

**OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ÁCIDO POLILÁCTICO PARA
SISTEMAS DE FIJACIÓN ÓSEA**

EYLEEN VANESSA MORENO RONDÓN

ALIDA OSPINA OREJARENA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2008

**OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ÁCIDO POLILÁCTICO PARA
SISTEMAS DE FIJACIÓN ÓSEA**

EYLEEN VANESSA MORENO RONDÓN

ALIDA OSPINA OREJARENA

Trabajo de Grado en investigación presentado como requisito para optar al Título
de Ingeniero Químico

Director

LUIS EMILIO FORERO GÓMEZ

Ph.D.C.M.SC. Ciencia e Ingeniería de Materiales

Codirector

FABIO ZULUAGA

Ph.D. Ciencias Químicas

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOQUÍMICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2008

DEDICATORIA

Padre Santo agradezco tus bendiciones y permíteme continuar por el camino que tú has dispuesto para mi vida, eres la luz y la esencia de todo mí ser.

A mis padres Omaira Rondón y Omar Alonso Moreno quienes han sido mis guías, me han enseñado el verdadero valor del amor, les debo todo lo que soy.

A mi hermanita del alma Ellys Johanna “mi jovys” por todos sus consejos, apoyo, compañía y amor, gracias por confiar en mí y ser una persona ejemplar.

A mis hermanos Omar Alonso y Omar Andrés “los omars” siempre los tengo presentes en mi corazón.

A mi abuelita Flor de Moreno y a mi tía Martha Azucena Moreno por ser las mujeres aguerridas de la familia que me han enseñado a perseverar y no desfallecer ante la adversidad

A mi amiga Alida Ospina Orejarena por su esmero y dedicación en el trabajo de grado, igualmente por ser mi compañera de aventuras en la investigación.

Les dedico a todos ustedes mis triunfos y mis logros.

Eyleen Vanessa Moreno Rondón.

A mi madre Rosa y a mis hermanas Surley y Bellanire,

porque todo lo que soy se lo debo a ustedes.

A Mama Oti el ángel de mi guarda.

Y para ti mi Shenoa la luz de mi vida.

Alida Ospina Orejarena.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos principalmente a DIOS por todas sus bendiciones, quien nos ha permitido culminar satisfactoriamente, nos ha acompañado en el transcurrir de nuestras vidas como una guía de luz incandescente y nos ha concedido salir triunfantes en nuestros proyectos de vida.

A nuestras familias por todo su amor, apoyo incondicional y especialmente porque confiaron en nuestras capacidades.

Al Dr. Luis Emilio Forero Gómez por el gran esfuerzo que hizo para guiarnos en la realización de este proyecto, por su entrega y dedicación mil gracias. Su fortaleza ante las adversidades que se nos presentan en algún momento de la vida, es digna de elogiar y es nuestro ejemplo a seguir.

Al Dr. Fabio Zuluaga de la Universidad del Valle por su orientación y porque a pesar de la distancia siempre estuvo dispuesto a colaborarnos.

A Hans Castro por su contribución y dedicación.

A los Doctores Christian Núñez Duran y Antonio Maurerira de la Universidad de Concepción, Chile por su inmensa colaboración y apoyo en los análisis de GPC y RMN, mil gracias.

A Purac Biochem y Reaxis Inc. por las muestras ofrecidas a esta investigación.

Al Grupo de Investigación en Biomateriales por permitirnos desarrollar este proyecto de investigación, a nuestros compañeros en el laboratorio y en especial a Jaime Batista por todo su apoyo.

Al Grupo de Investigación en Polímeros de la Universidad Industrial de Santander por el préstamo de los equipos.

Al Laboratorio de Difracción de Rayos-X por las pruebas realizadas.

Al Ingeniero Guillermo Acero por su inmensa paciencia y cooperación en las pruebas de IR, TGA y DSC.

A John Hervin Bermúdez, por su entrega y ayuda desinteresada.

A Lina, Wilson y Eduardo de la Escuela de Ingeniería Química por su ayuda, contribución, colaboración y tolerancia que permitieron solucionar todos los percances presentados en el desarrollo del trabajo de grado y nuestra vida universitaria.

A todas las personas familiares, amigos, compañeros y colegas que estuvieron a nuestro alrededor impulsándonos, apoyándonos y contribuyeron en el desarrollo del nuestro trabajo de grado.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	3
1.1 Polímeros como biomateriales	3
1.2 Ácido Poliláctico ó Poliláctido	5
1.3 Isomería de ácido láctico y láctido	6
1.4 Producción de Ácido láctico y láctido	6
1.5 Polimerización de PLA	7
2. DESARROLLO EXPERIMENTAL	9
2.1 Experimentación	9
2.1.1 Materiales.....	9
2.1.2 Síntesis de PDLLA	10
2.1.3 Resumen de la Técnica de Síntesis	11
2.2 Caracterización de PDLLA	12
2.2.1 Espectroscopia de Infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR)	12
2.2.2 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Protón y Carbono (¹ H-RMN y ¹³ C-RMN).	12
2.2.3 Difracción de Rayos- X (DRX).....	13
2.2.4 Microscopia Óptica Cofocal (MOC).....	13
2.2.5 Cromatografía de Permeación en Gel (GPC).....	13
2.2.6 Análisis Termogravimétrico (TGA)	13
2.2.7 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	13
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14

3.1 Síntesis de PDLLA.....	14
3.2 Caracterización de PDLLA.....	15
3.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) para PDLLA.....	15
3.2.2 Resonancia Magnética Nuclear (¹ H-RMN y ¹³ C-RMN) de PDLLA.	18
3.2.3 Difracción de Rayos X (DRX).....	19
3.2.4 Micrografía óptica confocal	20
3.2.5 Cromatografía de Permeación en Gel (GPC).....	20
3.2.6 Análisis Termogravimétrico	23
3.2.7 Análisis Calorimétrico.....	25
CONCLUSIONES	27
RECOMENDACIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	31

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones de reacción.....	10
Tabla 2. Condiciones de reacción.....	10
Tabla 3. Grupos funcionales característicos según espectro Infrarrojo de PDLLA	17
Tabla 4. Peso molecular promedio (\overline{M}_w y \overline{M}_n), índice de polidispersidad (IP) y grado de polimerización promedio en peso (x_w) de PDLLA.....	21
Tabla 5. Propiedades térmicas de PDLLA determinadas por TGA.....	24
Tabla 6. Propiedades Térmicas de los PDLLAs obtenidas a través del análisis por DSC.....	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estereoisómeros de ácido láctico y lactido	6
Figura 2. Ruta sintética de ácido láctico y lactido	7
Figura 3. Polimerización por apertura de anillo del lactido	8
Figura 4. Estructura Química de los reactivos usados	9
Figura 5. Conjunto empleado para la síntesis de PDLLA	11
Figura 6. Espectros Infrarrojos de PDLLA	16
Figura 7. Espectro Infrarrojo de PDLLA-3 y D, L-Láctido	17
Figura 8. Espectro ¹ H-RMN de PDLLA-3.....	18
Figura 9. Espectro ¹³ C-RMN de PDLLA-3.	19
Figura 10. Perfiles de difracción de rayos- x para PDLLAs	19
Figura 11. Micrografías ópticas para PDLLA comercial y sintetizado.....	20
Figura 12. Curvas de distribución de peso molecular para PDLLAs.....	22
Figura 13. Curvas termogravimétricas.....	23
Figura 14. Curvas DSC para las muestras de PDLLA-6 y PDLLA (Purac)	26

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A. Esquema de la Síntesis de PDLLA	32
ANEXO B. Espectros Infrarrojos de PDLLA	36
ANEXO C. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) del D, L-Láctido y PDLLAs	40
ANEXO D. Calorimetría Diferencial de Barrido para muestras de PDLLA	44

RESUMEN

TITULO: “OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ÁCIDO POLILÁCTICO PARA SISTEMAS DE FIJACIÓN ÓSEA” *

AUTOR: Eyleen Vanessa Moreno Rondón, Alida Ospina Orejarena **

PALABRAS CLAVES: Ácido poliláctico, Polimerización por apertura de anillo, Biomaterial.

CONTENIDO:

El ácido poliláctico (PLA) es un polímero termoplástico y biodegradable que presenta excelentes propiedades mecánicas, químicas y biológicas aptas para su utilización como biomaterial. No obstante el alto costo de importación del PLA ha limitado su uso como material de partida en la fabricación de dispositivos biomédicos en nuestro país. El objetivo de este trabajo se centro en la síntesis y caracterización química de ácido poli-D,L-Láctico (PDLLA) mediante la polimerización por apertura de anillo del D,L-láctido utilizando como iniciadores estaño (II) 2-etilhexanoato y acetilacetato de calcio, apto para su aplicación en la fabricación de dispositivos de fijación ósea, estudiando la influencia de la temperatura y tiempo de reacción sobre las propiedades térmicas y peso molecular del polímero.

Los resultados mostraron que el estaño (II) 2-etilhexanoato es un iniciador activo para la polimerización del dímero cíclico D,L-láctido y adicionalmente la temperatura de reacción más apropiada en el rango de 130-170°C es 160°C, obteniéndose un polímero de alto peso molecular (\overline{M}_w alrededor de 10^5 g/mol) y de gran estabilidad térmica. La estructura química del PDLLA fue confirmada a través de espectroscopia de resonancia magnética nuclear e infrarrojo. El análisis cualitativo por difracción de Rayos – X confirmó la presencia de una fase cristalina para el PDLLA.

Por el contrario el acetilacetato de calcio no resultó ser un iniciador efectivo para la síntesis de poli (D,L-láctido).

*Trabajo de Investigación

** Facultad de Ingenierías Físicoquímicas, Escuela de Ingeniería Química

Director: Ph.D.C.M.SC. Luis Emilio Forero Gómez

ABSTRACT

TITLE: "OBTAINING AND CHARACTERIZATION OF POLYLACTIC ACID FOR BONE FIXATION DEVICES" *

AUTOR: Eyleen Vanessa Moreno Rondón, Alida Ospina Orejarena **

KEY WORDS: Polylactic Acid, Ring opening polymerization, Biomaterial

CONTENT:

Poly(lactic acid) (PLA) is thermoplastic and biodegradable polymer with excellent mechanical, chemical and biological properties suitable for use as biomaterial. However the high cost of importation of PLA has limited its use as raw material in the manufacture of biomedical devices in our country. The objective of this work focused on the synthesis and chemical characterization of poly-D,L-lactic acid (PDLLA) through ring opening polymerization of D,L-Lactide using as initiators tin 2-ethylhexanoate and calcium acetylacetonate, suitable for application in the manufacture of bone fixation devices, studying the influence of reaction's temperature and time on the thermal properties and molecular weight of polymer.

The results showed that tin 2-ethylhexanoate is an active initiator for the ring opening polymerization of D,L-Lactide and that the most appropriate temperature of reaction in the range 130-170°C is 160 ° C, obtaining a polymer with high molecular weight (\overline{M}_w about 10^5 g/mol) and high thermal stability. The chemical structure of PDLLA was confirmed through nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy. The qualitative analysis by ray-x diffraction confirms the presence of a crystalline phase for PDLLA.

In the other hand, the calcium acetylacetonate was not functioned like an effective initiator for the synthesis of poly(lactic acid).

*Investigation work

** Physical-Chemical Faculty, Chemical Engineering Department,

Director: Luis Emilio Forero Gómez Ph.D.C.M.SC.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones en el área de los biomateriales han experimentado un gran avance en los últimos años. Una motivación importante para ello ha sido el hecho de que la esperanza de vida aumente de forma considerable.

Dentro de la gama de biomateriales conocidos y estudiados hasta el presente, los polímeros biodegradables han generado un gran interés para aplicaciones biomédicas, debido a que presentan velocidades de degradación aceptables y versatilidad en sus propiedades físicas y químicas. Hoy en día estos materiales son ampliamente utilizados en una gran variedad de productos destinados al contacto directo con el sistema biológico, tales como dispositivos de fijación ósea, suturas, materiales odontológicos, sistemas de liberación de fármacos entre otros.

Los polímeros biodegradables más prometedores pertenecen a la familia de los poliésteres alifáticos, tales como el ácido poli-láctico (PLA), la poli- ϵ -caprolactona, el ácido poli-glicólico y la poli-dioxanona. El PLA goza de un alto nivel de preferencia dentro de este grupo, debido a su excelente biocompatibilidad, baja toxicidad y además la aceptación de la U.S. Food and Drug Administration para su uso como biomaterial.

La síntesis de ácido poli (láctico) puede ser llevada a cabo por la policondensación de ácido láctico formando un polímero de bajo peso molecular o mediante la polimerización por apertura de anillo (ROP) del dímero cíclico de ácido láctico para obtener un polímero de alto peso molecular. La ROP tiene la capacidad de producir polímeros biomédicos de manera controlada y por tal razón ha sido extensamente investigada durante los últimos cuarenta años.

En Colombia se han realizado pocos estudios en esta área debido al alto costo de importación del PLA, esto limita su uso como material de partida para la fabricación de dispositivos biomédicos. Por tales razones este proyecto tuvo como

finalidad la síntesis y caracterización química de ácido poli (D, L-Láctico), por medio de la ROP de D, L-Láctido utilizando como iniciadores estaño (II) 2-etilhexanoato y acetilacetato de calcio, apto para su aplicación en la fabricación de dispositivos de fijación ósea, estudiando la influencia de la temperatura y tiempo de reacción sobre las propiedades térmicas y peso molecular del polímero.

Los resultados mostraron que el estaño (II) 2-etilhexanoato es un iniciador activo para la polimerización del dímero cíclico D,L-láctido y la temperatura de reacción más apropiada en el rango de 130-170°C es 160°C, obteniéndose un polímero de alto peso molecular (\overline{M}_w alrededor de 10^5 g/mol) y de gran estabilidad térmica.

Por el contrario el acetilacetato de calcio no resultó ser un iniciador efectivo para la síntesis de poli (D, L-láctido).

1. MARCO TEÓRICO

1.1 POLÍMEROS COMO BIOMATERIALES

Los biomateriales y los productos biomédicos en general son dispositivos diseñados y fabricados con el propósito de asistir a la reparación y/o reemplazo de tejidos (óseos, musculares, epiteliales, etc.) que han sido afectados a causa de accidentes, enfermedades o desgaste natural [1].

El desarrollo de los dispositivos implantables durante los últimos años se ha basado en la mejora continua de materiales biocompatibles que cumplan la función deseada, procurando mitigar el sufrimiento y prolongar la expectativa de vida [2]. Un material biocompatible puede ser definido como aquel que no brinda una respuesta inflamatoria aguda y/o crónica en el tejido circundante al implante.

