corporales, no debe ser tóxico ni cancerígeno y no debe inducir ninguna respuesta fisiológica o inflamatoria adversa o crónica después de que se degrade. Algunos geles inyectados desencadenan una

amplia variedad de reacciones adversas inflamatorias, mediadas inmunológicamente, locales o sistémicas que aparecen temprano o tarde, lo que demuestra que la biocompatibilidad y la no toxicidad son criterios importantes de un sistema de gel inyectable. Otro factor importante es la porosidad del gel; redes porosas altamente interconectadas y altamente organizadas, que pueden ser de escala micro o nano, facilita una mejor liberación terapéutica del gel, además de apoyar a un mejor movimiento de los nutrientes y la solución para el crecimiento de la célula [3]. Un gel debe tener propiedades mecánicas apropiadas, aunque sus propiedades mecánicas deben ser similares a las del tejido / órgano que está reemplazando, la resistencia mecánica y la rigidez son importantes, ya que el gel debe resistir la deformidad repetitiva que se produce en el entorno del cuerpo mecánicamente dinámico, es decir debe ser un gel que pueda conservar su forma incluso después de un esfuerzo mecánico y una rigidez similar a los tejidos nativos [27].

La degradación gradual del polímero (Biodegradabilidad) en subproductos naturales, evitando la acumulación en el cuerpo, es otro criterio importante a considerar. Los polímeros de origen natural, que pueden degradarse a subproductos naturales y no causar toxicidad para el huésped deben seleccionarse. El gel debe degradarse a una velocidad que sea proporcional a la velocidad de la información del tejido / órgano para crear espacio para la proliferación celular. La cinética de gelificación es otra propiedad de los geles inyectables que deben considerarse para ingeniería de tejidos y aplicaciones de medicina regenerativa. La viscosidad debe ser lo suficientemente baja como para permitir una dispersión homogénea de los fármacos antes de la gelificación de la matriz, aunque deben existir condiciones de gelificación suaves después de la inyección in vivo para evitar la muerte celular y encapsular efectivamente las drogas y las células. Por lo tanto, la viscosidad de una solución de polímero es otro factor que debe considerarse porque la solución de gel debe ser fácilmente inyectable, lo que permite un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo. Los geles deben tener estabilidad y tenacidad para retener los fármacos y las células y para mantener un entorno estable que obligue a los comportamientos celulares, como la adhesión, la migración, la proliferación y la diferenciación. Otros factores esenciales a considerar son los disolventes utilizados para disolver un polímero, el tipo de agente de entrecruzamiento, el tiempo requerido para que un polímero se reticulé, la intensidad de los estímulos necesarios para la gelificación, la concentración del iniciador y la funcionalidad del material [27].

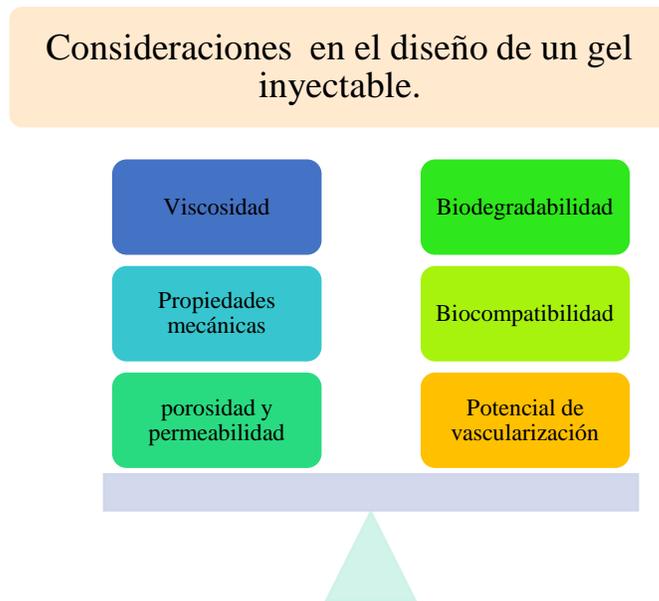


Figura 3.3. El balance de propiedades que deben considerarse al diseñar un gel inyectable.

En la sección anterior se estableció que los polímeros auto-ensamblables o asociativos son los más convenientes para la aplicación de interés por lo que en lo que resta del presente capítulo nos referiremos a este tipo de materiales.

Los geles de autoensamble juegan un papel clave en el adelgazamiento por cizalladura. Muchas fuerzas de interacción débiles están involucradas en la reticulación de geles de autoensamble. El autoensamble es logrado como el resultado de un balance, entre las fuerzas que lo favorecen (fuerzas electrostáticas y atractivas, enlaces de hidrogeno, fuerzas hidrófobas, interacciones cohesivas) y las fuerzas opuestas (fuerzas de repulsión y fuerzas de solvatación). Discretamente estas fuerzas son débiles, pero juntas ayudan a la formación estable de la estructura [30]. La naturaleza dinámica de estas fuerzas físicas puede disociar la estructura estable de los geles bajo cizallamientos. Al retirar los esfuerzos de cizalla las redes se reconstruyen.

Las propiedades reológicas tales como el módulo de almacenamiento y la cinética de dilución de corte determinan la idoneidad de los geles para aplicaciones biomédicas. Se han reportado varias clases de geles delgados por esfuerzos de corte. Estos incluyen sistemas coloidales (partículas cargadas opuestamente que son autoensamblables debido a las interacciones electrostáticas favorables), sistemas basados en péptidos/proteínas, sistemas de geles mezclados e geles basados en alodextrina [3].

Davis et al. [31] y Solaro et al. [32] evaluaron un autoensamble de péptidos como un gel inyectable para aplicaciones biomédicas. Se tienen también reportes [33, 34, 35] de la síntesis de un gel inyectable tipo autoensamble a base de geles coloidales compuestos únicamente de nanopartículas (PLGA, BMP-2 y bFGF, BMP-2 y ALP) cargadas opuestamente, así como la implementación de estos geles en la liberación controlada de fármacos.

En las siguientes secciones se mencionan algunos trabajos representativos relacionados con la síntesis de polímeros asociativos mediante diferentes técnicas de polimerización.

3.2 Polímeros asociativos obtenidos mediante PRC

La polimerización micelar es un método utilizado para la síntesis de polímeros asociativos, [36, 37, 38]. Este procedimiento es apropiado para obtener polímeros con buenas propiedades espesantes. Turner et al. y Valint et al [37], son los primeros autores en reportar el proceso de polimerización micelar para la obtención de copolímeros.

Jiménez et al. 1999 [38] reportan, que el aumento del número de moléculas de monómero por micela (N_H) conduce a un incremento proporcional en la viscosidad del polímero y repercute en su comportamiento reológico; este autor empleo como monómero hidrófobo N, N'-Dihexilacrilamida.

Diversos estudios para obtener polímeros hidrosolubles asociativos con tres diferentes microestructuras (telequélidos, multiuniones y combinados), así como polímeros asociativos de tipo polielectrolito se han llevado a cabo por el método de polimerización en solución [8, 10, 18, 25].

El efecto de estudiar distintas distribuciones y concentraciones de grupos hidrófobos, para polímeros con uno, dos o varios grupos asociativos, fue abordado por Rufier et al. [39] quienes observaron las cadenas de PEO (óxido de polietileno o polietilenglicol) terminadas con cadenas alquílicas o cadenas de alquilo fluorado en agua, así como por Cram et al.[40], Yang et al. [41], Camail et al. [42] quienes en sus estudios reportan uniones hidrófobas basados en acrilamida y sus derivados.

Numerosos estudios han realizado caracterización de reología y microreología para conocer las propiedades viscoelásticas de disoluciones de polímero asociativo del tipo telequélidos y

multiuniones [8, 43, 44, 45], quienes mediante estas técnicas, en función de la concentración de polímero asociativo han medido esta propiedad.

3.3 Polímeros asociativos obtenidos mediante RAFT

Existen estudios en los que se ha planteado la preocupación sobre la toxicidad potencial de los polímeros derivados de RAFT. Mencionan la baja toxicidad de los polímeros derivados de RAFT y la capacidad de eliminar grupos terminales a través de procesos directos y escalables hacen que la tecnología RAFT sea una herramienta valiosa para prácticamente cualquier aplicación en la que se desee un polímero de peso molecular y arquitectura definidos[46, 47].

Otros estudios muestran que se ha realizado polimerización en RAFT con agentes RAFT de tritiocarbonato, los cuales, si se han diseñado apropiadamente pueden ser utilizados en la síntesis de poli(metacrilato de metilo) carboxifuncional y poliestireno amino de Polidispersidad estrecha. También se discute que el grupo terminal de tiocarbonilto se puede eliminar limpiamente mediante reducción inducida por radicales con tri-n-butilestanano, para dejar un extremo de cadena saturada, o por termólisis, para dejar un extremo de cadena insaturado [14].

Muchos grupos han informado de la síntesis de copolímeros de dibloque anfífilo y tribloque as como de sus propiedades sus propiedades [48, 49, 50]. Sin embargo, hay pocos ejemplos de copolímeros de pentabloque anfífilos estudiados y descritos aún. La polimerización sucesiva en una etapa de RAFT de tres etapas de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y metacrilato de butilo (BMA) en presencia de CTA difuncional demuestra una síntesis exitosa de copolímeros de pentabloque que contienen bloques hidrófilos de pHEMA y bloques hidrófobos de pBMA de baja la dispersión. Estos copolímeros mostraron una transición vítrea única y formaron las capas que eran más hidrófobas que las capas de pBMA y los copolímeros dibloque correspondientes [51].

Recientemente ha habido un interés significativo en la obtención de polímeros de autoensamble inducido por polimerización (PISA) con la técnica RAFT. Los autoensamblados resultantes pueden poseer una amplia gama de morfologías que incluyen, pero no se limitan a, esferas, cilindros (también conocidos como gusanos), vesículas (también

conocidas como polimersomas), vesículas compuestas, y discos [52, 53]. Cada morfología está relacionada con las propiedades que resultan ser muy interesantes en diversas aplicaciones [15, 54, 55, 56].

3.4 Polímeros VP

El VP es un monómero que ha sido estudiado desde hace décadas debido a sus propiedades de biocompatibilidad. Se han reportado estudios donde principalmente se polimeriza con un comonómero que le proporcione mejores propiedades, por ejemplo El sistema copolimérico de VAc-VP ha sido reportado por diversos autores [57, 58, 59] quienes obtuvieron copolímeros en bloque poli (N-vinilpirrolidona-bloque-poli-acetato de vinilo) así mismo autores han reportado la obtención de este material mediante polimerización radicalica controlada[60]. Estos materiales se investigaron como vehículos para la solubilización de compuestos altamente hidrófobos de riminofenazina (compuestos que muestran una fuerte actividad contra una variedad de tipos de cáncer). Tras experimentos in vitro, demostraron que el sistema PVP-b-PVAc no mostró citotoxicidad lo que confirma su biocompatibilidad.

También se han sintetizado los copolímeros (VP-co-HEMA), (PVA-PVP), (PVNO-PVP) [61, 62, 63] por mencionar algunos, en la obtención de geles. En los que se obtuvieron geles con estructuras estables, equilibrio en el contenido de agua que pueden absorber así como comprobar propiedades de biocompatibilidad.

3.5 Polímeros VND

Simon et al. [64] reportan la síntesis de micropartículas núcleo-coraza que consisten en poli (Neodecanoato de vinilo) (VND) reticulado con poli (etilenglicoldimetacrilato) (EGDMA) como el núcleo y poli (metacrilato de etilenglicol) (PEGMA) como la coraza, que se ha sintetizado usando polimerización en suspensión mediante un proceso de polimerización de radicales libres convencional. Mostraron que la polimerización de estas partículas comienza desde la coraza y termina hacia el núcleo. Finalmente mencionan que sintetizaron en dos pasos una microesfera de cuatro capas con una capa externa de avidina (proteína), que está separada por el núcleo interno de PVND mediante una capa de PEGMA y una capa de EGDMA altamente reticulada.

Por otra parte Nguyen et al. [60] sintetizaron microesferas de núcleo (Polivinil Neodecanoato-etilenglicol dimetacrilato) VND-EGDMA y cubierta de (alcohol polivinílico) PVA mediante polimerización sembrada con el uso de radicales libres convencionales y polimerización mediada por RAFT / MADIX. También demostraron que las partículas preparadas tenían muy buena biocompatibilidad.

De Bruyn et al. [65] estudiaron la velocidad y tamaño de partícula para la polimerización en emulsión de Neodecanoato de vinilo las cuales siguen mecanismos normales. Balic y Fellows [66] obtuvieron las distribuciones del peso molecular del poli (Vinil Neodecanoato) producido por la polimerización en masa del monómero a conversiones bajas también lograron valores de las constantes de velocidad para la transferencia de cadena a monómero (CM).

3.6 Polímeros ODA

Se han obtenido copolímeros de PODA preparados con metacrilato de metilo (MMA) y metacrilato éter- etilenglicol (OEGMA). El copolímero PODA-*block*-POEGMA es de los primeros en obtenerse en bloques anfífilos y mediante la técnica RAFT, además de presentar propiedades de autoensamble como micelas en solución acuosa [67].

También se han realizado investigaciones utilizando el PODA, como comonómero para preparar biomateriales. Como microesferas incorporando ciclodextrina [68], como películas ultradelgadas de gel a base de poly(stearyl acrylate-*co*-acrylic acid) para reparar músculo [69] o como gel termoresponsivo a base de poly(SA-*co*-AM). Otros han obtenido micelas temoresponsivas de copolímeros poly((Nisopropilacrilamida)-*co*- acrilamida-*co*-(Octadecil Acrilato)- *co*-(folato-(polietilenglicol)-(Ácido acrílico))) (P(NIPA-*co*- AAm-*co*-ODA-*co*-FPA)) con posible aplicación en tratamiento de tumores [70].

4. ENFOQUE DE LA TESIS

4.1 Justificación

En la actualidad los geles son usados en lentes de contacto, productos de higiene, andamios de ingeniería de tejidos, sistemas de administración de fármacos y vendajes de heridas [71]. Esta investigación se ha centrado en la posibilidad de obtener un gel inyectable, los cuales son obtenidos principalmente por métodos de reticulación química y física et al. [2, 28].

Diversos estudios sobre geles inyectables y geles inteligentes también llamados de “autocuración o sensibles” que se aplican de forma inyectable, han sido desarrollados especialmente por polímeros naturales debido a la presencia de grupos funcionales modificables, la biocompatibilidad y otras propiedades fisicoquímicas, además de tener un fácil suministro de productos terapéuticos [27, 72], los cuales presentan una amplia variedad de aplicaciones tales como sistemas de administración de fármacos, ingeniería de tejidos, óptica, diagnóstico e imagen [29, 73, 74]. La problemática con estos materiales es que presentan bajas propiedades mecánicas y una degradación gradual rápida, lo que conlleva a mayores administraciones en periodos cortos.

La principal característica de los polímeros asociativos es la formación de estructuras tridimensionales transitorias, formadas por las interacciones inter e intramoleculares que se producen entre los segmentos hidrófobos. Esto provee a las soluciones acuosas una alta viscosidad en estado estático y a altos esfuerzos de corte una buena fluidez. Este tipo de materiales ha recibido mucha atención por la academia y la industria debido a su comportamiento reológico, que está directamente relacionado con la composición, localización y longitud de los segmentos hidrófobos. Debido al enfoque que se le da a esta investigación, el polímero asociativo que se obtenga se espera que posea las propiedades necesarias para tener aplicación como un gel que pueda ser inyectado en el cuerpo humano. Los monómeros que se han elegido para la síntesis presentan propiedades de biocompatibilidad y biodegradabilidad además de que han sido ampliamente utilizados en aplicaciones farmacéuticas y biomédicas. Estas propiedades son básicas y deben de considerarse en el desarrollo de un gel para evitar efectos secundarios indeseables.

No existe precedente de la obtención de un gel inyectable basado en este tipo de polímeros, empleando los métodos de polimerización y la composición química que la utilizada en este trabajo. Mejorar las propiedades mecánicas y viscosidad de los geles inyectables con técnicas sencillas y composición monomérica diferente a los que existen actualmente en la industria farmacéutica, ha motivado a desarrollar un material con potencial uso como gel inyectable.

4.2 Hipótesis

- ❖ *Hipótesis 1:* Copolímeros formados por segmentos hidrófilos de vinilpirrolidona y por segmentos hidrófobos de vinil Neodecanoato u Octadecil Acrilato, pueden formar soluciones acuosas cuya viscosidad disminuye a mayores tasas de corte.
- ❖ *Hipótesis 2:* El copolímero mencionado en la hipótesis anterior es capaz de fluir a través de la aguja de una jeringa cuando se aplica presión en el pistón de la misma, y en ausencia de ésta no fluye.
- ❖ *Hipótesis 3:* Este tipo de materiales pueden emplearse para preparar geles inyectables de uso biomédico.

