

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Ingeniería Química y Textil



**SÍNTESIS DE RESINAS INTERCAMBIADORAS DE
CATIONES DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO):
DETERMINACIÓN DE LA INFLUENCIA DE ALGUNAS
CONDICIONES DE SÍNTESIS EN LA MORFOLOGÍA DE
LAS RESINAS, ESTUDIO DE LA CINÉTICA DE
SULFONACIÓN Y DE SU APLICACIÓN PARA LA
ADSORCIÓN DE GLUTATIÓN**

Claudio Toro Aedo

Tesis Doctoral
Salamanca 2008

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Ingeniería Química y Textil



SÍNTESIS DE RESINAS INTERCAMBIADORAS DE CATIONES DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO): DETERMINACIÓN DE LA INFLUENCIA DE ALGUNAS CONDICIONES DE SÍNTESIS EN LA MORFOLOGÍA DE LAS RESINAS, ESTUDIO DE LA CINÉTICA DE SULFONACIÓN Y DE SU APLICACIÓN PARA LA ADSORCIÓN DE GLUTATIÓN

Trabajo que para optar al Grado de
Doctor en Ingeniería Química por la
Universidad de Salamanca presenta:

Claudio Toro Aedo

Salamanca 2008



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE
INGENIERÍA
QUÍMICA Y TEXTIL

Plaza de los Caídos, nº 1-5 37008 – Salamanca (Spain)
Tel . (34) 923294479 Fax . (34) 923294514 ó 923294574
Web: www.usal.es/~ingquimica –
e-mail: dpto.iqyt@usal.es

D. Jorge Cuéllar Antequera, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Ingeniería Química y Textil de la Universidad de Salamanca,

Informa: Qué la memoria titulada "*Síntesis de resinas intercambiadoras de cationes de poli(estireno-co-divinilbenceno): Determinación de la influencia de algunas condiciones de síntesis en la morfología de las resinas, estudio de la cinética de sulfonación y de su aplicación para la adsorción de glutatión*", que para optar al grado de Doctor en Ingeniería Química, Programa de Doctorado "*Ingeniería Química y del Medioambiente*", presenta D. Claudio Andrés Toro Aedo, ha sido realizada bajo mi dirección en el Departamento de Ingeniería Química y Textil de la Universidad de Salamanca.

Considerando que constituye un trabajo de Tesis, autorizo su presentación ante la Comisión de Tercer Ciclo de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmo la presente en Salamanca, veinte de junio de dos mil ocho

Fdo: Jorge Cuéllar Antequera

Agradecimientos

En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento al profesor D. Jorge Cuéllar Antequera, por su constante apoyo y por todas sus críticas, sugerencias y comentarios, que me han permitido alcanzar los propósitos deseados en este trabajo. Asimismo quiero agradecer a mis antecesores en esta investigación, cuyo esfuerzo ha servido de cimiento en la realización de esta memoria.

Quiero agradecer profundamente a todos los miembros del Departamento de Ingeniería Química y Textil de la Universidad de Salamanca..

También quiero dar las gracias muy especialmente al Banco Santander Central Hispano conjuntamente con la Universidad de Salamanca por seleccionarme como becario y colaborar en la realización de esta investigación.

A Marcela por su apoyo incondicional, su cariño y su compañía, por caminar a mi lado... gracias.

A mis padres Rubén y Mirta, a mi hermana Sofía y a mi hermano Cristian, a los que nunca podré agradecer el cariño y estímulo que me han brindado para salir adelante en cada etapa de mi vida.

A mis amigos y compañeros de laboratorio, Raúl Rodrigo, Mariano Martín, Elena Cachaza, Cristina Montejo, Carlos Cordon, Rafael Sánchez, Antonio Tabernero, Edgar Pérez y Juan Manuel Calvo, los cuales me han apoyado y cobijado en el día a día de esta larga tarea.

A Juan Carlos, Macarena, Pablo, Iris, Claudio, Pamela, Diego, Benjamín, Mateo, Isaac, Eva y muy especialmente a Teresa, gracias por la amistad y los buenos momentos.

Se podría seguir en una lista interminable, y siempre habría alguien olvidado; por eso, también quiero dar las gracias a todas aquellas personas no citadas pero que han aportado su grano de arena no sólo a este trabajo, sino a mi vida.

A todos sinceramente Gracias.

A Marcela

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la concesión de la beca **Banco Santander Central Hispano**, para realizar estudios de doctorado en la Universidad de Salamanca (cursos 2003–2004, 2004-2005 y 2005-2006), y un contrato de Personal Investigador en la Universidad de Salamanca con cargo al proyecto CTQ2006-13709 del Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (Enero 2007 – actualidad). Cabe destacar además, que la investigación realizada se ha financiado a través de los proyectos SA039/07 y SA063/04, de la Junta de Castilla y León. Y a través de los proyectos PPQ2003-07799 y CTQ2006-13709 del Ministerio de Ciencia y Tecnología de España.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	3
2 OBJETIVO	13
3 FUNDAMENTO TEÓRICO	19
3.1 FUNDAMENTOS DE POLIMERIZACION.....	21
3.1.1 TIPOS DE POLIMERIZACIÓN	21
3.1.2 Técnicas de polimerización.....	24
3.1.2.1 Sistemas de polimerización homogéneos	24
3.1.2.2 Sistemas de polimerización heterogéneos.....	24
3.1.2.2.1 Descripción de la técnica de polimerización utilizada.....	25
3.1.2.2.2 Descripción de los componentes de la mezcla reaccionante en polimerización en suspensión	27
3.1.2.2.2.1 Fase orgánica.....	27
3.1.2.2.2.2 Medio de polimerización o fase acuosa	27
3.1.2.2.2.3 Agente de suspensión.....	28
3.1.2.2.2.4 Iniciadores o catalizadores de la polimerización.....	30
3.1.2.2.3 Polimerización de poli(estireno-co-divinilbenceno).....	31
3.2 FUNDAMENTOS DE SULFONACIÓN.....	34
3.2.1 REACCIÓN DE SULFONACIÓN.....	34
3.2.2 AGENTES DE SULFONACIÓN.....	36
3.2.2.1 Agentes de sulfonación empleados en el proceso de sulfonación	36
3.2.3 ALGUNAS VARIABLES RELEVANTES DEL PROCESO DE SULFONACIÓN.....	38
3.2.4 CINÉTICA DE LA SULFONACIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO).....	39
3.2.4.1 Transporte de materia fluido-sólido	40
3.2.4.2 Transporte de materia en el interior del sólido.	41
3.2.4.3 Reacción química.....	42
3.2.4.4 Descripción del mecanismo de reacción global.....	43
3.2.4.4.1 Modelo de núcleo decreciente, o núcleo menguante	44

3.2.4.4.1.1 Simplificación del modelo de núcleo menguante	46
3.3 FUNDAMENTOS DE RESINAS INTERCAMBIADORAS DE IONES.....	56
3.3.1 INTERCAMBIO IÓNICO.....	56
3.3.2 RESINAS INTERCAMBIADORAS DE IONES.....	56
3.3.2.1 Clasificación de las resinas intercambiadoras de iones	57
3.3.2.1.1 Según su origen.....	57
3.3.2.1.2 Según la carga de los iones fijos	58
3.3.2.1.3 Según el rango de pH en el que actúan	58
3.3.2.2 Propiedades de las resinas intercambiadoras de iones sintéticas	58
3.3.2.2.1 Grado de entrecruzamiento	58
3.3.2.2.2 Hinchamiento	59
3.3.2.2.3 Capacidad de intercambio.....	60
3.3.2.2.4 Selectividad.....	60
3.3.2.2.5 Estabilidad.....	61
3.3.2.2.6 Porosidad.....	61
3.3.2.2.7 Tamaño de partícula.....	62
3.4 FUNDAMENTOS SOBRE LOS PROCESOS DE CARACTERIZACIÓN DE RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO.....	63
3.4.1 INTERCAMBIO IÓNICO EN RESINAS SINTÉTICAS.....	63
3.4.1.1 Aplicación al caso de estudio.....	63
3.4.2 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA	66
3.4.2.1 SEM (Scanning Electrón Microscopy)	66
3.4.2.2 EDX (Energy Dispersive X-ray Analysis).....	66
3.5 FUNDAMENTOS DE PÉPTIDOS	68
3.5.1 PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS	71
3.5.2 APLICACIÓN AL CASO DE ESTUDIO.....	74
3.5.2.1 Estructura y propiedades del Glutación.....	74
3.5.2.2 Cálculo de concentraciones en el equilibrio	75
3.6 Fundamentos de adsorción e intercambio iónico.....	81
3.6.1 Modelos para el equilibrio de adsorción en resinas intercambiadoras de cationes	82

3.6.1.1 Modelo homogéneo	83
3.6.1.2 Modelo heterogéneo.....	87
3.6.2 Modelos cinéticos de adsorción en resinas intercambiadoras de cationes.....	90
3.6.2.1 Modelo con difusión en paralelo.....	90
3.6.2.1.1 Balance de materia al adsorbible en el fluido externo a las partículas poliméricas.....	91
3.6.2.1.2 Balance de materia al adsorbible en el interior de la partícula.....	93
3.6.2.2 Modelo de difusión en el sólido.....	96
3.6.2.2.1 Balance de materia al adsorbible en el interior de la partícula.....	96
3.6.2.2.2 Simplificaciones del modelo de difusión en el sólido.....	98
3.7 DISEÑO DE EXPERIMENTOS	100
3.7.1 COMPRENSIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	101
3.7.2 ELECCIÓN DE LOS FACTORES O VARIABLES INDEPENDIENTES.....	101
3.7.3 ELECCIÓN DE LOS NIVELES DE LOS FACTORES.....	101
3.7.4 SELECCIÓN DE LA RESPUESTA O VARIABLE DEPENDIENTE.....	102
3.7.5 ELECCIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	102
3.7.5.1 Método de los signos para el cálculo de los efectos de los factores.....	104
3.7.6 REPLICACIÓN DE EXPERIMENTOS	105
3.7.7 ALEATORIZACIÓN DE EXPERIMENTOS.....	106
3.7.8 REALIZACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS	106
3.7.9 ANÁLISIS DE DATOS EXPERIMENTALES	106
3.7.9.1 Análisis de varianza de un diseño bifactorial replicado.....	107
3.7.9.1.1 Presentación del modelo utilizado	107
3.7.9.1.2 Estimación de los parámetros del modelo de efectos fijos	109
3.7.9.1.3 Análisis estadístico del modelo de efectos fijos.....	111
3.7.9.1.4 Representación gráfica.....	116
3.7.9.1.5 Comprobación de la idoneidad del modelo.....	117
3.7.9.1.5.1 Estimación de los residuos.....	117
3.7.9.1.5.2 Suposición de normalidad.....	118
3.7.9.1.5.3 Suposición de independencia	120
3.7.9.1.5.4 Suposición de homocedasticidad	120

3.7.9.1.6 Análisis de la curvatura.....	121
3.7.9.2 Regresión lineal múltiple	123
3.7.9.2.1 Prueba de la significación de la regresión.....	127
3.7.9.2.2 Significación de los coeficientes individuales	128
3.7.9.2.3 Análisis de residuos y bondad del modelo.....	129
3.7.9.2.4 Coeficiente de determinación, R^2	129
3.7.9.2.5 Prueba de falta de ajuste.....	130
4 MATERIALES Y METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	135
4.1 OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENOCO- DIVINILBENCENO).....	136
4.1.1 MATERIALES Y DISPOSITIVO EXPERIMENTAL.....	137
4.1.1.1 Dispositivo experimental utilizado en la síntesis de las micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno).....	137
4.1.1.2 Reactivos empleados en la obtención de micropartículas de poli(estireno-co- divinilbenceno) de tipo gel.....	138
4.1.1.2.1 Síntesis.....	138
4.1.1.2.2 Acondicionamiento de producto.....	138
4.1.1.3 Reactivos empleados obtención de micropartículas de poli(estireno-co- divinilbenceno) de tipo macroporosas.....	139
4.1.1.3.1 Síntesis.....	139
4.1.1.3.2 Acondicionamiento de producto.....	139
4.1.1.4 Otros materiales utilizados.....	139
4.1.2 OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO- CODIVINILBENCENO) DE TIPO GEL.....	141
4.1.2.1 Técnica experimental.....	141
4.1.2.1.1 Preparación de la fase orgánica.....	141
4.1.2.1.2 Preparación de la fase acuosa.....	142
4.1.2.1.3 Reacción de polimerización.....	142
4.1.2.1.4 Acondicionamiento del producto.....	143
4.1.2.2 Planificación de los experimentos.....	143

4.1.2.2.1 Comprensión y planteamiento del problema.....	143
4.1.2.2.2 Elección de las respuestas o variables dependientes.....	145
4.1.2.2.2.1 Cuantificación de las respuestas aglomeración y esfericidad.....	145
4.1.2.2.2.1.1 Definición de características cualitativas para las respuestas aglomeración y esfericidad.....	146
4.1.2.2.2.1.2 Asignación de un valor numérico.....	148
4.1.2.2.2.2 Cuantificación de la respuesta tamaño.....	151
4.1.2.2.3 Elección de los factores o variables independientes.....	152
4.1.2.2.4 Elección de los niveles de los factores.....	155
4.1.2.2.5 Selección del diseño experimental.....	156
4.1.2.2.5.1 Primer diseño factorial: Estudio de las respuestas aglomeración y esfericidad	156
4.1.2.2.5.1.1 Replicación de los experimentos.....	157
4.1.2.2.5.1.2 Aleatorización de los experimentos.....	158
4.1.2.2.5.1.3 Realización del los experimentos.....	158
4.1.2.2.5.1.4 Análisis de datos.....	158
4.1.2.2.5.1.5 Conclusiones y recomendaciones.....	159
4.1.2.2.5.2 Segundo diseño factorial: estudio de las respuestas aglomeración, esfericidad y tamaño.....	160
4.1.2.2.5.2.1 Replicación de los experimentos.....	161
4.1.2.2.5.2.2 Aleatorización de los experimentos.....	161
4.1.2.2.5.2.3 Realización del los experimentos.....	162
4.1.2.2.5.2.4 Análisis de datos.....	162
4.1.2.2.5.2.5 Conclusiones y recomendaciones.....	162
4.1.2.2.5.3 Tercer diseño factorial: Estudio de la respuesta tamaño.....	163
4.1.2.2.5.3.1 Replicación de los experimentos.....	164
4.1.2.2.5.3.2 Aleatorización de los experimentos.....	165
4.1.2.2.5.3.3 Realización del los experimentos.....	165
4.1.2.2.5.3.4 Análisis de datos.....	165
4.1.2.2.5.3.5 Conclusiones y recomendaciones.....	165

4.1.2.2.5.4 Experimentación a 1200 rpm: Estudio de la reducción del tamaño de partícula	166
4.1.2.2.5.4.1 Conclusiones y recomendaciones.....	167
4.1.2.2.5.5 Refinamiento del estudio.....	167
4.1.2.3 Fabricación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de morfología y tamaño deseado.....	167
4.1.3 OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CODIVINILBENCENO) DE TIPO MACROPOROSA.....	168
4.1.3.1 Técnica experimental.....	168
4.1.3.1.1 Obtención de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas mediante polimerización en suspensión.....	168
4.1.3.1.1.1 Preparación del medio de suspensión.....	168
4.1.3.1.1.2 Lavado de los monómeros.....	169
4.1.3.1.1.3 Preparación de la fase orgánica.....	169
4.1.3.1.1.4 Reacción de polimerización.....	169
4.1.3.1.2 Acondicionamiento del producto.....	170
4.1.3.1.2.1 Eliminación del agente de suspensión.....	170
4.1.3.1.2.2 Extracción sólido-líquido en aparato soxhlet.....	170
4.1.3.1.2.3 Tamizado.....	172
4.2 FUNCIONALIZACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO), TANTO DE TIPO GEL COMO MACROPOROSAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE SULFONACIÓN.....	173
4.2.1 MATERIALES Y DISPOSITIVO EXPERIMENTAL.....	174
4.2.1.1 Dispositivo experimental.....	174
4.2.1.2 Reactivos empleados en el proceso de sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno).....	175
4.2.1.2.1 Reacción de sulfonación.....	175
4.2.1.2.2 Acondicionamiento de producto.....	175
4.2.2 TÉCNICA EXPERIMENTAL.....	176
4.2.2.1 Proceso de sulfonación.....	176

4.2.2.1.1 Preparación de las micropartículas poliméricas.....	176
4.2.2.1.2 Reacción de sulfonación.....	176
4.2.2.1.3 Acondicionamiento del producto.....	177
4.2.2.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) SULFONADAS.....	179
4.2.2.2.1 Medida de la capacidad de intercambio.....	179
4.2.2.2.1.1 Regeneración de las resinas.....	180
4.2.2.2.2 Microscopía óptica y electrónica.....	181
4.2.3 PLANIFICACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS.....	182
4.2.3.1 Planificación de los experimentos realizados para la sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo gel.....	182
4.2.3.2 Planificación de los experimentos realizados para la sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas.....	184
4.2.3.2.1 Comprensión y planteamiento del problema.....	184
4.2.3.2.2 Elección de los factores o variables independientes.....	184
4.2.3.2.3 Elección de los niveles de los factores.....	185
4.2.3.2.4 Selección de la respuesta o variable independiente.....	186
4.2.3.2.5 Elección del diseño experimental.....	186
4.2.3.2.6 Replicación de los experimentos.....	187
4.2.3.2.7 Aleatorización de los experimentos.....	187
4.2.3.2.8 Análisis de datos.....	188
4.2.3.2.9 Conclusiones y recomendaciones.....	188
4.3 APLICACIÓN DE RESINAS DE INTERCAMBIO CATIONICO DE TIPO GEL EN LA ADSORCIÓN DE GLUTATIÓN.....	189
4.3.1 MATERIALES Y DISPOSITIVO EXPERIMENTAL.....	190
4.3.1.1 Dispositivo experimental utilizado en la adsorción de GSH.....	190
4.3.1.2 Reactivos empleados en la adsorción de GSH.....	191
4.3.1.2.1 Proceso de adsorción de GSH.....	191
4.3.1.2.2 Regeneración de resinas.....	191
4.3.1.2.3 Otros materiales empleados en la adsorción y la regeneración de resinas.....	192
4.3.2 TÉCNICA EXPERIMENTAL.....	193

4.3.2.1 Preparación de las resinas.....	193
4.3.2.2 Adsorción de GSH en resinas de intercambio catiónico.....	193
4.3.2.2.1 Estimación del peso seco.....	195
4.3.2.2.2 Cálculo de la cantidad de aminoácido adsorbida en la resina.....	195
4.3.3 Planificación de los experimentos.....	196
4.3.3.1 Adsorción de GSH sobre resinas intercambiadoras de tipo gel.....	196
4.3.3.1.1 Comprensión y planteamiento del problema.....	196
4.3.3.1.2 Elección de los factores o variables independientes.....	196
4.3.3.1.3 Elección de los niveles de los factores.....	198
4.3.3.1.4 Selección de la respuesta o variable independiente.....	199
4.3.3.1.5 Desarrollo de los experimentos.....	199
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	203
5.1 SÍNTESIS DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO): DETERMINACIÓN DE RELACIONES CUANTITATIVAS ENTRE LAS CONDICIONES DE OPERACIÓN, EN EL PROCESO DE POLIMERIZACIÓN, Y LA MORFOLOGÍA DEL PRODUCTO FINAL.....	203
5.1.1 RESULTADOS DEL PRIMER DISEÑO FACTORIAL 2 ² : ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS AGLOMERACIÓN y ESFERICIDAD.....	203
5.1.1.1 Caracterización de las micropartículas.....	205
5.1.1.1.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	205
5.1.1.2 Análisis de resultados para el primer diseño factorial 2 ²	212
5.1.1.2.1 Respuesta “aglomeración”.....	212
5.1.1.2.1.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “aglomeración”.....	213
5.1.1.2.1.2 Análisis de la varianza.....	216
5.1.1.2.1.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	223
5.1.1.2.1.4 Presentación del modelo.....	225
5.1.1.2.1.5 Análisis de residuos.....	225
5.1.1.2.2 Respuesta “esfericidad”.....	229
5.1.1.2.2.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “esfericidad”.....	230
5.1.1.2.2.2 Análisis de varianza.....	232

5.1.1.2.2.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	233
5.1.1.2.2.4 Presentación del modelo	234
5.1.1.2.2.5 Análisis de residuos	235
5.1.1.3 Conclusiones y recomendaciones para el primer diseño experimental 2 ² : Estudio de las respuestas aglomeración y esfericidad.....	238
5.1.1.3.1 Conclusiones	238
5.1.1.3.2 Recomendaciones.....	239
5.1.2 RESULTADOS DEL SEGUNDO DISEÑO FACTORIAL 2 ² (ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS AGLOMERACIÓN, ESFERICIDAD Y TAMAÑO).....	240
5.1.2.1 Caracterización de las micropartículas.....	241
5.1.2.1.1 Microscopia electrónica de barrido.....	241
5.1.2.1.2 Medición del tamaño de partícula (D ₅₀).....	246
5.1.2.2 Análisis de resultados para el segundo diseño factorial 2 ²	251
5.1.2.2.1 Respuesta “aglomeración”	251
5.1.2.2.1.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “aglomeración”.....	252
5.1.2.2.1.2 Análisis de la varianza	254
5.1.2.2.1.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	255
5.1.2.2.1.4 Presentación del modelo	256
5.1.2.2.1.5 Análisis de residuos	257
5.1.2.2.2 Respuesta “esfericidad”	259
5.1.2.2.2.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “esfericidad”.....	260
5.1.2.2.2.2 Análisis de varianza	262
5.1.2.2.2.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	263
5.1.2.2.2.4 Presentación del modelo	264
5.1.2.2.2.5 Análisis de residuos	264
5.1.2.2.3 Respuesta “tamaño”	266
5.1.2.2.3.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “tamaño”.....	267
5.1.2.2.3.2 Análisis de la varianza	269
5.1.2.2.3.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	270
5.1.2.2.3.4 Presentación del modelo	271
5.1.2.2.3.5 Análisis de residuos	271

5.1.2.2.4 Conclusiones y Recomendaciones.....	273
5.1.2.3 Adición de puntos centrales en el segundo diseño factorial 2^2	274
5.1.2.3.1 Respuesta “aglomeración”	274
5.1.2.3.2 Respuesta “esfericidad”	281
5.1.2.3.3 Respuesta “tamaño”	286
5.1.2.4 Conclusiones y recomendaciones a partir del segundo diseño experimental 2^2 :	
Estudio de las respuestas aglomeración, esfericidad y tamaño	291
5.1.2.4.1 Conclusiones	291
5.1.2.4.2 Recomendaciones.....	292
5.1.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO ORIENTADO A LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	293
5.1.3.1 Caracterización de las micropartículas.....	295
5.1.3.1.1 Microscopia electrónica de barrido.....	295
5.1.3.1.2 Medición del tamaño de partícula (D_{50}).....	299
5.1.3.2 Análisis de resultados para el estudio de la reducción del tamaño de partícula.....	302
5.1.3.2.1 Respuesta “tamaño”	303
5.1.3.2.1.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta tamaño.....	304
5.1.3.2.1.2 Análisis de la varianza	306
5.1.3.2.1.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	307
5.1.3.2.1.4 Presentación del modelo	308
5.1.3.2.1.5 Análisis de residuos	309
5.1.3.3 Conclusiones y Recomendaciones.....	311
5.1.3.3.1 Conclusiones	311
5.1.3.3.2 Recomendaciones.....	311
5.1.4 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA: EXPERIMENTACIÓN A 1200 rpm.....	312
5.1.4.1 Caracterización de las micropartículas.....	313
5.1.4.1.1 Microscopia electrónica de barrido.....	313
5.1.4.1.2 Medición del tamaño de partícula (D_{50}).....	316
5.1.4.2 Conclusiones y recomendaciones del estudio de la reducción del tamaño de partícula: Experimentación a 1200 rpm.....	318

5.1.5 RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES, CONCENTRACIÓN DE SDS Y VELOCIDAD DE AGITACIÓN , Y LA RESPUESTA TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	319
5.1.5.1 Análisis de Regresión lineal múltiple a la respuesta tamaño.....	320
5.2 ESTUDIO DEL PROCESO DE SULFONACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA SU TRANSFORMACIÓN EN RESINAS DE INTERCAMBIO DE CATIONES.....	328
5.2.1 SULFONACIÓN DE MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) DE TIPO GEL.....	328
5.2.1.1 Caracterización de las micropartículas.....	328
5.2.1.1.1 Medición del tamaño de partícula (D_{50}).....	329
5.2.1.1.2 Microscopía óptica.....	332
5.2.1.1.3 Medida de la capacidad de intercambio.....	362
5.2.1.1.3.1 Valores experimentales de la capacidad de intercambio de resinas con 4% de entrecruzamiento.....	362
5.2.1.1.3.2 Valores experimentales de la capacidad de intercambio de resinas con 8% de entrecruzamiento.....	365
5.2.1.1.3.3 Valores experimentales de la capacidad de intercambio de resinas con 12 % de entrecruzamiento.....	368
5.2.1.2 Análisis de los resultados experimentales	370
5.2.1.2.3 Estudio de la cinética del proceso: Aplicación de modelos.....	370
5.2.1.2.3.1 Micropartículas con 4% de entrecruzamiento	372
5.2.1.2.3.2 Micropartículas con 8% de entrecruzamiento	375
5.2.1.2.3.3 Micropartículas con 12% de entrecruzamiento	377
5.2.1.2.4 Determinación de los coeficientes de difusión	378
5.2.2 ESTUDIO DE LA SULFONACIÓN DE MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) DE TIPO MACROPOROSAS.....	384
5.2.2.1 Estudio de la influencia de los factores grado de entrecruzamiento y fracción monomérica sobre el grado de sulfonación de micropartículas poliméricas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas	384

5.2.2.1.1 Caracterización de las micropartículas.....	386
5.2.2.1.1.1 Microscopía electrónica de barrido y microscopía óptica.....	386
5.2.2.1.1.2 Capacidad de intercambio iónico	397
5.2.2.1.2 Análisis de los resultados de capacidad de intercambio iónico.....	398
5.2.2.1.2.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta.....	400
5.2.2.1.2.2 Análisis de la varianza.....	402
5.2.2.1.2.3 Representación gráfica de la significación de los efectos.....	403
5.2.2.1.2.4 Presentación del modelo.....	404
5.2.2.1.2.5 Análisis de residuos.....	404
5.2.2.1.3 Correlación entre las variables de síntesis y la capacidad de intercambio iónico.....	407
5.2.2.1.4 Correlación entre las variables de síntesis y $q_{\max_{H^+/Na^+}}$	414
5.2.2.1.5 Correlación entre $q_{\max_{H^+/Na^+}}$ y los isómeros del DVB	415
5.2.2.1.6 Conclusiones y recomendaciones.	421
5.2.2.2 Estudio cinético del proceso de sulfonación en micropartículas poliméricas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas.....	422
5.2.2.2.1 Caracterización microscópica de las micropartículas utilizadas para el estudio de la cinética de sulfonación.....	422
5.2.2.2.2 Medida de la capacidad de intercambio.....	431
5.2.2.2.2.1 Micropartículas con 25% de entrecruzamiento.....	431
5.2.2.2.2.2 Micropartículas con 30% de entrecruzamiento.....	432
5.2.2.2.2.3 Micropartículas con 40% de entrecruzamiento.....	433
5.2.2.2.2.4 Micropartículas con 55% de entrecruzamiento.....	434
5.2.2.2.2.5 Micropartículas con 60% de entrecruzamiento.....	435
5.2.2.2.2.6 Micropartículas con 80% de entrecruzamiento.....	436
5.2.2.2.3 Estudio de la cinética del proceso: Aplicación de modelos.....	437
5.2.2.2.3.1 Micropartículas con 25% de entrecruzamiento.....	439
5.2.2.2.3.2 Micropartículas con 30% de entrecruzamiento.....	440
5.2.2.2.3.3 Micropartículas con 40% de entrecruzamiento.....	441
5.2.2.2.3.4 Micropartículas con 55% de entrecruzamiento.....	443
5.2.2.2.3.5 Micropartículas con 60% de entrecruzamiento.....	443

5.2.2.2.3.6 Micropartículas con 80% de entrecruzamiento.....	444
5.2.2.2.4 Determinación de los coeficientes de difusión.....	444
5.2.2.2.4.1 Efecto del %DVB sobre la cinética de la reacción.....	445
5.2.2.2.4.1 Efecto de Fm sobre la cinética de la reacción.....	447
5.3 Aplicación de resinas de intercambio iónico en la adsorción de Glutati3n reducido (GSH).....	448
5.3.1 Estudio del equilibrio de las concentraciones de GSH en la disoluci3n y en la fase resina.....	448
5.3.1.1 Isotermas de equilibrio	448
5.3.1.1.1 Resinas con 4% de entrecruzamiento.....	449
5.3.1.1.2 Resinas con 8% de entrecruzamiento.....	452
5.3.1.1.3 Resinas con 12% de entrecruzamiento.....	455
5.3.1.2 Estudio de la influencia de las característic3s de las resinas intercambiadoras sobre el proceso de intercambio	457
5.3.2 Estudio de la cinética del proceso de intercambio iónico H ⁺ /GSH ⁺ sobre resinas cati3nicas de tipo gel	466
5.3.2.1 Curvas cinéticas.....	468
5.3.2.1.1 Resinas con 4% de entrecruzamiento.....	468
5.3.2.1.2 Resinas con 8% de entrecruzamiento.....	470
5.3.2.1.3 Resinas con 12% de entrecruzamiento.....	472
5.3.2.1.4 Determinaci3n de los coeficientes cinéticos	473
6 CONCLUSIONES.....	477
7 BIBLIOGRAFÍA.....	487

1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

En numerosos procesos industriales existen etapas en las que se tienen que **separar o purificar los componentes de una mezcla** y, en algunos casos, la separación mediante procesos de **adsorción** puede ser la mejor alternativa. La **adsorción** es un fenómeno por el cual una o más sustancias se retienen en la superficie de un sólido adsorbente.

Una vez que se ha decidido aplicar el procedimiento de adsorción para una determinada tarea, el siguiente paso es **encontrar el sólido adsorbente más adecuado**. Un buen adsorbente tiene que tener una alta capacidad de adsorción, una cinética rápida y una buena estabilidad química y mecánica. Adicionalmente, el proceso de desorción debería ser simple y completo, ya que, de esta manera se recuperaría el compuesto que ha sido separado y el adsorbente quedaría listo para comenzar de nuevo su trabajo.

En consecuencia, la investigación sobre adsorbentes sólidos se dirige usualmente, como es el caso del presente trabajo, a mejorar las propiedades arriba mencionadas.

Existen **muchos tipos de materiales adsorbentes** tales como: la alúmina, gel de sílice, carbones activos, zeolitas y polímeros naturales y **sintéticos**. Los **polímeros sintéticos** están encontrando un **campo de aplicación cada vez más amplio**, generalmente en forma de micropartículas, debido a su versatilidad. Entre ellos, los **adsorbentes basados en poli(estireno-co-divinilbenceno)** (Arshady, 1991a; Arshady, 1991b; Abrams y Millar 1997) debido a sus **buenas propiedades mecánicas y químicas**, son de un uso muy común en procesos de separación o purificación tales como: extracción en fase sólida (Fritz y col., 1995; Huck y Bonn 2000; Jonsson y Boren 2002; Sirvent y col., 2004), material de empaquetamiento de columnas cromatográficas (Galia y col., 1994; Antia y col., 1995; Leonard y col., 1995; Martínez y col., 1995; Nash y col., 1997; Sychov y col., 2004), como soportes de catalizadores (Sharma y col., 1995; Yadav y Kulkarni, 2000; Hart, y col., 2001), **resinas de intercambio iónico** (Kunin y col., 1962; Dofner, 1972; Saunders y col., 1989; Jones y Carta, 1993; Melis y col., 1996; Weaver y Carta, 1996; Seubert y Klingerber, 1997), para la separación de compuesto inorgánicos y orgánicos (Lin y col., 2002; Gustafson y col., 1968; Alexandratos y Crik, 1996; Podlensyuk y col., 1999), para el tratamiento de aguas (Adam y Holmes, 1935), en combinación y/o con partículas magnéticas (Bolto, 1980;

Bolto *y col.*, 1975; Dunlop *y col.*, 1984; Myrmel *y col.*, 2000), como vectores para agentes bioactivos (Evans *y col.*, 1989; Gallardo *y col.*, 1999; Haukanes y Kvan, 1993; Joubert, 1997), etc.

Las **resinas de intercambio iónico sintéticas** orgánicas se obtienen mediante la funcionalización adecuada de las micropartículas poliméricas y consisten en **redes poliméricas tridimensionales** insolubles que **contienen grupos iónicos o ionizables** en su estructura y pueden **intercambiar iones** cuando entran en contacto con una solución que contiene iones disueltos. Dependiendo del tipo de grupos ionizables presentes en la resina, los intercambiadores iónicos serán catiónicos o aniónicos. Las resinas intercambiadoras de cationes son utilizadas en un **gran número de aplicaciones**, desde el intercambio de cationes para propósitos industriales y de laboratorio (Dorfner, 1991; Helfferich, 1962) (sustitución, eliminación, separación, recuperación y concentración de cationes) hasta su uso como catalizadores (Helfferich, 1962; Sherrington, 1980; Hodge, 1988; Dorfner, 1991; Chakrabarti y Sharma, 1993; Gelbard, 2005; Silva y Rodríguez, 2006).

Sin embargo, **cada una de estas aplicaciones requiere resinas con diferentes características**, por lo que es deseable tener la posibilidad de fabricar resinas para aplicaciones determinadas. Las **propiedades de las resinas** de intercambio iónico que tienen un **importante efecto** sobre su comportamiento como intercambiadores iónicos son sus **características estructurales y su tipo y grado de funcionalización**. Por ello, **este trabajo se enmarca dentro de este campo de investigación**.

Con respecto a sus **características estructurales**, las resinas intercambiadoras de iones se clasifican usualmente en dos grupos: resinas de tipo **gel** y de tipo **macroporosas**. Un gel polimérico es una red tridimensional hinchada con un solvente dispersado uniformemente a través de él. Cuando el solvente es retirado, el gel se encoge y en estado seco no exhibe porosidad apreciable. Las redes poliméricas que no sean capaces de hincharse por si mismas no exhibirán una adsorción, intercambio o actividad catalítica importante, porque únicamente los sitios activos sobre su superficie externa estarán accesibles a otras moléculas.

La mayoría de las resinas son **fabricadas** por medio del proceso de polimerización en **suspensión** (Dorfner, 1991; Helfferich, 1962), usando **estireno (ST)** y **divinilbenceno (DVB)** como monómeros. El divinilbenceno es el agente de entrecruzamiento que otorga estabilidad mecánica a las partículas.

Las resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de **tipo gel** son usualmente fabricadas con **porcentajes de DVB menores del 12%**, puesto que porcentajes más altos de DVB involucran una capacidad de hinchamiento muy baja y una baja velocidad de los procesos de difusión en su interior.

Por el contrario, las resinas de intercambio iónico de tipo **macroreticulares o macroporosas** son sintetizadas con **altos porcentajes de DVB**. Debido al mayor grado de entrecruzamiento, estas resinas poseen una mayor estabilidad química y mecánica que las resinas de tipo gel. Además, las resinas macroporosas requieren de la presencia de un **agente porógeno**, o componente inerte, en la mezcla de polimerización que es eliminado, después de que el proceso de polimerización ha finalizado, dejando espacios vacíos en la estructura polimérica que constituyen la estructura de poros de la resina. Las partículas macroporosas están formadas por **nanoesferas aglomeradas** dispuestas en grupos que conforman su estructura de poros. **La distribución y tamaño de poros es una función de las condiciones de síntesis de la matriz polimérica** (Millar y *col.*, 1963; Millar y *col.*, 1965; Dusek y *col.*, 1967; Kun y Kunin 1968; Abrams y Millar, 1997; García-Diego y Cuellar, 2005). La **existencia de poros permanentes** permite la entrada de diversas moléculas, o iones, dentro de las micropartículas y una velocidad de **transferencia de materia** relativamente **rápida** por difusión en su interior.

En relación con el **tipo y grado de funcionalización**, la transformación de partículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) en resinas intercambiadoras de cationes puede ser realizada por varios métodos. Uno de los más ampliamente usados en el caso de resinas de intercambio catiónico fuerte es la **sulfonación de la matriz polimérica** con ácido sulfúrico concentrado caliente (Topp y Pepper, 1949; Reichenberg, 1953; Abrams, 1956; Carroll y Eisenberg, 1966; Regas, 1984; Dorfner, 1991; Kucera y Jancar, 1998; Martin y Cuellar, 2004). En esta reacción, los grupos ácidos sulfónicos se incorporan al anillo aromático a través de una sustitución electrofílica aromática. El **grado de sulfonación**, y por lo tanto la **capacidad de intercambio**, es una **importante** característica de las resinas intercambiadoras, puesto que su **comportamiento** en **procesos** catalíticos y de **intercambio**, **depende de este parámetro**. Las capacidades de intercambio catiónico, las cuales son usualmente medidas a través del intercambio H^+/Na^+ (Dorfner, 1991), tienen una cierta relación con el grado de entrecruzamiento del polímero. Así, en el caso de poliestireno, una monosulfonación de cada anillo bencénico en el polímero conduce a una capacidad de intercambio de aproximadamente 5,4 (meq/g de resina seca), mientras que para poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 50% de

entrecruzamiento la capacidad de intercambio podría decrecer hasta 4,7 (meq/g de resina seca) debido al incremento del peso molecular de la unidad estructural. Sin embargo, en la práctica, la capacidad de intercambio catiónico varía ampliamente y se encuentra usualmente entre 1 y 5,4 (meq/g de resina seca). Las resinas de tipo gel presentan las capacidades más altas (Le Van *y col.*, 1999; Ahmed *y col.*, 20004; Coutinho *y col.*, 2004; Coutinho *y col.*, 2006), mientras que la mayoría de las resinas macroporosas tienen valores más bajos.

Es un hecho que las diferentes capacidades de intercambio dependen de las condiciones de la reacción de sulfonación, tales como la temperatura, el grado de entrecruzamiento, el tiempo de reacción y el tamaño de las micropartículas (Wiley y Venkatachalam, 1965; Wiley y Venkatachalam, 1966; Poinescu *y col.*, 1966; Fritz y Story, 1974; Fritz *y col.*, 1995; Chambers y Fritz, 1998). Sin embargo, las diferencias en la capacidad de intercambio entre las resinas de tipo gel y macroporosas no siempre pueden ser explicadas en términos de las condiciones de la reacción de sulfonación, ni tampoco por la diferencia en el peso molecular de los polímeros en el caso de partículas con diferentes grados de entrecruzamiento. En consecuencia, varios estudios se han orientado a buscar relaciones entre la capacidad de intercambio catiónico de las resinas, o su actividad catalítica, y algunos factores relacionados con su proceso de manufactura (Wiley y Venkatachalam, 1965; Wiley y Venkatachalam, 1966; Poinescu *y col.*, 1966; Ahmed *y col.*, 20004; Coutinho *y col.*, 2004; Coutinho *y col.*, 2006). De estos trabajos se puede deducir que el grado de entrecruzamiento, la porosidad y el tipo de isómeros tiene algún tipo de influencia sobre la capacidad de intercambio resultante de las resinas. A pesar de esto, existe una falta de estudios cuantitativos que nos orienten acerca del efecto real de dichos factores, es decir, no se han encontrado publicaciones que hagan una estimación empírica sobre el efecto de las propiedades estructurales y morfológicas de micropartículas poliméricas sobre la capacidad de intercambio final de las resinas. En este trabajo también se ha hecho una cierta incursión en este campo de la investigación.

Por otra parte, con respecto a las **aplicaciones** de estos adsorbentes, existen **numerosos estudios** a cerca del **uso de resinas de intercambio para la adsorción de aminoácidos, proteínas y pequeños péptidos** (Dye *y col.*, 1990; Bautista *y col.*, 1999, Soriano *y col.*, 1999). En estos estudios se determina el **equilibrio o la cinética de adsorción** de diferentes tipos de biomoléculas sobre resinas de intercambio como una **función de la composición de la solución**, en donde se modifican condiciones tales

como la temperatura, el pH o la naturaleza de los adsorbatos (Carta *y col*, 1988; Saundes *y col*, 1989, Bautista *y col*, 2003; Moreira *y col*, 2005). Sin embargo, en tales trabajos **no se estudia usualmente el efecto de las propiedades de los adsorbentes sobre la capacidad o cinética de la adsorción**. Al respecto, se ha encontrado el estudio del equilibrio de intercambio iónico de aminoácidos y dipéptidos sobre resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) sulfonadas de **tipo gel** con grados de entrecruzamiento entre 4 y 10 % DVB, encontrándose que el coeficiente de selectividad para el intercambio catiónico entre aminoácidos y dipéptidos con iones hidrógeno sobre resinas de intercambio catiónico con diferentes entrecruzamientos varía con las propiedades de la resina y los solutos a intercambiar (Jones y Carta, 1993). También se ha encontrado que la naturaleza hidrofóbica del soluto, la hidratación de la resina y el grado de entrecruzamiento tienen efectos importantes sobre la selectividad del intercambio.

Sin embargo, como estos trabajos se han realizado siempre con **resinas intercambiadoras de iones comerciales**, de las que hay una variedad limitada, las interrelaciones obtenidas entre características de las resinas y del adsorbible **no permiten llegar a establecer un procedimiento de predicción cuantitativo**, siendo esto la base de cualquier proceso de optimización.

A la vista de lo expuesto en este campo de la investigación se pueden distinguir tres frentes claros en los que se pueden hacer aportes científico-técnicos sustanciales: a) **síntesis de micropartículas** poliméricas con características estructurales y morfológicas determinadas, b) **funcionalización** de estas micropartículas con diferentes grupos funcionales y en diferentes grados, y c) **aplicación** de las micropartículas sintetizadas en procesos de adsorción o catálisis.

En el grupo de investigación dentro del cual se ha realizado este trabajo se han realizado ya incursiones en estos diferentes campos: se han sintetizado partículas de tipo gel normales y con características magnéticas (Martín y Cuellar, 2004a), estudiándose su aplicabilidad en la adsorción de algunos aminoácidos, y también se han sintetizado micropartículas de tipo macroporosas y se han aplicado en la adsorción de proteínas (García-Diego y Cuellar, 2005, 2006).

Siguiendo con la línea de trabajo del grupo de investigación, en esta investigación se persigue el **objetivo general** de generar conocimientos científicos y técnicos en el campo de la manufactura y aplicación de resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) con morfología y capacidad de intercambio iónico controlada. Para ello se ha **planificado un trabajo** que incluye la **síntesis de micropartículas** poliméricas de

tipo gel y macroporosas con diferentes características morfológicas y estructurales, la **síntesis de resinas** intercambiadoras de cationes con diferentes características estructurales y funcionales y la **aplicación de estas resinas** en la adsorción de un tipo de biomoléculas. Con respecto a esta última etapa de la investigación, se decidió utilizar como biomolécula el Glutación, que es un tripéptido, es decir, una molécula lo suficientemente grande como para ser útil como molécula modelo para conseguir información sobre la influencia del tamaño del adsorbible en los proceso de su adsorción sobre adsorbentes con diferentes características estructurales y funcionales. Por otra parte, el utilizar el Glutación como molécula adsorbible tiene la ventaja adicional de que se avanza en la determinación del mejor método de separación de este importante tripéptido.

El **glutación** es el tiol no proteico más abundante en todos los organismos y predominantemente, en células eucariotas (Meister y Anderson, 1983). El **glutación** cumple con varias funciones en la célula, está involucrado en el control del estrés por su papel antioxidante (Grant *y col.*, 1996), y en el caso de plantas y algunas levaduras, participa en la inactivación de metales pesados tóxicos (Mendoza-Cozatl *y col.*, 2005). La deficiencia de glutation en humanos está relacionada con diversas enfermedades como la cirrosis hepática, enfermedades pulmonares, cataratas, infecciones por VIH, enfermedades neurodegenerativas y con el envejecimiento (Anderson, 1998; Anderson *y col.*, 1998; Townsed *y col.*, 2003; Wu *y col.*, 2004). Además, el consumo de glutation se ha asociado con la protección contra algunos tipos de cáncer (Shklar *y col.*, 1993).

Concretamente, la investigación que se presenta se ha estructurado según las siguientes etapas:

a) Síntesis de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo gel y macroporosas, fabricadas con diferentes proporciones de DVB y con diferentes proporciones de agente porógeno en el caso de partículas macroporosas, con el propósito de obtener partículas con diferentes grados de entrecruzamiento y diferentes porosidades. En el caso de las partículas de tipo gel, se ha estudiado la influencia de las condiciones operación, durante el proceso de síntesis, en diversas características de éstas, tal como tamaño, grado de esfericidad y grado de aglomeración (características morfológicas).

b) Transformación de las micropartículas sintetizadas en **resinas cambiadoras de cationes** y su caracterización. En esta etapa, micropartículas, sintetizadas con diferentes grados de entrecruzamiento se han sulfonado y se ha estudiado la **cinética de**

la sulfonación. También se ha estudiado, para cada tipo de micropartícula, la **máxima capacidad de intercambio de cationes** obtenida mediante la sulfonación.

c) Utilización de esas resinas cambiadoras de iones de tipo gel, con muy diversas características estructurales, en la adsorción del tripéptido, **glutati6n**, estudiando el **equilibrio y la cinética** del proceso de intercambio.

El interés de esta investigaci6n es científcico y econ6mico. El interés científcico radica en que no solo se han determinado los valores de los parámetros relacionados con los procesos cinéticos y de equilibrio implicados en esta investigaci6n sino que, en aquellos casos en que no es posible aplicar modelos fenomenol6gicos, los procedimientos de análisis estadístico han permitido determinar relaciones causa-efecto que facilitan la comprensi6n de los procesos estudiados.

El interés econ6mico es evidente ya que se intentan optimizar procesos mediante la obtenci6n de modelos que permitan el diseño de productos adecuados a diversas aplicaciones.

Con respecto a la originalidad del tema, se ha de mencionar que sobre el control de la morfología de la micropartículas no se han encontrado artículos publicados que estudien este aspecto del proceso de fabricaci6n a través de diseño factorial de experimentos. Sobre la cinética de la sulfonaci6n hay solo unos pocos artículos y de muy corto alcance. Es de suponer que las empresas fabricantes de este tipo de productos hayan hecho extensos estudios para mejorar los procesos pero, si los han hecho, no han salido a la luz y no han podido ser aprovechados por la comunidad científcica para progresar en el conocimiento de los fundamentos de este campo de la ciencia y la tecnología. Respecto a la adsorción de **glutati6n**, no se ha encontrado ningún estudio previo.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

El trabajo realizado en esta investigación persigue el objetivo general de generar conocimientos científicos y técnicos en el campo de la **síntesis y aplicación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) con morfología y capacidad de intercambio de cationes controlada.**

Este objetivo general se han tratado de alcanzar a través de la consecución de determinados objetivos específicos dentro de los siguientes campos :

1) Síntesis de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno), mediante el procedimiento de polimerización en suspensión.

La primera etapa de este trabajo es la síntesis de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo gel** y de tipo **macroporosas**, tal como se describe a continuación.

a) Obtención de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo gel:

Dentro de este campo, el objetivo ha sido la obtención de modelos empíricos, validados mediante rigurosos análisis estadísticos, que relacionen las condiciones de síntesis de las micropartículas con sus características morfológicas.

Las características morfológicas que se han estudiado son: **el diámetro de las micropartículas, su grado de esfericidad y su grado de agregación.**

Las micropartículas poliméricas se han obtenido por el método de polimerización en suspensión de estireno, empleando divinilbenceno (DVB) como agente entrecruzante.

Para conseguir este objetivo se han planificado y realizado experimentos de síntesis de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo gel, mediante la técnica de diseño factorial de experimentos, variando las condiciones de síntesis (**relación entre la fase orgánica y la fase acuosa, concentración del agente estabilizador de la suspensión sodio dodecil sulfato (SDS) y velocidad de agitación**) en función de las características morfológicas de las partículas. Como resultado, **se han obtenido modelos que relacionan el grado de esfericidad, aglomeración y tamaño de las partículas con las variables descritas.**

Una vez conocidas estas relaciones, se han aplicado para sintetizar partículas con las siguientes propiedades: con gran esfericidad, no aglomeradas, y de tres tamaños medios diferentes.

b) Obtención de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo macroporosas:

En este caso, las micropartículas poliméricas se han obtenido también por el método de polimerización en suspensión de estireno, empleando divinilbenceno (DVB) como agente entrecruzante, estando la diferencia en que para este tipo de micropartículas se ha añadido y *n*-heptano como diluyente.

El objetivo, en este caso, es lograr la síntesis de micropartículas macroporosas con diferentes estructuras porosas.

En esta etapa se han planificado experimentos de síntesis de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo macroporosas a través de diseño factorial y se han obtenido micropartículas con diferentes grados de entrecruzamiento y diferentes porosidades, que luego fueron utilizadas en el proceso de sulfonación.

En el caso de las micropartículas macroporosas no ha sido necesario trabajar en la optimización de sus características morfológicas, puesto que en el grupo de investigación, se había desarrollado con anterioridad la metodología para la obtención de micropartículas con una morfología adecuada para este estudio (García-Diego y Cuellar, 2005).

2) Funcionalización de las micropartículas, tanto de tipo gel como macroporosas, mediante su sulfonación, para su transformación en resinas intercambiadoras de cationes.

El objetivo, en este campo, es el control del grado de sulfonación de las resinas en función de aquellos parámetros que pudieran tener influencia, ya sean parámetros relacionados con el proceso de síntesis de la micropartícula precursora o con el proceso de sulfonación.

Para conseguir este objetivo se han sulfonado las micropartículas, tanto de tipo gel como macroporosas, a diferentes temperaturas y con 6-10 tiempos de reacción diferentes, a fin de determinar la capacidad máxima de intercambio que se consigue en cada tipo de resina en función de las variables de operación en la polimerización y en la

sulfonación. A continuación, algunos aspectos de la sulfonación de micropartículas de tipo gel y macroporosas se describen por separado.

a) Sulfonación de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo gel:

En relación con las micropartículas de tipo gel, se han fabricado partículas con tres grados de entrecruzamiento (4, 8 y 12%), y, dentro de cada grado de entrecruzamiento, se obtuvieron micropartículas con diámetros medios de 19, 108 y 283 μm , es decir, nueve tipos de partículas. Todos los tipos de partículas fabricadas fueron sulfonadas a temperaturas de 60, 75 y 90°C y con 6-10 tiempos de reacción diferentes, tal como se ha indicado en el párrafo anterior.

Mediante la determinación de la capacidad de intercambio de las resinas sulfonadas durante diferentes tiempos de reacción, se estudió la cinética global de la sulfonación de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno), encontrándose que en la mayoría de los casos el proceso estaba controlado por la difusión a través de la capa de producto. Posteriormente, mediante la aplicación de un modelo de difusión se han obtenido los coeficientes de difusión para las micropartículas sulfonadas a temperaturas de operación de 60, 75 y 90°C, lo que ha permitido calcular la energía de activación del proceso para cada grado de entrecruzamiento.

Las micropartículas obtenidas se han aplicado a la adsorción de glutatión.

b) Sulfonación de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo macroporosas con diferentes características estructurales:

En este caso los experimentos de sulfonación se han planificado, en una primera fase, de acuerdo a un diseño factorial 2² en la que se estudió el efecto del grado de entrecruzamiento y de la fracción monomérica sobre el grado de sulfonación de las micropartículas, que se evaluó a través de la medida de su capacidad de intercambio catiónico.

El resultado de esta investigación ha sido la obtención, mediante análisis de regresión lineal múltiple, de modelos empíricos que relacionan la capacidad de intercambio y las condiciones de síntesis de las micropartículas.

En este caso, también mediante la determinación de la capacidad de intercambio de las resinas sulfonadas durante diferentes tiempos de reacción, se ha determinado que la cinética de la sulfonación de las micropartículas macroporosas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) estaba controlada por la difusión a través de la capa de producto. Mediante la aplicación de un modelo de difusión se han obtenido los coeficientes de

difusión para las micropartículas sulfonadas a una temperatura de operación 75°C y diferentes grados de entrecruzamiento, los cuales se han relacionado para obtener conclusiones acerca del efecto de las variables de operación en la síntesis de las micropartículas.

3) Aplicación de las resinas fabricadas en la adsorción de biomoléculas, concretamente en la adsorción de Glutación reducido de origen comercial.

El objetivo, en este caso, es la obtención de información que facilite el diseño de micropartículas catiónicas con las características estructurales más adecuadas para la separación de glutación de mezclas de biomoléculas.

Se han realizado experimentos de adsorción de Glutación Reducido de origen comercial (GSH) sobre resinas intercambiadoras de cationes de tipo gel de diferentes tipos.

Los resultados obtenidos han permitido relacionar las condiciones de síntesis de las resinas con el máximo rendimiento del proceso de intercambio H^+/GSH^+ y compararlos con los rendimientos obtenidos en el intercambio H^+/Na^+ . Los resultados han permitido extraer conclusiones sobre el efecto de las condiciones de síntesis de las resinas en la capacidad final de adsorción.

Posteriormente se ha estudiado el equilibrio y la cinética de adsorción de GSH sobre las resinas mediante la aplicación de modelos fenomenológicos capaces de describir el proceso de adsorción.

Finalmente mediante regresión lineal múltiple se han obtenido modelos empíricos, que relacionan las condiciones de síntesis de las micropartículas con el grado de adsorción en condiciones específicas.

3 FUNDAMENTO TEÓRICO

3 FUNDAMENTO TEÓRICO

En este capítulo se recogen de forma muy sucinta alguno de los fundamentos de los diferentes campos de la ciencia que han sido abordados en esta investigación. El contenido de este capítulo se ha estructurado como sigue:

- Fundamentos de polimerización
 - Tipos de polímeros
 - Técnicas de polimerización

- Fundamentos de sulfonación
 - Reacción de sulfonación
 - Agentes de sulfonación
 - Algunas variables relevantes del proceso de sulfonación
 - Cinética de la sulfonación de las micropartículas de polímero

- Fundamentos de resinas intercambiadoras de iones
 - Intercambio iónico
 - Resinas intercambiadoras de iones
 - Propiedades de las resinas intercambiadoras de iones sintéticas

- Fundamentos sobre los procesos de caracterización de resinas de intercambio iónico
 - Medida de la capacidad de intercambio iónico en resinas sintéticas
 - Microscopía electrónica
 - Distribución de tamaños

- Fundamentos de aminoácidos y péptidos
 - Estructura
 - Propiedades
 - Aplicación al caso de estudio

- Fundamentos de adsorción e intercambio iónico
 - Modelos de equilibrio de adsorción en resinas intercambiadoras de cationes
 - Modelos cinéticos de adsorción en resinas intercambiadoras de cationes

- Métodos estadísticos asociados a la experimentación
 - Diseño de experimentos
 - Análisis de datos experimentales

3.1 FUNDAMENTOS DE POLIMERIZACION

Los polímeros son macromoléculas construidas por el encadenamiento de unidades moleculares elementales que, en un gran número, se unen entre sí mediante enlaces químicos. La unión de estas unidades moleculares para dar el polímero se realiza en secuencia, una detrás de otra, y la estructura molecular que resulta es una cadena de eslabones consecutivos unidos entre sí mediante enlaces covalentes.

Las estructuras químicas de los polímeros no son muy complicadas, ya que están formadas por una estructura química sencilla que se repite muchas veces. Cuando la cadena polimérica se forma por la unión de moléculas diferentes, la macromolécula resultante se denomina copolímero.

Lo que distingue los polímeros de las moléculas sencillas es su elevado peso molecular. Éste representa la variable que define fundamentalmente sus propiedades físicas y químicas.

Los polímeros pueden clasificarse en dos grandes grupos: naturales y sintéticos. Los primeros son los que se presentan en la naturaleza, tanto en el reino animal como en el vegetal. Los organismos vivos son capaces de sintetizar numerosas sustancias poliméricas a partir de pequeñas moléculas, que quedan unidas entre sí por la actividad celular. Son los denominados biopolímeros. Por otra parte, la tecnología química es capaz de producir polímeros sintéticos sencillos mediante reacciones de polimerización de compuestos químicos de bajo peso molecular, en su mayor parte orgánicos. Estos polímeros sintéticos son también llamados plásticos o resinas sintéticas (Odian, 2004; Matyjaszewski y Davis, 2002).

3.1.1 TIPOS DE POLIMERIZACIÓN

Para sintetizar un polímero es necesario que el monómero sea un compuesto capaz de reaccionar en dos puntos de su molécula, es decir, que sea bifuncional. Esta bifuncionalidad es lo que permite que se forme la cadena macromolecular.

Las reacciones de polimerización a que dan lugar estas estructuras con dos puntos de reacción pueden clasificarse en tres grupos básicos:

- Reacción de moléculas que posean dos grupos funcionales reaccionables.
- Reacciones debidas a la apertura de un doble enlace.
- Reacciones debidas a la apertura de un ciclo o anillo.

Los polímeros se han clasificado originalmente de acuerdo a la diferencia de composición entre el polímero y los monómeros a partir de los cuales se sintetizan. De esta forma se distinguen:

- **Polímeros de condensación:** son aquellos en los que la fórmula molecular de la unidad repetitiva de la cadena de polímero (mero) carece de algunos átomos presentes en el monómero a partir del cual se formó. Se constituyen a partir de monómeros polifuncionales por reacciones de condensación con la eliminación de una pequeña molécula (H_2O , HCl , etc.).
- **Polímeros de adición:** son aquellos en los que la unidad repetitiva tiene la misma composición que el monómero y, por tanto, en su formación no tiene lugar la pérdida de pequeñas moléculas.

También se han clasificado los polímeros de acuerdo a sus mecanismos de formación, sin considerar la pérdida o no de pequeñas moléculas (Flory, 1953). Así, se pueden distinguir la polimerización por etapas y la polimerización en cadena. Ambas se diferencian entre sí en el tiempo necesario para obtener las moléculas de polímero.

- **Polimerización por etapas:** este tipo de polimerización emplea dos monómeros bifuncionales y/o polifuncionales distintos o un monómero con dos grupos funcionales diferentes que se unen a otros monómeros por ambos grupos funcionales.
- **Polimerización en cadena:** cuando las moléculas tienen dobles enlaces, $C=C$, la polimerización se realiza en cadena debido a la alta reactividad de estos enlaces, que son activados por iniciadores. Por tanto, este tipo de polimerización requiere un iniciador a partir del cual se generan especies reactivas, que pueden ser radicales libres, aniones, cationes o complejos de coordinación y dan nombre a los diferentes mecanismos de reacción en cadena (radicalaria, aniónica, catiónica y por coordinación).

El mecanismo de polimerización en cadena se puede dividir en tres pasos:

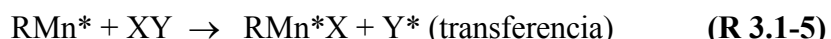
- **Iniciación:** la molécula de iniciador, I, se descompone ya sea térmicamente, por medio de determinadas radiaciones o experimentando una reacción química que genere especies activas, R*. Estas especies activas inician la polimerización adicionándose al doble enlace del monómero y, de esta manera, originan un nuevo radical, anión, catión, o complejo, RM*, que prosigue la reacción.



- **Propagación:** las especies activas generadas, RM*, añaden otra unidad monomérica, M, creando nuevas moléculas activas, RM_n*. Posteriormente se repiten nuevas adiciones hasta el final del proceso de propagación, momento en que se produce la etapa de terminación.



- **Terminación:** en esta etapa, el crecimiento de la cadena macromolecular puede terminar por la reacción con otra cadena también en crecimiento o con otra especie presente en la mezcla (en cuyo caso se denomina reacción de transferencia), o bien por la descomposición espontánea de la especie activa.



La mayoría de los polímeros de condensación se forman por reacción en etapas y la mayoría de los polímeros de adición se forman a partir de polimerizaciones con cinéticas de crecimiento en cadena. No obstante, dado que estas dos clasificaciones se basan en principios diferentes no siempre estos términos pueden emplearse como sinónimos. Por lo tanto, para una buena clasificación de los polímeros, es necesario considerar ambos principios de clasificación: la estructura del polímero y el mecanismo de polimerización.

3.1.2 Técnicas de polimerización

En función del estado de agregación de los reactivos, se pueden distinguir polimerizaciones homogéneas y heterogéneas.

3.1.2.1 Sistemas de polimerización homogéneos

- **Polimerizaciones en masa o bloque:** en esta técnica el medio de polimerización suele ser el propio monómero puro, al cual se le añade el iniciador adecuado que es miscible con el monómero. Con esta técnica se suele obtener un polímero muy puro. Sin embargo, presenta el inconveniente de la lentitud del proceso y del riesgo de calentamiento y autoaceleración. Se emplea únicamente en polimerizaciones en cadena.
- **Polimerizaciones en disolución:** en este caso el monómero y el iniciador se disuelven en un líquido disolvente adecuado, no reactivo, que es a su vez miscible con el polímero. El control térmico, en este caso, suele ser más sencillo; sin embargo, para la obtención del polímero puro es necesario la eliminación del disolvente.
- **Polimerización en fase sólida:** aunque es una reacción homogénea, puesto que existe una sola fase, tiene una gran semejanza con los casos heterogéneos. Un ejemplo es la polimerización del polietilentereftalato (PET) ya granulado, es decir, se corresponde con una segunda polimerización que intenta mejorar algunas de las propiedades como puede ser el aumento de peso molecular.

3.1.2.2 Sistemas de polimerización heterogéneos

- **Polimerización en suspensión:** en esta técnica, el iniciador se disuelve en el monómero y ambos son inmiscibles con el medio de polimerización. Esta situación da lugar a un sistema bifásico en el que la fase monomérica está distribuida en forma de pequeñas gotas en el medio de polimerización (también llamado medio de suspensión) y en cada gota se lleva a cabo una reacción homogénea de polimerización en masa (Yuang *y col.*, 1991; Church, 1966).
- **Polimerización en emulsión:** en este caso el monómero es inmiscible o parcialmente miscible con el medio de polimerización y es emulsificado en dicho medio con ayuda de un agente emulsionante. El iniciador es miscible con el

medio pero no con el monómero, lo cual, da lugar a que la polimerización transcurra entre las dos fases.

- **Polimerización en dispersión:** en este tipo de polimerización, el monómero y el iniciador son miscibles con el medio de polimerización pero no con el polímero resultante que es prácticamente inmisible con él. Por lo tanto, la polimerización se inicia en una solución homogénea y posteriormente se producirá una separación de las fases mediante una precipitación de oligómeros en los que continuará la polimerización. Este tipo es un caso especial de la polimerización por precipitación.
- **Polimerización por precipitación:** en esta técnica, el monómero y el iniciador son miscibles con el medio pero no con el polímero, con lo cual va precipitando durante el proceso. Por lo tanto, la mezcla inicial es homogénea pero rápidamente se convierte en un proceso heterogéneo. La polimerización se produce en masa o en disolución. Las partículas obtenidas son de forma muy irregular. La principal diferencia entre la polimerización en dispersión y por precipitación es el sitio donde se produce la polimerización. Mientras que en la polimerización en dispersión, la reacción se produce en el interior de las partículas, en polimerización por precipitación, la reacción se produce en el medio de polimerización.

3.1.2.2.1 Descripción de la técnica de polimerización utilizada

Como ya se señaló anteriormente, en este trabajo se ha llevado a cabo una polimerización radicalaria en cadena mediante la técnica de polimerización en suspensión (Hamielec y Tobita, 1997).

El **medio de polimerización** es una **disolución** (en algunos casos, suspensión de pequeñas partículas sólidas) **acuosa** de un compuesto llamado **agente protector o agente de suspensión**, un **agente surfactante** y, en algunos casos, otros aditivos. El medio de polimerización también puede ser llamado medio de suspensión, **fase continua** o fase acuosa.

Dentro del medio de suspensión se encuentra **dispersada la fase orgánica, compuesta por los monómeros y el iniciador**. En un **primer momento** existe una **dispersión líquido-líquido** ya que el monómero está disperso en el medio, en forma de pequeñas gotas, producto de que la mezcla es sometida a agitación mecánica por

medio de agitadores de palas. Las gotas se rompen por la fuerza de la agitación y coalescen de nuevo después de colisionar unas con otras. **El equilibrio dinámico entre ruptura y coalescencia de las gotas de monómero-polímero determina el tamaño final de las partículas.**

La **fase orgánica reacciona al aumentar su temperatura** formando en última instancia el **polímero sólido**. Esta reacción conlleva un paso de líquido (monómeros) a sólido (polímero). Durante la polimerización, la viscosidad de la fase dispersa aumenta a medida que aumenta la conversión del (de los) monómero(s) a polímero. La viscosidad, alcanzado un determinado punto de conversión de los monómeros, es lo suficientemente grande (viscosidad de no-ruptura) como para que las partículas de polímero(-monómeros) no puedan agregarse ni deformarse debido a la agitación y mantengan un diámetro constante.

Mientras se incrementa la viscosidad en la polimerización existe una etapa pegajosa de la fase orgánica durante la cual las partículas que ya están empezando a adquirir cierta solidez tienen una gran facilidad para unirse entre sí. Estas uniones (aglomerados de partículas) pueden tener diferentes formas, influyendo en el aspecto del producto final, e incluso perjudicando el proceso de polimerización. Por lo tanto, el fenómeno de agregación o aglomeración de las partículas de polímero no es deseable en el transcurso de la polimerización.

En las uniones entre partículas que conducen a los aglomerados, se comparten cadenas de polímero, por lo que existen uniones químicas entre partículas. Existen otro tipo de uniones, mediante mecanismos diferentes (por ejemplo mediante fuerzas electrostáticas), en las cuales las partículas de polímero sí se pueden separar con relativa facilidad mediante un lavado.

Cabe mencionar, además, que **las gotas o bolas de fase orgánica dispersada en el medio de polimerización son esféricas, debido a la tensión interfacial** y, en general, mientras la fase orgánica se mantiene en estado líquido, las gotas son esféricas aunque en el transcurso de la polimerización se vean sometidas a algún mecanismo que temporalmente las deforme. Sin embargo, cuando comienza a incrementarse la viscosidad, las partículas pueden perder la esfericidad y concluir la polimerización con una forma no esférica puesto que están sometidas a fuerzas creadas por la agitación mecánica del sistema. La pérdida de esfericidad por parte de las partículas de polímero es otro fenómeno que se quiere evitar en el proceso de polimerización.

3.1.2.2.2 Descripción de los componentes de la mezcla reaccionante en polimerización en suspensión

A continuación se hará una descripción de los componentes de la mezcla reaccionante en la síntesis de micropartículas poliméricas por el método de suspensión.

3.1.2.2.2.1 Fase orgánica

El **monómero**, o mezcla de monómeros, en la polimerización en suspensión debe ser suficientemente **inmiscible con el medio de suspensión** como para lograr una adecuada dispersión en forma de microgotas.

Dentro de los **monómeros que se polimerizan mediante suspensión**, el grupo más importante lo constituyen aquellos que pueden formar radicales libres. Entre estos se encuentran los **vinílicos**, con un doble enlace, y los diénicos, con dos enlaces dobles conjugados. Algunos ejemplos son **estireno**, acetato de vinilo, metacrilato de metilo, cloruro de vinilo, **divinilbenceno**, acrilonitrilo, etileno, etc. **En este trabajo se han utilizado estireno y divinilbenceno.**

El **estireno** es muy reactivo, empieza a polimerizar por si solo a temperatura ambiente y da lugar a reacciones de polimerización muy exotérmicas. Por eso es necesario un buen control de la temperatura de reacción.

El estireno se descompone por un mecanismo de radicales, a una temperatura de unos 30 °C, aunque la velocidad de esta descomposición es muy lenta. Para evitar esta reacción a temperaturas casi ambientales se añade inhibidor (4-tert-butilcatecol) en una proporción de 10-15 ppm. El mismo inhibidor se emplea para el divinilbenceno pero en una cantidad mayor (1500 ppm), debido a su mayor reactividad. Este inhibidor posee una estructura de tipo quinona que genera un radical estable, haciendo imposible la propagación de la cadena radical.

3.1.2.2.2.2 Medio de polimerización o fase acuosa

En las polimerizaciones en suspensión el medio de polimerización debe ser inmisible con la fase orgánica y en la mayoría de los casos es agua. La fase orgánica y el medio de polimerización deben ser de densidades similares para que no este favorecida la separación de las fases por gravedad (Cuellar y Ramírez, 2003(a); Cuellar y Ramírez, 2003(b)).

Otro **papel importante del medio acuoso** en las polimerizaciones en suspensión es la **disipación del calor de la reacción**. Los glóbulos de fase orgánica donde ocurre la polimerización se encuentran rodeados por el medio de suspensión acuoso, con lo que el agua actúa de sumidero de calor permitiendo un fácil control de la temperatura.

3.1.2.2.3 Agente de suspensión

Uno de los componentes más importantes en la polimerización en suspensión es el estabilizador o agente de suspensión. Aunque se usa en cantidades relativamente pequeñas, es el factor clave para el control del proceso y la uniformidad del producto final.

En una polimerización normal la agitación mecánica no es suficiente para conseguir que las gotas iniciales de monómero se transformen en perlas esféricas de polímero rígido. Por ello es necesario **el uso de estabilizadores de la suspensión que eviten la coalescencia** y deformación de los glóbulos a lo largo del proceso de polimerización.

Los agentes de suspensión pueden ser de dos tipos:

- **Polímeros solubles en agua, o coloides protectores:** la característica más importante de estos materiales es su carácter dual, lo que les permite concentrarse en la interfase agua-monómero y disminuir la tensión interfacial, es decir, estos estabilizadores actúan de dos maneras. Por un lado disminuyen la tensión interfacial entre las gotas de monómero y el agua, lo que favorece la dispersión de los glóbulos y por otro se **adsorben sobre la superficie de los glóbulos formando una fina capa que evita la coalescencia y agregación de las partículas mediante una estabilización estérica**, ya que se evita que los glóbulos en su estado viscoso-gelatinoso se acerquen entre ellos lo suficiente como para poder pegarse.
- **Compuestos inorgánicos insolubles en agua:** también se emplean como estabilizadores en la polimerización en suspensión compuestos inorgánicos inmiscibles en la fase acuosa finamente divididos, o formados *in situ* mediante precipitación. Ejemplos de este tipo de agentes de suspensión lo constituyen carbonatos, sulfatos y fosfato de bario, calcio, y magnesio; talco, alúmina; bentonita; oxalato de calcio, etc. De entre todos ellos, los fosfatos de calcio son los más empleados (Hamielec y Tobita, 2002).

Los dispersantes inorgánicos se suelen emplear en una concentración de 0,1-2% en peso, referida a la fase acuosa (Hamielec y Tobita, 2002).

Estos agentes de suspensión actúan cubriendo la superficie de los glóbulos con delgadas capas de sustancias inorgánicas, que evitan o disminuyen la tendencia de los glóbulos a adherirse entre sí en la fase viscosa-gelatinosa. La película protectora evita la coalescencia inmediata y permite que los glóbulos que chocan se puedan separar de nuevo por los efectos de las turbulencias producidas por la agitación.

El uso de estabilizadores inorgánicos presenta ciertas ventajas sobre el empleo de agentes de suspensión orgánicos (Cuellar y Ramírez, 2003(a)), como son:

- Existe menos contaminación en el efluente del proceso de polimerización, ya que las partículas de estabilizador remanentes se pueden separar por simple sedimentación.
- La contaminación de las partículas de polímero es menor ya que la película de estabilizador alrededor de las partículas es más fácil de eliminar. Los polvos inorgánicos se pueden lavar fácilmente con ácido diluido.
- Los estabilizadores inorgánicos son generalmente más baratos.

Un buen estabilizador inorgánico de la polimerización en suspensión debe presentar características anfipáticas. Este tipo de agentes de suspensión sólidos deben ser mojados por dos líquidos inmiscibles. La mojabilidad puede ser modificada por la presencia de un surfactante. Esta técnica se conoce como modulación (Hamielec y Tobita, 2002). Cuando el dispersante es mojado más por el agua que por el monómero, es necesaria la adición de un surfactante o tensoactivo de bajo peso molecular. Los grupos polares del surfactante se adsorben sobre el agente de suspensión haciendo su superficie más hidrofóbica, es decir, se incrementa la tensión interfacial entre el sólido y el agua, y disminuye la tensión interfacial entre el sólido y el monómero.

3.1.2.2.4 Iniciadores o catalizadores de la polimerización

Para que se produzca la unión de monómeros entre sí para formar un polímero a una velocidad apreciable mediante la técnica de suspensión, es necesaria la adición de un iniciador que genere especies reactivas. Estas especies reactivas pueden ser radicales, aniones, cationes o complejos conjugados. Los iniciadores que se descomponen en radicales libres son los más empleados. **Estos radicales libres se adicionan a una molécula monomérica, mediante la apertura del doble enlace, para formar un nuevo radical.** Éste se adicionará a una nueva unidad monomérica y así sucesivamente, continuándose de esta forma la etapa de propagación de la reacción en cadena. El crecimiento de la cadena termina en algún punto por destrucción de los radicales libres.

Existen diferentes tipos de iniciación para generar radicales libres como por ejemplo: descomposición térmica, fenómenos redox, fotoquímica y radiaciones ionizantes. De todos ellos, **la disociación térmica del iniciador es el método más empleado.** Generalmente se usan como iniciadores compuestos con energía de disociación de enlace entre 100 y 170 kJ/mol, como los peróxidos.

Las características necesarias para que un iniciador sea adecuado son:

- Disponibilidad comercial.
- Estable en condiciones ambientales o ligeramente refrigeradas.
- Poseer una velocidad de generación de radicales adecuada a una temperatura no muy alta ($< 150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Los iniciadores comúnmente utilizados en la polimerización en suspensión son del tipo de los peróxidos aunque también se usan algunos compuestos azo. Entre estos se pueden mencionar el peróxido de benzoilo (BPO) y el 2,2-azo-bis-isobutiro nitrilo (AIBN).

La elección de un iniciador u otro se basa en la diferencia entre sus velocidades de descomposición que, por convenio, se expresan en tiempos de vida media del iniciador a una temperatura dada, definiéndose ésta como el tiempo en el que la mitad de la masa del iniciador se ha descompuesto en forma de radicales libres a dicha temperatura.

Para los iniciadores mencionados anteriormente, se muestra una comparación en la siguiente tabla:

Tabla 3.1. Tiempos de vida media de los iniciadores típicos^a (Odian, 2004).

Iniciador	50°C	70°C	85°C	100°C
Peróxido de benzoilo (BPO)	-	7,3 h	1,4 h	20 min
2,2-azo-bis-isobutiro nitrilo (AIBN)	74 h	4,8 h	-	7,2 min

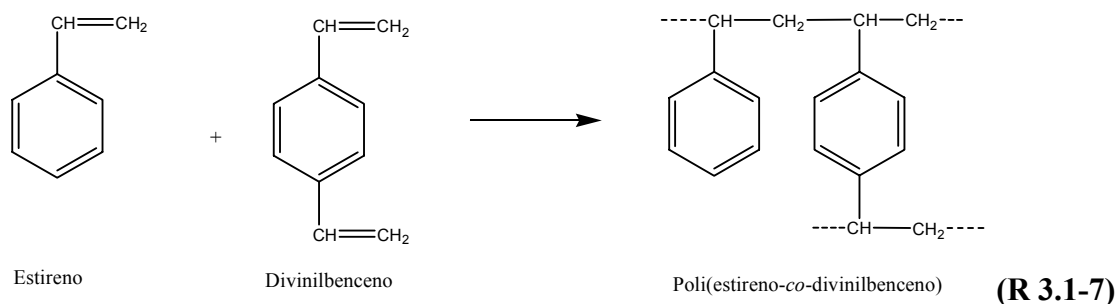
^a Los valores son para los iniciadores en soluciones de benceno o tolueno.

Es conveniente mantener una concentración lo suficientemente alta como para que se mantenga una velocidad de producción de radicales constante, pero lo suficientemente baja como para mantener un contenido mínimo de iniciador sin reaccionar en el producto (Odian, 2004).

La temperatura de polimerización en nuestro caso es, aproximadamente, 83°C, y se ha escogido el peróxido de benzoilo (BPO) como iniciador de la reacción, puesto que se asume que tiene un tiempo de vida media superior al 2,2-azo-bis-isobutiro nitrilo (AIBN) a esa temperatura de operación.

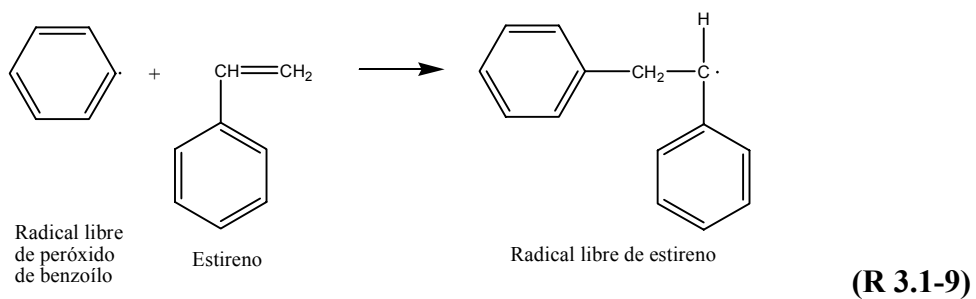
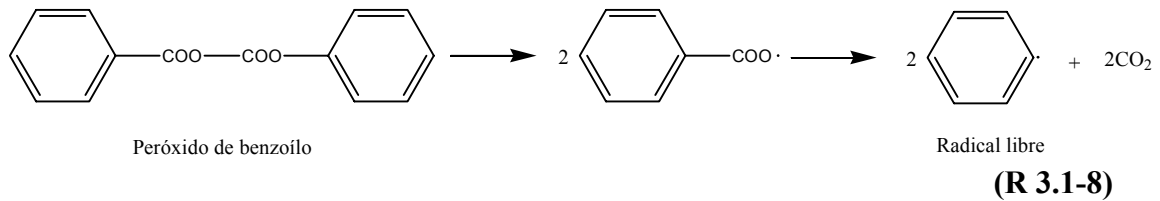
3.1.2.2.3 Polimerización de poli(estireno-co-divinilbenceno)

En esta investigación, se ha utilizado el método de polimerización en suspensión para conseguir micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno), de acuerdo con la siguiente reacción:

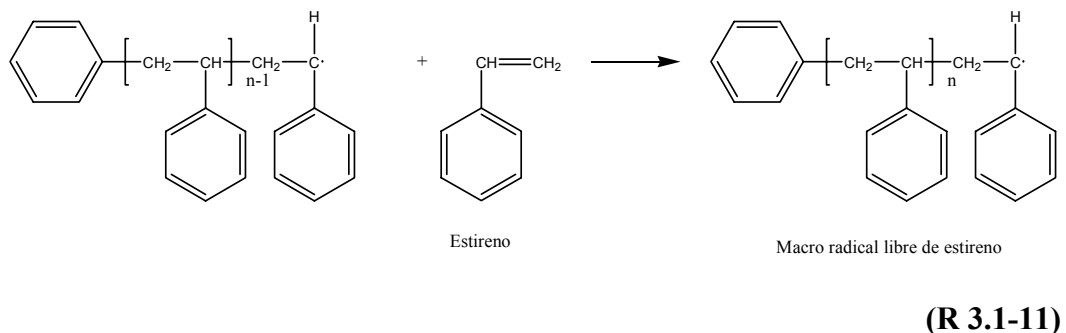
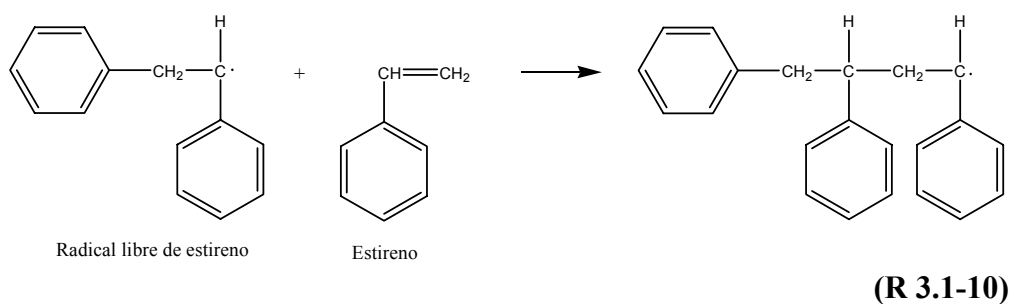


Este copolímero se ha sintetizado por medio de una polimerización radicalaria en cadena, utilizando como iniciador peróxido de benzoilo. El mecanismo que sigue este tipo de polimerización, simplificado para el caso de poliestireno, es el siguiente:

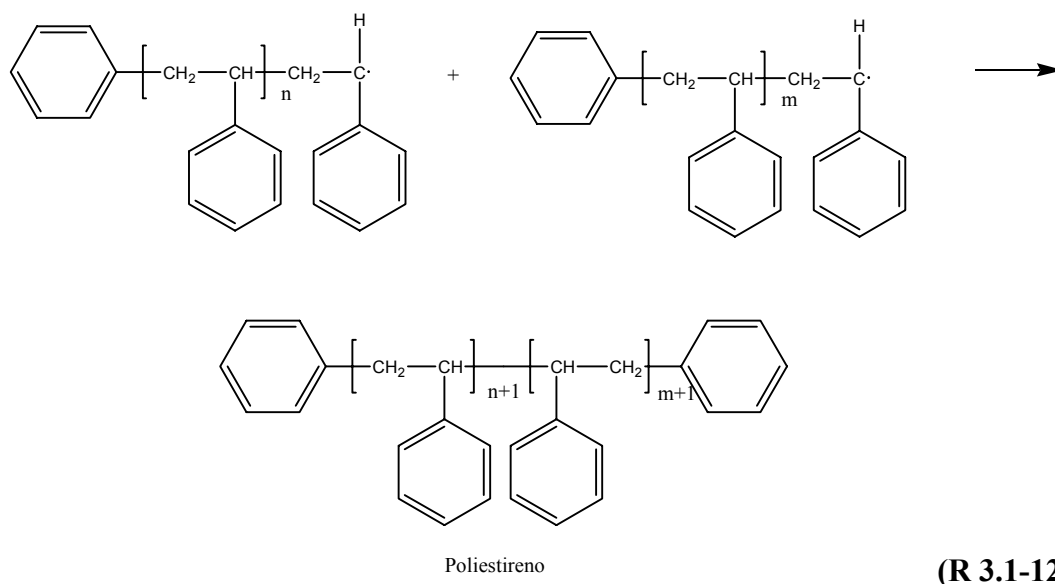
- Iniciación:** la molécula de iniciador, peróxido de benzoilo, se descompone térmicamente, originando especies reactivas. Estas especies inician la polimerización adicionándose al doble enlace y de esta manera, originan un nuevo radical que prosigue la reacción (Matyjaszewski y Davis, 2002).



- Propagación:** Las especies activas generadas que se corresponden con los radicales libres de estireno van añadiendo unidades monoméricas, creando nuevas moléculas activas hasta el final del proceso de propagación, momento en el que se produce la etapa de terminación (Matyjaszewski y Davis, 2002).



- **Terminación:** En esta etapa, el crecimiento de la cadena macromolecular puede terminar por la reacción con otra cadena también en crecimiento, que puede ser otra especie presente en la mezcla (en cuyo caso se denomina reacción de transferencia), o bien por la descomposición espontánea de la especie activa. Para el caso del estireno, la reacción más normal es la unión de dos macrorradicales para dar el polímero (Matyjaszewski y Davis, 2002).



3.2 FUNDAMENTOS DE SULFONACIÓN

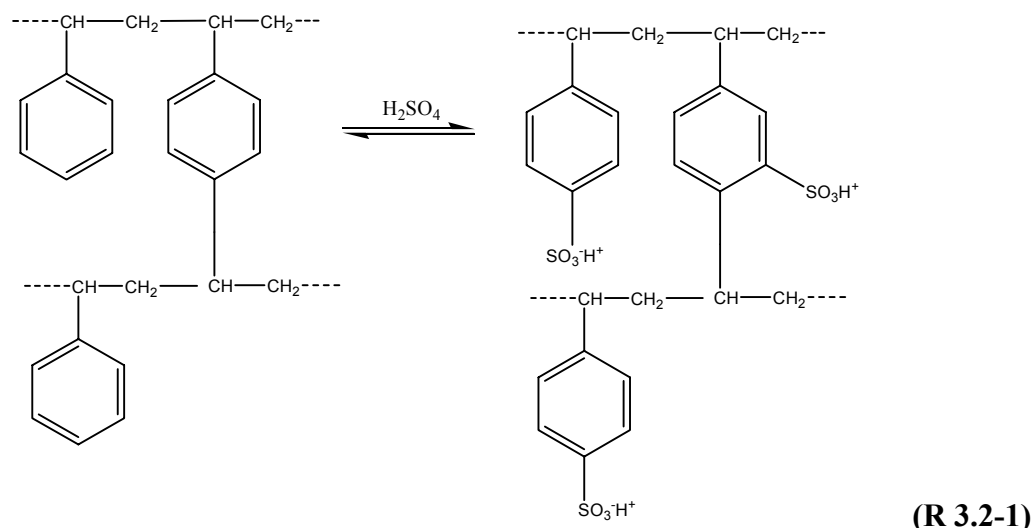
Se entiende por sulfonación la reacción de sustitución electrofílica aromática en la que un grupo sulfónico (-SO₃H) se añade a una molécula de tipo orgánico, mediante su unión química a un átomo de carbono (Kucera y Jancar, 1998).

La introducción directa del grupo sulfónico es una de las reacciones más importantes en la química orgánica industrial. Se han realizado sulfonaciones de numerosos compuestos, tales como hidrocarburos aromáticos, éteres, ácidos carboxílicos, cetonas, etc.

La sulfonación de compuestos de bajo peso molecular está ampliamente estudiada, especialmente para los compuestos aromáticos. En el caso de compuestos de alto peso molecular (macromoléculas o polímeros), la sulfonación se lleva a cabo mediante el mismo mecanismo de reacción. Las primeras informaciones sobre la sulfonación de polímeros, tales como la del poliestireno, fueron publicadas antes de la segunda guerra mundial. Desde entonces, la utilización de polímeros sulfonados ha ido aumentando progresivamente, debido a que los productos obtenidos presentan interesantes propiedades químicas y mecánicas.

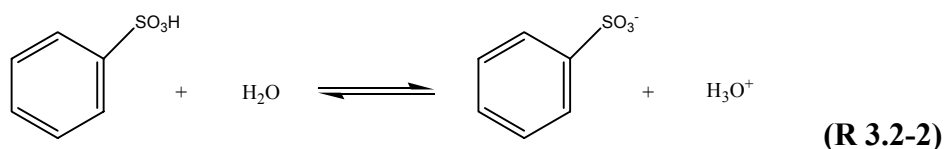
3.2.1 REACCIÓN DE SULFONACIÓN

En este caso, la reacción de sulfonación se ha llevado a cabo sobre un compuesto aromático de tipo polimérico. La reacción que tiene lugar se corresponde con el siguiente esquema (particularizado para ácido sulfúrico que es el agente de sulfonación utilizado en este trabajo).

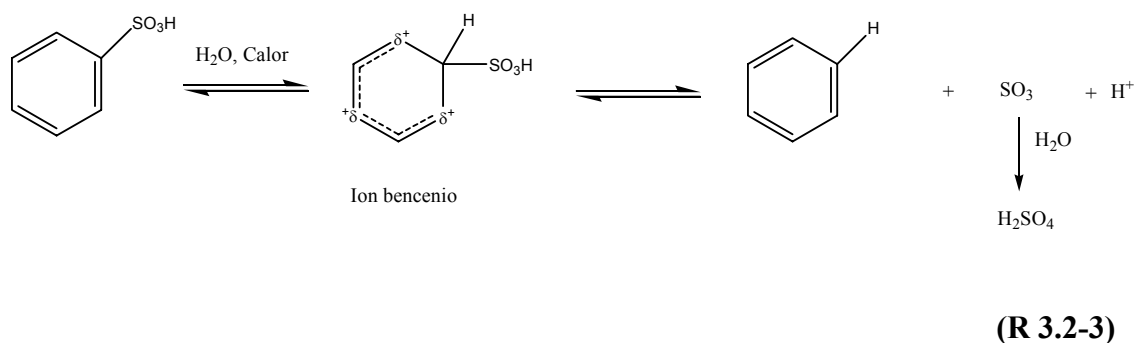


En esta reacción de sustitución electrófila aromática, ocurre la sustitución de un hidrógeno de un anillo bencénico por un agente electrófilo (obtenido a partir del agente de sulfonación). En este caso se tiene un polímero que contiene anillos bencénicos que pueden reaccionar con los reactivos deficientes en electrones (reactivos electrófilos). El producto de reacción es un ácido benceno sulfónico.

El ácido benceno sulfónico es un ácido fuerte, con un pKa similar al primer pKa del ácido sulfúrico. Por lo tanto, es muy soluble en agua en la que se disocia por completo en su anión e iones hidronio.



La sulfonación con ácido sulfúrico es un proceso reversible. Los ácidos sulfónicos se convierten en benceno y ácido sulfúrico cuando se calientan en un medio acuoso (reacción de desulfonación).



3.2.2 AGENTES DE SULFONACIÓN

De una forma general los agentes de sulfonación se pueden clasificar en tres grupos (Kucera y Jancar, 1998; March, 1985):

Agentes de reacción electrofílica: incluyen principalmente los derivados del SO_3 ; ácido sulfúrico, cloruro de sulfonilo (SO_2Cl_2), fluoruro de sulfonilo (SO_2F_2), ácido sulfámico ($\text{SO}_3\text{H}_2\text{NH}_2$), etc.

Agentes de reacción nucleofílica: son agentes nucleofílicos como el dióxido de azufre, sulfitos, ácido sulfuroso o hidrógeno-sulfitos, que reaccionan con derivados halogenados y compuestos insaturados con enlaces múltiples.

Agentes de reacción radicalaria: consisten en agentes reactantes que reaccionan formando radicales, como son el cloruro de tionilo (SOCl_2), o bien mezclas de gases como: SO_2+Cl_2 (sulfocloración) y SO_2+O_2 (sulfoxidación).

De todos ellos, los agentes de reacción electrofílica son los que se emplean comúnmente en la sulfonación de compuestos aromáticos.

3.2.2.1 Agentes de sulfonación empleados en el proceso de sulfonación

A continuación se presentan las características generales de los agentes de sulfonación más comúnmente utilizados:

- **SO_3 :** es un compuesto inorgánico que se obtiene por oxidación catalítica del dióxido de azufre con oxígeno. En la reacción de sulfonación, el SO_3 se puede utilizar en forma líquida o gas, aunque en el laboratorio predomina la forma líquida (bien destilada y estabilizada o bien como oleum) que permite su mantenimiento durante unos meses siempre que se mantenga alejado de la presencia de agua ya que, en caso contrario, polimeriza a ácido polisulfúrico.

El SO_3 es además, uno de los compuestos inorgánicos más reactivos que se conocen. Debido a esta gran reactividad reacciona de forma demasiado violenta dando lugar a reacciones de oxidación (obteniendo productos carboxílicos) y permitiendo la formación de sulfonas junto con la sulfonación. Para evitarlo a escala industrial se utiliza:

- **SO_3** gas junto con un gas inerte (aire, nitrógeno o dióxido de carbono) de forma que el calor de reacción se pueda disipar.

- SO_3 junto con SO_2 o diclorometano como disolvente (el problema es que el diclorometano puede reaccionar con el SO_3 dando lugar a productos de descomposición).
 - SO_3 junto con otros agentes complejos como amonio (ácido sulfanílico), ácido clorhídrico (ácido clorosulfónico), agua o ácido sulfúrico (oleum).
- **Oleum (ácido sulfúrico fumante):** es un compuesto formado por ácido sulfúrico y SO_3 (ácido sulfúrico concentrado con un exceso de SO_3). Es un fuerte agente oxidante y deshidratante.

Por consiguiente, si se utiliza oleum o SO_3 , en la reacción de sulfonación no interferirá el agua (que da lugar a desulfonaciones debida a la reversibilidad del proceso) pero se incrementará la formación de sulfonas.

- **ácido sulfúrico:** es un agente oxidante y deshidratante más débil que el oleum y se le considera como un sistema SO_3-H_2O . Su concentración en la reacción de sulfonación varía entre el 75 y el 100 %. En esta reacción se forma agua que diluye el ácido sulfúrico, lo cual empeora la velocidad de reacción y posibilita la desulfonación. Para evitar este inconveniente se utiliza un exceso de ácido sulfúrico como agente deshidratante.

La utilización de uno u otro agente de sulfonación dependerá del compuesto que se desee sulfonar. Así como para la sulfonación del benceno se suele utilizar SO_3 o el ácido sulfúrico fumante. Para compuestos muy reactivos se utiliza ácido sulfúrico concentrado acompañado de un compuesto de plata que favorezca la formación del agente electrófilo.

3.2.3 ALGUNAS VARIABLES RELEVANTES DEL PROCESO DE SULFONACIÓN

En el proceso de sulfonación son variables importantes: la temperatura a la que se realiza la sulfonación, el tiempo de sulfonación, la concentración del agente sulfonante y la relación entre el agente sulfonante y la cantidad de compuesto que se desee sulfonar.

En este trabajo se ha centrado la atención en el estudio de la influencia de las variables **temperatura y tiempo de reacción** en la sulfonación de micropartículas poliméricas con diferentes propiedades estructurales. A través de este estudio, se pretende determinar el grado de sulfonación máximo alcanzable y la cinética global del proceso para el caso de la sulfonación, con ácido sulfúrico, de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo gel y de tipo macroporosas.

3.2.4 CINÉTICA DE LA SULFONACIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO)

En la reacción de sulfonación de poli(estireno-co-divinilbenceno) se produce la sustitución de un átomo de hidrógeno de un anillo bencénico de la cadena polimérica por un grupo sulfónico y se desprende una molécula de agua. La reacción se ha representado en la **reacción (R 3.2-1)** y se puede simplificar según la **reacción (R 3.2-4)**, donde el ácido sulfúrico se representa por el símbolo **A**, el polímero por el símbolo **B**, el producto es **AB** y el agua **D**



En esta reacción se utiliza sulfato de plata como catalizador pero, como el sulfato de plata no tiene la misión de introducir centros activos en la superficie del sólido polimérico, sino, favorecer la formación del electrófilo, esta reacción se puede considerar incluida dentro de las reacciones del tipo *fluido-sólido no catalíticas*.

En estas reacciones, para que tenga lugar el contacto, y la consiguiente reacción química entre el reactivo fluido y el reactivo sólido, el reactivo fluido se ha de mover desde el espacio interparticular hasta el interior de las partículas de polímero **B**, estableciéndose gradientes de concentración del reactivo **A**, tal como se esquematiza en la **Figura 3.2-1**.

En esta figura se puede distinguir la capa estancada de fluido reactivo **A** alrededor de la partícula, con concentración exterior $(C_A)_b$. El radio de la partícula original es r_s y, en la superficie externa de la partícula, la concentración de reactivo es $(C_A)_s$. El radio del núcleo sin reaccionar es r_c , con una concentración de reactivo **A** en ese punto $(C_A)_c$. Cualquier punto dentro de la zona de producto, **AB**, se considera que tiene un radio r y una concentración C_A . Los perfiles de concentración indicados en la figura pueden variar y, por ejemplo, si la transferencia de materia externa es muy rápida la $(C_A)_s \approx (C_A)_b$. Si la velocidad de la reacción fuese muy rápida comparada con la velocidad de difusión, sería $(C_A)_c \approx 0$ y si, por el contrario, la velocidad de difusión interna fuese rápida comparada con la velocidad de reacción, $(C_A)_c \approx (C_A)_s$

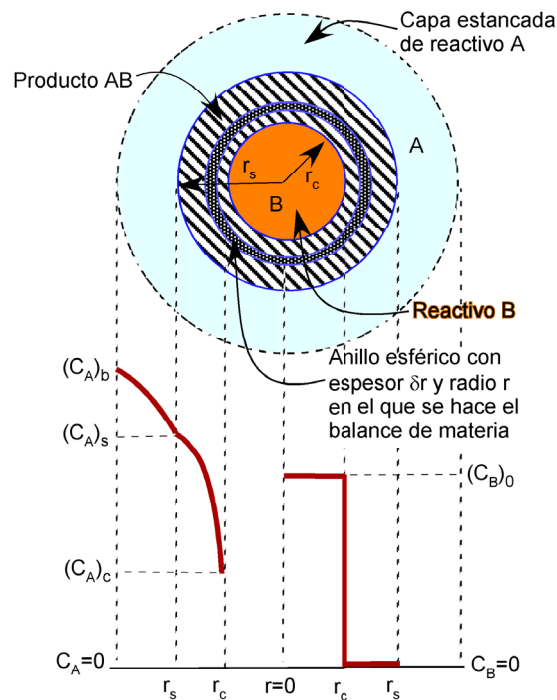


Figura 3.2-1. Perfiles de concentración del agente de sulfonación frente a la coordenada radial de la partícula según el modelo de núcleo menguante

A continuación describiremos los mecanismos de transferencia de materia involucrados en el proceso en relación con la **Figura 3.2-1**.

3.2.4.1 Transporte de materia fluido-sólido

Se denomina también **difusión externa** y, en términos de resistencia al movimiento del fluido, se le conoce también como **resistencia externa** al transporte de materia.

Dentro del reactor, las partículas de reactivo sólido **B** se mueven en el seno del reactivo líquido **A** debido a la agitación. Rodeando a cada partícula de sólido existe una capa de líquido **A**, más o menos gruesa, en la que no existen movimientos convectivos, que debe ser atravesada por el reactivo **A** para llegar desde el seno del fluido hasta la superficie de las partículas de sólido. El movimiento a través de esta capa será por un mecanismo de difusión. La velocidad de este proceso, expresada como número de moles que atraviesan esta capa por unidad de tiempo, dependerá del **coeficiente de transferencia externa de materia fluido-sólido, k_m** , y de la diferencia entre la concentración del reactivo **A** en el exterior de las partículas $(C_A)_b$, y su concentración en la superficie del sólido (producto **AB** + reactivo **B**), que se simboliza por $(C_A)_s$. Esta relación se puede representar por la expresión.

$$-\frac{dN_A}{dt} = 4\pi r_s^2 k_m [(C_A)_b - (C_A)_s] \quad (3.2-1)$$

donde el primer miembro de la **ecuación (3.2-1)** representa la velocidad de disminución del número de moles del reactivo **A** en la disolución que rodea las partículas o bien la velocidad de entrada de **A** en el interior de las partículas.

3.2.4.2 Transporte de materia en el interior del sólido.

Se denomina también difusión interna o resistencia interna.

Veamos lo que ocurre a partir de que el reactivo líquido **A** llega hasta la capa externa de sólido. En el caso de la reacción del **ácido sulfúrico con el poli(estireno-co-divinilbenceno)** se ha de considerar que el **sólido B** es un **material no poroso** que únicamente expande su estructura en presencia de líquidos no polares que son capaces de penetrar en su interior, hinchándolo. Por consiguiente, **el ácido A, que es polar, no es capaz de penetrar en el sólido**. Sin embargo, después de producirse la reacción química, la estructura polimérica sólida se vuelve polar y el ácido ya es capaz de atravesarla. En consecuencia, ocurre primero un ataque del ácido sobre la superficie externa de las partículas poliméricas sólidas que al quedar sulfonadas permiten que el ácido penetre a través suyo y ataque capas de polímero cada vez más profundas. El producto **AB permanece rodeando al núcleo de reactivo B** y el reactivo **A** tiene que atravesar un espesor, progresivamente mayor, de producto **AB** para llegar hasta **B**. Puesto que en el interior de la zona sulfonada del sólido no puede haber movimientos convectivos, el transporte de **A** a través de **AB** es por **difusión** debido al gradiente de concentración de **A**, y la **reacción tendrá lugar en la interfase entre la capa de producto AB y la superficie del sólido B que no ha reaccionado**. En este caso se considera que existe una **reacción heterogénea** ya que el reactivo **A** no penetra en el reactivo **B**. Como la reacción ocurre en la superficie del reactivo sólido **B**, conforme avanza la reacción la capa de producto **AB** tiene un espesor cada vez mayor y el **reactivo B** (sin reaccionar) forma un núcleo en el interior de la partícula que va siendo **progresivamente más pequeño**. Por esta razón, este tipo de reacciones se les puede representar por el **modelo** que se conoce por el nombre de **modelo de núcleo decreciente (shrinking core model)** (este modelo también se utiliza para partículas

totalmente porosas cuando la etapa controlante del proceso es la difusión interna). La velocidad de transporte por difusión del reactivo **A** a través del producto **AB**, supuesta una partícula esférica, se puede representar por la ecuación

$$-\frac{dN_A}{dt} = 4\pi r^2 D_e \left(\frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \quad (3.2-2)$$

donde D_e es la difusividad efectiva del reactivo **A** a través del producto **AB**, en unidades de cm^2/s , por ejemplo.

3.2.4.3 Reacción química

Cuando el reactivo **A**, después de atravesar la capa de producto, llega a la superficie del núcleo de reactivo sólido **B** se produce la reacción química cuya cinética, teniendo en cuenta que el área expuesta del reactivo **B** disminuye con el tiempo, se puede expresar como

$$-\frac{dN_A}{dt} = 4\pi r^2 k (C_A)_c \quad (3.2-3)$$

La reacción es realmente reversible pero está muy desplazada hacia la derecha, por lo que su cinética se puede representar por una ecuación de tipo irreversible. La velocidad de reacción también depende de la concentración de **B** pero, como es un sólido, su concentración es constante y se considera englobada en el coeficiente cinético.

Los productos de la reacción son el polímero sulfonado **AB** y el agua **D** que, en principio, se queda dentro del producto sólido solvatando los protones que quedan atraídos electrostáticamente por los grupos sulfónicos con carga negativa. En consecuencia, no hay procesos de salida de productos a través de la estructura porosa del producto **AB**. El agua puede permanecer en el interior de las partículas en mayor o menor cantidad, dependiendo de las posibilidades de expansión de la red polimérica, la cual depende del grado de entrecruzamiento del polímero.

3.2.4.4 Descripción del mecanismo de reacción global

El mecanismo de la reacción global consta entonces de una serie de etapas de las que dos son etapas de transporte y una de reacción química. Las tres etapas son consecutivas por lo que la velocidad de reacción global dependerá de la velocidad de cada una de las etapas que hemos descrito. El proceso mas lento decidirá la velocidad global, pero la velocidad de cada proceso depende de un coeficiente de proporcionalidad y de una fuerza impulsora relacionada con la concentración del reactivo **A**. Los coeficientes de proporcionalidad se supone que no varían durante el transcurso de la reacción pero la concentración del reactivo **A** sí que varía por lo que, durante el tiempo de la reacción, el mecanismo controlante puede cambiar.

En estas reacciones el interés es determinar el **consumo del sólido con el tiempo**, es decir, establecer una relación entre su conversión y el tiempo, en función de los parámetros geométricos del sólido y los cinéticos del sistema reaccionante.

Suponiendo un reactivo **sólido, B**, de tipo **esférico**, con concentración inicial $(C_B)_0$, la variación del número de moles de **B** con el tiempo se puede expresar como

$$-\frac{dN_B}{dt} = -\frac{d\left(C_{B_0} \frac{4\pi r_c^3}{3}\right)}{dt} = -C_{B_0} 4\pi r_c^2 \frac{dr_c}{dt} = -\frac{\rho_B}{M_B} 4\pi r_c^2 \frac{dr_c}{dt} \quad (3.2-4)$$

en donde se ha tenido en cuenta que el radio del sólido sin reaccionar va disminuyendo con el tiempo, mientras que su concentración es constante. En estas expresiones M_B y ρ_B son el peso molecular del reactivo **B** y su densidad respectivamente.

Teniendo en cuenta que la estequiometría de la reacción es 1:1 y que la velocidad de reacción del reactivo **A** en la superficie del sólido con radio r_c viene dada por la **ecuación (3.2-3)**, resulta

$$-\frac{dN_B}{dt} = -\frac{\rho_B}{M_B} 4\pi r_c^2 \frac{dr_c}{dt} = 4\pi r_c^2 k (C_A)_c; \quad (3.2-5)$$

simplificando

$$\frac{dr_c}{dt} = -\frac{M_B k}{\rho_B} (C_A)_c \quad (3.2-6)$$

En esta ecuación diferencial $(C_A)_c$ es la concentración del reactivo **A** en la superficie del núcleo sin reaccionar, **B**, por lo que varía con el tiempo y con el radio del núcleo, dependiendo de los parámetros cinéticos. Para poder determinar esta **relación** es necesario realizar un **balance de materia** en un elemento diferencial de volumen del sólido y resolver las ecuaciones resultantes.

3.2.4.4.1 Modelo de núcleo decreciente, o núcleo menguante

Para determinar la **variación del radio del núcleo con el tiempo** es necesario considerar los procesos de transferencia de materia y cinéticos que se han descrito anteriormente.

Hemos adelantado que la sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) es un proceso que en principio se puede describir mediante el **modelo de núcleo decreciente**, del que se muestra un esquema en la **Figura 3.2-1**. Este modelo considera que la reacción se produce exclusivamente en un frente muy estrecho que avanza desde el exterior de la partícula hasta su interior. Este frente divide a la partícula en un núcleo interior de **reactivo B** completamente libre de agente de sulfonación ($r < r_c$) y en una zona de **producto AB**, en forma de anillo esférico rodeando al núcleo, que se encuentra totalmente sulfonada ($r_s > r > r_c$). Por lo tanto, la concentración de agente de sulfonación, C_A , en el interior del núcleo es cero, y en los poros del anillo esférico de producto existirá un gradiente de concentración de C_A , que va desde el valor de su concentración en el borde exterior de la partícula ($(C_A)_s$ en $r = r_s$) hasta el valor $(C_A)_c$ en borde exterior del núcleo ($r = r_c$).

Tal como se ha indicado, para resolver la **ecuación (3.2-6)** se necesita establecer un relación entre $(C_A)_c$, r_c y $(C_A)_b$, ya que $(C_A)_b$ es la única concentración que puede ser medida de forma experimental. Para ello es necesario hacer un balance de materia al reactivo **A** en la capa de producto. Tal como se esquematiza en la **Figura 3.2-1**, consideramos una **partícula esférica del sólido que originalmente era el reactivo B**,

con radio r_s y tomamos un elemento diferencial de volumen en forma de anillo esférico con un espesor δr y radio r , dentro de la zona de producto **AB**.

El balance en el elemento diferencial de volumen considera que:

$$\left[\begin{array}{l} \text{Caudal molar de} \\ \text{reactivo A que entra al} \\ \text{elemento de volumen} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{Caudal molar de} \\ \text{reactivo A que sale del} \\ \text{elemento de volumen} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{l} \text{Acumulación de} \\ \text{reactivo A en el} \\ \text{elemento de volumen} \end{array} \right]$$

- Caudal molar de **entrada** de reactivo **A** al elemento de volumen por difusión a través del espacio libre existente en el producto sólido:

$$D_e 4\pi r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \text{ (moles/min)} \quad (3.2-7)$$

- Caudal molar de **salida** de reactivo **A** del elemento de volumen por difusión a través del espacio libre del **producto sólido AB**. La salida del reactivo **A** por difusión se puede expresar como.

$$D_e 4\pi r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_e 4\pi r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) (-\delta r) \text{ (moles/min)} \quad (3.2-8)$$

- Caudal molar de **acumulación** de reactivo **A** en el espacio libre del producto sólido:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} \varepsilon_p 4\pi r^2 \delta r \text{ (moles/min)} \quad (3.2-9)$$

siendo ε_p la porosidad del producto sólido.

Sustituyendo las expresiones adecuadas en el balance de materia se tiene:

$$D_e 4\pi r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} - \left[D_e 4\pi r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_e 4\pi r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) (-\delta r) \right] = \frac{\partial C_A}{\partial t} \varepsilon_p 4\pi r^2 \delta r \quad (3.2-10)$$

simplificando queda:

$$\frac{\partial}{\partial r} \left(D_e r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) = \frac{\partial C_A}{\partial t} \varepsilon_p r^2 \quad (3.2-11)$$

que también puede expresarse como

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_e \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \quad (3.2-12)$$

con la condición inicial

$$t = 0 \rightarrow C_A = 0; \quad r_c = r_s \quad (3.2-13)$$

y las condiciones límite:

$$\text{para } r = r_c \rightarrow D_e \left(\frac{\partial C_A}{\partial r} \right)_{r=r_c} = k (C_A)_c \quad (3.2-14)$$

$$\text{para } r = r_s \rightarrow D_e \left(\frac{\partial C_A}{\partial r} \right)_{r=r_s} = k_m [(C_A)_b - (C_A)_s] \quad (3.2-15)$$

3.2.4.4.1.1 Simplificación del modelo de núcleo menguante

Las ecuaciones anteriores requieren solución numérica salvo si se hace la suposición de **estado cuasiestacionario** para la difusión interna, en cuyo caso se consigue una solución analítica. La aproximación de **estado cuasiestacionario** para la difusión interna supone que, en la **ecuación (3.2-12)**, el término de variación con el tiempo de la C_A es despreciable frente a los de variación con la posición y el **resultado del balance de materia** en el elemento diferencial de volumen se simplifica, es decir:

$$\text{Cuando } \varepsilon_p \frac{\partial C_A}{\partial t} \rightarrow 0; \Rightarrow \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_e \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) = 0 \quad (3.2-16)$$

Esta simplificación es adecuada para describir el comportamiento de sistemas en los que el **reactivo A** no puede penetrar en la estructura del **reactivo B**. Tal como se ha indicado anteriormente, en el caso de que la velocidad de reacción sea mucho más lenta que la velocidad de difusión en los poros y que la transferencia de materia externa, el perfil de concentración del reactivo **A** en el elemento diferencial de volumen es prácticamente horizontal ya que $(C_A)_c \approx (C_A)_s \approx (C_A)_b$. En estos casos, el término de acumulación del reactivo **A** en el espacio del poro es despreciable porque, por un lado, el sólido está completamente sulfonado y, por otro, el espacio del poro está prácticamente en su concentración máxima por ser la velocidad de reacción lenta. En el caso de que la velocidad de reacción no sea muy lenta, esta suposición también puede aceptarse si la relación C_{A0}/C_{B0} es lo suficientemente pequeña (Wen, 1968). En nuestro caso esta relación tiene un valor de aproximadamente 0,9 y según la grafica dada por Wen, la suposición se puede aceptar como válida.

Aceptando esta suposición, es decir, que no hay acumulación de reactivo en la zona sulfonada, la velocidad de reacción estará determinada por la velocidad de difusión del agente de sulfonación en la zona del anillo que a su vez será igual a la velocidad de transporte externo y a la velocidad de reacción.

Las tres ecuaciones de velocidad, tal como ya se ha indicado son:

- Transporte hasta la superficie de la partícula:

$$-\frac{dN_A}{dt} = 4\pi r_s^2 k_m [(C_A)_b - (C_A)_s] \quad (3.2-17)$$

- Transporte hasta la superficie del núcleo:

$$-\frac{dN_A}{dt} = 4\pi r_c^2 D_e \left(\frac{\partial C_A}{\partial r} \right)_{r=r_c} \quad (3.2-18)$$

- Reacción en la posición r_c :

$$-\frac{dN_A}{dt} = 4\pi r_c^2 k (C_A)_c \quad (3.2-19)$$

Una vez establecida la igualdad de estas tres ecuaciones es conveniente recordar que se busca encontrar una expresión para $(C_A)_c$, en función de r_c y $(C_A)_b$, y para ello se comienza utilizando la igualdad:

$$4\pi r_c^2 D_e \left(\frac{\partial C_A}{\partial r} \right)_{r=r_c} = 4\pi r_c^2 k (C_A)_c \quad (3.2-20)$$

En donde se va a desarrollar primeramente el término de difusión interna. Para evaluar el gradiente de concentración en la zona de **producto AB**, debido a la difusión interna aplicamos en esa zona la ecuación final del balance de materia (**ecuación (3.2-16)**).

$$\frac{\partial}{\partial r} \left(D_e r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \partial r = 0 \Rightarrow D_e r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} = K \leftarrow cte \quad (3.2-21)$$

En la ecuación **(3.2-21)**, K es una constante, por lo que se pueden separar variables e integrar entre el radio de la partícula, r_s , y el radio del núcleo, r_c :

$$K \int_{r_c}^{r_s} \frac{dr}{r^2} = D_e \int_{(C_A)_c}^{(C_A)_s} dC_A \Rightarrow K = \frac{D_e [(C_A)_s - (C_A)_c]}{\frac{1}{r_c} - \frac{1}{r_s}} \quad (3.2-22)$$

También se puede integrar entre cualquier valor de la coordenada radial, r , dentro del anillo y el radio del núcleo, r_c :

$$K \int_{r_c}^r \frac{dr}{r^2} = D_e \int_{(C_A)_c}^{(C_A)} dC_A \Rightarrow K = \frac{D_e [(C_A) - (C_A)_c]}{\frac{1}{r_c} - \frac{1}{r}} \quad (3.2-23)$$

dividiendo la expresión **(3.2-23)** entre la **(3.2-22)** queda:

$$1 = \frac{\frac{[(C_A) - (C_A)_c]}{\frac{1}{r_c} - \frac{1}{r}}}{\frac{[(C_A)_s - (C_A)_c]}{\frac{1}{r_c} - \frac{1}{r_s}}} \quad (3.2-24)$$

reordenando

$$(C_A) = (C_A)_c + \frac{\left(\frac{1}{r_c} - \frac{1}{r}\right) [(C_A)_s - (C_A)_c]}{\frac{1}{r_c} - \frac{1}{r_s}} = (C_A)_c + \frac{\left(1 - \frac{r_c}{r}\right) [(C_A)_s - (C_A)_c]}{1 - \frac{r_c}{r_s}} \quad (3.2-25)$$

Con esta expresión para C_A se puede calcular el gradiente de C_A en el producto AB en la posición $r = r_c$.

$$\left(\frac{\partial C_A}{\partial r}\right)_{r=r_c} = \frac{\partial \left[(C_A)_c + \frac{\left(1 - \frac{r_c}{r}\right) [(C_A)_s - (C_A)_c]}{1 - \frac{r_c}{r_s}} \right]}{\partial r} = \left(\frac{\frac{r_c}{r^2} [(C_A)_s - (C_A)_c]}{1 - \frac{r_c}{r_s}} \right)_{r=r_c} \quad (3.2-26)$$

y sustituyendo $r = r_c$ resulta:

$$\left(\frac{\partial C_A}{\partial r}\right)_{r=r_c} = \frac{[(C_A)_s - (C_A)_c]}{r_c \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right)} \quad (3.2-27)$$

En esta expresión, el gradiente queda en función de $(C_A)_s$, pero se puede poner en función de $(C_A)_b$ y $(C_A)_c$. Para ello, se igualan las ecuaciones (3.2-17) y (3.2-19) de difusión externa y de la cinética de reacción, respectivamente, obteniéndose:

$$(C_A)_s = (C_A)_b - \frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} (C_A)_c \quad (3.2-28)$$

Esta relación sirve para eliminar $(C_A)_s$ de la ecuación (3.2-27).

$$\left(\frac{\partial C_A}{\partial r}\right)_{r=r_c} = \frac{[(C_A)_s - (C_A)_c]}{r_c \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right)} = \frac{\left[(C_A)_b - \frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} (C_A)_c - (C_A)_c\right]}{r_c \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right)} = \frac{(C_A)_b - (C_A)_c \left[\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right]}{r_c \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right)} \quad (3.2-29)$$

Con esta expresión ya se puede desarrollar la ecuación (3.2-20). En primer lugar, el término de difusión interna será

$$4\pi r_c^2 D_e \left(\frac{\partial C_A}{\partial r}\right)_{r=r_c} = 4\pi r_c D_e \frac{(C_A)_b - (C_A)_c \left[\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right]}{1 - \frac{r_c}{r_s}} \quad (3.2-30)$$

que se iguala, ahora, con la de la velocidad de reacción

$$4\pi r_c D_e \frac{(C_A)_b - (C_A)_c \left[\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right]}{1 - \frac{r_c}{r_s}} = 4\pi r_c^2 k (C_A)_c \quad (3.2-31)$$

operando

$$D_e \left[(C_A)_b - (C_A)_c \left[\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right] \right] = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) r_c k (C_A)_c; \quad (3.2-32)$$

$$D_e (C_A)_b = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) r_c k (C_A)_c + D_e (C_A)_c \left(\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right) \quad (3.2-33)$$

$$(C_A)_c = \frac{D_e (C_A)_b}{\left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) r_c k + D_e \left(\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right)} = \frac{(C_A)_b}{\left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \frac{r_c k}{D_e} + \left(\frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1\right)} \quad (3.2-34)$$

Con esto se tiene una expresión para la concentración del reactivo $(C_A)_c$ en función de la concentración de reactivo en el exterior $(C_A)_b$ de las partículas de sólido reaccionante.

Volviendo, ahora, a la ecuación (3.2-6):

$$\frac{dr_c}{dt} = -\frac{M_B k}{\rho_B} (C_A)_c$$

Se puede introducir el valor que acabamos de obtener para la concentración $(C_A)_c$ en función de $(C_A)_b$ y queda una ecuación diferencial que expresa la variación de la posición del frente de reacción r_c con el tiempo

$$-\frac{dr_c}{dt} = \frac{M_B k}{\rho_B} \frac{(C_A)_b}{\left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \frac{r_c k}{D_e} + \frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1} \quad (3.2-35)$$

Ahora, esta ecuación se puede integrar para obtener una expresión de r_c en función del tiempo y de $(C_A)_b$.

Se ha de tener en cuenta que, en el caso que nos ocupa, se ha trabajado en un **reactor discontinuo** con una **concentración de ácido sulfúrico muy alta** y en un **gran exceso** por lo que se puede suponer que la **concentración $(C_A)_b$ es constante**.

Se integra, entonces, la **ecuación (3.2-35)** teniendo en cuenta que

$$r_c = r_s \text{ a } t = 0$$

$$-\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B} \int_0^t dt = \int_{r_s}^{r_c} \left[\left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \frac{r_c k}{D_e} + \frac{r_c^2 k}{r_s^2 k_m} + 1 \right] dr_c \quad (3.2-36)$$

Para un mejor análisis posterior de los resultados es usual agrupar los parámetros de transporte y cinéticos de la siguiente manera.

$$Y_1 = \frac{D_e}{k_m r_s} = \frac{\text{Resistencia a la difusión externa}}{\text{Resistencia a la difusión interna}} = \frac{1}{Bi} \quad (3.2-37)$$

siendo Bi el número de Biot.

$$Y_2 = \frac{k r_s}{D_e} \frac{\text{Resistencia a la difusión interna}}{\text{Resistencia a la reacción}} \quad (3.2-38)$$

Con esta agrupación de términos, y reordenando la solución de la integral, se llega a obtener:

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \left\{ 1 + \frac{Y_1 Y_2}{3} \left[\left(\frac{r_c}{r_s}\right)^2 + \frac{r_c}{r_s} + 1 \right] + \frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s}\right)^2 \right] \right\} \quad (3.2-39)$$

Con esta ecuación es posible obtener la evolución de r_c con el tiempo.

En algunos casos es más conveniente expresar la **ecuación (3.2-39)** en función de la conversión del sólido,

$$x_B = \frac{\text{masa de sólido inicial} - \text{masa a tiempo } t}{\text{masa de sólido inicial}} \quad (3.2-40)$$

es decir,

$$x_B = \frac{\left(\frac{4}{3}\pi(r_s^3 - r_c^3)\right)}{\left(\frac{4}{3}\pi r_s^3\right)} = 1 - \left(\frac{r_c}{r_s}\right)^3 \quad (3.2-41)$$

con lo que la **ecuación (3.2-39)** en función de la conversión queda

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = \left[1 - (1 - x_B)^{1/3}\right] \left\{ 1 + \frac{Y_1 Y_2}{3} \left[(1 - x_B)^{2/3} + (1 - x_B)^{1/3} + 1 \right] + \frac{Y_2}{6} \left[(1 - x_B)^{1/3} + 1 - 2(1 - x_B)^{2/3} \right] \right\} \quad (3.2-42)$$

Esta expresión permite calcular la evolución de la reacción con el tiempo en función de la conversión del sólido, que en algunos casos es el parámetro más fácil de medir.

En esta ecuación se tienen en cuenta el efecto de todas las resistencias al movimiento del fluido y de la resistencia a la reacción química. Sin embargo en algunos casos la resistencia controlante es claramente solo una de ellas y en estos casos es posible utilizar versiones simplificadas de la ecuación (3.2-39) o (3.2-42).

- **Reacción química como etapa controlante**

Si se establece una velocidad de agitación suficientemente alta, la resistencia a la difusión externa es despreciable frente a la otras dos. Si, además, la capa de producto es muy porosa y no se pretende llegar a conversiones altas, entonces puede ocurrir que la velocidad de reacción sea la etapa controlante de la velocidad total del proceso. En estos casos: $D_e \gg k r_s \Rightarrow Y_2 \rightarrow 0$, y la ecuación (3.2-39) se reduce a

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) (1) = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \quad (3.2-43)$$

y en función de la conversión sería

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left[1 - (1 - x_B)^{1/3}\right] \quad (3.2-44)$$

Según esta expresión, si se hace una representación gráfica de los valores experimentales del tiempo de reacción frente al valor del término $\left[1 - (1 - x_B)^{1/3}\right]$, se obtendrá una línea recta en el caso de que, efectivamente, la etapa de reacción química sea la etapa controlante del proceso. De la pendiente de la línea recta es posible obtener el valor del coeficiente cinético de la reacción, **k**.

- **Control por la difusión interna**

En reacciones químicas rápidas, la etapa controlante puede ser la difusión, incluso para conversiones bajas. En este caso si: $D_e \ll k_m r_s$, ($\Rightarrow Y_1 \rightarrow 0$) y el término Y_2 tiene un alto valor, la **ecuación (3.2-39)** se transforma en:

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 \right] \right\} \quad (3.2-45)$$

y si controla la difusión, D_e tendrá un valor pequeño por lo que si

$$\frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 \right] \gg 1,$$

la ecuación (3.2-45) se puede simplificar de la siguiente manera:

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 \right] \right\} = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \left\{ \frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 \right] \right\} \quad (3.2-46)$$

y operando se llega a:

$$t = \frac{\rho_B r_s^2}{6 M_B D_e (C_A)_b} \left[1 - 3 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 + 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^3 \right] \quad (3.2-47)$$

y en función de la conversión:

$$t = \frac{\rho_B r_s^2}{6 M_B D_e (C_A)_b} \left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B) \right] \quad (3.2-48)$$

- **Control combinado por reacción y difusión interna**

En algunos casos, a conversiones bajas y temperaturas bajas, se puede pensar que, como la capa de producto es delgada, la reacción química en la interfase puede controlar la velocidad global. Sin embargo, en el caso que esta misma reacción se realice a temperaturas altas y mayores conversiones, la velocidad global puede pasar a estar controlada por la velocidad de difusión interna. En estos casos, suponiendo que la velocidad de transporte externo es rápida el parámetro $Y_1 \rightarrow 0$ pero, al no ser Y_2 muy alta (no se desprecia también el término $1 - r_c/r_s$), la ecuación (3.2-39) se transforma en

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 \right] \right\} \quad (3.2-49)$$

en la cual, despejando el tiempo de reacción se obtiene:

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left(1 - \frac{r_c}{r_s}\right) \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[\frac{r_c}{r_s} + 1 - 2 \left(\frac{r_c}{r_s} \right)^2 \right] \right\} \quad (3.2-50)$$

que puesta en términos de conversiones sería:

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left[1 - (1 - x_B)^{1/3} \right] \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[(1 - x_B)^{1/3} + 1 - 2(1 - x_B)^{2/3} \right] \right\} \quad (3.2-51)$$

3.3 FUNDAMENTOS DE RESINAS INTERCAMBIADORAS DE IONES

3.3.1 INTERCAMBIO IÓNICO

Se define intercambio iónico como el proceso de intercambio de iones entre dos fases no miscibles. Este fenómeno es reversible y ocurre entre ciertos compuestos, generalmente sólidos y una solución iónica generalmente acuosa.

Esquemáticamente el proceso de intercambio se puede representar de la siguiente manera:



donde, A y B son iones de igual carga. En un primer momento se tiene una resina intercambiadora de iones que contiene iones tipo B; una vez que este intercambiador se pone en contacto con iones tipo A presentes en una disolución, se producirá el intercambio, de tal manera que en el sólido entrarán iones de tipo A y saldrán a la disolución iones de tipo B, hasta llegar finalmente a una situación del equilibrio.

3.3.2 RESINAS INTERCAMBIADORAS DE IONES

Las resinas intercambiadoras de iones son redes poliméricas tridimensionales que contienen un gran número de grupos funcionales ionizables.

En relación con la nomenclatura fundamental en el intercambio iónico, son comunes una serie de términos específicos. El esqueleto polimérico macromolecular tridimensional de alto peso molecular se conoce como matriz. Unidos químicamente a la matriz existe un gran número de grupos iónicos, que se denominan iones fijos. Todo ello constituye la parte insoluble. Asociados a estos iones fijos, se encuentran los contraiones, que son los iones móviles con carga contraria a la de los iones fijos. Por otra parte, los co-iones son especies iónicas móviles que también pueden estar presentes y que poseen carga de igual signo que los iones fijos.

Resinas intercambiadoras monofuncionales son aquellas que poseen un único tipo de grupo funcional; mientras que aquellas que presentan diferentes grupos funcionales se denominan polifuncionales.

Si en el esqueleto tridimensional existen canales o espacios vacíos, a éstos se les denomina poros.

3.3.2.1 Clasificación de las resinas intercambiadoras de iones

Para hacer una clasificación de los intercambiadores iónicos se puede distinguir entre tres características generales: origen, carga eléctrica de los iones fijos y campo de pH en el que actúan.

3.3.2.1.1 Según su origen

- **Intercambiadores naturales:** en general son polielectrolitos que contienen grupos ionizables diferentes y que, por tanto, presentan bastante complejidad. Las primeras sustancias estudiadas por su capacidad de intercambio fueron los minerales naturales de tipo zeolitas, dentro de los de carácter inorgánico, y macromoléculas como la lana y la celulosa, entre otras, dentro de las de tipo orgánico. Estos intercambiadores se presentan en número muy reducido y su aplicación en procesos industriales es muy baja.
- **Intercambiadores sintéticos:** como su nombre indica, son los generados a través de síntesis químicas. Los primeros intercambiadores sintéticos fueron de tipo inorgánico y tuvieron aplicación en la eliminación de la dureza del agua. Posteriormente se sintetizaron intercambiadores de tipo orgánico con mejores propiedades que los anteriores y son los que actualmente reciben el nombre de resinas intercambiadoras de iones.

Los intercambiadores sintéticos, en un primer momento, fueron sintetizados por policondensación. Luego fueron sustituidos por productos sintetizados a través de polimerización en cadena que tenían mejores características químicas, mecánicas y además, adecuadas propiedades para el intercambio iónico. Igualmente se presentaban en una forma física más manejable, generalmente en forma de perlas de tamaño más o menos homogéneo, frente a las formas irregulares de los intercambiadores sintetizados por condensación.

3.3.2.1.2 Según la carga de los iones fijos

- **Resinas catiónicas:** son aquellas cuyo grupo funcional está constituido por un grupo ácido como ión fijo ($-\text{SO}_3^-$, $-\text{COO}^-$, etc.) y por lo tanto los contraiones tendrán carga positiva. En consecuencia se intercambiarán cationes.
- **Resinas aniónicas:** en este caso lo que se intercambia son aniones y la funcionalidad viene dada generalmente por grupos amino, que se encuentran asociados a aniones susceptibles de sufrir intercambio.
- **Resinas anfóteras:** son las que contienen tanto grupos básicos como ácidos y por lo tanto pueden intercambiar tanto cationes como aniones.

3.3.2.1.3 Según el rango de pH en el que actúan

- **Resinas catiónicas fuertes:** el grupo funcional es de tipo ácido fuerte ($-\text{SO}_3^-$) por lo que se encuentra disociado en todo el rango de pH. Es decir, el intercambio se podrá producir a cualquier rango de pH.
- **Resinas catiónicas débiles:** en este caso el grupo funcional es de tipo ácido débil ($-\text{COO}^-$) por lo que se encuentra disociado a pH básico o neutro. En consecuencia el intercambio se producirá solo entre pH básico y neutro.
- **Resinas aniónicas fuertes:** el grupo funcional es de tipo base fuerte, por ejemplo $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ por lo que se encuentra disociado en todo el rango de pH.
- **Resinas aniónicas débiles:** el grupo funcional es de tipo base débil ($-\text{NH}_3^+$), aminas primarias o secundarias y por lo tanto el intercambio se podrá producir solo a pHs ácidos.

3.3.2.2 Propiedades de las resinas intercambiadoras de iones sintéticas

3.3.2.2.1 Grado de entrecruzamiento

Corresponde al porcentaje, dentro de la mezcla monomérica, de agente entrecruzante que se utiliza en el proceso de fabricación de la resina. Este parámetro indica la cantidad de enlaces puentes que se originan entre las cadenas lineales poliméricas y que dotan a las resinas de su estructura tridimensional. Por lo tanto el grado de entrecruzamiento tiene influencia también en otros aspectos tales como: **la resistencia mecánica de la resina, la capacidad de intercambio iónico, la resistencia química y los cambios de volumen en diferentes formas de carga**

cuando se utilizan, por ejemplo, como material de relleno en una columna, entre otros aspectos.

Las resinas presentan menor solubilidad en el medio cuanto mayor sea el porcentaje de agente de entrecruzamiento empleado en su fabricación, ya que la estructura tridimensional de la matriz se hace más estable al aumentar las uniones entre las cadenas de monómeros.

Los intercambiadores con un bajo grado de entrecruzamiento son más blandos y mecánicamente más inestables, mientras que los intercambiadores altamente entrecruzados son duros y quebradizos, y con una mayor sensibilidad a las influencias osmóticas.

La capacidad de intercambio por unidad de resina seca aumenta con grados de entrecruzamiento menores y disminuye con entrecruzamientos mayores. Por el contrario la capacidad por unidad de volumen disminuye cuando el entrecruzamiento disminuye, debido a que se produce un mayor hinchamiento.

La humedad y el hinchamiento de las resinas disminuyen al aumentar el grado de entrecruzamiento.

La selectividad de las resinas aumenta con altos grados de entrecruzamiento, debido a que éstos actúan por impedimento estérico no dejando intercambiar grupos voluminosos.

3.3.2.2 Hinchamiento

Las resinas pueden hincharse al ponerse en contacto con agua o con disolventes polares. Esto ocurre porque estas serían solubles en los disolventes orgánicos si no estuvieran entrecruzadas. Las cadenas de la matriz se desdoblán para hacer hueco a las moléculas de disolvente, pero no se separan totalmente ya que están interconectadas por entrecruzamientos. Como resultado la resina se hincha pero no se disuelve. Por lo tanto, a mayor grado de entrecruzamiento menor es el hinchamiento.

Para interpretar el fenómeno de hinchamiento en las resinas intercambiadoras de iones es necesario considerar por una parte la tendencia de los contraiones y de los iones fijos a rodearse de disolvente. Por otra parte, en el interior de la resina habrá una concentración de iones muy alta con lo cual existirá la tendencia a tomar disolvente para diluirse, es decir, el hinchamiento se produce por una diferencia de presión osmótica entre el interior de la resina y la disolución externa. Finalmente, se puede

considerar la repulsión electrostática de las cargas vecinas. Todo ello hace que la resina tienda a expandirse.

La resina que se está hinchando ejerce una presión sobre el líquido de los poros, denominada presión de hinchamiento. El equilibrio se conseguirá cuando se igualen las fuerzas que tienden a introducir disolvente en la matriz y la presión de hinchamiento.

Los disolventes más apropiados para el hinchamiento de las resinas son de tipo polar ya que interaccionan más fuertemente con los iones.

3.3.2.2.3 Capacidad de intercambio

La capacidad de intercambio corresponde a una determinación cuantitativa de la cantidad de contraiones que pueden ser intercambiados en una operación de intercambio iónico.

La mejor manera de caracterizar un intercambiador iónico es determinando su capacidad en peso y el pK de los grupos ionizables. A partir de estos datos y bajo cualquier condición experimental, se puede estimar la capacidad de intercambio. En la **Tabla 3.3-1** se recogen algunas definiciones para la capacidad de intercambio.

Tabla 3.3-1. Algunas definiciones de capacidad de intercambio iónico.

Tipo de capacidad	Definición	Unidades
Capacidad total	nº de grupos ionogénicos por cantidad específica de intercambiador	
Capacidad en peso (Científica)	Miliequivalentes intercambiados por gramo de resina seca en forma H ⁺ o Cl ⁻	meq/g resina seca
Capacidad volumétrica (Técnica)	Miliequivalentes intercambiados por mililitro de columna empaquetada en forma H ⁺ o Cl ⁻ y totalmente hinchada	meq/ml de columna empaquetada

3.3.2.2.4 Selectividad

La selectividad de los intercambiadores iónicos se define como la propiedad de ciertos intercambiadores de seleccionar un determinado contraión en preferencia sobre otro.

El coeficiente de selectividad, K_s , se define como la relación de fracciones molares del par de iones intercambiables A y B en las dos fases:

$$K_S = \frac{\frac{Y_A}{Y_B}}{\frac{X_A}{X_B}} = \frac{Y_A X_B}{Y_B X_A} \quad (3.3-1)$$

donde Y_i es la fracción molar del ión i en la resina y X_i es la fracción molar en la disolución.

De acuerdo con esto hay que tener en cuenta que la constante de selectividad no es una constante de equilibrio definida termodinámicamente, sino un coeficiente que depende de las condiciones experimentales, tales como:

- Los iones intercambiables (su tamaño y su carga)
- Propiedades de los intercambiadores, es decir, tamaño de partícula, grado de entrecruzamiento, tipo de grupos funcionales.
- Concentración total de iones, así como la relación de concentración de los iones existentes, tipo y cantidad de otras sustancias presentes en la disolución.

3.3.2.2.5 Estabilidad

La estabilidad de los intercambiadores iónicos depende del proceso de fabricación y es un factor muy importante en el coste total de los procesos de intercambio iónico realizados en la industria.

Dependiendo del proceso llevado a cabo, se pueden distinguir dos tipos de estabilidad: física y química.

- **La estabilidad química de un intercambiador** radica en la resistencia que posee de reaccionar químicamente frente a determinados cambios en su entorno. Por ejemplo, la resistencia a la oxidación.
- **La estabilidad física de un intercambiador:** se refiere básicamente a su morfología, sin roturas internas, resistente a la compresión mecánica, resistente a las presiones osmóticas, etc.

3.3.2.2.6 Porosidad

Las resinas fabricadas sin la adición de reactivos inertes, porógenos, no tienen una porosidad permanente y su estructura se dice que es del tipo gel o que tienen una estructura microreticular. Sin embargo, cuando estas resinas se hinchan con disolventes las cadenas poliméricas se separan y se puede hablar entonces de una

porosidad aparente que depende del tipo de disolvente y del grado de entrecruzamiento de la matriz polimérica.

También existen las resinas macroreticulares fabricadas con la adición de agentes porógenos. En este caso las resinas presentan poros cuyo tamaño es superior a las distancias atómicas y que no son parte de la estructura de gel. Su tamaño y apariencia depende poco de las condiciones exteriores. Es la llamada porosidad verdadera.

La porosidad de un intercambiador iónico está relacionada con el grado de entrecruzamiento y con la adición, o no, de un agente inerte en el proceso de fabricación de la matriz polimérica. El tamaño de los poros depende del grado de entrecruzamiento, pero no es uniforme en todo el intercambiador.

La relación entre el tamaño de poros y el tamaño de los iones que van a ser intercambiados es un factor limitante que permite una selección de los contraiones en función de su tamaño (efecto tamiz).

