



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE MASTER EN INGENIERÍA QUÍMICA

ESTUDIO DE LA ARQUITECTURA MOLECULAR DURANTE LA SÍNTESIS DEL POLIGLICEROL SEBACATO Y OPTIMIZACIÓN DE SU PROCESO DE OBTENCIÓN

AUTORA: ALICIA NADERPOUR PEÑALVER

TUTOR: GUILLERMO VILARIÑO FELTRER

**COTUTORES: RUBÉN MARTÍN CABEZUELO
ANA VALLÉS LLUCH**

Curso Académico: 2019-20

A mis tutores, el Dr. Guillermo Vilariño Feltrer, la Dra. Ana Vallés Lluch y el estudiante de doctorado Rubén Martín Cabezuelo por haberme dado la oportunidad de realizar este Trabajo Final de Máster, por el interés mostrado y por el tiempo dedicado.

A mi familia por su amor incondicional y, en especial a mi madre por el ejemplo de superación que supone.

A Luis, por el apoyo que me brinda cada día, por confiar en mí y hacer que todo parezca más fácil. *It's real.*

A todos ellos, gracias.

“La ciencia es la progresiva aproximación del hombre al mundo real” – Max Planck

RESUMEN

Título

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción

Resumen

El poliglicerol sebacato (PGS) es un biomaterial elastomérico, que se obtiene a partir de glicerol y ácido sebácico mediante una reacción de polimerización por condensación, liberándose moléculas de agua como producto de la reacción. Este material presenta una gran biocompatibilidad y biodegradación, por lo que el estudio de su arquitectura molecular resulta muy interesante en el contexto de la biomedicina. La síntesis del poliglicerol sebacato consta de tres etapas: la etapa de prepolimerización, donde las cadenas crecen inicialmente de manera más o menos ramificada hasta que el material gelifica por la formación de una red polimérica debido a la trifuncionalidad del glicerol, la reacción prosigue en estado sólido en la etapa de curado y, finaliza con una etapa de lavado. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento se han centrado en la influencia de los parámetros de síntesis del PGS durante la etapa de curado sobre las propiedades finales del material. Por ello, en este trabajo se plantea realizar el estudio de las condiciones de síntesis durante la primera etapa de prepolimerización puesto que podría permitir complementar la información existente, pudiéndose predecir así las propiedades del material final.

Se propone, por tanto, estudiar la arquitectura molecular del poliglicerol sebacato durante la primera etapa de prepolimerización mediante diferentes técnicas analíticas que, en conjunto, permitan predecir cómo evoluciona la estructura molecular del PGS a lo largo de su primera etapa de síntesis. Para ello, se determinará la evolución de los grupos funcionales formados mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), la cinética de la reacción por valoración de grupos carboxilo, así como la distribución de pesos moleculares mediante cromatografía de permeación en gel (GPC). En paralelo, se ha estudiado la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol analizando el comportamiento reológico de dos monómeros homólogos bifuncionales del glicerol, estos son, el propilenglicol y el 1,3-propanodiol, ya que al tener un grupo -OH menos que el glicerol, estos monómeros no podrán dar lugar a entrecruzamientos en la red.

Por otro lado, la mayoría de los estudios realizados sobre el proceso de síntesis de PGS han determinado que durante éste se produce una pérdida significativa de glicerol por evaporación, y, como consecuencia, la proporción molar de monómeros varía considerablemente durante la síntesis. Por ello, se pretende disminuir este efecto llevando a cabo la reacción mediante un suministro paulatino del glicerol. Además, se ha determinado la pérdida de masa que se produce durante la prepolimerización de PGS mediante análisis termogravimétrico (TGA), lo que permitirá determinar la cantidad mínima de glicerol que se pierde por evaporación durante la síntesis convencional de PGS.

Palabras clave

Poliglicerol sebacato, prepolimerización, glicerol, ácido sebácico, FT-IR, GPC, TGA, pérdida por evaporación

RESUM

Títol

Estudi de l'arquitectura molecular durant la síntesi del poliglicerol sebacat i optimització del seu procés de producció

Resum

El poliglicerol sebacat (PGS) és un biomaterial elastomèric, que s'obté a partir de glicerol i àcid sebàcic mitjançant una reacció de polimerització per condensació, alliberant-se molècules d'aigua com a producte de la reacció. Aquest material presenta una gran biocompatibilitat i biodegradació, per la qual cosa l'estudi de la seua arquitectura molecular resulta molt interessant en el context de la biomedicina. La síntesi del poliglicerol sebacat consta de tres etapes: l'etapa de prepolimerització, on les cadenes creixen inicialment de manera més o menys ramificada fins que el material gelifica per la formació d'una xarxa polimèrica a causa de la trifuncionalitat del glicerol, la reacció prossegueix en estat sòlid en l'etapa de curat i, finalitza amb una etapa de rentada. No obstant això, els estudis realitzats fins al moment s'han centrat en la influència dels paràmetres de síntesi del PGS durant l'etapa de curat sobre les propietats finals del material. Per això, en aquest treball es planteja realitzar l'estudi de les condicions de síntesi durant la primera etapa de prepolimerització ja que podria permetre complementar la informació existent, podent-se predir així les propietats del material final.

Es proposa, per tant, estudiar l'arquitectura molecular del poliglicerol sebacat durant la primera etapa de prepolimerització mitjançant diferents tècniques analítiques que, en conjunt, permeten predir com evoluciona l'estructura molecular del PGS al llarg de la seua primera etapa de síntesi. Per a això, es determinarà l'evolució dels grups funcionals formats mitjançant espectroscòpia infraroja per transformada de Fourier (FT-IR), la cinètica de la reacció per valoració de grups carboxil, així com la distribució de pesos moleculars mitjançant cromatografia de permeació en gel (GPC). En paral·lel, s'ha estudiat la reactivitat dels grups hidroxil del glicerol analitzant el comportament reològic de dues monòmers homòlegs bifuncionals del glicerol, aquests són, el propilenglicol i el 1,3-propanodiol, ja que en tindre un grup -OH menys que el glicerol, aquests monòmers no podran donar lloc a entrecreuaments en la xarxa.

D'altra banda, la majoria dels estudis realitzats sobre el procés de síntesi de PGS han determinat que durant aquest es produeix una pèrdua significativa de glicerol per evaporació, i, com a conseqüència, la proporció molar de monòmers varia considerablement durant la síntesi. Per això, es pretén reduir aquest efecte duent a terme la reacció mitjançant un subministrament gradual del glicerol. A més, s'ha determinat la pèrdua de massa que es produeix durant la prepolimerització de PGS mitjançant anàlisi termogravimètric (TGA), la qual cosa permetrà determinar la quantitat mínima de glicerol que es perd per evaporació durant la síntesi convencional de PGS.

Paraules clau

Poliglicerol sebacat, prepolimerització, glicerol, àcid sebàcic, FT-IR, GPC, TGA, pèrdua per evaporació

ABSTRACT

Title

Study of the molecular architecture during the synthesis of poly(glycerol sebacate) and optimization of its production process

Abstract

Poly(glycerol sebacate) (PGS) is an elastomeric biomaterial, which is obtained from glycerol and sebacic acid through a condensation polymerization reaction, delivering water molecules as a reaction product. This material offers a great biocompatibility and biodegradation, so the study of its molecular architecture is very interesting in the context of biomedicine. Synthesis of poly(glycerol sebacate) consists of three stages: the prepolymerization stage, where the chains initially grow more or less branched until the materials gels due to the formation of a polymeric network due to the glycerol trifunctionality, the reaction proceeds in a state solid in the curing stage and ends with a washing stage. However, studies conducted so far have focused on the influence of PGS synthesis parameters during the curing stage on the final properties of the material. Therefore, in this project it is proposed to carry out the study of the synthesis conditions during the first stage of prepolymerization since it could allow complementing the existing information, thus being able to predict the properties of the final material.

It is proposed, therefore, to study the molecular architecture of polyglycerol sebacate during the first stage of prepolymerization through of different analytical techniques that, together, allow to predict how the molecular structure of the PGS progress throughout its first stage of synthesis. So, will be determined the evolution of the functional groups formed by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), the kinetics of the reaction by titration of carboxyl groups, as well as the distribution of molecular weights by gel permeation chromatography (GPC). In parallel, the reactivity of glycerol hydroxyl groups has been studied by analyzing the rheological behavior of two bifunctional homologous monomers of glycerol, these are, propylene glycol and 1,3-propanediol, since having a group -OH less than glycerol, these monomers will not be able to give rise to crosslinks in the network.

On the other hand, most studies on the PGS synthesis process have determined that during this is produced a significant loss of glycerol by evaporation, and, consequently, the molar ratio of monomers varies considerably during the synthesis. Therefore, it is intended to reduce this effect by carrying out the reaction by a gradual supply of glycerol. In addition, the mass loss that occurs during the prepolymerization of PGS has been determined by thermogravimetric analysis (TGA), which will allow to determine the minimum amount of glycerol that is lost by evaporation during conventional PGS synthesis.

Keyword

Poly (glycerol sebacate), prepolymerization, glycerol, sebacic acid, FT-IR, GPC, TGA, evaporation loss

DOCUMENTOS CONTENIDOS

- Memoria
- Presupuesto

MEMORIA

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El poliglicerol sebacato (PGS)	1
1.1.1. <i>El PGS como material polimérico</i>	1
1.1.2. <i>Aplicaciones del poliglicerol sebacato</i>	2
1.2. Síntesis de poliglicerol sebacato	3
1.2.1. <i>Reacción de policondensación para la obtención de poliglicerol sebacato</i>	3
1.2.2. <i>Poliésteres hiperramificados (HBPEs)</i>	6
1.2.3. <i>Factores que influyen en la síntesis de poliglicerol sebacato</i>	7
1.3. Motivación	11
1.4. Justificación	11
2. OBJETIVOS	12
3. NORMATIVA	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	14
4.1. Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol	14
4.1.1. <i>Obtención de mezclas monoméricas partiendo de diferentes variantes de glicerol</i>	14
4.1.2. <i>Determinación de la evolución temporal de la viscosidad mediante ensayos reológicos</i> ...	17
4.1.3. <i>Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)</i>	18
4.2. Análisis químico y estructural del prepolímero de poliglicerol sebacato (PGS)	20
4.2.1. <i>Etapas de prepolimerización de poliglicerol sebacato</i>	20
4.2.2. <i>Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)</i>	22
4.2.3. <i>Determinación de la cinética en la etapa de prepolimerización de PGS mediante valoración de grupos carboxilo</i>	22
4.2.4. <i>Determinación de la distribución de pesos moleculares de los oligómeros mediante cromatografía de permeación en gel (GPC)</i>	25
4.2.5. <i>Determinación de la pérdida de masa por evaporación durante la etapa de prepolimerización mediante análisis termogravimétrico (TGA)</i>	25
4.3. Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS	26
4.3.1. <i>Etapas de prepolimerización de PGS optimizada</i>	26
4.3.2. <i>Determinación de la cinética en la etapa de prepolimerización de PGS optimizada mediante valoración de grupos carboxilo</i>	28

4.3.3. Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)	29
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
5.1. Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol	30
5.1.1. Efecto de la temperatura sobre la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol	30
5.2. Análisis químico y estructural del prepolímero de poliglicerol sebacato (PGS)	35
5.2.1. Estudio de la evolución temporal de los grupos funcionales formados durante la prepolimerización de PGS	35
5.2.2. Estudio cinético en la etapa de prepolimerización de PGS	38
5.2.3. Evolución temporal de la distribución de pesos moleculares	40
5.2.4. Determinación de la pérdida de masa durante la etapa de prepolimerización	42
5.3. Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS	47
5.3.1. Estudio cinético en la etapa de prepolimerización de PGS optimizada	47
5.3.2. Estudio de la evolución temporal de los grupos funcionales formados durante la prepolimerización optimizada de PGS	48
6. CONCLUSIONES	50
7. PERSPECTIVAS DE FUTURO	52
8. BIBLIOGRAFÍA.....	53

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El poliglicerol sebacato (PGS)

1.1.1. El PGS como material polimérico

Poliglicerol sebacato (PGS) es el nombre con el que se denomina a un material basado en un poliéster que forma una red polimérica y cuyas aplicaciones fueron estudiadas por primera vez en el contexto de la biomedicina en el año 2002 [1]. Se trata de un biomaterial elastomérico, que se obtiene a partir de glicerol y ácido sebácico, de bajo coste de producción y con una gran biocompatibilidad y biodegradación, es decir, se degrada y se reabsorbe *in vivo* gracias a que los productos de degradación se eliminan mediante rutas metabólicas ya establecidas en los seres vivos [2].

Los estudios realizados por Wang *et al.* en búsqueda de un polímero elastomérico, biodegradable y de considerable resistencia mecánica se basaron en una doble estrategia. Por tanto, para el diseño de la red polimérica se consideraron los siguientes criterios:

La red polimérica debía cumplir con los siguientes requisitos:

- El mecanismo de degradación debía ser por hidrólisis para minimizar las diferencias individuales en las características de degradación debido a las enzimas. Para proporcionar dicho enlace hidrolizable, se escogió una reacción de policondensación que diese lugar a grupos éster en las cadenas principales.
- Formación de una red polimérica tridimensional basada en interacciones entre enlaces covalentes y enlaces de hidrógeno con el fin de obtener un material con buenas propiedades mecánicas y elevada elasticidad. Para ello, al menos un monómero debía ser trifuncional para permitir la síntesis de una red entrecruzada [1].
- El grado de reticulación debía ser bajo, ya que altos grados de entrecruzamiento suelen conducir a polímeros rígidos y frágiles.
- Los monómeros de partida debían ser no tóxicos, uno de ellos trifuncional y, el otro, con grupos funcionales complementarios a los de las terminaciones de la molécula trifuncional, por lo que se seleccionó una molécula con grupos carboxilo y, otra trifuncional con grupos alcohol.

Por tanto, se escogió el glicerol como monómero trifuncional, compuesto principal para la formación de lípidos saponificables (triglicéridos, fosfolípidos...). Como monómero con grupos funcionales complementarios a los hidroxilos del glicerol (un diácido en este caso) se escogió el ácido sebácico que es un intermedio en la oxidación de ácidos grasos. Además, tiene una longitud de cadena idónea ya que los ácidos dicarboxílicos de cadena corta presentan un carácter más ácido y son propensos a formar ciclos durante la reacción de polimerización, mientras que los de cadena larga son más hidrofóbicos e inmiscibles con el glicerol. También cabe comentar que la FDA (*Food and Drug Administration*) estadounidense ha aprobado tanto el glicerol como los polímeros que contienen ácido sebácico para aplicaciones médicas [2].

1.1.2. Aplicaciones del poliglicerol sebacato

Los polímeros biodegradables, por su versatilidad y su potencial para seleccionar las propiedades del material resultante con pequeñas variaciones en su síntesis, presentan un elevado potencial en el campo de la biotecnología y la bioingeniería. Sin embargo, para algunas aplicaciones relacionadas con la interacción tejido-material, estos polímeros están limitados debido a sus propiedades mecánicas. Por ejemplo, materiales como la policaprolactona (PCL) o el ácido poliláctico (PLA), poliésteres alifáticos biodegradables, no presentan buenas propiedades mecánicas para su uso en el desarrollo de prótesis, pues poseen una tensión de rotura entorno a 20MPa (aunque cabe comentar que, cuanto mayor es el peso molecular del polímero, mayor es la tensión de rotura [3]). Por ello, los polímeros elastoméricos biodegradables, biocompatibles y con elevadas propiedades mecánicas, como el poliglicerol sebacato, resultan interesantes para su aplicación en el campo de la ingeniería tisular, campo científico que aplica los principios de la biología y la ingeniería para desarrollar sustitutos funcionales del tejido u órgano dañado [4].

Algunas de las aplicaciones del PGS no tan comunes dentro del campo de la ingeniería tisular se enumeran a continuación:

- Reproducción de organoides o tumoroides *in vitro* [5].
- Adhesivo celular [1].
- Liberación controlada de fármacos [2].
- Modulación del sistema inmune.

Por otro lado, una de las aplicaciones más habituales del PGS dentro de este campo de la ingeniería tisular es para el desarrollo de andamiajes tridimensionales, que sirven de soporte para alojar en ellos células de una gran variedad de tejidos. Desde el enfoque de la medicina regenerativa, una vez el tejido dañado o degenerado se está formando de nuevo, el andamiaje de apoyo se debería degradar de forma controlada en productos de degradación que no sean tóxicos, no generen reacción a cuerpo extraño y sean metabolizables [2].

Las principales aplicaciones biomédicas para las que se está desarrollando actualmente el PGS tienen como objetivo la regeneración o reemplazo de tejidos dañados, tales como los que se enumeran a continuación:

- Regeneración de tejido cardíaco. Los estudios se centran, principalmente, en la síntesis de parches cardíacos para regeneración de la pared del miocardio [6].
- Tejido vascular. En este sentido, las investigaciones que se han realizado abarcan varios aspectos, como la generación de conductos tubulares basados en PGS, el estudio de las interacciones celulares con el material y evaluación de su hemocompatibilidad [7].
- Cartílago articular. En este aspecto, la ingeniería tisular se ha centrado en la regeneración de cartílago dañado. [8].
- Retina. Desarrollo de membranas de PGS para inducir la eliminación selectiva de fotorreceptores, puesto que, en implantación de retina, la presencia de las células de un donante y las propias células del huésped dificultan la formación de tejido funcional [9].

→ Tejido nervioso. Se ha estudiado la biocompatibilidad del PGS para la reconstrucción de redes neuronales. Los estudios *in vitro* con células de Schwann han demostrado que el PGS no presenta efectos perjudiciales en la actividad metabólica de las células, adhesión o proliferación y, además, no induce apoptosis [10].

En paralelo a la vertiente regenerativa, la liberación controlada de fármacos presenta ciertas ventajas sobre el suministro convencional (vía oral o intravenosa), pues el fármaco se libera localmente en la zona afectada y, además, es posible controlar la concentración de fármaco liberada. Por ello, se ha integrado la liberación controlada de fármacos en la ingeniería tisular, ya que sirve de apoyo para la estimulación en la regeneración y crecimiento tisular [2]. Por otro lado, también se ha planteado como terapia contra el cáncer con tal de minimizar la toxicidad sistémica (un inconveniente tradicional de la quimioterapia). En este aspecto, se han realizado estudios sobre la bioadsorción del PGS para su uso como vehículo en la liberación de fármacos [11].

Además, cabe comentar la ya mencionada aplicación del PGS como adhesivo tisular pues, debido a sus propiedades mecánicas, biocompatibilidad y reabsorción, se han desarrollado films de PGS para su uso como adhesivo quirúrgico, que sirva de barrera efectiva en pacientes sometidos a cirugía abierta y laparoscópica (cirugía para la exploración de la cavidad abdominal). También se ha investigado sobre la copolimerización de PGS y ácido láctico (llamado P(GS-co-LA)) como sellante quirúrgico, ya que dicho material se encuentra en estado líquido a 45°C, mientras que se solidifica a temperatura corporal, además de mejorar incluso más la citocompatibilidad del PGS puro [12]. Paradójicamente, otros estudios revelan el uso de films de PGS para la prevención de adherencias peritoneales, que tienen una elevada incidencia tras operaciones abdominales [13]. Por tanto, el PGS presenta una elevada versatilidad, ya que, en función de las condiciones de síntesis, se obtienen materiales con aplicaciones diferentes. Esto representa un primer indicio acerca de la heterogeneidad en las propiedades de los diferentes materiales que se engloban bajo la denominación de poliglicerol sebacato en la literatura científica.

Por último, cabe destacar que no se ha encontrado ninguna referencia a un ámbito de aplicación diferente al descrito, lo que no quiere decir que no se pueda emplear el PGS para otros usos de carácter industrial, sino que sus propiedades son especialmente adecuadas para su aplicación en el campo de la biomedicina.

1.2. Síntesis de poliglicerol sebacato

1.2.1. Reacción de policondensación para la obtención de poliglicerol sebacato

Como ya se ha mencionado anteriormente, el PGS se sintetiza mediante una reacción de polimerización por condensación entre el glicerol y el ácido sebácico, dando lugar a la formación de nuevos enlaces carbono-carbono a través de grupos ésteres [14]. A temperaturas algo superiores a los 100°C y aún en ausencia de catalizadores, el grupo hidroxilo del glicerol ataca a un grupo carboxilo del ácido sebácico para formar un monoéster, liberándose una molécula de agua como producto de la reacción (Figura 1). A continuación, el monoéster reacciona con otro grupo primario del glicerol para formar un diéster, y así con todos los grupos funcionales disponibles [15]. En las primeras etapas de

esta reacción se forma un líquido transparente viscoso, con apariencia y textura cerosa (como si de parafina se tratase) a temperatura ambiente. Si la reacción continúa, se forman entrecruzamientos mediante enlaces covalentes dando lugar a la red polimérica [14], oleosa, de aspecto amarillento o anaranjado, transparente, insoluble en disolventes y con elasticidad variable, en función del grado de entrecruzamiento.

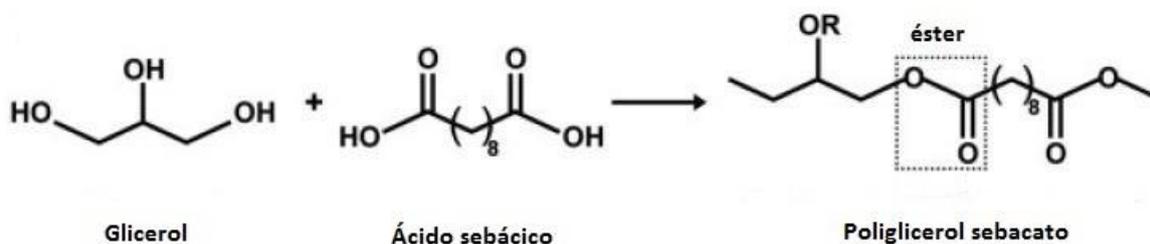


Figura 1. Reacción de policondensación del poliglicerol sebacato. Modificado de Pomerantseva et al. [16].

Así, en la descripción de la obtención del PGS en la literatura científica se suele hablar de que el proceso de síntesis del poliglicerol sebacato comprende de dos o tres etapas:

- **Etapas de prepolimerización.** Se obtiene un prepolímero viscoso por formación de segmentos lineales cortos entre los monómeros, pues los estudios realizados hasta el momento afirman que las cadenas formadas durante esta etapa son mayoritariamente lineales [15]. La investigación realizada por Li *et al.* sobre el PGS parte de un método de síntesis en dos etapas, en el cual, en la primera etapa de prepolimerización se obtiene un material ceroso cuando se enfría a temperatura ambiente [17]. Por otro lado, los estudios realizados por Liu *et al.* también afirman que la síntesis del PGS comprende dos etapas, donde la primera etapa de prepolimerización la llevaron a cabo a una proporción equimolar de monómeros, manteniendo la reacción a determinadas condiciones de presión y temperatura (2kPa y 130°C) durante un periodo de tiempo necesario hasta la obtención del prepolímero. Estos autores realizaron un ensayo de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (RMN – H¹) al prepolímero obtenido, a partir del cual obtuvieron que la mayoría de los grupos hidroxilo formaban un enlace del tipo -CH-OH, por lo que dedujeron que el grado de ramificación del prepolímero era bajo. Sin embargo, se han aportado pocas pruebas acerca del tipo de ramificaciones que forma el prepolímero de PGS [18].
- **Etapas de curado.** Los segmentos formados en la etapa anterior se entrecruzan formando una red polimérica. Estudios como los realizados por Li, *et al.* corroboran esta afirmación, pues al realizar ensayos físico-mecánicos sobre diferentes muestras de PGS a diferentes tiempos de curado, determinaron que el módulo de Young es mayor cuanto más curado está el material, mientras que la elongación a rotura disminuye. Los autores asocian este comportamiento a la reticulación de las cadenas, pues suponen que en la etapa previa de prepolimerización reaccionan los grupos hidroxilo primarios del glicerol, mientras que, en la etapa de curado se han agotado estos grupos primarios y comienzan a reaccionar los grupos hidroxilo secundarios del glicerol con los grupos carboxilo del ácido sebácico formando una red tridimensional [17]. Sin embargo, no se ha encontrado prácticamente información en bibliografía sobre el período en el que se producen los entrecruzamientos, es decir, si se producen a lo largo de toda la

polimerización o si se concentra en un intervalo corto de tiempo. Además, tampoco se ha estudiado lo que ocurre con la movilidad de las cadenas una vez se ha producido el curado o la formación de la red [15]. Aunque, según la bibliografía, y a juzgar por el aspecto del prepolímero, no parece que la formación de la red se dé de manera inmediata, sino que es un proceso continuo. De hecho, los estudios realizados por Xinda *et al.* han relacionado el grado de esterificación alcanzado durante la reacción con el aspecto del material, de esta forma, afirman que al principio de la prepolimerización el material se comporta como una cera blanca opaca, pasando por una cera blanda translúcida que se puede deformar haciendo presión con los dedos hasta alcanzar un elastómero viscoso [17].