4.3 Objetivos

4.3.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar varios polímeros asociativos hidrosolubles a base de vinilpirrolidona (VP) como monómero hidrófilo y vinil Neodecanoato (VND) u Octadecil Acrilato (ODA) como comonómeros hidrófobos, así como evaluar su posible uso como gel inyectable.

4.3.2 Objetivos específicos

- ❖ Sintetizar polímeros asociativos hidrosolubles mediante PRC y mediante el mecanismo RAFT, empleando concentraciones molares iniciales diferentes de monómero hidrófobo e hidrófilo.
- ❖ Caracterizar los materiales obtenidos en el objetivo anterior para conocer su composición química, sus propiedades reológicas y, de ser posible, el peso molecular.
- ❖ Seleccionar el/los materiales con mejores propiedades reológicas y evaluar cualitativamente su comportamiento de flujo en una jeringa hipodérmica para determinar si es/son apropiado(s) para su uso potencial como gel(es) inyectable(s)

5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Para alcanzar el objetivo de sintetizar un polímero asociativo con las propiedades reológicas para la aplicación deseada, se probaron diferentes métodos de polimerización vía radicales libres, a saber:

- Polimerización micelar
- Polimerización radicalica convencional (PRC) en solución
- Polimerización Radicalica por Adición-Fragmentación con Transferencia de cadena (RAFT)

En este capítulo se exponen primero aspectos comunes de estos métodos de polimerización, como lo son las características de los reactivos empleados, tratamiento (de ser el caso), etc. Posteriormente se explica con detalle la implementación de los diferentes métodos de síntesis incluyendo las dificultades experimentales que se encontraron en cada caso, así como también se explica lo relacionado con la caracterización de los materiales.

5.1 Reactivos y purificación de monómeros

A continuación, se presenta una lista de los reactivos utilizados durante el desarrollo de esta investigación (tabla 5.1). En la mayoría de los casos el proveedor fue Sigma-Aldrich y la pureza mínima fue del 98%.

Tabla 5.1. Reactivos utilizados durante la etapa experimental de la investigación.

Reactivo	Acronimo	Pureza	Proveedor
<i>Dodecil Sulfato de Sodio</i>	SDS	98%	Sigma-Aldrich
<i>Persulfato de Amonio</i>	APS	≥98%	Sigma-Aldrich
<i>Ácido 4,4 Azobis Cianovalérico</i>	ACVA	≥98%	Fluka
<i>1-Vinil-2-Pirrolidona</i>	VP	≥99%	Sigma-Aldrich
<i>Vinil Neodecanoato mezcla isómeros</i>	VND	≥99%	Sigma-Aldrich
<i>Octadecil Acrilato</i>	ODA	≥99%	Sigma-Aldrich
<i>1,4 Dioxano</i>	Dioxano	98%	Sigma-Aldrich
<i>Dimetilsulfóxido Deuterado</i>	DMSO d-6	99.9%	Sigma-Aldrich
<i>Óxido de Deuterio</i>	D ₂ O	99.9%	Sigma-Aldrich
<i>Tetrahidrofurano anhidro</i>	THF	99.9%	Sigma-Aldrich
<i>Tolueno</i>		99.8%	
<i>Agua Destilada</i>	H ₂ O		

Los monómeros contienen inhibidor para evitar que se polimericen durante el transporte y el almacenamiento. Para el monómero hidrófilo (vinilpirrolidona, VP) fue necesario eliminárselo para evitar tiempos de inducción prolongados. Para los monómeros hidrófobos, puesto que se emplean en cantidades pequeñas, el inhibidor que contienen no impacta significativamente en el tiempo de inducción, para el VND se removió pero para el caso del ODA el monómero se empleó tal cual se recibió del proveedor.

La VP se purificó mediante destilación a 50°C aproximadamente, empleando el sistema mostrado en la Figura 5.1 que consta de matraz origen, termómetro, condensador, matraz receptor, manta de calentamiento (para el matraz origen), reóstato (para control de temperatura) y bomba de vacío. En una destilación típica, se colocan en el matraz origen 50 ml de monómero; al final de la destilación se deja un residuo de 45 ml aproximadamente.



Figura 5.1. Sistema empleado para purificación del VP. Se aprecia los matraz bola, mantilla de calentamiento, refrigerante y bomba de vacío.

El vinil Neodecanoato (VND) se hizo pasar por una jeringa que se llenó con material para remover inhibidor. La figura 5.2 muestra de manera general como se realizó la remoción.



Figura 5.2. Sistema empleado para purificación del VND.

El Octadecil Acrilato (ODA) no se pudo purificar debido a que en condiciones ambientales se encuentra en estado sólido y a que se emplea en cantidades pequeñas, fue utilizado tal y como se recibió del proveedor.

5.2 Cálculo y selección de la temperatura de reacción

De la información reportada en la literatura no era claro que temperatura sería conveniente emplear en las polimerizaciones en medio acuoso, de tal manera que el tiempo de reacción fuera razonable desde el punto de vista práctico (del orden de 10^0 a 10^1 horas). Por esta razón se estimó teóricamente el tiempo de reacción a diferentes temperaturas para la homopolimerización de la VP empleando persulfato de amonio (APS) como iniciador, utilizando la ecuación A1.16 y los parámetros mostrados en la Tabla 5.2 y 5.3. Este monómero (hidrófilo) es el que está en mayor proporción en las copolimerizaciones, por lo que es razonable suponer que el tiempo de reacción en éstas es muy similar al de las homopolimerizaciones.

Tabla 5.2. Parámetros de Arrhenius y coeficientes utilizados para el cálculo de la temperatura de reacción.

Parámetros de Arrhenius /Coeficientes Cinéticos			
	Pre-exp (cm ³ /mol s)	Energía de activación (J/mol)	Coeficiente Cinético
K_p	2.57E+07	17625.68	36372.95172
kt (L/mol s)			1.52E+08
K_{dec} (1/s)	1.2259E+17	142792	1.0149E-06
f			0.5

Tabla 5.3. Componentes empleados en el cálculo de la temperatura de reacción.

Componentes de la Polimerización	
T (°C)	50
[I]₀ (g/l_{agua})	0.2213
[M]₀ (g/l_{agua})	30.93
ρ de VP (g/cm³)	1.04
ρ de APS (g/cm³)	1.98
PM de VP (g/mol)	111.14
PM de APS (g/mol)	228.18

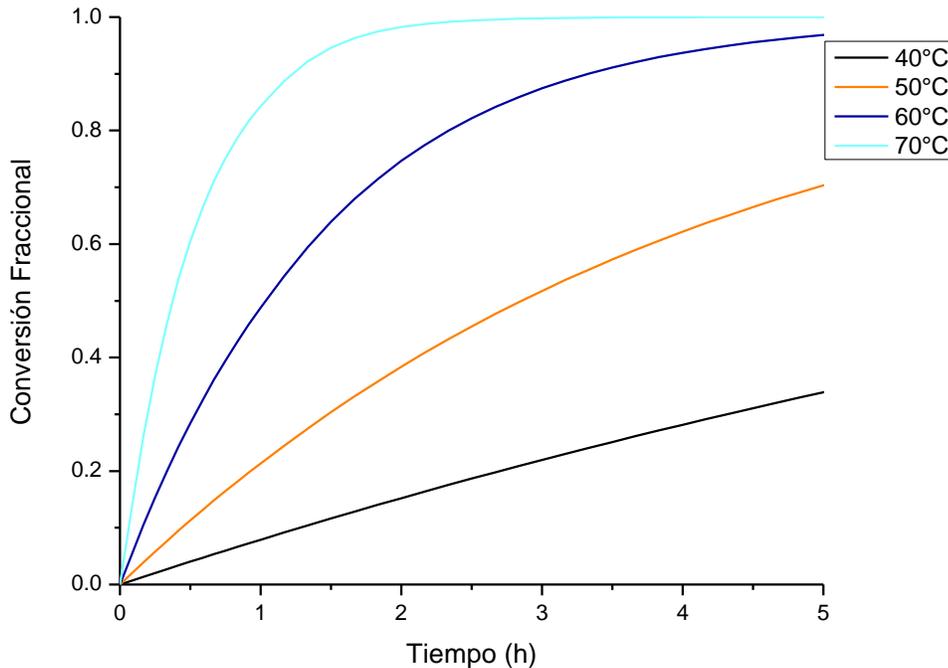


Figura 5.3. Grafica de conversión fraccional vs tiempo en la que se comparan las temperaturas 40, 50, 60, 70 °C a las que se puede llevar a cabo la polimerización de VP.

En la figura 5.3, se muestra la evolución de la conversión fraccional para el monómero VP a 40, 50, 60 y 70 °C. Como puede observarse, a temperaturas de 40, 50 y 60 °C el tiempo de reacción (el tiempo en el cual se alcanza conversión fraccional cercana a 1), es mayor a 5 h por lo que se decidió que 70 °C podría ser una temperatura conveniente.

5.3 Metodología de la Polimerización micelar

En un reactor equipado con agitación mecánica y una fuente de calor, se introducen el agua desionizada, tensoactivo y el monómero, en las cantidades especificadas en la tabla 5.4. Se agita la mezcla a 200 rpm y se desoxigena pasando corriente de nitrógeno gaseoso de tal forma que se observe un burbujeo vigoroso por 5 min, y simultáneamente se comienza a calentar la mezcla a 70°C. Después de ese tiempo el burbujeo se reduce a 1-2 burbujas/s, aproximadamente. Al alcanzar la temperatura un valor de 70°C, se añade el iniciador disuelto

en 3 ml de agua. La polimerización dura 7 horas y durante todo este lapso se mantiene el flujo de nitrógeno, la agitación y temperatura. Al final se deja enfriar a temperatura ambiente y se toman muestras para la determinación de la conversión de monómero por gravimetría.

Para la síntesis del homopolímero de PVP y el copolímero P(VP-*co*-VND) se utilizaron las concentraciones de reactivos mostradas en la Tabla 5.4. En estas polimerizaciones se ajustó el valor de $NH=6$ (calculada con las ec. 2.12), con contenido de sólidos del 10% en peso y composiciones molares del 99% y 1% para los monómeros hidrófilo e hidrófobo, respectivamente, manteniendo estas condiciones en las dos reacciones.

Tabla 5.4. Concentraciones empleadas para las polimerizaciones micelares.

Nombre polimerización		siglas	Concentración (mol/L)	Masa (g)
PVP (referencia)	Tensoactivo	SDS	0.036	3.460
	Iniciador	APS	0.0010	0.076
	Vinilpirrolidona	VP	0.2699	10.000
	Agua	H ₂ O	-	323.33
P(VP-<i>co</i>-VND)	Tensoactivo	SDS	0.036	3.460
	Iniciador	APS	0.0010	0.076
	Vinilpirrolidona	VP	0.2652	9.823
	Neodecanoato de vinilo	VND	0.0027	0.177
	Agua	H ₂ O	-	323.33

5.4 Metodología PRC en solución.

El reto inicial de este método de polimerización consistió en encontrar un solvente (diferente del agua) que pudiera disolver tanto el monómero hidrófilo como el hidrófobo y el iniciador. El solvente que pudo disolver los monómeros fue el 1,4-dioxano; sin embargo, no disolvió al iniciador por lo que se optó por emplear como iniciador el 4,4-azobis Cianovalérico (ACVA), que en contraste con el APS, sí es soluble en este solvente.

Para la síntesis del polímero PVP y copolímeros P(VP-*co*-VND) y (VP-*co*-ODA) mediante esta técnica, se variaron la concentración total de monómero (del 3 al 15% en peso) y las relaciones molares entre monómeros hidrófilo e hidrófobo. Las concentraciones empleadas se muestran en la Tabla 6.2.

El procedimiento es el siguiente: En un reactor equipado con agitación mecánica y una fuente de calor, se introdujo el 1,4 Dioxano y el/los monómero(s). Esta solución se desoxigenó con burbujeo vigoroso de nitrógeno durante 5 min. En una etapa paralela a la agitación se prosiguió con el calentamiento utilizando el baño de recirculación a una temperatura de 70°C. Después de alcanzar la temperatura deseada y la estabilización del sistema, se añadió el iniciador (ACVA) disuelto en 3 ml de 1,4 Dioxano (previamente se había reservado del total de la cantidad empleada para la polimerización). Durante toda la polimerización se burbujeo nitrógeno para garantizar un sistema libre de oxígeno. Las polimerizaciones se realizaron en un lapso de entre 7 y 24 horas. Después de finalizar la polimerización se dejó enfriar y posteriormente precipitó en Tolueno. Por último, el polímero se seca en una estufa de vacío a 50 °C y se pesa para determinar la conversión final.

En la figura 5.4 se observa el esquema del sistema de reacción para las polimerizaciones, que muestra los principales componentes de éste.

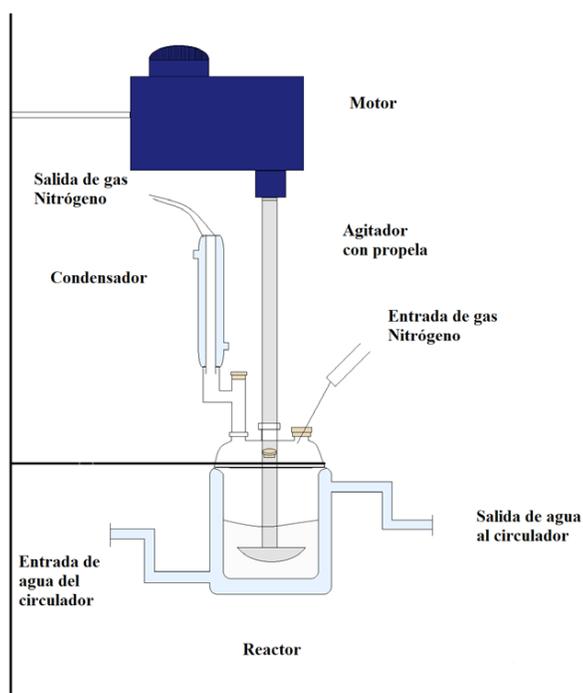


Figura 5.4. Esquema del sistema de reacción que muestra un reactor enchaquetado para flujo, agitación mecánica, propela, entrada y salida de nitrógeno y un condensador.

5.5 Metodología RAFT en solución.

Debido al carácter viviente de la polimerización RAFT, es posible sintetizar cadenas poliméricas constituida por bloques alternados de composición diferente, por ejemplo bloques hidrófilos y bloques hidrófobos alternados. Esto contrasta con las polimerizaciones micelar y en solución en la que los segmentos hidrófobos están distribuidos de manera aleatoria.

Así, para la síntesis de copolímero P (VP-*b*-VND) mediante polimerización RAFT se llevaron a cabo 5 etapas de síntesis para la obtención del material final, en las que se siguió la metodología siguiente.

La etapa 1 consistió en la síntesis del macro-agente PVP, que constituye el primer bloque. Las ecs. 5.1, 5.2 y 5.3 muestran el cálculo realizado para conocer la cantidad de reactivos a utilizarse durante la polimerización, para calcular la masa del agente de control (CTA), las masas de monómero hidrófilo (m_{mw}) e iniciador (m_I), respectivamente. Primero se estableció que 0.1g de agente de control (CTA) debía ser utilizado por la limitación de la cantidad que se tenía. El valor del peso molecular teórico (PM) para VP fue de 25,000 g/mol y para VND de 5,000 g/mol. Éste último corresponde a una longitud de segmento hidrófobo (N_H) de 25 unidades.

$$[CTA] = \frac{m_{CTA}}{PM_{CTA}} \quad (5.1)$$

$$m_{mw} = [CTA] * (PM_{mw}) \quad (5.2)$$

$$m_I = [CTA] * (PM_I) * (0.2) \quad (5.3)$$

La polimerización en la etapa 1 se realizó de la siguiente manera; en un reactor equipado con agitación mecánica y una fuente de calor, se agregó el 1,4 Dioxano y el agente de control (en este estudio se utilizó un Xantato). Se puso en agitación para que se solubilizara, posteriormente se agregó el monómero VP y se dejó 20 min más en agitación. Cuando el sistema se notaba homogéneo se calentó a 70 °C y se dejó desoxigenando mediante purga con nitrógeno. Se añadió el iniciador ACVA disuelto en 3 ml de 1,4 Dioxano (previamente reservados de la masa total a emplearse). La síntesis se llevó a cabo en 8 horas. Después de

este tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción, se precipitó el polímero en tolueno, se secó en una estufa de vacío a 50 °C y por último se pesó para determinar la conversión final de monómero por gravimetría. Las cantidades en gramos empleadas para esta etapa se muestran en la tabla 5.5.