3.3.2.2.7 Tamaño de partícula

La forma más extendida de las resinas de intercambio iónico es la forma esférica o perlas. El tamaño de partícula de los intercambiadores iónicos está comprendido entre 0,04 y 1 mm de diámetro. Partículas por encima de ese tamaño tienden a fragmentarse durante el proceso de fabricación.

Los intercambiadores iónicos varían su volumen de acuerdo a la humedad que posean. Esto se atribuye principalmente a la naturaleza de los grupos funcionales y al grado de entrecruzamiento de la matriz polimérica.

La importancia del tamaño de partícula se aprecia claramente en procesos desarrollados en columna, ya que en estos casos la velocidad de flujo depende del tamaño de partícula. Debido a la existencia de mayores pérdidas de carga cuando se opera con partículas pequeñas, la velocidad de flujo disminuirá cuando se reduzca el tamaño de las partículas.

3.4 FUNDAMENTOS SOBRE LOS PROCESOS DE CARACTERIZACIÓN DE RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO.

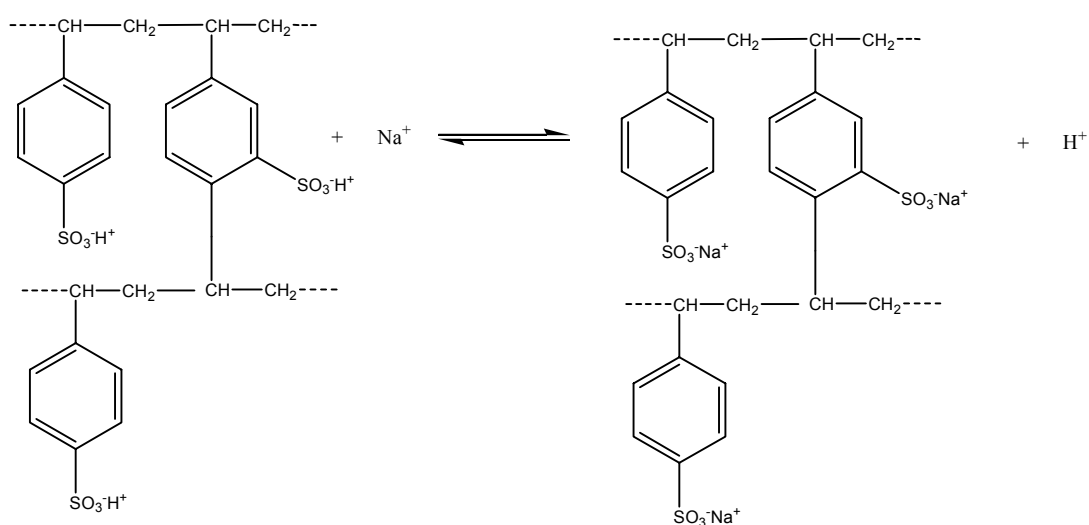
3.4.1 INTERCAMBIO IÓNICO EN RESINAS SINTÉTICAS

Como se mencionó anteriormente, las resinas de intercambio iónico tienen la capacidad, en contacto con una solución acuosa de iones, de intercambiar iones con la disolución, mantenerlos temporalmente unidos por atracciones electrostáticas y cederlos nuevamente por la acción de una solución fuerte de regenerante.

Las resinas se comportan como un electrolito cualquiera, con la particularidad de que todos los grupos reactivos están unidos a un polímero insoluble que forma la matriz de la resina.

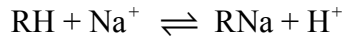
3.4.1.1 Aplicación al caso de estudio

En el caso de las resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) funcionalizadas con grupos $-\text{SO}_3\text{H}$, si se introducen en una disolución de NaOH , el intercambiador iónico toma iones Na^+ , presentes en la disolución, y libera los iones H^+ que estaban en su estructura; de esta forma, se mantiene la electroneutralidad. El proceso se representa mediante la **reacción (R 3.4-1)**:



(R 3.4-1)

que se puede esquematizar de la manera siguiente:



donde:

RH = resina con sitios de intercambio en la resina ocupados por protones, H^+ .

RNa = resina con sitios de intercambio en la resina ocupados por iones sodio, Na^+ .

H^+ y Na^+ = iones presentes en la disolución.

Suponiendo que todos los sitios de intercambio de la resina están ocupados por H^+ o Na^+ y teniendo en cuenta la ley de acción de masas, se obtiene la siguiente **ecuación (3.4-1)**:

$$K = \frac{[RNa][H^+]}{[RH][Na^+]} \quad (3.4-1)$$

como la concentración de grupos de intercambio $[R^*]$ en la resina es fija, se cumple:

$$R^* = cte = RNa + RH \quad (3.4-2)$$

despejando $[RH]$ de la **ecuación (3.4-2)** y sustituyendo en la **ecuación (3.4-1)** se tiene:

$$K = \frac{[RNa][H^+]}{([R^*] - [RNa])[Na^+]} \quad (3.4-3)$$

y si se despeja $[RNa]$ de la **ecuación (3.4-3)**, se llega a:

$$[RNa] = \frac{K[R^*][Na^+]}{[H^+] + K[Na^+]} \quad (3.4-4)$$

La representación gráfica de los valores de $[RNa]$ frente a los de $[Na]$ da lugar a lo que se llama isoterma de adsorción, que en este caso es muy semejante a la

isoterma de Langmuir ya que la única diferencia es la presencia en el denominador de la ecuación (3.4-4) del término $[H^+]$.

Puesto que en la **determinación de la capacidad de intercambio** se parte de una resina en la que $[RNa]$ es cero, lo que interesa es determinar cuanto vale el máximo de $[RNa]$. Para ello, hay que tener en cuenta que, como el proceso de retención de los iones sodio es un proceso de equilibrio, cuantos más iones sodio haya en la disolución, más se retendrán en la resina. Así, para la determinación de la capacidad de retención se añade un exceso de NaOH que permite considerar el sumando $[H^+]$ como despreciable frente al valor del sumando $K[Na]$. Ante esto, en el denominador de la **ecuación (3.4-4)** solo quedará el sumando $K[Na]$. Luego la **ecuación** de equilibrio queda entonces:

$$[RNa] = \frac{K[R^*][Na^+]}{K[Na^+]} = [R^*] \quad (3.4-5)$$

Es decir, se puede concluir que la capacidad de la resina $[R^*]$ es posible determinarla encontrando el valor de $[RNa]$, que será igual al valor de los $[H^+]$ desprendidos de la resina. Este valor se puede calcular mediante un balance de materia a partir de los resultados de la valoración ácido-base de los $[OH^-]$ que quedan en la disolución en el caso de que se utilice $NaOH$ en exceso para intercambiar los $[H^+]$ de la resina, ya que los iones hidróxido de la sosa consumirán todos los $[H^+]$ de la resina.

3.4.2 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

3.4.2.1 SEM (Scanning Electrón Microscopy)

La microscopía electrónica de barrido es una técnica que permite mostrar la morfología y topografía de una partícula mediante el barrido de su superficie con un estrecho haz de electrones de energía en torno a los 5.000 - 20.000 eV. Sobre la muestra a observar previamente metalizada con oro, se irradia un haz de electrones y se hace un barrido sobre superficie. Los electrones secundarios y retrodispersados son captados por un detector llevándose la señal a un tubo de rayos catódicos donde es representada. En este tubo la señal realiza un barrido de la pantalla de manera sincronizada con el movimiento del haz electrónico sobre la muestra formando una imagen aumentada de la superficie.

Las principales ventajas que presenta esta técnica son:

- La posibilidad de una observación directa de la superficie y topografía de las partículas.
- La resolución obtenida es grande.
- La imagen conseguida aporta detalles en tres dimensiones, lo cual es de gran utilidad en un examen cualitativo de la superficie, en especial para partículas macroporosas.

3.4.2.2 EDX (Energy Dispersive X-ray Analysis)

Este análisis es un método analítico que ayuda a la caracterización química de las partículas ya que permite determinar qué elementos químicos están presentes en la muestra analizada, es decir, permite llevar a cabo análisis elementales parciales.

En este caso la muestra a analizar es irradiada con un haz de electrones que penetra en la superficie entre 1 a 5 nm aproximadamente. Este haz interacciona con un electrón de la capa interna del átomo y provoca su expulsión, lo que a su vez provoca la ionización del átomo, el cual es rápidamente neutralizado por otros electrones. En el proceso de neutralización, un electrón de una capa atómica exterior pasa a ocupar el hueco interior. Este cambio de posiciones da lugar a la pérdida de una cierta cantidad de energía específica, correspondiente a la diferencia de energía entre niveles. Esta energía se emite en forma de radiación electromagnética de rayos X y,

puesto que la energía de los niveles es diferente en todos los elementos, es decir, es específica o característica de cada elemento, los rayos X identifican al elemento. De esta forma se pueden determinar los elementos que constituyen la muestra. Además la acumulación de esta energía de rayos X permite obtener un espectro de análisis químico representativo de la muestra.

La limitación que presenta este método de análisis es que no permite detectar elementos de pesos atómicos bajos (C, H, O, etc).

3.5 FUNDAMENTOS DE PÉPTIDOS

Los péptidos son moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos. Un aminoácido es una molécula que contiene un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH₂) terminales.

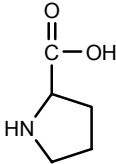
Los aminoácidos individualmente, en general, no desempeñan papeles biológicos importantes. No obstante, cuando se unen entre sí en forma de biopolímeros tienen una gran importancia. Los biopolímeros más pequeños, que contienen menos de 10 aminoácidos, se denominan oligopéptidos, y los biopolímeros con más de 100 aminoácidos se conocen como proteínas.

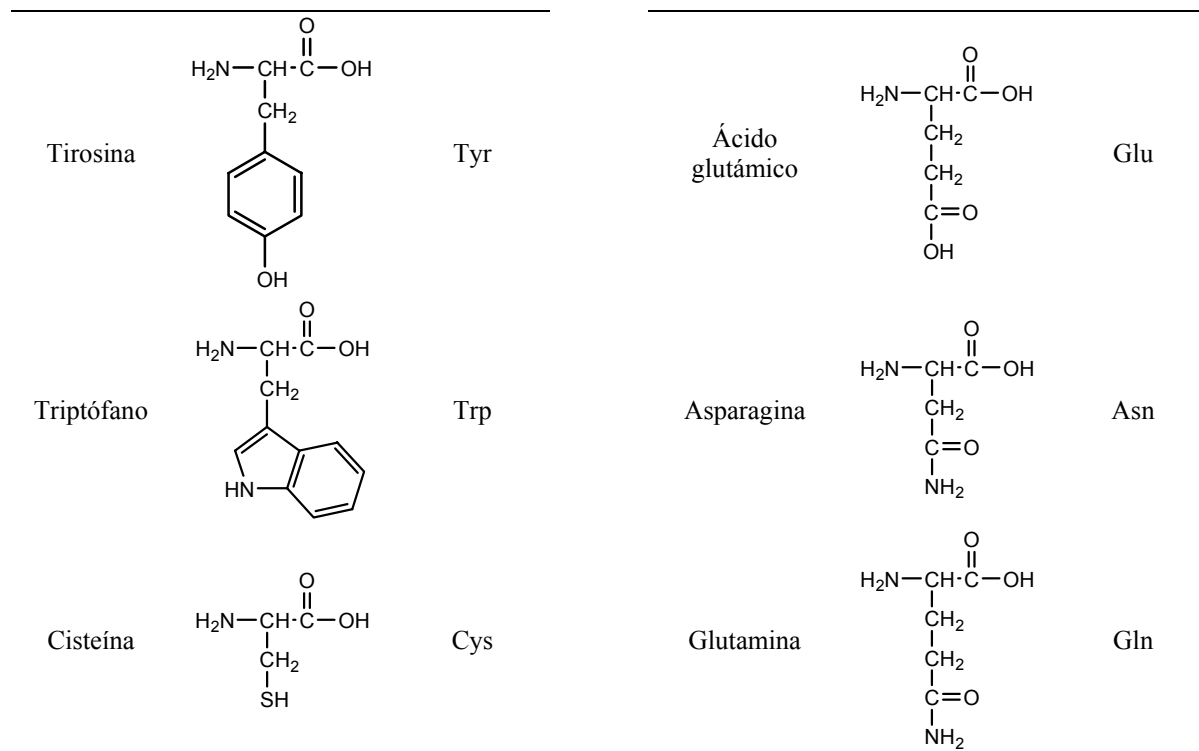
Los más comunes en la naturaleza, y todos los que forman parte de los sistemas vivos, son los α -aminoácidos que tienen como fórmula general



siendo R un radical o *cadena lateral* característica específica de cada aminoácido. Estos grupos R son muy variados químicamente. En la **Tabla 3.5-1** se recogen los 20 α -aminoácidos con sus nombres (pueden denominarse de forma sistemática, pero no es frecuente y se prefiere utilizar sus nombres comunes), estructuras y abreviaciones.

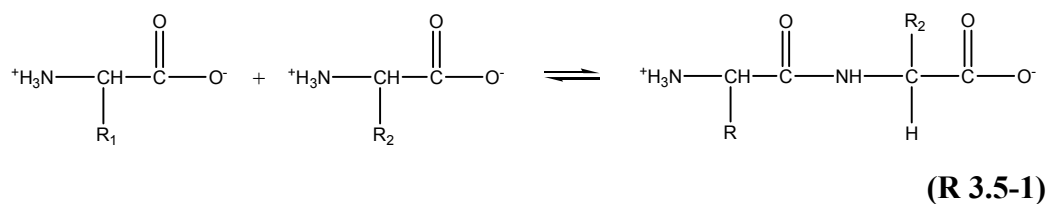
Tabla 3.5-1. Aminoácidos comunes.

Nombre	Estructura	Abreviatura	Nombre	Estructura	Abreviatura
Glicina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Gly	Metionina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Met
Alanina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Ala	Serina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Ser
Valina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Val	Treonina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Thr
Leucina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Leu	Lisina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Lys
Isoleucina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Ile	Arginina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Arg
Prolina		Pro	Histidina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Imidazole ring} \end{array}$	His
Fenilalanina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Benzene ring} \end{array}$	Phe	Ácido aspártico	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Asp



Las cadenas laterales de los aminoácidos, R, varían en tamaño, forma, carga, capacidad de enlaces de hidrógeno y reactividad química. Estas cadenas laterales determinan las propiedades de cada uno de los aminoácidos.

En los péptidos, el grupo α -carboxílico de un aminoácido se une al grupo α -amínico de otro aminoácido por medio de un enlace peptídico. En la **reacción (R 3.5-1)** se recoge la formación de un dipéptido por pérdida de una molécula de agua.

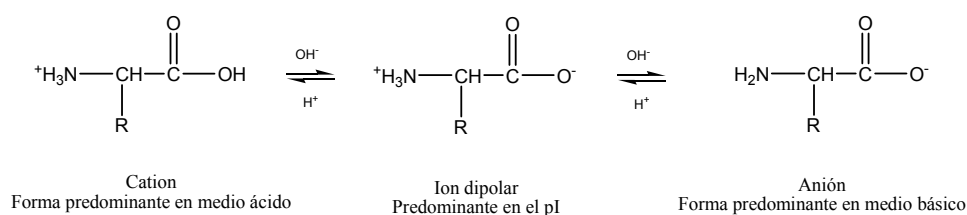


Sobre cualquiera de los extremos del dipéptido pueden adicionarse otros aminoácidos para dar lugar a tripéptidos, tetrapéptidos, etc. De esta forma se asume que las propiedades de los aminoácidos pueden hacerse extensivas a los péptidos.

3.5.1 PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS

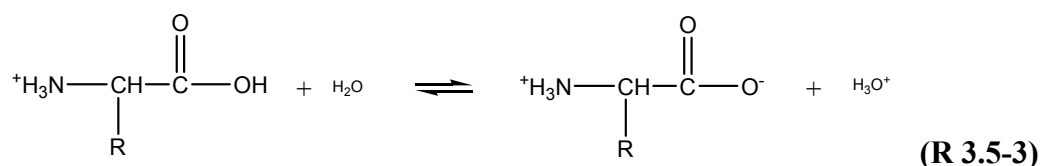
Es común el uso de sistemas de clasificación de aminoácidos que reconocen sus propiedades biológicas. En este apartado solo se mencionaran propiedades que resulten de interés para la presente memoria (Vollhardt y Shore, 1996; Weininger y Stermitz, 1988; Stryer, 1996).

- **Carácter iónico dipolar de los aminoácidos.** Los aminoácidos tienen carácter anfótero, contienen al mismo tiempo un grupo ácido carboxílico de naturaleza ácida y un grupo α -amino básico. En solución acuosa a un pH específico (que se conoce como punto isoelectrico) que varía con la estructura, un aminoácido existe principalmente como ión dipolar. En la forma iónica dipolar (zwitterion) el grupo amino ha ganado un protón y existe en forma de catión, y el ácido carboxílico ha perdido un protón para formar un anión carboxilato



(R 3.5-2)

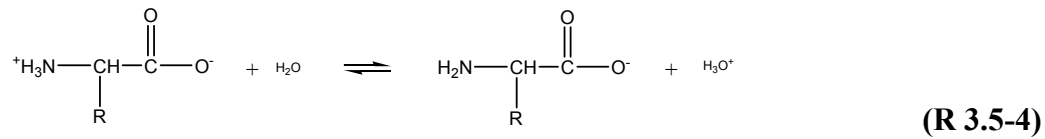
Los valores de pKa de cada grupo funcional de los aminoácidos comunes se refieren a los equilibrios de separación de un H^+ , tal como en el equilibrio dado para la **reacción (R 3.5-3)**. El pKa del ácido carboxílico es inferior en más de dos unidades al de un ácido carboxílico cualquiera (pKa $\text{CH}_3\text{COOH} = 4,74$). Esta diferencia es consecuencia del efecto atrayente de los electrones por el grupo amino protonado.



(R 3.5-3)

$$K_{\text{dl}} = \frac{[\text{H}_3\text{N}^+\text{CHR}\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+\text{CHR}\text{COOH}]} \quad (3.5-2)$$

El segundo valor de pKa (pKa del NH_3^+) describe la segunda etapa de la desprotonación.



$$K_{d2} = \frac{[\text{H}_2\text{NCHR}\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+\text{CHR}\text{COO}^-]} \quad (3.5-3)$$

El pH al cual la protonación se equipara en extensión a la desprotonación es el pH isoelectrico o punto isoelectrico (pI). A este pH la concentración de la forma Zwitterionica, con la carga neutralizada, alcanza su máximo valor. El valor de pI se calcula a partir de las expresiones que definen K_1 y K_2 haciendo.

$$[\text{H}_3\text{N}^+\text{CHR}\text{COOH}] = [\text{H}_2\text{NCHR}\text{COO}^-] \quad (3.5-4)$$

Se obtiene por tanto que el punto isoelectrico, que es el promedio de los dos valores de pKa del aminoácido.

$$\text{pI} = \frac{\text{pK}_{\text{COOH}} + \text{pK}_{\text{NH}_3^+}}{2} \quad (3.5-5)$$

Todos los aminoácidos que contienen un grupo funcional básico y un grupo funcional ácido tienen puntos isoelectricos alrededor de pH 6. Sin embargo, el pI exacto difiere algo de unos aminoácidos a otros debido a la distinta naturaleza de los grupos R. Debido a estas propiedades, se pueden separar entre si varios aminoácidos, péptidos y proteínas por electroforesis e intercambio iónico, ya que un determinado aminoácido se puede adsorber o desorber fácilmente sin más que variar el pH del medio.

Cuando la cadena lateral contiene algún grupo ácido o básico adicional la situación es más compleja ya que también existen los equilibrios de disociación de estos grupos adicionales. El pI del aminoácido vendrá dado por el promedio

de los valores de pKa de los dos equilibrios asociados con la forma neutra del aminoácido.

- **Efecto del pH en la estructura de los aminoácidos.** Cuando la acidez de la solución se incrementa (el pH baja), la concentración del ácido carboxílico aumenta a medida que el anión carboxilato se protona y el equilibrio se desplaza hacia la forma catiónica del aminoácido la cual tiene un grupo ión amonio y un grupo ácido carboxílico. A la inversa cuando la solución se hace más básica (el pH aumenta), el equilibrio se desplaza hacia la forma aniónica, en la cual hay un anión carboxilato y una amina neutra. De hecho, en solución acuosa a cualquier pH, la cantidad de la forma sin carga del amino ácido, en la cual tanto la amina como el ácido carboxílico se hallan en estado libre es muy pequeña.
- **Aminoácidos ácidos o básicos.** En virtud de la polaridad asociada a los grupos funcionales ácidos y básicos, todos los aminoácidos con cadenas laterales ácidas o básicas son hidrofílicos. La acidez o basicidad de los diversos grupos funcionales presentes en los aminoácidos se describe por lo general en términos de la constante de disociación (pKa) de cada funcionalidad en su forma ácida protonada.
- **Propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas.** Los aminoácidos con cadena lateral neutra se dividen dos clases: los que tienen cadenas laterales de tipo hidrocarbonadas (hidrofóbicas), y aquellos con grupos funcionales polares que imparten carácter hidrofílico a la cadena lateral.

3.5.2 APLICACIÓN AL CASO DE ESTUDIO.

En este trabajo se han fabricado resinas intercambiadoras de cationes que han sido después utilizadas para el estudio de la adsorción de **Glutación Reducido (GSH)** de origen comercial.

3.5.2.1 Estructura y propiedades del Glutación

Este compuesto es un tripéptido que está formado por tres aminoácidos: glicina, cisteína y glutamato. También se puede encontrar con otra nomenclatura bajo el nombre de γ -glutamilcisteinilglicina. La estructura molecular del GSH es la que se muestra en la **Figura 3.5-1**.

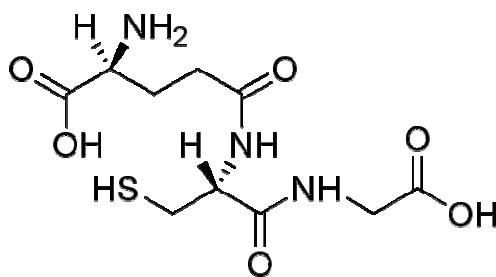
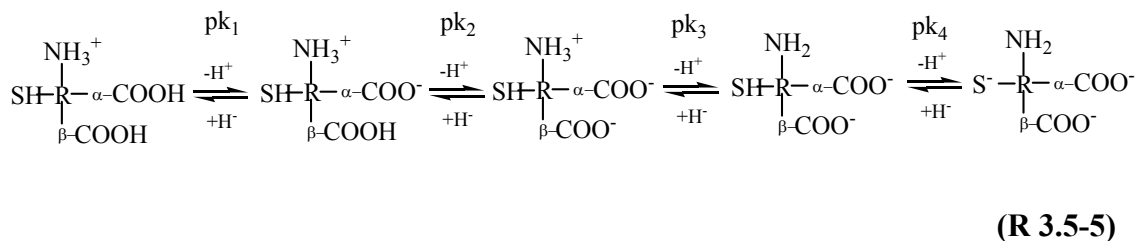
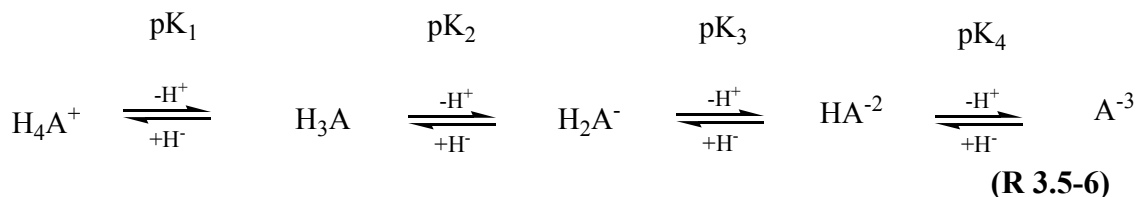


Figura 3.5-1. Estructura del glutación reducido.

Según se observa en la **Figura 3.5-1** esta molécula posee cuatro grupos principales capaces de asociar portones de manera que podría estar presente en disolución en cinco formas distintas, que se han representado en la **reacción (R 3.5-5)**. Los valores de pKa para los cuatro grupos ácidos según distintas referencias se recogen en la **Tabla 3.5-2**.



De forma simplificada la **reacción (R 3.5-5)** se puede escribir como:



En la **reacción (R 3.5-6)** el glutatión está representado por el símbolo A, y su carga depende del pH, representando el símbolo H a los grupos ácidos presentes en la molécula para una carga determinada.

Tabla 3.5-2. Valores de pKa de GSH según distintas fuentes.

Ácido	Merck Index	Lange's Handbook of Chemistry	Pirie y Godwin
α -COOH	2,12	2,12	2,12
β -COOH	3,53	3,59	3,53
NH ₃ ⁺	8,66	8,75	8,66
SH	9,12	9,65	9,62

Considerando estos valores, se puede estimar el punto isoeléctrico en disolución de GSH a partir de los valores del pKa de las moléculas a cada lado de su estado neutro. De esta forma, el pH isoeléctrico, ó pI, se calcula a partir de pK₁ y pK₂ según:

$$pI = \frac{2,12 + 3,53}{2} = 2,83 \quad \text{(3.5-6)}$$

Con esto se puede presumir que a pHs inferiores o cercanos a 2,83 la molécula en disolución se encuentra en estado preferentemente catiónico; mientras que a pHs superiores lo hará preferentemente en estado aniónico.

3.5.2.2 Cálculo de concentraciones en el equilibrio

El tratamiento de los equilibrios ácido-base en sistemas polipróticos, es, en general, bastante complicado, debido a la multiplicidad de especies que coexisten en el equilibrio. De forma que para estimar las especies iónicas de GSH que coexisten en

el equilibrio en este trabajo se realizó un diagrama de $\log C - pH$ (Burriel y col., 2003) donde C representa la concentración de cada especie iónica en solución.

Para realizar esta representación tomamos como referencia la disociación del GSH según se indica en la **reacción (R 3.5-6)**. Si se pone en disolución una concentración C_i de alguna o varias de las especies de este sistema, una vez alcanzado el equilibrio se tendrá que la suma de todas las especies será igual a C_i

$$C_i = [H_4A^+] + [H_3A] + [H_2A^-] + [HA^{-2}] + [A^{-3}] \quad (3.5-7)$$

además, se tienen que cumplir las relaciones expresadas por las constantes de equilibrio

$$K_1 = \frac{[H_3A][H^+]}{[H_4A^+]} \quad (3.5-8)$$

$$K_2 = \frac{[H_2A^-][H^+]}{[H_3A]} \quad (3.5-9)$$

$$K_3 = \frac{[HA^{-2}][H^+]}{[H_2A^-]} \quad (3.5-10)$$

$$K_4 = \frac{[A^{-3}][H^+]}{[HA^{-2}]} \quad (3.5-11)$$

Empezando por despejar el término $[H_3A]$ en la ecuación 3.5-8 y sustituyendo progresivamente en el resto de las ecuaciones se pueden obtener las concentraciones de las distintas especies en función de la concentración de la especie $[H_4A^+]$, de las constantes de disociación y de la concentración de protones.

$$[H_3A] = \frac{K_1 [H_4A^+]}{[H^+]} \quad (3.5-12)$$

$$[H_2A^-] = \frac{K_1 K_2 [H_4A^+]}{[H^+]^2} \quad (3.5-13)$$

$$[\text{HA}^{-2}] = \frac{K_1 K_2 K_3 [\text{H}_4\text{A}^+]}{[\text{H}^+]^3} \quad (3.5-14)$$

$$[\text{A}^{-3}] = \frac{K_1 K_2 K_3 K_4 [\text{H}_4\text{A}^+]}{[\text{H}^+]^4} \quad (3.5-15)$$

Una vez obtenidas estas expresiones, se sustituyen las concentraciones de $[\text{H}_3\text{A}]$, $[\text{H}_2\text{A}^-]$, $[\text{HA}^{-2}]$ y $[\text{A}^{-3}]$ en función de $[\text{H}_4\text{A}^+]$ en la **ecuación (3.5-7)**

$$C_i = [\text{H}_4\text{A}^+] + \frac{K_1 [\text{H}_4\text{A}^+]}{[\text{H}^+]} + \frac{K_1 K_2 [\text{H}_4\text{A}^+]}{[\text{H}^+]^2} + \frac{K_1 K_2 K_3 [\text{H}_4\text{A}^+]}{[\text{H}^+]^3} + \frac{K_1 K_2 K_3 K_4 [\text{H}_4\text{A}^+]}{[\text{H}^+]^4} \quad (3.5-15)$$

$$C_i = [\text{H}_4\text{A}^+] \left[1 + \frac{K_1}{[\text{H}^+]} + \frac{K_1 K_2}{[\text{H}^+]^2} + \frac{K_1 K_2 K_3}{[\text{H}^+]^3} + \frac{K_1 K_2 K_3 K_4}{[\text{H}^+]^4} \right] \quad (3.5-16)$$

$$[\text{H}_4\text{A}^+] = \frac{C_i}{\left[1 + \frac{K_1}{[\text{H}^+]} + \frac{K_1 K_2}{[\text{H}^+]^2} + \frac{K_1 K_2 K_3}{[\text{H}^+]^3} + \frac{K_1 K_2 K_3 K_4}{[\text{H}^+]^4} \right]} \quad (3.5-17)$$

y multiplicando el numerador y denominador del segundo miembro de la **ecuación (3.5-17)** por $[\text{H}^+]^4$ se llega a la ecuación:

$$[\text{H}_4\text{A}^+] = \frac{C_i [\text{H}^+]^4}{[\text{H}^+]^4 + [\text{H}^+]^3 K_1 + [\text{H}^+]^2 K_1 K_2 + [\text{H}^+] K_1 K_2 K_3 + K_1 K_2 K_3 K_4} \quad (3.5-18)$$

conocido el valor de $[\text{H}_4\text{A}^+]$ en función de C_i y de $[\text{H}^+]$, se reemplaza en las **ecuaciones (3.5-12) a (3.5-15)** y se obtienen las ecuaciones para $[\text{H}_3\text{A}]$, $[\text{H}_2\text{A}^-]$, $[\text{HA}^{-2}]$ y $[\text{A}^{-3}]$.

$$[\text{H}_3\text{A}] = \frac{\text{Ci}[\text{H}^+]^3 K_1}{[\text{H}^+]^4 + [\text{H}^+]^3 K_1 + [\text{H}^+]^2 K_1 K_2 + [\text{H}^+] K_1 K_2 K_3 + K_1 K_2 K_3 K_4} \quad (3.5-19)$$

$$[\text{H}_2\text{A}^-] = \frac{\text{Ci}[\text{H}^+]^2 K_1 K_2}{[\text{H}^+]^4 + [\text{H}^+]^3 K_1 + [\text{H}^+]^2 K_1 K_2 + [\text{H}^+] K_1 K_2 K_3 + K_1 K_2 K_3 K_4} \quad (3.5-20)$$

$$[\text{HA}^{2-}] = \frac{\text{Ci}[\text{H}^+] K_1 K_2 K_3}{[\text{H}^+]^4 + [\text{H}^+]^3 K_1 + [\text{H}^+]^2 K_1 K_2 + [\text{H}^+] K_1 K_2 K_3 + K_1 K_2 K_3 K_4} \quad (3.5-21)$$

$$[\text{A}^{3-}] = \frac{\text{Ci} K_1 K_2 K_3 K_4}{[\text{H}^+]^4 + [\text{H}^+]^3 K_1 + [\text{H}^+]^2 K_1 K_2 + [\text{H}^+] K_1 K_2 K_3 + K_1 K_2 K_3 K_4} \quad (3.5-22)$$

Una vez que se ha determinado el valor de la concentración de cada especie iónica, las **ecuaciones (3.5-18) a (3.5-22)** se expresan en forma logarítmica. Seguidamente cada valor de logaritmo de la concentración ($\log C$) se representa frente al pH. En la **Figura 3.5-2** se representa el diagrama de $\log C - pH$, considerando los valores de pKa que se recogen en la **Tabla 3.5-2**.

En este trabajo se ha experimentado con concentraciones de GSH desde $1,63 \cdot 10^{-3}$ hasta $8,14 \cdot 10^{-2}$ M, de forma que se realizarán las gráficas para las estas dos concentraciones extremas.

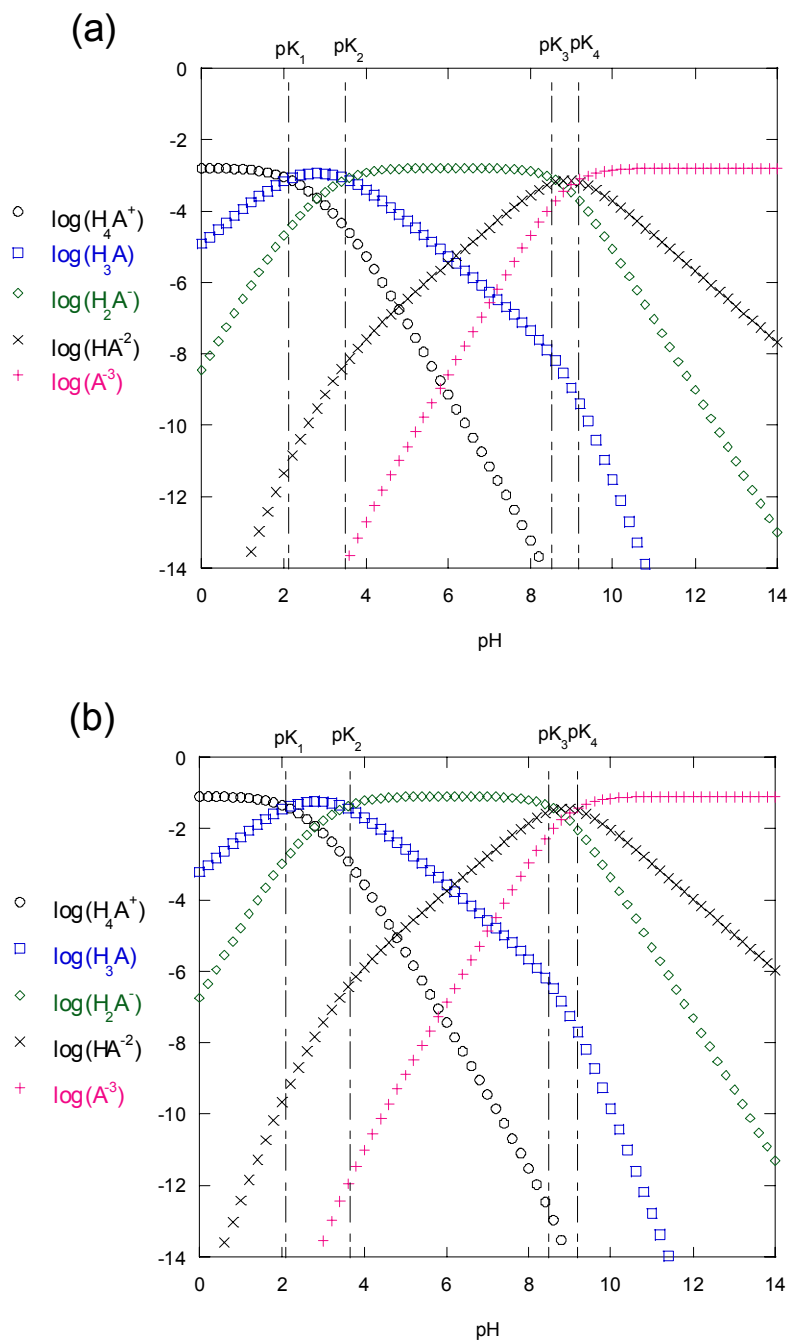


Figura 3.5-2. Diagrama $\log C - pH$ para las especies iónicas presentes en una solución de GSH, $[\text{H}_4\text{A}^+] - [\text{H}_3\text{A}] - [\text{H}_2\text{A}^-] - [\text{HA}^{2-}] - [\text{A}^{3-}]$, a concentraciones de (a) $1,63 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ y (b) $8,14 \cdot 10^{-2} \text{ M}$.

En los diagramas de la **Figura 3.5-2**, en el eje de las abscisas, se han marcado los puntos del sistema correspondientes a los valores de pH que coinciden con los valores de pK. Según se puede observar, la especies iónicas son predominantes de la siguiente forma:

- Para pHs tales que, $\text{pH} < \text{pK}_1$, $[\text{H}_4\text{A}^+]$ es predominante
- Para pHs tales que, $\text{pK}_1 < \text{pH} < \text{pK}_2$, $[\text{H}_3\text{A}]$ es predominante
- Para pHs tales que, $\text{pK}_2 < \text{pH} < \text{pK}_3$, $[\text{H}_2\text{A}^-]$ es predominante
- Para pHs tales que, $\text{pK}_3 < \text{pH} < \text{pK}_4$, $[\text{HA}^{2-}]$ es predominante
- Para pHs tales que, $\text{pK}_4 < \text{pH}$, $[\text{A}^{3-}]$ es predominante

Considerando que en el rango de concentraciones a que se trabaja en este estudio el valor de pH experimental varía desde 3,30 unidades, a concentraciones de $1,63 \cdot 10^{-3}$ M, hasta 2,60 unidades, a concentraciones de $8,14 \cdot 10^{-2}$ M, se deduce que, **en los experimentos de adsorción de GSH, las especies iónicas existentes en disolución son $[\text{H}_4\text{A}^+]$, $[\text{H}_3\text{A}]$ y $[\text{H}_2\text{A}^-]$.**

3.6 FUNDAMENTOS DE ADSORCIÓN E INTERCAMBIO IÓNICO

El fenómeno de adsorción se define como el enriquecimiento de una capa interfacial en uno o más componentes. Una sustancia en la fase fluida capaz de ser adsorbida se conoce como adsorbible. Esta misma sustancia, en su estado adsorbido, se conoce como adsorbato. El material sobre el cual se adsorbe recibe el nombre de adsorbente.

Cuando las moléculas del adsorbible atraviesan la capa superficial y penetran en el seno del sólido, se usa el término absorción. El término adsorción se usa para denominar el proceso en el que las moléculas de adsorbible se transfieren a la capa interfacial y se acumulan en ella. El proceso opuesto, en que la cantidad adsorbida disminuye, se designa por desorción. Se produce histéresis de adsorción cuando la curva de adsorción y de desorción no coincide.

Muchos adsorbentes de área superficial alta son porosos, por lo que es conveniente distinguir entre superficie externa y superficie interna. Se considera de una manera general la superficie externa como la envolvente de las partículas discretas o aglomeradas, pero es difícil definirla con precisión porque las superficies sólidas raramente son lisas a escala atómica. De modo que se ha sugerido acordar que la superficie externa incluya todas las prominencias así como la superficie de las grietas más anchas que profundas; entonces, la superficie interna comprenderá las paredes de todas las grietas, poros y cavidades más profundas que anchas, accesibles al adsorbible. En la práctica es posible que la distinción dependa de los métodos de estimación y de la naturaleza de la distribución del tamaño de poro.

En la adsorción en monocapa, todas las moléculas adsorbidas están en contacto con la capa superficial del adsorbente. En la adsorción en multicapa, el espacio de adsorción sirve de acomodo a más de una capa de moléculas, de modo que no todas ellas están en contacto directo con la capa superficial del adsorbente.

La evaluación de las capacidades de adsorción se realiza mediante isothermas de adsorción. Se conoce como tal a la relación, a temperatura constante, entre la concentración de adsorbato y adsorbente (cantidad adsorbida) y a la concentración de adsorbible en la fase fluida. Para facilitar la comparación de datos de adsorción, se recomienda mostrar las isothermas de adsorción en forma gráfica, representando la cantidad adsorbida (cantidad de adsorbato por unidad de adsorbente) frente a la cantidad de adsorbible por unidad de fase fluida.

3.6.1 Modelos para el equilibrio de adsorción en resinas intercambiadoras de cationes

Cuando la superficie de un sólido adsorbente contiene grupos funcionales con cargas positivas o negativas es posible la adsorción sobre dicha superficie de moléculas con carga de signo contrario, a través de atracciones electrostáticas. Las resinas intercambiadoras de iones presentan grupos funcionales con carga eléctrica en su superficie y, por ello, pueden adsorber biomoléculas con cargas. Como se ha mencionado anteriormente, en el presente trabajo se estudia el proceso de intercambio iónico de GSH sobre distintos tipos de resinas intercambiadoras de cationes, que se diferencian entre sí en su grado de entrecruzamiento, su tamaño de partícula y su grado de funcionalización. Por esta razón, en este apartado se van a recoger algunos fundamentos de la adsorción de biomoléculas a través del proceso de intercambio iónico.

Como ya se ha indicado anteriormente, los aminoácidos son moléculas anfóteras, es decir, pueden estar presentes en disoluciones acuosas en sus diferentes formas iónicas dependiendo del pH de la disolución. Esta propiedad permite que las resinas intercambiadoras de iones presenten una gran importancia en procesos de separación y concentración de mezclas de aminoácidos, ya que las resinas serán capaces de adsorber estas biomoléculas cargadas siempre que el pH del medio sea el adecuado.

La recuperación y concentración de aminoácidos, péptidos y proteínas puede llevarse a cabo con resinas intercambiadoras de cationes en un proceso cíclico de adsorciones y desorciones consistente en un periodo de operación en el cual la resina adsorbe la biomolécula con carga positiva a pH bajo, seguido de una etapa de regeneración de la resina durante la cual se desorbe la molécula a valores mayores de pH. A un pH más alcalino el aminoácido, péptido o proteína estará predominantemente en forma negativa y será rápidamente eluído ya que es excluido de la matriz adsorbente debido el efecto del potencial de Donan. Posteriormente, si fuese necesario, la resina es transformada nuevamente a su forma protonada mediante una disolución ácida.

Estas biomoléculas también pueden separarse aprovechando la diferencia en los valores de las constantes de ionización. Así se pueden obtener de manera independiente aminoácidos ácidos, básicos o neutros.

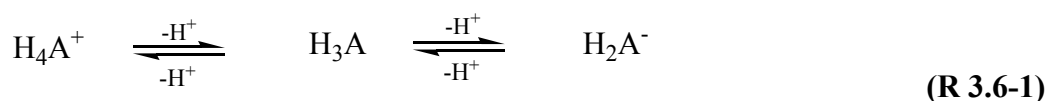
Los modelos de equilibrio comprenden desde estudios sencillos, donde se considera un comportamiento ideal de la fase fluida y de la resina (coeficientes de actividad iguales a la unidad) y ausencia de heterogeneidad en el intercambiador (todos los grupos funcionales de la resina se comportan de igual forma; constante de equilibrio o coeficiente de selectividad constante) hasta planteamientos más complejos en los que se asume la existencia de heterogeneidad. Dentro de este último grupo se encuentran modelos que suponen un comportamiento no ideal de las fases fluida y resina (Shallcross *y col.*, 1988), u otros que asumen que el fluido y la fase sólida se comportan idealmente (coeficientes de actividad unitarios) pero aceptan la existencia de heterogeneidad en la resina (constante de equilibrio o coeficiente de selectividad variable) (Melis, 1996).

A continuación se van a desarrollar dos planteamientos distintos. En ambos se consideran coeficientes de actividad, tanto en la fase fluida como en la fase sólida, iguales a la unidad. Sin embargo, ambos modelos varían en la consideración de ausencia o no de heterogeneidad en la resina. Inicialmente se comienza con el caso más sencillo, esto es, ausencia de heterogeneidad (modelo homogéneo), y luego se continúa con el caso que considera heterogeneidad (modelo heterogéneo).

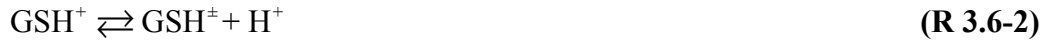
Estos modelos se pueden desarrollar en función de las concentraciones de adsorbible en las fases fluida y resina o bien en términos de las fracciones molares iónicas.

3.6.1.1 Modelo homogéneo

Con el propósito de cuantificar las cantidades de cada especie iónica presente en la disolución se tienen que tener en cuenta los procesos de disociación. Como ya se ha indicado en el **apartado 3.5.2.2** de este capítulo, la adsorción de glutatión se realiza a un pH próximo al pI, por lo que los equilibrios de disociación que interesan son:



que para una mayor facilidad de interpretación se representan por las reacciones



Suponiendo un comportamiento ideal de la fase acuosa, las constantes de disociación de los equilibrios anteriores viene dada por:

$$K_{d1} = \frac{C_{\text{GSH}^\pm} C_{\text{H}^+}}{C_{\text{GSH}^+}} \quad (3.6-1)$$

$$K_{d2} = \frac{C_{\text{GSH}^-} C_{\text{H}^+}}{C_{\text{GSH}^\pm}} \quad (3.6-2)$$

donde C_{GSH^+} , C_{GSH^\pm} y C_{GSH^-} son las concentraciones en la forma catiónica, zwitteriónica y aniónica de GSH respectivamente. La concentración analítica de GSH viene dada por:

$$C_{\text{GSH}} = C_{\text{GSH}^+} + C_{\text{GSH}^\pm} + C_{\text{GSH}^-} \quad (3.6-3)$$

Combinando las ecuaciones anteriores se obtienen las expresiones para la concentración de las diferentes formas iónicas presentes en disolución, en función de la concentración de protones y la concentración total de GSH.

$$C_{\text{GSH}^+} = \frac{C_{\text{GSH}}}{1 + \frac{K_{d1}}{C_{\text{H}^+}} + \frac{K_{d1}K_{d2}}{C_{\text{H}^+}^2}} \quad (3.6-4)$$

$$C_{\text{GSH}^\pm} = \frac{C_{\text{GSH}}}{1 + \frac{C_{\text{H}^+}}{K_{d1}} + \frac{K_{d2}}{C_{\text{H}^+}}} \quad (3.6-5)$$

$$C_{\text{GSH}^-} = \frac{C_{\text{GSH}}}{1 + \frac{C_{\text{H}^+}^2}{K_{d1}K_{d2}} + \frac{C_{\text{H}^+}}{K_{d2}}} \quad (3.6-6)$$

La concentración de protones puede determinarse, C_{H^+} , a partir de la condición de neutralidad.

$$\sum C_i^+ = \sum C_i^- \quad (3.6-7)$$

donde C_i^+ y C_i^- representan las concentraciones de las especies catiónicas y aniónicas en la disolución, respectivamente. En el caso en que el pH de la disolución sea conocido experimentalmente, no es necesario el uso de la **ecuación (3.6-7)** y la concentración de todas las especies iónicas presentes pueden ser determinadas en función de la concentración total de GSH, C_{GSH} , a partir de las **ecuaciones (3.6-4)** a **(3.6-6)**.

El proceso de intercambio de la forma catiónica GSH en disolución acuosa, GSH^+ , con una resina catiónica en forma protonada, RH^+ , puede ser expresado por:



La constante de equilibrio, K_e , de acuerdo con la ley de acción de masas y asumiendo un comportamiento ideal tanto de la resina como de la disolución puede ser escrita como sigue:

$$K_e = \frac{C_{RGSH^+} C_{H^+}}{C_{GSH^+} C_{RH^+}} \quad (3.6-8)$$

o bien, bajo la nomenclatura más usual en estudios de adsorción

$$K_e = \frac{q_{GSH^+} C_{H^+}}{C_{GSH^+} q_{H^+}} \quad (3.6-9)$$

donde q_i y C_i son las concentraciones de la especie i en la resina y en la disolución, respectivamente.

Como todo el GSH que se adsorbe en la resina lo hace de forma catiónica se puede poner, $q_{GSH^+} = q_{GSH}$ y, por otra parte, como los grupos funcionales de la resina están ocupados únicamente por GSH^+ o por protones, la concentración de protones de

la resina, q_{H^+} , puede expresarse en función de la capacidad total del intercambiador, q_m , y la concentración de GSH en la resina, q_{GSH} , de la forma siguiente:

$$q_{H^+} = q_m - q_{GSH} \quad (3.6-10)$$

Combinando las **ecuaciones (3.6-9)** y **(3.6-10)** la concentración de GSH en la fase resina, q_{GSH} , puede escribirse en función de la concentración de GSH en la disolución, C_{GSH} , y la concentración de protones en la fase acuosa, C_{H^+} :

$$q_{GSH} = \frac{q_m K_e C_{GSH^+}}{1 + \frac{K_e C_{GSH^+}}{C_{H^+}}} \quad (3.6-11)$$

Finalmente introduciendo la **ecuación (3.6-4)** en la **(3.6-11)**, q_{GSH} puede expresarse en términos de C_{GSH} :

$$q_{GSH} = \frac{q_m K_e \frac{C_{GSH}}{1 + \frac{K_{d1}}{C_{H^+}} + \frac{K_{d1} K_{d2}}{C_{H^+}^2}}}{K_e \frac{C_{GSH}}{1 + \frac{K_{d1}}{C_{H^+}} + \frac{K_{d1} K_{d2}}{C_{H^+}^2}} + \frac{C_{GSH}}{C_{H^+}}} \quad (3.6-12)$$

Una posible simplificación de la **ecuación (3.6-12)** se puede realizar bajo el supuesto de que el valor de pH no cambia significativamente con la concentración del aminoácido. Esto se puede asumir considerando que, cuando GSH^+ entra en la resina sale un protón que se encuentra a la especie GSH^\pm y la transforma en GSH^+ que también entra a la resina, provocando, su vez, la salida de otro protón que si se encuentra a la especie GSH^- , la transformaría en GSH^\pm , la cual dada su neutralidad ya no entraría a la resina. Esta situación, puede explicar el hecho experimental de que el pH no cambie con el transcurso de la reacción. Con esta suposición la **ecuación (3.6-12)** se transforma en:

$$q_{\text{GSH}} = \frac{q_m K C_{\text{GSH}}}{1 + K C_{\text{GSH}}} \quad (3.6-13)$$

donde

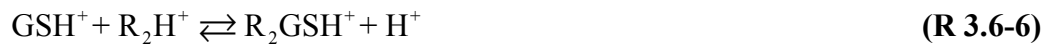
$$K = \frac{K_e}{C_{\text{H}^+} + K_{d1} + \frac{K_{d1} K_{d2}}{C_{\text{H}^+}}} \quad (3.6-14)$$

de acuerdo con la **ecuación (3.6-13)** se obtiene una curva típica de saturación o una isoterma de adsorción de tipo Langmuir.

3.6.1.2 Modelo heterogéneo

En muchos casos el modelo homogéneo no es capaz de representar bien los datos experimentales y es necesario considerar la existencia de heterogeneidad. El modelo heterogéneo supone que tanto la fase acuosa como la fase sólida se comportan idealmente, es decir que los coeficientes de actividad son iguales a la unidad, pero considera heterogeneidad debido a la presencia de sitios de adsorción con diferentes valores de energía de activación.

El planteamiento más sencillo de la interpretación heterogénea consiste en suponer la existencia de dos tipos de centros activos. En consecuencia, el proceso de intercambio puede representarse por las siguientes reacciones:



donde R_1 y R_2 representan cada uno de los distintos tipos de centros de adsorción que presenta la resina.

Las expresiones para las constantes de equilibrio o coeficientes de selectividad asociada a las ecuaciones anteriores, asumiendo un comportamiento ideal de la resina y de la disolución, de acuerdo a la ley de acción de masas, son:

$$K_{e1} = \frac{q_{1GSH^+} C_{H^+}}{C_{GSH^+} q_{1H^+}} \quad (3.6-15)$$

$$K_{e2} = \frac{q_{2GSH^+} C_{H^+}}{C_{GSH^+} q_{2H^+}} \quad (3.6-16)$$

donde q_{ij} son las concentraciones en la resina, de la especie i en cada sitio j , y C_i es la concentración de la especie i en la disolución.

De forma análoga al modelo homogéneo, la concentración en la resina en cada uno de los centros activos puede expresarse en función de la capacidad total de cada centro activo como:

$$q_{1H^+} = q_{m1} - q_{1GSH} \quad (3.6-17)$$

$$q_{2H^+} = q_{m2} - q_{2GSH} \quad (3.6-18)$$

Sustituyendo las **ecuaciones (3.6-17) y (3.6-18)** en las **ecuaciones (3.6-15) y (3.6-16)**, respectivamente y despejando la concentración de GSH adsorbida en cada centro activo, q_{jGSH} , en función de la concentración de GSH en forma catiónica en la disolución, C_{GSH^+} , y la concentración de protones en la fase acuosa, C_{H^+} , se llega a las siguientes expresiones.

$$q_{1GSH} = \frac{\frac{q_{m1} K_{e1} C_{GSH^+}}{C_{H^+}}}{1 + \frac{K_{e1} C_{GSH^+}}{C_{H^+}}} \quad (3.6-19)$$

$$q_{2GSH} = \frac{\frac{q_{m2} K_{e2} C_{GSH^+}}{C_{H^+}}}{1 + \frac{K_{e2} C_{GSH^+}}{C_{H^+}}} \quad (3.6-20)$$

Teniendo en cuenta que la cantidad de GSH adsorbido en la resina es igual a la suma del GSH en ambos centros activos, la expresión para la concentración de GSH en la resina es:

$$q_{\text{GSH}} = \frac{\frac{q_{m1} K_{e1} C_{\text{GSH}^+}}{C_{\text{H}^+}}}{1 + \frac{K_{e1} C_{\text{GSH}^+}}{C_{\text{H}^+}}} + \frac{\frac{q_{m2} K_{e2} C_{\text{GSH}^+}}{C_{\text{H}^+}}}{1 + \frac{K_{e2} C_{\text{GSH}^+}}{C_{\text{H}^+}}} \quad (3.6-21)$$

Al igual que en el caso del modelo homogéneo, la **ecuación (3.6-21)** puede escribirse en función de la concentración total de GSH en la disolución si se combina con la **ecuación (3.6-4)**. Sin embargo, bajo la suposición de que el valor de pH no cambia significativamente con la concentración de GSH, la **ecuación (3.6-21)** se transforma en:

$$q_{\text{GSH}} = \frac{q_{m1} K_1 C_{\text{GSH}}}{1 + K_1 C_{\text{GSH}}} + \frac{q_{m2} K_2 C_{\text{GSH}}}{1 + K_2 C_{\text{GSH}}} \quad (3.6-22)$$

donde

$$K_j = \frac{K_{ej}}{C_{\text{H}^+} + K_{d1} + \frac{K_{d1} K_{d2}}{C_{\text{H}^+}}} \quad (3.6-23)$$

La **ecuación (3.6-22)** es semejante a la ecuación representativa del modelo de adsorción de tipo doble Langmuir.

3.6.2 Modelos cinéticos de adsorción en resinas intercambiadoras de cationes

Para el estudio de la cinética del intercambio catiónico H^+/GSH^+ , se puede considerar, al igual que en el caso de la cinética de la sulfonación de las micropartículas, que intervienen dos tipos de transporte de materia:

- Transporte hasta la capa de fluido que rodea los sólidos intercambiadores.
- Transporte en el interior de las partículas sólidas (transporte intraparticular)

La cinética estará normalmente controlada por la velocidad de transferencia de masa intraparticular que, a su vez, puede ocurrir por:

- Transporte en el espacio vacío de los poros de la matriz polimérica, que, a su vez, pudiera darse a través de dos mecanismos diferentes, difusión y convección, en el caso de que los poros fuesen de gran diámetro.
- Transporte difusional conocido como difusión en el sólido, difusión en la superficie o difusión homogénea.

Si el transporte se supone que ocurre por los dos mecanismos de difusión se tiene el modelo llamado de **difusión en paralelo**

3.6.2.1 Modelo con difusión en paralelo

Este modelo considera que se produce en paralelo la difusión en el poro y en el sólido. Para aplicar este modelo en un sistema discontinuo es necesario partir de los siguientes supuestos:

- El sistema está perfectamente agitado por lo que las propiedades de la fase fluida, como la concentración de soluto, C , y la temperatura, son uniformes en cualquier punto del recipiente.
- El material adsorbente consiste en partículas que se suponen esféricas.
- El proceso es isotérmico.
- No hay movimiento convectivo en el interior de los poros.
- El transporte en los poros se realiza asumiendo mecanismos paralelos de difusión en los poros y difusión en el sólido.

- Existe acumulación en el espacio vacío de los poros de las partículas y en la superficie de los poros.

Una vez descritos los supuestos que determinan el comportamiento del fenómeno, se deben encontrar las ecuaciones matemáticas que lo representen. De esta forma se realizan los balances de materia, teniendo en cuenta las suposiciones sobre la forma en que ocurren los procesos físicos.

3.6.2.1.1 Balance de materia al adsorbible en el fluido externo a las partículas poliméricas

$$\left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de entrada} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de salida} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de acumulación} \end{array} \right]$$

donde:

- El caudal molar de entrada es igual a cero, ya que el balance se hace en un sistema discontinuo.
- El caudal de salida de soluto hacia las partículas, en moles/s.

$$k_f = (C - c_s)S \quad (3.6-23)$$

- El caudal molar de acumulación de soluto, en moles/s.

$$V \frac{dC}{dt} \quad (3.6-24)$$

en donde:

C = Concentración de soluto en la solución externa.

c_s = Concentración de soluto en la superficie externa de la partícula.

k_f = Coeficiente de transferencia de materia fluido-partícula.

V = Volumen de la disolución en contacto con las partículas.

S = Área de la superficie externa de todas las partículas.

Dado que se consideran partículas esféricas, el área de cada partícula es igual a $4\pi r_p^2$, siendo r_p el radio de la partícula. Si en el sistema hay n partículas el área total será:

$$S = n4\pi r_p^2 \quad (3.6-25)$$

Por otra parte, teniendo en cuenta el volumen de una partícula esférica, el volumen total de las partículas poliméricas, V_M , será:

$$V_M = n \frac{4}{3} \pi r_p^3 \quad (3.6-26)$$

despejando n de la **ecuación (3.6-26)** y sustituyendo en la **ecuación (3.6-25)** se obtiene una expresión para la superficie externa de las partículas en función del volumen total del material polimérico:

$$S = \frac{V_M}{\frac{4}{3} \pi r_p^3} 4\pi r_p^2 = \frac{3V_M}{r_p} \quad (3.6-27)$$

sustituyendo esta expresión en la del balance de materia, queda:

$$-k_f (C - c_s) \frac{3V_M}{r_p} = V \frac{dC}{dt} \quad (3.6-28)$$

que reordenando da lugar a

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{3k_f}{r_p} \frac{V_M}{V} (C - c_s) \quad (3.6-29)$$

La **ecuación (3.6-29)** cumple con la siguiente condición inicial:

$$t = 0 \rightarrow C = C_0,$$

siendo C_0 la concentración inicial de soluto en la disolución. Por otra parte, teniendo en cuenta que todo el reactivo que desaparece de la solución, $V \frac{dC}{dt}$, penetra en las resinas, $V_M \frac{d\bar{q}}{dt}$, se tiene que:

$$V \frac{dC}{dt} = -V_M \frac{d\bar{q}}{dt} \quad (3.6-31)$$

donde:

\bar{q} = Concentración media de adsorbato en la partícula.

Por tanto, la **ecuación (3.29)** también se puede expresar como:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_M}{V} \frac{d\bar{q}}{dt} = -\frac{3k_f}{r_p} \frac{V_M}{V} (C - c_s) \quad (3.6-32)$$

con la condición inicial

$$t = 0 \rightarrow C = C_0$$

3.6.2.1.2 Balance de materia al adsorbible en el interior de la partícula

A continuación se hace un balance de materia en el interior de la partícula. Para ello se escoge en elemento diferencial de volumen en forma de anillo esférico con un espesor δr y radio r . El transporte de materia en el interior de la partícula es por difusión tanto en el espacio del poro como en la superficie del poro. Así se tiene:

$$\left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de entrada} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de salida} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de acumulación} \end{array} \right]$$

donde:

- Caudal molar de entrada de soluto al elemento de volumen por difusión en el espacio del poro, en moles/s.

$$D_e 4\pi r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \quad (3.6-33)$$

- Caudal molar de entrada de soluto al elemento de volumen por difusión en la superficie de las paredes del poro, en moles/s.

$$D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \quad (3.6-34)$$

- Caudal molar de salida de soluto del elemento de volumen por difusión en el espacio de poro, en moles/s.

$$D_e 4\pi r^2 \frac{\partial c}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_e 4\pi r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) (-\delta r) \quad (3.6-35)$$

- Caudal molar de salida de soluto del elemento de volumen por difusión en la superficie de las paredes del poro, en moles/s.

$$D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \right) (-\delta r) \quad (3.6-36)$$

- Caudal molar de acumulación de soluto en espacio vacío del poro, en moles/s.

$$\frac{\partial c}{\partial t} \varepsilon_p 4\pi r^2 \delta r \quad (3.6-37)$$

- Caudal molar de acumulación de soluto en la superficie de las paredes del poro, en moles/s.

$$\frac{\partial q}{\partial t} 4\pi r^2 \delta r \quad (3.6-38)$$

en donde:

q = Concentración de soluto en la partícula.

c = Concentración de fluido dentro del poro.

D_e = Difusividad para la difusión en el poro.

D_s = Difusividad para la difusión en el sólido.

ε_p = Porosidad de las partículas

Sustituyendo en la expresión del balance de materia se tiene:

$$\begin{aligned} & D_e 4\pi r^2 \frac{\partial c}{\partial r} + D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} - \\ & \left[D_e 4\pi r^2 \frac{\partial c}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_e 4\pi r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) (-\delta r) + D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \right) (-\delta r) \right] = \\ & \frac{\partial c}{\partial t} \varepsilon_p 4\pi r^2 \delta r + \frac{\partial q}{\partial t} 4\pi r^2 \delta r \end{aligned} \quad (3.6-39)$$

simplificando la expresión anterior nos queda:

$$\left[\frac{\partial}{\partial r} \left(D_e r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_s r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \right) \right] = \frac{\partial c}{\partial t} \varepsilon_p r^2 + \frac{\partial q}{\partial t} r^2 \quad (3.6-40)$$

que también puede expresarse como:

$$\varepsilon_p \frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial q}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \left(D_e \frac{\partial c}{\partial r} + D_s \frac{\partial q}{\partial r} \right) \right] \quad (3.6-41)$$

las condiciones límite para la **ecuación (3.41)** son:

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial c}{\partial r} = 0; \frac{\partial q}{\partial r} = 0$$

$$r = r_p \rightarrow D_e \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=r_p} + D_s \left(\frac{\partial q}{\partial r} \right)_{r=r_p} = k_f (C - c_s)$$

3.6.2.2 Modelo de difusión en el sólido

Este modelo se obtiene a partir de la **ecuación (3.6-41)** haciendo $D_e = 0$, es decir, considerando despreciable la difusión en el fluido que rellena el poro. En esta interpretación se supone que la transferencia de masa intraparticular ocurre vía difusión homogénea o difusión en el sólido con una fuerza impulsora expresada en términos del gradiente de concentración de soluto adsorbido en la partícula con un coeficiente de difusión, D_s .

El balance de materia en el fluido externo a las partículas poliméricas, es también el que se ha deducido anteriormente (**ecuación (3.6-32)**).

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_M}{V} \frac{d\bar{q}}{dt} = -\frac{3k_f V_M}{r_p V} (C - c_s)$$

3.6.2.2.1 Balance de materia al adsorbible en el interior de la partícula

Para el balance en el elemento de volumen con forma de anillo esférico en el interior de la partícula se tiene en cuenta la difusión solo en la superficie del poro y no se considera acumulación en el espacio de poro porque se supone que todo el transporte es en la superficie del sólido. Así se tiene:

$$\left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de entrada} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de salida} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \text{Caudal molar} \\ \text{de acumulación} \end{array} \right]$$

donde:

- Caudal molar de entrada de soluto al elemento de volumen por difusión en la superficie de las paredes del poro, en moles/s.

$$D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \tag{3.6-42}$$

- Caudal molar de salida de soluto del elemento de volumen por difusión en la superficie de las paredes del poro, en moles/s.

$$D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \right) (-\delta r) \quad (3.6-43)$$

- Caudal molar de acumulación de soluto en la superficie de las paredes del poro, en moles/s.

$$\frac{\partial q}{\partial t} 4\pi r^2 \delta r \quad (3.6-44)$$

Ahora sustituyendo en la expresión del balance de materia se tiene

$$D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} - \left[D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_s 4\pi r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \right) (-\delta r) \right] = \frac{\partial q}{\partial t} 4\pi r^2 \delta r \quad (3.6-45)$$

simplificando:

$$\left[\frac{\partial}{\partial r} \left(D_s r^2 \frac{\partial q}{\partial r} \right) \right] = \frac{\partial q}{\partial t} r^2 \quad (3.6-46)$$

que también puede expresarse como

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \frac{D_s}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \left(\frac{\partial q}{\partial r} \right) \right] \quad (3.6-47)$$

con la condición inicial:

$$t = 0 \rightarrow q = 0$$

y las condiciones límite:

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial q}{\partial r} = 0$$

$$r = r_p \rightarrow D_s \left(\frac{\partial q}{\partial r} \right)_{r=r_p} = k_f (C - c_s)$$

3.6.2.2.2 Simplificaciones del modelo de difusión en el sólido

Es posible obtener soluciones analíticas del modelo de difusión en el sólido en el caso de que la isoterma sea rectangular. Bajo esta suposición la importancia relativa de la resistencia externa y la resistencia de transferencia de masa intraparticular se demuestra que depende de la magnitud del siguiente grupo adimensional (Helfferich y Hwang, 1991)

$$\delta = \frac{1}{5} \frac{k_f r_p C_0}{D_s q_m} \quad (3.6-48)$$

donde q_m es la capacidad de adsorción máxima.

Según esta expresión:

- cuando δ es pequeño comparado con la unidad, la resistencia externa es dominante. En este caso la concentración de soluto en la fase adyacente a la superficie de la partícula, c_s , es esencialmente cero y la velocidad global de adsorción es proporcional a la concentración en el líquido. En este caso solo se tendrá en cuenta el balance de materia al fluido externo a las partículas (**ecuación (3.6-32)**).

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{3k_f V_M}{r_p V} (C - c_s)$$

desde donde separando variables e integrando se tiene

$$\frac{C}{C_0} = \exp\left(-\frac{3k_f V_M}{r_p V} t\right) \quad (3.6-49)$$

que también se puede expresar como

$$\frac{\bar{q}}{q_m} = \frac{1}{\Lambda} \left[1 - \exp \left(-\frac{3k_f V_M t}{r_p V} \right) \right]; \text{ donde } \Lambda = \frac{V_M q_m}{V C_0} \quad (3.6-50)$$

- Por otra parte, cuando δ es grande comparado con la unidad, la resistencia a la transferencia de masa intraparticular es dominante. En este caso, una solución aproximada obtenida, para un intercambio iónico binario, por Helfferich y Plesset (Helfferich y Plesset, 1958) fue

$$\frac{\bar{q}}{q_m} = \left\{ 1 - \exp \left[\pi^2 (-\tau_D + 0,96\tau_D^2 - 2,92\tau_D^3) \right] \right\}^{1/2} \quad (3.6-51)$$

donde: $\tau_D = \frac{D_s t}{r_p^2}$

3.7 DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Los resultados de un experimento pueden estar influenciados por numerosas causas (factores) y, en general, la influencia de cada una de ellas en el resultado varía en función de los valores de las otras causas. Este tipo de situaciones puede dar lugar a que no se obtengan conclusiones claras acerca de la influencia de los factores en los resultados de los experimentos. Para evitar este problema es conveniente planificar el estudio de manera que los resultados se puedan analizar estadísticamente.

En este trabajo se ha empleado, siempre que ha sido posible, la herramienta del **diseño factorial de experimentos**, que se entiende como una metodología para la planificación de los experimentos que conduce a experimentar con varios factores a distintos niveles (valores de los factores) de una forma eficiente, es decir, de tal manera que se puedan obtener conclusiones válidas y objetivas a partir de los experimentos.

Por otra parte, esta metodología se complementa con el análisis estadístico de los resultados de los experimentos para obtener conclusiones válidas. La metodología estadística proporciona un enfoque objetivo para analizar un problema que involucre datos sujetos a errores experimentales. Por lo tanto, hay dos aspectos a considerar en cualquier problema experimental: el diseño de los experimentos y el análisis estadístico de los datos.

En este apartado se explica la metodología seguida por el diseño factorial de experimentos y el análisis estadístico de los datos con objeto de obtener conclusiones relevantes. Esta metodología implica el abordar la investigación a través de las siguientes etapas:

- Comprensión y planteamiento del problema
- Selección de la respuesta o variable dependiente
- Elección de los factores o variables independientes
- Elección de los niveles de los factores
- Elección del diseño experimental
- Replicación de experimentos
- Aleatorización de experimentos (restricciones a la aleatorización)
- Realización de experimentos
- Análisis de datos

- Conclusiones y recomendaciones

3.7.1 COMPRENSIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cumplimiento de esta etapa inicial requiere la realización de un examen, o análisis, a fondo del problema y de los objetivos que se persiguen, ya que esto es la mejor contribución a su solución final.

3.7.2 ELECCIÓN DE LOS FACTORES O VARIABLES INDEPENDIENTES

Se define un factor, x , como la causa (variable independiente) que puede afectar a los resultados del ensayo (variable dependiente). Los factores pueden ser cualitativos o cuantitativos.

A partir del análisis del problema se deben elegir las variables o factores que van a ser modificados sistemáticamente en los distintos experimentos para determinar el efecto de dicha variación en los resultados.

3.7.3 ELECCIÓN DE LOS NIVELES DE LOS FACTORES

Se definen los niveles de un factor como los valores o modalidades del factor que se está examinando.

En esta etapa se ha de determinar la región de interés para cada variable, es decir, el intervalo (rango) en el cual variará cada factor, además de cuántos niveles o valores de los mismos se usarán. La elección del rango de cada factor requiere una combinación de comprensión teórica (normalmente a partir de bibliografía) y de experiencia práctica (generalmente a través de experimentos exploratorios).

En esta investigación cada variable se va a estudiar a dos niveles distintos, que serán los valores extremos de la región de interés de cada variable. Por tanto, se tiene que determinar un valor mínimo y uno máximo para cada uno de los factores.

Con objeto de simplificar los cálculos es habitual trabajar con los valores codificados de los factores, x_i , en lugar de hacerlo con los valores reales. Cuando se tienen variables cuantitativas, la codificación se realiza según la siguiente **ecuación**:

$$x_i = \frac{\xi_i - \xi_{j,center}}{\xi_{j,max} - \xi_{j,center}} \quad (3.7-1)$$

donde x_i son los valores codificados resultantes, y ξ_j , $\xi_{j,center}$ y $\xi_{j,max}$ son el valor real, el valor real central y el máximo valor real del rango estudiado para el factor j respectivamente. Si se aplica esta fórmula de codificación a los niveles extremos, inferior y superior, de cualquier variable cuantitativa, los valores codificados que se obtienen son -1 para el nivel inferior y $+1$ para el nivel superior.

3.7.4 SELECCIÓN DE LA RESPUESTA O VARIABLE DEPENDIENTE

Se define como respuesta, y , la propiedad sobre la que se va a determinar el efecto de los factores.

3.7.5 ELECCIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Se ha de seleccionar el diseño más adecuado al objetivo que se persigue. La tendencia intuitiva es elegir un diseño que se lleva a cabo con una estrategia de cambiar el valor de una única variable para cada experimento, manteniendo todas las demás constantes, y así medir el efecto de esta variable. Este es el método clásico. Sin embargo, este tipo de experimentación presenta los siguientes problemas:

- No se tiene información acerca de la influencia sobre la respuesta de la combinación de varios factores actuando al mismo tiempo.
- El método clásico tiene inconvenientes si existe error experimental.
- El número de experimentos a realizar es muy elevado o, para un mismo número de experimentos, la información obtenida es menor (se presupone que no existen interacciones entre factores) o peor.

Por el contrario, los diseños factoriales ensayan de una forma eficiente todos los factores a todos los niveles y las combinaciones de los niveles de los factores.

Si se trabaja con k factores a 2 niveles, se tiene un diseño factorial 2^k , que representa el número de experimentos a realizar. Una Tabla de niveles a experimentar en un diseño factorial 2^k , se llama **matriz de diseño**, en la que los signos (+) corresponden al nivel superior del factor, $+1$, y los signos (-) al nivel inferior del

factor, -1. Un ejemplo de una matriz de diseño para un diseño 2^k se puede apreciar en la **Tabla 3.7-1**.

Tabla 3.7-1. Matriz de diseño para un diseño factorial 2^k

n° de factores	exp.	Factores						Respuesta		
		x_1	x_2	x_3	x_4	...	x_n	$x_1 x_2$...	y
$k = 1$	1	-	-	-	-		-	+		y_1
	2	+	-	-	-		-	-		y_2
$k = 2$	3	-	+	-	-		-	-		y_3
	4	+	+	-	-		-	+		y_4
$k = 3$	5	-	-	+	-		-	+		y_5
	6	+	-	+	-		-	-		y_6
	7	-	+	+	-		-	-		y_7
	8	+	+	+	-		-	+		y_8
	9	-	-	-	+		-	+		y_9
	10	+	-	-	+		-	-		y_{10}
	11	-	+	-	+		-	-		y_{11}
	12	+	+	-	+		-	+		y_{12}
$k = 4$	13	-	-	+	+		-	+		y_{13}
	14	+	-	+	+		-	-		y_{14}
	15	-	+	+	+		-	-		y_{15}
	16	+	+	+	+		-	+		y_{16}

$$\underline{k \quad 2^k = n \quad + \quad + \quad + \quad + \quad \dots \quad + \quad + \quad y_n}$$

El **objetivo del diseño factorial** es determinar el **efecto** de los **factores**, y de las **interacciones** que existan entre estos factores, **sobre** la variable dependiente o **respuesta**. Se habla de **efecto principal** y efecto de las interacciones.

El efecto de un factor se define como el cambio en la respuesta producido por un cambio en el nivel del factor. Éste se conoce como efecto principal. Se calcula como la diferencia entre el promedio de respuestas en el nivel superior (+) y el nivel inferior (-) del factor.

También existen los **efectos debidos a la interacción entre factores**, que se definen como la variación de la respuesta obtenida al variar más de un factor simultáneamente. Las interacciones aparecen cuando los efectos no son aditivos, es decir, cuando la variación en la respuesta al modificar el nivel de un factor no es siempre la misma, independientemente de los niveles que tomen los otros factores.

Para obtener los efectos de las interacciones de dos factores, se calcula el promedio de las respuestas para el nivel superior de la interacción y se le resta el promedio de las respuestas para el nivel inferior, de manera similar a los efectos de los factores.

La importancia de los efectos individuales tiende a ser mayor que la de las interacciones entre dos factores, y éstas mayores que las interacciones de mayor orden, considerando despreciables las interacciones de orden muy alto.

3.7.5.1 Método de los signos para el cálculo de los efectos de los factores

Los cálculos necesarios para obtener los efectos de los factores se pueden realizar a partir de la matriz de diseño que se muestra en **Tabla 3.7-1**. El cálculo de los efectos principales y los efectos de las interacciones se realiza mediante las **ecuaciones (3.7-2), (3.7-3) y (3.7-4)**.

$$\text{Efecto de } x_1 = \frac{-y_1 + y_2 - y_3 + y_4 - \dots + y_n}{n/2} \quad (3.7-2)$$

$$\text{Efecto de } x_2 = \frac{-y_1 - y_2 + y_3 + y_4 - \dots + y_{n-1} + y_n}{n/2} \quad (3.7-3)$$

$$\text{Efecto de la interacción } x_1x_2 = \frac{+y_1 - y_2 - y_3 + y_4 + \dots - y_{n-2} - y_{n-1} + y_n}{n/2} \quad (3.7-4)$$

El método es general y los efectos de cualquier diseño factorial 2^k se pueden calcular utilizando una tabla de signos como la **Tabla 3.7-1**.

Por ejemplo, para un diseño con dos factores y dos niveles, 2^2 , las **ecuaciones (3.7-2) a (3.7-4)** se transforman en las **ecuaciones (3.7-5) a (3.7-7)**, respectivamente.

$$\text{Efecto de } x_1 = \frac{-y_1 + y_2 - y_3 + y_4}{2} \quad (3.7-5)$$

$$\text{Efecto de } x_2 = \frac{-y_1 - y_2 + y_3 + y_4}{2} \quad (3.7-6)$$

$$\text{Efecto de la interacción } x_1x_2 = \frac{+y_1 - y_2 - y_3 + y_4}{2} \quad (3.7-7)$$

En la **Figura 3.7-1(a)** se puede apreciar gráficamente un caso en el que no existe interacción entre los factores; mientras que en la **Figura 3.7-1(b)** se representa un caso en el que existe una clara interacción entre los factores.

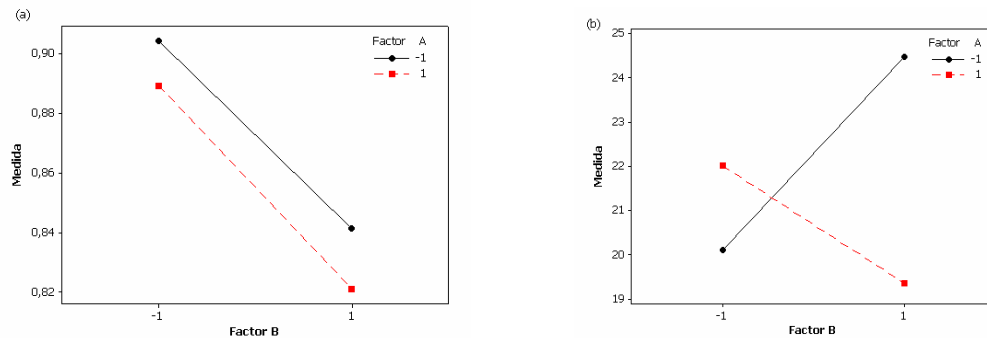


Figura 3.7-1. Representación de las situaciones (a) con y (b) sin interacción entre los factores de un diseño factorial 2^2 .

3.7.6 REPLICACIÓN DE EXPERIMENTOS

La replicación de un experimento se refiere a la repetición de esos experimentos bajo las mismas condiciones experimentales. Con ello se tienen dos experimentos realizados bajo las mismas condiciones. A estos dos experimentos se les llamarán réplicas en este trabajo.

El concepto de **replicación** de los experimentos tiene dos propiedades importantes. Por un lado, **permite obtener una estimación de los errores experimentales**. Tal estimación se convierte en la unidad básica para **determinar si las diferencias observadas en los resultados de los experimentos son estadísticamente significativas, y son debidas al cambio de nivel de los factores y no a las variaciones aleatorias de los resultados**. Por otro lado, permite obtener **una estimación más precisa del efecto del factor**.

3.7.7 ALEATORIZACIÓN DE EXPERIMENTOS

Como en cualquier experimento, la forma en que se recopilaron los datos tiene gran influencia en las conclusiones y resultados obtenidos. La aleatorización se define como la asignación del material y el orden en que se realizan los experimentos de manera aleatoria, y no de manera secuencial. Además, el aleatorizar adecuadamente los experimentos ayuda a cancelar los efectos de factores extraños que pudieran estar presentes.

La aleatorización es fundamental en el diseño de experimentos, ya que, evita la dependencia en las observaciones, previene la existencia de sesgos y confirma la validez del análisis de varianza.

3.7.8 REALIZACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS

Es imprescindible realizar los experimentos cuidadosamente para asegurar que todo salga conforme a lo planeado. En esta fase, los errores en el procedimiento suelen anular la validez experimental.

3.7.9 ANÁLISIS DE DATOS EXPERIMENTALES

El análisis comienza con una mirada a las respuestas obtenidas en función del orden de ejecución de los experimentos. Para ello se representan las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos con el propósito de comprobar si existe algún valor atípico o tendencia no aleatoria en las respuestas.

Posteriormente se estudian los efectos de los factores e interacciones para determinar cuáles de ellos influyen de manera importante en la respuesta. Una primera impresión sobre el efecto de los distintos factores se obtiene mediante una representación de los efectos individuales de los factores e interacciones frente a la respuesta.

Se deben emplear métodos estadísticos para analizar los resultados, de modo que las conclusiones sean válidas y objetivas, aunque sólo proporcionan directrices para la veracidad y validez de los resultados, es decir, sólo hacen posible obtener el probable error de una conclusión, o asignar un nivel de fiabilidad a los resultados.

Un método estadístico es el análisis de la varianza (ANOVA), cuya denominación procede de la descomposición de la variabilidad total de los datos en sus partes componentes. En este apartado se explicará el análisis de varianza de un diseño bifactorial aleatorizado con n réplicas. Este análisis ayuda a determinar qué factores tienen una influencia significativa en la respuesta.

Finalmente se describirá la utilización del método de regresión lineal múltiple para construir un modelo cuantitativo que relacione los factores más influyentes con la respuesta.

3.7.9.1 Análisis de varianza de un diseño bifactorial replicado

Un diseño factorial aleatorizado de dos factores puede presentarse en forma tabular, como se muestra en la **Tabla 3.7-2**.

3.7.9.1.1 Presentación del modelo utilizado

En esta tabla se tienen a niveles para el Factor **A**, b niveles para el Factor **B** y n réplicas, es decir, n observaciones para cada combinación de niveles. Cada experimento realizado con a combinaciones de los niveles del Factor **A** y con b combinaciones de los niveles del Factor **B**, se considera un tratamiento.

y_{ijk} es la respuesta observada cuando el Factor A se encuentra en el i -ésimo nivel ($i = 1, 2, \dots, a$) y el Factor B en el j -ésimo nivel ($j = 1, 2, \dots, b$) para la k -ésima réplica ($k = 1, 2, \dots, n$).

Tabla 3.7-2. Disposición general para un diseño factorial a dos factores

		Factor B			
		Niveles	1	2	...
Factor A	1	$y_{111}, y_{112}, \dots, y_{11n}$	$y_{121}, y_{122}, \dots, y_{12n}$...	$y_{1b1}, y_{1b2}, \dots, y_{1bn}$
	2	$y_{211}, y_{212}, \dots, y_{21n}$	$y_{221}, y_{222}, \dots, y_{22n}$...	$y_{2b1}, y_{2b2}, \dots, y_{2bn}$

	a	$y_{a11}, y_{a12}, \dots, y_{a1n}$	$y_{a21}, y_{a22}, \dots, y_{a2n}$...	$y_{ab1}, y_{ab2}, \dots, y_{abn}$

Surgen en estos momentos dos preguntas críticas, ¿qué pruebas aportan los datos experimentales, y_{ijk} , para asegurar que el Factor A influye en la respuesta? o ¿serán los efectos observados en la respuesta, producto de las variaciones en los niveles del

Factor A, o serán variaciones aleatorias debidas a un error experimental, y realmente el Factor A no influye en la respuesta?. Preguntas análogas caben para el Factor B, y para la interacción AB.

Para resolver estas preguntas **se han de probar hipótesis acerca de la igualdad de los efectos de tratamientos entre filas** (Factor A). Es decir:

Se cumpliría la hipótesis nula, H_0 , si:

$$H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_i = 0; \text{ siendo } \alpha_i \text{ el efecto del Factor A en el nivel } i.$$

es decir, desde el punto de vista estadístico, el Factor A no tiene un efecto significativo para la respuesta. En caso contrario se daría la hipótesis, H_1 , alternativa:

$$H_1: \text{al menos una } \alpha_i \neq 0$$

Además, **se han de probar hipótesis acerca de la igualdad de los efectos de tratamientos entre columnas** (Factor B):

Se cumple la hipótesis nula si:

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_j = 0 \text{ siendo } \beta_j: \text{ efecto del Factor B en el nivel } j.$$

o la hipótesis alternativa sí:

$$H_1: \text{al menos una } \beta_j \neq 0$$

También es interesante **determinar si los tratamientos de fila y columna interaccionan**. En otras palabras, resulta conveniente probar:

$$H_0 : (\alpha\beta)_{ij} = 0$$

$$H_1 : \text{al menos una } (\alpha\beta)_{ij} \neq 0, \text{ para toda } i, j.$$

Si alguna de las hipótesis nulas H_0 , resultara cierta, significaría que alguno de los efectos o la interacción no influyen en la respuesta.

Los efectos de los ab tratamientos sobre la respuesta, y_{ijk} , se pueden representar mediante el modelo estadístico lineal de efectos fijos.

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk} \quad (3.7-8)$$

donde $i = 1, 2, \dots, a; j = 1, 2, \dots, b; k = 1, 2, \dots, n$ (réplicas), μ es el efecto medio global, α_i es el efecto medio del i -ésimo nivel del factor (fila) A, β_j es el efecto medio del j -ésimo nivel del factor (columna) B, $(\alpha\beta)_{ij}$ es el efecto medio de la interacción entre α_i y β_j , y e_{ijk} es el componente del valor de y_{ijk} debido al error aleatorio.

Para obtener el modelo se han probado hipótesis apropiadas con respecto a los efectos de los tratamientos y hacer una estimación de ellos. Este modelo ha de cumplir las condiciones básicas: *independencia* (que los errores del modelo son variables aleatorias independientes, es decir, que no muestren patrones de comportamiento), *normalidad* (que dichos errores siguen una distribución normal con media cero y varianza σ^2), y *homocedasticidad* (que la varianza de los errores es constante para todos los niveles de los factores).

Al modelo estadístico, representado por la **ecuación (3.7-8)**, se le denomina *modelo de efectos fijos* porque los ab tratamientos son elegidos por el experimentador, y porque los factores estudiados son los únicos que interesan y las conclusiones se aplican sólo a los niveles de los factores considerados en el análisis. Las conclusiones no pueden hacerse extensivas a tratamientos similares que no hayan sido considerados específicamente.

Este modelo supone que los efectos de los tratamientos se definen como desviaciones de la media general, por lo tanto

$$\sum_{i=1}^a \alpha_i = 0; \quad \sum_{j=1}^b \beta_j = 0; \quad \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\alpha\beta)_{ij} = 0 \quad (3.7-9)$$

Hay un total de abn observaciones porque se realizan n repeticiones o réplicas. Un primer paso para la aplicación del modelo es estimar los parámetros $\mu, \alpha_i, \beta_j, (\alpha\beta)_{ij}, \sigma^2$.

3.7.9.1.2 Estimación de los parámetros del modelo de efectos fijos

Sea $y_{i..}$ la suma total de las respuestas bajo el i -ésimo nivel del Factor A, $y_{.j}$ la suma total de respuestas bajo el j -ésimo nivel del Factor B, y_{ij} la suma total de respuestas de la ij -ésima celda, e $y_{...}$ la suma total general de todas las respuestas. Se

definen, $\bar{y}_{i..}$, $\bar{y}_{.j.}$, $\bar{y}_{ij.}$ e $\bar{y}_{...}$ como los promedios de las respuestas para cada nivel del Factor A, para cada nivel del Factor B, para cada nivel del Factor AB y general, respectivamente. La estimación de los mencionados parámetros es la siguiente:

$$\bar{y}_{i..} = \frac{\sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}}{bn} = \frac{y_{i..}}{bn} \quad (3.7-10)$$

$$\bar{y}_{.j.} = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{k=1}^n y_{ijk}}{an} = \frac{y_{.j.}}{an} \quad (3.7-11)$$

$$\bar{y}_{ij.} = \frac{\sum_{k=1}^n y_{ijk}}{n} = \frac{y_{ij.}}{n} \quad (3.7-12)$$

$$\bar{y}_{...} = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}}{abn} = \frac{y_{...}}{abn} \quad (3.7-13)$$

donde $i=1,2,\dots,a; j=1,2,\dots,b; k=1,2,\dots,n$.

Los parámetros del modelo de efectos fijos (**ecuación (3.7-9)**) pueden estimarse usando el **método de máxima verosimilitud**. Aquí sólo se dará el procedimiento, mientras que la demostración puede seguirse en la bibliografía (Peña, 1995; Montgomery,1991).

La función soporte para las abn observaciones será:

$$L(\mu, \alpha, \beta, (\alpha\beta), \sigma^2) = \frac{abn}{2} \ln \sigma^2 - \frac{1}{2\sigma^2} \sum \sum (y_{ijk} - \mu - \alpha_i - \beta_j - (\alpha\beta)_{ij})^2 \quad (3.7-14)$$

Los estimadores de μ , α_i , β_j y $(\alpha\beta)_{ij}$ se obtendrán minimizando la expresión:

$$M = \sum \sum (y_{ijk} - \mu - \alpha_i - \beta_j - (\alpha\beta)_{ij})^2 \quad (3.7-15)$$

que es el procedimiento de mínimos cuadrados en el cual los estimadores del modelo son:

$$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} \quad (3.7-16)$$

$$\hat{\alpha}_i = \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...} \quad (3.7-17)$$

$$\hat{\beta}_j = \bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...} \quad (3.7-18)$$

$$\left(\hat{\alpha\beta} \right)_{ij} = \bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} + \bar{y}_{...} \quad (3.7-19)$$

De esta forma los efectos de los tratamientos de las filas (en este caso el Factor A) se estiman mediante la diferencia entre el promedio de la fila y el promedio general; los efectos de los tratamientos de las columnas (en este caso el Factor B) se estiman mediante la diferencia entre el promedio de la columna y el promedio general y el efecto de la ij -ésima interacción se estima restando el efecto de la fila i y el de la columna j al promedio de la ij -ésima celda y el promedio general.

Usando las **ecuaciones (3.7-16) a (3.7-19)**, puede determinarse el valor ajustado de y_{ijk}

$$\begin{aligned} \hat{y}_{ijk} &= \hat{\mu} + \hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_j + (\hat{\alpha\beta})_{ij} \\ \hat{y}_{ijk} &= \bar{y}_{...} + (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} + \bar{y}_{...}) \\ \hat{y}_{ijk} &= \bar{y}_{ij.} \end{aligned} \quad (3.7-20)$$

3.7.9.1.3 Análisis estadístico del modelo de efectos fijos

Las desviaciones entre los datos observados y la media general (variabilidad) pueden expresarse con la identidad:

$$y_{ijk} - \bar{y}_{...} = (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} + \bar{y}_{...}) + (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.}) \quad (3.7-21)$$

que descompone la desviación entre los datos experimentales y la media global en cuatro términos: la variabilidad debida a las filas, la variabilidad debida a las columnas, la variabilidad debida a la interacción y la variabilidad debida al error

residual. Elevando al cuadrado la **ecuación (3.5-21)**, y sumando para los abn términos, se obtiene (Montgomery, 1991)

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2 &= bn \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2 + an \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...})^2 \\ &+ \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} + \bar{y}_{...})^2 + \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2 \end{aligned} \quad (3.7-22)$$

El miembro de la izquierda de la **ecuación (3.7-22)** se llama suma total de cuadrados, SS_T , la cual se ha descompuesto en una suma de cuadrados debida a las “filas” o al Factor A, SS_A , más una suma de cuadrados debida a las “columnas” o al Factor B, SS_B , más una suma de cuadrados debida a la interacción entre A y B, SS_{AB} , y más una suma de cuadrados debida el error, SS_E . **Analizando el último término del miembro derecho de la ecuación (3.7-22) es posible observar que es necesario tener al menos dos réplicas ($n \geq 2$) para poder obtener la suma de cuadrados del error.** Simbólicamente, la **ecuación (3.7-22)** se puede expresar mediante:

$$SS_T = SS_A + SS_B + SS_{AB} + SS_E \quad (3.7-23)$$

Los grados de libertad para el modelo de dos factores, asociados a cada suma de cuadrados se muestran en la **Tabla 3.7-3**.

Tabla 3.7-3. Grados de libertad para el modelo de dos factores (A y B) para la suma de cuadrados.

Efecto	Grados de libertad
A	$a-1$
B	$b-1$
AB	$(a-1)(b-1)$
Error	$ab(n-1)$
Total	$abn-1$

Esta descomposición del total de $abn-1$ grados de libertad para las sumas de cuadrados se puede justificar como sigue: los efectos principales de A y B tienen a y b niveles, respectivamente, por lo tanto tienen, $a-1$ y $b-1$ grados de libertad tal como se

indica. Los grados de libertad de la interacción simplemente corresponden a los grados de libertad de cada celda (los cuales son iguales a $(ab-1)$ menos los grados de libertad de los dos efectos principales A y B ; en otras palabras, $ab-1-(a-1)-(b-1) = (a-1)(b-1)$). Dentro de cada una de las ab celdas hay $(n-1)$ grados de libertad entre las n réplicas, por lo tanto, hay $ab(n-1)$ grados de libertad del error. Se observa que la suma de los grados de libertad de los términos del miembro derecho de la **ecuación (3.7-23)** es igual al total de los grados de libertad.

Es posible obtener las fórmulas para calcular las sumas de cuadrados de la **ecuación (3.7-23)**. La suma total de cuadrados se calcula en forma usual mediante:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2 \quad (3.7-24)$$

$$SS_A = bn \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2 \quad (3.7-25)$$

$$SS_B = an \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...})^2 \quad (3.7-26)$$

Es conveniente obtener SS_{AB} en dos etapas. Primero se calcula la suma de cuadrados entre los totales de las ab celdas, conocida como la suma de cuadrados debido a los “subtotales”.

$$SS_{Subtotales} = n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{...})^2 \quad (3.7-27)$$

Esta suma de cuadrados contiene a la SS_A y SS_B . Por lo tanto, la segunda etapa consiste en calcular SS_{AB} mediante:

$$SS_{AB} = SS_{Subtotales} - SS_A - SS_B \quad (3.7-28)$$

La SS_E se calcula por

$$SS_E = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2 \quad (3.7-29)$$

Cada suma de cuadrados dividida entre sus grados de libertad produce una *media de cuadrados*. Los valores esperados de las medias de cuadrados son.

$$E(MS_A) = E\left(\frac{SS_A}{a-1}\right) = \sigma^2 + \frac{bn \sum_{i=1}^a \alpha_i^2}{a-1} \quad (3.7-30)$$

$$E(MS_B) = E\left(\frac{SS_B}{b-1}\right) = \sigma^2 + \frac{an \sum_{j=1}^b \beta_j^2}{b-1} \quad (3.7-31)$$

$$E(MS_{AB}) = E\left(\frac{SS_{AB}}{(a-1)(b-1)}\right) = \sigma^2 + \frac{n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\alpha\beta)_{ij}^2}{(a-1)(b-1)} \quad (3.7-32)$$

$$E(MS_E) = E\left(\frac{SS_E}{ab(n-1)}\right) = \sigma^2 \quad (3.7-33)$$

Hay que notar, que si las hipótesis nulas, que consisten en proponer que no hay efectos de tratamiento de fila, columna e interacción, son verdaderas, entonces MS_A , MS_B , MS_{AB} y MS_E son estimadores de σ^2 . Sin embargo, si por ejemplo existen diferencias entre los tratamientos de fila, entonces MS_A será mayor que MS_E . Por lo tanto, para probar la importancia (significancia estadística) de ambos efectos principales, así como de su interacción, simplemente deben dividirse las medias de cuadrados correspondientes entre la media de cuadrados del error. Valores grandes de estas razones implican que los datos no concuerdan con las hipótesis nulas.

Si se considera que el modelo de efectos fijos, es adecuado y que los términos del error e_{ijk} son independientes con distribuciones normales con varianza constante σ^2 , entonces las razones de las medias de cuadrados MS_A/MS_E , MS_B/MS_E , MS_{AB}/MS_E tienen distribución F con $a-1$, $b-1$ y $(a-1)(b-1)$ grados de libertad en el numerador, respectivamente, y $ab(n-1)$ en el denominador. Las regiones críticas corresponden al extremo superior de la distribución de tipo F . Usualmente la prueba se presenta en una tabla de análisis de la varianza como la que aparece en la **Tabla 3.7-4**.

Tabla 3.7-4. Tabla de análisis de varianza para el modelo de dos factores de efectos fijos.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de cuadrados	F_0	Valor p
Factor A	SS_A	$a-1$	$MS_A = \frac{SS_A}{(a-1)}$	$F_0 = \frac{MS_A}{MS_E}$	p_A
Factor B	SS_B	$b-1$	$MS_B = \frac{SS_B}{(b-1)}$	$F_0 = \frac{MS_B}{MS_E}$	p_B
Interacción AB	SS_{AB}	$(a-1)(b-1)$	$MS_{AB} = \frac{SS_{AB}}{(a-1)(b-1)}$	$F_0 = \frac{MS_{AB}}{MS_E}$	p_{AB}
Error	SS_E	$ab(n-1)$	$MS_E = \frac{SS_E}{ab(n-1)}$		
Total	SS_T	$abn-1$			

Construida la tabla de análisis de varianza se realizan las pruebas de hipótesis para el Factor A , Factor B e interacción AB . En el estadístico de prueba (F_0 en la **Tabla 3.7-4**) si el valor esperado del numerador es mayor que el valor esperado del denominador, la hipótesis alternativa H_1 es verdadera y, en consecuencia, debe rechazarse H_0 . En otras palabras, se rechaza H_0 para el Factor A si:

$$F_A > F_{\alpha, a-1, ab(n-1)} \quad (3.7-34)$$

donde $F_{\alpha, a-1, ab(n-1)}$ es el valor de la distribución F para $a-1$ grados de libertad en el numerador y $ab(n-1)$ grados de libertad en el denominador con un nivel de significación α .

Igualmente se rechaza H_0 para el Factor B si

$$F_B > F_{\alpha, b-1, ab(n-1)} \quad (3.7-35)$$

donde $F_{\alpha, b-1, ab(n-1)}$ es el valor de la distribución F para $b-1$ grados de libertad en el numerador y $ab(n-1)$ grados de libertad en el denominador con un nivel de significación α .

De forma análoga se rechaza H_0 para la interacción AB si:

$$F_{AB} > F_{\alpha, (a-1)(b-1), ab(n-1)} \quad (3.7-36)$$

donde $F_{\alpha, (a-1)(b-1), ab(n-1)}$ es el valor de la distribución F para $(a-1)(b-1)$ grados de libertad en el numerador y $ab(n-1)$ grados de libertad en el denominador con un nivel de significación α .

Al efectuar las pruebas de hipótesis se comete un error cuando la hipótesis nula es rechazada siendo verdadera. La probabilidad de cometer este error se llama **nivel de significación, α** .

$$\alpha = P(\text{rechazar } H_0/H_0 \text{ es verdadera}) \quad (3.7-37)$$

Habitualmente se elige un nivel de significación $\alpha = 0,05$ lo que significa que se tiene una probabilidad del 5% de rechazar H_0 siendo H_0 verdadera.

Además, se utiliza usualmente el **valor p (Tabla 3.7-4)** como otro estadístico de prueba. Se define como el nivel de significación más pequeño que llevaría al rechazo de la hipótesis nula H_0 . ofrece por tanto una conclusión para cualquier nivel de significación a diferencia de la prueba de hipótesis con la distribución F .

Se dice que el Factor A, B o la interacción AB tiene un efecto significativo sobre la respuesta cuando la hipótesis nula de su prueba correspondiente es rechazada. Por tanto el valor p representa el valor más pequeño para el que los datos son significativos. Así, una vez calculado el valor p , se puede decidir qué tan significativo es el valor de un efecto o interacción sobre la respuesta sin necesidad de asignarle un valor previo de nivel de significación.

3.7.9.1.4 Representación gráfica

Una visión gráfica de los factores o interacciones que tienen influencia en la respuesta se obtiene, entre otras representaciones, mediante el **diagrama de Pareto** de los efectos estandarizados.

Esta representación muestra los efectos estimados en orden decreciente en magnitud. El eje de abscisas muestra el valor absoluto del efecto estandarizado, que se calcula según la siguiente **ecuación**:

$$\text{Efecto estandarizado} = \frac{\text{Coef}}{SE_{\text{Coef}}} \quad (3.7-38)$$

donde $Coef$ representa el valor de cada coeficiente del modelo de efectos fijos, **ecuación (3.7-8)**, que son estimados mediante las **ecuaciones (3.7-16 a 3.7-19)**; mientras que SE_{Coef} es el error estándar del coeficiente, que se obtiene según la **ecuación** (Montgomery, 2001):

$$SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n_f}} \quad (3.7-39)$$

donde n_f representa el número de puntos factoriales en el diseño.

La **ecuación (3.7-39)** considera el caso particular de un diseño factorial 2^2 , desarrollado en los apartados anteriores.

Por otra parte, en el diagrama de **Pareto** aparece representada una línea vertical que indica cuáles efectos son significativos para la respuesta, la cual se calcula según:

$$t_{\alpha, ab(n-1)} \quad (3.7-40)$$

donde $t_{\alpha, ab(n-1)}$ es el valor p proveniente de la distribución t para $ab(n-1)$ grados de libertad, los grados de libertad del error, y un nivel de significación α . De modo que los efectos cuyas magnitudes traspasen dicha línea se dicen estadísticamente significativos con un nivel de significación de α . Esta representación no muestra si el efecto es positivo o negativo.

3.7.9.1.5 Comprobación de la idoneidad del modelo

Como ya se ha indicado anteriormente, todas las observaciones deben ser descritas adecuadamente mediante el modelo dado por la **ecuación (3.7-9)**, en donde los errores deben ser independientes y estar distribuidos con media cero y varianza constante pero desconocida σ^2 . Si estas suposiciones son válidas, el procedimiento de análisis de la varianza constituye una prueba de gran importancia para, validar o no, la hipótesis de igualdad en las medias de tratamientos.

3.7.9.1.5.1 Estimación de los residuos

Es imprudente depender del análisis de la varianza hasta que se hayan comprobado los supuestos mencionados en el punto anterior. La violación de estas

suposiciones básicas y la bondad del modelo de efectos fijos pueden ser investigadas examinando los *residuos*. Los residuos para el modelo con dos factores se pueden estimar mediante la siguiente relación:

$$e_{ijk} = y_{ijk} - \hat{y}_{ijk} \quad (3.7-41)$$

y ya que los valores ajustados son $\hat{y}_{ijk} = \bar{y}_{ij}$. (**ecuación (3.7-20)**), la **ecuación (3.7-41)** se transforma en:

$$e_{ijk} = y_{ijk} - \bar{y}_{ij}. \quad (3.7-42)$$

Si el modelo es adecuado, los residuos no deben presentar estructura, es decir, no debe haber patrones obvios. De esta forma el análisis de residuos implica la comprobación de tres supuestos básicos.

3.7.9.1.5.2 Suposición de normalidad

Comprobación de que los errores siguen una *distribución normal* con media cero y varianza constante σ^2 [$N(0, \sigma^2)$].

Un procedimiento útil consiste en construir una gráfica de **probabilidad normal de los residuos**. Una gráfica de este tipo es la representación de la distribución acumulada de los residuos sobre papel de probabilidad normal. Para construir esta gráfica, deben disponerse los residuos en orden ascendente y representar el k -ésimo de estos residuos ordenados frente a su punto de probabilidad acumulada, según.

$$P_k = \frac{k - \frac{1}{2}}{abn} \quad (3.7-43)$$

Si la distribución de los errores es normal los puntos se alinearan según una línea recta.

En general, desviaciones moderadas de la normalidad no tienen mucha importancia en el análisis de la varianza de efectos fijos.

Además de poder analizar la normalidad mediante gráficos, existen varios procedimientos estadísticos formales para detectar la falta de normalidad. Como lo son el contraste de Shapiro-Wilks y contraste de Kolmogorov-Smirnov (Peña, 1995).

Un defecto que a menudo se muestra en las gráficas de probabilidad normal es un residuo que es mucho mayor que los otros. Este residuo se denomina comúnmente residuo inusitado. La presencia de uno o más residuos inusitados puede distorsionar seriamente el análisis de la varianza, por lo que cuando se detecta algún residuo de esa clase, debe realizarse una cuidadosa investigación. Frecuentemente la causa de un residuo distanciado es un error en los cálculos, en la codificación de los datos o en la transmisión de los mismos. Si esto no es la causa, deben investigarse cuidadosamente las circunstancias experimentales con relación a esta medición. Si la respuesta distanciada es un valor particular deseable, esto es, un beneficio en la respuesta, este residuo distanciado puede proporcionar más información que el resto de los datos. Hay que ser cuidadoso para no descartar o rechazar una observación distanciada, a menos que exista una base no estadística razonable para hacerlo

Otra manera para detectar residuos distanciados es analizar los residuos estandarizados o residuos de tipo Student. Un residuo estandarizado se define mediante la siguiente **ecuación**

$$d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{SE_{\text{valor predicho}}} \quad (3.7-44)$$

donde:

$$SE_{\text{valor predicho}} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}} \quad (3.7-45)$$

corresponde al error estandar del valor predicho.

Si los errores e_{ijk} son $N(0, \sigma^2)$, los residuos estandarizados deben ser aproximadamente normales con media cero y varianza igual a uno. Por lo tanto, aproximadamente el 68% de los residuos estandarizados deben encontrarse entre los límites de ± 1 , alrededor del 95% entre ± 2 , y prácticamente todos deben estar entre ± 3 . Un residuo a una distancia mayor que 3 o 4 desviaciones estándar del origen es potencialmente un residuo distanciado.

3.7.9.1.5.3 Suposición de independencia

Como se ha señalado anteriormente, los errores del modelo deben ser variables aleatorias independientes, es decir, que no muestren patrones de comportamiento. Para apreciar si los residuos son independientes, se realiza una gráfica de residuos contra el orden en que fueron realizados los experimentos.

El gráfico de los residuos frente al orden de ejecución de los experimentos es útil para detectar alguna *correlación* entre ellos. Una tendencia a tener rachas con residuos positivos y negativos indica una correlación positiva. Esto implica que la suposición de *independencia* de los residuos ha sido violada. Potencialmente éste es un problema serio y difícil de corregir; por ello es importante prevenir el problema cuando los datos son recopilados. Un paso importante para asegurar la independencia es realizar un procedimiento apropiado de aleatorización.

Algunas veces la habilidad del experimentador cambia a medida que el experimento se desarrolla, o puede ocurrir que el proceso se “desvíe”, o se vuelva más errático. A menudo, esto produce un cambio en la varianza del error al transcurrir el tiempo. Esta situación conduce a una gráfica de residuos versus el tiempo, que exhibe mayor dispersión en un extremo que en el otro. Una varianza variable es un problema potencial serio.

3.7.9.1.5.4 Suposición de homocedasticidad

La suposición de homocedasticidad supone que la varianza de los errores es constante para todos los niveles de los factores. Una comprobación sencilla consiste en hacer un **gráfico de los residuos contra los valores ajustados** \hat{y}_{ijk} .

Algunas veces la varianza de las observaciones aumenta a medida que la magnitud de las observaciones lo hacen. Esto resulta cuando el error es proporcional a la magnitud de la observación. Si éste es el caso, los residuos aumentan a medida que lo hace y_{ijk} , y la gráfica de los residuos contra \hat{y}_{ijk} parecerá un *embudo que se ensancha o un altavoz*. La varianza variable también ocurre en caso cuyos datos no tienen una distribución normal y están sesgados, porque en las distribuciones sesgadas la varianza tiende a ser función de la media.

Si el modelo es correcto y las suposiciones se satisfacen, los residuos no deben tener ningún patrón de comportamiento, ni deben estar relacionados con alguna otra variable, incluyendo la respuesta y_{ijk} .

3.7.9.1.6 Analisis de la curvatura

En el caso de diseños factoriales de dos niveles, un motivo de preocupación es la suposición de linealidad de los efectos de los factores. De forma que en este apartado se proporcionará un método para determinar la existencia, o no, de curvatura sobre los efectos de los factores.

Considerese el caso de un diseño bifactorial con n_f observaciones en cada uno de los puntos factoriales $(-, -)$, $(+, -)$, $(-, +)$ y $(+, +)$ y n_c observaciones en el punto central $(0,0)$. Sea \bar{y}_f la media de los experimentos en los cuatro puntos factoriales y sea \bar{y}_c la media de los n_c experimentos en el punto central. Si la diferencia $\bar{y}_f - \bar{y}_c$ es pequeña, los puntos centrales se encuentran en los puntos que pasan por los planos factoriales (o cerca de él), y no hay curvatura. Por otra parte, si $\bar{y}_f - \bar{y}_c$ es grande, entonces existe curvatura. Una suma de cuadrados para la curvatura con un solo grado de libertad está dado por (Montgomery, 2001)

$$SS_{curvatura} = \frac{n_f n_c (\bar{y}_f - \bar{y}_c)^2}{n_f + n_c} \quad (3.7-46)$$

donde n_f es el número de experimentos (incluyendo réplicas) en el diseño factorial.

La media de cuadrados de la curvatura, $MS_{curvatura}$, se puede comparar con el cuadrado medio del error para probar la curvatura, elaborandose una tabla ANOVA del diseño factorial centrado análoga a la **Tabla 3.7-4**.

Por otra parte, al añadir los terminos de curvatura al diseño se debe modificar el modelo lineal de efectos fijos adicionando un termino más que sirva para explicar el nuevo conjunto de datos. De esta forma, el nuevo coeficiente del modelo estará definido como

$$c = \bar{y}_c - \bar{y}_f \quad (3.7-47)$$

que tiene la forma de un estimador de minimos cuadrados. Además, se debe estimar el error estandar de este coeficiente.

De forma general el error estandar de un estimador se define como la raiz cuadrada del correspondiente elemento diagonal de la matriz covarianza de los

estimadores, $\hat{\beta}$. Para un diseño factorial a dos niveles cada elemento diagonal de la matriz de covarianza es igual a

$$\sqrt{\frac{MS_E}{n}},$$

definido anteriormente como el error estándar del coeficiente (**ecuación (3.7-39)**), donde MS_E es la media de cuadrados del error y n es:

- n_f , para el coeficiente de los factores principales o la interacción (por ejemplo los coeficientes del modelo de efectos fijos, **ecuaciones (3.7-17) a (3.7-19)**)
- n_f , para el coeficiente constante (**ecuación (3.7-16)** del modelo de efectos fijos) si los puntos centrales están en el diseño e incluidos en el modelo.
- $n_f + n_c$, para el coeficiente constante si los puntos centrales están en el diseño **pero no** incluidos en el modelo.
- $1/n_f + 1/n_c$, para el coeficiente del punto central (**ecuación (3.7-45)**).

Así el error estandar del coeficiente se modificará, de la forma que se ha indicado, dependiendo de cuando se añadan los puntos centrales al diseño.

Puesto que la suma y media de cuadrados total y del error del diseño bifactorial varía al incluir los puntos centrales, se han de volver a realizar también el cálculo para el análisis de residuos. Considerando los valores predichos a partir del modelo de efectos fijos que incluye el coeficiente debido a la curvatura.

3.7.9.2 Regresión lineal múltiple

El análisis de regresión es una técnica estadística para investigar y modelar la relación entre variables.

Los métodos de regresión se emplean para analizar datos que provienen de experimentos que previamente no fueron diseñados, pero también resultan útiles en experimentos diseñados.

Se considera que se tiene una variable dependiente o respuesta, y , que está relacionada con n variables independientes o de regresión, x_1, x_2, \dots, x_m . La relación que se establece entre estas variables viene dada por la **ecuación** de regresión:

$$y = \varphi(x_1, x_2, \dots, x_m) \quad (3.7-48)$$

La función de regresión se debe elegir apropiadamente para aproximarla a la función φ . Usualmente, las funciones de regresión elegidas son polinomios. El modelo general se puede expresar como:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_M x_M + \varepsilon \quad (3.7-49)$$

El modelo general se conoce como **modelo de regresión lineal múltiple** con M variables independientes o **de regresión**. Se emplea el término lineal porque la **ecuación (3.7-49)** es una función lineal de los parámetros desconocidos β_m , $m = 1, 2, \dots, M$, que se llaman coeficientes de regresión. Este modelo describe un hiperplano en el espacio de M dimensiones de las variables de regresión x_m . El parámetro β_m representa el cambio esperado en la respuesta por una unidad de cambio en la variable x_m cuando el resto de variables de regresión se mantienen constantes.

Por medio de la regresión lineal múltiple se pueden analizar modelos con estructura más compleja que la presentada en la **ecuación (3.7-49)**. Para ilustrar este punto, se considera un modelo de primer orden con dos variables de regresión, en el que se incluye el término de interacción, teniéndose la siguiente **ecuación**:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \varepsilon \quad (3.7-50)$$

realizando los cambios, $x_3 = x_1 x_2$ y $\beta_{12} = \beta_3$, la **ecuación** anterior se puede escribir:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \varepsilon \tag{3.7-51}$$

obteniéndose un modelo de regresión lineal múltiple con tres variables de regresión.

De manera general, un modelo de regresión es lineal sí lo es en los parámetros β , independientemente de la forma de la superficie que genera.

Para la estimación de los coeficientes de regresión se emplea el método de mínimos cuadrados. Se considera que se dispone de $N > M$ observaciones de las respuestas, es decir, y_1, y_2, \dots, y_N . Junto con cada respuesta observada y_n se tiene un valor de cada variable de regresión, de forma que x_{nm} representa el valor n -ésimo o nivel de la variable x_m . Los datos aparecen en la **Tabla 3.7-5**:

Tabla 3.7-5. Datos para la regresión lineal múltiple

Respuesta	Variables de regresión			
y	x_1	x_2	...	x_M
y_1	x_{11}	x_{12}	...	x_{1M}
y_2	x_{21}	x_{22}	...	x_{2M}
.
.
.
y_N	x_{N1}	x_{N2}	...	x_{NM}

Para proceder a la estimación de los coeficientes de regresión, β_m por el método de mínimos cuadrados, se requiere que los términos del error, ε_n , del modelo tengan una distribución normal con media cero y varianza desconocida pero constante y no exista una correlación entre ellos.

El modelo generado con las N observaciones se puede expresar de la siguiente manera:

$$y_n = \beta_0 + \beta_1x_{n1} + \beta_2x_{n2} + \beta_3x_{n3} + \varepsilon_n \tag{3.7-52}$$

$$y_n = \beta_0 + \sum_{m=1}^M \beta_m x_{nm} + \varepsilon_n ; n = 1, 2, \dots, N \tag{3.7-53}$$

Para expresar de manera más abreviada las ecuaciones, se escriben de manera matricial:

$$y = x\beta + \varepsilon \quad (3.7-54)$$

donde:

$$y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_N \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1M} \\ 1 & x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2M} \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 1 & x_{N1} & x_{N2} & \cdots & x_{NM} \end{pmatrix}, \quad \beta = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_M \end{pmatrix}, \quad \varepsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_N \end{pmatrix}$$

El método de mínimos cuadrados determina los valores de los términos del vector β que minimice la suma de cuadrados del error. De esta forma se definen la **suma de cuadrados del error** en la ecuación (3.7-55).

$$L = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i^2 = \varepsilon^T \varepsilon = (y - x\beta)^T (y - x\beta) = y^T y - 2\beta^T x^T y + \beta^T x^T x \beta \quad (3.7-55)$$

Los estimadores de los coeficientes de regresión deben satisfacer:

$$\left. \frac{\partial L}{\partial \beta} \right|_{\hat{\beta}} = -2x^T y + 2x^T x \hat{\beta} = 0 \quad (3.7-56)$$

donde $\hat{\beta}$ es el vector estimador de β . Simplificando y despejando el vector de estimadores de los coeficientes de regresión, se obtiene:

$$\hat{\beta} = (x^T x)^{-1} x^T y \quad (3.7-57)$$

Expresando la **ecuación (3.7-57)** en detalle se obtiene que:

$$\begin{bmatrix}
 n & \sum_{n=1}^N x_{n1} & \sum_{n=1}^N x_{n2} & \dots & \sum_{n=1}^N x_{nM} \\
 \sum_{n=1}^N x_{n1} & \sum_{n=1}^N x_{n1}^2 & \sum_{n=1}^N x_{n1}x_{n2} & \dots & \sum_{n=1}^N x_{n1}x_{nM} \\
 \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\
 \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\
 \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\
 \sum_{n=1}^N x_{nM} & \sum_{n=1}^N x_{nM}x_{n1} & \sum_{n=1}^N x_{nM}x_{n2} & \dots & \sum_{n=1}^N x_{nM}^2
 \end{bmatrix}
 \begin{bmatrix}
 \beta_0 \\
 \beta_1 \\
 \cdot \\
 \cdot \\
 \cdot \\
 \beta_M
 \end{bmatrix}
 =
 \begin{bmatrix}
 \sum_{n=1}^N y_n \\
 \sum_{n=1}^N x_{n1}y_n \\
 \cdot \\
 \cdot \\
 \cdot \\
 \sum_{n=1}^N x_{nM}y_n
 \end{bmatrix}
 \tag{3.7-58}$$

En la **ecuación (3.7-58)** se observa que $x^T x$ es una matriz simétrica (P X P) y que $x^T y$ es un vector columna (P X 1). Obsérvese la matriz $x^T x$. Los elementos de la diagonal de $x^T x$ corresponden a las sumas de cuadrados de las columnas de x y los elementos fuera de la diagonal corresponden a los productos cruzados de las columnas de x . El modelo de regresión al que se ha ajustado es por tanto,

$$\hat{y} = x\hat{\beta} \tag{3.7-59}$$

y en forma escalar es:

$$\hat{y}_n = \hat{\beta}_0 + \sum_{m=1}^M \hat{\beta}_m x_{nm} \quad ; \quad n = 1, 2, \dots, N \tag{3.7-60}$$

El residuo se define como la diferencia entre el valor observado y el valor ajustado correspondiente:

$$e_n = y_n - \hat{y}_n \tag{3.7-61}$$

Por lo tanto, el vector (N x 1) de residuales se expresa por

$$e = y - \hat{y} \tag{3.7-62}$$

3.7.9.2.1 Prueba de la significación de la regresión

El siguiente paso es probar si la regresión es significativa, es decir, si existe una verdadera relación lineal entre la variable respuesta y las variables de regresión. Las hipótesis son:

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_m$$

$$H_1: \text{al menos un } \beta_m \neq 0$$

Si se rechaza la hipótesis nula H_0 , implica que alguna de las variables de regresión contribuye significativamente al modelo. El procedimiento de prueba es una generalización del análisis de la varianza. La suma de cuadrados total, SS_T , se descompone en una suma de cuadrados de la regresión, SS_R , y una suma de cuadrados de los errores residuales, SS_E . Así:

$$SS_T = SS_R + SS_E \quad (3.7-63)$$

La suma de cuadrados del error se puede deducir desde:

$$SS_E = \sum_{n=1}^N e_n^2 = \sum_{n=1}^N (y_n - \hat{y}_n)^2 = e^T e = (y - x\hat{\beta})^T (y - x\hat{\beta}) = y^T y - \hat{\beta}^T x^T y \quad (3.7-64)$$

La suma de cuadrados total se calcula:

$$SS_T = \sum_{n=1}^N (y_n - \bar{y})^2 = \sum_{n=1}^N y_n^2 - \frac{\left(\sum_{n=1}^N y_n\right)^2}{N} = y^T y - \frac{\left(\sum_{n=1}^N y_n\right)^2}{N} \quad (3.7-65)$$

La suma de cuadrados de la regresión se calcula:

$$SS_R = SS_T - SS_E = \hat{\beta}^T x^T y - \frac{\left(\sum_{n=1}^N y_n\right)^2}{N} \quad (3.7-66)$$

Para probar la hipótesis nula se debe calcular

$$F_0 = \frac{SS_R / M}{SS_E / (N - M - 1)} = \frac{MS_R}{MS_E} \quad (3.7-67)$$

y rechazar H_0 si $F_0 > F_{\alpha, M, (N-M-1)}$, siendo $F_{\alpha, M, (N-M-1)}$ el valor de la distribución F para M grados de libertad en el numerador y $N-M-1$ grados de libertad en el denominador con un nivel de significación α . Alternativamente se puede usar el valor p para probar la hipótesis y, así, rechazar H_0 si el valor p para el estadístico F_0 es menor que α . El proceso se resume en una Tabla de análisis de varianza

Tabla 3.5-6. Análisis de varianza para determinar la significación de la regresión lineal múltiple

Fuente variación	Suma cuadrados	Grado libertad	Media cuadrado	F_0	Valor p
Regresión	SS_R	M	MS_R	MS_R/MS_E	p
Error	SS_E	$N-M-1$	MS_E	-	-
Total	SS_T	$N-1$	-	-	-

3.7.9.2.2 Significación de los coeficientes individuales

Si se sabe que alguno de los coeficientes de regresión es significativo para la respuesta, se debe determinar cuál es el significativo. Para saber qué coeficientes contribuyen de manera significativa en el modelo, es necesario probar las hipótesis con respecto a los coeficientes individuales.

Las pruebas de hipótesis para probar la significación de uno de los coeficientes de regresión individual son:

$$H_0: \beta_m = 0$$

$$H_1: \beta_m \neq 0$$

Si no se rechaza H_0 , quiere decir que se puede eliminar la variable de regresión x_m del modelo. El estadístico de prueba para esta hipótesis es:

$$t_0 = \frac{|\hat{\beta}_k|}{\sqrt{MS_E \cdot C_{mm}}} \quad (3.7-68)$$

El denominador de la **ecuación (3.5-68)**, se denomina error estándar de los coeficientes.

$$\sqrt{MS_E \cdot C_{mm}} \quad (3.7-69)$$

donde C_{mm} es el elemento diagonal de $(x^T x)^{-1}$ que corresponde a $\hat{\beta}_m$.

Se rechaza H_0 si $t_0 > t_{\alpha/2, N-M-1}$. Además, como en el análisis de varianza de la regresión, se puede emplear el valor p , en este caso del estadístico t , para probar la hipótesis y, así, rechazar H_0 si el valor p para el estadístico t_0 es menor que α .

3.7.9.2.3 *Análisis de residuos y bondad del modelo*

Para comprobar la adecuación del modelo, es necesario realizar un análisis de los residuos. El análisis de regresión se basa en unas premisas, ya vistas, como que los errores deben ser independientes y tener una distribución normal con media cero y varianza desconocida pero constante. Para el análisis de los residuos, como en el análisis de varianza, se emplean tres gráficos: uno de probabilidad normal, un gráfico de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución y otro gráfico de los residuos de tipo student frente a los valores predichos. Los residuos de tipo student se obtienen mediante la **ecuación**:

$$d_i = \frac{e_i}{\sqrt{MS_E \cdot (1 - h_{ii})}} \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.7-70)$$

donde h_{ii} es i -ésimo elemento de la diagonal de la matriz sombrero ($H = x(x^T x)^{-1}x^T$).

3.7.9.2.4 *Coficiente de determinación, R^2 .*

Una medida adecuada del ajuste del modelo es la proporción de variabilidad explicada por la regresión, y esto se conoce como el coeficiente de determinación del modelo, y matemáticamente se expresa:

$$R^2 = \frac{SS_R}{SS_T} = 1 - \frac{SS_E}{SS_T} \quad (3.7-71)$$

El estadístico R^2 hay que emplearlo con precaución, puesto que puede aumentar agregando términos al modelo, pero no quiere decir que un modelo con más variables de regresión sea mejor, aunque posea un R^2 mayor, puesto que al añadir variables, se reducen los grados de libertad del error. Para evitar estos inconvenientes, se puede emplear el coeficiente de determinación ajustado, R^2_{Adj} , que se define:

$$R^2_{Adj} = 1 - \frac{SS_E / (N - K - 1)}{SS_T / (N - 1)} = 1 - \frac{MS_E}{SS_T / (N - 1)} = 1 - \left(\frac{N - 1}{N - K - 1} \right) (1 - R^2) \quad (3.7-72)$$

El estadístico R^2_{Adj} sólo disminuye si se agregan al modelo variables que disminuyan la media de cuadrados residual, puesto que $SS_T / (N - 1)$ es constante e independiente de las variables que existan en el modelo. El estadístico R^2_{Adj} **penaliza la adición de términos no significativos en el modelo.**

3.7.9.2.5 Prueba de falta de ajuste

A menudo, los modelos de regresión se ajustan a los datos cuando no se conoce la relación funcional real. Naturalmente es importante conocer si el orden del modelo tentativamente supuesto es correcto. Es necesaria una prueba de validez para esta suposición, es decir, una prueba de la bondad del ajuste o de falta de ajuste del modelo de regresión.

En la prueba de falta de ajuste es necesario que existan observaciones replicadas de la respuesta y cuando menos para un nivel de x .

A continuación se presenta una prueba de falta de ajuste del modelo de regresión. Las hipótesis que se desea probar son:

H_0 : El modelo se ajusta adecuadamente a los datos

H_1 : El modelo no se ajusta a los datos

Supóngase que se tienen J_m observaciones de la respuesta en el nivel m -ésimo de la variable de regresión x , $m = 1, 2, \dots, M$. Sea y_{kj} la observación j -ésima, $j = 1, 2, \dots, K$, de la respuesta en el nivel m -ésimo de x . Hay $J = \sum_{m=1}^M J_m$ observaciones en total para la variable de regresión x . El procedimiento de prueba implica agrupar la suma de cuadrados de residuales en dos componentes, por ejemplo:

$$SS_E = SS_{EP} + SS_{FA} \quad (3.7-73)$$

En donde SS_{EP} es la suma de cuadrados debida al error puro y SS_{FA} es la suma de cuadrados debida a la falta de ajuste. Para desarrollar esta partición de SS_E , se puede escribir el residual mj -ésimo como:

$$y_{mj} - \bar{y}_m = (y_{mj} - \bar{y}_{mj}) + (\bar{y}_{mj} - \hat{y}_m) \quad (3.7-74)$$

donde \bar{y}_m es la media de las J_m observaciones en el nivel m -ésimo de x . Al elevar ambos lados de esta **ecuación** al cuadrado y sumar sobre m y j , se obtiene:

$$\sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^{J_m} (y_{mj} - \hat{y}_m)^2 = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^{J_m} (y_{mj} - \bar{y}_m)^2 + \sum_{m=1}^M J_m (\bar{y}_m - \hat{y}_m)^2 \quad (3.7-75)$$

El término izquierdo de la **ecuación (3.7-75)** es SS_E . Los dos componentes de la derecha miden el error puro y la falta de ajuste. Para el caso del error puro, SS_{EP} :

$$SS_{EP} = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^{J_m} (y_{mj} - \bar{y}_m)^2 \quad (3.7-76)$$

Esta se obtiene calculando la suma corregida de cuadrados de las observaciones repetidas en cada nivel de x y luego se suman para los M niveles de x . Si se satisface la hipótesis de varianza constante, ésta es una medida del error puro independiente del modelo, porque sólo se usa la variabilidad de las repuestas en cada nivel de x para el cálculo de SS_{EP} . Como hay $J_m - 1$ grados de libertad para el error puro en cada nivel de x , la cantidad de grados de libertad asociada con la suma de cuadrados de error puro es:

$$\sum_{m=1}^M (J_m - 1) = J - M \quad (3.7-77)$$

La suma de cuadrados de la falta de ajuste, SS_{FA}

$$SS_{FA} = \sum_{m=1}^M J_m (\bar{y}_m - \hat{y}_m)^2 \quad (3.7-78)$$

Es una suma ponderada de desviaciones elevadas al cuadrado, de la respuesta promedio \bar{y}_m , en cada nivel de x , y el valor ajustado correspondiente \hat{y}_m . Si los valores ajustados \hat{y}_m son cercanos a las respuestas promedio correspondientes, \bar{y}_m , se tendrá una fuerte indicación de que la función es lineal. Si las \hat{y}_m se desvían mucho de las \bar{y}_m , es probable que la función de regresión no sea lineal. Los grados de libertad asociados con SS_{FA} se calculan por diferencia entre los grados de libertad del residuo y los del error puro. Como la demostración se hace para una sola variable de regresión, los grados de libertad asociados a la suma de cuadrados del error son $J-2$, por lo tanto los grados de libertad asociados a la suma de cuadrados de la falta de ajuste, en este caso, son $M-2$:

El estadístico de prueba de ajuste es

$$F_0 = \frac{SS_{FA}/(M - 2)}{SS_{EP}/(J - M)} = \frac{MS_{FA}}{MS_{EP}} \quad (3.7-79)$$

Una vez calculado el estadístico de prueba, para probar la hipótesis se debe obtener de tabla el término, $F_{\alpha, M-2, J-M}$, donde $(M-2)$ son los grados de libertad en el numerador y $(J-M)$ grados de libertad en el denominador de la distribución, con un nivel de significación α , de forma que si:

$$F_0 > F_{\alpha, M-2, J-M} \quad (3.7-80)$$

se rechaza H_0 y se acepta H_1 , es decir, el modelo no se ajusta a los datos experimentales.

4 MATERIALES Y METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4 Materiales y metodología experimental

En este apartado se describen los materiales y los procedimientos experimentales empleados en la síntesis de micropartículas poliméricas y su transformación en resinas de intercambio iónico, así como también en su aplicación en la adsorción de Glutati6n reducido. La descripci6n se ha organizado en los siguientes apartados:

- **Obtenci6n de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno).**
 - Materiales y dispositivo experimental
 - Obtenci6n de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo gel (técnica experimental y planificaci6n de los experimentos)**
 - Obtenci6n de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo macroporosas (técnica experimental y planificaci6n de los experimentos)**

- **Funcionalizaci6n** de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo gel y macroporosas** mediante la técnica de sulfonaci6n.
 - Materiales y dispositivo experimental
 - Técnica experimental
 - Planificaci6n de los experimentos

- **Aplicaci6n** de resinas de intercambio cati6nico de **tipo gel** en la adsorción de **Glutati6n**.
 - Materiales y dispositivo experimental
 - Técnica experimental
 - Planificaci6n de los experimentos

4.1 OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO)

En este apartado expone la experimentación realizada para fabricar micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno). Este proceso se puede desglosar en diversas operaciones, realizándose algunas de ellas en orden secuencial y otras de manera independiente.

Se va a detallar por separado la técnica de obtención de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de **tipo gel** y de **tipo macroporosas**.

En el caso de la síntesis de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de **tipo gel**, se han seguido las directrices metodológicas encontradas en la bibliografía para definir una técnica experimental adecuada para su obtención. Para la planificación y el análisis de datos experimentales se ha seguido la metodología del diseño factorial de experimentos, con el propósito de investigar la influencia de los parámetros de operación del proceso, sobre las características estructurales de las micropartículas. Mediante este procedimiento se obtienen modelos matemáticos que relacionan las condiciones de operación y la morfología del producto de la polimerización. Esta modelización nos permitió fabricar partículas de morfología controlada para ser utilizadas posteriormente en su funcionalización y aplicación.

En relación con la síntesis de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de **tipo macroporosas**, se ha seguido la metodología encontrada en la bibliografía. No obstante, los experimentos también fueron planificados a partir de la técnica de diseño factorial de experimentos.

4.1.1 MATERIALES Y DISPOSITIVO EXPERIMENTAL

En este apartado se comienza describiendo el dispositivo experimental y luego los materiales de laboratorio utilizados en la síntesis de micropartículas poliméricas.

4.1.1.1 Dispositivo experimental utilizado en la síntesis de las micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno)

- Reactor encamisado de 500 ml, de fondo ligeramente convexo de cuatro bocas (para la introducción de una varilla con pala agitadora plana, para el refrigerante de reflujo, para el termómetro y para la adición de reactivos)
- Agitador mecánico. IKA Labor Technik
- Cabeza de termostatación HMT200. HETO.
- Cubeta metálica para termostatación de 20 l. SELECTA. Como fluido termostático se utiliza polietilenglicol 400 (SCHARLAB).

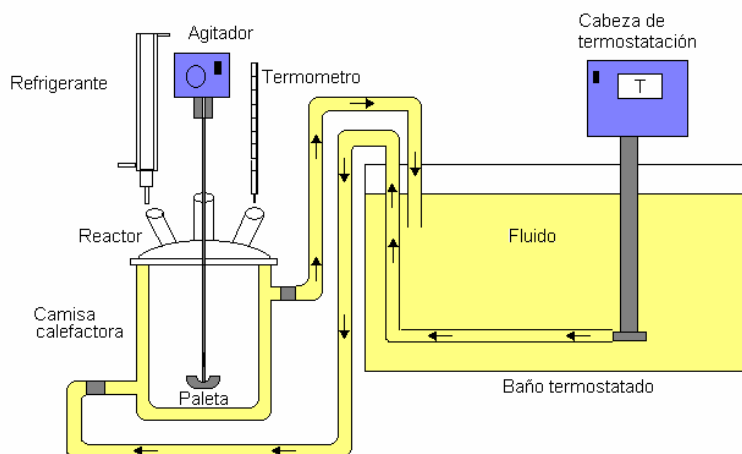


Figura 4.1-1. Esquema del dispositivo experimental utilizado en el proceso de fabricación de micropartículas poliméricas.

4.1.1.2 Reactivos empleados en la obtención de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo gel

4.1.1.2.1 Síntesis

- Estireno 99%, estabilizado con 10-15 ppm de p-ter-butilcatecol para síntesis. SIGMA-ALDRICH.
- Divinilbenceno. Mezcla de isómeros. Aproximadamente al 55%. Resto principalmente 3- y 4-etilestireno. Inhibido hasta con 1500 ppm de p-ter-butilcatecol. SIGMA-ALDRICH.
- Peróxido de benzoilo. Aproximadamente 70%. Resto agua. SIGMA-ALDRICH.
- Hidróxido sódico extrapuro, aproximadamente 99%. Lentejas para análisis. SCHARLAU.
- Sodio dodecilo sulfato. Aproximadamente 85%, PANREAC.
- Fosfato de sodio monohidratado extrapuro, aproximadamente 98%. Para análisis. SCHARLAU.
- Cloruro de calcio anhidro en polvo, aproximadamente 95%. Para análisis. SCHARLAU.
- Hidróxido amónico, solución 32%, purísimo. SCHARLAU.
Agua desionizada.

4.1.1.2.2 Acondicionamiento de producto

- Ácido clorhídrico 35%. Químicamente puro, para análisis. PANREAC.
- Etanol comercial. Composición, 65% de alcohol etílico y 35% de alcohol isopropílico. Industrias químicas CUADRADO.
- Agua desionizada.

4.1.1.3 Reactivos empleados obtención de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas

4.1.1.3.1 Síntesis

- Estireno 99%, estabilizado con 10-15 ppm de p-ter-butilcatecol para síntesis. SIGMA-ALDRICH.
- Divinilbenceno. Mezcla de isómeros. Aproximadamente al 55%. Resto principalmente 3- y 4-etilestireno. Inhibido hasta con 1500 ppm de p-ter-butilcatecol. SIGMA-ALDRICH.
- Divinilbenceno. Mezcla de isómeros. Aproximadamente al 80%. Resto principalmente 3- y 4-etilestireno. Inhibido hasta con 1500 ppm de p-ter-butilcatecol. SIGMA-ALDRICH.
- Peróxido de benzoilo. Aproximadamente 70%. Resto agua. SIGMA-ALDRICH.
- Agua desionizada.
- Heptano, para síntesis. PANREAC.
- Hidróxido sódico extrapuro, aproximadamente 99%. Lentejas para análisis. SCHARLAU.
- Poli(vinil alcohol), peso molecular medio de 88000, grado de hidrólisis de 88% Acros Organics.
- Agua desionizada.

4.1.1.3.2 Acondicionamiento de producto

- Acetona, para síntesis. PANREAC.
- Agua desionizada.

4.1.1.4 Otros materiales utilizados

- Agitador magnético-calefactor. Agimatic N. SELECTA.
- Balanza analítica ($\pm 0,0001$ g). GENESYS.
- Embudos cónicos para decantación de 100 y 1000 ml. POBEL.
- Embudos de vidrio de 250 ml. AFORA.
- Espátulas. SCHARLAU.
- Estufa de vacío. HERAEUS.

- Matracas kitasato de 500 ml, clase B. AFORA.
- Microscópio óptico. ZUZI 172.
- Probetas en vidrio Pyrex, clase B de 5, 10, 25, 50 y 100 ml. MBL.
- Tamices con abertura de malla de 38, 75, 106, 200 y 315 μm . CISA.
- Termómetros 0 – 100°C.
- Trompas de vacío.
- Vasos precipitados de 50, 100, 250, 600, 800 y 100. AFORA.
- Vidrios de reloj. AFORA.
- Equipo analizador del **tamaño** de partícula Malvern Mastersizer 2000, facilitado por el Departamento de Química Inorgánica.
- Equipo analizador del **tamaño** de partícula Microtrac SRA150, facilitado por el Departamento de Ingeniería Química.

4.1.2 OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) DE TIPO GEL

Las micropartículas poliméricas se obtienen por el método de polimerización en suspensión en perlas de estireno en medio acuoso, empleando como agente de entrecruzamiento divinilbenceno. El iniciador de la reacción es peróxido de benzoilo y el agente de suspensión, fosfato tricálcico. La reacción tiene lugar en un reactor discontinuo de vidrio encamisado y se mantiene durante el transcurso de la polimerización una agitación adecuada para lograr una buena suspensión de las partículas a una temperatura conveniente. El dispositivo experimental completo esta descrito en la **Figura 4.1-1**.

