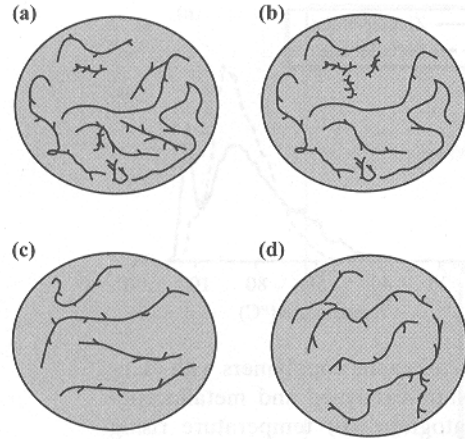


## B.20) POLIADICIONES por COORDINACIÓN (INTROD.) y por APERTURA de ANILLO

### Polimerización por Coordinación del Etileno

Existen varios tipos de PE, según el mecanismo de polimerización en cadena empleado.



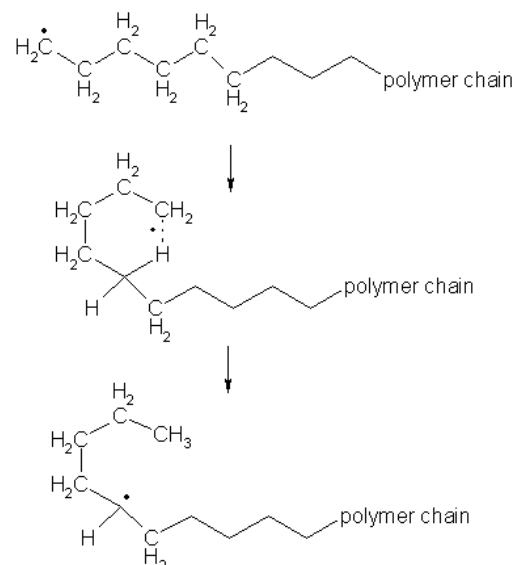
**Figure 14.3.** Comparison between the microstructures of PE and ethylene- $\alpha$ -olefin copolymers, obtained from the different polymerization techniques: **(a)** Free-radical polymerization; **(b)** Ziegler-Natta-catalyzed polymerization; **(c)** metallocene-catalyzed polymerization without long-chain branching; **(d)** metallocene-catalyzed polymerization with long-chain branching.

#### a) PEBD

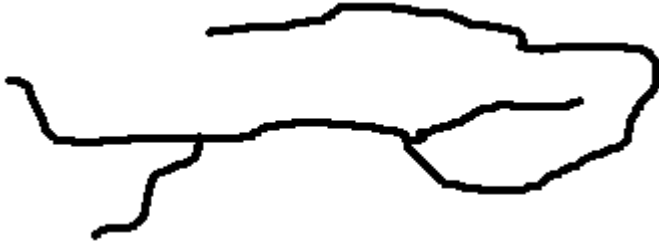


Mecanismo de generación de ramas cortas por transferencia intramolecular o de ataque hacia atrás (“back biting”):

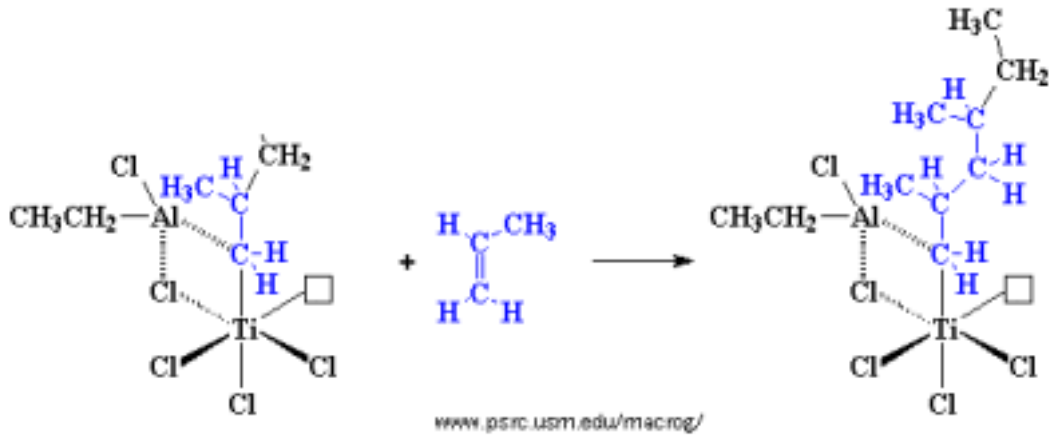
Low Density Polyethylene (LDPE).  
Se obtiene por polimerización radicalaria normal, a muy altas p y T.  
Es el grado más blando, por lo que es el más comido por las tortugas marinas que lo confunden con medusas.



## b) PEAD



High Density Polyethylene (HDPE).  
Se obtiene con catalizadores Ziegler-Natta a p y T relativamente bajas.  
Es más duro y cristalino que el PEBD.