Dentro de los biomateriales más usados se encuentran los metálicos, cerámicos y poliméricos [3]. Los dispositivos metálicos, son frecuentemente usados en la fijación interna de fracturas; las ventajas de este tipo de implante son básicamente: un corto periodo de recuperación y excelente reposición del hueso fracturado. Entre tanto las desventajas son: reacciones alérgicas contra los diferentes componentes del metal, problemas de corrosión y sensibilización. En caso de dispositivos temporales existe la necesidad de una segunda cirugía para la remoción del implante, lo que representa sin duda una molestia para el paciente y elevados costos en el tratamiento.

Los problemas mencionados anteriormente se solucionan cuando nos referimos a los implantes bioabsorbibles, los cuales cumplen solamente una función temporal, una vez el tejido u órgano ha sido regenerado, ellos se degradan en el ambiente que se encuentran en forma de compuestos atóxicos, que a su vez son eliminados por el organismo a través de una absorción o excreción [4]. Esta biodegradabilidad viene acompañada de otras ventajas, como por ejemplo, la transferencia gradual de la carga del implante al hueso en recuperación. Contrario sucede con los

implantes metálicos que presentan alta probabilidad de refracturar el hueso, en el mismo lugar donde se implantó, debido a la elevada transferencia de carga [5].

Los polímeros bioabsorbibles pueden ser naturales o sintéticos, siendo los sintéticos, en general, los que ofrecen mayores ventajas debido a que pueden ser fabricados con gran versatilidad en cuanto a sus propiedades en comparación con los derivados de fuentes naturales [6].

Entre los factores que afectan el desempeño de los polímeros bioabsorbibles, se pueden mencionar: selección del monómero, selección del iniciador, condiciones del proceso y la presencia de aditivos. Estos factores a su vez influyen en la hidrofiliidad del polímero, la cristalinidad, la temperatura de transición vítrea, la temperatura de fusión, el peso molecular, los grupos finales, secuencia de distribución y la presencia de residuos de monómeros o aditivos [7].

De manera general los criterios de selección de un polímero bioabsorbible como biomaterial encierran dos aspectos: las propiedades mecánicas y el tiempo de degradación en función de las necesidades requeridas en la aplicación. Un polímero ideal debe presentar las siguientes características para que pueda ser utilizado como biomaterial [8]:

- No producir ningún proceso inflamatorio o tóxico.
- Vida útil aceptable.
- El tiempo de degradación debe ser tal que cumpla exitosamente su función antes de su degradación total.
- Poseer las propiedades mecánicas requeridas para realizar apropiadamente su función.
- Los productos provenientes de la degradación deben ser no tóxicos, metabolizados y liberados del organismo.
- Ser fácilmente procesable para obtener la forma del producto final.
- Ser fácil de esterilizar.

Los polímeros bioabsorbibles más utilizados en la recuperación de fracturas de huesos son los poli- α -hidróxi-ácidos. La gran ventaja de estos polímeros está en su forma de degradación que ocurre por la hidrólisis de sus enlaces ésteres en contacto con los fluidos corporales, originando productos en forma de oligómeros solubles y no tóxicos, que después sufren la acción metabólica en el organismo y son transformados en CO₂ y H₂O. Dentro de este grupo los polímeros más estudiados son: ácido poli-glicólico (PGA), poli-paradioxanona (PPD), y ácido poli-láctico (PLA) [9].

El ácido poliláctico es uno de los más atractivos en relación con las exigencias físicas y médicas, que demandan las aplicaciones efectivamente seguras. Ha sido eficientemente utilizado en dispositivos de fijación ósea en forma de tornillos, clavos, y placas para cirugía ortopédica, oral y craneofacial.

1.2 ÁCIDO POLILÁCTICO Ó POLILÁCTIDO

El ácido poliláctico es considerado el policondensado de ácido láctico, que pertenece a la clase de los α -hidróxi-ácidos. El ácido láctico es una molécula bifuncional, posee las funciones ácido carboxílico y alcohol, el cual puede ser convertido en polímero por diferentes vías de polimerización. La vía más sencilla es la policondensación intermolecular, sin embargo por esta ruta se obtienen productos de bajo peso molecular. Para obtener alto grado de polimerización se debe usar como monómero de partida el dímero cíclico de ácido láctico, denominado lactido mediante la ruta polimerización por apertura de anillo [10].

La ventaja de esta clase de polímeros es que los monómeros usados como punto de partida para su producción (ácido láctico y lactido) son asequibles químicamente. Existen una gran variedad de rutas químicas que pueden ser usadas para obtener ácido láctico y a través de diferentes técnicas puede ser convertido en lactido con altos rendimientos.

El PLA ha encontrado numerosas aplicaciones en el sector médico, farmacéutico y de empaques. Las propiedades de este, como punto de fusión, cristalinidad,

temperatura de transición vítrea y resistencia a la tensión se ven afectadas por la estructura polimérica y su peso molecular [11]. Como ocurre en la mayoría de los poliésteres alifáticos los ligandos ésteres de la cadena principal del polímero son hidrolíticamente inestables, esta característica en el pasado representaba una desventaja dado que buscaban materiales químicamente estables. Sin embargo el desarrollo de dispositivos médicos temporales, generaron un espacio para esta clase de polímeros [12].

1.3 ISOMERÍA DE ÁCIDO LÁCTICO Y LÁCTIDO

Los dos monómeros que se utilizan para la síntesis de PLA, ácido láctico y lactido, presentan quiralidad, el ácido láctico presenta dos formas estereoisómeras, L o D-ácido láctico. El diéster cíclico de ácido láctico ó Lactido presenta tres isómeros diferentes: L-Lactido, D-Lactido, y la mezcla racémica D, L-Lactido ó meso-Lactido.

En la Figura 1 se representan los estereoisómeros de ácido láctico y lactido:

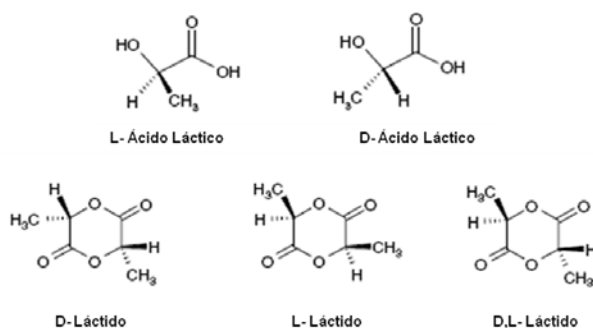


Figura 1. Estereoisómeros de ácido láctico y lactido (Van de Velde, 2001)

1.4 PRODUCCIÓN DE ÁCIDO LÁCTICO Y LÁCTIDO

El descubrimiento del ácido láctico en términos químicos fue en el año de 1780, por Carl Scheele, haciendo de este compuesto una de las más antiguas sustancias orgánicas conocidas. El ácido láctico puede ser fabricado por vía química a pequeña escala, aunque generalmente es obtenido por rutas bioquímicas que es tal vez la más importante [13]. Este compuesto forma parte de

una gran variedad de productos que son empleados como aditivos alimentarios, solventes, cosméticos y también en el área médica. La ruta bioquímica de producción del ácido láctico se realiza generalmente a través de la fermentación microbiana de azúcares, tales como glucosa o hexosa.

El láctido, es el dímero cíclico del ácido láctico que tiene como característica la producción de polímero de alto peso molecular. La ruta sintética para la fabricación del láctido fue descrita por Pelouze (1845). En este procedimiento una solución de ácido láctico es sometida a calentamiento a altas temperaturas para la eliminación de agua y así producir el láctido. Este proceso ocurre en dos etapas, en la primera etapa se obtiene oligómeros de ácido poliláctico y en la segunda etapa se realiza la depolimerización a altas temperaturas y presión reducida del ácido poliláctico para producir el láctido [14]. En la Figura 2 se ilustra estas etapas:

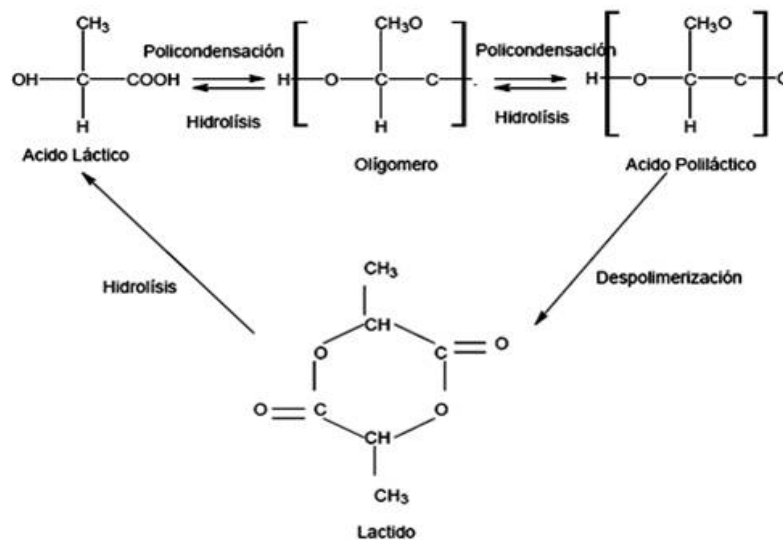


Figura 2. Ruta sintética de ácido láctico y láctido (Gupta, 2007).

1.5 POLIMERIZACIÓN DE PLA

La polimerización de PLA ha sido llevada a cabo por diferentes procesos. La ruta más simple es la policondensación del ácido láctico, sin embargo es difícil obtener polímeros de alto peso molecular. La ruta que lleva a la preparación de PLA de

alto peso molecular la cual fue seleccionada para este trabajo es la polimerización por apertura de anillo (ROP) del dímero cíclico de ácido láctico llamado lactido, para este tipo de ruta se requiere la presencia de un iniciador y/o catalizador.

Los catalizadores y/o iniciadores usados principalmente son los ácidos y bases de Lewis, compuestos organometálicos y diferentes sales de metales [15]. Sin embargo los compuestos organometálicos son los más efectivos en la síntesis de PLA de alto peso molecular, particularmente óxidos, carboxilatos y alkóxidos [16].

El catalizador y/o iniciador estándar para la síntesis de PLA es el Estaño (II) 2-etilhexanoato, es usualmente preferido dado que brinda alta conversión y elevados pesos moleculares. El Octoato de estaño a su vez ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en aplicaciones biomédicas como catalizador [17].

Sumado a este existe una larga lista de catalizadores que han sido estudiados para la ROP del lactido reportando excelentes resultados [18]. Sin embargo para aplicaciones biomédicas se requiere que el PLA presente la mínima cantidad de residuos tóxicos, debido a que estos son imposibles de remover, en su totalidad, en el proceso de polimerización. Por tanto los catalizadores basados en Ca, Mg, Zn y Fe [19] son de gran interés, ya que pueden participar en el metabolismo humano y probablemente no produzcan iones tóxicos que generen complicaciones y efectos secundarios en el organismo del paciente.

En la Figura 3 se presenta la polimerización por apertura de anillo del D, L-Láctido.

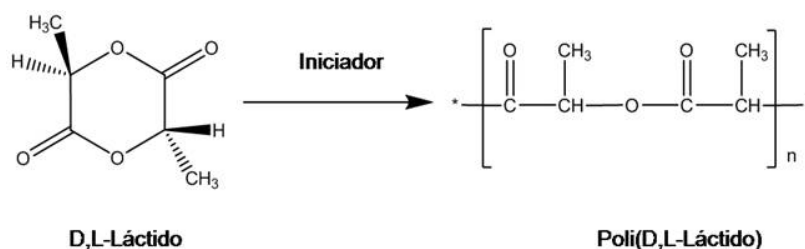


Figura 3. Polimerización por apertura de anillo del lactido (Gupta, 2007)

2. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En esta sección se presenta los materiales empleados y la metodología llevada a cabo para la polimerización de PDLLA, igualmente las técnicas de caracterización polimérica.

2.1 EXPERIMENTACIÓN

2.1.1 MATERIALES

En este trabajo se utilizó como monómero de partida el dímero cíclico D,L-láctido [cis-(±)-3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5 diona] suministrado por *PURAC biochem*® (Gorcum, Holanda) y se usaron como iniciadores para la polimerización Octoato de Estaño (SnOct_2) proporcionado por *REAXIS*® *Inc.* (Pensilvania, EUU) y Acetilacetato de Calcio ($\text{Ca}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$) comprado a TCI AMERICA (Portland, EUU). Para solubilizar y precipitar el polímero resultante se empleó cloroformo (CH_2Cl_2) y metanol (CH_3OH) grado analítico de *Merck*® respectivamente. Todos los materiales fueron utilizados sin purificación adicional. En la Figura 4 se presenta las estructuras químicas de los reactivos.

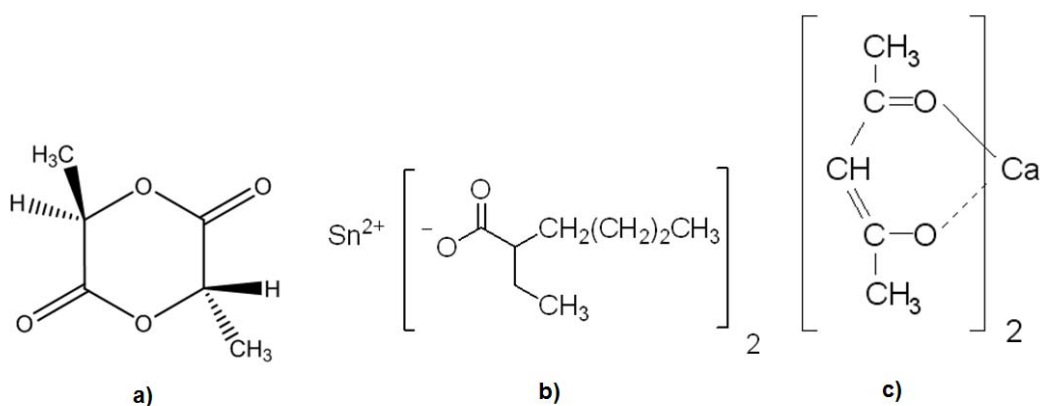


Figura 4. Estructura Química de los reactivos usados: a) D,L-Láctido(*PURAC biochem*®,2007) ; b) Octoato de Estaño (*REAXIS*® *Inc.*,2007); c) Acetilacetato de Calcio (TCI AMERICA , 2007)

2.1.2 SÍNTESIS DE PDLLA

La síntesis de poli-D,L-láctido (PDLLA) se realizó mediante la polimerización por apertura de anillo de D,L-láctido utilizando como iniciadores SnOct₂ y Ca (C₅H₇O₂)₂ en ausencia de solvente. El monómero e iniciador se adicionaron a un reactor de vidrio de 100 mL previamente seco y en atmósfera de nitrógeno. Seguidamente el reactor se selló con un tapón de vidrio y se sumergió en un baño de aceite térmicamente controlado (130-170°C). Para purificar, eliminar residuos y extraer el polímero, el producto se disolvió en cloroformo y se precipitó en metanol respectivamente bajo agitación vigorosa.