4.1.2.1 Técnica experimental

En este apartado se describe la técnica experimental utilizada en la fabricación de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de **tipo gel**.

4.1.2.1.1 Preparación de la fase orgánica

La fase orgánica está formada por los monómeros estireno (St) y divinilbenceno (DVB) y el catalizador o iniciador de la reacción, peróxido de benzoilo (BPO). Las proporciones de los monómeros en la fase orgánica dependerán del grado de entrecruzamiento que se quiera obtener en el polímero resultante. Para preparar la fase orgánica, se toma un volumen determinado de estireno y se lava con volumen igual de una solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/v), tres veces, con el propósito de extraer el inhibidor existente en el estireno de botella. Luego se lava tres veces más con un volumen dos veces mayor de agua desionizada para retirar los restos de hidróxido de sodio que pudieran haber quedado en la muestra. El mismo procedimiento se aplica para el volumen adecuado de DVB. Una vez lavados los monómeros, se mezclan y sobre ellos se añade el catalizador de la reacción, peróxido de benzoilo en una cantidad de 4 % (p/v) referido al volumen total de fase orgánica. La mezcla se agita durante 10 minutos hasta disolver el catalizador y homogenizar la muestra.

4.1.2.1.2 Preparación de la fase acuosa

La fase acuosa o, en este caso, el medio de suspensión esta compuesto por el volumen total de agua utilizado en la reacción y los agentes estabilizadores de la suspensión, fosfato tricálcico (TCP) y sodio dodecilo sulfato (SDS). Cabe destacar que, el volumen de agua total presente en la fase acuosa se divide en tres partes iguales, de las cuales, una se utilizará para preparar una solución de fosfato de sodio (1,4 % (p/v)), otra se utilizará para preparar una solución de cloruro de calcio (1,43 % (p/v)), y la tercera parte se utilizará para dispersar inicialmente la fase orgánica dentro del reactor de polimerización.

Para preparar la fase acuosa se sigue el procedimiento descrito a continuación:

En un vaso de precipitados que contiene un tercio del volumen total de fase acuosa se disuelve la cantidad prevista de fosfato de sodio. Simultáneamente, en otro vaso de precipitados que contiene el segundo tercio de fase acuosa, se disuelve la cantidad prevista de cloruro de calcio. Una vez disuelto el sólido en ambas soluciones, se mezclan para formar el fosfato tricálcico que actuará como agente de suspensión. Finalmente la mezcla se calienta hasta una temperatura de 70°C con el propósito de que una vez que alcance dicha temperatura sea adicionada al reactor.

4.1.2.1.3 Reacción de polimerización

En un reactor de polimerización de cuatro bocas encamisado, como el que se muestra la **Figura 4.1-1**, provisto de un sistema de agitación, se introduce el último tercio del volumen de agua total de la fase acuosa y se fija la temperatura de la cabeza de termostatación en 90°C, e inmediatamente después se añade la fase orgánica al reactor. Cuando el baño termostático alcanza una temperatura de aproximadamente 70 °C se adiciona la solución de fosfato tricálcico al reactor. Transcurridos diez minutos se añade una cantidad determinada de sodio dodecilo sulfato (SDS) y se deja que ocurra la reacción durante 6 horas. Una vez concluido el tiempo de polimerización, se detiene la agitación y se deja enfriar la mezcla reaccionante.

Cabe señalar, que desde que se añade la fase orgánica al reactor hasta que se llega a la temperatura de 70°C, transcurren aproximadamente 30 minutos y durante este tiempo se produce la dispersión de la fase orgánica en la fase acuosa mediante la agitación correspondiente.

4.1.2.1.4 Acondicionamiento del producto

Una vez terminada la polimerización, se procede a la separación de los componentes de la mezcla resultante de la reacción y al acondicionamiento de las micropartículas. En primer lugar se separan las micropartículas poliméricas del medio de suspensión mediante filtración a vacío en embudo Büchner. Una vez separadas las partículas del medio de suspensión, son lavadas con HCl y alcohol, y finalmente tamizadas y secadas. Este proceso de acondicionamiento del producto obtenido se describe a continuación.

- **Lavado con HCl:** las micropartículas resultantes son lavadas con una solución de HCl 2N en un vaso provisto de agitación mecánica, durante una hora. Tiempo suficiente para que se solubilice todo el fosfato tricálcico que pudiera quedar recubriendo las partículas. Este proceso se realiza dos veces.
- **Lavado con alcohol:** las micropartículas resultantes son lavadas con alcohol en un vaso provisto de agitación mecánica, durante dos horas. El objeto de este lavado es que se separen las micropartículas que están unidas a otras debido a la acción de fuerzas electrostáticas.
- **Tamizado:** se hace pasar el producto por un equipo de tamizado utilizando agua como agente de separación.
- **Secado:** el producto ya separado se pasa a la estufa y se deja secar a vacío durante 24 horas a 40°C.

4.1.2.2 Planificación de los experimentos

La planificación de los experimentos se ha realizado en gran medida siguiendo el método de diseño factorial de experimentos. La utilización de este método permite determinar cuáles son las variables más influyentes en el proceso de acuerdo a las respuestas que se quieran estudiar. Este método supone un procedimiento en varias etapas individuales que se describen seguidamente.

4.1.2.2.1 Comprensión y planteamiento del problema

La polimerización en suspensión es un proceso cuyos resultados dependen de diversos tipos de variables. Así, los resultados de la polimerización dependen de los valores de las variables geométricas del dispositivo de polimerización, de los valores de las variables de operación y del tipo de materiales empleados para la reacción, entre

otras variables (Hamielec and Tobita, 1997). Lo que se **pretende es obtener** “**microesferas poliméricas**”, sueltas, limpias de impurezas y de **tamaño** controlado. Sin embargo esto no siempre es posible, ya que el proceso de formación de las microesferas es muy sensible a producir defectos en el producto, tales como aglomeraciones, partículas poco esféricas, sucias, ó bien, distribuciones de **tamaño** con gran amplitud.

Se presume, en base a trabajos anteriores realizados por el grupo de investigación (Leonetti, 2002; Martín, 2003; García-Diego, 2007) y a partir de la bibliografía revisada, que tales defectos en el producto dependen principalmente de los **factores geométricos del dispositivo de polimerización** y de las **variables de operación del proceso** (Deslandes, 1987; Arshady, 1991; Bilgic, 1993; Kalfas, 1993).

En la reacción de polimerización el movimiento del fluido es provocado por medio de agitación mecánica y la intensidad de las fuerzas producidas dependen del tipo de pala del agitador, de su diámetro, del diámetro del reactor, de las densidades y viscosidades de los fluidos presentes en el reactor (la mezcla monomérica y los estabilizadores de la suspensión), etc. El **tamaño** de los glóbulos de monómero vendrá establecido por el equilibrio entre las velocidades de ruptura y coalescencia de los glóbulos de la mezcla monomérica, y la posición de este equilibrio depende de los estabilizadores de la suspensión. En primer lugar porque dichos estabilizadores disminuyen la tensión interfacial entre la fase orgánica y la fase acuosa permitiendo la dispersión de las gotas y en segundo lugar porque alrededor de las gotas se adhiere una delgada capa de estabilizador que evita que las bolas se aglomeren producto de la agitación (Dawkins, 1989).

Teniendo en cuenta este problema lo que se pretende es encontrar una relación matemática entre los valores de los factores influyentes en los resultados de la polimerización y las propiedades del producto obtenido. Esta relación contribuirá al entendimiento de los mecanismos de formación de la partícula y facilitará la obtención de partículas con propiedades predeterminadas.

4.1.2.2.2 Elección de las respuestas o variables dependientes

Un primer paso para lograr el objetivo arriba mencionado es definir cuales son las características que se desean tener en el producto final. De esta forma, las variables **respuesta** o **variables dependientes** (y), cuyos valores dependen de los **factores** o **variables independientes** (x), se definen a continuación.

- **Aglomeración**: se refiere al grado de adhesión de unas partículas con otras.
- **Esfericidad**: está relacionado con la morfología externa de las partículas.
- **Tamaño**: se refiere al **tamaño** de partícula medio obtenido en un experimento de polimerización.

Como valor esperado de las variables dependientes se consideró como un resultado óptimo: **partículas no aglomeradas**, con un **alto porcentaje de esfericidad**. Con respecto al **tamaño** de las micropartículas realmente lo que se busca es **poder predecir el tamaño** en función de las condiciones experimentales de la síntesis.

Una vez realizados los experimentos es necesario determinar un sistema de medición que nos permita asignar valores cuantitativos a cada una de las respuestas que son objeto de estudio en esta investigación. En esta etapa se describe la forma en que se analizaron los resultados encontrados en la experimentación.

4.1.2.2.2.1 Cuantificación de las respuestas aglomeración y esfericidad

Para cuantificar las respuestas **aglomeración** y **esfericidad** se ha de establecer un procedimiento de valoración, primero cualitativo y luego cuantitativo, que nos permita asignar una magnitud numérica a cada respuesta. En este caso se ha estimado un valor numérico para estas respuestas a partir de un conjunto de características cualitativas que se observan al microscopio en las partículas resultantes de la polimerización. En consecuencia, asignando un valor numérico a cada una de estas características, se determina un valor numérico final para cada respuesta. A continuación se expone el método para la cuantificación de estas dos respuestas.

4.1.2.2.2.1.1 Definición de características cualitativas para las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**

- **Aglomeración:** Para cuantificar el grado de **aglomeración** de las micropartículas obtenidas en cada experimento de polimerización, se observaron muestras de cada experimento al microscopio y se constata la existencia, o no, de unas determinadas características morfológicas del producto. En concreto se establecieron cuatro características morfológicas del producto obtenido, de tal manera que la presencia en la muestra analizada de alguna de estas características implicaba la existencia de **aglomeración**. Las características se describen de la siguiente manera:
 - **Satélites:** se considera que existe **aglomeración** en la muestra cuando se observan partículas con satélites. Se considera satélite a una pequeña partícula adherida, mediante una unión química (no electrostática), a la superficie de otra partícula de mayor tamaño.
 - **Verrugas:** se considera que existe **aglomeración** en la muestra cuando se observan partículas con verrugas. Se dice que existen verrugas cuando se observa alguna partícula con cualquier tipo de protuberancia superficial.
 - **Sucias:** se considera que existe **aglomeración** en la muestra cuando se observan partículas sucias. En este caso se observan partículas que en su superficie tienen trozos de polímero que pueden provenir de partículas rotas.
 - **Racimos:** se considera que existe **aglomeración** en la muestra cuando se observan partículas unidas en forma de racimos. Se advierte la presencia de racimos cuando se observan conjuntos de partículas de **tamaño** similar adheridas entre sí muy superficialmente

Una mejor comprensión de estos conceptos se puede asegurar observando la **Figura 4.1-2**.

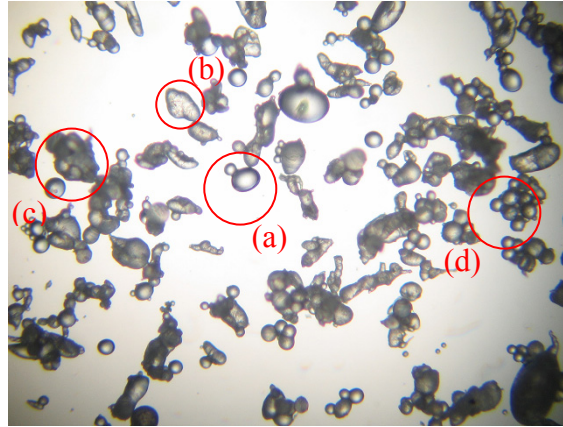


Figura 4.1-2. Características de **aglomeración** visualizadas en un resultado experimental determinado: (a) satélite, (b) verruga, (c) sucia y (d) racimo.

- **Esfericidad:** En este caso se dice que una muestra es esférica o no, de acuerdo a la existencia de partículas: (a) alargadas, (b) ovaladas, o (c) irregulares que puedan haber en una muestra. Al igual que para la respuesta **aglomeración**, una mejor comprensión de estos conceptos se puede asegurar observando la **Figura 4.1-3**.

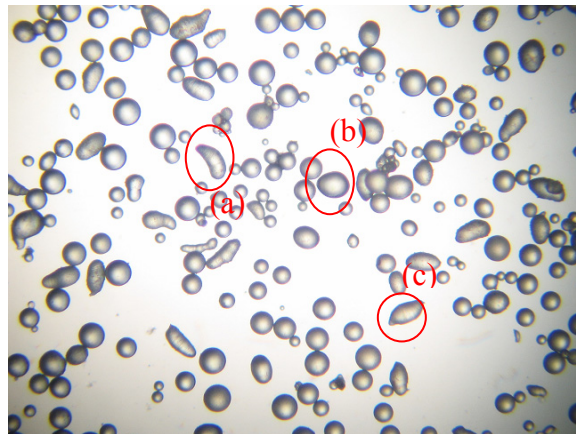


Figura 4.1-3. Características de **esfericidad** visualizadas en un resultado experimental determinado. (a) alargadas, (b) ovaladas y (c) irregulares

El interés recae en obtener micropartículas sin satélites, sin verrugas, limpias, sin racimos, de forma lo más esférica posible y con un **tamaño** controlable, tal como las mostradas en **Figura 4.1-4**.

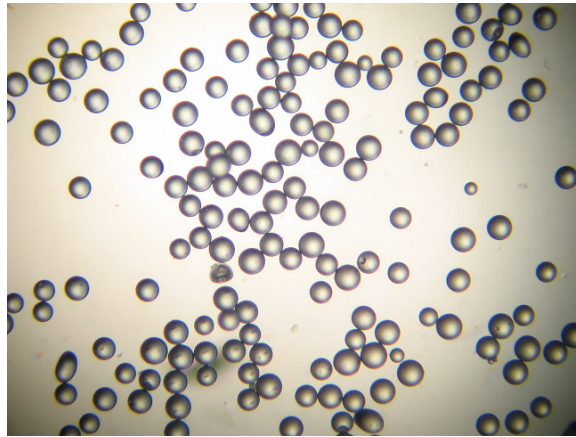


Figura 4.1-4. Características deseadas de **aglomeración** y **esfericidad** visualizadas en un resultado experimental determinado.

4.1.2.2.2.1.2 Asignación de un **valor numérico**

Para cada experimento realizado se toman aleatoriamente tres muestras del producto obtenido y cada una se divide en 10 partes que se observan individualmente al microscopio. Cada una de estas submuestras se denomina observación.

Una vez establecidas las características a analizar, se asigna un valor numérico a cada característica cualitativa, dependiendo de si esta característica existe o no en la muestra. Este valor se introduce en la llamada matriz de valoración y de ahí se obtiene una valoración numérica global de la respuesta. Se considera que todas las características tienen la misma importancia para la respuesta.

En cada una de las observaciones se pregunta, para la respuesta **aglomeración**:

- ¿Existen al menos una partícula que tenga satélites? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.
- ¿Existen al menos una partícula que tenga verrugas? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.
- ¿Existen al menos una partícula sucia? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.
- ¿Existen al menos una partícula unida en forma de racimos? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.

La misma pregunta se hace para la respuesta **esfericidad**:

- ¿Existen al menos una partícula alargada? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.
- ¿Existen al menos una partícula ovalada? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.
- ¿Existen al menos una partícula irregular? Si la respuesta es *si* entonces se anota un 1 en la matriz de valoración. Si la respuesta es *no* se anota un 0.

Lo mismo para las tres muestras. De este modo se tienen treinta observaciones en las que se observan cuatro características para la **aglomeración** y tres para la **esfericidad**. Con este tipo de procedimiento para cuantificar la intensidad de una respuesta, en general el número de características asignadas a cada respuesta depende de su complejidad y se fija por el experimentador. Él asume que con las características elegidas la respuesta está bien definida.

El valor numérico resultante de cada respuesta se denomina coeficiente de valoración y equivale a un tanto por uno. Este coeficiente indica que si una muestra presenta, por ejemplo, un coeficiente de valoración de 0,68 en la respuesta agregación, es que en el 68 % de los grupos de partículas observados no existía ningún tipo de agregación.

A continuación, en las **Tablas 4.1-1** y **4.1-2**, se muestra un ejemplo de una matriz de valoración para las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**, y se muestra el procedimiento seguido para evaluar un experimento determinado.

Tabla 4.1-1. Matriz de valoración para la respuesta **aglomeración**.

Muestra 1		Número de observación									
Característica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Satélites	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	5
Verrugas	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	4
Sucias	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	6
Racimos	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	4
Muestra 2		Número de observación									
Característica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Satélites	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Verrugas	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Sucias	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	6
Racimos	5	0	0	0	0	1	1	1	1	0	5
Muestra 3		Número de observación									
Característica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Satélites	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	5
Verrugas	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Sucias	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	6
Racimos	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	4

Tabla 4.1-2. Matriz de valoración para la respuesta **esfericidad**.

Muestra 1		Número de observación									
Característica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Alargadas	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	8
Ovaladas	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Irregulares	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9
Muestra 2		Número de observación									
Característica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Alargadas	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9
Ovaladas	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
Irregulares	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9
Muestra 3		Número de observación									
Característica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Alargadas	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9
Ovaladas	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
Irregulares	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	4

Como se puede observar en las **Tablas 4.1-1** y **4.1-2** existen 30 observaciones por cada característica, 10 por cada muestra, para una respuesta determinada. El cálculo de la puntuación total para las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**, es respectivamente:

$$y_{Aglomeración} = 1 - \frac{(N^{\circ}_{Satélites} + N^{\circ}_{verrugas} + N^{\circ}_{sucias} + N^{\circ}_{racimos})}{N^{\circ}_{características} \cdot N^{\circ}_{observaciones}} \quad (4.1-1)$$

$$y_{Esfericidad} = 1 - \frac{(N^{\circ}_{alargadas} + N^{\circ}_{ovaladas} + N^{\circ}_{irregulares})}{N^{\circ}_{características} * N^{\circ}_{observaciones}} \quad (4.1-2)$$

reemplazando los valores de la **Tablas 4.1-1 y 4.1-2** en las **ecuaciones (4.1-1) y (4.1-2)**, se tiene que:

$$y_{\text{Aglomeración}} = 1 - \frac{13+17+18+13}{4 \cdot 30} = 0,49$$

$$y_{\text{Esfericidad}} = 1 - \frac{26+21+22}{3 \cdot 30} = 0,23$$

Como el criterio de aceptación sobre la existencia de una característica cualquiera en una observación determinada consiste en anotar un 1 si existe al menos una partícula con el defecto señalado, se puede asegurar que el valor numérico asignado a cada respuesta supone una gran seguridad con respecto a la ausencia de características no deseadas.

4.1.2.2.2 Cuantificación de la respuesta tamaño

El **tamaño** de las micropartículas y su distribución fueron estudiados en un diseño posterior, y la forma de medir dichos parámetros fue mediante la utilización de dos equipos analizadores del **tamaño** de partícula: *i*) Malvern Mastersizer 2000 facilitado por el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Salamanca y, *ii*) Microtrac SRA 150 facilitado por el Departamento de Ingeniería Química y Textil de la Universidad de Salamanca.

Este tipo de equipos nos entrega las curvas de distribución de **tamaño** en relación a alguna propiedad de las micropartículas. Un ejemplo de una curva de distribución de **tamaños** que representa el diámetro de partícula con respecto a la fracción de volumen correspondiente a cada diámetro se puede apreciar en gráfica de la **Figura 4.1-5**.

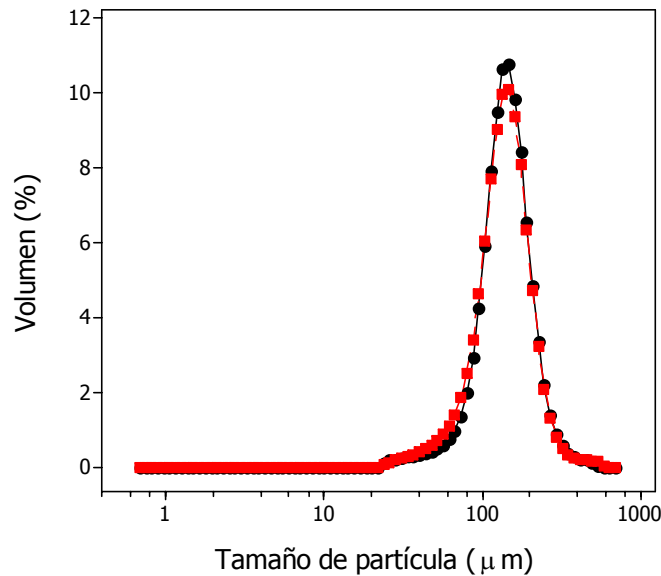


Figura 4.1-5. Curva de distribución de **tamaño** de partícula.

Para el estudio de la respuesta **tamaño** se utilizó la mediana de la distribución de **tamaños**, D_{50} , es decir, el **tamaño** de las partículas para las que el volumen acumulado es del 50 %.

4.1.2.2.3 Elección de los factores o variables independientes

En la **Figura 4.1-6** se presenta un diagrama causa-efecto o de espina de pescado, en donde las respuestas (o variables dependientes) corresponden a las indicadas por la flecha principal (o eje principal) y los factores influyentes en dicha respuesta (o variables independientes) corresponden a los indicados en las flechas que apuntan hacia el eje principal. Como se puede visualizar, el número de variables que influyen sobre la las respuestas escogidas no son pocas, sin ser éstas las únicas. Dado el gran número de factores potencialmente influyentes en las respuestas no es posible realizar un estudio completo de las relaciones causa-efecto, ya que tanto el tiempo necesario como el coste sería excesivo.

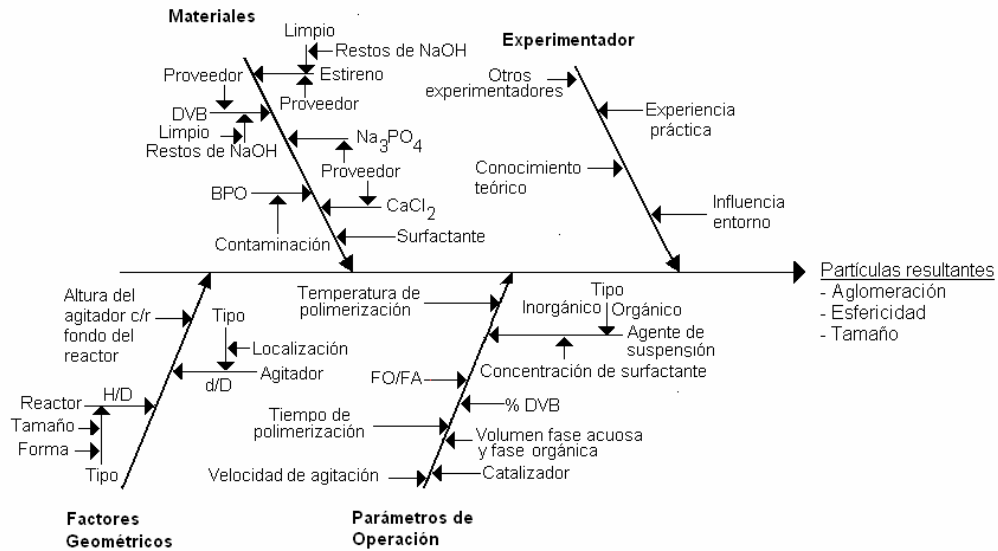


Figura 4.1-6. Diagrama causa-efecto para el proceso de fabricación de partículas de poli(estireno-co-divinilbenceno).

En consecuencia se decidió reducir el número de factores a estudiar tal como se indica a continuación.

- **Los factores relacionados con el experimentador:** la variabilidad en la respuesta debida a estos factores se ha despreciado, ya que solo se contabilizan experimentos realizados por la misma persona, con suficiente experiencia como para que todos los resultados sean reproducibles.
- **Los materiales (reactivos):** son los que se han utilizado anteriormente por este grupo de investigación y se ha demostrado que poseen la calidad suficiente para esta experimentación y que sus características no varían con el lote.
- **Los factores geométricos:** se consideraron fijos desde el punto de partida. En estudios anteriores, realizados por este grupo de investigación, se ha demostrado que los dispositivos experimentales utilizados actualmente son adecuados para el proceso de polimerización en suspensión.

Por consiguiente, se ha determinado que el objeto de estudio en este trabajo sean algunos **parámetros de operación** estimados como los más relevantes en el proceso de acuerdo a la bibliografía estudiada (Shinnar and Church, 1960; Church, 1966; Mlynek and Resnick, 1972; Deslandes, 1987; Dawkins, 1989; Brooks 1990; Arshady, 1992; Kalfas y col., 1993; Bilgic y col., 1993; Coen y Gilbert, 1997; O'Connor y Gehrke) y los trabajos realizados con anterioridad en este grupo de investigación (Cuellar, 2001a;

Cuellar, 2001b; Leonetti, 2001; Martin *y col.*, 2003; Martin y Cuellar, 2004; Lázaro, 2004).

Así, las variables a estudiar en el proceso de fabricación de micropartículas poliméricas de **tipo gel** fueron:

- **Relación de volumen entre la fase orgánica y la fase acuosa (Relación FO/FA).**
- **Concentración del agente estabilizador de la suspensión (concentración de SDS).**
- **Velocidad de agitación de la mezcla reaccionante.**

Además de determinar las variables que se van a estudiar, en esta etapa también se debe decidir el valor de las variables (o factores) que se mantienen constantes en la experimentación. El valor asignado a estos factores se ha determinado en función de la bibliografía estudiada, los resultados obtenidos en un trabajo preliminar donde también se ha estudiado el efecto de algunas variables de operación, y los resultados obtenidos anteriormente por este mismo grupo de investigación. Así, las deducciones que se obtengan en la presente investigación estarán relacionadas con las investigaciones anteriores y se podrá llegar a conclusiones globales de mayor relevancia.

En la **Tabla 4.1-3** se enuncian los parámetros que se mantendrán constantes en el proceso de obtención de micropartículas poliméricas de **tipo gel**.

Tabla 4.1-3. Parámetros geométricos y de operación que se mantendrán constantes en el proceso de polimerización.

PARÁMETROS GEOMÉTRICOS	
Reactor	Tanque agitado encamisado
Agitador	Paleta plana
Localización del agitador	Central
Altura del Agitador con respecto al fondo del reactor ¹	1 cm
PARÁMETROS DE OPERACIÓN	
Tiempo de polimerización	6 h
Temperatura de polimerización	85°C
Volumen de fase acuosa	150 ml
Concentración de Catalizador (BPO)	4 % (p/v) ^a
Concentración de fosfato de sodio	1,40 % (p/v) ^b
Concentración de cloruro de calcio	1,43 % (p/v) ^b

¹ Altura medida desde el fondo del reactor, justo en el centro, hasta la parte inferior del agitador.

^a porcentaje en peso/volumen de reactivo referido a volumen de fase orgánica presente en la reacción.

^b porcentaje en peso/volumen de reactivo referido a volumen de fase acuosa presente en la reacción.

4.1.2.2.4 Elección de los niveles de los factores

Antes de proceder a la elección de los niveles de los factores es importante destacar que en el diseño de experimentos no se trabaja con los valores reales de los factores, sino con los valores codificados, según se indica en la **ecuación (3.7-1)** del **apartado 3.7 del Fundamento Teórico**. De esta forma, al nivel alto de un factor se le asigna el valor codificado de 1 y al nivel bajo de dicho factor se le asigna el valor codificado de -1. Así se simplifica la interpretación de los resultados.

En esta etapa se deben establecer los niveles más adecuados para los factores, es decir, las condiciones finales en las que se realizan los experimentos. El criterio de elección de los niveles se describe seguidamente.

En relación con la **concentración de SDS**, los resultados encontrados en bibliografía indican que la adición de este compuesto contribuye a la modificación del **tamaño** de las partículas (Bilgic, 1993). En estudios preliminares, las micropartículas con mejores características (que favorecen bajos niveles de **aglomeración** y altos niveles de **esfericidad** en el producto final) se obtuvieron a concentraciones de SDS de 0,0033 % (w/v) referido a volumen de fase acuosa. Por lo tanto, en un primer estudio, se pretende determinar el efecto de este factor sobre el **tamaño** de partícula, sin perder una morfología adecuada en el producto final. Como sería deseable obtener micropartículas muy pequeñas, se fijan los niveles de estudio de esta variable en un nivel bajo de 0,0033 % (w/v) y en un nivel alto de 0,0167 % (w/v), referido a volumen de fase acuosa.

En el caso de la **Relación FO/FA**, los valores manejados en investigaciones anteriores han sido 1:3, 1:5 y 1:10 principalmente; por otro lado, varios autores aconsejan una relación de 1:10 o 1:8 de manera que para el dispositivo experimental utilizado se ha decidido estudiar relaciones de 1:10 y 1:5 (Church, 1966; Dawkins, 1989; Brooks, 1990; Arshady, 1992; Kalfas *y col.*, 1993; Bilgic, 1993; Martin *y col.*, 2003).

Con respecto a la **velocidad de agitación**, 700 rpm es un valor promedio manejado en bibliografía (Kalfas *y col.*, 1993; O'Connor y Gerhke, 2001) y en estudios preliminares realizados por el grupo de investigación sobre el efecto de esta variable (Leonetti, 2001; Martin, 2003; Martin *y col.*, 2003; Martin y Cuellar, 2004). Basándonos en este valor de referencia, se pretende encontrar el efecto sobre la respuesta de incrementar la **velocidad de agitación**. También con intención de obtener partículas más pequeñas que las usuales obtenidas hasta el momento por el grupo de

investigación. De este modo los niveles de estudio de esta variable serán de 700 rpm para el nivel bajo y 900 rpm para el nivel alto.

4.1.2.2.5 Selección del diseño experimental

Considerando las respuestas que se quieren estudiar; **aglomeración**, **esfericidad** y **tamaño**, se ha decidido realizar un primer diseño experimental para el estudio del efecto de los factores **concentración de SDS** y **Relación FO/FA** sobre las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**, ya que, por la experiencia de investigaciones anteriores y la bibliografía encontrada, se cree conveniente en primer lugar optimizar la morfología de las partículas antes de medir el **tamaño** de las mismas, puesto que, si las partículas se encuentran aglomeradas y/o con bajo grado de **esfericidad** la medida del **tamaño** de partícula no tendría ningún valor. Como el factor **velocidad de agitación** está directamente relacionado con la variación en el **tamaño** de partícula, no se incluye en este primer diseño experimental y se fija en **750 rpm**. Posteriormente a la vista de los resultados se incluirá el estudio de la variable **velocidad de agitación**.

4.1.2.2.5.1 Primer diseño factorial: Estudio de las respuestas aglomeración y esfericidad

Como el número de variables a estudiar es 2, se ha elegido un **diseño factorial 2²**. La notación 2² indica que el diseño considera 2 factores (variables), cada uno a dos niveles (2² = 4 experimentos).

La matriz de diseño para un diseño experimental 2² se muestra en la **Tabla 4.1-4**, en donde se recogen, en orden estándar, las combinaciones de experimentos a realizar y los valor reales y codificados de los niveles de cada variable.

Tabla 4.1-4. Matriz de diseño para el primer diseño experimental 2²: Estudio de las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**.

orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		relación FO/FA	
	valor real (% (p/v)) ¹	valor cod.	valor real	valor cod.
1	0,0033	-1	1/10	-1
2	0,0167	1	1/10	-1
3	0,0033	-1	1/5	1
4	0,0167	1	1/5	1

¹ porcentaje en peso/volumen de SDS referido a volumen de fase acuosa presente en la reacción.

Los niveles de los factores elegidos para la realización del diseño experimental se representan en la **Figura 4.1-7**.

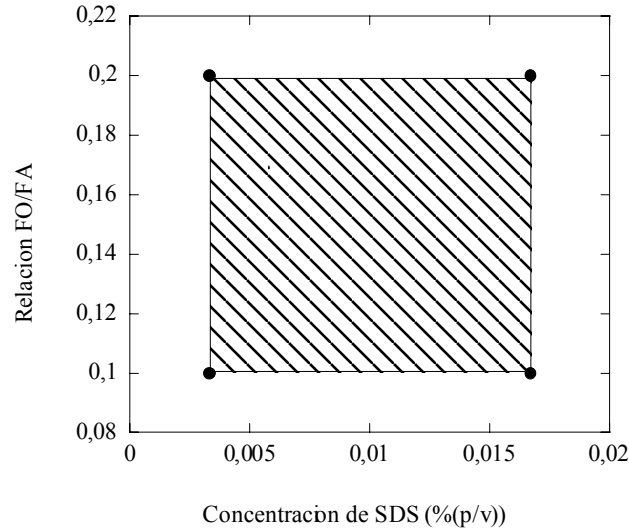


Figura 4.1-7. Niveles de los factores para el primer diseño experimental 2^2 para el estudio de las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**.

4.1.2.2.5.1.1 Replicación de los experimentos

Para obtener una estimación del error experimental, y tener una apreciación más precisa del efecto de los factores, los experimentos fueron replicados, realizándose un total de 8 experimentos. De esta forma, la matriz de diseño queda según la **Tabla 4.1-5**

Tabla 4.1-5. Matriz de diseño para el diseño factorial 2^2 : Estudio de las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**, replicado.

orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		relación FO/FA	
	valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	0,0033	-1	1/10	-1
2	0,0167	1	1/10	-1
3	0,0033	-1	1/5	1
4	0,0167	1	1/5	1
5	0,0033	-1	1/10	-1
6	0,0167	1	1/10	-1
7	0,0033	-1	1/5	1
8	0,0167	1	1/5	1

4.1.2.2.5.1.2 Aleatorización de los experimentos

Para evitar sesgos en la experimentación se aleatorizó el orden de realización de los experimentos. La **Tabla 4.1-6** muestra la matriz de diseño, en la cual se indica el orden aleatorizado de realización de los experimentos.

Tabla 4.1-6. Matriz de diseño para el diseño factorial 2²: Estudio de las respuestas **aglomeración y esfericidad**, replicado y aleatorizado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		relación FO/FA	
		valor real (% (p/v))	valor cod	valor real	valor cod
1	8	0,0167	1	1/5	1
2	7	0,0033	-1	1/5	1
3	5	0,0033	-1	1/10	-1
4	2	0,0167	1	1/10	-1
5	1	0,0033	-1	1/10	-1
6	4	0,0167	1	1/5	1
7	3	0,0033	-1	1/5	1
8	6	0,0167	1	1/10	-1

4.1.2.2.5.1.3 Realización de los experimentos

Los experimentos se han realizado según la metodología planteada en el **apartado 4.1.2.1 de Materiales y Metodología Experimental**. No obstante, cualquier modificación en las experimentaciones del proceso que contribuya a mejorar la morfología en el producto final será indicada.

4.1.2.2.5.1.4 Análisis de datos

Una vez realizados los experimentos, se ha llevado a cabo un análisis de los valores de las respuestas obtenidas. Para ello, se ha trabajado con el programa Minitab, Realease 12.2, para la obtención de:

- Gráfico de los valores de las respuestas frente el orden de ejecución de los experimentos, que permite comprobar si existe algún valor atípico o tendencia no aleatoria en la respuesta.
- Valor numérico del efecto de los factores e interacciones sobre las respuestas.
- Análisis de la varianza (ANOVA), que, teniendo en cuenta el error experimental, permite determinar qué factores o interacciones son significativos para la respuesta.

- Diagramas de Pareto y de probabilidad normal, que muestran de forma gráfica el grado de significación de los efectos e interacciones sobre la respuesta.
- Análisis de los errores residuales, a través de los gráficos: residuos frente al orden de ejecución de los experimentos, residuos frente a los valores predichos, gráficos de la probabilidad normal de los residuos.
- Estimación de modelos empíricos mediante análisis de regresión lineal múltiple.

A partir del análisis de los valores de las respuestas es posible determinar modelos empíricos que relacionan el valor de cada respuesta con el nivel de los factores. Estos modelos posibilitan la predicción de los resultados para las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**.

4.1.2.2.5.1.5 Conclusiones y recomendaciones

El análisis de los datos experimentales del primer diseño factorial indicó que el factor más influyente en la respuesta **aglomeración** era la **concentración de SDS**, aunque se encontró que los dos factores tenían una influencia significativa. En relación con la respuesta **esfericidad** el factor más influyente resultó ser la **Relación FO/FA**. Por otro lado se determinó también que la interacción entre los factores no era significativa para ninguna de las dos respuestas.

A la vista de los resultados se juzgó conveniente estudiar el efecto de la **velocidad de agitación** en conjunto con la **concentración de SDS** y mantener fijo el factor **Relación FO/FA** el cual se consideró optimizado en el nivel que aconsejaba el análisis de los datos experimentales de este diseño (1/5).

En consecuencia, se decidió realizar un segundo diseño factorial para estudiar el efecto de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre las respuestas **aglomeración, esfericidad** y **tamaño de partícula**.

En este diseño también se introdujo la novedad de reducir la **velocidad de agitación** durante el transcurso de la polimerización, ya que se apreció, mediante la observación del producto durante el transcurso de la reacción, que una **velocidad de agitación** elevada hasta las etapas finales del proceso solo contribuía a incrementar los niveles de **aglomeración** y disminuir el grado de **esfericidad** en el producto resultante.

4.1.2.2.5.2 Segundo diseño factorial: estudio de las respuestas aglomeración, esfericidad y tamaño.

Como se ha señalado anteriormente en este diseño se estudiará el efecto de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación**, manteniendo fijo el factor **Relación FO/FA** el cual se consideró optimizado en el nivel (1/5). Las demás variables de operación se mantienen fijas según se ha indicado en la **Tabla 4.1-3**. En este caso el número de variables a estudiar también es 2, por lo que se ha elegido un **diseño factorial 2²**.

La matriz de diseño se muestra en la **Tabla 4.1-7**, en donde se recogen, en orden estándar, las combinaciones de experimentos a realizar y los niveles de cada variable junto a su valor real y codificado.

Tabla 4.1-7. Matriz de diseño para el segundo diseño experimental 2²: Estudio de las respuestas **aglomeración, esfericidad y tamaño**.

orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
	valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	0,0033	-1	700	-1
2	0,0100	1	700	-1
3	0,0033	-1	900	1
4	0,0100	1	900	1

Los niveles de los factores elegidos para la realización del diseño experimental se representan en la **Figura 4.1-8**.

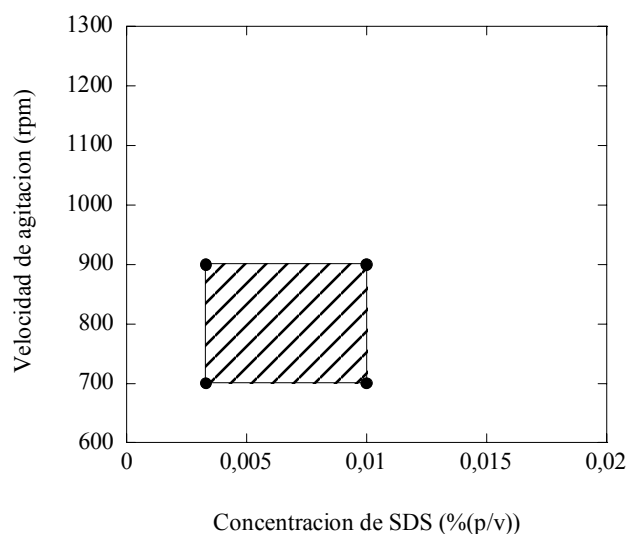


Figura 4.1-8. Niveles de los factores para el segundo diseño experimental 2² para el estudio de las respuestas **aglomeración, esfericidad y tamaño**.

4.1.2.2.5.2.1 Replicación de los experimentos

Al igual que en el diseño anterior los experimentos fueron replicados, realizándose un total de 8 experimentos. De esta forma la matriz de diseño de la **Tabla 4.1-7** queda de la forma:

Tabla 4.1-8. Matriz de diseño para el segundo diseño experimental 2²: Estudio de las respuestas **aglomeración, esfericidad y tamaño, replicado.**

orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
	valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	0,0133	-1	700	-1
2	0,0067	1	700	-1
3	0,0033	-1	900	1
4	0,0167	1	900	1
5	0,0033	-1	700	-1
6	0,0167	1	700	-1
7	0,0033	-1	900	1
8	0,0167	1	900	1

4.1.2.2.5.2.2 Aleatorización de los experimentos

Se aleatorizó el orden de realización de los experimentos según se muestra en la **Tabla 4.1-9**, en la cual se indica el orden de realización de los experimentos aleatorizado.

Tabla 4.1-9. Matriz de diseño para el segundo diseño experimental 2²: Estudio de las respuestas **aglomeración, esfericidad y tamaño, replicado y aleatorizado.**

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
		valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	7	0,0033	-1	900	1
2	3	0,0033	-1	900	1
3	5	0,0033	-1	700	-1
4	2	0,0100	1	700	-1
5	6	0,0100	1	700	-1
6	1	0,0033	-1	700	-1
7	4	0,0100	1	900	1
8	8	0,0100	1	900	1

4.1.2.2.5.2.3 Realización del los experimentos

Los experimentos se han realizado según la metodología planteada en el **apartado 4.1.2.1 de Materiales y Metodología Experimental**. Sin embargo, se ha incluido una modificación en el proceso de fabricación de las micropartículas, mencionada anteriormente en el apartado de conclusiones y recomendaciones, **consistente en disminuir la velocidad de agitación a los 40 min del comienzo de la polimerización**. El propósito de este cambio es evitar posibles aglomeraciones en las etapas finales del proceso.

4.1.2.2.5.2.4 Análisis de datos

Una vez realizados los experimentos, se ha llevado a cabo un análisis de los valores de las respuestas obtenidas. Para ello, se ha procedido de igual forma que en el primer diseño experimental.

4.1.2.2.5.2.5 Conclusiones y recomendaciones

Mediante el estudio de los factores se ha determinado que el factor más influyente en la respuesta **aglomeración** es la **concentración de SDS**. En relación con las respuestas **esfericidad** y **tamaño** de partícula el factor más influyente es la **velocidad de agitación**. Cabe señalar además, que el producto final de este diseño experimental posee excelentes características morfológicas.

Dada la excelente morfología del producto fabricado en este diseño, no se volverán a estudiar las repuestas **aglomeración** y **esfericidad**. Sin embargo se considera interesante estudiar el efecto de aumentar aún más la **velocidad de agitación** y observar si es posible reducir en mayor medida el **tamaño** de las partículas. Con esto se pretende controlar las características morfológicas del producto de polimerización en un rango de **tamaños** lo más amplio posible.

4.1.2.2.5.3 Tercer diseño factorial: Estudio de la respuesta tamaño

Como se ha señalado anteriormente en este diseño se estudiará efecto de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación**, realizando experimentos a 1100 rpm para relacionarlos con los que ya se han realizado a 900 rpm en el diseño anterior. Las demás variables de operación se mantienen fijas según se ha indicado en la **Tabla 4.1-3**. En este caso el número de variables a estudiar también es 2, por lo que se ha elegido un **diseño factorial 2²**.

Los nuevos experimentos se planificaron según las condiciones que se indican en la **Tabla 4.1-10**, con el propósito de incluirlos junto con algunos de los realizados en el segundo diseño factorial 2² para formar un tercer diseño factorial 2².

Tabla 4.1-10. Niveles de los factores para la ampliación de la zona de estudio: Estudio de la respuesta **tamaño**.

concentración de SDS (% (p/v))	velocidad de agitación (rpm)
0,0033	1100
0,0100	1100
0,0067	1000

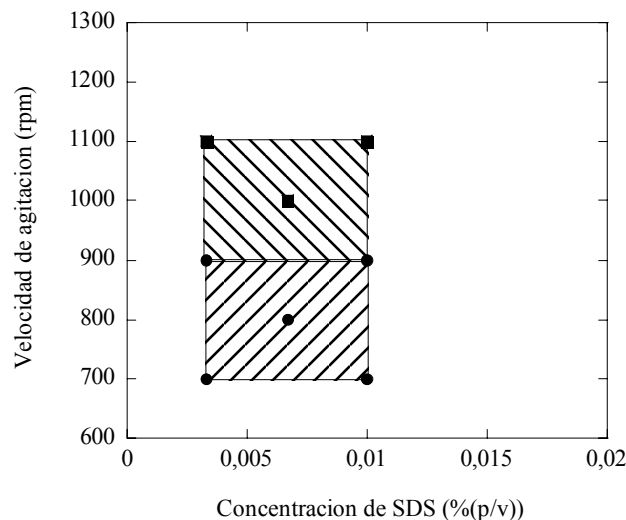


Figura 4.1-9. Zona de experimentación abordada para la ampliación de la zona de estudio para la respuesta **tamaño**.

En la **Figura 4.1-9**, los tres puntos representados mediante cuadrados en el rectángulo superior corresponden a los nuevos experimentos. Los puntos representados

mediante círculos corresponden a los experimentos realizados en el segundo diseño factorial 2^2 .

Con el propósito de apreciar la magnitud de los efectos de los factores al aumentar la **velocidad de agitación**, se puede escribir la matriz de diseño para el tercer diseño factorial 2^2 centrado como se indica en la **Tabla 4.1-11**.

Tabla 4.1-11. Matriz de diseño para el tercer diseño factorial 2^2 centrado: Estudio de la respuesta **tamaño**.

orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
	valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	0,0033	-1	900	-1
2	0,0100	1	900	-1
3	0,0033	-1	1100	1
4	0,0100	1	1100	1
5	0,0067	0	1000	0

4.1.2.2.5.3.1 Replicación de los experimentos

También en este caso se incluye una repetición para cada experimento. De modo que la matriz real de diseño, para el tercer diseño factorial 2^2 , es la que se recoge en la **Tabla 4.1-12**.

Tabla 4.1-12. Matriz de diseño para el tercer diseño factorial 2^2 centrado: Estudio de la respuesta **tamaño**, replicado.

orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
	valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	0,0033	-1	900	-1
2	0,0100	1	900	-1
3	0,0033	-1	1100	1
4	0,0100	1	1100	1
5	0,0033	-1	900	-1
6	0,0100	1	900	-1
7	0,0033	-1	1100	1
8	0,0100	1	1100	1
9	0,0067	0	1000	0
10	0,0067	0	1000	0

4.1.2.2.5.3.2 Aleatorización de los experimentos

Se aleatorizó el orden de realización de los experimentos quedando según se muestra en la **Tabla 4.1-13**.

Tabla 4.1-13. Matriz de diseño para el tercer diseño factorial 2^2 centrado: Estudio de la respuesta **tamaño**, replicado y aleatorizado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
		valor real (% (p/v))	valor cod.	valor real	valor cod.
1	8	0,0100	1	1100	1
2	3	0,0033	-1	1100	1
3	6	0,0100	1	900	-1
4	5	0,0033	-1	900	-1
5	4	0,0100	1	1100	1
6	9	0,0067	0	1000	0
7	10	0,0067	0	1000	0
8	2	0,0100	1	900	-1
9	7	0,0033	-1	1100	1
10	1	0,0033	-1	900	-1

4.1.2.2.5.3.3 Realización del los experimentos

Los experimentos se han realizado según la metodología planteada en el **apartado 4.1.2.1 de Materiales y Metodología Experimental**, considerando las mejoras señaladas anteriormente en las síntesis de las micropartículas.

4.1.2.2.5.3.4 Análisis de datos

Una vez realizados los experimentos, se ha llevado a cabo un análisis de los valores de las respuestas obtenidas. Para ello, se ha procedido de igual forma que en los primeros diseños experimentales.

4.1.2.2.5.3.5 Conclusiones y recomendaciones

En relación con el efecto presentado por los factores se pudo determinar que solamente el efecto de la **velocidad de agitación** posee una influencia significativa sobre la respuesta **tamaño**. Con el análisis de los resultados experimentales también se ha determinado que el efecto del factor **concentración de SDS**, en las condiciones experimentales de este diseño, no se distingue de las variaciones aleatorias, lo que se debe principalmente a que el efecto de este factor se ve fuertemente enmascarado por el factor **velocidad de agitación**.

A la vista de los resultados se consideró recomendable incrementar la velocidad de agitación, con el propósito de comprobar si era posible reducir aún más el tamaño de partícula, y obtener conclusiones más relevantes acerca de la influencia de los factores para las condiciones actuales de operación.

4.1.2.2.5.4 Experimentación a 1200 rpm: Estudio de la reducción del tamaño de partícula

En esta etapa de la investigación se realizaron tres nuevos experimentos a 1200 rpm con el propósito de comprobar si es posible reducir aun más el tamaño de partícula. Los nuevos niveles de experimentación para las variables **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** se recogen en la **Tabla 4.1-14**.

Tabla 4.1-14. Niveles de los factores para la ampliación de la zona de estudio: Estudio de la reducción del tamaño de partícula.

concentración de SDS (% (p/v))	velocidad de agitación (rpm)
0,0033	1200
0,0100	1200
0,0067	1200

De esta forma la zona de estudio completa abordada hasta este momento de la investigación es la que se representa en la **Figura 4.1-10**.

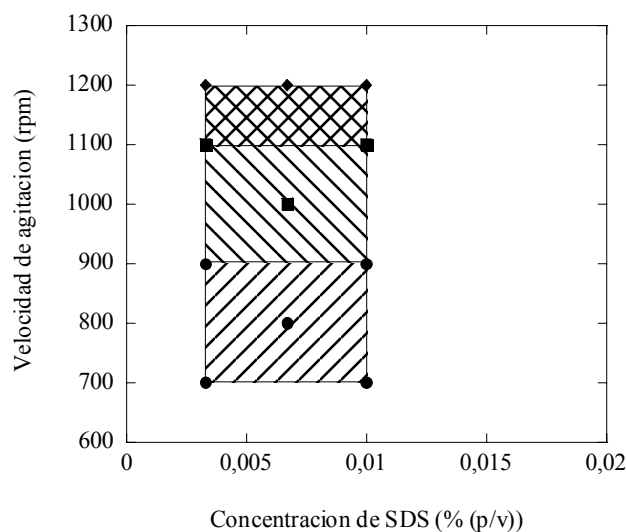


Figura 4.1-10. Niveles de los factores para la ampliación de la zona de estudio para la reducción del tamaño de partícula.

4.1.2.2.5.4.1 Conclusiones y recomendaciones

Una vez analizados los resultados de la experimentación realizada a 1200 rpm, no se estimó necesario realizar más experimentos para el estudio de la influencia de los factores sobre la respuesta tamaño.

4.1.2.2.5.5 Refinamiento del estudio

Una vez que se han estimado los efectos de los factores sobre la respuesta, se ha utilizado la regresión lineal múltiple para construir un modelo cuantitativo que relaciona los niveles de los factores más influyentes con la respuesta **tamaño** de partícula.

4.1.2.3 Fabricación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de morfología y tamaño deseado

Una vez **conocidos los modelos empíricos** que relacionan las condiciones de síntesis de las micropartículas con sus características morfológicas, se utilizaron para sintetizar micropartículas con las siguientes propiedades: con gran **esfericidad**, no aglomeradas, de tres **tamaños** medios diferentes y con **tres grados de entrecruzamiento** diferentes, es decir, nueve tipos de partículas.

Con estas partículas se ha abordado la tarea de su transformación en resinas intercambiadoras de cationes mediante su sulfonación. La metodología correspondiente se describirá más adelante.

4.1.3 OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) DE TIPO MACROPOROSA

En esta etapa del trabajo se sintetizaron micropartículas con diferentes estructuras porosas, lo que se logró variando el porcentaje de monómeros y agente porógeno en la mezcla de polimerización. Las micropartículas **poliméricas se han obtenido** por el método de **polimerización en suspensión** de estireno, empleando **divinilbenceno (DVB)** como agente entrecruzante y ***n*-heptano** como diluyente. El iniciador de la reacción es **peróxido de benzoilo (BPO)** y el agente de suspensión, **polivinil alcohol (PVA)**.

4.1.3.1 Técnica experimental

El procedimiento experimental llevado a cabo para la obtención de micropartículas macroporosas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) se compone de un gran número de operaciones simples que se realizan en paralelo o consecutivamente tanto en la etapa de síntesis como en la de caracterización (Meitzner y Oline, 1983; García-Diego y Cuellar, 2005).

*4.1.3.1.1 Obtención de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo macroporosas mediante polimerización en suspensión*

El dispositivo experimental utilizado para el desarrollo de la polimerización es igual que en el caso de la obtención de micropartículas de **tipo gel**, y se muestra en la **Figura 4.1-1**.

A continuación se detallan las etapas seguidas en el proceso de polimerización.

4.1.3.1.1.1 Preparación del medio de suspensión

Como medio de suspensión se utiliza una solución acuosa de poli(vinilalcohol). Para formar este medio se prepara una disolución acuosa de 250 ml de poli(vinilalcohol) 0,5% (p/v) mediante agitación continua y calentamiento a 65°C, durante aproximadamente 2 horas.

4.1.3.1.1.2 Lavado de los monómeros

Los monómeros, estireno y divinilbenceno, se han de lavar, por separado, con una disolución de hidróxido de sodio para eliminar el inhibidor 4-ter-butilcatecol y posteriormente con agua desionizada para arrastrar el hidróxido de sodio que pudiera quedar en la fase monomérica.

Para ello, en un embudo de decantación se introduce el monómero a lavar en una cantidad determinada, en exceso respecto a la que va a ser utilizada en la polimerización, y sobre él se añade el mismo volumen de disolución de hidróxido de sodio al 10 % (p/v). La mezcla se agita y se deja reposar hasta observar la separación de las fases, en ese momento se retira la fase acuosa, dejando la fase monomérica en el embudo de decantación. Este proceso se repite tres veces. Posteriormente se realiza la misma operación con agua destilada, tres veces más con doble volumen de agua que de monómero, para asegurar la eliminación total del hidróxido de sodio que pudiera quedar en la fase monomérica.

4.1.3.1.1.3 Preparación de la fase orgánica

Una vez lavados los monómeros (estireno y divinilbenceno), se mezclan para formar la fase monomérica, en la que se añade el iniciador peróxido de benzoilo en una cantidad de 0,5 % (p/v) con respecto al volumen de la fase monomérica. A continuación se añade *n*-heptano para formar la fase orgánica. La fase orgánica es agitada durante 15 minutos antes de ser añadida al reactor. El volumen total de mezcla de fase orgánica (50 ml) y fase acuosa (250 ml) es de 300 ml, es decir, la relación entre la fase orgánica y la fase acuosa es de 1/5.

4.1.3.1.1.4 Reacción de polimerización

Una vez preparados el medio de suspensión y la fase orgánica, se introduce el medio de suspensión en el reactor y se calienta hasta unos 85°C con una agitación continua de 400 rpm. Alcanzada la temperatura de polimerización se añade la fase orgánica. Con el incremento de temperatura que experimenta la fase orgánica, el iniciador peróxido de benzoilo comienza a generar radicales que dan inicio a la reacción de polimerización.

La reacción de polimerización se lleva a cabo a 85°C, durante 8 horas, con una **velocidad de agitación** de 400 rpm.

4.1.3.1.2 Acondicionamiento del producto

4.1.3.1.2.1 Eliminación del agente de suspensión

Una vez finalizada la polimerización se debe eliminar el agente de suspensión poli(vinil alcohol). Para esto se retira el contenido del reactor (las micropartículas más el medio de suspensión) y se añade sobre él un exceso de agua. La mezcla, más diluida, se agita y calienta hasta 65 °C, con el propósito de disolver el poli(vinil alcohol), durante aproximadamente 2 horas. Transcurrido este tiempo se filtra la muestra para separar finalmente las micropartículas macroporosas del medio de suspensión. Luego se adiciona nuevamente agua a la muestra y se repite el proceso cuatro veces, con el fin de asegurar que se elimina todo el poli(vinil alcohol) que contienen las partículas.

4.1.3.1.2.2 Extracción sólido-líquido en aparato Soxhlet

Una vez que las micropartículas están desprovistas del agente de suspensión, se ha de extraer el *n*-heptano empleado como diluyente en la polimerización y los monómeros residuales que pudieron quedar ocluidos en las micropartículas. Para ello, se realiza una extracción con acetona durante al menos 6 horas en aparato Soxhlet. Un esquema del dispositivo empleado se muestra en la **Figura 4.1-11**.

En este dispositivo, las micropartículas poliméricas a extraer se introducen en el cartucho de extracción con fondo poroso del soxhlet, que permite el flujo de acetona reteniendo al sólido sobre la superficie porosa. A continuación el matraz redondo de fondo plano se llena con 400 ml de acetona y se coloca sobre la placa calefactora. Sobre la acetona del matraz se añaden pequeños anillos de porcelana para asegurar que la ebullición no sea tumultuosa. El cartucho cargado con las partículas se introduce en el cuerpo del soxhlet y a su vez el soxhlet se coloca sobre el matraz redondo de fondo plano. Sobre el soxhlet se monta el refrigerante.

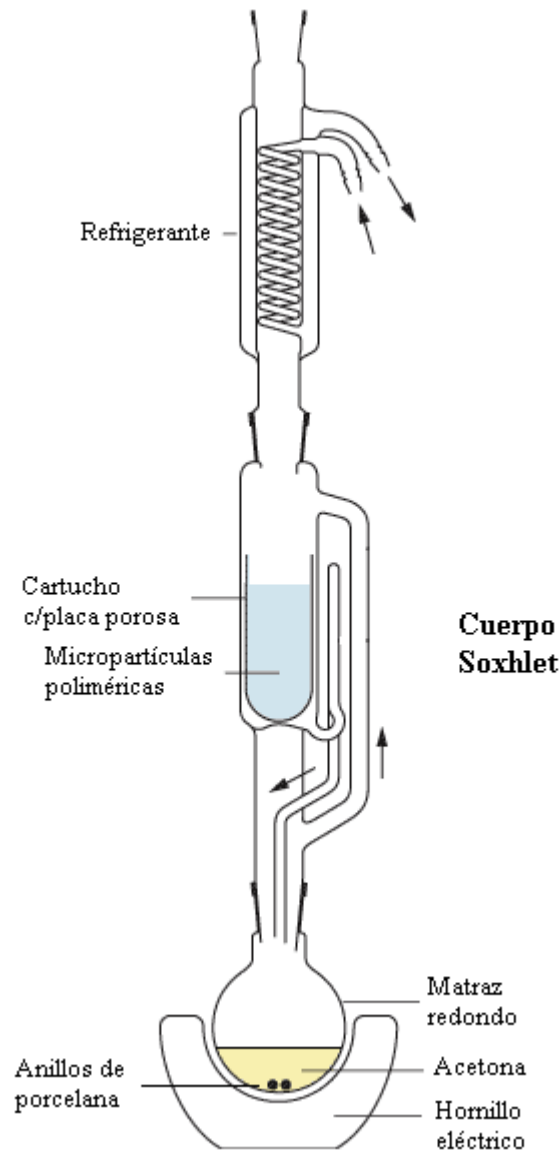


Figura 4.1-11. Esquema del aparato Soxhlet.

El proceso comienza cuando se alcanza la temperatura de operación, que es la temperatura de ebullición de la acetona. El vapor de la acetona asciende por el tubo lateral hasta el refrigerante, donde condensa, cayendo gota a gota sobre el cartucho que contiene las micropartículas poliméricas. El cuerpo se llena de acetona hasta que alcanza el nivel del tubo sifón, momento en el que el cuerpo y el cartucho se vacían de acetona arrastrando con ella las sustancias a extraer. Esta operación se mantiene durante al menos 6 horas. Se estima que durante este tiempo el proceso de extracción se realiza unas 20 veces. Finalizado este proceso las micropartículas se filtran a vacío en embudo Büchner.

4.1.3.1.2.3 Tamizado

El tamizado es la última etapa del proceso de acondicionamiento de las micropartículas poliméricas de **tipo macroporosas**. El diámetro de partícula escogido para trabajar esta entre $150 < d < 200 \mu\text{m}$. Finalmente las micropartículas son secadas en estufa a vacío por 24 horas a 40°C .

4.2 FUNCIONALIZACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO), TANTO DE TIPO GEL COMO MACROPOROSAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE SULFONACIÓN

Una vez sintetizadas micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de **tipo gel** y **macroporosas**, éstas fueron sometidas a un proceso de sulfonación para incorporar grupos $-SO_3H$ a la matriz polimérica. De esta forma se produce la transformación de las micropartículas poliméricas primarias en resinas de intercambio catiónico.

Con la metodología experimental expuesta en este apartado se estudiará el efecto que tiene, sobre la **capacidad de intercambio** iónico de las resinas, la variación de diversas condiciones de operación del proceso de sulfonación.

4.2.1 MATERIALES Y DISPOSITIVO EXPERIMENTAL

Al igual que en el caso de la obtención de micropartículas poliméricas, para la etapa de funcionalización de micropartículas por medio de sulfonación se comienza describiendo el dispositivo experimental utilizado y luego los reactivos y materiales de laboratorio utilizados en dicho proceso.

4.2.1.1 Dispositivo experimental

- Reactor de vidrio esférico de 500 ml, de fondo cónico y con tres bocas: para introducción del agitador de vidrio, para la conexión del refrigerante o condensador de reflujo y para la introducción del termómetro y carga del reactor.
- Sistema de agitación, formado por un agitador de pala semicircular y un motor eléctrico necesario para la rotación del agitador (agitador mecánico, IKA Labortechnik). Las revoluciones son medidas con un tacómetro.
- Cabeza de termostatación HMT200. HETO.
- Cubeta metálica para termostatación de 20 l. SELECTA. Como fluido termostático se utiliza polietilenglicol 400 (SCHARLAB).

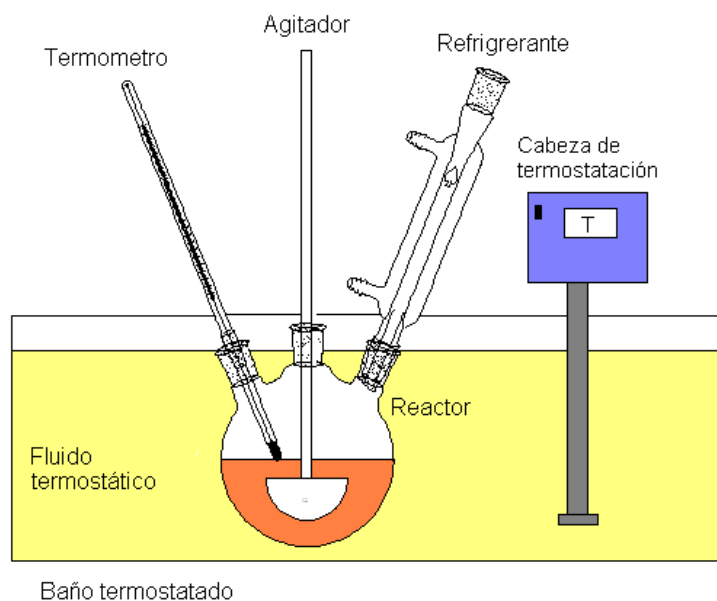


Figura 4.2-1. Esquema del dispositivo experimental empleado para sulfonación.

4.2.1.2 Reactivos empleados en el proceso de sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno)

4.2.1.2.1 Reacción de sulfonación

- Micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de diversos tamaños y grados de entrecruzamiento.
- Ácido sulfúrico 95-97% para análisis. Purísimo. SCHARLAU.
- Sulfato de plata. Purísimo. PANREAC.
- Agua desionizada.

4.2.1.2.2 Acondicionamiento de producto

- Ácido nítrico 60% químicamente puro, para análisis. SCHARLAU.
- Hidróxido sódico extrapuro, aproximadamente 99%. Lentejas para análisis. SCHARLAU.
- Agua desionizada.

4.2.2 TÉCNICA EXPERIMENTAL

La funcionalización de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) mediante sulfonación supone un cambio radical en sus propiedades superficiales, ya que se logra obtener resinas de intercambio catiónico de tipo fuerte que tienen un gran número de aplicaciones. La forma de proceder en este proceso se detalla a continuación, dividida en una etapa de sulfonación propiamente dicha y una etapa posterior de acondicionamiento de producto.

4.2.2.1 Proceso de sulfonación

La transformación de las micropartículas poliméricas en resinas de intercambio catiónico fuerte, a través de su sulfonación, fue realizada siguiendo la metodología experimental comúnmente utilizada (Topp, 1949; Reichenberg, 1953; Abrams, 1956; Dofner, 1972; Regas, 1984; Holboke y Pinnell, 1989; Kucera y Jancar, 1998; Martín y Cuellar, 2004a).

4.2.2.1.1 Preparación de las micropartículas poliméricas

Antes de llevar a cabo la sulfonación, las micropartículas poliméricas fueron previamente hinchadas con diclorometano. Este paso es realizado ya que se sabe que los agentes de hinchamiento facilitan la reacción de sulfonación, puesto que dichos agentes producen una expansión del volumen de la estructura polimérica (Willey, 1968; Coutinho, 2006).

4.2.2.1.2 Reacción de sulfonación

Para llevar a cabo el proceso de sulfonación, se introducen 100 ml de ácido sulfúrico concentrado en un reactor de vidrio de tres bocas provisto de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y termómetro, para el monitoreo de la temperatura, que está colocado en un baño termostático, según se indica en **Figura 4.2-1**. La temperatura del baño se adecua a la temperatura a la que se pretende llevar a cabo la reacción de sulfonación.

Una vez alcanzada la temperatura de sulfonación, se añaden 0,02 gr de Ag_2SO_4 que se utiliza como catalizador de la reacción, manteniendo una agitación constante en torno a 150 rpm. Se deja disolver el catalizador durante cinco minutos y luego se añade la cantidad deseada de polímero (en torno a 1g, hinchado con diclorometano).

La mezcla se mantiene en el reactor durante el tiempo que se ha estimado previamente en la planificación del experimento. Concluido el tiempo de sulfonación, ésta se traspa a un vaso de precipitados que se introduce en un baño de agua fría (5°C), con el propósito de detener la reacción lo más pronto posible.

4.2.2.1.3 Acondicionamiento del producto

Una vez sulfonadas las micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno), se procede a la separación de los componentes de la mezcla resultante: el producto sulfonado y el agente de sulfonación.

La separación de las micropartículas sulfonadas del medio de sulfonación (ácido sulfúrico) no es fácil, ya que las micropartículas cargadas de ácido al ponerse en contacto con agua se cuarteán y terminan fragmentándose en múltiples porciones. Debido a esto, para la eliminación del agente de suspensión de las micropartículas, sin que estas se rompan al hincharse por la penetración súbita de agua (choque osmótico), se han propuesto diferentes procedimientos y entre ellos está el añadir sales inorgánicas de ácido débil que consuman los protones y la dilución lenta con ácidos diluidos (Wiley y Venkatachalam, 1965; Holbroke y Pinnel, 1989; Martin *y col.*, 2003; Coutinho *y col.*, 2006). En este caso se decidió utilizar la dilución lenta con agua destilada según las etapas que se describen a continuación.

La mezcla se somete a un goteo con agua desionizada para provocar la dilución el agente de sulfonación, en un sistema como el mostrado en la **Figura 4.2-2**. El goteo se realiza directamente sobre una varilla de vidrio, hueca, introducida dentro del vaso de precipitados que contiene la mezcla. Se procede de este modo, ya que, debido a la diferencia de densidades, el ácido se encuentra en el fondo del vaso y las partículas sobre la superficie del mismo. Cuando la gota de agua cae en el interior de la varilla de vidrio la dilución del ácido comienza desde el fondo del vaso hacia la superficie, y así se evita que las partículas sulfonadas, rodeadas de ácido, se enfrenten al choque

osmótico provocado al ponerse en contacto directo con el agua. Es una forma de poner en contacto las resinas con un ácido progresivamente más diluido.

En una primera etapa (hasta que caen los primeros 50 ml de agua) es conveniente diluir a una velocidad de goteo no mayor a 1 gota por cada 9 segundos. En adelante se puede aumentar la velocidad de goteo, procurando que la solución ácida no aumente su temperatura por encima de unos 30°C. Esta dilución se lleva a cabo hasta sobrepasar los 250 ml de volumen.

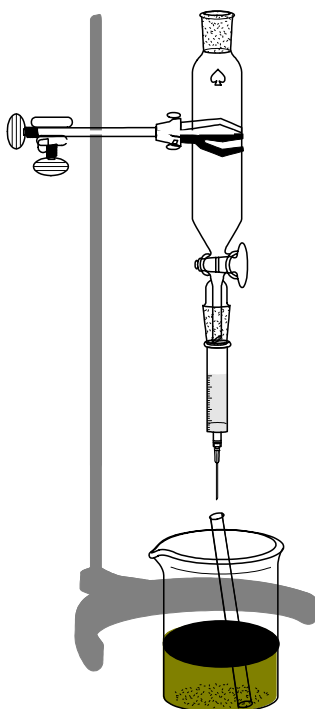


Figura 4.2-2. Dispositivo experimental utilizado para la dilución del agente de sulfonación.

Posteriormente, se filtra la mezcla en un embudo Büchner. A continuación las resinas son lavadas con ácido nítrico 1 N y finalmente con abundante agua, ayudándose nuevamente con el embudo Büchner, hasta conseguir que el agente de sulfonación desaparezca totalmente.

4.2.2.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) SULFONADAS

4.2.2.2.1 Medida de la capacidad de intercambio

La medida de la **capacidad de intercambio** proporciona información cuantitativa sobre el grado de sulfonación de las partículas. La **capacidad de intercambio** de la resina se puede determinar por valoración simple con hidróxido de sodio de forma que el ión Na^+ reemplaza el ión H^+ presente en la resina (Dofner, 1972). Para la determinación de la capacidad en peso (miliequivalentes de iones intercambiados por gramo de resina seca) se opera según se explica a continuación.

Se asegura la transformación total de las partículas sulfonadas a forma protonada, mediante tratamiento lento con HNO_3 1N. Se dejan las resinas en contacto con una solución de 250 ml de HNO_3 1N por un tiempo de 12 horas. Se estima que es tiempo suficiente para que todos los sitios de intercambio de la resina estén ocupados por protones.

A continuación el producto obtenido se lava con abundante agua hasta conseguir que el agua de lavado sea aproximadamente neutra, comprobándose con papel de pH. Inmediatamente después, las resinas protonadas se ponen en contacto con una solución de 250 ml de agua desionizada por 12 horas mas, con el propósito de extraer más protones que pudieran tener una difusión lenta hacia el exterior. Seguidamente las micropartículas son lavadas nuevamente con abundante agua.

Después, las resinas se filtran y se secan para quitar el exceso de agua. Se pesan dos muestras diferentes, una para la determinación de la proporción de peso seco en la muestra, y otra para calcular los miliequivalentes intercambiados. La primera de ellas se mantiene secándose durante toda una noche en un horno a 110°C y se pesa nuevamente una vez seca para determinar, por diferencia, el porcentaje de sustancia seca. La otra se pone en contacto con una cantidad fija de agua destilada (25 ml) y se deja durante un tiempo. Posteriormente se mide el pH del sobrenadante para obtener el número protones inicialmente presentes en la muestra. A continuación esta muestra se añade a una cantidad en exceso de NaOH 0,1 N (100 ml) y se dejan tiempo suficiente como para que se produzca el intercambio H^+/Na^+ (toda la noche).

A continuación, de la solución sobrenadante se toman tres partes y se valoran con H_2SO_4 0,1N, empleando fenolftaleína como indicador, para determinar los OH^- que han quedado en exceso. Por diferencia con la cantidad inicial de OH^- añadidos, se determina

la cantidad de miliequivalentes de OH^- gastados, que es igual a la cantidad de H^+ que han salido de la resina intercambiándose por Na^+ .

4.2.2.2.1.1 Regeneración de las resinas

La regeneración de las resinas se llevo a cabo en contracorriente dada la demostrada efectividad de este procedimiento (Arden, 1972).

De este modo, las micropartículas se introducen en jeringas de plástico que se conectan a dos tubos, uno por la parte superior y otro por la parte inferior, según se muestra en la **Figura 4.2-3** (este dispositivo experimental, representa un sistema en columna). Por medio de este dispositivo se hacen pasar en contracorriente aproximadamente 100 ml de agua por cada gramo de resina seca. Posteriormente se pasan también 100 ml de HNO_3 1N por gramo de resina seca, para su protonación y, finalmente, se hace pasar agua hasta pH neutro o aproximadamente neutro, para eliminar los protones de la superficie de las partículas.

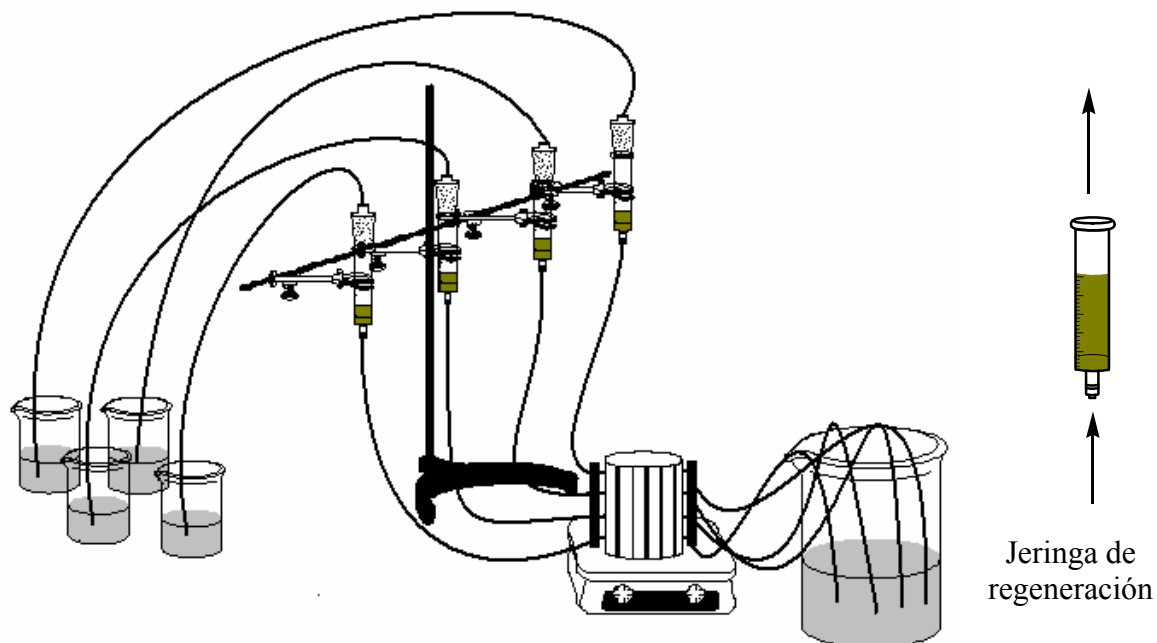


Figura 4.2-3. Dispositivo experimental empleado en la regeneración de resinas de intercambio iónico.

4.2.2.2 Microscopía óptica y electrónica

Mediante la microscopía óptica ha sido posible la visualización de las características morfológicas de las micropartículas poliméricas primarias y el grado de sulfonación en micropartículas de diversos tipos y a diferentes tiempos de reacción.

Tanto las micropartículas poliméricas de **tipo gel** como las de **tipo macroporosas**, sulfonadas y no sulfonadas, fueron caracterizadas mediante microscopía electrónica. En algunos casos la preparación de las muestras para microscopía fue precedida de la rotura de las micropartículas, ya que, de este modo era posible comprobar el grado de sulfonación de la parte externa e interna de las partículas.

Por medio de SEM fue posible observar las características superficiales de las micropartículas después de cada etapa de tratamiento y en función de ello tomar decisiones sobre la bondad de los mismos en relación con las características que se quieren obtener en el producto final.

Mediante la técnica EDX fue posible determinar analíticamente la existencia de grupos sulfónicos dentro de la matriz polimérica. El análisis SEM y EDX se ha realizado en el **Servicio de Microscopía electrónica** de la Universidad de Salamanca.

4.2.3 PLANIFICACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS

4.2.3.1 Planificación de los experimentos realizados para la sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo gel

Los experimentos de sulfonación de micropartículas poliméricas de **tipo gel** se orientaron a la consecución de información suficiente como para permitir la obtención de un modelo de predicción del valor de la respuesta **capacidad de intercambio iónico** en función de las condiciones operacionales más relevantes del proceso de sulfonación, es decir, **tiempo** y **temperatura de reacción**, y de las propiedades de las micropartículas, **grado de entrecruzamiento** y **tamaño de partícula**.

Considerando lo expuesto en el párrafo anterior, antes de proceder a planificar los experimentos de sulfonación se fabricaron micropartículas de polímero primarias con **tamaños** y **grados de entrecruzamiento** según se indica en la **Tabla 4.2-1**.

Tabla 4.2-1. Micropartículas poliméricas de **tipo gel** utilizadas en el proceso de sulfonación.

Micropartícula	Grado de entrecruzamiento (% DVB)	Fracción de tamaños (μm)
1	4	$d < 38$
2	4	$90 < d < 125$
3	4	$250 < d < 315$
4	8	$d < 38$
5	8	$90 < d < 125$
6	8	$250 < d < 315$
7	12	$d < 38$
8	12	$90 < d < 125$
9	12	$250 < d < 315$

Cabe señalar que para la fabricación de las micropartículas que se recogen en la **Tabla 4.2-1**, se emplearon las relaciones empíricas que predicen las características morfológicas y el **tamaño** de partícula de un experimento de polimerización, encontradas en la primera etapa de esta investigación. **No obstante, para el estudio del proceso de sulfonación fue necesario tamizar las partículas fabricadas en fracciones de tamaño más estrecho que las que resultan de un experimento de polimerización determinado. De esta forma, se facilita la estimación de modelos que expliquen los datos experimentales con mayor certeza.**

Una vez que se fabricaron las micropartículas deseadas para el desarrollo del estudio y se tamizaron entre el rango de tamaños que se indica en la **Tabla 4.2-1**, se realizaron experimentos cinéticos de sulfonación de cada grupo de micropartículas a tres temperaturas según se muestra en la **Tabla 4.2-2**. En esta tabla además, por facilidad operativa, se ha decidido expresar cada fracción de tamaños en función del diámetro medio de partícula, \bar{d}_p . En cada experimento cinético se sulfonó a tiempos de reacción diferentes (entre 6 y 9) en cada temperatura a fin de determinar la capacidad máxima de intercambio que se conseguía en cada tipo de partícula.

Tabla 4.2-2. Micropartículas poliméricas de **tipo gel** utilizadas en el proceso de sulfonación junto a las tres temperaturas de reacción a las que fueron sulfonadas.

micropartícula	grado de entrecruzamiento (% DVB)	\bar{d}_p (μm)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
1	4	19	40, 60 y 75
2	4	108	60, 75 y 90
3	4	283	60, 75 y 90
4	8	19	60, 75 y 90
5	8	108	60, 75 y 90
6	8	283	60, 75 y 90
7	12	19	60, 75 y 90
8	12	108	60, 75 y 90
9	12	283	60, 75 y 90

4.2.3.2 Planificación de los experimentos realizados para la sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas

En relación con las micropartículas poliméricas de **tipo macroporosas** el propósito es **estudiar los diferentes aspectos del proceso de fabricación** de resinas de intercambio catiónico de tipo macroporosas con la intención de lograr controlar el proceso de tal manera que sea posible obtener resinas con propiedades predefinidas. Con este objetivo, los experimentos se han realizado, en una primera fase, de acuerdo a un **diseño factorial 2²** en el que se estudió el **efecto del grado de entrecruzamiento** y de la **fracción monomérica** sobre el **grado de sulfonación de las micropartículas**, que se evaluó a través de la medida de su **capacidad de intercambio catiónico**.

4.2.3.2.1 Comprensión y planteamiento del problema

El objetivo de esta fase de la investigación es **funcionalizar** micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo macroporosas**, mediante su sulfonación, con H₂SO₄ concentrado al 98%, para su transformación en **resinas intercambiadoras de cationes**, de tal manera que se puedan **cuantificar las relaciones** entre las **condiciones de operación del proceso de polimerización**, que tienen influencia sobre la estructura de las partículas, y a su vez sobre el proceso de sulfonación, **con el grado de sulfonación final**. Para este fin se realizará un diseño experimental, tomando como índice de respuesta del proceso de sulfonación: **la capacidad de intercambio de cationes** de las micropartículas.

4.2.3.2.2 Elección de los factores o variables independientes

El estudio se ha centrado en las condiciones de operación de la reacción de polimerización, ya que estas tienen una influencia directa sobre las características estructurales de las micropartículas y, por tanto, deberían influir directamente en el proceso de sulfonación (Sherrington *y col.*, 1977; Greig y Sherrington, 1979; Kucera y Jankar, 1996; Ahmed *y col.*, 2004; Coutinho *y col.*, 2006). De esta forma se consideraran como factores, para el proceso de sulfonación, el **grado de entrecruzamiento** y la **fracción monomérica** de las micropartículas poliméricas. Tales parámetros se definen como sigue.

- **Grado de entrecruzamiento (%DVB):** corresponde al tanto por ciento en peso del monómero divinilbenceno puro en la mezcla monomérica (estireno, divinilbenceno y etilestireno).
- **Fracción monomérica (Fm):** corresponde al tanto por uno en volumen de fase monomérica (estireno, divinilbenceno y etilestireno) en la fase orgánica (heptano, estireno, divinilbenceno y etilestireno)

Puesto que son dos los factores a estudiar, se confeccionará un diseño bifactorial.

4.2.3.2.3 Elección de los niveles de los factores

La elección se ha hecho en base a conocimientos teóricos y trabajos realizados anteriormente, principalmente por este grupo de investigación (Kucera y Jankar, 1996; Abrams y Millar, 1997; García-Diego y Cuellar, 2005; García-Diego and Cuellar, 2006). De este modo, en la zona de experimentación escogida, se estima que los niveles de las variables generan características estructurales en las micropartículas lo suficientemente variadas como para que de este estudio se pueda extraer información relevante sobre su influencia en el proceso de sulfonación. Los niveles de las variables escogidas para el diseño se muestran en la **Figura 4.2-3**.

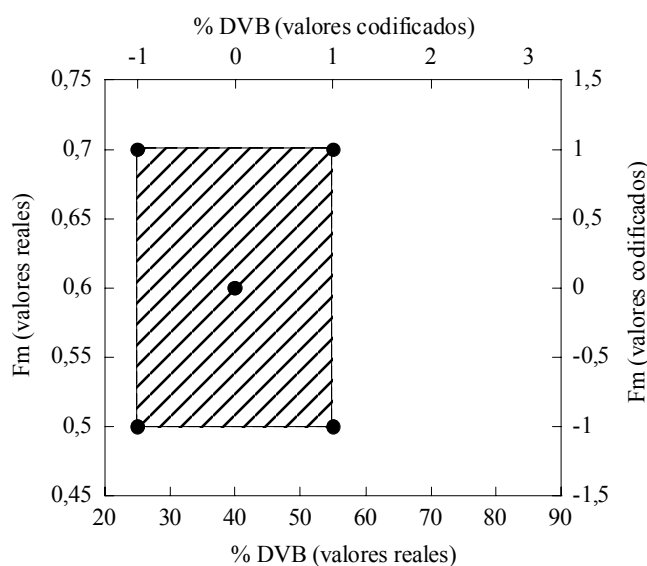


Figura 4.2-3. Niveles de los factores %DVB y F_m elegidos para la realización del diseño experimental, para el estudio de la sulfonación de micropartículas macroporosas.

Los niveles de los factores elegidos para la realización del diseño experimental se muestran, junto a su valor codificado, en la **Tabla 4.2-3**.

Tabla 4.2-3. Niveles de los factores seleccionados para el diseño experimental realizado para el estudio de la sulfonación de micropartículas macroporosas.

variable o factor	nivel bajo		nivel intermedio		nivel alto	
	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.
% DVB	25	-1	40	0	55	1
Fm	0,5	-1	0,6	0	0,7	1

4.2.3.2.4 Selección de la respuesta o variable independiente

Como respuesta se ha tomado el grado de sulfonación, que como ya se ha explicado anteriormente, se determina mediante la medida de la **capacidad de intercambio** de las micropartículas macroporosas.

4.2.3.2.5 Elección del diseño experimental

Como el número de variables a estudiar es 2, se ha elegido un **diseño factorial 2²** con punto central. La matriz de diseño para el diseño experimental 2² con punto central se muestra en la **Tabla 4.2-4**, en donde se recogen, el orden estándar, las combinaciones de experimentos a realizar y los niveles de cada variable frente a su valor real y codificado.

Tabla 4.2-4. Matriz de diseño del diseño factorial 2² centrado, para el estudio de la sulfonación de micropartículas macroporosas.

orden estandarizado de los experimentos	grado de entrecruzamiento % DVB		fracción monomérica Fm	
	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.
	1	25	-1	0,5
2	55	1	0,5	-1
3	25	-1	0,7	1
4	55	1	0,7	1
5	40	0	0,6	0

4.2.3.2.6 Replicación de los experimentos

La matriz de diseño con los experimentos replicados se muestra en la **Tabla 4.2-5**.

Tabla 4.2-5. Matriz de diseño para el diseño factorial 2^2 centrado, para el estudio de la sulfonación de micropartículas macroporosas, replicado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	grado de entrecruzamiento % DVB		fracción monomérica Fm	
		valor real	valor cod.	valor real	valor cod.
1	1	25	-1	0,5	-1
2	2	55	1	0,5	-1
3	3	25	-1	0,7	1
4	4	55	1	0,7	1
5	5	25	-1	0,5	-1
6	6	55	1	0,5	-1
7	7	25	-1	0,7	1
8	8	55	1	0,7	1
9	9	40	0	0,6	0
10	10	40	0	0,6	0

4.2.3.2.7 Aleatorización de los experimentos

En la **Tabla 4.2-6** se muestra la matriz de diseño aleatorizada.

Tabla 4.2-6. Matriz de diseño para el diseño factorial 2^2 centrado, para el estudio de la sulfonación de micropartículas macroporosas, replicado y aleatorizado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	grado de entrecruzamiento %DVB		fracción monomérica Fm	
		valor real	valor cod.	valor real	valor cod.
1	3	25	-1	0,7	1
2	6	55	1	0,5	-1
3	5	25	-1	0,5	-1
4	1	25	-1	0,5	-1
5	4	55	1	0,7	1
6	10	40	0	0,6	0
7	2	55	1	0,5	-1
8	9	40	0	0,6	0
9	7	25	-1	0,7	1
10	8	55	1	0,7	1

4.2.3.2.8 Análisis de datos

Una vez realizados los experimentos, los resultados experimentales obtenidos fueron evaluados mediante el análisis de los valores de las respuestas. Para ello, se ha seguido la misma metodología que en los diseños anteriores.

4.2.3.2.9 Conclusiones y recomendaciones

Sobre la base de los resultados obtenidos se determinó ampliar la zona de experimentación, con el propósito de obtener conclusiones más relevantes. Los experimentos añadidos al estudio son los que se indican con cuadrados en la **Figura 4.2-4**.

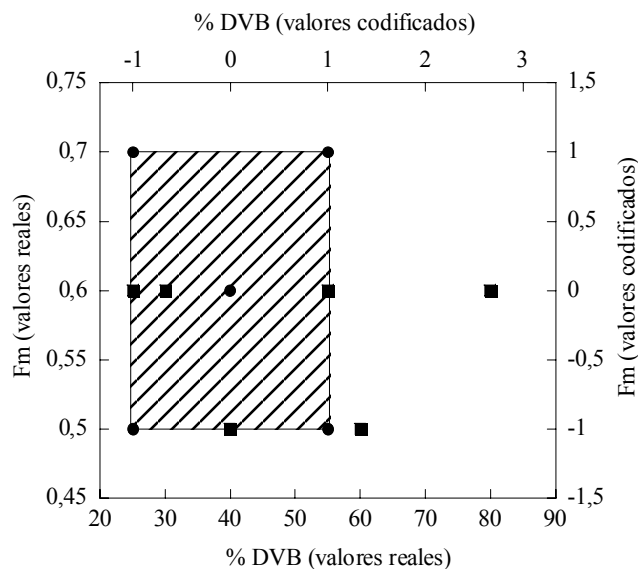


Figura 4.2-4. Zona de experimentación abordada en el estudio de la sulfonación de resinas macroporosas.

4.3 Aplicación de resinas de intercambio catiónico de tipo gel en la adsorción de Glutación

Una vez sintetizadas y funcionalizadas, la siguiente etapa es **comprobar la posible utilidad de las micropartículas en procesos de adsorción de biomoléculas.**

Para esta experimentación se han elegido micropartículas de tipo gel sulfonadas, es decir, resinas de intercambio catiónico. Como biomolécula a adsorber se eligió el tripetido Glutación Reducido de origen comercial (GSH).

Se decidió utilizar micropartículas de diferentes tamaños, grados de entrecruzamiento y diferentes grados de sulfonación con el objetivo de extraer conclusiones sobre el efecto de estas características en su capacidad de adsorción glutación y en su cinética.

En este apartado se ha realizado, entonces, un estudio del equilibrio y la cinética de adsorción de GSH sobre las resinas de intercambio catiónico de **tipo gel.**

4.3.1 Materiales y dispositivo experimental

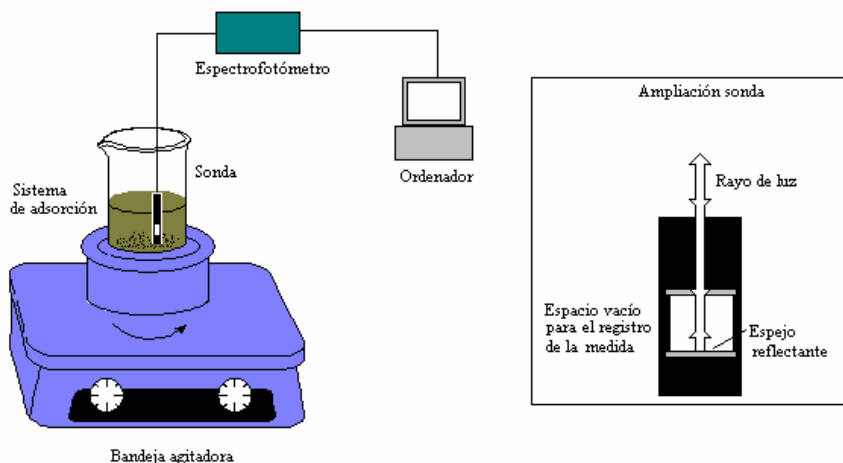
A continuación se detallan el dispositivo experimental, los reactivos y el material utilizado en el proceso de intercambio.

4.3.1.1 Dispositivo experimental utilizado en la adsorción de GSH

Para la determinación de la capacidad de adsorción de Glutati6n y para el estudio de la cin6tica de este proceso se han utilizado dos tipos de dispositivos que se detallan a continuaci6n:

- Espectrofot6metro UV-Visible. Cary 50. VARIAN.
- Bandeja agitadora. MS2 Minishaker. IKA.
- Accesorio de espectrofot6metro: sonda de medida en continuo. Cary 50. VARIAN.
- Vasos de precipitado de 25 y 50 ml de vidrio Pyrex. AFORA.
- C6mara de termostataci6n selecta.
- pH-metro. GLP 21. CRISON.
- Rotador de viales. SELECTA.
- Viales de 15 ml de vidrio borosilicato. KIMAX.

(a)



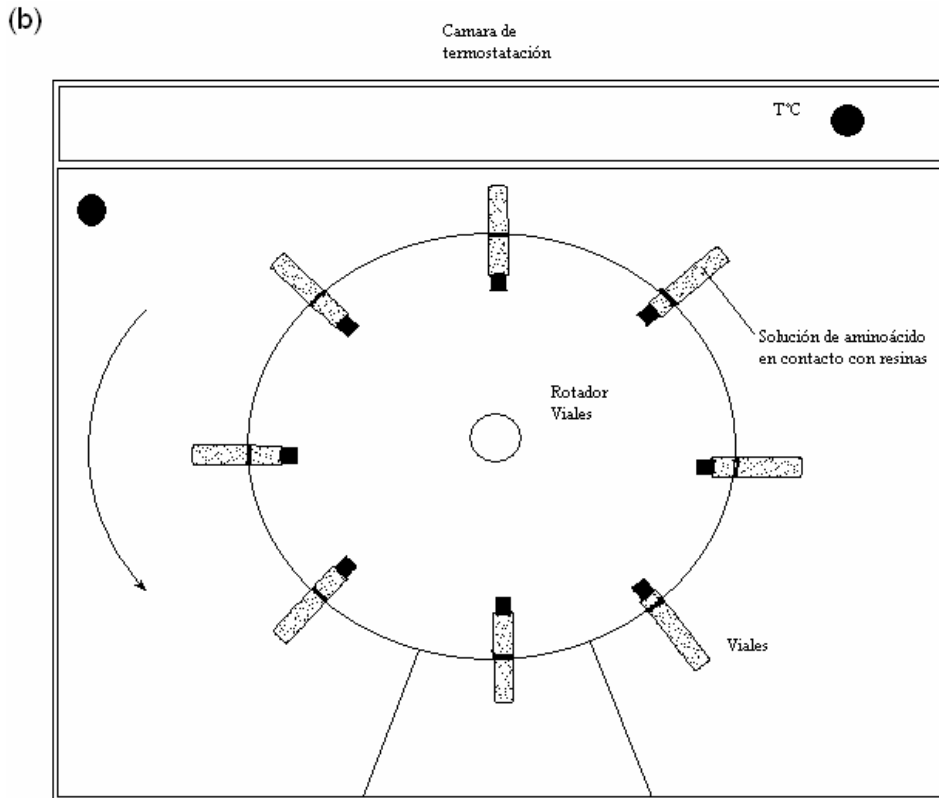


Figura 4.3-1. Dispositivos experimentales empleados en el proceso de adsorción (a) medida en continuo (b) medida a tiempos determinados.

4.3.1.2 Reactivos empleados en la adsorción de GSH

4.3.1.2.1 Proceso de adsorción de GSH

- Agua desionizada.
- L-Glutation reducido 99%, SIGMA-SIGMA-ALDRICH.
- Resinas de intercambio iónico de tipo gel de diversos tamaños y grados de entrecruzamiento.

4.3.1.2.2 Regeneración de resinas

- Agua desionizada.
- NaCl, para análisis, ACS, SCHARLAU.
- Hidróxido sódico extrapuro, aproximadamente 99%. Lentejas para análisis. SCHARLAU.
- Ácido nítrico 60% químicamente puro, para análisis. SCHARLAU.

4.3.1.2.3 Otros materiales empleados en la adsorción y la regeneración de resinas

- Balanza analítica ($\pm 0,0001$ g). Precisa 125 A. GENESYS.
- Cubetas de cuarzo de 10 mm de paso de luz. 100-QS. HELLMMA.
- Desecador de vacío. SIMAX.
- Espátulas. Scharlab.
- Estufa de vacío. HERAEUS.
- Jeringas de plástico 10 ml. PIC.
- Lana de vidrio lavada, químicamente puro. PANREAC.
- Matraces aforados de vidrio Pyrex, clase A, de capacidad 25, 50, 100, 250 y 1000 ml.
- Micropipetas 100-1000 μ l y 1-5 ml. BOECO Germany. GENESYS.
- Microscopio óptico. ZUZI 172.
- pH-metro. GLP 21. CRISON.
- Pipetas Pasteur de vidrio largas. NORMAX.
- Probetas de en vidrio Pyrex, clase B, de 5, 10, 25, 50 y 100 ml. MBL.
- Tubos de ensayo de 15 ml de fondo redondo de vidrio borosilicato. NORMAX.
- Vasos precipitados de 25, 50, 100, 150 y 250 ml de vidrio Pyrex. AFORA.
- Vidrios de reloj. AFORA.
- Bomba peristáltica

4.3.2 Técnica experimental

El procedimiento experimental llevado a cabo para el estudio del equilibrio de adsorción de biomoléculas sobre materiales poliméricos ha sido descrito previamente en bibliografía (Dye *y col.*, 1990; James y Do, 1991; Jones y carta, 1993; Bautista *y col.*, 2003; Martin y Cuellar, 2004; Moreira *y col.*, 2005; Tscheliessnig, 2005; García-Diego y Cuellar, 2006).

Concretamente en nuestro caso el proceso de adsorción se ha llevado a cabo en la forma que se explica seguidamente.

Un peso conocido de resina húmeda se pone en contacto con un determinado volumen de una disolución de GSH de concentración conocida. Se deja que transcurra tiempo suficiente para que la adsorción llegue a la situación de equilibrio. Posteriormente la concentración de GSH en la disolución de GSH se determina mediante espectrofotometría y, mediante un balance de masa, se calcula la cantidad de GSH que se ha adsorbido en la resina.

4.3.2.1 Preparación de las resinas

Las resinas generalmente se encuentran en forma sódica (provenientes de la determinación de su **capacidad de intercambio** con Na^+), o cargadas con alguna biomolécula en su forma catiónica, de manera que se transforman a estado protonado por medio de su regeneración pasando en columna una solución de NaCl, NaOH y HNO_3 , según se ha indicado en el **apartado 4.2.2.2.1.1**.

4.3.2.2 Adsorción de GSH en resinas de intercambio catiónico

La adsorción de GSH sobre las resinas de intercambio fue determinada a partir de dos técnicas experimentales, que se describe a continuación.

- **Sistema de adsorción en que se mide la absorbancia *in situ***

En este caso se ha utilizado una sonda que se conecta a un espectrofotómetro y mide la absorbancia al ser introducida en el recipiente donde se está realizando la adsorción, según se muestra en la **Figura 4.3-1(a)**. Para evitar que el adsorbente entre en el espacio vacío de la sonda para la lectura de la absorbancia, ésta fue protegida con mallas de acero inoxidable de diámetro de poro de 100 μm y 38 μm .

De este modo la adsorción se lleva a cabo en un vaso de precipitados de 50 ml en donde se coloca un volumen de solución de tripéptido de 25 ml de concentración conocida. Aparte, se pesa una muestra de resina y se pone en contacto con la solución de GSH. El sistema es agitado mecánicamente y durante todo el transcurso de la reacción se puede conocer la concentración de GSH en la disolución a partir de la medida de la absorbancia. Una vez que se ha llegado al equilibrio se quitan 5 ml de solución sobrenadante y se añaden 5 ml de la solución de GSH a la concentración original; de esta forma se incrementa la concentración y desplaza el equilibrio nuevamente. Esta operación se repite hasta que las resinas ya no adsorban más aminoácido. Se repite el proceso con disoluciones de GSH de diferentes concentraciones. De esta manera es posible conocer las diferentes concentraciones de GSH en la solución y en el adsorbente, en el equilibrio.

Este sistema también ha sido utilizado para determinar las velocidades de adsorción de GSH (cinética).

- **Adsorción de GSH en viales cerrados**

Se pesan muestras de resina y se introducen en viales, en los que previamente se ha añadido un volumen determinado de solución de GSH de diferentes concentraciones conocidas. Los viales se colocan en un rotador termostatado a 20°C, como el que se muestra en la **Figura 4.3-1(b)**. Transcurrido un tiempo de 12 horas, en el cual se considera que se ha alcanzado el equilibrio, se determina la concentración del tripéptido en la solución sobrenadante de cada vial, mediante espectrofotometría. Mediante un balance de materia se determina la concentración de GSH en el adsorbente.

La utilización de dos metodologías para la determinación de la capacidad de adsorción de GSH sobre resinas catiónicas, se realiza con el propósito de contrastar un método con otro. Por otro lado, cuando se quiere determinar la velocidad del proceso de intercambio, y ésta es muy rápida, es mejor realizar la medida *in situ*.

Por otra parte, las medidas realizadas por las dos metodologías poseen un buen índice de reproducibilidad, lo cual confirma las características adsorbentes de las resinas.

4.3.2.2.1 Estimación del peso seco

Con el propósito de tener una medida de la cantidad de adsorbente utilizado, independiente de la humedad de cada muestra, se determina en cada experimento su peso seco. Para ello, se pesan dos muestras diferentes, una para la determinación de la proporción de peso seco en la muestra, y otra para ser utilizada en el proceso de intercambio. La primera de ellas se mantiene secándose durante toda una noche en un horno a 110 °C y se pesa nuevamente una vez seca para determinar, por diferencia, el porcentaje de sustancia seca. La segunda muestra se pone en contacto con una solución de GSH mediante una de las dos técnicas que se explicaron en el apartado anterior.

4.3.2.2.2 Cálculo de la cantidad de aminoácido adsorbida en la resina

La concentración de GSH en la resina, q_{H^+/GSH^+} , se determina mediante el siguiente balance de masa al tripéptido:

$$q_{Ai} = \frac{V_{0i}C_{0Ai} - (V_{0i} + \Delta V_i)C_{Ai}}{W_{si}} \quad (4.3-1)$$

Donde C_{0A} es la concentración inicial de GSH, C_A es la concentración final de GSH en la solución, V_0 es el volumen de solución de GSH puesta en contacto con las resinas, ΔV es el incremento de volumen que experimenta la disolución de GSH producto de la humedad que acompaña a las resinas, W_s es el peso de las micropartículas secas, y el subíndice i representa el punto i de la isoterma de adsorción.

Se obtienen, por tanto, datos de la cantidad de GSH adsorbido en las resinas para diferentes concentraciones en equilibrio de GSH en disolución, C_{Ai} . Con estos datos se construyen las isotermas de adsorción para cada uno de los sistemas GSH-resina.

4.3.3 Planificación de los experimentos

En los experimentos de adsorción de GSH se utilizaron resinas de intercambio catiónico de **tipo gel**.

4.3.3.1 Adsorción de GSH sobre resinas intercambiadoras de tipo gel

4.3.3.1.1 *Comprensión y planteamiento del problema*

La mayoría de los estudios encontrados sobre adsorción de biomoléculas se orientan únicamente a explicar los datos experimentales en función de la cinética y el equilibrio del proceso de adsorción, de acuerdo a los valores de parámetros físicos y termodinámicos. En este trabajo, aparte de la explicación de los datos experimentales por medio de los modelos fenomenológicos habituales, se ha pretendido llegar a obtener modelos o relaciones matemáticas empíricas que permitan desarrollar productos con características optimizadas para este tipo de operaciones de separación. Con este objetivo, se ha orientado este estudio a determinar la influencia de las características estructurales y morfológicas de las resinas primarias, y de las condiciones de su funcionalización, sobre su capacidad de adsorción de GSH.

4.3.3.1.2 *Elección de los factores o variables independientes*

Como ya se ha indicado anteriormente este estudio se ha centrado en las características estructurales y funcionales de los adsorbentes. De esta forma se consideraran como factores, para el proceso adsorción de GSH el:

- **Grado de entrecruzamiento de las resinas adsorbentes (% DVB)**. Estas resinas se sintetizan mediante la copolimerización de estireno y el agente entrecruzante divinilbenceno, que aporta rigidez y resistencia mecánica a la resina. Cuanto mayor es el grado de entrecruzamiento mayor es la rigidez de la resina y menor su grado de hinchamiento (expansión) de las cadenas de oligómeros en presencia de un solvente. La penetración de cationes en el interior de la resina requiere de un previo hinchamiento de las cadenas de oligómeros que forman la estructura tridimensional de la resina. En consecuencia, como el GSH no es una molécula muy pequeña es de esperar que para altos grados de entrecruzamiento, encuentre un mayor impedimento estérico para penetrar en el

interior y esto reduzca entonces su **capacidad de intercambio**. El grado de entrecruzamiento es una de las características más relevantes de las resinas de intercambio iónico y se ha demostrado que influye en parámetros tales como el coeficiente selectividad, el grado de hinchamiento y el grado de funcionalización de las resinas, entre otros (Willey, 1968; Greig, y Sherrington; Carta, 1993; Coutinho y *col.*, 2005).

- **Temperatura a la que fueron sulfonadas las micropartículas (T)**. La temperatura de sulfonación es un factor que se sabe influyente en el grado de sulfonación de la resina, ya que, la sulfonación de los anillos bencénicos de los distintos monómeros que participan en la copolimerización aparentemente no es la misma. En principio pudiera parecer que las resinas con el mismo **tamaño**, grado de entrecruzamiento y **capacidad de intercambio** deberían tener la misma capacidad de adsorción de GSH, pero esto no se puede asegurar puesto que a mayores temperaturas pudieran haberse sulfonado anillos bencénicos en zonas de las resinas de más difícil acceso. Por otra parte, se sabe que cuanto mayor es este factor mayor es la rapidez con que se sulfonan las micropartículas poliméricas pero, en algunos casos la temperatura excesiva o la sulfonación prolongada a una determinada temperatura genera reacciones no deseadas en la matriz polimérica, tales como la formación de sulfonas o de grupos carboxílicos (Kucera y Jancar, 1998). En consecuencia, es posible que la temperatura a la cual se han sulfonado las micropartículas poliméricas contribuya a la formación de diferentes sitios de intercambio en la resina.
- **Diámetro medio de las micropartículas (\bar{d}_p)**. Las resinas intercambiadoras de cationes se suelen presentar en forma de micropartículas más o menos esféricas con **tamaños** diferentes. En el caso de las resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo gel**, los **tamaños** pueden variar desde unas 10 micras hasta 2 mm. En principio el **tamaño** no debería influir en la capacidad de adsorción de GSH, pero si se tiene en cuenta que la sulfonación de micropartículas poliméricas de **tipo gel** ocurre por un lento mecanismo controlado por la difusión del agente sulfonante, lo más usual es que, para determinados **tamaños** de las micropartículas, la sulfonación no haya penetrado hasta su interior, dependiendo la profundidad de la penetración del tamaño de las

resinas, y que, en consecuencia, pueda resultar afectada su capacidad de intercambio H^+/GSH^+ .

- **Capacidad de intercambio protón sodio (q_{H^+/Na^+}).** Estas resinas son capaces de intercambiar cationes gracias a la existencia en su estructura de grupos sulfónicos con carga negativa que pueden atraer electrostáticamente iones con carga positiva. En consecuencia el número de grupos sulfónicos por unidad de peso seco, presentes en las resinas, es lógico que sea una variable o factor determinante en la adsorción de GSH. Este número de grupos sulfónicos se mide a través de la determinación de la **capacidad de intercambio H^+/Na^+** . En principio, pudiera parecer que la capacidad de adsorción de GSH debería ser proporcional al número de grupos sulfónicos, pero se han de tener en cuenta dos circunstancias; a) aunque la adsorción se realice a un pH para el que la carga neta del GSH es positiva, la molécula puede tener cargas negativas en algunos de sus grupos funcionales por lo que podría darse algún tipo de repulsión entre estas cargas y los grupos sulfónicos de las resinas, que pudieran afectar a la capacidad de retención. b) la molécula de GSH es lo suficientemente grande como para cubrir un área de adsorción pudiera englobar más de un grupo sulfónico por lo que no todos los grupos sulfónicos serían aprovechados para adsorber moléculas de GSH. En consecuencia, el estudio de este factor será relevante para obtener un conocimiento acerca del nivel de utilización, por parte del GSH, de la **capacidad de intercambio** que se observa para pequeños cationes inorgánicos (Na^+).

4.3.3.1.3 Elección de los niveles de los factores

La elección de los niveles se ha hecho de acuerdo a los conocimientos teóricos y las referencias metodológicas y experimentales encontradas en bibliografía. De este modo los niveles de los factores en cada caso son los siguientes:

- **% DVB:** como se ha señalado anteriormente el grado de entrecruzamiento es un factor muy relevante en la fabricación de resinas de intercambio iónico y por lo tanto existen bastantes referencias que estudian la variación de este factor. Según éstos, para la fabricación de micropartículas poliméricas de **tipo gel** los niveles de trabajo son entre un 2 % DVB para las matrices poliméricas menos entrecruzadas y un 16 %DVB para las más entrecruzadas (Willey y Vencatachalam, 1965; Willey y Vencatachalam, 1966(a); Willey y

Vencatachalam, 1966(b); Holboke y Pinell, 1989; Martín *y col.*, 2003). Por otra parte, en los estudios revisados de procesos de adsorción de biomoléculas sobre resinas intercambiadoras de **tipo gel** se trabaja con niveles de un 4 a un 10% DVB de entrecruzamiento (Dye *y col.*, 1990; Jones y Carta, 1993; Martín y Cuéllar). Considerando los estudios antes mencionados, en este trabajo se ha estudiado el proceso de adsorción de GSH sobre resinas de 4, 8 y 12%.

- **(T)**: la temperatura de reacción a la que se realizaron los experimentos de sulfonación fueron de 60, 75, 90 °C. En los estudios encontrados en bibliografía usualmente se utilizan estos mismos valores (Willey y Vencatachalam, 1965; Holboke y Pinell, 1989).
- (\bar{d}_p) : el estudio de esta variable no ha sido encontrado en la bibliografía revisada en relación con la adsorción de biomoléculas sobre materiales adsorbentes. En este trabajo sus niveles de estudio se han fijado entre 19 y 283 μm .
- $q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$: para el estudio de este factor se han considerado diversos valores de capacidad determinados para las resinas fabricadas entre 4 y 12 % DVB. El valor mínimo de capacidad con el que se ha trabajado es de 0,7 meq/g y el valor máximo de 5,2 meq/g.

4.3.3.1.4 Selección de la respuesta o variable independiente

La respuesta o variable dependiente en este estudio fue la capacidad máxima de intercambio de GSH ($q_{\text{max}_{\text{H}^+/\text{GSH}^+}}$).

4.3.3.1.5 Desarrollo de los experimentos

El desarrollo de los experimentos ha sido secuencial, tomando decisiones en función de los resultados de cada conjunto de experimentos. De esta forma, se realizaron experimentos que han sido analizados mediante análisis de regresión lineal y se ha obtenido un modelo que explica el conjunto de datos experimentales en función de los factores estadísticamente más relevantes en el proceso.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 SÍNTESIS DE MICROPARTÍCULAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO): DETERMINACIÓN DE RELACIONES CUANTITATIVAS ENTRE LAS CONDICIONES DE OPERACIÓN, EN EL PROCESO DE POLIMERIZACIÓN, Y LA MORFOLOGÍA DEL PRODUCTO FINAL

Para la determinación de estas relaciones es necesario realizar experimentos de polimerización variando los niveles de los factores, dentro de un intervalo adecuado, y estudiar la influencia de estas variaciones en las respuestas. Como ya se indicó, en el **apartado 4.1.2.2.4 de Materiales y Metodología Experimental**, los niveles de los factores se eligieron inicialmente a partir de la información encontrada en la bibliografía científica sobre el tema. No obstante, teniendo en cuenta que la información encontrada sobre este aspecto de la investigación fue muy escasa, se realizaron una serie de experimentos preliminares, en puntos aleatorios, dentro del intervalo de experimentación posible, y la información obtenida sirvió de base para decidir los niveles de los factores a utilizar en el diseño factorial de experimentos inicial. A partir de aquí, los resultados obtenidos en cada conjunto de experimentos sirvieron para decidir los valores de los factores en los diseños posteriores.

5.1.1 RESULTADOS DEL PRIMER DISEÑO FACTORIAL 2²: ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS AGLOMERACIÓN Y ESFERICIDAD

Como se indicó en el apartado de **Materiales y Metodología Experimental**, los factores cuyos efectos se van a estudiar en este primer diseño son la **concentración de SDS** (expresada como porcentaje de SDS en peso/volumen de fase acuosa) y la **relación volumétrica entre la fase orgánica y la fase acuosa**, en adelante, **relación FO/FA**, con el propósito de observar el efecto de estos factores en la **morfología** del producto final, concretamente, en el **grado de aglomeración** y en el **grado de esfericidad** de las partículas.

La planificación de los experimentos para el desarrollo de este primer **diseño experimental 2²** se realizó de acuerdo con la matriz de diseño mostrada en la **Tabla 5.1-1**. Aquí se muestra el orden de ejecución de los experimentos, el orden estándar y los niveles de los factores para cada experimento con su valor real y codificado. Todos los experimentos se replicaron una vez por lo que, dentro de este primer diseño, se

realizaron ocho experimentos. Los niveles de los dos factores, cuya influencia en las respuestas se ha estudiado con este diseño, se representan en la **Figura 5.1-1**.

Tabla 5.1-1. Matriz de diseño para el **primer diseño factorial 2²**, mostrando el orden de ejecución de los experimentos, el orden estándar y los niveles de los factores para cada experimento con su valor real y codificado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		relación FO/FA	
		valor real (% (p/v)) ¹	valor cod	valor real	valor cod
1	8	0,0167	1	1/5	1
2	7	0,0033	-1	1/5	1
3	5	0,0033	-1	1/10	-1
4	2	0,0167	1	1/10	-1
5	1	0,0033	-1	1/10	-1
6	4	0,0167	1	1/5	1
7	3	0,0033	-1	1/5	1
8	6	0,0167	1	1/10	-1

¹ porcentaje de SDS en peso/ volumen de fase acuosa presente en la reacción.

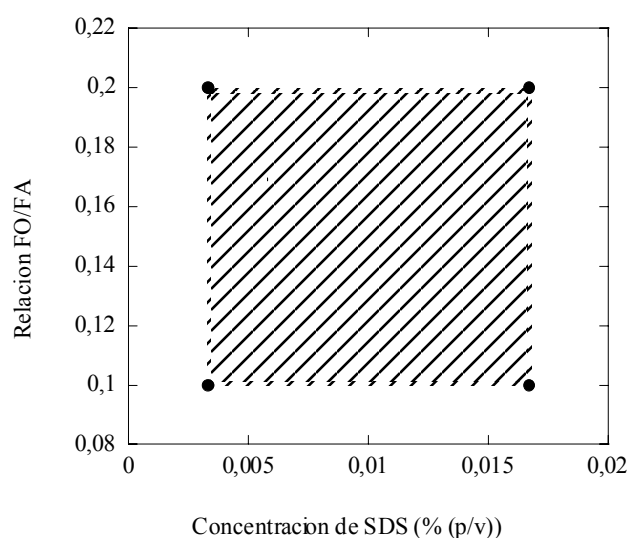


Figura 5.1-1. Niveles de los factores **relación FO/FA** y **concentración de SDS**, cuyo estudio se aborda en el primer diseño experimental 2²

Los parámetros geométricos y los parámetros de operación que se han mantenido constantes en el proceso de polimerización se muestran en la **Tabla 4.1-3** del **capítulo de Materiales y Metodología Experimental**. Además en el apartado **4.1.2.2.3** del mismo capítulo se explican detalladamente las razones por las cuales dichos parámetros se han mantenido fijos y las razones por las que se estudian los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** en este primer diseño experimental.

5.1.1.1 Caracterización de las micropartículas

Una vez realizados los experimentos en la forma que indica la matriz de diseño se analizó el producto resultante de cada uno de ellos para determinar los valores de las **respuestas: grado de aglomeración y grado de esfericidad** de las micropartículas.

5.1.1.1.1 Microscopia electrónica de barrido (SEM)

El primer paso después de la realización de los experimentos es la **observación del producto obtenido mediante microscopía óptica para la evaluación cuantitativa** de las respuestas **aglomeración y esfericidad**. No obstante, también se han realizado fotografías con el microscopio electrónico de barrido, (SEM), para apreciar mejor la morfología de las partículas.

A continuación, se recogen microfotografías SEM, a distintas magnificaciones, de los productos obtenidos mediante la realización de este diseño experimental. La numeración de los experimentos corresponde al orden estándar.

Experimento n° 1, de acuerdo al orden estándar.

- **Condiciones experimentales.**
 - **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
 - **Relación FO/FA = 1/10**

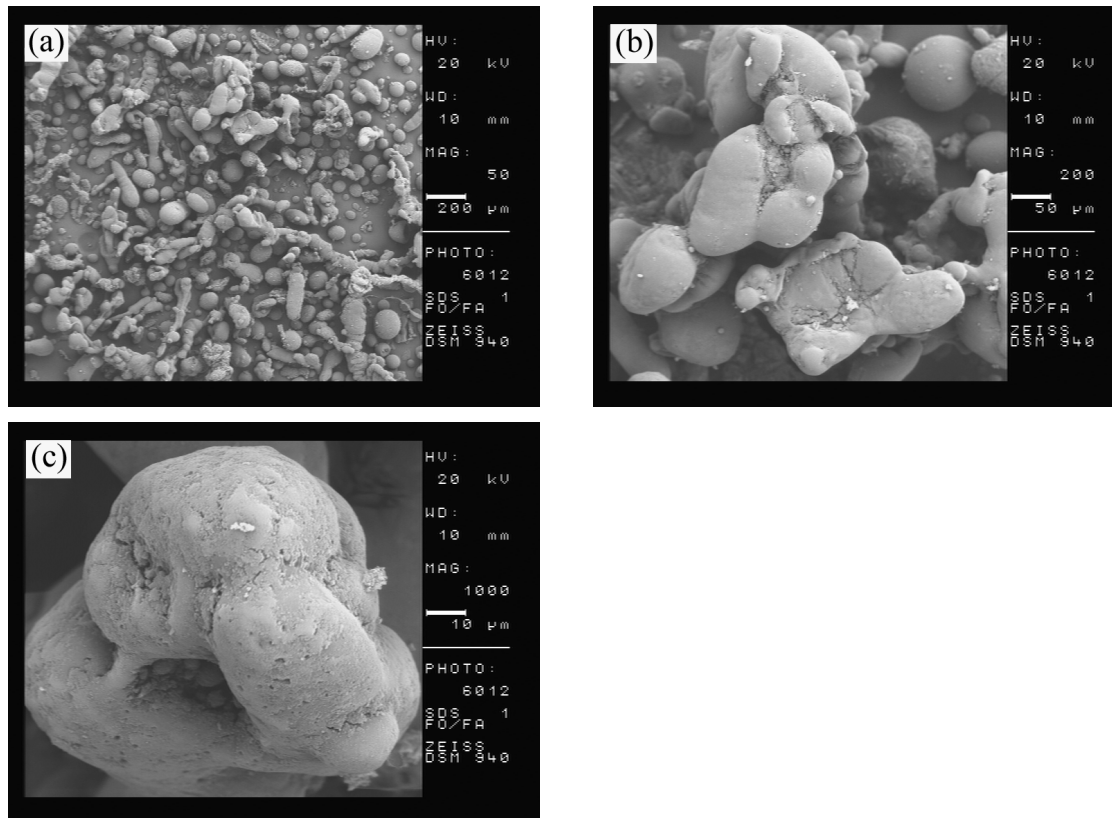


Figura 5.1-2. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 1, según el orden estándar, del primer diseño experimental 2².

La **Figura 5.1-2(a)**, que posee una magnificación de 50 aumentos, muestra una imagen de conjunto del producto obtenido en donde se puede apreciar que las partículas poseen un alto grado de **aglomeración** y muy poca **esfericidad**, en otras palabras, la gran mayoría de las partículas posee una morfología aleatoria. Predominan las partículas de formas alargadas y ovaladas, además de aglomerados de estas dos morfologías, que, finalmente, se transforman en partículas en forma de bastones con diversas protuberancias.

En la **Figura 5.1-2(b)**, que posee una magnificación de 200 aumentos, se puede apreciar en detalle la imagen de un aglomerado de partículas, que por su morfología hace pensar que los glóbulos de monómero se han fusionado en una etapa intermedia de la polimerización, donde todavía eran suficientemente fluidos como para coalescer pero

también lo suficientemente viscosos como para resistir las fuerzas de separación procedentes de las corrientes turbulentas producidas por la agitación, de tal manera que han permanecido unidos hasta su solidificación total.

En la **Figura 5.1-2(c)**, con una magnificación de 1000 aumentos se puede observar, al igual que en la figura anterior, que la superficie de las partículas es rugosa o parece tener adherida una delgada capa de polímero. Presumiblemente cuando el avance de la reacción es tal que las partículas se encuentran en estado casi completamente sólido, los golpes a que están expuestas dentro del reactor agitado provocan un desprendimiento parcial de su capa superficial que queda pegada sobre la superficie de otras partículas.

Experimento n° 2, de acuerdo al orden estándar.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0167 % (p/v)**
- **Relación FO/FA = 1/10**

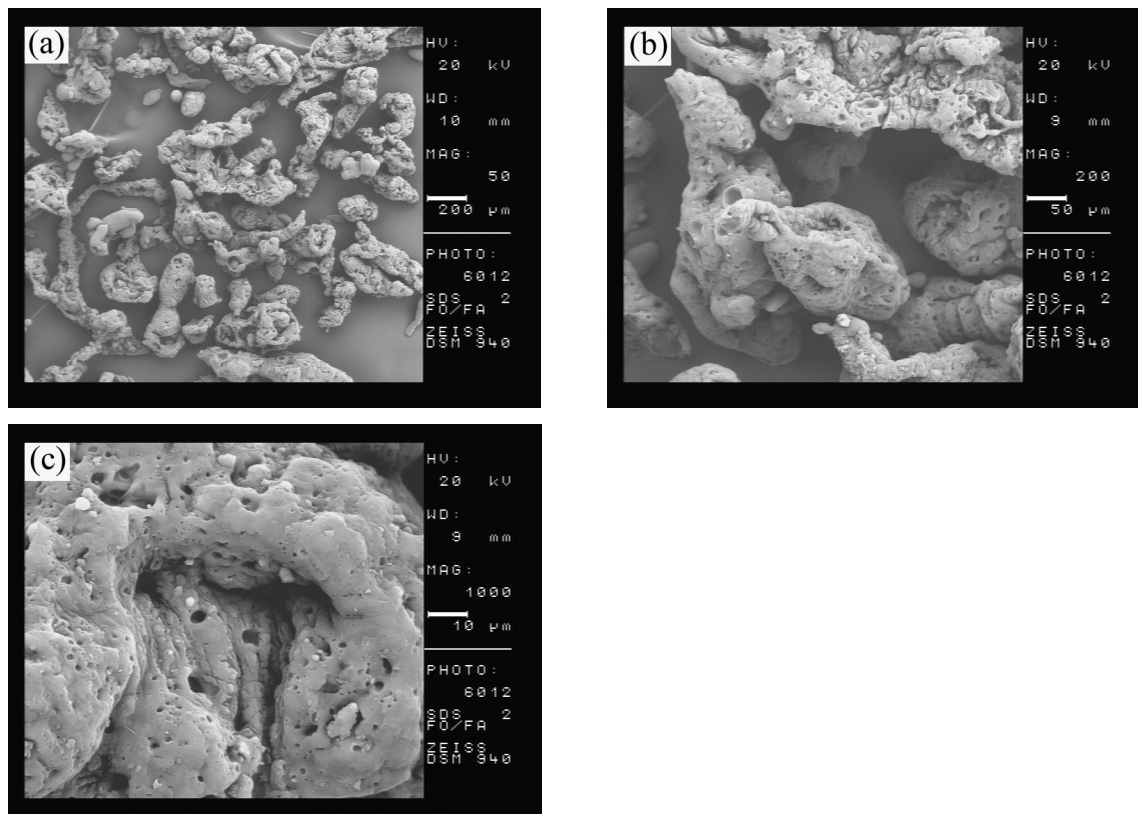


Figura 5.1-3. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 2, según el orden estándar, del primer diseño experimental 2².

En este nuevo experimento, donde se ha aumentado la proporción de SDS, se obtienen micropartículas que a simple vista se pueden calificar como de peor calidad que en el experimento anterior.

Al igual que en el caso anterior, en la **Figura 5.1-3(a)**, se muestra una imagen de conjunto del producto obtenido, que tiene la misma magnificación que la **Figura 5.1-2(a)**. En este caso se encuentra de nuevo que las micropartículas obtenidas son totalmente irregulares.

En las **Figuras 5.1-3(b)** y **(c)**, que son imágenes a 200 y 1000 aumentos respectivamente, no es posible encontrar información relevante que permita hacer deducciones acerca de lo ocurrido durante la polimerización. Observando la **Figura 5.1-3 (c)** con detenimiento se pueden percibir microesferas muy pequeñas embebidas en una masa informe de polímero. Esto sugiere que, en la etapa de baja viscosidad de los glóbulos, se formaron nanopartículas de polímero que posteriormente fueron capturadas por otras masas poliméricas más fluidas no esféricas y de mayor tamaño. Estas masas poliméricas parece que después, en una etapa más viscosa, se fueron rompiendo progresivamente debido a las fuerzas de cizalla producidas por las turbulencias del fluido.

Experimento n° 3, de acuerdo al orden estándar• **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
- **Relación FO/FA = 1/5**

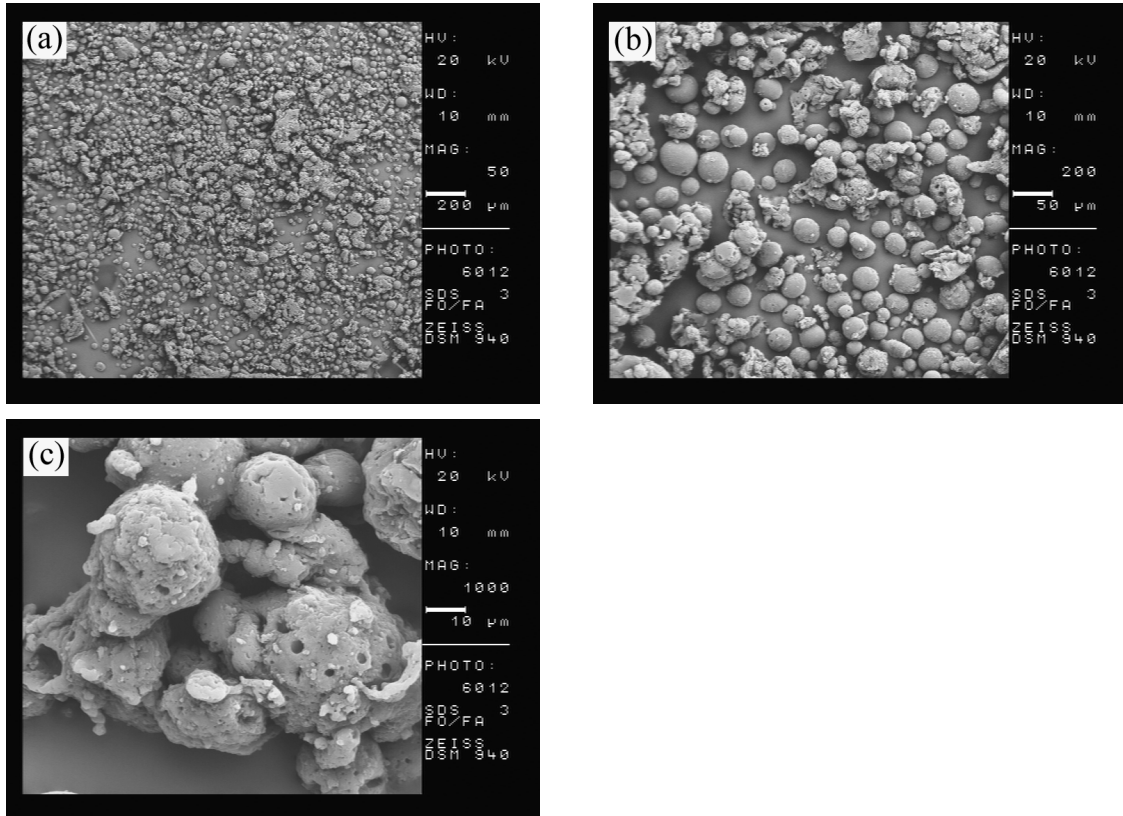


Figura 5.1-4. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 3, según el orden estándar, del primer diseño experimental 2².

En este caso la proporción SDS vuelve a ser baja y la proporción de fase orgánica es más alta. En la **Figura 5.1-4(a)**, comparando con las **Figuras 5.1-2(a)** y **5.1-3(a)**, que poseen la misma magnificación, se aprecia que las micropartículas son más pequeñas, con menos **aglomeración** y más esféricas.

La **Figura 5.1-4(b)**, muestra una imagen en detalle a 200 aumentos, en donde se confirma que las micropartículas poseen una mejor calidad. En relación con la **aglomeración**, se puede apreciar que la fusión entre partículas es casi puntual por lo que induce a pensar que ha ocurrido, en su gran mayoría, como consecuencia de las violentas colisiones producidas en una etapa de la polimerización en donde las partículas se encontraban recubiertas del agente de suspensión y muy cerca de alcanzar el estado sólido. Esto se puede inferir porque el producto tiene más aspecto de estar

fracturado que fundido. En este caso parece que las colisiones entre las micropartículas y con las palas del agitador no han sido capaces de hacer coalescer las partículas y formar agregados, como es el caso del experimento 1, sino solo para provocar reiterados desprendimientos de la capa superficial que conducen al deteriorado producto que aparece en estas imágenes.

La **Figura 5.1-4(c)** muestra una imagen a 1000 aumentos en donde se puede observar en más detalle el deterioro sufrido por las micropartículas en las etapas finales del experimento.

Experimento n° 4, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0167 % (p/v)**
 - **Relación FO/FA = 1/5**

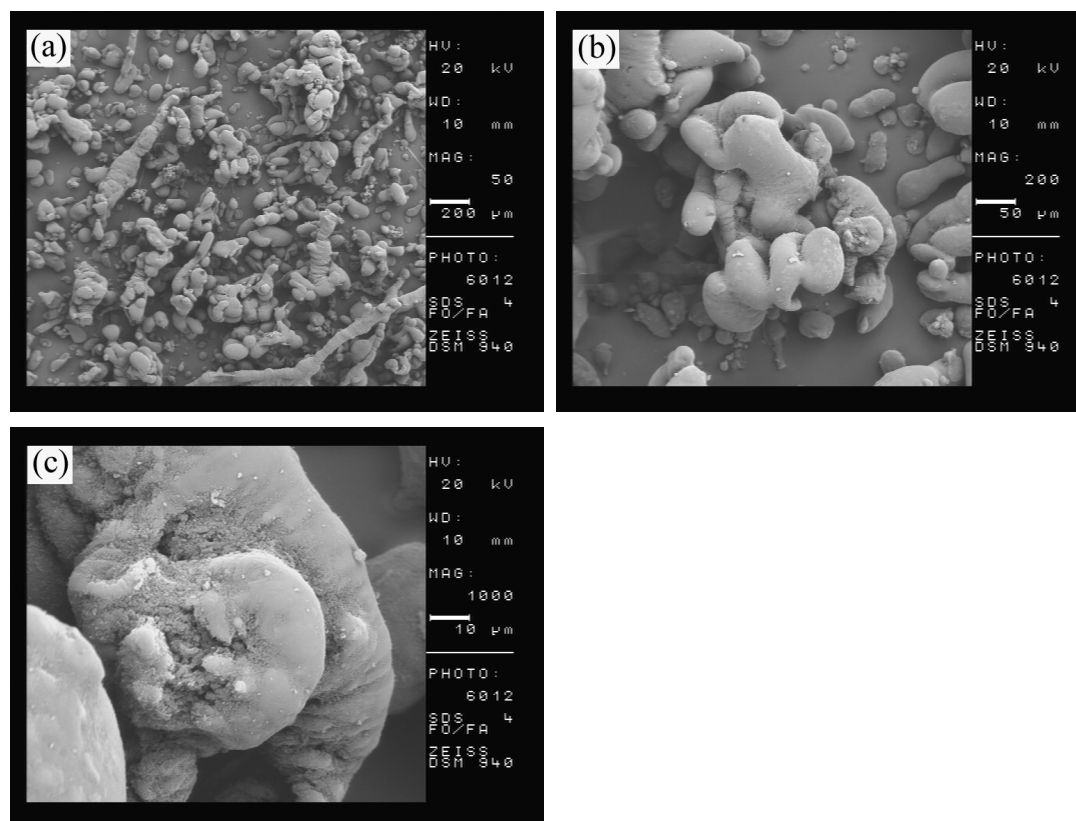


Figura 5.1-5. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 4, según el orden estándar, del primer diseño experimental 2².

En este experimento aumentamos la proporción de SDS con respecto al anterior. En la **Figura 5.1-5(a)** se puede apreciar, comparando con las **Figuras 5.1-2(a)**, **5.1-3(a)**

y **5.1-4(a)**, todas a la misma magnificación, que el producto resultante de este experimento es muy similar al del experimento 1.

En la **Figura 5.1-5(b)**, también se puede observar que los aglomerados que se forman en esta experiencia son similares a los resultantes del experimento 1, en donde la morfología final del producto parece provenir de glóbulos de monómero que han coalescido por falta de recubrimiento, y que posteriormente se han ido agregando a otros glóbulos de las mismas características.

En la **Figura 5.1-5(c)** también se puede apreciar que las micropartículas resultantes de este experimento se encuentran deterioradas debido a los choques que sufren durante su permanencia dentro del reactor agitado.

Teniendo en cuenta las condiciones de experimentación y los resultados parecidos en los experimentos 1 y 4, parece como si los aumentos en las proporciones de SDS y de fase orgánica contrarrestasen sus efectos.

5.1.1.2 Análisis de resultados para el primer diseño factorial 2²

5.1.1.2.1 Respuesta “aglomeración”

Los resultados para esta respuesta se recogen en la **Tabla 5.1-2**. En primer lugar se comprueba la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta. Para esto se realiza un gráfico de los valores de las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos, tal como se muestra en la **Figura 5.1-6**.

Tabla 5.1-2. Orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos, resultados para la respuesta **aglomeración** y notación¹ necesaria para el análisis de varianza del primer diseño factorial 2².

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta aglomeración	
		valor numérico	notación
1	8	0,24	y_{222}
2	7	0,35	y_{122}
3	5	0,12	y_{112}
4	2	0,00	y_{211}
5	1	0,10	y_{111}
6	4	0,21	y_{221}
7	3	0,36	y_{121}
8	6	0,00	y_{212}

¹Esta notación indica que y_{ijk} es el valor de la respuesta obtenida en un experimento en el que i , representa el nivel en que se encuentra el factor **concentración de SDS**, j representa el nivel en que se encuentra el factor **relación FO/FA** y k , representa el número de la réplica a que corresponde esa respuesta.

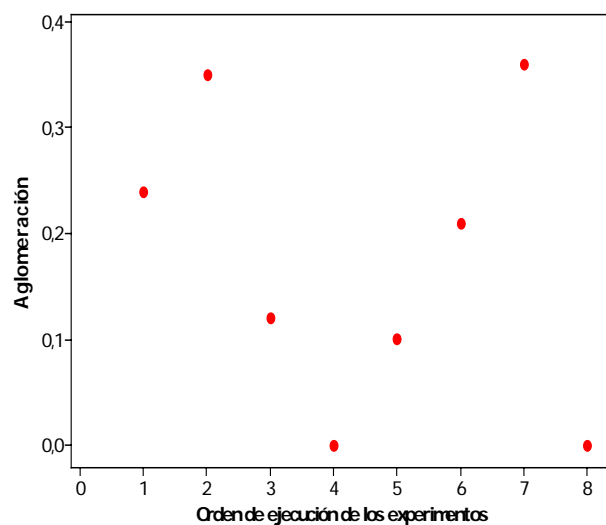


Figura 5.1-6. Gráfica de la respuesta **aglomeración** frente al orden de ejecución de los experimentos del primer diseño factorial 2².

Como se puede apreciar en la **Figura 5.1-6** no se observa ningún valor atípico o tendencia no aleatoria para los valores de la respuesta **aglomeración**.

5.1.1.2.1.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “aglomeración”

Ahora se han de analizar los efectos de los factores, y de su interacción, sobre la respuesta **aglomeración** con el propósito de determinar, en una primera aproximación, cuál de ellos influye de manera importante en la respuesta. La **Tabla 5.1-3** recoge el efecto cuantitativo que posee cada factor y la interacción sobre la respuesta **aglomeración**. El cálculo de los efectos se ha realizado según las **ecuaciones (3.7-5) a (3.7-7)** del **apartado 3.5.5.1 del capítulo de Fundamento Teórico**.

Tabla 5.1-3. Efectos de factores e interacción sobre la respuesta **aglomeración** en el primer diseño factorial 2^2 .

factor	efecto
concentración de SDS	-0,120
relación FO/FA	0,235
concentración de SDS · relación FO/FA	-0,010

También se puede observar, de manera gráfica, el efecto de la variación de cada factor en el valor numérico de la respuesta **aglomeración** en la **Figura 5.1-7**.