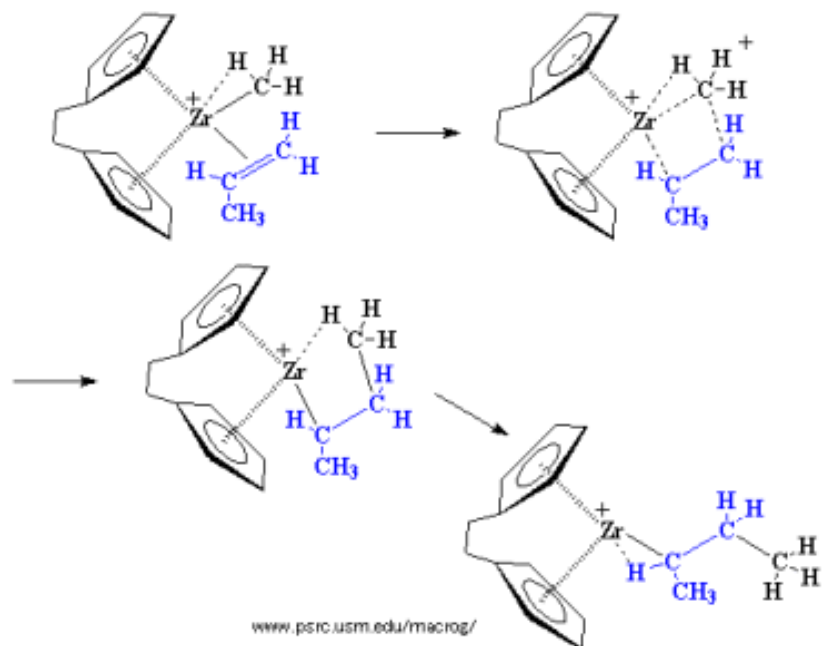


## c, d) PELBD



Linear Low Density Polyethylene (LLDPE).  
Se emplean catalizadores metallocénicos.  
Se obtienen DMMs relativamente estrechas

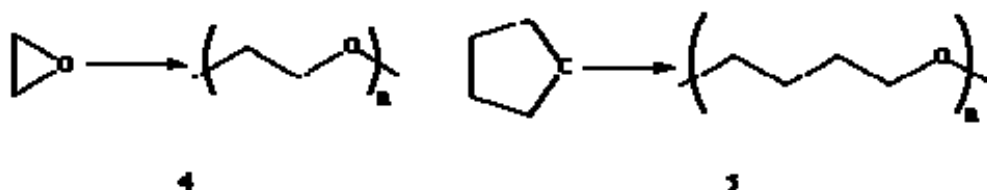
Catalizador metallocénico:



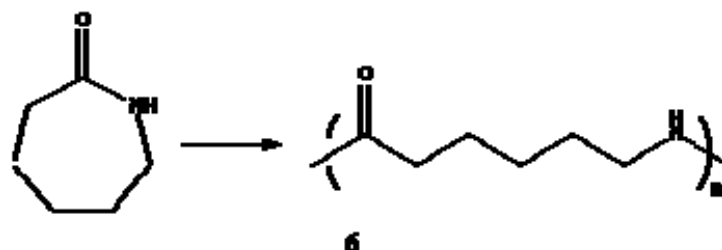
## Polimerizaciones por Apertura de Anillo

Los monómeros cíclicos polimerizan en cadena (por apertura de anillo).

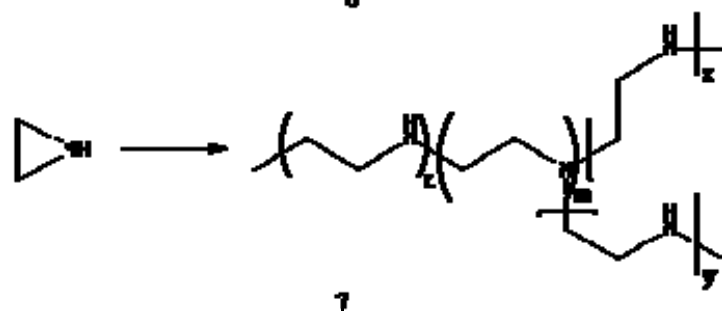
Óxido de etileno;  
THF



Caprolactama

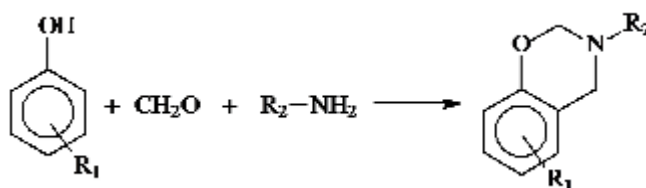
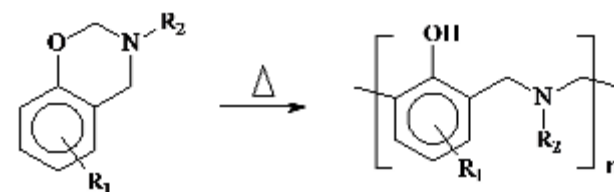


Etilénimina



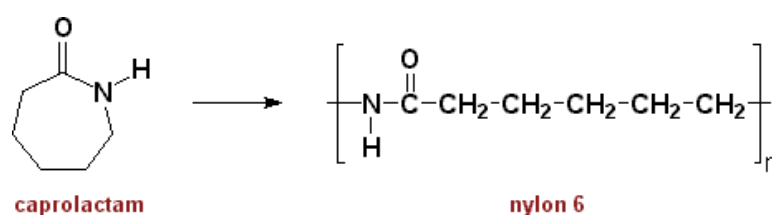
Benzoxacinas

Síntesis del monómero:



## Nylon 6 o Policaprolactama

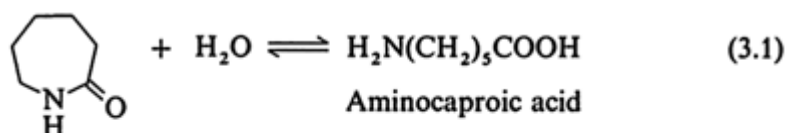
Reacción global:



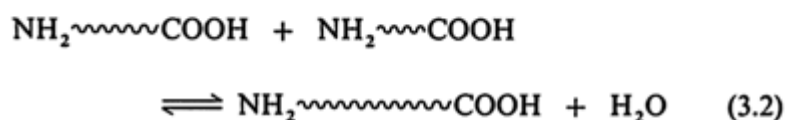
Existen 2 mecanismos posibles.

a) *Caso mixto de apertura de anillo y crecimiento por pasos:*

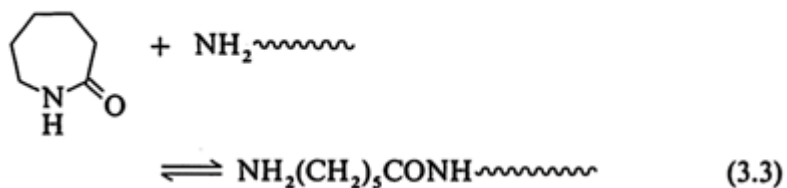
1. Apertura del anillo de la  $\epsilon$ -caprolactama con trazas de agua. Se genera ác. aminocaproico.