La precipitación ocurrió bajo el agotamiento de la solución (polímero + CH₃Cl) sobre metanol. El volumen de metanol utilizado fue aproximadamente 3 veces el volumen de cloroformo. Posteriormente, el producto polimérico se secó al vacío a 40°C durante 12 horas. La Figura 5 presenta el montaje realizado para la síntesis de PDLLA.

Las condiciones de reacción: temperatura (T), tiempo (t) y relación molar (M/C) para las dos fases de experimentación se reportan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Condiciones de reacción

<i>Muestra</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [h]</i>	<i>M/C</i>
PDLLA-1	130	2	5000
PDLLA-2	150	2	5000
PDLLA-3	160	2	5000
PDLLA-4	170	2	5000

Tabla 2. Condiciones de reacción

<i>Muestra</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [h]</i>	<i>M/C</i>
PDLLA-5	160	4	5000
PDLLA-6	160	6	5000
PDLLA-7	160	8	5000
PDLLA-8	160	12	5000

En la primera fase de experimentación se varió la temperatura de reacción en el intervalo de 130-170°C manteniendo constante el tiempo y relación molar. La literatura establece este rango de temperatura como el más indicado para obtener polímeros de alto peso molecular [20].

Para la segunda fase se varió el tiempo de reacción en el rango de 4-12 horas, manteniendo constante la temperatura y relación molar. Con el propósito de determinar la influencia del tiempo de reacción sobre el peso molecular del polímero.

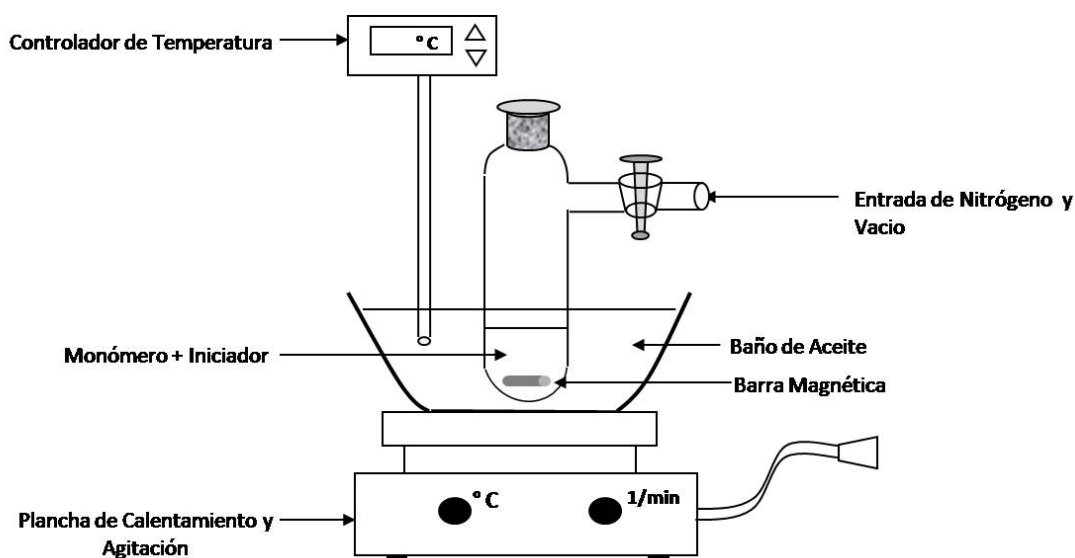


Figura 5. Conjunto empleado para la síntesis de PDLLA

2.1.3 RESUMEN DE LA TÉCNICA DE SÍNTESIS

Las etapas básicas involucradas en la síntesis de PDLLA se describen a continuación:

- Vacío y purga con nitrógeno varias veces al reactor de vidrio de 100 ml.
- Carga del monómero y catalizador en presencia de nitrógeno.
- Sello del reactor con tapón de vidrio.
- Inmersión del reactor en un baño de aceite térmicamente controlado y bajo agitación magnética.

- Después del tiempo de reacción establecido, el producto se disuelve en cloroformo.
- Precipitación de PDLLA por la adición de metanol bajo agitación vigorosa.
- Recolección del precipitado.
- Secado de PDLLA a 40°C por 12 horas bajo presión reducida.
- Obtención de PDLLA seco.

En el Anexo A se presenta de manera grafica la técnica de síntesis de PDLLA llevada a cabo en este trabajo.

2.2 CARACTERIZACIÓN DE PDLLA

El polímero se caracterizó empleando las técnicas de Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR), Resonancia Magnética (^1H -RMN y ^{13}C -RMN), Difracción de Rayos-X (DRX), Microscopía Óptica Cofocal (MOC), Cromatografía de Permeación en Gel (GPC), Análisis Termogravimétrico (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

2.2.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

Se determinaron los grupos funcionales característicos presentes en la molécula de cada muestra de PDLLA. Los espectros infrarrojos se midieron en la región de 4000 a 650 cm^{-1} , para muestras en forma de película utilizando un espectrofotómetro *FTIR-8400S Shimadzu*.

2.2.2 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN Y CARBONO (^1H -RMN Y ^{13}C -RMN).

Los espectros para cada una de las muestras de PDLLA se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER AC 250P operado a 62.9 MHz para ^{13}C -RMN y 250 MHz para ^1H -RMN. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno y tetrahidrofurano (THF) deuterado como solvente, a temperatura ambiente, en una concentración de 10 mg/mL. Esta técnica permitió determinar la estructura química del polímero.

2.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS- X (DRX)

Para todas las muestras de PDLLA se realizó análisis cualitativo utilizando un difractómetro marca RIGAKU modelo D/MAX IIIB para un rango de medición de 2-70° (Valores de 2θ) con barrido continuo y a una velocidad de 1.2°/minuto. Con esta técnica se determinó tanto la fase cristalina como amorfa presentes en cada muestra de PDLLA.

2.2.4 MICROSCOPIA ÓPTICA COFOCAL

La morfología y homogeneidad de la superficie de las muestras de PDLLA, se analizaron mediante micrografías obtenidas con un Video Microscopio Digital 3D, HK-7700 HIROX.

2.2.5 CROMATOGRAFÍA DE PERMEACIÓN EN GEL (GPC)

El peso molecular promedio en número (\overline{M}_n) y en peso (\overline{M}_w) e índice de polidispersidad (IP) se determinaron a través de un cromatógrafo HPLC PERKIN ELMER SERIE 200, a temperatura ambiente, utilizando tetrahidrofurano (THF) como fase móvil, en una concentración de 10mg/ml. Se utilizó como membrana de filtración politetrafluoroetileno (PTFE) de 0.45 μm .

2.2.6 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

Las curvas termogravimétricas se obtuvieron en un equipo *TA INSTRUMENTS TGA 2050*. Las muestras aproximadamente de 7 mg fueron sometidas a calentamiento desde 25 hasta 500 °C, a 10°C/min bajo atmósfera de nitrógeno. A través de esta técnica se determinó la degradación y estabilidad térmica de cada una de las muestras de PDLLA.

2.2.7 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Con ayuda de esta técnica se determinaron las transiciones térmicas presentes en cada homopolímero de PDLLA. Los análisis se realizaron en un equipo DSC-TA INSTRUMENTS Q10, utilizando una velocidad de ensayo de 10°C/min bajo atmósfera inerte en cápsulas de aluminio cerradas, conteniendo $10 \pm 0,1$ mg de muestra y sometidas a un ciclo de calentamiento entre 25-350°C.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 SÍNTESIS DE PDLLA

La ruta seleccionada para sintetizar PDLLA fue la polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico de ácido láctico, llamado láctido. Esta ruta conduce a polímeros de alto peso molecular, los cuales poseen propiedades mecánicas adecuadas para ser utilizados como dispositivos de fijación ósea [21].

La temperatura de reacción se estableció en un rango relativamente bajo entre 130 a 170°C, debido a que temperaturas superiores conllevan a un proceso de depolimerización, el cual reduce el peso molecular del polímero. A temperaturas inferiores a 130°C no se puede realizar el proceso de polimerización dado que el monómero funde en un rango de 127-130°C y por lo tanto no habría una mezcla homogénea entre el monómero e iniciador lo que impediría el suceso de la reacción.

La concentración del catalizador es otro parámetro de extrema importancia para el suceso de la reacción. La concentración ideal del catalizador para la síntesis de PDLLA debe estar alrededor del 0.05%, lo cual representa una relación de monómero y catalizador (M/C) en el orden de 5000 [22]. Esta relación se mantuvo para todas las pruebas realizadas en este trabajo.

El tiempo de reacción se varió de 4 a 12 horas para una temperatura de reacción de 160°C, en busca de polímeros de mayor peso molecular al encontrado en la síntesis de PDLLA-3.

El reactivo D, L láctido no polimeriza sin la presencia de un iniciador, esto se confirmó realizando el proceso de polimerización únicamente con el monómero, obteniendo un producto en forma de fibrillas cuyas pruebas de caracterización determinaron que se trataba del mismo compuesto.

El octoato de estaño es un iniciador activo para llevar a cabo la reacción de polimerización del poli (D, L-Láctido). Durante el tiempo de reacción se observó el aumento de la viscosidad del sistema reaccionante lo cual permitió deducir como primer indicio que se estaba logrando la polimerización del monómero.

También se trabajo con acetilacetato de calcio como iniciador pero resultó no ser un iniciador activo para la polimerización de PDLLA, debido a que bajo diferentes condiciones de reacción no se presentó aumento en la viscosidad del sistema reaccionante, lo cual indicó la no producción del polímero. Igualmente se observó como el monómero se funde sin mezclarse con el catalizador, presentando una apariencia física en forma de fibrillas al término de la reacción. Probablemente el catalizador es insoluble en el monómero, lo cual impidió el suceso de la reacción.

3.2 CARACTERIZACIÓN DE PDLLA

La caracterización del polímero sintetizado se realizó por comparación de los resultados obtenidos a través de diferentes técnicas con los reportados en la literatura.

3.2.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (FT-IR) PARA PDLLA

Los polímeros sintetizados se caracterizaron estructuralmente por medio de espectroscopia de infrarrojo. Los espectros infrarrojos se muestran en la Figura 6. Las bandas de absorción encontradas en cada uno de los espectros confirman los grupos característicos de PDLLA, los cuales están representados en la Tabla 3.

Para efecto de comparación se colocó el espectro del polímero comercial de PDLLA (PURAC) observándose prácticamente las mismas bandas de absorción de los polímeros sintetizados.

De acuerdo a la literatura la banda de absorción a 869 cm^{-1} (ν -C-COO) es asignada a la fase amorfa y a 755 cm^{-1} (ν -C-COO) para la fase cristalina [23]. Por

lo tanto la presencia de estas dos bandas en los espectros infrarrojos indican la coexistencia tanto de una fase amorfa y cristalina en el PDLLA sintetizado.

Para todos los espectros de PDLLA se aprecia la disminución de la intensidad en el pico correspondiente a la elongación del enlace -OH (3500 cm^{-1}), este comportamiento indica la obtención de PDLLAs de alto peso molecular [24].

Para confirmar la ausencia de estructuras cíclicas en la cadena polimérica de las muestras de PDLLA se estableció comparación entre el homopolímero y el monómero (Figura 7). En el espectro para el D, L-láctido se observan los picos $1275, 1248$ y 1217 cm^{-1} para la vibración en el anillo del C-O y a 935 cm^{-1} para el estiramiento del CO-O en el anillo; según la literatura estos picos son característicos del monómero y no se presentan en el PDLLA [25].

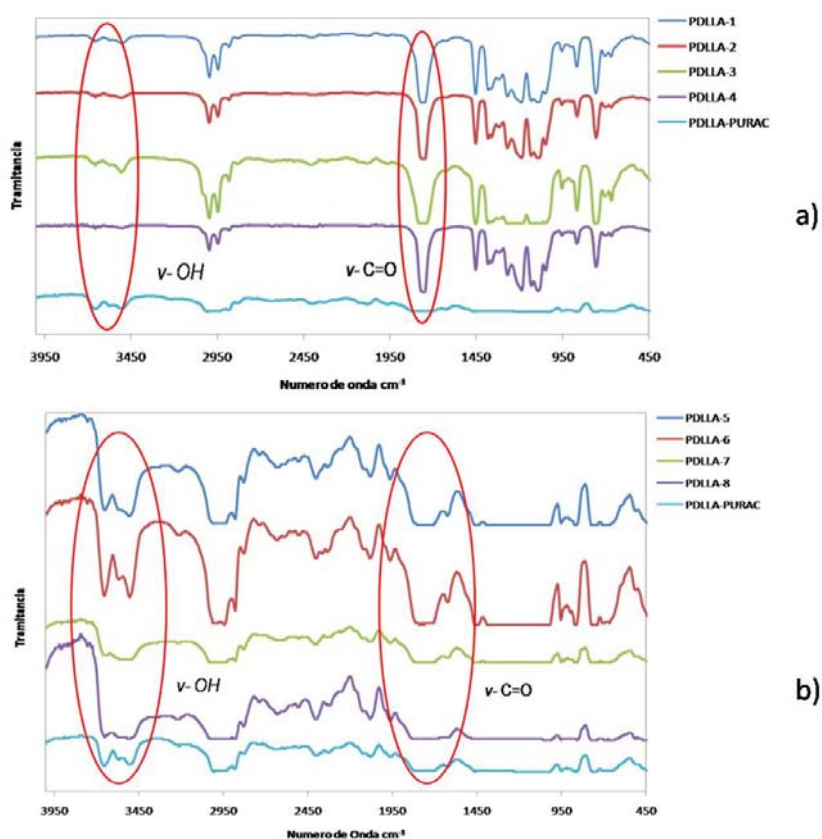


Figura 6. Espectros Infrarrojos: a) PDLLA 1-4, PURAC; b) PDLLA 5-8, PURAC

Tabla 3. Grupos funcionales característicos según espectro Infrarrojo de PDLLA

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA ν [cm^{-1}]
CH_3 (ν_{as})	2945 – 2995
CH (ν)	2880
C=O (ν)	1755
CH_3 ($\delta_{as}, \delta_s, \delta_1 + \delta_2$)	1364 – 1454
CH (δ_2)	1321
CH (δ) + COC (ν)	1269
COC (ν_{as}) + CH_3 (ν_{as})	1186
CH_3 (ν_{as})	1132
COC (ν_s)	1092
C-OH (δ)	1051
CH_3 (ν) + CC (ν)	955
C-COO (ν)	868 -756