En la etapa 2 ha de obtenerse un copolímero di-bloque a partir del bloque hidrófilo formado en la etapa 1. Para calcular las masas de monómero hidrófilo (m_{mw}), monómero hidrófilo (m_{mo}) e iniciador (m_I), se emplearon las ecs. 5.4, 5.5 y 5.6, respectivamente. Los resultados se muestran en la columna respectiva de la tabla 5.5.

$$m_{mw} = \left(\frac{m_p}{PM_p} \right) (PM_{mw}) \quad (5.4)$$

$$m_{mo} = \left(\frac{m_p}{PM_p} \right) (PM_{mo}) \quad (5.5)$$

$$m_I = \left(\frac{m_p}{PM_p} \right) (PM_I)(0.2) \quad (5.6)$$

Donde PM_{mw} , PM_{mo} y PM_I , son los pesos moleculares del monómero hidrófilo, del monómero hidrófobo y del iniciador, respectivamente. m_p es la masa de polímero producida en la etapa anterior.

El macro-agente PVP obtenido de la etapa 1 se pone a disolver durante 24 h en 1,4 Dioxano (considerando que es el total de solvente a utilizarse durante la síntesis). Al finalizar las 24 horas esta solución se agrega en un reactor equipado con agitación mecánica y una fuente de calor. Posteriormente se adicionó el monómero VND y se dejó en agitación hasta que se notó homogéneo. La solución se calentó a 70°C y se desoxigenó mediante purga con nitrógeno. Cuando la mezcla alcanzó esta temperatura, se añadió el iniciador ACVA disuelto en 3 ml de Dioxano (reservado del total). La reacción de polimerización se llevó a cabo durante 8 horas. Al finalizar la polimerización se dejó enfriar y posteriormente se precipitó en Tolueno. Por último, el polímero se seca en una estufa de vacío a 50 °C y se pesa para determinar la conversión final de monómero.

Para las etapas 3, 4, 5 se siguió la misma metodología y cálculos de la etapa 2. En cada etapa, parte del copolímero en bloques obtenido de la etapa anterior se disuelve durante 24 h y se agrega en la nueva síntesis el bloque de monómero que corresponda para hacer la extensión

de cadena. En la tabla 5.5 se muestran las cantidades empleadas en cada etapa y que fueron calculadas mediante las ecuaciones 5.4, 5.5 y 5.6.

Tabla 5.5. Cantidades en gramos utilizadas para las 5 etapas de la polimerización RAFT. Se calcularon mediante las ecuaciones 5.4, 5.5 y 5.6.

Número de etapa	Xantato (g)	VP (g)	VND (g)	Iniciador (g)	1,4 Dioxano (g)	Polímero (g)
1	1.544	200		0.449	300	
2			26	0.2912	546	130
3		83.33		0.186	427.78	100
4			9.09	0.1018	254.54	100
5		33.33		0.0746	264.44	80

En la Figura 5.5 se presenta un esquema que hace una recapitulación sobre la metodología RAFT. En cada una de las etapas de polimerización presentadas se muestra el bloque obtenido.

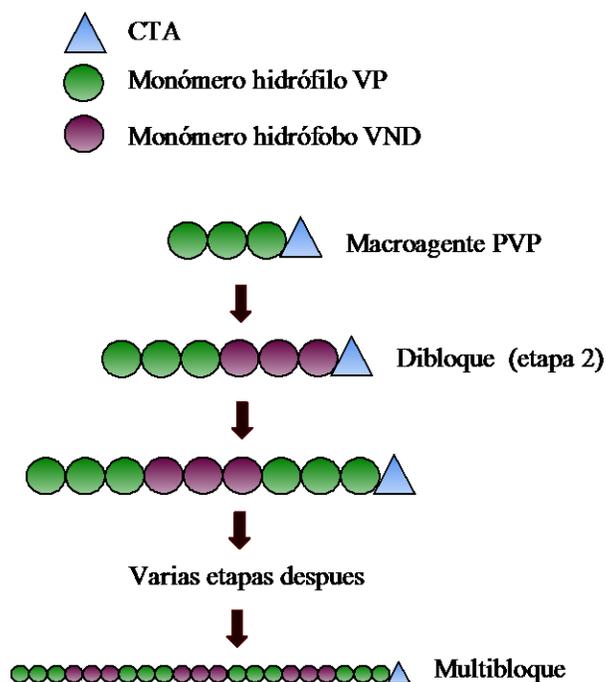


Figura 5.5. Esquema de metodología RAFT con cada una de las etapas de polimerización.

5.6 Metodología para calcular la Composición Química en los espectros de RMN ¹H.

En el capítulo 6 se muestran espectros de RMN, que no solo proporcionan información sobre las diferentes señales de los protones relacionados a cada segmento de polímero con el cual está constituido el copolímero sino que también proporciona información sobre su composición. A continuación se muestra la metodología para la obtención de estos valores.

Para calcular esta composición, se consideraron las señales 3.3 y 0.9 ppm características de los monómeros que conforman el sistema copolimérico P(VP-co-VND) y P(VP-b-VND), obtenidos mediante PRC y RAFT respectivamente, mientras que para el sistema copolimérico P(VP-co-ODA) se consideraron las señales características 3.3 y 0.86 ppm. Posteriormente se tomó el valor de las integrales para cada espectro, las cuales se calcularon mediante el software ACD/NMR. La integral es el área encerrada entre los picos la cual nos da información sobre el número de hidrógenos que producen la señal y por tanto el grado de incorporación del monómero. El valor de la integral y de la composición porcentual de cada segmento en el copolímero se calcula con las ec.s 5.6 y 5.7, respectivamente.

$$(a) \int VND/ODA = \frac{\text{valor obtenido de ACD/NMR}}{3 \text{ hidrogenos}} \quad (5.6a)$$

$$(b) \int VP = \frac{\text{valor obtenido de ACD/NMR}}{2 \text{ hidrogenos}} \quad (5.6b)$$

$$\% VND = \frac{a}{a+b} (100) \quad (5.7a)$$

$$\% VP = \frac{b}{a+b} (100) \quad (5.7b)$$

De esta manera se obtuvieron todas las composiciones presentadas en la discusión de resultados por la técnica RMN de cada sección en el capítulo 6.

5.7 Técnicas de Caracterización

A continuación, se da una breve descripción de los equipos utilizados en cada técnica de caracterización presentada en los resultados, así como las condiciones empleadas en las mediciones.

5.7.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros de protón fueron obtenidos con un espectrofotómetro FT-NMR BRUKER ADVANCE de 500 MHz. Las muestras para medición por RMN ^1H se prepararon mediante el siguiente procedimiento: se realizó una solución con 0.01 g de copolímero en 0.99 g de solvente deuterado (D_2O) (DMSO-d_6), la solución se agitó y se depositó en un tubo de cuarzo de 5 mm de diámetro.

5.7.2 Reología

Es importante conocer la concentración necesaria para lograr un buen comportamiento espesante de los polímeros asociativos en agua, ya que la concentración del polímero en la solución se relaciona directamente con las interacciones hidrófobas que se establecen en el sistema. Se sabe que si la concentración de polímero (C) es menor a la concentración crítica de agregación (C^*), la interacción hidrófoba se da únicamente al interior de una misma molécula, si la concentración aumenta $C > C^*$, se favorecen las interacciones intra e intermoleculares [8].

Con el fin de estudiar el comportamiento reológico de los copolímeros asociativos obtenidos en el presente estudio y obtener los regímenes de concentración de éstos, se realizaron pruebas reológicas en función de la velocidad de corte y de las concentraciones de polímero. El estudio reológico se realizó en un reómetro marca Anton Paar Physica MCR 501, acoplado con un baño de recirculación Julabo F25, ambos son controlados mediante un software. También se utilizó la geometría cono-plato (Figura 5.6) con un diámetro de 49.988 mm y ángulo 1.989° .

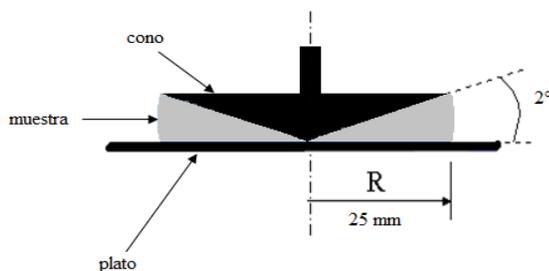


Figura 5.6. Esquema de la geometría cono - plato.

Las muestras fueron preparadas disolviendo una cantidad determinada de polímero en agua destilada (de 10 a 50 % en peso). Enseguida fueron colocadas en agitación durante 24 h hasta que el polímero se encontró completamente disuelto. El estudio se realizó en régimen

estacionario a una temperatura de medición de 25°C, a un intervalo de medición de velocidades de corte de 20 a 1000 s⁻¹ y con 20 s entre cada punto.

5.7.3 Dispersión de luz Estática

Esta técnica es la utilizada para determinar los pesos moleculares de los polímeros hidrosolubles asociativos, ya que la utilización de cromatografía de exclusión de tamaños (SEC) no puede utilizarse debido a que la presencia de los grupos hidrófobos en el copolímero tapa las columnas que se utilizan en esta caracterización. Para utilizar la técnica de Dispersión de Luz Estática (SLS) primero se debe encontrar un disolvente que solubilice tanto la parte hidrófoba como la hidrófila del polímero, esto es con la finalidad de que no se formen aglomerados que den datos erróneos en las mediciones.

Para determinar los pesos moleculares de algunos materiales se realizó un análisis mediante (SLS) en un equipo Wyatt, ASTRA 7 DAWN HELEOS II. En las condiciones de medición se utilizó un valor de $dn/dc = 0.17$, el incremento del índice de refracción fue medido a una longitud de onda $\lambda = 632.8$ nm y $T = 25^\circ\text{C}$. Todas las muestras fueron diluidas en agua desionizada y THF.

5.8 Metodología para evaluar los copolímeros como gel inyectable.

En esta sección se expone la metodología desarrollada para la evaluación práctica y cualitativa del desempeño del material como gel inyectable. . La caracterización del material en términos de sus propiedades de flujo y sobre una base científica, corresponde al estudio reológico que se explicó párrafos arriba.

La evaluación consiste en hacer un estudio comparativo del flujo a través de una jeringa con aguja, de los copolímeros que tuvieran las mejores propiedades reológicas, con respecto al agua y miel de abeja, que son dos fluidos conocidos que pueden representar una referencia para fines de comparación cualitativa. Se colocaron el copolímero, el agua y la miel en tres jeringas diferentes, posteriormente se situaron en posición vertical en un soporte universal y se detuvieron con una pinza de tres dedos. Para ejercer el mismo esfuerzo sobre el émbolo de las tres jeringas, se colocó encima del émbolo una pesa con un peso establecido (228.5 g). Se tomaron fotos para mostrar y comparar las características del flujo proveniente de cada jeringa.

6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

En este capítulo se se presentan y discuten los resultados de las caracterizaciones de los materiales en cada método de síntesis explicado en el capítulo 5.

- Sistema P(VP-*co*-VND) obtenido mediante polimerización micelar.
- Sistema P(VP-*co*-VND) obtenido mediante PRC en solución.
- Sistema P(VP-*co*-ODA) obtenido mediante PRC en solución.
- Sistema P(VP-*co*-VND) obtenido mediante RAFT en solución.

En cada caso se expone y discute la caracterización por RMN y reológica, así como una conclusión particular. Posteriormente y para evitar redundancia de la información mostrada, se presenta la caracterización mediante SLS que incluye todos los materiales desarrollados. Más adelante se presenta la tabla 6.2 en la que se resumen las características más relevantes de los sistemas de polimerización empleados y de los materiales obtenidos junto con una discusión global de los resultados que llevó a la selección del material que se sometió a la evaluación práctica de desempeño como gel inyectable.

6.1 Sistema P(VP-*co*-VND) obtenido mediante polimerización micelar.

Lamentablemente no se pudo realizar ninguna caracterización para los materiales obtenidos mediante polimerización micelar ya que en el transcurso de los estudios experimentales los resultados que se obtuvieron no fueron los esperados; se tuvo mucha dificultad en la precipitación y recuperación del material, se probaron varios no solventes del homopolímero y copolímero, pero con ninguno se tuvieron buenos resultados. Se dedujo que el tensoactivo SDS tal vez estaba interfiriendo en la precipitación del polímero. Para poder disolver y retirar el SDS del copolímero eran necesarios solventes fuera del alcance del proyecto y por tanto se cambió la estrategia en la obtención de los polímeros asociativos mediante las polimerizaciones PRC y RAFT ambas en solución.

6.2 Sistema P(VP-co-VND) obtenido mediante PRC en solución.

6.2.1 Resonancia Magnética Nuclear de Protón

En la figura 6.1 se puede observar la representación de las dos moléculas posibles debido a los dos isómeros para el monómero VND que conforman copolímero P(VP-co-VND). También se muestran tres espectros: en color negro el homopolímero PVP como referencia, en azul el copolímero P(VP-co-VND) 95-5 y en gris el copolímero P(VP-co-VND) 90-10, nombrados así por la concentración molar de cada monómero en el copolímero. Se eligió presentar estos materiales por el hecho de que el copolímero 95-5 fue soluble en agua; a partir de esta concentración y hasta 90-10 o concentraciones mayores NO fueron solubles en agua.

En cada espectro se asignaron las distintas señales de los protones relacionados a cada segmento de polímero con el cual está constituido el copolímero. Se puede observar el desplazamiento químico (δ) **a**) del solvente deuterado (D_2O) a 4.8 ppm (solo para espectros negro y azul). También se pudo detectar **b**) una señal a un $\delta=3.8$ ppm correspondiendo al Dioxano, utilizado en la síntesis del copolímero. La señal **c**) del metilo (carbono alfa) de la cadena polimérica de la PVP se aprecia a un $\delta=3.7$ ppm. Así mismo se puede ver **d**) un $\delta = 3.3$ ppm, correspondiendo a la señal del metilo del PVP unido al nitrógeno (carbono 2). Además **e**) a un $\delta = 2.6$ ppm se detectó la señal atribuida a los protones del tolueno, que fue utilizado en la precipitación del material. Los metilos de la PVP en la posición del carbono 3 (enlazado con el carbonilo) y de un isómero del PVND son observados a un **f y f')** δ entre 2.4-2.2 ppm. **g**) Los metilos del carbono 4 del PVP se detectaron a un $\delta=2.0$ ppm. **h**) Los protones metinos y metilos (CH y CH₂) de la cadena polimérica se observan a un δ entre 1.9 y 1.4 ppm. Finalmente, **i**) a un $\delta= 0.8$ se observa la presencia de los metilos (CH₃) del PVND.

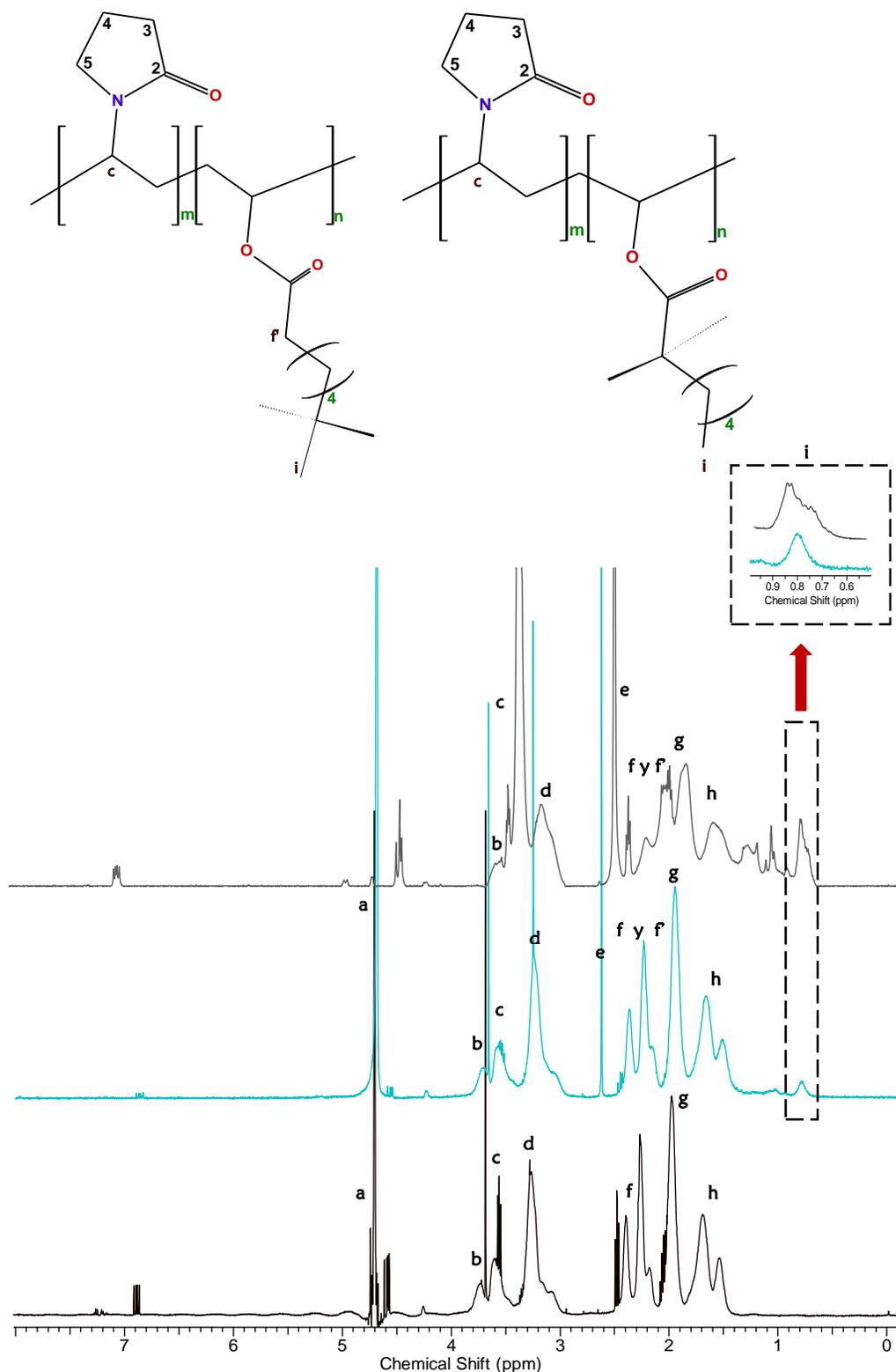


Figura 6.1. Representación de las moléculas del copolímero P(VP-co-VND) con los dos posibles isómeros para VND. En color negro espectro del homopolímero PVP como referencia, en color azul el espectro del copolímero P(VP-co-VND) 95-5 y en color gris el espectro del P(VP-co-VND) 90-10.