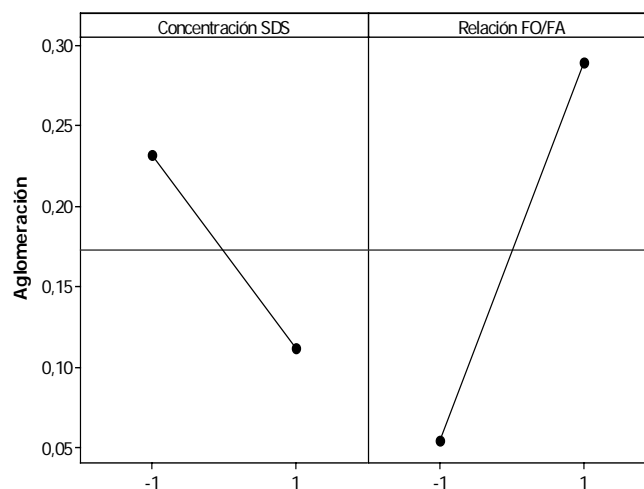


Figura 5.1-7. Efecto de los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** sobre a la respuesta **aglomeración** en el primer diseño factorial 2^2 .

La **Figura 5.1-7** muestra que el factor más influyente para la respuesta **aglomeración** es la **relación FO/FA**, encontrándose los mejores resultados con una relación de 1/5. Considerando que la **aglomeración** se debe a la mayor o menor coalescencia entre los glóbulos de polímero, la mejor relación debería ser 1/10 porque al haber menor cantidad de fase orgánica en la mezcla, existen menos oportunidades para que los glóbulos choquen, mientras que cuando aumenta la relación a 1/5 hay más posibilidades de colisiones. En este caso cabe la explicación de que la alta velocidad de agitación durante todo el proceso de polimerización (750 rpm) junto con la mayor proporción de agua, en el caso de la proporción 1/10, produzca un mayor lavado de la capa protectora formada por el TCP y el SDS, y esto facilite la coalescencia entre las partículas.

En relación con el factor **concentración de SDS**, la **Figura 5.1-7** muestra que el valor numérico de la respuesta **aglomeración** es mayor cuando este factor está en su nivel bajo, es decir, la respuesta empeora a medida que se incrementa la cantidad de SDS. Esto es aparentemente contrario a lo que podría esperarse, ya que una de las características del SDS es que, debido a su naturaleza anfipática, se une por su parte no polar a la superficie de los glóbulos de monómero mientras el extremo polar se introduce en el medio acuoso, formando de esta manera una barrera cargada eléctricamente que debería impedir la coalescencia de los glóbulos. Sin embargo, el SDS también disminuye la tensión interfacial entre las gotas de monómero y el agua, favoreciendo la ruptura de la fase orgánica en un mayor número de porciones. Si la cantidad de SDS es lo suficientemente grande, el número de glóbulos formados puede ser muy alto y, al tener un radio más pequeño, la superficie expuesta al medio acuoso es muy elevada. Esta situación puede conducir a una mayor facilidad de **aglomeración** de los microglóbulos por dos tipos de razones: a) el incremento de la superficie externa de los glóbulos es tan grande que la cantidad de TCP añadida puede llegar a ser insuficiente para cubrir la superficie de todos ellos en el grado necesario como para protegerlos de la **aglomeración**; y b) el mayor número de microglóbulos formados hace que el número de choques entre ellos por unidad de tiempo se incremente por lo que, con el tiempo, habrá más probabilidades de que se produzca **aglomeración** entre ellos.

En conclusión, para las condiciones experimentales de este diseño, cuanto más cercana sea la **concentración de SDS** al nivel bajo y más cercana sea la **relación FO/FA** a su nivel alto mejor será el valor numérico de la respuesta **aglomeración**. El efecto de esta combinación de niveles de los factores se puede apreciar en la **Figura**

5.1-4 (experimento 3), que muestra las micropartículas con el mejor valor numérico, para la respuesta **aglomeración**, en este primer diseño experimental 2^2 .

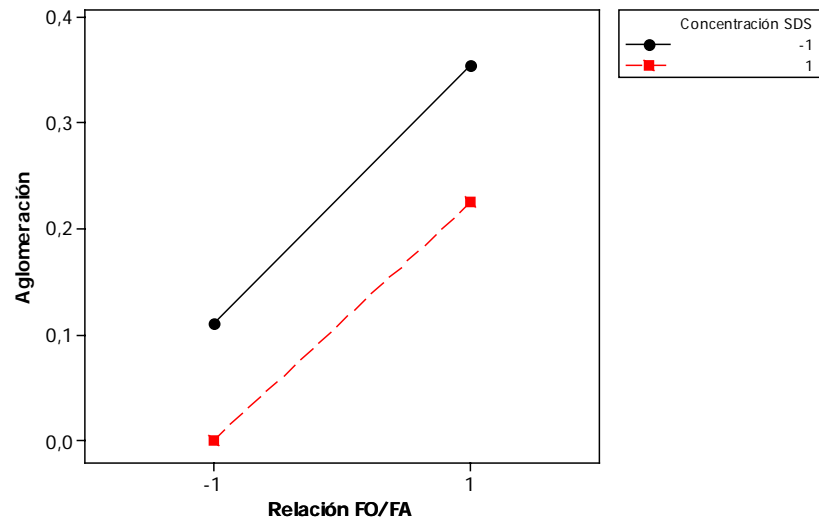


Figura 5.1-8. Efecto de la interacción entre los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** sobre la respuesta **aglomeración**, en el primer diseño factorial 2^2 .

En la **Figura 5.1-8** se puede observar el efecto que posee la interacción entre los dos factores. Las rectas de la gráfica son casi paralelas, indicando que la interacción es casi nula con respecto a la respuesta **aglomeración**. En la figura se puede apreciar que cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel bajo (línea continua), el efecto de variar la **relación FO/FA** desde su nivel bajo al alto provoca una mejoría en los valores numéricos de la respuesta. Este efecto se repite cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel alto (línea de trazos) pero con menores valores numéricos para la respuesta. Es decir que un cambio en el factor **relación FO/FA** conduce a mejores valores numéricos para la respuesta **aglomeración** cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel bajo.

En consecuencia, los casi nulos efectos de esta interacción indican, igual que los efectos de los factores considerados individualmente, que para mejorar el valor numérico de la respuesta **aglomeración** conviene trabajar con **concentraciones de SDS** en torno al nivel bajo (0,0033 % (p/v)) y **relaciones FO/FA** cercanas al nivel alto (1/5).

5.1.1.2.1.2 Análisis de la varianza

Una vez calculados los efectos de los factores sobre el valor de la respuesta el siguiente paso es determinar si realmente esos efectos son significativos o si las variaciones observadas están dentro del error experimental. Para determinar cual es el grado de significación que poseen los efectos de factores e interacciones sobre la respuesta se realiza el **análisis de varianza** (ANOVA), el cual se ha explicado en detalle en el **apartado 3.7.9.1.3 del Fundamento Teórico**.

Este análisis consiste en probar hipótesis relativas a la nulidad de los efectos de los factores y su interacción. En este caso particular se plantearon las siguientes hipótesis:

- Para el factor **concentración de SDS**:

- Hipótesis nula $H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 = 0$

siendo α_1 y α_2 los efectos del factor en su nivel 1 y 2. En este caso, α_1 y α_2 corresponden a los niveles -1 y +1 del diseño factorial.

- Hipótesis alternativa $H_1 : \text{al menos un valor } \alpha_1 \neq 0 \text{ o } \alpha_2 \neq 0$

- Para el factor **relación FO/FA**:

- Hipótesis nula $H_0 : \beta_1 = \beta_2 = 0;$

siendo β_1 y β_2 los efectos del factor **relación FO/FA** en su nivel -1 y +1 del diseño factorial.

- Hipótesis alternativa $H_1 : \text{al menos un valor } \beta_1 \neq 0 \text{ o } \beta_2 \neq 0$

- Para la **interacción** entre los dos factores:

- Hipótesis nula $H_0 : (\alpha\beta)_{ij} = 0; \text{ siendo } i = 1,2 \text{ y } j = 1,2$

donde $(\alpha\beta)_{11}$, $(\alpha\beta)_{12}$, $(\alpha\beta)_{21}$, $(\alpha\beta)_{22}$, son los efectos de la interacción entre los factores

- Hipótesis alternativa H_1 : al menos un $(\alpha\beta)_{ij} \neq 0$, para toda i, j .

Si alguna de las hipótesis nulas H_0 , resultara cierta, significaría que alguno de los efectos o la interacción no influyen en la respuesta.

El ANOVA se basa en la descomposición de la variabilidad total de los resultados de las respuestas en una parte *explicada* (por los factores e interacción) y en otra parte *no explicada* (por el error). Como una medida de la variabilidad total de los resultados experimentales se utiliza la suma total de cuadrados corregida. Los términos de esta descomposición se han recogido en la **Tabla 3.7-4** del **capítulo de Fundamento Teórico**, que se conoce como **Tabla ANOVA**.

Con el fin de facilitar la comprensión del procedimiento de cálculo, a continuación se va exponer de manera detallada el procedimiento seguido para obtener los parámetros de la **Tabla ANOVA** en un diseño 2^2 , siguiendo las ecuaciones dadas en el capítulo correspondiente del fundamento teórico.

De esta forma, la suma de cuadrados, SS_i , para el factor **concentración de SDS** y la **relación FO/FA** se obtienen mediante las **ecuaciones (3.7-25)** y **(3.7-26)** recogidas en el **capítulo de Fundamento Teórico**:

$$SS_{\text{concentración de SDS}} = bn \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2$$

$$SS_{\text{relación FO/FA}} = an \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...})^2$$

donde:

a : Número de niveles del factor **concentración de SDS**.

b : Número de niveles del factor **relación FO/FA**.

n : Número de réplicas.

$\bar{y}_{i..}$: Valor medio de los valores de la respuesta cuando el factor **concentración de SDS** esta en su nivel i .

$\bar{y}_{.j.}$: Valor medio de los valores de la respuesta cuando el factor **relación FO/FA** esta en su nivel j .

$\bar{y}_{...}$: Valor medio total de todos los valores de la respuesta.

Calculando los términos $\bar{y}_{i..}$, $\bar{y}_{.j.}$ y $\bar{y}_{...}$ mediante las **ecuaciones (3.7-10), (3.7-11) y (3.7-13)** del **capítulo de Fundamento Teórico** y a partir de los valores de la **Tabla 5.1-2**, se tiene:

$$\bar{y}_{1..} = 0,233$$

$$\bar{y}_{2..} = 0,113$$

$$\bar{y}_{.1.} = 0,055$$

$$\bar{y}_{.2.} = 0,290$$

$$\bar{y}_{...} = 0,173$$

desarrollando los sumatorios, la suma de cuadrados para los factores es:

$$SS_{concentración\ de\ SDS} = 4 * \left[(0,233 - 0,173)^2 + (0,113 - 0,173)^2 \right]$$

$$SS_{concentración\ de\ SDS} = 0,02880$$

$$SS_{relación\ FO/FA} = 4 * \left[(0,055 - 0,173)^2 + (0,290 - 0,173)^2 \right]$$

$$SS_{relación\ FO/FA} = 0,11045$$

En el caso de la interacción la suma de cuadrados viene dada por la **ecuación (3.7-28)** descrita en el **capítulo de Fundamento Teórico**.

$$SS_{concentración\ de\ SDS * relación\ FO/FA} = n \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} + \bar{y}_{...})^2$$

donde:

$\bar{y}_{ij.}$: Valor medio de los valores de la respuesta cuando el factor **concentración de SDS** está en su nivel i y el factor **relación FO/FA** se encuentra en su nivel j .

Calculando solo los términos faltantes $\bar{y}_{ij.}$ por medio de la **ecuación (3.7-12)** del **capítulo de Fundamento Teórico** y a partir de los valores de la **Tabla 5.1-2**, se tiene:

$$\bar{y}_{11.} = 0,110$$

$$\bar{y}_{12.} = 0,355$$

$$\bar{y}_{21.} = 0,000$$

$$\bar{y}_{22.} = 0,225$$

desarrollando los sumatorios, la suma de cuadrados para la interacción es:

$$SS_{\text{concentración de SDS*relaciónFO/FA}} = 2 \left[\begin{aligned} & \left(\bar{y}_{11.} - \bar{y}_{1..} - \bar{y}_{.1.} + \bar{y}_{...} \right)^2 + \left(\bar{y}_{12.} - \bar{y}_{1..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} \right)^2 + \\ & \left(\bar{y}_{21.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.1.} + \bar{y}_{...} \right)^2 + \left(\bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} \right)^2 \end{aligned} \right]$$

reemplazando se obtiene:

$$SS_{\text{concentración de SDS*relaciónFO/FA}} = 0,00020$$

La media de cuadrados para los factores **concentración de SDS**, **relación FO/FA** y su interacción, puesto que solo hay un grado de libertad para cada factor, se calcula según las **ecuaciones (3.7-30), (3.7-31) y (3.7-32) del capítulo de Fundamento Teórico.**

$$MS_{\text{concentración de SDS}} = \frac{SS_{\text{concentración de SDS}}}{(a-1)} = \frac{0,02880}{1} = 0,02880$$

$$MS_{\text{relaciónFO/FA}} = \frac{SS_{\text{relaciónFO/FA}}}{(b-1)} = \frac{0,11045}{1} = 0,11045$$

$$MS_{\text{concentración de SDS*relaciónFO/FA}} = \frac{SS_{\text{concentración de SDS*relaciónFO/FA}}}{(I-1)(J-1)} = \frac{0,00020}{1} = 0,00020$$

De igual forma, la suma de cuadrados para el error residual se obtiene a partir de la **ecuación (3.7-29) del capítulo de Fundamento Teórico.**

$$SS_E = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2$$

donde:

y_{ijk} es el valor de la respuesta cuando el factor **concentración de SDS** está en su nivel i , cuando el factor **relación FO/FA** se encuentra en su nivel j y la réplica es la número k .

desarrollando los sumatorios la suma de cuadrados del error:

$$SS_E = (y_{111} - \bar{y}_{11.})^2 + (y_{112} - \bar{y}_{11.})^2 + (y_{121} - \bar{y}_{12.})^2 + (y_{122} - \bar{y}_{12.})^2 \\ + (y_{211} - \bar{y}_{21.})^2 + (y_{212} - \bar{y}_{21.})^2 + (y_{221} - \bar{y}_{22.})^2 + (y_{222} - \bar{y}_{22.})^2$$

reemplazando se obtiene:

$$SS_E = 0,00070$$

La media de cuadrados para el error residual, MS_E , considerando que hay 4 grados de libertad, se calcula según la **ecuación (3.7-33)** del **capítulo de Fundamento Teórico**:

$$MS_E = \frac{SS_E}{ab(n-1)} = \frac{0,00070}{4} = 0,000175$$

Para calcular el valor del estadístico de prueba, F_0 , de los factores e interacción, se utilizan, como se dijo anteriormente, las ecuaciones de la columna F_0 dadas en la **Tabla ANOVA del capítulo de Fundamento Teórico (Tabla 3.7-4)**.

$$F_{concentración\ de\ SDS} = \frac{MS_{concentración\ de\ SDS}}{MS_E} = \frac{0,02880}{0,000175} = 164,57$$

$$F_{relación\ FO/FA} = \frac{MS_{relación\ FO/FA}}{MS_E} = \frac{0,11045}{0,000175} = 631,14$$

$$F_{concentración\ de\ SDS*relación\ FO/FA} = \frac{MS_{concentración\ de\ SDS*relación\ FO/FA}}{MS_E} = \frac{0,00020}{0,000175} = 1,14$$

Una vez calculado el valor de F_0 el siguiente paso es decidir el intervalo de confianza¹ para la prueba. La probabilidad de que el verdadero valor del parámetro se encuentre en el mencionado intervalo se denomina nivel de confianza, y se denota por $1-\alpha$. La probabilidad de equivocarnos se llama nivel de significación y se simboliza por α .

Para este estudio hemos considerado un nivel de confianza de $(1-\alpha) = 95\%$, con lo que el nivel de significación es $\alpha = 0,05$. Una vez decidido dicho nivel el procedimiento es el siguiente:

1) Buscar en las **tablas de la distribución F** el correspondiente valor teórico, F_{Tabla} , para el nivel de significación escogido, según los grados de libertad tanto para la variable en estudio como para el error residual. En este caso $F_{\text{Tabla}} = F_{0,05;1;4} = 7,70865$, donde 0,05 es el nivel de significación estadístico para la prueba, 1 son los grados de libertad de la variable analizada y 4 los grados de libertad asociados al error residual.

2) Tomar como región de aceptación de H_0 , cuando $F_0 \leq F_{\text{Tabla}}$, y como región de rechazo de H_0 (aceptación de H_1), cuando $F_0 > F_{\text{Tabla}}$.

Los paquetes estadísticos, además del valor de F_0 calculan el valor del estadístico p (p -value), **o nivel de significación experimental de la prueba**, que es un parámetro obtenido a partir del valor del estadístico de prueba, en este caso, F_0 , y nos informa sobre cuál sería el nivel de significación α más pequeño que nos hubiera permitido rechazar la hipótesis nula. De forma que se aceptará H_0 , cuando el valor p sea mayor que α y se rechazará H_0 , en favor de H_1 , cuando el valor p sea menor que α . Conocer el valor p , es más indicativo que conocer si la prueba ha sido aceptada o rechazada, porque el valor p indica la situación de los datos dentro de la zona de aceptación o rechazo.

¹ Un intervalo de confianza es un rango de valores (calculado en una muestra) en el cual se encuentra, con una probabilidad determinada, el verdadero valor del parámetro.

Seguidamente se obtendrá el valor p de la prueba, a partir del estadístico F_0 , según:

$$\text{Valor } p_{\text{concentración de SDS}} = P(F_{\text{concentración de SDS};(I-1);IJ(K-1)})$$

donde $P(F_{\text{concentración de SDS}})$ es la probabilidad de encontrar, dentro de la curva de distribución F , el valor experimental $F_{\text{concentración de SDS}}$.

$$\text{Valor } p_{\text{relación FO/FA}} = P(F_{\text{relación FO/FA};(J-1);IJ(K-1)})$$

$$\text{Valor } p_{\text{concentración de SDS*relación FO/FA}} = P(F_{\text{concentración de SDS*relación FO/FA};(I-1)(J-1);IJ(K-1)})$$

reemplazando se tiene,

$$\text{Valor } p_{\text{concentración de SDS}} = 0,00021$$

$$\text{Valor } p_{\text{relación FO/FA}} = 0,00001$$

$$\text{Valor } p_{\text{concentración de SDS*relación FO/FA}} = 0,34527$$

En el presente trabajo se utilizó, para realizar la **Tabla ANOVA**, el programa de estadístico: **Minitab 14** para el sistema operativo Windows.

Una vez calculados todos los parámetros del ANOVA para el diseño factorial 2^2 , se presentan en la **Tabla 5.1-4**.

Tabla 5.1-4. Análisis de la varianza de los efectos de los factores e interacción para la respuesta **aglomeración**, en el primer diseño factorial 2^2 .

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;4}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	0,02880	1	0,02880	164,57	7,71	0,000
relación FO/FA	0,11045	1	0,11045	631,14	7,71	0,000
interacción SDS*FO/FA	0,00020	1	0,00020	1,14	7,71	0,345
error	0,00070	4	0,00018	-	-	-
total	0,14015	7	-	-	-	-

En la **Tabla 5.1-4** se puede observar que:

$F_{\text{concentración de SDS}} = 164,57 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se rechaza H_0 , lo que significa que el efecto de la **concentración de SDS es significativo** sobre la respuesta **aglomeración** para el nivel de significación de 0,05.

$F_{\text{relación FO/FA}} = 631,14 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se rechaza H_0 , lo que significa que el efecto de la **relación FO/FA** también es **significativo** sobre la respuesta **aglomeración** para el nivel de significación de 0,05.

$F_{\text{concentración de SDS * relación FO/FA}} = 1,14 < F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se acepta H_0 , es decir, que el efecto de la **interacción entre los factores no influye** significativamente sobre la respuesta **aglomeración**.

Igualmente se puede concluir, observando el valor p , para factores e interacción, que los efectos de la **concentración de SDS** y de la **relación FO/FA** son significativos para la respuesta **aglomeración** (Valor $p_{\text{concentración de SDS}} = 0,00021 < \alpha = 0,05$; Valor $p_{\text{relación FO/FA}} = 0,00001 < \alpha = 0,05$) con valores de p mucho menores que el valor de α correspondiente al nivel de significación escogido para esta prueba. Esto indica que existe mayor certeza acerca de la influencia del efecto de estos factores. En relación con el efecto de la interacción se puede afirmar que el valor p es mayor que el valor de α (Valor $p_{\text{concentración de SDS * relación FO/FA}} = 0,34527 > \alpha = 0,05$) por lo tanto se asume que no hay influencia de la interacción sobre la respuesta.

5.1.1.2.1.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

Una representación gráfica de los factores e interacciones que tienen influencia en la respuesta se obtiene, entre otras representaciones, mediante el diagrama de Pareto de los efectos estandarizados. Esta representación muestra los efectos de los factores en orden decreciente de magnitud.

Como ya se ha indicado anteriormente en el **apartado 3.7.9.1.1 del capítulo de Fundamento Teórico**, para estimar la importancia de cada factor se han representando las observaciones mediante el **modelo estadístico lineal de efectos fijos** definido por la **ecuación (3.7-8)**. Este modelo se denomina así porque: los tratamientos son elegidos por el experimentador, y porque los factores estudiados son los únicos que interesan y las conclusiones se aplican sólo a los niveles de los factores considerados en el análisis. Las conclusiones no pueden hacerse extensivas a tratamientos similares que no hayan sido considerados específicamente.

Los parámetros del modelo de efectos fijos se estiman mediante las **ecuaciones (3.7-16) a (3.7-19)**, y se presentan en la **Tabla 5.1-5** junto al error estándar del coeficiente y los efectos estandarizados, calculados según las **ecuaciones (3.7-39) y (3.7-38)** respectivamente. Posteriormente estos efectos se representan frente a los factores e interacción en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-9**.

Tabla 5.1-5. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **aglomeración**, en el primer diseño factorial 2^2 .

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 0,1725$	0,003536	48,79
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{...} = -0,0600$	0,003536	-17,68
relación FO/FA	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2} - \bar{y}_{...} = 0,1175$	0,003536	33,23
interacción de SDS*FO/FA	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22} - \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{.2} + \bar{y}_{...} = -0,0050$	0,003536	2,12

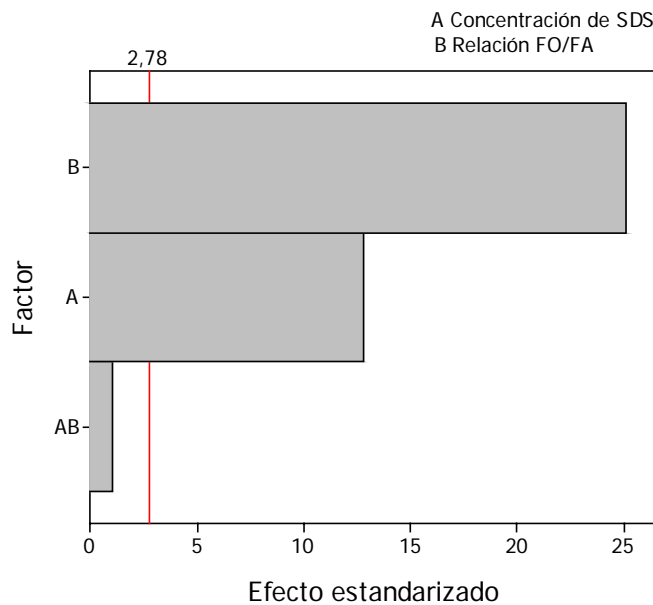


Figura 5.1-9. Diagrama de Pareto, que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **relación FO/FA** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **aglomeración** en el primer diseño factorial 2^2 .

El diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-9** muestra una línea vertical que corresponde al valor p calculado según la **ecuación (3.7-40)** del **capítulo de Fundamento Teórico**, en este caso con un nivel de significación de 0,05. Este diagrama permite conocer la magnitud e importancia de los efectos.

Los factores que presenten efectos que traspasen la línea vertical se consideran influyentes para la respuesta con nivel de significación superior a 0,05 y los factores que no la traspasen se consideran que no son influyentes para la respuesta. Por lo tanto, en este caso se puede decir que el efecto de la **relación FO/FA** es el más significativo para la respuesta **aglomeración**, seguido del efecto de la **concentración de SDS**. Según este diagrama, la interacción entre los factores, no es significativa para la respuesta **aglomeración**.

5.1.1.2.1.4 Presentación del modelo

El modelo estadístico lineal de efectos fijos posibilita la predicción del valor de la respuesta para los niveles de los factores estudiados. De este modo el comportamiento de las respuestas con respecto a los niveles de los factores se puede describir mediante la **ecuación (5.1-1)**.

$$\hat{y} = 0,173 - 0,060A + 0,118B - 0,005AB \quad (5.1-1)$$

donde, según se recoge en la **Tabla 5.1-5**, el término constante de la **ecuación (5.1-1)** es el efecto medio general y los demás coeficientes son igual a la mitad del valor de los efectos. A y B son los valores codificados de los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** respectivamente.

Por otro lado, mediante el análisis ANOVA se comprueba que el efecto de la interacción entre los factores no es significativo para la respuesta **aglomeración**. Considerando entonces el nivel de significación estadística se puede descartar el término de la **ecuación (5.1-1)** correspondiente a la interacción. Por lo tanto, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-2)**.

$$\hat{y} = 0,173 - 0,060A + 0,118B \quad (5.1-2)$$

5.1.1.2.1.5 Análisis de residuos

El análisis de la varianza ha permitido determinar qué factores tienen un efecto significativo sobre la respuesta. Sin embargo, para que estas conclusiones sean válidas, se ha de realizar un análisis de los residuos con el propósito de comprobar si los errores son independientes y están uniformemente distribuidos con media cero y varianza constante pero desconocida.

En la **Tabla 5.1-6** se muestra el cálculo de los valores predichos por el modelo de la **ecuación (5.1-1)**, los residuos (**ecuación (3.7-41)**), el error estándar del valor predicho (**ecuación (3.7-45)**) y el residuo de tipo student (**ecuación (3.7-44)**). A partir de estos parámetros es posible obtener información de posibles anomalías en los resultados según las pruebas de *normalidad, independencia y homocedasticidad* de los residuos, descritas en el **apartado 3.7.9.1.5 del capítulo de Fundamento Teórico**.

Tabla 5.1-6. Análisis de residuos para la respuesta **aglomeración** en el primer diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{222}	0,24	0,225	0,015	0,009354	1,60357
2	y_{122}	0,35	0,355	-0,005	0,009354	-0,53452
3	y_{112}	0,12	0,110	0,010	0,009354	1,06904
4	y_{211}	0,00	0,000	0,000	0,009354	0,00000
5	y_{111}	0,10	0,110	-0,010	0,009354	-1,06904
6	y_{221}	0,21	0,225	-0,015	0,009354	-1,60357
7	y_{121}	0,36	0,355	0,005	0,009354	0,53452
8	y_{212}	0,00	0,000	0,000	0,009354	0,00000

Puesto que los experimentos arrojan un residuo de tipo student, mostrado en la **Tabla 5.1-6**, inferior a ± 2 , se asume que no existen irregularidades por parte de los residuos.

Para asegurar la idoneidad del modelo se realizan pruebas para determinar la *normalidad, independencia y homocedasticidad* de los residuos.

- *Normalidad*: se construye un gráfico de probabilidad normal de los residuos de tipo student, que se muestra en la **Figura 5.1-10**.

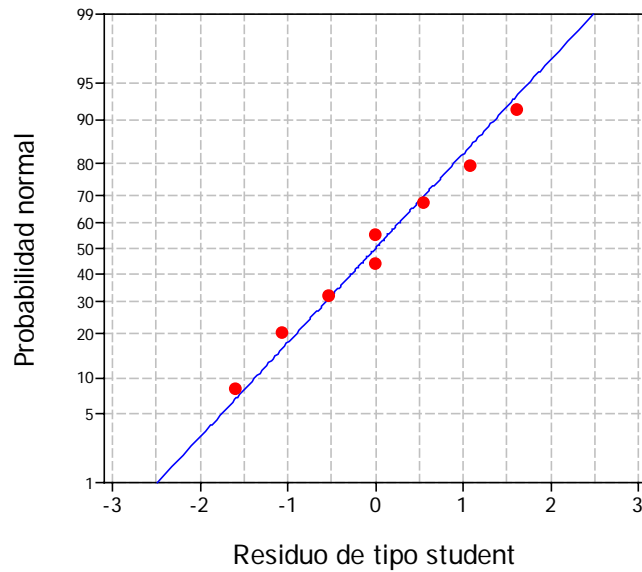


Figura 5.1-10. Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student del primer diseño factorial 2^2 , para la respuesta **aglomeración**.

Como se puede apreciar en la **Figura 5.1-10** la distribución de los errores es normal ya que los puntos se alinean según una línea recta.

- *Independencia*: se construye una gráfica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución en que se realizan los experimentos para ver si existe algún tipo de correlación. La gráfica se muestra en la **Figura 5.1-11**.

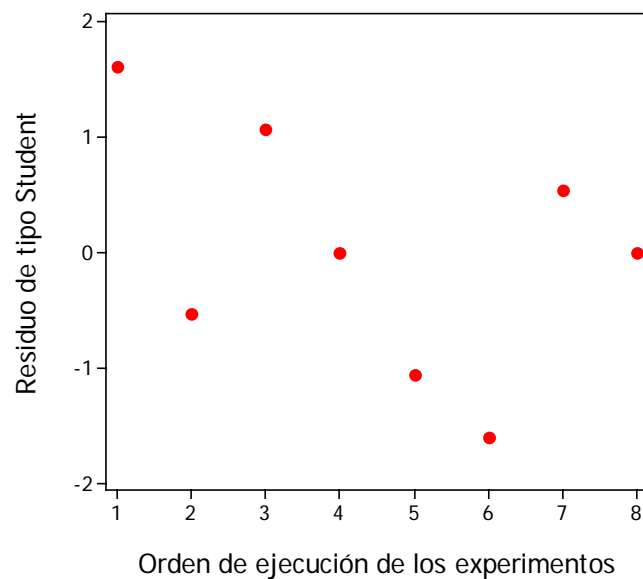


Figura 5.1-11. Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos del primer diseño factorial 2^2 , para la respuesta **aglomeración**.

Los datos de la gráfica de la **Figura 5.1-11** parecen estar muy dispersos y no se observa ninguna tendencia, lo cual indica que los residuos son independientes.

- *Homogeneidad de la varianza*: se representan los residuos de tipo student frente a los valores predichos, también para ver si existe algún tipo de correlación; **Figura 5.1-12**.

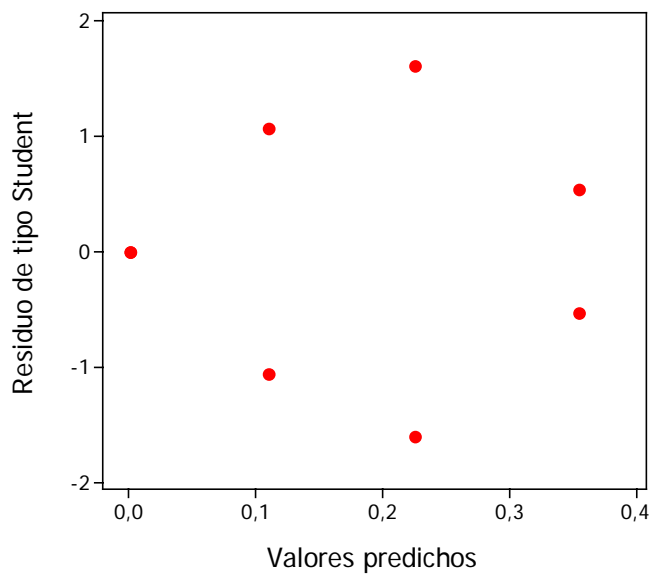


Figura 5.1-12. Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho del primer diseño factorial 2^2 , para la respuesta **aglomeración**.

En la grafica de la **Figura 5.1-12** no parece existir ninguna tendencia clara por parte de los residuos. El residuo de tipo student parece estar bien distribuido, la simetría de los puntos sobre cero y bajo cero se deben a las réplicas de los experimentos.

5.1.1.2.2 Respuesta “esfericidad”

En este caso, la primera etapa del análisis de los resultados es también la comprobación de la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta. Para esto se realiza un gráfico de los valores de las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos. Estos datos se recogen en la **Tabla 5.1-7** y se representan en la **Figura 5.1-13**.

Tabla 5.1-7. Orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos, resultados para la respuesta **esfericidad** y notación necesaria para el análisis de varianza del primer diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta esfericidad	
		valor numérico	notación
1	8	0,12	y_{222}
2	7	0,38	y_{122}
3	5	0,23	y_{112}
4	2	0,00	y_{211}
5	1	0,26	y_{111}
6	4	0,10	y_{221}
7	3	0,36	y_{121}
8	6	0,00	y_{212}

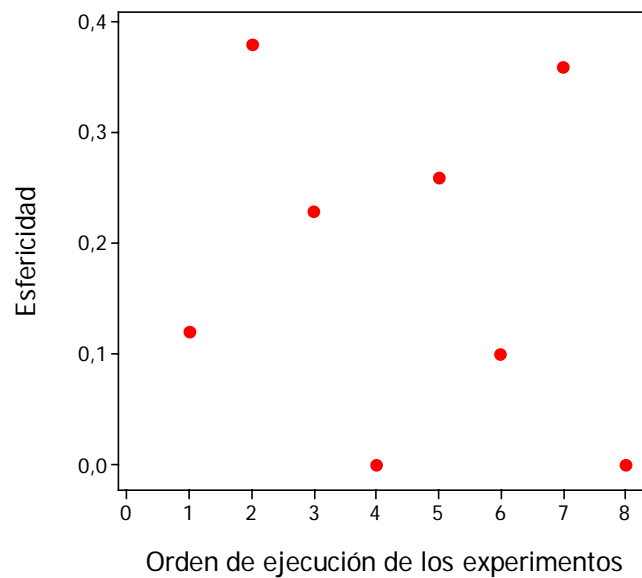


Figura 5.1-13. Gráfica de los valores de la respuesta **esfericidad** frente al orden de ejecución de los experimentos del primer diseño factorial 2^2 .

Como se puede apreciar en la **Figura 5.1-13**, no se observa ningún valor atípico o tendencia no aleatoria de la respuesta **esfericidad** frente al orden de ejecución de los experimentos.

5.1.1.2.2.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “esfericidad”

A continuación, como en el caso de la respuesta **aglomeración**, se han de analizar los efectos de los factores e interacción sobre la respuesta **esfericidad**. En la **Tabla 5.1-8** recogen los valores del efecto de cada factor y la interacción sobre la respuesta **esfericidad**.

Tabla 5.1-8. Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta **esfericidad** en el primer diseño factorial 2².

factor	efecto
concentración de SDS	-0,2525
relación FO/FA	0,1175
concentración de SDS · relación FO/FA	-0,0075

Gráficamente, el efecto de la variación de cada factor frente al valor numérico de la respuesta se representa en la **Figura 5.1-14**.

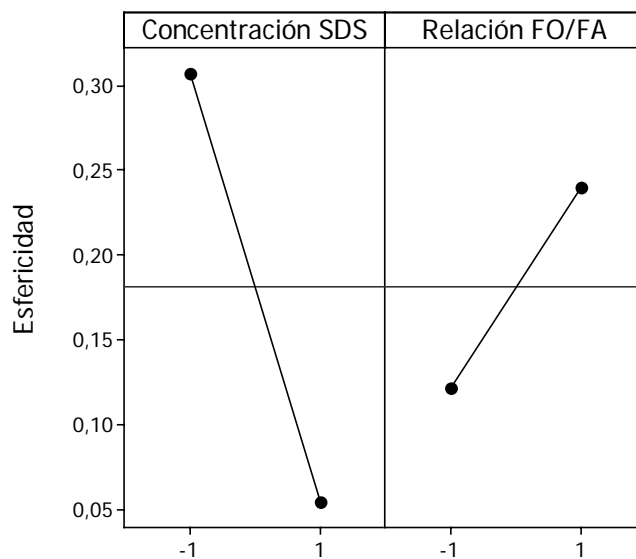


Figura 5.1-14. Gráfica de los efectos de los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** sobre la respuesta **esfericidad** en el primer diseño factorial 2².

La gráfica de los efectos de los factores de la **Figura 5.1-14** muestra que el efecto más influyente sobre la respuesta **esfericidad** es la **concentración de SDS**, de forma que al aumentar los niveles de este factor desde su nivel bajo al alto, la **esfericidad** de las partículas disminuye. La explicación de este hecho se puede hacer en base a los mismos argumentos que se expusieron para justificar la presencia de **aglomeración**. La mayor o menor **esfericidad** de las micropartículas depende de las tensiones no simétricas que sufran los glóbulos durante la etapa viscoso-gelatinosa de la polimerización. Si durante esta fase la superficie de los glóbulos no está suficientemente recubierta por TCP, los choques entre ellos no serán elásticos, sino que se producirá una cierta adhesión entre las superficies, que conducirá a una deformación de su forma esférica cuando sufran la acción de las fuerzas de cizalla debido a las turbulencias del fluido. Estas fuerzas terminarán por separar los glóbulos, pero las deformaciones persistirán si la etapa de polimerización está lo suficientemente avanzada.

Al igual que en el caso de la explicación del aumento de la **aglomeración** cuando existían altas proporciones de SDS, estas altas concentraciones permiten la división de la fase orgánica en un mayor número de porciones de un menor tamaño que ofrecen, en conjunto, una mayor superficie para ser recubierta por TCP, pudiendo llegar a ser la cantidad de este compuesto añadido a la mezcla de polimerización insuficiente para lograr un recubrimiento efectivo de todos los microglóbulos formados. Si esto es así, la protección no sería efectiva y los choques entre los microglóbulos conducirían a su adhesión temporal y a la deformación subsiguiente al separarse. A esto se debe añadir que la existencia de un mayor número de glóbulos promueve un mayor número de choques por unidad de tiempo.

No obstante, con el rango de concentraciones utilizado para este factor no se pueden establecer conclusiones definitivas. Sería conveniente, para experimentos posteriores, trabajar con **concentraciones de SDS** cercanas al nivel inferior, ya que así se podrá observar mejor el efecto de este factor y obtener un producto de mejor calidad.

Con respecto a la **relación FO/FA** se observa que al incrementar los niveles de este factor la **esfericidad** disminuye, pero en mucho menor medida que para el factor **concentración de SDS**. En este caso también cabe la explicación que se ha dado para el caso de la respuesta **aglomeración**; la alta velocidad de agitación durante todo el proceso de polimerización, en el caso de la proporción 1/10, pudiera producir un mayor lavado de la capa protectora proporcionada por el TCP y el SDS, lo que a su vez facilite la coalescencia y por tanto las deformaciones de las partículas.

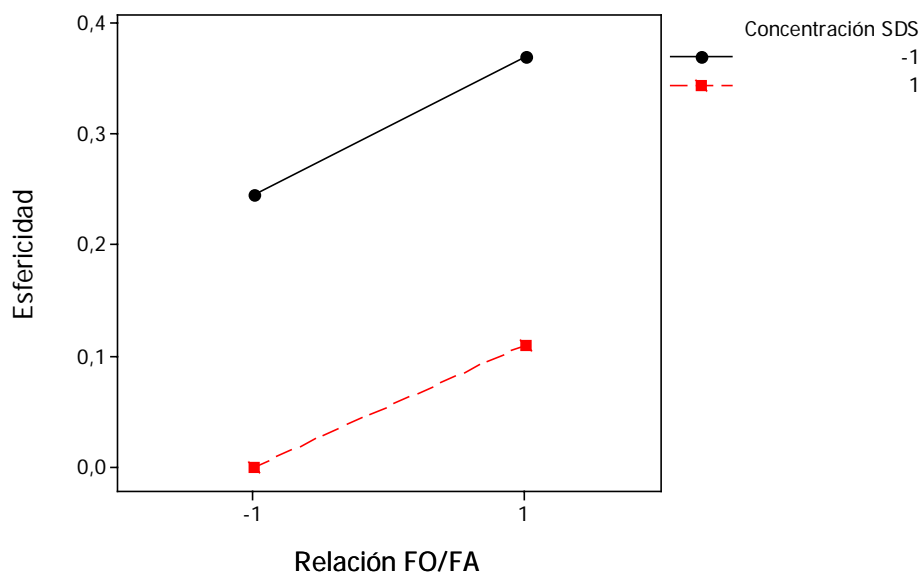


Figura 5.1-15. Efecto de la interacción entre los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** sobre la respuesta **esfericidad**, en el primer diseño factorial 2^2 .

Con respecto a la interacción entre los dos factores, en la **Figura 5.1-15** se puede apreciar que la interacción es despreciable ya que las rectas son prácticamente paralelas. En consecuencia, solo se puede afirmar que un aumento en la **relación FO/FA** incrementa el valor numérico de la respuesta **esfericidad** para los dos niveles de **concentración de SDS** y que el aumento del valor numérico de la respuesta es más importante cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel bajo.

En conclusión, los mejores valores numéricos de la respuesta esfericidad se obtienen a concentraciones de SDS cercanas al nivel bajo (línea continua, nivel-) y relaciones FO/FA cercanas al nivel alto. El efecto de esta combinación de niveles de los factores se puede apreciar en la **Figura 5.1-4** (experimento 3), que muestra las micropartículas que obtuvieron mejor puntuación en la valoración de la respuesta **esfericidad** en este primer diseño experimental 2^2 .

5.1.1.2.2.2 Análisis de varianza

Al igual que en caso anterior, se realiza un ANOVA para determinar el grado de significación que poseen los efectos de factores e interacciones frente a la respuesta. Este análisis se recoge en la **Tabla 5.1-9**.

Tabla 5.1-9. Análisis de la varianza de los efectos de los factores e interacción para la respuesta **esfericidad** en el primer diseño factorial 2^2 .

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;4}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	0,12751	1	0,12751	600,06	7,70865	0,00002
relación FO/FA	0,02761	1	0,02761	129,94	7,70865	0,00034
interacción de SDS*FO/FA	0,00011	1	0,00011	0,53	7,70865	0,50716
error	0,00085	4	0,00021	-	-	-
total	0,15609	7	-	-	-	-

Según se observa en la **Tabla 5.1-9**, para el factor **concentración de SDS**, $F_{concentración\ de\ SDS} = 600,06 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se rechaza H_0 en favor de H_1 , es decir, se concluye que el efecto de la **concentración de SDS** influye sobre la respuesta **esfericidad** para el nivel de significación escogido para la prueba ($\alpha = 0,05$). En el caso del factor **relación FO/FA**, $F_{relación\ FO/FA} = 129,94 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ para este factor también se rechaza H_0 en favor de H_1 , significando que el efecto de la **relación FO/FA** también influye sobre la respuesta **esfericidad** para el nivel de significación escogido para la prueba. En relación con la interacción entre los factores $F_{concentración\ de\ SDS * relación\ FO/FA} = 0,53 < F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se acepta H_0 , es decir, que el efecto de la interacción entre los factores no es influyente para la respuesta **esfericidad**.

Por otro lado comparando los “valores p ” para cada variable también se puede afirmar que los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** tienen un efecto significativo sobre la respuesta **esfericidad** (valor $p < 0,05$). En el caso de la interacción el valor $p = 0,50716 > 0,05 \Rightarrow$ se acepta H_0 , es decir, que la interacción entre los factores no es un factor significativo para la respuesta **esfericidad**, dado el nivel de significación escogido para la prueba.

5.1.1.2.2.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

Los parámetros del modelo de efectos fijos, necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados se muestran en la **Tabla 5.1-10**. Posteriormente, al igual que en el caso de la respuesta **aglomeración**, se representan dichos efectos frente a cada factor en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-16**.

Tabla 5.1-10. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **esfericidad**, en el primer diseño factorial 2^2 .

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente	efecto estandarizado
		$SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	$\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 0,18125$	0,005154	35,17
concentración SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{...} = -0,12625$	0,005154	-24,50
relación FO/FA	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2} - \bar{y}_{...} = 0,05875$	0,005154	11,40
interacción SDS*FO/FA	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{.2} + \bar{y}_{...} = -0,00375$	0,005154	-0,73

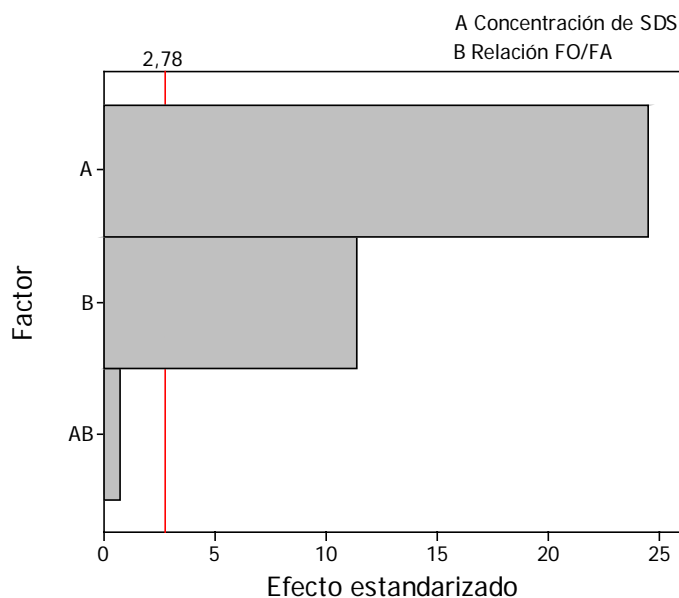


Figura 5.1-16. Diagrama de Pareto, que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **relación FO/FA** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **esfericidad** en el primer diseño factorial 2^2 .

En la **Figura 5.1-16** la línea vertical indica que el efecto de los dos factores es significativo para la respuesta, siendo el efecto de la **concentración de SDS** el de mayor magnitud. En este caso, el efecto de la interacción tampoco resulta ser significativo para la respuesta **esfericidad**.

5.1.1.2.2.4 Presentación del modelo

La representación de las observaciones mediante el modelo estadístico lineal de efectos fijos se recoge en la **ecuación (5.1-3)**.

$$\hat{y} = 0,181 - 0,126A + 0,059B - 0,004AB \quad (5.1-3)$$

Con el ANOVA se pudo determinar que solo el efecto de los factores es **significativo** para la respuesta **esfericidad**, con un nivel de significación de 0,05. Por lo tanto, considerando la significación estadística se puede **descartar** el término de la **ecuación (5.1-3)** correspondiente a la **interacción**. En consecuencia, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-4)**.

$$\hat{y} = 0,181 - 0,126A + 0,059B \quad (5.1-4)$$

5.1.1.2.5 Análisis de residuos

El análisis de la varianza ha permitido determinar qué factores tienen un efecto significativo sobre la respuesta. Como en el caso de la respuesta **aglomeración**, para que estas conclusiones sean válidas, se ha de realizar un análisis de los residuos con el propósito de comprobar si los errores son independientes y están uniformemente distribuidos con media cero y varianza constante pero desconocida.

En la **Tabla 5.1-11** se recogen los parámetros necesarios para la realización del análisis de residuos, con respecto a la respuesta **esfericidad**.

Tabla 5.1-11. Análisis de residuos para la respuesta **esfericidad** del primer diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{222}	0,12	0,110	0,010	0,010308	0,97014
2	y_{122}	0,38	0,370	0,010	0,010308	0,97014
3	y_{112}	0,23	0,245	-0,015	0,010308	-1,45521
4	y_{211}	0,00	0,000	-0,000	0,010308	-0,00000
5	y_{111}	0,26	0,245	0,015	0,010308	1,45521
6	y_{221}	0,10	0,110	-0,010	0,010308	-0,97014
7	y_{121}	0,36	0,370	-0,010	0,010308	-0,97014
8	y_{212}	0,00	0,000	-0,000	0,010308	-0,00000

Según se observa en la **Tabla 5.1-11** los experimentos realizados arrojan un residuo de tipo student inferior a ± 2 , por lo tanto se asume que no existen irregularidades por parte de los mismos.

Por último se comprueban las restricciones de *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad* para los residuos.

- *Normalidad*

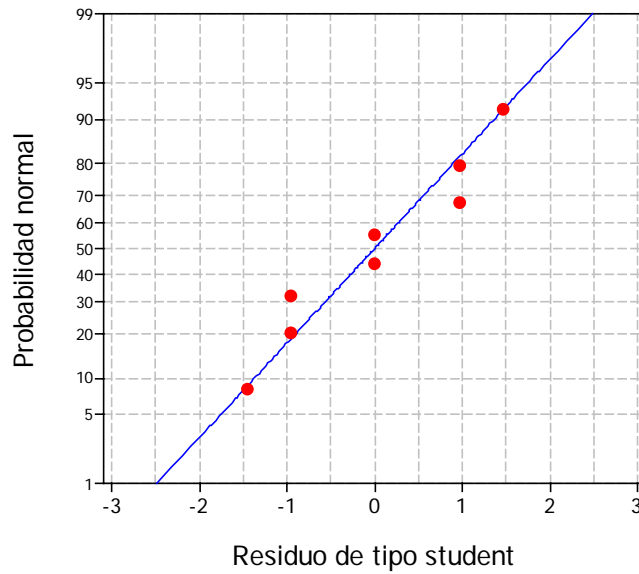


Figura 5.1-17. Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student del primer diseño factorial 2^2 , para la respuesta **esfericidad**.

En la **Figura 5.1-17** se observa que la distribución de los errores es normal ya que los puntos se disponen según una línea recta.

- *Independencia*

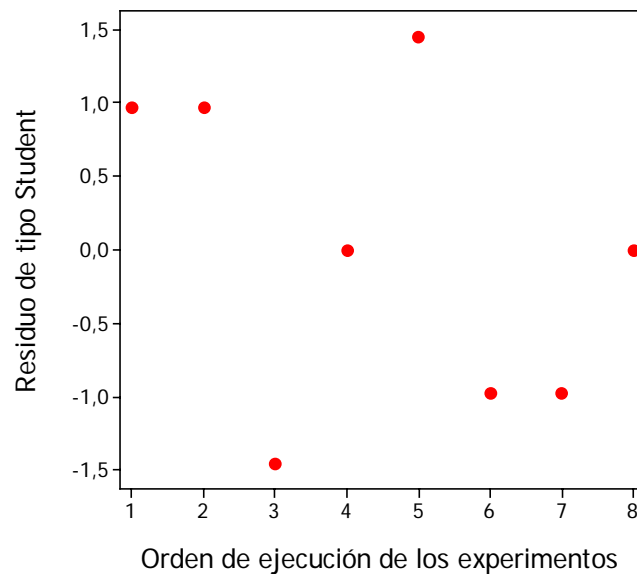


Figura 5.1-18. Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos del primer diseño factorial 2^2 , para la respuesta **esfericidad**.

Los datos de la gráfica de la **Figura 5.1-18** parecen estar muy dispersos y no se observa ninguna tendencia, lo cual indica que los residuos son independientes.

- *Homocedasticidad*

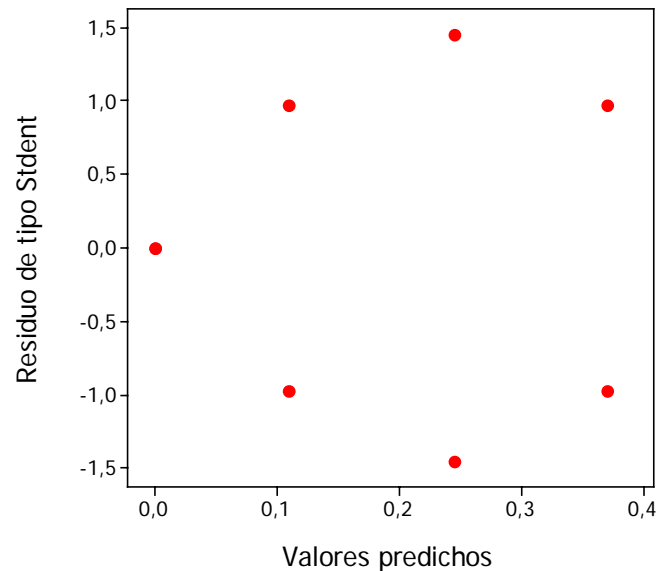


Figura 5.1-19. Gráfica de los residuos de tipo student frente al valor predicho del primer diseño factorial 2^2 , para la respuesta **esfericidad**.

En la gráfica de la **Figura 5.1-19** no parece existir ninguna tendencia clara por parte de los residuos.

5.1.1.3 Conclusiones y recomendaciones para el primer diseño experimental 2²: Estudio de las respuestas aglomeración y esfericidad.

5.1.1.3.1 Conclusiones

- En este primer diseño experimental se ha determinado mediante el ANOVA que el efecto de los factores, **concentración de SDS** y **relación FO/FA**, influyen sobre la respuesta **aglomeración** con un nivel de significación $\alpha = 0,05$, de forma que los mejores valores numéricos de la respuesta se obtienen a **concentraciones de SDS** cercanas al nivel bajo (0,0033 % (p/v)) y **relaciones FO/FA** cercanas al nivel alto (1/5). Además, se ha comprobado que para esta respuesta, el efecto de la **relación FO/FA** es más importante, en términos de magnitud, que el efecto de la **concentración de SDS**. Con respecto a la **interacción entre los factores**, se ha encontrado que su efecto no influye significativamente sobre el grado de **aglomeración** de las partículas.
- En relación con la respuesta **esfericidad**, también mediante ANOVA, se ha determinado que el efecto de los dos factores influye significativamente sobre la respuesta ($\alpha = 0,05$). Al igual que en el caso anterior, los mejores valores numéricos de la respuesta se obtienen a **concentraciones de SDS** cercanas al nivel bajo (0,0033 % (p/v)) y **relaciones FO/FA** cercanas al nivel alto (1/5). Igualmente se ha comprobado que para la respuesta **esfericidad**, el efecto de la **concentración de SDS** es más importante que el efecto de la **relación FO/FA**. En relación con el efecto de la interacción entre los factores, de igual forma que para la respuesta **aglomeración**, se ha encontrado que ésta tampoco presenta una influencia significativa para la respuesta **esfericidad**.
- Con respecto a las dos respuestas analizadas, **aglomeración** y **esfericidad**, en la caracterización de las micropartículas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), el experimento que arrojó un producto de mejor calidad fue el realizado con una **concentración de SDS** de 0,0033 % (p/v) y una **relación FO/FA** de 1/5. Esto concuerda con los niveles de experimentación que recomienda el análisis de los datos.
- El estudio de los efectos de los factores sobre las respuestas permitió establecer dos modelos que permiten predecir el grado de **aglomeración** y el grado de **esfericidad** de las micropartículas en función de los niveles de los factores.

5.1.1.3.2 Recomendaciones

La calidad de las partículas obtenidas en este primer diseño experimental no se encontró satisfactoria por lo que, con el propósito de mejorar la morfología de las micropartículas (menos aglomeradas y más esféricas), se decidió continuar con la experimentación.

En función de los resultados encontrados en este primer diseño experimental, se establecen las siguientes directrices para trabajos subsiguientes.

- Mediante la realización del primer diseño factorial 2^2 se ha determinado que trabajando a **concentraciones de SDS** cercanas al nivel inferior de este factor (0,0033 % (p/v)) se podrá mejorar la calidad de las micropartículas, además de que permitirá observar mejor su efecto. Por ello se decidió continuar la investigación con concentraciones bajas de SDS.
- Con respecto a la **relación FO/FA**, el análisis de los resultados del primer diseño factorial 2^2 ha demostrado que el mejor valor de trabajo para las condiciones de operación de este estudio es 1/5, por lo que se **decide dejar fijo el valor de este parámetro** y estudiar un nuevo factor, la **velocidad de agitación**. Este nuevo factor se incluye en el estudio por ser su influencia evidente, ya que está directamente relacionado con la energía de las turbulencias del medio de polimerización y, con ello, con la fuerza de los choques entre glóbulos de monómero y con las fuerzas de cizalla que rompen las uniones entre glóbulos. Así, en el segundo diseño factorial, se decide estudiar el efecto de los factores **concentraciones de SDS** y **velocidad de agitación** sobre las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**. Además se considera recomendable estudiar la respuesta **tamaño de partícula** puesto que la incorporación del factor **velocidad de agitación** conducirá a una gran variabilidad en esta respuesta.
- Una característica común a todos los experimentos de este diseño experimental es el deterioro superficial del producto resultante de la polimerización. Este deterioro se ha supuesto que ocurre en una etapa tardía de la polimerización, en la que los glóbulos ya están en una fase casi sólida. **En adelante se comprobará el efecto de reducir la velocidad de agitación del reactor de polimerización** una vez que los glóbulos de monómero sean estables y estén recubiertos por los agentes protectores de la suspensión. De esta forma disminuirían considerablemente la cantidad de colisiones y la violencia de dichas colisiones durante las etapas finales de la polimerización.

5.1.2 RESULTADOS DEL SEGUNDO DISEÑO FACTORIAL 2² (ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS AGLOMERACIÓN, ESFERICIDAD Y TAMAÑO)

Como se ha indicado anteriormente en el **apartado 4.1.2.2.5.2 del capítulo de Metodología Experimental**, los factores cuyos efectos se van a estudiar en este segundo diseño experimental son la **concentración de SDS** (% (p/v)) y la **velocidad de agitación** (rpm) sobre las respuestas **aglomeración, esfericidad y tamaño**. En estos experimentos se mantiene fija la relación **FO/FA = 1/5**, de acuerdo con las conclusiones extraídas del primer diseño experimental.

La realización de los experimentos para el desarrollo de esta segunda etapa experimental se ha planificado mediante un diseño factorial replicado 2², cuya matriz de diseño se muestra en la **Tabla 5.1-12**. Además, los niveles de experimentación se representan en la **Figura 5.1-20**.

Tabla 5.1-12. Matriz de diseño para el segundo diseño factorial replicado 2², mostrando el orden de ejecución de los experimentos, el orden estándar y los niveles de los factores para cada experimento con su valor real y codificado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
		valor real (% (p/v)) ¹	valor cod	valor real (rpm)	valor cod
1	7	0,0033	-1	900	1
2	3	0,0033	-1	900	1
3	5	0,0033	-1	700	-1
4	2	0,0100	1	700	-1
5	6	0,0100	1	700	-1
6	1	0,0033	-1	700	-1
7	4	0,0100	1	900	1
8	8	0,0100	1	900	1

¹ porcentaje en peso/volumen de SDS referido a volumen de fase acuosa presente en la reacción.

Algunos de los experimentos de este diseño se han realizado aparentemente bajo las mismas condiciones experimentales que otros del diseño anterior, excepto por una pequeña variación de la **velocidad de agitación**. Sin embargo, tal como se ha comentado en el apartado anterior, en todos los experimentos de este diseño se rebajó la **velocidad de agitación** a unos 40 minutos después de comenzada la polimerización para evitar en la medida de lo posible las aglomeraciones producidas por los choques de las partículas en su fase viscoso-pegajosa.

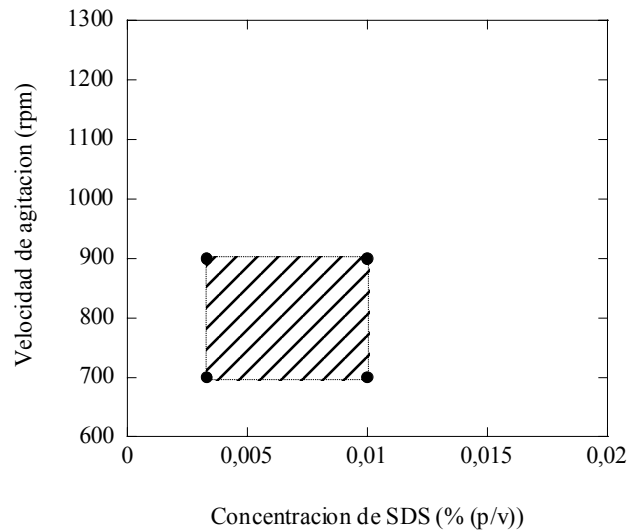


Figura 5.1-20. Niveles de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación**, cuyo estudio se aborda en el segundo diseño experimental 2².

5.1.2.1 Caracterización de las micropartículas

5.1.2.1.1 Microscopia electrónica de barrido

En este caso también se realizaron fotografías con el microscopio electrónico de barrido para la apreciación de la morfología de las partículas resultantes en relación con su grado de **aglomeración**, **esfericidad** y dispersión de **tamaños**. A continuación se muestran microfotografías SEM, a distintas magnificaciones, de los productos obtenidos mediante la realización de este diseño experimental.

Experimento n°1, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 700 rpm**

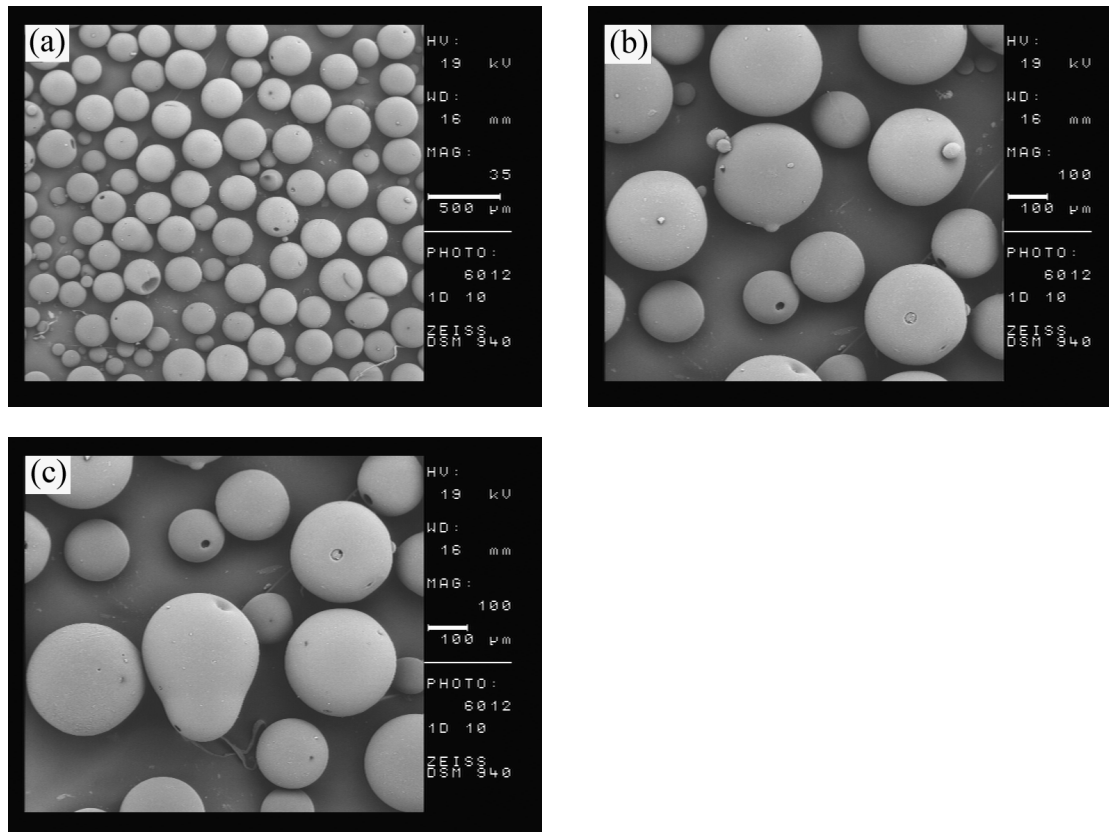


Figura 5.1-21. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 1, del segundo diseño experimental 2², según el orden estándar.

La **Figura 5.1-21(a)**, que posee una magnificación de 35 aumentos, muestra una imagen de conjunto del producto obtenido, en donde se puede apreciar que la dispersión de **tamaños** es pequeña, y que la **aglomeración** y la falta de **esfericidad** son prácticamente despreciables.

La **Figura 5.1-21(b)**, con una magnificación de 100 aumentos, es una imagen de detalle en la que se aprecia que algunas micropartículas tienen adheridas sobre su superficie otras de menor **tamaño** que, en algunos casos, podrían considerarse dentro de la categoría de “satélites” o “verrugas” pero realmente no son aglomeraciones ya que estas se separan si se sumergen en alcohol. Se trata en la mayoría de los casos de una adherencia por fuerzas electrostáticas.

En la **Figura 5.1-21(c)**, que también posee una magnificación de 100 aumentos, se aprecia la existencia de una partícula no esférica producida por la fusión de otras dos durante una fase intermedia de la polimerización.

Experimento n° 2, de acuerdo al orden estándar.

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 700 rpm**

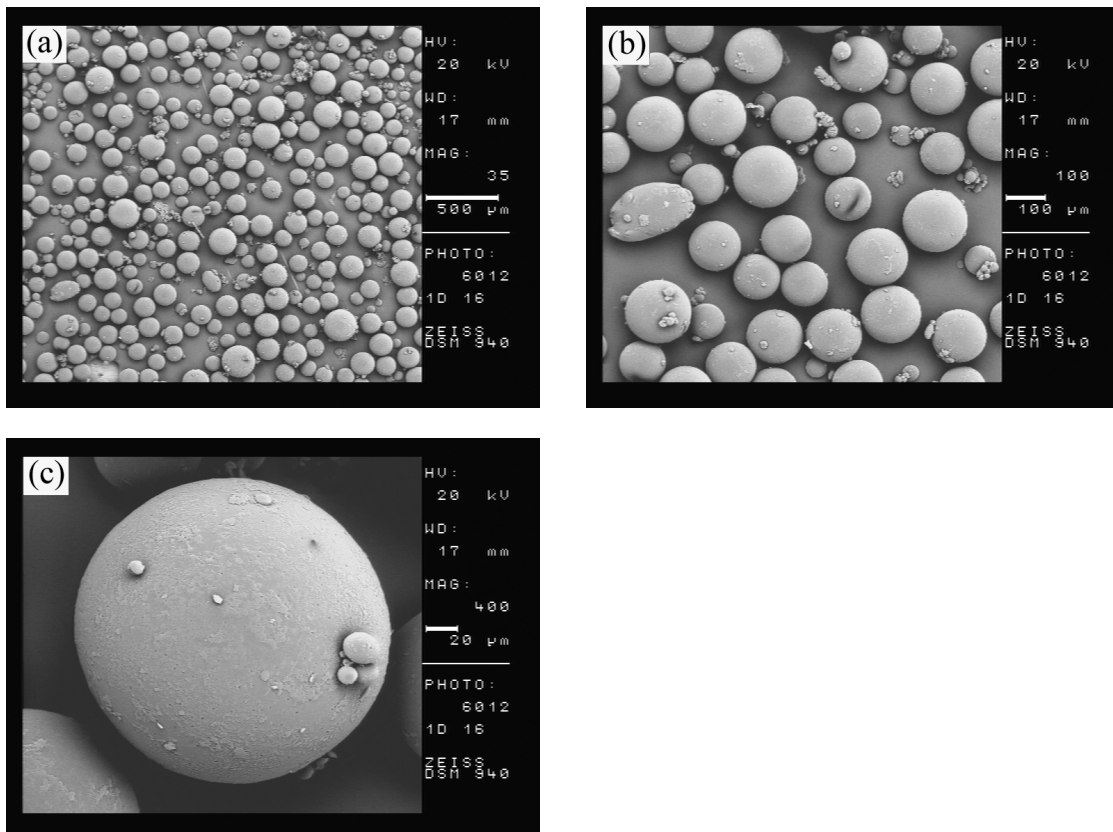


Figura 5.1-22. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 2, del segundo diseño experimental 2², según el orden estándar.

Al igual que en el caso anterior, en la **Figura 5.1-22(a)**, se muestra una imagen del producto obtenido en donde se puede apreciar la dispersión de **tamaños**. Aquí se puede comprobar que las micropartículas obtenidas en este caso, son más pequeñas que las del experimento anterior y con una mayor dispersión.

En la **Figura 5.1-22(b)**, que es una imagen de detalle a 100 aumentos, se puede apreciar que existe un menor grado de **esfericidad** y un mayor grado de **aglomeración** que en caso anterior. En cuanto a la respuesta **aglomeración**, predominan

micropartículas en forma de “satélites”, “verrugas”, y pequeños “racimos de partículas”; mientras que en el caso de la respuesta **esfericidad** solo se observa una partícula ovalada.

En la **Figura 5.1-20(c)**, que es una imagen a 400 aumentos, se puede apreciar más de cerca el caso de una partícula adherida (satélite) a otra de mayor **tamaño** por la acción de fuerzas electrostáticas.

Experimento n° 3, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 900 rpm**

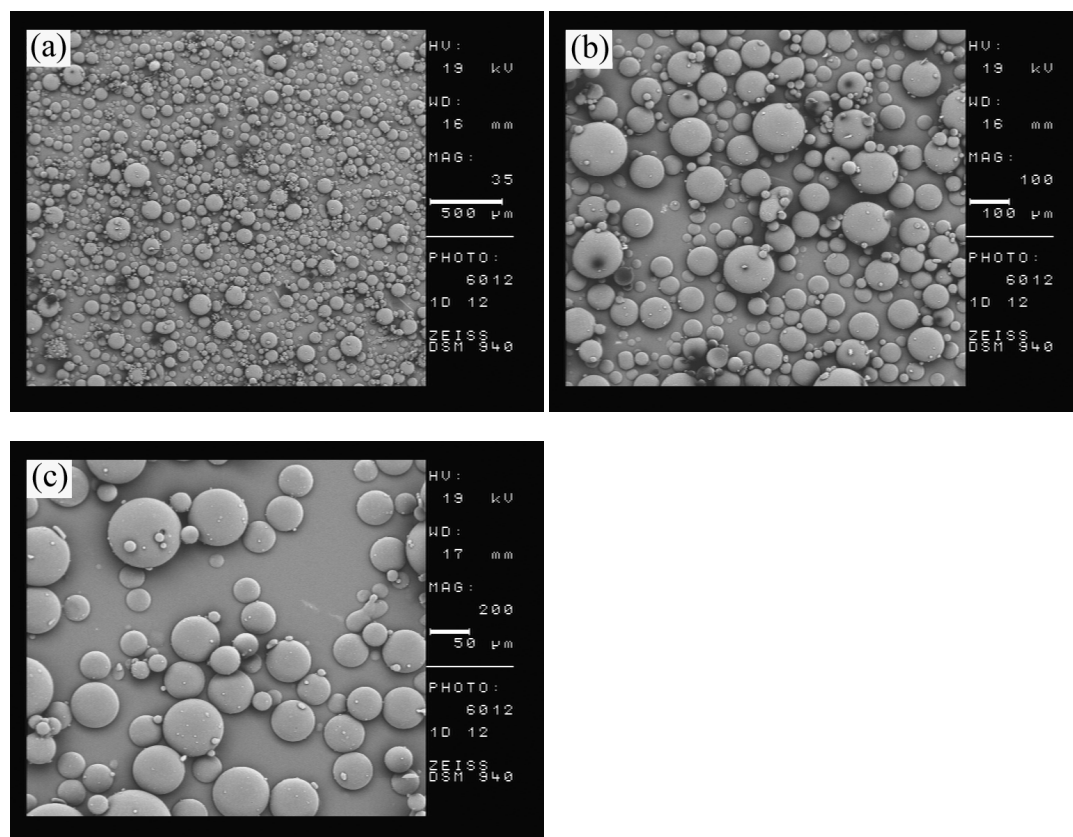


Figura 5.1-23. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 3, del segundo diseño experimental ², según el orden estándar.

En la **Figura 5.1-23(a)**, comparando con las **Figuras 5.1-21(a)** y **5.1-22(a)** que poseen la misma magnificación, se aprecia que las micropartículas son mucho más pequeñas y con mayor dispersión de **tamaño** que las dos muestras anteriores.

En las **Figuras 5.1-23(b)** y **5.1-23(c)**, que muestran imágenes en detalle a 100 y 200 aumentos respectivamente, se observa también que las partículas poseen una excelente morfología.

Experimento n° 4, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 900 rpm**

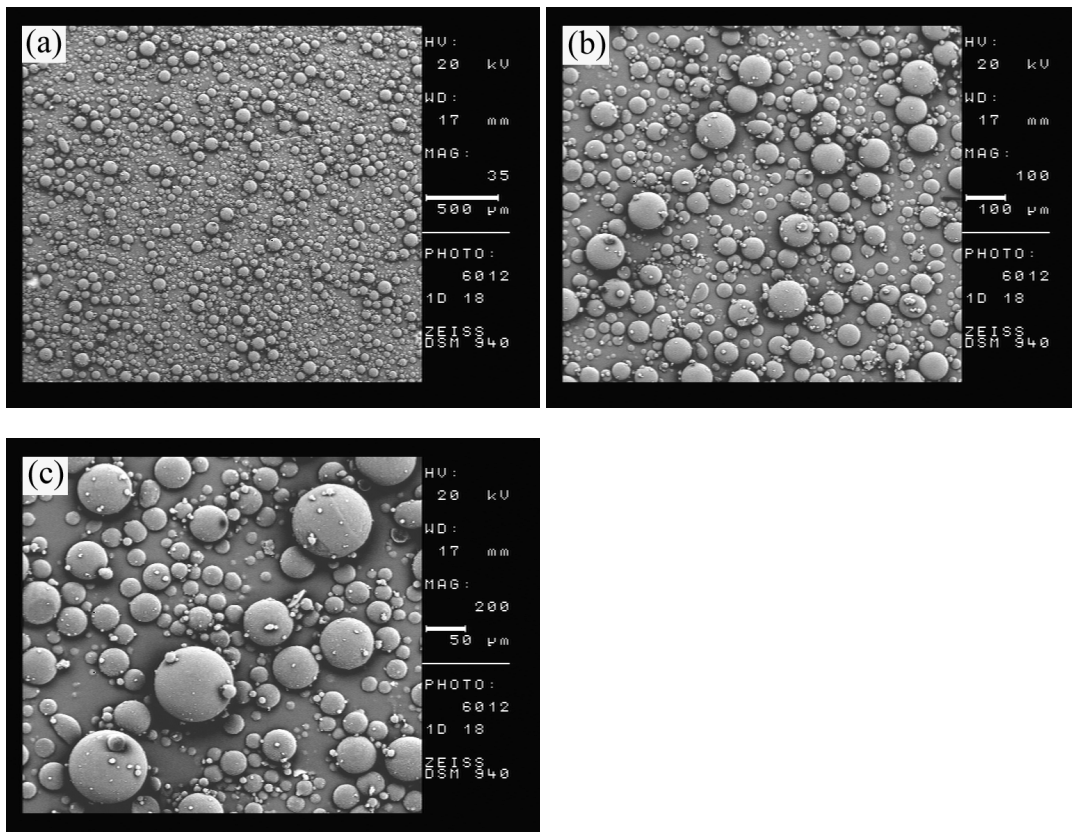


Figura 5.1-24. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento 4 del segundo diseño experimental 2², según el orden estándar.

Al observar la **Figura 5.1-24(a)**, y compararla con las **Figuras 5.1-21(a)**, **5.1-22(a)** y **5.1-23(a)**, todas a la misma magnificación, se encuentra que en estos cuatro experimentos se obtienen dos rangos de **tamaño**, produciendo los experimentos 1 y 2, según el orden estándar, partículas de un diámetro sustancialmente mayor que los experimentos 3 y 4.

En cuanto a las respuestas **aglomeración** y **esfericidad**, las **Figuras 5.1-24(b)** y **5.1-24(c)** muestran que no hay una gran diferencia de calidad en los productos resultantes de este experimento con respecto a los experimentos anteriores.

5.1.2.1.2 Medición del tamaño de partícula (D_{50})

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la medición del **tamaño** de partícula, representado por la **mediana de la distribución de tamaños (d_{50})**, para el segundo diseño experimental 2^2 , analizando los experimentos de acuerdo al orden estándar.

El **tamaño** de las micropartículas y su distribución, para el primer diseño factorial 2^2 , fueron medidos con el equipo analizador del **tamaño** de partícula **Microtrac SRA 150**.

Experimentos n° 1 y 5 (réplicas), de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 700 rpm**

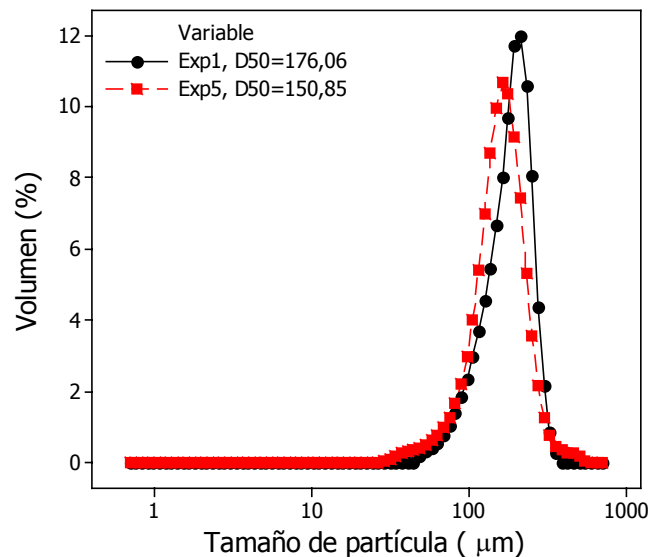


Figura 5.1-25. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes los experimentos 1 y 5 del segundo diseño experimental 2^2 .

En la **Figura 5.1-25** se puede apreciar la curva de distribución de **tamaños** correspondiente a los experimentos 1 y 5 del diseño experimental. El valor numérico de la respuesta **tamaño** se representa por el parámetro D_{50} , que para los experimentos 1 y 5 fue de 176 y 151 μm , respectivamente. En esta figura se puede apreciar además la buena reproducibilidad del experimento.

Experimentos n° 2 y 6 (réplicas), de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 700 rpm**

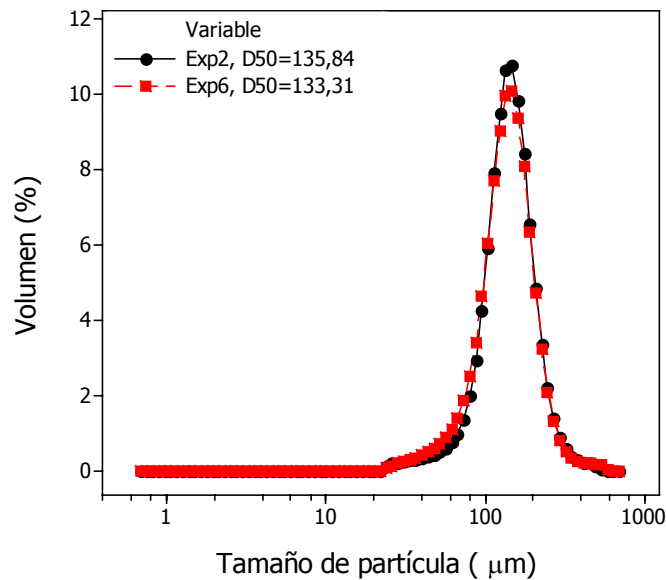


Figura 5.1-26. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes a los experimentos 2 y 6, del segundo diseño experimental 2².

En la **Figura 5.1-26** se puede apreciar la curva de distribución de **tamaños** correspondiente a los experimentos 2 y 6 del diseño experimental. En este caso, la medida de la D_{50} , para los experimentos 2 y 6, fue de 136 y 133 μm respectivamente. En esta figura se puede apreciar también la buena reproducibilidad de este experimento ya que ambas curvas prácticamente se superponen.

El **tamaño** medio de las micropartículas resultantes de estos experimentos es menor que en el caso anterior, debiéndose imputar esta variación al incremento en la **concentración de SDS** ya que la **velocidad de agitación** es la misma que en los

experimentos 1 y 5. Este efecto se puede explicar si se considera que al incrementar la **concentración de SDS** disminuye la tensión interfacial y, en consecuencia, a una misma **velocidad de agitación**, se consigue una ruptura de la fase orgánica en un mayor número de porciones que, además, son de menor **tamaño**. En este caso parece que las proporciones de SDS y TCP (fosfato tricálcico que se añade como agente de suspensión) son adecuadas y que los microglóbulos de polímero estabilizan su **tamaño** sin que haya aglomeraciones ni deformaciones. Esto se puede apreciar también en la buena reproducibilidad que posee el experimento.

Experimentos n° 3 y 7 (réplicas), de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 900 rpm**

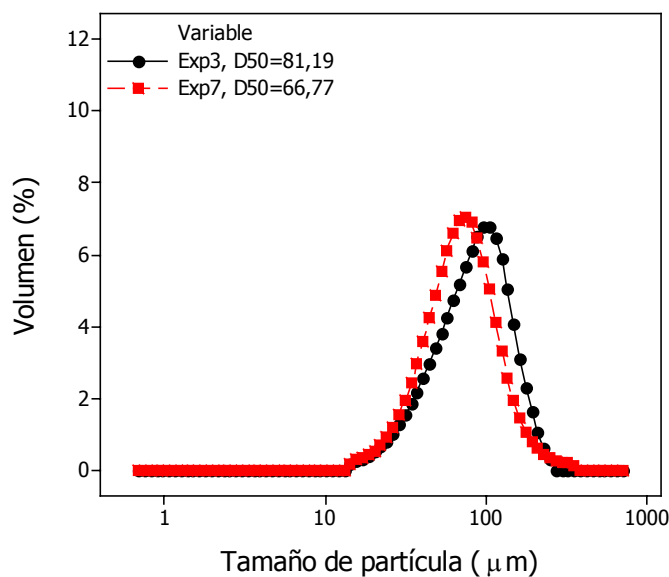


Figura 5.1-27. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes a los experimentos 3 y 7 del segundo diseño experimental 2².

En este experimento la medida de la D_{50} fue de 81 y 67 μm para los experimentos 3 y 7 respectivamente. En la curva de distribución de **tamaños** representada en la **Figura 5.1-27** se puede apreciar la reproducibilidad del experimento. Cabe señalar que en este caso la **concentración de SDS** está en su nivel bajo y la

reproducibilidad del experimento es menor que en los casos donde la **concentración de SDS** está en el nivel alto.

Por otro lado, de esta experiencia se puede concluir que el **tamaño** de partícula disminuye en relación con los experimentos 1 y 5 que se realizaron a igual **concentración de SDS** pero a una **velocidad de agitación** de 700 rpm. Es evidente el fuerte efecto de la **velocidad de agitación** en el **tamaño** medio de las micropartículas.

Experimentos n° 4 y 8 (réplicas), de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 900 rpm**

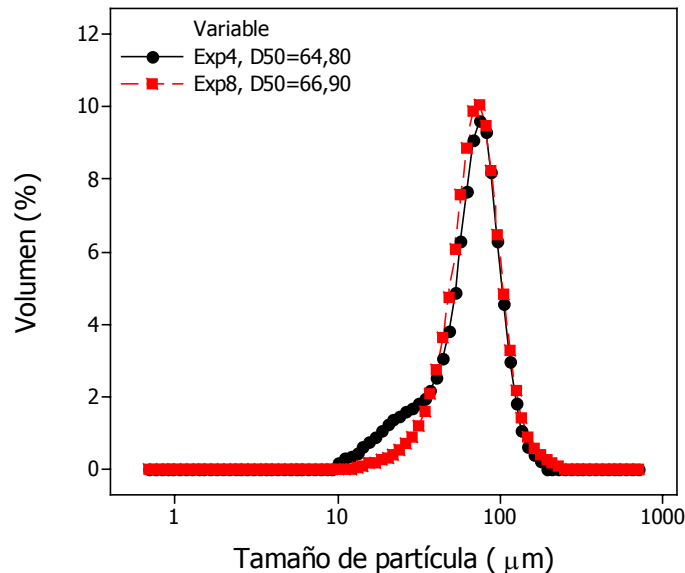


Figura 5.1-28. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes a los experimentos 4 y 8, del segundo diseño experimental 2².

Los valores de la D_{50} para los experimentos 4 y 8 fueron de 65 μm y 67 respectivamente. También en la gráfica representada en la **Figura 5.1-28** se puede apreciar la reproducibilidad del experimento. Las partículas resultantes de esta última experimentación poseen un **tamaño** menor, en relación con los experimentos 3 y 7 realizados a la misma **velocidad de agitación**, debido al incremento en la **concentración de SDS**.

En relación con la adición de SDS se puede inferir, en principio, que el efecto de un incremento en su concentración parece ser menor a mayor **velocidad de agitación**, puesto que conduce a una mayor disminución del **tamaño** que cuando se trabaja a una velocidad de 900 rpm. En consecuencia se puede presumir que a mayor **velocidad de agitación** el efecto de la **concentración de SDS** será menos importante. Por otra parte, se puede apreciar que con **concentraciones de SDS** en el nivel alto se consiguen suspensiones más reproducibles.

5.1.2.2 Análisis de resultados para el segundo diseño factorial 2²

5.1.2.2.1 Respuesta “aglomeración”

Los resultados para esta respuesta se recogen en la Tabla 5.1-13. En primer lugar se comprueba la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta. Para esto, al igual que en el diseño anterior, se realiza un gráfico de los valores de las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos tal como se muestra en la Figura 5.1-29.

Tabla 5.1-13. Orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos, resultados para la respuesta **aglomeración** y notación necesaria para el análisis de varianza del segundo diseño factorial 2².

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta aglomeración	
		valor numérico	notación
1	7	0,913	y_{122}
2	3	0,920	y_{121}
3	5	0,927	y_{112}
4	2	0,887	y_{211}
5	6	0,907	y_{212}
6	1	0,907	y_{111}
7	4	0,887	y_{221}
8	8	0,893	y_{222}

¹Esta notación indica que y_{ijk} es el valor de la respuesta obtenida en un experimento en el que i , representa el nivel en que se encuentra el factor **concentración de SDS**, j representa el nivel en que se encuentra el factor **velocidad de agitación** y k , representa el número de réplica a que corresponde esa respuesta.

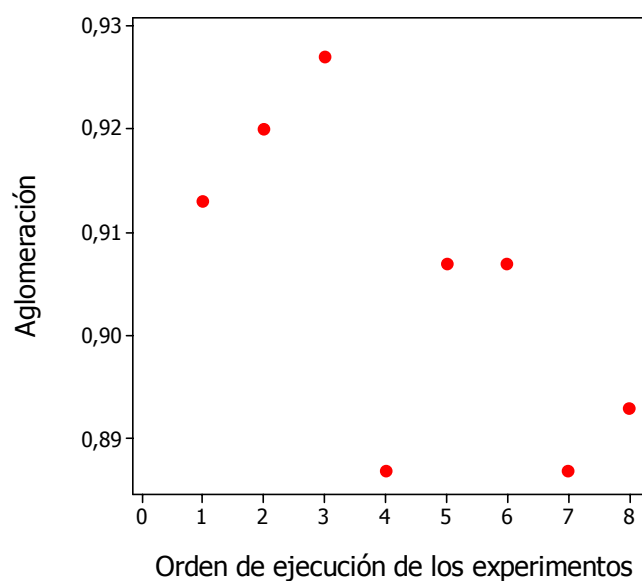


Figura 5.1-29. Gráfica de la respuesta **aglomeración** frente al orden de ejecución de los experimentos del segundo diseño factorial 2².

En la **Figura 5.1-29** no se observa ningún valor atípico o tendencia no aleatoria para los valores numéricos de la respuesta aglomeración.

5.1.2.2.1.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “aglomeración”

Ahora se han de analizar los efectos de los factores, y de su interacción, sobre la respuesta aglomeración. La **Tabla 5.1-14** recoge el efecto cuantitativo que posee cada factor y la interacción sobre la respuesta **aglomeración**.

Tabla 5.1-14. Efecto de factores e interacción sobre la respuesta **aglomeración** en el segundo diseño factorial 2^2 .

Factor	efecto
concentración de SDS	-0,02325
velocidad de agitación	-0,00375
concentración de SDS · velocidad de agitación	-0,00325

El efecto de la variación de cada factor frente al valor numérico de la respuesta se puede observar de una forma gráfica en la **Figura 5.1-30**.

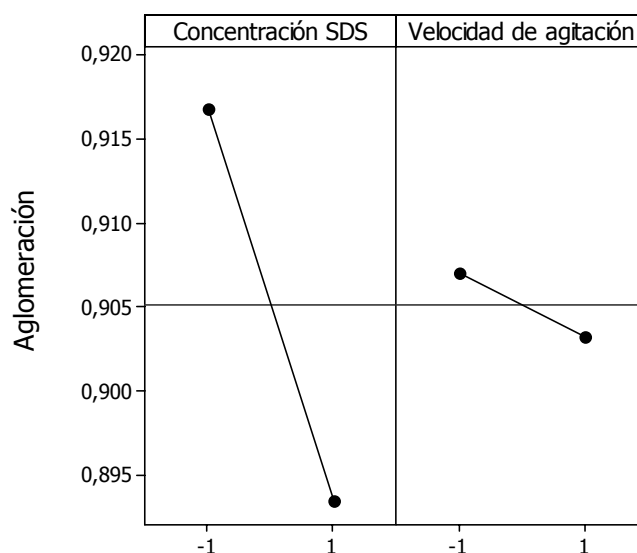


Figura 5.1-30. Efecto de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre a la respuesta **aglomeración** en el segundo diseño factorial 2^2 .

La **Figura 5.1-30** muestra que el efecto del factor **concentración de SDS** es el más influyente para la respuesta aglomeración, incrementándose el valor numérico de la respuesta cuando este factor se encuentra en su nivel bajo, 0,0033 % (p/v). Este factor mostró este mismo efecto en el primer diseño experimental 2^2 , cuando el nivel bajo era de 0,0033 % (p/v) y el nivel alto era de 0,0167 % (p/v). No obstante, en este caso la calidad del producto final es mejor y esto se puede atribuir a que en este diseño experimental se decidió reducir a 400 rpm la **velocidad de agitación** una vez que se ha producido la dispersión de los glóbulos de monómero. Este instante de tiempo es aproximadamente a los 40 minutos después de iniciada la polimerización.

Si se tiene en cuenta que en el primer diseño los valores para la respuesta **aglomeración** eran muy bajos y que en este diseño son muy altos (alrededor de 0,9), para cualquiera de los dos niveles del factor SDS, se puede concluir que el rango de valores para este factor que se utilizan en este diseño son adecuados para conseguir partículas con baja aglomeración.

Por otro lado, en la **Figura 5.1-30** también se puede apreciar que el factor **velocidad de agitación**, aunque mucho más levemente, influye en la respuesta aglomeración, indicando el resultado que cuanto mayor sea la **velocidad de agitación** más elevada será la probabilidad de que las partículas se aglomeren.

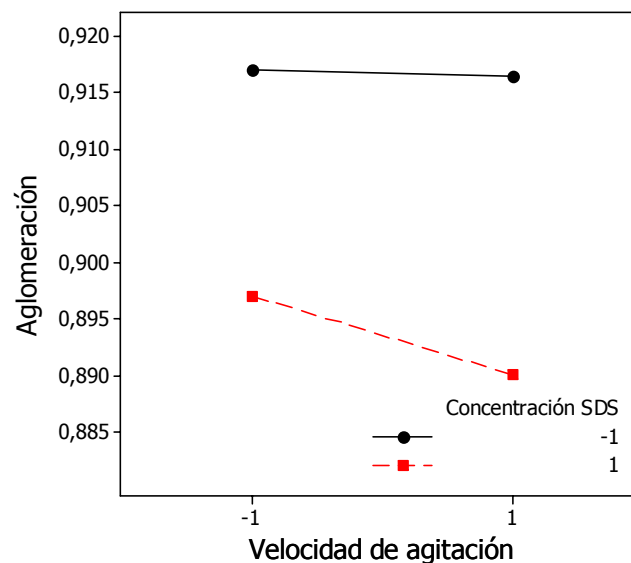


Figura 5.1-31. Efecto de la interacción entre los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre la respuesta **aglomeración**, en el segundo diseño factorial 2^2 .

Con respecto a la interacción entre los dos factores, el valor numérico mostrado en la **Tabla 5.1-14** indica que la influencia de la interacción es muy pequeña. Esto se puede apreciar mejor en la **Figura 5.1-31**, en donde se observa que cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel bajo (línea continua), un cambio en la **velocidad de agitación** desde su nivel bajo al alto tiene un efecto prácticamente imperceptible en el valor numérico de la respuesta; mientras que cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel alto (línea de trazos) un cambio en la velocidad de agitación, genera una disminución del valor numérico de la respuesta aglomeración. En consecuencia se puede decir que para mejorar el valor numérico de la respuesta **aglomeraciónes** más idóneo trabajar con concentraciones de SDS cercanas a su nivel bajo y velocidades de agitación de 700 rpm, aunque este último valor no parece afectar mucho a la respuesta.

5.1.2.2.1.2 Análisis de la varianza

Para determinar cual es el grado de significación que poseen los efectos de factores e interacciones sobre la respuesta se realiza, al igual que en el diseño anterior, el ANOVA. Una vez calculados todos los parámetros del ANOVA para la respuesta **aglomeración** del segundo diseño factorial 2^2 , se presentan en la **Tabla 5.1-15**.

Tabla 5.1-15. Análisis de la varianza de los efectos de los factores e interacción para la respuesta aglomeración, en el segundo diseño factorial 2^2 .

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;4}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	0,00108596	1	0,00108596	9,81	7,70865	0,035
velocidad de agitación	0,00002756	1	0,00002756	0,25	7,70865	0,644
interacción SDS *						
velocidad de agitación	0,00002113	1	0,00002113	0,19	7,70865	0,685
Error	0,00044250	4	0,00011063	-		-
Total	0,00157288	7	-	-		-

En la **Tabla 5.1-15** se puede observar que:

$F_{\text{Concentración de SDS}} = 9,81 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se rechaza H_0 , lo que significa que el efecto de la **concentración de SDS** es **significativo** sobre la respuesta **aglomeración** con un nivel de significación de 0,05.

$F_{\text{Velocidad de agitación}} = 0,25 < F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se acepta H_0 , lo que significa que el efecto de la **velocidad de agitación no influye** sobre la respuesta aglomeración.

$F_{\text{Concentración de SDS * Velocidad de agitación}} = 0,19 < F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se acepta H_0 , lo que significa que el efecto de la **interacción entre los factores no influye** sobre la respuesta aglomeración.

Igualmente se puede concluir observando el valor p , para factores e interacción, que solamente el efecto de la **concentración de SDS** es significativo para la respuesta **aglomeración** (Valor $p_{\text{concentración de SDS}} = 0,035 < \alpha = 0,05$). Del efecto del factor **velocidad de agitación** y de la interacción se puede afirmar que el valor p es muy distante del nivel de significación escogido para este estudio y por lo tanto se asume que no hay influencia sobre la respuesta.

5.1.2.2.1.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

En la **Tabla 5.1-16** se presentan los parámetros necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados, que posteriormente se representan frente a los factores e interacción en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-32**.

Tabla 5.1-16. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **aglomeración**, en el segundo diseño factorial 2^2 .

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}} \right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 0,905125$	0,003719	243,40
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{...} = -0,011625$	0,003719	-3,13
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2} - \bar{y}_{...} = -0,001875$	0,003719	-0,50
Interacción SDS * velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22} - \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{.2} + \bar{y}_{...} = -0,001625$	0,003719	-0,44

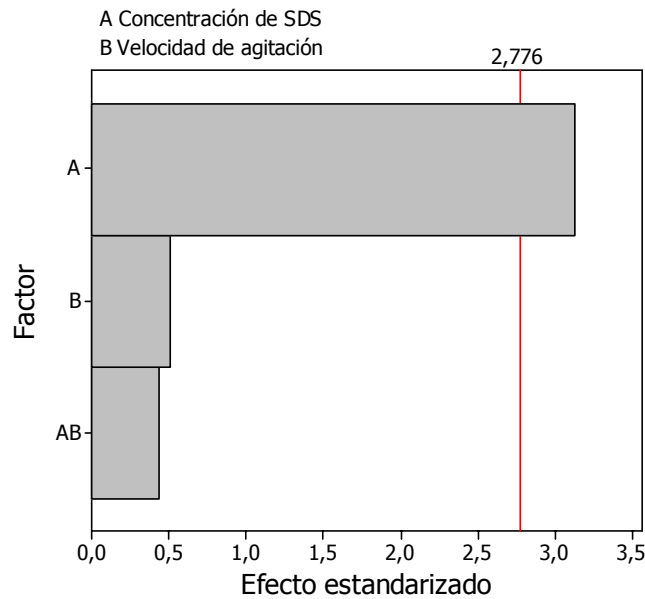


Figura 5.1-32. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **aglomeración** en el segundo diseño factorial 2^2 .

Como se dijo anteriormente, el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-32** muestra la línea vertical que corresponde al valor p del efecto estandarizado para un nivel de significación estadístico $\alpha = 0,05$, de modo que los factores que presenten efectos que traspasen dicha línea se consideran influyentes para la respuesta desde el punto de vista estadístico. Por lo tanto en este caso se puede decir que solo el factor **concentración de SDS** es significativo para la respuesta aglomeración, de acuerdo al nivel de significación escogido para la prueba.

5.1.2.2.1.4 Presentación del modelo

El comportamiento de las respuestas con respecto a los niveles de los factores se describe de acuerdo al modelo estadístico lineal de efectos fijos según la **ecuación (5.1-5)**.

$$\hat{y} = 0,905 - 0,012A - 0,002B - 0,002AB \quad (5.1-5)$$

Donde, según se recoge en la **Tabla 5.1-16**, el término constante de la **ecuación (5.1-5)** es el efecto medio general y los demás coeficientes son igual a la mitad del valor de los efectos. A y B son los valores codificados de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** respectivamente.

Por otro lado, mediante el análisis ANOVA se pudo comprobar que solo el efecto de la **concentración de SDS** es significativo para la respuesta aglomeración. Considerando entonces el nivel de significación estadística, se pueden descartar los terminos de la **ecuación (5.1-5)** correspondientes a la interacción y la **velocidad de agitación**. En consecuencia, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-6)**.

$$\hat{y} = 0,905 - 0,012A \quad (5.1-6)$$

Puesto que el término A solo puede variar entre ± 1 , este modelo predice que, dentro del rango de valores de los factores utilizados en este diseño, los resultados serán muy buenos para la respuesta **aglomeración** independientemente de los valores concretos de los factores que se han estudiado en este diseño.

5.1.2.2.1.5 Análisis de residuos

Como ya se explicó en el primer diseño experimental para que las conclusiones del análisis de varianza sean válidas se ha de realizar un análisis de los residuos. Los parámetros necesarios para dicho análisis se recogen en la **Tabla 5.1-17**.

Tabla 5.1-17. Análisis de residuos para la respuesta **aglomeración** en el segundo diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{122}	0,913	0,9165	-0,0035	0,007437	-0,47060
2	y_{121}	0,920	0,9165	0,0035	0,007437	0,47060
3	y_{112}	0,927	0,9170	0,0100	0,007437	1,34459
4	y_{211}	0,887	0,8970	-0,0100	0,007437	-1,34459
5	y_{12}	0,907	0,8970	0,0100	0,007437	1,34459
6	y_{111}	0,907	0,9170	-0,0100	0,007437	-1,34459
7	y_{221}	0,887	0,8900	-0,0030	0,007437	-0,40338
8	y_{222}	0,893	0,8900	0,0030	0,007437	0,40338

Puesto que los experimentos arrojan un residuo de tipo student, mostrado en la **Tabla 5.1-17**, inferior a ± 2 , se asume que no existen irregularidades por parte de los residuos.

Para asegurar la idoneidad del modelo se han de realizar también pruebas para determinar la *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad* de los residuos.

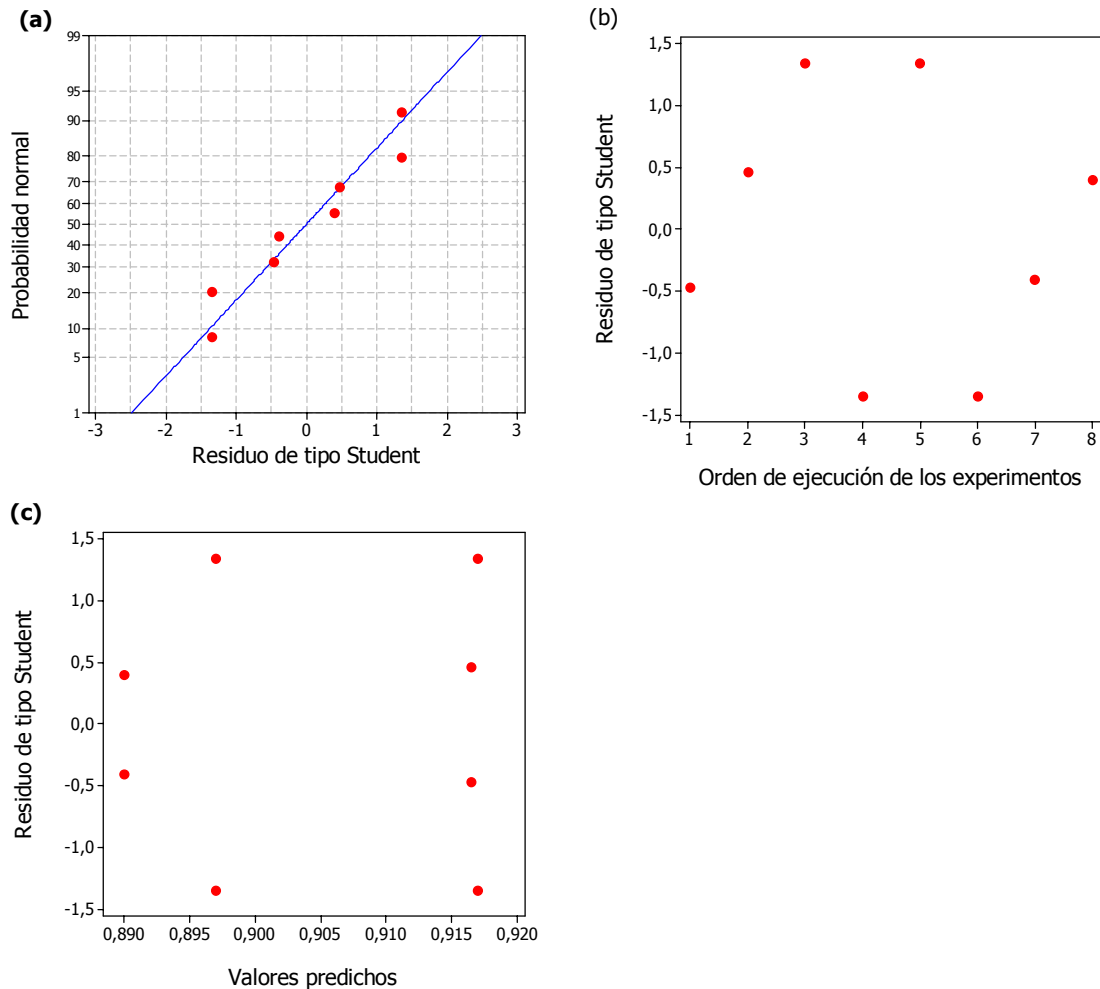


Figura 5.1-33. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

Como se puede apreciar en la **Figura 5.1-33(a)** la distribución de los errores es normal ya que los puntos se alinean según una línea recta. Los datos de la gráfica de la **Figura 5.1-33(b)** parecen estar muy dispersos y no se observa ninguna tendencia, lo cual indica que los residuos son independientes. En la grafica de la **Figura 5.1-33(c)** no parece existir ninguna tendencia clara por parte de los residuos.

5.1.2.2 Respuesta “esfericidad”

Se comienza, como en otras ocasiones, comprobando la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta. Para esto se realiza el gráfico de los valores de las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos. Estos datos se recogen en la **Tabla 5.1-18** y se representan en la **Figura 5.1-34**.

Tabla 5.1-18. Orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos, resultados para la respuesta **esfericidad** y notación necesaria para el análisis de varianza del segundo diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta esfericidad	
		valor numérico	notación
1	7	0,833	y_{122}
2	3	0,850	y_{121}
3	5	0,917	y_{112}
4	2	0,892	y_{211}
5	6	0,887	y_{212}
6	1	0,892	y_{111}
7	4	0,817	y_{221}
8	8	0,825	y_{222}

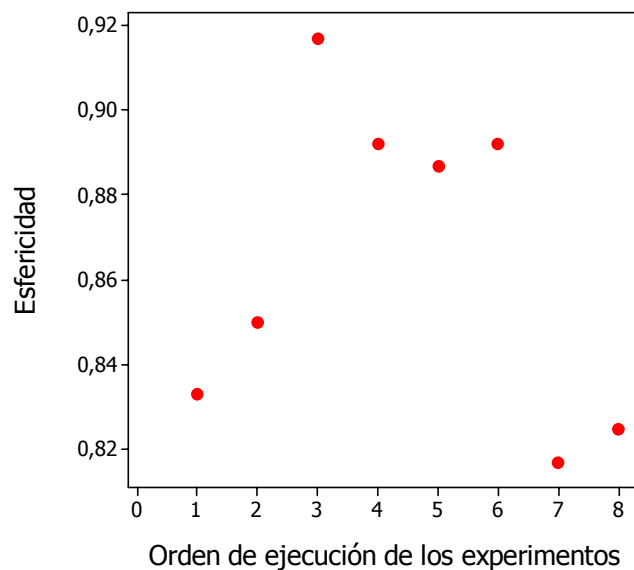


Figura 5.1-34. Gráfica del orden de ejecución de los experimentos frente a la respuesta **esfericidad** del segundo diseño factorial 2^2 .

En la **Figura 5.1-34** no se observa ningún valor atípico o tendencia no aleatoria de la respuesta **esfericidad** frente al orden de ejecución de los experimentos.

5.1.2.2.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “esfericidad”

Los efectos de los factores e interacción sobre la respuesta **esfericidad** se muestran en la **Tabla 5.1-19**.

Tabla 5.1-19. Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta **esfericidad** en el segundo diseño factorial 2^2 .

factor	efecto
concentración de SDS	-0,01775
velocidad de agitación	-0,06575
concentración de SDS · velocidad de agitación	-0,00275

Gráficamente, el efecto de la variación de cada factor frente al valor numérico de la respuesta se puede observar en la **Figura 5.1-35**.

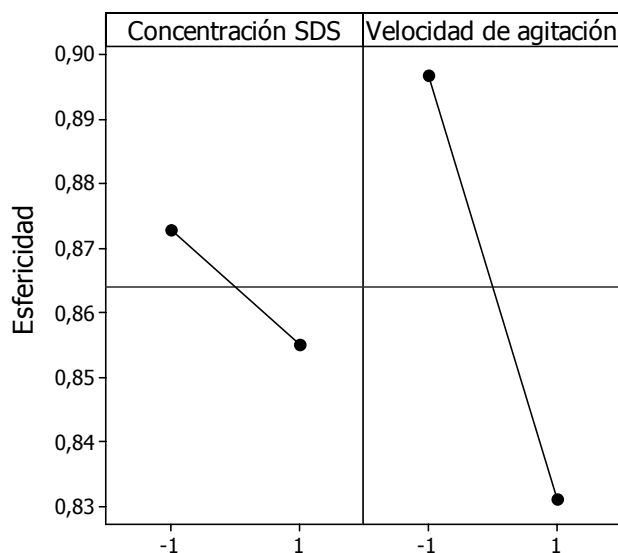


Figura 5.1-35. Efectos de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** frente a la respuesta **esfericidad** en el segundo diseño factorial 2^2 .

La gráfica de los efectos de los factores de la **Figura 5.1-35** muestra que el efecto más influyente sobre la respuesta **esfericidad** es la **velocidad de agitación**, indicando que al aumentar la **velocidad de agitación** la **esfericidad** de las partículas disminuye. Este efecto era el esperado para el factor **velocidad de agitación**, puesto que al aumentar las revoluciones por minuto dentro del reactor agitado existen más posibilidades de choques entre las partículas, por lo que parece lógico que a mayores velocidades de agitación las partículas sufran mayores deformaciones.

Algo similar ocurre con la **concentración de SDS** pero en menor medida, es decir, a mayores concentraciones se reduce la **esfericidad**. La posible explicación de esta observación ya se ha dado para el caso del primer diseño.

También hay que considerar, como en el caso de la respuesta aglomeración, los valores numéricos de la respuesta **esfericidad** son muy aceptables ya que oscilan en torno a 0,85, siendo el máximo la unidad. En consecuencia se asume que el rango de niveles para el factor **concentración de SDS** es muy adecuado para las condiciones experimentales fijadas para este estudio.

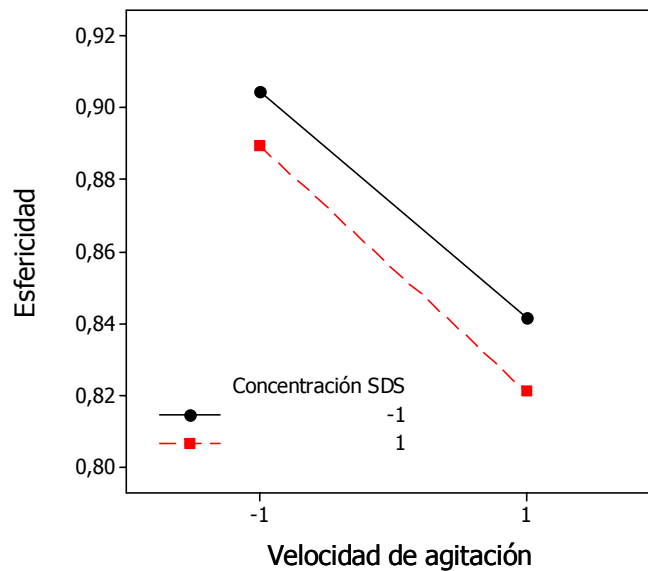


Figura 5.1-36. Efecto de la interacción entre los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre la respuesta **esfericidad**, en el segundo diseño factorial 2^2 .

Con respecto a la interacción entre los dos factores, en la **Figura 5.1-36** se puede apreciar que la interacción es despreciable ya que las rectas son prácticamente paralelas. En consecuencia, solo se puede afirmar que un aumento en la **velocidad de agitación** reduce el valor numérico de la respuesta **esfericidad** para la **concentración de SDS** en sus dos niveles. No obstante, para una **concentración de SDS** en el nivel bajo este cambio resulta ligeramente más importante.

En conclusión los mejores valores numéricos de la respuesta se obtienen a concentraciones bajas de SDS (línea continua, nivel-) y a bajas velocidades de agitación.

5.1.2.2.2 Análisis de varianza

Al igual que en caso anterior, se realiza un ANOVA para determinar cual es el grado de significación que poseen los efectos de factores e interacciones frente a la respuesta. En la **Tabla 5.1-20** se recoge el ANOVA para la respuesta **esfericidad**.

Tabla 5.1-20. Análisis de la varianza de los efectos de los factores e interacción para la respuesta **esfericidad** en el segundo diseño factorial 2^2 .

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;4}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	0,0006301	1	0,0006301	5,03	7,71	0,088
velocidad de agitación	0,0086461	1	0,0086461	68,96	7,71	0,001
interacción SDS*	0,0000153	1	0,0000151	0,12	7,71	0,746
velocidad de agitación						
error	0,0005015	4	0,0001253			
total	0,0097928	7				

Según se observa en la **Tabla 5.1-20**, solamente en el caso de la respuesta **velocidad de agitación** $F_{\text{Velocidad de agitación}} = 68,96 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se rechaza H_0 en favor de H_1 , es decir, que el efecto de la **velocidad de agitación** influye de manera significativa sobre la respuesta **esfericidad** considerando un nivel de significación de 0,05.

Por otro lado comparando los “valores p ” para cada variable con α , también se concluye que solamente el efecto **velocidad de agitación** tiene un efecto significativo sobre la respuesta **esfericidad** (valor $p < 0,05$). Sin embargo, no se debe ignorar que el valor p correspondiente al efecto de la **concentración de SDS** es de 0,088. Como el nivel de significación es 0,05 debemos aceptar H_0 ($0,088 > 0,05$), no obstante se sabe que, con un nivel de significación de 0,1 se debería rechazar H_0 en favor de H_1 ya que $0,088 < 0,1$. Por lo tanto, cuando los niveles de aceptación o rechazo están muy próximos al nivel de significación escogido para la prueba no es conveniente ignorar completamente las posibles repercusiones que puedan tener estos efectos sobre la respuesta.

5.1.2.2.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

Los parámetros necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados se muestran en la **Tabla 5.1-21**. Posteriormente se representan dichos efectos en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-37**.

Tabla 5.1-21. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **esfericidad**, en el segundo diseño factorial 2^2 .

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 0,864125$	0,003959	218,28
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{...} = -0,008875$	0,003959	-2,24
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2.} - \bar{y}_{...} = -0,032875$	0,003959	-8,30
interacción SDS* velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} = -0,001375$	0,003959	-0,35

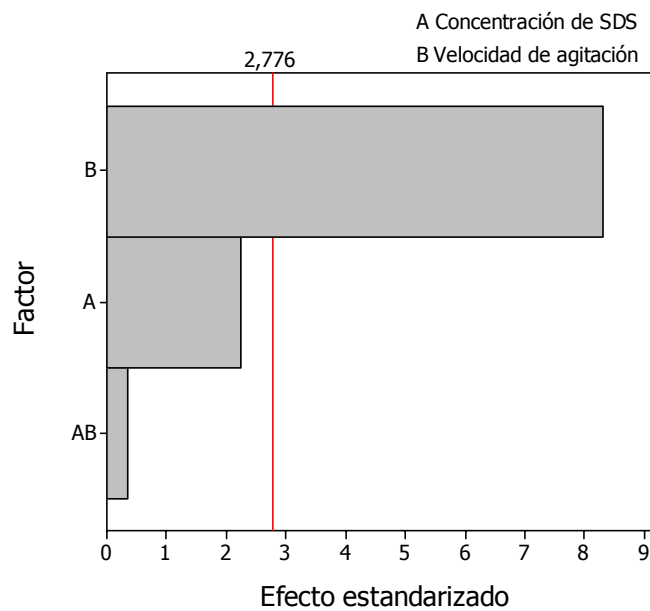


Figura 5.1-37. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **esfericidad** en el segundo diseño factorial 2^2 .

En la **Figura 5.1-37**, la línea vertical fijada en un nivel de significación de 0,05, indica que solo el efecto **velocidad de agitación** se considera significativa para la

respuesta **esfericidad**. Además se puede apreciar la cercanía de ésta con el efecto de la **concentración de SDS**.

5.1.2.2.2.4 Presentación del modelo

El comportamiento de esta respuesta con respecto a los niveles de los factores se puede describir mediante la **ecuación (5.1-7)**.

$$\hat{y} = 0,864 - 0,009A - 0,033B - 0,001AB \quad (5.1-7)$$

Mediante ANOVA se pudo determinar que solo el efecto de la **velocidad de agitación** es significativo para la respuesta **esfericidad**, con un nivel de significación de 0,05. En consecuencia, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-8)**.

$$\hat{y} = 0,864 - 0,033B \quad (5.1-8)$$

La **ecuación (5.1-8)** muestra que en el intervalo de niveles de los factores en que se realiza la polimerización, se obtendrán valores numéricos muy buenos para esta respuesta (en torno a 0,85, siendo el valor máximo la unidad) ya que el término B solo podrá variar entre ± 1 .

5.1.2.2.2.5 Análisis de residuos

La realización del análisis de los residuos se muestra en la **Tabla 5.1-22**.

Tabla 5.1-22. Análisis de residuos para la respuesta **esfericidad** del segundo diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{122}	0,833	0,8415	-0,0085	0,007918	-1,07357
2	y_{121}	0,850	0,8415	0,0085	0,007918	1,07357
3	y_{112}	0,917	0,9045	0,0125	0,007918	1,57877
4	y_{211}	0,892	0,8895	0,0025	0,007918	0,31575
5	y_{212}	0,887	0,8895	-0,0025	0,007918	-0,31575
6	y_{111}	0,892	0,9045	-0,0125	0,007918	-1,57877
7	y_{221}	0,817	0,8210	-0,0040	0,007918	-0,50521
8	y_{222}	0,825	0,8210	0,0040	0,007918	0,50521

Según se observa en la **Tabla 5.1-22** los experimentos realizados arrojan un residuo de tipo student inferior a ± 2 , por lo tanto se asume que no existen irregularidades por parte de los mismos. A continuación se comprueban las restricciones de *normalidad*, *independencia* y *homogeneidad de la varianza* para los residuos.

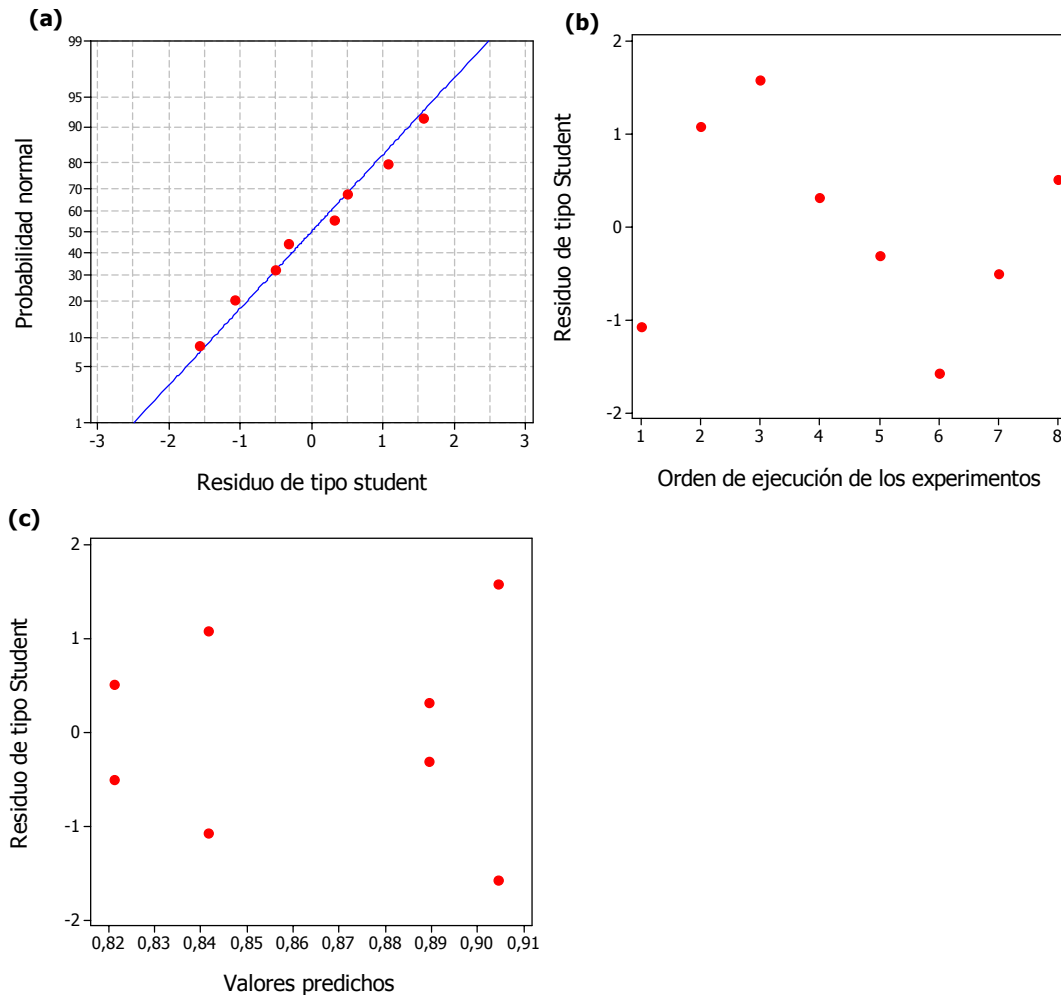


Figura 5.1-38. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la **Figura 5.1-38(a)** se observa que la distribución de los errores es normal ya que los puntos se disponen según una línea recta. Los datos de la gráfica de la **Figura 5.1-38(b)** parecen estar muy dispersos y no se observa ninguna tendencia, lo cual indica que los residuos son independientes. En la grafica de la **Figura 5.1-38(c)** no parece existir ninguna tendencia clara por parte de los residuos. La simetría de los puntos sobre cero y bajo cero se debe a las réplicas de los experimentos.

5.1.2.2.3 Respuesta “tamaño”

Se comprueba, igual que en los casos anteriores, la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta **tamaño**. Dicha comprobación se realiza mediante la elaboración de una gráfica de las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos. Los datos para tal fin se recogen en la **Tabla 5.1-23** y se representan en la **Figura 5.1-39**.

Tabla 5.1-23. Resultados para la respuesta **tamaño**, orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos y notación necesaria para el análisis de varianza del segundo diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta tamaño , D_{50} (μm)	
		valor numérico	notación
1	7	67	y_{122}
2	3	82	y_{121}
3	5	151	y_{112}
4	2	136	y_{211}
5	6	133	y_{212}
6	1	176	y_{111}
7	4	65	y_{221}
8	8	70	y_{222}

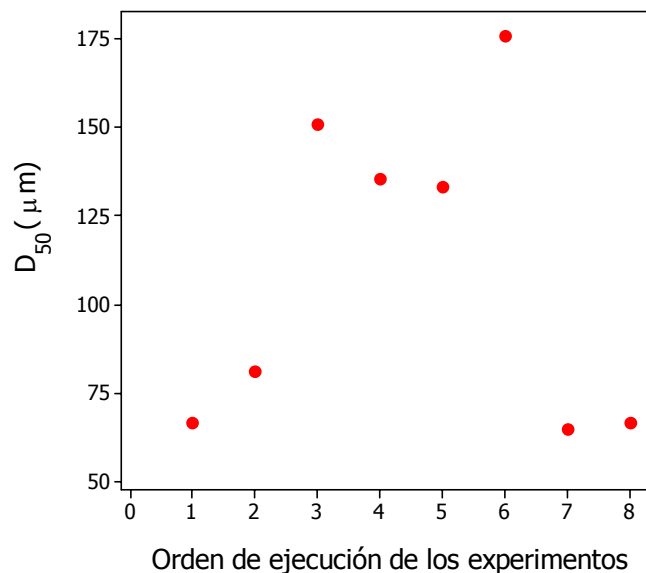


Figura 5.1-39. Gráfica de la respuesta **tamaño** frente al orden de ejecución de los experimentos del segundo diseño factorial 2^2 .

Como se puede apreciar en la **Figura 5.1-39** los datos se encuentran totalmente dispersos en la gráfica lo cual hace pensar que no existen tendencias ni aleatorias ni valores atípicos en los valores de la respuesta **tamaño**.

5.1.2.2.3.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta “tamaño”

Se calculan los efectos de los factores e interacción con el propósito de evaluar comparativamente su grado de importancia frente a respuesta. La **Tabla 5.1-24** muestra el valor numérico del efecto que posee cada factor y la interacción sobre la respuesta **tamaño**.

Tabla 5.1-24. Efectos de los factores y la interacción sobre la respuesta **tamaño** en el segundo diseño factorial 2^2 .

factor	efecto
concentración de SDS	-18,50
velocidad de agitación	-79,10
concentración de SDS * velocidad de agitación	10,38

Gráficamente, el efecto de la variación del nivel de cada factor en el valor numérico de la respuesta se puede apreciar en la **Figura 5.1-40**.

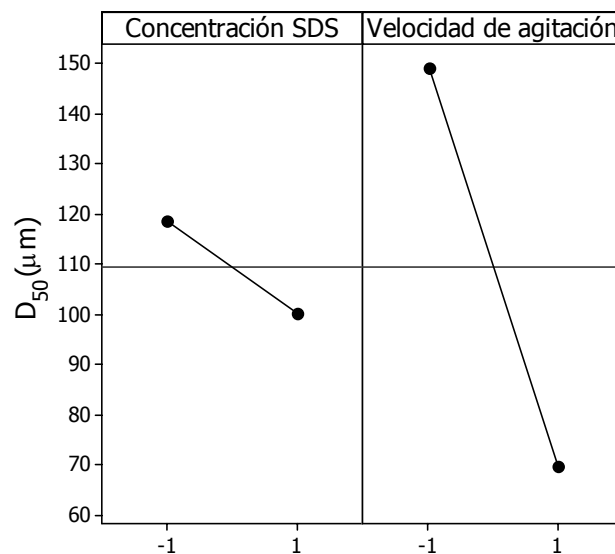


Figura 5.1-40. Efecto de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre a la respuesta **tamaño** en el segundo diseño factorial 2^2 .

La **Figura 5.1-40** muestra que el efecto de la **velocidad de agitación** es el más influyente sobre la respuesta **tamaño** de partícula, representado en este caso por la mediana de la distribución de **tamaños** (D_{50}). Como era de suponer, el efecto de este factor es el de reducir el **tamaño** de partícula a mayor **velocidad de agitación**. La explicación de este efecto es inmediata: a mayor **velocidad de agitación**, mayores y más energéticas son las turbulencias que se producen en el seno de la mezcla polimérica, lo que conduce a una ruptura de la fase orgánica en un mayor número de glóbulos de polímero de un **tamaño** menor.

En el caso del factor **concentración de SDS** su efecto es de disminuir el **tamaño** de partícula cuando se pasa del nivel inferior al superior, de forma que a mayor **concentración de SDS** se obtienen partículas más pequeñas. La explicación de este efecto también es inmediata si se tienen en cuenta las consideraciones que se han hecho para explicar este efecto para otras respuestas: a mayor proporción de SDS menor es la tensión interfacial y más fácil es la ruptura de la fase orgánica en glóbulos de polímero de **tamaños** menores.

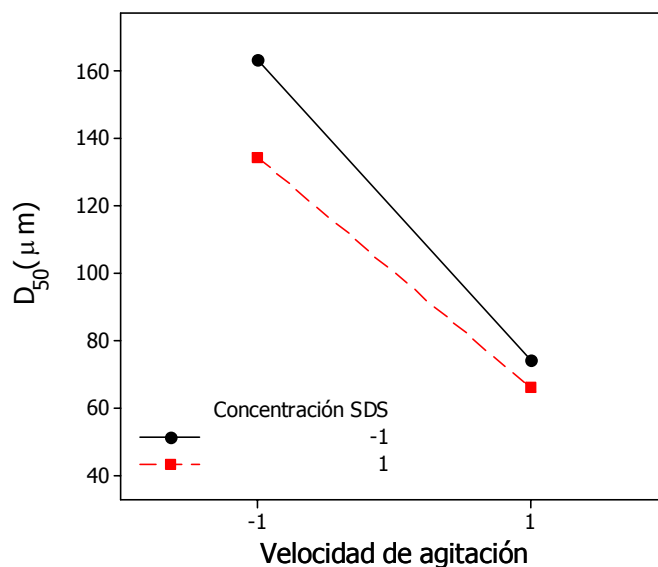


Figura 5.1-41. Efecto de la interacción entre los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre la respuesta **tamaño**, en el segundo diseño factorial 2^2 .

En relación con la interacción de los factores, en la **Figura 5.1-41** se puede observar que cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel bajo (línea continua; nivel-), un cambio en la **velocidad de agitación** desde 700 a 900 rpm provoca

una disminución del **tamaño** de las partículas de gran magnitud. Cuando la **concentración de SDS** está en su nivel alto (línea de trazos; nivel +), el mismo cambio en la **velocidad de agitación** tiene un efecto similar pero ligeramente menor. En consecuencia, se puede afirmar que es una interacción muy débil. Lo que también se aprecia en la gráfica ya que las curvas son prácticamente paralelas.

Por otro lado, en la **Figura 5.1-41**, se puede apreciar que a medida que se incrementa la **velocidad de agitación** el efecto de la **concentración de SDS** se hace más pequeño. Esto ocurre porque en relación con el **tamaño** de partícula la **velocidad de agitación** tiene un efecto mucho mayor.

5.1.2.2.3.2 Análisis de la varianza

Para determinar cuál es el grado de significación que poseen los efectos de los factores e interacciones sobre la respuesta se realiza el ANOVA, cuyos resultados se recogen en la **Tabla 5.1-25**.

Tabla 5.1-25. Análisis de la varianza de los efectos de los factores e interacción para la respuesta **tamaño**, en el segundo diseño factorial 2^2 .

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;4}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	684,87	1	684,87	6,41	7,71	0,06
velocidad de agitación	12513,62	1	12513,62	117,20	7,71	0,00
concentración de SDS * velocidad de agitación	215,30	1	215,30	2,02	7,71	0,23
Error	427,10	4	-	-	-	-
Total	13840,89	7	-	-	-	-

Según se observa en la **Tabla 5.1-25**, el valor del estadístico $F_{\text{velocidad de agitación}} = 117,20 > F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se rechaza H_0 y se acepta H_1 , por lo que, en consecuencia, se considera que el efecto de la **velocidad de agitación** influye de manera significativa sobre la respuesta sobre la respuesta **tamaño** con un nivel de significación de 0,05. Con respecto al factor **concentración de SDS**, el valor del estadístico $F_{\text{Concentración de SDS}} = 6,41 < F_{0,05;1;4} = 7,70865 \Rightarrow$ se acepta H_0 , es decir, que se considera que el factor no influye significativamente en la respuesta.

En relación con el valor p , se puede afirmar que solamente el factor **velocidad de agitación** tiene un efecto significativo sobre la respuesta **tamaño**. Sin embargo el efecto de la **concentración de SDS** está muy próximo con el límite estadístico que nos

hemos fijado (valor $p = 0,06 \approx \alpha = 0,05$) de forma que en el momento de hacer conclusiones sobre la respuesta **tamaño** se considerará un posible efecto de este factor.

5.1.2.2.3.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

Los valores numéricos de efectos, coeficientes y desviación estándar de los coeficientes necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados y posteriormente para la construcción del diagrama de Pareto, se muestran en la **Tabla 5.1-26**.

Tabla 5.1-26. Efectos, coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efecto estandarizado para la respuesta **tamaño**, en el diseño factorial 2^2 .

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 109$	3,654	29,96
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{...} = -9$	3,564	-2,53
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2.} - \bar{y}_{...} = -40$	3,654	-10,83
Interacción SDS* velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} = 5$	3,654	1,42

Los valores de los efectos estandarizados se representan frente a los factores e interacción en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-42**.

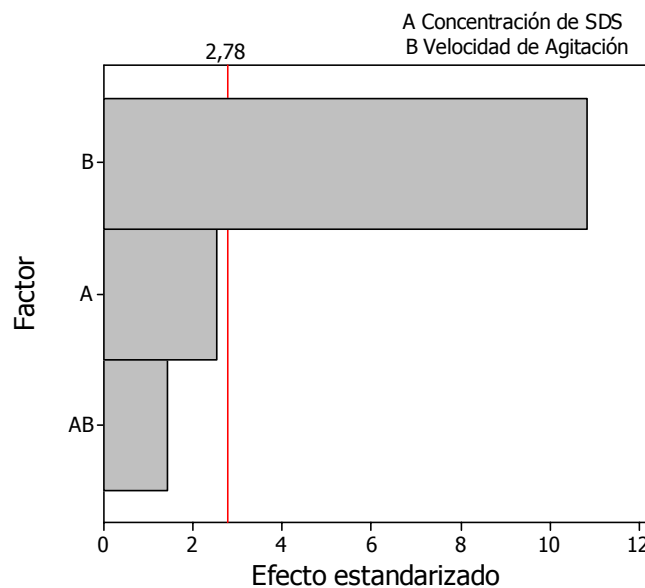


Figura 5.1-42. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **tamaño** en el segundo diseño factorial 2^2 .

El diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-42** muestra que solamente el factor **velocidad de agitación** resulta influyente para la respuesta **tamaño** con un nivel de significación superior a 0,05. Sin embargo, también se puede observar que el efecto de la **concentración de SDS** está muy próximo al nivel de significación establecido.

5.1.2.2.3.4 Presentación del modelo

El comportamiento de la respuesta con respecto a los niveles de los factores se puede describir mediante la **ecuación (5.1-9)**.

$$\hat{y} = 109 - 9A - 40B + 5AB \quad (5.1-9)$$

Por otra parte mediante el análisis ANOVA se pudo determinar que solo el efecto de la **velocidad de agitación** es significativo para la respuesta **tamaño**, con un nivel de significación de 0,05. En consecuencia, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-10)**.

$$\hat{y} = 109 - 40B \quad (5.1-10)$$

5.1.2.2.3.5 Análisis de residuos

Tabla 5.1-27. Análisis de residuos para la respuesta **tamaño** del segundo diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{122}	67	74	-7	7,307	-0,987
2	y_{121}	82	74	8	7,307	0,987
3	y_{112}	151	163	-12	7,307	-1,725
4	y_{211}	136	135	1	7,307	0,173
5	y_{212}	133	135	-2	7,307	-0,173
6	y_{111}	176	163	13	7,307	1,725
7	y_{221}	65	66	-1	7,307	-0,144
8	y_{222}	70	66	4	7,307	0,144

Como se puede apreciar en la **Tabla 5.1-27**, los experimentos arrojan un residuo de tipo student inferior a ± 2 , y, por lo tanto, se asume que no existen irregularidades

por parte de los residuos. A continuación se comprueban *normalidad, independencia y homogeneidad de la varianza* para los residuos.

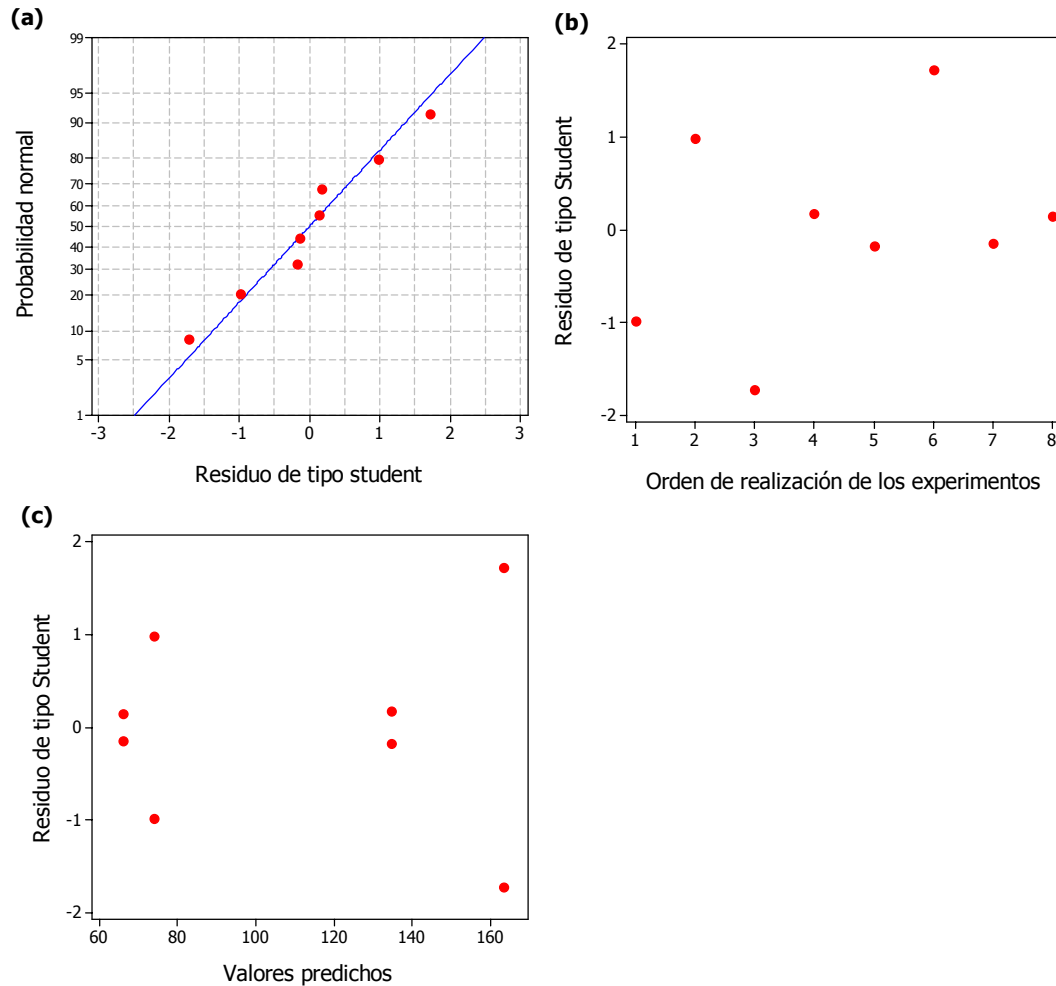


Figura 5.1-43. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la **Figura 5.1-43(a)** se puede apreciar que la distribución de los errores es normal ya que los puntos se alinean según una línea recta. Los datos de la gráfica **Figura 5.1-43(b)** parecen estar muy dispersos, no se observa ninguna tendencia, lo cual indica que los residuos son independientes. En la grafica de la **Figura 5.1-43(c)** no parece existir ninguna tendencia clara por parte de los residuos. La simetría de los puntos se debe a que se hicieron dos réplicas de cada experimento. El punto que se aleja de los demás se debe a que algunas pruebas arrojaron partículas de mayor **tamaño**.