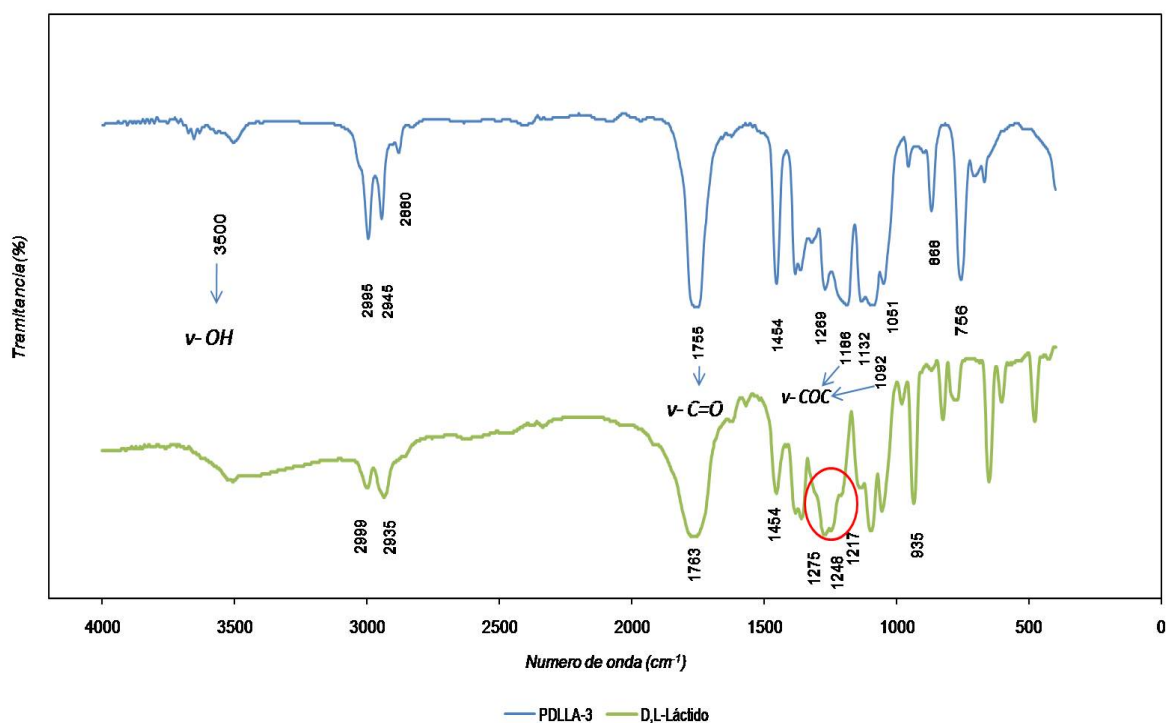


Figura 7. Espectro Infrarrojo de PDLLA-3 y D, L-Láctido

En el Anexo B se reporta la comparación de los espectros de PDLLA.

3.2.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (^1H -RMN Y ^{13}C -RMN) DE PDLLA.

Los principales componentes del PDLLA pueden ser identificados en los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (Figura 8 y 9 respectivamente), los cuales concuerdan con los reportados en la literatura [26]. Se puede observar claramente en el espectro de ^1H -RMN, señales para el CH (5,04-5,16 ppm), CH_3 (1,47-1,53 ppm) y un pico a 7,2 ppm referido al solvente.

El espectro de ^{13}C -RMN se observan tres señales características del PDLLA. La primera señal a 16,61 ppm propia del grupo CH_3 , la segunda (68,9-69,63 ppm) para el grupo CH y finalmente la tercera (169,13-169,59 ppm) para el COO. La señal a 77,51 ppm pertenece al solvente.

Como se puede observar en la Figura 8 y 9 cada muestra presenta diversos picos en las áreas del grupo carbonilo y metino en ^{13}C -RMN (169,13-169,59, 68,9-69,63 ppm) y ^1H -RMN (5,04-5,16 ppm) respectivamente. Estos picos se deben a los diferentes isómeros ópticos presentes en la cadena polimérica, puesto que la reacción procede a partir del monómero D, L-láctido [27].

Los espectros referentes a las demás síntesis, se presentan en el ANEXO C.

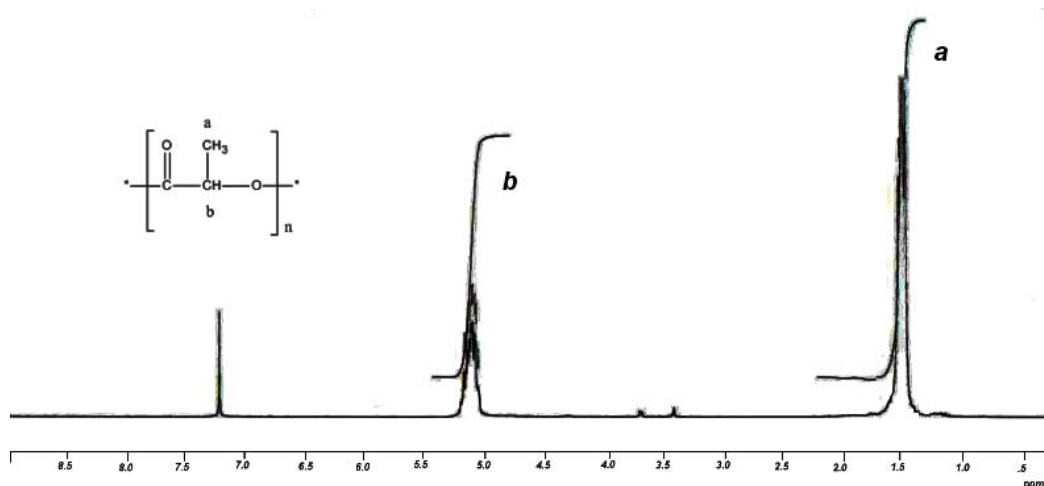


Figura 8. Espectro ^1H -RMN de PDLLA-3.

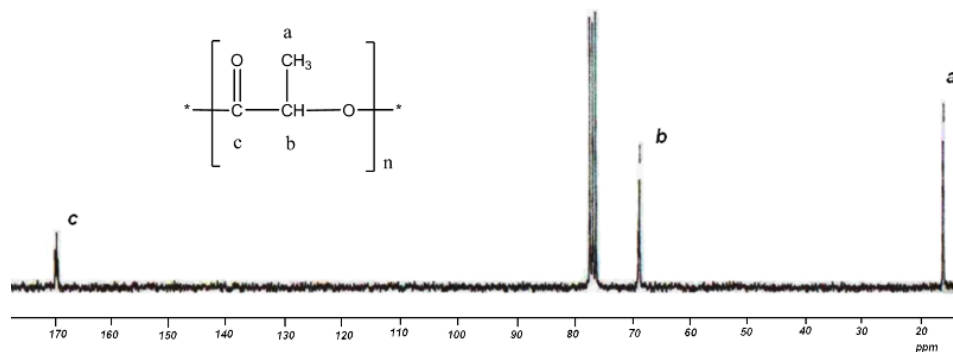


Figura 9. Espectro ^{13}C -RMN de PDLLA-3.

3.2.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX)

Para todas las muestras de PDLLA incluida la muestra comercial de PDLLA (PURAC) se observó en el perfil de difracción (Figura 10) en el rango entre 8 - 25° (valores de 2θ) el estado amorfo con un halo centrado aproximadamente en $2\theta=20^\circ$ característico de este polímero debido a la naturaleza del isómero D,L-láctido. Sin embargo en $2\theta=30^\circ$ se presenta un pico pronunciado indicando la presencia de una fase cristalina para el PDLLA. Esto último, permite corroborar lo planteado en el análisis de IR donde se indica la existencia de esta fase. El incremento del domo indica el dominio de la zona amorfa dentro de la cadena polimérica.

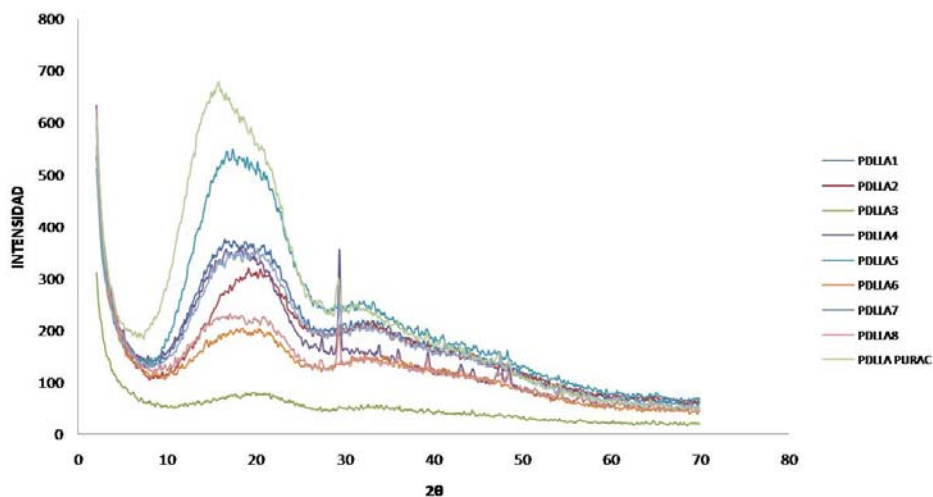


Figura 10. Perfiles de difracción de rayos- x para PDLLAs

3.2.4 MICROGRAFÍA ÓPTICA COFOCAL

En la Figura 11 se presentan dos micrografías, al lado izquierdo se encuentra la del polímero comercial y al lado derecho la de PDLLA sintetizado. Se observa como la micrografía referente al polímero sintetizado exhibe una morfología superficial homogénea donde las macromoléculas están dispuestas en forma de ovillos similar a la presentada por la muestra comercial PDLLA PURAC. Igualmente se aprecia un color blanco translucido en las dos muestras, lo que permitió establecer la equivalencia entre la apariencia física de ambos polímeros (polímero sintetizado y el polímero PDLLA PURAC). Estas características y similitudes obtenidas asientan la síntesis de PDLLA.

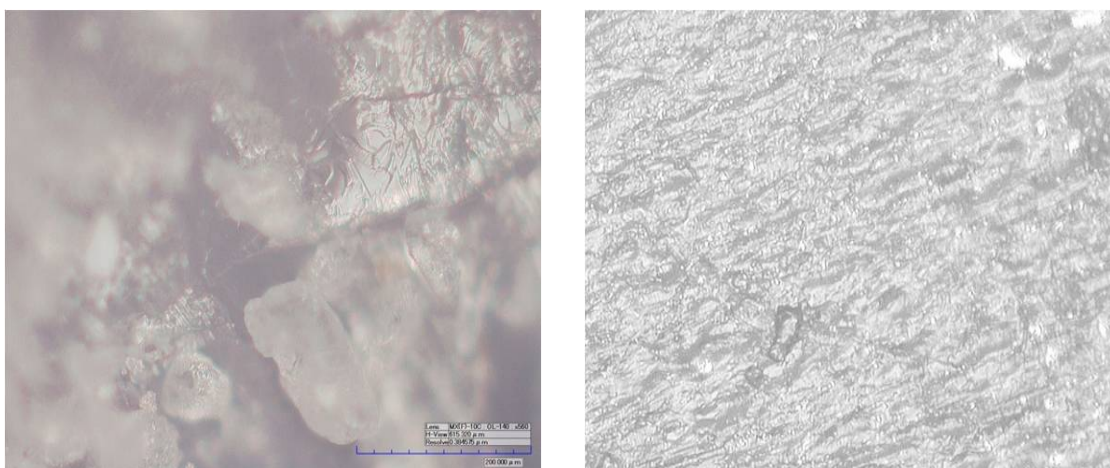


Figura 11. Micrografías ópticas para PDLLA comercial (izquierda) y sintetizado (derecha).

3.2.5 CROMATOGRAFÍA DE PERMEACIÓN EN GEL (GPC)

A través de la técnica de cromatografía de permeación en gel se obtuvieron resultados de pesos moleculares promedio en masa, pesos moleculares promedio en número, índice de polidispersidad y grado de polimerización promedio en peso. La Tabla 4 muestra estos resultados:

Tabla 4. Peso molecular promedio (\overline{M}_w y \overline{M}_n), índice de polidispersidad (IP) y grado de polimerización promedio en peso (x_w) de PDLLA.

<i>Muestra</i>	\overline{M}_w (g/mol)	\overline{M}_n (g/mol)	<i>IP</i> M_w/M_n	x_w M_w/M_0^a
PDLLA-1	59542	29771	2	413
PDLLA-2	62540	34744	1,8	434
PDLLA-3	130214	65107	2	904
PDLLA-4	35291	22646	1,5	245
PDLLA-5	132000	82400	1.6	917
PDLLA-6	151000	97600	1.6	1048
PDLLA-7	125400	80100	1.6	870
PDLLA-8	115000	73100	1.6	799
PDLLA(PURAC)	150000	-	1.7	-

Para las muestras PDLLA-1, PDLLA-2, PDLLA-3, PDLLA-5, PDLLA-6, PDLLA-7, y PDLLA-8 se observaron valores altos de \overline{M}_w , los cuales son esperados cuando se realiza la polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico D, L-láctido [28].

Se colocó el valor del peso molecular, también por efecto de comparación, de un polímero comercial de PDLLA considerado de alto peso molecular obtenido por PURAC, este valor se encuentra alrededor de 10^5 g/mol, el cual para este trabajo se puede observar para las muestras PDLLA-3, PDLLA-5, PDLLA-6, PDLLA-7 y PDLLA-8. Este parámetro como ya se mencionó anteriormente es de suma importancia en la caracterización del material polimérico, porque las propiedades como fuerza de adhesión, impacto, resistencia a la tensión, fragilidad y dureza son gobernadas por el peso molecular.

De acuerdo a la literatura [29], un polímero de PDLLA debe presentar un valor mínimo de \overline{M}_w igual a 50000 g/mol, para que sea posible su aplicación en

dispositivos de fijación ósea y cumpla con las propiedades mecánicas requeridas. Se puede verificar en la Tabla 4, que este parámetro se cumple para todas las muestras exceptuando la PDLLA-4.

Respecto al índice de polidispersidad, se observan valores en el rango característico para muestras de polímeros con baja presencia de oligómeros en la cadena.