2. **Policondensación** del aminoácido con pérdida de agua.



3. **Poliadición** de la lactama (una polim. por apertura de anillo) generado por ataque nucleofílico del N de la amina y catalizada por ácido.

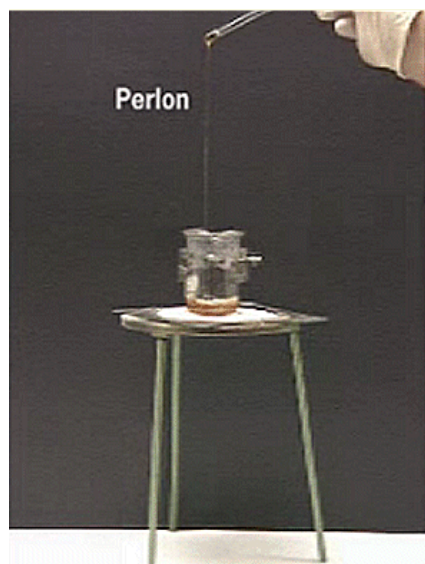
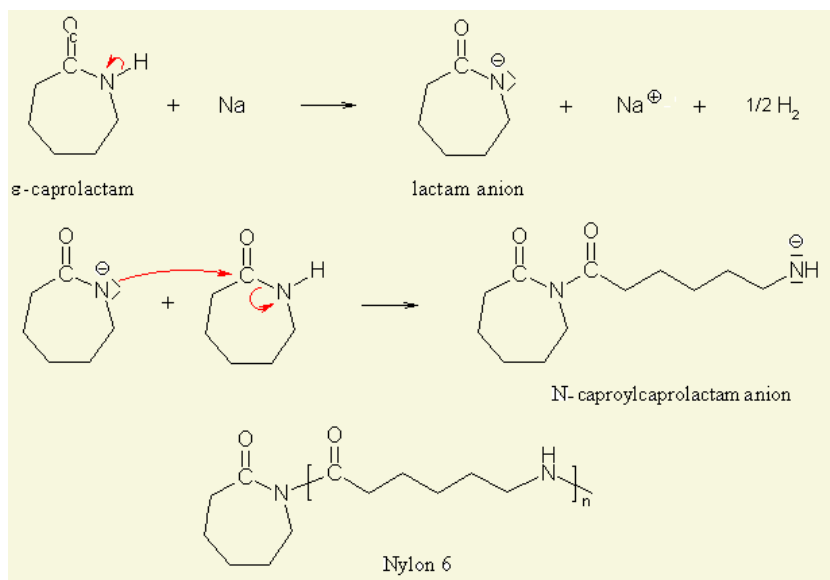


b) *Polimerización aniónica por apertura de anillo únicamente:*

La inducción de la polimerización de la lactama involucra a 2 etapas:

- Obtención del anión lactama con Na;
- Ataque del anión lactama al C del carbonilo de otro monómero.

Luego, ocurre una poliadición en cadena.



10 g of  $\epsilon$ -caprolactam are placed into a 25 mL beaker. Using a glass rod a small piece of sodium (approx. 0.01 g) is pressed into the caprolactam. The melting of the mixture occurs with reduced burner flame. Afterwards, the liquefied materials are heated to boiling. The deep brown molten mass is cooled down for 5 minutes. The mixture will become much more viscous. Fibers are drawn by dipping a glass rod into the polymer and rapidly drawing out the solidifying material of the beaker.

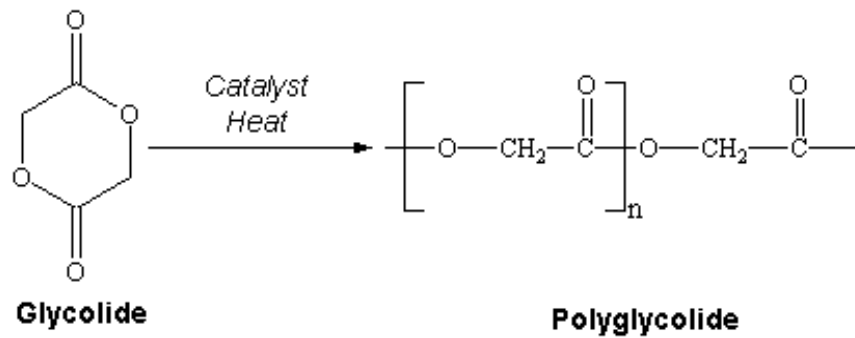
[Video clip](#) (Download RealPlayer .rm file) **Anionic, ring-opening polymerisation**



La polimerización del isómero quirial L-láctido, genera el **PLLA** de  $T_g = 60-65$  °C, con un grado de cristalinidad del 37% y  $T_m = 175$  °C.

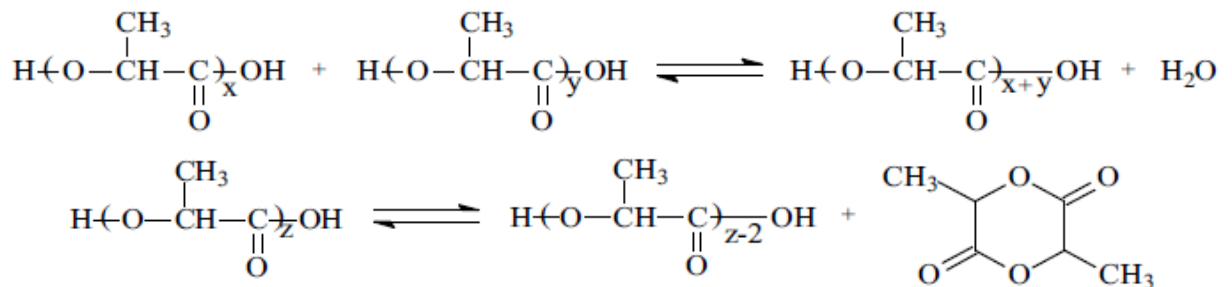
La polimerización de una mezcla racémica de D- y L-láctidos genera el polímero amorfo **PDLA**. Este polímero es un plástico de propiedades pobres debidas a la baja  $T_g$ .