5.1.2.2.4 Conclusiones y Recomendaciones

En este segundo diseño experimental el estudio de los efectos de los factores sobre las respuestas **ha permitido encontrar modelos que pueden predecir la esfericidad, el grado de aglomeración y el tamaño de las micropartículas en función de los niveles de los factores.**

Se ha encontrado que **la velocidad de agitación tiene un fuerte efecto sobre el tamaño de las micropartículas y la concentración de SDS un efecto menor.**

Se puede considerar que **los niveles de SDS y de los otros factores que se consideraron fijos son adecuados** para obtener partículas de buena calidad, es decir, esféricas y sin aglomeraciones.

Sin embargo, teniendo en cuenta que **los efectos de los factores pudieran ser no lineales** se consideró conveniente **añadir puntos centrales al sistema y comprobar si existe curvatura en las relaciones causa-efecto.**

5.1.2.3 Adición de puntos centrales en el segundo diseño factorial 2²

Para **determinar si existe curvatura** en los efectos se decidió **añadir incluir un punto central** en el segundo diseño factorial 2². El valor real y el valor codificado del punto central añadido al sistema, para los dos factores, se muestran en la **Tabla 5.1-28**.

Tabla 5.1-28. Punto central incluido al segundo diseño 2²

concentración de SDS		velocidad de agitación	
valor real (% (p/v))	Cod	valor real (rpm)	Cod
0,0067	0	800	0

Se hicieron dos replicas del experimento en el punto central mostrado en la **Tabla 5.1-28** y los resultados para las respuestas aglomeración, **esfericidad** y **tamaño** obtenidos en tal punto se analizaron por separado.

Para comprobar la existencia de curvatura se utiliza el análisis de varianza. Para ello se calcula la suma de cuadrados para el término de curvatura y se rehacen los cálculos de la suma de cuadrados del error residual.

5.1.2.3.1 Respuesta “aglomeración”

Los resultados de la experimentación en el punto central se muestran, junto a todos los resultados de los experimentos del segundo diseño factorial 2², en la **Tabla 5.1-29**.

Tabla 5.1-29. Respuesta **aglomeración** del segundo diseño factorial 2² centrado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta aglomeración	
		valor numérico	notación
1	7	0,913	y ₁₂₂
2	3	0,920	y ₁₂₁
3	5	0,927	y ₁₁₂
4	2	0,887	y ₂₁₁
5	6	0,907	y ₂₁₂
6	1	0,907	y ₁₁₁
7	4	0,887	y ₂₂₁
8	8	0,893	y ₂₂₂
9	0	0,913	y ₀₀₁
10	0	0,927	y ₀₀₂

Para comprobar la existencia de curvatura se ha de calcular la suma de cuadrados para la curvatura según la **ecuación (3.7-46)**,

$$SS_{curvatura} = \frac{n_f n_c (\bar{y}_f - \bar{y}_c)^2}{n_f + n_c}$$

donde \bar{y}_f es el valor medio de los valores de la respuesta de los experimentos en los cuatro puntos factoriales, con n_f experimentos (incluyendo réplicas), mientras que \bar{y}_c es el valor medio de los valores de la respuesta de los n_c experimentos en el punto central.

$$SS_{curvatura} = \frac{n_f n_c (\bar{y}_f - \bar{y}_c)^2}{n_f + n_c} = \frac{8 \cdot 2 \cdot \left(0,905 - \frac{0,913 + 0,927}{2}\right)^2}{8 + 2}$$

$$SS_{curvatura} = 0,00035403$$

El cálculo de la media de cuadrados, teniendo en cuenta que sólo hay un grado de libertad, es

$$MS_{curvatura} = \frac{SS_{curvatura}}{1} = 0,00035403$$

El cálculo de las sumas y medias de cuadrados de los factores y la interacción, son los ya calculados y mostrados en la **Tabla 5.1-15**. Sin embargo, la suma y media de cuadrados del error varía al considerar los puntos centrales, añadiéndose dos términos para el cálculo.

De este modo la suma de cuadrados del error viene dada por

$$SS_E = \left(\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K y_{ijk} - \bar{y}_{ij.} \right)^2 + \left((y_{001} - \bar{y}_c)^2 + (y_{002} - \bar{y}_c)^2 \right)$$

$$SS_E = \left[\begin{aligned} &(0,907-0,917)^2 + (0,927-0,917)^2 + (0,920-0,9165)^2 + (0,913-0,9165)^2 \\ &(0,887-0,897)^2 + (0,907-0,897)^2 + (0,887-0,890)^2 + (0,893-0,890)^2 \end{aligned} \right] + (0,913-0,920)^2 + (0,927-0,920)^2$$

$$SS_E = 0,00054050$$

En cuanto a su media de cuadrados, teniendo en cuenta que hay cinco grados de libertad, es

$$MS_E = \frac{SS_E}{5} = 0,00010810$$

El cálculo de la suma de cuadrados del término de curvatura, su media de cuadrados y el cálculo de la suma de cuadrados del error una vez añadidos los puntos centrales para las respuestas **esfericidad** y **tamaño** se realiza por el mismo procedimiento que se acaba de exponer por lo que no se detalla en el apartado del análisis de estas respuestas.

De este modo, los valores numéricos de la **Tabla ANOVA** se recogen, adaptados al segundo diseño factorial 2^2 con punto central, en la **Tabla 5.1-30**.

Tabla 5.1-30. Análisis de la varianza de los efectos de los factores, interacción y del término de curvatura para la respuesta **aglomeración** en el segundo diseño factorial 2^2 centrado (o con puntos centrales).

fuelle de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	<i>F</i>	<i>F</i> _{0,05;1;5} (tabla)	valor <i>p</i>
concentración de SDS	0,00108112	1	0,00108112	10,00	6,61	0,025
velocidad de agitación	0,00002812	1	0,00002812	0,26	6,61	0,632
concentración de SDS *	0,00002113	1	0,00002113	0,20	6,61	0,677
velocidad de agitación						
curvatura	0,00035402	1	0,00035402	3,27	6,61	0,130
error	0,00054050	5	0,00010810	-		-
total	0,00202490	9	-	-		

Con respecto a los valores mostrados en esta tabla, cabe señalar que la suma y media de cuadrados total y del error del diseño bifactorial varía al incluir los puntos centrales. En consecuencia, los valores de estos parámetros son diferentes en la **Tablas 5.1-15 y 5.1-30**.

En este nuevo ANOVA se confirman las conclusiones extraídas anteriormente. Según se observa en la **Tabla 5.1-30**, solamente la **concentración de SDS** es influyente para la respuesta con un nivel de significación superior a 0,05 ($F_{\text{Concentración de SDS}} = 10,00 > F_{0,05;1;5} = 6,61$). También se puede afirmar que **los efectos de los factores no presentan curvatura para la respuesta aglomeración** ($F_{\text{Curvatura}} = 3,27 < F_{0,05;1;5} = 6,61$).

Por lo tanto se puede afirmar con un nivel de significación de 0,05 que el modelo de la ecuación (5.1-6) es capaz de predecir el grado de aglomeración de las partículas dentro del rango de los niveles estudiados para los factores.

Por otro lado, como la suma y media de cuadrados del error varían al considerar los puntos centrales, la representación de los efectos estandarizados de los factores por medio del diagrama de Pareto, también se ha de rehacer.

Los nuevos parámetros calculados se recogen en la **Tabla 5.1-31**. Seguidamente se representan según el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-44**.

Tabla 5.1-31. Efectos, coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efecto estandarizado para la respuesta **aglomeración**, en el segundo diseño factorial 2^2 centrado.

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{Coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 0,905125$	0,003676	246,23
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{...} = -0,011625$	0,003676	-3,16
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2.} - \bar{y}_{...} = -0,001875$	0,003676	-0,51
interacción SDS * velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} = -0,001625$	0,003676	-0,44
curvatura	$c = \bar{y}_c - \bar{y}_f = 0,01488$	0,008220	1,81

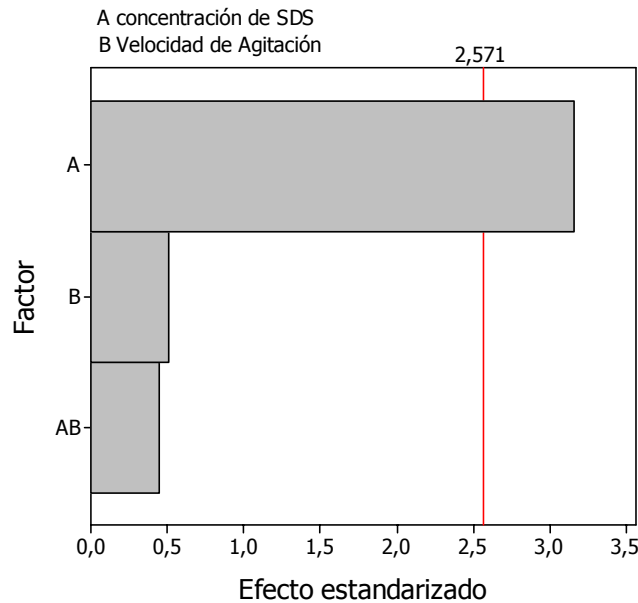


Figura 5.1-44. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **aglomeración** en el segundo diseño factorial 2^2 centrado.

En la **Figura 5.1-44** se puede apreciar que el efecto de la **concentración de SDS** es predominante en relación con la respuesta aglomeración. Por lo tanto en esta representación gráfica también se comprueban las afirmaciones derivadas del análisis de varianza.

Los factores y coeficientes de la **Tabla 5.1-31** se relacionan según la **ecuación (5.1-11)**. Esta ecuación posibilita la predicción del valor de la respuesta para los niveles de los factores estudiados incluidos los puntos centrales.

$$\hat{y} = 0,905 - 0,012A - 0,019B - 0,002AB + 0,015c \quad (5.1-11)$$

Donde, según se recoge en la **Tabla 5.1-31**, el termino constante de la **ecuación (5.1-11)** es el efecto medio general, y los demás coeficientes son igual a la mitad del valor de los efectos. A y B son los valores codificados de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** respectivamente, y c es el término de curvatura, que se considera como un factor cuyo valor es 1 cuando se esta en el punto central y 0 cuando se esta en los puntos extremos.

Por otro lado, mediante el análisis ANOVA se ha podido comprobar que el efecto de la interacción entre los factores, el efecto del factor **velocidad de agitación** y el término de curvatura no son significativos para la respuesta aglomeración.

Considerando, entonces, el nivel de significación estadística de los efectos, se pueden descartar los términos **no significativos** de la **ecuación (5.1-11)**. Por lo tanto, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-12)**.

$$\hat{y} = 0,905 - 0,012A \quad (5.1-12)$$

A continuación se analizan los residuos con el propósito de verificar si, con la adición de los puntos centrales al diseño, los errores siguen siendo independientes y están uniformemente distribuidos con media cero y varianza constante pero desconocida. De esta forma, en la **Tabla 5.1-32** se muestran los parámetros necesarios para la evaluación de las pruebas que involucra este análisis.

Tabla 5.1-32. Análisis de residuos para la respuesta **aglomeración** del segundo diseño factorial 2² centrado.

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{122}	0,913	0,916	-0,0035	0,00735	-0,47607
2	y_{121}	0,920	0,916	0,0035	0,00735	0,47607
3	y_{112}	0,927	0,917	0,0100	0,00735	1,36020
4	y_{211}	0,887	0,897	-0,0100	0,00735	-1,36020
5	y_{212}	0,907	0,897	0,0100	0,00735	1,36020
6	y_{111}	0,907	0,917	-0,0100	0,00735	-1,36020
7	y_{221}	0,887	0,890	-0,0030	0,00735	-0,40806
8	y_{222}	0,893	0,890	0,0030	0,00735	0,40806
9	y_{001}	0,913	0,920	-0,0070	0,00735	-0,95214
10	y_{002}	0,927	0,920	0,0070	0,00735	0,95214

Según se observa en la **Tabla 5.1-32** los experimentos presentan residuos de tipo student inferiores a ± 2 , por lo que se puede pensar que no existe ningún residuo potencialmente anómalo. Ahora se comprueban también *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad*.

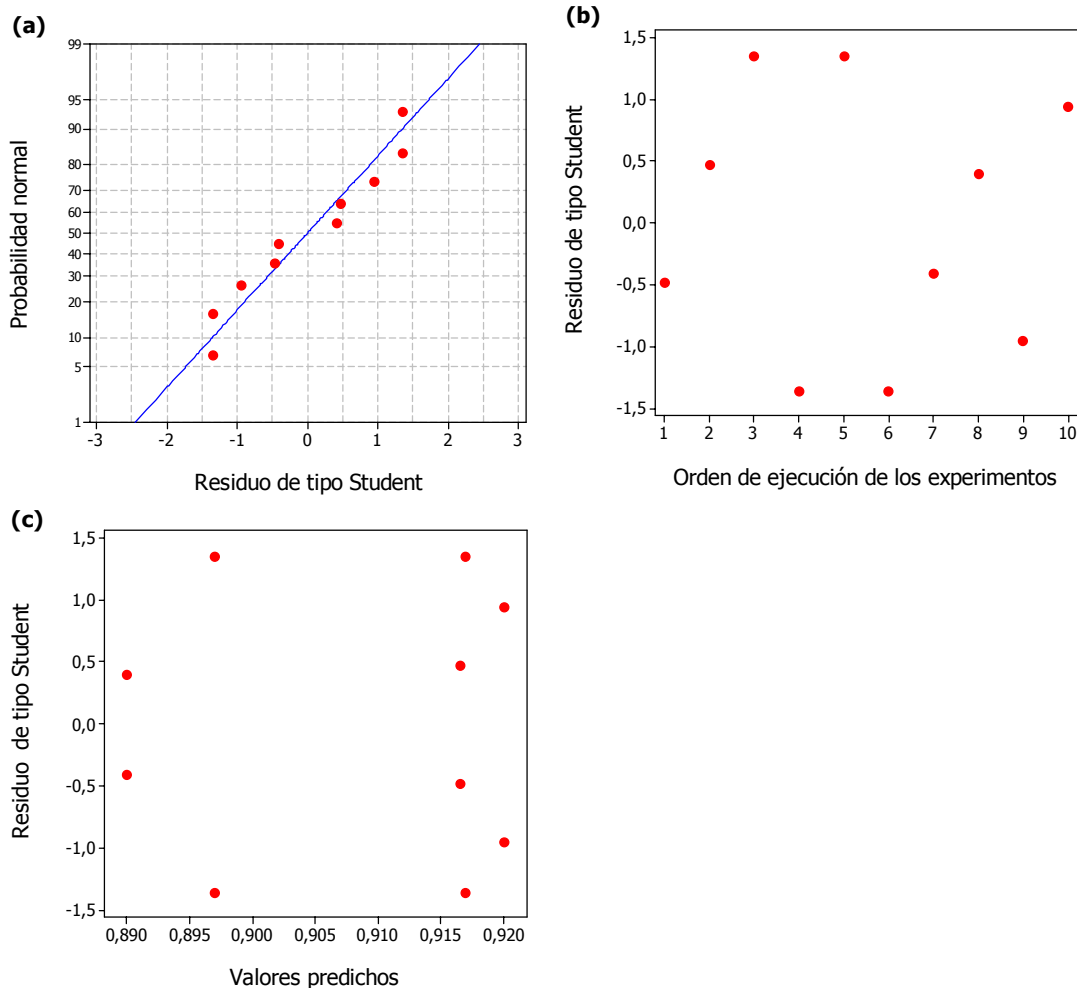


Figura 5.1-45. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la grafica de la **Figura 5.1-45** no parece existir ninguna tendencia clara por parte de los residuos. La simetría de los puntos que se observa en la **Figura 5.1-45(c)** se debe a que los puntos del extremo superior son la réplica de los del extremo inferior.

5.1.2.3.2 Respuesta “esfericidad”

Los resultados de la experimentación en el punto central se muestran junto a todos los resultados de los experimentos del segundo diseño factorial 2^2 en la **Tabla 5.1-33**.

Tabla 5.1-33. Respuesta **esfericidad** del segundo diseño factorial 2^2 centrado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta esfericidad	
		valor numérico	notación
1	7	0,833	y_{122}
2	3	0,850	y_{121}
3	5	0,917	y_{112}
4	2	0,892	y_{211}
5	6	0,887	y_{212}
6	1	0,892	y_{111}
7	4	0,817	y_{221}
8	8	0,825	y_{222}
9	0	0,858	y_{001}
10	0	0,842	y_{002}

Al igual que en el caso anterior, para verificar la existencia de curvatura se ha de realizar un ANOVA y, posteriormente, se comprueba estadísticamente la importancia de este término dentro del conjunto de datos. El ANOVA se recoge en la **Tabla 5.1-34**.

Tabla 5.1-34. Análisis de la **varianza de los efectos de los factores**, interacción y del término de curvatura para la respuesta **esfericidad** en el segundo diseño 2^2 centrado.

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F_0	$F_{0,05;1;5}$ (tabla)	Valor p
concentración de SDS	0,000630125	1	0,000630125	5,00	6,61	0,075
velocidad de agitación	0,008646125	1	0,008646125	68,67	6,61	0,000
concentración de SDS * velocidad de agitación	0,00001513	1	0,00001513	0,12	6,61	0,743
curvatura	0,0003192	1	0,0003192	2,54	6,61	0,172
error	0,0006295	5	0,0001259			
total	0,01024008	9				

Según se recoge en la **Tabla 5.1-34**, los resultados del análisis de varianza indican que, con respecto a la respuesta **esfericidad**, no se encuentra curvatura en la relación factores-respuesta, ya que $F_{Curvatura} = 2,54 < F_{0,05;1;5} = 6,61$. La **velocidad de agitación** sigue siendo el único factor que presenta una influencia significativa para la

respuesta **esfericidad**, con un nivel de significación superior a 0,05 ($F_{\text{velocidad de agitación}} = 68,67 > F_{0,05;1;5} = 6,61$). Por otra parte, aunque el factor **concentración de SDS** no resulta ser estadísticamente significativo, para el nivel de significación escogido, podría ser conveniente considerar su efecto ya que su valor $p = 0,075$ se encuentra muy cercano al nivel de significación escogido para este estudio (valor $p = 0,05$)

En consecuencia se encuentra que el modelo de la ecuación (5.1-8) es capaz de predecir, con un nivel de significación de 0,05, el grado de esfericidad de las partículas dentro del rango de los niveles estudiados para los factores.

De igual forma que para la respuesta aglomeración, los efectos estandarizados de los factores e interacción sobre la respuesta **esfericidad** se representan en el diagrama de Pareto. Los coeficientes y desviación estándar de los coeficientes necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados se muestran en la **Tabla 5.1-35**.

Tabla 5.1-35. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **esfericidad**, en el segundo diseño factorial 2^2 centrado.

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 0,864125$	0,003967	217,83
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{...} = -0,008875$	0,003967	-2,24
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2.} - \bar{y}_{...} = -0,032875$	0,003967	-8,29
Interacción SDS * velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} = -0,001375$	0,003967	-0,35
curvatura	$c = \bar{y}_c - \bar{y}_f = -0,01412$	0,008871	-1,59

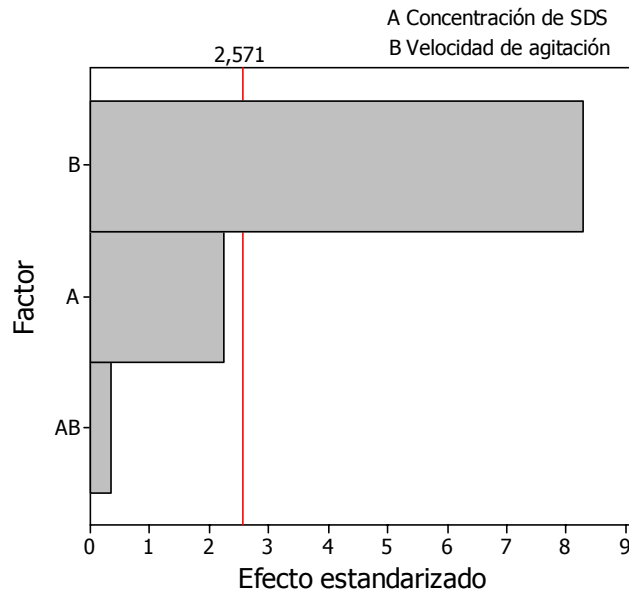


Figura 5.1-46. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **esfericidad** en el segundo diseño factorial 2^2 centrado.

En el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-46** se puede apreciar que el efecto de la **velocidad de agitación** es el más influyente para la respuesta **esfericidad** con un nivel de significación superior a 0,05. Además se puede apreciar que el efecto de la **concentración de SDS** está muy próximo a la línea vertical de trazos ($\alpha = 0,05$), y se ha aproximado a dicha línea en comparación con el diagrama de Pareto de el diseño factorial 2^2 sin puntos centrales.

Los factores y coeficientes de la **Tabla 5.1-35** se relacionan según la **ecuación (5.1-13)**. Esta ecuación posibilita la predicción del valor de la respuesta para los niveles de los factores estudiados incluidos los puntos centrales.

$$\hat{y} = 0,864 - 0,009A - 0,033B - 0,001AB + 0,014c \quad (5.1-13)$$

Por otro lado, mediante el análisis ANOVA se pudo comprobar que el efecto de la interacción entre los factores, el efecto del factor **concentración de SDS** y el término de curvatura no son significativos para la respuesta aglomeración. Considerando entonces el nivel de significación estadística de los efectos, se pueden descartar los términos **no significativos** de la **ecuación (5.1-13)**. Por lo tanto, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-14)**.

$$\hat{y} = 0,864 - 0,033B \quad (5.1-14)$$

A continuación se analizan los residuos con el propósito de verificar si los errores son independientes y están uniformemente distribuidos con media cero y varianza constante pero desconocida. Todos los parámetros del análisis se recogen en la **Tabla 5.1-36**.

Tabla 5.1-36. Análisis de residuos para la respuesta **esfericidad** del segundo diseño 2^2 centrado.

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{122}	0,833	0,841	-0,0085	0,00793	-1,071
2	y_{121}	0,850	0,841	0,0085	0,00793	1,071
3	y_{112}	0,917	0,904	0,0125	0,00793	1,575
4	y_{211}	0,892	0,889	0,0025	0,00793	0,315
5	y_{212}	0,887	0,889	-0,0025	0,00793	-0,315
6	y_{111}	0,892	0,904	-0,0125	0,00793	-1,575
7	y_{221}	0,817	0,821	-0,0040	0,00793	-0,504
8	y_{222}	0,825	0,821	0,0040	0,00793	0,504
9	y_{001}	0,858	0,850	0,0080	0,00793	1,008
10	y_{002}	0,842	0,850	-0,0080	0,00793	-1,008

Puesto que los experimentos arrojan un residuo de tipo student, mostrado en la **Tabla 5.1-36**, inferior a ± 2 se asume que no existen irregularidades por parte de los residuos.

Se comprueban ahora *normalidad, independencia y homocedasticidad*.

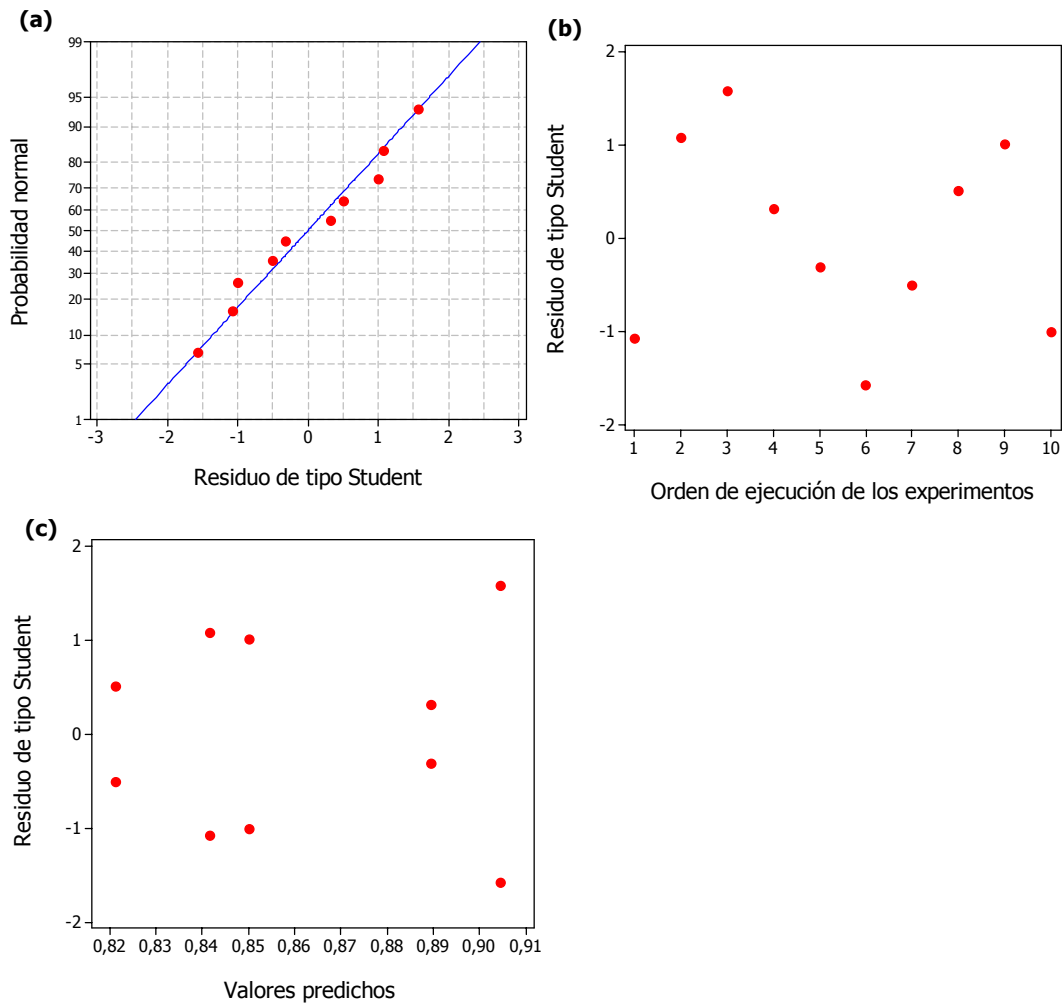


Figura 5.1-47. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la grafica de la **Figura 5.1-47** los residuos no parecen presentar ningun tipo de tendencia.

5.1.2.3.3 Respuesta “tamaño”

Finalmente, se analizan los resultados de la experimentación correspondientes a la respuesta **tamaño**, después de añadido un punto central en el diseño. En la **Tabla 5.1-37** recoge el valor medio del **tamaño** de las micropartículas obtenidas en cada experimento.

Tabla 5.1-37. Respuesta **tamaño** del segundo diseño factorial 2^2 centrado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta tamaño	
		valor numérico	notación
1	7	67	y_{122}
2	3	82	y_{121}
3	5	151	y_{112}
4	2	136	y_{211}
5	6	133	y_{212}
6	1	176	y_{111}
7	4	65	y_{221}
8	8	67	y_{222}
9	0	88	y_{001}
10	0	80	y_{002}

Para comprobar la existencia de curvatura de los efectos de los factores e interacción se realiza el ANOVA. Los cálculos de los parámetros de la **Tabla ANOVA** se recogen en la **Tabla 5.1-38**.

Tabla 5.1-38. Análisis de la varianza de los efectos de los factores, interacción y término de curvatura para la respuesta **tamaño** en el segundo diseño 2^2 centrado.

fuerza de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;5}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	685	1	685	7,42	6,61	0,042
velocidad de agitación	12514	1	12514	135,49	6,61	0,000
concentración de SDS * velocidad de agitación	215	1	215	2,33	6,61	0,187
curvatura	1056	1	1056	11,43	6,61	0,020
error	462	5	92	-	-	-
total	14932	9	-	-	-	-

Según se observa en la **Tabla 5.1-38**, el factor **velocidad de agitación** tienen un efecto significativo sobre el **tamaño** de partícula con un nivel de significación superior a 0,05 ($F_{\text{Velocidad de agitación}} = 135,49 > F_{0,05;1;5} = 6,61$). Con respecto al efecto de la **concentración de SDS**, en el anterior análisis se encontró que no era un factor

significativo pero que estaba muy próximo a serlo dado su bajo valor del estadístico p ($p=0,06$). Pues bien, en este nuevo análisis, incluyendo los dos puntos centrales, se encuentra que, efectivamente, la **concentración de SDS** tiene un efecto significativo sobre el **tamaño** de partícula con un nivel de significación superior a 0,05 ($F_{Concentración\ de\ SDS} = 7,42 > F_{0,05;1;5} = 6,61$).

Por otra parte, se puede decir que, al introducir los puntos centrales, se encuentra la existencia de curvatura en la relación entre los factores y la respuesta tamaño de partícula ($F_{Curvatura} = 11,43 < F_{0,05;1;5} = 6,61$). En consecuencia, en este caso se ha de determinar un nuevo modelo estadístico para la predicción de la respuesta tamaño que considere la influencia de los términos cuadráticos correspondientes.

Los efectos estandarizados de los factores e interacción se representan en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-48**. El cálculo de los efectos estandarizados necesarios para la construcción de dicho diagrama se representa en la **Tabla 5.1-39**.

Tabla 5.1-39. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **tamaño**, en el segundo diseño factorial 2^2 centrado.

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 109,465$	3,398	32,22
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{...} = -9,252$	3,398	-2,72
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2} - \bar{y}_{...} = -39,550$	3,398	-11,74
interacción SDS * velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22} - \bar{y}_{2.} - \bar{y}_{.2} + \bar{y}_{...} = 5,187$	3,398	1,53
curvatura	$c = \bar{y}_c - \bar{y}_f = -25,69$	7,598	-3,38

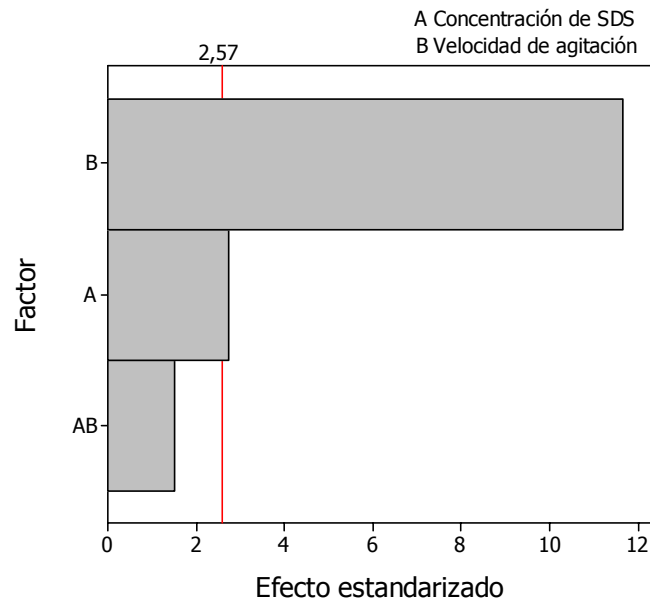


Figura 5.1-48. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **tamaño** en el segundo diseño factorial 2^2 centrado.

En el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-48** se puede apreciar con mayor claridad la magnitud e importancia del efecto **velocidad de agitación**. En relación con la **concentración de SDS**, al realizar la experimentación en el punto central, como la suma y media de cuadrados del error varía al considerar los puntos centrales, el efecto de este factor se modifica de tal forma que ahora sí resulta influyente para la respuesta. Ya se había mencionado anteriormente, cuando todavía no se había realizado la experimentación en el punto central, que no se podía ignorar la influencia de este factor sobre la respuesta **tamaño**, dada la proximidad de su valor p con α (valor $p = 0,06 \approx \alpha = 0,05$).

Los factores y coeficientes de la **Tabla 5.1-39** se relacionan según la **ecuación (5.1-15)**.

$$\hat{y} = 109 - 9A + 40B + 5AB - 26c \quad (5.1-15)$$

Considerando el nivel de significación estadística de los efectos y descartando los términos **no significativos** de la **ecuación (5.1-15)**, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-16)**.

$$\hat{y} = 109 - 9A + 40B - 26c \quad (5.1-16)$$

La siguiente etapa es analizar los residuos para la respuesta **tamaño** de partícula, el análisis se presenta en la **Tabla 5.1-40**.

Tabla 5.1-40. Análisis de residuos para la respuesta **tamaño** del segundo diseño 2^2 centrado.

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{122}	67	74	-7	6,796	-1,061
2	y_{121}	82	74	7	6,796	1,061
3	y_{112}	152	163	-11	6,796	-1,855
4	y_{211}	136	135	1	6,796	0,186
5	y_{212}	133	135	-2	6,796	-0,186
6	y_{111}	176	163	13	6,796	1,855
7	y_{221}	65	66	-1	6,796	-0,155
8	y_{222}	67	66	1	6,796	0,155
9	y_{001}	88	84	4	6,796	0,613
10	y_{002}	80	84	-4	6,796	-0,613

En la **Tabla 5.1-40** se observa que la experimentación arroja residuos de tipo student, inferiores a ± 2 . Ahora se comprueba la *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad* de los residuos.

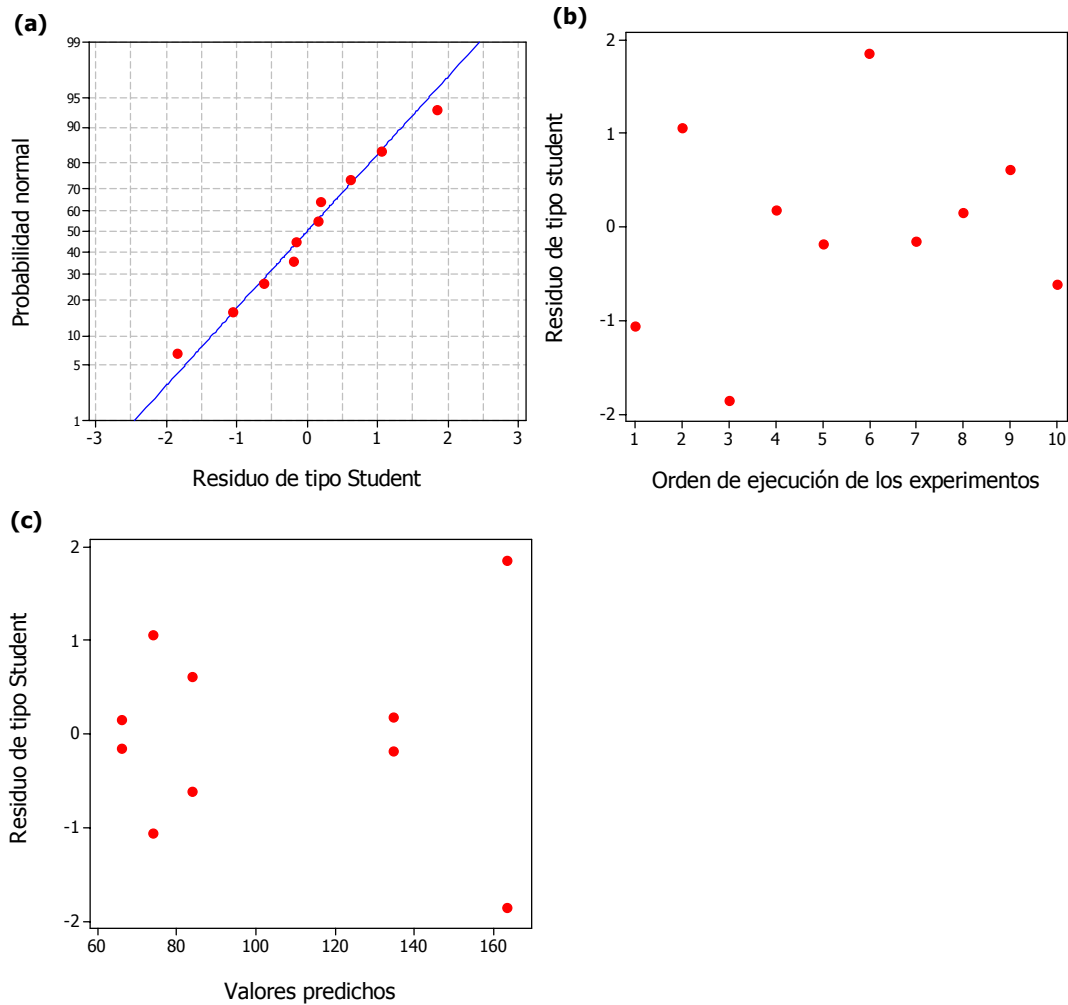


Figura 5.1-49. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la grafica de la **Figura 5.1-49** no parece existir ninguna tendencia por parte de los residuos. Por su parte en residuo de tipo student parece estar bien distribuido.

5.1.2.4 Conclusiones y recomendaciones a partir del segundo diseño experimental 2²: Estudio de las respuestas aglomeración, esfericidad y tamaño

5.1.2.4.1 Conclusiones

- Se han analizado los resultados de este segundo diseño experimental y mediante el ANOVA se ha determinado, al igual que en el primer diseño experimental, que el efecto del factor **concentración de SDS** es el más influyente para la **respuesta aglomeración**, de forma que, a mayor **concentración de SDS** se incrementa el grado de **aglomeración** en las partículas. Sin embargo, en este caso los valores numéricos de la respuesta son considerablemente mejores que en el caso del primer diseño y muy próximos al valor máximo posible para esta respuesta. Como, realmente, los valores obtenidos para esta respuesta varían poco dentro del intervalo de niveles de los factores estudiado, se asume que los niveles de experimentación escogidos para este factor en este diseño experimental son muy adecuados para lograr un producto final de excelentes características morfológicas, tal como se puede observar las **Figuras 5.1-21 a 5.1-24**. Con respecto al factor **velocidad de agitación** y la **interacción entre los factores** se ha demostrado, con el ANOVA, que sus efectos no son influyentes para la respuesta aglomeración.
- En relación con la **respuesta esfericidad** también mediante el ANOVA se ha determinado que el efecto del factor **velocidad de agitación** resulta ser el más influyente, tal que a mayor **velocidad de agitación** disminuye la **esfericidad** de las partículas. En relación con efecto de la **concentración de SDS** el ANOVA indica que no es significativo para la respuesta (valor $p = 0,075 > \alpha = 0,05$). Sin embargo, el valor p de esta variable es muy cercano al nivel de significación estadístico escogido para este estudio (α) de modo que no se puede ignorar un posible efecto de este factor sobre la respuesta **esfericidad**. La **interacción entre los dos factores** no presenta influencia para la respuesta.
- Por último con respecto a la **respuesta tamaño**, el ANOVA ha demostrado que el efecto del factor **velocidad de agitación** y el efecto de la **concentración de SDS** son significativos para la respuesta, siendo la **velocidad de agitación** el más influyente. De manera que al aumentar la **velocidad de agitación** y la **concentración de SDS** disminuye el **tamaño** de las partículas. Por su parte la **interacción entre los dos factores** no presenta influencia para sobre la respuesta **tamaño**.

- El estudio de los efectos de los factores sobre las respuestas **permitió determinar tres modelos que se ajustaban bien a los valores de la respuesta, permitiendo predecir el grado de aglomeración, la esfericidad y el tamaño de las micropartículas en función de los niveles de los factores.** Además, mediante un **análisis de curvatura** se pudo determinar que en el caso de las **respuestas aglomeración y esfericidad** el efecto de los factores era **lineal**; mientras que en el caso de la **respuesta tamaño** se ha comprobado que el efecto de los factores en relación con el **tamaño** de partícula **no era lineal**.
- Cabe destacar, además, que en este diseño **se ha logrado fabricar partículas con niveles de esfericidad y aglomeración muy aceptables**, en torno a 0,9 y 0,85 para **aglomeración y esfericidad** respectivamente, siendo los valores máximos de las respuestas iguales a la unidad en los dos casos. Esto indica que la medida de la D_{50} es bastante razonable para usarla como parámetro en la determinación de un modelo para la predicción del **tamaño** de partícula, ya que, cuanto mayor **esfericidad** y menor grado de aglomeración, más real es la medida de la D_{50} .

5.1.2.4.2 Recomendaciones

- Dada la excelente morfología del producto fabricado en este diseño, no se volverán a estudiar las repuestas **aglomeración y esfericidad**. Sin embargo se considera interesante estudiar el efecto de aumentar aún más la **velocidad de agitación** y observar si es posible reducir en mayor medida el **tamaño** de las partículas. Con esto se pretende controlar las características morfológicas del producto de polimerización en un rango de **tamaños** lo más amplio posible.

5.1.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO ORIENTADO A LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

En esta etapa de la investigación se realizaron experimentos con los mismos niveles de **concentración de SDS**, pero mayores **velocidades de agitación**, con el propósito de ampliar la zona de estudio abordada hasta este momento y determinar si era posible reducir aún más el **tamaño** de partícula sin perder las características morfológicas de los productos que se habían logrado hasta el momento.

Se decidió no variar los niveles del factor **concentración de SDS** debido a que en el diseño factorial anterior estos niveles dieron buenos resultados. Solamente en el caso de que en este nuevo conjunto de experimentos se obtuviesen agregaciones de partículas, o algún tipo de irregularidad en su morfología, se reconsiderarían los niveles de este factor.

En relación con **la velocidad de agitación**, se había encontrado que al aumentar la **velocidad de agitación** disminuía el **tamaño** de las partículas, por lo que se decidió realizar experimentos a 1100 rpm, con el propósito de observar si era posible disminuir aun más el **tamaño** de las partículas en las condiciones de operación estudiadas hasta el momento.

Los nuevos niveles de experimentación para las variables **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** se recogen en la **Tabla 5.1-41** y se representan mediante cuadrados, mientras que los valores de estos factores del diseño anterior se representan con círculos, en la **Figura 5.1-50**.

Tabla 5.1-41. Niveles de los factores para la ampliación de la zona de estudio.

concentración de SDS (% (p/v))	velocidad de agitación (rpm)
0,0033	1100
0,0100	1100
0,0067	1000

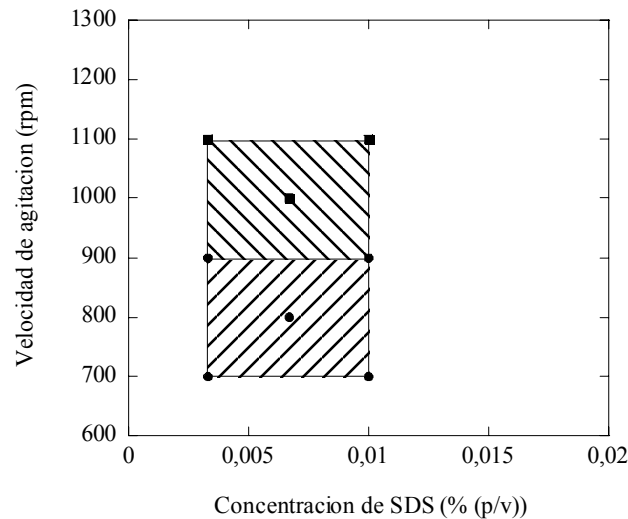


Figura 5.1-50. Zona de estudio abordada hasta ahora para los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación**.

Con el propósito de apreciar la magnitud de los efectos de los factores al aumentar la **velocidad de agitación**, los nuevos experimentos se relacionaron con los experimentos ya realizados a 900 rpm, en el segundo diseño factorial, mediante un tercer diseño factorial. La matriz de diseño para el tercer diseño factorial 2^2 se recoge en la **Tabla 5.1-42**.

Tabla 5.1-42. Matriz de diseño para el tercer diseño factorial 2^2 centrado: Estudio de la respuesta **tamaño**, replicado y aleatorizado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	concentración de SDS		velocidad de agitación	
		valor real (% (p/v))	valor cod	valor real	valor cod
1	8	0,0100	1	1100	1
2	3	0,0033	-1	1100	1
3	6	0,0100	1	900	-1
4	5	0,0033	-1	900	-1
5	4	0,0100	1	1100	1
6	9	0,0067	0	1000	0
7	10	0,0067	0	1000	0
8	2	0,0100	1	900	-1
9	7	0,0033	-1	1100	1
10	1	0,0033	-1	900	-1

5.1.3.1 Caracterización de las micropartículas

5.1.3.1.1 Microscopia electrónica de barrido

Una vez realizados los experimentos se realizaron fotografías con el microscopio electrónico de barrido para la mejor apreciación de la morfología de las partículas y de la dispersión de **tamaños**. De esta forma, a continuación, como en los casos anteriores, se recogen microfotografías a distintas magnificaciones de los productos obtenidos.

Experimentos n° 3 y 7, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 1100 rpm**

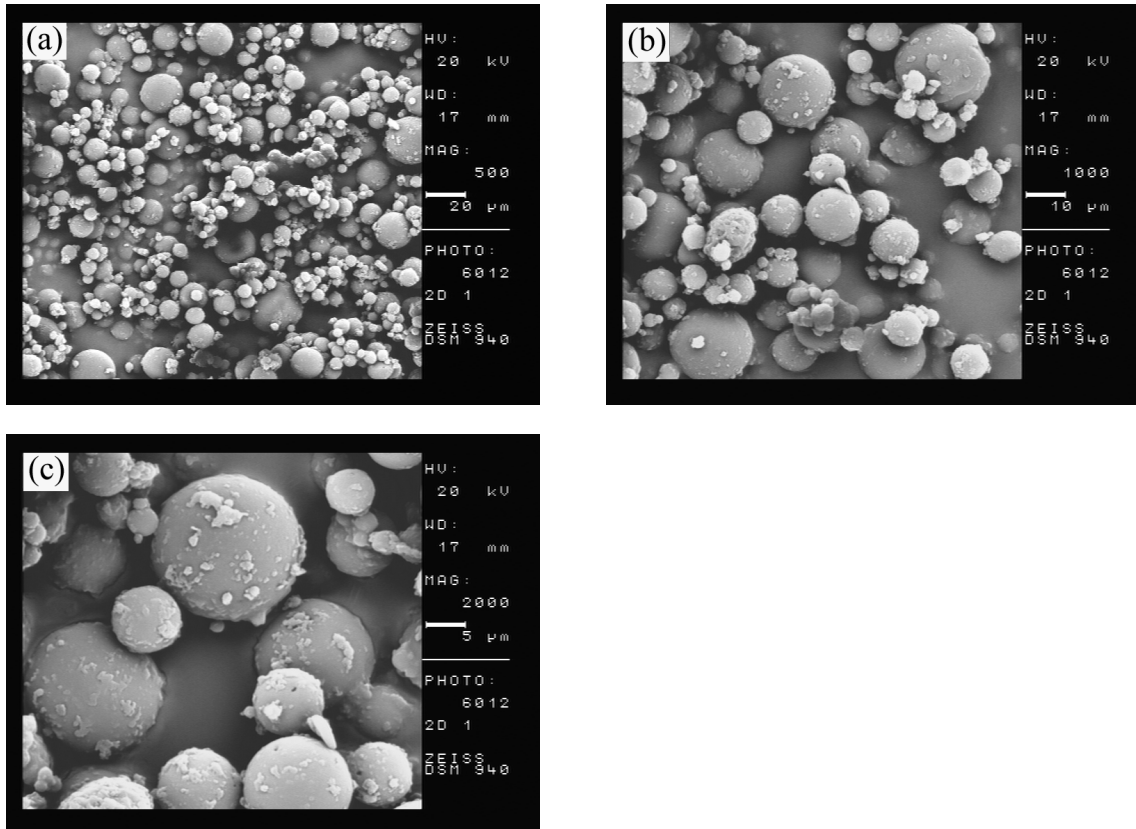


Figura 5.1-51. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento realizado a una **concentración** de SDS de 0,0033 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1100 rpm.

La **Figura 5.1-51(a)**, que posee una magnificación de 500 aumentos, muestra una imagen de conjunto del producto obtenido, en donde se puede apreciar la dispersión de **tamaños**, además del grado de aglomeración y esfericidad de la muestra.

Las **Figuras 5.1-51(b)** y **5.1-51(c)**, con una magnificación de 1000 y 2000 aumentos respectivamente, son imágenes de detalle en las que se aprecia que algunas micropartículas tienen adheridas sobre su superficie otras de menor **tamaño** y/o una especie de “suciedad” o restos de polímero. Se presume que este tipo de suciedad es provocado por los choques entre partículas en la fase final de la polimerización, en la que ya no hay fusión entre partículas, pero sí adherencias temporales por choques, y separaciones debidas al efecto de las fuerzas de cizalla producidas por las turbulencias del fluido. Al separarse unas partículas de otras pueden llevarse consigo, en su superficie, restos de la superficie de las partículas con las que han estado temporalmente adheridas. Además, en la medida que se incrementa la **velocidad de agitación** (como es el caso de este experimento) los golpes serán más violentos y en mayor número. Al igual que en experimentos anteriores se ha considerado que este tipo de suciedad no constituye aglomeración, puesto que, se separa si se sumergen las partículas en alcohol.

Experimentos n° 4 y 8, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 1100 rpm**

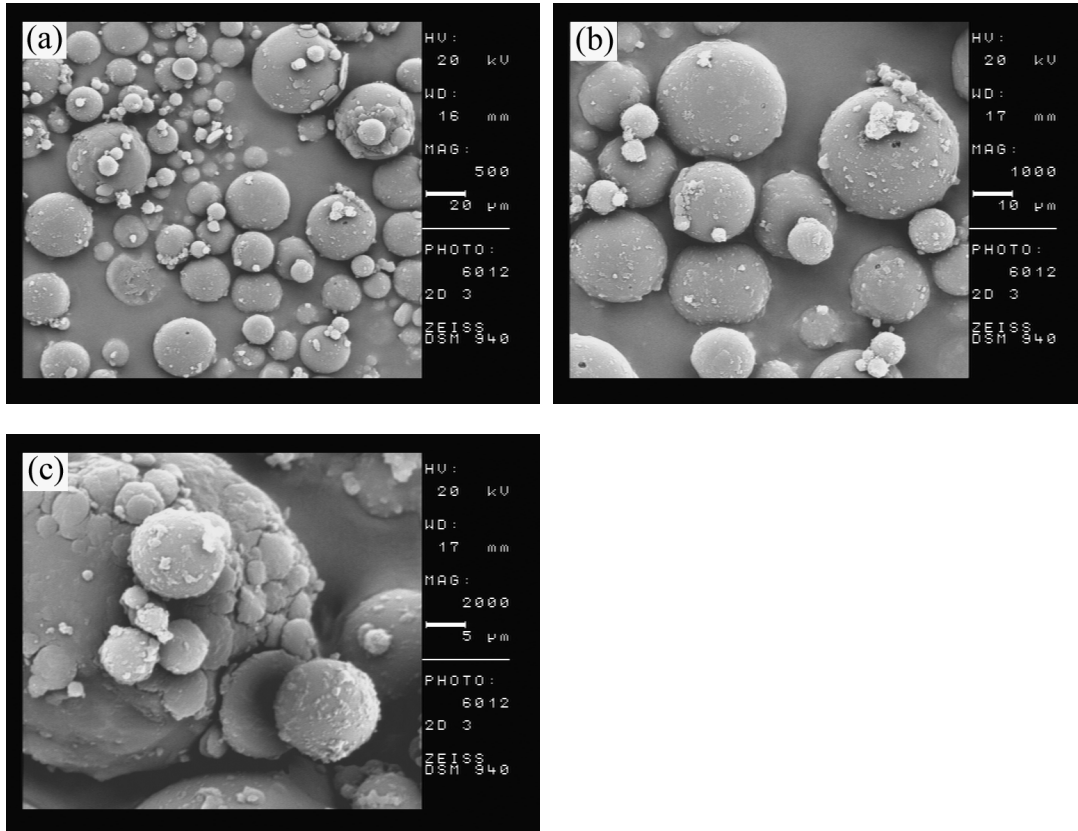


Figura 5.1-52. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0100 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1100 rpm.

La **Figura 5.1-52(a)**, a una magnificación de 500 aumentos, muestra una imagen global de la muestra resultante en donde se puede apreciar la dispersión de **tamaños** de este experimento, el grado de aglomeración y la esfericidad de la muestra.

Las **Figuras 5.1-52(b)** y **5.1-52(c)**, con una magnificación de 1000 y 2000 aumentos respectivamente, son imágenes en las que se muestran detalles superficiales de las partículas. Igualmente se aprecia suciedad sobre la superficie de las bolas, sin embargo, en este caso parece ser mucho más leve, lo que confirmaría el efecto protector del SDS.

Experimentos n° 9 y 10, de acuerdo al orden estándar

• **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0067 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1000 rpm**

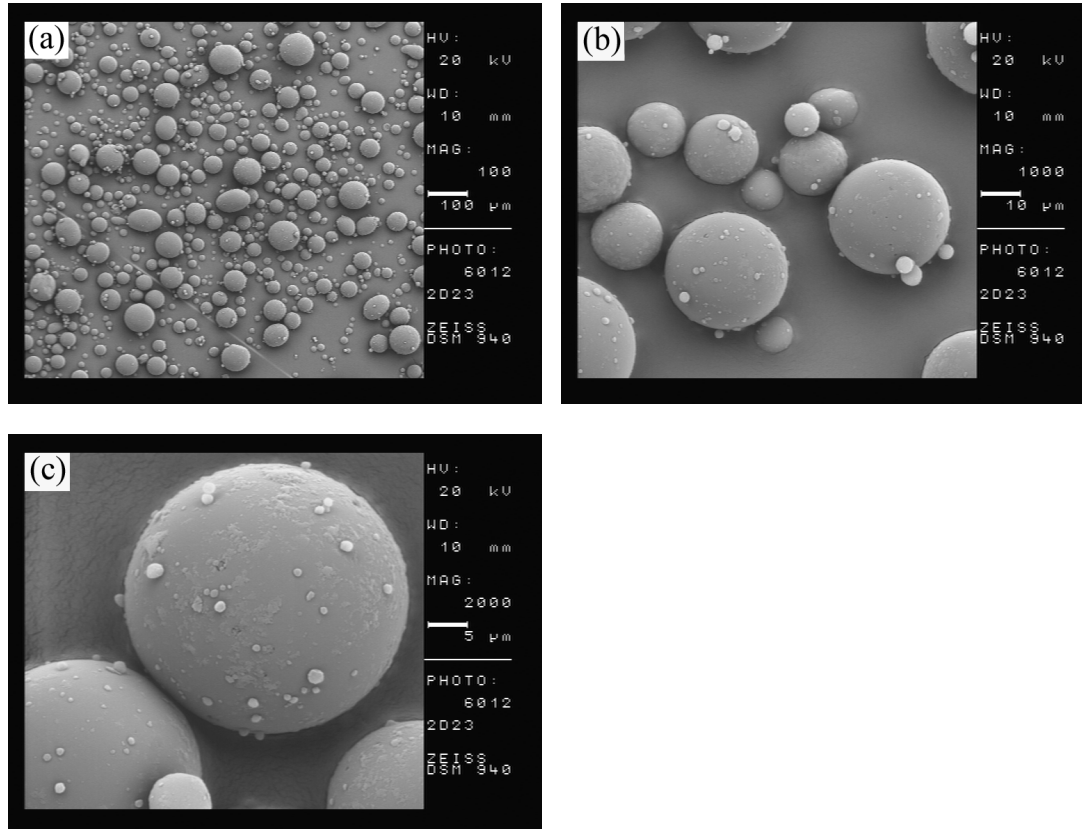


Figura 5.1-53. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0067 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1000 rpm.

En la **Figura 5.1-53** se muestran tres imágenes **(a)**, **(b)** y **(c)** a magnificaciones de 100, 1000 y 2000 aumentos respectivamente. En este caso se muestra una imagen de conjunto, en la **Figura 5.1-53(a)**, a una magnificación menor que en los casos anteriores, dado que la dispersión de **tamaños** es mayor, y una imagen menos ampliada produce una mejor perspectiva general de la muestra. En todas las imágenes se observa un producto de excelentes características morfológicas.

Por otro lado, en las imágenes que muestran detalles superficiales de las micropartículas (**Figuras 5.1-53 (a) y (b)**) se aprecia que la suciedad superficial en este experimento parece disminuir en relación con los dos experimentos anteriores, ya que parece constituida más por pequeñas partículas que por pedazos de partículas formadas por desprendimientos superficiales.

5.1.3.1.2 Medición del tamaño de partícula (D_{50})

Ahora se muestran los resultados obtenidos en la medición del **tamaño** de partícula, representados por la mediana de la distribución de **tamaños** (D_{50}), para este conjunto de experimentos.

El **tamaño** de las micropartículas y su distribución fueron medidos, en este caso, con el equipo analizador del **tamaño** de partícula **Malvern Mastersizer 2000**.

Experimentos n° 3 y 7, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**
 - **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
 - **Velocidad de agitación = 1100 rpm**

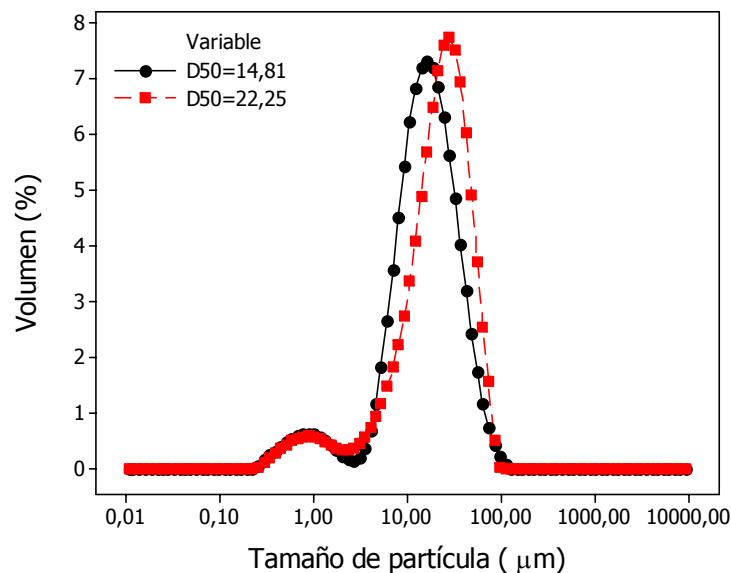


Figura 5.1-54. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes a dos réplicas del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0033 % (p/v) y con una **velocidad de agitación** de 1100 rpm.

En la **Figura 5.1-54** se representa la curva de distribución de **tamaños** correspondiente a dos réplicas del experimento. El valor numérico de la respuesta **tamaño** se representa mediante el parámetro D_{50} , cuyo resultado, para estos experimentos, es de 15 y 22 μm . En esta Figura se puede apreciar además la reproducibilidad del experimento.

Igualmente, en la **Figura 5.1-54** se puede apreciar que la curva de distribución de **tamaños** es bimodal, es decir, que existe un porcentaje de partículas submicrónicas.

En la **Figura 5.1-51** se puede apreciar la presencia de suciedad debida a la existencia de pequeñas porciones de polímero y, al comentar esa Figura, ya se ha indicado su posible origen. Se ha determinado que realmente no son aglomeraciones de micropartículas, ya que se separan si se sumergen en alcohol. En consecuencia, es posible que la gran mayoría de partículas submicrónicas detectadas en la medición de **tamaños** correspondan a la mencionada “suciedad”.

Experimentos n° 4 y 8, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1100 rpm**

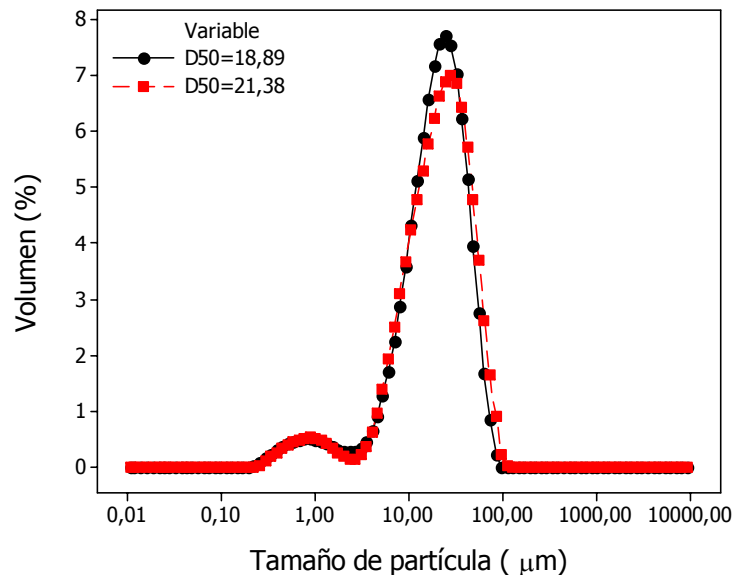


Figura 5.1-55. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes a dos réplicas del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0100 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1100 rpm.

En la **Figura 5.1-55** se representa, al igual que en el caso anterior, la curva de distribución de **tamaños** correspondiente a dos réplicas del experimento realizado. Para los experimentos representados la D_{50} fue de 19 y 21 μm , para cada una de las réplicas. En esta figura se puede apreciar, además, que la reproducibilidad del experimento es mejor que la del experimento anterior y que el **tamaño** de las micropartículas es menor.

Por otro lado la forma bimodal de la curva de distribución de **tamaños** parece indicar que el fenómeno de la formación de partículas submicrónicas está también presente en esta experiencia aunque en menor medida.

Experimentos n° 9 y 10, de acuerdo al orden estándar

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0067% (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1000 rpm**

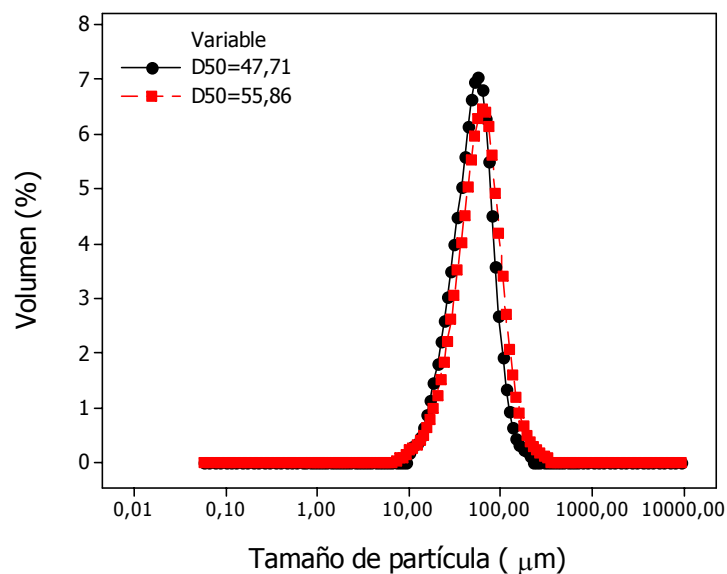


Figura 5.1-56. Curva de distribución de **tamaños** correspondientes a dos réplicas del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0067 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1000 rpm.

En este caso, en la **Figura 5.1-56**, también se representa la curva de distribución de **tamaños** correspondiente a dos réplicas del experimento. Para los experimentos representados el parámetro D_{50} fue de 48 y 56 μm . Asimismo, se observa una buena reproducibilidad del experimento.

5.1.3.2 Análisis de resultados para el estudio de la reducción del tamaño de partícula.

Con el propósito de determinar los cambios en los valores de la respuesta **tamaño de partícula** al modificar los niveles de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** se planificaron nuevos experimentos que, al adicionarlos a los realizados al **segundo diseño factorial 2²**, forman un **tercer diseño factorial 2²**. Los niveles de los factores y la zona de estudio de este tercer diseño factorial 2² se representan en el cuadro superior de la **Figura 5.1-50**.

El análisis de los nuevos resultados en relación con el **tamaño** de partícula se ha desarrollado conforme a la matriz de diseño de la **Tabla 5.1-42**. La planificación del análisis de los experimentos de acuerdo a la **Tabla 5.1-42** se explicó en el apartado 4.1.2.2.5.3 del capítulo de Metodología Experimental.

Cabe señalar que los experimentos 1, 2, 5 y 6, de acuerdo al orden estándar, señalados con negrita en la **Tabla 5.1-42**, fueron realizados en el segundo diseño factorial 2². **En este análisis sólo se han considerado con el propósito de relacionarlos con los nuevos experimentos y observar si se modifica el efecto de los factores al incrementar la velocidad de agitación.**

5.1.3.2.1 Respuesta “tamaño”

Se comprueba, igual que en el diseño anterior, la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta **tamaño**. Dicha comprobación se realiza mediante la elaboración de una gráfica de las respuestas frente al orden de ejecución de los experimentos. Los datos para tal fin se recogen en la **Tabla 5.1-43** y se representan en la **Figura 5.1-57**.

Tabla 5.1-43. Orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos, resultados para la respuesta **tamaño** y notación necesaria para el análisis de varianza del tercer diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	respuesta tamaño	
		valor numérico	notación
1	8	21	Y_{222}
2	3	15	Y_{121}
3	6	67	Y_{212}
4	5	67	Y_{112}
5	4	19	Y_{221}
6	9	48	Y_{001}
7	10	56	Y_{002}
8	2	65	Y_{211}
9	7	23	Y_{122}
10	1	81	Y_{111}

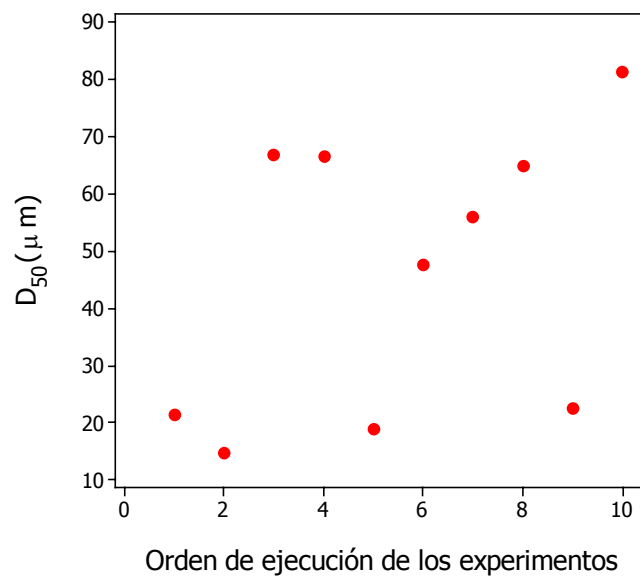


Figura 5.1-57. Gráfica de la respuesta **tamaño** frente al orden de ejecución de los experimentos del tercer diseño factorial 2^2 .

Como se puede apreciar en la **Figura 5.1-57** los datos se encuentran totalmente dispersos en la gráfica lo cual hace pensar que no existen tendencias ni aleatorias ni valores atípicos en los valores de la respuesta **tamaño**.

5.1.3.2.1.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta tamaño

Los efectos de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** en los niveles de experimentación escogidos se muestran en la **Tabla 5.1-44**.

Tabla 5.1-44. Efectos de la **concentración de SDS**, la **velocidad de agitación** e interacción sobre la respuesta **tamaño** de partícula medio.

factor	efecto
concentración de SDS	-3,3125
velocidad de agitación	-50,4825
concentración de SDS * velocidad de agitación	4,7675

El efecto de la variación de cada factor frente al valor numérico de la respuesta se representa en la **Figura 5.1-58**.

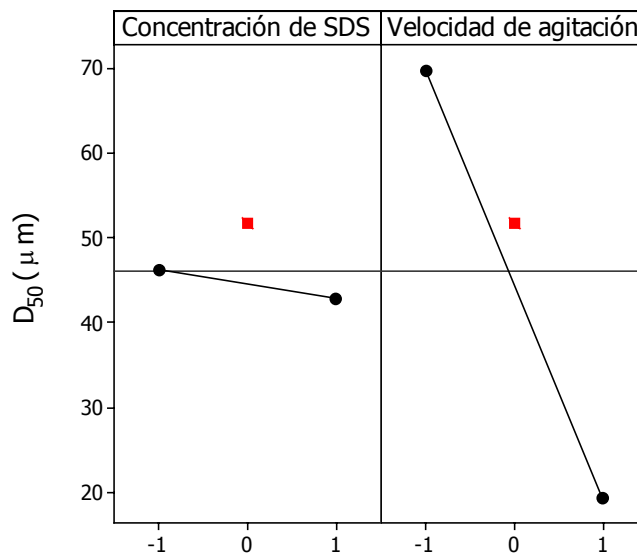


Figura 5.1-58. Efectos de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre a la respuesta **tamaño** en el tercer diseño factorial 2^2 .

La gráfica de la **Figura 5.1-58** muestra que el efecto del factor **concentración de SDS** es prácticamente despreciable para la respuesta **tamaño** de partícula, mientras que la **velocidad de agitación** resulta ser muy importante, de manera que al incrementar la velocidad de agitación disminuye el **tamaño** de partícula. En la gráfica también se pueden observar los resultados para los puntos centrales; con respecto al factor **concentración de SDS** se aprecia la no linealidad del efecto, mientras que, en el caso de la **velocidad de agitación** sí parece que su efecto es lineal. No obstante, la certeza de estas apreciaciones se comprobará más tarde mediante el ANOVA.

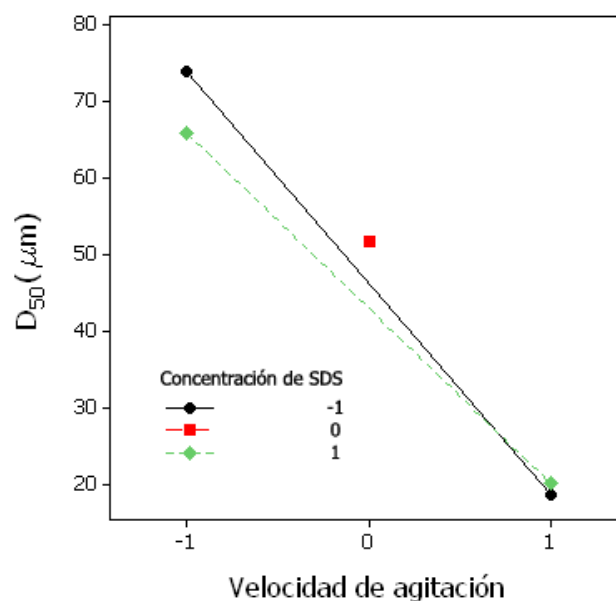


Figura 5.1-59. Efecto de la interacción entre los factores sobre la respuesta **tamaño**, en el tercer diseño factorial 2^2 .

Con respecto a la interacción entre los dos factores, en la **Figura 5.1-59** se puede apreciar, que cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel bajo (línea continua), un cambio en la **velocidad de agitación**, desde su nivel bajo al alto, disminuye notablemente valor numérico de la respuesta y, cuando la **concentración de SDS** se encuentra en su nivel alto (línea de trazos), un cambio en la **velocidad de agitación**, también disminuye el valor numérico de la respuesta, en una magnitud similar. Esto indica que existe una interacción muy pequeña entre los factores ya que al variar la **concentración de SDS** apenas se aprecia un cambio en la respuesta. En

consecuencia a partir de estas observaciones es posible deducir que el cambio en la respuesta **tamaño** es generado únicamente por el efecto de la velocidad de agitación.

Por otra parte, en la gráfica de la **Figura 5.1-59**, se observa que las líneas se van acercando a medida que la **velocidad de agitación** se hace más grande, esto indica que el efecto de la **concentración de SDS** se va haciendo más pequeño en la medida que se incrementa la **velocidad de agitación**. Este efecto de la **concentración de SDS** ya había sido encontrado para la respuesta aglomeración en los diseños anteriores, pero en este caso parece haberse llegado a un límite en que la **concentración de SDS** ya no tiene mas efecto puesto que la **velocidad de agitación** es demasiado grande.

5.1.3.2.1.2 Análisis de la varianza

A continuación se presenta el análisis de varianza que determina la significación de los efectos mostrados por la **concentración de SDS** y la **velocidad de agitación** sobre la respuesta **tamaño** en este tercer diseño factorial 2^2 . Los valores numéricos del ANOVA se muestran en la **Tabla 5.1-45**.

Tabla 5.1-45. Análisis de la varianza de los efectos de los factores e interacción para la respuesta **tamaño**, en el tercer diseño factorial 2^2 .

fuelle de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;4}$ (tabla)	valor p
concentración de SDS	22	1	22	0,63	6,61	0,463
velocidad de agitación	5097	1	5097	146,56	6,61	0,000
interacción de SDS * velocidad de agitación	45	1	45	1,31	6,61	0,305
curvatura	81	1	81	2,34	6,61	0,186
error	174	5	35	-	-	-
total	5420	9	-	-	-	-

Según se observa en la **Tabla 5.1-45**, en el caso de la respuesta velocidad de agitación ocurre que $F_{velocidad\ de\ agitación} = 146,56 > F_{0,05;1;5} = 6,61$ de modo que se rechaza H_0 en favor de H_1 , es decir, que existe un efecto significativo de la **velocidad de agitación** sobre la respuesta **tamaño** que se considera influyente para un nivel de significación de 0,05.

Por le contrario, para el efecto de la **concentración de SDS**, $F_{concentración\ de\ SDS} = 0,63 < F_{0,05;1,5} = 6,61 \Rightarrow$ se acepta H_0 , lo que significa que el efecto de la **concentración de SDS** no es significativo para la respuesta **tamaño** de partícula con un nivel de significación de 0,05.

Con respecto a la interacción entre los factores, $F_{\text{concentración de SDS} * \text{velocidad de agitación}} = 1,31 < F_{0,05,1,5} = 6,61 \Rightarrow$ se acepta H_0 , lo que significa que el efecto de la interacción entre factores no influye sobre la respuesta **tamaño** con un nivel de significación de 0,05.

En relación con el término de curvatura, $F_{\text{Curvatura}} = 2,34 < F_{0,05,1,5} = 6,61 \Rightarrow$ se acepta H_0 , de modo que se puede decir que, debido a la presencia de variaciones aleatorias grandes, no se puede afirmar que el efecto de los factores **presente un curvatura** significativa en los niveles de trabajo escogidos para este estudio.

Por otro lado comparando los “valores p ” para cada variable con, α , también se concluye que solamente el efecto **velocidad de agitación** tiene un efecto significativo sobre la respuesta **tamaño** (valor $p < 0,05$).

5.1.3.2.1.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

A continuación se obtendrán los parámetros necesarios para la representación gráfica de los efectos. Los parámetros necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados se recogen **Tabla 5.1-46**, los cuales se representan posteriormente en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-60**.

Tabla 5.1-46. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta **tamaño**, en el tercer diseño factorial 2^2 .

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 44,65$	2,085	21,41
concentración de SDS	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{...} = -1,66$	2,085	-0,79
velocidad de agitación	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2} - \bar{y}_{...} = -25,24$	2,085	-12,11
interacción SDS * velocidad de agitación	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} = -2,38$	2,085	1,14
curvatura	$c = \bar{y}_c - \bar{y}_f = 7,14$	4,662	1,53

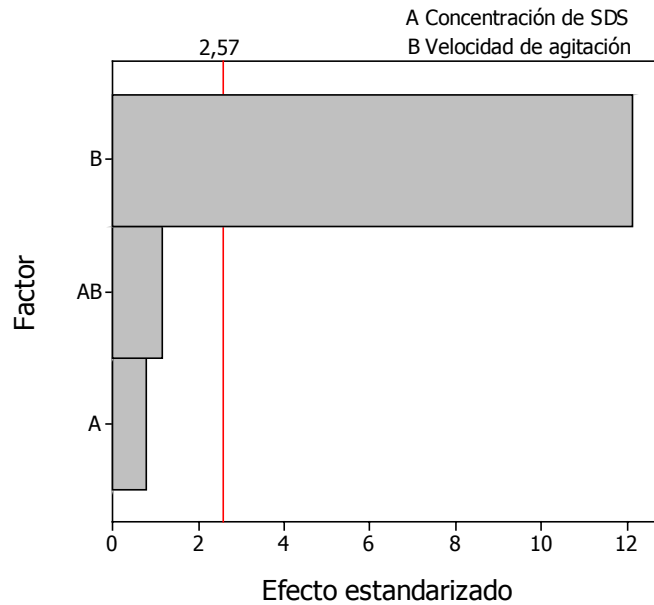


Figura 5.1-60. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores **concentración de SDS** (factor A), **velocidad de agitación** (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **tamaño** en el tercer diseño factorial 2^2 centrado.

En la **Figura 5.1-60**, la línea vertical de trazos indica el nivel de significación de 0,05. Según se observa, se puede afirmar que solamente el efecto de la **velocidad de agitación** supera este nivel, es decir, que es el único significativo para la respuesta. Por lo tanto mediante esta representación se ratifican las conclusiones derivadas del análisis de varianza.

5.1.3.2.1.4 Presentación del modelo

El comportamiento de las respuestas con respecto a los niveles de los factores se puede describir mediante la **ecuación (5.1-17)**.

$$\hat{y} = 45 - 2A - 25B + 2AB + 7c \quad (5.1-17)$$

Donde, según se recoge en la **Tabla 5.1-46**, el termino constante de la **ecuación (5.1-17)** es el efecto medio general y los demás coeficientes son igual a la mitad del valor de los efectos. A y B son los valores codificados de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** respectivamente y c es el término de curvatura, que se considera como un factor cuyo valor es 1 cuando se esta en el punto central y 0 cuando se esta en los puntos factoriales.

Por otro lado, mediante el análisis ANOVA se pudo comprobar que solo el efecto de la **velocidad de agitación** es significativo para la respuesta **tamaño**. Considerando entonces el nivel de significación estadística, se pueden descartar los terminos de la **ecuación (5.1-17)** correspondientes a la interacción y la **concentración de SDS**. Por lo tanto, la estimación de las observaciones vendrá dada por la **ecuación (5.1-18)**.

$$\hat{y} = 45 - 25B \quad (5.1-18)$$

5.1.3.2.1.5 Análisis de residuos

En la **Tabla 5.1-47** se muestran los valores calculados de los residuos para cada uno de los experimentos con respecto a la respuesta **tamaño**.

Tabla 5.1-47. Análisis de residuos para la respuesta **tamaño** del tercer diseño factorial 2^2 .

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental y_{ijk}	valor predicho \hat{y}_{ijk}	residuo $y_{ijk} - \hat{y}_{ijk}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}}$
1	y_{222}	21	20	1	4,17	0,30
2	y_{121}	15	19	-4	4,17	-0,93
3	y_{212}	67	66	1	4,17	0,25
4	y_{112}	67	74	-7	4,17	-1,74
5	y_{221}	19	20	-1	4,17	-0,30
6	y_{001}	48	52	-4	4,17	-0,98
7	y_{002}	56	52	4	4,17	0,98
8	y_{211}	65	66	-1	4,17	-0,25
9	y_{122}	23	19	4	4,17	0,93
10	y_{111}	81	74	7	4,17	1,74

Según se observa en la **Tabla 5.1-47** los experimentos realizados arrojan un residuo de tipo student inferior a ± 2 , por lo que se asume que no existen irregularidades por parte de los mismos. Por último, se comprueban las restricciones de *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad* de los residuos en la **Figura 5.1-61**

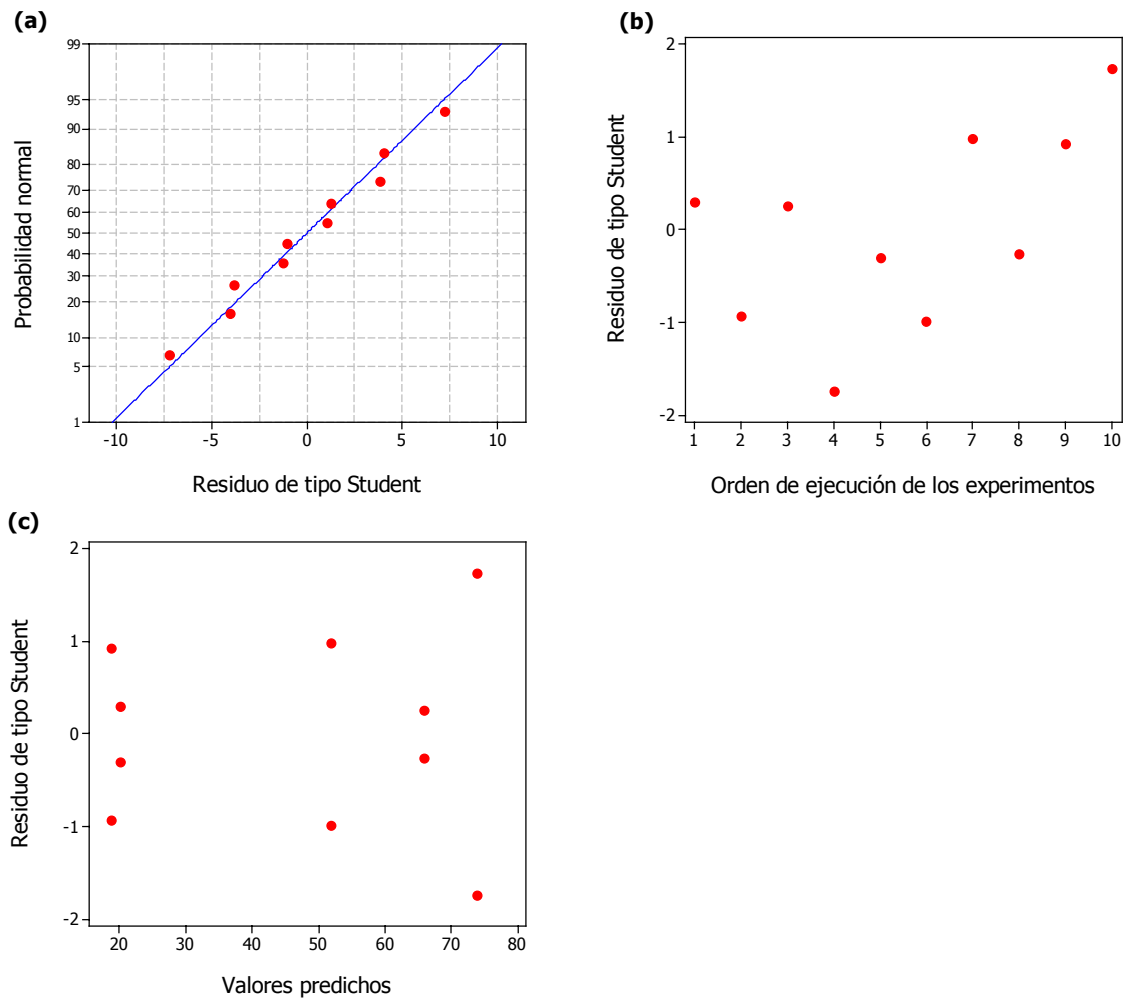


Figura 5.1-61. Graficas correspondientes al análisis de los residuos del tercer diseño factorial 2^2 . (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En las graficas de la **Figura 5.1-61** no parece existir ninguna tendencia por parte de los residuos. La simetría de los puntos sobre cero y bajo cero se debe a las réplicas de los experimentos.

5.1.3.3 Conclusiones y recomendaciones del tercer diseño experimental 2²: Estudio de la reducción del tamaño de partícula

5.1.3.3.1 Conclusiones

- Las imágenes de microscopio electrónico muestran que en las experiencias realizadas a 1100 rpm (**Figuras 5.1-51 a 5.1-53**) las micropartículas tienen adheridas sobre su superficie una cierta “suciedad” o restos de polímero. Esto indica que el incremento de las colisiones entre partículas, al aumentar la velocidad de agitación, deteriora el producto final, por lo que se cree que 1100 rpm es una **velocidad de agitación** límite de trabajo para las condiciones experimentales señaladas para este estudio.
- Con respecto al **tamaño de partícula**, se ha logrado su **disminución hasta valores numéricos del parámetro $D_{50} = 14 \mu\text{m}$** , es decir, se obtuvieron partículas de menor **tamaño** que en el segundo diseño experimental 2², como era el propósito de la realización de esta etapa experimental.
- El estudio del efecto de los factores sobre la respuesta permitió ajustar los valores de la respuesta a un **modelo que puede predecir el tamaño de las micropartículas en función de los niveles de los factores**.
- Mediante ANOVA se pudo determinar que solamente la **velocidad de agitación** posee una influencia significativa sobre la respuesta **tamaño**. De manera que al incrementar el valor de este factor se obtuvieron menores **tamaños** de partícula. También se ha determinado que el efecto del factor **concentración de SDS**, en las condiciones experimentales de este diseño, no se distingue de las variaciones aleatorias, lo que se debe principalmente a que el efecto de este factor se ve fuertemente enmascarada por el factor **velocidad de agitación**. Finalmente, se ha comprobado que el efecto de los factores no presenta una curvatura significativa para la respuesta.

5.1.3.3.2 Recomendaciones

- Es recomendable realizar experimentaciones a 1200 rpm con el propósito de comprobar si es posible reducir aun más el **tamaño** de partícula. Además, sería recomendable determinar si es posible obtener conclusiones más relevantes acerca de la influencia de los factores para las condiciones actuales de operación.

5.1.4 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA: EXPERIMENTACIÓN A 1200 rpm

En esta etapa de la investigación se realizaron experimentos a 1200 rpm con el propósito de comprobar si era posible reducir aun más el tamaño de partícula. Los nuevos niveles de experimentación para las variables **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** se recogen en la **Tabla 5.1-48**.

Tabla 5.1-48. Niveles de los factores para la ampliación de la zona de estudio.

concentración de SDS (% (p/v))	velocidad de agitación (rpm)
0,0033	1200
0,0100	1200
0,0067	1200

De esta forma la zona de estudio abordada hasta ahora es la que se representa en la **Figura 5.1-62**.

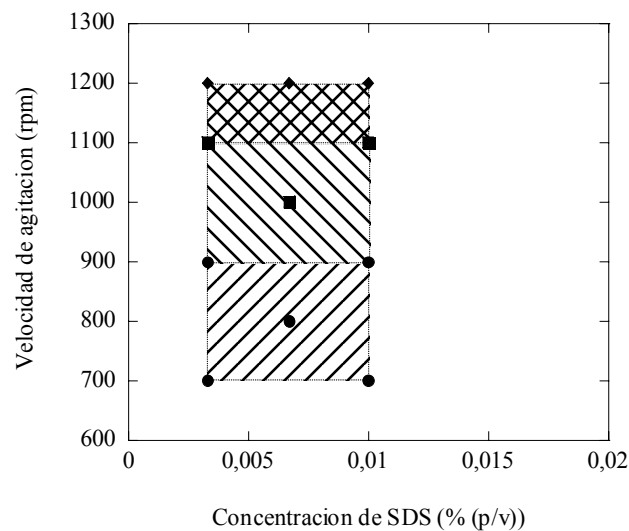


Figura 5.1-62. Zona estudiada para determinar la influencia de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** en el **tamaño de partícula**.

5.1.4.1 Caracterización de las micropartículas

5.1.4.1.1 Microscopia electrónica de barrido

A continuación, como en los casos anteriores, se recogen microfotografías a distintas magnificaciones de los productos obtenidos a determinadas condiciones experimentales.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1200 rpm**

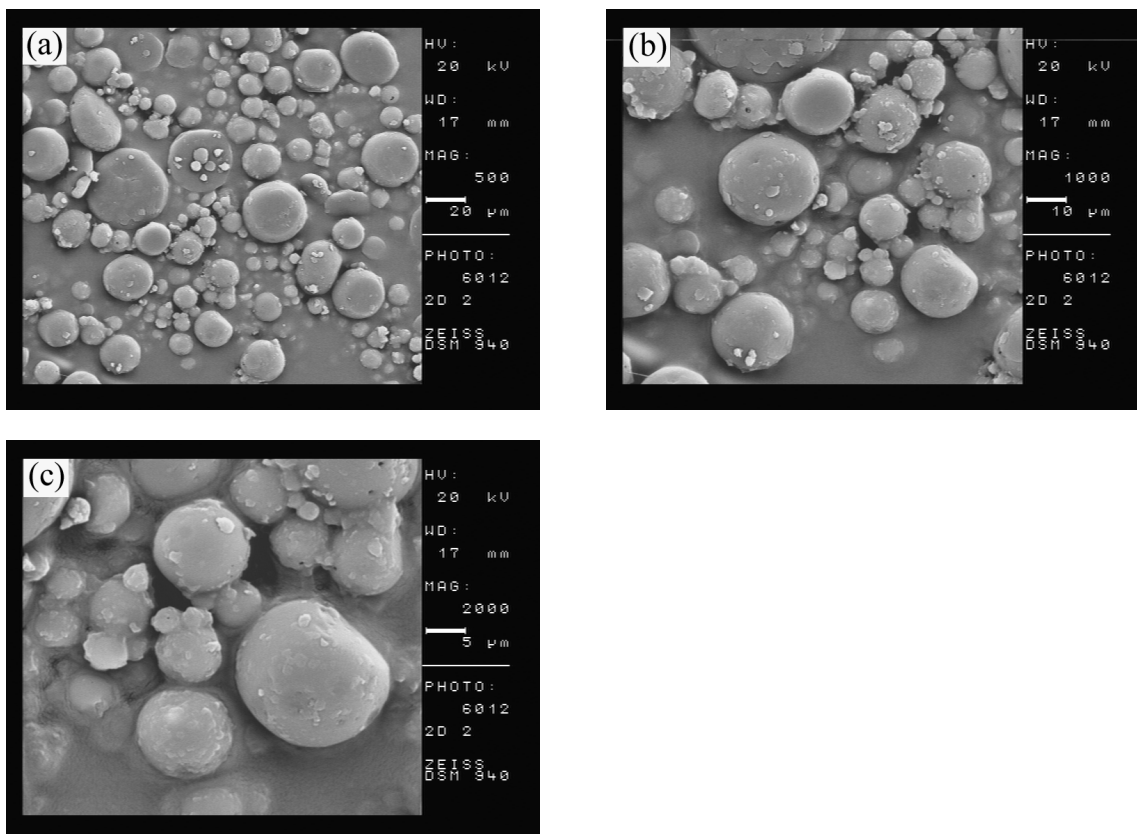


Figura 5.1-63. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0033 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1200 rpm.

La **Figura 5.1-63(a)**, que posee una magnificación de 500 aumentos, muestra una imagen de conjunto del producto obtenido en donde se puede apreciar la dispersión de tamaños, además del grado de aglomeración y esfericidad de la muestra. En esta experiencia se puede notar que el producto de polimerización ha perdido calidad.

Las **Figuras 5.1-63(b)** y **5.1-63(c)**, con una magnificación de 1000 y 2000 aumentos respectivamente, son imágenes de detalle en las que se aprecia que las micropartículas se encuentran separadas y muy fracturadas, además, tienen adheridas sobre su superficie una especie de “suciedad” o restos de polímero.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0067 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1200 rpm**

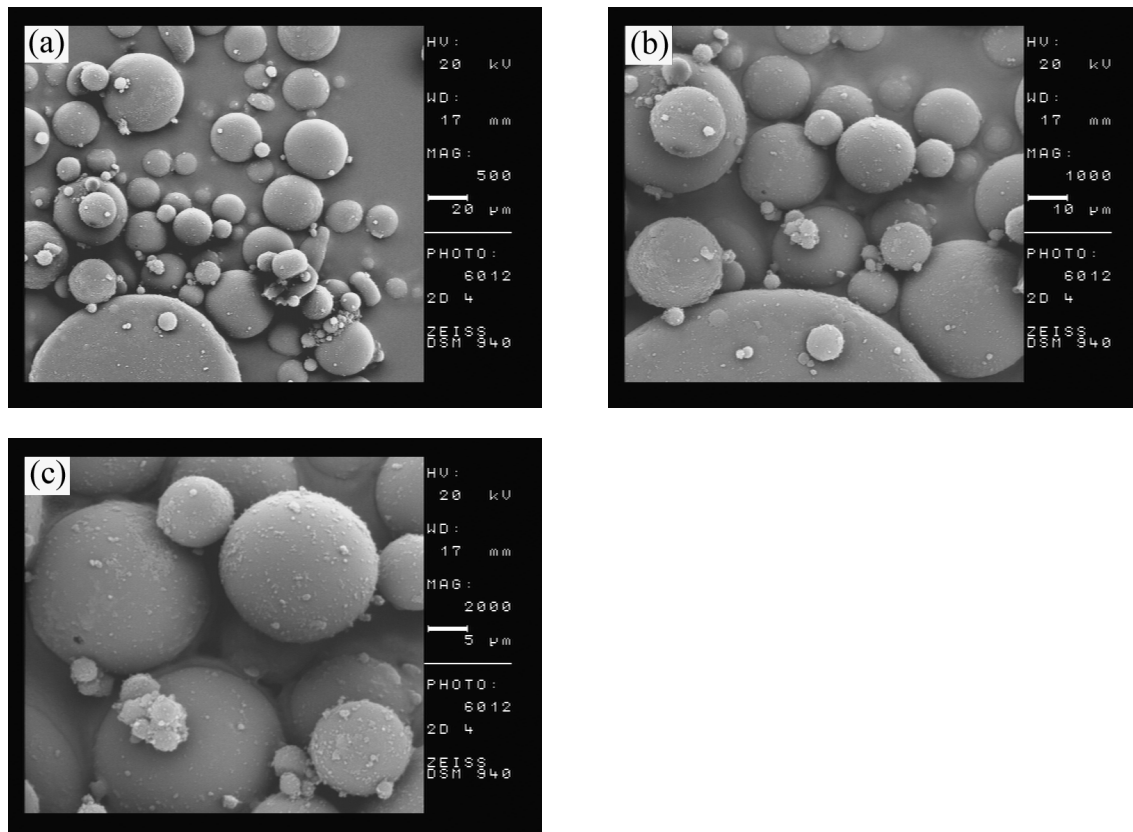


Figura 5.1-64. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0067 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1200 rpm.

La **Figura 5.1-64(a)**, también a una magnificación de 500 aumentos, muestra una imagen global de la muestra resultante en donde se puede apreciar la dispersión de tamaños, el grado de aglomeración y la esfericidad de la muestra. En esta imagen se observa que el producto de polimerización es de mejores características que el de la **Figura 5.1-64** posiblemente debido al incremento de la **concentración de SDS**.

En las **Figuras 5.1-64(b)** y **5.1-64(c)**, con una magnificación de 1000 y 2000 aumentos respectivamente, se aprecia que aquí también existe suciedad sobre la superficie de estas bolas, sin embargo, en este caso las partículas son de mejor calidad y más esféricas. En relación con la aglomeración, como ya se ha comentado en casos anteriores, parece haber algún grado más en esta muestra que en la resultante del experimento anterior (**Figura 5.1-63**), sin embargo, las partículas se separan si se sumergen en alcohol.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0100 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1200 rpm**

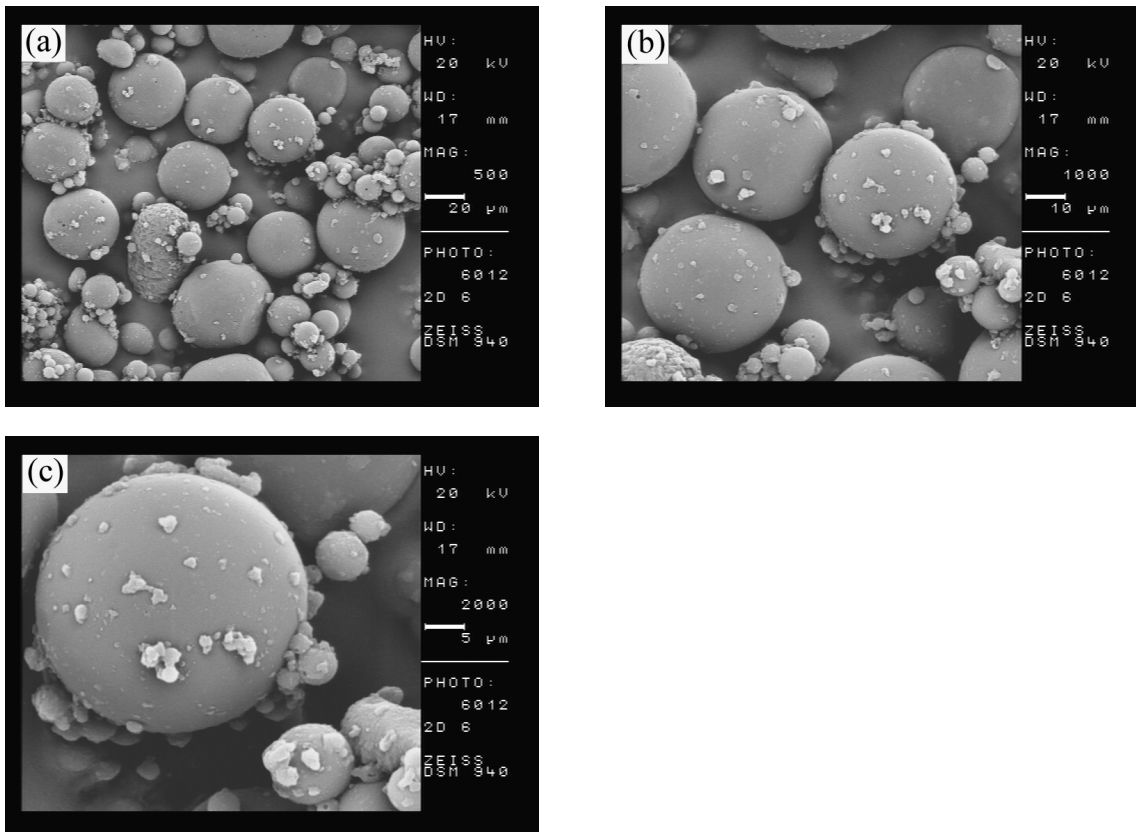


Figura 5.1-65. Microfotografías electrónicas de barrido del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0100 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1200 rpm.

En la **Figura 5.1-65** también se aprecia que las tres imágenes (a), (b) y (c) a magnificaciones de 500, 1000 y 2000 aumentos respectivamente, muestran un producto de excelentes características morfológicas. Sin embargo, en este caso se aprecia un poco más de suciedad sobre la superficie de las partículas.

5.1.4.1.2 Medición del tamaño de partícula (D_{50})

Ahora, se muestran los resultados obtenidos de la medición del tamaño de partícula, representados por la medida de D_{50} , analizando cada uno de los experimentos realizados.

El tamaño de las micropartículas y su distribución fueron medidos en este caso con el equipo analizador del tamaño de partícula **Malvern Mastersizer 2000** facilitado por el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Salamanca.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0033 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1200 rpm**

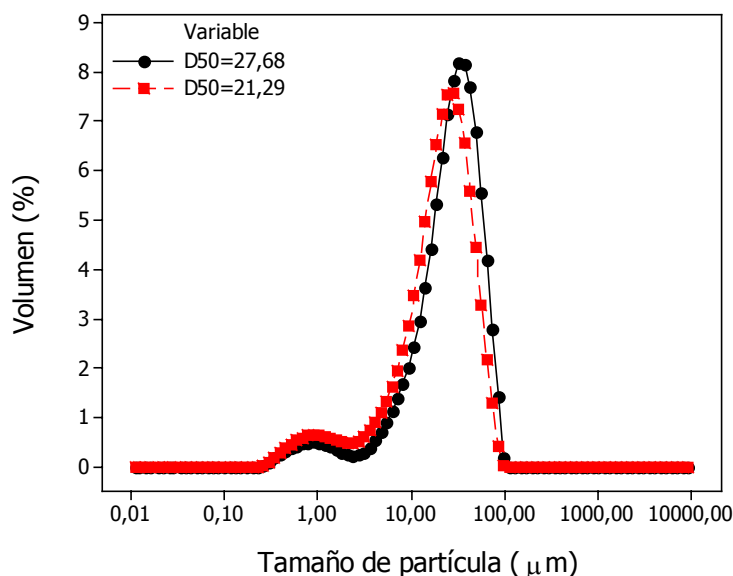


Figura 5.1-66. Curva de distribución de tamaños correspondientes a dos repeticiones del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0033 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1200 rpm.

En la **Figura 5.1-66** se representa la curva de distribución de tamaños correspondiente a dos repeticiones del experimento. El valor numérico de la respuesta tamaño, representado mediante el parámetro D_{50} , fue de 28 y 22 μm para cada una de las réplicas respectivamente. En esta Figura se puede apreciar además la reproducibilidad del experimento.

Igualmente en la **Figura 5.1-66** se puede apreciar que la curva de distribución de tamaños es bimodal, es decir, que existe un porcentaje de partículas submicrónicas. Este efecto ya se había visualizado en las experiencias a 1100 rpm, y era de esperar que este fenómeno se incrementase al aumentar la **velocidad de agitación**.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0067 % (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1200 rpm**

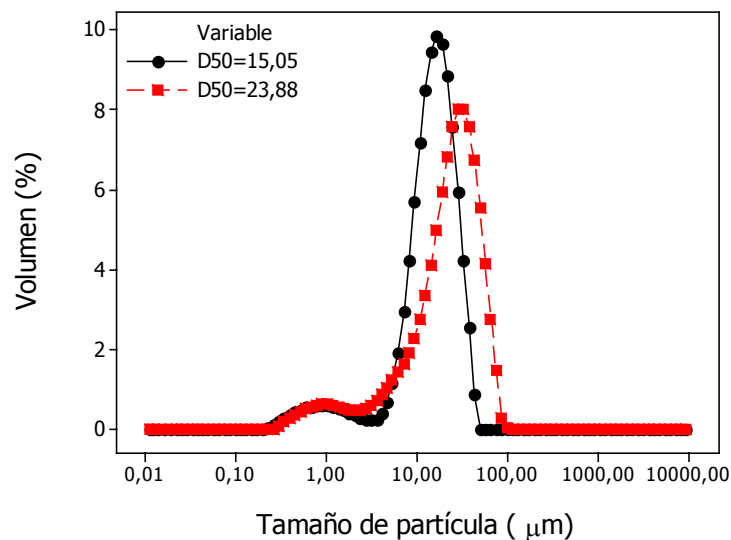


Figura 5.1-67. Curva de distribución de tamaños correspondientes a dos repeticiones del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0067 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1200 rpm.

En la **Figura 5.1-67** se representa, al igual que en el caso anterior, la curva de distribución de tamaños correspondiente a dos repeticiones del experimento realizado. La D_{50} fue de 15 y 24 μm para cada una de las réplicas. En esta Figura se puede apreciar además que la reproducibilidad del experimento no es buena en relación con la experiencia anterior.

El fenómeno de la formación de partículas submicrónicas está también presente en esta experiencia, sin embargo parece ser que el producto final es de mayor calidad que en la experiencia anterior.

- **Condiciones experimentales**

- **Concentración de SDS = 0,0100% (p/v)**
- **Velocidad de agitación = 1200 rpm**

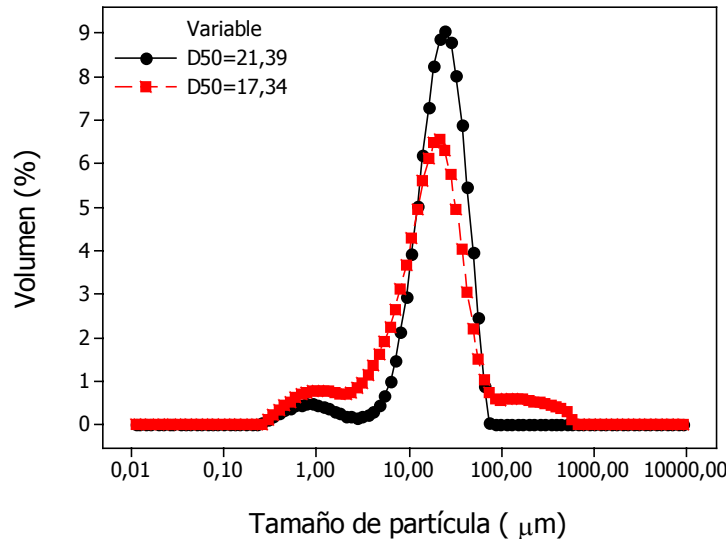


Figura 5.1-68. Curva de distribución de tamaños correspondientes a dos repeticiones del experimento realizado a una **concentración de SDS** de 0,0067 % (p/v) y una **velocidad de agitación** de 1200 rpm.

En este caso, en la **Figura 5.1-68**, también se representa la curva de distribución de tamaños correspondiente a dos repeticiones del experimento. Para los experimentos representados el parámetro D_{50} fue de 21 y 17 μm . En este caso se puede observar, a la derecha de la curva principal, que una de las curvas de distribución de tamaño presenta un porcentaje importante de aglomeración.

5.1.4.2 Conclusiones y recomendaciones del estudio de la reducción del tamaño de partícula: Experimentación a 1200 rpm.

- En esta experimentación se puede afirmar que a medida que se incrementa la **velocidad de agitación** es más difícil lograr reproducibilidad en los experimentos. Además, en relación con las experiencias realizadas a 1100 rpm no se ha disminuido el tamaño de las partículas. En consecuencia, se decidió concluir esta investigación en este punto.

5.1.5 RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES, CONCENTRACIÓN DE SDS Y VELOCIDAD DE AGITACIÓN, Y LA RESPUESTA TAMAÑO DE PARTÍCULA

En los apartados anteriores se ha estudiado el efecto de los factores **relación FO/FA**, **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** sobre las propiedades morfológicas **aglomeración**, **esfericidad** y **tamaño de partícula**. Para ello se han realizado tres conjuntos de experimentos correspondientes a tres diseños factoriales 2^2 , y, a partir de los resultados de estos experimentos, se han obtenido conclusiones generales acerca de la influencia de los factores sobre las respuestas.

Así, con la realización del **primer diseño factorial**, se pudo establecer la influencia de los factores **concentración de SDS** y **relación FO/FA** sobre el grado de **aglomeración** y de **esfericidad** de las micropartículas. Con este estudio se determinó que los dos factores influían de manera importante en la respuesta. No obstante, se decidió dejar fija la **relación FO/FA** en 1/5 como aconsejaba el análisis de resultados y seguir estudiando la influencia del factor **concentración de SDS**, cuyo efecto aún no estaba claro. Además, mediante diversas observaciones secuenciales durante el transcurso de la polimerización se pudo notar que el producto era muy susceptible a aglomerarse en las etapas finales de la polimerización, por lo que se decidió disminuir la **velocidad de agitación** del proceso una vez transcurridos 40 minutos de tiempo de reacción. Se supone que es tiempo suficiente para la formación del glóbulo polimérico en su forma final.

Posteriormente, con la realización del segundo diseño factorial, en donde se estudió el efecto de la **concentración de SDS** y la **velocidad de agitación** sobre las respuestas grado de **aglomeración**, grado de **esfericidad** y **tamaño** de partículas, se pudo comprobar que las recomendaciones del primer diseño factorial fueron de gran importancia para la mejora en las características morfológicas de las micropartículas. Por otra parte, en este diseño también se obtuvieron importantes conclusiones acerca de los efectos de los factores.

En una etapa siguiente, se realizaron experimentos incrementando la **velocidad de agitación** hasta 1100 rpm a los mismos niveles de **concentración de SDS** y relacionando dichos experimentos con los anteriores mediante un tercer diseño factorial, con el propósito de observar si los efectos de los factores sufrían alguna modificación y si era posible disminuir aún más el tamaño de las micropartículas. De este tercer diseño

se pudo concluir que el efecto de los factores disminuye a medida que se incrementa la **velocidad de agitación** especialmente la **concentración de SDS**. Sin embargo, fue posible disminuir el tamaño de partícula hasta diámetros medios de aproximadamente 20 μm .

Finalmente se realizaron experimentaciones a 1200 rpm con el propósito de observar si era posible reducir aún más el tamaño de partícula. Con esta experimentación se pudo determinar que a medida que se incrementa la **velocidad de agitación** es más dificultoso lograr reproducibilidad en los experimentos. Además, en relación con las experiencias realizadas a 1100 rpm, no se logró disminuir el tamaño de las partículas. En consecuencia, se decidió concluir esa investigación en ese punto.

Cabe destacar además, que **las ecuaciones encontradas en cada diseño factorial, para la predicción de los valores de las respuestas, solo son capaces de predecir los valores de las respuestas en el intervalo de niveles de cada diseño**, de manera que **resulta interesante determinar un modelo que sea capaz de predecir el valor de la respuesta en todo el intervalo de estudio**. Este modelo **solo se planteará para la predicción de la respuesta tamaño**, puesto que, las respuestas aglomeración y esfericidad se consideran optimizadas.

En consecuencia, después de haber estudiado el efecto de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** en diferentes niveles y determinar que, bajo la metodología experimental planteada, no es posible reducir aún más el tamaño de partícula sin perder las características morfológicas de los productos, se han agrupado todos los experimentos y se ha realizado un análisis de **regresión lineal múltiple** a los valores de la **respuesta tamaño de partícula**.

5.1.5.1 Análisis de Regresión lineal múltiple a la respuesta tamaño

Como ya se ha mencionado en el **apartado 3.7.9.2 del capítulo de Fundamento Teórico**, se puede relacionar la **respuesta y** con **k regresores** o variables predictoras. En nuestro caso considérese el **modelo de segundo orden con interacción**, ya que en los diseños experimentales se ha determinado la existencia de curvatura.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{11} x_1^2 + \beta_{22} x_2^2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \varepsilon \quad (5.1-19)$$

donde la variable **respuesta tamaño** está representada por y , las variables predictoras **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** están denotadas por x_1 y x_2 respectivamente, ε representa el error residual y los parámetros β representan los **coeficientes de regresión parcial** asociados a cada variable.

Si se igualan $x_3 = x_1^2$, $x_4 = x_2^2$, $x_5 = x_1x_2$, $\beta_3 = \beta_{11}$, $\beta_4 = \beta_{22}$ y $\beta_5 = \beta_{12}$ se puede escribir la ecuación 5.1-9 como un modelo de **regresión lineal múltiple**, en la forma:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_4x_4 + \beta_5x_5 + \varepsilon \quad (5.1-20)$$

En nuestro caso, la ecuación de regresión relaciona la variable respuesta con las variables de regresión, según

$$\hat{y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1x_1 + \hat{\beta}_2x_2 + \hat{\beta}_3x_3 + \hat{\beta}_4x_4 + \hat{\beta}_5x_5 \quad (5.1-21)$$

Para continuar con la misma nomenclatura utilizada hasta ahora en el diseño factorial, en adelante se expresan la variable respuesta **tamaño**, como, \hat{y} , y las variables regresoras de la **ecuación (5.1-21)**, como: $x_1 = A$, $x_2 = B$, $x_3 = A^2$, $x_4 = B^2$ y $x_5 = A \cdot B$.

Los experimentos considerados para el análisis de regresión son los correspondientes a los puntos señalados en la **Figura 5.1-62**, que se presentan replicados en la **Tabla 5.1-49**.

Tabla 5.1-49. Valores numéricos de la respuesta **tamaño** en todo el intervalo de experimentación, para la estimación del modelo de regresión lineal múltiple.

exp	concentración de SDS		velocidad de agitación		D_{50} y
	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	
1	0,0033	-1	900	1	67
2	0,0033	-1	900	1	81
3	0,0033	-1	700	-1	151
4	0,0100	1	700	-1	136
5	0,0100	1	700	-1	133
6	0,0033	-1	700	-1	176
7	0,0100	1	900	1	65
8	0,0100	1	900	1	67
9	0,0067	0	800	0	88
10	0,0067	0	800	0	77
11	0,0100	1	1100	3	21
12	0,0033	-1	1100	3	15
13	0,0100	1	1100	3	19
14	0,0067	0	1000	2	48
15	0,0067	0	1000	2	56
16	0,0033	-1	1100	3	23
17	0,0033	-1	1200	4	28
18	0,0033	-1	1200	4	21
19	0,0067	0	1200	4	15
20	0,0067	0	1200	4	24
21	0,0100	1	1200	4	21
22	0,0100	1	1200	4	17

Antes de establecer un modelo de predicción de la respuesta tamaño se probaran hipótesis con respecto a los coeficientes de regresión individuales de un **modelo de segundo orden con interacción**, con el propósito de escoger el mejor modelo de predicción para la respuesta. Las pruebas de hipótesis ($H_0: \beta_m = 0$; $H_1: \beta_m \neq 0$) fueron planteadas en el **apartado 3.7.9.2.2 del Fundamento Teórico**. Así la **Tabla 5.1-50** recoge los coeficientes de regresión estimados (**ecuación (3.7-57)**), el error estándar de los coeficientes de regresión (**ecuación (3.7-69)**), el estadístico t para la prueba de hipótesis (**ecuación (3.7-68)**) y el valor p .

Tabla 5.1-50. Coeficientes de regresión estimados para el análisis de regresión lineal.

término	coeficiente de regresión	error estándar	t_0	$t_{\alpha/2; N-M-1}$	valor p
$\hat{\beta}$	98,57	4,957	19,88	2,49	0,000
$\hat{\beta}_A$	-9,61	3,570	-2,69	2,49	0,016
$\hat{\beta}_B$	-39,66	3,068	-12,93	2,49	0,000
$\hat{\beta}_A^2$	3,07	5,121	0,60	2,49	0,557
$\hat{\beta}_B^2$	4,86	0,8834	5,51	2,49	0,000
$\hat{\beta}_{AB}$	2,57	1,374	1,87	2,49	0,079

Según se observa en la **Tabla 5.1-50** los coeficientes de regresión que presentan un grado de significación superior a 0,05 son los correspondientes a las variables A , B y B^2 , caso en que $t_0 > t_{\alpha/2, N-M-1}$. En consecuencia, el mejor modelo de regresión estimado fue el que consideró los términos regresores **concentración de SDS** (A), **velocidad de agitación** (B) y el término cuadrático de la **velocidad de agitación** (B^2). Alternativamente, en este caso, también se puede utilizar el valor p para probar la hipótesis, y rechazar H_0 , si el valor p para el estadístico t_0 es menor que α .

Por otra parte, los experimentos señalados con negrita en la **Tabla 5.1-49** fueron retirados para la predicción del modelo porque presentaban un gran error residual. Dichos experimentos estaban replicados por lo que se consideró que la segunda réplica, con menos error residual, era más apropiada para explicar el conjunto de datos experimentales.

De forma que los nuevos coeficientes de regresión, calculados quitando los experimentos con mayor error residual, se agrupan según la **ecuación (5.1-22)** de la forma:

$$\hat{y} = 100 - 4A - 36B + 4B^2 \quad (5.1-22)$$

donde las variables de regresión están codificadas de igual forma que en el diseño factorial, ya que de esta forma se obtiene mayor información sobre la importancia de cada variable a través de la magnitud de los coeficientes. El coeficiente de determinación múltiple R^2 es de 98,0% (calculado mediante la **ecuación (3.7-71)**) y el coeficiente de determinación múltiple ajustado es de R_{adj}^2 es de 97,6% (calculado mediante la **ecuación (3.7-72)**), la cercanía de estos parámetros certifica que los términos adicionados al modelo son significativos para la respuesta tamaño.

Al igual que en los casos anteriores se ha de realizar un ANOVA para determinar el nivel de significación estadística que posee el modelo de regresión. El ANOVA se recoge en la **Tabla 5.1-51**.

Tabla 5.1-51. Análisis de varianza para la significación de la regresión lineal múltiple.

fuentes de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F_0	F_{tabla}	valor p
regresión	33774	3	11258	245,85	$F_{0,05; 3; 15} = 3,28$	0,000
error residual	687	15	46	-	-	-
falta de ajuste	474	7	68	2,54	$F_{0,1; 7; 8} = 2,62$	0,108
error puro	213	8	27	-	-	-
total	34461	18	-	-	-	-

Según se recoge en la **Tabla 5.1-51**, el ANOVA realizado a la regresión muestra que el valor experimental, F_0 , es mayor que el valor teórico de la prueba, $F_{0,05;3;15}$ ($F_0 > F_{0,05;3;15}$), donde 0,05 es el nivel de significación estadístico para la prueba, 3 son los grados de libertad del término de regresión y 15 los grados de libertad asociados al error residual, según se ha indicado en el **apartado 3.5.9.2.1 del capítulo de Fundamento Teórico**. De forma que se rechaza la hipótesis, H_0 , lo cual implica que al menos una de las variables de regresión contribuye significativamente al modelo de regresión. Alternativamente se puede utilizar el valor de p para probar la hipótesis y, rechazar H_0 , si el valor p para el estadístico F_0 es menor que α . En este caso el valor $p = 0,000 < 0,05$, con lo cual se confirma que la regresión posee un alto nivel de significación, mayor que el establecido como aceptable para la prueba.

Por otra parte, en la **Tabla 5.1-51** se recogen los resultados de la prueba de falta de ajuste. En este caso interesa probar la hipótesis, H_0 , ya que esto indica que el modelo se ajusta adecuadamente a los datos experimentales. De manera que en este caso el procedimiento consiste en probar que el término de falta de ajuste no es significativo para la regresión.

Al respecto, se dice que no hay evidencia de falta de ajuste si la probabilidad de que dicho término sea significativo es mayor o igual a 0,1 ($P \geq 0,1$) (Montgomery, 2002). En este caso, el valor p del término falta de ajuste que se recoge en la **Tabla 5.1-51** es 0,108 lo que confirma la hipótesis, H_0 , y, con ello, se puede decir que el modelo se ajusta adecuadamente a los datos experimentales. No obstante, es necesario realizar el análisis de residuos del modelo de regresión según se recoge en la **Tabla 5.1-52**.

Tabla 5.1-52. Análisis de residuos para el modelo de regresión.

orden de ejecución de los experimentos	valor experimental y	valor Predicho \hat{y}	residuo e_{ijk}	término $\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}}$
1	67	73	-6	5,984	-0,99
2	81	73	8	5,984	1,42
3	151	144	7	5,171	1,29
4	136	136	0	5,501	0,01
5	133	136	-3	5,501	-0,45
6	65	64	1	6,085	0,09
7	67	64	3	6,085	0,43
8	88	100	-12	6,355	-1,95
9	22	24	-2	6,238	-0,45
10	19	24	-5	6,238	-0,85
11	48	45	3	6,312	0,50
12	56	45	11	6,312	1,80
13	23	33	-10	6,186	-1,62
14	28	24	4	5,933	0,56
15	21	24	-3	5,933	-0,51
16	15	20	-5	6,250	-0,81
17	24	20	4	6,250	0,60
18	21	16	5	6,017	0,91
19	17	16	1	6,017	0,23

Los valores predichos de la **Tabla 5.1-52** son los que predice la **ecuación (5.1-22)**, y el residuo y el residuo de tipo student se han calculado mediante las ecuaciones **(3.7-62)** y **(3.7-70)** según se explica en el **capítulo de Fundamento Teórico**.

Según este análisis no se observa ningún residuo anómalo. A continuación se ha de comprobar la *normalidad, independencia y homocedasticidad* de los residuos.

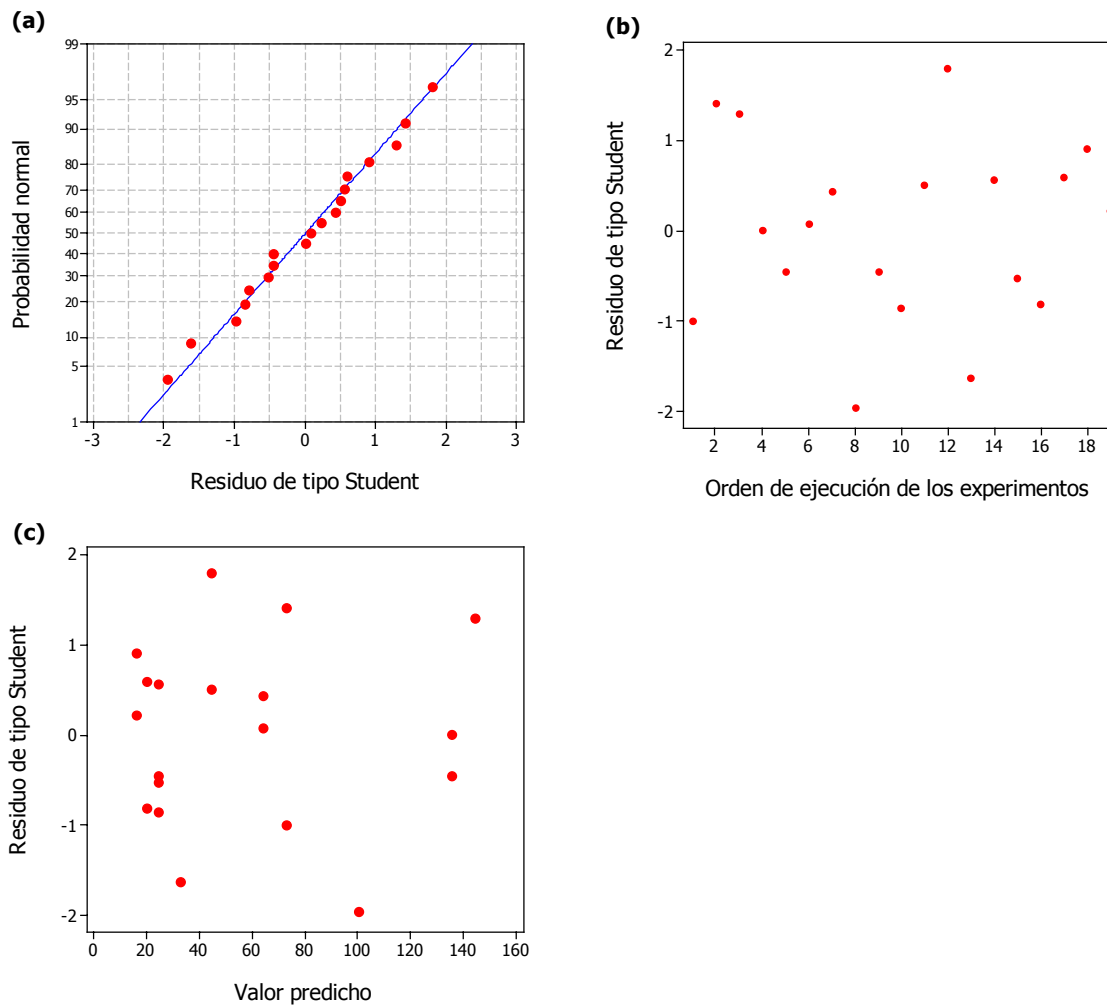


Figura 5.1-69. Graficas correspondientes al análisis de los residuos de la regresión. (a) Grafica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Grafica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Grafica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

Según se observa en las graficas de la **Figura 5.1-69**, no parece haber ninguna tendencia clara por parte de los residuos. Lo cual demuestra la idoneidad del ajuste por mínimos cuadrados, por lo que la **ecuación (5.1-22)** predice convenientemente el diámetro medio de las micropartículas en función de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación**, según la metodología experimental planteada.

Gráficamente el modelo de regresión simbolizado por la **ecuación (5.1-22)** se puede representar mediante el diagrama de contorno y la superficie de respuesta de la **Figura 5.1-70**.

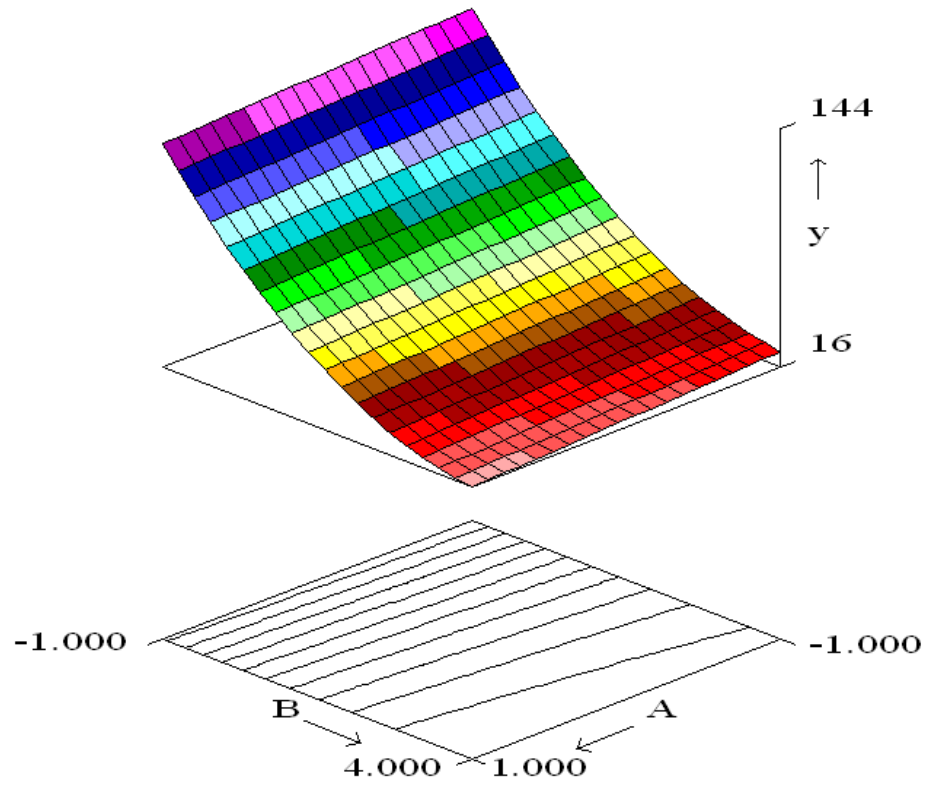


Figura 5.1-70. Diagrama de superficie y contorno del modelo de regresión.

5.2 ESTUDIO DEL PROCESO DE SULFONACIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA SU TRANSFORMACIÓN EN RESINAS DE INTERCAMBIO DE CATIONES

5.2.1 SULFONACIÓN DE MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) DE TIPO GEL

El estudio del proceso de sulfonación comenzó con la obtención de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de **tipo gel** con características predeterminadas para lo que se utilizó la **ecuación (5.1-22)** determinada en el **apartado 5.1**. De esta forma se logró fabricar partículas con gran esfericidad, no aglomeradas y de tres tamaños medios diferentes. Para obtener micropartículas con estructuras internas diferentes, el estireno se entrecruzó con un 4, 8 y 12% de divinilbenceno. Una vez obtenidas las micropartículas poliméricas, cada tipo se sulfonó a diferentes temperaturas y tiempos de reacción tal como se ha indicado en el **apartado 4.2.2 del Capítulo de Materiales y Metodología Experimental**. Para evaluar el grado de sulfonación conseguido en cada uno de los experimentos se determinó la capacidad de intercambio H^+/Na^+ de las resinas, que se simboliza por q_{H^+/Na^+} .

5.2.1.1 Caracterización de las micropartículas

Las micropartículas fabricadas para ser utilizadas en el proceso de sulfonación fueron sometidas a diferentes tipos de análisis antes y después del proceso con el propósito de, en primer lugar, observar los posibles cambios en las características morfológicas debidos al proceso de sulfonación y, en segundo lugar, comprobar la existencia de grupos sulfónicos dentro de la matriz polimérica.

La caracterización de las micropartículas se ha realizado mediante la determinación de su **distribución de tamaños**, por **microscopía óptica**, **microscopía electrónica de barrido (SEM)**, **análisis de rayos X** y a través de la **medida de la capacidad de intercambio H^+/Na^+** .

5.2.1.1.1 Medición del tamaño de partícula (D_{50})

Las condiciones de operación para la síntesis de micropartículas poliméricas de tipo gel de diferentes tamaños se derivaron de la **ecuación (5.1-22)**, que indica que el tamaño de las micropartículas depende de la **concentración de SDS** y de la **velocidad de agitación**, considerando los demás parámetros de operación fijos, según se indica en la **Tabla 4.1-3 del capítulo de Materiales y Metodología Experimental**. De forma que para obtener micropartículas de tamaño deseado se realizaron diferentes experimentos de síntesis variando las condiciones de operación tal como se recoge en la **Tabla 5.2-1**.

En la **Tabla 5.2-1** se denominan como condiciones (a), (b) y (c) a las condiciones necesarias para la obtención de micropartículas de tres tamaños diferentes.

Tabla 5.2-1. Niveles de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** para la obtención de micropartículas de tipo gel de tamaño deseado.

ecuación (5.1-22)	condiciones experimentales	A: concentración de SDS (% p/v)		B: velocidad de agitación (rpm)		\hat{y} : tamaño predicho (μm)
		valor real	valor cod	valor real	valor cod	
$\hat{y} = 100 - 4A - 36B + 4B^2$	(a)	0,0033	-1	700	-1	148
	(b)	0,0100	1	900	1	64
	(c)	0,0100	1	1200	3	24

Los valores de la columna de tamaño predicho, de la **Tabla 5.2-1**, corresponden al tamaño medio estimado para cada experimento de polimerización. Las condiciones experimentales (a), (b) y (c) se aplicaron para fabricar micropartículas con grados de entrecruzamiento de 4, 8 y 12%.

En cada experimento de síntesis se obtienen micropartículas con una dispersión de tamaños que se representa mediante las curvas de distribución de tamaños, considerándose como tamaño representativo de la muestra la mediana de la distribución de tamaños (D_{50}). Como se han fabricado micropartículas de tres tamaños medios para cada grado de entrecruzamiento las curvas de distribución de tamaño para las micropartículas poliméricas del mismo grado de entrecruzamiento se representan de manera conjunta.

- **Micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 4% DVB**

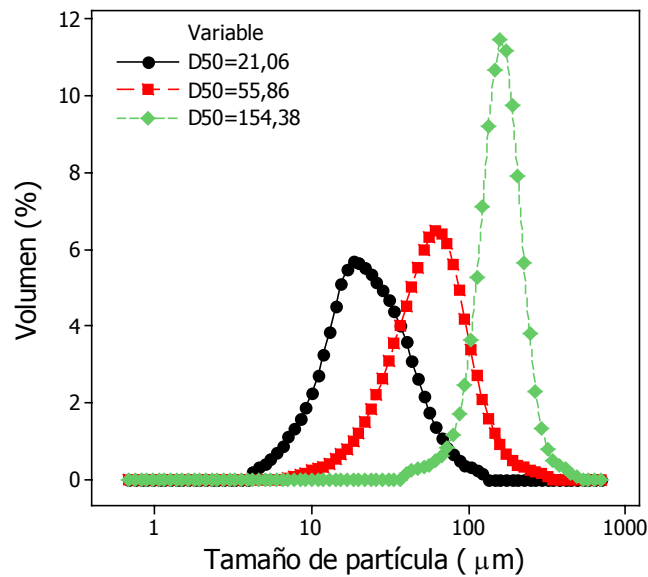


Figura 5.2-1. Curva de distribución de tamaños correspondiente a micropartículas fabricadas con 4% de entrecruzamiento.

En la **Figura 5.2-1** se puede apreciar la curva de distribución de tamaños correspondiente a los experimentos realizados con 4% de DVB. El valor numérico de la respuesta tamaño, representado por el parámetro D_{50} , para las condiciones experimentales (a), (b) y (c) fue de 154, 56 y 21 μm , respectivamente.

- **Micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 8% DVB**

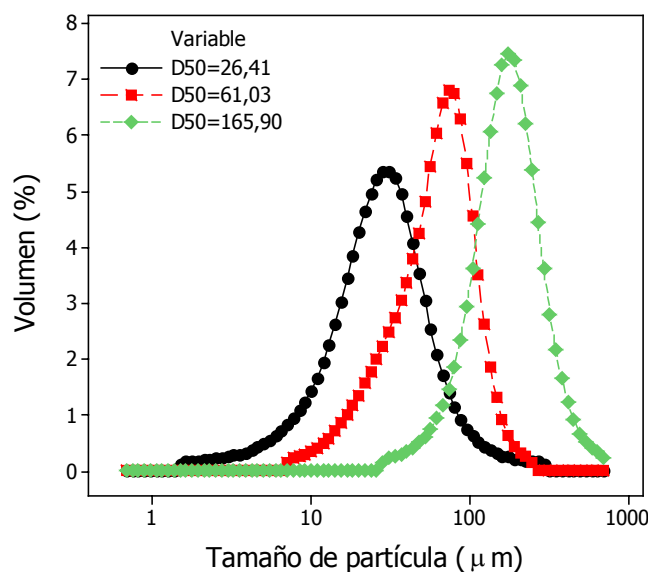


Figura 5.2-2. Curva de distribución de tamaños correspondiente a micropartículas fabricadas con 8% de entrecruzamiento.

En la **Figura 5.2-2** se puede apreciar también la curva de distribución de tamaños correspondiente a los experimentos realizados con un grado de entrecruzamiento de 8% de DVB. La situación de las distribuciones de tamaño es muy similar a las resultantes de los experimentos realizados para obtener micropartículas de 4%. El valor numérico de la respuesta tamaño D_{50} en este caso fue de 166, 61 y 26 μm para las condiciones experimentales (a), (b) y (c) respectivamente.

- **Micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 12% DVB**

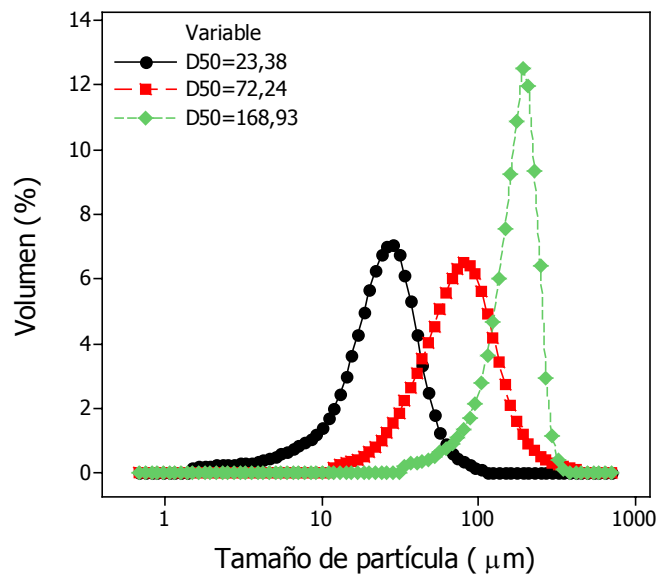


Figura 5.2-3. Curva de distribución de tamaños correspondiente a micropartículas fabricadas con 12% de entrecruzamiento.

Por último, en la **Figura 5.2-3**, se muestran las curvas de distribución de tamaño correspondientes a los experimentos realizados con un grado de entrecruzamiento de 12% de DVB. El valor numérico de la respuesta tamaño, representado por el parámetro D_{50} , fue de 169, 72 y 23 μm , para las condiciones experimentales (a), (b) y (c) respectivamente.

Según se observa en las **Figuras 5.2-1**, **5.2-2** y **5.2-3**, para cada grado de entrecruzamiento se tienen tres tamaños de partícula que se han obtenido realizando los experimentos de polimerización en los niveles de los factores **concentración de SDS** y **velocidad de agitación** mencionados en la **Tabla 5.2-1**. Si, ahora, se comparan los valores estimados por la **ecuación (5.1-22)** al reemplazar los niveles de los factores para las condiciones (a), (b) y (c), señaladas en la **Tabla 5.2-1** se puede notar que los obtenidos experimentalmente son muy cercanos a los teóricos.

No obstante, para el estudio del proceso de sulfonación se consideró necesario tamizar las partículas fabricadas en fracciones con una distribución de tamaño más estrechas que las que resultan de un experimento de polimerización determinado. De esta manera, posteriormente, será posible estimar modelos que expliquen los datos experimentales en función del tamaño de partícula con mayor certeza. Los diámetros escogidos para la realización de los experimentos de sulfonación fueron: $d < 38 \mu\text{m}$, $90 \mu\text{m} < d < 125 \mu\text{m}$ y $250 \mu\text{m} < d < 315 \mu\text{m}$. Las características de las partículas utilizadas en el proceso de sulfonación se recogen en la **Tabla 5.2-2**.

Tabla 5.2-2. Propiedades de las micropartículas utilizadas en el proceso de sulfonación.

micropartícula	diámetro de partícula (μm)	\bar{d}_p (μm)	grado de entrecruzamiento (%DVB)
1	$250 < d < 315$	283	4
2	$90 < d < 125$	108	4
3	$38 > d$	19	4
4	$250 < d < 315$	283	8
5	$90 < d < 125$	108	8
6	$38 > d$	19	8
7	$250 < d < 315$	283	12
8	$90 < d < 125$	108	12
9	$38 > d$	19	12

Según se recoge en la **Tabla 5.2-2** el diámetro que se asigna a cada tipo de partículas es el diámetro medio, \bar{d}_p , del intervalo. Una vez obtenidos mediante tamizado, estos nueve tipos de micropartículas fueron sulfonados a temperaturas de **60**, **75** y **90°C** y a **diferentes tiempos de reacción**.