- **Etapas de lavado.** El polímero obtenido en la etapa anterior se introduce en una disolución de tetrahidrofurano (THF) con tal de eliminar las cadenas no incorporadas a la red, así como los restos de monómero que no han reaccionado. Esta última etapa no la suelen considerar en muchos de los estudios realizados sobre el PGS, sin embargo, parece ser crucial para la reproducibilidad de las propiedades finales del PGS, como por ejemplo los estudios realizados por Conejero-García, *et al.* o por Ye, *et al.* [15, 19].

Las menciones más antiguas a la formación de un elastómero a partir de glicerol y ácido sebácico (denominado entonces Yg10) recurrían a procesos de prepolimerización de 2 h a 200°C y de curado por otras 2 – 6 h a 270°C, con los monómeros en proporción estequiométrica (1 OH por cada COOH o, lo que es lo mismo, 2 moles de glicerol por cada 3 de sebácico, 3SA:2Gly) y con flujo regular de nitrógeno [20, 21]. Ahora bien, la primera vez que se sintetizó el PGS para su aplicación en biomedicina se realizó en condiciones equimolares de glicerol y ácido sebácico, es decir, en un ratio 1:1, la temperatura se mantuvo a 120°C con atmósfera de argón en toda la reacción y el proceso se realizó a 1 torr durante las 5 primeras horas y, a continuación, se disminuyó a 40 mtorr durante las 43 horas siguientes [2]. Resulta llamativo que la policondensación no se realizara en proporción estequiométrica, pues se estaba añadiendo un exceso de glicerol que aparentemente habría que eliminar en la etapa de lavado y que la temperatura fuese bastante menor a los 200 – 270°C originales. Presumiblemente, los autores usaron condiciones más suaves para obtener un elastómero que solo estuviese parcialmente entrecruzado y, con ello, diese lugar a un material más blando y biodegradable.

Por otro lado, se han estudiado otros procesos alternativos de síntesis de PGS. Por ejemplo, el estudio realizado por Aydin *et al.* propone sintetizar PGS mediante microondas a una potencia de 650W, donde la primera etapa de prepolimerización se lleva a cabo durante 3 minutos con intervalos de parada de 10 segundos para evacuar los vapores generados y, la etapa de curado se lleva a cabo a 150°C a vacío durante 24 horas, sin embargo, se obtiene un material heterogéneo [22]. Otros autores han realizado modificaciones en el proceso de síntesis convencional de PGS. Por ejemplo, Nijst *et al.* sintetizaron un polímero basado en la modificación química de PGS con fracciones de acrilato, al cual sometieron a radiación UV para producir la etapa de curado en varios minutos [23].

A raíz de los estudios realizados por Wang *et al.*, muchos autores intentaron reproducir el protocolo de síntesis para la obtención de PGS, descubriendo de este modo que, al modificar los parámetros de síntesis, las propiedades del material obtenido eran considerablemente diferentes. Por ello, algunos autores decidieron estudiar en detalle el efecto de los factores que influyen en la síntesis de PGS.

1.2.2. Poliésteres hiperramificados (HBPEs)

El concepto de los polímeros hiperramificados, más conocidos como *hyperbranched polymers* (HBPs) por su nombre en inglés, encaja con el proceso de síntesis del PGS, aunque no se ha propuesto en ninguna referencia del PGS. Los HBPs son macromoléculas tridimensionales altamente ramificadas obtenidas a partir de polimerizaciones de una sola etapa [24]. Existen diferentes tipos de síntesis de HBPs en función del número y tipo de monómero de partida, por lo que el PGS correspondería con la síntesis tipo DMM (*Double-Monomer Methodology*), en la que un monómero es bifuncional, el otro, es trifuncional. O, según la terminología acuñada por Flory, primer autor que predijo estas estructuras hiperramificadas, el PGS corresponde a una síntesis del tipo A3 + B2, pues se parte de dos monómeros (glicerol y ácido sebácico) con diferentes grupos funcionales (A y B \equiv -OH y -COOH), los cuales poseen 3 y 2 grupos funcionales, respectivamente [25].

La Figura 2 muestra la síntesis tipo DMM o A3 + B2, así como la estructura molecular típica de polímeros hiperramificados (HBPs).

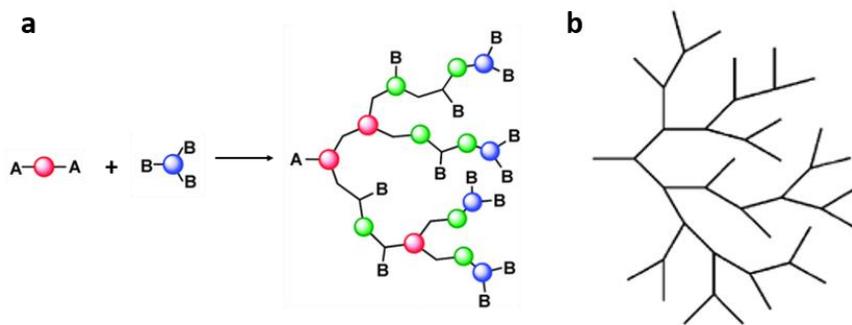


Figura 2. a) Síntesis tipo DMM, modificado de Zheng, et al. [26]; b) Estructura molecular de polímeros HBPs, modificado de Gao and Yan [24].

Hasta el momento, no se ha relacionado la síntesis de PGS con una reacción del tipo A3 + B2 para la obtención de polímeros hiperramificados, pero sí que se ha estudiado la obtención de un poliéster alifático con estructura hiperramificada partiendo de una mezcla monomérica de glicerol y ácido adípico. El tipo de red monomérica formada a partir de estos monómeros se muestra en la Figura 3 [27].

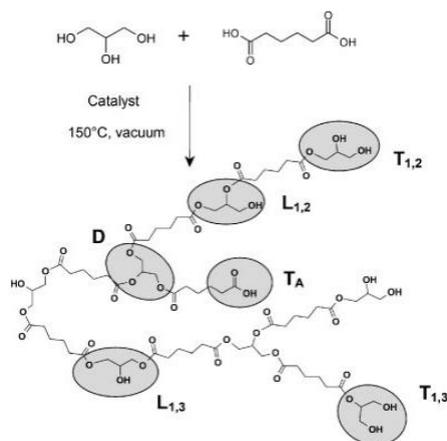


Figura 3. Esquema de reacción de la policondensación de glicerol y ácido adípico. Modificado de Stumbé & Bruchmann [27].

1.2.3. Factores que influyen en la síntesis de poliglicerol sebacato

La prepolimerización se suele llevar a cabo a una temperatura entre 120 y 130 °C durante 24h manteniendo una atmósfera inerte con nitrógeno, por lo general. Sin embargo, las condiciones de la segunda etapa de curado pueden variar dando lugar a un material con diferentes propiedades mecánicas y de biodegradabilidad. Los factores que influyen en la fase de curado y que se han estudiado hasta ahora son, la temperatura y el tiempo de curado, así como el ratio molar de los monómeros [6].

- **Temperatura de curado.** En los estudios que se han realizado hasta el momento sobre la síntesis del PGS, la temperatura a la que se suele llevar a cabo la etapa de curado se encuentra entre 110 y 150°C [6, 15]. Se ha demostrado que, a mayor temperatura de curado, aumenta la resistencia final del material, con módulos de Young que varían desde 56KPa a 110°C hasta 1200KPa a 130°C, mientras que disminuye la pérdida de masa después de la etapa de lavado, por lo que se deduce que el polímero está más entrecruzado. Además, a menor temperatura de curado, mayor es la cinética de degradación en inmersión en medio con enzimas, pues se ha demostrado que el PGS sintetizado a una temperatura de curado de 110°C pierde un 20% de su masa en 15 días, mientras que el PGS curado a 130°C no llega a alcanzar el 1% de pérdida de masa en 60 días. De todo ello, se deduce que, a mayor temperatura de curado, la red polimérica obtenida está más entrecruzada [6].
- **Tiempo de curado.** Se han encontrado estudios sobre las condiciones de síntesis de PGS que utilizan tiempos de curado desde 24h hasta 114h. El estudio realizado por Krebs, *et al.* ha demostrado que, a mayor tiempo de curado, aumenta la resistencia final del material, pues el PGS curado durante 40h presenta un módulo de Young de 300kPa, mientras que el PGS curado durante 114h tiene un módulo de Young de 1500kPa. Además, se ha evaluado la pérdida de masa tras la etapa de lavado, obteniéndose que a mayor tiempo de curado menor es la pérdida de masa, pues el material curado durante 40h tiene una pérdida de masa del 22% y, el PGS curado durante 114h pierde un 9% de masa tras el lavado. De todo ello se deduce que, a mayor tiempo de curado, la red polimérica obtenida tiene un mayor grado de esterificación y podría estar más entrecruzada [14], análogamente a como sucedía con la temperatura. Por otro lado, las investigaciones realizadas por Li *et al.* demostraron, a partir de estudios citotóxicos *in vitro*, que la citocompatibilidad del PGS obtenido por prepolimerización y curado (sin etapa de lavado) mejora a mayor tiempo de curado. Esto puede deberse a que el material posee menos monómeros y oligómeros solubles cuando el PGS está más curado [28].
- **Atmósfera.** Se han encontrado estudios que han llevado a cabo la síntesis del PGS a diferentes condiciones atmosféricas como, por ejemplo, con argón, nitrógeno o a vacío. Sin embargo, no se han encontrado estudios que lleven a cabo la síntesis del PGS en aire o bajo condiciones atmosféricas no controladas. Por otro lado, aunque no se ha encontrado ninguna referencia que estudie el efecto de las condiciones atmosféricas sobre las propiedades finales del PGS, comparando los resultados obtenidos por Chen *et al.* y Sundback *et al.* [6, 10], realizados a condiciones de síntesis muy similares, pero a diferentes atmósferas, se puede afirmar que no parece que se encuentren diferencias entre los materiales obtenidos a diferentes atmósferas.
- **Proporción molar de reactivos.** La síntesis de PGS se suele realizar a proporción equimolar (1SA:1Gly), sin embargo, estudios han llevado a cabo la síntesis a diferentes proporciones (por

ejemplo, 1SA:2Gly o 2SA:1Gly), o a proporción estequiométrica (3SA:2Gly). Algunos estudios han demostrado que, a mayor proporción molar de ácido sebácico, menor es la resistencia del material final obtenido, pues a proporción molar 2SA:1Gly, se obtiene un PGS con módulo de Young de 1054kPa, mientras que a proporción equimolar el módulo de Young del material obtenido es de 4640kPa [15].

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios realizados sobre el proceso de síntesis de PGS han determinado que durante éste se produce una pérdida de glicerol por evaporación durante el trasiego de gas para realizar la síntesis del PGS a condiciones inertes, pues la temperatura de ebullición del glicerol es de 290°C. Las investigaciones realizadas por Li, *et al.* estudiaron la pérdida de glicerol por evaporación en función del tiempo y temperatura de síntesis. Tal y como se puede observar en la Figura 4, la pérdida de glicerol es mayor conforme aumenta el tiempo de reacción, además, también lo hace cuanto mayor es la temperatura a la que se lleva a cabo la síntesis.

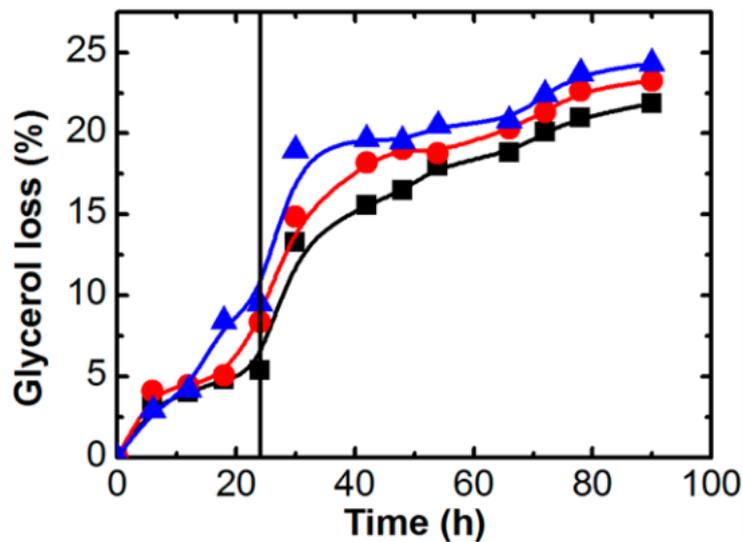


Figura 4. Pérdida de glicerol en función del tiempo. Modificado de Li, *et al.* [17].

Como consecuencia de la pérdida de glicerol, la proporción molar de monómeros varía de manera considerable durante el proceso de síntesis de PGS [17]. Por tanto, la cantidad de glicerol evaporada puede ser muy significativa, resultando ser un factor clave ya que influye en las propiedades finales del material.

En la Tabla 1 se muestra un resumen del efecto de las propiedades finales del PGS en función de las condiciones de síntesis, tanto en la etapa de prepolimerización como en la etapa de curado, así como de la ejecución o no de la etapa de lavado. Para ello, se ha recogido información de diferentes estudios realizados sobre la síntesis del PGS.

Tabla 1. Efecto de las propiedades finales del PGS en función de las condiciones de síntesis

Relación molar (SA:Gly)	Prepolimerización			Curado			¿Lavado?	Resultado/Efecto	Ref.
	T (°C)	t (h)	Atm	T (°C)	t (h)	Atm			
1:1	120	24	N ₂	120	48	Vacío	Sí	Elastómero biodegradable en 2 meses <i>in vivo</i>	[10]
3:2	120	72	Ar	120	48	Vacío	No	Sólido blando (E = 40 kPa) y biodegradable en 2 meses <i>in vivo</i>	[2]
1:1	110	29	Ar	110	48	Vacío	No	Elastómero blando, poco resistente (E = 56 kPa) y degradable en 2 meses	[6]
1:1	120	96	N ₂	120	42	Vacío	Sí	Elastómero blando, poco resistente (E = 240 kPa)	[14]
1:1	120	96	N ₂	120	114	Vacío	Sí	Elastómero rígido y quebradizo, resistencia media (E = 480 kPa)	[14]
1:1	130	24	N ₂	130	24	N ₂	Sí	Sólido flexible y resistente (E = 1330 kPa)	[15]

Muchos de los estudios que se han realizado hasta el momento del poliglicerol sebacato, tratan de relacionar la influencia de los parámetros de síntesis durante la fase de curado sobre las propiedades finales del material. Sin embargo, estos análisis solo caracterizan el producto resultante, entrando en poco detalle sobre la estructura molecular de los oligómeros que se forman o la red polimérica creada, lo que da lugar a que se engloben elementos materiales muy diferentes bajo la denominación común de PGS. Además, aunque hay algunos estudios bastante sistemáticos, en ninguno se evalúan los efectos secundarios (interacción entre factores), sino que se fijan todos los factores excepto uno, lo que da lugar a una amplia variedad de posibilidades experimentales. Por último, y quizá como

consecuencia de lo anterior, poco se ha estudiado cómo influyen las condiciones en la primera fase de prepolimerización, lo que podría ofrecer información útil acerca de cómo poder predecir las propiedades del conjunto sobre el material final.

1.3. Motivación

El presente Trabajo Fin de Máster (TFM), de carácter académico, pretende consolidar y aplicar los conocimientos adquiridos a lo largo de los cursos académicos de la titulación de Máster Universitario en Ingeniería Química, ya que para llevar a cabo su desarrollo es necesario aplicar los siguientes conocimientos adquiridos en determinadas asignaturas de la titulación:

- Ciencia y tecnología de polímeros, en la que se estudian los tipos de reacciones poliméricas que existen, así como las propiedades de los materiales poliméricos.
- Química orgánica avanzada, en la que se estudian técnicas para la determinación de estructuras moleculares de compuestos químicos orgánicos como la espectroscopía de infrarrojo, de masas y de resonancia magnética nuclear.
- Dirección y gestión de proyectos, ya que es necesario tener conocimientos básicos de gestión de proyectos para llevar a cabo cualquier tipo de proyecto.

Además, asignaturas como “Análisis del riesgo y seguridad en la industria” me han aportado conocimientos acerca de los posibles accidentes que se pueden dar en los laboratorios en los que he estado trabajando para desarrollar este TFM debido al almacenamiento de sustancias químicas peligrosas y de gases a presión y, cómo actuar frente a que eventualmente ocurran éstos.

Por otro lado, el presente TFM pretende que el alumno adquiera autonomía para llevar a cabo el desarrollo del método experimental, así como para adquirir fluidez en la redacción de la memoria descriptiva de un proyecto y la realización de su correspondiente presupuesto. Además, la realización del TFM me ha permitido poner en práctica competencias como el trabajo en equipo, planificación y gestión del tiempo, pensamiento crítico, pensamiento práctico, así como tomar conciencia de los problemas contemporáneos. En definitiva, aplicar los conocimientos adquiridos a lo largo de los cursos de la titulación en la planificación y ejecución de un proyecto.

1.4. Justificación

Los estudios realizados hasta el momento sobre la aplicación del poliglicerol sebacato en el campo de la biomedicina se centran en el estudio del efecto de las condiciones de síntesis sobre las propiedades finales del material. Sin embargo, no se han estudiado los mecanismos moleculares que llevan a esas propiedades, y mucho menos en las primeras etapas de su síntesis, lo que permitiría controlar las propiedades finales necesarias según su aplicación, mediante las condiciones de síntesis en la primera etapa de prepolimerización. Además, los estudios realizados sobre la síntesis de PGS presuponen que comprende dos etapas (prepolimerización y curado), dando a entender que son etapas muy estancas.

Por ello, en este Trabajo Fin de Máster se pretende estudiar el efecto de las condiciones de síntesis durante la prepolimerización de PGS sobre las propiedades del prepolímero formado. Este estudio permitirá predecir las propiedades finales del material en función de las condiciones de síntesis durante la prepolimerización.

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este Trabajo Fin de Máster (TFM) es estudiar la estructura molecular del poliglicerol sebacato (PGS) durante el avance de la reacción de policondensación, es decir, durante el crecimiento de la cadena de PGS durante la primera fase de prepolimerización. De este modo, se podría predecir tanto el efecto de los diferentes factores que tienen una influencia sobre la síntesis de PGS como las propiedades del material curado. En paralelo, se va a estudiar la reactividad de los grupos funcionales del glicerol, ya que de ésta dependerá que el crecimiento de las cadenas se realice de un modo o de otro. Por ello, se han propuesto tres hipótesis de partida, incompatibles entre sí, que se describen a continuación:

- La reacción se da en los hidroxilos 1,3 del glicerol, formándose cadenas lineales. En el momento en el que las cadenas son demasiado largas como para que el grupo carboxilo del ácido sebácico encuentre el extremo de la cadena para reaccionar, se comienzan a formar entrecruzamientos debido al tercer grupo hidroxilo libre (2) originario del glicerol.
- Los grupos carboxilo del ácido sebácico no tienen una preferencia significativa por ninguno de los tres grupos hidroxilo del glicerol y se forman cadenas no muy largas, pero bastante ramificadas, que acaban condensando mutuamente en estructuras entrecruzadas al unirse, los llamados HBPE.
- Los grupos carboxilo del ácido sebácico reaccionan con cualquiera de los tres grupos hidroxilo del glicerol, de forma que el oligómero crece formando una especie de estructura fractal (dendrímico). De acuerdo a esta hipótesis, los dendrímeros tendrían un peso molecular crítico a partir del cual las macromoléculas se consideran redes.

Para ello, se utilizarán diferentes técnicas que, en conjunto, permitan obtener conclusiones acerca de la estructura molecular del PGS a unas condiciones determinadas de reacción. Se empleará la técnica de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) para determinar los grupos orgánicos funcionales formados durante la evolución de la reacción. Se realizará una valoración de grupos carboxilo con tal de evaluar la cinética de la reacción. Se utilizará un detector de índice de refracción diferencial para determinar la proporción de glicerol/agua evaporada durante el transcurso de la reacción. Se empleará la técnica de cromatografía de permeación en gel (GPC) para determinar la distribución de pesos moleculares y la polidispersidad.

Por otro lado, se estudiarán las propiedades reológicas de la mezcla de monómeros (glicerol y ácido sebácico), así como de mezclas monoméricas de variantes bifuncionales del glicerol a diferentes condiciones de temperatura con tal de estudiar la funcionalidad del glicerol al inicio de la reacción.

Puesto que algunas de las investigaciones previas sobre la síntesis del poliglicerol sebacato han demostrado que durante la reacción se produce la evaporación parcial del glicerol, se propone un objetivo adicional en el desarrollo de este TFM. Dicho objetivo consiste en la realización de una síntesis optimizada de PGS, es decir, tratar de suprimir el efecto de la pérdida de glicerol por evaporación con tal de evaluar dicho efecto en la formación de la estructura molecular de PGS, puesto que podría ser un parámetro clave sobre las propiedades finales del material.

3. NORMATIVA

El procedimiento experimental llevado a cabo para la realización del presente Trabajo Final de Máster (TFM) se ha desarrollado en los laboratorios del Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular (CBIT) de la UPV. En dichos laboratorios ha sido necesario cumplir la normativa vigente a fecha 11 de noviembre de 2019 conforme al Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST).

- **Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales**, que tiene por objeto *“promover la seguridad y la salud de los trabajadores mediante la aplicación de medidas y el desarrollo de las actividades necesarias para la prevención de riesgos derivados del trabajo”*.
- **Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo**, que tiene por objeto *“establecer las disposiciones mínimas para la protección de los trabajadores contra los riesgos derivados o que puedan derivarse de la presencia de agentes químicos en el lugar de trabajo o de cualquier actividad con agentes químicos”*.
- **Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual**, que tiene por objeto *“establecer las disposiciones mínimas de seguridad y de salud para la elección, utilización por los trabajadores en el trabajo y mantenimiento de los equipos de protección individual”*.
- **Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos**, que tiene por objeto establecer el procedimiento a seguir para la correcta *“clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos”*.
- **Real Decreto 656/2017, de 23 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Almacenamiento de Productos Químicos y sus Instrucciones Técnicas Complementarias MIE APQ 0 a 10**, que tiene como principal objetivo *“establecer las exigencias técnicas específicas en cuanto a almacenamiento de productos químicos, de acuerdo con el estado de la técnica actual para la seguridad de personas y los bienes”*, así como las Instrucciones Técnicas Complementarias (ITCs) que constituyen las medidas preventivas a aplicar con respecto a las instalaciones de almacenamiento de los diferentes productos químicos.
- **Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados**, que tiene por objeto *“regular la gestión de los residuos impulsando medidas que prevengan su generación y mitiguen los impactos adversos sobre la salud humana y el medio ambiente asociados a su generación y gestión, mejorando la eficiencia en el uso de los recursos. Tiene asimismo como objeto regular el régimen jurídico de los suelos contaminados”*.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol

4.1.1. Obtención de mezclas monoméricas partiendo de diferentes variantes de glicerol

El glicerol tiene tres grupos hidroxilo, es decir, tres grupos funcionales que pueden reaccionar con un grupo carboxilo cada uno. Por tanto, se han descrito tres hipótesis de posibles tipos de crecimiento de la cadena de PGS que se pueden dar durante su reacción:

- La reacción se da en los grupos simétricos (1,3) del 1,2,3 – propanotriol o glicerol, formándose cadenas lineales. En el momento en el que las cadenas son demasiado largas como para que el grupo carboxilo del ácido sebácico encuentre el extremo de la cadena para reaccionar, se comienzan a formar entrecruzamientos debido al tercer grupo hidroxilo libre (2) original del glicerol, es decir, se activa el grupo -OH secundario cuando se empiezan a agotar los -OH extremos o primarios del glicerol.
- Los grupos carboxilo del ácido sebácico no tienen preferencia por ninguno de los tres grupos hidroxilo del glicerol, por lo que las cadenas estarían muy ramificadas desde el principio de la reacción, y el curado del PGS se produce cuando se fusionan estas macromoléculas hiperramificadas.
- Los grupos carboxilo del ácido sebácico reaccionan con cualquiera de los tres grupos hidroxilo del glicerol sin ninguna restricción estérica, de forma que, el oligómero crece formando un fractal o dendrímero.