Similarmente, el PGA se obtiene tanto por policondensación directa del ác. glicólico, cuanto por apertura de anillo del glicólido:



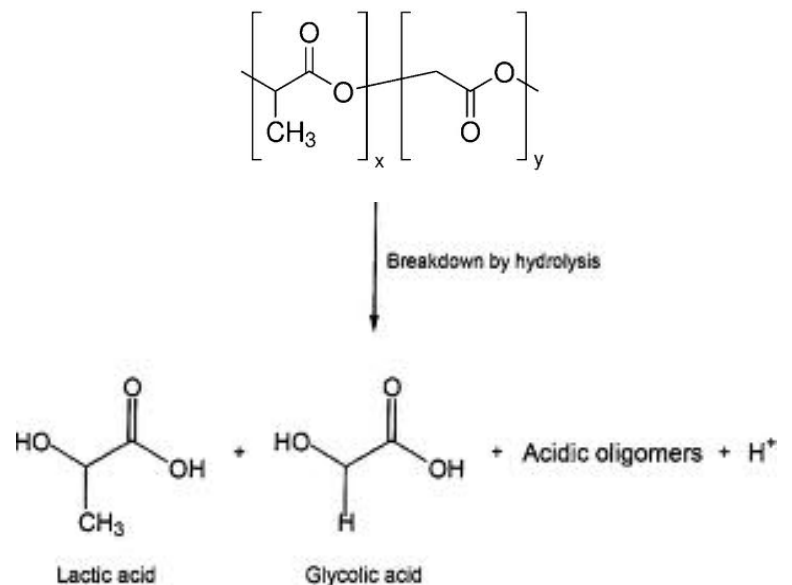
El PGA es muy cristalino, con  $T_m = 225$  °C y  $T_g = 35$  °C.

En realidad, las policondensaciones y las poliadiciones involucran a los equilibrios:



Todos estos polímeros son **hidrofóbicos**.

Sin embargo, los grupos éster se hidrolizan fácilmente, regenerando los monómeros que son compuestos fisiológicos biocompatibles:



## Propiedades y Aplicaciones

**Table 1.** Properties and applications of PGA, PLA, and PLGA<sup>5,22</sup>

Polymer	Crystallinity	T <sub>g</sub> (°C)	Degradation Rate <sup>a</sup>	Typical applications
PGA	Highly crystalline (T <sub>m</sub> =225~230°C)	35 ~ 40	2-3 months	Suture, Soft anaplerosis
PLA (L form)	Semicrystalline (T <sub>m</sub> =173~178°C)	60 ~ 65	> 2 years	Fracture fixation, Ligament augmentation
PLA (D, L form)	Amorphous	55 ~ 60	12-16 months	Drug delivery system
PLGA	Amorphous	45 ~ 55	1-6 months <sup>b</sup>	Suture, Fracture fixation, Oral implant, Drug delivery microsphere

a. Rate depends on molecular weights of the polymers.

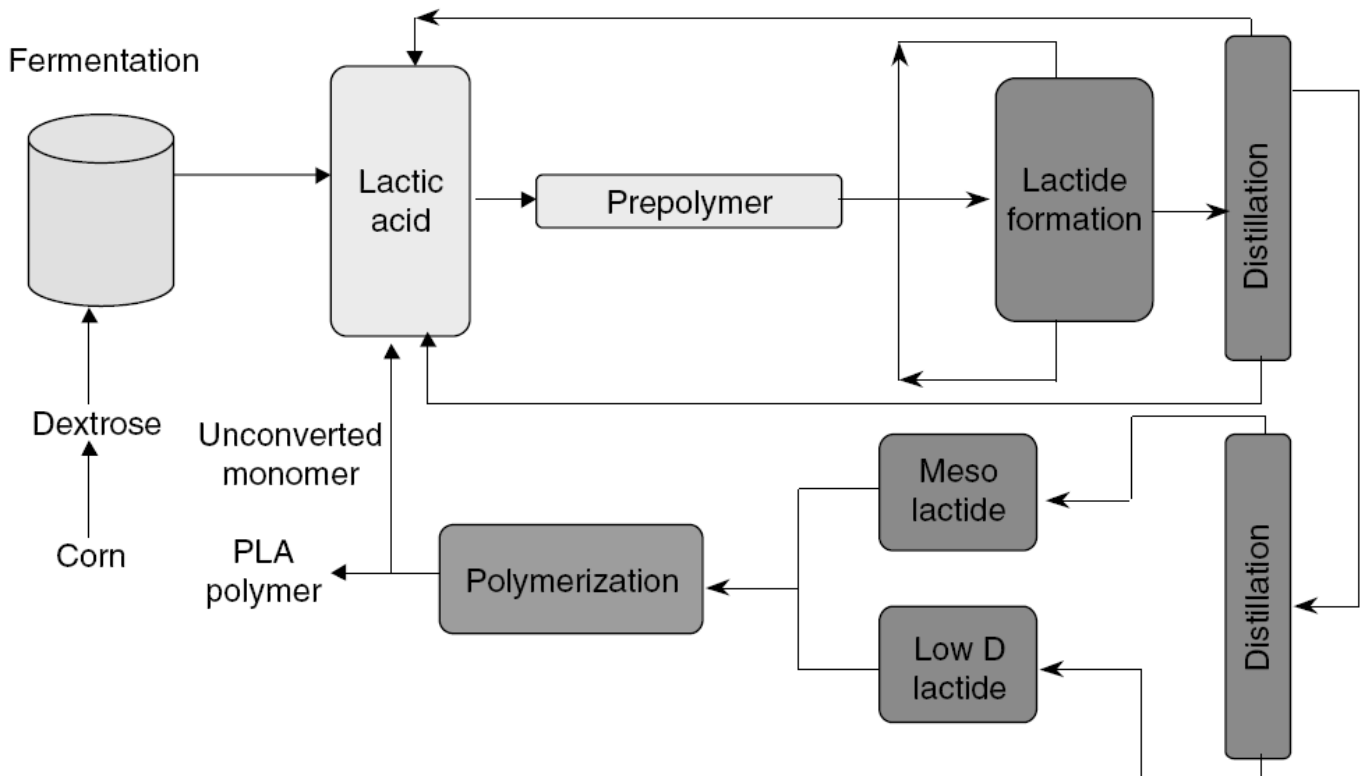
b. Rate may change according to the ratio of LA and GA.