5.2.1.1.2 Microscopía óptica

A continuación, para cada tipo de micropartícula fabricado, se muestran imágenes en su estado original (polímero sin funcionalizar) y, posteriormente, imágenes de los productos sulfonados.

Para mayor simplicidad en la descripción de los resultados, en adelante se utilizará para denominar a cada micropartícula, el número asignado en la **Tabla 5.2-2**.

- **Micropartículas de tipo 1 (4%; $\bar{d}_p = 283 \mu\text{m}$)**

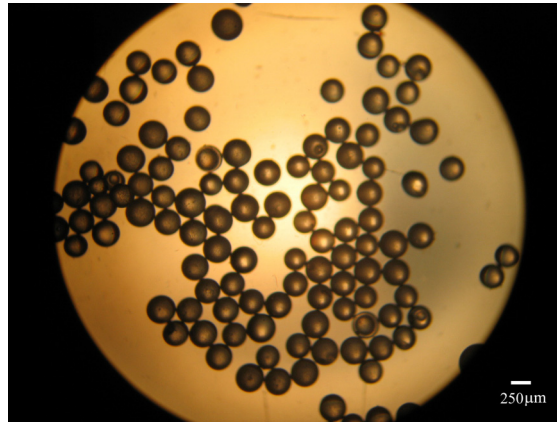


Figura 5.2-4. Imagen de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 1**.

En la imagen de microscopio óptico de la **Figura 5.2-4** se puede apreciar que la morfología de las micropartículas es predominantemente esférica y libre de aglomeraciones.

Como se ha señalado anteriormente, una vez que se comprueba que las micropartículas poseen una morfología adecuada (esféricas y libres de aglomeraciones), se sulfonan a temperaturas de 60 °C, 75 °C y 90 °C. A continuación se muestran imágenes de microscopio óptico de las micropartículas de tipo 1 sulfonadas.

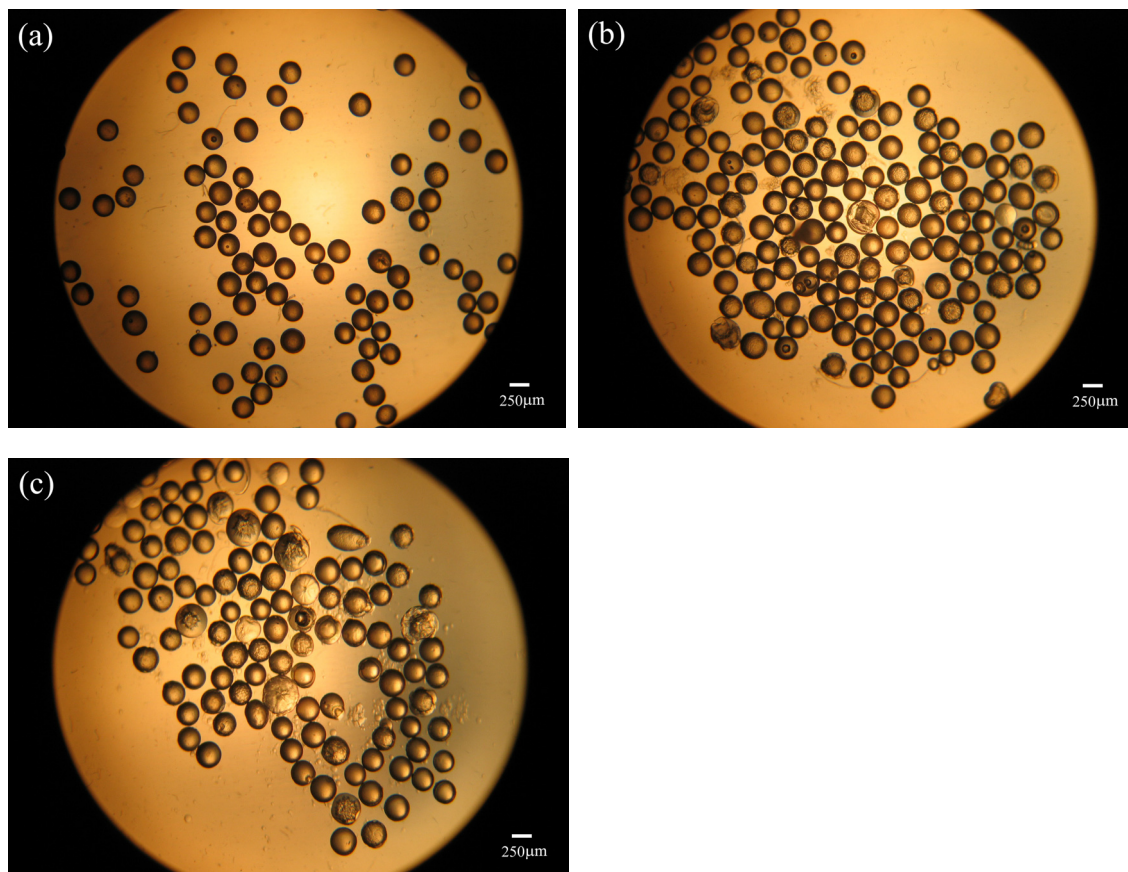
– **Micropartículas sulfonadas a 60 °C**

Figura 5.2-5. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 1 sulfonadas a una temperatura de 60°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 60 min y (c) 120 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-5** se puede apreciar que a medida que se incrementa el tiempo de reacción en el proceso de sulfonación, algunas micropartículas presentan un anillo esférico translúcido cuyo espesor aumenta con el tiempo de sulfonación, indicando la progresión de la sulfonación con el tiempo hacia el interior de las micropartículas. En este caso se puede apreciar que las micropartículas apenas se han sulfonado.

La posibilidad de poder observar la penetración del agente sulfonante en las micropartículas se debe a que, mediante la sulfonación, las cadenas poliméricas adquieren carácter hidrofílico con lo que el agua penetra en la fracción sulfonada hinchándola. De esta manera, al haber un cambio de densidad en las cadenas poliméricas su índice de refracción cambia y se pueden apreciar diferencias entre las zonas sulfonadas y las no sulfonadas.

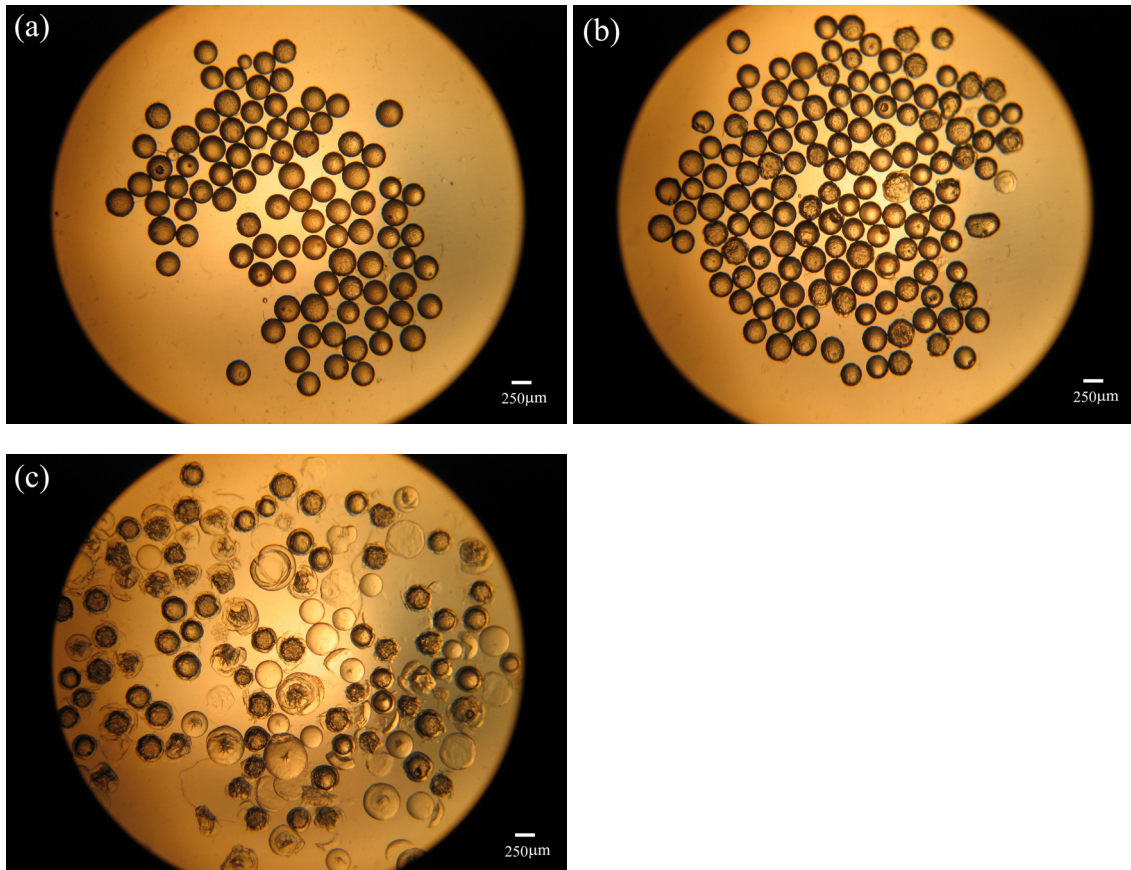
– **Micropartículas sulfonadas a 75 °C**

Figura 5.2-6. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 1 sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 60 min y (c) 120 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-6** se puede apreciar más claramente que la sulfonación de las micropartículas se presenta como un anillo esférico que crece, al aumentar el tiempo de reacción, hacia el centro de la partícula hasta dejarla completamente transparente bajo la luz del microscopio óptico, indicando esto una sulfonación total.

Por otra parte, en las imágenes de las **Figura 5.2-6** se observa que, al tener mayor temperatura de reacción, el grado de sulfonación de las micropartículas es mayor. Esto se puede comprobar si se comparan con las imágenes de micropartículas sulfonadas a 60°C. Se puede apreciar que, a iguales tiempos de reacción, se consigue un mayor porcentaje de partículas sulfonadas a 75°C.

Cabe destacar que en las imágenes de microscopio óptico, las micropartículas se encontraban mojadas en agua, y el carácter hidrofílico que adquieren estas con la sulfonación hace que la fracción sulfonada se hinche, incrementando el tamaño de partícula, hecho que se aprecia fácilmente en la **Figura 5.2-6(c)**.

Por último se puede observar que no todas las micropartículas procedentes de un mismo experimento poseen el mismo grado de sulfonación. Mientras algunas se encuentran totalmente hinchadas y transparentes, otras parecen haber presentado una resistencia mucho mayor al proceso de sulfonación. Parece claro que existe una gran heterogeneidad en la estructura de las micropartículas.

– Micropartículas sulfonadas a 90 °C

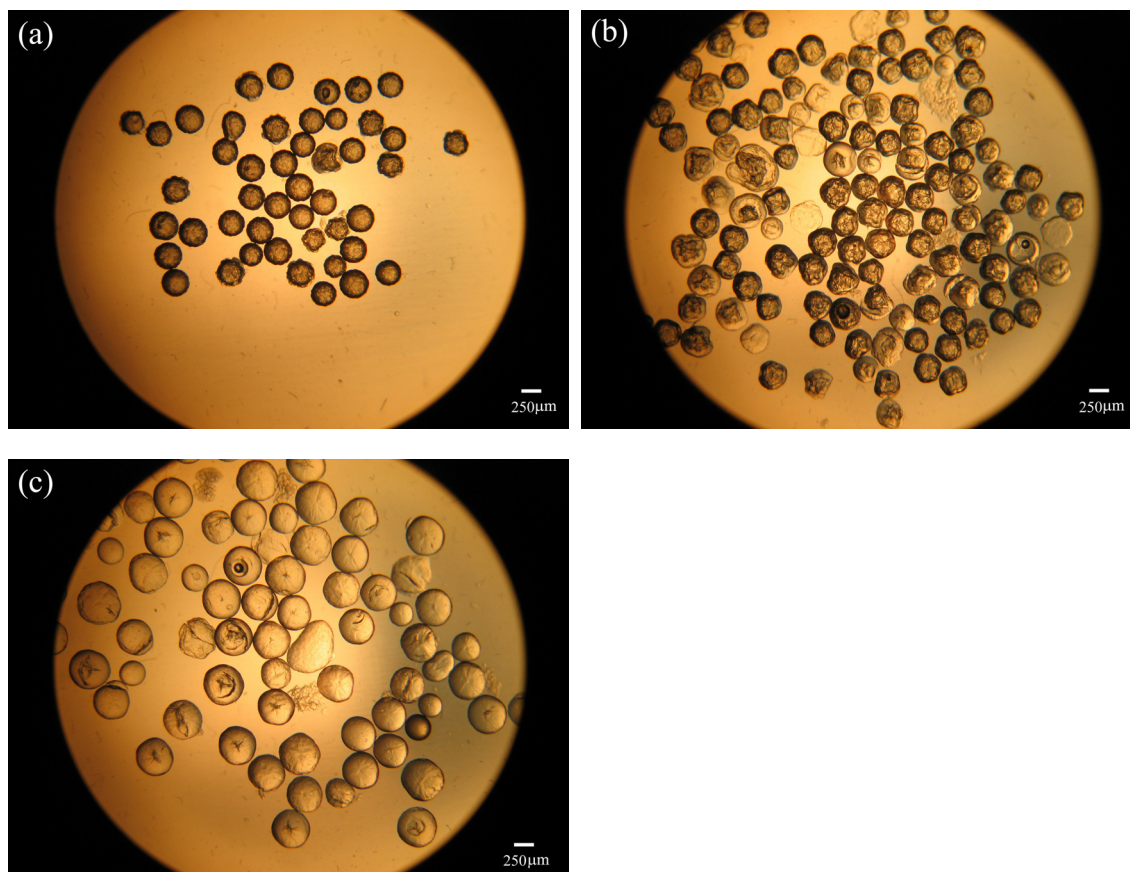


Figura 5.2-7. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 1 sulfonadas a una temperatura de 90°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min (b) 30 min y (c) 90 min.

En la **Figura 5.2-7** se puede apreciar un incremento importante del grado de sulfonación de la estructura polimérica en relación con el tiempo de reacción. Comparando con las micropartículas sulfonadas a 60 y 75°C, se puede deducir que dicho efecto es claramente producido por el incremento de la temperatura. Para 90°C se ha encontrado que a un tiempo de reacción de 60 min la sulfonación de la matriz polimérica es prácticamente completa (**Figura 5.2-7(c)**).

- **Micropartículas de tipo 2 (4%; $\bar{d}_p = 108 \mu\text{m}$)**

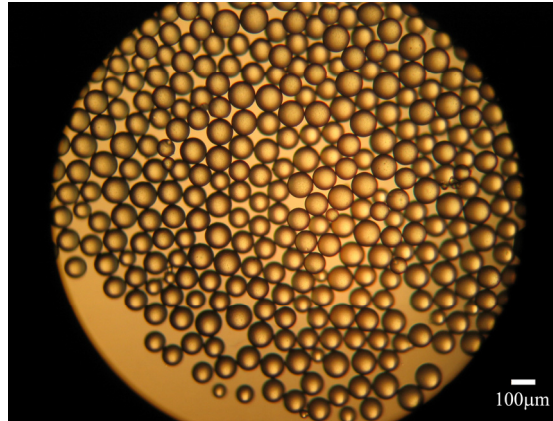


Figura 5.2-8. Imagen de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 2**.

En la imagen de la **Figura 5.2-8** se aprecia que la morfología de las micropartículas es completamente esférica y libre de aglomeraciones.

– **Micropartículas sulfonadas a 60 °C**

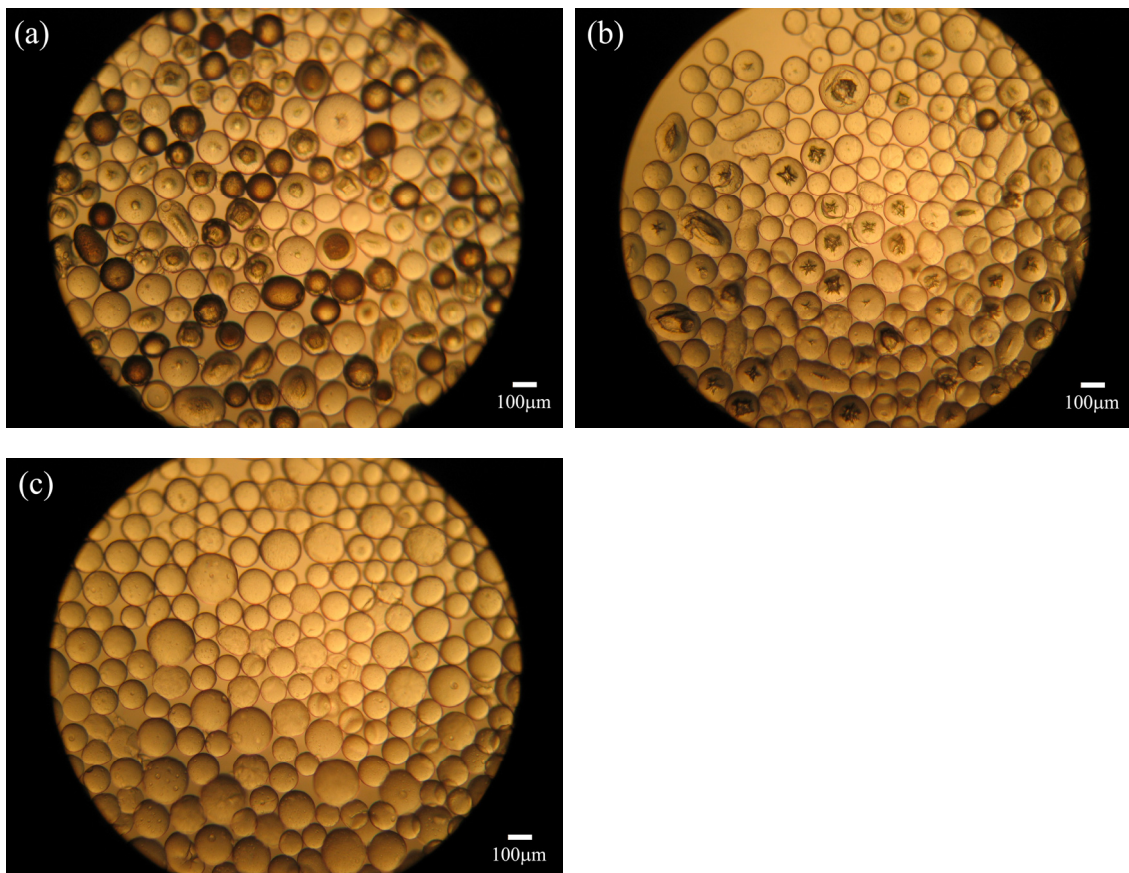


Figura 5.2-9. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 2 sulfonadas a una temperatura de 60°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 30 min y (c) 90 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-9** se puede observar que el grado de sulfonación de las micropartículas de tipo 2 es mucho mayor que el que se logró en las micropartículas de tipo 1. Esto se debe a que, en el caso de las micropartículas de tipo 2, el tamaño de partícula es mucho menor, y en consecuencia, el camino que debe recorrer el agente de sulfonación para llegar al centro de la partícula es también menor.

Por otro lado, en la imagen de la **Figura 5.2-9(c)**, se aprecia que el hinchamiento de la estructura polimérica es más pronunciado en algunas micropartículas que en otras. Esto se podría explicar considerando que es posible que, aunque todas las micropartículas proceden de un mismo experimento con igual porcentaje de DVB, pudiera ocurrir que no todas las micropartículas tengan el mismo porcentaje de este agente entrecruzante.

– Micropartículas sulfonadas a 75 °C

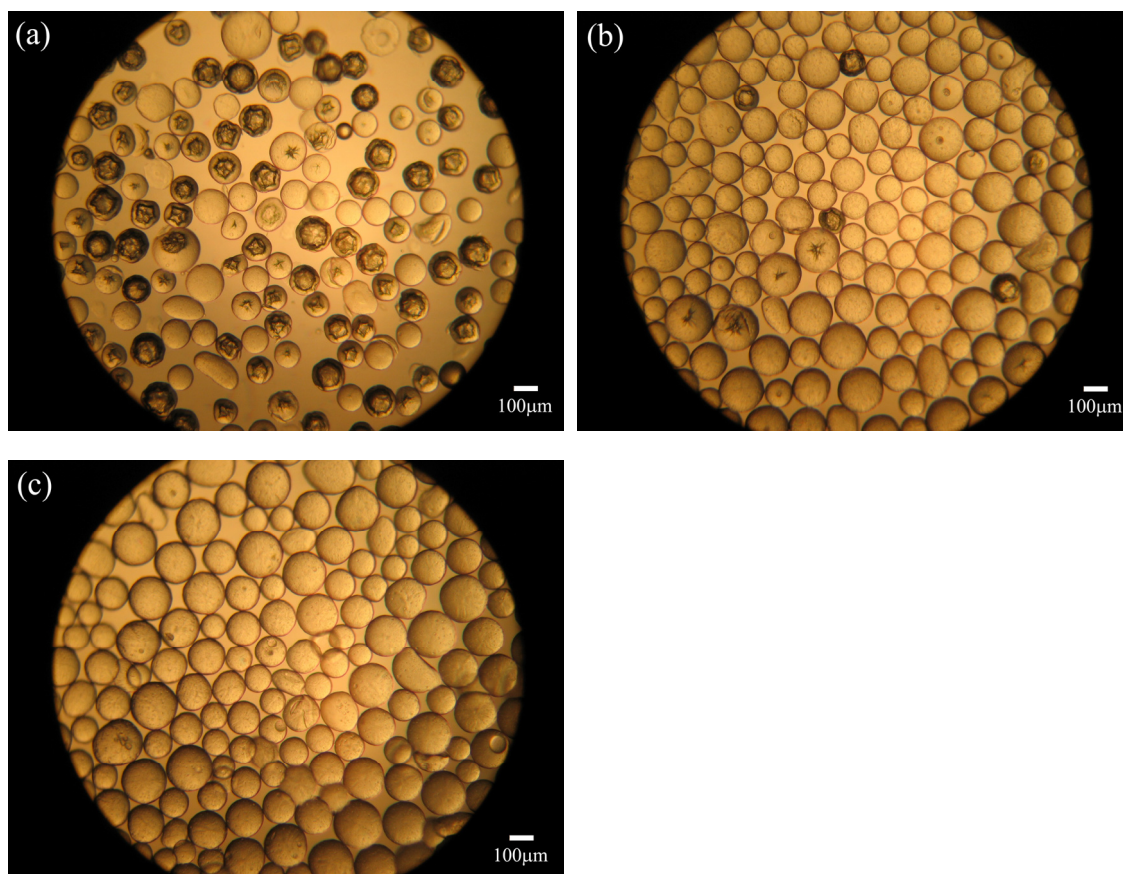


Figura 5.2-10. Imágenes de microscopio óptico de las micropartículas de tipo 2 sulfonadas a una temperatura de 75°C y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 30 min y (c) 60 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-10** se observa que el grado de sulfonación aumenta con el incremento de temperatura, puesto que en la sulfonación de las

micropartículas de tipo 2, a 60°C, no se encontró la sulfonación completa de la matriz hasta el experimento a 90 minutos y en este caso se alcanzó en el experimento a 60 min.

– **Micropartículas sulfonadas a 90 °C**

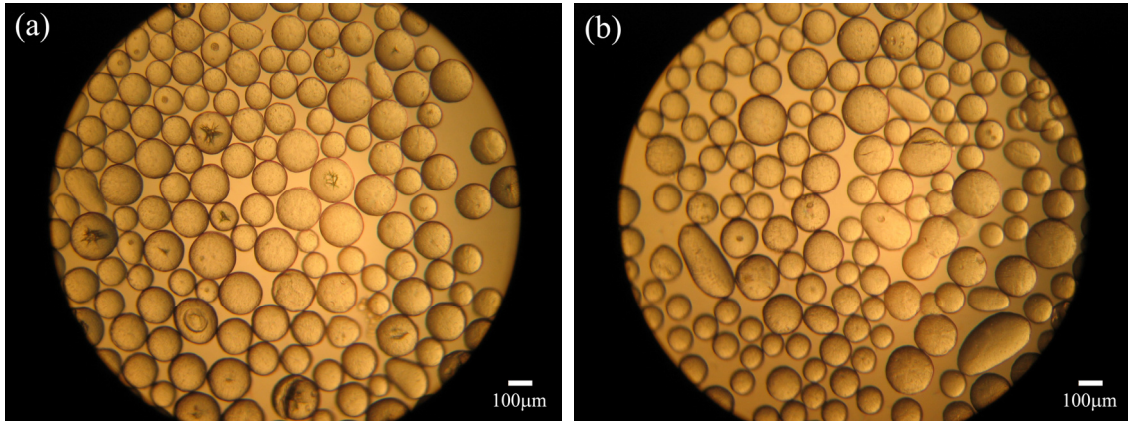


Figura 5.2-11. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 2 sulfonadas a una temperatura de 90°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min y (b) 30 min.

En el caso de la sulfonación de **micropartículas de tipo 2** a una temperatura de 90 °C, en la imagen de la **Figura 5.2-11**, se puede apreciar que la sulfonación de la matriz polimérica es prácticamente completa en solo 10 min.

- **Micropartículas de tipo 3 (4%; $\bar{d}_p = 19 \mu\text{m}$)**

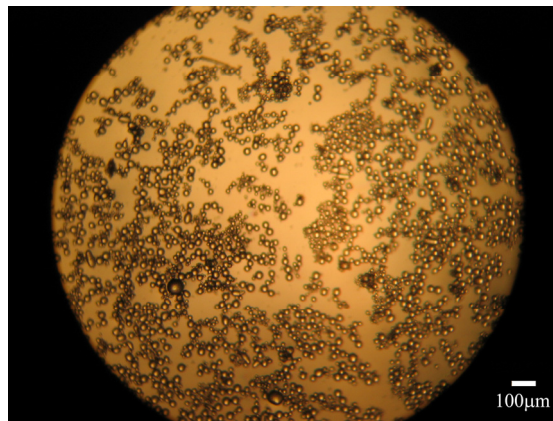


Figura 5.2-12. Imagen de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 3**.

En la **Figura 5.2-12** se muestran las **micropartículas de tipo 3**. Estas son mucho más pequeñas que los dos tipos anteriores. No obstante conservan la morfología esférica y un bajo índice de aglomeración.

– **Micropartículas sulfonadas a 40 °C**

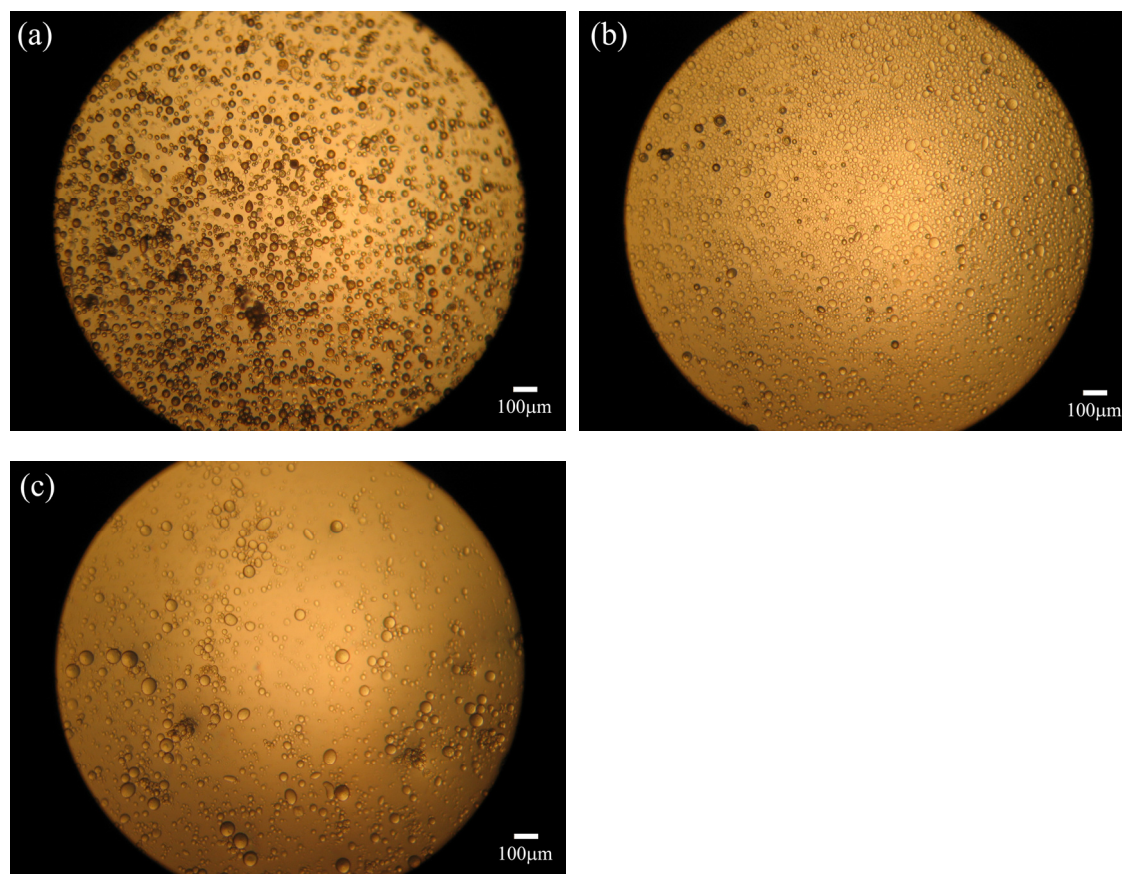


Figura 5.2-13. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 3 sulfonadas a una temperatura de 40°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 30 min y (c) 80 min.

Como era de esperar, al ser las **micropartículas de tipo 3** de muy pequeño tamaño es posible sulfonarlas a temperaturas muy bajas (**Figura 5.2-13**) y por eso se han comenzado los experimentos de sulfonación a 40°C . En este caso la sulfonación completa se produjo a 80 min y 40°C. Comparado con las demás, las **micropartículas de tipo 3**, son las que se sulfonan con menor dificultad.

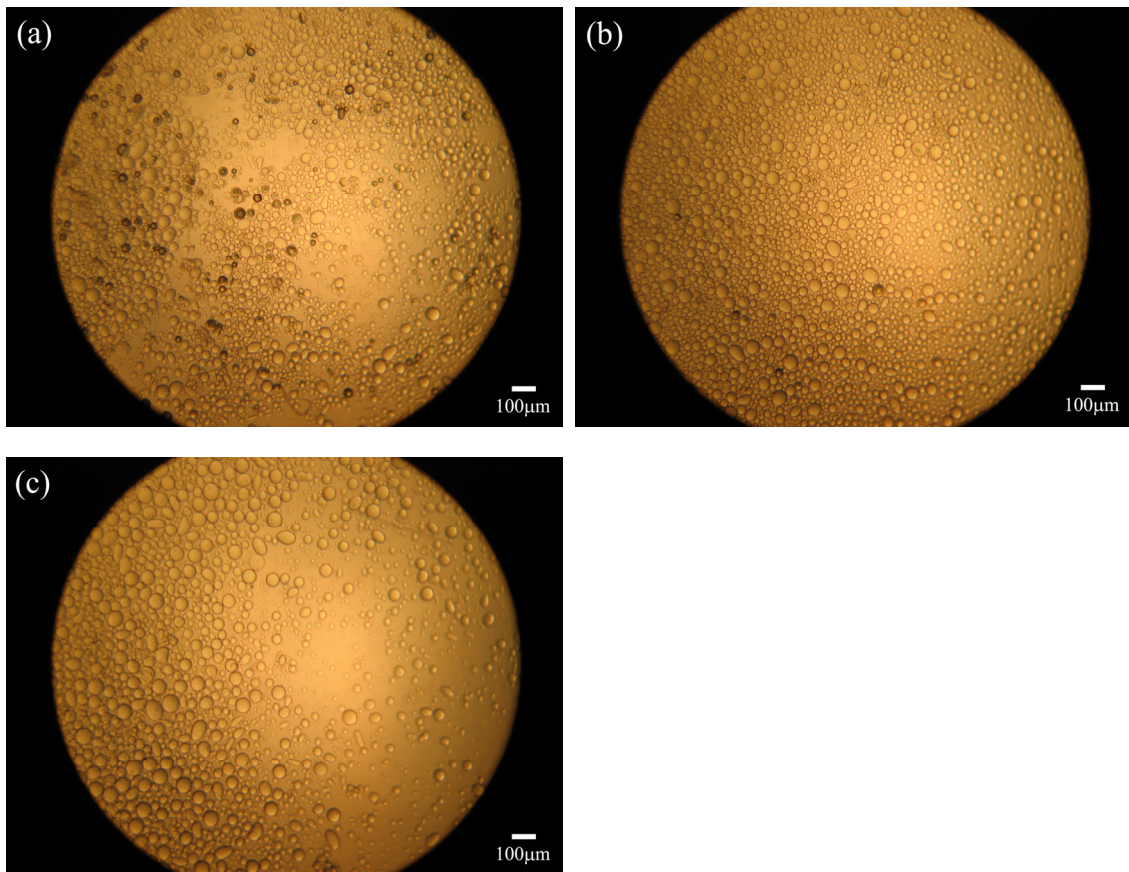
– **Micropartículas sulfonadas a 60 °C**

Figura 5.2-14. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 3 sulfonadas a una temperatura de 60°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 20 min y (c) 30 min

En las imágenes de la **Figura 5.2-14**, se observa que la sulfonación es prácticamente completa a 20 min. En este caso también se puede apreciar que la estructura polimérica está visiblemente hinchada en comparación con las partículas no sulfonadas.

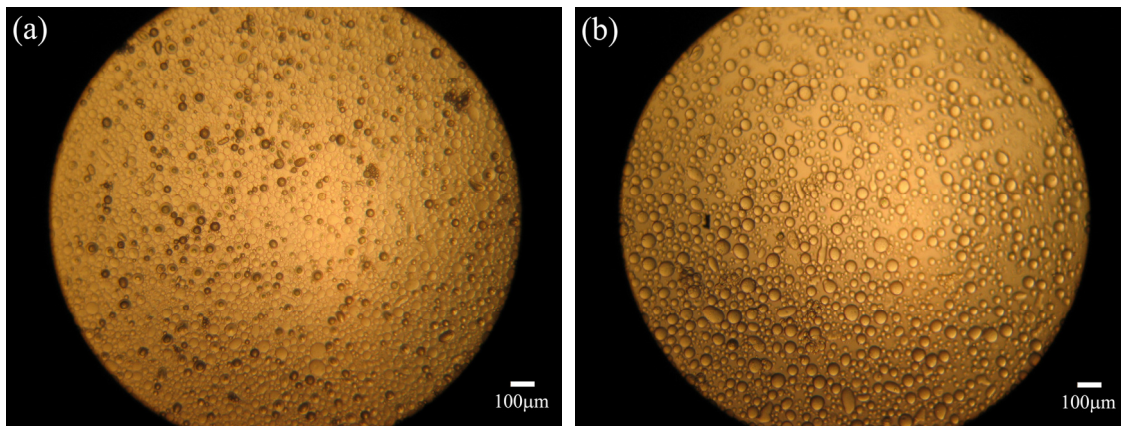
– **Micropartículas sulfonadas a 75 °C**

Figura 5.2-15. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 3 sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 5 min y (b) 10 min.

Las imágenes de la **Figura 5.2-15** muestran que las partículas están sulfonadas en 10 min. Esto nos indica que la sulfonación de este tipo de partículas a temperaturas mayores es innecesaria.

Por otra parte es importante destacar que las **micropartículas de tipo 3** son tan fácilmente sulfonables que no es posible establecer realmente un tiempo de reacción exacto, ya que, aunque se intente disminuir rápidamente la temperatura de la reacción para pararla, no es experimentalmente posible una parada instantánea y por lo tanto las partículas continúan sulfonándose durante un tiempo indeterminado.

- **Micropartículas de tipo 4 (8%; $\bar{d}_p = 283 \mu\text{m}$)**

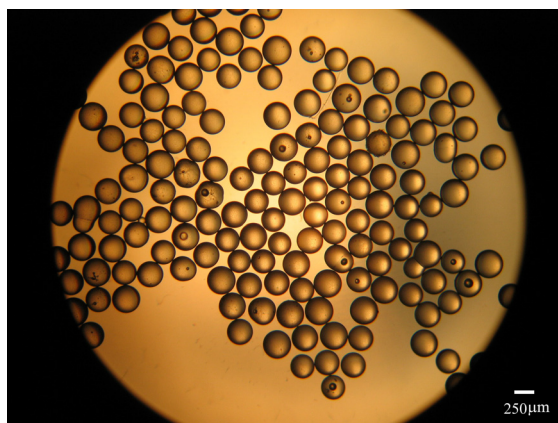


Figura 5.2-16. Imagen de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 4**.

En la imagen de la **Figura 5.2-16** se puede apreciar que las **micropartículas de tipo 4** poseen, al igual que todas las anteriores, las características deseadas para llevar a cabo el estudio de la sulfonación (esféricas y libres de aglomeraciones).

A continuación se muestran imágenes de estas micropartículas sulfonadas a diferentes temperaturas y tiempos de reacción

– **Micropartículas sulfonadas a 60 °C**

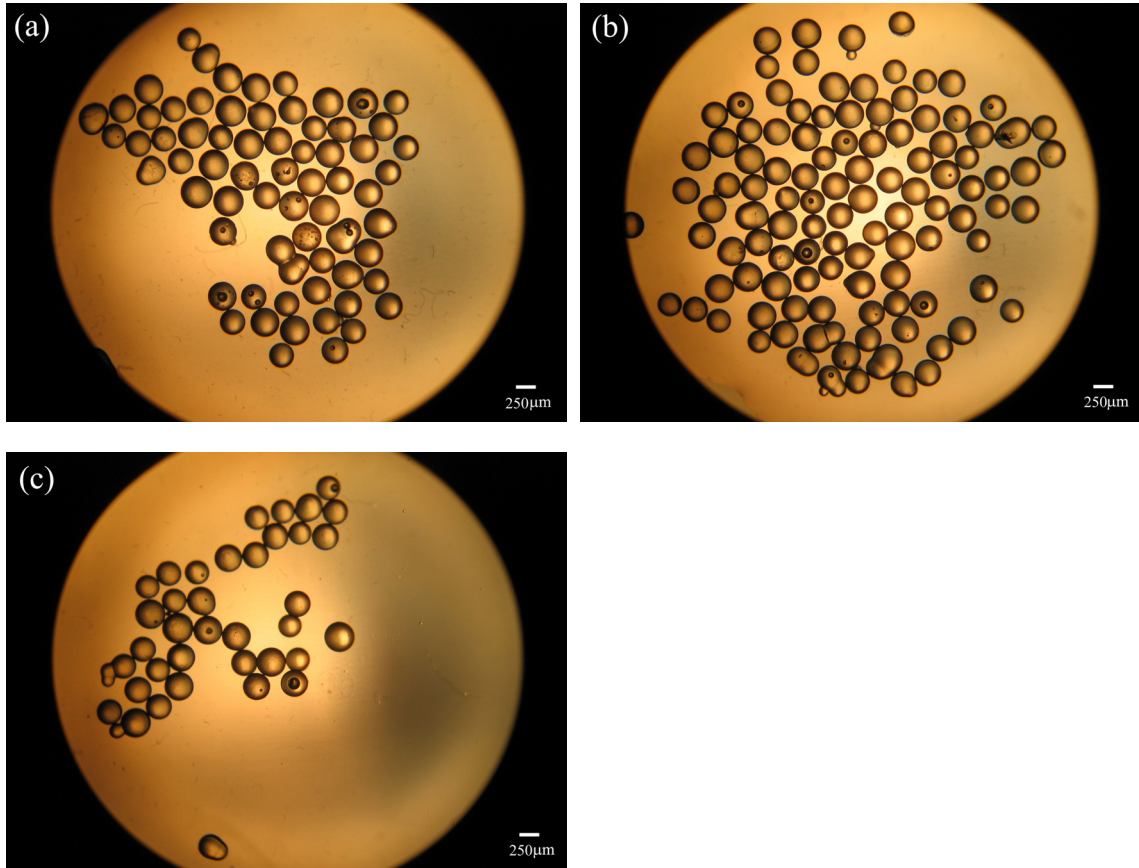


Figura 5.2-17. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 4**, sulfonadas a una temperatura de 60°C y a tiempos de reacción de (a) 120 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

En la **Figura 5.2-17** se puede apreciar que las tres imágenes muestran un producto escasamente sulfonado. Si se tiene en cuenta que algunas de estas micropartículas (Fig 5.2-17c) fueron sulfonadas durante cuatro horas, resulta evidente el aparente mayor impedimento para sulfonarse que presentan las micropartículas con un grado de entrecruzamiento de 8% con respecto a las que tienen un 4% de entrecruzamiento.

– **Micropartículas sulfonadas a 75 °C**

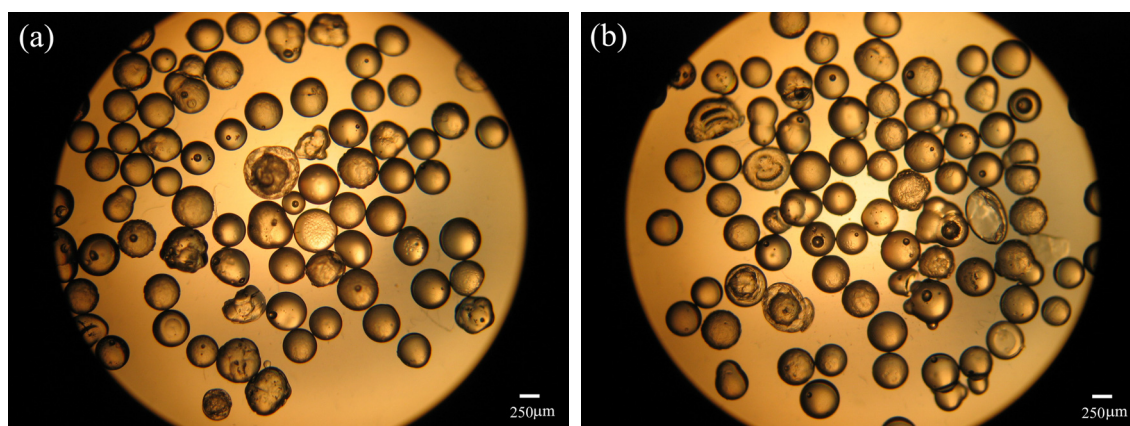


Figura 5.2-18. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 4, sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 120 min y (b) 180 min.

Las micropartículas mostradas en las imágenes de la **Figura 5.2-18**, sulfonadas a 75 °C, presentan prácticamente el mismo aspecto que las sulfonadas a 60 °C. De forma que, al menos visualmente, no parece haber diferencia en la sulfonación debido a un incremento de temperatura de 60 a 75 °C.

Es importante señalar que, aunque no se pueda apreciar visualmente una parte translúcida en estas micropartículas, puede existir una sulfonación parcial. Realmente existe sulfonación tal como se demuestra por la medida de su capacidad de intercambio (**Tabla 5.2-4**), pero ocurre que en este caso el entrecruzamiento es más rígido que en el caso de las partículas con 4 % DVB y la presión osmótica debida a la concentración de H^+ en el interior de las resinas no es lo suficientemente grande como para que penetre en ellas una cantidad de agua observable.

En el caso de micropartículas fabricadas con un diámetro medio de 283 μm y un 8 %DVB, en donde es muy difícil apreciar algún grado de sulfonación de forma visual, algunas micropartículas fueron fotografiadas mediante microscopía electrónica de barrido, SEM, y luego sometidas a un análisis por EDX (método analítico que ayuda a la caracterización química de las partículas ya que permite determinar qué elementos están presentes en la muestra analizada, es decir, permite llevar a cabo análisis elementales parciales). Estas dos técnicas fueron previamente descritas en el **apartado 3.4.2 del capítulo de Fundamento Teórico**. Las micropartículas analizadas según estas técnicas se muestran en la **Figura 5.2-19**.

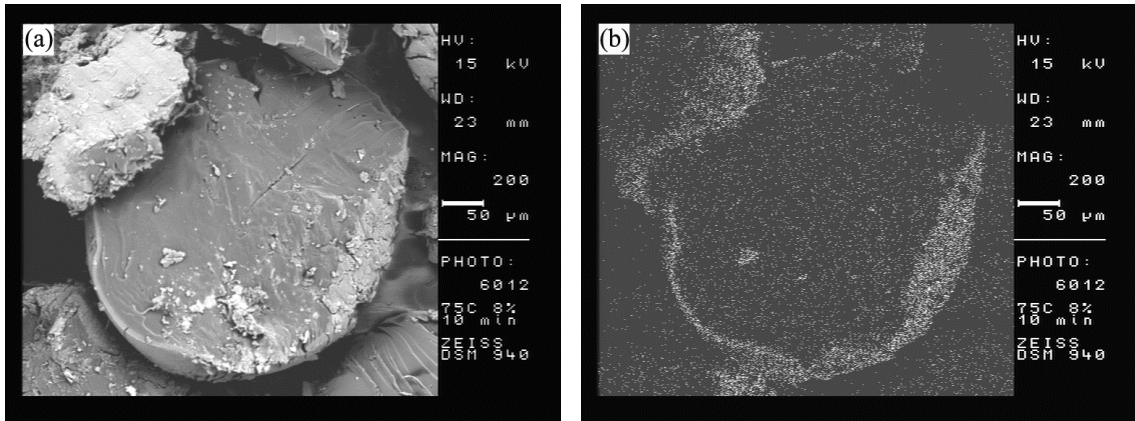


Figura 5.2-19. Análisis de la estructura interna de las micropartículas: (a) imagen SEM de la estructura interna y (b) Espectro de puntos EDX.

La imagen, obtenida a través de SEM, de la **Figura 5.2-19(a)** muestra una micropartícula rota intencionalmente, después de ser sometida a sulfonación (**micropartícula de tipo 4 sulfonada a 75 °C**), mientras que en la **Figura 5.2-19(b)**, se muestran los puntos representativos de los grupos sulfónicos en el interior de la partícula determinados mediante la técnica EDX.

– Micropartículas sulfonadas a 90 °C

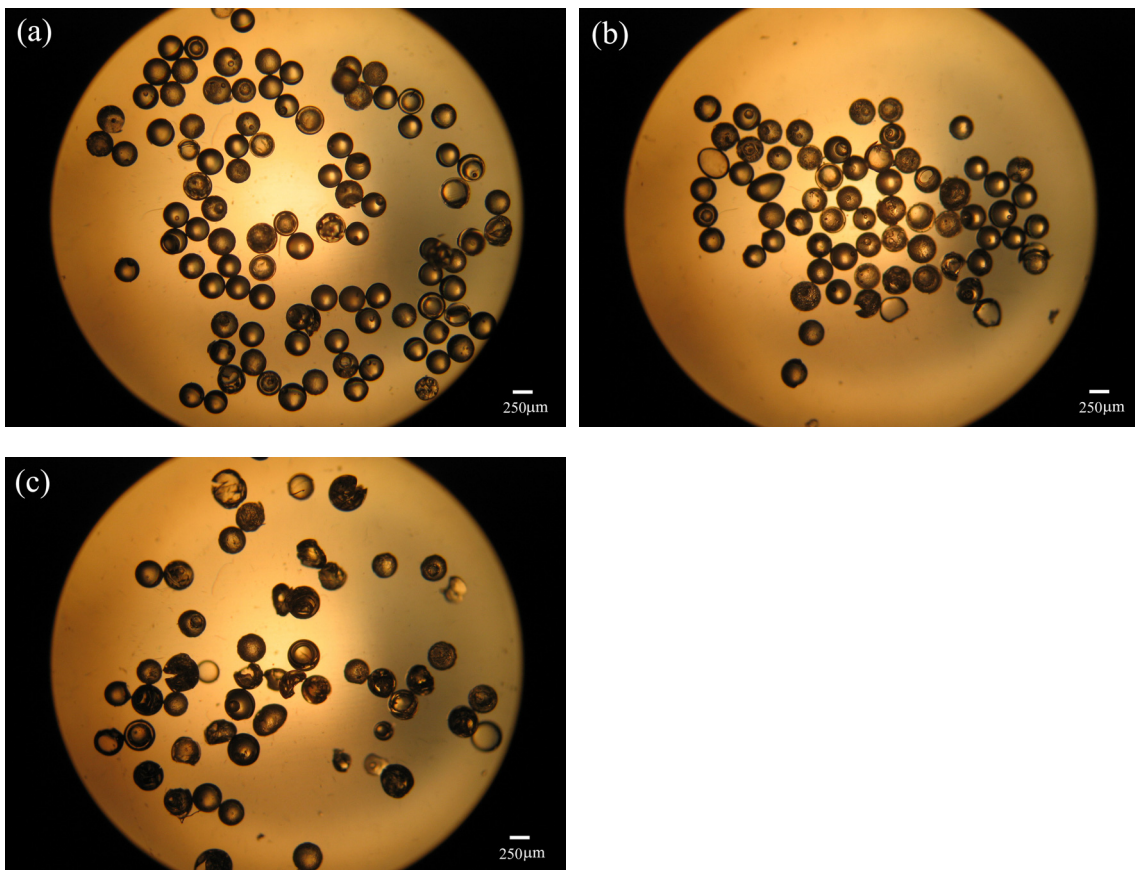


Figura 5.2-20. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 4, sulfonadas a una temperatura de 90°C** y a tiempos de reacción de (a) 180 min, (b) 240 min y (c) 300 min.

En la imagen de la **Figura 5.2-20(c)** se puede apreciar que, cuando se incrementa el tiempo de reacción por encima de 240 minutos, un cierto porcentaje del producto de sulfonación se rompe. Este efecto podría deberse a que la penetración de agua en las zonas que van siendo sulfonadas provoca el hinchamiento de esas zonas. Si este hinchamiento no es uniforme surgen tensiones en la estructura polimérica que pueden conducir a fracturas y al desprendimiento de las capas sulfonadas del núcleo no sulfonado. Una vez rotas las micropartículas, las fracturas facilitan el acceso del agente sulfonante a su interior y esto facilita el progreso del proceso de sulfonación. Sin embargo, en este trabajo, nos interesa determinar cuánto es capaz de sulfonarse un tipo de micropartícula sin perder sus propiedades físicas, de manera que los tiempos de reacción que provoquen la pérdida de la integridad física de las micropartículas se consideran un límite técnico para el estudio del proceso.

- **Micropartículas de tipo 5 (8%; $\bar{d}_p = 108 \mu\text{m}$)**

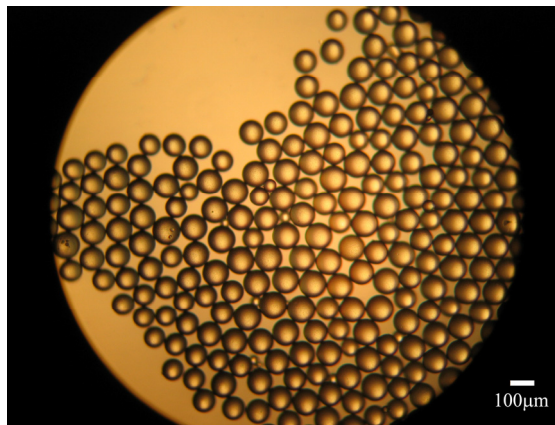


Figura 5.2-21. Imagen de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 5**.

Al igual que en los casos anteriores las **micropartículas de tipo 5** poseen gran esfericidad y están libres de aglomeraciones.

A continuación se muestran las imágenes de las **micropartículas de tipo 5** sometidas al proceso de sulfonación a temperaturas de 60, 75 y 90°C y a diferentes tiempos de reacción.

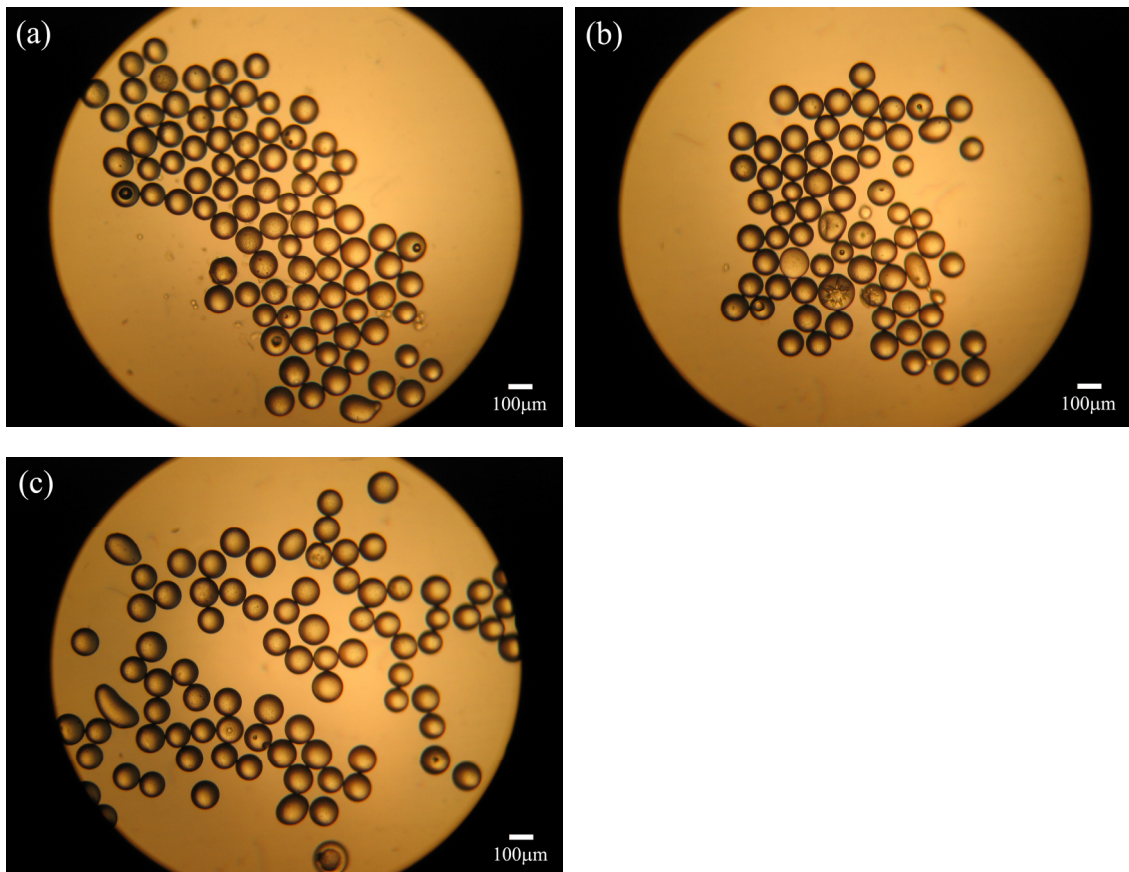
– **Micropartículas sulfonadas a 60 °C**

Figura 5.2-22. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 5**, sulfonadas a una temperatura de 60°C y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

De igual forma que en el caso de las **micropartículas de tipo 4** sulfonadas a la misma temperatura, las **micropartículas de tipo 5**, que se muestran en las imágenes de la **Figura 5.2-22**, presentan un aspecto similar, es decir, parecen estar muy poco sulfonadas.

– **Micropartículas sulfonadas a 75 °C**

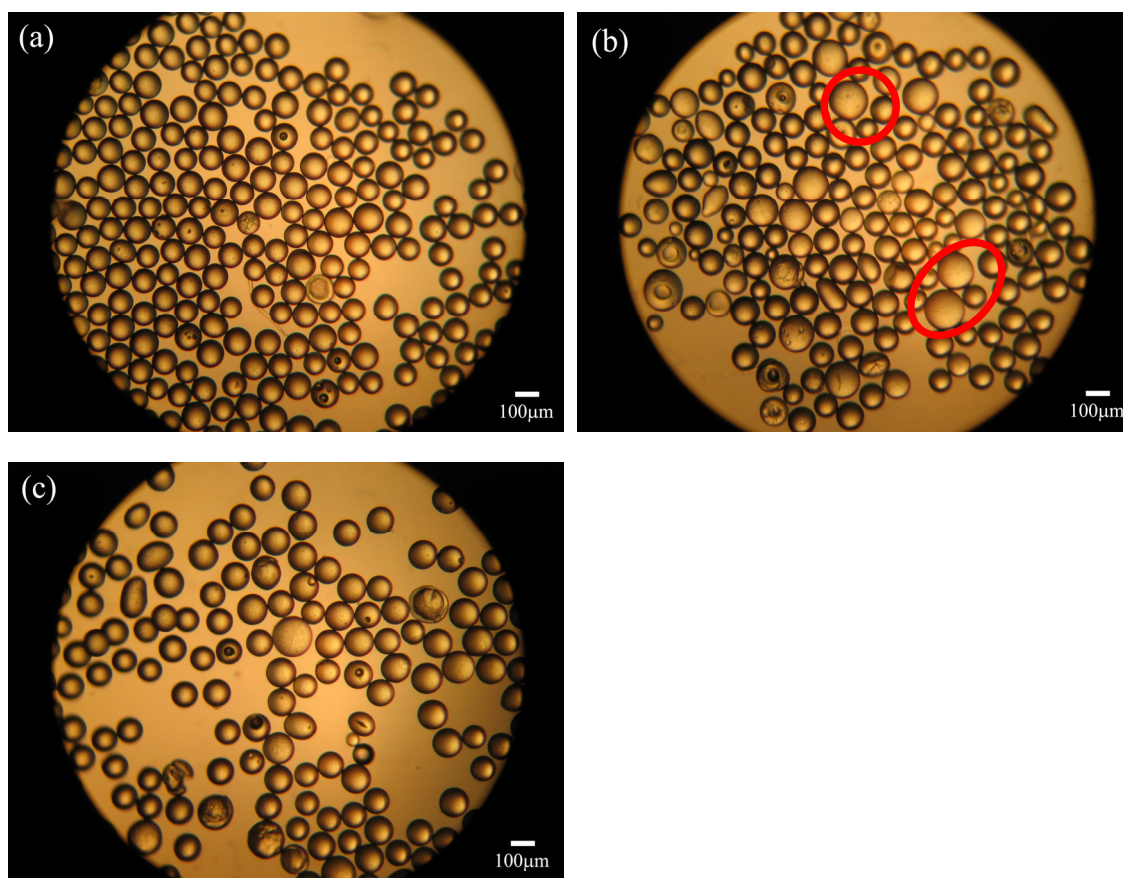


Figura 5.2-23. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 5**, sulfonadas a una **temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-23(a)** se puede apreciar que éstas **no** difieren en gran medida de las micropartículas poliméricas de partida (**Figura 5.2-22**). No obstante, en las micropartículas sulfonadas a 75°C, 180 min y 240 min (**Figura 5.2-23(b)(c)**) parece haber en algunas partículas un incremento de volumen y un cambio de tonalidad de algunas micropartículas respecto de las micropartículas sulfonadas a 60 °C. Posiblemente este efecto se deba a la sulfonación.

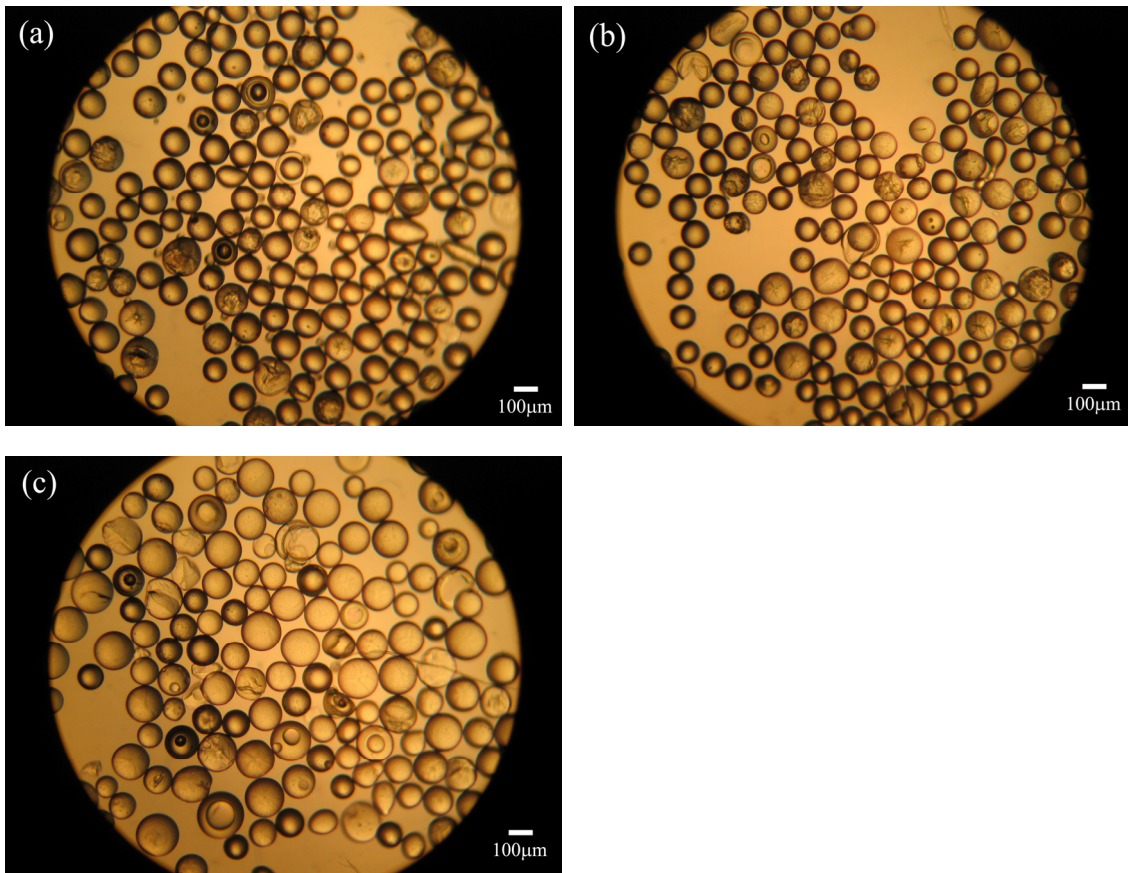
– **Micropartículas sulfonadas a 90 °C**

Figura 5.2-24. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 5**, sulfonadas a una temperatura de 90°C y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-24** se puede apreciar más claramente el efecto comentado en el párrafo anterior para las **micropartículas de tipo 5** sulfonadas a 75°C. En este caso, se aprecia, especialmente en la **Figura 5.2-24(c)**, las micropartículas sulfonadas incrementan su tamaño y pierden la tonalidad oscura respecto de unas pocas que parecen quedar sin sulfonar.

Al igual que para las **micropartículas de tipo 4**, sulfonadas a 75°C, las **micropartículas de tipo 5** sulfonadas a 90°C y a un tiempo de reacción de 120 min, fueron fracturadas y fotografiadas mediante SEM y luego sometidas a EDX. Estas imágenes se recogen en la **Figura 5.2-25**.

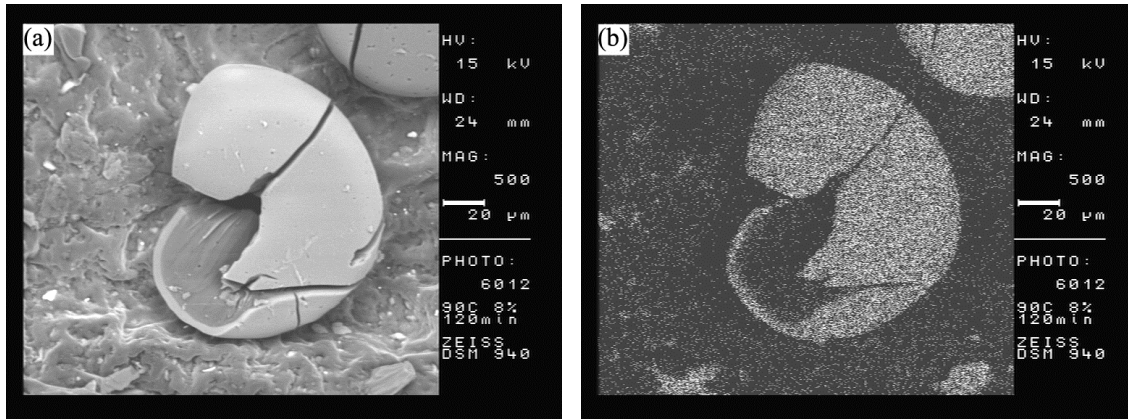


Figura 5.2-25. Análisis de la estructura interna de las micropartículas: (a) imagen SEM de la estructura interna y (b) Espectro de puntos EDX.

Las imágenes de la **Figura 5.2-25** muestran que las micropartículas presentan un grado de sulfonación parcial, básicamente en la capa exterior, lo cual concuerda con lo encontrado en la **Tabla 5.2-4**. No obstante, hay que tener en cuenta la heterogeneidad de la sulfonación, es decir, que unas micropartículas se sulfonan en mucho mayor grado que otras y que el valor medido es la media de la muestra.

- **Micropartículas de tipo 6 (8%; $\bar{d}_p = 19 \mu\text{m}$)**

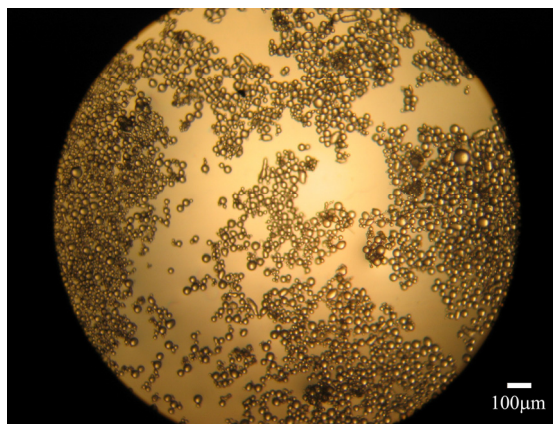


Figura 5.2-26. Imagen de microscopio óptico de las micropartículas de tipo 6.

En la imagen de la **Figura 5.2-26** se observa que las **micropartículas de tipo 6** son esféricas y libres de aglomeración. A continuación, se presentan las imágenes de sus productos sulfonados.

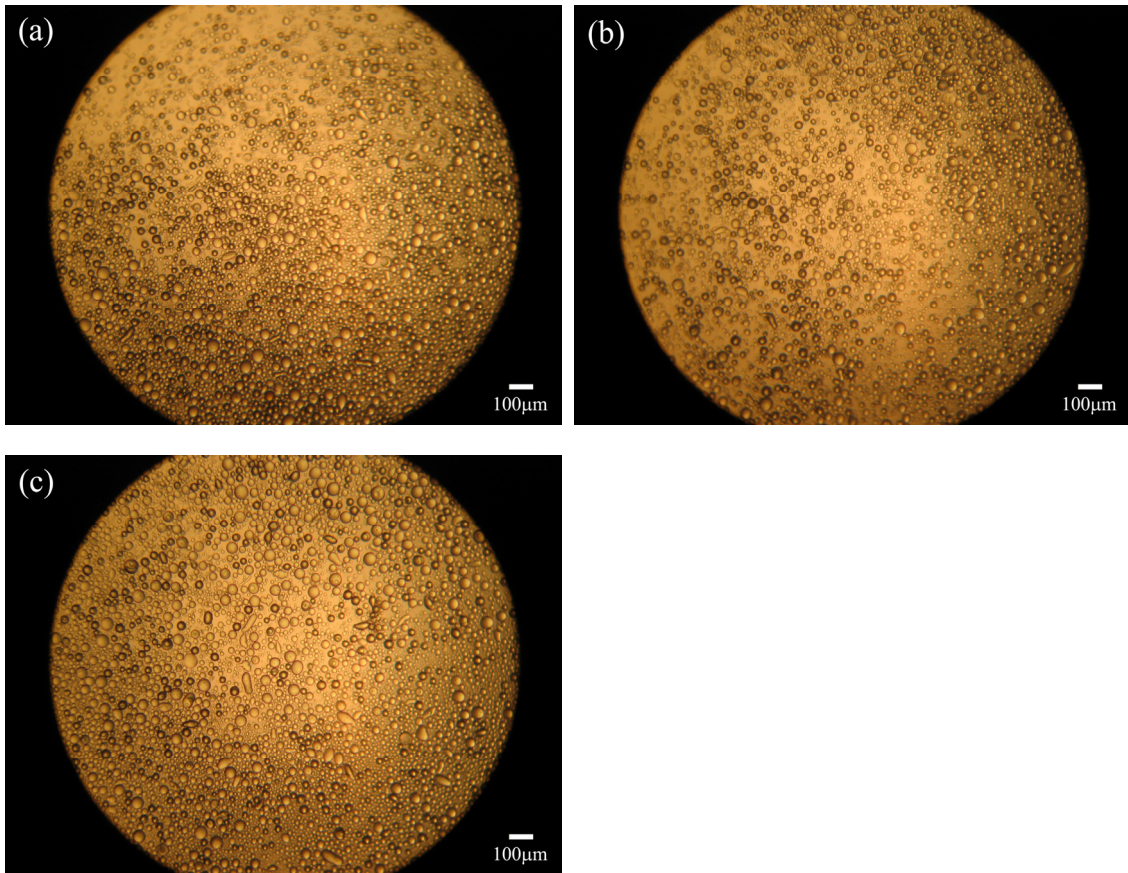
– **Micropartículas sulfonadas a 60 °C**

Figura 5.2-27. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 6, sulfonadas a una temperatura de 60°C** y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

Considerando como criterio, que el incremento de volumen en partículas que han sido sometidas al proceso de sulfonación y el cambio de coloración, corresponde a la sulfonación de las micropartículas, se puede asumir, al observar las imágenes de la **Figura 5.2-27**, que las **micropartículas de tipo 6** se han sulfonado parcialmente.

– **Micropartículas sulfonadas a 75 °C**

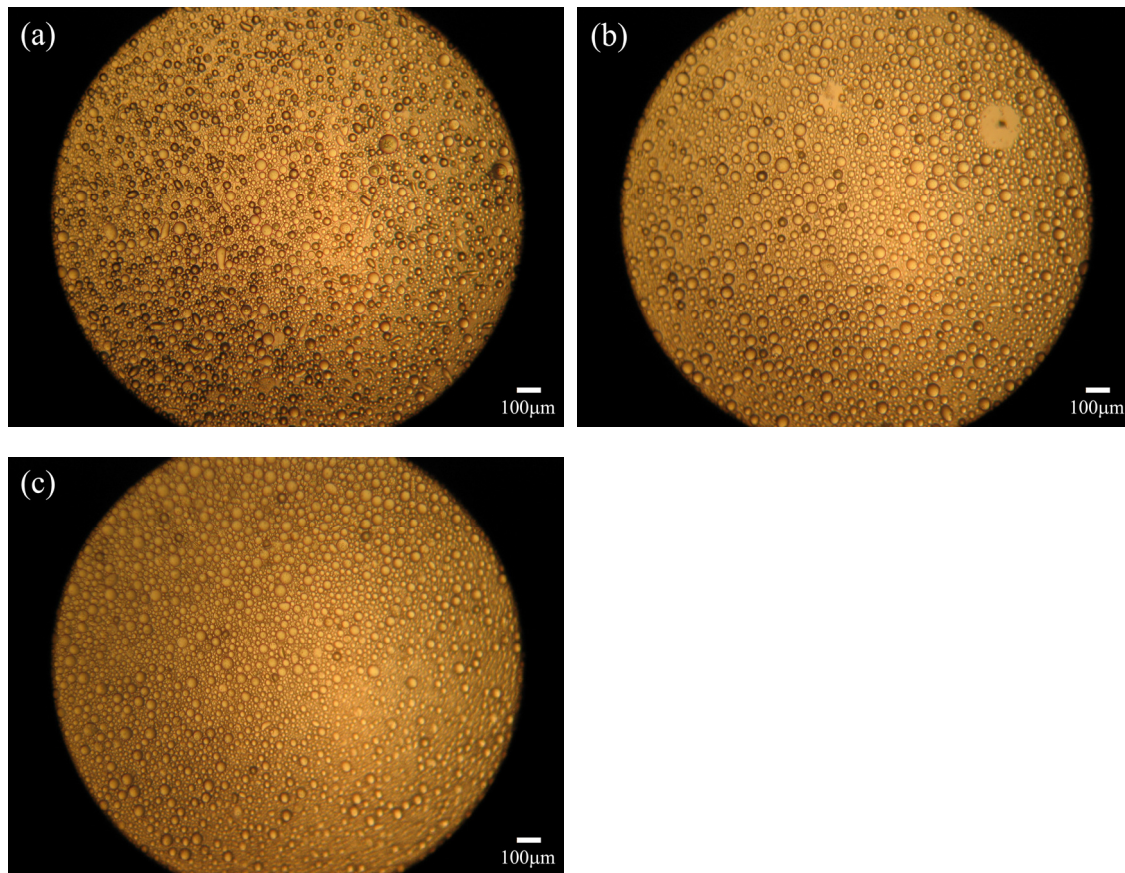


Figura 5.2-28. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 6, sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 90 min y (c) 120 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-28**, se puede apreciar por primera vez que micropartículas de 8% alcancen la completa sulfonación de la matriz polimérica. Esto ocurre a un tiempo de reacción de aproximadamente 2 horas (**Figura 5.2-28(c)**).

– **Micropartículas sulfonadas a 90 °C**

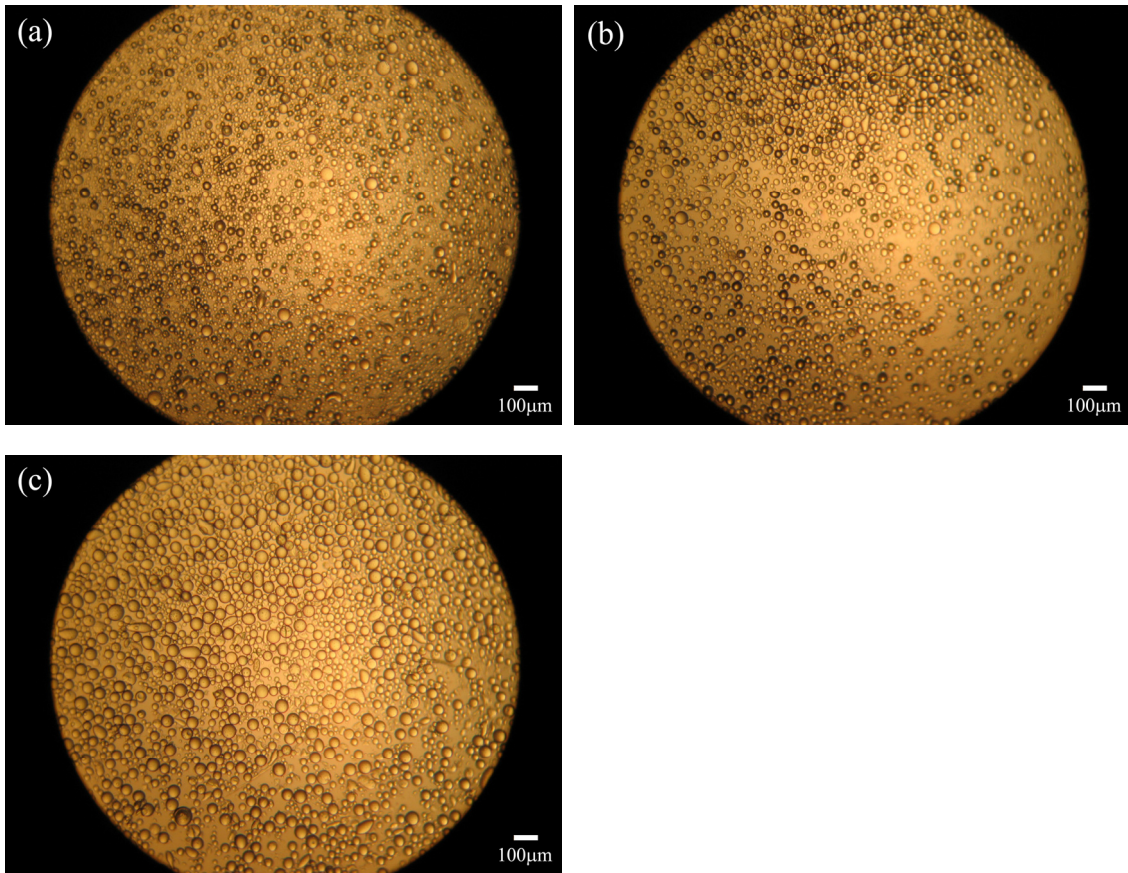


Figura 5.2-29. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 7, sulfonadas a una temperatura de 90°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 30 min y (c) 90 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-29**, al igual que en casos anteriores, se puede apreciar el efecto de la temperatura, ya que en este caso se ha alcanzado la sulfonación completa de la matriz polimérica a un tiempo de reacción de 90 min.

- **Micropartículas de tipo 7 (12%; $\bar{d}_p = 283 \mu\text{m}$)**

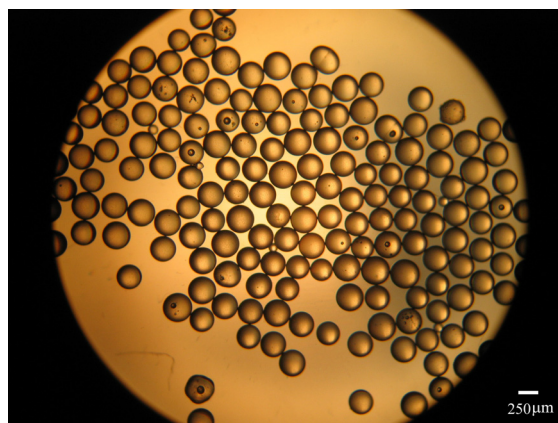


Figura 5.2-30. Imágenes de microscopio óptico de las micropartículas de tipo 7.

Las micropartículas mostradas en la imagen de la **Figura 5.2-30**, muestran que el producto posee las características morfológicas adecuadas para la sulfonación. A continuación se presentan las imágenes de las micropartículas de tipo 7 después de haberse sometido al proceso de sulfonación.

– Micropartículas sulfonadas a 60°C

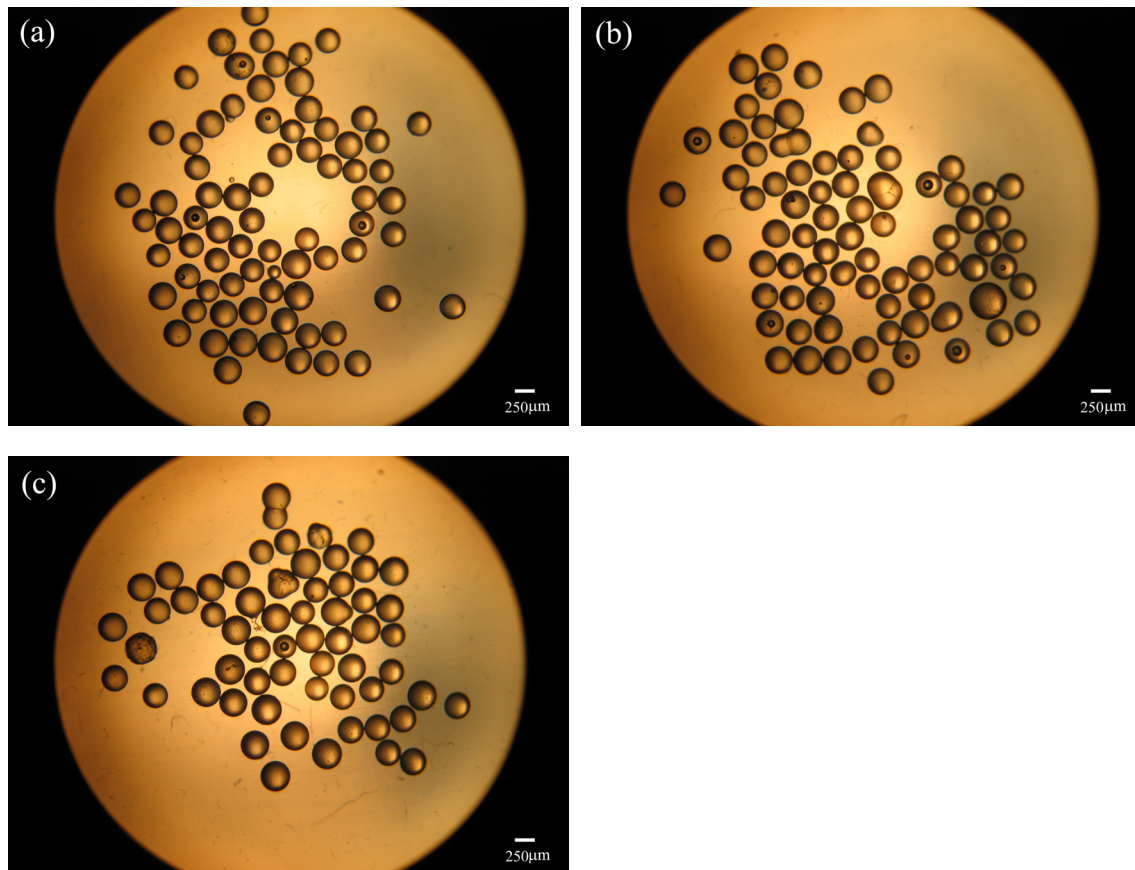


Figura 5.2-31. Imágenes de microscopio óptico de las micropartículas de tipo 7, sulfonadas a una temperatura de 60°C y a tiempos de reacción de (a) 150 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

De igual forma que para las **micropartículas de tipo 4**, las **micropartículas de tipo 7** no muestran una sulfonación aparente a 60°C. En las imágenes de la **Figura 5.2-31** se puede apreciar que las **micropartículas de tipo 7** después de haber sido sometidas a sulfonación a una temperatura de 60°C y por un tiempo de reacción de 240 min (**Figura 5.2-31(c)**) son muy similares a las micropartículas que no han sido sulfonadas (**Figura 5.2-30**).

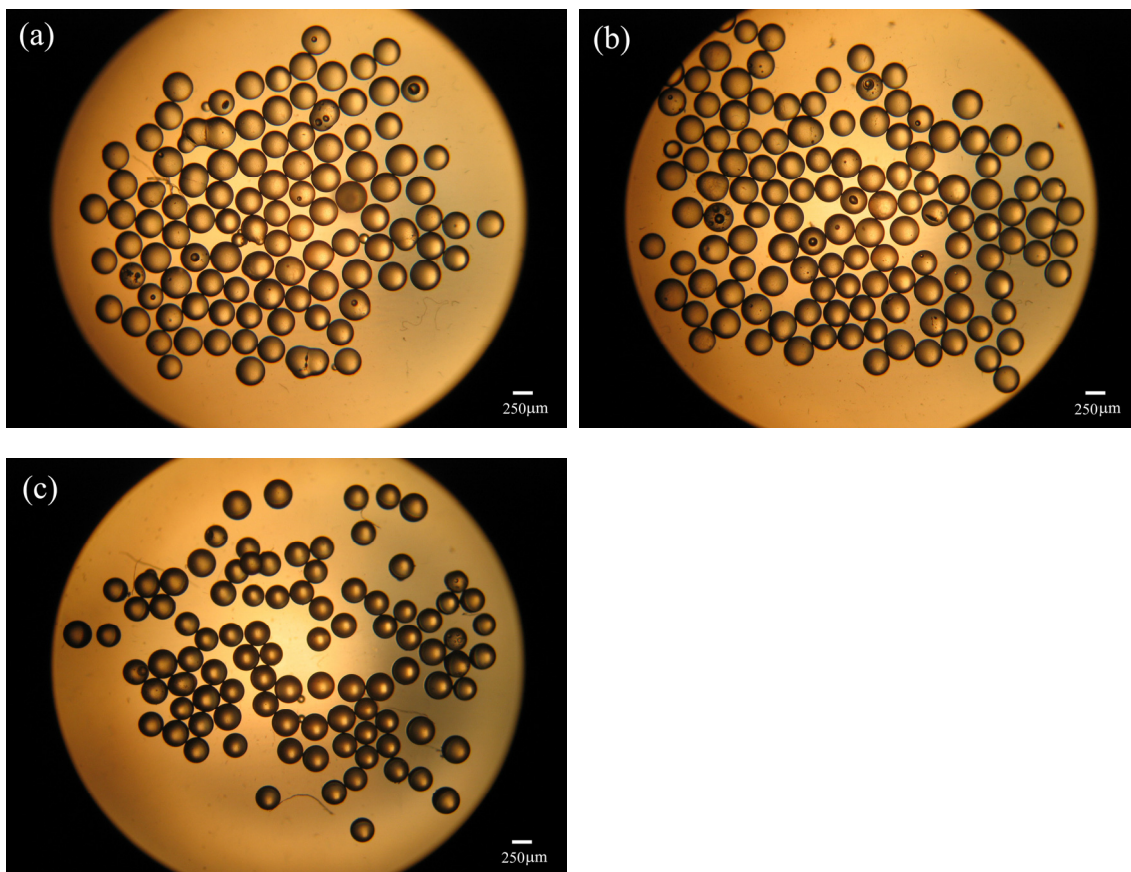
– **Micropartículas sulfonadas a 75°C**

Figura 5.2-32. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 7, sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 150 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-32** se puede observar que un incremento de temperatura hasta 75°C no parece favorecer la sulfonación en las **micropartículas de tipo 7**, en mayor medida que para el caso de 60°C.

– **Micropartículas sulfonadas a 90°C**

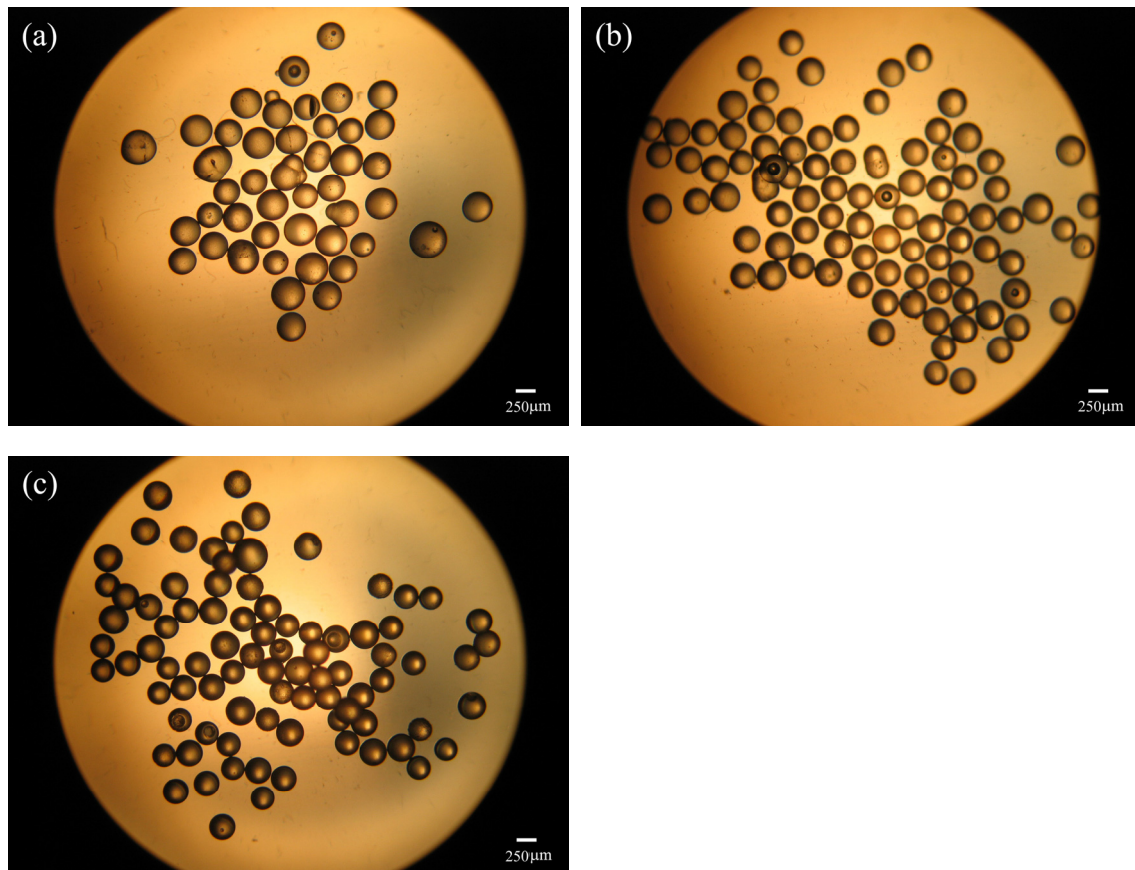


Figura 5.2-33. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 7**, sulfonadas a una temperatura de 90°C y a tiempos de reacción de (a) 150 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

Al igual que en los dos casos anteriores, en las imágenes de la **Figura 5.2-33** se observa que en las **micropartículas de tipo 7** sulfonadas a 90°C tampoco se aprecian diferencias respecto de las imágenes de la **Figura 5.2-30**.

Cabe mencionar que en el caso de partículas de 12% DVB (alto grado de entrecruzamiento) es lógico que la sulfonación sea mucho más dificultosa que en los casos anteriores y, en consecuencia, para las micropartículas con diámetros grandes, como los de las **micropartículas de tipo 7**, la sulfonación completa de la matriz polimérica es muy difícil de conseguir.

- **Micropartículas de tipo 8 (12%; $\bar{d}_p = 108 \mu\text{m}$)**

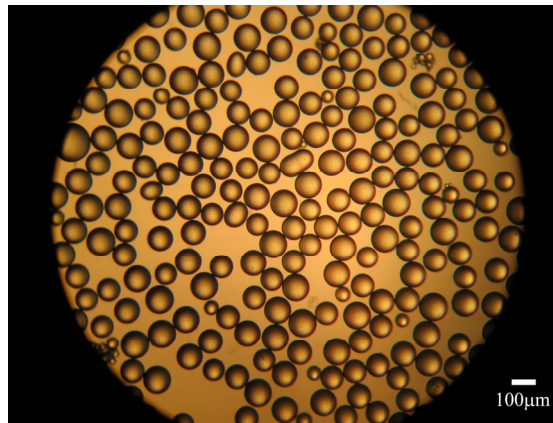


Figura 5.2-34. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 8**.

Las micropartículas de tipo 8 también poseen buenas propiedades para ser sometidas a la sulfonación. Seguidamente se presentan las imágenes de las micropartículas de tipo 8 después de haber sido sulfonadas.

– **Micropartículas sulfonadas a 60°C**

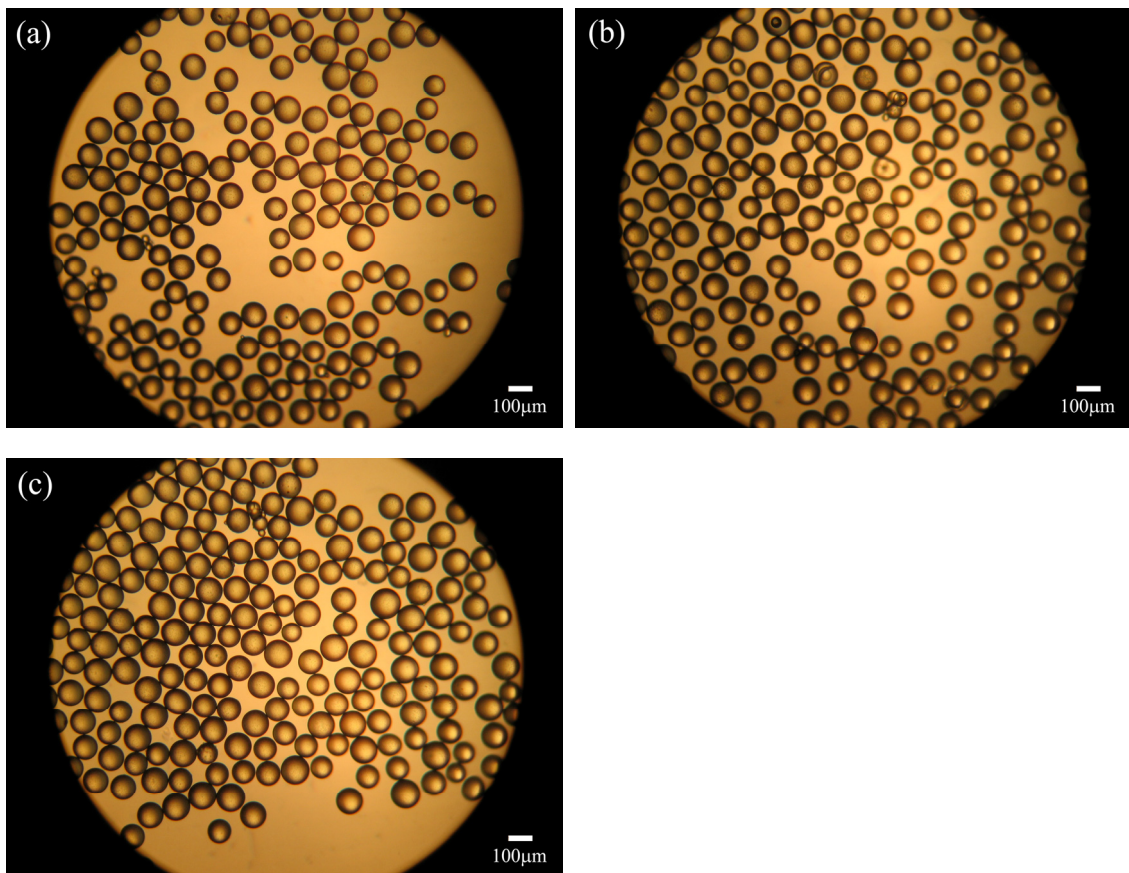


Figura 5.2-35. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 8, sulfonadas a una temperatura de 60°C** y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

Según se muestra en las imágenes **Figura 5.2-35**, las micropartículas sulfonadas a 60°C no parecen mostrar indicios de haberse sulfonado.

– **Micropartículas sulfonadas a 75°C**

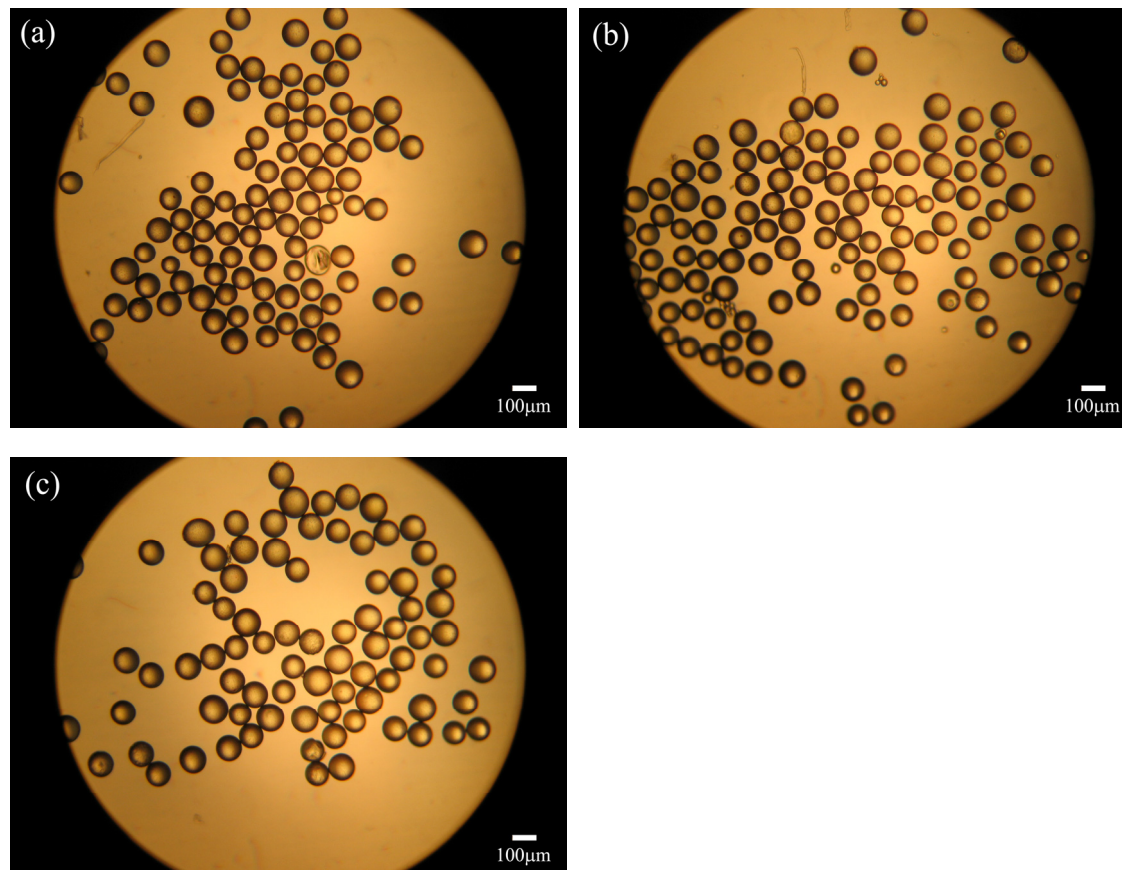


Figura 5.2-36. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 8, sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-36**, tampoco se aprecian diferencias respecto a las micropartículas sin sulfonar (**Figura 5.2-34**) y a las sometidas a sulfonación a temperaturas de 60°C.

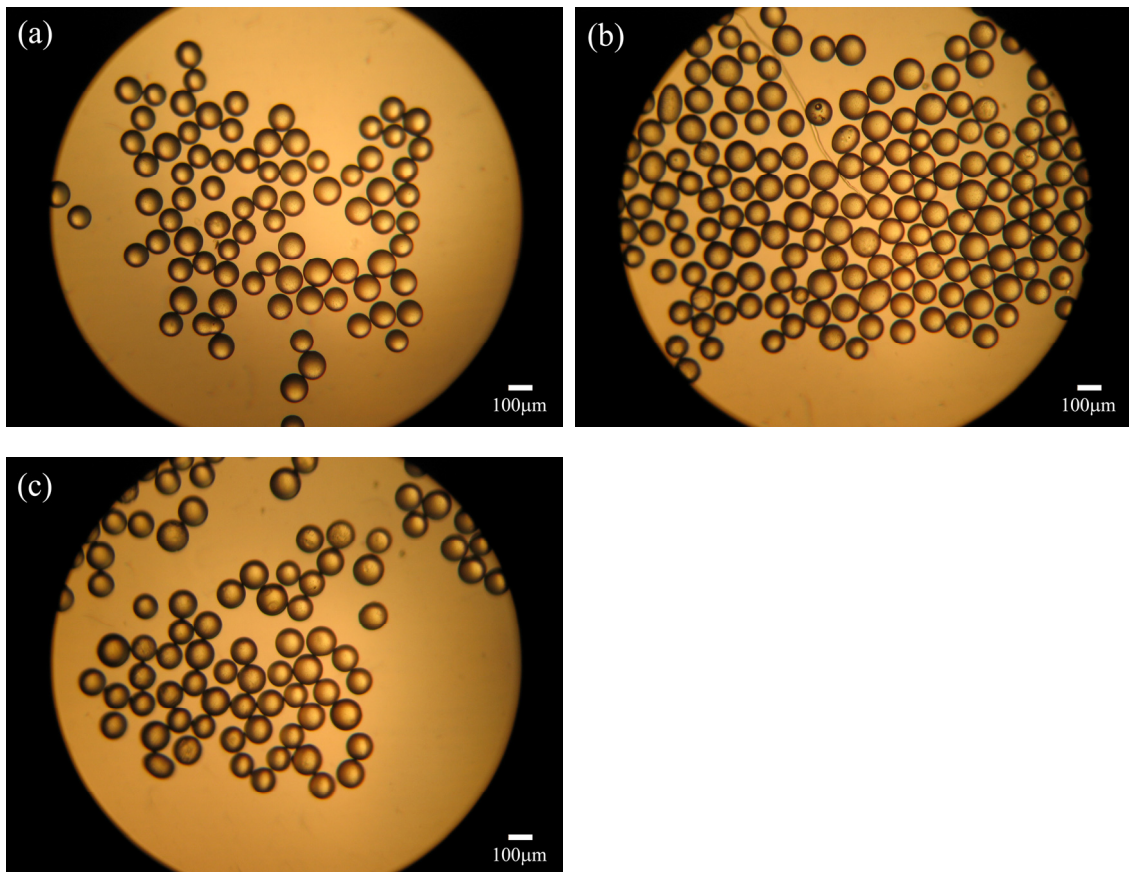
– **Micropartículas sulfonadas a 90°C**

Figura 5.2-37. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 8, sulfonadas a una temperatura de 90°C** y a tiempos de reacción de (a) 60 min, (b) 180 min y (c) 240 min.

En el caso de las **micropartículas de tipo 8** sulfonadas a 90°C, en las imágenes de la **Figura 5.2-37**, tampoco se observan diferencias respecto de las micropartículas sometidas a sulfonación a temperaturas de 60 y 75°C.

Cabe reiterar que aunque visualmente no se aprecia la sulfonación, ésta existe, aunque en pequeño grado, tal como se encontró después mediante la medida de la capacidad de intercambio (**Tabla 5.2-5**). El que no se muestren efectos en la estructura de las micropartículas puede deberse a que el alto grado de entrecruzamiento (12 % DVB) dota a las partículas con una gran rigidez de tal manera que el agua aunque puede penetrar en su interior, no puede hacerlo en grandes cantidades porque no puede hinchar las micropartículas.

- **Micropartículas de tipo 9 (12%; $\bar{d}_p = 19 \mu\text{m}$)**

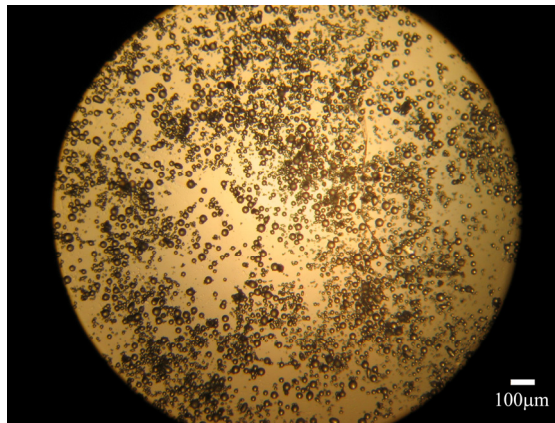


Figura 5.2-38. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 9**.

En la imagen de la **Figura 5.2-38** se muestran las imágenes de las **micropartículas de tipo 9**. Los productos sulfonados se muestran a continuación.

– **Micropartículas sulfonadas a 60°C**

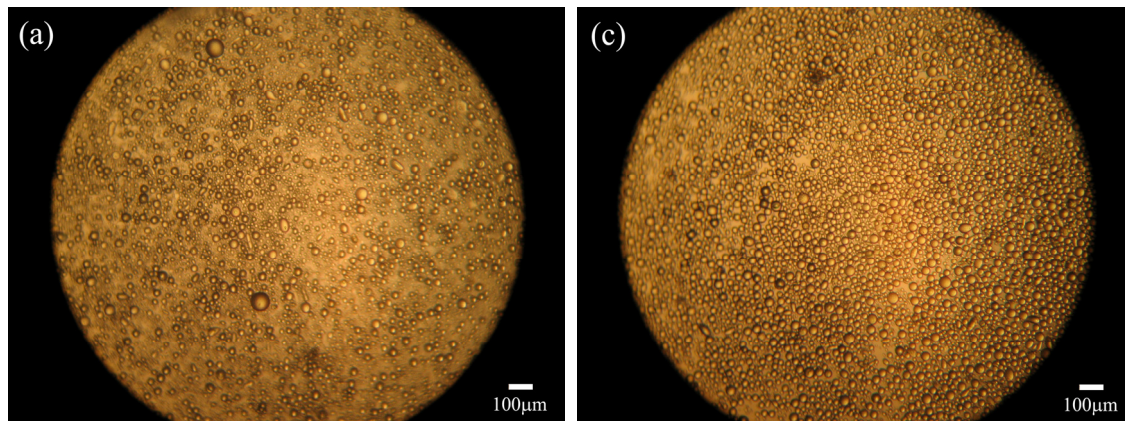


Figura 5.2-39. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 9, sulfonadas a una temperatura de 60°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min y (c) 240 min.

En la **Figura 5.2-39** se ha disminuido en número de imágenes con el propósito de apreciar mejor los cambios producidos por el tiempo y la temperatura, en la sulfonación. Parece que en las sulfonadas a 240 min hay un cierto porcentaje con un tamaño un poco mayor y que son translúcidas.

– **Micropartículas sulfonadas a 75°C**

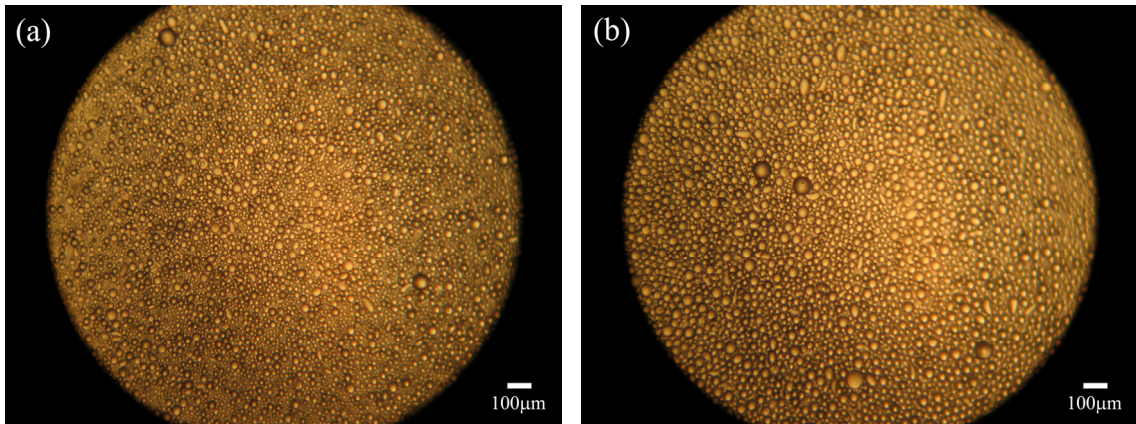


Figura 5.2-40. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 9, sulfonadas a una temperatura de 75°C** y a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 240 min.

En la imagen de la **Figura 5.2-40(b)**, parece existir un cierto incremento del volumen de las micropartículas con respecto a las de la **Figura 5.2-40(a)**, que es mayor que la diferencia que se puede apreciar entre las imágenes de las **Figuras 5.2-39(a)** y **(b)**. Sin embargo, este efecto es muy leve y poco apreciable, como se ha señalado anteriormente, debido a la rigidez que confiere a las micropartículas el alto grado de entrecruzamiento (12% DVB).

– **Micropartículas sulfonadas a 90°C**

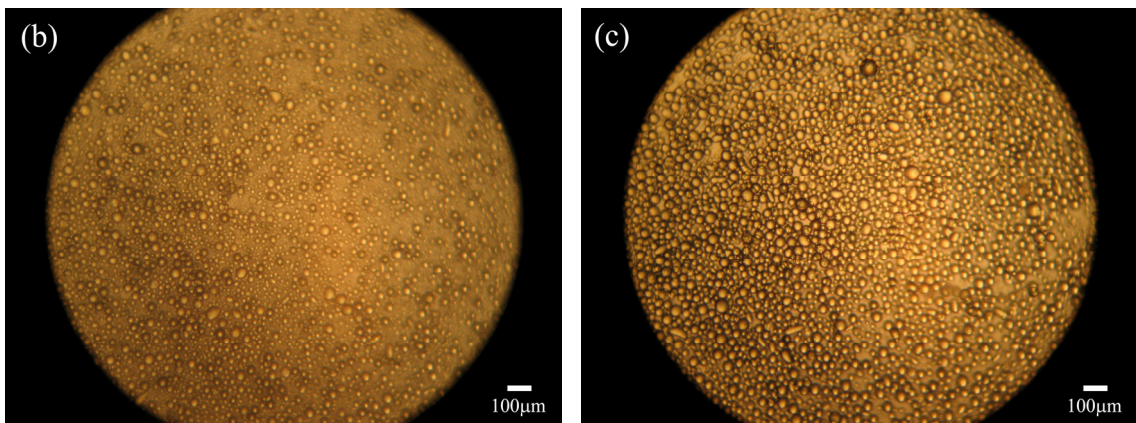


Figura 5.2-41. Imágenes de microscopio óptico de las **micropartículas de tipo 9, sulfonadas a una temperatura de 90°C** y a tiempos de reacción de (b) 90 min y (c) 240 min.

En la **Figura 5.2-41**, las imágenes parecen demostrar que las micropartículas sometidas a sulfonación a temperaturas de 90°C por 240 min presentan el mayor incremento de volumen de todas las micropartículas de tipo 9 que han sido sometidas a sulfonación anteriormente.

5.2.1.1.3 Medida de la capacidad de intercambio

Como se ha podido comprobar mediante la caracterización microscópica, la sulfonación de diferentes tipos de micropartículas, en diferentes condiciones de operación, ha permitido la síntesis de resinas de intercambio iónico que se diferencian por su tamaño de partícula, su estructura entrecruzada y su grado de sulfonación. En este apartado se muestran los resultados de la medida de sus capacidades de intercambio H^+/Na^+ , q_{H^+/Na^+} , que se han determinado siguiendo la metodología descrita en el apartado **4.2.2.2.1 del capítulo de Materiales y Metodología experimental**.

5.2.1.1.3.1 Valores experimentales de la capacidad de intercambio de resinas con 4% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 4% DVB, de tres tamaños diferentes, sulfonadas a tres temperaturas y varios tiempos de reacción, se recogen en la **Tabla 5.2-3**. Además, la capacidad de intercambio de cada una de las resinas, en miliequivalentes de H^+ intercambiados por Na^+ por gramo de resina seca (meq/g), se ha representado frente al tiempo de reacción en la **Figura 5.2-42**.

Tabla 5.2-3. Valores experimentales de $q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ de micropartículas con 4% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	capacidades de intercambio micropartículas de tipo 1 , meq/g		
		$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (60°C)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (75°C)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (90°C)
283	10	0,5	0,6	1,5
	30	0,9	1,5	2,7
	60	1,1	2,1	4,5
	90	1,5	2,6	5,1
	120	1,6	2,8	5,0
capacidades de intercambio micropartículas de tipo 2 , meq/g				
		$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (60°C)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (75°C)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (90°C)
108	0	0,0	0,0	0,0
	10	2,7	2,9	4,6
	30	4,0	4,7	5,0
	60	4,7	5,1	4,8
	90	5,2	4,7	4,5
	120	4,7	4,4	4,0
	150	4,3	4,0	4,3
	180	4,1	4,3	4,5
	210	4,5	4,5	-
	240	5,1	-	-
capacidades de intercambio micropartículas de tipo 3 , meq/g				
		$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (40°C)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (60°C)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (75°C)
19	0	0	0	0
	5	-	-	4,0
	10	2,0	4,3	4,9
	20	3,7	4,7	-
	30	4,5	4,9	5,0
	40	4,9	-	-
	60	5,1	5,1	4,7
	80	5,1	-	-
	90	-	4,8	4,7
	120	-	4,5	4,6
	150	-	4,4	4,7
	180	-	4,6	4,7
	210	-	4,7	4,7
	240	-	4,7	4,8

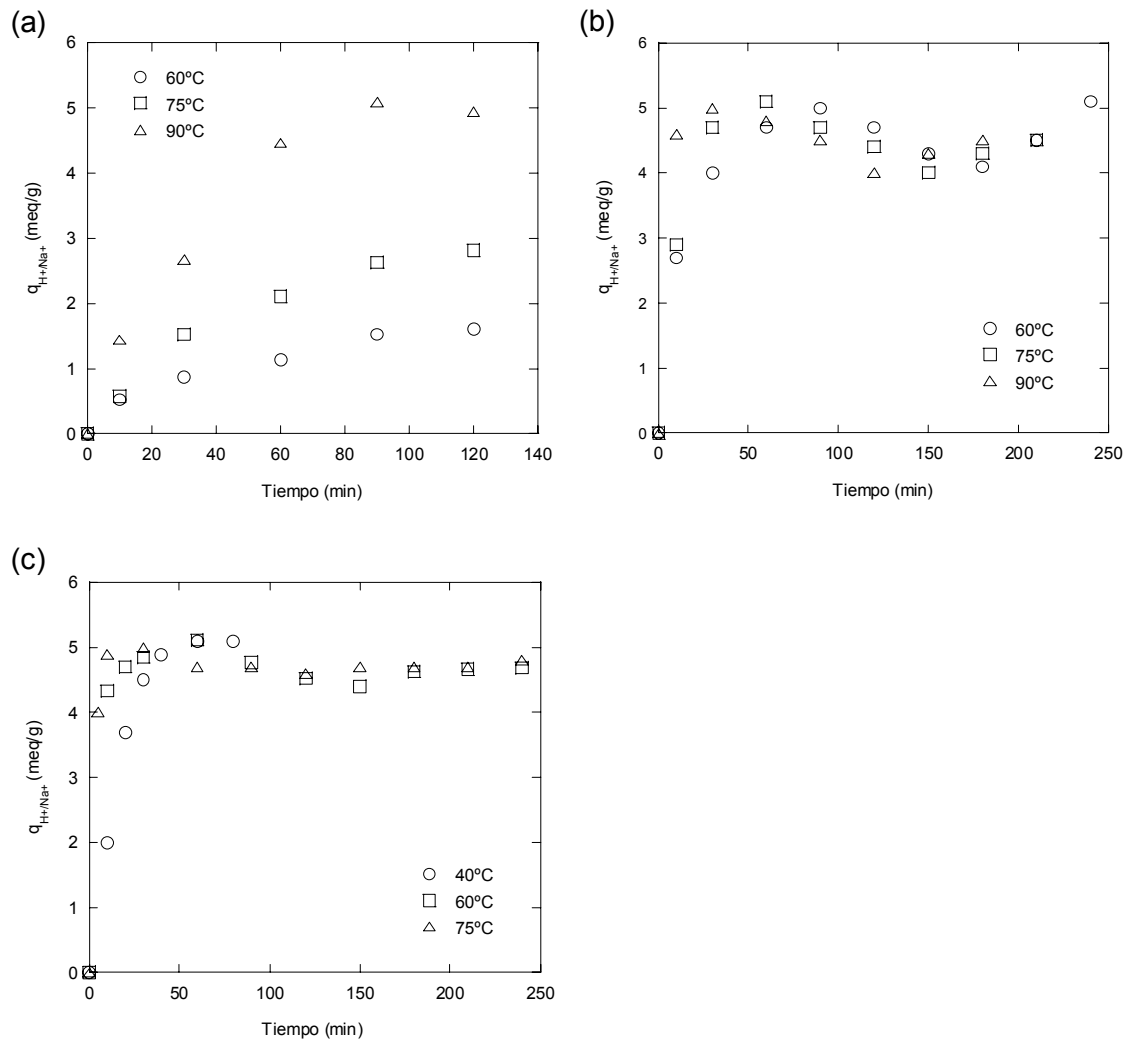


Figura 5.2-42. Resultados experimentales de la capacidad de intercambio de las micropartículas de tipo (a) **1** (4%; $\bar{d}_p = 283 \mu\text{m}$), (b) **2** (4%; $\bar{d}_p = 108 \mu\text{m}$) y (c) **3** (4%; $\bar{d}_p = 19 \mu\text{m}$), a tres temperaturas diferentes.

Según se recoge en la **Tabla 5.2-3** y en las gráficas de la **Figura 5.2-42** el grado de sulfonación de las **micropartículas** se incrementa con el tiempo y la temperatura de operación. Además, como era de esperar, se puede apreciar que el grado de sulfonación es mayor en las partículas de menor tamaño.

En las gráficas de la **Figura 5.2-42** se puede observar que, para los tres tamaños de partícula estudiados, las capacidades de intercambio máximas conseguidas son de aproximadamente 5,1 meq/g.

Por otra parte, en las curvas cinéticas representadas en las **Figuras 5.2-42 (b)** y **(c)** se puede observar que, una vez que se ha llegado a la capacidad máxima de intercambio existe una bajada y finalmente una subida de la curva.

La bajada de la curva cinética ha sido observada anteriormente por Goldstein y Schmuckler en 1972, y se ha interpretado como debida probablemente a la formación de puentes sulfónicos. Estos autores describieron la formación de puentes sulfónicos como una reacción secundaria del proceso de sulfonación de la matriz polimérica debida al exceso de actividad del agente de sulfonación o a la proximidad entre las cadenas de polímero. Esta reacción es indeseable si se pretende obtener una sulfonación homogénea de la matriz polimérica (un grupo sulfónico substituido por cada anillo aromático) ya que estos entrecruzamientos causan la desactivación de los grupos funcionales sulfónicos y afectan a la capacidad de intercambio final de las resinas (Regas, 1984).

La segunda subida de la curva cinética también es probablemente un efecto que ha sido descrito con anterioridad (Helfferich, 1962) y probablemente se corresponde con la formación de grupos carboxílicos producidos por la oxidación de algunos de los enlaces del polímero. Estos grupos contribuyen a la capacidad total de la resina pero tienen una fuerza ácida menor que los grupos sulfónicos primarios.

5.2.1.1.3.2 Valores experimentales de la capacidad de intercambio de resinas con 8% de entrecruzamiento

Para el caso de las resinas con 8% de entrecruzamiento también se utilizaron micropartículas de tres tamaños y cada una fue sulfonada a tres temperaturas y diferentes tiempos de reacción. Los resultados experimentales del proceso de sulfonación se recogen en la **Tabla 5.2-4** y se representan en las gráficas de la **Figura 5.2-43**.

Tabla 5.2-4. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas con 8% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	capacidades de intercambio micropartículas de tipo 4 , meq/g		
		q_{H^+/Na^+} (60°C)	q_{H^+/Na^+} (75°C)	q_{H^+/Na^+} (90°C)
283	0	0,0	0,0	0,0
	10	0,4	0,7	-
	30	0,6	0,8	1,3
	60	0,6	0,9	1,5
	90	0,7	1,0	-
	120	0,7	1,0	1,7
	150	0,6	0,7	-
	180	0,8	0,9	1,8
	210	0,9	1,0	-
	240	-	1,1	1,5
capacidades de intercambio micropartículas de tipo 5 , meq/g				
		q_{H^+/Na^+} (60°C)	q_{H^+/Na^+} (75°C)	q_{H^+/Na^+} (90°C)
108	0	0,0	0,0	0,0
	10	0,4	0,5	0,6
	30	0,6	0,7	1,1
	60	0,7	1,2	1,6
	90	0,7	1,2	2,1
	120	0,8	1,2	2,4
	150	0,8	1,3	2,8
	180	0,8	1,3	3,1
	210	0,6	1,1	3,2
	240	0,6	1,2	3,4
capacidades de intercambio micropartículas de tipo 6 , meq/g				
		q_{H^+/Na^+} (60°C)	q_{H^+/Na^+} (75°C)	q_{H^+/Na^+} (90°C)
19	0	0,0	0,0	0,0
	10	2,2	2,8	3,3
	30	2,6	4,3	4,7
	60	3,0	4,6	5,1
	90	3,3	5,1	5,0
	120	3,5	5,2	5,0
	150	3,7	5,1	5,2
	180	3,8	5,2	4,9
	210	4,0	5,2	4,7
	240	4,1	5,1	5,0

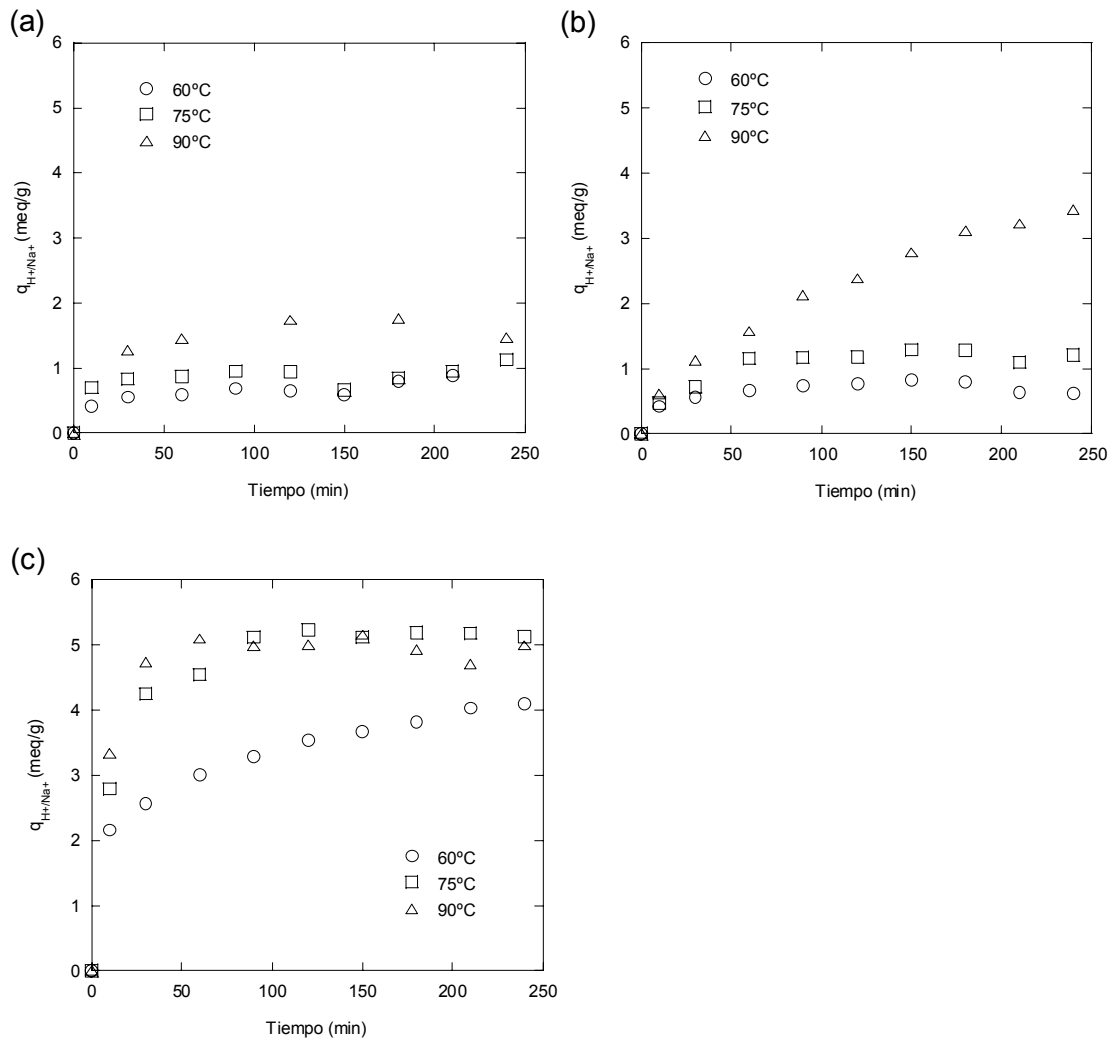


Figura 5.2-43. Resultados experimentales de la capacidad de intercambio de las micropartículas de tipo (a) 4 (8%; $\bar{d}_p = 283 \mu\text{m}$), (b) 5 (8%; $\bar{d}_p = 108 \mu\text{m}$) y (c) 6 (8%; $\bar{d}_p = 19 \mu\text{m}$), a tres temperaturas diferentes.

En las gráficas de la **Figura 5.2-43**, al igual que en los casos anteriores, se puede apreciar un incremento de la capacidad de intercambio catiónico con la temperatura y el tiempo de sulfonación. Sin embargo, en estas resinas, a diferencia de las resinas fabricadas con un 4 % de entrecruzamiento, solamente se consigue alcanzar la máxima capacidad de intercambio en las resinas de diámetros medios de $19 \mu\text{m}$.

La disminución de la capacidad de intercambio con el aumento del entrecruzamiento se debe al mayor impedimento que existe en una resina más entrecruzada para la penetración del agente de sulfonación dentro de la matriz polimérica.

5.2.1.1.3.3 Valores experimentales de la capacidad de intercambio de resinas con 12 % de entrecruzamiento.

Tabla 5.2-5. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas con 12% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	capacidades de intercambio micropartículas de tipo 7 , meq/g		
		q_{H^+/Na^+} (60°C)	q_{H^+/Na^+} (75°C)	q_{H^+/Na^+} (90°C)
283	0	0,0	0,0	0,0
	10	0,2	0,3	0,4
	30	0,3	0,3	0,4
	60	0,5	0,5	0,6
	90	0,4	0,5	0,6
	120	0,5	0,5	0,6
	150	0,5	0,5	0,7
	180	0,5	0,6	0,5
	210	0,4	0,4	0,6
	240	0,4	0,6	1,0
		capacidades de intercambio micropartículas de tipo 8 , meq/g		
		q_{H^+/Na^+} (60°C)	q_{H^+/Na^+} (75°C)	q_{H^+/Na^+} (90°C)
108	0	0,0	0,0	0,0
	10	0,3	0,3	0,7
	30	0,6	0,5	0,9
	60	0,5	0,6	1,0
	90	0,6	0,8	1,3
	120	0,7	0,8	1,2
	150	0,5	0,6	1,5
	180	0,6	1,0	1,4
	210	0,7	1,1	1,2
	240	0,7	1,2	1,5
		capacidades de intercambio micropartículas de tipo 9 , meq/g		
		q_{H^+/Na^+} (60°C)	q_{H^+/Na^+} (75°C)	q_{H^+/Na^+} (90°C)
19	0	0,0	0,0	0,0
	10	0,9	1,4	2,8
	30	1,6	2,5	3,9
	60	1,8	3,7	4,4
	90	2,2	3,9	4,7
	120	2,8	4,3	4,9
	150	3,0	4,5	4,9
	180	3,1	4,5	5,0
	210	3,4	4,6	5,1
	240	3,1	4,7	5,1

Al igual que en los casos anteriores, en la sulfonación de resinas con 12% de entrecruzamiento también se utilizaron micropartículas de tres tamaños y cada una fue sulfonada a tres temperaturas de operación. Los resultados experimentales del proceso de sulfonación se recogen en la **Tabla 5.2-5** y se representan en las gráficas de la **Figura 5.2-44**.

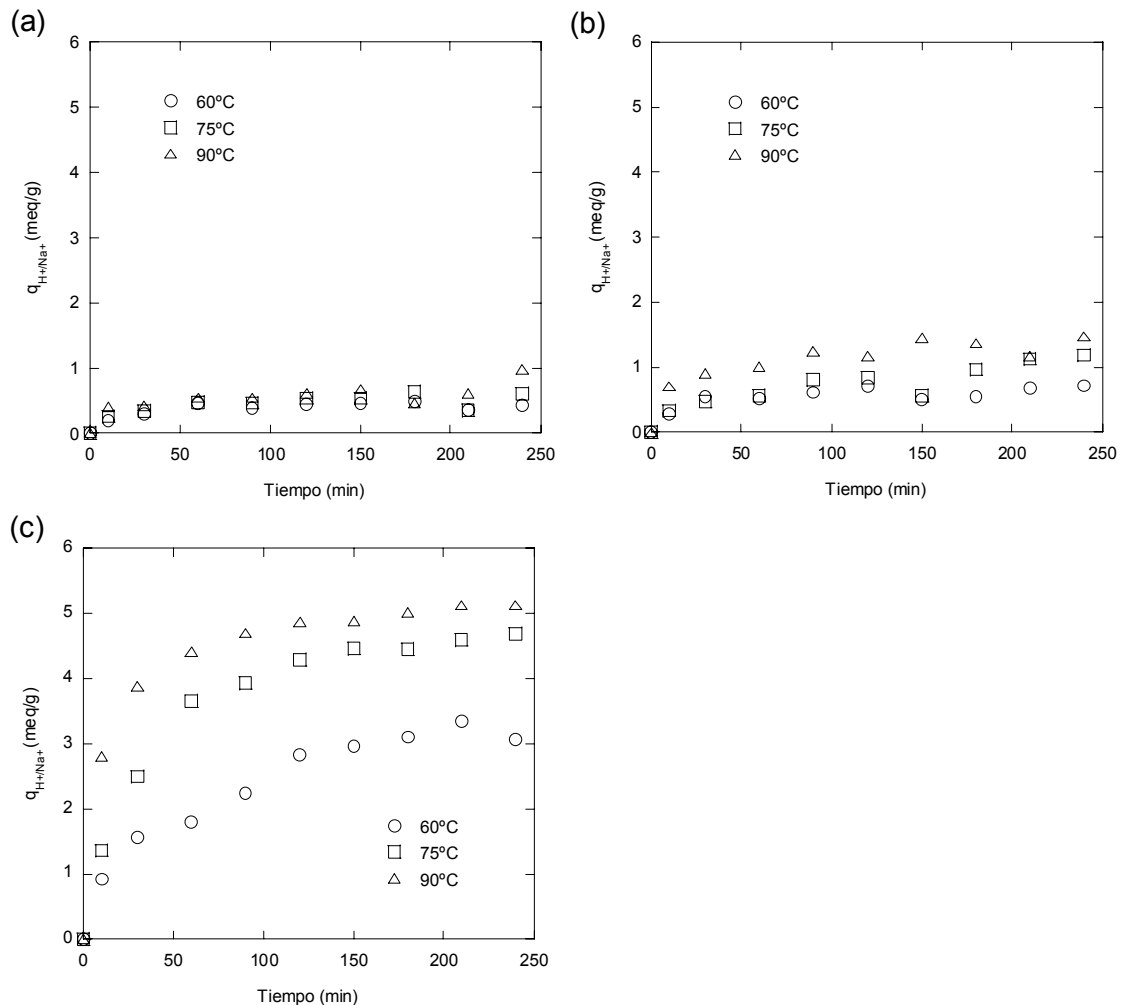


Figura 5.2-44. Resultados experimentales de la capacidad de intercambio de las micropartículas de tipo (a) **7** (12%; $\bar{d}_p = 283 \mu\text{m}$), (b) **8** (12%; $\bar{d}_p = 108 \mu\text{m}$) y (c) **9** (12%; $\bar{d}_p = 19 \mu\text{m}$), a tres temperaturas diferentes.

En las gráficas de la **Figura 5.2-44** se puede observar claramente el efecto de incrementar al 12% el grado de entrecruzamiento. En este caso la estructura polimérica es aún más entrecruzada que en el caso de 8 y 4% DVB y, en consecuencia, presenta más impedimento a la sulfonación. Las capacidades de intercambio prácticamente no

varían ante un incremento de la temperatura de operación y solo es posible alcanzar la sulfonación máxima de la matriz polimérica, en micropartículas con grado de entrecruzamiento de 12%, para los diámetros medios de 19 μm .

5.2.1.2 Análisis de los resultados experimentales

5.2.1.2.3 Estudio de la cinética del proceso: Aplicación de modelos

En este apartado se recoge el análisis de la cinética del proceso de sulfonación según los planteamientos desarrollados en el **apartado 3.2.4 del capítulo de Fundamento Teórico**, donde se ha supuesto que el proceso de sulfonación de las micropartículas poliméricas, en las condiciones experimentales señaladas en esta investigación, se puede representar por el modelo de núcleo menguante. Según este modelo se considera que la reacción se produce exclusivamente en un frente muy estrecho que avanza desde el exterior de la partícula hasta su interior, de tal manera que la micropartícula original se transforma, mediante la sulfonación, en una micropartícula en la que se puede distinguir un núcleo central sin sulfonar y un anillo esférico de producto sulfonado que rodea al núcleo. En esta situación, después de realizar un balance de materia al reactivo en la capa de producto y bajo la suposición de estado cuasiestacionario, es posible obtener analíticamente una expresión que es capaz de predecir la conversión en función del tiempo de reacción.

Este modelo considera que en la cinética del proceso global de sulfonación tienen influencia la transferencia de materia fluido-sólido (difusión externa), el transporte de materia en el interior del sólido (difusión interna) y la reacción química. Estas tres resistencias se relacionan, en función de la conversión, como ya se ha explicado en el **apartado 3.2.4 del capítulo de Fundamento Teórico** mediante la **ecuación (3.2-42)**

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = [1 - (1 - x_B)^{1/3}] \left\{ 1 + \frac{Y_1 Y_2}{3} [(1 - x_B)^{2/3} + (1 - x_B)^{1/3} + 1] + \frac{Y_2}{6} [(1 - x_B)^{1/3} + 1 - 2(1 - x_B)^{2/3}] \right\}$$

Por otra parte, se pueden obtener expresiones simplificadas de la **ecuación (3.2-42)** en el caso de que la cinética global esté controlada por la **reacción química (ecuación (3.2-44))**

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left[1 - (1 - x_B)^{1/3} \right]$$

por la **difusión a través de la capa de producto** (difusión interna) (**ecuación (3.2-48)**)

$$t = \frac{\rho_B r_s^2}{6 M_B D_e (C_A)_b} \left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B) \right]$$

o conjuntamente **por las dos resistencias** (**ecuación (3.2-51)**)

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left[1 - (1 - x_B)^{1/3} \right] \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[(1 - x_B)^{1/3} + 1 - 2(1 - x_B)^{2/3} \right] \right\}$$

En este trabajo se ha intentado determinar, en primer lugar, si la cinética global está controlada por alguna de las etapas de transferencia de materia o por la reacción química y, para ello, se ha probado a ajustar cada una de estas ecuaciones a los datos experimentales. El control por la difusión externa se ha descartado ya que no es usual que controle esta resistencia y, por otra parte, la reacción global de sulfonación es muy lenta y la agitación ha sido lo suficientemente elevada. Además, la representación de la conversión experimental frente al tiempo de reacción se ha encontrado que es siempre una curva y, si controlase la difusión externa, resultaría una línea recta. También se ha encontrado que las ecuaciones de control por reacción química y por la difusión interna dan ajustes muy parecidos en el caso de partículas pequeñas, siendo difícil decidir cual es el mecanismo que controla. Se ha de tener en cuenta que al principio de la reacción no hay capa de producto por lo que el mecanismo controlante será la transferencia de materia externa o la reacción química pero, conforme avanza la reacción hacia el interior de las partículas, el mecanismo controlante pasará a ser la difusión interna y, cuanto más entrecruzadas estén las micropartículas, esto ocurrirá antes.