Con tal de estudiar el comportamiento de los grupos funcionales del glicerol, se realizaron tres tipos de mezclas monoméricas, combinando el ácido sebácico con el glicerol (mPGS), propilenglicol y 1,3-propanodiol (todos obtenidos de Sigma-Aldrich, España). Estas mezclas pretenden servir para evaluar la reactividad de cada uno de los tres grupos funcionales del glicerol, en base a los estudios que se realizarán tanto a la mezcla de Gly + SA como a las mezclas del SA con el propilenglicol y el 1,3-propanodiol. A continuación, se muestra la estructura química de dichos monómeros.

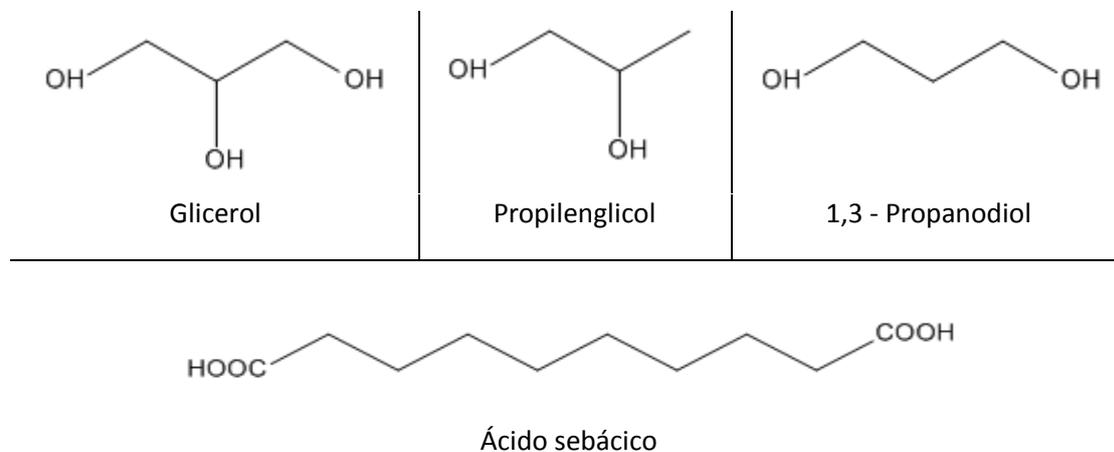


Figura 5. Estructura química de los monómeros

Las mezclas se realizaron a una proporción estequiométrica, esto es, 3:2 (SA:Gly) en el caso de glicerol-ácido sebácico y 1:1 en las otras dos mezclas monoméricas. La determinación de la cantidad de cada uno de los monómeros que hubo que adicionar se realizó en función del peso molecular de éstos, así como de la masa total a obtener, tal y como se muestra en las ecuaciones 1 y 2, en este caso para la mezcla glicerol-ácido sebácico.

$$m_{SA} = \frac{2 \cdot PM_{SA}}{2 \cdot PM_{SA} + 3 \cdot PM_{Gly}} \cdot m_T \quad (1)$$

$$m_{Gly} = \frac{3 \cdot PM_{Gly}}{2 \cdot PM_{SA} + 3 \cdot PM_{Gly}} \cdot m_T \quad (2)$$

donde:

m_{SA} es la masa de ácido sebácico que hay que adicionar, g

m_{Gly} es la masa de glicerol que hay que adicionar, g

PM_{SA} es el peso molecular del ácido sebácico, 202,25 g/mol

PM_{Gly} es el peso molecular del glicerol, 92,09 g/mol

m_T es la masa total de monómeros, g

En el caso de las mezclas monoméricas de SA + propilenglicol y SA + 1,3-propanodiol, el cálculo de la cantidad de cada uno de los monómeros que hubo que adicionar se realizó a partir de las ecuaciones 3 y 4.

$$m_{SA} = \frac{PM_{SA}}{PM_{SA} + PM_{Diol}} \cdot m_T \quad (3)$$

$$m_{Diol} = \frac{PM_{Gly}}{PM_{SA} + PM_{Diol}} \cdot m_T \quad (4)$$

donde:

m_{Diol} es la masa de propilenglicol o 1,3-propanodiol que hay que adicionar, g

PM_{Diol} es el peso molecular del propilenglicol o del 1,3-propanodiol, que es el mismo en ambos casos, 76,09 g/mol.

Puesto que el ácido sebácico tiene una temperatura de fusión de 128 – 135° C, las mezclas se prepararon a una temperatura mínima de 130°C. Para ello, se preparó un baño de aceite en un recipiente de vidrio de aproximadamente 1,5L de capacidad, que se colocó sobre un agitador magnético con calefacción. Se introdujo un imán agitador en dicho baño para facilitar la distribución del flujo de calor proveniente de la placa calefactora. La placa contaba con una sonda de temperatura

de varilla para su control durante la homogeneización de las mezclas. Además, tanto el baño de aceite como la placa calefactora se recubrieron con papel de aluminio para intentar transmitir el calor por todo el recipiente, reflejándolo, en vez de únicamente por la base, por todo el recipiente de vidrio y para evitar las pérdidas por convección al aire.

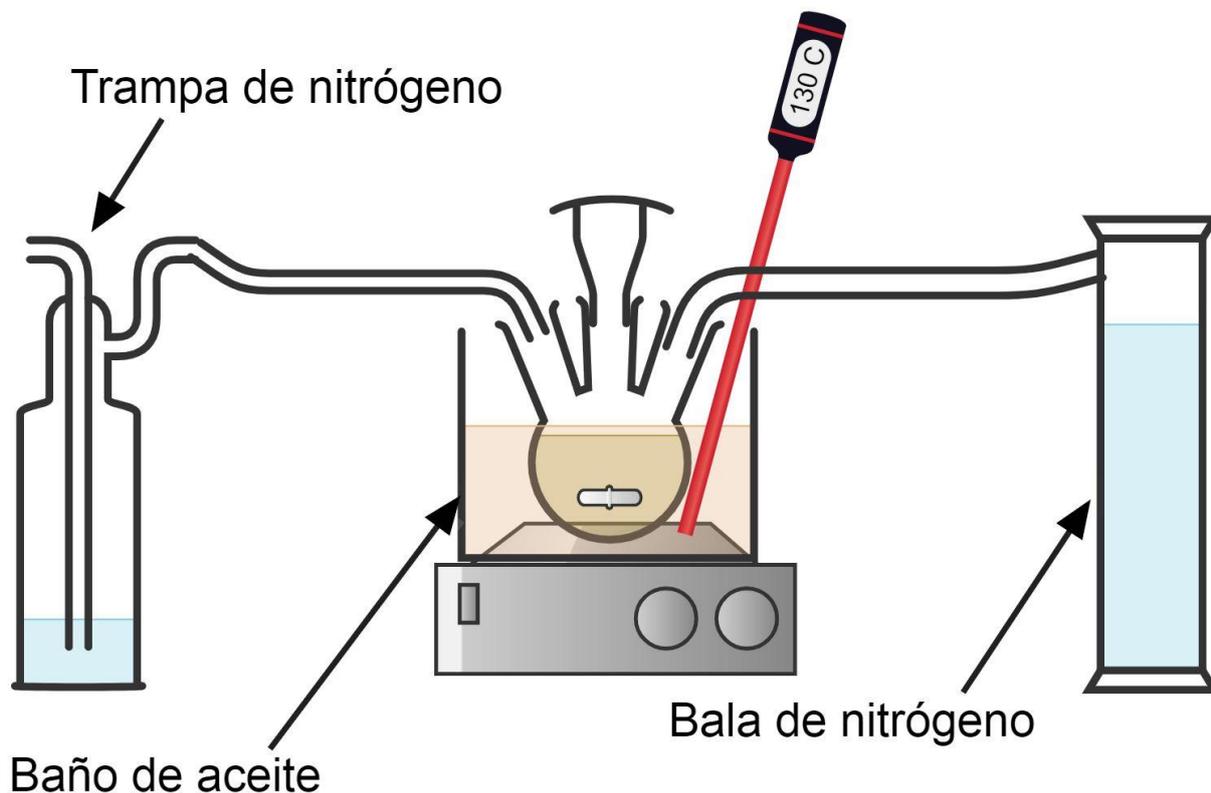


Figura 6. Esquema del montaje para la obtención de mezclas monoméricas y prepolimerización de PGS.

Por otro lado, se pesó la cantidad de monómeros necesaria para una masa total establecida, tal y como se ha descrito anteriormente. La pesada se realizó directamente en un reactor de 3 vías en el que se produce la mezcla, en una balanza de precisión con la ayuda de una pipeta Pasteur, en el caso del glicerol, propilenglicol y 1,3-propanodiol y, con una cuchara de sólidos en el caso del ácido sebácico. En una de las bocas laterales del reactor, se conectó un tubo flexible para permitir la entrada de nitrógeno al reactor. En la otra boca lateral, se colocó un cierre con tapón (Vidrafoc). En la boca central, se conectó un cierre de vidrio con un extremo saliente mediante un tubo flexible a una trampa de vacío con una pequeña cantidad de agua en el fondo para controlar que el caudal de nitrógeno fuese constante y evitar el retorno de aire al reactor. Esta conexión permite una regeneración constante de nitrógeno dentro del reactor, asegurando que se trabaja en una atmósfera inerte. A continuación, se sostuvo el reactor con una pinza mediante el soporte de laboratorio. Cuando la temperatura del baño de aceite alcanzó los 130°C, el reactor con los monómeros se introdujo en dicho baño y cuando la mezcla se homogeneizó (10 minutos aproximadamente en constante agitación mediante otro imán), se vertió su contenido sobre un frasco de vidrio por una de las vías laterales del reactor. Por último, se introdujo en un vaso de precipitados con agua fría para enfriar rápidamente y limitar un avance significativo de la reacción. La Figura 6 muestra un esquema del montaje descrito.

4.1.2. Determinación de la evolución temporal de la viscosidad mediante ensayos reológicos

La reología es el estudio del comportamiento de la materia sometida a esfuerzos tangenciales y axiales. Mediante un reómetro rotacional, es posible determinar las propiedades reológicas de materiales y fluidos en función de la tensión y deformación aplicada, así como del tiempo y la temperatura. De entre las propiedades reológicas, se determinó la viscosidad de las mezclas monoméricas con tal de estudiar su comportamiento durante la reacción a diferentes condiciones de temperatura (130, 150, 170°C), hasta que se alcanzó el punto de gel en la única mezcla con un monómero trifuncional (glicerol – ácido sebácico). Esto permite comparar el tiempo en el que se produce la formación de un número crítico de entrecruzamientos a diferentes temperaturas y monitorizar el comportamiento entre las diferentes mezclas.

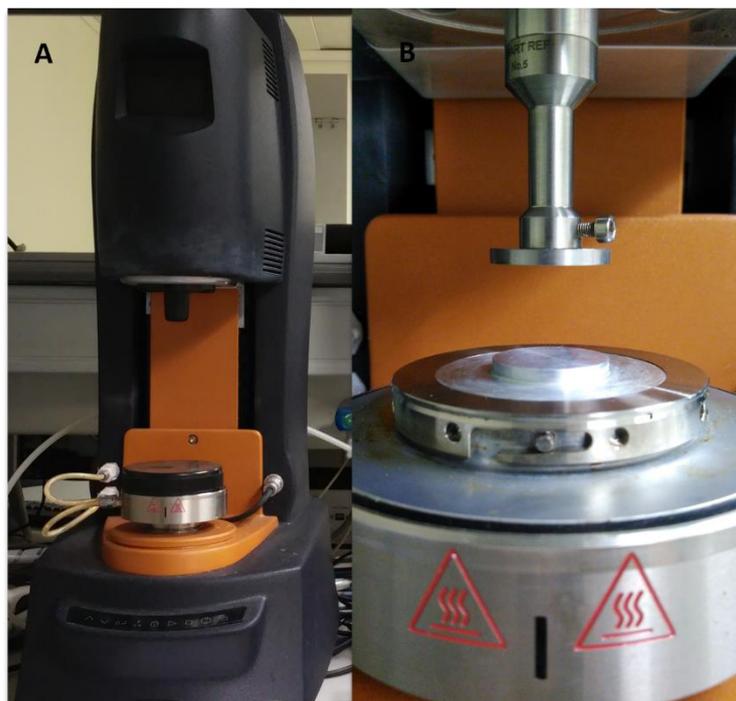


Figura 7. A) Reómetro (TA Instruments, Discovery HR-2) B) Detalle de las geometrías del reómetro donde se depositan las muestras

En primer lugar, antes de comenzar con la batería de ensayos fue necesario calibrar la inercia, fricción y rotación del vástago móvil del reómetro (TA Instruments, Discovery HR-2). Cuando dichas calibraciones terminaron, se instaló la geometría (platos paralelos de aluminio de 20 mm de diámetro) y se fijó la temperatura del plato a la correspondiente según las condiciones del ensayo. Se colocó una cantidad suficiente de muestra sobre el plato inferior del reómetro para que lo cubriese por completo. A continuación, se fijó el *gap* (distancia entre platos) en 1000 μm . Cuando la muestra se homogenizó y, por tanto, se alcanzó la temperatura fijada (< 5 min en todos los casos), se le dio la orden al *software* del equipo (TRIOS, TA Instruments, Gran Bretaña) para que comenzara un ciclo de duración indeterminada con rotación continua del plato superior a 1,5 rad/s. El criterio que se siguió para finalizar cada uno de los ensayos se basó en el tiempo necesario para que la mezcla monomérica de glicerol y ácido sebácico alcanzara el inicio del curado, es decir, el valor máximo de viscosidad

registrable por el reómetro debido a que el material no puede soportar el movimiento de cizalla aplicado. A modo de ejemplo, tal y como se muestra en la Figura 8, este estado se alcanzó a un tiempo $t = 20\text{h}$ para la muestra SA + Gly evaluada a 150°C . Por tanto, las tres mezclas monoméricas se sometieron al ensayo reológico durante este periodo de tiempo.

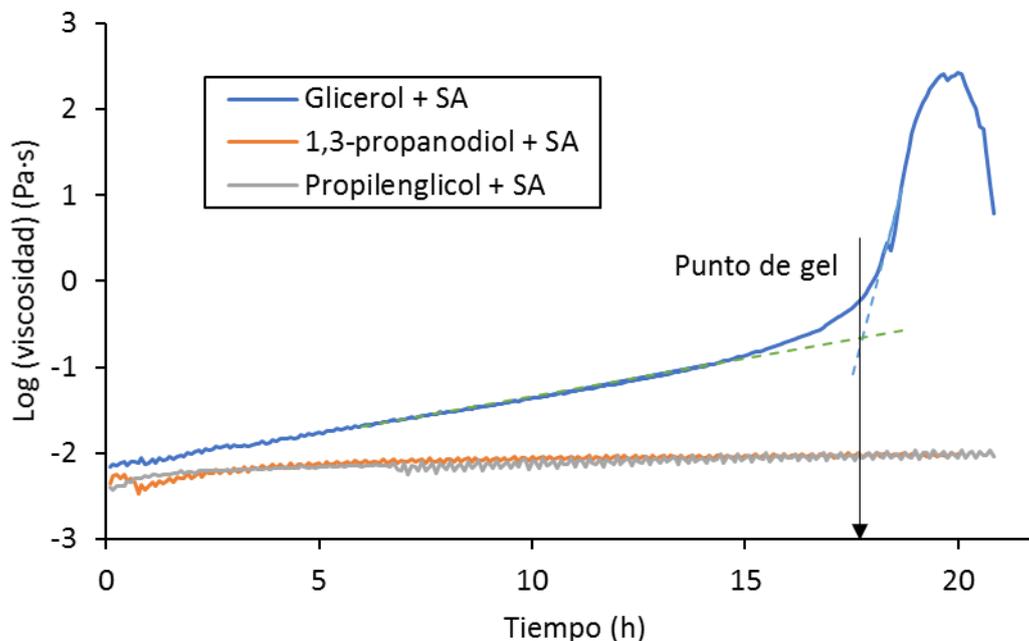


Figura 8. Evolución de la viscosidad con el tiempo para la mezcla monomérica Gly + SA

La Figura 7, muestra el equipo que se utilizó para la realización de los ensayos reológicos.

4.1.3. Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

En los últimos años, la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) ha sido y sigue siendo la principal técnica para la medición del espectro de absorción y emisión de radiación infrarroja en la mayoría de los materiales, ya que resulta ventajosa en cuanto a resolución del interferómetro y velocidad de barrido. Además, la principal ventaja de la técnica de FTIR con respecto al resto de métodos espectroscópicos es que prácticamente todos los compuestos orgánicos y muchos inorgánicos presentan características de absorción/emisión en la zona del infrarrojo y, por tanto, pueden ser analizados semicuantitativa y cualitativamente [29].

En cuanto a los principios básicos de funcionamiento, la radiación de infrarrojo (IR) es emitida por el equipo sobre la muestra depositada en el portamuestras (Figura 9). Parte de esta radiación es absorbida por la muestra, mientras que el resto la refleja. La información que llega al detector se traduce en un espectro mediante la transformada de Fourier del interferograma. Por tanto, como resultado, se obtiene un espectro que representa la transmitancia (la fracción de radiación que no ha sido absorbida por la muestra) en función del número de onda (la inversa de la longitud de onda).



Figura 9. A) Equipo para el análisis de FT-IR B) Detalle del vástago móvil del equipo

El análisis mediante FTIR se realizó para cada una de las mezclas monoméricas (Gly + SA, propilenglicol + SA y 1,3-propanodiol + SA) obtenidas tal y como se ha descrito en el apartado 4.1.1., así como los productos obtenidos de dichas mezclas tras 24 horas de reacción a una temperatura constante de 130°C. Con ello, se pretende predecir parcialmente los grupos -OH que tienen mayor tendencia para reaccionar con los grupos -COOH del ácido sebácico.

Para ello, se utilizó un espectrofotómetro de infrarrojo (Bruker, Alpha). En primer lugar, se configuró el software OPUS 7.8 (Bruker, Gran Bretaña) para que los ensayos se realizasen en unas condiciones determinadas, que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Condiciones ensayo FTIR

Resolución (cm ⁻¹)	4
Tiempo de barrido (s)	24
Tiempo de escaneo (s)	16
Número de ondas (cm ⁻¹)	4000 - 400

Antes de ejecutar la batería de ensayos, se realizó una primera medición en ausencia de muestra para tener en cuenta la absorción de infrarrojo del ambiente y poder eliminarla en cada una de las muestras, lo que se denomina “línea base”. A continuación, se depositó sobre el portamuestras la cantidad necesaria de muestra para cubrirlo completamente, con tal de evitar mediciones erróneas y, se le dio la orden al software de realizar la medición. Cabe comentar que en este caso no se comprimieron las muestras con el vástago compresor del equipo, ya que estas fluyen fácilmente por su tacto ceroso a temperatura ambiente. Para realizar la siguiente medición, se elimina el material depositado en el portamuestras con papel y agua destilada, pues es preferible no utilizar disolventes químicos para evitar que las mediciones siguientes resulten erróneas, utilizando como control los espectros de cada uno de los monómeros por separado.

4.2. Análisis químico y estructural del prepolímero de poliglicerol sebacato (PGS)

4.2.1. Etapa de prepolimerización de poliglicerol sebacato

Como ya se ha descrito en la introducción, el PGS se obtiene a partir de los monómeros glicerol y ácido sebácico, y su síntesis se realiza en dos fases, una primera fase de prepolimerización y una segunda fase de curado. Cabe comentar que en este estudio no se ha llevado a cabo el curado del prepolímero de PGS obtenido, ya que lo que se pretende estudiar es la evolución temporal de la estructura molecular del material durante la prepolimerización. En las inmediaciones del punto en el que el prepolímero comienza a curar, la viscosidad del producto aumenta drásticamente, como ya se ha mostrado, y se modifican algunas propiedades del material (por ejemplo, se hace insoluble), lo que lo haría incompatible con algunos de los ensayos de caracterización que sí son válidos para el prepolímero (en adelante, pPGS).

Se realizó la prepolimerización de PGS (es decir, la obtención de pPGS) con un montaje análogo al punto 4.1.1., con la salvedad de que solo se realizó a 130° C y en proporción de monómeros 1:1 (SA:Gly), por considerarse las condiciones estándar de prepolimerización, de acuerdo a la tabla 1 en la que se recogen diferentes condiciones de síntesis de PGS. Pese a que muchos autores realizan la prepolimerización a 120°C [2, 10, 14], dada la temperatura de fusión del SA se ha considerado que solo es posible estudiar una reacción homogénea (en una única fase) a un mínimo de 130° C. Durante el proceso de prepolimerización, se recogió una muestra de compuestos cada 4 horas, con tal de analizar la evolución temporal de la primera etapa de la reacción durante 28 horas. Puesto que la toma de muestras no es automatizable, y para compatibilizar la experimentación con un horario laboral, se propuso la puesta en marcha de dos reacciones paralelas, una primera reacción para recoger las muestras correspondientes a los tiempos 4, 8, 12, 24 y 28 horas y, una segunda reacción para recoger muestra a tiempo 12, 16 y 20 horas.

La determinación de la cantidad de cada uno de los monómeros que hubo que adicionar, se realizó en función del peso molecular de éstos, así como de la masa total que se quiso hacer reaccionar, según las ecuaciones 3 y 4 del apartado 4.1.1., teniendo en cuenta que en este caso los monómeros son el SA y el Gly y la proporción fue de 1:1, como ya se ha explicado.

A diferencia del montaje descrito en el apartado 4.1.1., en este caso, el cierre con tapón (Vidrafoc) que se colocó en la boca central del reactor, sirvió de recolector de los vapores condensados, ya que son las únicas sustancias cuya presencia cabe esperar en fase gaseosa durante la reacción, la una por ebullición y la otra por evaporación, respectivamente. Además, para favorecer la condensación de estos vapores en el cierre con tapón, el cuerpo del reactor debía estar sumergido completamente en el baño de aceite. Cuando la temperatura del baño de aceite alcanzó los 130°C, el reactor se introdujo en dicho baño y comenzó la reacción ($t = 0$ h).

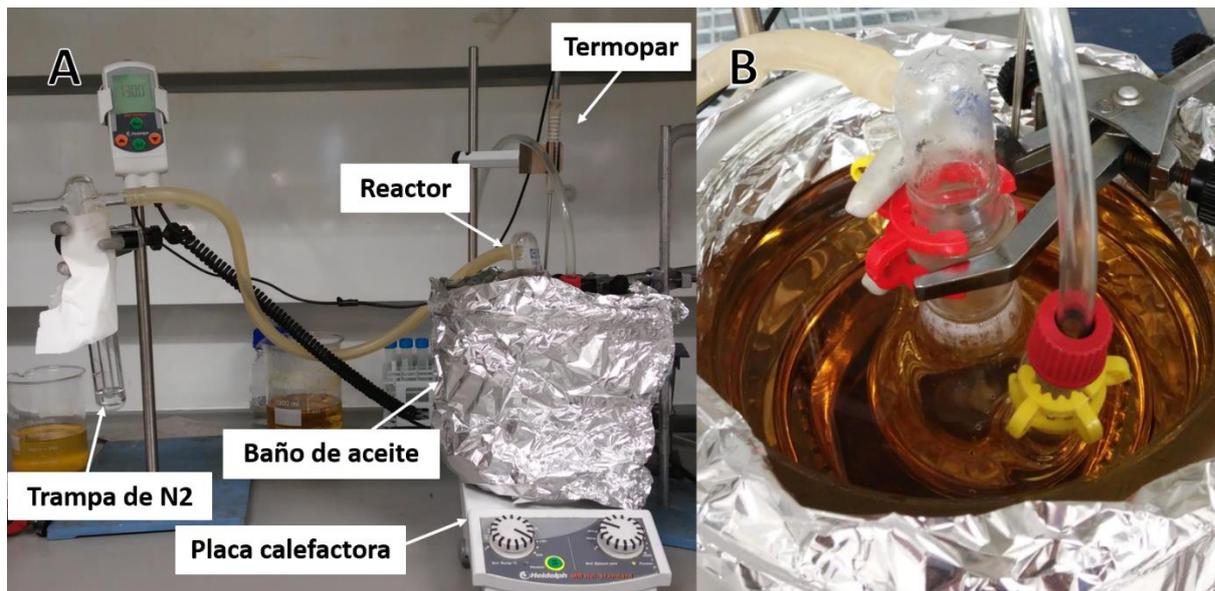


Figura 10. A) Montaje de la etapa de prepolimerización de PGS B) Detalle del reactor sumergido en el baño de aceite, donde se aprecia el cierre con tapón, de mayor tamaño, y la vía de entrada de nitrógeno, con tapón de rosca rojo.