Por tanto, se ha podido determinar que, de acuerdo con las señales obtenidas en los espectros, ha habido una incorporación del monómero hidrófobo VND a la cadena hidrófila de VP.

La técnica RMN ^1H también proporciona información sobre la composición química del copolímero. Para comprobar la composición molar de los copolímeros se utilizaron las ecuaciones 5.6 y 5.7 en las que se obtuvo una composición porcentual de 3.7% y 96.3 % para VND y VP respectivamente, en el copolímero 95-5. Mientras que para el copolímero 90-10 se obtuvo una composición de 3.2% y 96.7% para VP y VND respectivamente. Esta composición molar es muy cercana a la utilizada experimentalmente.

Por otra parte, la conversión en peso determinada por gravimetría fue muy baja en comparación con la concentración utilizada inicialmente.

6.2.2 Mediciones Reológicas

A continuación se presenta la medición de las propiedades reológicas en solución acuosa del copolímero asociativo P(VP-co-VND) obtenido por PRC. Cabe mencionar que en esta caracterización se mostraran las gráficas más importantes de las reacciones de polimerización de este sistema copolimérico, con el fin de verificar las diferencias en viscosidades de todos los materiales, como ya se mencionó anteriormente, el estudio reológico se realizó en estado estacionario en función de la velocidad de corte y de las concentraciones de polímero.

En las Figuras 6.2a, 6.2b, 6.2c y 6.2d, se presentan las gráficas log-log de la variación de la viscosidad aparente (η) en función de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) a 25°C para el homopolímero PVP, copolímero P(VP-co-VND) 95-5, P(VP-co-VND) 92.5-7.5 y P(VP-co-VND) 90-10, respectivamente. Las mediciones para el homopolímero se realizaron para tomarse como referencia.

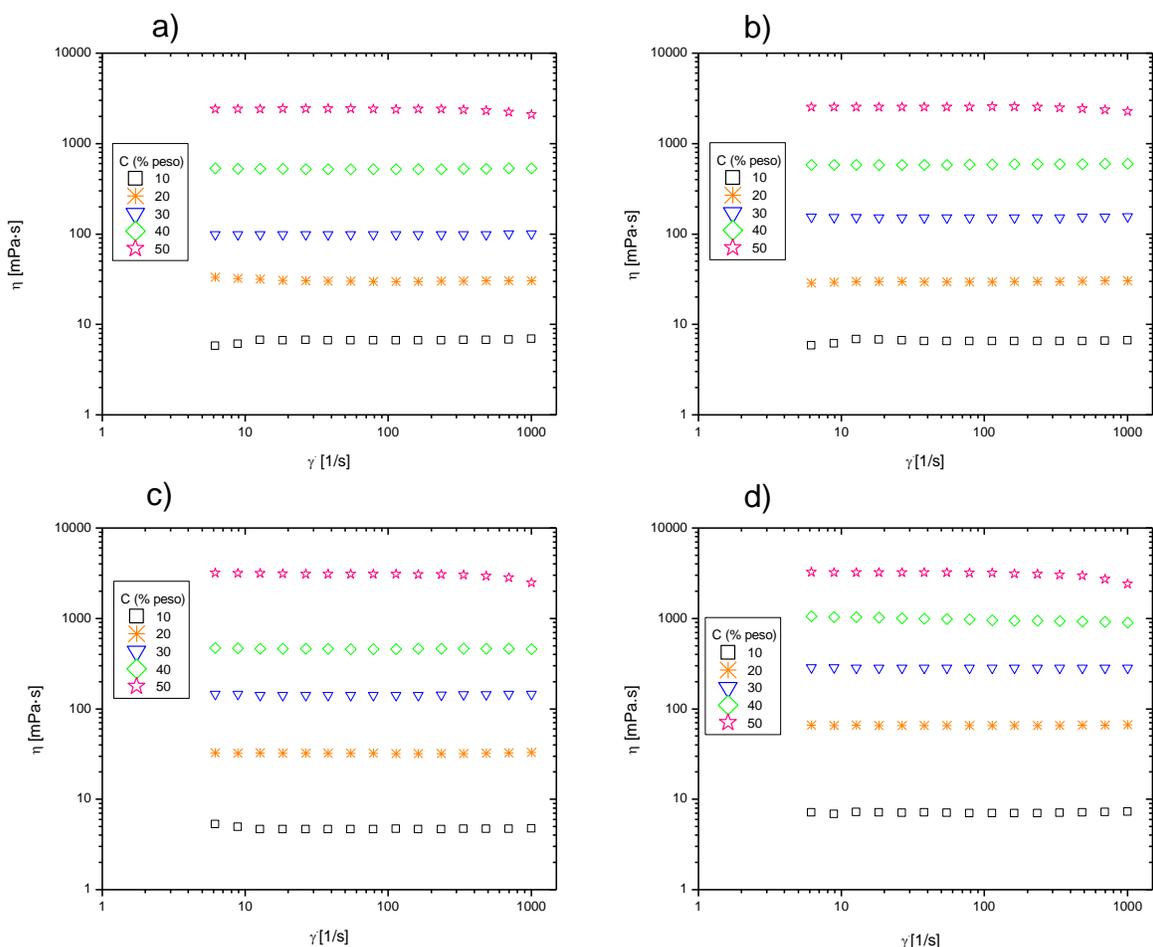


Figura 6.2. Viscosidad aparente (η) en función de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) a las concentraciones (C) indicadas para: a) homopolímero PVP; b) P(VP-co-VND) 95-5; c) P(VP-co-VND) 92.5-7.5 ; d) P(VP-co-VND) 90-10.

Se puede observar en las figuras 6.2a - 6.2d que tanto para el homopolímero como para los copolímeros y para todas las concentraciones (C) estudiadas, se presenta un comportamiento newtoniano (no hay variación de la viscosidad en función de la velocidad de corte). Además, las viscosidades son relativamente bajas, aún a altas concentraciones de polímero (50 % en peso), en comparación a los valores típicos de viscosidad reportados para los polímeros asociativos [23], donde se presentan viscosidades del orden de 10,000 mPa.s para concentraciones de 10% de polímero. Como puede apreciarse, las diferencias en la concentración molar del monómero hidrófobo de los copolímeros no impactan de manera significativa en la viscosidad ya que a una concentración dada los valores son muy similares para las 4 gráficas. Además, los copolímeros P(VP-co-VND) 92.5-7.5 y P(VP-co-VND) 90-10, no fueron completamente solubles en agua.

Debido a las a las viscosidades bajas obtenidas para el copolímero (VP-co-VND), se tomó la decisión de evaluar otro monómero hidrófobo el Octadecil Acrilato (ODA). El ODA es un monómero con una cadena colgante más larga que el VND que podría proporcionar mayores interacciones hidrófobas en concentraciones acuosas, estas interacciones como se ha mencionado en capítulos anteriores son de gran importancia en las propiedades reológicas, además este monómero ya ha sido estudiado por el grupo de trabajo del Dr. Jiménez de CIQA y había mostrado buenos resultados con acrilamida.

6.3 Sistema P(VP-co-ODA) obtenido mediante PRC en solución.

6.3.1 Resonancia Magnética Nuclear de Protón

El sistema copolimérico P(VP-co-ODA) se caracterizó mediante RMN ^1H . En la figura 6.3 se muestra la representación de la molécula del copolímero P(VP-co-ODA) y sus respectivos espectros; en color negro el homopolímero PVP como referencia, en color verde el copolímero P(VP-co-ODA) 99-1 y en color azul el copolímero P(VP-co-ODA) 98-2, nombrados así por la concentración empleada de cada monómero en la respectiva copolimerización.

En los espectros se han asignado las señales que caracterizan el copolímero. El desplazamiento químico (δ) observado para el **a**) solvente deuterado (D_2O) se aprecia a 4.8 ppm (solo para el espectro de PVP). También se pudo detectar **b**) una señal a un $\delta=3.8$ ppm correspondiendo al Dioxano, utilizado en la síntesis del copolímero. La señal **c**) del metileno (carbono alfa) de la cadena polimérica de la VP se aprecia a un $\delta=3.7$ ppm, así mismo la señal **c'**) que pertenece al metileno enlazado al oxígeno de las unidades del ODA está a un $\delta=3.7$. Así mismo se puede ver **d**) un $\delta = 3.3$ ppm, correspondiendo a la señal del metileno del PVP unido al nitrógeno (carbono 2). Además **e**) a un $\delta = 2.6$ ppm se detectó la señal atribuida a los protones del tolueno, que fue utilizado en la precipitación del material (solo espectro verde y azul). Los metilenos del PVP en la posición del carbono 3 (enlazado con el carbonilo) se pueden ver en **f**) δ entre 2.4-2.2 ppm (solo espectro negro). La señal observada en **g**) $\delta = 2.3$ pertenece al metileno enlazado al grupo carbonilo de las unidades del ODA (solo espectro verde y azul). Los metilenos del carbono 4 del PVP se detectaron en **h**) un

$\delta=2.0$ ppm. Los protones metilos y metilenos (CH) de la cadena polimérica se observan en *i* y *j*) a un δ entre 2.0-1.5 ppm. También se asignó *k*) el $\delta=1.3$ ppm al metileno (carbono beta) del ODA. Finalmente *l*) a un $\delta= 0.86$ se observa la presencia de los metilos (CH₃) de las unidades del ODA.

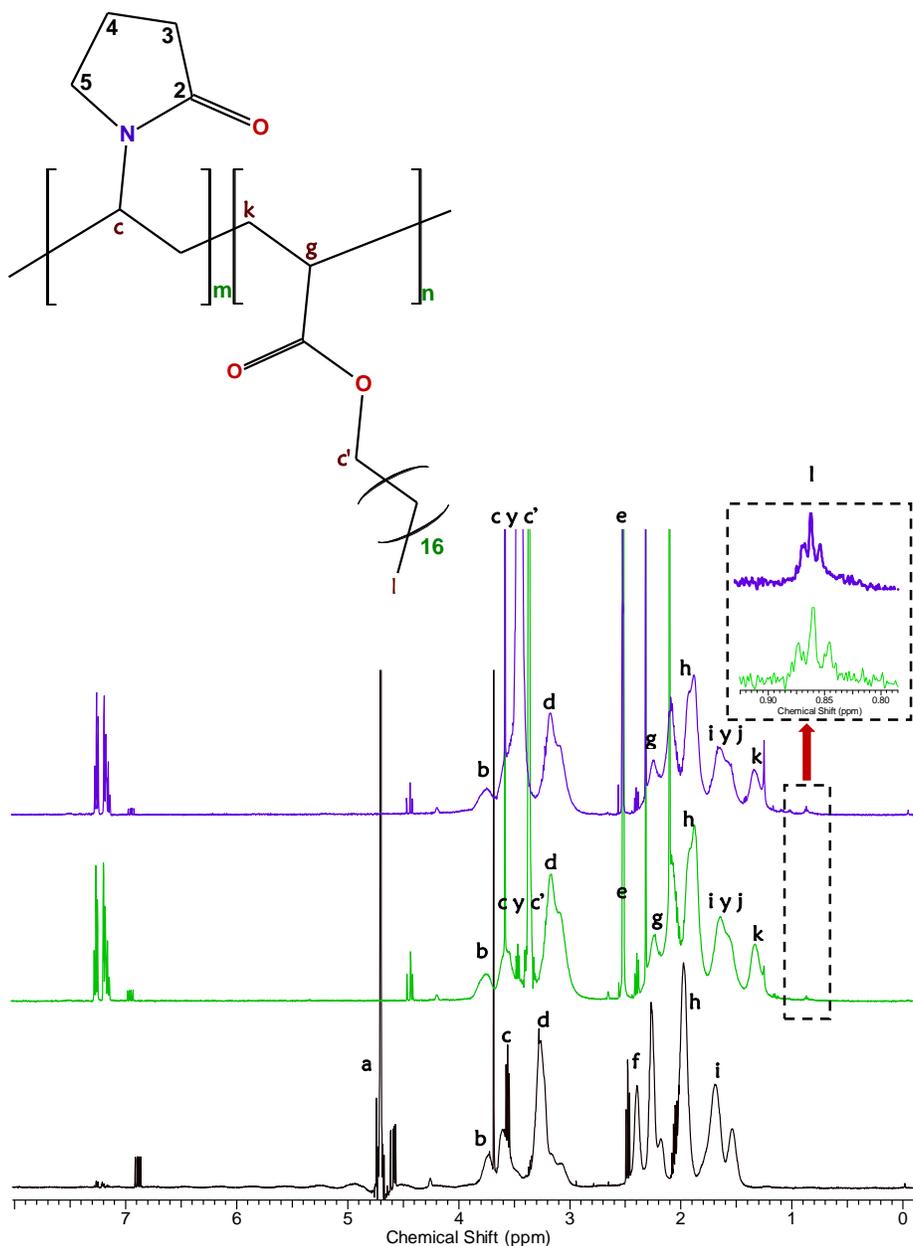


Figura 6.3. Representación de la molécula para el copolímero P(VP-co-ODA). El espectro en color negro corresponde a PVP, el color verde para 99-1 y azul para 98-2.

De acuerdo con las señales asignadas en los espectros, se ha determinado que se sintetizó de manera satisfactoria el sistema copolimérico P(VP-co-ODA)

Para obtener la composición química del material se tomaron las señales 0.86 y 3.3 ppm características de los monómeros que conforman el sistema copolimérico, se calculó el valor de la integral y se utilizaron las ecuaciones 5.6 y 5.7. La composición porcentual para el copolímero 99-1 fue de 0.12% y 99.8%, para el copolímero 98-2 fue de 0.39% y 99.6 en los monómeros ODA y VP respectivamente para cada uno. La composición química que se ha calculado es muy cercana a la que se introdujo inicialmente en la parte experimental, pero las conversiones por gravimetría fueron bajas (40-50%).

6.3.2 Mediciones Reológicas

A continuación se presenta la medición de las propiedades reológicas en solución acuosa del copolímero asociativo P(VP-co-ODA) obtenido por PRC. Cabe mencionar que en esta caracterización se mostraron las gráficas más importantes de reacciones de polimerización de este sistema copolimérico, con el fin de verificar las diferencias en viscosidades de todos los materiales, como ya se mencionó anteriormente, el estudio reológico se realizó en estado estacionario en función de la velocidad de corte y de las concentraciones de polímero.