Teniendo estas consideraciones en cuenta, para ajustar los resultados experimentales se ha decidido utilizar la **ecuación (3.2-48)** que representa el control de la cinética global por la **difusión a través de la capa de producto**. Si este modelo representa adecuadamente la cinética global del proceso de sulfonación, al representar el

término $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$ frente t se debe obtener una línea recta con pendiente:

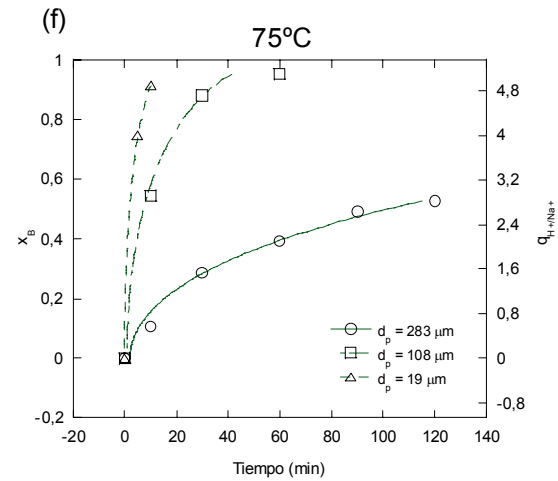
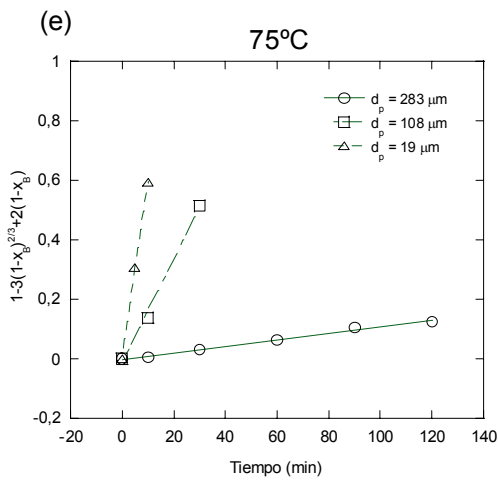
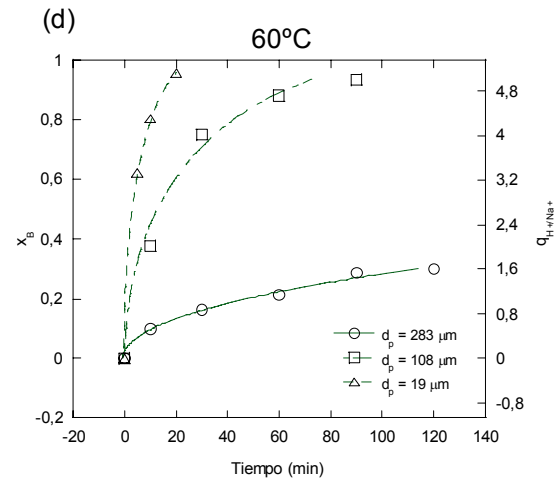
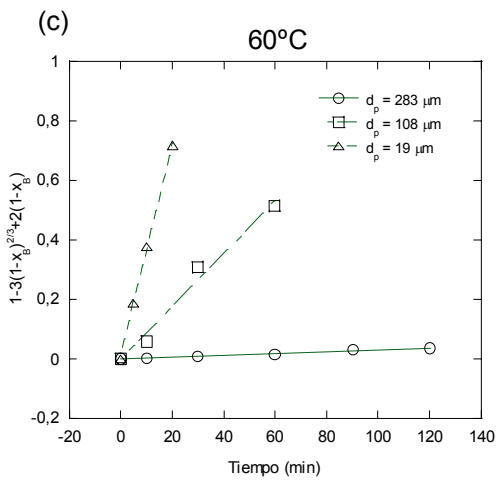
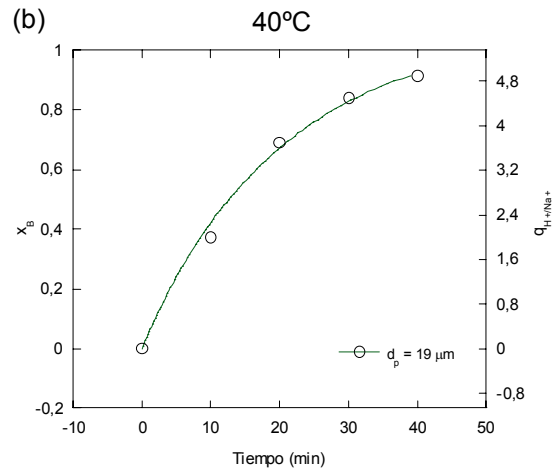
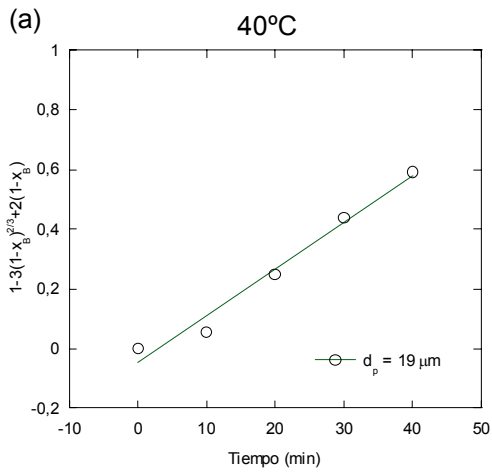
$$\frac{6M_B D_e (C_A)_b}{\rho_B r_s^2} \quad (5.2-1)$$

A continuación se presentan los resultados experimentales en dos tipos de gráficas. En la primera se comprueba si los puntos experimentales caen en una línea recta y con ello si el modelo de control por la difusión interna es adecuado. A partir de la pendiente de esta recta se determina el valor del coeficiente de difusión efectivo. En la segunda gráfica se representa la conversión frente al tiempo para comprobar su evolución (según una curva) y para visualizar mejor el ajuste real del modelo a los datos experimentales.

Cabe señalar además que para el análisis de la cinética del proceso solamente se han considerado los datos experimentales correspondientes a la subida de las curvas (no se ha intentado modelar la formación de sulfonas o de ácidos carboxílicos que producen fluctuaciones en la meseta de la curva cinética) presentadas en el **apartado 5.2.1.1.3 de este capítulo**, ya que, como se ha mencionado anteriormente, nos interesa solamente describir la funcionalización de la matriz polimérica con grupos de intercambio catiónico fuertes.

5.2.1.2.3.1 Micropartículas con 4% de entrecruzamiento

Como ya se ha indicado, para ajustar los datos experimentales, se ha utilizado el modelo de control por difusión interna. Así, los datos de conversión se han representado, en las **Figuras 5.2-45(a), (c), (e) y (g)**, en la forma $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$, frente al tiempo, para cada tamaño de partícula y temperatura de reacción. En el caso de que el modelo represente adecuadamente el proceso global se debe obtener una línea recta y con el valor de su pendiente se calcula el valor de los coeficientes de difusión efectivos mediante la **ecuación (5.2-1)**. A continuación, los valores de estos coeficientes se han reemplazado en la **ecuación (3.2-48)** para obtener la curva teórica que, representada según las **Figuras 5.2-45(d) (f) y (h)**, permite una mejor apreciación del progreso de la conversión frente al tiempo y del ajuste del modelo a los datos experimentales.



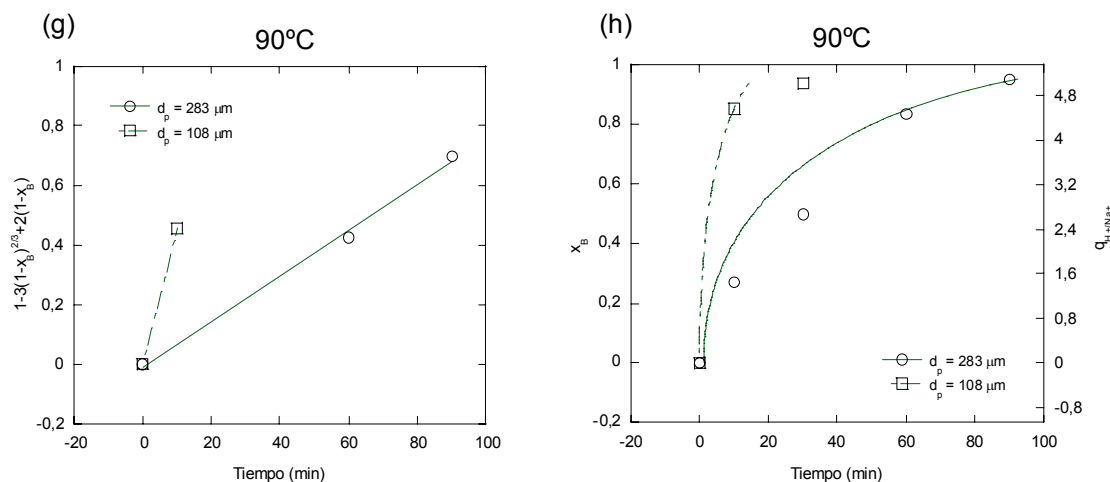


Figura 5.2-45. Resultados experimentales de conversión, x_B , de la sulfonación de las micropartículas con 4% de entrecruzamiento, a temperaturas de 40°C, 60°C, 75°C y 90°C. En cada caso se ha comprobado la adecuación del modelo de difusión interna.

Según se observa en las gráficas de la **Figura 5.2-45**, en la mayoría de los casos al representar el término $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción se obtuvieron líneas rectas con ordenadas en el origen. Esto indica que el modelo de difusión interna representa adecuadamente los datos experimentales desde conversiones muy pequeñas, salvo en las micropartículas que fueron sulfonadas a 40°C.

En el caso de las micropartículas sulfonadas a 40°C, según se puede apreciar en la **Figura 5.2-45(a)**, los puntos solo parecen alinearse según una línea recta a partir de los 20 min de reacción. Esto parece indicar que entre 0 y 20 min es otra resistencia que controla la cinética del proceso global. En consecuencia, se intentó el ajuste de los datos experimentales al modelo de la **ecuación (3.2-51)**, que considera, que la velocidad del proceso esta controlada conjuntamente por la reacción química y la difusión interna. En la gráfica de la **Figura 5.2-45(b)** los datos experimentales presentaron un buen ajuste al modelo conjunto (**ecuación (3.2-51)**). Este resultado es coherente ya que, a temperaturas bajas, las velocidades de reacción son lentas con lo que la reacción química puede controlar la velocidad global y posteriormente, a conversiones más altas, el proceso puede pasar a estar controlado por la velocidad de la difusión interna.

Por otra parte, como se puede apreciar en las **Figuras 5.2-45(c)-(f)**, los datos experimentales de las micropartículas que fueron sulfonadas a temperaturas de 60 y 75°C parecen explicarse bien por el modelo de difusión interna, a pesar de que en algunos casos no se pudo obtener un número de datos experimentales suficientes para

asegurar dicho comportamiento debido a que, con la metodología experimental utilizada, es muy difícil realizar experimentos con tiempos de reacción menores de 5 min.

Con respecto a las micropartículas sulfonadas a 90°C, hay que resaltar que no se pueden extraer conclusiones fiables con respecto a la determinación del mecanismo que controla la cinética del proceso global ya que, para un 4% de entrecruzamiento, el proceso de sulfonación es muy rápido, y esto dificulta la obtención de datos experimentales válidos para la estimación de un modelo. El problema radica en que el proceso de “congelación” de la reacción a un tiempo determinado está sujeto a errores porque no es posible eliminar el agente sulfonante de los espacios interparticulares de forma instantánea. En consecuencia, puede ocurrir que, aunque se hayan retirado las micropartículas del reactor, el proceso de sulfonación prosiga durante un cierto tiempo que no es posible conocer.

5.2.1.2.3.2 Micropartículas con 8% de entrecruzamiento

Al igual que en el caso anterior, los datos experimentales de sulfonación de las **micropartículas con 8% de entrecruzamiento**, se han representado, en la **Figura 5.2-46**, en la forma $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$, para cada tamaño de partícula y temperatura de reacción, frente al tiempo de reacción. De nuevo, en el caso en que el modelo represente adecuadamente la cinética del proceso global, los puntos deberán alinearse según una línea recta.

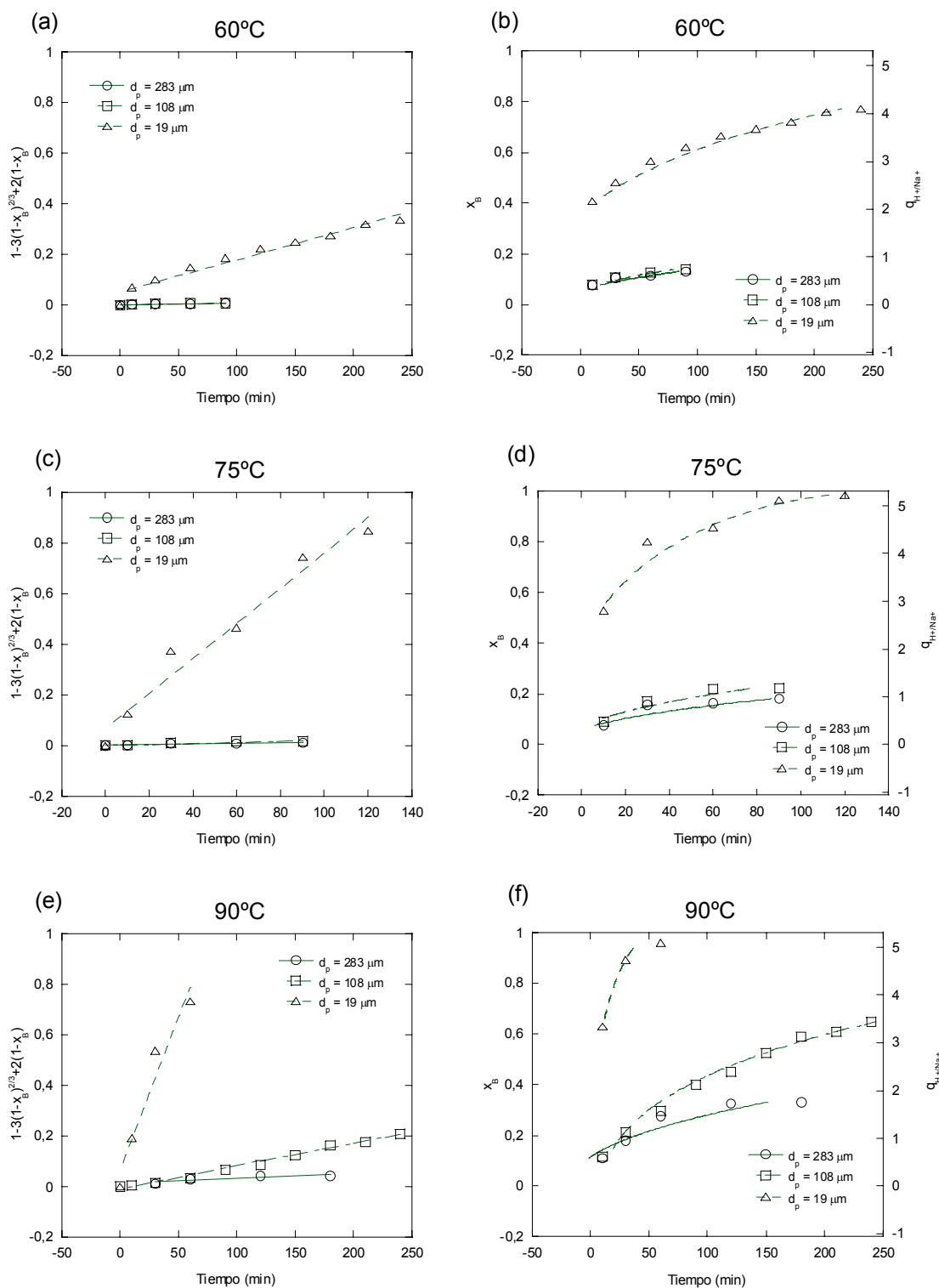


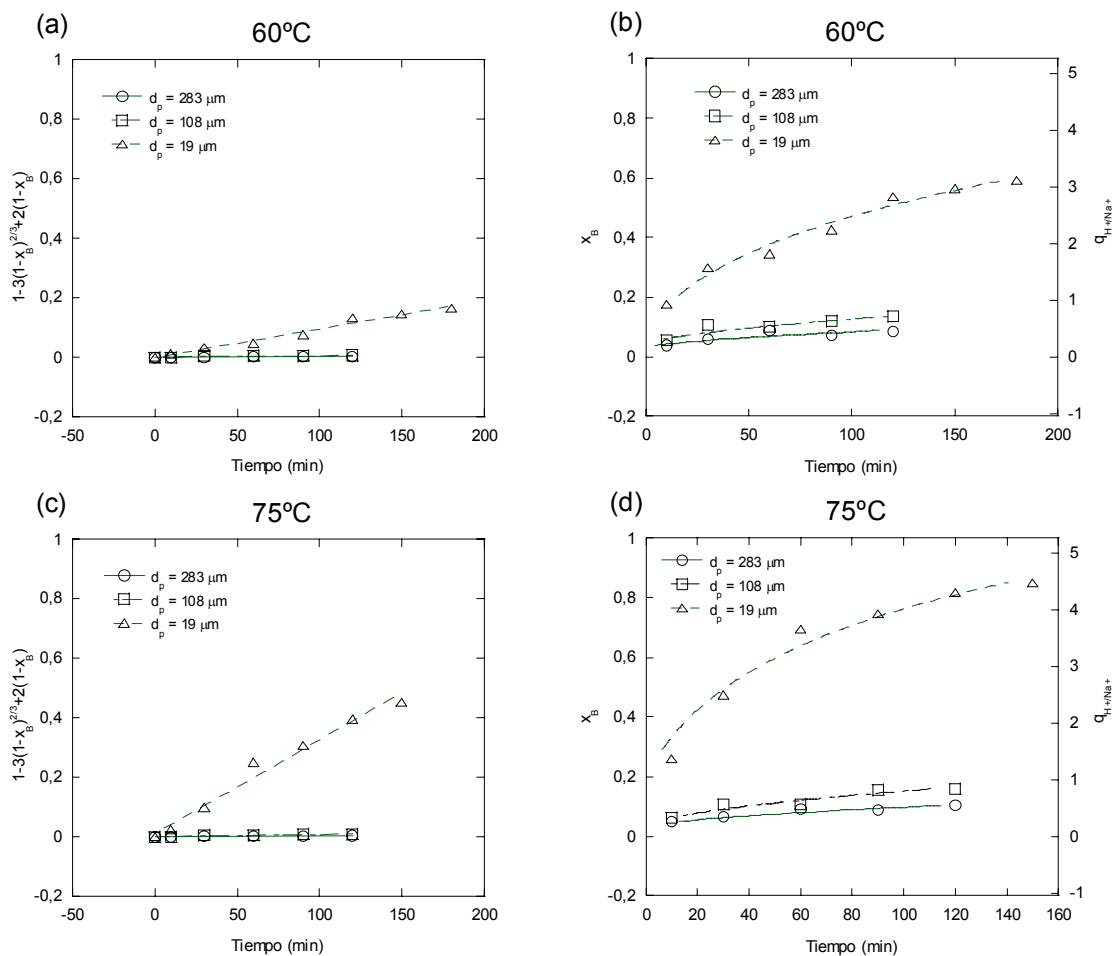
Figura 5.2-46. Resultados experimentales de conversión, x_B , de la sulfonación de las **micropartículas con 8% de entrecruzamiento**, a temperaturas de 60°C, 75°C y 90°C. En cada caso se ha comprobado la adecuación del modelo de difusión interna.

Según se observa en las gráficas de las **Figuras 5.2-46(a), (c) y (e)**, al representar el término $\left[1-3(1-x_B)^{2/3}+2(1-x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción se

obtuvieron líneas rectas. No obstante, en este caso las líneas no tienen ordenada en el origen. Esto indica que el modelo de difusión interna no representa los datos experimentales para conversiones pequeñas. Por esta razón, en las gráficas de las **Figuras 5.2-46(b), (d) y (f)**, la aplicación del modelo de difusión interna comienza a partir de los 10 min de reacción.

5.2.1.2.3.3 Micropartículas con 12% de entrecruzamiento

Al igual que en los casos anteriores, se ha utilizado el modelo de control por difusión y los datos experimentales de sulfonación de las **micropartículas con 12% de entrecruzamiento**, se han representado en la **Figura 5.2-47**, en la forma $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$, para cada tamaño de partícula y temperatura de reacción, frente al tiempo de reacción. De nuevo se ha buscado el tramo de puntos experimentales que se ajustan a una línea recta para ajustar el modelo y así poder obtener, a partir de la pendiente de la recta, el valor del coeficiente de difusión efectivo para cada tipo de partícula y condiciones de operación.



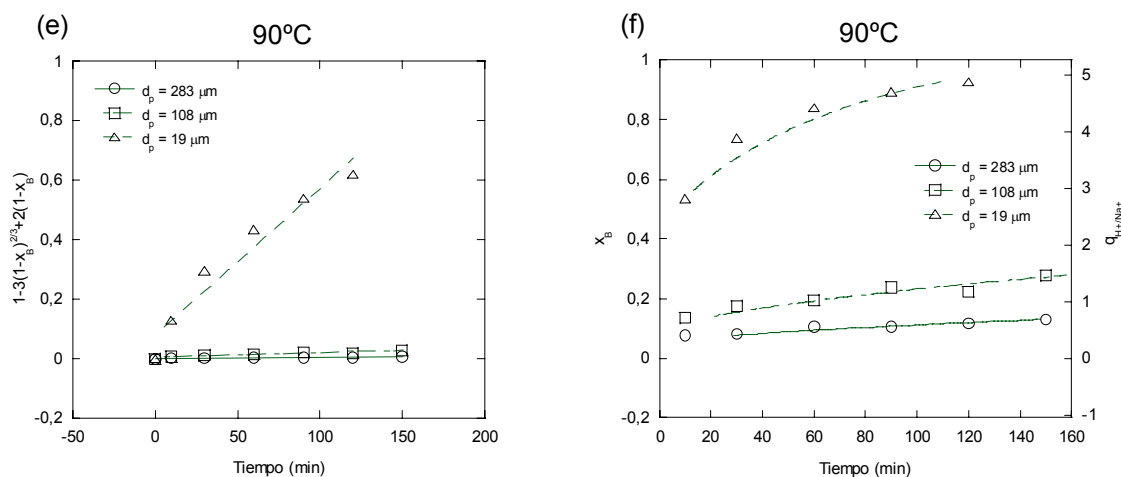


Figura 5.2-47. Resultados experimentales de conversión, x_B , de la sulfonación de las micropartículas con 12% de entrecruzamiento, a temperaturas de 60°C, 75°C y 90°C. En cada caso se ha comprobado la adecuación del modelo de difusión interna.

Al igual que en el caso de las micropartículas con 4 y 8% de entrecruzamiento, según se observa en las gráficas de las **Figuras 5.2-47(a), (c) y (e)**, para las micropartículas con 12% de entrecruzamiento, al representar el término $\left[1-3(1-x_B)^{2/3}+2(1-x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción se han obtenido líneas rectas. Es decir, que el modelo de difusión interna representa adecuadamente los datos experimentales.

Por otra parte, en las gráficas de las **Figuras 5.2-47(b), (d) y (f)** se ha seguido el mismo razonamiento que para las partículas de 8% de entrecruzamiento. Es decir, solo se ha considerado la aplicación del modelo de difusión interna a partir de un tiempo de reacción de 10min. En dichas figuras se aprecia que el modelo es capaz de explicar los datos experimentales adecuadamente.

5.2.1.2.4 Determinación de los coeficientes de difusión

Como se ha indicado anteriormente, con el valor de la pendiente de las rectas obtenidas en las gráficas del término $\left[1-3(1-x_B)^{2/3}+2(1-x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción, ha sido posible calcular los coeficientes de difusión en cada caso según la **ecuación (5.2-1)**. De esta forma, los coeficientes de difusión obtenidos para los experimentos cinéticos a tres grados de entrecruzamiento, tres tamaños de partícula y tres temperaturas se recogen en la **Tabla 5.2-6**.

Tabla 5.2-6. Coeficientes de difusión, para cada curva cinética, estimados a partir de la ecuación (5.2-1).

grado de entrecruzamiento (% DVB)	temperatura (°C)	\bar{d}_p (μm)	D_c (cm^2/s)	D_c (cm^2/s)	
4 %	40	19	$4,56 \cdot 10^{-9}$	$4,56 \cdot 10^{-9}$	
		19	$2,57 \cdot 10^{-9}$		
		108	$2,05 \cdot 10^{-8}$		
	60	283	$4,85 \cdot 10^{-9}$	$3,71 \cdot 10^{-09}$	
		19	$4,25 \cdot 10^{-09}$		
		108	$4,00 \cdot 10^{-08}$		
	75	283	$1,75 \cdot 10^{-08}$	$2,88 \cdot 10^{-08}$	
		108	$1,05 \cdot 10^{-07}$		
		283	$1,21 \cdot 10^{-07}$	$1,13 \cdot 10^{-07}$	
	8 %	60	19	$9,05 \cdot 10^{-11}$	
			108	$1,61 \cdot 10^{-10}$	
			283	$9,12 \cdot 10^{-10}$	$1,26 \cdot 10^{-10}$
75		19	$4,91 \cdot 10^{-10}$		
		108	$4,80 \cdot 10^{-10}$		
		283	$1,91 \cdot 10^{-09}$	$4,86 \cdot 10^{-10}$	
90		19	$1,26 \cdot 10^{-9}$		
		108	$2,02 \cdot 10^{-09}$		
		283	$3,97 \cdot 10^{-09}$	$1,64 \cdot 10^{-09}$	
12 %		60	19	$6,62 \cdot 10^{-11}$	
			108	$9,40 \cdot 10^{-11}$	
			283	$3,04 \cdot 10^{-10}$	$8,01 \cdot 10^{-11}$
	75	19	$2,18 \cdot 10^{-10}$		
		108	$1,70 \cdot 10^{-10}$		
		283	$4,31 \cdot 10^{-10}$	$3,89 \cdot 10^{-10}$	
	90	19	$3,44 \cdot 10^{-10}$		
		108	$3,66 \cdot 10^{-10}$		
		283	$5,04 \cdot 10^{-10}$	$3,55 \cdot 10^{-10}$	

Según se recoge en la **Tabla 5.2-6** los coeficientes de difusión varían con la temperatura, el tamaño de partícula y el grado de entrecruzamiento. En principio, el coeficiente de difusión, que es una medida de la facilidad que encuentra la molécula de agente sulfonante para moverse por el interior de las micropartículas, debería depender solamente de la temperatura y del grado de entrecruzamiento del polímero. De la temperatura, porque la movilidad de las moléculas del líquido será mayor y, también, porque la dilatación del sólido con la temperatura es posible que permita que haya espacios mas amplios para el movimiento del liquido. Del grado de entrecruzamiento del sólido, porque, a menor grado de entrecruzamiento, las cadenas de polímero pueden separarse más y dejar espacios más amplios entre ellas que permitirían un movimiento más fácil para el sólido.

Sin embargo, para una misma temperatura y grado de entrecruzamiento, se encuentran valores diferentes para el coeficiente de difusión dependiendo del tamaño de las micropartículas y esto puede deberse a diferentes causas:

- En el caso de las partículas con mayor grado de entrecruzamiento y con mayor tamaño, las capacidades de intercambio son tan pequeñas que los errores en su medida pueden ser relativamente grandes.
- La estructura interna de las partículas puede ser diferente de la nominal (en cuanto a % de entrecruzamiento), es decir, puede que las partículas grandes tengan un núcleo mucho más entrecruzado que su parte externa ya que el DVB es mucho más reactivo que el estireno. En consecuencia, las partículas grandes tendrían una capa externa menos entrecruzada y, por ello, la difusividad ser mayor de lo que es en el caso de las partículas pequeñas. Cabe señalar además, que este efecto sería mucho menor a bajos grados de entrecruzamiento.
- Por el contrario en el caso de las resinas con un 4 % de entrecruzamiento, los mayores errores experimentales se cometen en las micropartículas de menor tamaño, dado que se sulfonan muy rápidamente y son muy sensibles a la temperatura, de forma que, en estos casos en la etapa de enfriamiento de la reacción basta un error de unos pocos minutos para encontrarnos con medidas erróneas. Debido a esto, en el análisis de la sulfonación de este tipo de partículas, para temperaturas de 90°C, no se consideraron partículas de diámetro pequeño. Aun así, según se recoge en la **Tabla 5.2-6**, el coeficiente de difusión de micropartículas pequeñas difiere en gran medida de los otros dos.

Considerando las variaciones con la temperatura de los coeficientes de difusión recogidos en la **Tabla 5.2-6**, se decidió aplicar la **ecuación de Arrhenius** para obtener una estimación de la energía de activación, E_a , del proceso de difusión, considerando como coeficientes de difusión más representativos los que se han obtenido en micropartículas intermedias y pequeñas para las resinas con 8 y 12% de entrecruzamiento; mientras que en las de 4% los que se han obtenido en micropartículas intermedias y grandes. De estos coeficientes se ha calculado la media aritmética y esa media se ha considerado como coeficiente de difusión global para esa temperatura.

La ecuación de **Arrhenius** para el coeficiente de difusión se puede expresar como:

$$D_e = ke^{-\frac{E_a}{RT}}$$

$$\ln(D_e) = \ln(k) - \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (5.2-2)$$

Teniendo en cuenta esta ecuación, es posible obtener la energía de activación representando el logaritmo neperiano de los coeficientes de difusión frente al inverso de las temperaturas. Esta gráfica se muestra en la **Figura 5.2-46**.

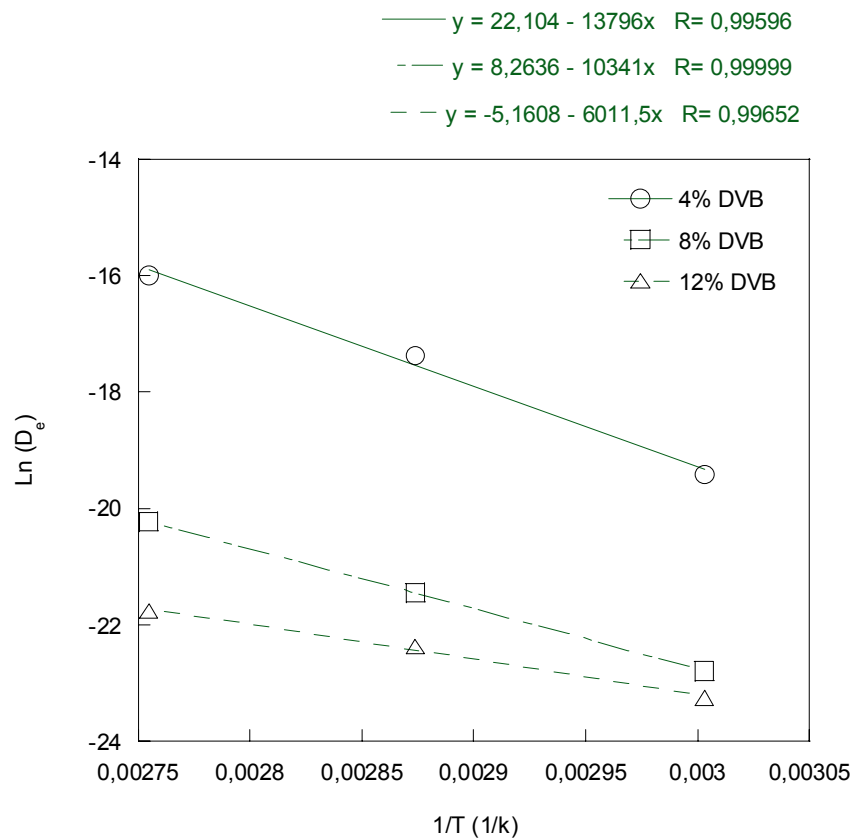


Figura 5.2-48. Recta de regresión del modelo de la ecuación de Arrhenius.

A partir de la pendiente de la recta de la gráfica de la **Figura 5.2-48** se obtienen las energías de activación, E_a , del proceso del proceso de sulfonación para micropartículas con de tres grados de entrecruzamiento. Estos valores se recogen en la **Tabla 5.2-7**.

Tabla 5.2-7. Energías de activación para la difusión de ácido sulfúrico en micropartículas de tipo gel con tres diferentes grados de entrecruzamiento.

Grado de entrecruzamiento (% DVB)	Energía de activación (J/mol)
4	114.705,5
8	85.979,2
12	49.982

Se ha encontrado que la energía de activación decrece al aumentar el grado de entrecruzamiento. Para buscar una explicación a este hecho se han de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- La energía de activación se ha calculado con una ecuación de tipo Arrhenius a partir de la variación de los valores de los coeficientes de difusión con la temperatura. Según esta ecuación, cuanto mayor influencia tenga la temperatura en el valor del coeficiente de difusión mayor será el valor calculado para la energía de activación, es decir, una energía de activación nula significa que la temperatura no tiene ninguna influencia en el coeficiente de difusión. En este trabajo se encuentra que la influencia de la temperatura es mayor cuanto menor es el grado de entrecruzamiento.
- Como ya hemos apuntado anteriormente la temperatura modifica la movilidad de las moléculas de ácido sulfúrico por dos razones: porque aumenta la energía de la molécula y porque las cadenas poliméricas pueden volverse más flexibles y permitir así una mayor movilidad de las moléculas del líquido.
- Se ha visto en apartados anteriores que las partículas con grado de entrecruzamiento del 4% se hinchan en mucha mayor medida que las de 8 y 12% indicando esto que la difusión en su interior va a ser más fácil cuanto mas se hinchen. Esto conduce, tal como se ha encontrado, a coeficientes de difusión mayores.
- Parece lógico pensar que en las partículas más hinchadas la temperatura tenga un influencia doble: la influencia normal sobre la movilidad de las moléculas de ácido sulfúrico y una influencia incrementada sobre la flexibilidad de las cadenas poliméricas, ya que es mas fácil que modifique algo que es flexible que algo que es muy rígido como ocurre en los caso de mayores entrecruzamientos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, pudiera estar justificado que en el caso de las micropartículas con el menor grado de entrecruzamiento la influencia de la temperatura sea mas notable que para el resto los grados de entrecruzamiento.

5.2.2 ESTUDIO DE LA SULFONACIÓN DE MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE POLI(ESTIRENO-CO-DIVINILBENCENO) DE TIPO MACROPOROSAS

En este apartado se recogen los resultados de la sulfonación de micropartículas de tipo macroporosas; en primer lugar se van a exponer los resultados relativos al grado máximo de sulfonación conseguido en función del tipo de micropartícula y, a continuación, se analizará la cinética del proceso de sulfonación.

5.2.2.1 Estudio de la influencia de los factores grado de entrecruzamiento y fracción monomérica sobre el grado de sulfonación de micropartículas poliméricas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas

Como se ha indicado anteriormente en el **apartado 4.2.3.2 del capítulo de Materiales y Metodología Experimental**, el primer paso de esta etapa de trabajo ha sido la síntesis de micropartículas con diferentes estructuras porosas, lo que se logró variando el porcentaje de monómeros y agente porógeno en la mezcla de polimerización. Las micropartículas **poliméricas se han obtenido** por el método de **polimerización en suspensión** de estireno empleando **divinilbenceno (DVB)** como agente entrecruzante y ***n*-heptano** como diluyente. El iniciador de la reacción es **peróxido de benzoilo (BPO)** y el agente de suspensión, **polivinil alcohol (PVA)**.

Los experimentos se han realizado, en una primera fase, de acuerdo a un **diseño factorial 2²** para estudiar el **efecto del grado de entrecruzamiento** y de la **fracción monomérica** sobre el **grado de sulfonación de las micropartículas**, el cual se evaluó a través de la medida de su **capacidad de intercambio catiónico**, q_{H^+/Na^+} .

Para la realización de este estudio se han fabricado las micropartículas poliméricas de tipo macroporosas que se indican en la matriz de diseño que se muestra en la **Tabla 5.2-8**. Además, la zona de experimentación abordada para los factores se representa en la **Figura 5.2-49**.

Estas micropartículas se han sometido a sulfonación según el procedimiento indicado en el **apartado 4.2.2.1 del capítulo de Materiales y Metodología Experimental** a una temperatura de operación de 75°C.

Tabla 5.2-8. Matriz de diseño para el diseño factorial 2^2 centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación de micropartículas macroporosas, mostrando el orden de ejecución de los experimentos, el orden estándar y los niveles de los factores para cada experimento con su valor real y codificado.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	% DVB		Fm	
		valor real	valor cod	valor real	valor cod
1	3	25	-1	0,7	1
2	6	55	1	0,5	-1
3	5	25	-1	0,5	-1
4	1	25	-1	0,5	-1
5	4	55	1	0,7	1
6	10	40	0	0,6	0
7	2	55	1	0,5	-1
8	9	40	0	0,6	0
9	7	25	-1	0,7	1
10	8	55	1	0,7	1

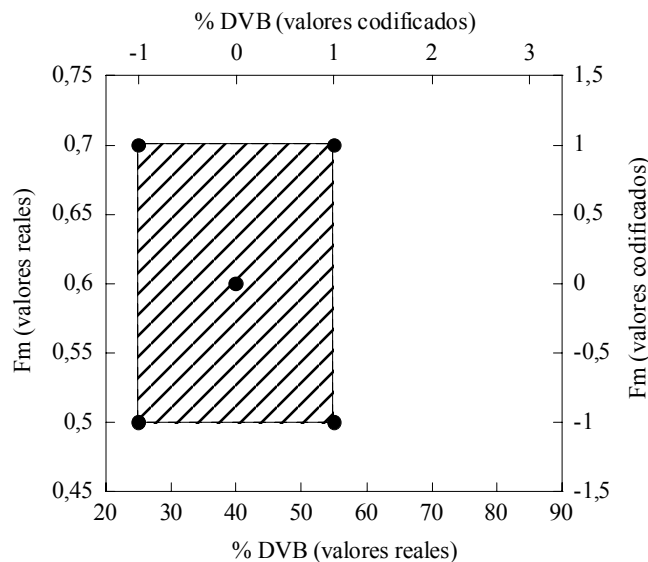


Figura 5.2-49. Zona de estudio abordada para los factores grado de entrecruzamiento y fracción monomérica en el diseño experimental 2^2 centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas.

Se ha escogido esta zona de experimentación para la fabricación de micropartículas poliméricas de tipo macroporosas de acuerdo a la predicción realizada por Abrams y Millar en 1997. Se estima que en estos niveles de los factores los productos de polimerización serán adecuados para obtener conclusiones relevantes relativas a su comportamiento como resinas de intercambio catiónico, tal como se ha señalado anteriormente en el **apartado 4.2.3.2 del capítulo de Materiales y Metodología Experimental**.

5.2.2.1.1 Caracterización de las micropartículas

Las micropartículas fabricadas en este diseño experimental fueron analizadas antes y después del proceso de sulfonación con el propósito de, en primer lugar, observar los posibles cambios en las características morfológicas una vez sulfonadas y, en segundo lugar, comprobar la existencia de grupos sulfónicos dentro de la matriz polimérica.

La caracterización de las micropartículas resultantes se ha realizado mediante microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido (SEM), análisis de rayos X y a través de la medida de la **capacidad de intercambio** iónico, para cada experimento. Cabe señalar, además, que con el propósito de simplificar el análisis de resultados, solo se muestran imágenes correspondientes a una réplica de cada experimento. La reproducibilidad de los experimentos se puede apreciar numéricamente en el análisis de datos, por medio de la medida de la **capacidad de intercambio** iónico, $q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$.

5.2.2.1.1.1 Microscopía electrónica de barrido y microscopía óptica

A continuación se muestran los resultados para cada experimento. La numeración corresponde a la del **orden estándar** del diseño experimental 2^2 centrado, que se recoge en la **Tabla 5.2-8**.

Experimento 1, de acuerdo al orden estándar• **Condiciones experimentales**

- % DVB = 25 %
- $F_m = 0,5$

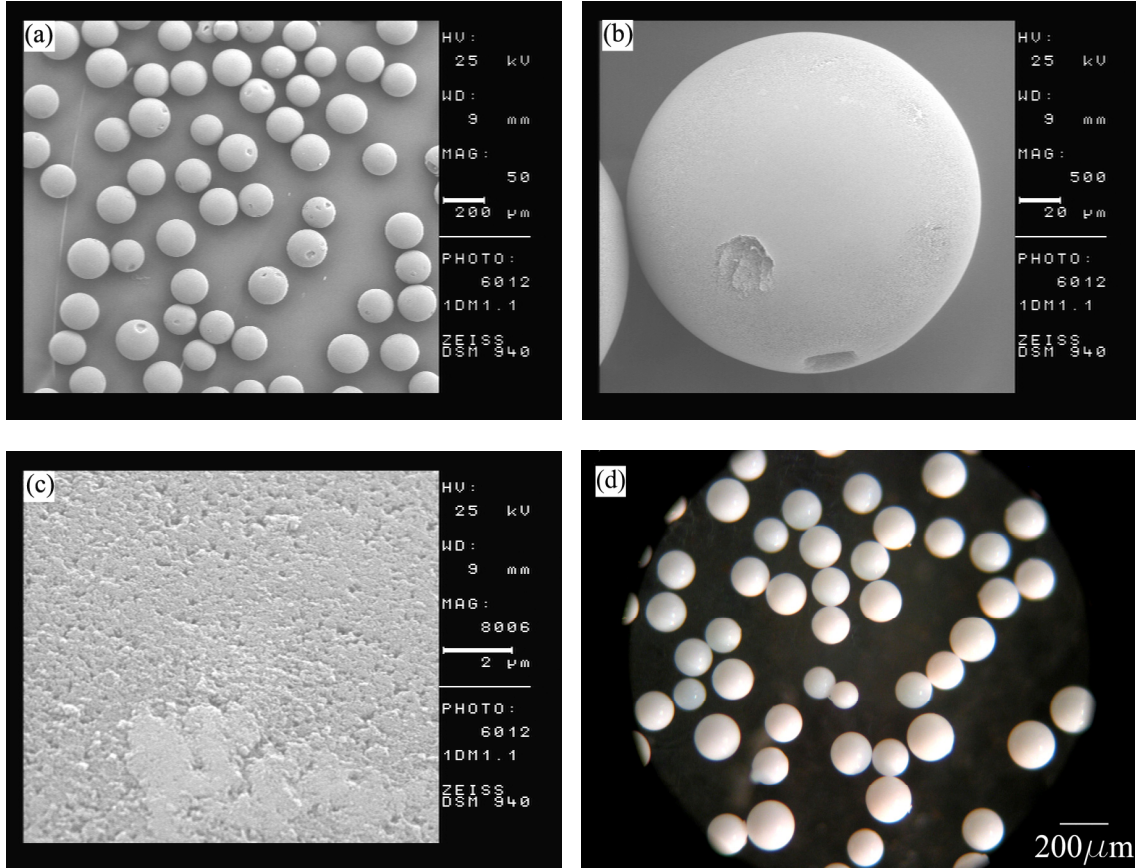


Figura 5.2-50. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas poliméricas del experimento 1 del diseño experimental 2^2 centrado, para el estudio del proceso de sulfonación.

En la **Figura 5.2-50** se pueden apreciar tres imágenes SEM a tres magnificaciones diferentes 50, 500 y 8000 aumentos. En la **Figura 5.2-50(a)** se representa una imagen de conjunto, en donde se observa que las micropartículas son totalmente esféricas. La siguiente imagen, **Figura 5.2-50(b)**, muestra el detalle de una micropartícula en donde aparecen desprendimientos de la capa superficial, probablemente producidos por las adhesiones y separaciones temporales debidas a las colisiones entre micropartículas dentro del reactor agitado, en una etapa tardía de la polimerización. La tercera imagen 5.2-2(c), a 8000 aumentos, nos da cuenta de la estructura porosa de la matriz polimérica.

Por otro lado, en la **Figura 5.2-50(d)** se muestra una imagen de microscopio óptico en donde se puede observar el aspecto de las micropartículas bajo condiciones de luz visible. En esta imagen también se puede apreciar también que las micropartículas son perfectamente esféricas, sin aglomeraciones, de color blanco y no translúcidas.

La morfología de las partículas después de ser sometidas al proceso de sulfonación se puede apreciar en la **Figura 5.2-51**. Aquí también se muestra una imagen de SEM y otra de microscopía óptica.

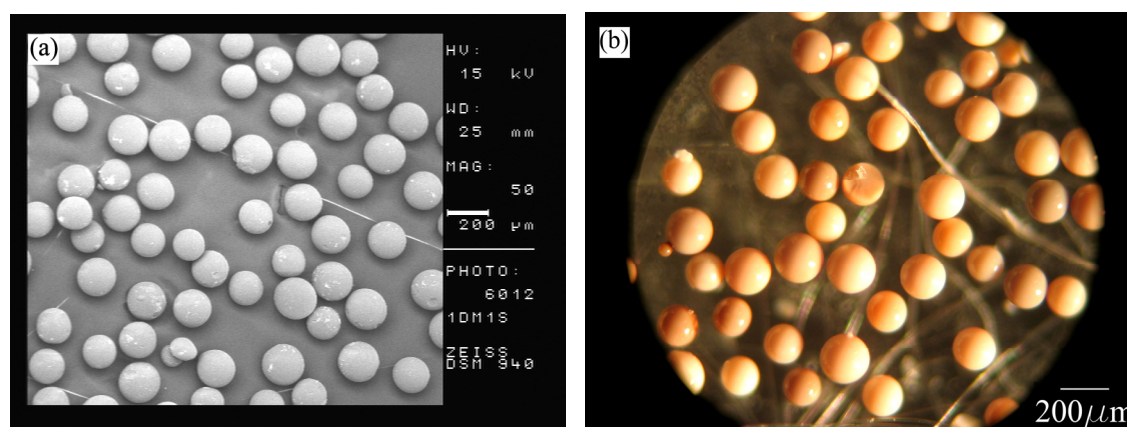


Figura 5.2-51. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas poliméricas sulfonadas del experimento 1, del diseño experimental 2² centrado, para el estudio del proceso de sulfonación.

En la **Figura 5.2-51(a)** se observa que la morfología de las partículas después de la sulfonación sigue siendo la misma, comparando con la imagen de las partículas sin sulfonar; la mayoría de las partículas siguen manteniendo una morfología altamente esférica y no muestran grandes erosiones en su superficie después del proceso de sulfonación.

Por otra parte en la imagen de microscopio óptico, **Figura 5.2-51(b)**, se observa un producto de color marrón claro debido a penetración del ácido sulfúrico hacia el interior de la partícula. Además, algunas partículas se encuentran rotas, esto podría deberse a la presión osmótica producida por la solvatación de los protones en el interior de la resina durante el proceso de lavado después de la sulfonación.

Por último se ha realizado un análisis de rayos X (EDX). Mediante este análisis se pretende visualizar el grado de sulfonación en la matriz polimérica. Para esto se han

seccionado algunas partículas y se han analizado las capas interiores para comprobar si el ácido sulfúrico ha penetrado hasta el interior de la partícula.

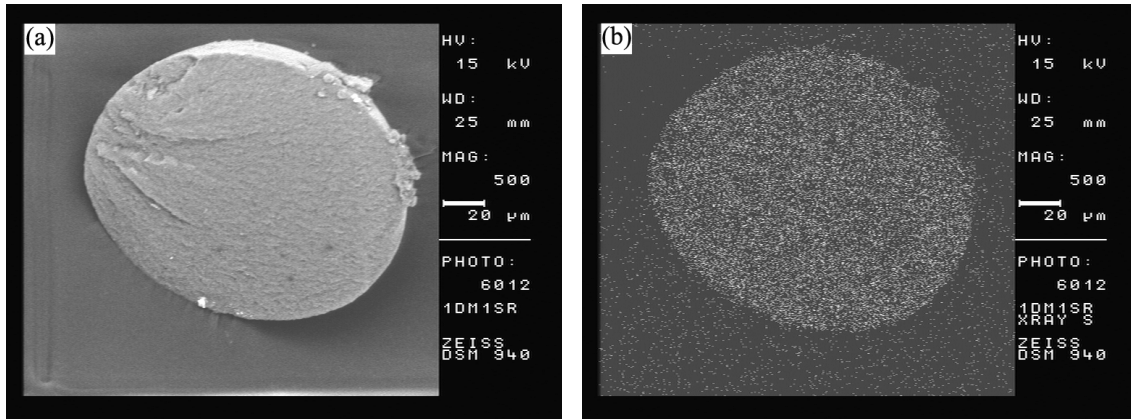


Figura 5.2-52. Análisis de rayos X de las micropartículas poliméricas sulfonadas del experimento 1 del diseño experimental 2^2 centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

La **Figura 5.2-52(a)** muestra la imagen de una partícula rota, después de ser sometida a la sulfonación, obtenida a través de SEM; mientras que en la **Figura 5.2-52(b)**, se muestran los puntos representativos de los grupos sulfónicos en el interior de la partícula determinados mediante EDX. En todos los experimentos realizados los resultados obtenidos han sido del tipo que se muestra en la **Figura 5.2-52** por lo que se puede suponer que la penetración del ácido sulfúrico dentro de las micropartículas es total.

Experimento 2, de acuerdo al orden estándar• **Condiciones experimentales**

- % DVB = 55 %
- $F_m = 0,5$

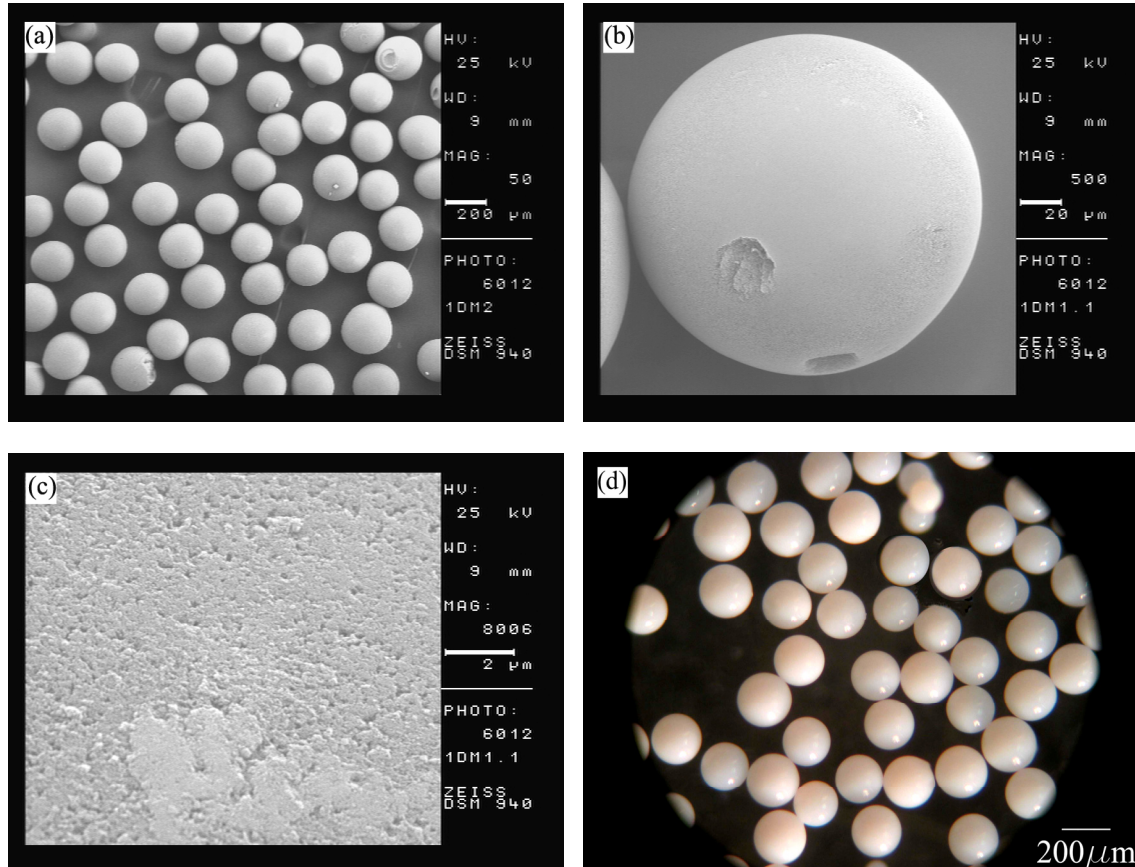


Figura 5.2-53. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas poliméricas del experimento 2 del diseño experimental 2² centrado, para el estudio del proceso de sulfonación.

La imagen de conjunto, mostrada en la **Figura 5.2-53(a)**, indica, al igual que en el experimento 1, que las micropartículas son totalmente esféricas y libres de aglomeraciones. Las siguientes imágenes, **Figura 5.2-53(b)** y **(c)** que muestran detalles superficiales de una micropartícula y la estructura porosa de la matriz polimérica, muestran también que las micropartículas poseen excelentes características morfológicas, muy similares con las del experimento 1. Por otro lado en la **Figura 5.2-53(d)**, la imagen de microscopio óptico confirma las características de las micropartículas.

La morfología de las partículas **sulfonadas** obtenidas, mediante SEM y microscopía óptica, se muestran en la **Figura 5.2-54**.

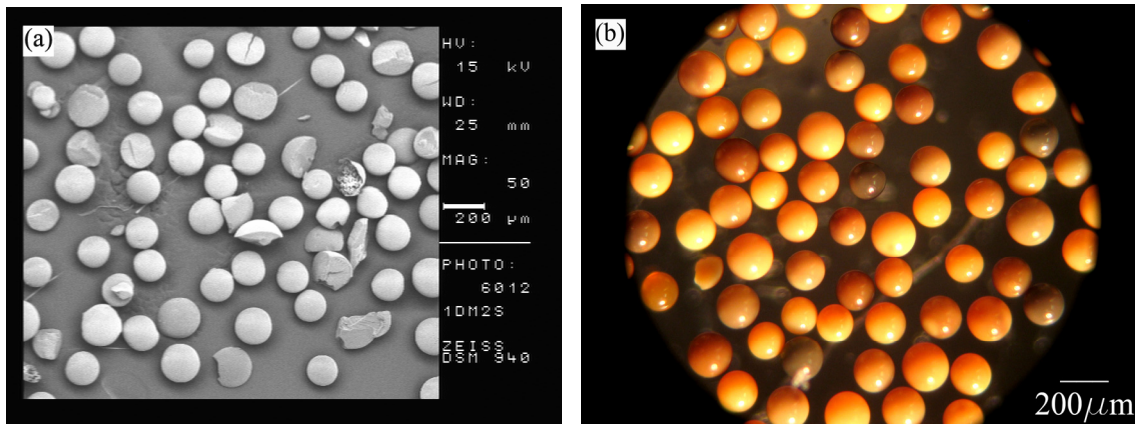


Figura 5.2-54. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas sulfonadas procedentes del experimento 2 del diseño experimental 2² centrado, para el estudio del proceso de sulfonación.

En la **Figura 5.2-54(a)**, se puede observar que algunas micropartículas se encuentran rotas, esto podría deberse, como ya se ha dicho para el caso del experimento 1, a la presión osmótica producida por la solvatación de los protones en el interior de la resina durante el proceso de lavado después de la sulfonación, solo que en este caso el efecto es aparentemente mayor. En algunas experiencias la velocidad de dilución del agente de suspensión pudo haberse acelerado y provocar la rotura de un mayor número de partículas.

En relación con las imágenes de microscopio óptico de la **Figura 5.2-54(b)** no parecen observarse tantas partículas rotas por lo que pudiera ocurrir que la muestra fotografiada no sea muy representativa de los resultados del experimento.

Experimento 3, de acuerdo al orden estándar• **Condiciones experimentales**

- % DVB = 25 %
- $F_m = 0,7$

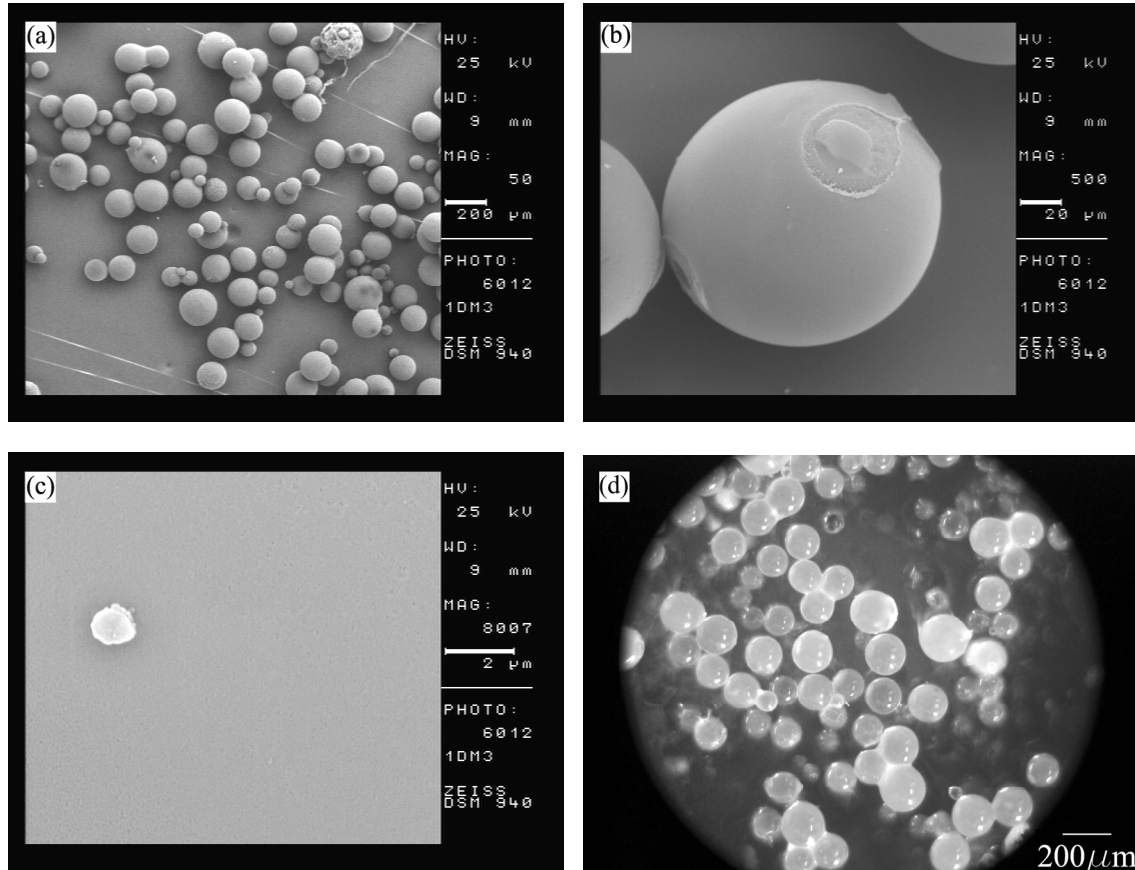


Figura 5.2-55. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas poliméricas del experimento 3 del diseño experimental 2² centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

La imagen de la **Figura 5.2-55(d)** muestra que las micropartículas poliméricas fabricadas en esta experiencia difieren de las fabricadas en los dos casos anteriores, experimentos 1 y 2, realizados con una fracción monomérica de 0,5, ya que son totalmente translúcidas, muy similares a micropartículas de tipo gel. En la **Figura 5.2-55(a)** se muestra que las partículas son esféricas, pero poseen algún grado de aglomeración de forma que la dispersión de tamaños es más grande, comparada con los experimentos 1 y 2.

En la **Figura 5.2-55(b)** se observa un detalle superficial de las micropartículas, y cabe destacar que la superficie las partículas es muy lisa con respecto de los experimentos 1 y 2. Por otra parte, en la **Figura 5.2-55(c)**, se puede apreciar que la estructura no presenta poros visibles a la magnificación de la fotografía (8000

aumentos) como en el caso de los experimentos 1 y 2. Esto concuerda con lo obtenido en el trabajo de García-Diego y Cuellar en 2005, en donde determinaron que, para los niveles de los factores utilizados en esta síntesis, no aparecían mesoporos ni macroporos, solo microporos.

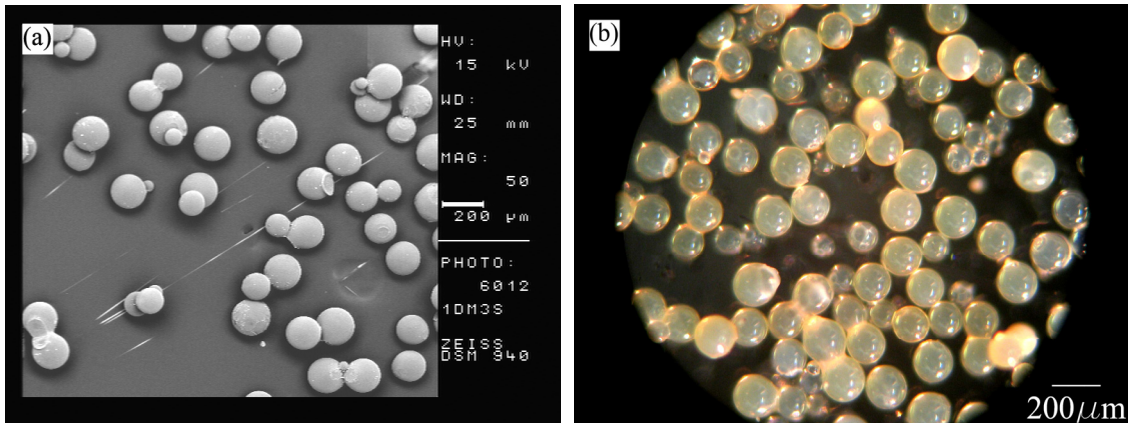


Figura 5.2-56. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas sulfonadas procedentes del experimento 3 del diseño experimental 2^2 centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

En la **Figura 5.2-56** se recogen imágenes de las partículas sulfonadas de este experimento. En las imágenes de microscopio electrónico de la **Figura 5.2-56(a)** se observa que algunas partículas que originalmente se encontraban agregadas se han separado. Posiblemente, aquellas partículas que se encontraban unidas muy débilmente se han separado debido a la acción del ácido sulfúrico sobre la estructura polimérica. Con respecto a las características superficiales, este tipo de partícula parece ser más resistente al proceso de sulfonación ya que su superficie mantiene la misma apariencia que tenían las partículas poliméricas puras.

En la imagen de microscopio óptico de la **Figura 5.2-56(b)** se observa principalmente el cambio de color propio del proceso de sulfonación.

Experimento 4, de acuerdo al orden estándar• **Condiciones experimentales**

- % DVB = 55 %
- $F_m = 0,7$

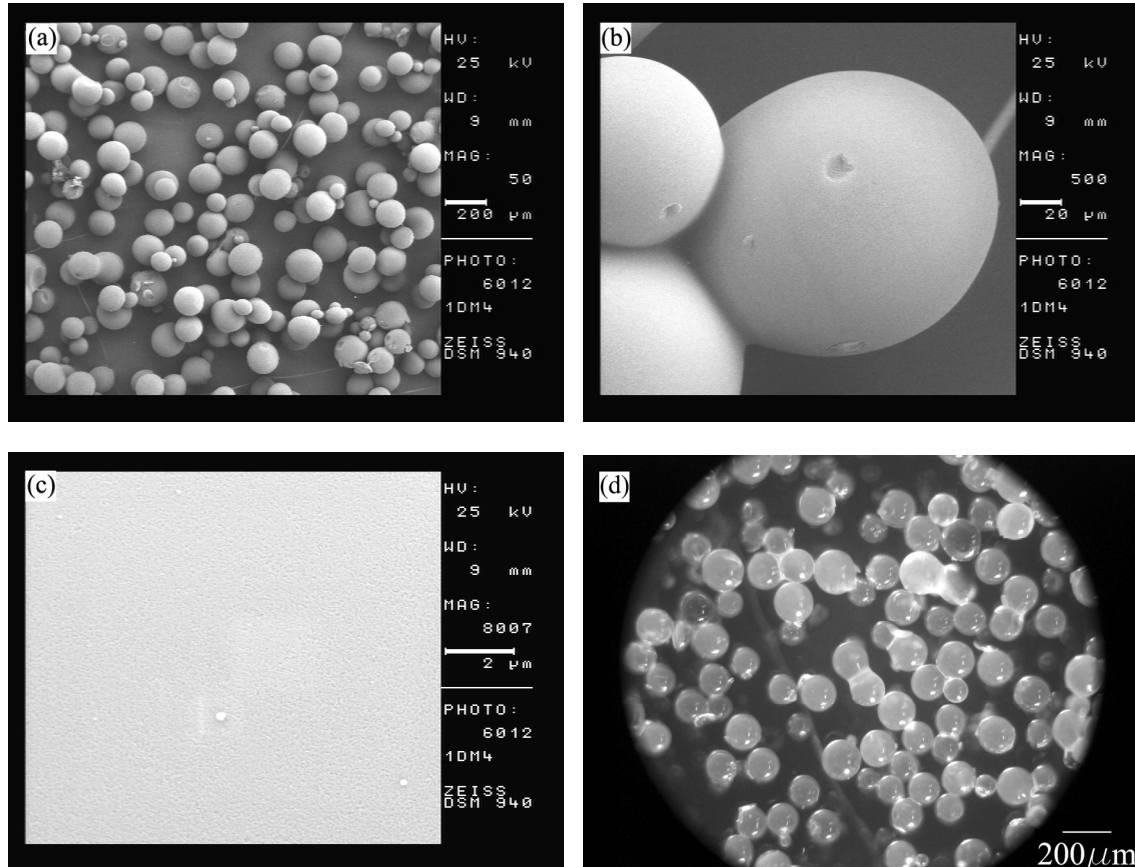


Figura 5.2-57. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas poliméricas del experimento 4 del diseño experimental 2² centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

En la imagen de la **Figura 5.2-57(a)**, que muestra una imagen de conjunto, se puede apreciar que las micropartículas poliméricas fabricadas en esta experiencia también son esféricas, poseen, aparentemente, algún grado de aglomeración y tienen una dispersión de tamaños grande, más que la de los experimentos 1 y 2, pero similar a la del experimento 3. También se observa en la **Figura 5.2-57(b)**, que muestra un aglomerado de partículas, que la unión entre ellas es estructural y no por la acción de fuerzas electrostáticas, es decir, que se han adherido en una etapa intermedia de la polimerización. Por otro lado en la **Figura 5.2-57(c)** se aprecia que a una magnificación de 8000 aumentos en este tipo de partículas no se distinguen poros en la estructura polimérica. La **Figura 5.2-57(d)** muestra que estas partículas son translúcidas, lo que indica una baja macroporosidad.

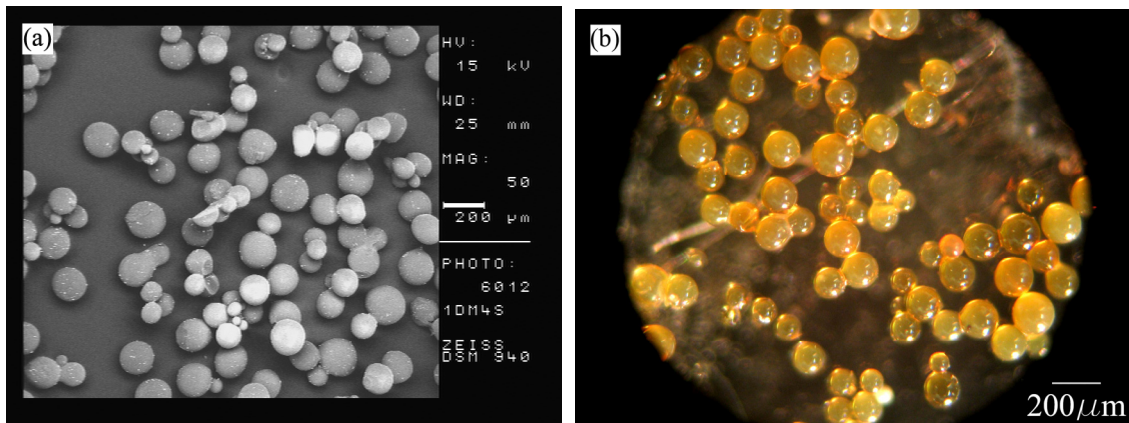


Figura 5.2-58. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas sulfonadas procedentes del experimento 4 del diseño experimental 2^2 centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

En relación con la sulfonación de las partículas, las imágenes de la **Figura 5.2-58** muestran el producto final. En la **Figura 5.2-58(a)** se distinguen partículas de superficie muy parecida a la de las partículas poliméricas originales, con algún grado más de suciedad y, en el caso de la imagen de microscopio óptico de la **Figura 5.2-58(b)**, se aprecia principalmente el cambio de coloración del producto sulfonado.

Experimento 9, de acuerdo al orden estándar• **Condiciones experimentales**

- % DVB = 40 %
- $F_m = 0,6$

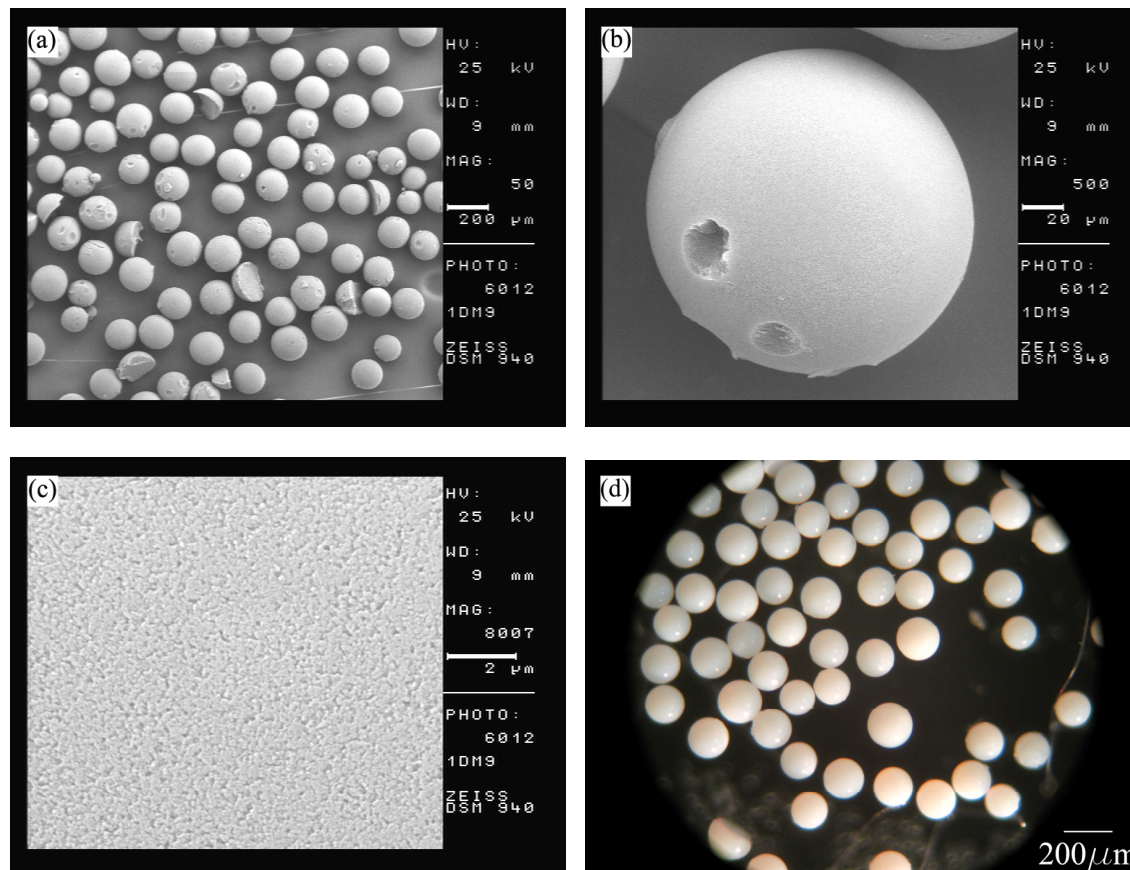


Figura 5.2-59. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas poliméricas del experimento 9 del diseño experimental 2² centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

En relación con la morfología global de las partículas, en la **Figura 5.2-59(a)** se puede apreciar que son esféricas y libres de aglomeraciones. También se observan algunas partículas divididas o trozos de partículas que probablemente se rompieron dentro del reactor agitado, siendo esto un indicador de la resistencia mecánica de las mismas. En la **Figura 5.2-59(b)** se observa más de cerca el aspecto que deja en una partícula el desprendimiento de algún trozo de su superficie. Con respecto a la estructura porosa, la **Figura 5.2-59(c)** muestra que al disminuir la fracción monomérica desde 0,7 a 0,6 la estructura porosa es visible a 8000 aumentos.

Finalmente se muestran las imágenes de las partículas sulfonadas (resinas). Estas se recogen en las imágenes de la **Figura 5.2-60**.

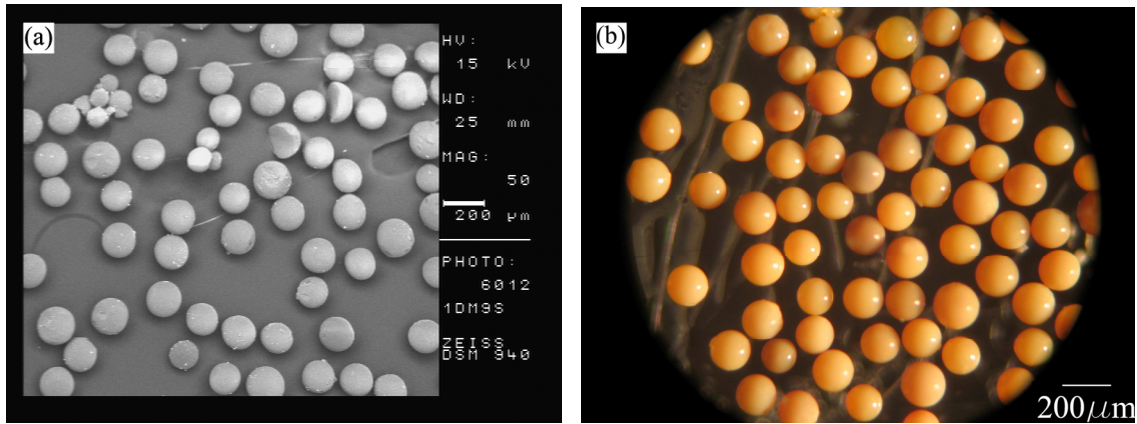


Figura 5.2-60. Microfotografías SEM y de microscopio óptico de las micropartículas sulfonadas procedentes del experimento 9 del diseño experimental 2², centrado, realizado para el estudio del proceso de sulfonación.

En la **Figura 5.2-60(a)** se puede apreciar que la morfología de las partículas después de la sulfonación sigue siendo la misma, aunque, comparando con la imagen de las partículas puras, se puede distinguir una mayor cantidad de erosión superficial. Por otro lado, en la imagen de microscopio óptico, **Figura 5.2-60(b)**, se observa el cambio de coloración debido a la penetración del ácido sulfúrico hacia el interior de la partícula.

Las partículas resultantes de esta experimentación se asemejan, en cuanto a la estructura porosa, mucho más a las fabricadas en los experimentos 1 y 2, que a las 3 y 4, ya que se puede apreciar un mayor número de mesoporos y macroporos, a diferencia de las fabricadas en los experimentos 3 y 4 cuya estructura superficial posee una mayor cantidad de microporos. En relación con la resistencia mostrada a la sulfonación, se encuentran en una situación intermedia. Parece, por tanto, que estas resinas, que han sido fabricadas en condiciones intermedias a los bordes exteriores del diseño experimental mostrado en la **Figura 5.2-49**, tienen unas propiedades que, en principio, son también intermedias.

5.2.2.1.1.2 Capacidad de intercambio iónico

Los valores de la **capacidad de intercambio máxima** para cada experimento de sulfonación, junto con las condiciones de síntesis de la matriz polimérica en el orden de realización de los experimentos, se muestran en la **Tabla 5.2-9**.

Tabla 5.2-9. Resultados del proceso de sulfonación expresados como la **capacidad de intercambio** catiónico junto con las condiciones experimentales de síntesis de las micropartículas originales.

%DVB		Fm		$q_{\max_{H^+/Na^+}}$ (meq/g)
valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	
25	-1	0,7	1	3,48
55	1	0,5	-1	2,41
25	-1	0,5	-1	3,62
25	-1	0,5	-1	3,56
55	1	0,7	1	2,22
40	0	0,6	0	2,73
55	1	0,5	-1	2,38
40	0	0,6	0	2,64
25	-1	0,7	1	3,35
55	1	0,7	1	2,50

5.2.2.1.2 Análisis de los resultados de capacidad de intercambio iónico

Hasta este momento se han sintetizado una serie de tipos de micropartículas macroporosas con diferentes estructuras de poros y se han sometido a un proceso de sulfonación para transformarlas en resinas intercambiadoras de cationes. La **capacidad de intercambio** de estas resinas se ha determinado mediante el intercambio H^+/Na^+ y se ha encontrado que en ningún caso se ha conseguido la capacidad máxima teórica (que correspondería a la introducción de un grupo sulfónico por cada anillo bencénico) de alrededor de 5 meq/g de resina seca. A partir de los resultados se deduce que las condiciones de síntesis de las micropartículas originales (porcentaje de entrecruzamiento y fracción monomérica) parecen tener una gran influencia en la capacidad máxima de intercambio de las micropartículas una vez sulfonadas y el análisis de los resultados que se presenta en este apartado pretende encontrar esa influencia.

Se va a hacer ahora el análisis de la influencia de los factores (%DVB y Fm) tal como se hizo en apartados anteriores para las características morfológicas de las micropartículas. En este caso se tiene un diseño experimental 2^2 centrado, y se ha tomado como respuesta del proceso de sulfonación la medida de la **capacidad de intercambio iónico**.

Para realizar esta tarea, al igual que en estudios anteriores, en primer lugar se comprueba la no existencia de valores atípicos o tendencias no aleatorias en la respuesta mediante un gráfico de los valores de las respuestas frente al orden de ejecución de los

experimentos. Los datos se recogen en la **Tabla 5.2-10** y la representación se muestra en la **Figura 5.2-61**.

Tabla 5.2-10. Orden de ejecución, orden estandarizado de los experimentos, resultados para la respuesta **capacidad de intercambio** y notación necesaria para el análisis de varianza.

orden de ejecución de los experimentos	orden estandarizado de los experimentos	capacidad de intercambio	
		$q_{\max}^{H^+ / Na^+}$ (meq/g)	notación
1	3	3,48	y_{121}
2	6	2,41	y_{212}
3	5	3,62	y_{112}
4	1	3,56	y_{111}
5	4	2,22	y_{221}
6	10	2,73	y_{002}
7	2	2,38	y_{211}
8	9	2,64	y_{001}
9	7	3,35	y_{122}
10	8	2,50	y_{222}

¹Esta notación indica que y_{ijk} es el valor de la respuesta obtenida en un experimento en el que i , representa el nivel en que se encuentra el factor grado de entrecruzamiento, j representa el nivel en que se encuentra el factor fracción monomérica y k , representa el número de réplica a que corresponde esa respuesta.

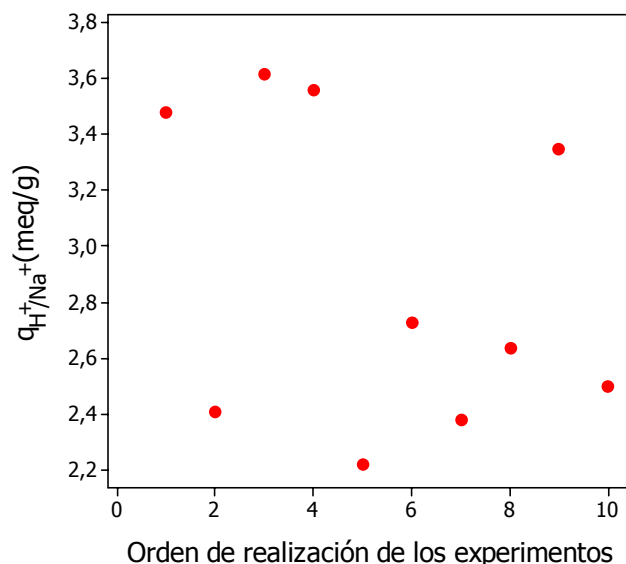


Figura 5.2-61. Gráfica de la respuesta **capacidad de intercambio** iónico frente al orden de ejecución de los experimentos.

En la **Figura 5.2-61** no se observa ningún valor atípico o tendencia no aleatoria para los valores numéricos de la respuesta **capacidad de intercambio** iónico.

5.2.2.1.2.1 Efectos de los factores e interacción sobre la respuesta

Ahora se han de analizar los efectos de los factores, y de su interacción, sobre la respuesta. La **Tabla 5.2-11** recoge el efecto cuantitativo que posee cada factor, y la interacción, sobre la **capacidad de intercambio** iónico.

Tabla 5.2-11. Efecto de factores e interacción sobre la respuesta **capacidad de intercambio**.

factor	efecto
$x_{\% \text{DVB}}$	-1,125
x_{Fm}	-0,105
$x_{\% \text{DVB}} * x_{Fm}$	0,070

El efecto de la variación de cada factor frente al valor numérico de la respuesta se puede observar de una forma gráfica en la **Figura 5.2-62**.

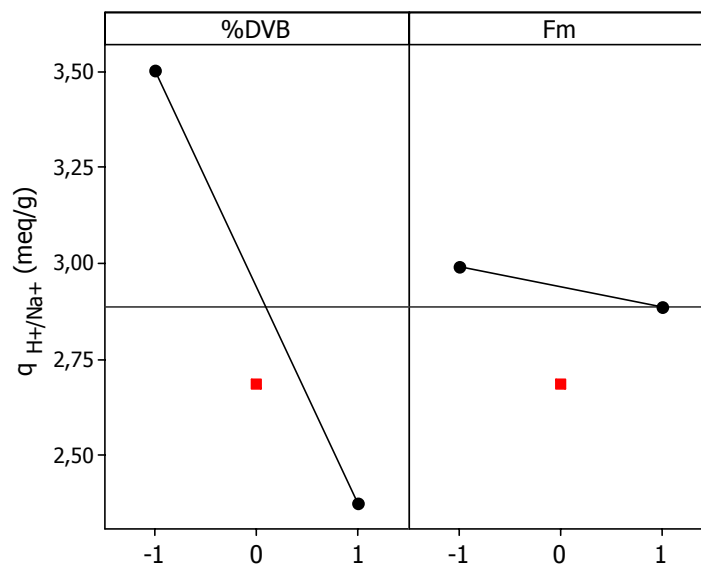


Figura 5.2-62. Efectos de los factores **%DVB** y **Fm** sobre la respuesta **capacidad de intercambio**.

La **Figura 5.2-62** muestra que el factor % DVB es el más influyente para la respuesta **capacidad de intercambio** iónico, de forma que aumenta el valor numérico de la respuesta cuando este factor se encuentra a % DVB cercanos a su nivel bajo (25 % DVB). Este comportamiento concuerda con lo esperado, puesto que cuando la estructura polimérica se encuentra más entrecruzada (55 % DVB) existe mayor dificultad para la difusión del ácido sulfúrico hacia en interior de la estructura polimérica. Por otra parte, en lo que se refiere a la estructura porosa, el incremento del % DVB favorece la formación de poros, de manera que se puede concluir que un mayor número de poros no implica un mayor grado de sulfonación.

Por otro lado, en la **Figura 5.2-62**, también se puede apreciar que el factor F_m , casi no presenta influencia sobre la **capacidad de intercambio** iónico, ya que, cuando este factor varía desde su nivel bajo al alto, casi no existe perturbación en la respuesta. El efecto de F_m es de favorecer la formación de macroporos en su nivel bajo (0,5 F_m) y favorecer la formación de meso y microporos en su nivel alto (0,7 F_m) (García-Diego y Cuellar, 2005). Dada la pequeña o casi nula influencia de este factor se puede decir que la distribución del tamaño de poros no es influyente en el proceso de sulfonación dentro del rango de niveles de los factores estudiados.

De todas maneras, estas conjeturas deberán ser confirmadas más adelante en el análisis de varianza (ANOVA).

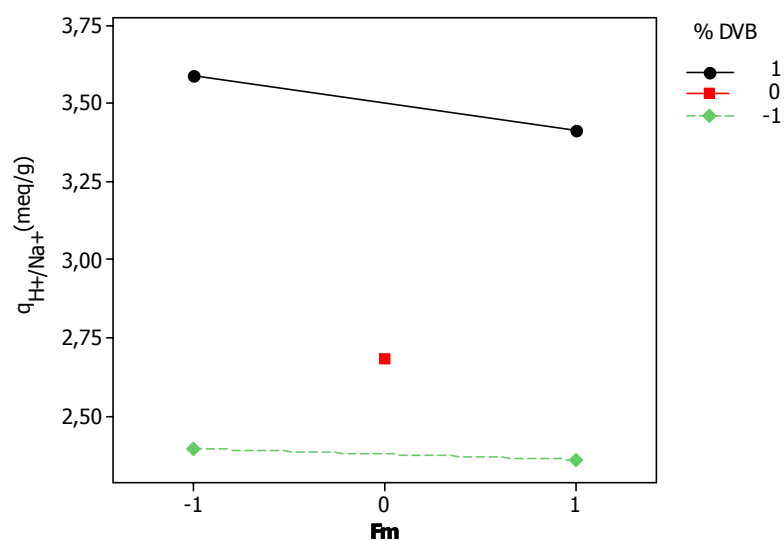


Figura 5.2-63. Efecto de la interacción entre % DVB y F_m sobre la respuesta **capacidad de intercambio**.

La gráfica de la interacción entre los dos factores, representados en la **Figura 5.2-63**, muestra que las rectas son prácticamente paralelas. De tal modo que con respecto a la interacción entre los dos factores tampoco se aprecia una influencia importante sobre la respuesta.

5.2.2.1.2.2 Análisis de la varianza

Para determinar cual es el grado de significación que poseen los efectos de los factores e interacciones sobre la respuesta se realiza, al igual que en los diseños anteriores, el ANOVA. Una vez calculados todos los parámetros del ANOVA, se presentan en la **Tabla 5.2-12**.

Tabla 5.2-12. Análisis de la varianza a los factores e interacción para la respuesta **capacidad de intercambio**.

fuelle de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F	$F_{0,05;1;5}$ (tabla)	valor p
$x_{\%DVB}$	2,5313	1	2,5313	234,59	6,61	0,00
x_{Fm}	0,0220	1	0,0220	2,04	6,61	0,21
$x_{\%DVB*x_{Fm}}$	0,0098	1	0,0098	0,91	6,61	0,38
curvatura	0,1040	1	0,1040	9,64	6,61	0,02
error	0,0539	5	0,0108	-	-	-
Total	2,7211	9	-	-	-	-

En la **Tabla 5.2-12** se puede observar que $F_{\%DVB} = 234,59 > F_{0,05;1;5} = 6,61 \Rightarrow$ se rechaza H_0 , es decir, que el efecto del % DVB es significativo sobre la respuesta **capacidad de intercambio** iónico con un nivel de significación de 0,05. Para el caso de F_m y la interacción, se ha comprobado que sus efectos no son significativos para la respuesta ($F_{Fm} = 2,04 < F_{0,05;1;5} = 6,61$; $F_{\%DVB*Fm} = 0,91 < F_{0,05;1;5} = 6,61$). Por otro lado, se puede afirmar que los efectos de los factores **presentan curvatura**, dado que $F_{curvatura} = 9,64 > F_{0,05;1;5} = 6,61$.

Igualmente se puede concluir observando el valor p para los efectos de los factores estudiados, que solamente el efecto del % DVB y el término de curvatura son significativos para la respuesta (Valor $p_{\%DVB} = 0,0001 < \alpha = 0,05$; Valor $p_{curvatura} = 0,02 < \alpha = 0,05$). En relación con los efectos del factor F_m y la interacción, se encuentra que estos no poseen influencia sobre la respuesta (Valor $p_{Fm} = 0,21 > \alpha = 0,05$; Valor $p_{\%DVB*Fm} = 0,38 > \alpha = 0,05$).

5.2.2.1.2.3 Representación gráfica de la significación de los efectos

En la **Tabla 5.2-13** se presentan los parámetros necesarios para el cálculo de los efectos estandarizados, que posteriormente se representan frente a los factores e interacción en el diagrama de Pareto de la **Figura 5.2-62**.

Tabla 5.2-13. Coeficientes, desviaciones estándar de los coeficientes y efectos estandarizados para la respuesta.

factor	coeficiente	error estándar del coeficiente $SE_{Coef} = \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	efecto estandarizado $\left(\frac{Coef}{SE_{coef}}\right)$
cte.	$\hat{\mu} = \bar{y}_{...} = 2,940$	0,03673	80,05
x %DVB	$\hat{\alpha}_2 = \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{...} = -0,563$	0,03673	-15,32
x Fm	$\hat{\beta}_2 = \bar{y}_{.2} - \bar{y}_{...} = -0,053$	0,03673	-1,43
x %DVB*x Fm	$(\alpha\beta)_{22} = \bar{y}_{22.} - \bar{y}_{2..} - \bar{y}_{.2.} + \bar{y}_{...} = 0,035$	0,03673	0,95
curvatura	$c = \bar{y}_c - \bar{y}_f = -0,255$	0,08212	-3,11

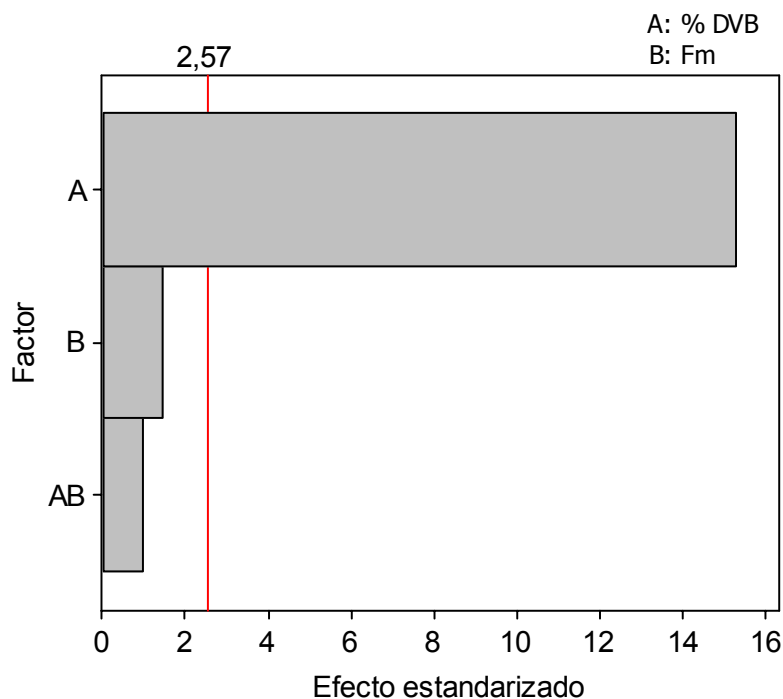


Figura 5.2-64. Diagrama de Pareto que representa los efectos estandarizados frente a los factores %DVB (factor A), Fm (factor B) e interacción (factor AB), para la respuesta **capacidad de intercambio**.

Como se dijo anteriormente, el diagrama de Pareto de la **Figura 5.1-64** muestra una línea vertical que corresponde al efecto estandarizado para un nivel de significación

estadístico $\alpha = 0,05$, de modo que los factores que presenten efectos que traspasen dicha línea se consideran influyentes para la respuesta. Por lo tanto, en este caso se puede decir que solamente el factor % DVB es significativo para la respuesta **capacidad de intercambio**, de acuerdo al nivel de significación escogido para la prueba.

5.2.2.1.2.4 Presentación del modelo

La **ecuación (5.2-3)** muestra el modelo de efectos fijos resultante de utilizar los coeficientes que se recogen la **Tabla 5.2-13**.

$$\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}} = 2,94 - 0,563 x_{\%DVB} - 0,053 x_{Fm} + 0,035 x_{\%DVB} * x_{Fm} - 0,255c \quad (5.2-3)$$

Cabe señalar que en este caso se pueden despreciar los términos de la **ecuación (5.2-3)** que no resultaron significativos en el ANOVA. En consecuencia, considerando la significación estadística de los resultados, la **ecuación (5.2-3)** se transforma en la **ecuación (5.2-4)**

$$\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}} = 2,94 - 0,563 x_{\%DVB} - 0,255c \quad (5.2-4)$$

En esta ecuación, c es el término de curvatura y se considera como un factor cuyo valor es 1 cuando se está en el punto central del diseño y 0 cuando se está en los puntos factoriales.

5.2.2.1.2.5 Análisis de residuos

Como ya se explicó en los primeros diseños experimentales, para que las conclusiones del ANOVA sean válidas se ha de realizar un análisis de los residuos. Este se recoge en la **Tabla 5.2-14**.

Tabla 5.2-14. Análisis de residuos a los valores de la respuesta **capacidad de intercambio**.

orden de ejecución de los experimentos	notación	valor experimental $q_{\max_{H^+/Na^+}}$	valor predicho $\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}}$	residuo $e_{ijk} = y_{ijk} - \bar{y}_{ij}$	error estándar del valor predicho $SE_{valor\ predicho} = 2\sqrt{\frac{MS_E}{n}}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{2\sqrt{\frac{MS_E}{K^2}}}$
1	y_{121}	3,48	3,415	0,065	0,07345	0,88495
2	y_{212}	2,41	2,395	0,015	0,07345	0,20422
3	y_{112}	3,62	3,590	0,030	0,07345	0,40844
4	y_{111}	3,56	3,590	-0,030	0,07345	-0,40844
5	y_{221}	2,22	2,360	-0,140	0,07345	-1,90604
6	y_{002}	2,73	2,685	0,045	0,07345	0,61266
7	y_{211}	2,38	2,395	-0,015	0,07345	-0,20422
8	y_{001}	2,64	2,685	-0,045	0,07345	-0,61266
9	y_{122}	3,35	3,415	-0,065	0,07345	-0,88495
10	y_{222}	2,50	2,360	0,140	0,07345	1,90604

El valor predicho se calcula por medio de la **ecuación (5.2-3)**. En la **Tabla 5.1-14** no se observa ningún residuo anómalo. A continuación se realizan las pruebas de *normalidad, independencia y homocedasticidad* para los residuos.

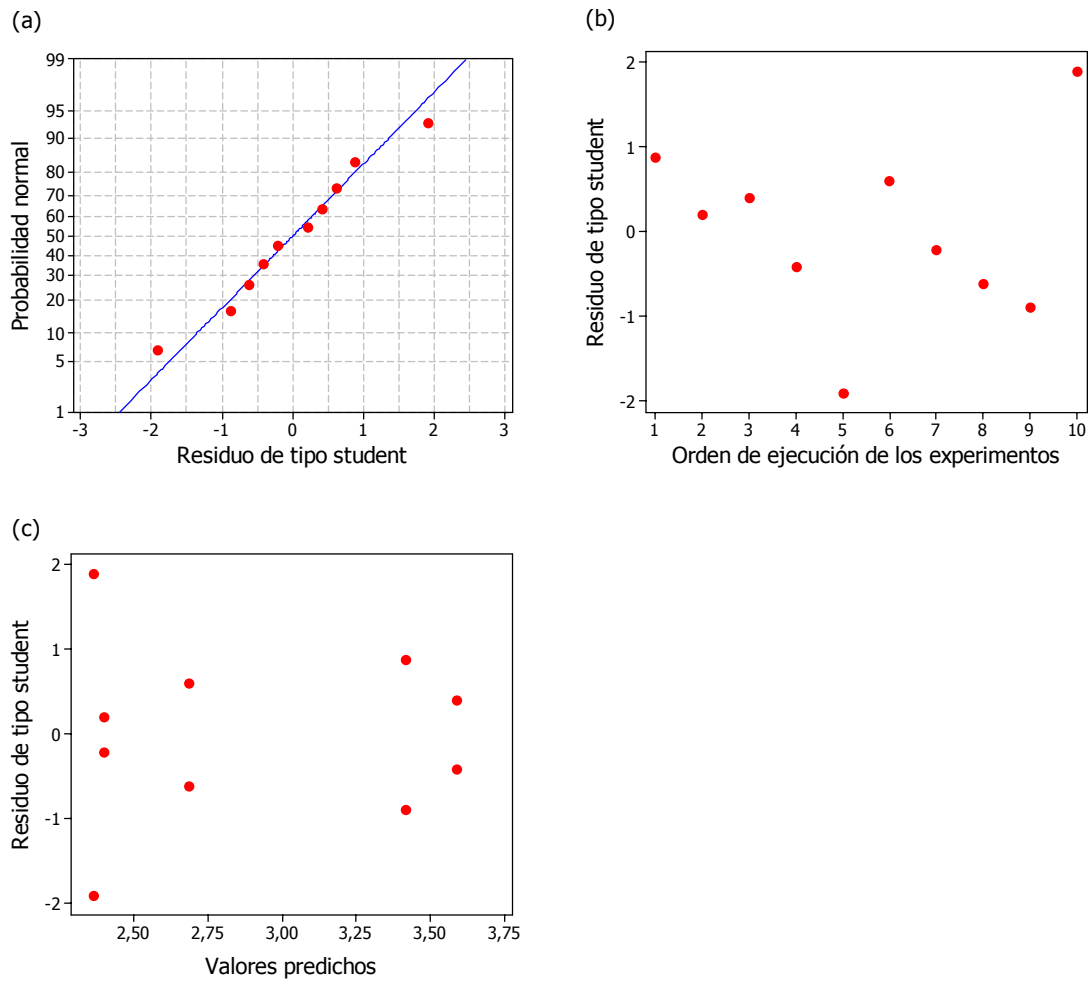


Figura 5.2-65. Gráficas correspondientes al análisis de los residuos del diseño experimental. (a) Gráfica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Gráfica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Gráfica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la **Figura 5.2-65** se puede apreciar que los residuos no parecen presentar ningún tipo de tendencia.

5.2.2.1.3 Correlación entre las variables de síntesis y la capacidad de intercambio iónico

La ecuación (5.2-3), o la ecuación (5.2-4), permite la predicción de la **capacidad de intercambio** en función de los niveles de los factores pero, como se encontró que el factor F_m no parecía tener un influencia significativa en la respuesta y ese resultado, en principio, no parecía lógico, se **decidió realizar una serie de experimentos adicionales** para la confirmación de estos resultados. Estos experimentos se indican en la **Tabla 5.2-15**, junto a los realizados en el primer diseño factorial. De forma que, la zona de experimentación considerada, incluyendo los experimentos adicionales realizados para complementar el estudio, se representa en la **Figura 5.2-66**.

En este caso, la relación entre los niveles de los factores y la respuesta se va a determinar mediante **análisis de regresión lineal múltiple**.

Tabla 5.2-15. Experimentos considerados en el análisis de regresión lineal, para el estudio de la sulfonación de resinas macroporosas.

orden de ejecución de los experimentos	orden estándar de los experimentos	factores				respuesta $q_{\max_{H^+/Na^+}}$ (meq/g)
		%DVB		F_m		
		valor real	valor cod	valor real	valor cod	
1	E3	25	-1	0,7	1	3,48
2	E6	55	1	0,5	-1	2,41
3	E5	25	-1	0,5	-1	3,62
4	E1	25	-1	0,5	-1	3,56
5	E4	55	1	0,7	1	2,22
6	E10	40	0	0,6	0	2,73
7	E2	55	1	0,5	-1	2,38
8	E9	40	0	0,6	0	2,64
9	E7	25	-1	0,7	1	3,35
10	E8	55	1	0,7	1	2,50
11	E11	25	-1	0,6	0	3,71
12	E12	25	-1	0,6	0	3,62
13	E13	30	-2/3	0,6	0	3,20
14	E14	30	-2/3	0,6	0	3,30
15	E15	40	0	0,5	-1	2,74
16	E16	40	0	0,5	-1	2,81
17	E17	55	1	0,6	0	2,38
18	E18	55	1	0,6	0	2,40
19	E19	60	4/3	0,5	-1	2,10
20	E20	60	4/3	0,5	-1	2,04
21	E21	80	8/3	0,6	-1	1,78
22	E22	80	8/3	0,6	-1	1,85

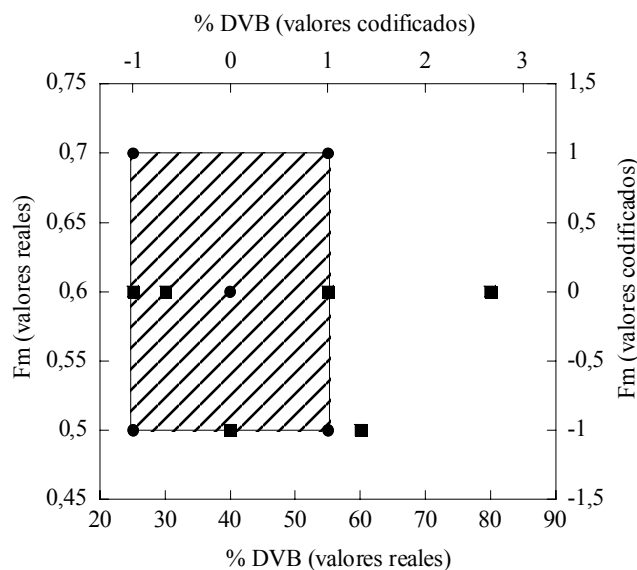


Figura 5.2-66. Zona de experimentación abordada en el estudio de la sulfonación de resinas macroporosas. Los nuevos experimentos se indican con cuadrados.

En la **Tabla 5.2-15** los experimentos correspondientes al primer diseño factorial son los enumerados del 1 al 10 de acuerdo al orden de ejecución y los experimentos adicionales son los enumerados de 11 al 22 de acuerdo al orden de ejecución.

El análisis de regresión se ha realizado bajo la misma metodología que la seguida en el **apartado 5.1.3** del capítulo de resultados y discusión.

En consecuencia, se considerará un **modelo de segundo orden con término cuadrático**, ya que en el diseño experimental realizado anteriormente para el estudio de los efectos de los factores sobre la respuesta se determinó la existencia de curvatura.

Al igual que en el **apartado 5.1.5 de este capítulo**, donde se relacionó mediante análisis de regresión lineal el valor de la **concentración de SDS** y la **velocidad de agitación** con el **tamaño de partícula**, antes de establecer un modelo de predicción para la **capacidad de intercambio** se realizará una **prueba de significación** a los coeficientes de regresión individuales del **modelo de segundo orden con término cuadrático** con el propósito de estimar cuáles coeficientes de regresión resultan estadísticamente significativos para la respuesta. En la **Tabla 5.2-16** se recogen los coeficientes de regresión estimados (**ecuación (3.7-57)**), el error estándar de los coeficientes de regresión (**ecuación (3.7-69)**), el estadístico t para la prueba de hipótesis (**ecuación (3.7-68)**) y el valor p .

Tabla 5.2-16. Coeficientes de regresión estimados para el análisis de regresión lineal.

término	coeficiente de regresión	error estándar	t_0	$t_{\alpha/2; N-M-1}$	valor p
$\hat{\beta}$	2,83248	0,04680	60,42	2,47	0,000
$\hat{\beta}_{x_{\%DVB}}$	-0,60948	0,03108	-19,61	2,47	0,000
$\hat{\beta}_{x_{Fm}}$	-0,02261	0,03618	-0,62	2,47	0,541
$\hat{\beta}_{x_{\%DVB} \cdot x_{Fm}}$	0,05223	0,03584	1,46	2,47	0,164
$\hat{\beta}_{x_{\%DVB}^2}$	0,08995	0,01922	4,68	2,47	0,000
$\hat{\beta}_{x_{Fm}^2}$	-0,01233	0,05310	-0,23	2,47	0,819

Según se observa en la **Tabla 5.2-16** los coeficientes de regresión que resultan significativos para la respuesta, con un nivel de significación de 0,05, son $\hat{\beta}$, $\hat{\beta}_{x_{\%DVB}}$ y $\hat{\beta}_{x_{\%DVB}^2}$, puesto que en todos estos casos $t_0 > t_{\alpha/2, N-M-1}$. Alternativamente, como en casos anteriores, se puede utilizar el valor p para determinar la importancia de los coeficientes de regresión. De esta manera, también se puede deducir que los coeficientes mencionados son los únicos que resultan significativos con un nivel de significación de 0,05 (valor $p < 0,05$).

Una vez que se han determinado los coeficientes de regresión que resultan significativos para explicar los datos experimentales ($\hat{\beta}$, $\hat{\beta}_{x_{\%DVB}}$ y $\hat{\beta}_{x_{\%DVB}^2}$), se realiza nuevamente una regresión lineal a los valores experimentales de la **Tabla 5.2-15**, utilizando como términos regresores, **solamente las variables cuyos coeficientes resultaron significativos para la respuesta, en la prueba de significación de la Tabla 5.2-16** ($x_{\%DVB}$ y $x_{\%DVB}^2$).

Cabe destacar, que el experimento n° 8 de la **Tabla 5.2-15** no fue considerado en este nuevo análisis de regresión para la estimación de los coeficientes de regresión ya que el modelo encontrado presentaba un elevado error residual para esta observación, muy por encima del resto de los errores residuales. Este experimento estaba replicado, por lo que se consideró la réplica más apropiada para describir los datos experimentales en esa zona de experimentación. En consecuencia, este análisis se ha realizado con 21 experimentos.

Finalmente los coeficientes de regresión estimados, también por el método de mínimos cuadrados, se muestran en la **ecuación (5.2-5)**.

$$\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}} = 2,81 - 0,628 x_{\%DVB} + 0,0986 x_{\%DVB}^2 \quad (5.2-5)$$

donde la variable de regresión $x_{\%DVB}$ está codificada según la **Tabla 5.2-17** y $\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}}$ es la **capacidad de intercambio** predicha de acuerdo al conjunto de datos experimentales. El coeficiente de determinación múltiple R^2 es de 97,5% y el coeficiente de determinación múltiple ajustado R^2_{adj} es de 97,2%. La cercanía de estos valores demuestran la eficacia del modelo de regresión obtenido.

Cabe destacar que el modelo de regresión de la **ecuación (5.2-5)** concuerda con las conclusiones obtenidas en el diseño experimental 2^2 centrado, para el estudio del efecto de los factores sobre la respuesta **capacidad de intercambio H^+/Na^+** , donde **Fm** no presentó una influencia significativa sobre la **capacidad de intercambio**, en el rango de niveles estudiado.

Para comprobar la eficacia del modelo de regresión de la **ecuación (5.2-5)** se realizó un ANOVA el cual se recoge en la **Tabla 5.2-17**.

Tabla 5.2-17. Análisis de varianza para la significación de la regresión lineal múltiple.

f fuente de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F_0	F_{tabla}	valor p
regresión	7,7595	2	3,8798	347,57	$F_{0,05;2;18} = 3,55$	0,000
error residual	0,2009	18	0,0112	-	-	-
falta de ajuste	0,0725	3	0,0242	2,82	$F_{0,1;3;15} = 3,28$	0,075
error puro	0,1285	15	0,0086	-	-	-
total	7,9604	20	-	-	-	-

En el ANOVA que se presenta en la **Tabla 5.2-17** se puede apreciar que la regresión resulta significativa en el modelo ($F_0 = 347,57 > F_{0,05;2;18} = 3,55$) con un nivel de significación superior a 0,05. En el caso de la significación del término de falta de ajuste, éste resulta no significativo para el modelo ($F_0 = 2,82 < F_{0,05;2;18} = 3,28$).

El análisis de residuos del modelo de regresión se muestra en la **Tabla 5.2-18**. En esta tabla los valores predichos corresponden a los que se obtienen mediante la **ecuación (5.2-5)**.

Tabla 5.2-18. Análisis de residuos para la respuesta **capacidad de intercambio** según los experimentos considerados en el modelo de la **ecuación (5.2-5)**.

orden de ejecución de los experimentos	valor experimental $q_{\max_{H^+/Na^+}}$	valor Predicho $\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}}$	residuo e_{ijk}	término $\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}}$
1	3,48	3,53	-0,05	0,0984	-0,55
2	2,41	2,28	0,13	0,0999	1,33
3	3,62	3,53	0,09	0,0984	0,88
4	3,56	3,53	0,03	0,0984	0,27
5	2,22	2,28	-0,06	0,0999	-0,57
6	2,73	2,81	-0,08	0,1014	-0,76
7	2,38	2,28	0,1	0,0999	1,03
8	2,64	2,81	-0,17	0,1014	-1,65
9	3,35	3,53	-0,18	0,0984	-1,87
10	3,71	3,53	0,18	0,0984	1,79
11	3,62	3,53	0,09	0,0984	0,88
12	3,2	3,27	-0,07	0,1015	-0,71
13	3,3	3,27	0,03	0,1015	0,27
14	2,74	2,81	-0,07	0,1014	-0,66
15	2,81	2,81	0	0,1014	0,03
16	2,38	2,28	0,1	0,0999	1,03
17	2,4	2,28	0,12	0,0999	1,23
18	2,1	2,15	-0,05	0,0999	-0,46
19	2,04	2,15	-0,11	0,0999	-1,06
20	1,78	1,83	-0,05	0,077	-0,68
21	1,85	1,83	0,02	0,077	0,23

En la **Tabla 5.2-18** no se aprecia ningún residuo anómalo. De forma que se procede a comprobar la *normalidad, independencia y homocedasticidad*.

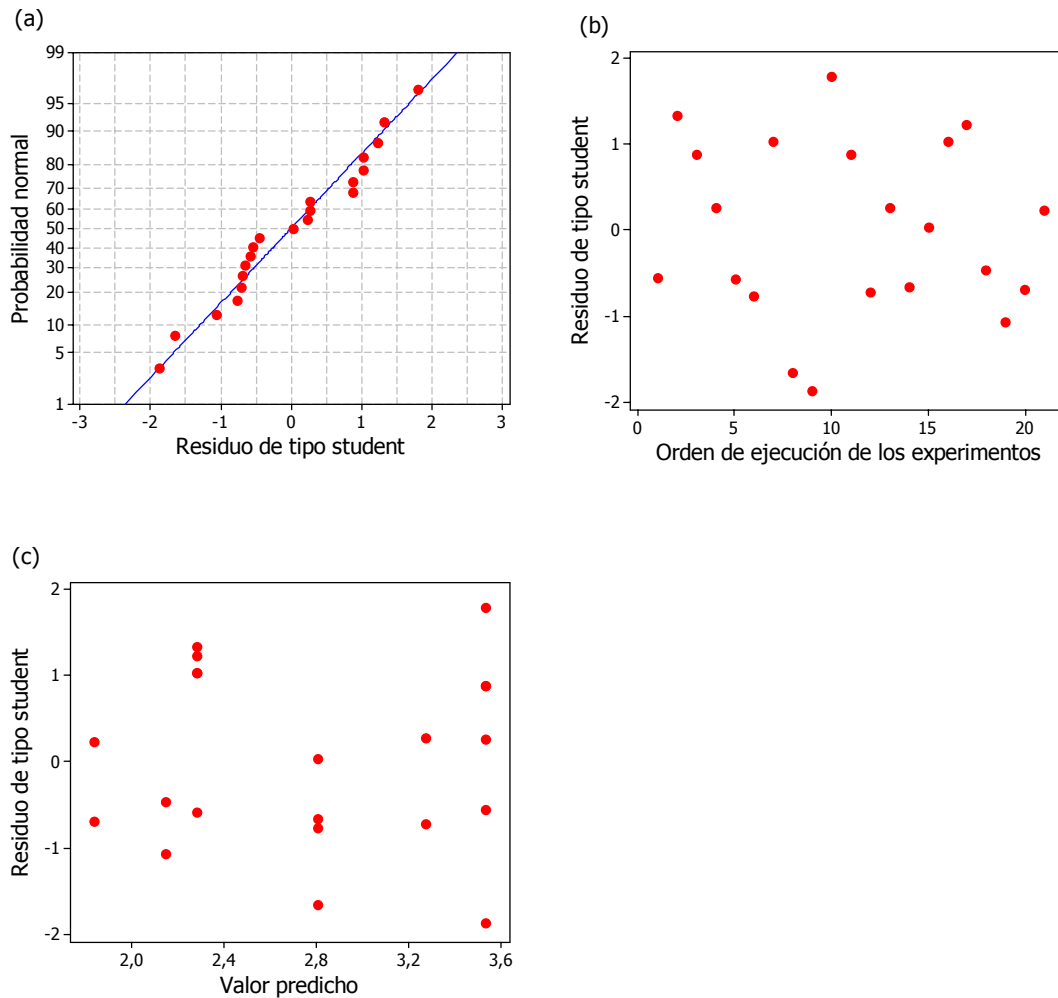


Figura 5.2-67. Gráficas correspondientes al análisis de los residuos de la regresión. (a) Gráfica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Gráfica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Gráfica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la **Figura 5.2-67** no se observan tendencias de los datos experimentales, por lo que se asume que las conclusiones derivadas del ANOVA son adecuadas para la explicación de los datos experimentales. En consecuencia, se asume que el modelo de la **ecuación (5.2-5)** predice convenientemente el valor de la **capacidad de intercambio** en el rango de niveles estudiado.

Una gráfica de los datos experimentales frente a los valores predichos por el modelo se puede apreciar en la **Figura 5.2-68**. En esa gráfica, para cada valor del %DVB, se puede apreciar el pequeño efecto de la fracción monomérica.

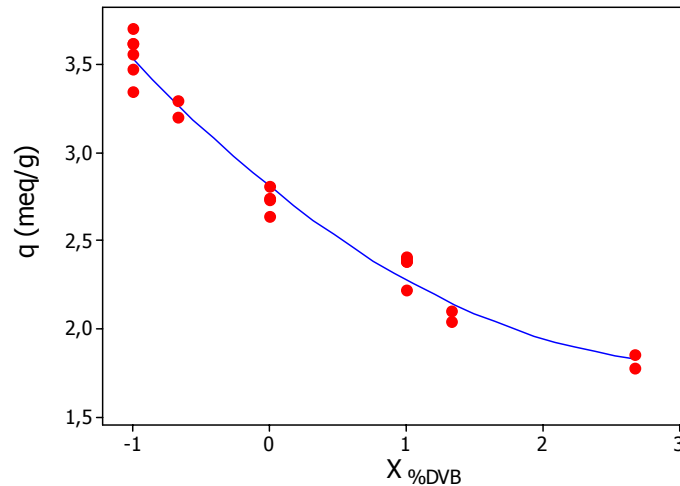


Figura 5.2-68. Valores experimentales de la **capacidad de intercambio** iónico frente a los valores predichos por el modelo de la **ecuación (5.2-5)**.

Se llega entonces a la conclusión de que el **modelo** indicado por la **ecuación (5.2-5)**, permite predecir la **capacidad de intercambio máxima** que se puede conseguir de una **resina macroporosa**, en función del **% DVB**.

Según el modelo, cuanto mayor es el %DVB en la mezcla de polimerización menor es la **capacidad de intercambio** que se puede lograr después de la transformación de las micropartículas en resinas cambiadoras de cationes. Este resultado puede parecer que está justificado si se piensa que las micropartículas se componen de nanopartículas de tipo gel agregadas entre las que hay meso y macroporos. Según esto, cuanto mayor sea el porcentaje de DVB mayor será la rigidez de las nanopartículas de tipo gel que componen las micropartículas macroporosas y, en consecuencia, mayor será la dificultad del agente sulfonante para penetrar en su interior y sulfonar los anillos bencénicos. Si esta dificultad de penetración fuese muy grande podría ocurrir que realmente el ácido no penetrase en la estructura de tipo gel y que solo se llegase a sulfonar su superficie externa. Si esto fuese así se podría encontrar una correlación entre el grado de sulfonación y la superficie específica de las micropartículas.

A continuación se va a explorar esta idea.

5.2.2.1.4 Correlación entre las variables de síntesis y $q_{\max_{H^+/Na^+}}$

Para comprobar la hipótesis de que la sulfonación es principalmente un fenómeno superficial se **representó** $q_{\max_{H^+/Na^+}}$ frente a la **superficie específica** de las micropartículas, S_{BET} , determinada por García-Diego y Cuellar en 2005. Cabe señalar, que la estructura macroporosa de las micropartículas poliméricas es modificada en cierta medida cuando éstas se someten al proceso de sulfonación, (Greig and Sherrington, 1979). No obstante, en este caso solamente se precisa conocer la tendencia de dicho parámetro.

Los datos de superficie específica de cada tipo de partícula utilizada en la sulfonación se recogen junto a los valores de **capacidad de intercambio** en la **Tabla 5.2-19** y se representan en la **Figura 5.2-69**.

Tabla 5.2-19. Datos de superficie específica para cada tipo de partícula, junto a los valores de **capacidad de intercambio**.

orden de ejecución de los experimentos	orden estándar de los experimentos	factores				respuesta	
		%DVB		F_m		$q_{\max_{H^+/Na^+}}$ (meq/g)	S_{BET}^1 (m ² /g)
valor real	valor cod	valor real	valor cod				
1	E3	25	-1	0,7	1	3,48	50,3
2	E6	55	1	0,5	-1	2,41	426,2
3	E5	25	-1	0,5	-1	3,62	106,9
4	E1	25	-1	0,5	-1	3,56	100,0
5	E4	55	1	0,7	1	2,22	342,2
6	E10	40	0	0,6	0	2,73	292,0
7	E2	55	1	0,5	-1	2,38	430,8
8	E9	40	0	0,6	0	2,64	304,8
9	E7	25	-1	0,7	1	3,35	53,4
10	E8	55	1	0,7	1	2,50	338,6
11	E11	25	-1	0,6	0	3,62	102,0
12	E12	25	-1	0,6	0	3,62	108,6
13	E13	30	-2/3	0,6	0	3,20	138,4
14	E14	30	-2/3	0,6	0	3,30	142,7
15	E15	40	0	0,5	-1	2,74	363,3
16	E16	40	0	0,5	-1	2,81	357,4
17	E17	55	1	0,6	0	2,38	439,0
18	E18	55	1	0,6	0	2,40	434,8
19	E19	60	4/3	0,5	-1	2,10	nd ²
20	E20	60	4/3	0,5	-1	2,04	nd
21	E21	80	8/3	0,6	-1	1,78	524,1
22	E22	80	8/3	0,6	-1	1,85	492,1

¹ valores experimentales de S_{BET} obtenidos por García-Diego y Cuellar en 2005.

² no determinado.

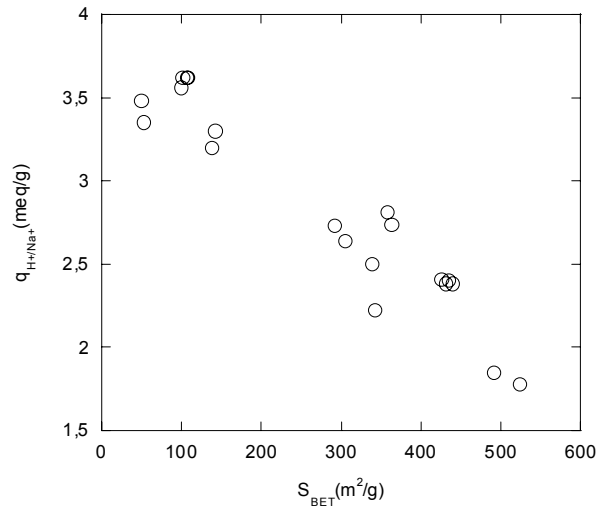


Figura 5.2-69. Valores experimentales $q_{\max_{H^+/Na^+}}$ representados frente a valores experimentales de S_{BET} , según García-Diego y Cuellar en 2005.

Según se observa en la **Figura 5.2-69**, **la relación entre estos dos parámetros es inversamente proporcional**, es decir, la capacidad de intercambio, o el grado de sulfonación, no aumenta al aumentar la superficie específica, lo que nos lleva a concluir que la **sulfonación no es sólo un fenómeno superficial** sino que penetra en la estructura de tipo gel muy entrecruzada de las nanopartículas que conforman las micropartículas.

Si el ácido penetra dentro de las nanopartículas, la razón de la no sulfonación total no está solo en el incremento del grado de entrecruzamiento y debe buscarse en otra parte.

5.2.2.1.5 Correlación entre $q_{\max_{H^+/Na^+}}$ y los isómeros del DVB

Si el grado de sulfonación disminuye al aumentar el %DVB, pero el ácido si que penetra en el interior de las nanopartículas que componen las partículas de resinas, para explicar los resultados cuantitativos se ha de admitir, entonces, que **alguno** de los **componentes del DVB comercial**, con el que se fabrican la micropartículas, **no se sulfona, o no lo hace en su totalidad**. Se ha de tener en cuenta que el DVB comercial está compuesto por *m*-divinilbenceno (*m*-DVB), *p*-divinilbenceno (*p*-DVB), *m*-etilestireno (*m*-etil-st) y *p*-etilestireno (*p*-etil-st), y todos ellos participan en la polimerización, además del **estireno, st**.

Los experimentos de polimerización se han realizado con dos tipos de DVB comercial. Para polimerizaciones realizadas con grados de entrecruzamiento hasta 55%, DVB, se ha utilizado un DVB comercial con 55 % de pureza; mientras que para las realizadas con grados de entrecruzamiento por encima de 55 % DVB, se ha utilizado DVB comercial con 80% de pureza. La proporción de isómeros en cada tipo de DVB comercial se ha determinado mediante análisis químico, el cual se recoge en la **Tabla 5.2-20**.

Tabla 5.2-20. Porcentaje de isómeros que contienen los dos tipos de DVB comercial utilizados en la experimentación.

% DVB	<i>m</i> -divinilbenceno	<i>p</i> -divinilbenceno	<i>m</i> -etilestireno	<i>p</i> -etilestireno
55	37,52	14,82	37,86	9,81
80	57,36	22,45	12,68	7,51

Conociendo estos porcentajes, es posible expresar cada experimento de sulfonación en función de las fracciones molares de estireno (St), *m*-divinilbenceno (*m*-DVB), *p*-divinilbenceno (*p*-DVB), *m*-etilestireno (*m*-etil-st) y *p*-etilestireno (*p*-etil-st), que componen cada matriz polimérica, tal como se recoge en la (**Tabla 5.2-21**).

Tabla 5.2-21. Fracciones molares de las especies químicas que han participado en cada reacción de polimerización y valor de la respuesta expresado como la capacidad de intercambio iónico.

orden de ejecución de los experimentos	orden estándar	% st	% <i>m</i> -DVB	% <i>p</i> -DVB	% <i>m</i> -etil-st	% <i>p</i> -etil-st	$q_{\max_{H^+/Na^+}}$ (meq/g)
1	E3	0,6015	0,1510	0,0596	0,1492	0,0387	3,48
2	E6	0,0000	0,3788	0,1496	0,3745	0,0970	2,41
3	E5	0,6015	0,1510	0,0596	0,1492	0,0387	3,62
4	E1	0,6015	0,1510	0,0596	0,1492	0,0387	3,56
5	E4	0,0000	0,3788	0,1496	0,3745	0,0970	2,22
6	E10	0,3205	0,2574	0,1017	0,2545	0,0659	2,73
7	E2	0,0000	0,3788	0,1496	0,3745	0,0970	2,38
8	E9	0,3205	0,2574	0,1017	0,2545	0,0659	2,64
9	E7	0,6015	0,1510	0,0596	0,1492	0,0387	3,35
10	E11	0,6015	0,1510	0,0596	0,1492	0,0387	3,71
11	E12	0,6015	0,1510	0,0596	0,1492	0,0387	3,62
12	E13	0,5118	0,1849	0,0731	0,1829	0,0474	3,2
13	E14	0,5118	0,1849	0,0731	0,1829	0,0474	3,3
14	E15	0,3205	0,2574	0,1017	0,2545	0,0659	2,74
15	E16	0,3205	0,2574	0,1017	0,2545	0,0659	2,81
16	E17	0,0000	0,3788	0,1496	0,3745	0,0970	2,38
17	E18	0,0000	0,3788	0,1496	0,3745	0,0970	2,4
18	E19	0,2943	0,4065	0,1591	0,0880	0,0521	2,1
19	E20	0,2943	0,4065	0,1591	0,0880	0,0521	2,04
20	E21	0,0000	0,5759	0,2254	0,1248	0,0739	1,78
21	E22	0,0000	0,5759	0,2254	0,1248	0,0739	1,85

Para encontrar cuales son los componentes no sulfonables se han obtenido correlaciones, mediante regresión lineal múltiple, entre las fracciones molares de cada componente (y también de todo tipo de agrupaciones entre ellas) y los valores experimentales de $q_{\max_{H^+/Na^+}}$. Cabe señalar que en la obtención de estas correlaciones sí se consideró el experimento eliminado en la determinación de la **ecuación (5.2-5)**, puesto que, puede ser posible correlacionarlo con éstas nuevas variables de predicción.

La mejor correlación obtenida es la que se muestra en la **ecuación (5.2-6)** en donde se han agrupado por separado los isómeros *para* (*p*-DVB y *p*-etil-st), los isómeros *meta* (*m*-DVB y *m*-etil-st) y el estireno.

$$\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}} = 3,45 - 8,91 x_p + 2,36 x_{st}^2 + 2,12 x_m^2 \quad (5.2-6)$$

donde x_p es la suma de las fracciones molares de todos los **isómeros para**, x_m la suma de todos los **isómeros meta** y x_{st} la fracción molar de **estireno**. Por otra parte, el coeficiente de determinación múltiple es 99,0%, cercano al 100%, lo cual confirma la efectividad del modelo de regresión, y el coeficiente R^2_{adj} es, 98,8% muy cercano a R^2 , por lo que se asume que los términos utilizados para la predicción de la respuesta, son significativos.

Los experimentos que fueron considerados para el análisis de regresión lineal múltiple, en donde se estimaron los coeficientes de regresión de la **ecuación (5.2-6)**, son todos los que se muestran en la **Tabla 5.2-21**, excepto los experimentos señalados con negrita. Estos experimentos presentaron elevados errores residuales y, de la misma manera que en análisis anteriores, se decidió su eliminación en la estimación de los coeficientes de regresión.

El modelo representado por la **ecuación (5.2-6)** indica que la **sulfonación de estireno** y los **isómeros meta** ocurre en una cantidad **similar**; mientras que en el caso de los isómeros *para*, el valor negativo del coeficiente de regresión sugiere que, a la temperatura de operación utilizada aquí, su sulfonación no sea completa o solo lo hace en una pequeña cantidad. Además, su valor negativo indica que la presencia de isómeros *para* en la mezcla de polimerización evita de alguna forma la sulfonación de estireno y los isómeros *meta*.

Estos resultados son consistentes con los efectos direccionantes de los dos sustituyentes alquílicos en el anillo bencénico, los cuales, en el caso de los isómeros

meta, ejercen un efecto de reforzamiento sobre ciertas posiciones de los anillos bencénicos que facilitan el proceso de sulfonación. En cambio, en el caso de los isómeros *para*, el efecto direccionante de cada sustituyente ocurre sobre diferentes posiciones del anillo bencénico y no habría ninguna posición con un efecto reforzado.

Por otra parte, tomando en cuenta que el agente de sulfonación es un compuesto polar y que la matriz polimérica es hidrofóbica, la penetración del agente de sulfonación dentro de la matriz polimérica requiere, como una condición a priori, que la matriz llegue a ser polar a través de su sulfonación. Así, si la sulfonación de los isómeros *para* no se produjese, la estructuras formadas con este isomero deberían ser impermeables al agente de sulfonación, el cual no podría atacar a los isómeros *meta*, o al estireno, recluido en estructuras que estuviesen rodeadas por los isómeros *para*. Este efecto podría explicar la influencia negativa de los isómeros *para* en el grado de sulfonación de las micropartículas.

El modelo dado en la **ecuación (5.2-6)** permite el diseño de procesos de síntesis de resinas intercambiadoras de cationes con un amplio rango de grados de sulfonación, los cuales pueden ser muy útiles en determinados procesos. Por ejemplo, tomando en cuenta la afinidad de las resinas por el agua dependiendo del grado de sulfonación, en algunos procesos catalíticos tales como esterificaciones donde uno de los productos de reacción es agua, sería conveniente usar resinas con bajo grado de sulfonación con el propósito de facilitar la desorción de agua.

En este caso también fue realizado un ANOVA para determinar si verdaderamente existe una verdadera relación lineal entre la variable respuesta y las variables de regresión. Los resultados del ANOVA se recogen en la **Tabla 5.2-22**.

Tabla 5.2-22. Análisis de varianza para la significación de la regresión lineal múltiple.

fuelle de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F_0	F_{tabla}	valor p
regresión	6,2654	3	2,0885	475,83	$F_{0,05; 3; 14} = 3,34$	0,000
error residual	0,0614	14	0,0044	-	-	-
falta de ajuste	0,0006	1	0,0006	0,13	$F_{0,1; 1; 13} = 3,14$	0,726
error puro	0,0608	13	0,0047	-	-	-
total	6,3269	17	-	-	-	-

Según se recoge en la **Tabla 5.2-22**, el valor p para el término de la regresión es 0,000, lo cual indica que al menos una de las variables de la **ecuación (5.2-6)**

contribuye significativamente a la explicación de los datos experimentales con un nivel de significación de 0,05. Por último la prueba de falta de ajuste indica que no existe falta de ajuste para el modelo. En consecuencia, la **ecuación (5.2-6)** puede ser usada para predecir cualquier valor de q en función de las fracciones molares de los isómeros m , p y st , dentro del rango de 25 a 80% de entrecruzamiento. No obstante, es necesario realizar el análisis de residuos del modelo de regresión según se recoge en la **Tabla 5.2-23**.

Tabla 5.2-23. Análisis de residuos para la respuesta capacidad de intercambio según los experimentos considerados en el modelo de la **ecuación (5.2-6)**.

orden de ejecución de los experimentos	valor experimental $q_{\max}^{H^+ / Na^+}$	valor Predicho $q_{\max}^{H^+ / Na^+}$	residuo e_{ijk}	término $\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}}$
1	3,48	3,595	-0,115	0,0601	-1,91
2	2,41	2,415	-0,005	0,0594	-0,08
3	3,62	3,595	0,025	0,0601	0,42
4	3,56	3,595	-0,035	0,0601	-0,58
5	2,73	2,726	0,004	0,0586	0,07
6	2,38	2,415	-0,035	0,0594	-0,58
7	2,64	2,726	-0,086	0,0586	-1,46
8	2,5	2,415	0,085	0,0594	1,44
9	3,71	3,595	0,115	0,0601	1,92
10	3,62	3,595	0,025	0,0601	0,42
11	3,2	3,265	-0,065	0,0625	-1,04
12	3,3	3,265	0,035	0,0625	0,56
13	2,74	2,726	0,014	0,0586	0,24
14	2,81	2,726	0,084	0,0586	1,44
15	2,38	2,415	-0,035	0,0594	-0,58
16	2,4	2,415	-0,015	0,0594	-0,25
17	1,78	1,815	-0,035	0,0469	-0,75
18	1,85	1,815	0,035	0,0469	0,74

En la **Tabla 5.2-24** no se aprecia ningún residuo anómalo, de forma que a continuación, en la **Figura 5.2-22**, se presentan las pruebas de (a) *normalidad*, (b) *independencia* y (c) *homocedasticidad*.

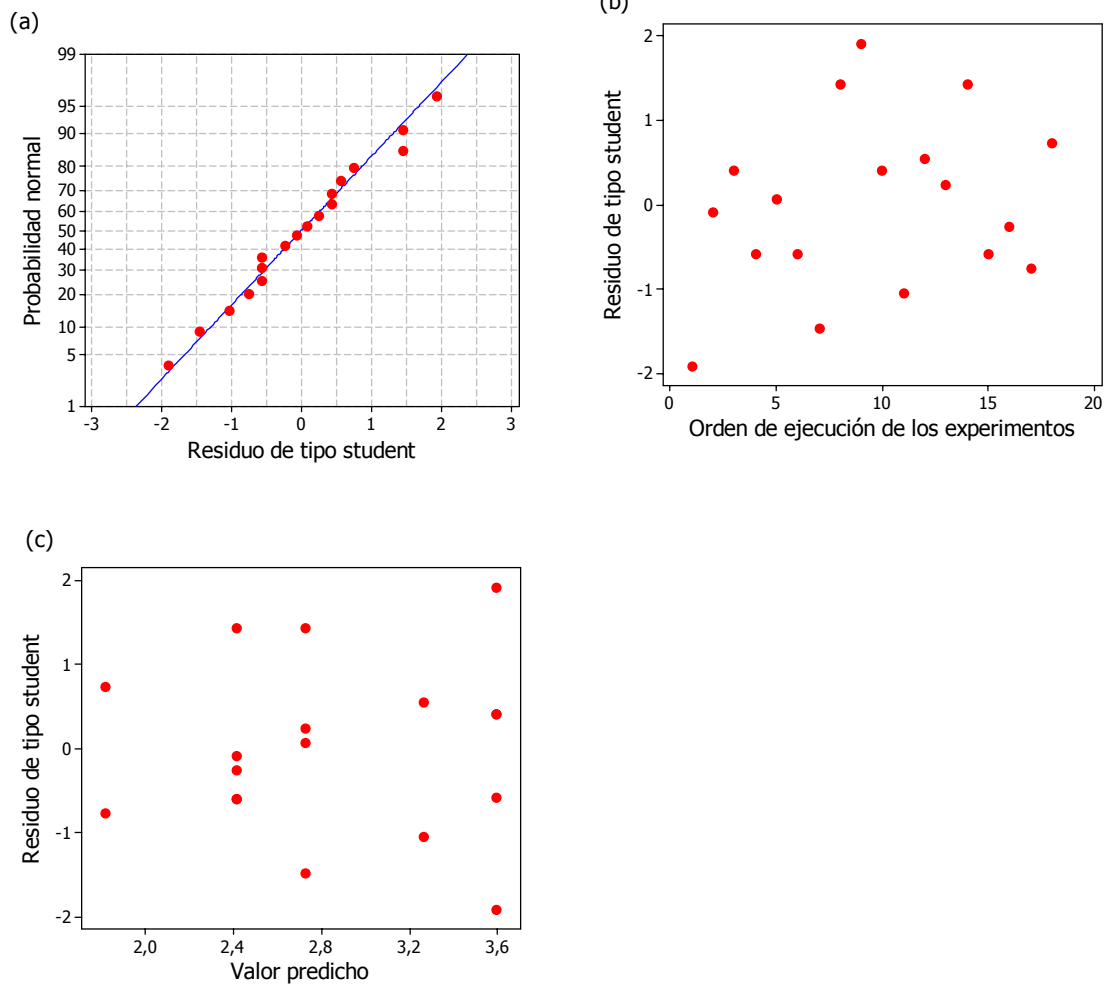


Figura 5.2-70. Gráficas correspondientes al análisis de los residuos de la regresión. (a) Gráfica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Gráfica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Gráfica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

Según se observa en las gráficas de la **Figura 5.2-70**, el residuo parece estar bien distribuido.

5.2.2.1.6 Conclusiones y Recomendaciones

Bajo las condiciones experimentales utilizadas en este estudio (75°C), los modelos cuantitativos obtenidos indican que la falta de una sulfonación homogénea de micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) parece deberse a la insuficiente sulfonación de los isómeros *para*. Estos hallazgos son consistentes con los efectos direccionantes de los dos sustituyentes alquílicos en el anillo bencénico, los cuales, en el caso de los isómeros *meta*, ejercen un efecto de reforzamiento sobre ciertas posiciones de los anillos bencénicos que facilitan el proceso de sulfonación. En cambio, en el caso de los isómeros *para*, el efecto direccionante de cada sustituyente ocurre sobre diferentes posiciones del anillo bencénico y no habría ninguna posición con un efecto reforzado. Por otro lado, considerando la falta de sulfonación de los isómeros *para*, el efecto negativo observado del grado de entrecruzamiento sobre los valores de la **capacidad de intercambio** podría ser explicado si una proporción de estireno e isómeros *meta* fuera encerrado durante la polimerización por una estructura de isómeros *para* no sulfonados. En esos casos, como los isómeros *para* son no polares el agente de sulfonación sería incapaz de penetrar en el interior y el estireno e isómeros *meta* encerrados en esta estructura no se sulfonarían.

Hasta ahora se ha estudiado la **capacidad de intercambio** máxima que se puede obtener de las resinas pero no se ha hablado de su cinética. En consecuencia, a continuación se estudia la influencia de los factores % DVB y Fm en la cinética de proceso de sulfonación.

5.2.2.2 Estudio cinético del proceso de sulfonación en micropartículas poliméricas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo macroporosas

Una vez que se han establecido experimentalmente las capacidades de intercambio iónico máximas de micropartículas macroporosas, fabricadas en diferentes condiciones de síntesis, y se ha relacionado esta capacidad con el grado de entrecruzamiento y con la fracción monomérica durante la síntesis de las micropartículas, se ha estimado necesario realizar un estudio de la cinética del proceso de sulfonación.

Las condiciones de operación a las que se ha trabajado para la fabricación de cada tipo de partícula son las que se indican en la **Tabla 5.2-24**. En esta tabla también se indica la $q_{\max_{H^+/Na^+}}$. **Todas las experiencias de sulfonación fueron realizadas a la temperatura de 75°C.**

Tabla 5.2-24. Grado de entrecruzamiento, fracción monomérica y capacidad máxima de intercambio en cada experimento.

n° exp	grado de entrecruzamiento (%DVB)	fracción monomérica (Fm)	$\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}}$ (meq/g)
E1	25	0,5	3,56
E11	25	0,6	3,62
E3	25	0,7	3,48
E14	30	0,6	3,30
E16	40	0,5	2,81
E9	40	0,6	2,64
E6	55	0,5	2,41
E18	55	0,6	2,40
E4	55	0,7	2,22
E20	60	0,5	2,04
E22	80	0,6	1,85

5.2.2.2.1 Caracterización microscópica de las micropartículas utilizadas para el estudio de la cinética de sulfonación.

Al igual que los estudios anteriores, algunas de las micropartículas utilizadas en la sulfonación fueron analizadas antes y después del proceso con el propósito de, en primer lugar, observar los posibles cambios en las características morfológicas, debido al proceso de sulfonación y, en segundo lugar, comprobar la incremento de grupos sulfónicos dentro de la matriz polimérica con el progreso de la reacción.