Del efecto de la temperatura de polimerización sobre el peso molecular del PDLLA, se establece que a medida que aumenta la temperatura de polimerización aumenta el peso molecular y por ende el grado de polimerización. Igualmente se observó el mismo comportamiento al incrementar el tiempo de reacción en un rango de 2-6 horas a temperatura constante. Sin embargo al superar la temperatura y tiempo de reacción de 160°C y 6 horas respectivamente, se presenta una disminución del peso molecular. La reducción del peso molecular se puede atribuir a los procesos de depolimerización y degradación térmica que ocurren al aumentar la temperatura y tiempo de reacción [30]. Los cromatogramas con la distribución de pesos moleculares referentes a las síntesis de PDLLA 1-4 se muestran en la Figura 12.

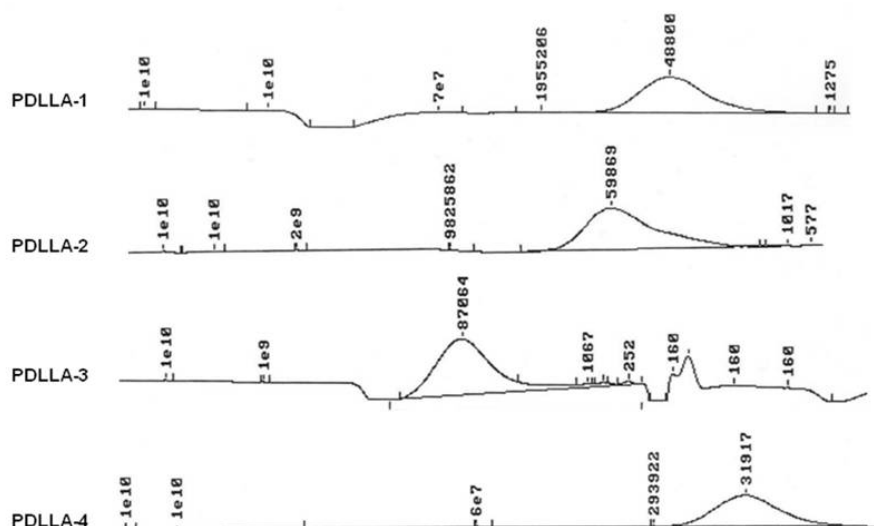


Figura 12. Curvas de distribución de peso molecular para PDLLA

3.2.6 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

La estabilidad térmica para los PDLLA obtenidos a diferentes condiciones de temperatura y tiempo de reacción se determinó por TGA. La Figura 13 exhibe los perfiles de pérdida de masa para las diferentes síntesis de PDLLA

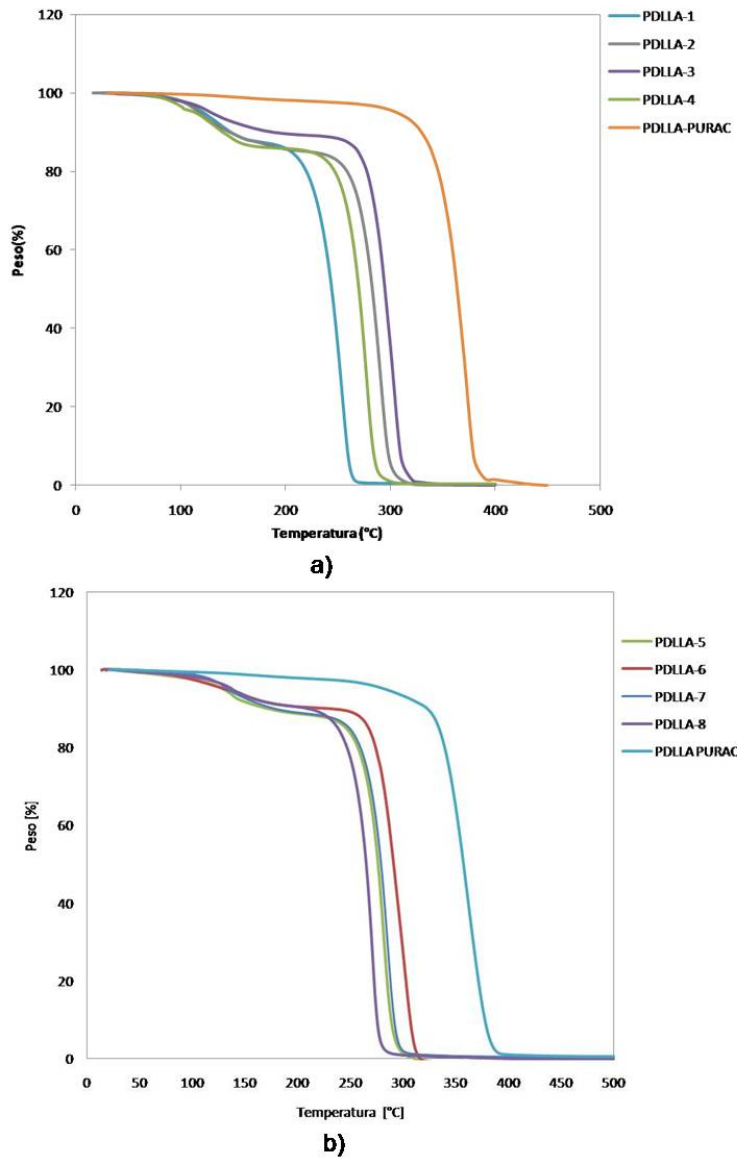


Figura 13. Curvas termogravimétricas: a) PDLLA 1-4, PURAC; b) PDLLA 5-8, PURAC.

Estas curvas termogravimétricas presentan un comportamiento similar donde se visualizan dos etapas de descomposición, la primera se debe a la pérdida de

humedad, agua firmemente enlazada y monómero residual; la segunda etapa corresponde al rompimiento de los enlaces covalentes (C-O, C-C y C-H) entre átomos lo que conduce a la degradación térmica del PDLLA. La curva de PDLLA PURAC (polímero comercial) no presenta pronunciada la primera etapa de descomposición lo que indica que la presencia de monómero en el polímero es casi nula, esto se debe a que el proceso de purificación del polímero como era de esperarse fue más eficiente comparado con el realizado en este trabajo. Las temperaturas iniciales, finales y porcentaje en peso de cada etapa se reportan en la Tabla 5.

Tabla 5. Propiedades térmicas de PDLLA determinadas por TGA.

Muestra	Primera Etapa			Segunda Etapa		
	T_i^a	T_f^b	W^c	T_i^a	T_f^b	W^c
	[°C]	[°C]	%	[°C]	[°C]	%
PDLLA-1	100	160	6,6	235	330	92,36
PDLLA-2	90	180	17,82	230	340	80,39
PDLLA-3	90	175	16,05	250	360	83,35
PDLLA-4	85	180	16,61	225	350	82,18
PDLLA-5	90	180	5.97	220	330	91.13
PDLLA-6	90	170	8.7	250	340	88.42
PDLLA-7	90	180	14.77	250	330	83.30
PDLLA-8	95	170	5.06	210	310	91.71
PDLLA PURAC	120	200	1.3	260	420	96.70

^a Temperatura inicial, ^b Temperatura final, ^c Pérdida de Peso.

De acuerdo a los datos reportados en la Tabla 5, las muestras PDLLA-3 y PDLLA-6 inician a 250°C la segunda etapa de degradación y finalizan a 360°C y 340°C respectivamente, siendo esta la temperatura máxima de descomposición. Por lo tanto comparando los resultados para las demás muestras, estas presentan la mayor estabilidad térmica.

3.2.7 ANÁLISIS CALORIMÉTRICO

Por medio del análisis DSC se estableció la influencia del peso molecular sobre las transiciones térmicas para los polímeros sintetizados. En la Figura 12 se reportan los termogramas de PDLLA-6 y PDLLA (Purac) para efectos de comparación. La Temperatura de fusión (T_m) se determinó como el punto donde se presenta el pico endotérmico y la entalpía de fusión (ΔH_m) se calculó a partir del área por encima del pico endotérmico. En la Tabla 6 se presentan los datos de T_m y ΔH_m para todas las síntesis.

La temperatura de fusión varió desde 275.3°C, para la muestra de menor peso molecular, hasta 283.64°C para la de mayor peso molecular.

De acuerdo a los datos reportados en la tabla 4 y en la tabla 6, se establece un incremento proporcional del grado de polimerización con respecto al aumento de la temperatura y entalpía de fusión. Esto dado que en la cadena polimérica existen más unidades repetitivas y por ende mayores fuerzas intermoleculares lo cual conlleva a un mayor requerimiento de energía para fundirse.

La presencia de un pico endotérmico en el termograma confirma la presencia de una fase cristalina tanto para el homopolímero sintetizado como para la muestra comercial.

Estos resultados aumento en: el grado de polimerización, punto de fusión, requerimientos energéticos con llevan a establecer que las condiciones determinadas para la reacción fueron las indicadas para obtener un polímero de alto peso molecular.

En el ANEXO D se reportan las curvas DSC para todas las síntesis de PDLLA.

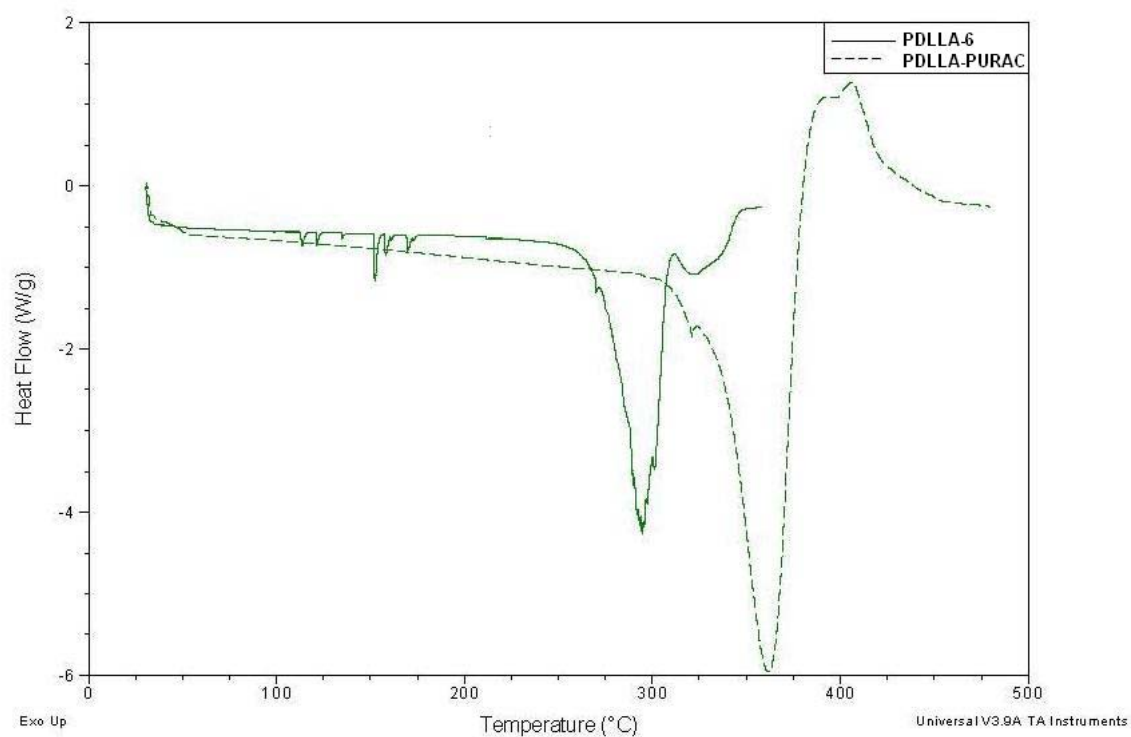


Figura 14. Curvas DSC para las muestras de PDLLA-6 y PDLLA (Purac)

Tabla 6. Propiedades Térmicas de los PDLLAs obtenidas a través del análisis por DSC.

<i>Muestra</i>	<i>T_m [°C]</i>	<i>ΔH_m [J/g]</i>
PDLLA-1	276.17	383.7
PDLLA-2	277.86	466.1
PDLLA-3	279.72	471.5
PDLLA-4	275.30	367.4
PDLLA-5	282.20	472.3
PDLLA-6	283.64	479.5
PDLLA-7	280.50	475.2
PDLLA-8	281.20	477.6
PDLLA(Purac)	331.37	1263

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos para la síntesis de ácido poli-D,L-láctido presentaron un material de alto peso molecular (\overline{M}_w entre 10^4 – 10^5 g/mol), acorde con la literatura, siguiendo la ruta de polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico D,L-láctido utilizando como iniciador Estaño (II) 2-etilhexanoato. Por medio de las técnicas de ^{13}C -RMN, ^1H -RMN e IR se observaron resultados coherentes respecto a la estructura química y los grupos funcionales característicos de PDLLA para todas las síntesis realizadas.

De acuerdo a los análisis por difracción de Rayos-X y calorimetría diferencial se confirma el carácter altamente amorfo para el Poli(D,L-Láctido) con la presencia mínima de una fase cristalina.

Con base en los resultados adquiridos por medio de las diferentes técnicas de caracterización se evaluó la influencia de la temperatura y tiempo de reacción sobre el peso molecular y las propiedades térmicas del PDLLA. Al aumentar la temperatura de reacción, en un intervalo de 130 a 160°C, para un tiempo de reacción constante se presenta un aumento en el peso molecular y temperatura de fusión del polímero. Igualmente se observó el mismo comportamiento al incrementar el tiempo de reacción en un rango de 2-6 horas a temperatura constante. Sin embargo al superar la temperatura y tiempo de reacción, 160°C y 6 horas respectivamente, se observa una disminución del peso molecular y degradación del polímero.

Se logró obtener Poli(D,L-Láctido) de alto peso molecular (\overline{M}_w alrededor de 10^5 g/mol), evaluado por la técnica de GPC, para un tiempo y temperatura de reacción de seis horas y 160°C respectivamente apropiado para la fabricación de dispositivos de fijación ósea. A partir del análisis termogravimétrico se determinó que el Poli(D,L-Láctido) sintetizado bajo estas condiciones presenta la mejor estabilidad térmica en comparación con los demás muestras obtenidas.

Se demostró que el acetilacetato de calcio no resultó ser un iniciador efectivo para la síntesis de poli (D,L-láctido).

RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar para trabajos posteriores:

- Procesamiento y caracterización del material en forma de placas utilizadas en dispositivos de fijación ósea
- Estudio de la degradación “in vitro” de membranas de PDLLA.
- Preparación del copolímero de L-Láctido-co-D,L-Láctido.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hench L. *Biomaterials, artificial organs and tissue engineering*, 1ra Ed. Cambridge (England): Woodhead Publishing Limited., 2005, Cap. 1.
- [2] Dumitriu S. *Polymeric Biomaterials*, 2nd Ed. New York (USA): Marcel Dekker Inc., 2001, Cap. 1.
- [3] Jaana Rich. *In vitro characterization of bioresorbable polymers and composites for drug delivery and bone replacement*, Thesis Ph.D. Espoo (Finland): Helsinki University of Technology, 2002.
- [4] Van de Velde K, Kiekens P. *Polymer Testing*. 2002; **21**: 433–442.
- [5] Albertsson A, Varma I. *Biomacromolecules*. 2003, **4**:1466-1486
- [6] Okada, M. *Prog. Polym. Sci.* 2002; **27**, 87-133.
- [7] Kajsa M. *Controlled ring-Opening polymerization: polymers with designed macromolecular architecture*, Thesis Ph.D. Stockholm (Sweden): Department of Polymer Technology Royal Institute of Technology, 2000.
- [8] Pathiraja A, Raju Adhikari. *European Cells and materials*.2005; **3**: 1-16.
- [9] Kricheldorf H, *Chemosphere*. 2001; **43**:49-54
- [10] Gupta A. P, Kumar V. *European Polymer Journal*, 2007; **43**: 4053-4074.
- [11] Vargas S. *Síntesis y caracterización de polímeros biodegradables preparados a base de ácido láctico*. Tesis de grado. Bogotá (Colombia): Universidad de los Andes, 2002.
- [12] Stjerndahl A, Wistrand A. Finne, Albertsson A.Christine. *Biomacromolecules*.2007; **8**: 937-940.
- [13] Kricheldorf H. R, Kreiser-Saunders I, Boettcher C. *Polymer*.1995; **36**: 1253-1259.
- [14] Cam D, Marucci M. *Polymer*.1997; **38**: 1879-1884.
- [15] Schwach G, Coudane J, Engel R, Vert M. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym.Chem*.1997; **35**: 3431-3440.
- [16] Hyon S, Jamshidi K, Ikada Y. *Biomaterials*.1997; **18**: 1503-1508.

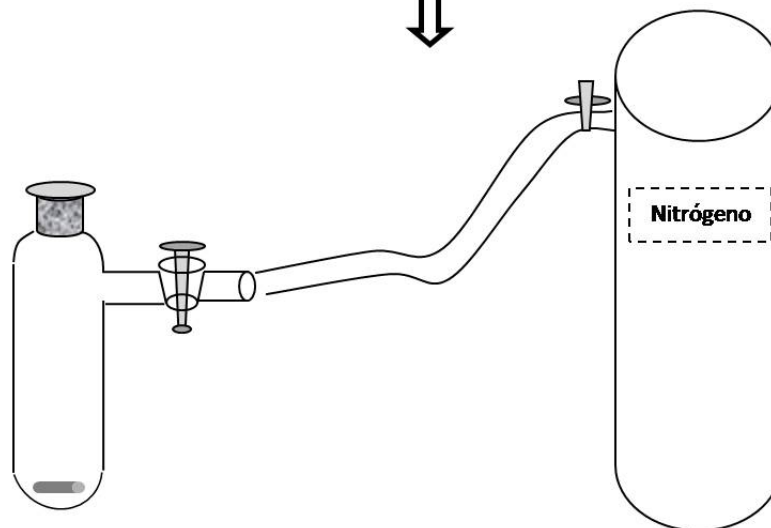
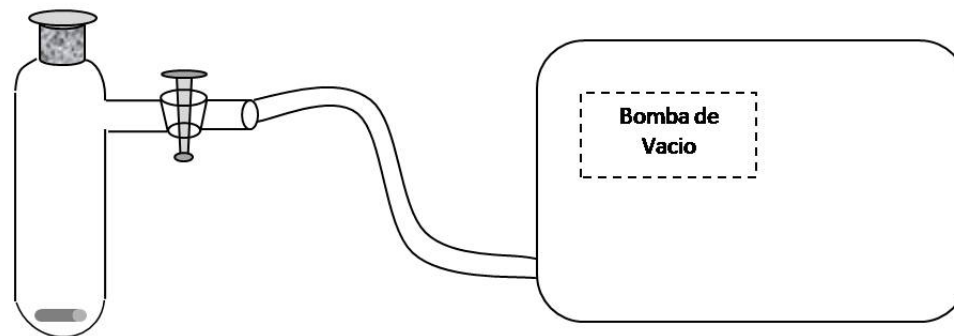
- [17] Motta A, Duek E. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 2006; **16**: 26-32.
- [18] Mohammadi-Rovshandeh J, Nabi Sarbolouki M. *Iranian Polymer Journal*. 2001; **10**: 54-58
- [19] Drumond W, Wang S, Mothé C. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 2004; **14**: 74-79.
- [20] Gupta B, Revagadea N, Hilbornb J. *Prog. Polym. Sci.* 2007; **32**:455–482
- [21] Younes H, Cohn D. *Eur Polym J*.1988; **24**:76
- [22] Sanchez P. *Investigation of influence of acidity and hydroxyl groups on the ring opening polymerization of poly (lactic acid) including test by reactive extrusion*. Tesis de grado. Medellín (Colombia): Universidad Eafit, 2003.
- [23] Braun B, Dorgan J, F. Dec S. *Macromolecules*. 2006; **39**: 9302-9310
- [24] Ajioka M, Enomoto K, Suzuki K, Yamaguchi A. *Bull Chem Soc Jpn*. 1995; **68**:2125.
- [25] Hiltunen K, Harkonen M, Seppala JV, Vaananen T. *Macromolecules*. 1996; **29**:8677.
- [26] Kricheldorf HR, Boettcher C, Tonnes KU. *Polymer* 1992; **33**:2817.
- [27] Kasperczyk JE. *Macromolecules*.1995; **28**: 3937.
- [28] Chisholm MH, Iyer SS, Mootison ME, McCollum DG, Pagel M. *Chem Commun*. 1997; 1999.
- [29] Bendix D. *Polymer Degradation and Stability*.1998; **59**: 129-135
- [30] Karikari A. *Synthesis and Characterization of Functional Biodegradable Polyesters*, Thesis Ph.D. Blacksburg (VA): Virginia Polytechnic Institute and State University, 2006.

ANEXOS

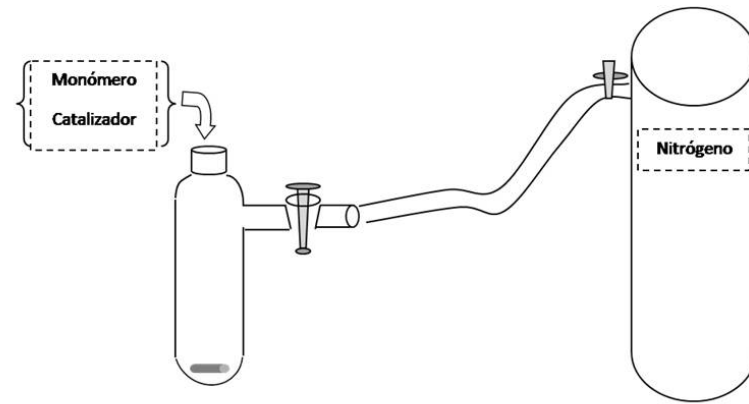
ANEXO A

Esquema de la Síntesis de PDLLA

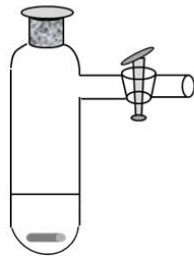
Vacío y purga con nitrógeno al reactor de vidrio de 100 mL



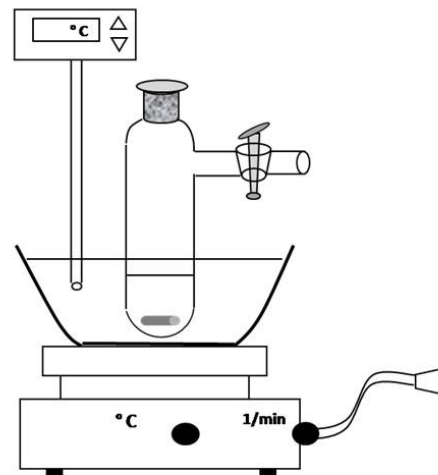
Carga del monómero y catalizador en presencia de nitrógeno

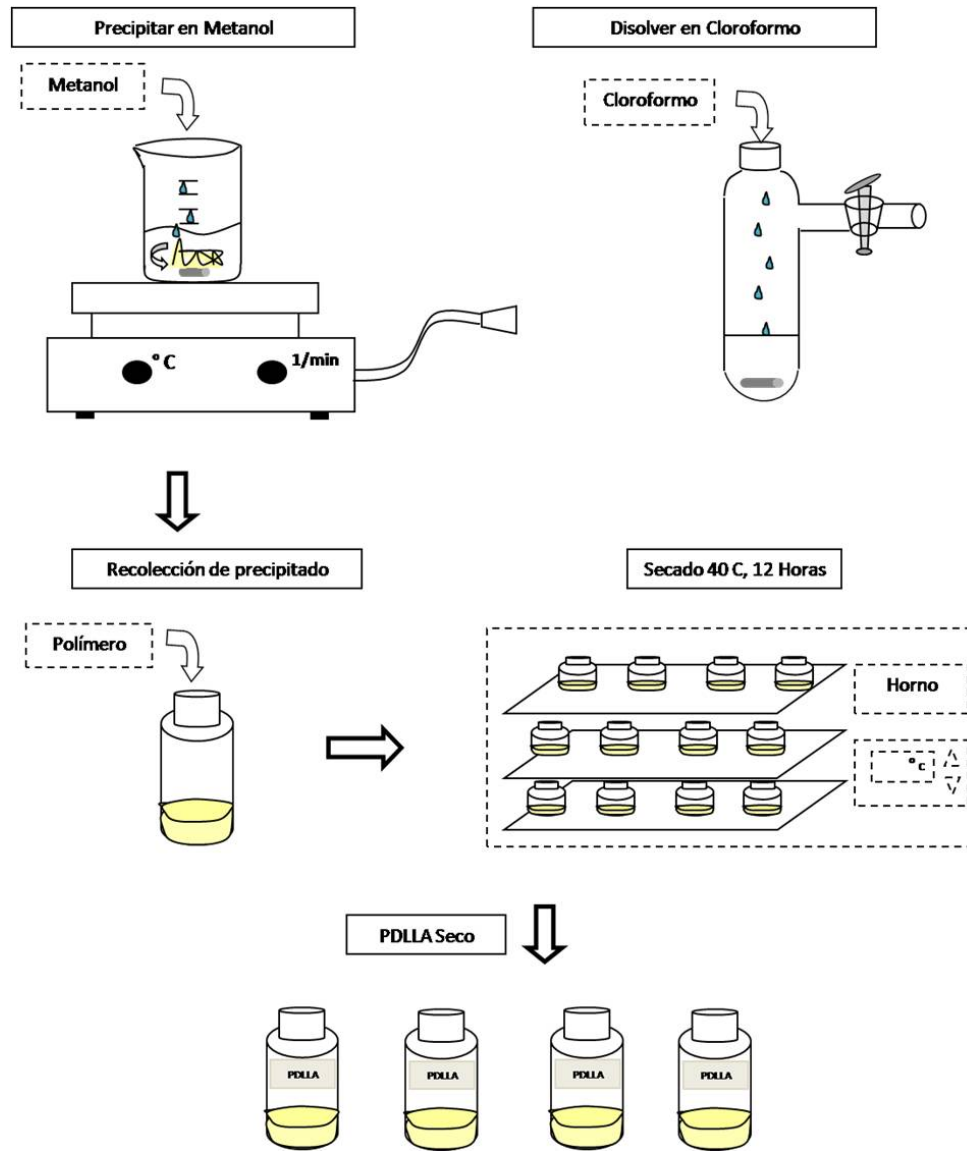


Sello de reactor con tapón de vidrio



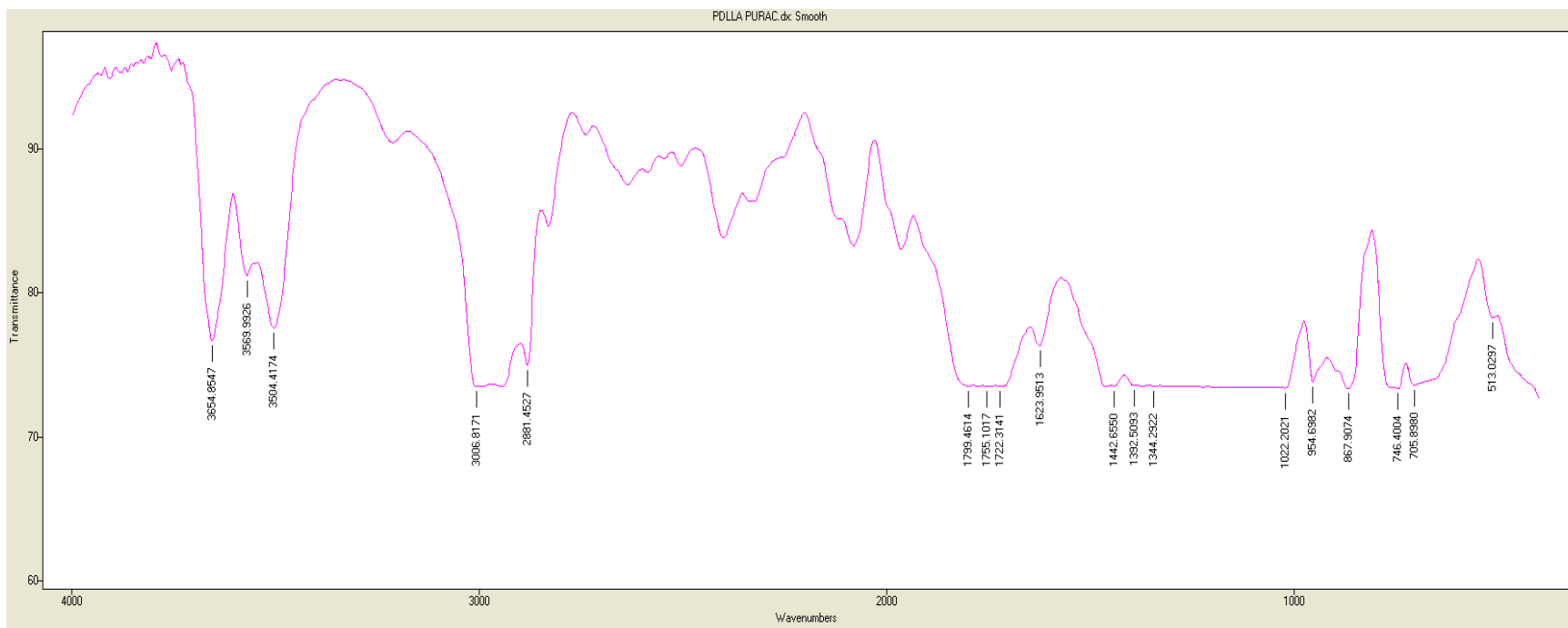
Inmersión del reactor en un baño de aceite térmicamente controlado y bajo agitación continua