El PLGA 75:25 (75% LA, 25% GA) es amorfo, con T<sub>g</sub> ≈ 40-60 °C.

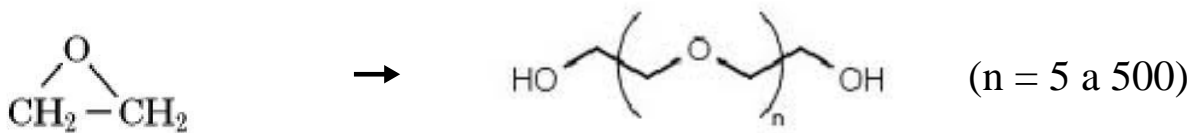
Las distintas velocidades de degradación determinan los usos de estos polímeros (como hilos de sutura, en implantes, en micro- y nanopartículas para liberación prolongada de drogas, etc.).

FIGURE 16.2

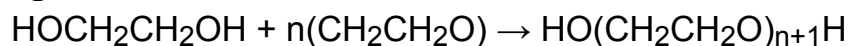
Schematic of PLA production via prepolymer and lactide.



## Poli(etilénglicol) (PEG) o poli(óxido de etileno) (POE)



Se emplea etilén glicol como iniciador:



La polim. puede ser aniónica o catiónica. El mecanismo aniónico es preferible porque genera una menor dispersidad.

El PEG es un poliéter con grupos alcohol sólo en sus extremos. Sin embargo, es hidrosoluble por el carácter levemente polar del  $-\text{O}-$ , que forma puentes H con el agua.

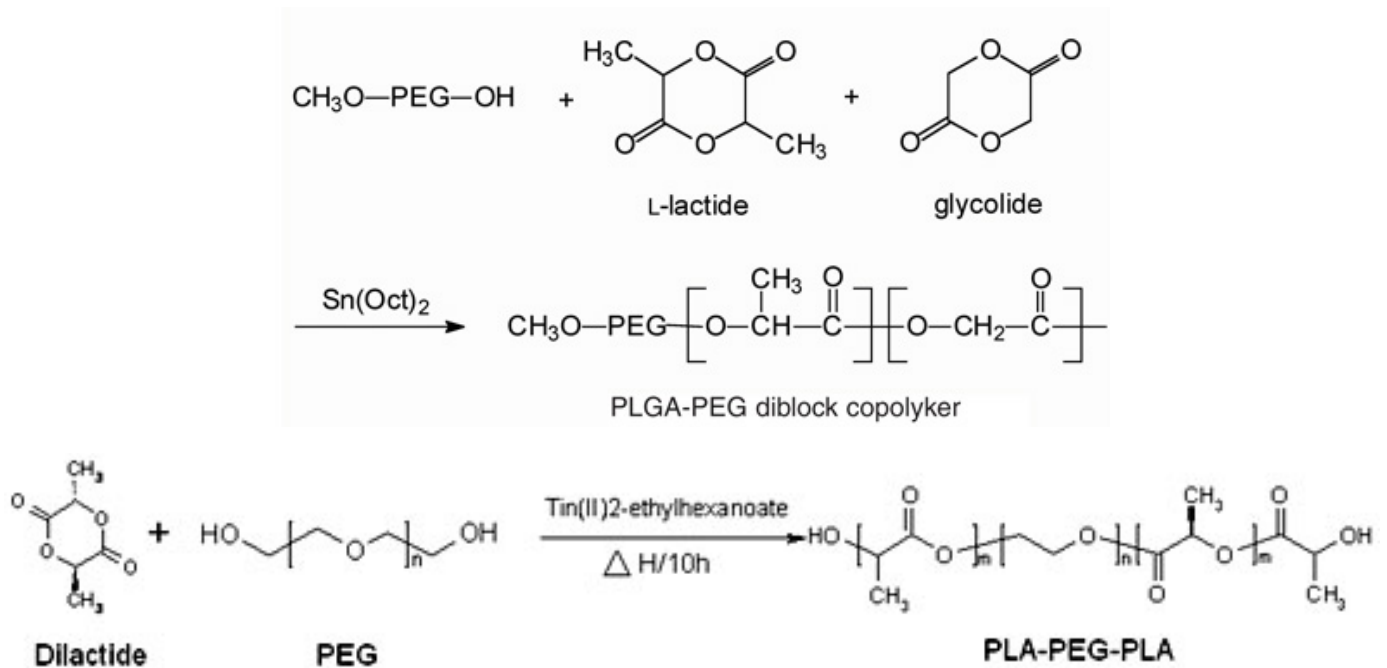
El PEG posee muchísimas aplicaciones en medicina, farmacia, cosmética, tintas para fotocopiadora, fluidos anticongelantes, como constituyente de los bloques blandos en fibras Lycra, etc.