Para recoger una muestra del prepolímero de PGS cada 4 horas, se utilizó una cubeta con una base de alambre terminando en forma de mango lo suficientemente largo para poder sumergir dicha cubeta en el reactor (tomamuestras). Para cada tiempo de interés, el cierre con tapón de la boca central del reactor se extrajo, se introdujo el tomamuestras, se tomó una muestra de pPGS en la cubeta del tomamuestras (en torno a 1/10 parte de la masa monomérica inicial que se introdujo al reactor) y, a continuación, se vertió en un vial. Cada vial se sumergió inmediatamente en un baño de agua fría para disminuir su temperatura y evitar que la reacción continuase.

También se recogió el condensado producido durante la reacción cada 4 horas, aprovechando que se retiraba el tapón de vidrio durante la colección de muestras, para poder estudiar su composición que, a juzgar por las referencias bibliográficas que hablan de una evaporación parcial del glicerol, podría no ser únicamente agua producto de la policondensación, que cambiaría de fase a 130°C. Para ello, al extraer el cierre con tapón de la boca central del reactor se dosificaron 2ml de agua ultrapura (tipo I) con pipeta Pasteur para recoger mejor el condensado contenido en el cierre con tapón. Cuando se recogió la mayor parte del condensado, se vertió en un vial para su almacenamiento y posterior análisis. Cabe recordar que, entre determinadas tomas de muestras, transcurrieron 12h en vez de 4h, por el diseño del experimento. En éstas, se apreció que la cantidad de condensado formado era tan elevada que algunas gotas se precipitaban de nuevo sobre la mezcla de reacción, por lo que el colectado del condensado de estas muestras podría no ser fiel a la realidad.

4.2.2. Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Con tal de analizar los grupos funcionales presentes en las muestras obtenidas de pPGS cada 4 horas de reacción, se utilizó la técnica de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), descrita en el apartado “4.1.3. Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)”.

El protocolo de trabajo fue equivalente al descrito en el apartado 4.1.3., con la salvedad de que en esta batería de ensayos se utilizaron como control los espectros de cada uno de los monómeros por separado, de la mezcla monomérica, así como del PGS curado. Esta última muestra se sometió al curado a una temperatura de 130°C en un horno de convección forzada (Memmert, Model30-1060) durante 48 horas para obtener un PGS totalmente curado.

4.2.3. Determinación de la cinética en la etapa de prepolimerización de PGS mediante valoración de grupos carboxilo

La volumetría ácido-base es una técnica de análisis cuantitativo visual que permite determinar la concentración en una disolución ácida o básica, llamada analito. Para ello, se adiciona una disolución ácida o básica, en función de la sustancia a valorar, de concentración conocida (valorante) y, por adición de un indicador colorimétrico es posible determinar el punto de viraje de la reacción de neutralización.

Esta técnica se empleó para el estudio de la cinética de la prepolimerización de PGS mediante el cálculo indirecto de la conversión de las muestras recogidas de pPGS a diferentes tiempos, así como de los monómeros por separado (glicerol y ácido sebácico). Teniendo en cuenta la sencillez en composición de la reacción, cabía esperar que el carácter no-neutro de una muestra de pPGS se debiese exclusivamente a la presencia del diácido SA. Puesto que lo que se pretendía era determinar la concentración de grupos carboxílicos presente en cada muestra, se empleó como valorante una disolución de hidróxido potásico 0.01M (Sigma Aldrich, 85%).

A continuación, se describe el procedimiento seguido para cada muestra con un número de 3 réplicas.

En un matraz Erlenmeyer, se pesó una cantidad exacta de muestra con la ayuda de una cuchara de sólidos (100 mg aproximadamente). A continuación, se añadió en ese mismo matraz 5 gotas de rojo fenol (indicador colorimétrico) con pipeta y 50ml de una disolución de tetrahidrofurano (THF) y etanol (EtOH) en una proporción 75/20% v/v, respectivamente, medidos en un matraz aforado. Además, se introdujo un imán agitador y se tapó con Parafilm, para evitar la evaporación de la disolución, al que se le realizó un orificio por el que se introdujo una bureta para la disolución valorante. Dicho matraz Erlenmeyer se colocó sobre una placa agitadora funcionando a 450 rpm para homogeneizar la mezcla. Mientras, la bureta se llenó con la disolución valorante. Cuando la disolución a valorar se homogenizó, se comenzó a añadir la disolución de KOH con la ayuda de la bureta hasta alcanzar el punto de viraje, que se determinó visualmente cuando la mezcla contenida en el matraz Erlenmeyer cambió de un tono amarillento a un tono rosáceo, debido al cambio de pH producido por la reacción de neutralización. En la Figura 11 se puede observar el punto de viraje producido al adicionar la disolución de KOH 0.01M.

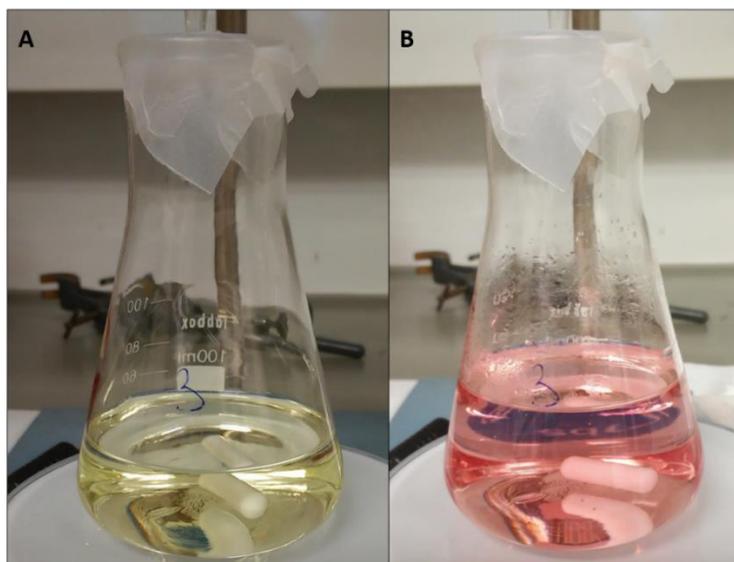


Figura 11. Disolución THF/EtOH con pPGS A) Sin adición de KOH B) Viraje de tono al adicionar suficiente KOH

Para tratar los datos obtenidos en el laboratorio mediante la técnica de análisis volumétrico convencional con la muestra disuelta en medio acuoso, se debe tener en cuenta que el cambio de viraje del rojo fenol en medio acuoso se produce a un pH de 7.2. Sin embargo, en este caso se realizó en un medio de THF/Etanol, por lo que hubo que determinar con precisión el pH en el que se produce el cambio de viraje. Para ello, se valoraron 50 ml de disolución THF/EtOH con KOH 0.01M y, a cada ml de valorante que se añadía, se medía el pH del medio mediante un potenciómetro (XS Instrument, pH 510). La curva de neutralización obtenida se muestra en el siguiente punto “5. Resultados y discusión” y, a partir de ésta, se determinó el pH al que se produce el viraje en el medio THF/EtOH.

A partir de dicho pH se evaluó la concentración de protones presentes en el medio, así como la concentración de grupos hidroxilo necesaria para la determinación de la conversión (ecuaciones 5 y 6):

$$[H^+]_{\text{viraje}} = 10^{-\text{pH}} \quad (5)$$

$$[OH^-]_{\text{viraje}} = \frac{10^{-14}}{[H^+]_{\text{viraje}}} \quad (6)$$

A continuación, se describe el método de obtención de la conversión a partir de la masa de pPGS a valorar, el volumen de disolución de THF/EtOH, así como la concentración y el volumen añadido de valorante.

En primer lugar, se determinó la masa de soluto (pPGS) en el volumen de disolvente inicial (THF/EtOH), sin adición de disolución de KOH, a partir de la ecuación 7:

$$[\text{pPGS}] = \frac{m_{\text{pPGS}}}{V_{\text{THF/EtOH}}} \quad (7)$$

donde:

[pPGS] es la masa de soluto por unidad de volumen de disolvente inicial, en mg/ml.

m (pPGS) es la masa pesada que se valoró, en mg.

V (THF/EtOH) es el volumen de disolución THF/EtOH 75/25% que se adicionó a la masa pesada de muestra de pPGS, que fue de 50ml en todas las muestras.

A continuación, se determinaron los moles de KOH correspondientes al volumen añadido para que se produjese el viraje de color mediante la ecuación 8:

$$n_{\text{KOH, añadidos}} = \frac{V_{\text{KOH}} \cdot [\text{KOH}]}{1000} \quad (8)$$

donde:

$n_{\text{KOH, añadidos}}$ son los moles de KOH añadidos para que se produjese el viraje.

V_{KOH} es el volumen de hidróxido de potasio necesario para producir el cambio de viraje en cada muestra, en ml.

[KOH] es la concentración de la disolución de hidróxido de potasio (disolución valorante), que es de 0,01 mol/L.

Por otro lado, se determinaron los moles de grupos hidroxilo presentes en la muestra en el momento en el que se produjo viraje, ecuación 9:

$$n_{\text{OH}^-} = \frac{[\text{OH}^-]_{\text{viraje}} \cdot (V_{\text{THF/EtOH}} + V_{\text{KOH}})}{1000} \quad (9)$$

donde:

n_{OH^-} son los moles de grupos hidroxilo presentes en la muestra en el viraje.

$[\text{OH}^-]_{\text{viraje}}$ es la concentración de grupos hidroxilo en la muestra en el cambio de viraje, en mol/L.

A partir de los parámetros obtenidos anteriormente se determinaron los moles de exceso de KOH necesarios para que se produjese el viraje, que coinciden con los moles de grupos carboxilo presentes en la muestra (ecuación 10).

$$n_{\text{KOH, viraje}} = n_{\text{COOH}} = n_{\text{KOH, añadidos}} - n_{\text{OH}^-} \quad (10)$$

Puesto que la concentración inicial de pPGS no es la misma porque se pesó una cantidad diferente para cada muestra, fue necesario realizar una corrección y determinar los moles de grupos carboxílicos que habría en la muestra si la concentración inicial de pPGS fuera la misma en todas las muestras ensayadas para poder compararlas entre ellas. Dicha corrección se realizó para una concentración de pPGS inicial de 2 mg/ml (ecuación 11).

$$n_{\text{COOH},c} = \frac{2 \cdot n_{\text{COOH}}}{[\text{pPGS}]} \quad (11)$$

Por último, se obtuvo la conversión alcanzada a diferentes tiempos de reacción (ecuación 12), teniendo en cuenta que por dos moles de -COOH se obtiene un mol de producto de reacción.

$$\chi = 1 - \frac{n_{\text{COOH},c}}{n_{\text{COOH},m}} \cdot 100 \quad (12)$$

donde:

χ es la conversión alcanzada a un determinado tiempo de reacción, en %.

$n_{\text{COOH},c}$ son los moles de grupos carboxílicos presentes en la muestra de pPGS a diferentes tiempos de reacción.

$n_{\text{COOH},m}$ son los moles de grupos carboxílicos presentes en la mezcla de monómeros en proporción molar 1:1.

4.2.4. Determinación de la distribución de pesos moleculares de los oligómeros mediante cromatografía de permeación en gel (GPC)

La cromatografía de permeación en gel (GPC) es una técnica de separación utilizada para la determinación de la distribución de pesos moleculares en polímeros. El material a analizar es arrastrado por la fase móvil hacia la columna del GPC que contiene un material poroso (fase estacionaria). En dicha fase, las partículas más pequeñas quedan retenidas durante más tiempo y, las partículas más grandes salen de la columna en un tiempo menor. De esta forma, se puede determinar la proporción de partículas retenidas en función del tiempo de retención en la fase estacionaria.

Por ello, se hizo uso del cromatógrafo de permeación en gel con tal de determinar la distribución de pesos moleculares, en masa y en número, así como el índice de polidispersidad de las muestras de pPGS tomadas cada 4 horas de transcurso de la reacción.

4.2.5. Determinación de la pérdida de masa por evaporación durante la etapa de prepolimerización mediante análisis termogravimétrico (TGA)

La técnica de análisis termogravimétrico (TGA) consiste en evaluar la pérdida de masa de un material en función del tiempo y/o de la temperatura en una atmósfera controlada. Dicha técnica se utiliza para

diversas aplicaciones, como, por ejemplo, para determinar la estabilidad térmica de materiales (descomposición, oxidación, deshidratación, etc.), evaluar la cinética de descomposición y el contenido de humedad y/o volátiles, entre otros.

En este caso, se empleó el TGA para determinar la cantidad de masa evaporada en función del tiempo a una temperatura constante de 130°C y una atmósfera de nitrógeno, con tal de reproducir las condiciones a las que se llevó a cabo la reacción en la primera etapa de prepolimerización de PGS.

Para ello, se introdujeron las cápsulas de aluminio en el TGA (Mettler Toledo, TGA/DSC 2) para que realizase la pesada de éstas y, a continuación, se introdujo una cantidad entre 5 y 10 mg de la mezcla de monómeros en proporción estequiométrica (3SA:2Gly) en una de las cápsulas, mientras que la otra se dejó vacía para que sirviera de referencia. Dichas cápsulas se introdujeron en el TGA y comenzó el ensayo.

Mediante dicha técnica se evaluó la masa total evaporada durante la prepolimerización de PGS, sin embargo, fue necesario apoyarse de otras técnicas para determinar la cantidad evaporada de glicerol específicamente. Se calculó teóricamente la cantidad de agua evaporada que se podía formar, por tanto, el TGA permitió conocer la cantidad mínima de glicerol que se evapora durante la prepolimerización. Además, puesto que mediante el análisis volumétrico de ácidos carboxílicos se evaluó la conversión de la reacción alcanzada a diferentes tiempos, también se determinó la cantidad de agua formada como producto de la reacción. Luego, suponiendo que toda el agua formada se vaporiza, se pudo determinar la masa de glicerol evaporada.

4.3. Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS

A partir de los resultados obtenidos de los ensayos detallados en los apartados 4.1. y 4.2., se determinó que uno de los parámetros más cruciales durante la prepolimerización de PGS es la pérdida de glicerol, como se verá más adelante. Por ello, la “optimización” de esta primera etapa de síntesis pretende atender a la pérdida de glicerol, intentando dosificar este monómero paulatinamente durante el tiempo en el que transcurre la prepolimerización, con tal de que vaya reaccionando teóricamente conforme se aporta a la mezcla de reacción.

4.3.1. Etapa de prepolimerización de PGS optimizada

Se llevó a cabo la primera etapa de prepolimerización de PGS optimizada, es decir, eliminando el efecto de la evaporación de glicerol con tal de analizar la composición y estructura química del prepolímero formado a las 24 horas de reacción. Las diferencias entre la prepolimerización de PGS optimizada (síntesis gota a gota) y prepolimerización de PGS convencional, se muestran en la Figura 12.

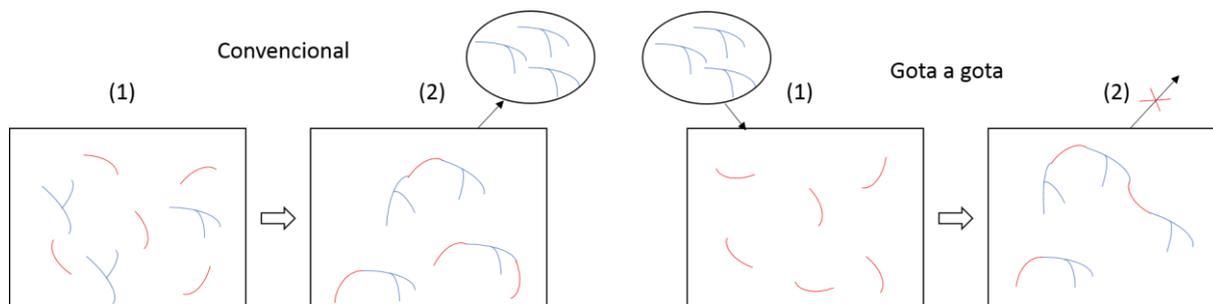


Figura 12. Esquema que muestra las diferencias entre la síntesis convencional PGS y la síntesis gota a gota

Por otro lado, se realizó la prepolimerización de PGS en condiciones estequiométricas (3SA:2Gly) durante 24 horas para analizar químicamente el material formado y poder comparar los materiales formados en cada caso. Cabe comentar que, en este caso, la reacción se realizó en condiciones estequiométricas (3SA:2Gly) porque lo que se pretende es limitar la pérdida de glicerol por evaporación, por lo que suponemos que no se pierde glicerol y, por tanto, no es necesario adicionar un exceso de este como se hizo en la prepolimerización convencional al trabajar en condiciones equimolares (1SA:1Gly). De esta manera, se pretende conocer las posibles diferencias en cuanto a estructura y composición química que se pueden dar debido a la evaporación del glicerol durante la reacción.

El montaje que se utilizó para la realización de la prepolimerización de PGS optimizada a condiciones estequiométricas fue muy similar al descrito en el apartado “4.2.1. Etapa de prepolimerización de poliglicerol sebacato” (Figura 13), con la excepción de que, en este caso, al comienzo de la reacción el reactor únicamente contenía ácido sebácico, mientras que el glicerol se fue dosificando gota a gota durante 24 horas mediante una bomba de impulsión. A dicha bomba se le fijó como parámetro de funcionamiento el caudal de glicerol a impulsar, que se calculó como se describe a continuación.

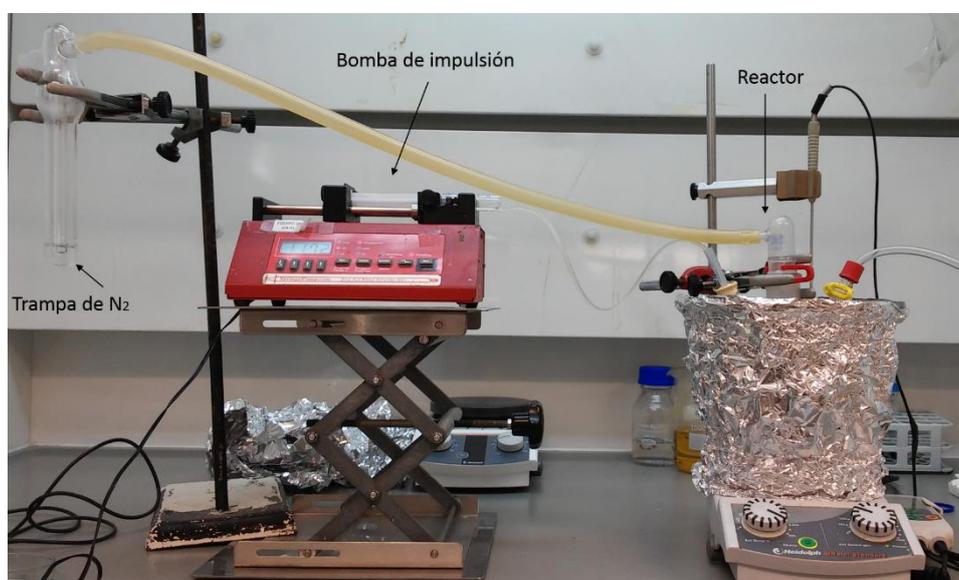


Figura 13. Montaje de prepolimerización de PGS optimizado

En primer lugar, se determinó la masa a adicionar de cada uno de los monómeros según las ecuaciones 1, para el ácido sebácico y 2 para el glicerol descritas en el apartado “4.1.1. Obtención de mezclas monoméricas partiendo de diferentes variantes de glicerol”.

A partir de la densidad del glicerol (1,25 g/ml) y de la masa de glicerol total que se adicionó durante 24 horas, se determinó el volumen de glicerol total, según la ecuación 13.

$$V_{Gly} = \frac{m_{Gly}}{\rho_{Gly}} \quad (13)$$

donde:

V_{Gly} es el volumen total de glicerol a suministrar al reactor durante 24 horas, en ml.

m_{Gly} es la masa total de glicerol a suministrar al reactor durante 24 horas, en g.

ρ_{Gly} es la densidad del glicerol, que es 1,25 g/ml.

Por último, el caudal de glicerol se obtuvo a partir del volumen de glicerol y del tiempo durante el cual se llevó a cabo la reacción, según la ecuación 14.

$$Q_{Gly} = \frac{V_{Gly}}{t} \quad (14)$$

donde:

Q_{Gly} es el caudal de glicerol, en ml/h.

V_{Gly} es el volumen total de glicerol a suministrar al reactor durante 24 horas, en ml.

t es el tiempo de reacción, en h.

Por otro lado, el montaje que se utilizó para realizar la prepolimerización de PGS durante 24 horas a condiciones estequiométricas es el mismo que el descrito en el apartado “4.2.1. Etapa de prepolimerización de poliglicerol sebacato”.

4.3.2. Determinación de la cinética en la etapa de prepolimerización de PGS optimizada mediante valorización de grupos carboxilo

Con tal de evaluar la cinética de la síntesis de PGS durante la etapa de prepolimerización optimizada, se empleó una técnica de análisis cuantitativo visual, la volumetría ácido-base. Dicha técnica también se empleó sobre la muestra obtenida de pPGS a partir de la síntesis convencional de PGS en condiciones estequiométricas durante 24 horas, con tal de analizar la influencia de la evaporación de glicerol durante la primera etapa de prepolimerización sobre la cinética de la reacción en dicha etapa.

El montaje utilizado, así como la obtención de la conversión a partir de los datos recogidos durante el análisis por volumetría, se realizaron tal y como se ha explicado en el apartado anterior “4.2.3. Determinación de la cinética en la etapa de prepolimerización de PGS mediante valorización de grupos carboxilo”, excepto el cálculo de la conversión a partir de la ecuación 9 que se ha realizado en base a los moles de la mezcla monomérica en proporción molar 3:2 en vez de 1:1.

4.3.3. Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Con tal de analizar los grupos funcionales presentes en las muestras obtenidas de pPGS, tanto de la reacción gota a gota como de la convencional, se ha utilizado la técnica de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), descrita en el apartado “4.1.3. Determinación de grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)”.

Con ello, se pretende analizar la mayor o menor presencia tanto de productos como de monómeros de la reacción en función de la evaporación o no de glicerol durante la prepolimerización de PGS a partir de la intensidad de los picos característicos obtenidos en el espectro de FT-IR.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol

5.1.1. Efecto de la temperatura sobre la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol

Los ensayos reológicos permitieron evaluar la evolución temporal de la viscosidad de las diferentes mezclas monoméricas a diferentes temperaturas, con tal de evaluar el efecto de la temperatura sobre la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol.

La Figura 14 muestra los ensayos reológicos realizados sobre las diferentes mezclas monoméricas a una temperatura constante de 150°C.

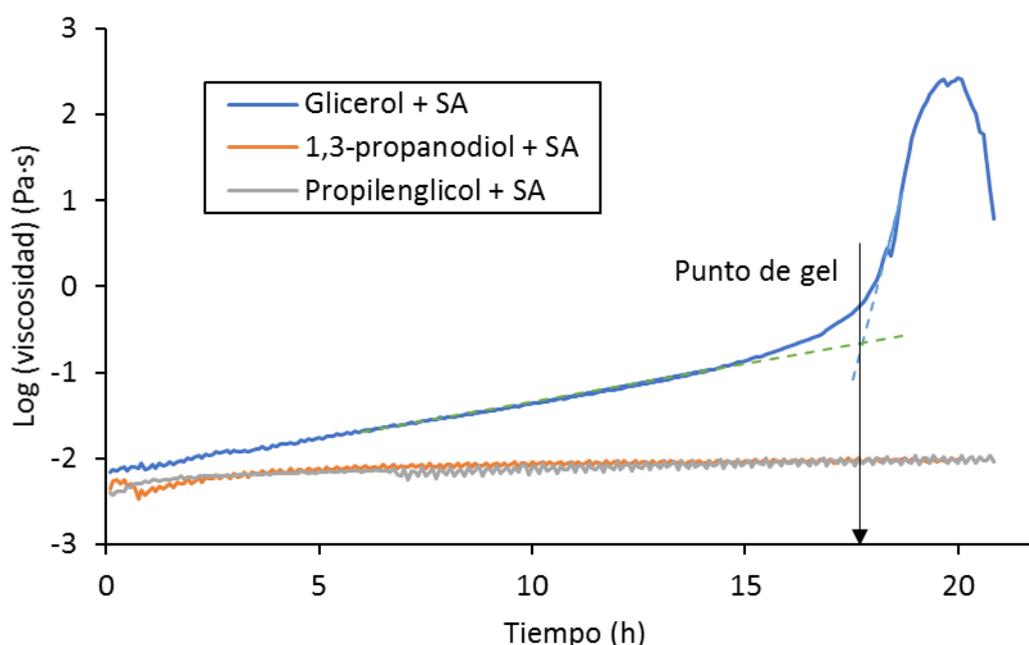


Figura 14. Efecto del tercer grupo hidroxilo del glicerol sobre la viscosidad temporal a una temperatura de 150°C. La flecha indica el tiempo en el que se produce el punto de gel en la mezcla glicerol + SA.