En las figuras 6.4a, 6.4b y 6.4c, se muestra la variación de la viscosidad aparente (η) en función de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) a una temperatura de 25 °C para los copolímeros P(VP-co-ODA) 99-1, P(VP-co-ODA) 98.5-1.5 y P(VP-co-ODA) 98-2, respectivamente. Al igual que en los casos en los que se empleó VND como monómero hidrófobo, en este conjunto de polimerizaciones se varió el contenido del monómero hidrófobo ODA hasta lograr el comportamiento reológico deseado (que η disminuyera al aumentar $\dot{\gamma}$) o bien, que el copolímero se volviera insoluble en agua en cuyo caso ya no se sigue incrementando dicho contenido. Para las copolimerizaciones con contenido de ODA de 1.0% y 1.5% mol (Figuras 6.4a y 6.4b), las viscosidades son relativamente bajas e insensibles a $\dot{\gamma}$ (exhiben comportamiento newtoniano) semejantes a las obtenidas en el sistema P(VP-co-VND). En este caso es sorprendente que aun empleando en la síntesis el ODA no incrementara la viscosidad que se alcanza típicamente en los polímeros asociativos preparados con este

monómero hidrófobo [10]. Los copolímeros en estos casos fueron solubles en agua en todas sus concentraciones, por lo tanto se decidió aumentar la concentración de monómero hidrófobo 2.0%; las mediciones reológicas para este copolímero se reportan en la Figura 6.4c. Como puede observarse, para las concentraciones de 40 y 50% en peso, el sistema se comporta como un material newtoniano. En las concentraciones 10, 20 y 30% en peso, el sistema presenta un comportamiento pseudoplástico (disminución de la viscosidad en función de la velocidad de corte), que sugiere que el material se encuentra en el régimen semidiluido, donde hay existencia de interacciones intermoleculares (asociaciones). Las viscosidades obtenidas siguen siendo bajas respecto a las viscosidades típicas que presentan los polímeros asociativos, además de que el material no fue completamente soluble en agua.

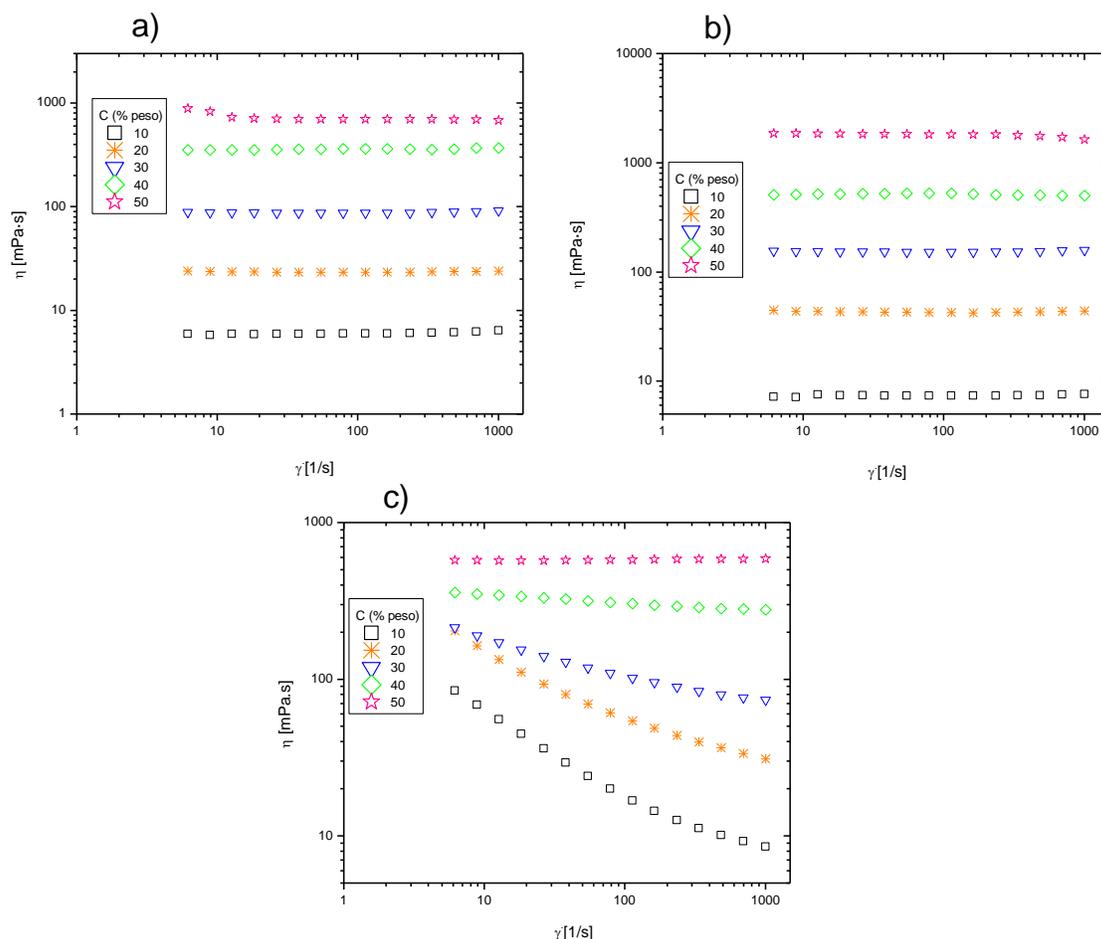


Figura 6.4. Viscosidad aparente (η) en función de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) a 25 °C para a) P(VP-co-ODA) 99-1, b) P(VP-co-ODA) 98.5-1.5 ; c) P(VP-co-ODA) 98-2.

En la figura 6.5, se muestra la variación de la viscosidad a esfuerzos de corte cero η_0 (determinada por extrapolación de la viscosidad a velocidades de corte cero) en función de la concentración, para todos los copolímeros anteriormente analizados y que fueron obtenidos mediante polimerización PRC. Los sistemas que se pueden observar son el PVP, P(VP-co-VND) 95-5, 92.5-7.5 y 90-10 así como el P(VP-co-ODA) 99-1, 98.5-1.5 y 98-2. Las mediciones se realizaron a una temperatura de 25 °C.

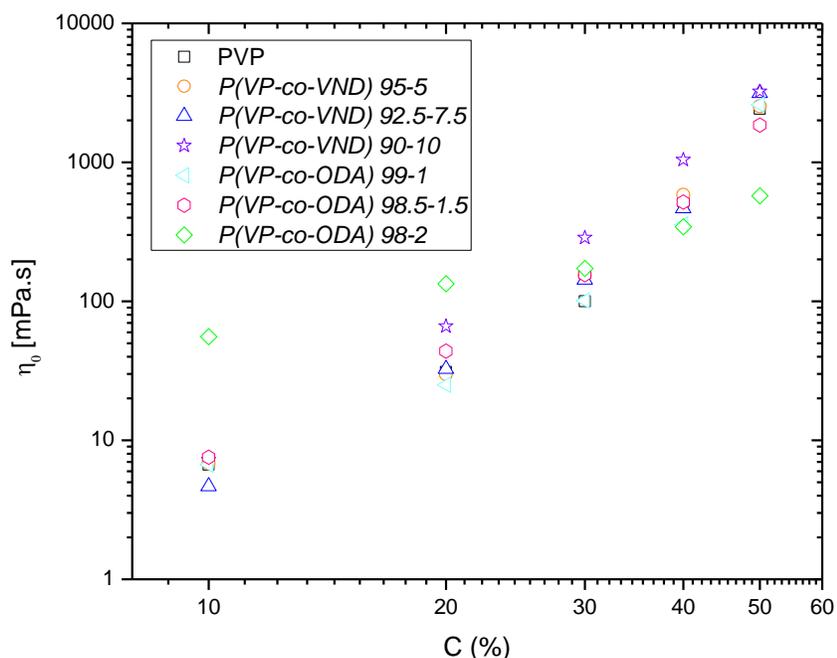


Figura 6.5. Viscosidad a esfuerzos de corte cero η_0 en función de la concentración del polímero, para los cinco copolímeros obtenidos mediante polimerización PRC en solución.

Se observa en la figura 6.5 que, a excepción del copolímero P(VP-co-ODA) 98-2, las viscosidades que presentan los materiales son prácticamente las mismas, no hay diferencia con el homopolímero. Como ya se mencionó, estas viscosidades son relativamente bajas comparadas con las viscosidades típicas para los polímeros asociativos.

6.4 Sistema P(VP-co-VND) obtenido mediante RAFT en solución.

La polimerización RAFT (explicada en la sección 2.2), a pesar de ser una técnica que implica tiempos de polimerización largos, es una técnica precisa con la cual se pueden obtener materiales multibloque. La síntesis implica varias etapas, en cada una de ellas se va adicionando un bloque a las cadenas tomando como materia prima el polímero sintetizado en la etapa anterior. Si “A” y “B” representan a los bloques de homopolímeros sintetizados con monómeros diferentes, y la síntesis consistió en 5 etapas en la que “A” fue el primer bloque, entonces el producto final de la síntesis puede representarse como “ABABA”. En la sección 5.5 se explicaron los cálculos para determinar la cantidad de reactivos necesarios para que los bloques del monómero hidrófilo (VP) en el copolímero tuvieran un peso molecular teórico de 25,000 g/mol, y los bloques del monómero hidrófobo de 5,000 g/mol. En la sección siguiente se muestra la caracterización por RMN de los productos de reacción de:

Etapas 1: “A” o PVP (el macroagente)

Etapas 2: “AB” o $P(VP-b-VND)$

Etapas 3: “ABA” o $P(VP-b-VND-b-VP)$

Etapas 4: “ABAB” o $P(VP-b-VND-b-VP-b-VND)$

Etapas 5: “ABABA” o $P(VP-b-VND-b-VP-b-VND-b-VP)$

6.4.1 Resonancia Magnética Nuclear de Protón

En la figura 6.6 se muestran las estructuras químicas de los copolímeros en bloque “AB” (recordar que el monómero VND viene como mezcla de dos isómeros) y el conjunto de espectros. El espectro color negro corresponde al macroagente PVP obtenido en la etapa 1, el espectro color azul rey pertenece a la etapa 2 $P(VP-b-VND)$, el espectro color naranja se refiere a la etapa 3 $P(VP-b-VND-b-VP)$, el espectro azul cielo hace referencia a la etapa 4 $P(VP-b-VND-b-VP-b-VND)$ y finalmente el espectro color verde corresponde a la etapa 5 $P(VP-b-VND-b-VP-b-VND-b-VP)$.

En cada espectro se asignaron las señales de los protones presentes para cada copolímero, las cuales fueron las mismas que para el copolímero P(VP-co-VND). El desplazamiento químico (δ) observado en **a**) $\delta=3.8$ ppm corresponde al Dioxano, utilizado en la síntesis del copolímero. La señal **b**) del metilo (carbono alfa) de la cadena polimérica de la VP se aprecia

a un $\delta=3.7$ ppm. Así mismo se puede ver **c)** un $\delta = 3.3$ ppm, correspondiendo a la señal del metilo del PVP unido al nitrógeno (carbono 2). Además **d)** a un $\delta = 2.6$ ppm se detectó la señal atribuida a los protones del tolueno, que fue utilizado en la precipitación del material. Los metilos de la VP en la posición del carbono 3 (enlazado con el carbonilo) y de un isómero del VND son observados a un **e y e')** δ entre 2.4-2.2 ppm. **f)** Los metilos del carbono 4 del VP se detectaron a un $\delta=2.0$ ppm. **g)** Los protones metinos y metilos (CH y CH₂) de la cadena polimérica se observan a un δ entre 1.9 y 1.4 ppm. Finalmente **h)** a un $\delta= 0.8$ se observa la presencia de los metilos (CH₃) de las unidades del VND.

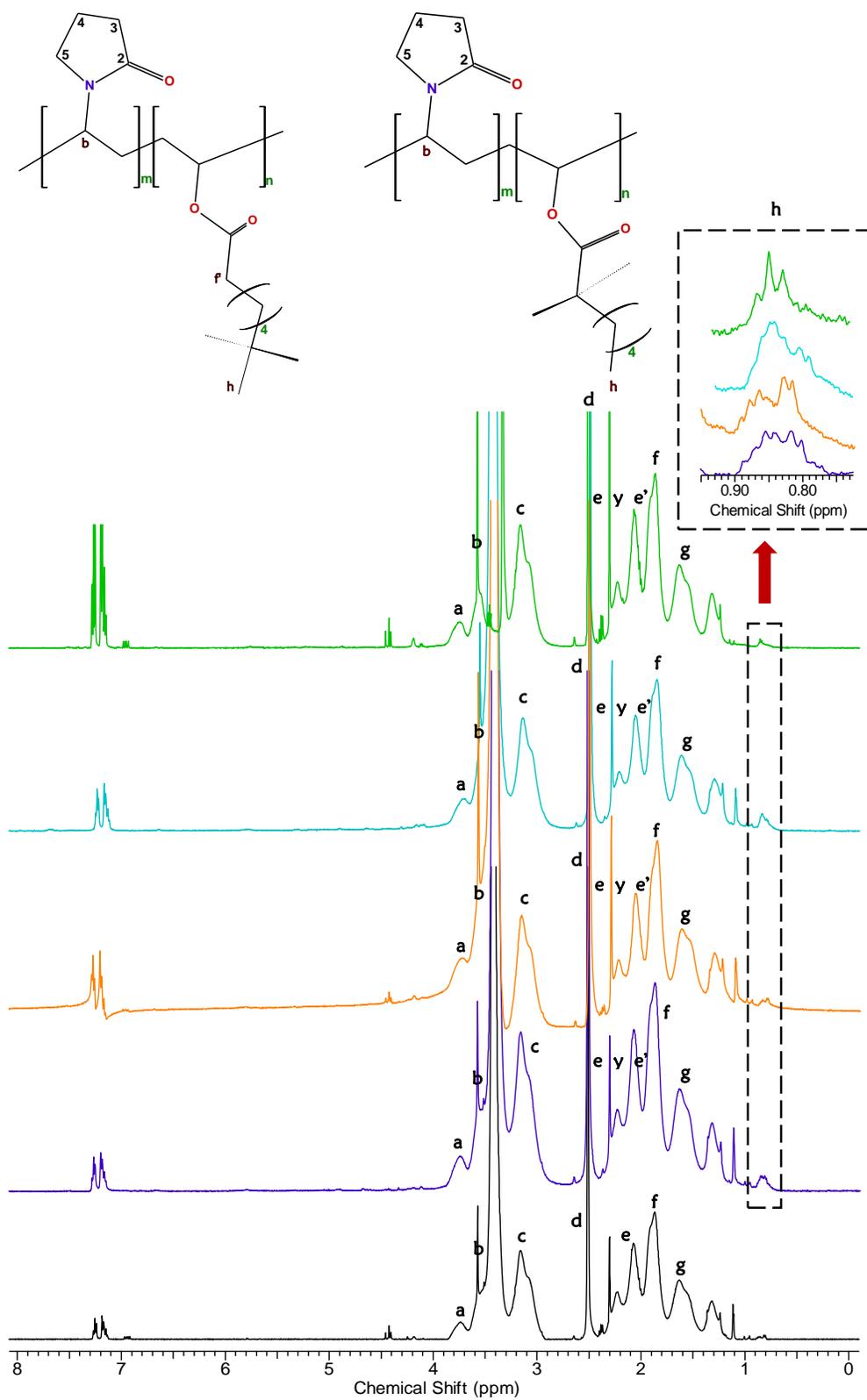


Figura 6.6. Representación de la molécula para el copolímero P(VP-b-VND) y los respectivos espectros para cada etapa de polimerización.

Como se pudo ver en los espectros de la figura 6.6, se realizó una extensión de cadena de manera satisfactoria en cada etapa, también se aprecia que la intensidad de las señales específicas para el monómero hidrófobo fueron muy tenues, por tanto fue necesario conocer la composición química para saber el porcentaje de integración de monómero en cada etapa. Como en los casos que anteceden, se tomaron las señales 3.3 y 0.8 características de los monómeros empleados. Se dedujo el valor de la integral para cada señal y se calculó la composición mediante las ecuaciones 5.6 y 5.7. Se obtuvo que la composición porcentual en la etapa 2 fue de 1.14% y 98.86%, en la etapa 3 9.52% y 90.48%, en la etapa 4 4.16% y 95.86% y finalmente en la etapa 5 1.65% y 98.35 para VND y VP respectivamente en cada etapa. La composición química presentada en cada etapa es muy parecida a la que se obtuvo en los copolímeros desarrollados mediante PRC, esta composición debe de aproximarse a los pesos moleculares teóricos establecidos y que esperan ser comprobados mediante la caracterización de peso molecular SLS que se ha de abordar más adelante. A continuación se presenta el estudio reológico para comprobar si en cada etapa realizada hay diferencias en los resultados de viscosidad, ya que la técnica RMN ha indicado extensiones de cadena exitosas.

6.4.2 Mediciones Reológicas

En las figuras 6.7a, 6.7b, 6.7c, 6.7d y 6.7e, se reporta respectivamente el efecto de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) en la viscosidad aparente (η) para los materiales obtenidos en: a) Etapa 1, macroagente PVP; b) Etapa 2, P(VP-b-VND); c) Etapa 3, P(VP-b-VND-b-VP); d) Etapa 4, P(VP-b-VND-b-VP-b-VND); y e) P(VP-b-VND-b-VP-b-VND-b-VP).