Es no tóxico y biocompatible, ya que las fracciones de bajo M son eliminadas por el mecanismo fisiológico.



# Copolímeros Di- y Tribloque de PEG-PLGA o PEG-PLA para liberación prolongada de drogas, para andamios (“scaffolds”) degradables de tejidos, etc.

<http://www.drugdeliverytech.com/ME2/dirmod.asp?sid=&nm=&type=Publishing&mod=Publications%3A%3AArticle&mid=8F3A7027421841978F18BE895F87F791&tier=4&id=BB85E8579021481EACBC7C3F0674348F>

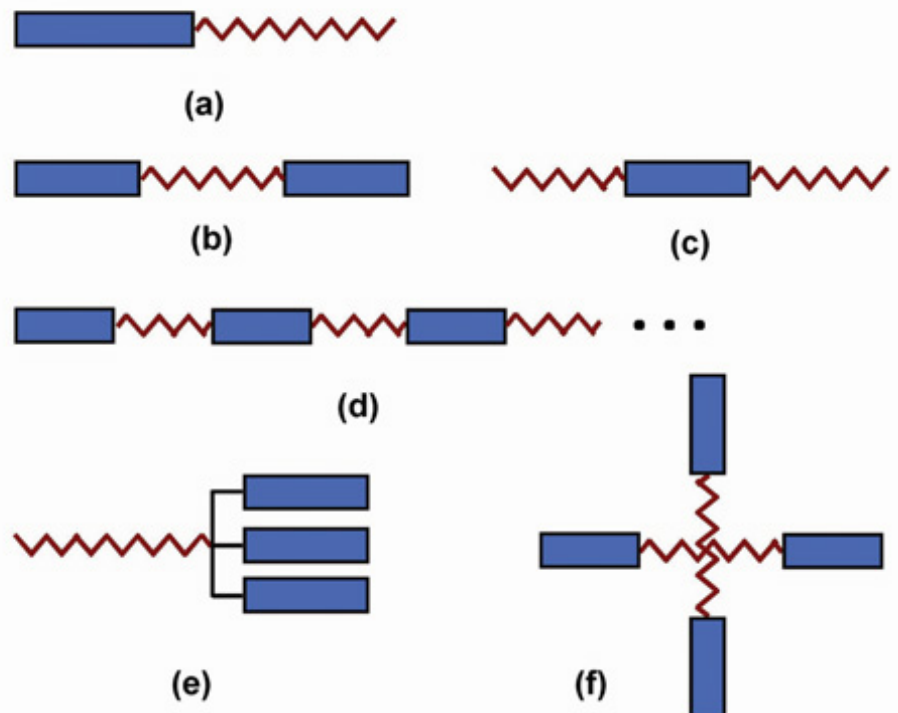



ABA triblock copolymers (b) are more hydrophilic than PLA or PLGA itself, and are considered more suitable for development of delivery systems for hydrophilic macromolecular drugs, such as peptides, proteins, and oligo/polynucleotides.


ABA triblock copolymers show a continuous and molecular mass-dependent release while the release from PLGA is biphasic and almost independent of the molecular mass of entrapped substances.

Micro- and nano-particles prepared from AB diblock and ABA triblock copolymers are extensively investigated for protein drug delivery.

Schematic presentation of block copolymer structures: (a) A-B diblock, (b) A-B-A, (c) B-A-B, (d) alternating multiblock, (e) multi-armed structure, and (f) star-shaped block.



 : Hydrophobic and biodegradable block (PLA, PGA, or PLGA)

 : Hydrophilic PEG block

- Encapsulado de drogas macromoleculares hidrofílicas (como péptidos, proteínas y polinucleótidos) en nano/micropartículas de PLGA-PEG: Método de la doble emulsión agua/aceite/agua

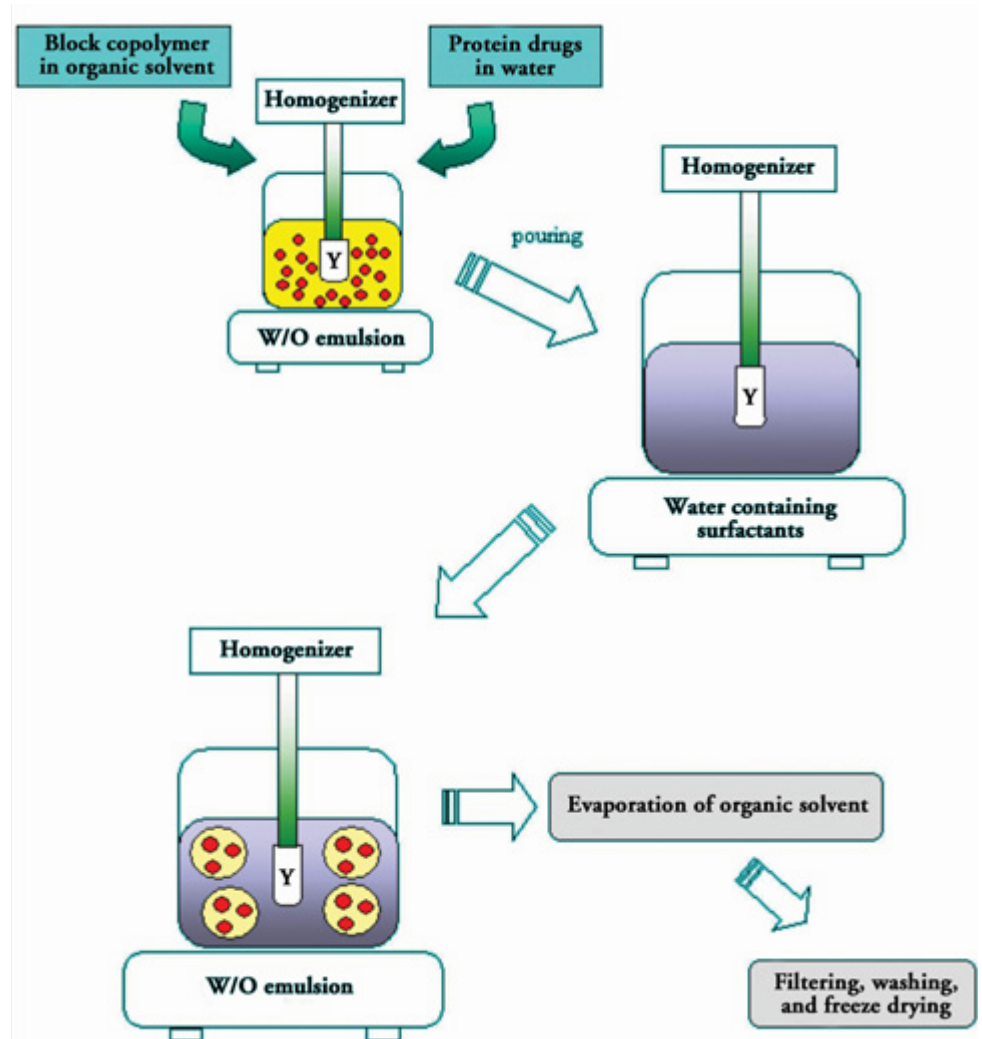
- Fase amarilla: solvente orgánico (diclorometano) + copolímero de bloques PLGA-PEG disuelto.