Como se puede observar en la Figura 14, la tendencia de la evolución temporal de la viscosidad es muy similar en las mezclas monoméricas 1,3-propanodiol + ácido sebácico y propilenglicol + ácido sebácico, cuyas fórmulas químicas son las mismas, aunque la estructura molecular es ligeramente diferente. Sin embargo, la evolución temporal de la viscosidad de la mezcla glicerol + ácido sebácico difiere de la evolución de la viscosidad de las otras mezclas. Por un lado, la viscosidad aumenta con el tiempo con una pendiente más acusada durante las primeras horas de la policondensación. Además, a diferencia de las otras mezclas, la viscosidad del glicerol + SA crece súbitamente en cierto momento hasta que llega a un punto en el cual la viscosidad decrece también bruscamente. Por tanto, a partir de estos resultados se puede concluir que el prepolímero de PGS crece inicialmente formando ramificaciones, pues la variación de la viscosidad con el tiempo de la mezcla glicerol + SA difiere de las mezclas formadas por compuestos similares en cuanto a estructura química del glicerol, pero con reactividad 2, por lo que el crecimiento de estas cadenas es únicamente lineal.

A continuación, se muestran los ensayos reológicos realizados sobre mezclas de glicerol + SA a diferentes temperaturas (130, 150 y 170°C), con tal de evaluar el efecto de la temperatura sobre la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol.

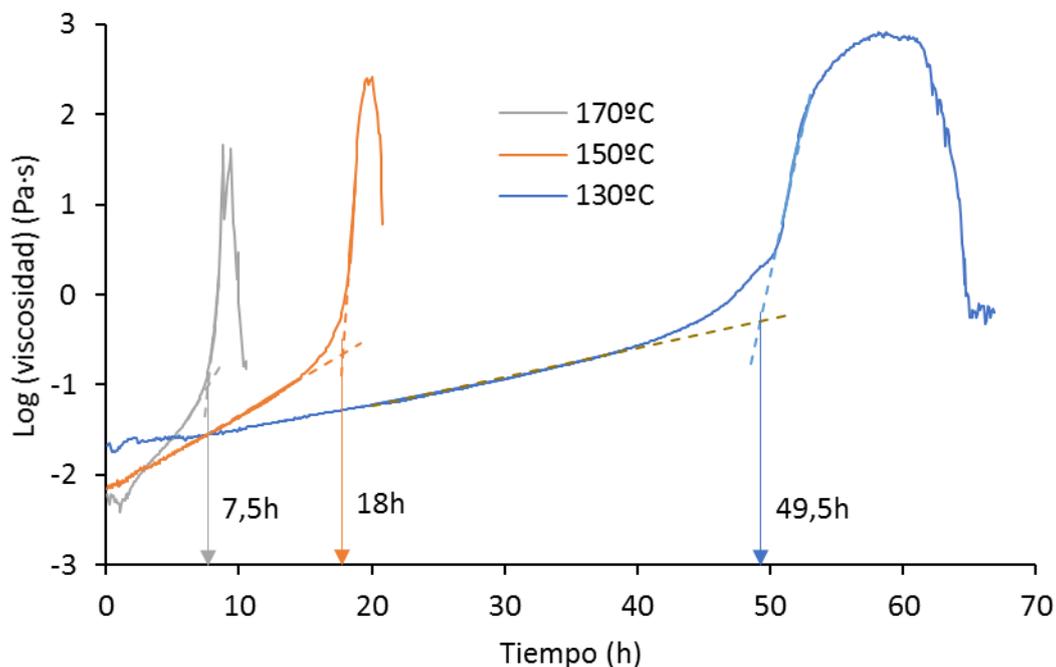


Figura 15. Efecto de la temperatura sobre la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol

Como se puede observar en la Figura 15, a mayor temperatura de reacción, antes se alcanza el punto de gel (se tardan 40h más en alcanzar el punto de gel al disminuir la temperatura 40°C), por lo tanto, mayor es la cinética de la reacción.

A modo de resumen, en la Tabla 3 se recoge el valor de la pendiente inicial de la curva log (viscosidad) frente al tiempo de las mezclas monoméricas a diferentes temperaturas (130, 150 y 170°C).

Tabla 3. Pendiente de la viscosidad en función del tiempo de las mezclas monoméricas a diferentes temperaturas

	Glicerol + SA (1/h)	Propilenglicol + SA (1/h)	1,3-propanodiol + SA (1/h)
130°C	0.0253	-	0.0029
150°C	0.0820	0.0219	0.0104
170°C	0.1856	0.0074	0.0178

Tal y como muestran los resultados de la Tabla 3, a mayor temperatura mayor es la velocidad a la que aumenta la viscosidad de la mezcla, excepto en el caso de la mezcla propilenglicol + SA. Además, la mezcla glicerol + SA presenta pendientes mucho mayores que la pendiente de las mezclas a partir de los dioles, lo cual debe atribuirse a las ramificaciones que se dan en la mezcla glicerol + SA, pues el glicerol tiene 3 grupos hidroxilo en la molécula.

5.1.2. Estudio de los grupos funcionales de los diferentes monómeros

En primer lugar, se muestran los espectros de FT-IR del glicerol y de las variantes de este, es decir, los dioles propilenglicol y 1,3-propanodiol, con tal de evaluar las diferencias en cuanto a intensidad de grupos funcionales presentes en cada uno de ellos debido a la funcionalidad de estos (Figura 16). Comentar que, todos los análisis de FT-IR mostrados en el presente TFM son cualitativos porque fue difícil encontrar un pico estándar sobre el que normalizar los espectros.

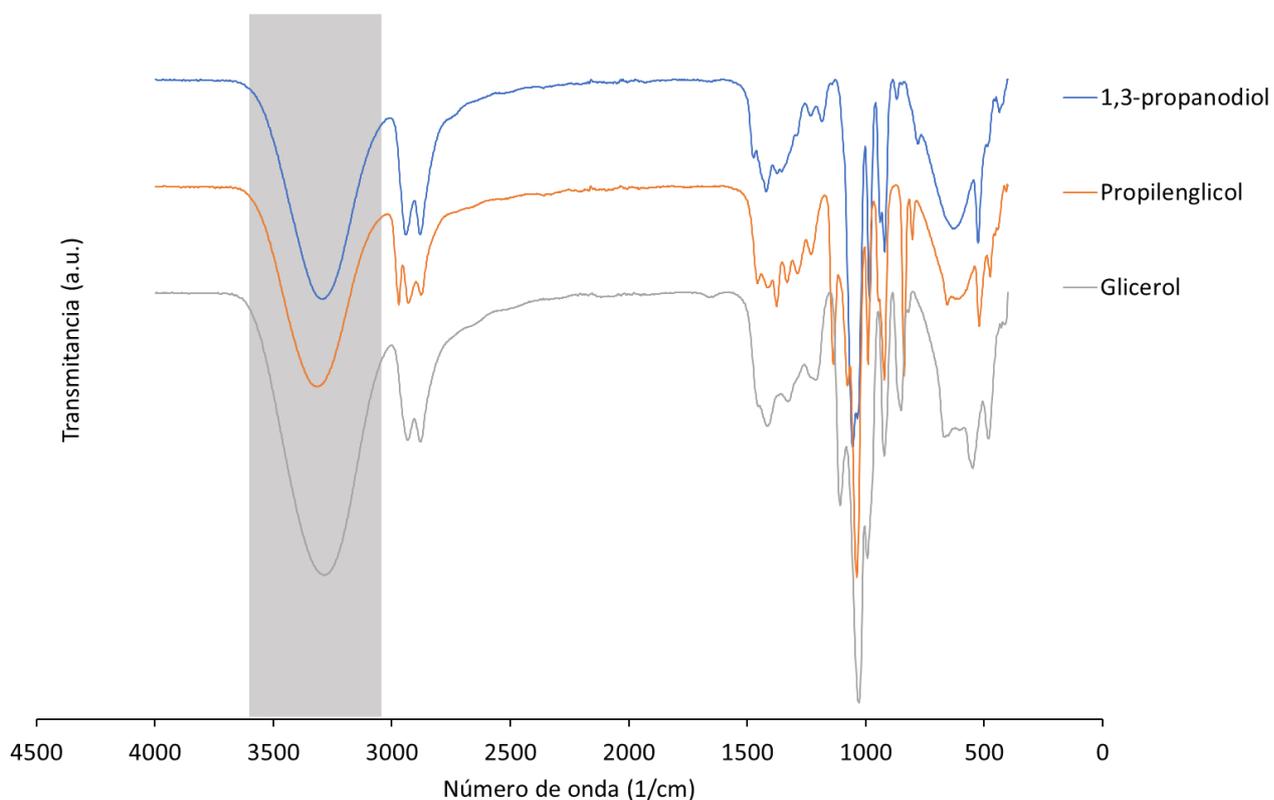


Figura 16. Espectro de FT-IR del glicerol y de las variantes de glicerol (dioles). En fondo gris se indica la banda característica del enlace -OH.

A partir de los espectros obtenidos de cada monómero, se ha determinado la intensidad del pico característico de cada uno de ellos que, en este caso, es el correspondiente al enlace -OH del grupo alcohol, que aparece como una banda ancha entre $3300 - 3400 \text{ cm}^{-1}$. En la Tabla 4 se muestran los valores de transmitancia mínimos en la banda característica del enlace -OH de cada monómero, relacionados con la intensidad, de manera que, a menor transmitancia mayor es la intensidad del pico y, por tanto, mayor es la presencia de ese tipo de enlace en la muestra.

Tabla 4. Transmitancia de la banda del enlace -OH

Glicerol	Propilenglicol	1,3-propanodiol
0.472	0.632	0.588

De los valores de transmitancia se desprende que el glicerol es el monómero con mayor presencia de grupos -OH en la molécula, como cabía esperar por su estructura molecular. Mientras que, de los dos dioles, el 1,3-propanodiol tiene una banda de -OH ligeramente más intensa, de lo que se podría deducir que los grupos -OH laterales tienen mayor reactividad que el grupo situado en la posición 2.

A continuación, se muestran los espectros de FT-IR de las siguientes mezclas monoméricas antes de comenzar la reacción: glicerol + SA, propilenglicol + SA y 1,3-propanodiol + SA (Figura 17).

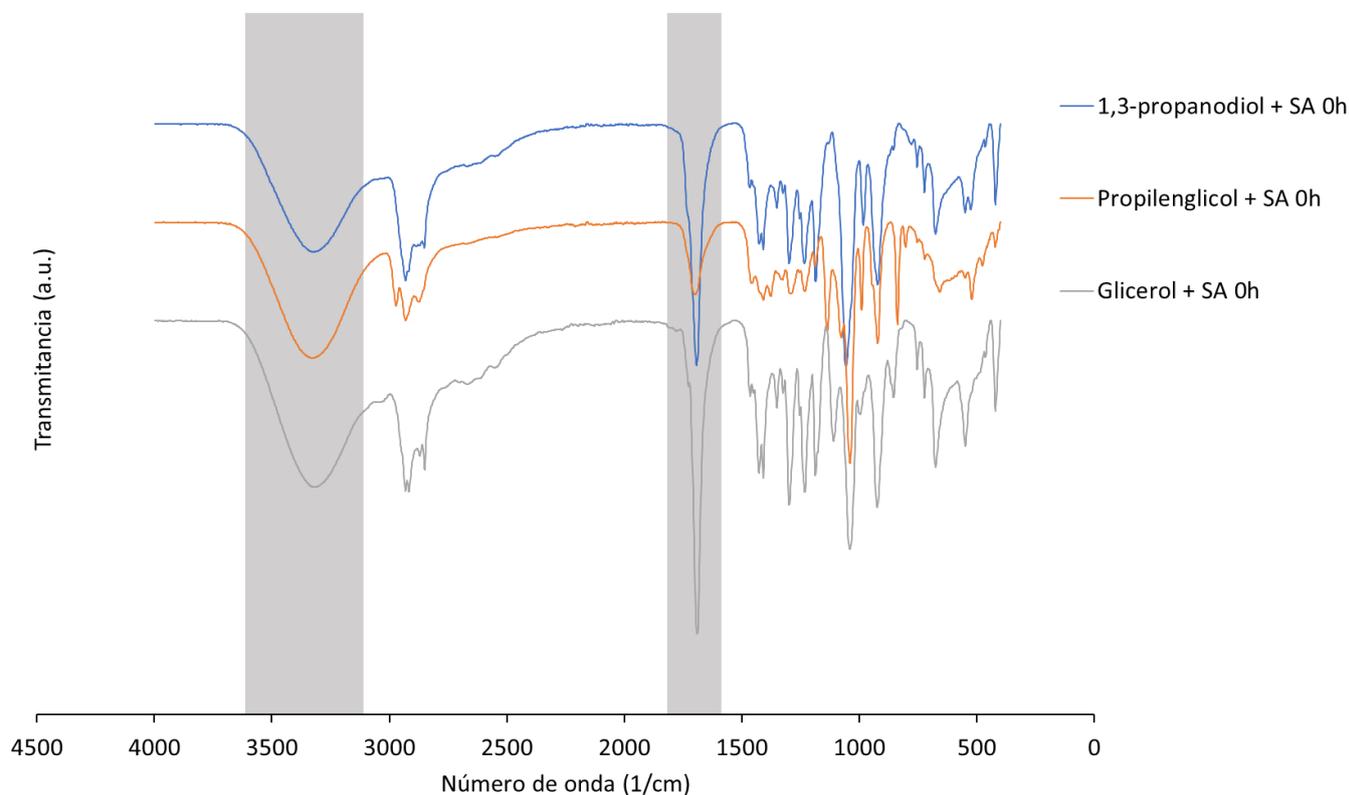


Figura 17. Espectro de FT-IR de las mezclas monoméricas

La intensidad de la banda del enlace -OH y, del enlace -C=O del ácido carboxílico (que aparece en torno a 1700 cm^{-1}), se muestra en forma de mínima transmitancia del pico característico en la Tabla 5.

Tabla 5. Transmitancia de los picos característicos de las mezclas monoméricas

	-OH (alcohol)	-C=O (ácido)
Glicerol + SA	0.662	0.363
Propilenglicol + SA	0.724	0.853
1,3-propanodiol + SA	0.740	0.509

De los resultados obtenidos de estas mezclas monoméricas, se deduce que la de glicerol tiene mayor presencia de grupos alcohol que las de dioles por su estructura molecular; además, que la presencia de este grupo funcional en los dioles es bastante similar, pues tienen la misma fórmula química pero diferente estructura molecular.

En cuanto al pico característico del enlace -C=O del ácido carboxílico, la mezcla monomérica glicerol + SA tiene mucha más intensidad que las mezclas monoméricas a partir de los dioles, esto se debe a que en este caso, las condiciones estequiométricas se dan a $3\text{SA}:2\text{Gly}$, mientras que, para las mezclas a partir de los dioles, dichas condiciones se dan a relaciones equimolares, por lo que es necesario añadir mayor cantidad de SA al glicerol para conseguir las condiciones estequiométricas que en los otros dos casos. En cuanto a la mayor presencia de SA en la mezcla monomérica a partir de 1,3-propanodiol que, en la mezcla con propilenglicol, se puede deber a que durante los minutos en los que se sometían las mezclas a 130°C hasta homogeneizarlas, la reacción avanzaba ligeramente y, la cinética de reacción sea mayor para el monómero 1,3-propanodiol que, para el propilenglicol, o bien, que el 1,3-propanodiol se evapore más rápidamente que el propilenglicol.

Por último, en la Figura 18 se muestran los espectros de FT-IR correspondientes a los productos de la reacción de las diferentes mezclas monoméricas en condiciones estequiométricas y a una temperatura constante de 130°C tras 24 horas de reacción, es decir, los prepolímeros.

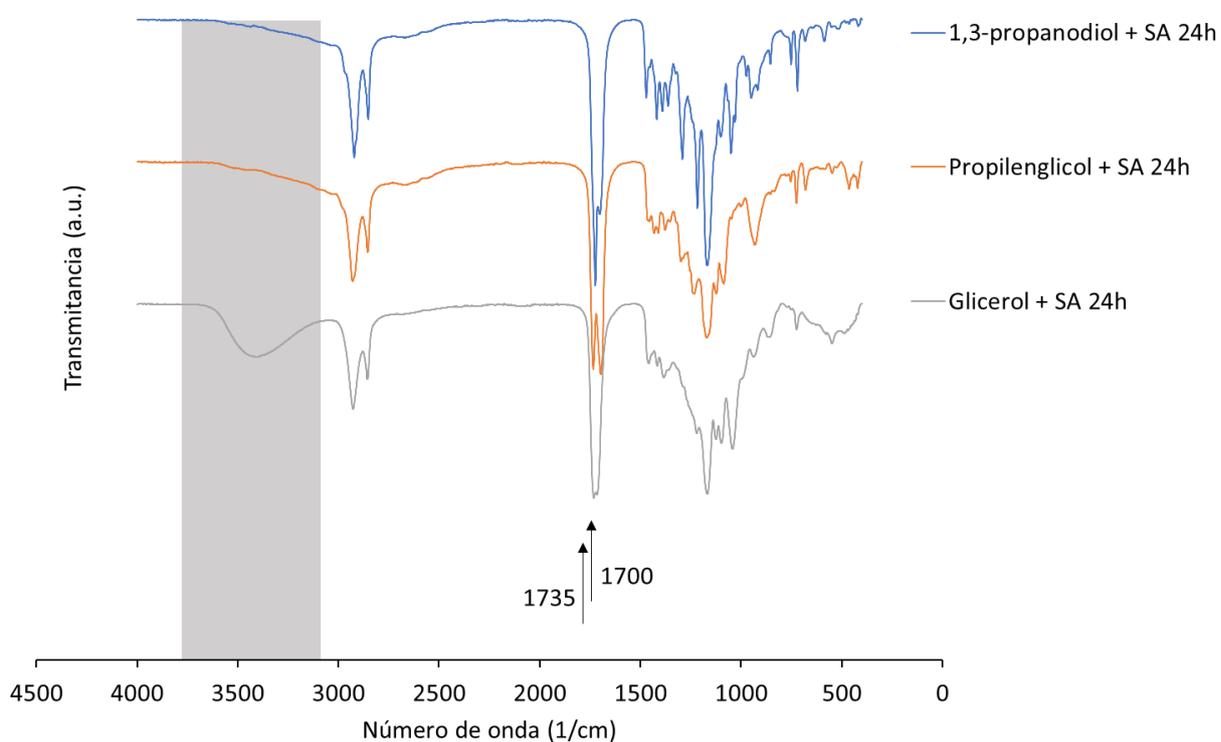


Figura 18. Espectro de FT-IR de la muestra a las 24h de reacción a partir de las diferentes mezclas monoméricas

La intensidad de los picos característicos de cada una de las muestras se indica en la Tabla 6. Cabe comentar que el enlace -C=O del éster aparece en el espectro de FT-IR en torno a $1735 - 1750 \text{ cm}^{-1}$.

Tabla 6. Transmitancia de los picos característicos de las muestras a las 24h de reacción a partir de las diferentes mezclas monoméricas

	-OH (alcohol)	-C=O (ácido)	-C=O (éster)
Glicerol + SA 24h	0.851	0.465	0.455
Propilenglicol + SA 24h	0.959	0.401	0.417
1,3-propanodiol + SA 24h	0.966	0.330	0.279

En cuanto al enlace -OH del alcohol, en la muestra glicerol + SA todavía queda glicerol que no ha reaccionado a las 24 horas, mientras que, en las muestras de los dioles la presencia de propilenglicol o 1,3-propanodiol, en función de la muestra, es prácticamente nula. Por tanto, no todos los grupos -OH son igual de reactivos y, el -OH secundario no se activa solamente cuando haya dos -OH extremos. No se puede descartar, sin embargo, que haya mayor evaporación de dioles que de glicerol en la mezcla de partida.

Con respecto al pico característico del enlace -C=O del ácido, la intensidad es mayor en la muestra a partir 1,3-propanodiol, seguido por la muestra de propilenglicol y, por último, de glicerol. Estos resultados tienen coherencia, pues en el prepolímero obtenido a partir de Gly + SA queda más diácido presente porque han reaccionado menos grupos -OH.

Por último, la intensidad del pico característico del enlace -C=O del éster es mayor en la muestra a partir de 1,3-propanodiol que, en las otras dos muestras, por lo que se deduce que la reactividad de los grupos hidroxilo laterales es mayor que la del grupo situado en la posición 2. Además, la intensidad de este pico es ligeramente superior en la muestra a partir de propilenglicol que en la de glicerol, lo que puede deberse a que el mayor volumen atómico del glicerol impide o limita el acoplamiento del ácido sebácico en la molécula de glicerol (comúnmente conocido en química orgánica como impedimento estérico).

5.2. Análisis químico y estructural del prepolímero de poliglicerol sebacato (PGS)

5.2.1. Estudio de la evolución temporal de los grupos funcionales formados durante la prepolimerización de PGS

En primer lugar, se muestran los espectros de FT-IR obtenidos al inicio de la reacción, es decir, para mPGS 1:1 y mPGS 3:2, así como los espectros de cada uno de los monómeros por separado (Figura 19).

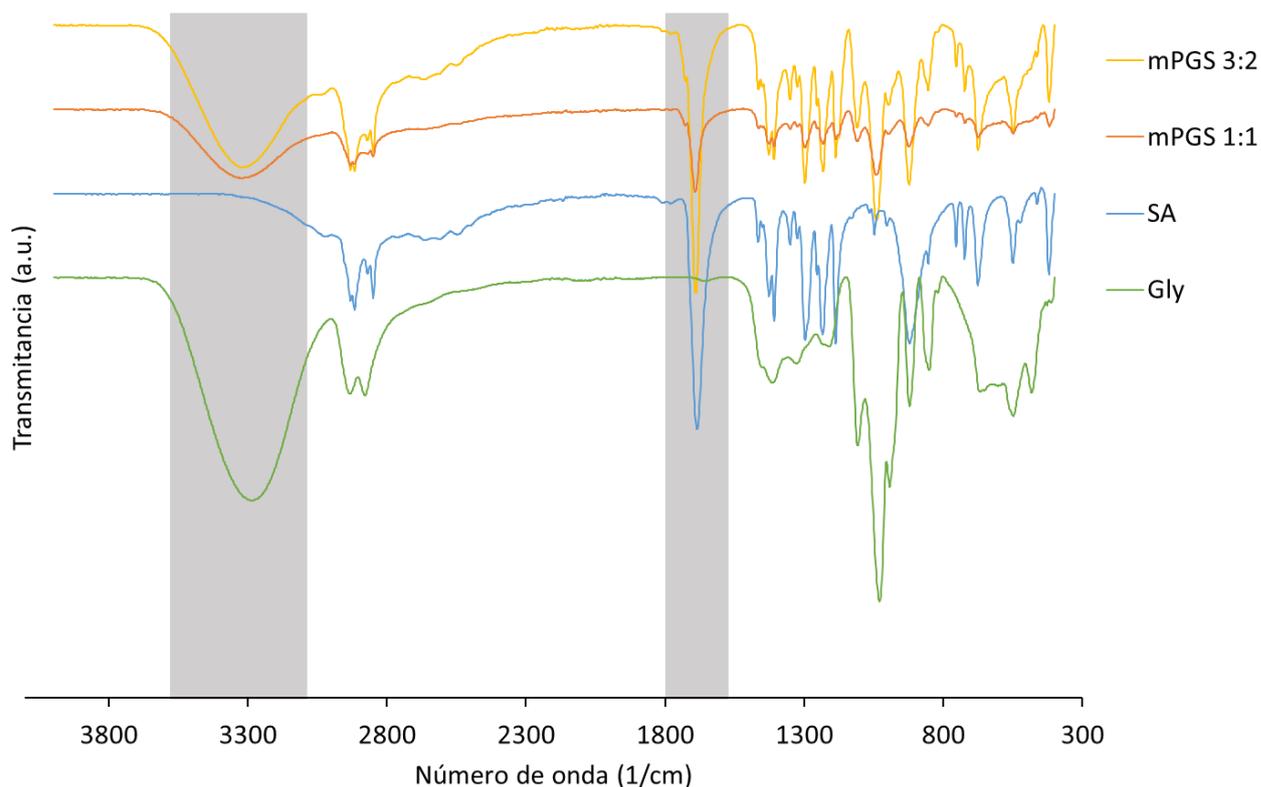


Figura 19. Espectros de FT-IR de mPGS, junto con los correspondientes monómeros sin mezclar. En fondo gris se indican los rangos en los que aparecen picos característicos.