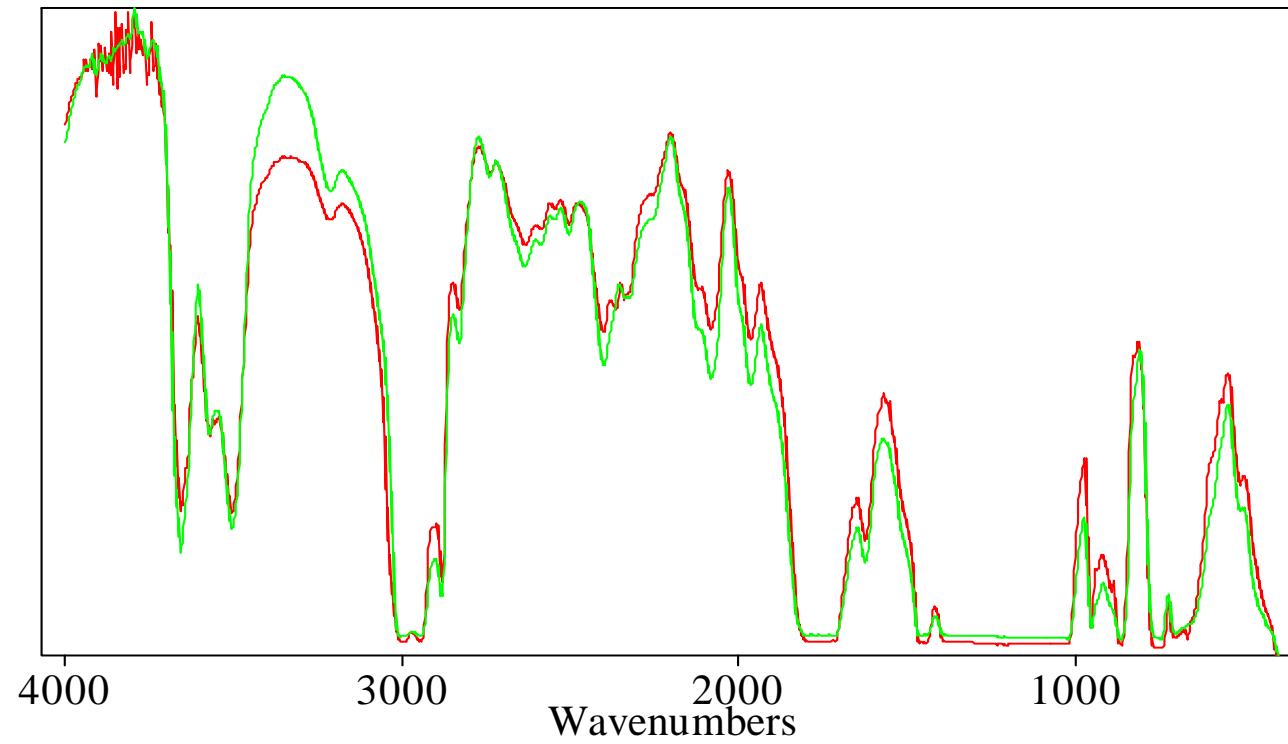


ANEXO B

Espectros Infrarrojos de PDLLA



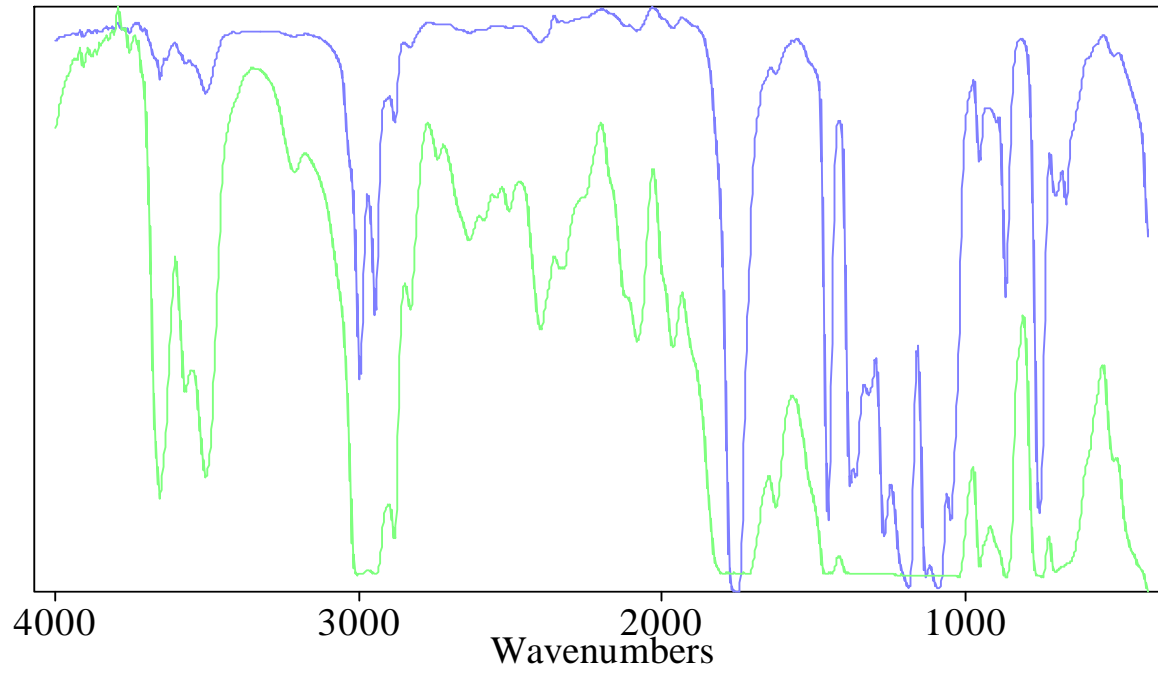
PDLLA PURAC.dx: Smooth



PDLLA PURAC.dx: Smooth

PDLLA-6.dx: Smooth

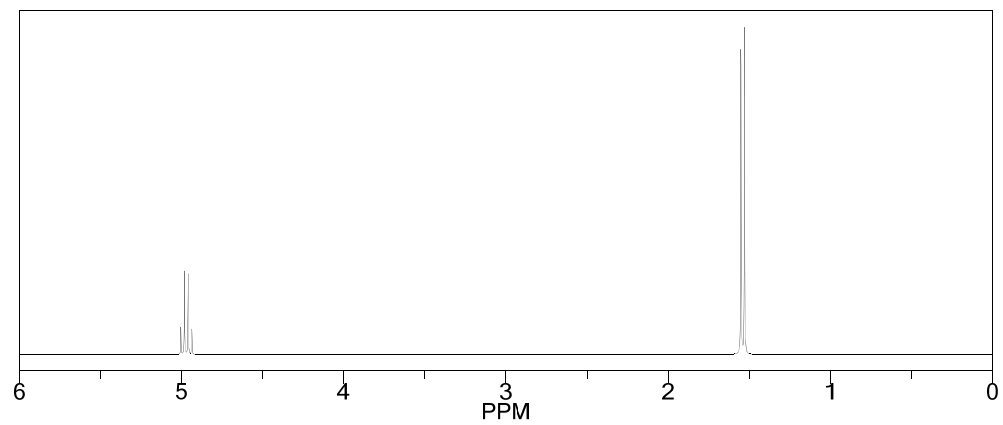
PDLLA PURAC.dx: Smooth



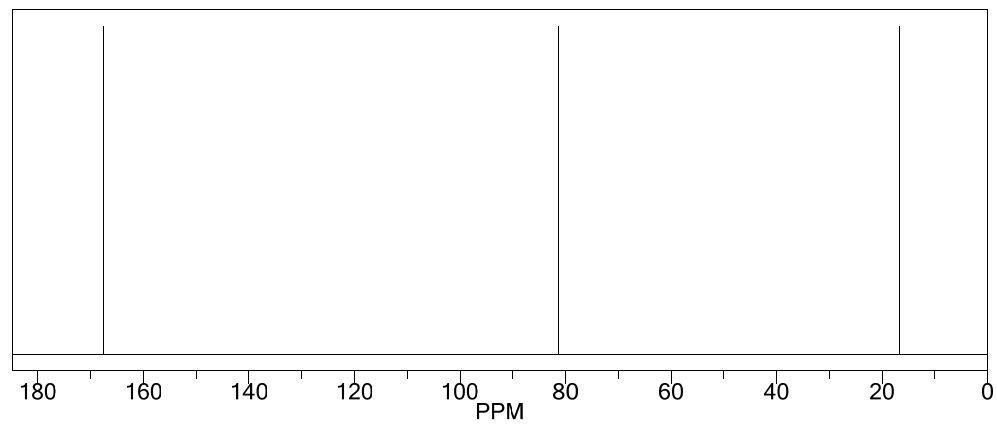
PDLLA PURAC
PDLLA-3

ANEXO C

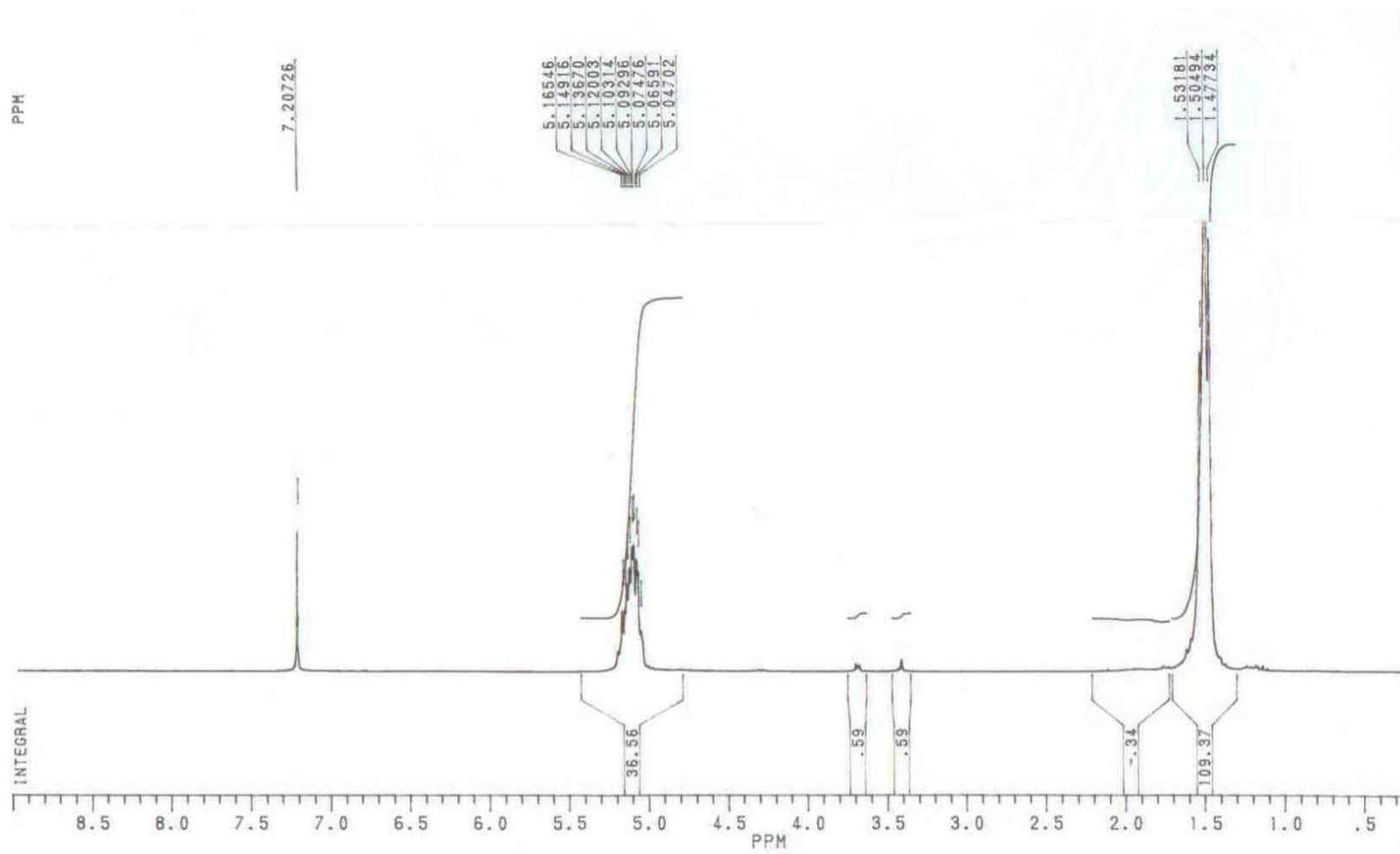
Espectros de Resonancia Magnética Nuclear ($^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$) del D, L-Láctido y PDLLAs