- Fase roja insoluble: solución acuosa conteniendo la proteína a ser liberada.

1) Se dispersa la fase acuosa en la fase orgánica mediante un homogeneizador de alta velocidad.

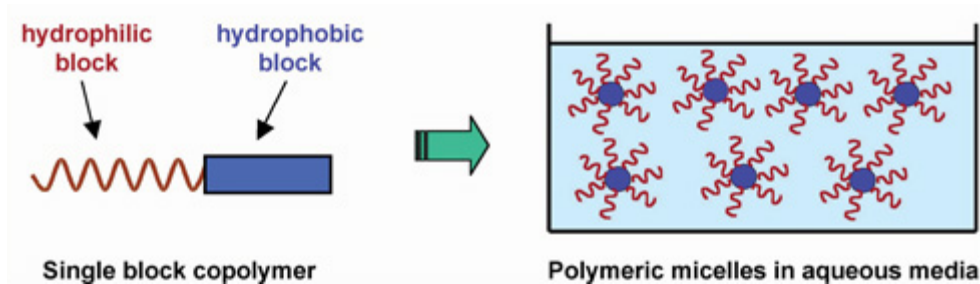
2) La emulsión primaria de agua/aceite se dispersa a su vez en una solución acuosa que contiene un dispersante (alcohol polivinílico). Se forma una emulsión agua/aceite/agua.

3) Se evapora el solvente orgánico y se separan las nano/micropartículas por filtración, lavado y secado.



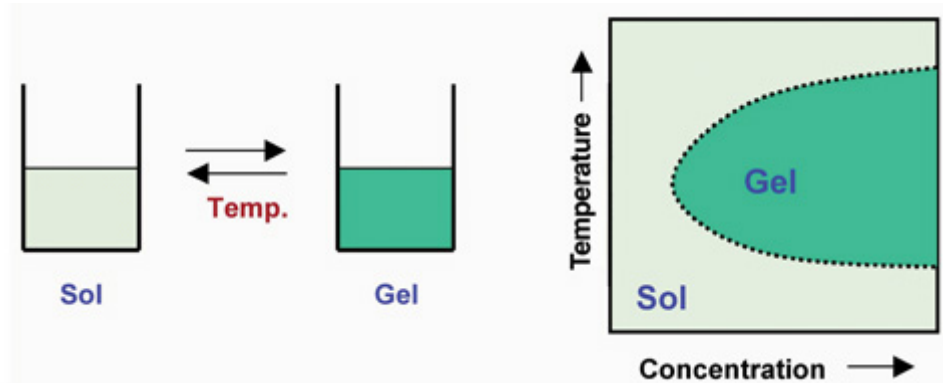
- Encapsulado de drogas hidrofóbicas en micelas poliméricas autoensambladas de PLGA-PEG:

La droga hidrofóbica migra al corazón (“core”) de las micelas.



Amphiphilic PLGA-PEG block copolymers form micelles composed of a hydrophobic PLGA core and hydrophilic PEG shell in water. Hydrophobic blocks are segregated from the aqueous exterior to form an inner core surrounded by a palisade of hydrophilic segments. Block copolymer micelles are water-soluble, biocompatible nanocontainers in the size of 10~100 nm with proven efficacy of delivering hydrophobic drugs. The size and morphology of block copolymer micelles can be easily changed by adjusting the chemical composition, total molecular weight, and ratio of the block lengths.

Transición sol-gel termorreversible de una solución acuosa de un copolímero tribloque amfifílico de PLGA-PEG y diagrama de fases



La droga se carga a baja T en solución con el copolímero. Luego de inyectado el sol en el cuerpo, se forma un gel a 37 °C que libera a la droga lentamente.