En la Tabla 7 se indican la presencia o no de los picos característicos de los enlaces -OH y -C=O del ácido para los espectros de los monómeros (glicerol y SA), así como de sus mezclas en condiciones estequiométricas y equimolares.

Tabla 7. Picos característicos de los monómeros y sus mezclas (mPGS)

	-OH (alcohol)	-C=O (ácido)
mPGS 3:2	X	X
mPGS 1:1	X	X
Ácido sebácico	-	X
Glicerol	X	-

Como se puede observar en la Figura 19, el espectro del ácido sebácico presenta un pico característico en torno a 1700 cm^{-1} correspondiente al enlace -C=O del ácido carboxílico, mientras que el espectro del glicerol presenta una banda ancha entre 3300 y 3400 cm^{-1} del enlace -OH de los grupos alcohol.

Por otro lado, se muestran los resultados obtenidos mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) para cada una de las muestras de pPGS a diferentes tiempos de reacción (Figura 20).

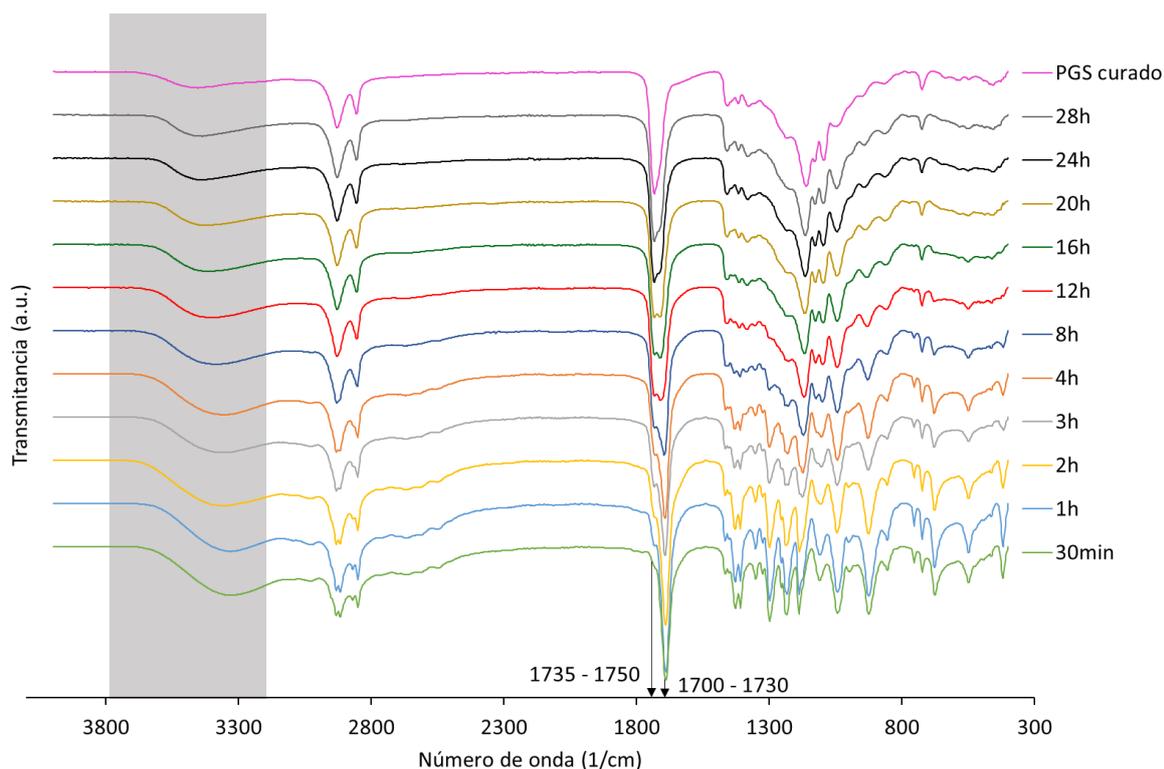


Figura 20. Espectro de FT-IR de pPGS obtenido para cada tiempo de reacción. En fondo gris se indica el rango en el que aparece el pico característico del enlace -OH.

A partir de los espectros de FT-IR se ha determinado la intensidad de los picos característicos, del enlace -OH y -C=O del ácido, así como del enlace -C=O del éster, que aparece en un rango entre 1735 – 1750 cm^{-1} de número de onda. Además, se ha calculado la ratio entre la intensidad del pico de -OH del alcohol y la del pico de -C=O del éster (Tabla 8).

Tabla 8. Intensidad de los picos característicos

	-OH (alcohol)	-C=O (ácido)	-C=O (éster)	Ratio -OH/-C=O
30min	0.735	0.381	0.894	0.865
1h	0.777	0.220	0.803	0.968
2h	0.789	0.237	0.732	1.078
3h	0.836	0.360	0.678	1.233
4h	0.810	0.331	0.623	1.301
8h	0.845	0.425	0.549	1.539
12h	0.860	0.479	0.497	1.732
16h	0.875	0.473	0.488	1.792
20h	0.888	0.463	0.461	1.928
24h	0.898	0.464	0.425	2.111
28h	0.901	0.458	0.415	2.169
pPGS curado	0.925	0.513	0.436	2.121

A partir de los espectros obtenidos para las muestras de pPGS a diferentes tiempos de reacción, se confirma que la presencia de glicerol en la muestra es cada vez menor, pues la intensidad del pico asociado al enlace -OH se va atenuando. Lo mismo sucede con el pico correspondiente al enlace -C=O

de los ácidos carboxílicos, por lo que la cantidad de monómeros va disminuyendo conforme avanza la reacción. Por el contrario, el pico correspondiente al enlace $-C=O$ del éster es cada vez más intenso debido a la formación de los grupos éster del PGS. Además, la variación de la intensidad de los picos entre el pPGS a las 28 horas de reacción y el PGS curado es muy pequeña, por lo que se deduce que, en las condiciones de $130^{\circ}C$, a las 28 horas de prepolimerización ya se han formado prácticamente todos los enlaces éster potenciales del PGS. En cuanto a la ratio entre la transmitancia del enlace $-OH$ del alcohol y la del enlace $-C=O$ del éster, corrobora la formación de los grupos éster del PGS y desaparición del glicerol en el transcurso de la reacción. Dichas tendencias se pueden observar a continuación en forma de gráfico (Figura 21).

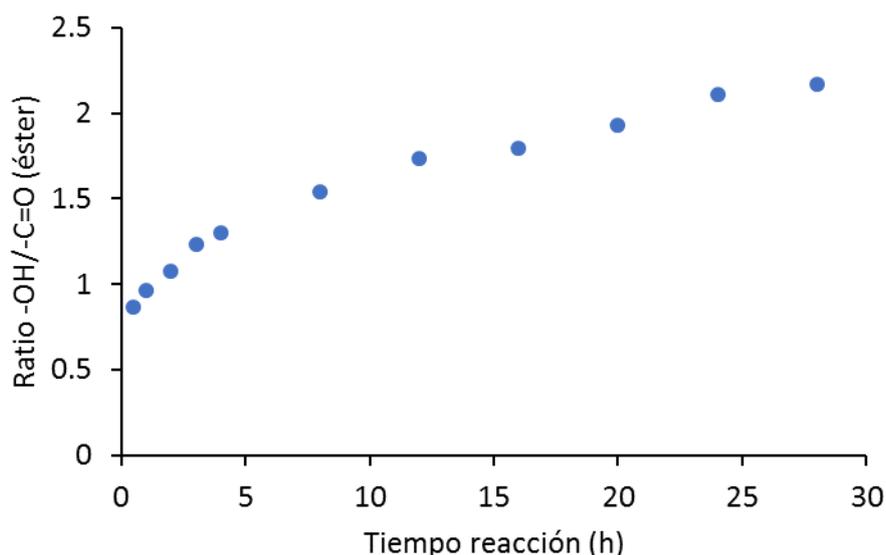


Figura 21. Evolución del ratio de transmitancias $-OH/-C=O$ (éster) con el tiempo

Por último, la banda característica del enlace $-OH$ se desplaza hacia frecuencias mayores conforme avanza la reacción. Esto se puede deber a que, conforme avanza la reacción hay menos grupos $-OH$ presentes, por lo que las interacciones por puentes de hidrógeno son menores. Esto provoca un desplazamiento en el valor mínimo de la banda correspondiente al enlace $-OH$ hasta 3400 cm^{-1} o más, ya que, según Craig A. Merlic. [30], las bandas de $-OH$ con puentes de hidrógeno aparecen entre $3200 - 3500\text{ cm}^{-1}$, mientras que, los $-OH$ libres sin interacción secundaria aparecen a 3600 cm^{-1} o más.

5.2.2. Estudio cinético en la etapa de prepolimerización de PGS

A continuación, se muestra la curva potenciométrica del rojo fenol en medio THF/Etanol (75/25 v/v%) a partir de la cual se determinó el pH al que se produce el cambio de viraje (Figura 22).

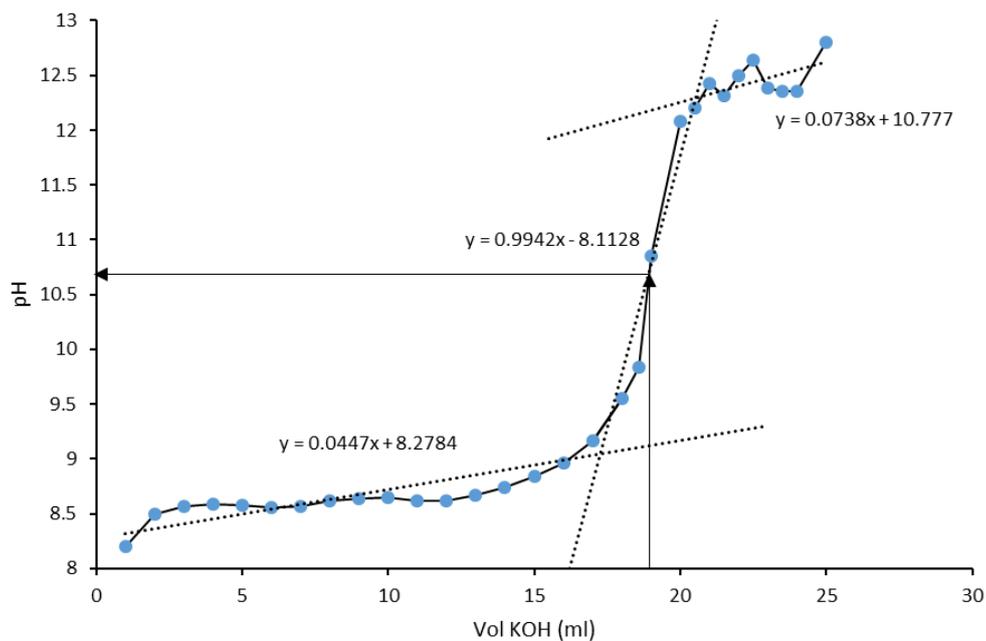


Figura 22. Curva potenciométrica del rojo fenol en medio THF/EtOH al valorar con KOH 0.01 M

Teniendo en cuenta que el cambio de viraje en dichas condiciones se produce a un pH de 10,7 y, según las ecuaciones descritas en el apartado “4.2.3. Determinación de la cinética en la etapa de prepolimerización de PGS mediante valoración de grupos carboxilo”, la evolución de la conversión con el tiempo en la prepolimerización de PGS se muestra en la Figura 23.

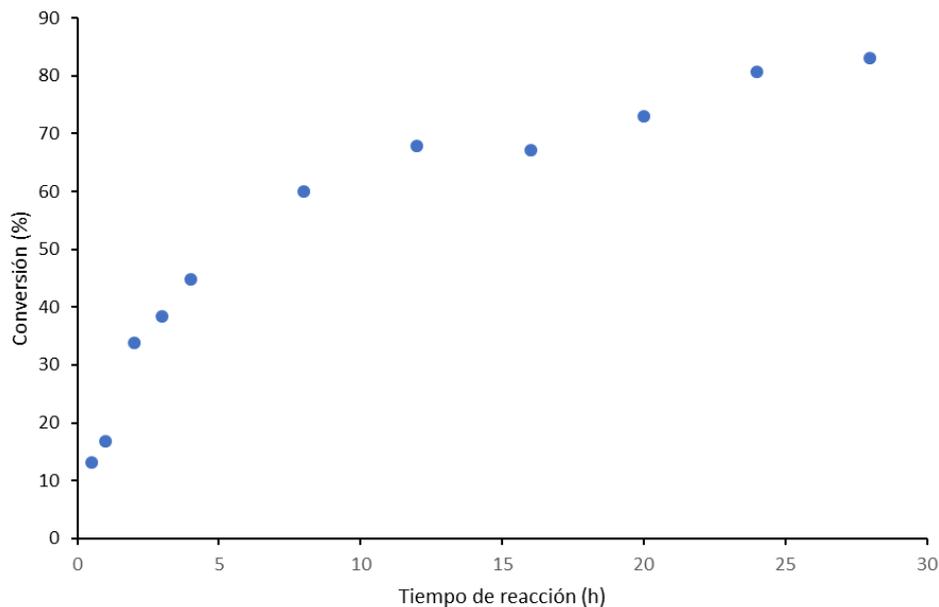


Figura 23. Evolución temporal de la conversión en la prepolimerización de PGS

Como se puede observar en la Figura 23, la cinética de la reacción de prepolimerización de PGS es mayor al inicio debido a la ausencia de productos que hace que la reacción esté más desplazada hacia la formación de éstos, y a la mayor presencia de monómeros y, por tanto, de grupos funcionales libres.

Además, el incremento de la viscosidad a lo largo del tiempo (claramente apreciable en ejemplos como la Figura 14) también puede jugar un papel significativo a la hora de limitar la movilidad de los monómeros sin reaccionar. Concretamente, en torno a las 8 horas de reacción, la velocidad de formación de pPGS disminuye apreciablemente debido a la menor cantidad de grupos funcionales libres y a la presencia de cadenas largas de prepolímero que dificultan la interacción entre grupos funcionales. La primera etapa de prepolimerización de PGS se llevó a cabo durante 28 horas alcanzándose una conversión del 83%, entendiéndose ésta como la proporción de desaparición de ácidos carboxílicos en la muestra de pPGS.

5.2.3. Evolución temporal de la distribución de pesos moleculares

A continuación, se muestra la distribución de pesos moleculares de la muestra de mezcla monomérica sin reaccionar, y de pPGS a las 12 y 28 horas de reacción, así como la evolución temporal del peso molecular promedio en número (M_n), en masa (M_w) y el índice de polidispersidad (PDI), calculado como la relación entre estos dos pesos moleculares.

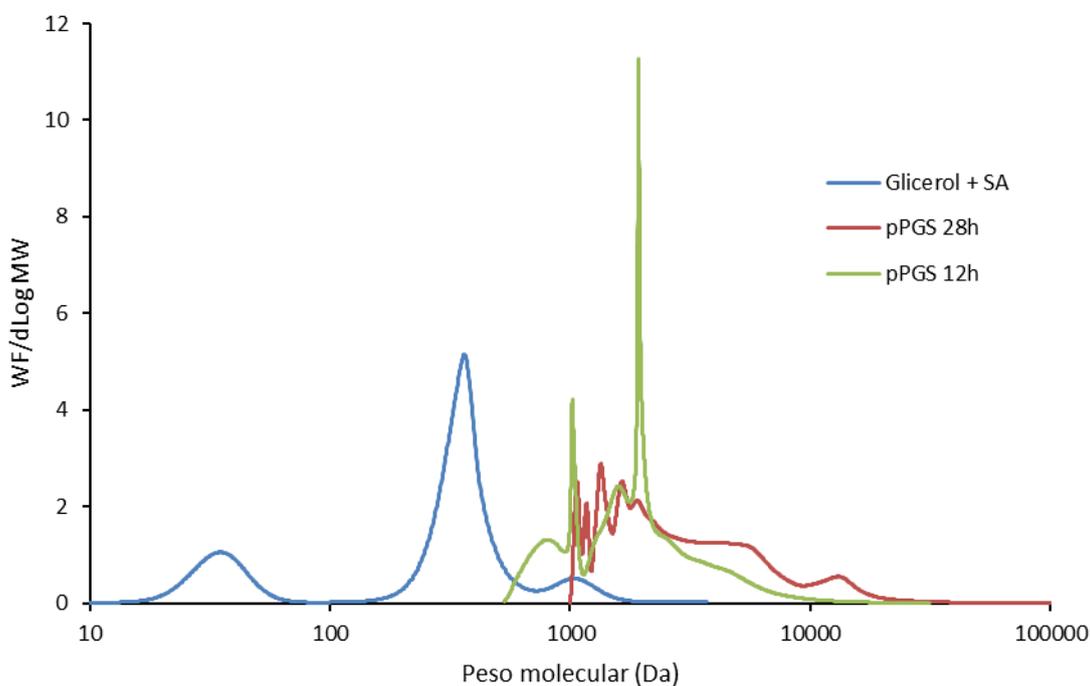


Figura 24. Distribución de pesos moleculares de las muestras de monómeros y de pPGS a las 12h y 28h de reacción.

A partir de las distribuciones de pesos moleculares representadas en la Figura 24, se aprecia en la muestra de monómeros dos picos perfectamente diferenciados correspondientes a cada uno de los monómeros, glicerol (en torno a 90Da) y ácido sebáico (alrededor de 200Da).

Por otro lado, resulta singular la multimodalidad de la distribución de pesos moleculares de la muestra de pPGS a las 12 horas y 28 horas de reacción (lo mismo ocurre con el resto de las muestras de pPGS como se verá más adelante), es decir, no es una única curva, sino que aparecen varios picos superpuestos en la misma distribución. Esto se debe a que las muestras no tienden a un valor promedio

de peso molecular, sino que los oligómeros tienen preferencia por algunos pesos moleculares concretos, es decir, hay preferencia por la formación de determinadas estructuras moleculares.

A continuación, se muestra un estudio más detallado de los resultados obtenidos mediante la técnica de GPC para la obtención del peso molecular promedio en número (M_n), en masa (M_w) y el índice de polidispersidad de cada muestra, así como el análisis de la evolución temporal de cada uno de dichos parámetros.

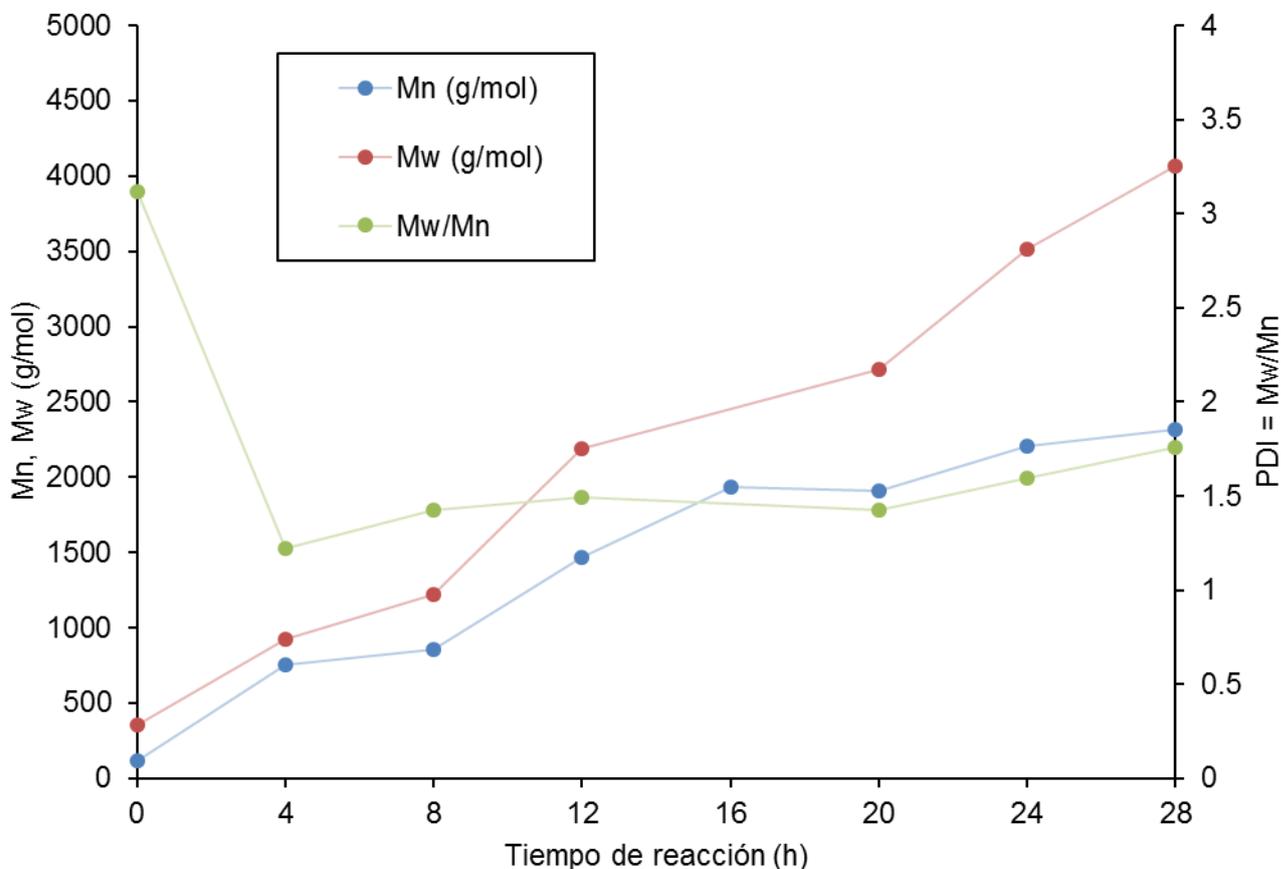


Figura 25. Evolución temporal del peso molecular promedio en número (M_n), en masa (M_w) y el índice de polidispersidad (M_w/M_n)

A partir de la Figura 25, se deduce que durante las primeras 4h de reacción el peso molecular en número crece hasta casi 1/3 del peso molecular que se alcanza al final de la reacción, por lo que al principio de la reacción el número de moléculas que reaccionan es bastante elevado pues la disponibilidad de grupos funcionales es elevada, lo que concuerda con la gran tasa de reacción inicial de la mezcla observada previamente en otros análisis. Además, analizando la evolución de pesos moleculares en número de manera global se deduce que hasta las primeras 16 horas de reacción el peso molecular crece en mayor medida que durante las 8 últimas horas de reacción, probablemente por la mayor disponibilidad de grupos funcionales y la presencia de moléculas relativamente pequeñas que favorecen el encuentro de esos grupos funcionales libres durante los dos primeros tercios de la reacción.

En cuanto a la evolución del peso molecular en masa, se observa que el crecimiento durante la reacción se produce prácticamente de manera lineal. Por tanto, conforme avanza la reacción, aumenta la

proporción de moléculas de mayor tamaño. Comparando este crecimiento lineal de la masa molar con la evolución de la conversión que es muy rápida durante las primeras 8 horas de reacción y muy lenta al final, se deduce que al principio se forman muchos oligómeros de pequeño peso molecular y, conforme transcurre la reacción, probablemente cuando la cantidad de monómeros se ve limitada, se van acoplando los oligómeros entre sí. Por tanto, es probable que la multimodalidad que aparece en la distribución de pesos moleculares se deba a que se fusionan dos oligómeros de peso molecular parecido para dar uno de prácticamente el doble. Cabe comentar que se ha obviado la medida realizada sobre la muestra recogida a las 16h, ya que resultó ser un dato anómalo por un error en la medida.

Por último, en cuanto al índice de polidispersidad, se mantiene siempre por encima de la unidad debido a la multimodalidad en la distribución de pesos moleculares. Además, el índice de polidispersidad no llega a valer 2 en ninguna de las muestras de pPGS, de lo que se deduce que el crecimiento de las cadenas no es completamente aleatorio.

5.2.4. Determinación de la pérdida de masa durante la etapa de prepolimerización

La técnica de TGA mostró la pérdida de masa que se produjo durante la etapa de prepolimerización de PGS a una temperatura de 130°C. Con tal de obtener conclusiones a partir de estos resultados, previamente se calculó la proporción de masa de agua que se pudo perder por cambio de fase considerando que únicamente se perdió agua (recuérdese que la reacción tiene lugar a > 100° C). También se calculó la proporción de masa de glicerol que se pudo perder por evaporación considerando que únicamente se evaporó glicerol.