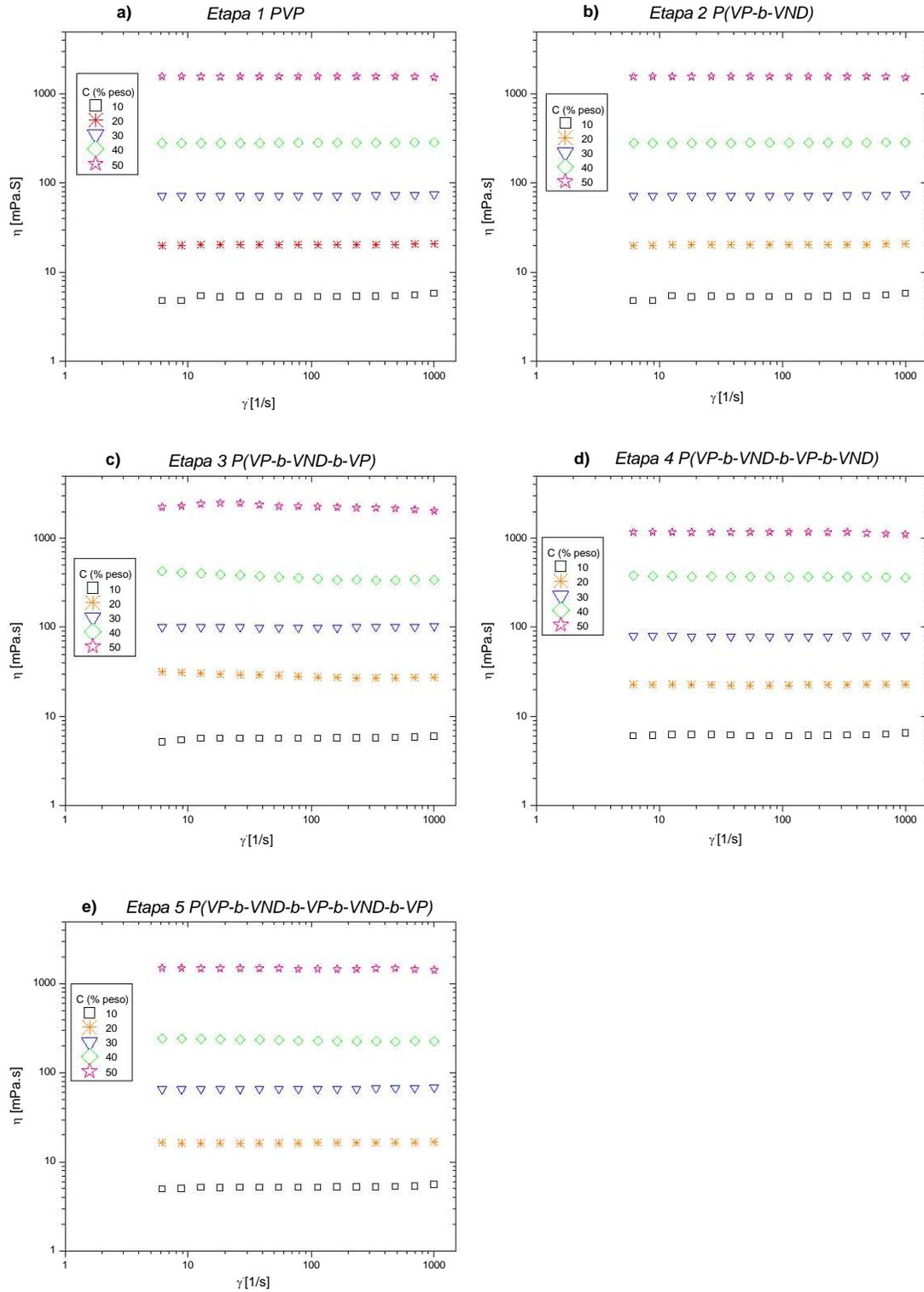


Figura 6.7. En cada grafica se muestra Variación de la viscosidad aparente (η) en función de la velocidad de corte ($\dot{\gamma}$) para cada etapa del copolímero P(VP-b-VND) obtenido mediante RAFT.

El conjunto de graficas presentadas en la figura 6.7 muestran que a pesar de haber empleado la polimerización RAFT, las viscosidades observadas en cada etapa son constantes para todas las concentraciones estudiadas, así como también son relativamente bajas en comparación con la viscosidad que presentan típicamente los polímeros asociativos. Las viscosidades incluso son muy parecidas a las obtenidas en los copolímeros obtenidos mediante PRC. De la misma manera las viscosidades bajas y su comportamiento constante en relación a la velocidad de corte, podría ser explicado por el hecho de que los materiales desarrollados presentan un número bajo de bloques hidrófobos por cadena (solo dos) y por lo tanto la probabilidad de asociación entre ellos también es baja.

En la figura 6.8 se presenta la gráfica de la viscosidad a esfuerzos de corte cero (η_0) en función de la concentración. Se observa que, para una concentración dada, la viscosidad se incrementa conforme se avanza en el número de etapas de síntesis, lo que implica un incremento en el peso molecular. No parece plausible una contribución de las interacciones intermoleculares (asociaciones) en este aumento de viscosidad de acuerdo con lo expuesto en el párrafo anterior.

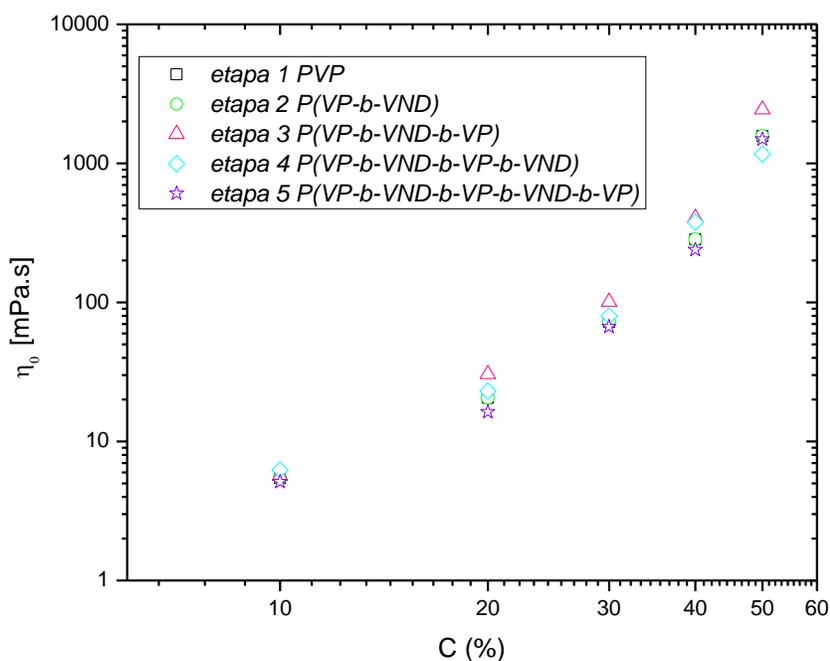


Figura 6.8. Viscosidad a esfuerzos de corte cero η_0 en función de la concentración del polímero, para cada material obtenido en las etapas de polimerización RAFT en solución.

6.5 Mediciones del peso molecular promedio

Tabla 6.1. Valores de Mw obtenidos mediante SLS para los copolímeros sintetizados.

Polímero	Mw (g/mol)
PVP	20,038
P(VP-co-VND) 90-10	16,160
P(VP-co-VND) 95-5	11,840
P(VP-co-ODA) 98-2	20,830
P(VP-co-ODA) 99-1	25,250
R1 macroagente VP	17,970
R2	22,920
R3	53,790
R4	9,418

La tabla 6.1 nos muestra que el peso molecular promedio en la gran mayoría de las polimerizaciones fue del orden de 10^4 , lo cual es muy bajo y podría explicar las viscosidades tan bajas que se obtuvieron.

Una posible explicación a los valores de Mw tan bajos es por el hecho de que la VP tiene la característica peculiar de que el coeficiente de terminación bimolecular (k_t) depende de manera inversa de la concentración inicial de monómero (Santanakrishnan et al., 2010). Puesto que la síntesis se realiza a concentraciones de monómero bajas (30 g/L), se espera entonces que la reacción de terminación de radicales ocurra de manera muy acentuada evitando que las cadenas alcancen pesos moleculares elevados. Bajo esta lógica se esperaría que, empleando concentraciones iniciales de monómero mayores, se podrían obtener pesos moleculares más elevados; esto es algo que se debería intentar en trabajos futuros. Se podría emplear concentraciones de iniciador menores para generar menos radicales lo que ocasionaría cadenas más largas ya que disminuiría la terminación de radicales; sin embargo, se requerirían tiempos de reacción muy largos.

6.6 Discusión general

Tabla 6.2. Polimerizaciones realizadas mediante técnicas micelar, PRC y RAFT.

Núm. de corrida	Sistema	Monómero hidrófilo (%mol)	Monómero hidrófobo (%mol)	(%) peso	Tiempo de reacción (h)	Soluble en agua	Conversión (%)	caracterizaciones
1	PVP	100		10	7	si	75	No se pudo realizar
2	P(VP-co-VND)	99	1	10	7	si	-	No se pudo realizar
3	P(VP-co-VND)	95	5	10	7	si	20	Viscosidad 10% RMN* SLS**
4	P(VP-co-VND)	80	20	20	7	no	56	-
5	P(VP-co-VND)	90	10	20	7	no	54	-
6	P(VP-co-VND)	95	5	15	24	si	53	Viscosidad 10,20,30,40,50% RMN SLS
7	P(VP-co-VND)	92.5	7.5	15	24	no	56	Viscosidad 10,20,30,40,50%
8	PVP	100		15	24	si	55	Viscosidad 10,20,30,40,50% RMN SLS
9	P(VP-co-ODA)	98	2	15	7	no	47	RMN Viscosidad 10,20,30,40,50 SLS
10	P(VP-co-ODA)	99	1	15	7	si	53	
11	P(VP-co-ODA)	99	1	15	24	si	60	Viscosidad 10,20,30,40,50%

								RMN SLS
12	P(VP-co-ODA)	99	1	15	24	si	50	Viscosidad 10,20,30,40,50% RMN
13	P(VP-co-ODA)	98.5	1.5	15	24	no	73	Viscosidad 10,20,30,40,50%
14	PVP	100		40	8	si	80	Viscosidad 10,20,30,40,50% SLS
15	P(VP-b-VND)			30	8	si	73	Viscosidad 10,20,30,40,50% SLS
16	P(VP-b-VND-b-VP)			30	8	si	78	Viscosidad 10,20,30,40,50% SLS
17	P(VP-b-VND-b-VP-b-VND)			30	8	si	80	Viscosidad 10,20,30,40,50% SLS
18	P(VP-b-VND-b-VP-b-VND-b-VP)			30	8	si	84	Viscosidad 10,20,30,40,50% SLS

*RMN (Resonancia Magnética Nuclear) **SLS (Dispersión de Luz Estática)

■ Polimerizaciones Micelar

■ Polimerizaciones PRC

■ Polimerizaciones RAFT

En la tabla 6.2 se muestran las polimerizaciones más importantes de este proyecto, se puede ver las concentraciones molares de monómeros empleados, la solubilidad en agua y las respectivas caracterizaciones que se realizaron, esta tabla sintetiza el trabajo realizado que servirá para poder plantear el trabajo futuro.

Como se ha venido mencionando a lo largo de la exposición de resultados en este capítulo, la mayoría de las soluciones acuosas de los copolímeros sintetizados no solo son insensibles a la rapidez de corte sino que las viscosidades obtenidas son bajas comparadas con las viscosidades típicas de soluciones acuosas de polímeros asociativos. Llama la atención que Jiménez-Regalado et al. [19], por ejemplo, ha reportado la síntesis de copolímeros con contenidos de monómero hidrófobo similares a los determinados en este trabajo mediante RMN ^1H , y que sí exhiben comportamiento reológico pseudo-plástico.

Por otra parte, es bien sabido que el peso molecular de un polímero en solución tiene bastante influencia en su viscosidad. Cuanto más grandes son las cadenas es mayor el enmarañamiento y anudamiento entre ellas originando más resistencia al flujo y al incremento de la viscosidad. Así, es de esperarse entonces que ésta sea el producto, tal vez sinérgico, de dos contribuciones, la de los enmarañamientos de las cadenas y la de las asociaciones hidrófobas que a su vez dependen del número y longitud de los bloques hidrófobos. Los pesos moleculares obtenidos en este trabajo se muestran en la Tabla 6.1. Estos valores son del orden de 10^4 , en el caso de los copolímeros obtenidos por RAFT Mw es del orden de 10^4 , mientras que los del grupo de Jimenez-Regalado et al. [19, 23] son del orden de 10^5 . Esta diferencia en peso molecular podría explicar porque los copolímeros sintetizados en esta tesis no exhiben en su mayoría un comportamiento pseudoplástico aún a altas concentraciones de polímero. Evidentemente los pesos moleculares tan bajos obtenidos representan una limitante en cuanto a la viscosidad que se puede alcanzar ya que a pesar de los intentos por incrementar el contenido de unidades hidrófobos mediante polimerización micelar y en solución o mediante el incremento de la longitud de los bloques hidrófobos por RAFT, no fue posible obtener polímeros solubles en agua con el comportamiento pseudoplástico deseado. Los materiales obtenidos en cada etapa de la polimerización RAFT mostraron que cada extensión de cadena se realizó de forma satisfactoria; sin embargo, son muy cortas con lo que no se pueden establecer interacciones intermoleculares, sino que probablemente solo se estén dando interacciones intramoleculares que incluso pueden inducir viscosidades menores. Los

tiempos establecidos para el desarrollo de este estudio han limitado la investigación y el desarrollo de más materiales (con otras composiciones en los monómeros) mediante RAFT e incluso implementar otra técnica de polimerización.

No obstante que el copolímero P(VP-*co*-ODA) 98-2 no es completamente soluble en agua, sí presenta comportamiento pseudoplástico lo que genera la expectativa de ser un material que podría cumplir con las propiedades necesarias para su uso como gel inyectable al menos desde el punto de vista reológico, por lo que fue el único material que se seleccionó para someterlo a una prueba práctica de flujo a través de una jeringa.

6.7 Evaluación del sistema P(VP-*co*-ODA) como gel inyectable

De acuerdo a los resultados obtenidos mediante RMN y reología de todos los materiales desarrollados en esta investigación, el material P(VP-*co*-ODA) 98-2 fue el único que presentó cambio en la viscosidad al variar la rapidez de corte, por lo que se seleccionó ser evaluado cualitativamente como gel inyectable. El procedimiento seguido fue descrito en el capítulo 5, que en resumen consisten determinar si un determinado fluido colocado en una jeringa en posición vertical es capaz de fluir través de aguja de la misma cuando se ejerce presión sobre el émbolo y cuando no se ejerce.

A continuación, se muestran las imágenes que se tomaron durante los experimentos con agua, miel y copolímero 98-2.

En la figura 6.9 se puede apreciar el sistema montado para hacer esta evaluación para el caso del agua. En la imagen a) se puede ver la jeringa con agua en posición vertical y en la imagen b) se puede notar la jeringa con la pesa encima del émbolo, para provocar movimiento en este.

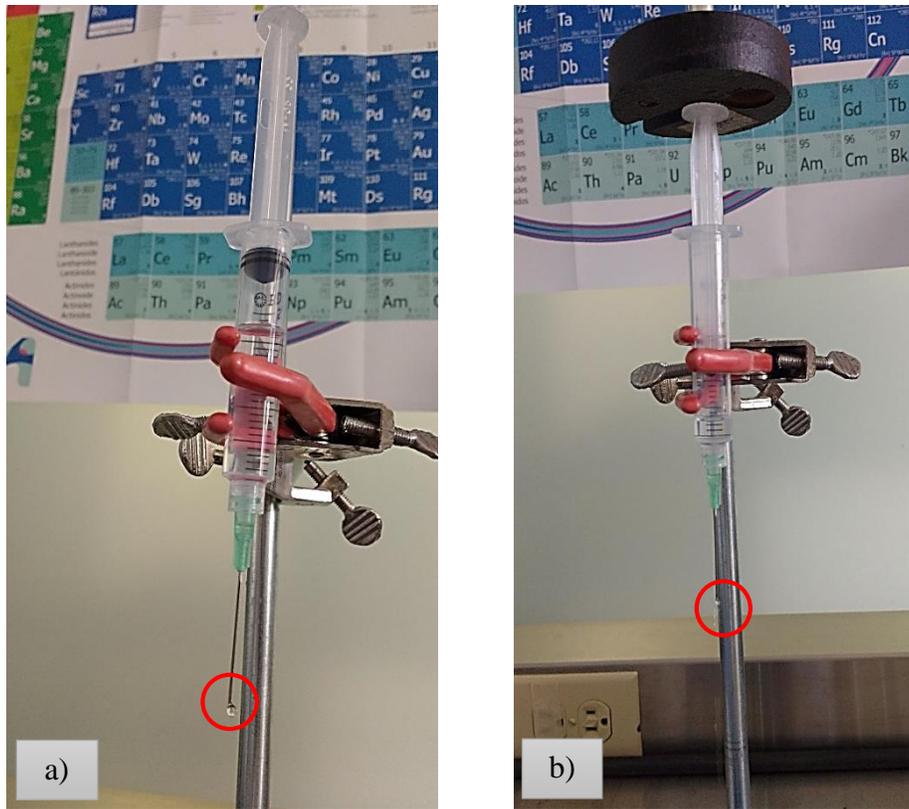


Figura 6.9. Flujo de agua a través de la jeringa. Imagen a) Sin esfuerzo en el émbolo nótese la formación de una gota en el extremo b) Con presión en el émbolo, nótese el “chorro” de agua que sale a través de la jeringa.