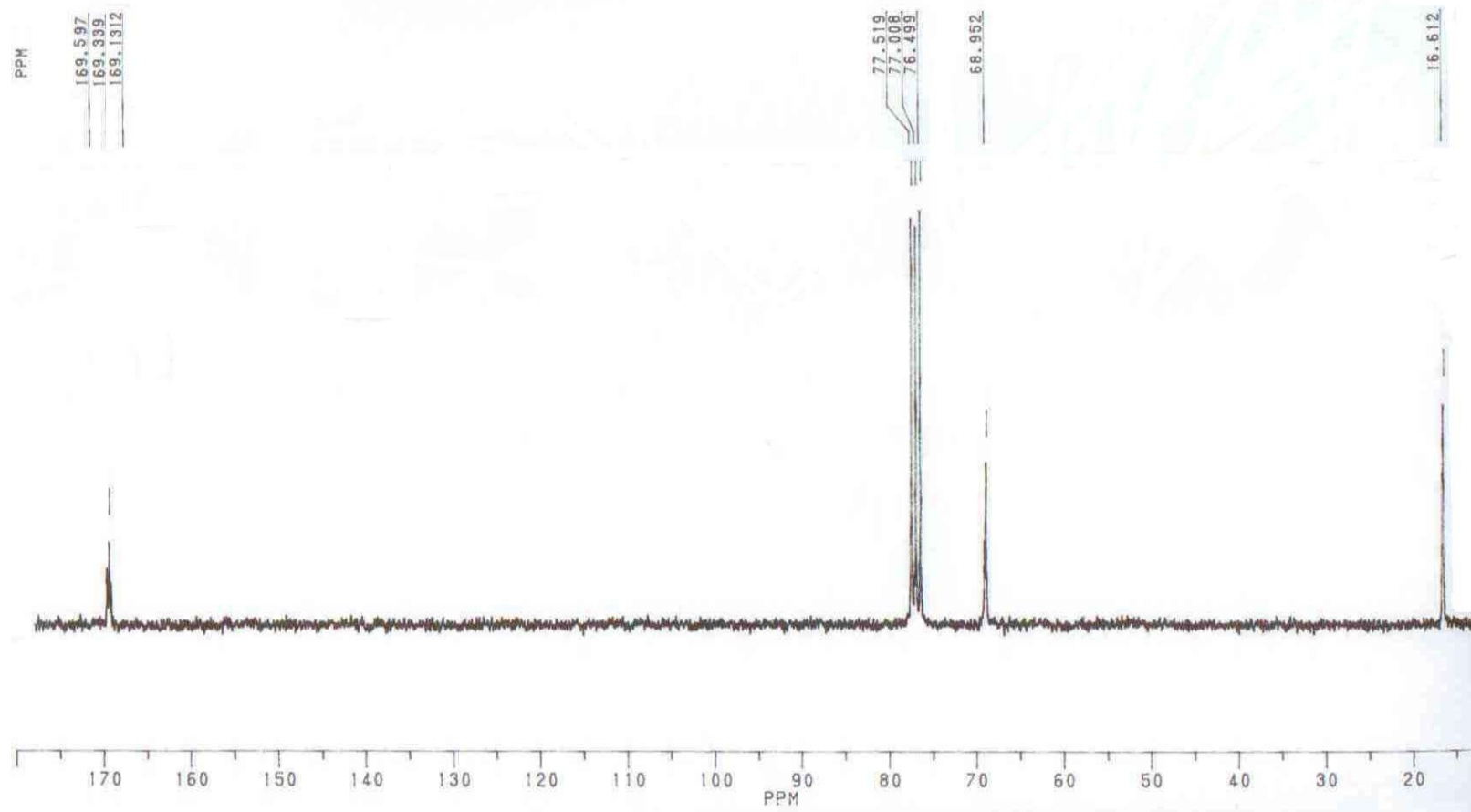
a. ^1H -RMN de D,L-Láctido



b. ^{13}C -RMN de D,L-Láctido



¹H-RMN de Poli(D,L-Láctido)



^{13}C -RMN de Poli(D,L-Láctido)

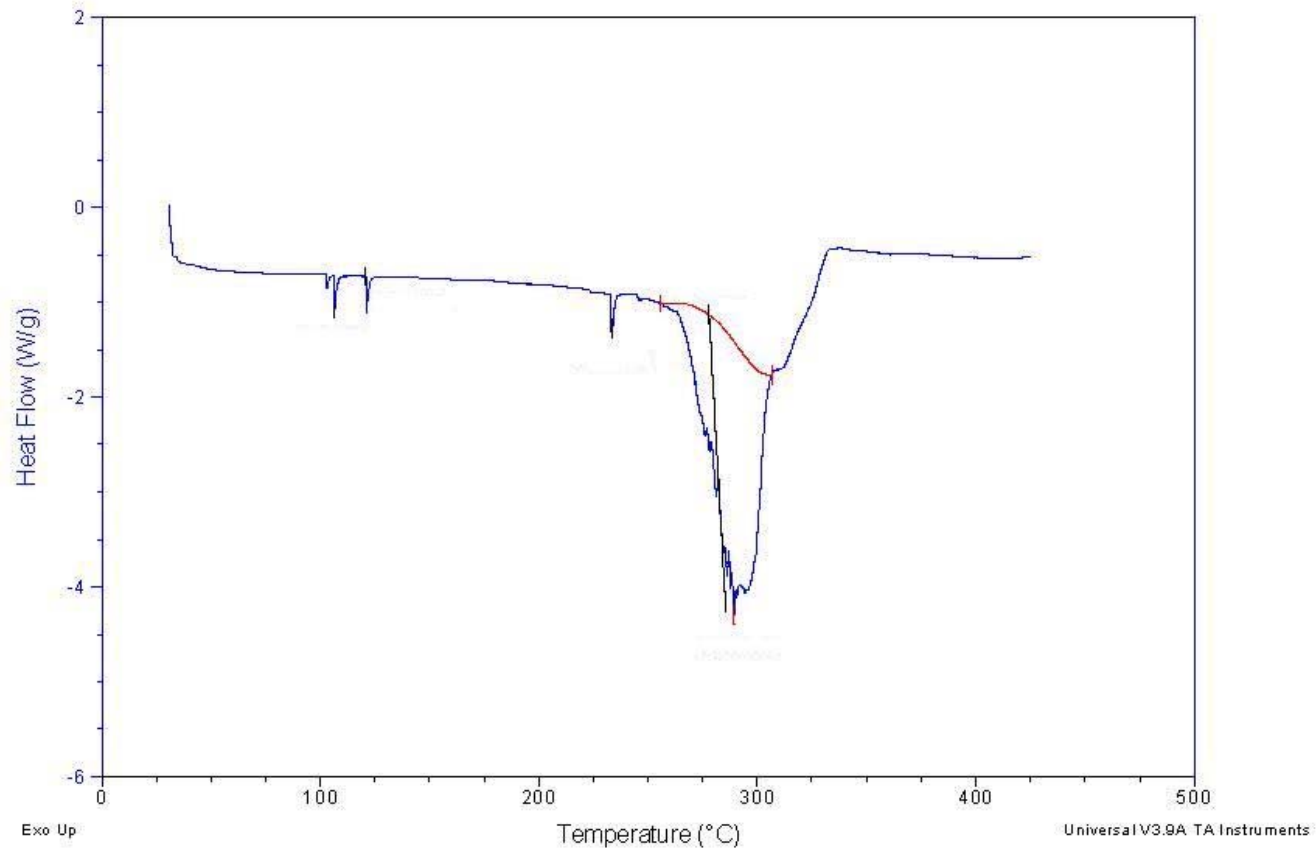
ANEXO D

Calorimetría Diferencial de Barrido para muestras de PDLLA

Sample: **PDLA-1**
Size: 3.0000 mg
Method: Metodo Vidrio

DSC

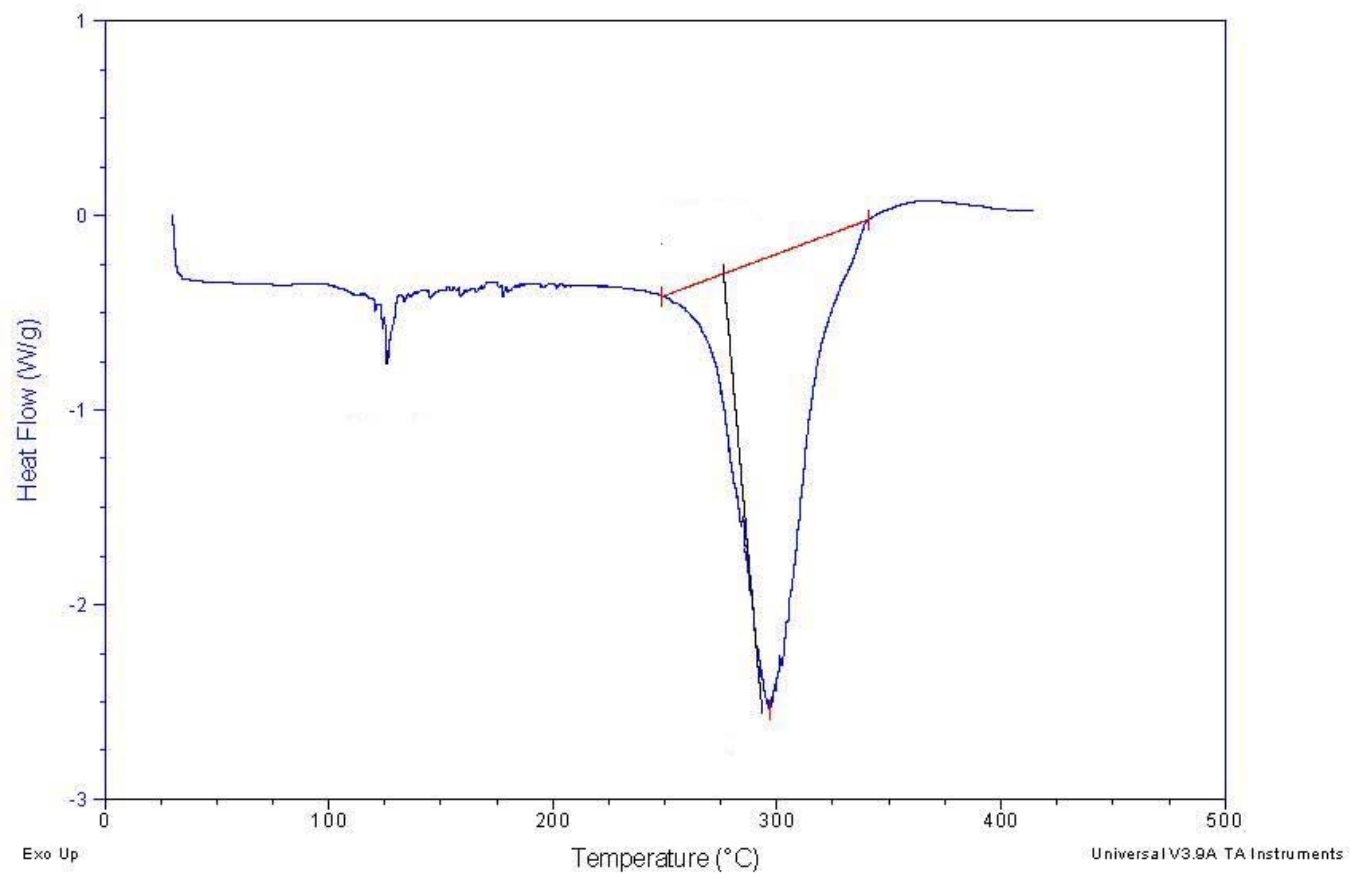
File: C:\TA\Data\DSC\Polimeros\PLDA
Operator: G.A.M
Run Date: 14-Mar-05 17:15
Instrument: DSC Q10 V8.1 Build 261



Sample: **PDLLA-2**
Size: 11.0000 mg
Method: Metodo Vidrio

DSC

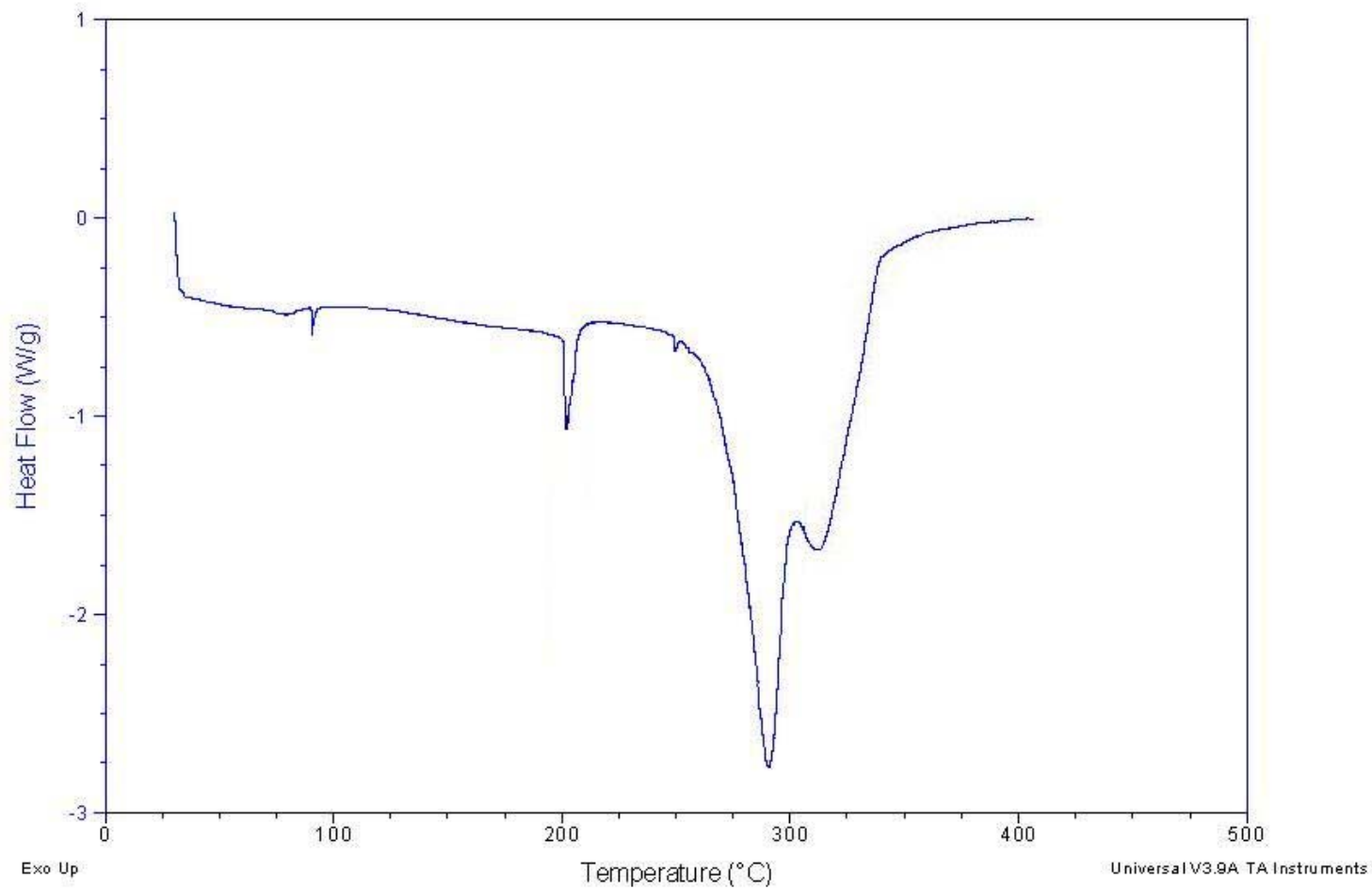
File: C:\TA\Data\DSC\Polimeros\PLDA
Operator: G.A.M
Run Date: 14-Mar-05 15:36
Instrument: DSC Q10 V8.1 Build 261



Sample: **PDLA-3**
Size: 7.0000 mg
Method: Metodo Vidrio

DSC

File: C:\TA\Data\DSC\Polimeros\PDLA
Operator: G.A.M
Run Date: 09-Mar-05 16:37
Instrument: DSC Q10 V8.1 Build 261



Sample: **PDLA-4**
Size: 11.0000 mg
Method: Vidrio300

DSC

File: C:\TA\Data\DSC\Polimeros\PDLA
Operator: G.A.M
Run Date: 09-Mar-05 14:54
Instrument: DSC Q10 V8.1 Build 261