El cálculo de la proporción de agua teórica que se pudo vaporizar durante la prepolimerización, tanto en condiciones estequiométricas (3SA:2Gly) como en condiciones equimolares (1SA:1Gly), se muestran en las ecuaciones 15 – 18:

$$w_{3:2}(\text{Gly}) = \frac{\frac{2}{2+3} \cdot M_{\text{Gly}}}{\frac{2}{2+3} \cdot M_{\text{Gly}} + \left(1 - \frac{2}{2+3}\right) \cdot M_{\text{SA}}} \quad (15)$$

donde:

$w_{3:2}(\text{Gly})$ es la fracción másica de glicerol en la mezcla monomérica inicial correspondiente a una proporción estequiométrica de monómeros (3SA:2Gly), en tanto por 1.

M_{Gly} es la masa molecular del glicerol, 92,09 g/mol.

M_{SA} es la masa molecular de ácido sebácico, 202,25 g/mol.

$$\% \text{H}_2\text{O}_{3:2} = \frac{2 \cdot M_{\text{H}_2\text{O}} \cdot [1 - w_{3:2}(\text{Gly})]}{M_{\text{Gly}}} \quad (16)$$

donde:

% $H_2O_{3:2}$ es la proporción de agua teórica que se podría evaporar suponiendo que el glicerol no se evapora, es decir, la proporción de agua teórica formada en condiciones estequiométricas, en %.

M_{H_2O} es la masa molecular del agua, 18,02 g/mol.

$$w_{1:1}(\text{Gly}) = \frac{\frac{1}{2} \cdot M_{\text{Gly}}}{\frac{1}{2} \cdot M_{\text{Gly}} + (1 - \frac{1}{2}) \cdot M_{\text{SA}}} \quad (17)$$

Donde,

$w_{1:1}(\text{Gly})$ es la fracción másica de glicerol en la mezcla monomérica inicial correspondiente a una proporción equimolar de monómeros (1SA:1Gly), en tanto por 1.

$$\% H_2O_{1:1} = \frac{2 \cdot M_{H_2O} \cdot [1 - w_{1:1}(\text{Gly})]}{M_{\text{SA}}} \quad (18)$$

donde:

% $H_2O_{1:1}$ es la proporción de agua teórica que se podría evaporar suponiendo que el glicerol no se evapora, es decir, la proporción de agua teórica formada en condiciones equimolares, en %.

Por otro lado, se determinó la proporción de glicerol teórica que se podría evaporar durante la prepolimerización de PGS, suponiendo que el agua formada no se pierde (como si la reacción no tuviese lugar). En condiciones estequiométricas, dicha proporción de glicerol coincide con la fracción másica de glicerol inicial en la mezcla monomérica calculada a partir de la ecuación 15. Lo mismo ocurre en condiciones equimolares, luego la proporción de glicerol que se podría evaporar se calculó a partir de la ecuación 17.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos mediante la técnica de TGA, para una mezcla monomérica estequiométrica y equimolar, así como la proporción máxima de agua y glicerol que se podría evaporar en cada caso (Figura 26).

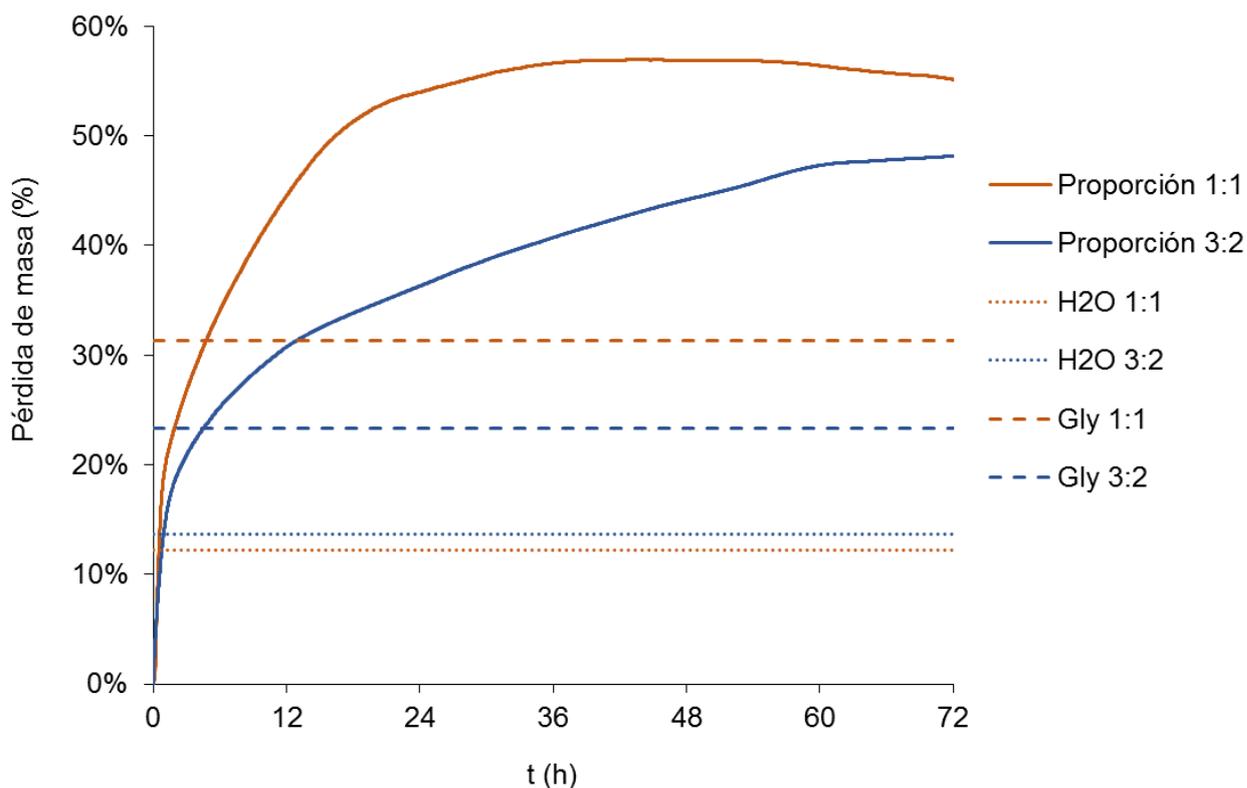


Figura 26. Resultados obtenidos mediante TGA

Como se puede observar en la Figura 26, durante la prepolimerización de PGS en condiciones equimolares se produce mayor pérdida de masa que en condiciones estequiométricas, esto se debe a que en condiciones equimolares el reactivo limitante es el ácido sebácico y, por tanto, hay exceso de glicerol. Por esto mismo, la proporción de glicerol máxima que se podría evaporar es mayor en condiciones equimolares. Sin embargo, la proporción de agua máxima que se podría evaporar es ligeramente superior en condiciones estequiométricas, ya que en dichas condiciones por cada 2 moles de glicerol se forman 6 moles de agua, mientras que, en condiciones equimolares por cada 2 moles de glicerol se forman 4 moles de agua.

Además, la proporción de agua máxima que se podría evaporar es menor que la pérdida de masa total observada, por lo que se confirma que se produce una pérdida de glicerol por evaporación durante la reacción, y esta parece ser significativa.

Por otro lado, la velocidad a la que se produce la pérdida de masa durante la etapa de prepolimerización de PGS es mayor cuando la reacción se da en condiciones equimolares, puesto que, al haber mayor cantidad de glicerol, la reacción está más desplazada hacia la formación de productos, entre ellos, el agua.

De manera global, la pérdida de masa total que se produce se encuentra entre el 45 – 55 % al final de la reacción. Sin embargo, a una conversión del 100 %, se perdería entre un 12 – 13 % de agua y, a una conversión del 0 %, es decir, si no se formase agua, se perdería entre un 23 – 31 % de masa. Puesto que estos dos fenómenos son excluyentes y, la pérdida de masa total que se produce es mayor que la suma de ambos se deduce que la mezcla monomérica Gly + SA es muy hidróscopica y, probablemente

la muestra que se ensayó tuviese agua en exceso del ambiente que no se pudo eliminar previamente en el desecador.

A continuación, se muestra un detalle del gráfico anterior para las 8 primeras horas de reacción (Figura 27).

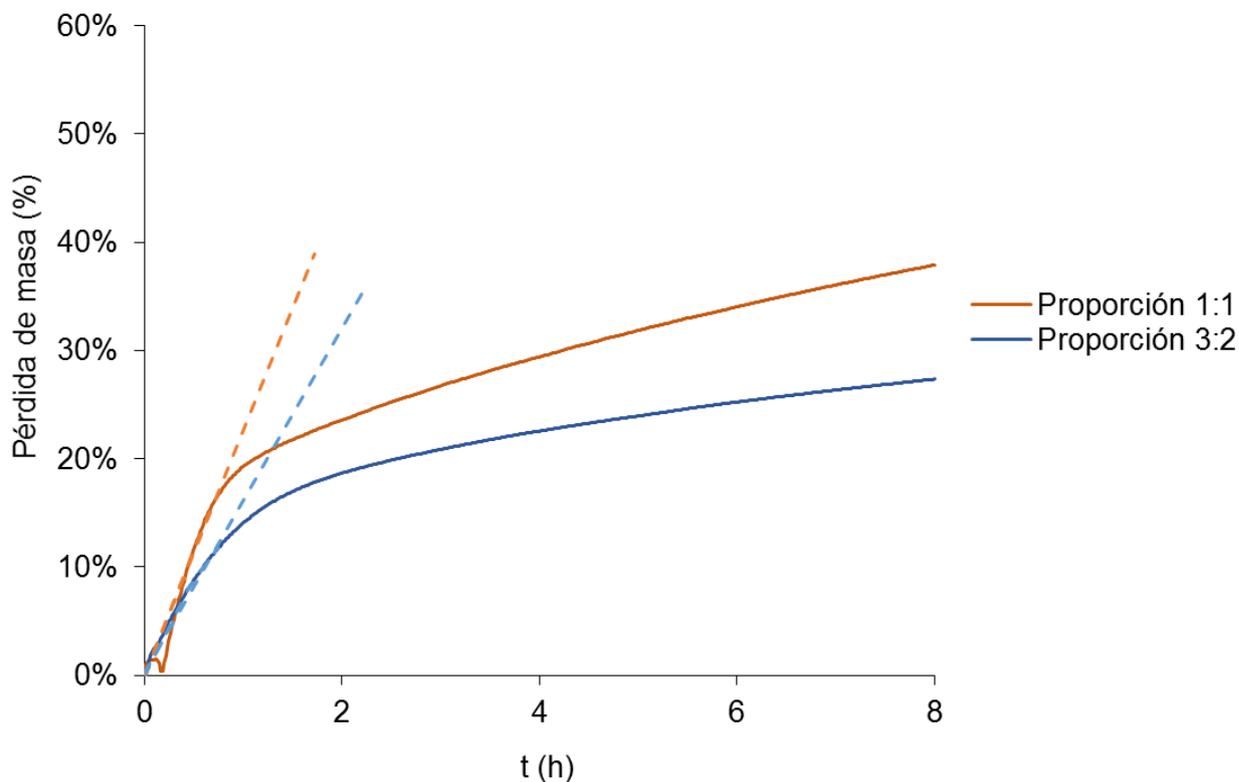


Figura 27. Detalle de la evolución temporal de la pérdida de masa durante las primeras 8 horas de reacción

Como se puede observar en la Figura 27, en los primeros 30 min de reacción la pendiente es muy acusada, que se puede asociar al agua libre absorbida del ambiente y no a la formada durante la reacción. Esto, reduciría entre un 10 – 15 % los valores de pérdida de masa total, aparentemente. Aún teniendo en cuenta la absorción de agua por la mezcla monomérica, se sigue produciendo una gran cantidad de masa, por lo que la pérdida de glicerol por evaporación durante la reacción es un hecho que hay que considerar, aunque quizá en la síntesis acaba retornando al reactor por la condensación.

Por último, teniendo en cuenta esto, los resultados obtenidos en la Figura 23 refuerzan la hipótesis de que los monómeros son muy higroscópicos pues, el aumento más considerable en la conversión se produce a tiempos de reacción entre 1 – 2 h, no al inicio de la reacción. Se deduce pues, que el agua presente en los monómeros iniciales retrasa ligeramente la reacción, ya que al ser un producto de la reacción desplaza el equilibrio y, cuando se evapora el agua absorbida por los monómeros (en torno a 0.5 – 1 h) se acelera la reacción.

5.2.5. Interpretación conjunta de resultados

En este apartado, se resumen los resultados obtenidos de los diferentes ensayos acerca de la evolución temporal del pPGS obtenido en condiciones equimolares de monómeros (1SA:1Gly), con tal de sintetizar las conclusiones obtenidas de éstos.

Tabla 9. Cuadro resumen de los resultados obtenidos de los ensayos realizados sobre las muestras de pPGS a diferentes tiempos de reacción.

Ensayo	Conclusiones
FT-IR	<ul style="list-style-type: none">- La cantidad de monómeros disminuye conforme avanza la reacción.- La presencia de enlaces éster en las muestras de pPGS a diferentes tiempos es cada vez mayor.- A las 28h de prepolimerización ya se han formado prácticamente todos los enlaces éster potenciales del PGS.
Valoración de grupos carboxilo	<ul style="list-style-type: none">- La cinética de la prepolimerización de PGS es mayor al inicio. A las 8 horas de reacción, la cinética se ve disminuida.- La prepolimerización de PGS alcanzó una conversión del 83% a las 28 horas de reacción.
Distribución de pesos moleculares	<ul style="list-style-type: none">- Las distribuciones de pesos moleculares de las muestras son multimodales (varios picos superpuestos).- Existe preferencia por la formación de determinadas estructuras moleculares.- Conforme avanza la reacción, aumenta la proporción de moléculas de mayor tamaño.- Al principio se forman muchos oligómeros de pequeño peso molecular y, conforme transcurre la reacción, probablemente cuando la cantidad de monómeros se ve limitada, se van acoplando los oligómeros entre sí.- La multimodalidad que aparece en la distribución de pesos moleculares se puede deber a que se fusionan dos oligómeros de peso molecular parecido para dar uno de prácticamente el doble.- El crecimiento de las cadenas no es completamente aleatorio.
TGA	<ul style="list-style-type: none">- La velocidad a la que se produce la pérdida de masa es mayor cuando la reacción se da en condiciones equimolares que en condiciones estequiométricas.- Se produce una pérdida de glicerol por evaporación durante la reacción, y esta parece ser significativa.- Se deduce que la mezcla monomérica Gly + SA es muy hidrocópica.

A modo de resumen, se puede afirmar que, la etapa de prepolimerización de PGS se puede dar por finalizada a las 28 horas y, que durante esta etapa se produce una pérdida de glicerol que parece no afectar a la formación de pPGS, pues el glicerol condensa y retorna al reactor. Por otro lado, los oligómeros formados tienen preferencia por determinadas estructuras moleculares que terminan reaccionando entre sí, luego el crecimiento de las cadenas no es completamente aleatorio.

Por último, se ha determinado que se produce una pérdida de glicerol significativa por evaporación durante la reacción. Además, que la mezcla monomérica resulta ser muy higroscópica por lo que se plantea liofilizar la muestra antes de realizar el ensayo por TGA en futuros estudios del pPGS.

5.3. Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS

5.3.1. Estudio cinético en la etapa de prepolimerización de PGS optimizada

En este apartado se muestra la conversión alcanzada en la prepolimerización de PGS en condiciones estequiométricas (3SA:2Gly) a las 24 horas de reacción, tanto mediante el método de prepolimerización convencional como el método de suministro de glicerol gota a gota. Tras recoger cada una de las muestras a las 24h de reacción, se aprecian diferentes comportamientos: al enfriar en un baño de agua la muestra de pPGS gota a gota se solidifica rápidamente, mientras que, la muestra de pPGS convencional tarda entre 3 – 5min en solidificar. Tras conservar ambas muestras a 18°C, también se aprecian diferencias entre ellas. La muestra de pPGS convencional tiene un tacto ceroso cuando se atempera a temperatura ambiente, mientras que la muestra de pPGS gota a gota es frágil y se rompe en pequeños pedazos, por lo que se parece más en cuanto a tacto a las muestras de pPGS convencional al poco tiempo de reacción que a las muestras obtenidas a tiempos más largos de reacción.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Conversiones alcanzadas a las 24h de reacción

	pPGS convencional	pPGS gota a gota
Conversión (%)	86,44	31,86

Cabe comentar que, la muestra obtenida de pPGS convencional a las 24 horas de reacción se llevó a cabo a condiciones estequiométricas (3SA:2Gly) y no a condiciones equimolares (1SA:1Gly) como en el análisis realizado en el apartado 5.2., ya que era más razonable obtener un pPGS a partir de una relación estequiométrica entre monómeros, pues serviría como referencia para comparar los resultados obtenidos en el pPGS gota a gota que pretendía evitar la pérdida de glicerol por evaporación.

A partir de los resultados obtenidos, se deduce que, a pesar de que el método de suministro del glicerol gota a gota limita el efecto de la evaporación del glicerol, la cinética de la prepolimerización es mucho más lenta que la cinética de la reacción mediante el método convencional. Estos resultados se pueden explicar por la disponibilidad del glicerol, que en el caso del método convencional todo el glicerol disponible para reaccionar está presente en el reactor desde las primeras horas del inicio de la reacción, que es cuando la cinética es más rápida y se consumen más moles de glicerol. Sin embargo, en el método optimizado, el suministro de glicerol se produce lentamente a lo largo de 24 horas, con lo que se retrasa la formación de oligómeros de bajo peso molecular, que parecen ser críticos a la hora de que la reacción avance. Además, la última gota de glicerol se inyecta a las 24 horas, por lo tanto, no todo el glicerol suministrado ha permanecido el mismo tiempo en el reactor.

Por otro lado, la conversión alcanzada a las 24 horas en la reacción convencional a condiciones estequiométricas (86,44%) es muy similar a la alcanzada a las 24 horas en la reacción convencional a condiciones equimolares (80,69%). De ello, se deduce que el glicerol condensado recircula a la mezcla contenida en el reactor con el tiempo.

5.3.2. Estudio de la evolución temporal de los grupos funcionales formados durante la prepolimerización optimizada de PGS

A continuación, se muestra el espectro de FT-IR obtenido para la muestra de pPGS a las 24h de prepolimerización optimizada, así como para la muestra de pPGS a las 24h de reacción obtenida mediante el método convencional a una proporción molar de monómeros inicial de 3:2.

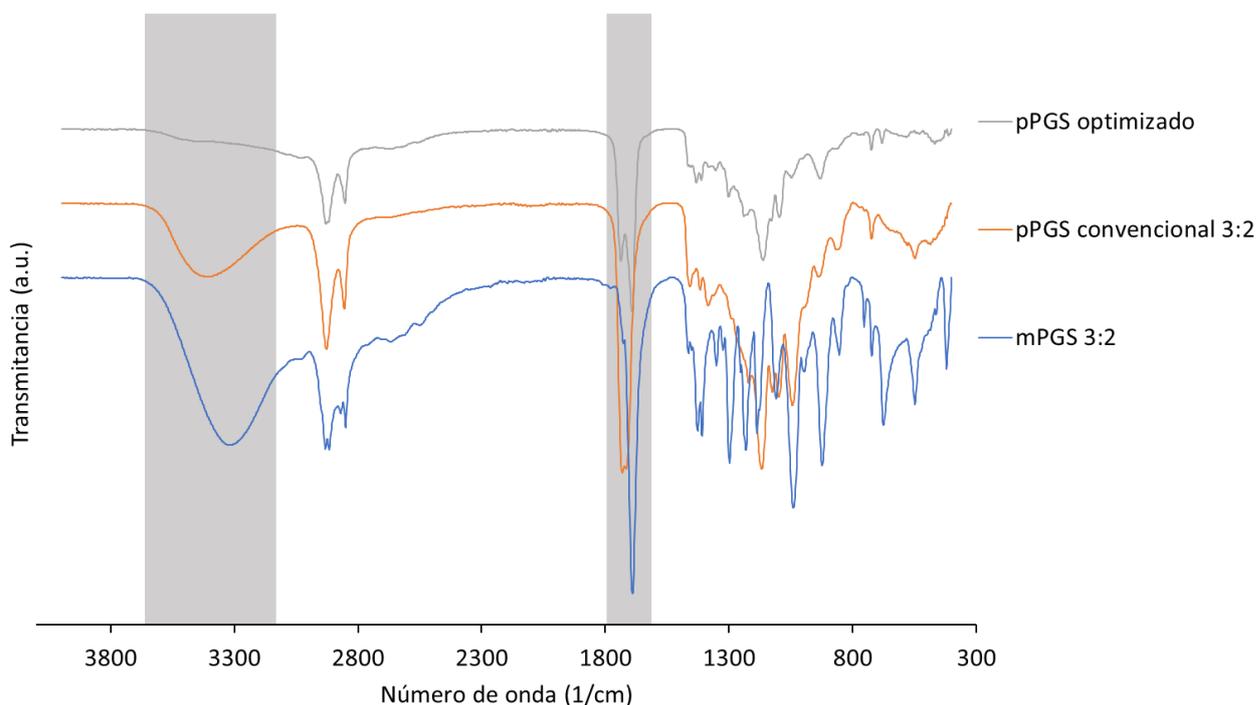


Figura 28. Espectro de FT-IR a las 24h de reacción para la muestra de pPGS obtenida mediante la prepolimerización optimizada y el método convencional

A partir del espectro obtenido se ha determinado la intensidad de los picos característicos para cada una de las muestras, así como la ratio entre la intensidad del pico del -OH del alcohol y la del pico del -C=O correspondiente al éster (Tabla 11).

Tabla 11. Transmitancia de los picos característicos

	-OH (alcohol)	-C=O (ácido)	-C=O (éster)	Ratio -OH/-C=O
pPGS 24h opt.	0.970	0.632	0.734	1.321
pPGS conven.	0.879	0.465	0.455	1.932

A partir de los resultados obtenidos se puede corroborar la optimización en el suministro de glicerol a la reacción debido a la ausencia del pico característico del enlace -OH del alcohol en el espectro del pPGS gota a gota. Por tanto, suministrando el glicerol gota a gota a la reacción, se evita la presencia de glicerol sin reaccionar en el reactor, así como su pérdida por evaporación. Sin embargo, la intensidad del pico correspondiente al enlace -C=O del éster es considerablemente mayor en el pPGS obtenido por el método convencional, por lo que el suministro de glicerol gota a gota no es eficiente en cuanto a la cinética de formación de los productos de la reacción, pues todo el glicerol que podría reaccionar con el ácido sebácico no está disponible desde el inicio de la reacción, sino que se termina

de suministrar a las 24 horas. Pero, a pesar de haber formado pocos enlaces éster, prácticamente no queda nada de glicerol. Este hecho revela la necesidad de considerar el PGS como un HBPE, pues, tal y como afirman Brenner *et al.* [31], el empleo de monómeros alifáticos a elevadas temperaturas favorece la formación de reacciones secundarias como la descarboxilación, ciclación, deshidratación, etc. Es decir, en ausencia de glicerol y debido a las altas temperaturas, el ácido sebácico parece ser capaz de condensarse en otras moléculas que reaccionan con el glicerol que se va añadiendo gota a gota.

En cuanto a la ratio de la transmitancia del pico correspondiente al enlace -OH del alcohol entre la del pico del enlace -C=O del éster, es mayor en el caso del pPGS convencional debido a la mayor presencia de grupos éster.

Comparando la ratio obtenida en la muestra de pPGS gota a gota (1.3211) con los valores de pPGS convencional a condiciones equimolares (apartado 5.2.1.), se puede deducir que el pPGS obtenido mediante el método gota a gota a las 24 horas de reacción es equivalente al pPGS convencional a condiciones equimolares a un tiempo de reacción de 4 horas (1.3016), pues se alcanzan ratios -OH/-C=O similares y, correspondientes a una conversión en torno al 30%.

Además, se obtiene una ratio muy similar en las muestras de pPGS convencional a condiciones estequiométricas (1.9316) y equimolares (2.1112), de lo que se deduce que el glicerol que se evapora, condensa y vuelve al reactor.

6. CONCLUSIONES

La principal conclusión del presente Trabajo Final de Máster es que se ha logrado obtener información del prepolímero de PGS en cuanto a la evolución temporal de su estructura química durante la primera etapa de síntesis. Para ello, se ha realizado un estudio de la cinética de la reacción en la primera etapa de síntesis del PGS, de la evolución temporal en la distribución de pesos moleculares, de los grupos funcionales formados, así como el análisis termogravimétrico de la mezcla monomérica. Además, se ha logrado establecer la división entre la etapa de prepolimerización y la etapa de curado mediante una técnica sencilla de análisis viscosimétrico.