Como puede apreciarse en la figura 6.9a, inmediatamente después de llenar la jeringa y ponerla en posición vertical, sin necesidad de empujar el émbolo comenzó a gotear. En la imagen b) se aprecia que debido a la presión ejercida por la pesa sobre el émbolo, el agua salió de la jeringa abundantemente.

De la misma manera se puede observar en la figura 6.10a y 6.10b, el sistema montado para evaluar el flujo de la miel dentro a través de la jeringa. En la imagen a) se puede apreciar la jeringa con miel en posición vertical, y en la imagen b) la misma jeringa en posición vertical con una pesa encima del émbolo, para que se produjera movimiento en éste y ver como fluía la miel.

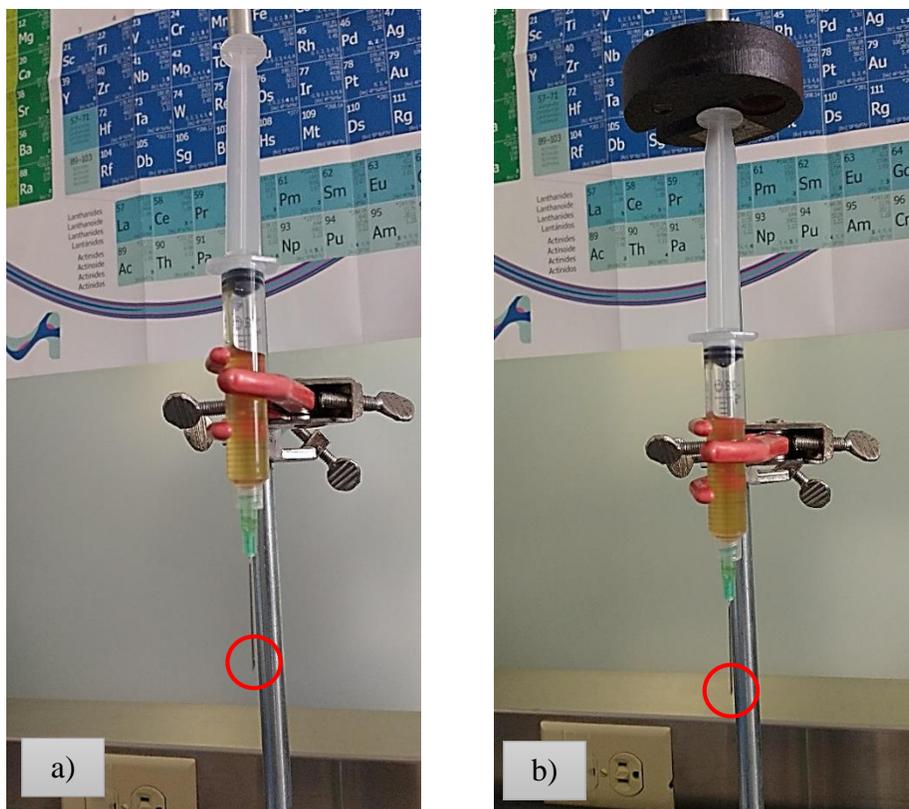


Figura 6.10. Evaluación cualitativa del comportamiento de flujo de la miel de abeja a través de la aguja de una jeringa. a) Sin esfuerzo en el émbolo b) Con esfuerzo en el émbolo. Nótese que en ambos casos no existe formación de gota del fluido en el extremo de la aguja, indicado con un círculo rojo.

Se puede apreciar en la figura 6.10a), que la miel no fluye a través de la aguja (no se aprecia formación de gota) solo con ponerla en posición vertical ni tampoco cuando se coloca la pesa sobre el embolo (figura 6.10b).

En la figura 6.11 se muestra el sistema montado para evaluar el copolímero P(VP *co*-ODA) 98-2. Se puede ver en la imagen A, la jeringa con el copolímero en posición vertical, y en la imagen B la misma jeringa con la pesa encima del émbolo.

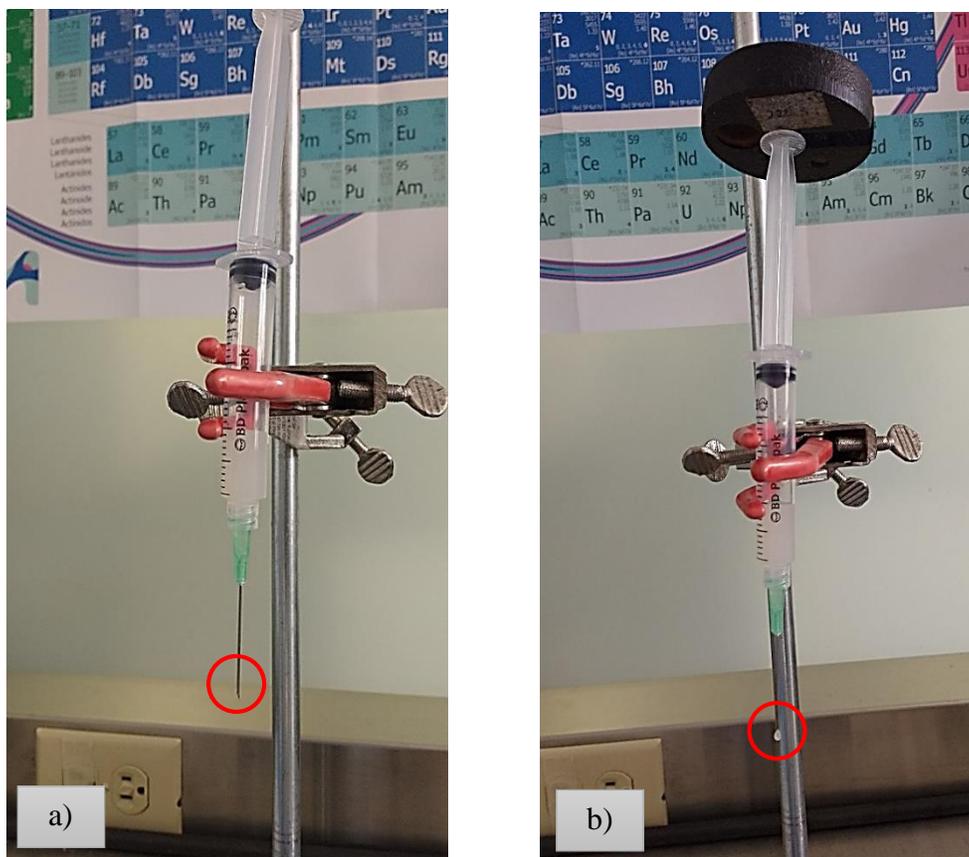


Figura 6.11. Evaluación cualitativa del comportamiento de flujo de una solución acuosa al 50% del copolímero P(VP-co-ODA) 98-2 a través de la aguja de una jeringa. a) Sin esfuerzo en el émbolo, b) con esfuerzo en el émbolo. Nótese que en ausencia de presión sobre el émbolo no existe formación de gota del fluido en el extremo de la aguja, pero al ejercer presión se aprecia la formación de una gota del fluido.

Como se muestra en la figura 6.11a, la solución acuosa del polímero no fluye a través de la aguja (no forma gota) solo con colocar la jeringa en posición vertical como ocurrió con el agua. En cambio, se puede ver en la figura 6b, que el material comenzó a fluir (se observa formación de una gota en el extremo de la aguja) al colocar la pesa sobre el émbolo, como como cualitativamente ocurrió con la miel en las mismas condiciones.

Resumiendo, el agua tiene la capacidad de fluir a través de la aguja de la jeringa sin necesidad de aplicar esfuerzo en el émbolo. Para el caso de la miel, que es un fluido con una viscosidad alta, no puede fluir por la aguja de la jeringa, aun aplicando esfuerzo sobre el émbolo. Con respecto al sistema la solución acuosa del copolimérico P(VP-co-ODA) 98-2, cuando no se aplica presión sobre el émbolo, cualitativamente se comporta como la miel ya que no fluye a través de la aguja. En contraste, cuando se aplica una fuerza sobre el émbolo, el gel comenzó

a fluir por la aguja de la jeringa como en el caso del agua (cualitativamente). Estos resultados son interesantes ya que se está cumpliendo las propiedades cualitativas buscadas en esta investigación. Sin embargo, se requiere de más trabajo experimental para obtener un material que además de disminuir su viscosidad bajo esfuerzos de corte, que en ausencia de éstos espese lo suficiente.

7. CONCLUSIONES

Mediante las técnicas PRC y RAFT se efectuaron copolimerizaciones utilizando vinilpirrolidona (VP) como monómero hidrófilo y Vinil Neodecanoato (VND) u Octadecil Acrilato (ODA) como monómero hidrófobo. Como resultado del análisis y discusión de las caracterizaciones realizadas, se desprenden las siguientes conclusiones.

- ❖ Mediante la técnica RMN ^1H se demostró la incorporación exitosa del monómero hidrófobo en la cadena hidrófila en los materiales sintetizados por las dos técnicas empleadas.
- ❖ Las mediciones reológicas muestran que la mayoría de los copolímeros obtenidos en este estudio presentaron un comportamiento newtoniano. Esto podría deberse a que en la cadena polimérica hay pocos bloques hidrófobos y de una longitud pequeña que no favorecen las interacciones intermoleculares o asociaciones que den lugar a la formación de redes tridimensionales.
- ❖ Las mediciones del peso molecular promedio realizadas mediante la técnica SLS demostraron de forma contundente que los copolímeros obtenidos en este trabajo presentan pesos moleculares bajos del orden de 10^4 lo cual explica las viscosidades tan bajas que se obtuvieron aún a concentraciones de polímero altas (50%). El peso molecular bajo, aunado a la capacidad limitada de los copolímeros obtenidos para asociarse y formar redes, puede explicar el comportamiento newtoniano observado para la mayoría de los materiales que se caracterizaron.
- ❖ El estudio reológico indicó que el sistema P(VP-co-ODA) 98-2 fue el único material que a pesar de presentar viscosidades bajas tuvo un comportamiento pseudoplástico, por lo que se eligió para realizar una evaluación práctica de su desempeño como gel inyectable.
- ❖ En la evaluación como gel inyectable se realizó una prueba práctica de flujo a través de una jeringa, en la cual el polímero asociativo 98-2 demostró que a una concentración de 50% de polímero en solución acuosa el material es estable dentro de la jeringa y al hacerlo pasar por medio de la aguja fluyó correctamente. Este

- ❖ resultado genera la expectativa de ser un material que podría cumplir con las propiedades necesarias para su uso como gel inyectable al menos desde el punto de vista reológico.

8. TRABAJO FUTURO

Considerando los resultados obtenidos en este trabajo se plantea que podría haber mejoras las cuales se mencionan a continuación.

Debido a las viscosidades bajas presentadas en los materiales, se podría estudiar otras concentraciones de monómeros e inclusive cambiar estos por monómeros con propiedades que desde el punto de vista cinético permita la obtención de materiales con mejor control en los bloques hidrófilo e hidrófobo.

Asi mismo el material que se evaluó de manera práctica como gel inyectable, es necesario realizar estudios que permitan determinar si podría portar algún tipo de fármaco o células entre otros estudios que definan su posible uso como hidrogel inyectable.

9. ANEXOS

ANEXO 1

2.1.2. Modelo cinético

A partir del esquema cinético se puede plantear un modelo matemático que describa la evolución de la conversión de monómero e iniciador.

La ecuación de cambio de la concentración de iniciador ($[I]$) está dada por

$$\frac{d[I]}{dt} = -Kd[I] \quad (\text{A1.8})$$

Integrando por separación de variables y aplicando los límites para $t=0$, $[I] = [I]_0$ y para $t=t$, $[I] = [I]$, se obtiene que

$$\frac{[I]}{[I]_0} = e^{(-k_d t)} \quad (\text{A1.9})$$

La ecuación de cambio de la concentración de monómero ($[M]$) está dada por

$$\frac{d[M]}{dt} = -k_p[R^*][M] \quad (\text{A1.10})$$

Por otra parte, la concentración de monómero en términos de su conversión fraccional x y de su concentración inicial $[M]_0$, es

$$[M] = [M]_0 - [M]_0 x = [M]_0(1 - x) \quad (\text{A1.11})$$

Sustituyendo la Ec. 2.11 en la Ec. 2.10, se obtiene que

$$\frac{dx}{dt} = k_p[R^*](1 - x) \quad (\text{A1.12})$$

Para estimar $[R^*]$ se hace lo siguiente. La ecuación de cambio de $[R^*]$ está dada por la diferencia entre la generación de radicales (Ec. 2.3) y la desaparición de estos por terminación (Ec. 2.5):

$$\frac{d[R^*]}{dt} = 2f k_d [I] - 2k_t [R^*]^2 \quad (\text{A1.13})$$

Debido a que la dinámica asociada a $[R^*]$ es muy rápida, se acepta ampliamente que el estado *quasi*-estacionario puede aplicar a la Ec. 2.13. Bajo esta consideración, la Ec. 2.13 puede igualarse a cero; resolviendo para $[R^*]$ se obtiene que

$$[R^*] = \left(\frac{fk_d[I]}{k_t} \right)^{1/2} \quad (\text{A1.14})$$

Sustituyendo la Ec. 2.14 en la Ec. 2.13, se obtiene que

$$\frac{dx}{dt} = k_p \left(\frac{fk_d[I]}{k_t} \right)^{1/2} (1 - x) \quad (\text{A1.15})$$

Sustituyendo la Ec. 2.9 en la Ec. 2.15, se obtiene que

$$\frac{dx}{dt} = k_p \left(\frac{fk_d[I]_0 e^{(-k_d t)}}{k_t} \right)^{1/2} (1 - x) \quad (\text{A1.16})$$

La integración numérica de la Ec. 2.16 nos da la evolución de x , dados los coeficientes cinéticos k_p , k_t y k_d así como f y la concentración inicial de iniciador

10. REFERENCIAS

- [1] M. R. Aguilar de Armas, “Sistemas Poliméricos Hidrofilicos con grupos Ionizables y su Aplicación como Biomaterilaes.,” Universidad Computense de Madrid., 2002.
- [2] Q. V. Nguyen, D. P. Huynh, J. H. Park, and D. S. Lee, “Injectable polymeric hydrogels for the delivery of therapeutic agents : A review,” *Eur. Polym. J.*, vol. 72, pp. 602–619, 2015.
- [3] A. Sivashanmugam, R. A. Kumar, M. V. Priya, S. V Nair, and R. Jayakumar, “An overview of injectable polymeric hydrogels for tissue engineering,” *Eur. Polym. J.*, vol. 72, pp. 543–565, 2015.
- [4] C.-S. Chern, *Principles and Applications of Emulsion Polymerization*. 2008.
- [5] Matyjaszewski, K., *Radical Polymerization, Controlled and living Polymerization*. 2009.
- [6] G. Odian, *Principles of Polymerization*. Staten Island, New York, 2004.
- [7] C. Maechling-Strasser, C. ; Franqois, J.; Clouet , F.; Tripette, “Hydrophobically end-capped poly (ethylene oxide) urethanes: 1. Characterization and experimental study of their association in aqueous solution.,” *Polymer (Guildf)*., pp. 627–636, 1992.
- [8] A. Lara Cenicerros, “Síntesis y caracterización de copolímeros asociativos combinados mediante copolimerización micelar; Estudio de las propiedades reológicas.,” CIQA, Saltillo., 2006.
- [9] T. Prazeres, R. Beingssner, J. Duhome, K. Olesen, G. Shay, and D. Bassett, “Characterization of the association level of pyrene-labeled HASEs by fluorescence.,” *Macromolecules*, p. 7876–7884., 2001.
- [10] J. C. Rico Valverde, ““Síntesis, Caracterización y Propiedades Reológicas de tres Polímeros Asociativos con diferente Microestructura en función de la Temperatura obtenidos por Polimerización en Solución,”” CIQA, Saltillo, 2007.
- [11] C. S. T. Thomas, ““ Síntesis de agentes de transferencia dual RAFT / NMP para la obtención de copolímeros multibloques y nano- partículas auto- ensambladas ,”” CIQA, Saltillo, 2014.
- [12] A. D. Jenkins, R. G. Jones, and G. Moad, “Terminology for reversible-deactivation radical polymerization previously called ‘ controlled ’ radical or ‘ living ’ radical polymerization (