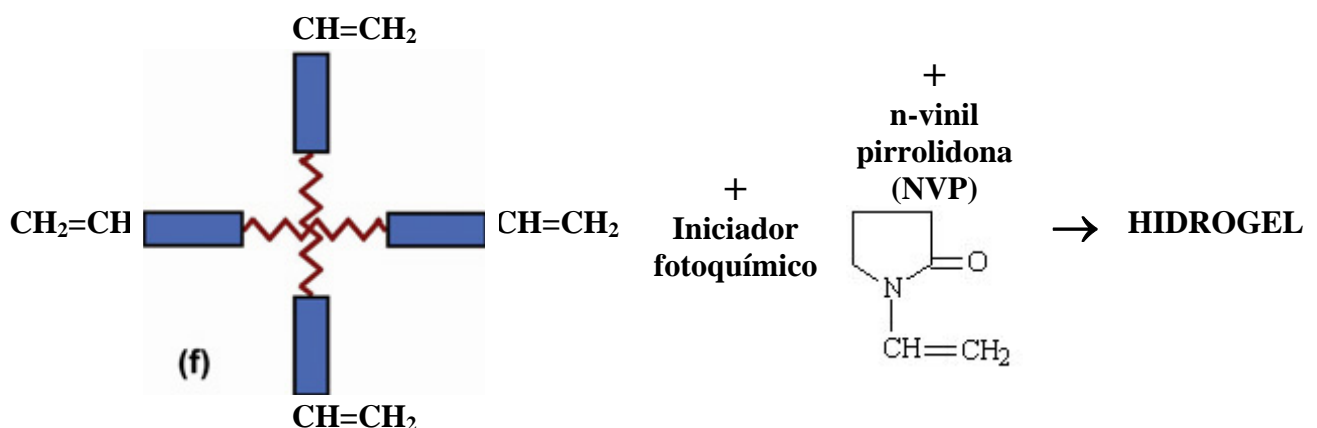
## Macromonomero estrella de PEG-PLGA funcionalizado para obtención de hidrogeles entrecruzables por radiación UV

“Synthesis and gelation characteristics of photo-crosslinkable star poly(ethylene oxide-co-lactide-glycolideacrylate) macromonomers”, *Polymer*, **52**, 3887, 2011.

[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MIImg&\\_imagekey=B6TXW-53BS84W-1-1&\\_cdi=5601&\\_user=1678366&\\_pii=S0032386111005787&\\_origin=gateway&\\_coverDate=08%2F18%2F2011&\\_sk=999479981&\\_view=c&\\_wchp=dGLzVlz-zSkzS&\\_md5=d27140b3f050c19e1a856848ee3b1f4a&\\_ie=/sarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIImg&_imagekey=B6TXW-53BS84W-1-1&_cdi=5601&_user=1678366&_pii=S0032386111005787&_origin=gateway&_coverDate=08%2F18%2F2011&_sk=999479981&_view=c&_wchp=dGLzVlz-zSkzS&_md5=d27140b3f050c19e1a856848ee3b1f4a&_ie=/sarticle.pdf)

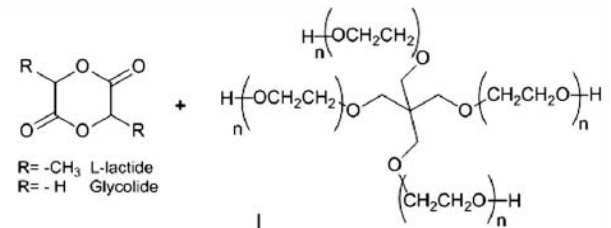
A novel approach to tissue regeneration is the use of injectable in situ crosslinkable hydrogels as a carrier for the delivery of therapeutic agents and cells. Viability of encapsulated cells in situ crosslinkable macromonomers depends strongly on the minimum concentration of polymerization initiators and monomers required for gelation. Novel 4-arm poly(ethylene oxide-co-lactide-glycolide acrylate) (SPELGA) macromonomers were synthesized and characterized with respect to gelation, sol fraction, degradation, and swelling in aqueous solution.

## Macromonomero polifuncional funcionalizado (SPELGA)

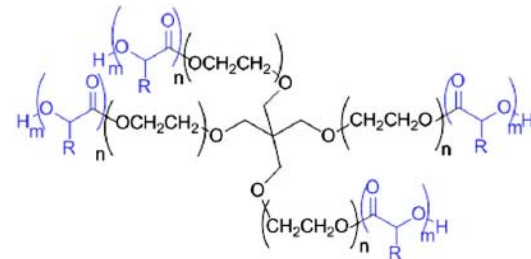


## Síntesis del macromonómero

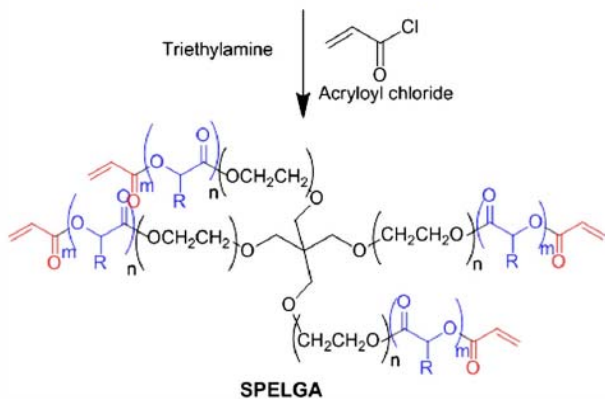
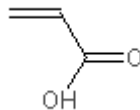
Partimos de un PEG tipo estrella de 4 ramas con extremos hidroxilo y copolimerizamos los monómeros diláctido y diglicólico.



Se obtienen moléculas estrella con centros de PEG, cadenas externas de PLGA y grupos hidroxilo terminales.



Se sustituyen los grupos hidroxilo por extremos vinílicos mediante reacción con un cloruro del ácido acrílico:



## Curado fotoquímico del macromonómero

Schematic diagram to illustrate the cross-propagation reaction of the polymer chains in the sol with network-bound SPELGA acrylates to facilitate crosslinking.

a) SPELGA macromonomer with PEG (blue), LA/GL (green), and acrylate (red) groups; the growing polymer chain is shown with a purple dot at the chain end.

b) A growing chain in the sol ( $wX^*$ ) cross-propagates by reaction with a network-bound SPELGA acrylate followed by propagation with SPELGA and NVP monomers to form a propagating chain bound to the gel.

c) The growing chain in the gel cross-propagates with a network-bound SPELGA acrylate to form a load-bearing network chain. Some SPELGA macromonomers (4-arm blue stars) are shown with a smaller size for clarity.