Por otro lado, se ha estudiado la reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol, uno de los monómeros de partida para la formación de PGS.

A partir de estos ensayos, se pueden realizar las siguientes afirmaciones en relación con el prepolímero de PGS (pPGS):

- La viscosidad de la mezcla Gly + SA crece en mayor proporción que la viscosidad de las otras mezclas monoméricas (SA+Propilenglicol y SA+1,3-Propanodiol), mientras que la evolución temporal de la viscosidad para dichas mezclas es muy similar, por lo que se deduce que el pPGS crece inicialmente formando ramificaciones, en contraposición con la hipótesis actual más extendida en la literatura científica.
- A las 28h de prepolimerización quedan muy pocos grupos funcionales por reaccionar (alta conversión de reacción), puesto que la intensidad del pico correspondiente al enlace -C=O del ácido sebácico es muy parecida entre el pPGS a las 28h de reacción y el PGS curado.
- La cinética de la reacción es mayor al principio (entre las 0 y 8h) puesto que la cantidad de monómero es elevada y la de producto pequeña, por lo que la reacción está desplazada hacia la formación de productos. A partir de las 8h de reacción la cinética disminuye, alcanzándose un 83% de conversión a las 28h.
- Durante la síntesis en condiciones equimolares (1SA:1Gly) se produce mayor pérdida de glicerol que en condiciones estequiométricas (3SA:2Gly) puesto que hay un exceso de glicerol y, además, la velocidad de pérdida de glicerol también es mayor.
- La síntesis de PGS debe estudiarse desde la perspectiva de un poliéster hiperramificado, cosa que, en nuestro conocimiento, no se había descrito ni valorado anteriormente.
- Se deduce que la reactividad de los grupos hidroxilo laterales es mayor que la del grupo situado en la posición secundaria del glicerol.
- Aunque hay pérdida de glicerol por evaporación y trasiego del H_2O que cambia de fase, es muy probable que en las condiciones habituales de síntesis este condense y retorne a la mezcla.
- El curado del pPGS no tiene lugar necesariamente porque cadenas largas se entrecrucen, sino probablemente porque oligómeros ramificados cada vez mayores acaban congregándose en estructuras tan masivas que se pueden considerar redes poliméricas (lo que tiene mucha importancia para las propiedades del material resultante).

En cuanto al proceso de prepolimerización de PGS optimizada, aunque se ha logrado optimizar el uso del glicerol (porque hay menos al final de la reacción), es probable que se hayan formado compuestos secundarios, presentes en las cadenas de poliéster de los que no había constancia en el proceso convencional de síntesis de PGS.

7. PERSPECTIVAS DE FUTURO

En futuros estudios sobre la estructura molecular del prepolímero de PGS formado durante la primera etapa de síntesis, sería interesante complementar los resultados obtenidos en el presente TFM con otras técnicas analíticas. Por ejemplo, técnicas espectroscópicas como la resonancia magnética nuclear de protón ($^1\text{H-NMR}$), que permiten determinar el entorno químico de cada uno de los átomos de hidrógeno, que componen la muestra de material analizado, o bien, la difracción de rayos X que permitiría identificar la presencia de fases cristalinas en el prepolímero de PGS, ayudarían a completar y corroborar la información obtenida a partir de los ensayos de FT-IR realizados en el presente TFM. Además, la espectroscopía Raman es una técnica muy utilizada en la identificación de polímeros y complementaria al FT-IR, pues la energía vibracional producida en la cadena polimérica mediante la dispersión de Raman o inelástica es más intensa. Por tanto, todos estos ensayos podrían llevarse a cabo en futuros estudios para complementar la información existente, tal y como hizo O'Sullivan con la estructura química de la celulosa, polímero presente en la naturaleza [32]. En la Figura 29, se puede observar los posibles enlaces de hidrógeno que se pueden formar en la celulosa, tras el estudio de la orientación del hidroximetilo. Finalmente, cabe comentar que el análisis del pPGS mediante $^1\text{H-NMR}$, se está llevando a cabo en la actualidad, fruto de una colaboración entre el CBIT y el *Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research*, de la *University College Dublin*.

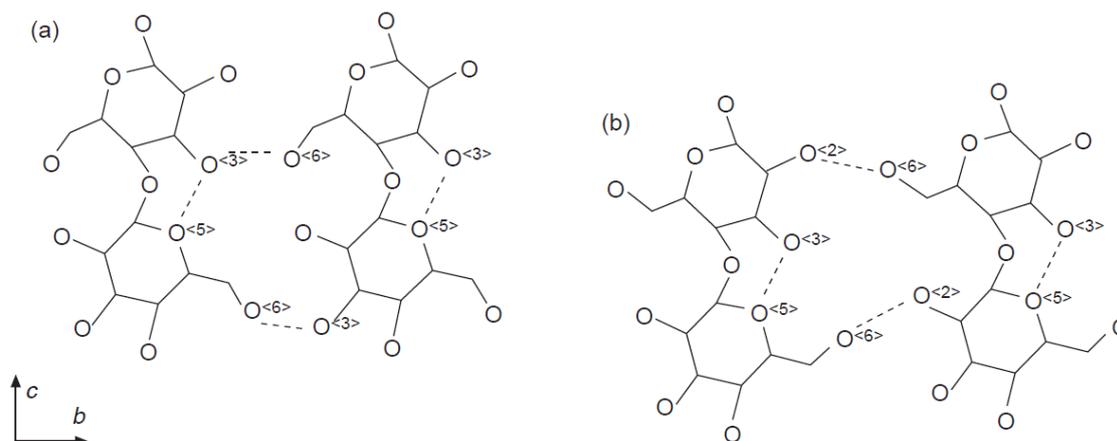


Figura 29. Diferentes metaestructuras químicas de la celulosa en función del enlace de hidrógeno formado

Por último, cabe comentar que, en estudios futuros, sería interesante realizar un análisis del prepolímero de PGS (pPGS) recogido a diferentes tiempos de reacción obtenido a partir de la prepolimerización optimizada (con suministro paulatino de glicerol para evitar su evaporación). De esta manera, se podría realizar una comparativa más completa de los resultados obtenidos en el presente TFM y, por tanto, se podrían obtener mejores conclusiones acerca de la influencia de la evaporación del glicerol sobre la estructura molecular del pPGS.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wang, Y., Ameer, G. A., Sheppard, B. J., & Langer, R. (2002). A tough biodegradable elastomer. *Nature biotechnology*, 20(6), 602.
- [2] Rai, R., Tallawi, M., Grigore, A., & Boccaccini, A. R. (2012). Synthesis, properties and biomedical applications of poly (glycerol sebacate)(PGS): a review. *Progress in polymer science*, 37(8), 1051-1078.
- [3] Van de Velde, K., & Kiekens, P. (2002). Biopolymers: overview of several properties and consequences on their applications. *Polymer testing*, 21(4), 433-442.
- [4] Moroni, L., Schrooten, J., Truckenmüller, R., Rouwkema, J., Sohier, J., & van Blitterswijk, C. A. (2014). Tissue Engineering: An Introduction. In *Tissue Engineering* (pp. 1-21). Academic Press.
- [5] Masoumi, N., Johnson, K. L., Howell, M. C., & Engelmayer Jr, G. C. (2013). Valvular interstitial cell seeded poly (glycerol sebacate) scaffolds: toward a biomimetic in vitro model for heart valve tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 9(4), 5974-5988.
- [6] Chen, Q. Z., Bismarck, A., Hansen, U., Junaid, S., Tran, M. Q., Harding, S. E., ... & Boccaccini, A. R. (2008). Characterisation of a soft elastomer poly (glycerol sebacate) designed to match the mechanical properties of myocardial tissue. *Biomaterials*, 29(1), 47-57.
- [7] Crapo, P. M., Gao, J., & Wang, Y. (2008). Seamless tubular poly (glycerol sebacate) scaffolds: High-yield fabrication and potential applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 86(2), 354-363.
- [8] Kemppainen, J. M., & Hollister, S. J. (2010). Tailoring the mechanical properties of 3D-designed poly (glycerol sebacate) scaffolds for cartilage applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 94(1), 9-18.
- [9] Ghosh, F., Neeley, W. L., Arnér, K., & Langer, R. (2009). Selective removal of photoreceptor cells in vivo using the biodegradable elastomer poly (glycerol sebacate). *Tissue Engineering Part A*, 17(13-14), 1675-1682.
- [10] Sundback CA, Shyu JY, Wang Y, Faquin WC, Langer RS, Vacanti JP & Hadlock TA. Biocompatibility analysis of poly-(glycerol sebacate) as a nerve guide material. *Biomaterials* 2005;26:5454–64.
- [11] Sun ZJ, Chen C, Sun MZ, Hong C, Lu XL, Zheng YF, Yang BF & Dong DL. The application of poly (glycerol-sebacate) as biodegradable drug carrier. *Biomaterials* 2009;30:5209–14.
- [12] Chen QZ, Liang S & Thouas GA. Synthesis and characterisation of poly(glycerol sebacate)-co-lactic acid as surgical sealants. *Soft Matter* 2011;7:6484–92.
- [13] Pryor II, H. I., O'Doherty, E., Hart, A., Owens, G., Hoganson, D., Vacanti, J. P., ... & Sundback, C. A. (2009). Poly (glycerol sebacate) films prevent postoperative adhesions and allow laparoscopic placement. *Surgery*, 146(3), 490-497.

- [14] I., Krebs, N., Hart, A., Neville, C. M., Huang, A. Y., & Sundback, C. A. (2009). Degradation behavior of poly (glycerol sebacate). *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 91(4), 1038-1047.
- [15] Conejero-García, Á., Gimeno, H. R., Sáez, Y. M., Vilariño-Feltrer, G., Ortuño-Lizarán, I., & Vallés-Lluch, A. (2017). Correlating synthesis parameters with physicochemical properties of poly (glycerol sebacate). *European Polymer Journal*, 87, 406-419.
- [16] Pomerantseva, I., Krebs, N., Hart, A., Neville, C. M., Huang, A. Y., & Sundback, C. A. (2009). Degradation behavior of poly (glycerol sebacate). *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 91(4), 1038-1047.
- [17] Li, X., Hong, A. T. L., Naskar, N., & Chung, H. J. (2015). Criteria for quick and consistent synthesis of poly (glycerol sebacate) for tailored mechanical properties. *Biomacromolecules*, 16(5), 1525-1533.
- [17] Liu, Q., Tian, M., Ding, T., Shi, R., Feng, Y., Zhang, L., ... & Tian, W. (2007). Preparation and characterization of a thermoplastic poly (glycerol sebacate) elastomer by two-step method. *Journal of applied polymer science*, 103(3), 1412-1419.
- [18] Liu, Q., Tian, M., Ding, T., Shi, R., Feng, Y., Zhang, L., ... & Tian, W. (2007). Preparation and characterization of a thermoplastic poly (glycerol sebacate) elastomer by two-step method. *Journal of applied polymer science*, 103(3), 1412-1419.
- [19] Ye, H., Owh, C., & Loh, X. J. (2015). A thixotropic polyglycerol sebacate-based supramolecular hydrogel showing UCST behavior. *Rsc Advances*, 5(60), 48720-48728.
- [20] Kiyotsukuri, T., Kanaboshi, M., & Tsutsumi, N. (1994). Network polyester films from glycerol and dicarboxylic acids. *Polymer international*, 33(1), 1-8.
- [21] Nagata, M., Kiyotsukuri, T., Ibuki, H., Tsutsumi, N., & Sakai, W. (1996). Synthesis and enzymatic degradation of regular network aliphatic polyesters. *Reactive and Functional Polymers*, 30(1-3), 165-171.
- [22] Aydin, H. M., Salimi, K., Rzayev, Z. M. O., & Pişkin, E. (2013). Microwave-assisted rapid synthesis of poly (glycerol-sebacate) elastomers. *Biomaterials Science*, 1(5), 503-509.
- [23] Nijst, C. L., Bruggeman, J. P., Karp, J. M., Ferreira, L., Zumbuehl, A., Bettinger, C. J., & Langer, R. (2007). Synthesis and characterization of photocurable elastomers from poly (glycerol-co-sebacate). *Biomacromolecules*, 8(10), 3067-3073.
- [24] Gao, C., & Yan, D. (2004). Hyperbranched polymers: from synthesis to applications. *Progress in polymer science*, 29(3), 183-275.
- [25] Flory, P. J. (1941). Molecular size distribution in three dimensional polymers. I. Gelation. *Journal of the American Chemical Society*, 63(11), 3083-3090.
- [26] Zheng, Y., Li, S., Weng, Z., & Gao, C. (2015). Hyperbranched polymers: advances from synthesis to applications. *Chemical Society Reviews*, 44(12), 4091-4130.

- [27] Stumbé, J. F., & Bruchmann, B. (2004). Hyperbranched polyesters based on adipic acid and glycerol. *Macromolecular Rapid Communications*, 25(9), 921-924.
- [28] Li, Y., Cook, W. D., Moorhoff, C., Huang, W. C., & Chen, Q. Z. (2013). Synthesis, characterization and properties of biocompatible poly (glycerol sebacate) pre-polymer and gel. *Polymer international*, 62(4), 534-547.
- [29] Bacsik, Z., Mink, J., & Keresztury, G. (2004). FTIR spectroscopy of the atmosphere. I. Principles and methods. *Applied Spectroscopy Reviews*, 39(3), 295-363.
- [30] Craig A. Merlic. Introduction to IR Spectra. WebSpectra. Recuperado de <https://webspectra.chem.ucla.edu//irintro.html#hydroxyl>.
- [31] Brenner, A. R., Voit, B. I., Massa, D. J., & Turner, S. R. (1996, January). Hyperbranched polyesters: End group modification and properties. In *Macromolecular Symposia* (Vol. 102, No. 1, pp. 47-54). Basel: Hüthig & Wepf Verlag.
- [32] O'sullivan, A. C. (1997). Cellulose: the structure slowly unravels. *Cellulose*, 4(3), 173-207.

PRESUPUESTO

1. NECESIDAD DEL PRESUPUESTO

El estudio económico que se detalla a continuación incluye los gastos generados de material, compuestos químicos utilizados y amortización de equipos utilizados en los laboratorios donde se realizaron los ensayos de investigación, así como los gastos atribuidos a la resolución de problemas que se fueron generando en forma de costes generales y puesta en marcha del propio trabajo.

El objetivo de dicho estudio económico es la realización de un presupuesto que se descompondrá en varios presupuestos parciales donde se especificarán los precios unitarios y descompuestos, así como las mediciones. Con esto, se pretende evaluar el impacto económico atribuido a la investigación realizada en el presente Trabajo Fin de Máster.

El presupuesto de ejecución material está constituido por los costes del material, equipamiento y mano de obra generados en los procesos realizados en el laboratorio. A esto se le suman unos gastos auxiliares a cada una de las actividades realizadas.

A continuación, se detallan los cuadros presupuestarios que se generarán posteriormente:

- Cuadro de precios de recursos por clase, donde se clasifican los gastos por recurso utilizado según sea material, equipamiento, mano de obra o medios auxiliares.
- Cuadro de mediciones y presupuesto, en él se especifican los precios y mediciones de cada recurso considerado en cada partida, de forma que cada capítulo quede descompuesto.
- Cuadro de presupuesto resumido, donde se obtiene un resumen del cuadro de mediciones y presupuesto, obteniéndose así el precio de cada partida, el precio de cada capítulo a partir de la suma del precio de cada una de las partidas de las que se compone y el presupuesto de ejecución material a partir de la suma del precio de cada capítulo.
- Cuadro de resumen de capítulos, en él se obtiene el coste de cada capítulo, el presupuesto de ejecución material, el presupuesto por contrata y el presupuesto total.

Para la elaboración del presupuesto se ha considerado para el equipamiento el precio suministrado por cada fabricante, teniendo en cuenta la amortización, donde la vida útil se ha considerado de 5 o 10 años dependiendo del tipo de equipo. El precio de las sustancias y material de laboratorio se ha obtenido de la casa comercial que suele ser la suministradora de éstos en los laboratorios del CBIT. Además, al presupuesto total se le aplica un 13% de gastos generales, un 6% de beneficio industrial y un 21% de IVA. En el siguiente apartado se muestra el desglose del presupuesto en euros.

2. CONTENIDO DEL PRESUPUESTO

		Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción	Pág.: 1
		CUADRO DE PRECIOS DE RECURSOS POR CLASE	Ref: procdp1c
			Fec.:
Código		Descripción del recurso	Precio
1		Mano de Obra	
CP	h	Codirector de proyecto	10,37
D	h	Director de proyecto	13,14
TL	h	Técnico de laboratorio en química industrial	8,53
2		Maquinaria	
AgitMag	h	Agitador mangético	0,41
BI	h	Bomba de inyección	0,03
BP	h	Balanza de precisión	0,56
FT-IR	h	Equipo FT-IR	11,36
GPC	h	Equipo GPC	3,41
HPLC	h	Equipo HPLC	0,47
Reom	h	Reómetro	0,32
TGA	h	Equipo TGA	0,47
3		Material	
1,3-propdiol	l	1,3-Propanodiol	208,00
B	u	Bureta 25ml	20,00
CS	u	Cuchara de sólidos	4,90
CT	u	Cierre con tapón	29,90
F	u	Filtros	0,64
FV	u	Frasco de vidrio	1,20
Gly	l	Glicerol	184,00
Im	u	Imán	3,30
J	u	Jeringa	0,09
KOH	kg	Hidróxido de potasio	5,85
MA	u	Matraz aforado 50ml	3,27
ME	u	Matraz Erlenmeyer de 50ml	1,51
Oil	l	Aceite	33,00
P	u	Pinza sujeción	5,30
PA	m	Papel de aluminio	0,05
PP		Pipeta Pasteur automática	50,00
PPV	u	Pipeta Pasteur de vidrio	0,06
PropGly	l	Propilenglicol	800,00
React	u	Reactor de 3 vías	70,30
RecVid	u	Recipiente de vidrio	28,00
RF	l	Indicador rojo fenol	160,00
SA	kg	Ácido sebácico	23,13
SL	u	Soporte de laboratorio	14,40
ST	h	Sonda de temperatura	1,58
TF	m	Tubo flexible	0,40
THF	l	Tetrahidrofurano	61,72
TV	u	Trampa de vacío	54,40
V		Vial	0,52
VP	u	Vaso de precipitados de 50ml	3,50

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción	Pág.: 1
MEDICIONES Y PRESUPUESTO	Ref.: promyp1
Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol	Fec.:

Nº Orden	Descripción de las unidades de obra	Uds.	Longitud	Latitud	Altura	Subtotal	Medición	Precio	Importe
	Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción								
01	Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol								
01.01 01.01	Obtención de mezclas monoméricas								
	Total partida 01.01						1,00	327,63	327,63
01.02 01.02	Ensayos reológicos								
	Total partida 01.02						1,00	92,92	92,92
	Total capítulo 01								420,55

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del políglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción	Pág.: 2
MEDICIONES Y PRESUPUESTO	Ref.: promyp1
Análisis químico y estructural del prepolímero de PGS	Fec.:

Nº Orden	Descripción de las unidades de obra	Uds.	Longitud	Latitud	Altura	Subtotal	Medición	Precio	Importe
02	Análisis químico y estructural del prepolímero de PGS								
02.01 02.01	Prepolimerización de PGS								
	Total partida 02.01						1,00	936,46	936,46
02.02 02.02	Ensayo de FT-IR								
	Total partida 02.02						1,00	24,79	24,79
02.03 02.03	Valoración de grupos carboxilo								
	Total partida 02.03						1,00	365,31	365,31
02.04 02.04	Ensayo de GPC								
	Total partida 02.04						1,00	57,98	57,98
02.05 02.05	Ensayo de TGA								
	Total partida 02.05						1,00	50,90	50,90
02.06 02.06	Ensayo de HPLC								
	Total partida 02.06						1,00	34,82	34,82
	Total capítulo 02								1.470,26

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del políglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción	Pág.: 3
MEDICIONES Y PRESUPUESTO	Ref.: promyp1
Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS	Fec.:

Nº Orden	Descripción de las unidades de obra	Uds.	Longitud	Latitud	Altura	Subtotal	Medición	Precio	Importe
03	Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS								
03.01 03.01	Prepolimerización de PGS optimizada								
	Total partida 03.01						1,00	361,82	361,82
03.02 03.02	Valoración de grupos carboxilo								
	Total partida 03.02						1,00	76,55	76,55
03.03 03.03	Ensayo de FT-IR								
	Total partida 03.03						1,00	12,58	12,58
	Total capítulo 03								450,95

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción		Pág.: 4
MEDICIONES Y PRESUPUESTO		Ref.: promyp1
Dirección de trabajo		Fec.:

Nº Orden	Descripción de las unidades de obra	Uds.	Longitud	Latitud	Altura	Subtotal	Medición	Precio	Importe
04	Dirección de trabajo								
04.01 04.01	Reuniones								
	Total partida 04.01						1,00	1.419,95	1.419,95
04.02 04.02	Redacción informe								
	Total partida 04.02						1,00	1.929,04	1.929,04
	Total capítulo 04								3.348,99
	Total presupuesto								5.690,75

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción	Pág.: 1
PRESUPUESTO RESUMIDO	Ref.: propre2
Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol	Fec.:

N.º Orden	Descripción de las unidades de obra	Medición	Precio	Importe
	Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción			
01	Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol			
01.01	Obtención de mezclas monoméricas	1,00	327,63	327,63
01.02	Ensayos reológicos	1,00	92,92	92,92
	Total Capítulo 01	420,55
02	Análisis químico y estructural del prepolímero de PGS			
02.01	Prepolimerización de PGS	1,00	936,46	936,46
02.02	Ensayo de FT-IR	1,00	24,79	24,79
02.03	Valoración de grupos carboxilo	1,00	365,31	365,31
02.04	Ensayo de GPC	1,00	57,98	57,98
02.05	Ensayo de TGA	1,00	50,90	50,90
02.06	Ensayo de HPLC	1,00	34,82	34,82
	Total Capítulo 02	1.470,26
03	Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS			
03.01	Prepolimerización de PGS optimizada	1,00	361,82	361,82
03.02	Valoración de grupos carboxilo	1,00	76,55	76,55
03.03	Ensayo de FT-IR	1,00	12,58	12,58
	Total Capítulo 03	450,95
04	Dirección de trabajo			
04.01	Reuniones	1,00	1.419,95	1.419,95
04.02	Redacción informe	1,00	1.929,04	1.929,04
	Total Capítulo 04	3.348,99
	Total Presupuesto	5.690,75

Estudio de la arquitectura molecular durante la síntesis del poliglicerol sebacato y optimización de su proceso de producción		Pág.: 1
RESUMEN DE CAPÍTULOS		Ref.: prores1
		Fec.:

Nº Orden	Descripción de los capítulos	Importe	%
01	Reactividad de los grupos hidroxilo del glicerol	420,55	7,39 %
02	Análisis químico y estructural del prepolímero de PGS	1.470,26	25,84 %
03	Optimización de la etapa de prepolimerización de PGS	450,95	7,92 %
04	Dirección de trabajo	3.348,99	58,85 %

TOTAL EJECUCIÓN MATERIAL	5.690,75 €
13 % Gastos Generales	739,80 €
6 % Beneficio Industrial	341,45 €
TOTAL EJECUCIÓN POR CONTRATA	6.772,00 €
21 % I.V.A.	1.422,12 €
TOTAL PRESUPUESTO C/IVA	8.194,12 €

Asciende el presupuesto proyectado, a la expresada cantidad de:
OCHO MIL CIENTO NOVENTA Y CUATRO EUROS CON DOCE CÉNTIMOS

15 de Septiembre de 2019

3. COSTE DE pPGS

En este apartado se recoge el coste de producción por 100g de pPGS, tanto el pPGS obtenido mediante la prepolimerización convencional como el obtenido por prepolimerización optimizada o gota a gota, con tal de verificar si el método optimizado aumenta en gran medida el coste.

En la Tabla 12, se muestra el coste de PGS en base al presupuesto detallado en el anterior apartado.

Tabla 12. Coste de pPGS convencional y optimizado por 100g de producto

pPGS convencional	pPGS optimizado
66,63€	72,36€

Aunque el pPGS obtenido por el método convencional resulta ser más económico que el obtenido por el método optimizado, la diferencia es de sólo un 9%.

Por tanto, el PGS tiene unas características idóneas para su utilización en aplicaciones biomédicas y, además su proceso de producción y el coste que supone son puntos a favor para su desarrollo a nivel industrial.