- IUPAC Recommendations 2010)*,” vol. 82, no. 2, pp. 483–491, 2010.
- [13] W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, “Controlled / living radical polymerization : Features , developments , and perspectives,” vol. 32, pp. 93–146, 2007.
- [14] G. Moad, Y. K. Chong, A. Postma, E. Rizzardo, and S. H. Thang, “Advances in RAFT polymerization : the synthesis of polymers with defined end-groups,” *Polymer (Guildf)*., vol. 46, pp. 8458–8468, 2005.
- [15] A. B. Lowe, “RAFT alcoholic dispersion polymerization with polymerization- induced self-assembly,” *Polymer (Guildf)*., vol. 106, pp. 161–181, 2016.
- [16] E. Alami, M. Almgren, W. Brown, and J. François, “Aggregation of Hydrophobically End-Capped Poly(ethylene oxide) in Aqueous Solutions. Fluorescence and Light-Scattering Studies.,” *Macromolecules*, pp. 2229–2243, 1996.
- [17] K. Tarm, M. Farmer, R. Jenkins, and Basset, “Rheological Properties of Hydrophobically Modified AlkaliSoluble- Polymers—Effects of Ethylene–Oxide Chain Length.,” *Polym. Phys.*, p. 2275–2290., 1998.
- [18] J. C. Rico Valverde and E. Jimenez Regalado, “Synthesis, Characterization and Rheological Properties, as a Function of Temperature, of Three Associative Polymers with Different Microstructure Obtained by Solution Polymerization,” *Polym. Bull.*, p. Polymer Bulletin, 57-67., 2009.
- [19] F. Pérez Rodríguez and E. Jiménez-Regalado, “Micellar Polymerization, Characterization, and Viscoelasticity of Combined Thermally Insensitive Terpolyacrylamides,” *Polym. Eng. Sci.*, p. 2473–2482., 2011.
- [20] R. Tanaka, P. Williams, J. Meadows, and G. Phillips, “The adsorption of hydroxyethyl cellulose and hydrophobically modified hydroxyethyl cellulose onto polystyrene latex,” *Colloids and Surfaces*, p. 63–72., 1992.
- [21] F. Candau, S. Biggs, A. Hill, and J. Selb, “Synthesis, structure and properties of hydrophobically associating polymers.,” *Prog. Org. Coatings*, pp. 11–19, 1994.
- [22] C. McCormick, J. Middleton, and D. Cummi, “Synthesis and characterization of responsive hydrophobically modified polyelectrolytes,” *Macromolecules*, p. 1201–1206., 1992.
- [23] A. I. Velazquez García, ““Síntesis y Caracterización de Modificadores Reológicos

Hidrosolubles de Tipo Polielectrolito con Diferente Microestructura y Alto Contenido de Sólidos Obtenidos Mediante Polimerización en Solución.' Presenta:," CIQA, Saltillo., 2015.

- [24] E. Volpert, J. Selb, and F. Candau, "Influence of the Hydrophobe Structure on Composition, Microstructure, and Rheology in Associating Polyacrylamides Prepared by Micellar Copolymerization.," *Macromolecules*, p. 1452–1463., 1996.
- [25] A. I. Velazquez García, "Estudio del contenido de solidos y propiedades reológicas de polielectrolitos asociativos con diferente microestructura obtenidos mediante polimerización en solución.," CIQA, Saltillo., 2011.
- [26] A. Hoffman, "Hydrogels for biomedical applications.," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, pp. 18–23, 2012.
- [27] A. Pulickal, S. Uthaman, K. Cho, C. Cho, and I. Park, "Injectable hydrogels for delivering biotherapeutic molecules.," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 110, pp. 17–29, 2018.
- [28] F. Ullah, M. B. H. Othman, F. Javed, Z. Ahmad, and H. M. Akil, "Classification, processing and application of hydrogels: A review," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 57, pp. 414–433, 2015.
- [29] Q. Li, C. Liu, J. Wen, Y. Wu, Y. Shan, and J. Liao, "The design , mechanism and biomedical application of self-healing hydrogels," *Chinese Chem. Lett.*, vol. 28, no. 9, pp. 1857–1874, 2017.
- [30] K. Galler, L. Aulisa, K. Regan, R. D'Souza, and J. Hartgerink, "Self-Assembling Multidomain Peptide Hydrogels: Designed Susceptibility to Enzymatic Cleavage Allows Enhanced Cell Migration and Spreading," *Am. Chem. Soc.*, pp. 3217–3223, 2010.
- [31] M. E. Davis *et al.*, "Injectable Self-Assembling Peptide Nanofibers Create Intramyocardial Microenvironments for Endothelial Cells," *Mol. Cardiol. Inject.*, pp. 442–451, 2004.
- [32] R. Solaro *et al.*, "Chemical – physical and in vivo evaluations of a self-assembling amphiphilic peptide as an injectable hydrogel scaffold for biomedical applications," *Bioact. Compat. Polym.*, vol. 28, pp. 3–15, 2012.
- [33] Q. Wang, J. Wang, Q. Lu, M. Scott, and C. Berkland, "Injectable PLGA based colloidal gels for zero-order dexamethasone release in cranial defects," *Biomaterials*, vol. 31, pp. 4980–4986, 2010.
- [34] H. Wang, O. C. Boerman, K. Sariibrahimoglu, Y. Li, J. A. Jansen, and S. C. G. Leeuwenburgh,

- “Comparison of micro- vs . nanostructured colloidal gelatin gels for sustained delivery of osteogenic proteins : Bone morphogenetic protein-2 and alkaline phosphatase,” *Biomaterials*, vol. 33, no. 33, pp. 8695–8703, 2012.
- [35] H. Wang *et al.*, “Combined delivery of BMP-2 and bFGF from nanostructured colloidal gelatin gels and its effect on bone regeneration in vivo,” *J. Control. Release*, vol. 166, pp. 172–181, 2013.
- [36] S. Evani, “U.S Patente n° 4,432,881,” 1984.
- [37] J. Valint and D. Schulz, “Synthesis and characterization of hydrophobically associating polymers,” *Polym. Mater*, p. 482–4483., 1987.
- [38] E. Jimenez and S. Candau, “Viscoelastic behavior of semidilute solutions of multisticker polymer chains.,” *Macromolecules*, p. 8580., 1999.
- [39] C. Rufier, A. Collet, M. Viguier, J. Oberdisse, and S. Mora, “Asymmetric end-capped poly (ethylene oxide). Synthesis and rheological behavior in aqueous solution.,” *Macromolecules.*, 2008.
- [40] S. Cram, H. Brown, G. Spinks, D. Hourdet, and C. Creton, “Hydrophobically modified dimethylacrylamide synthesis and rheological behavior.,” *Macromolecules.*, 2005.
- [41] Q. Yang, C. Song, Q. Chen, P. Zhang, and P. Wang, “Synthesis and aqueous solution properties of hydrophobically modified anionic acrylamide copolymers.,” *J Polym Sci B Polym Phys.*, 2008.
- [42] M. Camail, A. Margaille, and I. Martin, “Copolymers of N-alkyl- and N-arylalkylacrylamides with acrylamide: influence of hydrophobic structure on associative properties. Part I: viscometric behaviour in dilute solution and drag reduction.,” *Polym Int.*, 2009.
- [43] E. Robles-Avila, M. Valdez-Covarrubias, and R. Gámez-Corrales, “Microreología de polímeros asociativos multiuniones en solución acuosa.,” *Rev. Mex. Física*, vol. 56, no. 2, pp. 106–112, 2010.
- [44] C. Chassenieux, T. Nicolai, and L. Benyahia, “Rheology of associative polymer solutions,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 16, no. 1, pp. 18–26, 2011.
- [45] J. Castillo-tejas, O. Castrejón-gonzález, S. Carro, and V. González-coronel, “Associative

- polymers . Part III: Shear rheology from molecular dynamics,” *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 491, pp. 37–49, 2016.
- [46] D. J. Keddie, G. Moad, E. Rizzardo, and S. H. Thang, “RAFT Agent Design and Synthesis,” *Macromolecules*, vol. 45, p. 5321–5342, 2012.
- [47] B. D. Fairbanks, P. A. Gunatillake, and L. Meagher, “Biomedical applications of polymers derived by reversible addition – fragmentation chain-transfer (RAFT),” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 91, pp. 141–152, 2015.
- [48] S. Bas and M. D. Soucek, “Synthesis , characterization and properties of amphiphilic block copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate and polydimethylsiloxane prepared by atom transfer radical polymerization,” *Polym. J.*, vol. 44, no. 11, pp. 1087–1097, 2012.
- [49] L. Yuan, W. Chen, J. Li, J. Hu, J. Yan, and D. Yang, “PEG- b -P tBA- b -PHEMA Well-Defined Amphiphilic Triblock Copolymer : Synthesis , Self-Assembly , and Application in Drug Delivery,” *Polym. Chem.*, vol. 50, pp. 4579–4588, 2012.
- [50] E. Rakhmatullina, A. Manton, T. Bu, V. Malinova, and W. Meier, “Solid-Supported Amphiphilic Triblock Copolymer Membranes Grafted from Gold Surface,” *Polym. Chem.*, vol. 47, pp. 1–13, 2009.
- [51] P. Radzevicius, T. Krivorotova, and R. Makuska, “Synthesis by one-pot RAFT polymerization and properties of amphiphilic pentablock copolymers with repeating blocks of poly (2-hydroxyethyl methacrylate) and poly (butyl methacrylate),” *Eur. Polym. J.*, vol. 87, pp. 69–83, 2017.
- [52] S. Holder and N. Sommerdijk, “New micellar morphologies from amphiphilic block copolymers: disks, toroids and bicontinuous micelles,” *Polym. Chem.*, vol. 2, pp. 1018–1028, 2011.
- [53] L. Yin and M. A. Hillmyer, “Disklike Micelles in Water from Polyethylene-Containing Diblock Copolymers,” *Macromolecules*, vol. 44, pp. 3021–3028, 2011.
- [54] C. Herfurth, A. Laschewsky, L. Noirez, B. Von Lospichl, and M. Gradzielski, “Thermoresponsive (star) block copolymers from one-pot sequential RAFT polymerizations and their self-assembly in aqueous solution,” vol. 107, pp. 422–433, 2016.
- [55] R. Marques, P. A. Rodrigues, C. Liberato, and M. I. Felisberti, “Amphiphilic diblock copolymers based on sucrose methacrylate : RAFT polymerization and self-assembly,” *J. Mol.*

Liq., vol. 266, pp. 628–639, 2018.

- [56] S. Sugihara, Y. Sakamoto, M. Nakayama, K. Michishita, and Y. Maeda, “Transformation from xanthate-type cationogen mediated metal-free RAFT cationic polymerization with ‘ HCl · Et₂ O ’ into RAFT radical polymerization to form poly (alkyl vinyl ether) - b -polyvinyl alcohol amphiphiles,” *Polymer (Guildf.)*, vol. 154, pp. 153–163, 2018.
- [57] N. Bailly, M. Thomas, and B. Klumperman, “Poly(N - vinylpyrrolidone)- block -poly(vinyl acetate) as a Drug Delivery Vehicle for Hydrophobic Drugs,” *Biomacromolecules*, vol. 13, p. 4109–4117, 2012.
- [58] L. I. Atanase, J. Winninger, C. Delaite, and G. Riess, “Micellization and demicellization of amphiphilic poly (vinyl acetate) - graft -poly (N -vinyl-pyrrolidone) graft copolymers in the presence of sodium dodecyl sulfate,” *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 461, pp. 287–294, 2014.
- [59] A. Debuigne, N. Willet, R. Jeromé, and C. Detrembleur, “Amphiphilic Poly (vinyl acetate) - b -poly (N -vinylpyrrolidone) and Novel Double Hydrophilic Poly (vinyl alcohol) - b -poly (N -vinylpyrrolidone) Block Copolymers Prepared by Cobalt-Mediated Radical Polymerization,” *Macromolecules*, vol. 40, pp. 7111–7118, 2007.
- [60] U. Nguyen, E. Kayleene, T. P. Davis, C. Barner-kowollik, and M. H. Stenzel, “Investigation of the Influence of the Architectures of Poly (vinyl pyrrolidone) Polymers Made via the Reversible Addition – Fragmentation Chain Transfer / Macromolecular Design via the Interchange of Xanthates Mechanism on the Stabilization of Suspensio,” *Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, vol. 44, pp. 4372–4383, 2006.
- [61] V. N. Hasirci, “Synthesis and characterization of PVNO and PVNO- PVP hydrogels,” *Biomaterials*, vol. 2, pp. 3–8, 1981.
- [62] S. Morariu, M. Bercea, M. Teodorescu, and M. Avadanei, “Tailoring the properties of poly (vinyl alcohol)/ poly (vinylpyrrolidone) hydrogels for biomedical applications,” *Eur. Polym. J.*, vol. 84, pp. 313–325, 2016.
- [63] S. G. Lee, G. F. Brunello, S. S. Jang, and D. G. Bucknall, “Biomaterials Molecular dynamics simulation study of P (VP- co -HEMA) hydrogels : Effect of water content on equilibrium structures and mechanical properties,” *Biomaterials*, vol. 30, pp. 6130–6141, 2009.
- [64] S. R. Ting Simon, T. L. Nguyen Uyen, and M. H. Stenzel, “One Pot Synthesis of Surface

- PEGylated Core – Shell Microparticles by Suspension Polymerization with Surface Enrichment of Biotin / Avidin Conjugation,” *Macromol. Biosci.*, vol. 9, pp. 211–220, 2009.
- [65] H. De Bruyn, C. M. Miller, D. R. Bassett, and R. G. Gilbert, “Emulsion Polymerization of Vinyl neo-Decanoate, a ‘ Water-Insoluble ’ Monomer,” *Macromolecules*, vol. 35, pp. 8371–8377, 2006.
- [66] R. Balic and C. M. Fellows, “Chain Transfer to Monomer and Polymer in the Radical Polymerization of Vinyl Neo-decanoate,” *Macromol. Res.*, vol. 12, pp. 325–335, 2004.
- [67] G. Street, D. Illsley, and S. J. Holder, “Optimization of the Synthesis of Poly (octadecyl acrylate) by Atom Transfer Radical Polymerization and the Preparation of All Comblike Amphiphilic Diblock Copolymers,” *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, vol. 43, pp. 1129–1143, 2004.
- [68] C. Song, L. Ding, F. Yao, J. Deng, and W. Yang, “ β -Cyclodextrin-based oil-absorbent microspheres : Preparation and high oil absorbency,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 91, pp. 217–223, 2013.
- [69] Y. Tian, X. Wei, Z. J. Wang, and P. Pan, “A Facile Approach to Prepare Tough and Responsive Ultrathin Physical Hydrogel Films as Artificial Muscles,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, pp. 1–20, 2017.
- [70] X. Kai, L. Chen, and Y. Ping, “Synthesis and characterization of thermoresponsive shape-memory poly (stearyl acrylate- co -acrylamide) hydrogels,” *J Mater Sci*, vol. 45, pp. 2703–2707, 2010.
- [71] E. Caló and V. V Khutoryanskiy, “Biomedical applications of hydrogels : A review of patents and commercial products,” *Eur. Polym. J.*, vol. 65, pp. 252–267, 2015.
- [72] B. Guo *et al.*, “An enzyme-free and label-free surface plasmon resonance biosensor for ultrasensitive detection of fusion gene based on DNA self-assembly hydrogel with streptavidin encapsulation,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 112, pp. 120–126, 2018.
- [73] N. N. Ferreira, L. M. B. Ferreira, V. M. O. Cardoso, F. I. Boni, A. L. R. Souza, and M. P. D. Gremião, “Recent advances in smart hydrogels for biomedical applications : From self-assembly to functional approaches,” *Eur. Polym. J.*, vol. 99, no. July 2017, pp. 117–133, 2018.
- [74] B. Gyarmati, B. Á. Szilágyi, and A. Szilágyi, “Reversible interactions in self-healing and shape memory hydrogels,” *Eur. Polym. J.*, vol. 93, no. May, pp. 642–669, 2017.