De esta forma, a continuación se muestran imágenes de microscopio óptico de las micropartículas sulfonadas a diferentes tiempos de reacción. Cabe destacar que, estas imágenes se diferencian de las imágenes de microscopio óptico del **apartado 5.2.2.1.1** de este mismo capítulo, en que en este caso el propósito de la imagen es ver el núcleo decreciente provocado por la penetración del agente de sulfonación en la estructura polimérica, de forma que se ha utilizado una iluminación inferior que atraviesa las micropartículas dejando ver su interior.

- **Condiciones experimentales (E1)**
 - % DVB = 25 %
 - $F_m = 0,5$

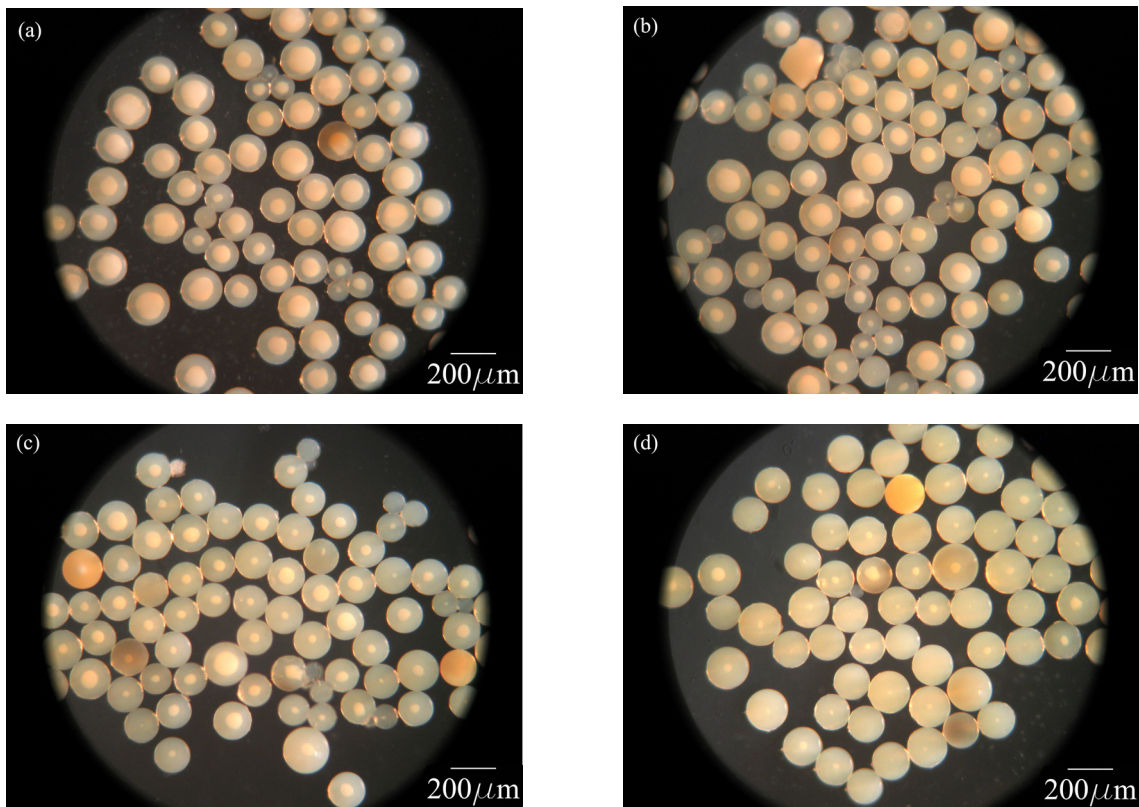


Figura 5.2-71. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 30 min, (b) 60 min (c), 120 min y (d) 240 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-71** se puede visualizar la penetración del agente sulfonante a medida que transcurre el tiempo de reacción hasta conseguir un máximo, a un tiempo de reacción aproximado de 240 min. En estas imágenes se puede notar perfectamente que las partículas poseen un núcleo sin sulfonar que decrece a medida que avanza el tiempo de reacción. Cabe destacar, además, que aunque hay una tendencia

general de aumento de la sulfonación con el tiempo, parece que la velocidad de este proceso no es el mismo para cada partícula ya que, en una misma fotografía, se pueden observar micropartículas con diferente grado de sulfonación.

También hay que mencionar que, aunque el agente de sulfonación haya penetrado hasta el centro de las micropartículas, ello no quiere decir que se hayan sulfonado en su totalidad. Solamente quiere decir que el ácido ha penetrado en la estructura porosa de la partícula y, a través de los poros, ha llegado a su centro. A la vez que el ácido avanza a través de los poros va sulfonando la superficie de las nanopartículas que encuentra y comienza penetrar mucho más lentamente en su interior para sulfonar los anillos bencénicos más internos.

- **Condiciones experimentales (E11)**

- **% DVB = 25 %**
- **Fm = 0,6**

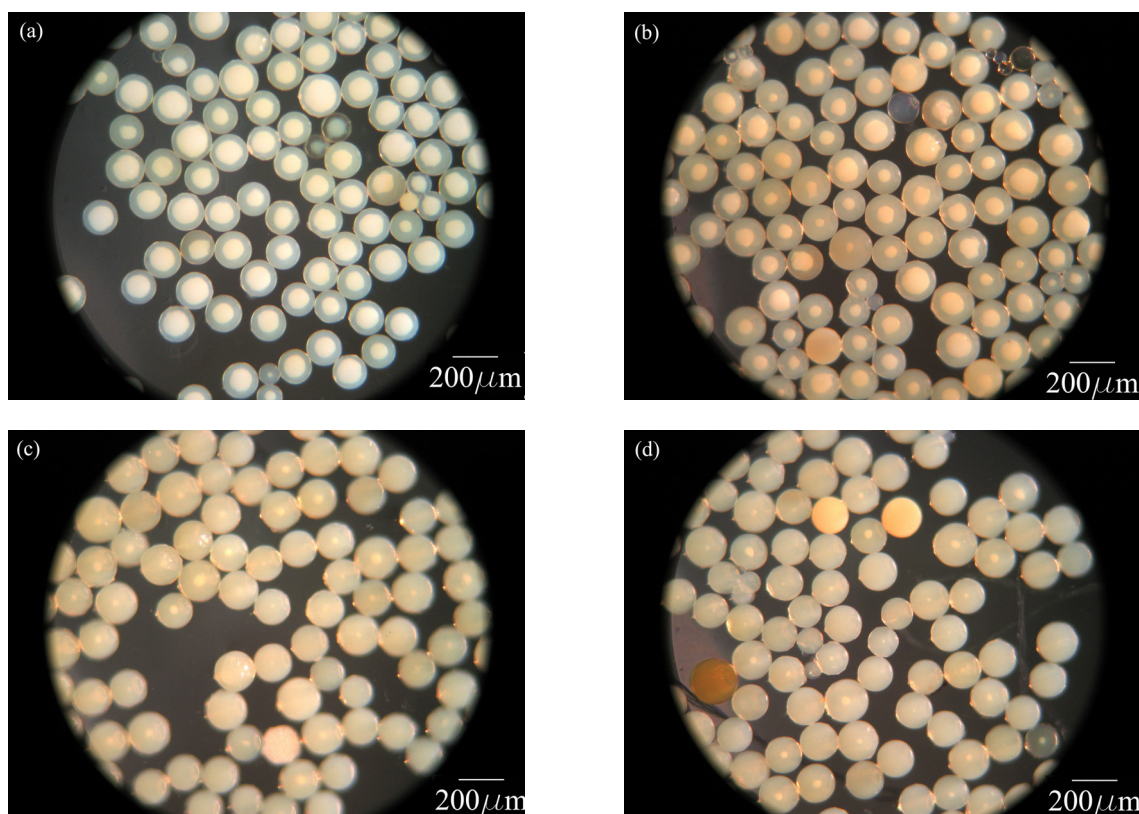


Figura 5.2-72. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 10min, (b) 30 min, (c) 180 min y (d) 240 min.

En la **Figura 5.2-72** se puede apreciar que los resultados de este experimento son muy similares a los del experimento anterior, realizado a igual grado de

entrecruzamiento y diferente fracción monomérica (**25% DVB; 0,5 Fm**). En los dos casos se alcanza la penetración del agente sulfonante hasta el centro de la partícula.

- **Condiciones experimentales (E14)**

- **% DVB = 30 %**
- **Fm = 0,6**

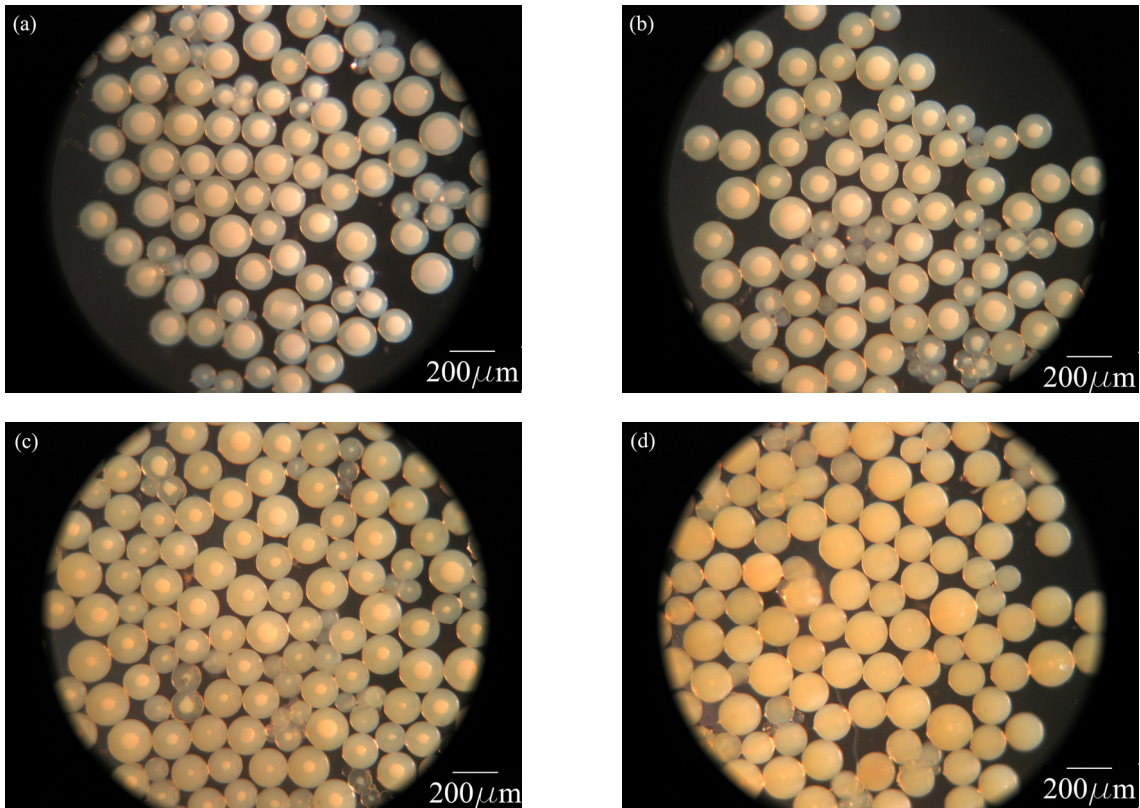


Figura 5.2-73. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 10min, (b) 30 min, (c) 120 min y (d) 240 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-73** se puede apreciar que en este experimento, al igual que en los casos anteriores se ha alcanzado penetración total del ácido en la matriz polimérica. Además en la imagen de la **Figura 5.2-73(d)** se puede observar que las micropartículas totalmente impregnadas de sulfúrico poseen una tonalidad más oscura respecto a las de experimentos anteriores, que poseen un 5% menos de entrecruzamiento (**Figura 5.2-71(d)** y **Figura 5.2-72(d)**).

- **Condiciones experimentales (E16)**

- % DVB = 40 %

- **Fm = 0,5**

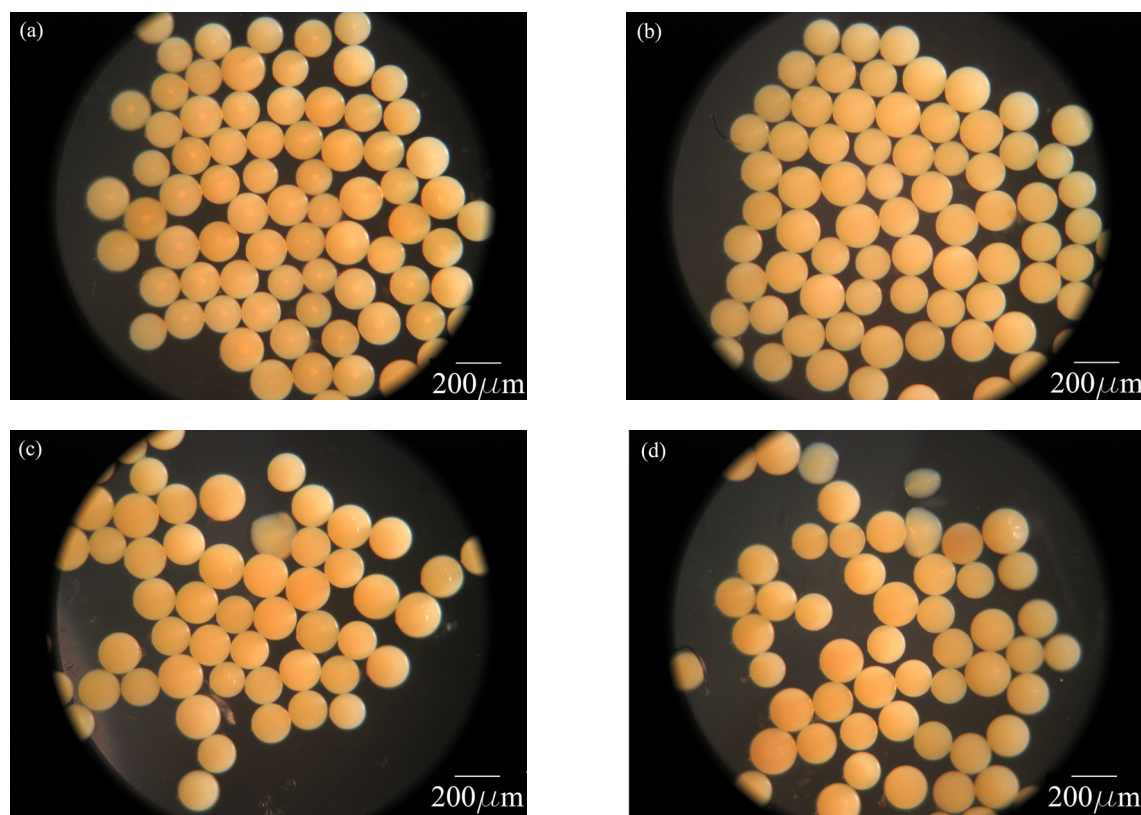


Figura 5.2-74. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 5 min, (b) 10 min, (c) 30 min y (d) 120 min.

En las imágenes microscopio óptico de la **Figura 5.2-74** no se aprecian cambios en las micropartículas poliméricas sulfonadas a diferentes tiempos de reacción. Esta pérdida de visibilidad del interior de la partícula puede deberse que el mayor grado de entrecruzamiento de estas partículas produzca una estructura es cada vez menos translúcida.

- **Condiciones experimentales (E9)**
 - % DVB = 40 %
 - **Fm = 0,6**

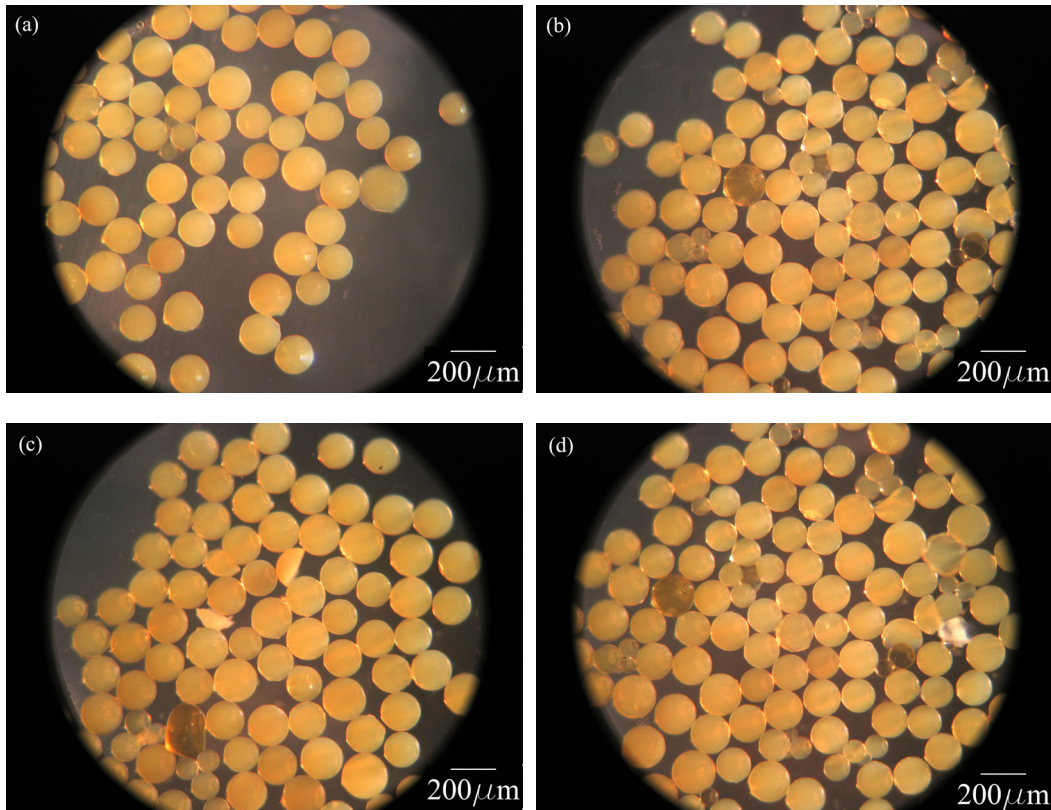


Figura 5.2-75. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 30 min, (b) 60 min, (c) 120 min y (d) 240 min.

Las imágenes de la **Figura 5.2-75** corresponden a mayores tiempos de reacción que en el experimento anterior cuyas condiciones de síntesis fueron 40% DVB y 0,6 Fm. No obstante, no se observan diferencias.

- **Condiciones experimentales (E6)**

- % DVB = 55 %

- $F_m = 0,5$

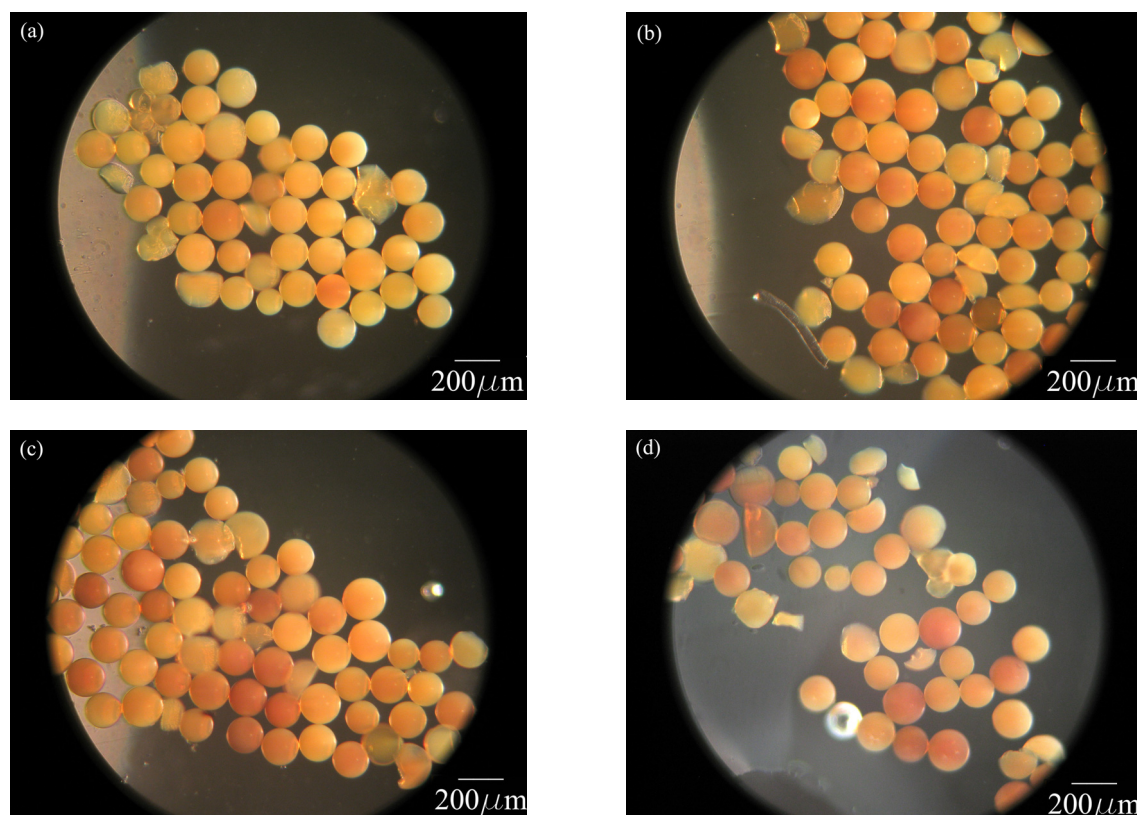


Figura 5.2-76. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 40 min, (c) 60 min y (d) 120 min.

En las imágenes de la **Figura 5.2-76** se puede apreciar que las partículas sulfonadas en este experimento comienzan a romperse a partir de tiempos de reacción de 40 min. Esto puede deberse también a la presión osmótica producida por la solvatación de los protones en el interior de la resina durante el proceso de lavado después de la sulfonación. Para este tipo de partículas, la penetración del ácido cambia su color hacia un tono pardo-rojizo, en lugar de volverlas translúcidas.

- **Condiciones experimentales (E18)**
 - % DVB = 55 %
 - $F_m = 0,6$

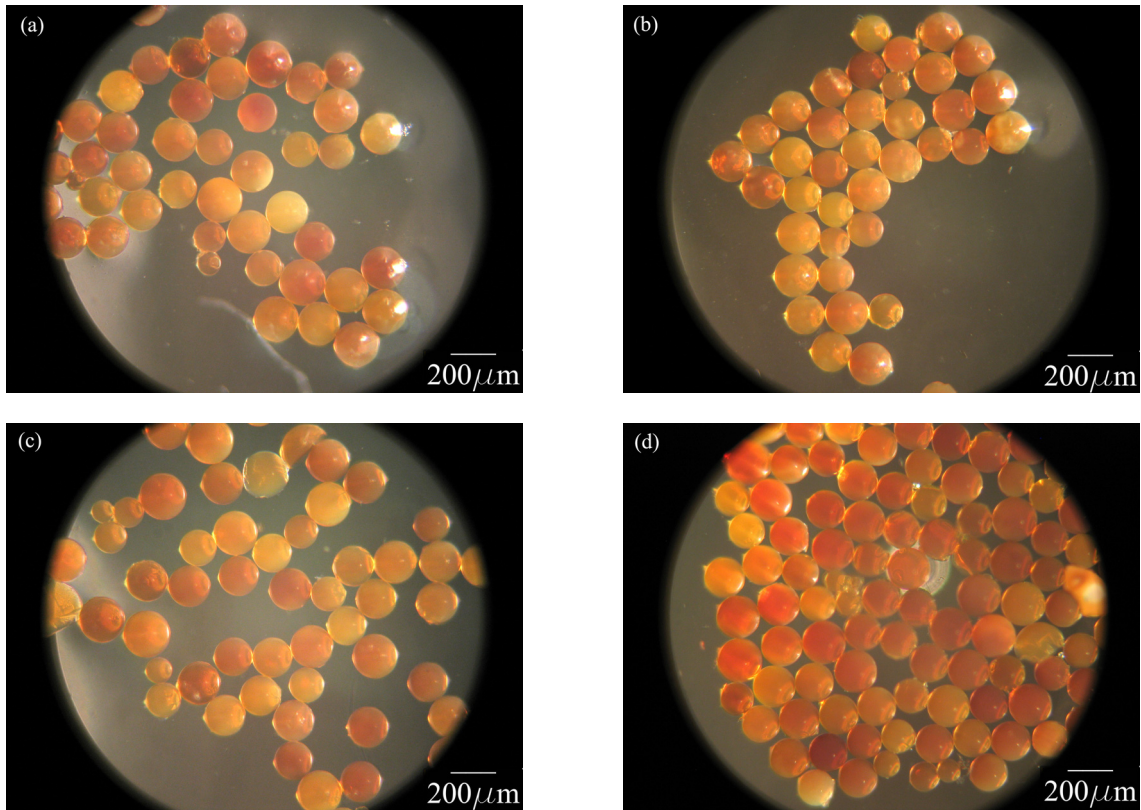
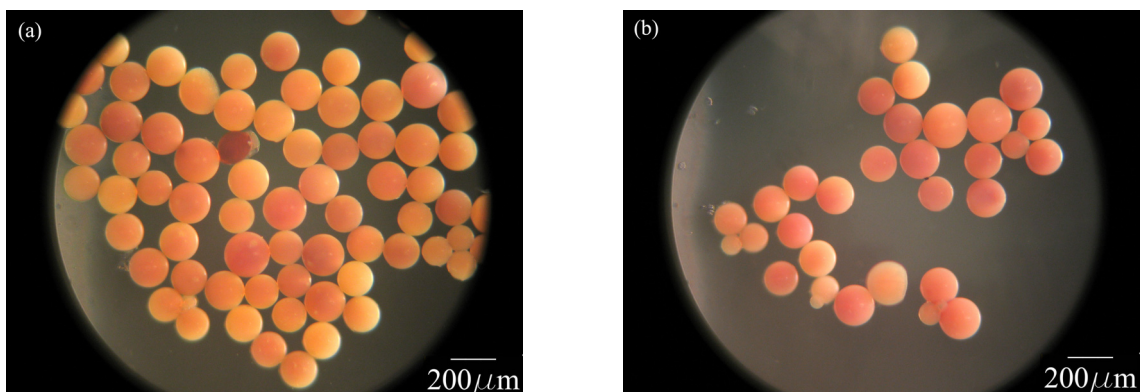


Figura 5.2-77. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 10 min, (b) 40 min, (c) 60 min y (d) 120 min.

Al igual que en el caso anterior, la progresión del ácido hace que las partículas se observen de un color mas rojizo.

- **Condiciones experimentales (E20)**
 - % DVB = 60 %
 - $F_m = 0,5$



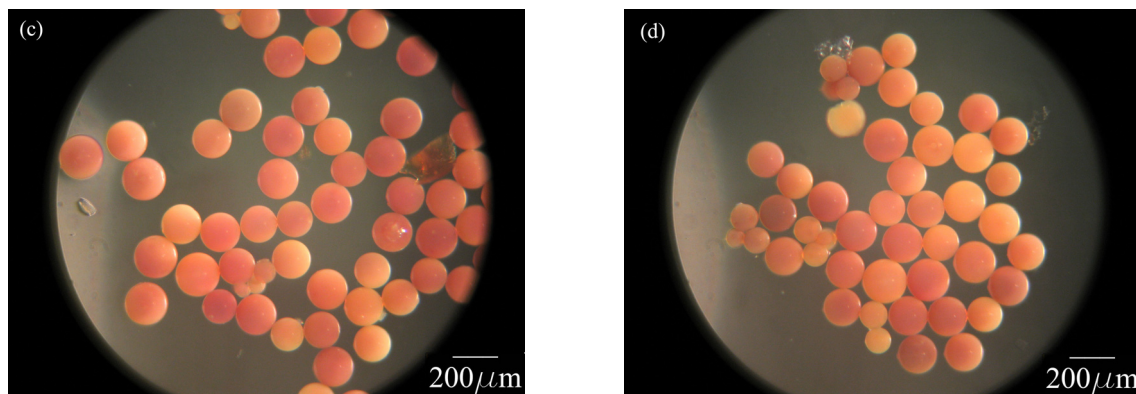


Figura 5.2-78. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 5 min, (b) 10 min, (c) 30 min y (d) 60 min.

- **Condiciones experimentales (E22)**

- % DVB = 80 %

- $F_m = 0,6$

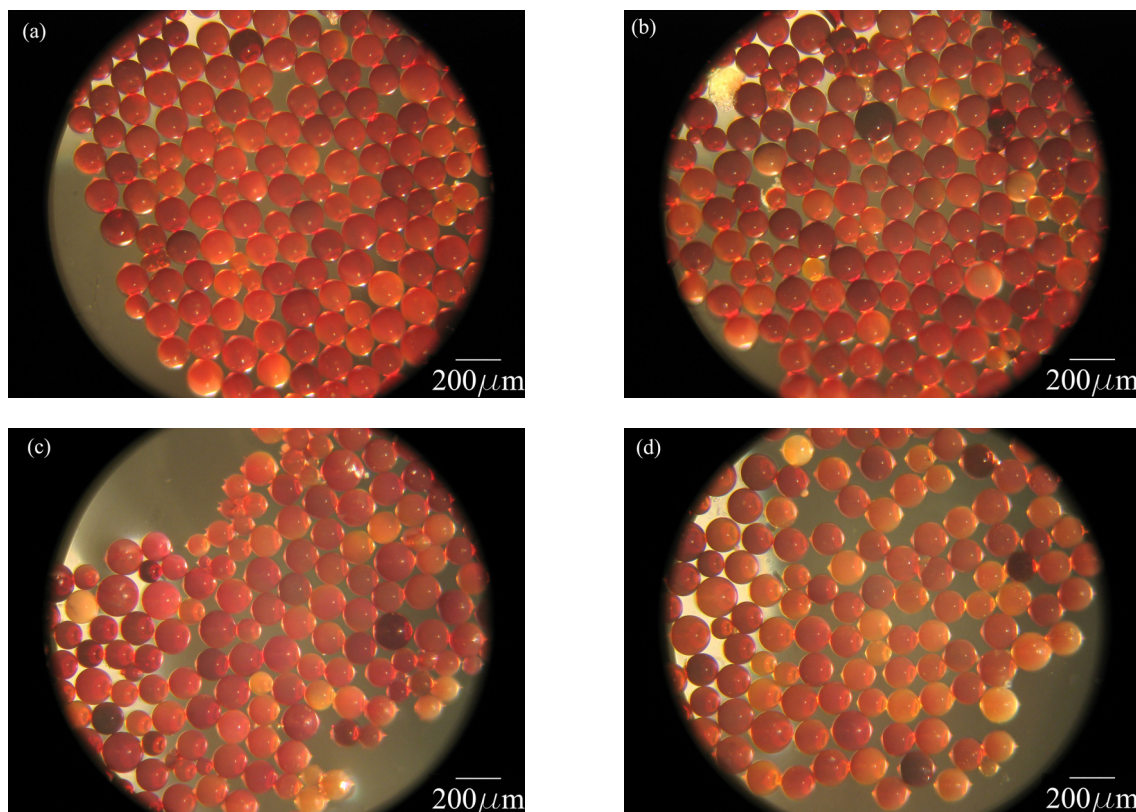


Figura 5.2-79. Microfotografías de microscopio óptico de micropartículas poliméricas sulfonadas a tiempos de reacción de (a) 5 min, (b) 10 min, (c) 30 min y (d) 60 min.

En este último caso parece que la estructura porosa favorece la rápida penetración del ácido aunque ello no implique una sulfonación ni rápida ni total.

5.2.2.2.2 Medida de la capacidad de intercambio

Como se ha podido comprobar mediante la caracterización microscópica, al igual que en el caso de las resinas de tipo gel, la sulfonación de diferentes tipos de micropartículas macroporosas, ha permitido la síntesis de resinas de intercambio iónico que se diferencian en su estructura entrecruzada, distribución y tamaño de poros, y su grado de sulfonación. En este apartado se muestran los resultados de la medida de sus capacidades de intercambio H^+/Na^+ , q_{H^+/Na^+} , que se han determinado siguiendo la metodología descrita en el apartado **4.2.2.2.1 del capítulo de Materiales y Metodología experimental**.

A continuación se presentan los resultados experimentales de la conversión con respecto de la capacidad máxima conseguida en cada experimento, y de la q_{H^+/Na^+} .

5.2.2.2.2.1 Micropartículas con 25% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 25% **DVB**, a tres **Fm** diferentes, sulfonadas a una temperatura de 75°C y varios tiempos de reacción, se recogen en la **Tabla 5.2-25**. Además, esta misma capacidad, en miliequivalentes de H^+ intercambiados por Na^+ por gramo de resina seca (meq/g), se ha representado frente al tiempo de reacción en la **Figura 5.2-80**.

Tabla 5.2-25. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas macroporosas con 25% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	q_{H^+/Na^+} (Fm=0,5)	q_{H^+/Na^+} (Fm=0,6)	q_{H^+/Na^+} (Fm=0,7)
175	10	1,1	0,9	0,6
	20	-	1,4	-
	30	-	-	1,2
	40	-	1,7	-
	60	2,0	2,3	1,6
	120	2,6	3,0	2,0
	180	3,0	3,3	1,8
	240	-	3,4	2,7
	300	-	-	2,9
	360	3,6	-	3,0

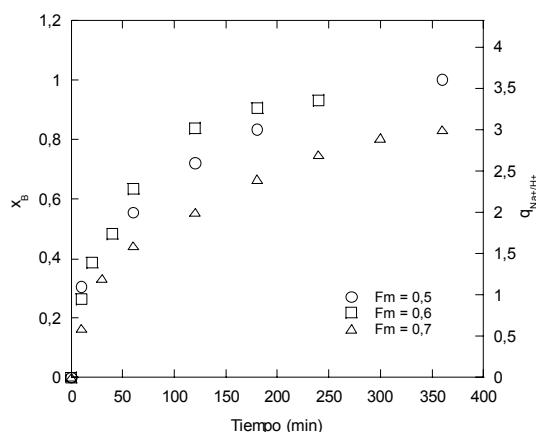


Figura 5.2-80. Datos experimentales de conversión, x_B , y capacidad de intercambio, q_{H^+/Na^+} , para la sulfonación de las **micropartículas con 25% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C , para tres fracciones monoméricas diferentes.

Según se puede apreciar en la **Figura 5.2-80**, en el caso de las micropartículas con una fracción monomérica de 0,7 (**Fm** = 0,7) el proceso de transferencia de materia parece ser más lento. Este resultado parece lógico puesto, para estas micropartículas, el valor de la **Fm** es alto y la fracción monomérica tiene influencia sobre la presencia de macroporos de forma que, cuanto mayor es la fracción monomérica menor es la presencia de macroporos en el adsorbente (García-Diego y Cuellar, 2005) y esto dificultaría el paso del agente de sulfonación a través de la estructura polimérica.

5.2.2.2.2 Micropartículas con 30% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 30% **DVB**, con una **Fm** = 0,6, sulfonadas a una temperatura de 75°C y varios tiempos de reacción, se recogen en la **Tabla 5.2-26** y se representan frente al tiempo de reacción en la **Figura 5.2-81**.

Tabla 5.2-26. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas macroporosas con 30% **DVB**.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,6)
	0	0
	10	1,6
	30	2,0
175	60	2,5
	120	3,0
	180	3,2
	240	3,3

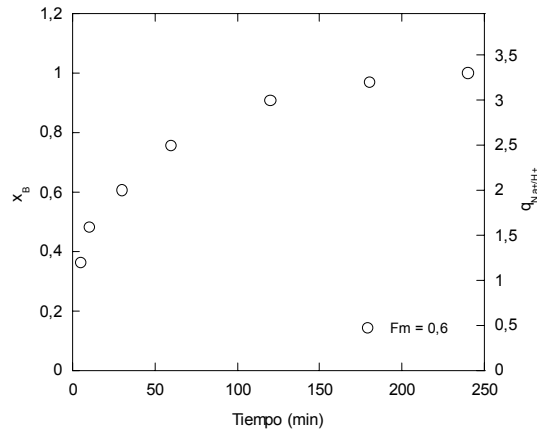


Figura 5.2-81. Datos experimentales de conversión, x_B , y capacidad de intercambio, q_{H^+/Na^+} , para la sulfonación de las micropartículas con 30% de entrecruzamiento, a una temperatura de 75°C y una fracción monomérica de 0,6.

Según se observa en la gráfica de la **Figura 5.2-81**, parece ser que la sulfonación de las micropartículas con 30% **DVB** es más rápida que la de las micropartículas que tienen un 25% **DVB**. Esto se puede explicar considerando que a mayores grados de entrecruzamiento existe un mayor volumen de poros (micro, meso y macro) con lo cual existe una mayor facilidad para la penetración del agente de sulfonación.

5.2.2.2.2.3 Micropartículas con 40% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 40% **DVB**, de dos **Fm** diferentes, sulfonadas a una temperatura de 75°C y varios tiempos de reacción, se recogen en la **Tabla 5.2-27** y se representan frente al tiempo de reacción en la **Figura 5.2-82**.

Tabla 5.2-27. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas macroporosas con 40% **DVB**.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,5)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,6)
	0	0	0
	10	1,9	2,0
	30	2,2	2,1
175	60	2,5	2,2
	120	2,7	2,5
	180	-	2,5
	240	2,7	2,6

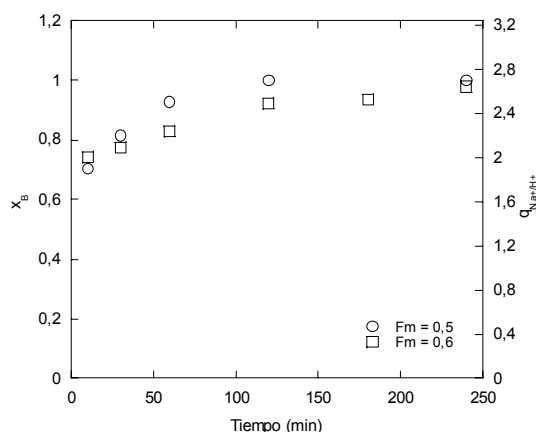


Figura 5.2-82. Datos experimentales de conversión, x_B , y capacidad de intercambio, q_{H^+/Na^+} , para la sulfonación de las micropartículas con 40% de entrecruzamiento, a una temperatura de 75°C y fracciones monoméricas de 0,5 y 0,6.

En la gráfica de la **Figura 5.2-82** también se puede apreciar que se alcanza la capacidad máxima de sulfonación a un tiempo de aproximadamente 150 min, es decir, la velocidad de sulfonación sigue incrementándose con el incremento del grado de entrecruzamiento.

5.2.2.2.4 Micropartículas con 55% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 55% DVB y tres Fm diferentes, se recogen en la **Tabla 5.2-28** y se representan en la **Figura 5.2-83**.

Tabla 5.2-28. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas macroporosas con 55% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,5)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,6)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,7)
	0	0	0	0
	5	1,6	1,6	1,5
	10	1,8	1,8	1,7
	20	-	2,1	-
175	30	-	-	2,0
	40	2,2	2,4	-
	60	2,2	2,4	2,2
	90	2,4	-	-
	120	-	-	2,4

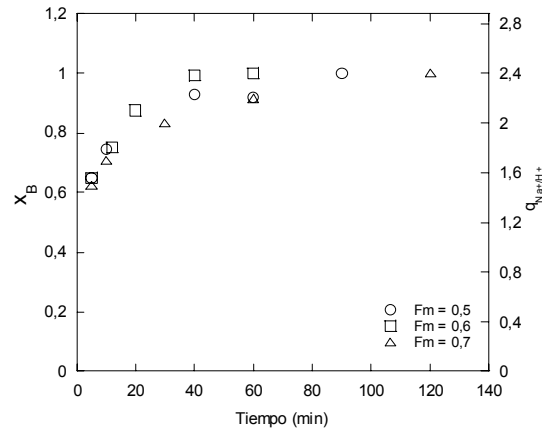


Figura 5.2-83. Datos experimentales de conversión, x_B , y capacidad de intercambio, q_{H^+/Na^+} , para la sufonación de las **micropartículas con 55% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C, para tres fracciones monoméricas diferentes.

Según se observa en la **Figura 5.2-83**, comparando con la gráfica de la **Figura 5.2-80**, se puede notar que a medida que aumenta el grado de entrecruzamiento el efecto de la fracción monomérica sobre la velocidad de la reacción parece disminuir. Lo que puede deberse a que, como al incrementarse el grado de entrecruzamiento se incrementa el volumen de poros, se enmascara el efecto de la fracción monomérica (mayor cantidad de micro y meso poros), explicado anteriormente para micropartículas de 25 % DVB.

5.2.2.2.2.5 Micropartículas con 60% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 60% DVB y Fm de 0,5, se recogen en la **Tabla 5.2-29** y se representan en la **Figura 5.2-84**.

Tabla 5.2-29. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas macroporosas con 60% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,5)
	0	0
	5	1,5
175	10	1,6
	30	1,7
	60	1,9

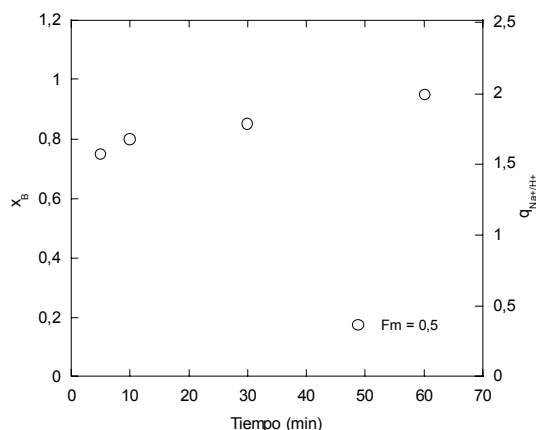


Figura 5.2-84. Datos experimentales de conversión, x_B , y capacidad de intercambio, q_{H^+/Na^+} , para la sulfonación de las **micropartículas con 60% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C y una fracción monomérica de 0,5.

5.2.2.2.6 Micropartículas con 80% de entrecruzamiento

Las capacidades de intercambio catiónico de las resinas con un grado de entrecruzamiento de 80% DVB y Fm de 0,6, se recogen en la **Tabla 5.2-30** y se representan en la **Figura 5.2-85**.

Tabla 5.2-30. Valores experimentales de q_{H^+/Na^+} de micropartículas macroporosas con 80% DVB.

\bar{d}_p (μm)	tiempo (min)	q_{H^+/Na^+} (Fm = 0,6)
	0	0
175	5	1,4
	10	1,5
	30	1,7
	60	1,8

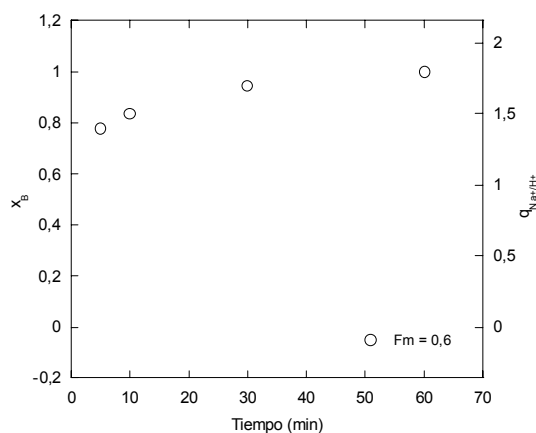


Figura 5.2-85. Datos experimentales de conversión, x_B , y capacidad de intercambio, q_{H^+/Na^+} , para la sulfonación de las **micropartículas con 80% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C y una fracción monomérica de 0,6.

Como se observa en la **Figura 5.2-85** la velocidad de sulfonación aumenta proporcionalmente con el grado de entrecruzamiento. Valen los mismos comentarios que para las partículas anteriores.

5.2.2.2.3 Estudio de la cinética del proceso: Aplicación de modelos

En este apartado se recoge el análisis de la cinética del proceso de sulfonación según los planteamientos desarrollados en el **apartado 3.2.3 del capítulo de Fundamento Teórico**, donde, a la vista de las imágenes del apartado anterior sobre el progreso del agente de sulfonación en el interior de las micropartículas, se ha supuesto, al igual que en el caso de las micropartículas de tipo gel, que el proceso de sulfonación de las micropartículas poliméricas, en las condiciones experimentales señaladas en esta investigación, se puede representar por el **modelo de núcleo menguante**.

Como se ha señalado anteriormente, este modelo considera que en la cinética del proceso global de sulfonación tienen influencia la transferencia de materia fluido-sólido (difusión externa), el transporte de materia en el interior del sólido (difusión interna) y la reacción química. Cabe recordar además, que estas tres resistencias se relacionan, en función de la conversión, mediante la **ecuación (3.2-42)**

$$\frac{M_B k (C_A)_b}{\rho_B r_s} t = [1 - (1 - x_B)^{1/3}] \left\{ 1 + \frac{Y_1 Y_2}{3} [(1 - x_B)^{2/3} + (1 - x_B)^{1/3} + 1] + \frac{Y_2}{6} [(1 - x_B)^{1/3} + 1 - 2(1 - x_B)^{2/3}] \right\} \quad (3.2-42)$$

y que las expresiones simplificadas de la **ecuación (3.2-42)** son, la **ecuación (3.2-44)**, en el caso de que la cinética global esté controlada por la **reacción química**

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} [1 - (1 - x_B)^{1/3}] \quad (3.2-44)$$

y la **ecuación (3.2-48)**, en el caso de que la cinética global esté controlada por la **difusión a través de la capa de producto** (difusión interna)

$$t = \frac{\rho_B r_s^2}{6 M_B D_e (C_A)_b} [1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)] \quad (3.2-48)$$

o bien, **ecuación (3.2-51)** cuando la cinética global está controlada conjuntamente **por las dos resistencias**.

$$t = \frac{\rho_B r_s}{M_B k (C_A)_b} \left[1 - (1 - x_B)^{1/3} \right] \left\{ 1 + \frac{Y_2}{6} \left[(1 - x_B)^{1/3} + 1 - 2(1 - x_B)^{2/3} \right] \right\} \quad (3.2-51)$$

Cabe señalar, que en el caso de las micropartículas de tipo macroporosas, mediante el estudio del efecto de los factores grado de entrecruzamiento y fracción monomérica sobre el grado de sulfonación, se determinó que realmente en estructuras poliméricas altamente entrecruzadas existe un porcentaje de la matriz polimérica que es “no-sulfonable”, por lo tanto, para micropartículas a diferentes grados de entrecruzamiento existirán diferentes capacidades máximas de intercambio. Los datos de capacidad máxima se recogen en la **Tabla 5.2-24**.

En este caso se pueden hacer las mismas consideraciones que se hicieron en el caso de las micropartículas de tipo gel.

- Se ha probado a ajustar las ecuaciones simplificadas resultantes cuando alguna resistencia de las antes mencionadas, o combinación de resistencias, controla la cinética global del proceso.
- Como al principio de la reacción no hay capa de producto, el mecanismo controlante será la transferencia de materia externa o la reacción química pero, conforme avanza la reacción hacia el interior de las partículas, el mecanismo controlante pasará a ser la difusión interna y esto ocurrirá antes en las micropartículas con poros más estrechos.

Teniendo estas consideraciones en cuenta, para ajustar los resultados experimentales se ha decidido utilizar la ecuación **ecuación (3.2-48)** que representa el control de la cinética global por la difusión a través de la capa de producto.

Si este modelo representa adecuadamente la cinética global del proceso de sulfonación, al representar $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B) \right]$ frente t se debe obtener una línea recta con pendiente:

$$\frac{6M_B D_e (C_A)_b}{\rho_B r_s^2}$$

que es la **ecuación (5.2-1)**.

A continuación se presentan los resultados experimentales en función de la conversión conseguida en cada experimento de sulfonación.

5.2.2.2.3.1 Micropartículas con 25% de entrecruzamiento

Como ya se ha indicado, para ajustar los datos experimentales, se ha utilizado el modelo de control por difusión interna. Así, los datos de conversión se han representado, en la **Figura 5.2-86(a)** en la forma $\left[1-3(1-x_B)^{2/3}+2(1-x_B)\right]$, frente al tiempo, **para cada valor de la fracción monomérica**. En el caso de que el modelo represente adecuadamente el proceso global se debe obtener una línea recta y con el valor de su pendiente se calcula el valor de los coeficientes de difusión efectivos mediante la expresión (**ecuación (5.2-1)**). A continuación, los valores de estos coeficientes se han reemplazado en la **ecuación (3.2-48)** para obtener la curva teórica que, representada según la **Figura 5.2-86(b)**, permite una mejor apreciación del progreso de la conversión frente al tiempo y del ajuste del modelo a los datos experimentales.

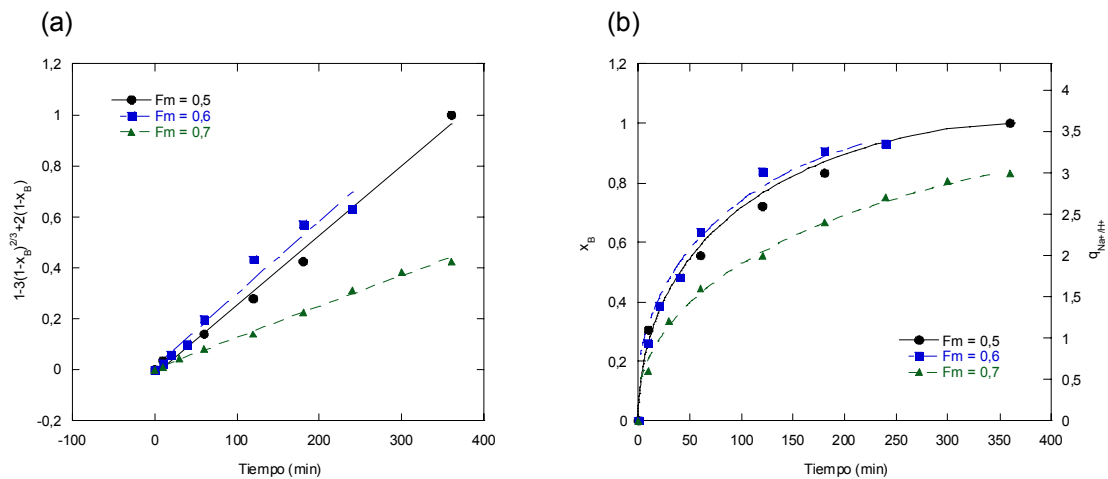


Figura 5.2-86. Datos experimentales de conversión, x_B , para la sulfonación de las **micropartículas con 25% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C , para tres fracciones monoméricas diferentes.

Según se observa en las gráficas de la **Figura 5.2-86(a)**, en la mayoría de los casos al representar el término $\left[1-3(1-x_B)^{2/3}+2(1-x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción se obtuvieron líneas rectas pasando por el origen de coordenadas. Esto indica que el

modelo de difusión interna representa adecuadamente los datos experimentales desde conversiones muy pequeñas.

Se puede apreciar en la **Figura 5.2-86(b)**, que, en el caso de las micropartículas con una fracción monomérica de 0,7 ($F_m = 0,7$), el proceso de transferencia de materia parece ser más lento y ya se ha comentado que cuanto mayor es el valor de F_m menor es la anchura media de los poros por lo que este resultado parece lógico. Este efecto también se justifica si se comparan las imágenes de la **Figura 5.2-51** con las de la **Figura 5.2-55** del **aparatado 5.2.2.1.1** de este capítulo. En estas figuras, que muestran imágenes de micropartículas fabricadas con 25% DVB y 0,5 y 0,7 de F_m , se puede notar que la estructura de las micropartículas con $F_m = 0,7$ poseen un menor porcentaje de poros que las micropartículas con $F_m = 0,5$, ya que las micropartículas con $F_m = 0,7$ poseen una estructura más parecida a las micropartículas de tipo gel.

5.2.2.3.2 Micropartículas con 30% de entrecruzamiento

Al igual que en el caso anterior, los datos experimentales de sulfonación de las **micropartículas con 30% de entrecruzamiento**, se han representado, en la **Figura 5.2-87**, en la forma $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$, frente al tiempo de reacción. De nuevo, en el caso en que el modelo represente adecuadamente la cinética del proceso global, los puntos deberán alinearse según una línea recta.

En este caso solo se ha trabajado con una $F_m = 0,6$.

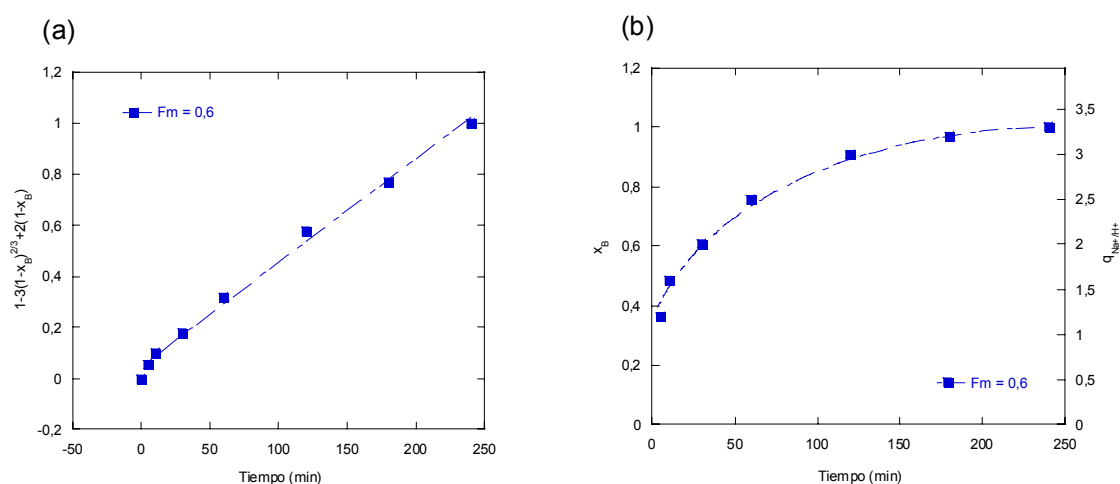


Figura 5.2-87. Datos experimentales de conversión, x_B , para la sulfonación de las **micropartículas con 30% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C, para una sola fracción monomérica de 0,6.

Según se observa en las gráficas de las **Figuras 5.2-87(a)**, al representar el término $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción se obtiene una línea recta. No obstante, en este caso la línea no tiene ordenada en el origen nula. Esto indica que el modelo de difusión interna no representa los datos experimentales desde el principio.

Por esta razón, en la gráfica de la **Figura 5.2-87(b)**, la aplicación del modelo de difusión interna comienza a partir de los 10 min de reacción.

Para describir la cinética de sulfonación de micropartículas con 30% de entrecruzamiento, se ha decidido aplicar los modelos cinéticos a partir de un tiempo de reacción de 10 min, al igual que anteriormente en resinas con 8% de entrecruzamiento de tipo gel. La no adecuación del modelo al comienzo de la reacción puede deberse a que la existencia de macroporos en este tipo de partículas permite que al principio de la reacción sea otra resistencia la que controle la velocidad del proceso global. Se ha de tener en cuenta que la difusión en los macroporos puede ser muy rápida y a través de ellos el ácido puede llegar hasta el interior de las micropartículas en un tiempo relativamente corto y, en esta manera, la sulfonación de la superficie de las nanopartículas puede ser relativamente rápida. Una vez sulfonada esta superficie, comenzaría el proceso de penetración del ácido a través de poros mucho más estrechos y a través de la estructura no porosa y muy entrecruzada de las nanopartículas y este proceso sería mucho más lento. Realmente, para caracterizar el proceso global sería necesaria la utilización de un modelo de poros bimodal, con dos coeficientes de difusión, uno para la difusión en los macroporos y otro para los microporos pero, al ser tan rápida la difusión en los macroporos, la experimentación, tal como se realiza en este trabajo, no permite la toma de datos a tiempos muy cortos y, en consecuencia, este proceso no es posible estudiarlo.

5.2.2.2.3.3 Micropartículas con 40% de entrecruzamiento

Los datos experimentales de sulfonación de las **micropartículas con 40% de entrecruzamiento**, se han representado, de nuevo para cada fracción monomérica, en la forma $\left[1 - 3(1 - x_B)^{2/3} + 2(1 - x_B)\right]$ frente al tiempo de reacción (**Figura 5.2-88**).

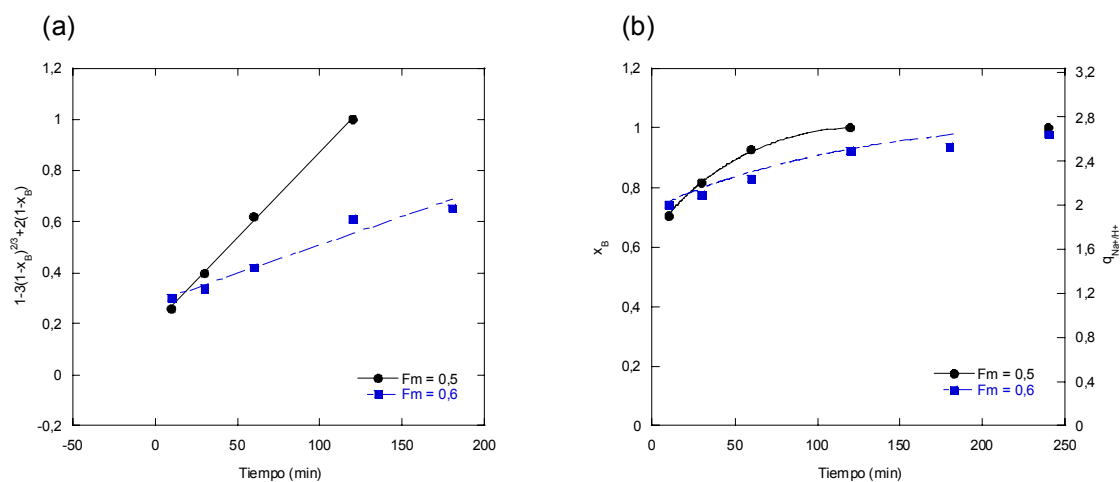


Figura 5.2-88. Datos experimentales de conversión, x_B , para la sulfonación de las **micropartículas con 40% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C, para dos fracciones monoméricas diferentes.

Al igual que en el caso de las micropartículas con 30% de entrecruzamiento, según se observa en la **Figura 5.2-88(a)**, el modelo de difusión interna parece representar adecuadamente los datos experimentales.

Además, en la gráfica de la **Figura 5.2-88(b)** también se puede apreciar que el modelo solo se puede ajustar a los datos experimentales a partir de los 10 min de reacción. También, en esta figura se aprecia que se alcanza la capacidad máxima de sulfonación a un tiempo de aproximadamente 150 min, es decir, la velocidad de sulfonación sigue incrementándose con el incremento del grado de entrecruzamiento.

En las micropartículas con 40% **DVB**, al igual que en el caso anterior se puede suponer que en los primeros momentos de la reacción, la resistencia controlante no es la difusión interna. Sin embargo, cabe la reflexión, al igual que se ha comentado para el caso anterior, de que, en micropartículas con altos grados de entrecruzamiento (40 – 80% **DVB**), el proceso de sulfonación es muy rápido, debido a la existencia de una porosidad alta, y esto dificulta la obtención de datos experimentales válidos para la estimación de un modelo que abarque todo el rango de sulfonación.

5.2.2.2.3.4 Micropartículas con 55% de entrecruzamiento

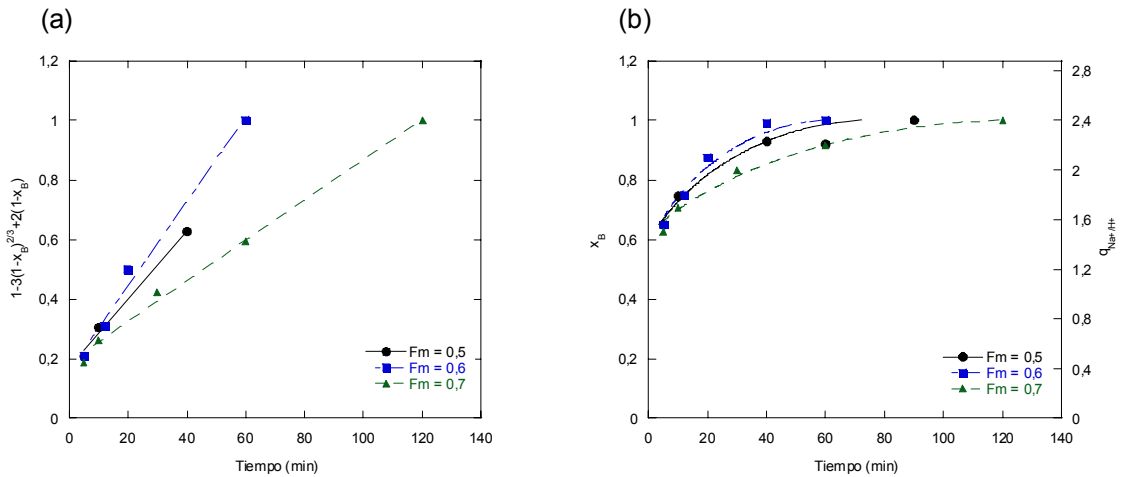


Figura 5.2-89. Datos experimentales de conversión, x_B , para la sulfonación de las **micropartículas con 55% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C, para tres fracciones monoméricas diferentes.

Según se observa en la **Figura 5.2-89(a)**, el modelo de difusión interna representa adecuadamente los datos experimentales.

5.2.2.2.3.5 Micropartículas con 60% de entrecruzamiento

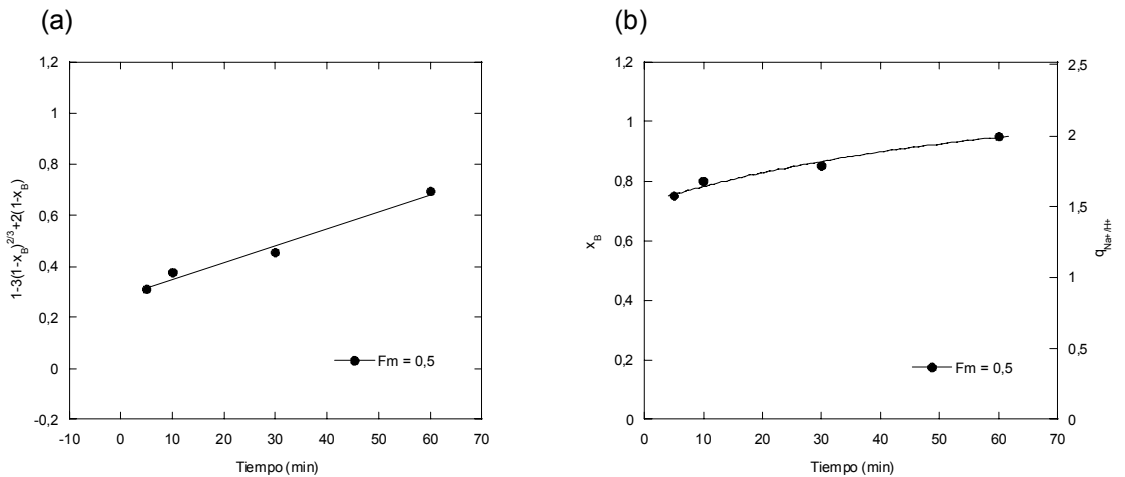


Figura 5.2-90. Datos experimentales de conversión, x_B , para la sulfonación de las **micropartículas con 60% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C, para una fracción monomérica de 0,5.

En la **5.2-90(a)** y **(b)** se puede observar que, aunque el modelo de difusión explique la cinética del proceso global a partir de los primeros cinco minutos de reacción, durante esos primeros cinco minutos se ha llegado ya casi a la sulfonación máxima para este tipo de partículas debido a su alta porosidad y presumiblemente

pequeño diámetro de las nanopartículas que forman la micropartículas. En las fotografías de la **Figura 5.2-78** se puede apreciar que las micropartículas mantienen su aspecto independientemente del tiempo, indicando que a muy bajos tiempos de reacción el ácido ya ha penetrado hasta su interior.

5.2.2.2.3.6 Micropartículas con 80% de entrecruzamiento

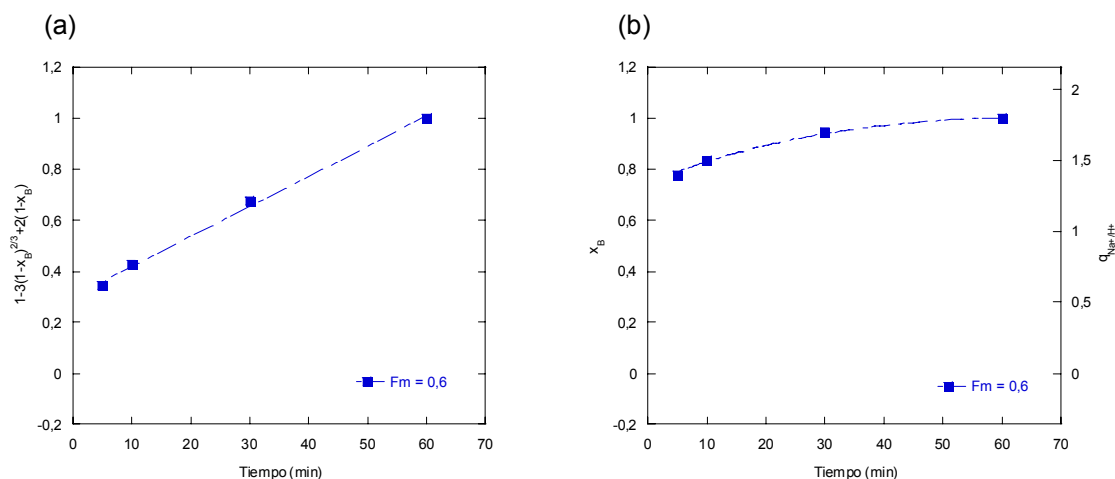


Figura 5.2-91. Datos experimentales de conversión, x_B , para la sulfonación de las **micropartículas con 80% de entrecruzamiento**, a una temperatura de 75°C, para una fracción monomérica de 0,6.

Como se observa en la **Figura 5.2-91(a)** y **91(b)** la velocidad de sulfonación aumenta proporcionalmente con el grado de entrecruzamiento. Valen los mismos comentarios que para las partículas anteriores.

5.2.2.2.4 Determinación de los coeficientes de difusión

Los coeficientes de difusión obtenidos para los experimentos cinéticos a seis grados de entrecruzamiento se recogen en la **Tabla 5.2-31**.

Tabla 5.2-31. Coeficientes de difusión, para cada curva cinética, estimados a partir de la **ecuación (5.2-1)** de micropartículas con $dp = 88 \mu\text{m}$, sulfonadas a 75°C .

grado de entrecruzamiento (% DVB)	Fm	D _e (cm ² /s)
25	0,5	$1,53 \cdot 10^{-8}$
	0,6	$1,60 \cdot 10^{-8}$
	0,7	$6,83 \cdot 10^{-9}$
30	0,6	$2,22 \cdot 10^{-8}$
40	0,5	$3,55 \cdot 10^{-8}$
	0,6	$1,51 \cdot 10^{-8}$
55	0,5	$5,68 \cdot 10^{-8}$
	0,6	$6,98 \cdot 10^{-8}$
	0,7	$3,35 \cdot 10^{-8}$
60	0,5	$3,51 \cdot 10^{-8}$
80	0,6	$4,98 \cdot 10^{-8}$

Según se recoge en la **Tabla 5.2-25** los coeficientes de difusión obtenidos para este tipo de partículas son de un orden muy similar (10^{-8}). Esto se debe a que la temperatura de reacción en todos los casos es la misma.

5.2.2.2.4.1 Efecto del %DVB sobre la cinética de la reacción

Con respecto al factor grado de entrecruzamiento, el efecto que se puede visualizar en esta serie de experimentos se puede resumir en la gráfica de la **Figura 5.2-77**, en la cual, para observar el efecto de %DVB sobre la cinética de sulfonación se ha representado este parámetro frente al coeficiente de difusión, D_e , para cada valor de **Fm**.

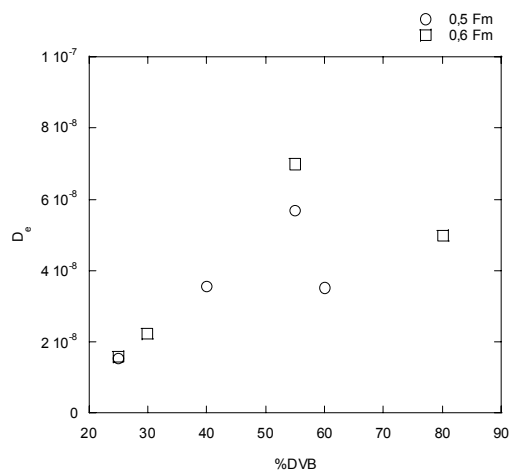


Figura 5.2-77. Efecto %DVB sobre la cinética de sulfonación.

En la gráfica de la **Figura 5.2-77** se puede apreciar que el coeficiente de difusión aumenta con el grado de entrecruzamiento. Sin embargo, a partir de un %DVB de 55 % el coeficiente de difusión disminuye. Esto puede explicarse si se tiene en cuenta la naturaleza heterogénea de los poros, es decir, las dificultades que encuentra el ácido para moverse por el interior de las micropartículas no son las mismas en poros muy grandes que en los microporos por lo que, conforme aumenta la proporción de microporos, los coeficientes de difusión serán menores. Por otra parte, al aumentar el %DVB se modifica la estructura interna en dos sentidos que pueden tener efectos contrarios; por un lado aumenta el número de poros y el D_e aumentará pero, a la vez, aumenta el número de microporos y esto hace que el valor del D_e disminuya. Todavía hay más complicaciones; el ácido tiene que penetrar en la estructura de tipo gel de las nanopartículas y esto será más difícil cuanto mayor sea el % DVB. Por otra parte está el efecto del cambio de DVB comercial ya que el DVB del 80% tiene menos proporción de etil-estireno que el de 55% y esto puede añadir un efecto que pudiera ser importante según la gráfica de la **Figura 5.2-77**.

Cabe señalar que en esta gráfica se ha eliminado el experimento cuyas condiciones son 40%DVB y 0,6 de Fm, puesto que el coeficiente de difusión encontrado es aparentemente erróneo, mucho menor que el del experimento a 40%DVB y 0,5 de Fm. Probablemente se ha debido a algún error de tipo experimental en el proceso de fabricación de la resina, que hayan afectado a la estructura porosa de la matriz polimérica. Posiblemente la mezcla de los monómeros antes de ser reaccionados haya sido deficiente.

5.2.2.2.4.2 Efecto de F_m sobre la cinética de la reacción

El efecto de F_m se puede visualizar en la gráfica de la **Figura 5.2-78**, en la que se ha representado este parámetro frente al coeficiente de difusión, D_e , para dos valores de %DVB.

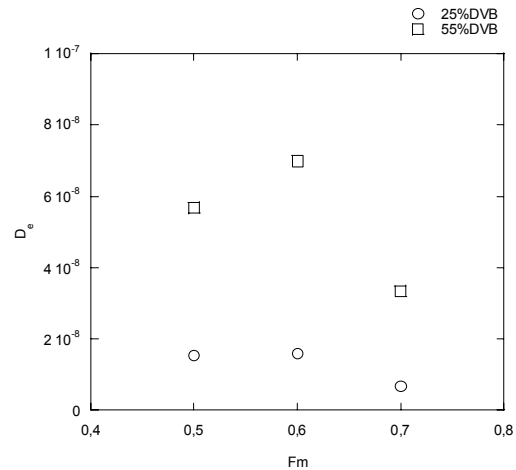


Figura 5.2-78. Efecto de % F_m sobre la cinética de sulfonación.

En esta gráfica se observa que el mayor coeficiente de difusión se obtiene con $F_m = 0,6$, para micropartículas con % DVB de 25 y 55. Este valor máximo puede parecer algo extraño ya que, en estudios realizados con anterioridad, se ha encontrado que la presencia de macroporos en la matriz polimérica es mayor cuanto menor es la fracción monomérica. Sin embargo, el valor del coeficiente de difusión es una función compleja de la estructura porosa del sólido, ya que es un valor global que representa la difusividad media en todos los tipos de poros que existen en el sólido, por lo que no se pueden establecer predicciones a priori a la vista del valor de un solo parámetro de la estructura porosa.

5.3 APLICACIÓN DE RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO EN LA ADSORCIÓN DE GLUTATIÓN REDUCIDO (GSH)

5.3.1 Estudio del equilibrio de las concentraciones de GSH en la disolución y en la fase resina

5.3.1.1 Isotermas de equilibrio

Una vez obtenidas las resinas de intercambio catiónico de tipo gel se escogió un conjunto de ellas con diferentes características, que se recogen en la **Tabla 5.3-1**, y se aplicaron en el proceso de adsorción de GSH, según la metodología planteada en el apartado 4.3 del capítulo de **Materiales y Metodología experimental**.

Tabla 5.3-1. Valores experimentales de capacidad de intercambio iónico.

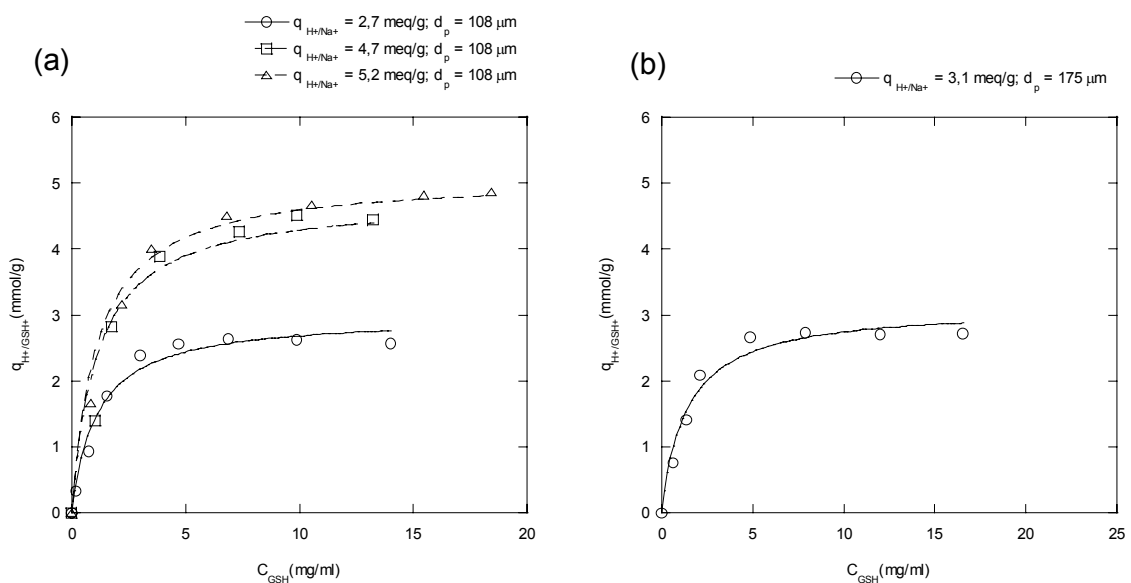
grado de entrecruzamiento (%DVB)	temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (meq/g)	
4	60	108	2,7	
		108	4,7	
		108	5,2	
	75	175	3,1	
		90	283	1,5
			283	5,1
8	60	108	0,8	
		175	1,1	
		19	2,8	
	75	19	5,1	
		90	283	1,8
			108	2,8
12	90	108	3,4	
		283	0,7	
		175	1,1	
		108	1,5	
		19	2,8	
		19	3,9	
19	5,1			

Según se recoge en la **Tabla 5.3-1**, se han escogido 19 tipos de resinas, con diferentes capacidades de intercambio, diámetros de partícula, sulfonadas a diferentes temperaturas y fabricadas a diferentes grados de entrecruzamiento. El propósito de este estudio es obtener información acerca de cómo todas estas características influyen en la adsorción de GSH.

Para el estudio del equilibrio de adsorción de GSH sobre resinas de intercambio catiónico se pusieron en contacto disoluciones de GSH, de concentración conocida, con determinadas cantidades de resina en su forma protonada y con una capacidad de intercambio conocida. Después de un cierto tiempo de contacto en viales en rotación, se mide la concentración de GSH en el sobrenadante y, por un balance de materia, se calcula la concentración de GSH en las micropartículas en equilibrio con la concentración en la disolución. Los resultados experimentales se han representado en gráficas en donde en abscisas se representa la concentración de GSH (mmoles/ml) en la fase fluida y en ordenadas la concentración de GSH en la fase resina (mmoles/g de adsorbente seco) para cada tipo de adsorbente.

5.3.1.1.1 Resinas con 4% de entrecruzamiento

En las gráficas de la **Figura 5.3-1** se presentan por separado los resultados de la adsorción de GSH sobre resinas sulfonadas a temperaturas de 60, 75 y 90°C.



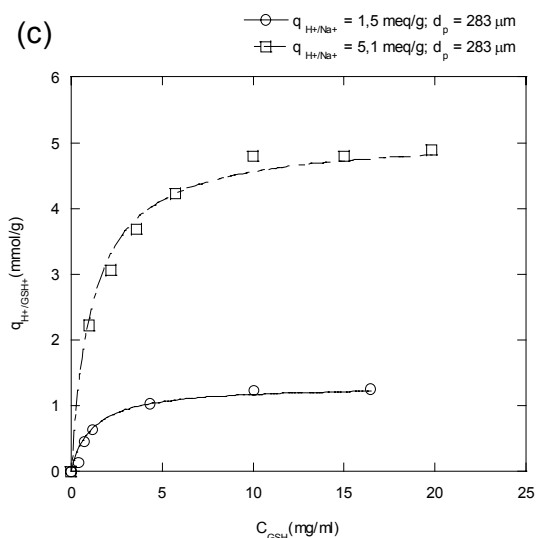


Figura 5.3-1. Isotermas de adsorción de GSH sobre resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) con 4% de entrecruzamiento, sulfonadas a temperaturas de (a) 60°C, (b) 75°C y (c) 90°C.

Según se observa en las gráficas de la **Figura 5.3-1**, en todas las resinas se alcanza una capacidad de intercambio H^+/GSH^+ prácticamente igual que en el intercambio H^+/Na^+ . Esto se debe, principalmente, al escaso grado de entrecruzamiento de las partículas, ya que, cuanto menor es este factor, mayor es la capacidad de hinchamiento de la resina en medio acuoso y, esto, facilita la penetración de los grupos GSH^+ hacia su interior. En la **Figura 5.3-1(a)** y **(c)** se puede observar que partículas del mismo tamaño presentan diferentes capacidades de adsorción pero esto se debe esencialmente al diferente grado de sulfonación de estas partículas. También es posible advertir que, en este tipo de resinas, no se observan diferencias respecto a la capacidad de adsorción en función del tamaño de partícula o de la temperatura, dado que, tanto en muestras de resinas que poseen un diámetro medio de 108 μ m (5,2 meq/g, y 60°C), como en las que tienen un diámetro medio de 283 μ m (5,1 meq/g, y 90°C) se consiguen isotermas de adsorción que alcanzan valores de capacidades de intercambio muy próximos al valor de la capacidad alcanzado en el intercambio H^+/Na^+ .

En las gráficas de la **Figura 5.3-1** también se representa la modelación de los datos experimentales. Se ha utilizado el **modelo homogéneo**, cuyo desarrollo fue descrito en el **apartado 3.6.1.1 del capítulo de Fundamento Teórico**. Este modelo supone que tanto la fase acuosa como la fase sólida se comportan idealmente, es decir, se asumen coeficientes de actividad iguales a la unidad. Por otra parte, se considera que los grupos funcionales a lo largo de toda la superficie de adsorción son homogéneos, es

decir, se considera que todos los sitios activos tienen la misma energía de activación y, por lo tanto, el proceso de adsorción de los aminoácidos sobre cualquier sitio presenta siempre la misma constante de selectividad. Dado el buen ajuste, en general, este modelo parece ser adecuado para describir la adsorción de GSH sobre resinas de intercambio catiónico.

Los parámetros del modelo homogéneo, es decir la máxima capacidad de adsorción, \hat{q}_{GSH} , y el coeficiente, K , relacionado con la afinidad entre adsorbente y adsorbato, calculados a partir del ajuste de la **ecuación (3.6-13)** a los datos experimentales se recogen en la **Tabla 5.3-2**. En esta tabla también se incluye el coeficiente de correlación, R , obtenido en cada ajuste.

$$q_{GSH} = \frac{q_m K C_{GSH}}{1 + K C_{GSH}} \quad (3.6-13)$$

Tabla 5.3-2. Valores de los parámetros del modelo homogéneo para resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 4% de entrecruzamiento, sulfonadas a temperaturas de 60, 75 y 90°C.

Grado de entrecruzamiento (%DVB)	Temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	q_{H^+/Na^+} (meq/g)	$\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ (meq/g)	K	R
4	60	108	2,7	2,9	0,90	0,99
		108	4,7	4,6	0,90	0,97
		108	5,2	4,9	0,90	0,99
	75	175	3,1	3,1	0,72	0,99
	90	283	1,5	1,3	0,85	0,98
		283	5,1	5,1	0,85	0,99

En la **Tabla 5.3-2**, $\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ es la capacidad máxima de adsorción de GSH sobre la resina predicha por el modelo, K es el parámetro del modelo que viene definido por la ecuación (3.6-14). A partir de este valor y, si la variación del pH es despreciable y su valor medio es conocido experimentalmente, se pueden calcular los valores de las constantes de equilibrio, K_e , de los procesos de adsorción sobre todas las resinas.

Según se puede apreciar en la **Tabla 5.3-2**, se encontró que el mejor ajuste del modelo a los datos experimentales para las resinas sulfonadas a 60°C se daba para las de diámetro de 108 μm y $q_{H^+/Na^+} = 2,7$ meq/g. Teniendo esto en cuenta y considerando, además, que la naturaleza química de estas resinas debería ser resinas es similar y que,

por ello, las energías de sus sitios de adsorción no deberían diferir en gran medida entre un adsorbente y otro, el valor del parámetro K para estas resinas fue considerado válido para estimar la $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$ para las otras dos resinas sulfonadas a 60°C. El mismo razonamiento se ha seguido en el caso de las resinas sulfonadas a 90°C.

Cabe destacar que para las resinas de diámetro 108 μm y capacidad 2,7 meq/g el valor de $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$ predicho por el modelo homogéneo supera al que se obtiene en el intercambio H^+ / Na^+ . Esto ciertamente constituiría un error de predicción por parte del modelo pero, no obstante, se ha de considerar que este error de predicción está dentro del error experimental.

Se puede concluir diciendo que, en este tipo de resinas, un tripéptido del tamaño del GSH no encuentra restricciones para su penetración a través de las cadenas de polímero y que su adsorción sobre los grupos sulfónicos es 1:1, es decir cada molécula de tripéptido ocupa solo un grupo sulfónico.

5.3.1.1.2 Resinas con 8% de entrecruzamiento

Al igual que en el caso anterior, en las gráficas de la **Figura 5.3-2** se presentan por separado los resultados de la adsorción de GSH^+ sobre resinas sulfonadas a temperaturas de 60, 75 y 90°C.

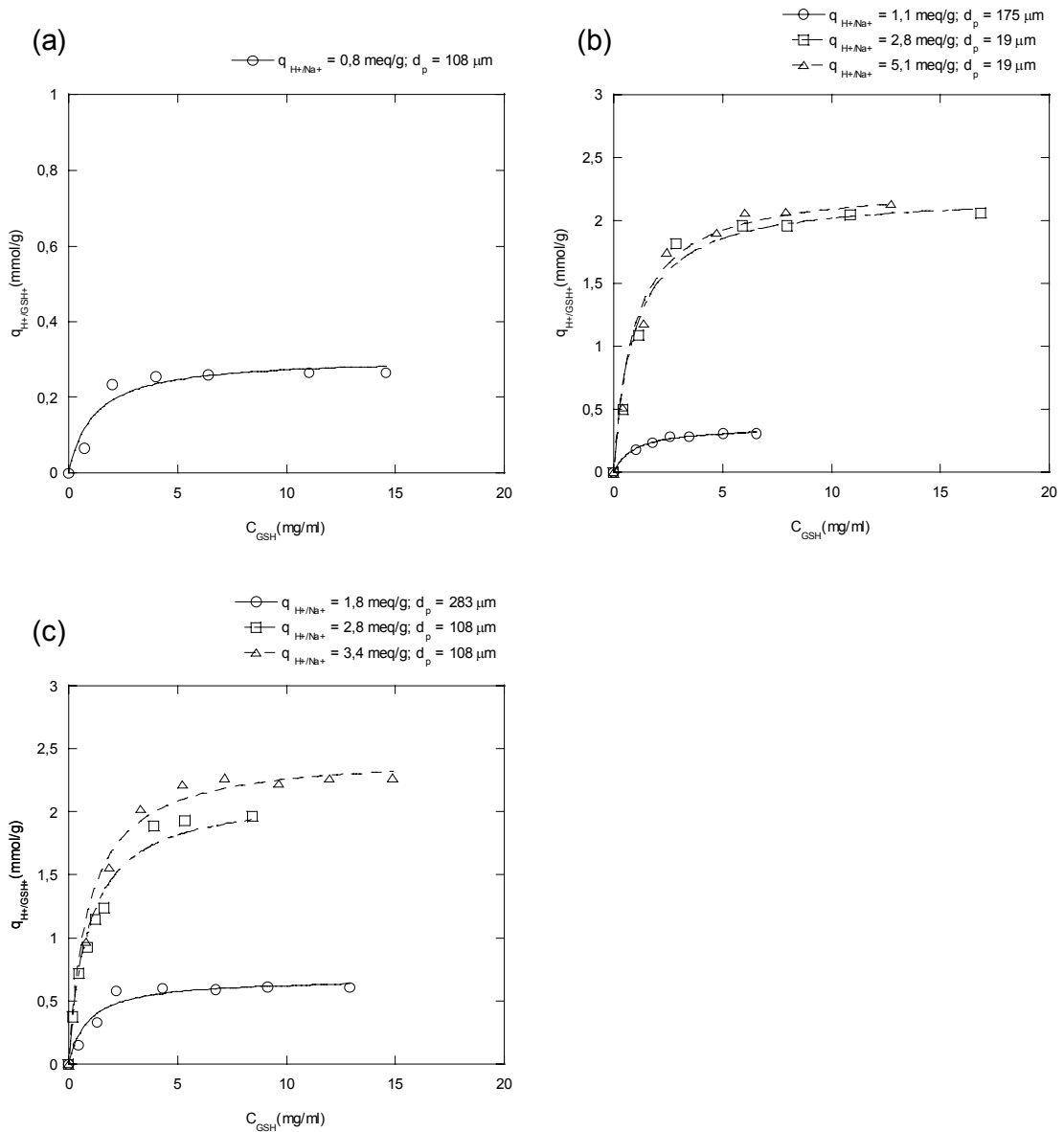


Figura 5.3-2. Isotermas de adsorción de GSH sobre resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) con 8% de entrecruzamiento, sulfonadas a temperaturas de (a) 60°C, (b) 75°C y (c) 90°C.

En las gráficas de la **Figura 5.3-2** se puede apreciar que las capacidades máximas de las resinas conseguidas en la adsorción de GSH no alcanzan los valores de las capacidades de intercambio totales H^+/Na^+ . Se puede suponer que esto sea debido al incremento del grado de entrecruzamiento, es decir, la rigidez que provoca un 8% de entrecruzamiento en las resinas parece impedir parcialmente la penetración de GSH^+ en la estructura polimérica. Por otra parte, en las gráficas de la **Figura 5.3-2(b)**, se puede apreciar que las resinas de tamaño 19 μ m y con capacidades de intercambio, $q_{H^+/Na^+} = 2,8$ meq/g y $q_{H^+/Na^+} = 5,1$ meq/g poseen valores de q_{H^+/GSH^+} muy similares entre sí,

aunque muy inferiores a la capacidad de intercambio H^+/Na^+ . Una situación semejante, pero menos pronunciada, se observa en la gráfica de la **Figura 5.3-2(c)**. Estos resultados podrían tener una explicación considerando que las micropartículas de resinas no tienen una estructura homogénea, ya que se admite que las perlas de resina comienzan a formarse a partir de núcleos formados principalmente por DVB que es el monómero más reactivo. Según esta idea, el entrecruzamiento sería más pronunciado en la parte central de las resinas que en su exterior, que estaría formada principalmente por estireno sin entrecruzar. En consecuencia, la parte externa de las micropartículas sería capaz de hincharse más y dejar penetrar el GSH^+ mientras que a una determinada profundidad la separación entre las cadenas de polímero ya no sería lo suficientemente amplia como para permitir su paso. La profundidad a la que el cation GSH^+ vería impedido su paso hacia el interior de las resinas sería, en principio, una función de las características, estructurales, morfológicas y funcionales de las resinas.

Otra posible explicación respecto de la poca penetración del GSH en la estructura polimérica de 8% DVB podría ser que la velocidad de penetración el GSH^+ hacia el interior de la resina sulfonada fuese haciéndose cada vez más lenta, de manera que fuesen necesarios tiempos muy grandes para alcanzar el equilibrio. Cabe señalar, entonces, que, en este trabajo, se ha mantenido un tiempo de contacto entre resinas y disolución para alcanzar el equilibrio de unas 15 horas y que, para descartar esta última posible explicación, se han repetido algunos experimentos permitiendo un tiempo de contacto entre el adsorbente y el adsorbato de más de 48 horas. El resultado no mostró diferencias apreciables con respecto los resultados a 15 horas, por lo que esta última posible explicación queda descartada.

En las gráficas de la **Figura 5.3-2**, al igual que para las resinas con 4 %DVB, el ajuste de un modelo a los datos experimentales se realizó por medio del **modelo homogéneo**. Los parámetros del modelo homogéneo, $\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ y K , se presentan en la **Tabla 5.3-3**. En esta tabla también se incluye el coeficiente de correlación, R , obtenido en cada ajuste.

Tabla 5.3-3. Valores de los parámetros del modelo homogéneo para resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 8% de entrecruzamiento, sulfonadas a temperaturas de 60, 75 y 90°C.

Grado de entrecruzamiento (%DVB)	Temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (meq/g)	$\hat{q}_{\text{max H}^+/\text{GSH}^+}$ (meq/g)	K	R
8	60	108	0,8	0,3	0,85	0,97
		175	1,1	0,4	1,05	1,00
	75	19	2,8	2,2	1,05	0,99
		19	5,1	2,3	1,05	0,99
	90	283	1,8	0,7	1,10	0,97
		108	2,8	2,2	1,10	0,99
		108	3,4	2,5	1,10	0,99

Según se recoge en la **Tabla 5.3-3**, se ha seguido el mismo criterio para la estimación de $\hat{q}_{\text{max H}^+/\text{GSH}^+}$, que en las resinas con 4% de entrecruzamiento; primero se observa cuáles son las resinas que poseen el mejor ajuste de los datos experimentales al modelo, dentro de cada temperatura, y luego, considerando que las resinas sintetizadas con el mismo %DVB y sulfonadas a la misma temperatura poseen la misma naturaleza química, el valor del parámetro K de estas resinas se utiliza para estimar $\hat{q}_{\text{max GSH}}$ para todas ellas.

5.3.1.1.3 Resinas con 12% de entrecruzamiento

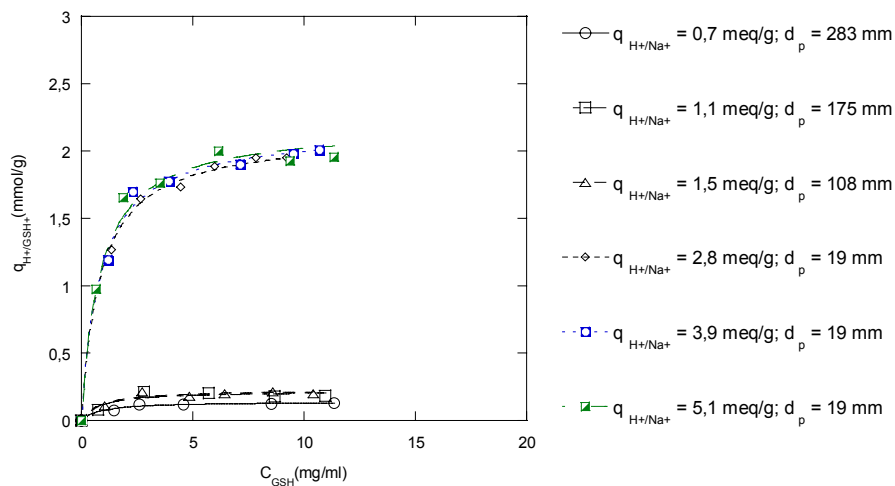


Figura 5.3-3. Isotermas de adsorción de GSH sobre resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 12% de entrecruzamiento, sulfonadas a temperaturas de 90°C.

Según se observa en la gráfica de la **Figura 5.3-3**, en las resinas fabricadas con grados de entrecruzamiento de 12 % también se aprecia un impedimento para alcanzar capacidades de intercambio cercanas a las capacidades máximas de la resina. Además, en esta figura, se puede apreciar una gran diferencia en la capacidad de adsorción GSH^+ entre las partículas más pequeñas y resto pero esto parece mas bien deberse a las diferencias que también existen entre su capacidad de intercambio H^+/Na^+ .

Sin embargo, pudiera pensarse que, dado que las micropartículas grandes adsorben muy poco y las pequeñas mucho, esto pudiera deberse a la mayor superficie específica externa de las partículas pequeñas, es decir, que la penetración en el interior de las micropartículas fuese la misma pero que la diferencia estuviese en el mayor área de adsorción que ofrecen las partículas pequeñas. Esta idea se analizará después.

Como en los casos anteriores, en las gráficas de la **Figura 5.3-3**, se presenta el ajuste de los datos experimentales por medio del **modelo homogéneo**. Los parámetros del modelo homogéneo, $\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$, K y el coeficiente de correlación, R , obtenido en cada ajuste se presentan en la **Tabla 5.3-4**.

Tabla 5.3-4. Valores de los parámetros del modelo homogéneo para resinas de poli(estireno-co-divinilbenceno) con 12% de entrecruzamiento, sulfonadas a temperaturas de 90°C.

Grado de entrecruzamiento (%DVB)	Temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	q_{H^+/Na^+} (meq/g)	$\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ (meq/g)	K	R
12	90	283	0,7	0,1	1,19	0,98
		175	1,1	0,2	1,19	0,95
		108	1,5	0,2	1,19	0,97
		19	2,8	2,1	1,19	0,99
		19	3,9	2,2	1,19	0,99
		19	5,1	2,2	1,19	0,99

5.3.1.2 Estudio de la influencia de las características de las resinas intercambiadoras sobre el proceso de intercambio

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio del equilibrio de la adsorción de GSH, sobre resinas intercambiadoras de tipo gel y con el propósito de encontrar una **relación cuantitativa** que permita predecir el valor de la máxima capacidad de adsorción de GSH, se decidió buscar una relación entre el valor de $\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ y las características de las resinas intercambiadoras. Para ello se van a utilizar como factores, potencialmente influyentes, las máximas capacidades de intercambio, determinadas por el modelo homogéneo ($\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$) de los 19 tipos de resinas, junto a sus condiciones de síntesis, que se recogen en la **Tabla 5.3-5**.

Tabla 5.3-5. Características de las resinas intercambiadoras junto a la respuesta $\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ para cada tipo de resina utilizada en la adsorción de GSH.

grado de entrecruzamiento (%DVB)	temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	q_{H^+/Na^+} (meq/g)	$\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ (meq/g)	
4	60	108	2,7	2,9	
		108	4,7	4,6	
		108	5,2	4,9	
	90	75	175	3,1	3,1
		283	283	1,5	1,3
			283	5,1	5,1
8	60	108	0,8	0,3	
		175	1,1	0,4	
		19	2,8	2,2	
	90	19	5,1	2,3	
		283	283	1,8	0,7
			108	2,8	2,2
12	90	108	3,4	2,5	
		283	0,7	0,1	
		175	1,1	0,2	
		108	1,5	0,2	
		19	2,8	2,1	
		19	3,9	2,2	
	19	5,1	2,2		

Según se recoge en la **Tabla 5.3-5**, las características de las resinas que se consideran mas relevantes para explicar el proceso de intercambio son: el grado de entrecruzamiento, la temperatura a la cual fueron sulfonadas las resinas, el diámetro medio y su capacidad de intercambio H^+/Na^+ . No obstante, conforme a los resultados

obtenidos en el apartado anterior se decidió reemplazar la variable diámetro medio por el área superficial específica (puesto que las micropartículas de tipo gel no son porosas, se trata de superficie externa), ya que es un factor aparentemente influyente sobre los resultados obtenidos en este estudio, como ya se ha comentado anteriormente. De esta forma, los valores de $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$ junto a las características de las resinas consideradas en el análisis de regresión se muestran en la **Tabla 5.3-6**.

Tabla 5.3-6. Factores, o características, de las resinas intercambiadoras y sus valores codificados, para resinas con 4, 8 y 12% DVB, junto a la respuesta $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$ del proceso de adsorción de GSH.

n° exp	factores o variables								respuesta
	grado de entrecruzamiento (%DVB)		temperatura de sulfonación (°C)		S (m ² /g)		q_{H^+/Na^+} (meq/g)		$\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$ (meq/g)
	valor real	valor cod	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	
1	4	-1	60	-1	0,0611	-0,77	2,7	-0,11	2,9
2	4	-1	60	-1	0,0611	-0,77	4,7	0,78	4,6
3	4	-1	60	-1	0,0611	-0,77	5,2	1	4,9
4	4	-1	75	0	0,0377	-0,91	3,1	0,07	3,1
5	4	-1	90	1	0,0233	-1	1,5	-0,64	1,3
6	4	-1	90	1	0,0233	-1	5,1	0,96	5,1
7	8	0	60	-1	0,0611	-0,77	0,8	-0,96	0,3
8	8	0	75	0	0,0377	-0,91	1,1	-0,82	0,4
9	8	0	75	0	0,3473	1	2,8	-0,07	2,2
10	8	0	75	0	0,3473	1	5,1	0,96	2,3
11	8	0	90	1	0,0233	-1	1,8	-0,51	0,7
12	8	0	90	1	0,0611	-0,77	2,8	-0,07	2,2
13	8	0	90	1	0,0611	-0,77	3,4	0,20	2,5
14	12	1	90	1	0,0233	-1	0,7	-1	0,1
15	12	1	90	1	0,0377	-0,91	1,1	-0,82	0,2
16	12	1	90	1	0,0611	-0,77	1,5	-0,64	0,2
17	12	1	90	1	0,3473	1	2,8	-0,07	2,1
18	12	1	90	1	0,3473	1	3,9	0,42	2,2
19	12	1	90	1	0,3473	1	5,1	0,96	2,2

Como se puede observar en la **Tabla 5.3-6** los valores de cada variable se han codificado con el propósito de obtener un modelo cuyos coeficientes den cuenta de la importancia de cada factor.

Posteriormente, con los 19 experimentos que se recogen en la **Tabla 5.3-6**, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, donde se estimó cuáles eran las variables, o agrupación de ellas, que mejor explicaban los datos experimentales. El

análisis de regresión se realizó bajo la metodología recogida en el **apartado 3.7.9.2 del capítulo de Fundamento Teórico**.

Una vez realizado el análisis de regresión lineal múltiple, los coeficientes de regresión que resultaron significativos para explicar los datos experimentales, estimados por el método de mínimos cuadrados, se muestran agrupados según la **ecuación (5.3-1)** de la forma

$$\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+} = 2,15 - 0,456 x_{\%DVB} + 1,24 x_{q_{H^+ / Na^+}} - 1,05 x_{S^*q_{H^+ / Na^+}} + 0,323 x_{\%DVB}^2$$

(5.3-1)

El coeficiente de determinación múltiple R^2 es de 98,6% y el coeficiente de determinación múltiple ajustado R^2_{adj} es de 98,2%; la cercanía de estos valores demuestra la eficacia del modelo de regresión planteado.

Por otra parte, de los coeficientes del modelo de regresión de la **ecuación (5.3-1)** se puede deducir que el factor más relevante sobre $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$ es q_{H^+ / Na^+} , con un efecto positivo, es decir, que a mayor q_{H^+ / Na^+} mayor es $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$, lo cual es totalmente lógico. En segundo lugar de importancia está la interacción entre la superficie específica y q_{H^+ / Na^+} , $x_{S^*q_{H^+ / Na^+}}$, con un efecto negativo; esto se debe a que, según se observa en los resultados, cuando la superficie específica es alta, a niveles altos de q_{H^+ / Na^+} la penetración de los grupos GSH^+ es solamente parcial, quedando en este caso una gran parte de los grupos sulfónicos (medidos por el q_{H^+ / Na^+}) no utilizados para el proceso de intercambio. En tercer lugar se encuentra el efecto del grado de entrecruzamiento, el cual es negativo, lo que también parece perfectamente lógico puesto que cuanto mayor es el grado de entrecruzamiento de la resina mayor es la rigidez de su estructura. A continuación, se encuentra el efecto negativo del término cuadrático del grado de entrecruzamiento que otorga la curvatura asociada al efecto de este factor. Finalmente cabe mencionar, que el efecto de la temperatura a la que fueron sulfonadas las resinas no presentó una influencia significativa sobre $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$, en el rango de niveles estudiado.

Para comprobar la eficacia del modelo de regresión se realizó el ANOVA y el análisis de residuos los cuales se recogen en las **Tablas 5.3-7 y 5.3-8** respectivamente.

Tabla 5.3-7. ANOVA para la significación de la regresión lineal múltiple.

fFuente de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F ₀	F _{tabla}	valor p
regresión	44,29	4	11,07	244,53	F _{0,05; 4; 14} = 3,1	0,000
error residual	0,63	14	0,05	-	-	-
Total	44,89	18	-	-	-	-

En el ANOVA que se presenta en la **Tabla 5.3-7** se puede apreciar que la regresión resulta significativa en el modelo ($F_0 = 244,53 > F_{0,05; 4; 14} = 2,93$) con un nivel de significación superior a 0,05.

Tabla 5.3-8. Análisis de residuos para el modelo de regresión de la ecuación (5.3-1).

orden de ejecución de los experimentos	valor experimental $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$	valor Predicho $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$	residuo e_{ijk}	término $\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}}$
1	2,9	2,7	0,19	0,0974	1,01
2	4,6	4,5	0,07	0,0958	0,38
3	4,9	5,0	-0,08	0,1063	-0,42
4	3,1	3,1	0,01	0,0907	0,07
5	1,3	1,5	-0,17	0,1369	-1,06
6	5,1	5,1	-0,03	0,1154	-0,15
7	0,3	0,2	0,11	0,1007	0,57
8	0,4	0,4	0,04	0,0958	0,22
9	2,2	2,1	0,06	0,0962	0,31
10	2,3	2,3	-0,04	0,1606	-0,29
11	0,7	1,0	-0,29	0,0842	-1,48
12	2,2	2,0	0,19	0,0890	0,97
13	2,5	2,6	-0,06	0,1003	-0,34
14	0,1	-0,3	0,36	0,1083	1,98
15	0,2	0,2	-0,03	0,0992	-0,14
16	0,2	0,7	-0,51	0,0974	-2,72
17	2,1	2,0	0,09	0,1151	0,51
18	2,2	2,1	0,10	0,0986	0,51
19	2,2	2,2	-0,01	0,1502	-0,06

En la **Tabla 5.3-8** se observa que el residuo de tipo estudentizado número 16 posee una cierta anomalía respecto de los demás. A continuación, para verificar que dicha diferencia no se deba a un error en la estimación del modelo, se realizan las pruebas de *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad* para los residuos. Este análisis se presenta en la **Figura 5.3-4**.

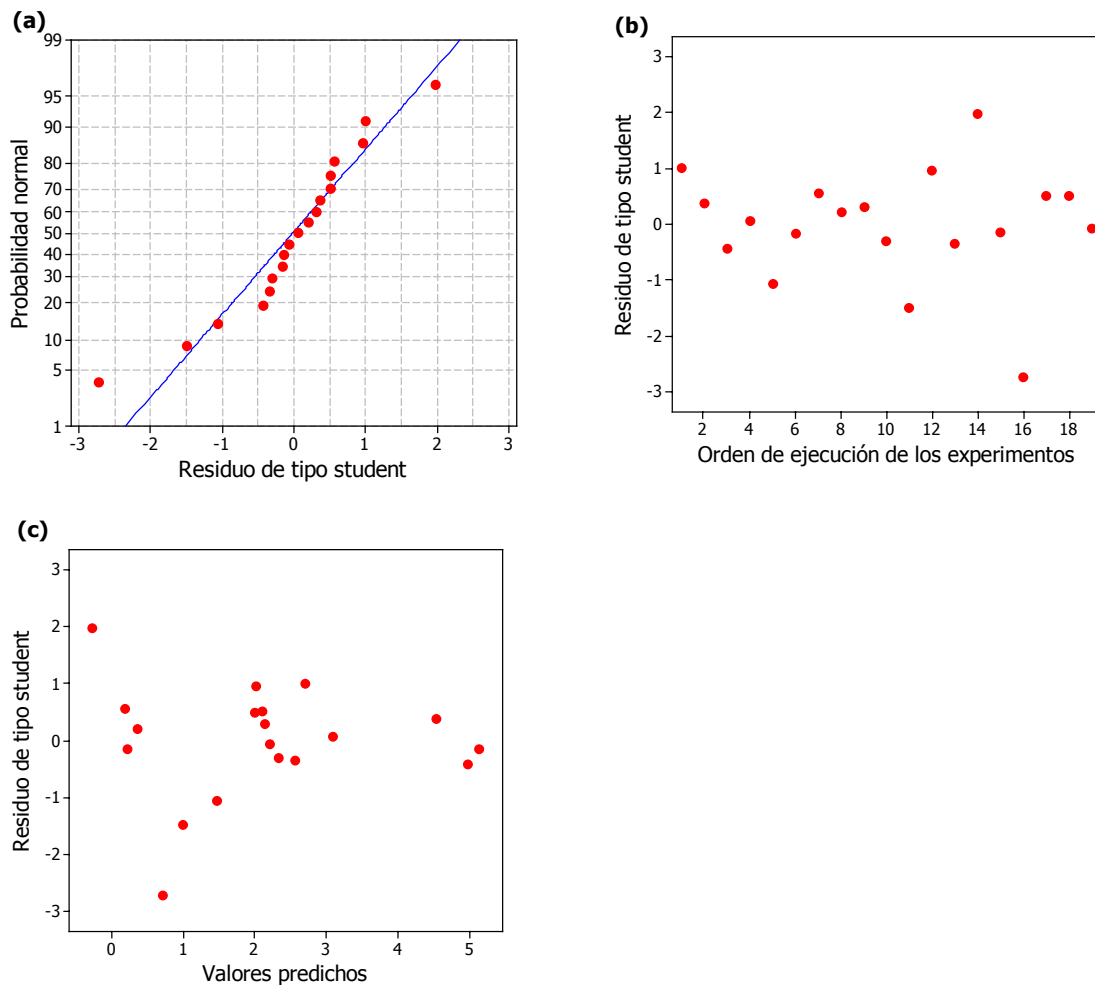


Figura 5.3-4. Gráficas correspondientes al análisis de los residuos del análisis de regresión. (a) Gráfica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Gráfica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Gráfica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la **Figura 5.3-4** se puede apreciar que los residuos no parecen presentar ningún tipo de tendencia. Por otra parte, cabe señalar, que en la **Figura 5.3-4(a)**, la condición de normalidad se cumple si los errores e_{ijk} son $N(0, \sigma^2)$, es decir, que los residuos de tipo student deben ser aproximadamente normales con media cero y varianza igual a uno. Por lo tanto, aproximadamente el 68% de los residuos estandarizados deben encontrarse entre los límites de ± 1 , alrededor del 95% entre ± 2 , y prácticamente todos deben estar entre ± 3 . esta condición se cumple para los residuos que presenta el modelo de la **ecuación (5.3-1)** de forma que se asume que el residuo número 16 no es un residuo distanciado.

Cabe destacar que el efecto de la variable grado de entrecruzamiento en las resinas de 4% DVB, es mucho mayor que en las resinas de 8 y 12% de entrecruzamiento, ya que, como se ha demostrado con los experimentos de adsorción de GSH sobre resinas con 4% DVB (**Tabla 5.3-6**), la capacidad de intercambio es aproximadamente la misma que en el intercambio H^+/Na^+ . Este efecto es principalmente debido a que, a este grado de entrecruzamiento la capacidad de hinchamiento de la resina en medio acuoso permite la penetración la mayoría de los grupos GSH^+ hacia su interior. En consecuencia, aunque el modelo de la **ecuación (5.3-1)** explica los datos experimentales con un alto grado de correlación, se buscó también una correlación de los datos experimentales sin considerar los experimentos con resinas de 4% DVB, puesto que es posible que el efecto de alguno de los demás factores haya sido enmascarado por el efecto del grado de entrecruzamiento.

Para comprobar esto se realizó un análisis de regresión lineal múltiple a los experimentos de adsorción realizados con resinas de 8 y 12% DVB. Los datos experimentales se recogen en la **Tabla 5.3-9**.

Tabla 5.3-9. Factores, o características, de las resinas intercambiadoras y sus valores codificados, para resinas de 8 y 12% DVB, junto a la respuesta $\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ del proceso de adsorción de GSH.

n° exp	factores o variables								respuesta
	grado de entrecruzamiento (%DVB)		temperatura de sulfonación (°C)		S (m ² /g)		q_{H^+/Na^+} (meq/g)		$\hat{q}_{\max H^+/GSH^+}$ (meq/g)
	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	valor real	valor cod.	
7	8	0	60	-1	0,0611	-0,77	0,8	-0,96	0,3
8	8	0	75	0	0,0377	-0,91	1,1	-0,82	0,4
9	8	0	75	0	0,3473	1	2,8	-0,07	2,2
10	8	0	75	0	0,3473	1	5,1	0,96	2,3
11	8	0	90	1	0,0233	-1	1,8	-0,51	0,7
12	8	0	90	1	0,0611	-0,77	2,8	-0,07	2,2
13	8	0	90	1	0,0611	-0,77	3,4	0,20	2,5
14	12	1	90	1	0,0233	-1	0,7	-1	0,1
15	12	1	90	1	0,0377	-0,91	1,1	-0,82	0,2
16	12	1	90	1	0,0611	-0,77	1,5	-0,64	0,2
17	12	1	90	1	0,3473	1	2,8	-0,07	2,1
18	12	1	90	1	0,3473	1	3,9	0,42	2,2
19	12	1	90	1	0,3473	1	5,1	0,96	2,2

En este nuevo análisis de regresión lineal, los coeficientes de regresión que resultaron significativos para explicar los datos experimentales, se muestran agrupados según la **ecuación (5.3-2)** de la forma

$$\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+} = 2,10 + 1,23 x_{q_{H^+ / Na^+}} - 1,06 x_{S^* q_{H^+ / Na^+}} \quad (5.3-2)$$

En este caso el coeficiente de determinación múltiple R^2 es de 95,0% y el coeficiente de determinación múltiple ajustado R^2_{adj} es de 94,0%.

Por otra parte, de los coeficientes del modelo de regresión de la **ecuación (5.3-2)**, se puede deducir que el efecto del grado de entrecruzamiento no apantalla el efecto de los demás factores, puesto que, al realizar nuevamente la regresión lineal a los datos experimentales de 8 y 12% DVB, los coeficientes de regresión siguen manteniendo el mismo orden de importancia. En relación al efecto del grado de entrecruzamiento en resinas de 8 y 12%, parece lógico que desaparezca, puesto que, en los dos casos la rigidez de la estructura polimérica de las resinas parece impedir la penetración de GSH^+ en una medida similar, de forma que, el modelo no reconoce una importancia mayoritaria de una con respecto a la otra y le asigna un coeficiente no significativo.

El ANOVA y los residuos del modelo se muestran en las **Tablas 5.3-10 y 5.3-11** respectivamente.

Tabla 5.3-10. ANOVA para la significación de la regresión lineal múltiple.

f fuente de variación	suma de cuadrados	grados de libertad	media de cuadrados	F_0	F_{tabla}	valor p
regresión	11,70	2	5,85	95,65	$F_{0,05; 4; 14} = 4,1$	0,000
error residual	0,61	10	0,06	-	-	-
Total	12,31	12	-	-	-	-

Tabla 5.3-11. Análisis de residuos para el modelo de regresión de la **ecuación (5.3-2)**.

orden de ejecución de los experimentos	valor experimental $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$	valor Predicho $\hat{q}_{\max H^+ / GSH^+}$	residuo e_{ijk}	término $\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}$	residuo de tipo student $d_{ijk} = \frac{e_{ijk}}{\sqrt{MS_E(1-h_{ii})}}$
7	0,3	0,1	0,2	0,112	0,75
8	0,4	0,3	0,1	0,103	0,45
9	2,2	2,1	0,1	0,117	0,51
10	2,3	2,3	0,0	0,166	0,20
11	0,7	0,9	-0,2	0,077	-0,98
12	2,2	2,0	0,2	0,101	1,08
13	2,5	2,5	-0,0	0,132	-0,04
14	0,1	-0,2	0,3	0,135	1,41
15	0,2	0,3	-0,1	0,103	-0,44
16	0,2	0,8	-0,6	0,084	-2,53
17	2,1	2,1	0,0	0,117	0,06
18	2,2	2,2	0,1	0,094	0,12
19	2,2	2,3	-0,1	0,166	-0,35

En la **Tabla 5.3-11**, al igual que en el caso anterior, se observa que el residuo de tipo estudentizado número 16 posee una cierta anomalía respecto de los demás. Al respecto vale la explicación dada anteriormente.

A continuación se realizan las pruebas de *normalidad*, *independencia* y *homocedasticidad* para los residuos. Este análisis se presenta en la **Figura 5.3-5**.

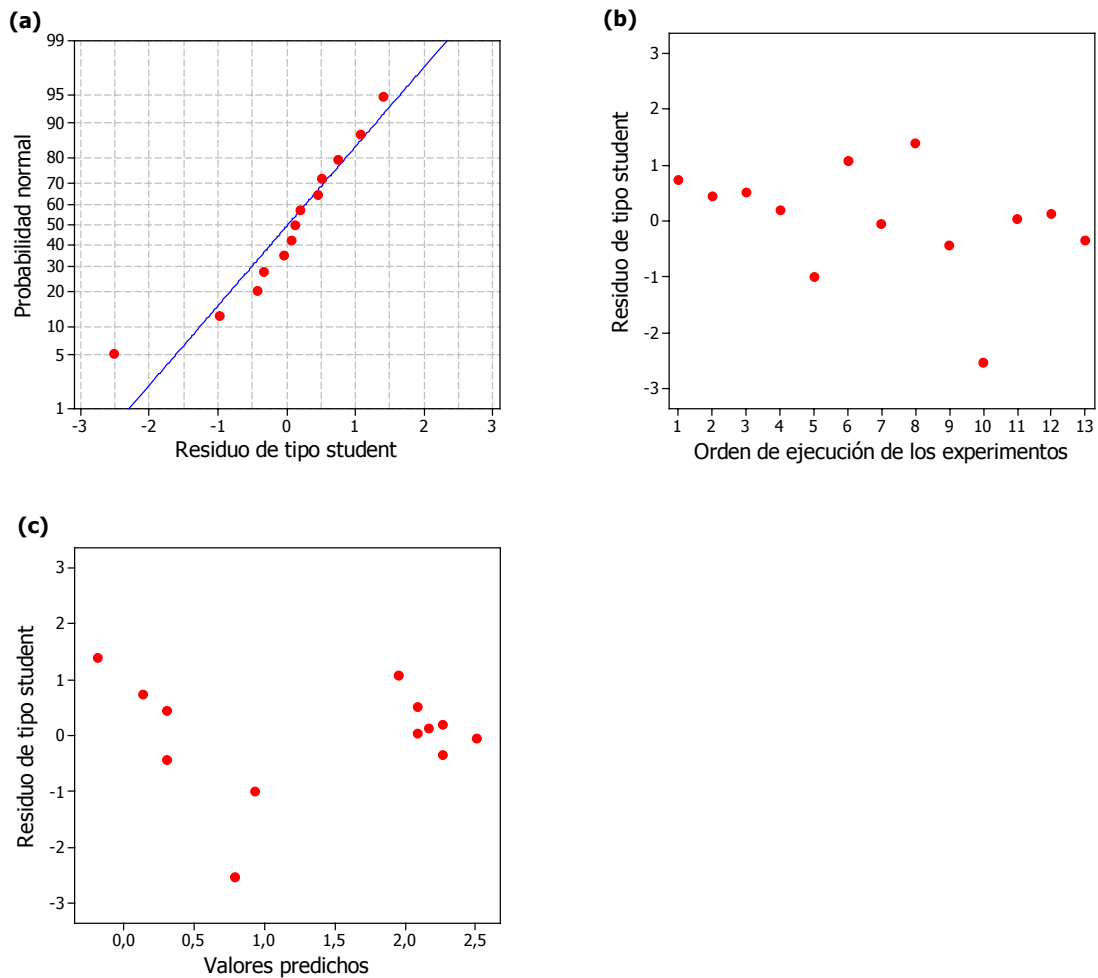


Figura 5.3-5. Gráficas correspondientes al análisis de los residuos del análisis de regresión. (a) Gráfica de probabilidad normal de los residuos de tipo student; (b) Gráfica de los residuos de tipo student frente al orden de ejecución de los experimentos y (c) Gráfica de los residuos de tipo student frente al valor predicho.

En la **Figura 5.3-5** se puede apreciar que los residuos no parecen presentar ningún tipo de tendencia. En la **Figura 5.3-5(c)** se puede apreciar que los residuos parecen estar agrupados en dos grupos. Esta particularidad no se debe a un error experimental, sino a que, al quitar los experimentos hechos con resinas de 4% DVB, los resultados experimentales tienen muy poca variación y, por lo tanto, los residuos también. No obstante, este hecho no constituye ningún patrón de comportamiento. De ser así, se vería reflejado también en las gráficas de *normalidad e independencia*.

5.3.2 Estudio de la cinética del proceso de intercambio iónico H^+/GSH^+ sobre resinas catiónicas de tipo gel

En este apartado se ha realizado el análisis cinético del proceso de intercambio iónico H^+/GSH^+ sobre resinas catiónicas de tipo gel según los planteamientos desarrollados en el **apartado 3.6.2 del capítulo de Fundamento Teórico**. Para este análisis se ha considerado que el proceso de intercambio puede representarse por el **modelo de difusión en el sólido**. Según el cual, la difusión del adsorbible en el fluido que rellena el poro es despreciable ($D_e = 0$).

En esta situación, después de realizar un balance de materia al adsorbible en el fluido externo a las partículas poliméricas y en el interior de la partícula, y considerando, que la importancia relativa de la resistencia externa y la resistencia de transferencia de masa intraparticular depende de la magnitud del grupo adimensional (Helfferich y Hwang, 1991) (**ecuación (3.6-48)**)

$$\delta = \frac{1}{5} \frac{k_f r_p C_0}{D_s q_m} \quad \text{donde } q_m \text{ es la capacidad de adsorción máxima}$$

es posible llegar a obtener dos expresiones capaces de predecir velocidad de adsorción del proceso en función del tiempo de reacción.

Según la **ecuación (3.6-48)**:

- cuando δ es pequeño comparado con la unidad, la resistencia externa es dominante. En este caso solo se tendrá en cuenta el balance de materia al fluido externo a las partículas y la expresión de la velocidad de adsorción del proceso en función del tiempo de reacción queda como (**ecuación (3.6-50)**).

$$\frac{\bar{q}}{q_m} = \frac{1}{\Lambda} \left[1 - \exp \left(- \frac{3k_f}{r_p} \frac{V_M}{V} t \right) \right]; \quad \text{donde } \Lambda = \frac{V_M q_m}{V C_0}$$

- Por otra parte, cuando δ es grande comparado con la unidad, la resistencia a la transferencia de masa intraparticular es dominante. En este caso, una solución aproximada obtenida, para un intercambio iónico binario, por Helfferich y Plesset fue (Helfferich y Plesset, 1958) (**ecuación (3.6-51)**) viene dada por la expresión:

$$\frac{\bar{q}}{q_m} = \left\{ 1 - \exp \left[\pi^2 (-\tau_D + 0,96\tau_D^2 - 2,92\tau_D^3) \right] \right\}^{1/2}; \text{ donde: } \tau_D = \frac{D_s t}{r_p^2}$$

Para el estudio de la cinética de intercambio iónico de resinas de intercambio catiónico de tipo gel se utilizaron diferentes tipo de resinas, cuyas características se recogen en la **Tabla 5.3-9**. La metodología experimental utilizada para este estudio es la que se ha descrito en el **apartado 4.3.2.2 del capítulo de Materiales y Metodología Experimental** (sistema de adsorción en que se mide la absorbancia *in situ*).

Tabla 5.3-9. Características de las resinas utilizadas en el estudio de la cinética de intercambio iónico.

Grado de entrecruzamiento (%DVB)	Temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	q_{H^+/Na^+} (meq/g)
4	60	108	5,2
	75	175	3,1
	90	282	5,1
8	75	175	1,1
	90	282	1,8
	90	108	3,4
12	90	282	0,7
	90	175	1,1
	90	108	1,5

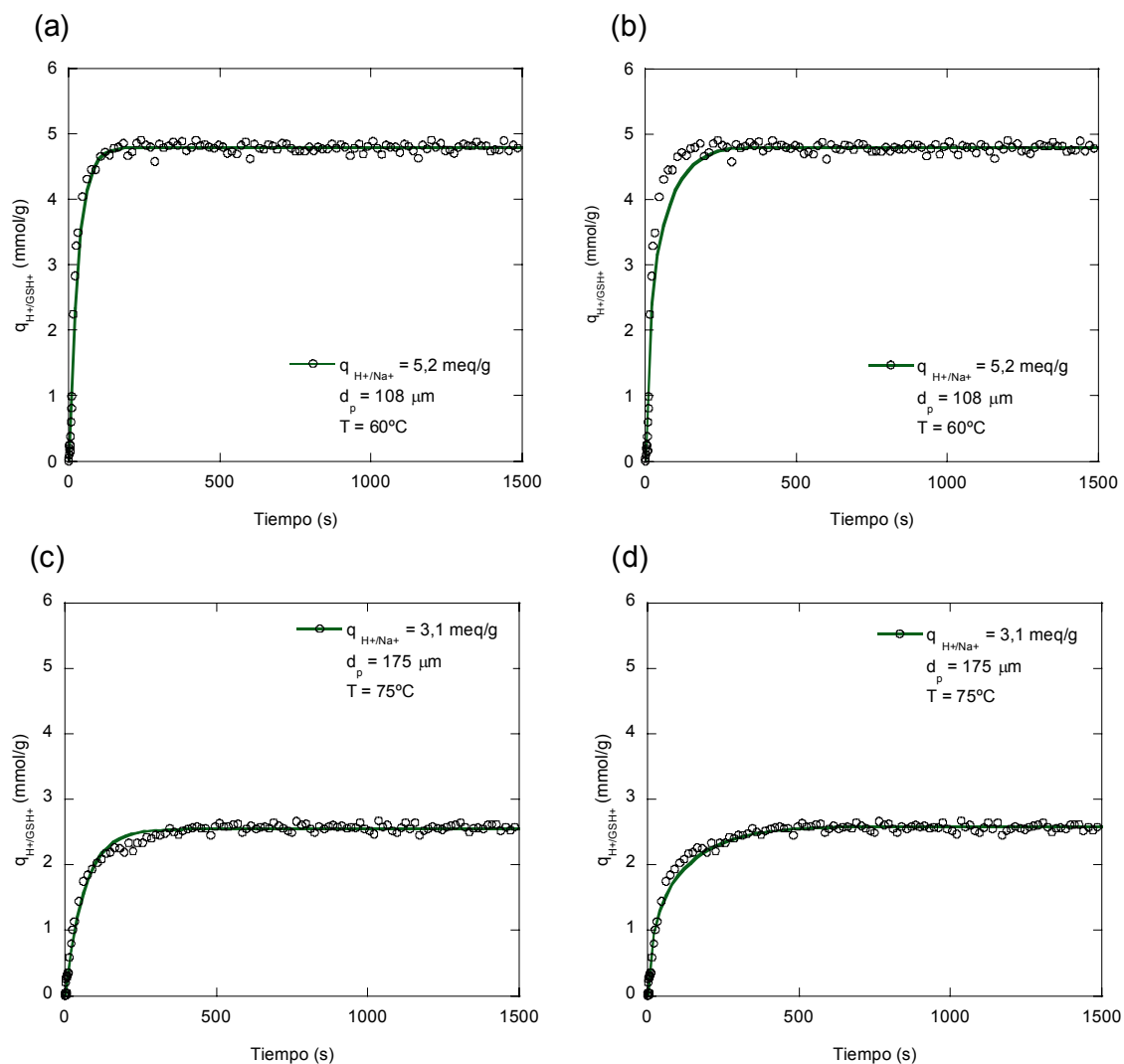
Una vez que los experimentos fueron realizados, los resultados experimentales fueron ajustados a los modelos cinéticos teóricos mencionados, con el propósito de determinar los parámetros cinéticos del proceso de adsorción. Los resultados experimentales se han representado en una gráfica donde en las abscisas se representa el tiempo de reacción y en las ordenadas la concentración de GSH en la fase resina (mmol/g)

5.3.2.1 Curvas cinéticas

A continuación se presentan, para cada tipo de adsorbente, las curvas cinéticas de adsorción.

5.3.2.1.1 Resinas con 4% de entrecruzamiento

En las gráficas de la **Figura 5.3-6** se presentan por separado los resultados de la adsorción de GSH sobre resinas con diferentes diámetros de partícula, grado de sulfonación y sulfonadas a temperaturas de 60, 75 y 90°C. Además en esta figura se presentan los datos de adsorción sobre cada tipo de resina ajustados los modelos de las ecuaciones (3.6-50) y (3.6-51).



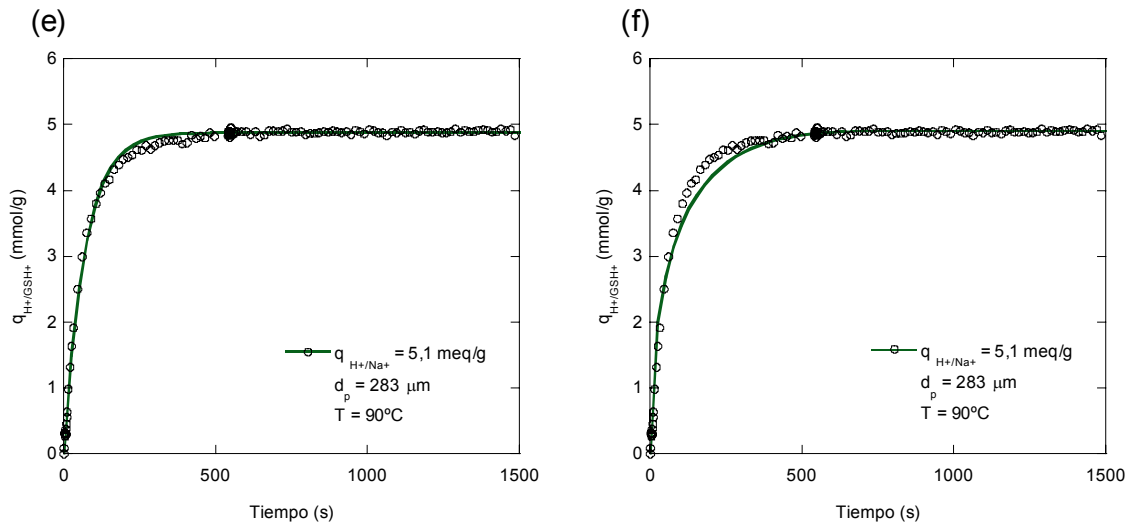


Figura 5.3-6. Isothermas de adsorción de GSH sobre resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 4 % de entrecruzamiento.

Según se observa en las gráficas de la **Figura 5.3-6**, el proceso llega a la situación de saturación de la resina a tiempos en torno a los 400 s. Además los resultados de capacidad máxima $\hat{q}_{\max}^{H^+/GSH^+}$ concuerdan con los encontrados en el estudio del equilibrio en este tipo de resinas. Alcanzándose capacidades máximas similares a las de intercambio H^+/Na^+ .

Por otra parte, en las gráficas de la **Figura 5.3-6**, el modelo cinético que representa los datos experimentales de las **Figuras 5.3-6(a), (c) y (e)**, corresponde al modelo de la **ecuación (3.6-50)**, que considera que la resistencia externa es la controlante del proceso cinético global. Según se observa, en los tres casos el modelo representa adecuadamente los datos. Este resultado es coherente puesto que, como se ha comentado anteriormente, las resinas de 4% DVB poseen mayor capacidad de hinchamiento en medio acuoso, lo cual, facilita la penetración de los grupos GSH^+ hacia su interior, de forma que la velocidad de adsorción podría estar dominada por el gradiente de concentración fluido-partícula.

Al mismo tiempo, en las gráficas de la **Figura 5.3-6**, el modelo cinético que representa los datos experimentales de las **Figuras 5.3-6(b), (d) y (f)**, corresponde al modelo de la **ecuación (3.6-51)**, donde se considera que la resistencia a la transferencia de masa intraparticular es dominante. En este caso, el ajuste de los datos experimentales es menos bueno, sin embargo, también podría servir para explicar la velocidad de adsorción.

Cabe destacar que en el caso de las resinas de 4% DVB no es fácil distinguir cuál es el modelo más adecuado para explicar los datos experimentales puesto que la facilidad de penetración que tiene el GSH en este tipo de resinas confunde las explicaciones que se puedan dar acerca del fenómeno.

En la **Tabla 5.3-10** se entrega el parámetro de correlación R obtenido en cada modelo.

Tabla 5.3-10. Características de las resinas intercambiadoras utilizadas en el estudio cinético, junto al parámetro de correlación R obtenido en cada modelo.

grado de entrecruzamiento (%DVB)	temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	$q_{\text{H}^+/\text{Na}^+}$ (meq/g)	$\hat{q}_{\text{max H}^+/\text{GSH}^+}$ (meq/g)	R ecuación (3.6-48)	R ecuación (3.6-50)
4	60	108	5,2	4,9	0,99118	0,97008
	75	175	3,1	3,1	0,99431	0,98791
	90	283	5,1	5,1	0,99875	0,98954

Según se recoge en la **Tabla 5.3-10**, atendiendo a los valores de R parece ser que el modelo de la ecuación (3.6-48) es el que mejor explica los resultados.

5.3.2.1.2 Resinas con 8% de entrecruzamiento

Al igual que en el caso anterior, en las gráficas de la **Figura 5.3-7**, se presentan por separado los resultados de la adsorción de GSH sobre resinas con diferentes diámetros de partícula, grado de sulfonación y sulfonadas a temperaturas de 75 y 90°C. Además en esta figura se presentan los datos de adsorción sobre cada tipo de resina ajustados al modelo de la **ecuación (3.6-51)**.

En este caso con la aplicación del modelo de la **ecuación (3.6-50)** no se obtuvieron buenos ajustes a los datos experimentales, de manera que este modelo se ha descartado en este caso.

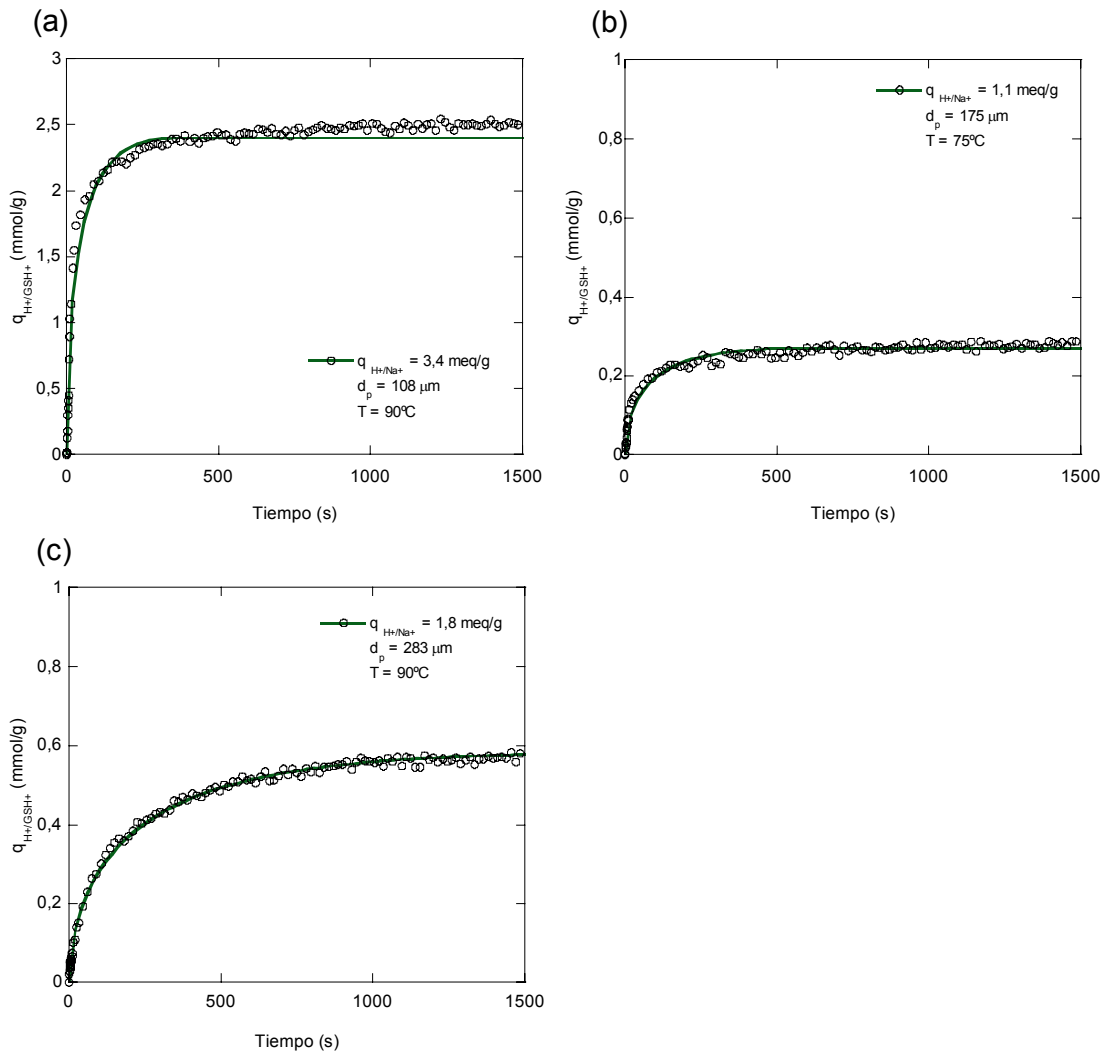


Figura 5.3-7. Isothermas de adsorción de GSH sobre resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 8 % de entrecruzamiento.

Según se observa en las gráficas de las **Figuras 5.3-7(a) y (b)**, el proceso de adsorción llega a su punto máximo a tiempos, en torno a los 400 s. Sin embargo, en la **Figura 5.3-7(c)** se aprecia que la saturación de la resina tarda más, en torno a los 1500 s. Para explicar esto hay que tener en cuenta que la velocidad de movimiento de catión depende del coeficiente de difusión y del gradiente de concentración y el tiempo que tarda en penetrar depende del tamaño de la micropartícula y en este caso se trata de una micropartícula grande.

En este caso las capacidades máximas de adsorción también alcanzan la magnitud de los valores alcanzados en el estudio del equilibrio.

En las gráficas de la **Figura 5.3-7**, se puede observar que el modelo cinético de la **ecuación (3.6-51)**, donde la resistencia a la transferencia de masa intraparticular es dominante, representa adecuadamente los datos experimentales.

5.3.2.1.3 Resinas con 12% de entrecruzamiento

En la **Figura 5.3-8**, se presentan por separado los resultados de la adsorción de GSH sobre resinas con diferentes diámetros de partícula, grado de sulfonación y sulfonadas a temperaturas de 90°C. Los datos de adsorción fueron ajustados al modelo de la **ecuación (3.6-51)**. En este caso, al igual que en las resinas de 8% DVB, tampoco se obtuvieron buenos ajustes a los datos experimentales con la aplicación del modelo de la **ecuación (3.6-50)**, de manera que no se consideran.

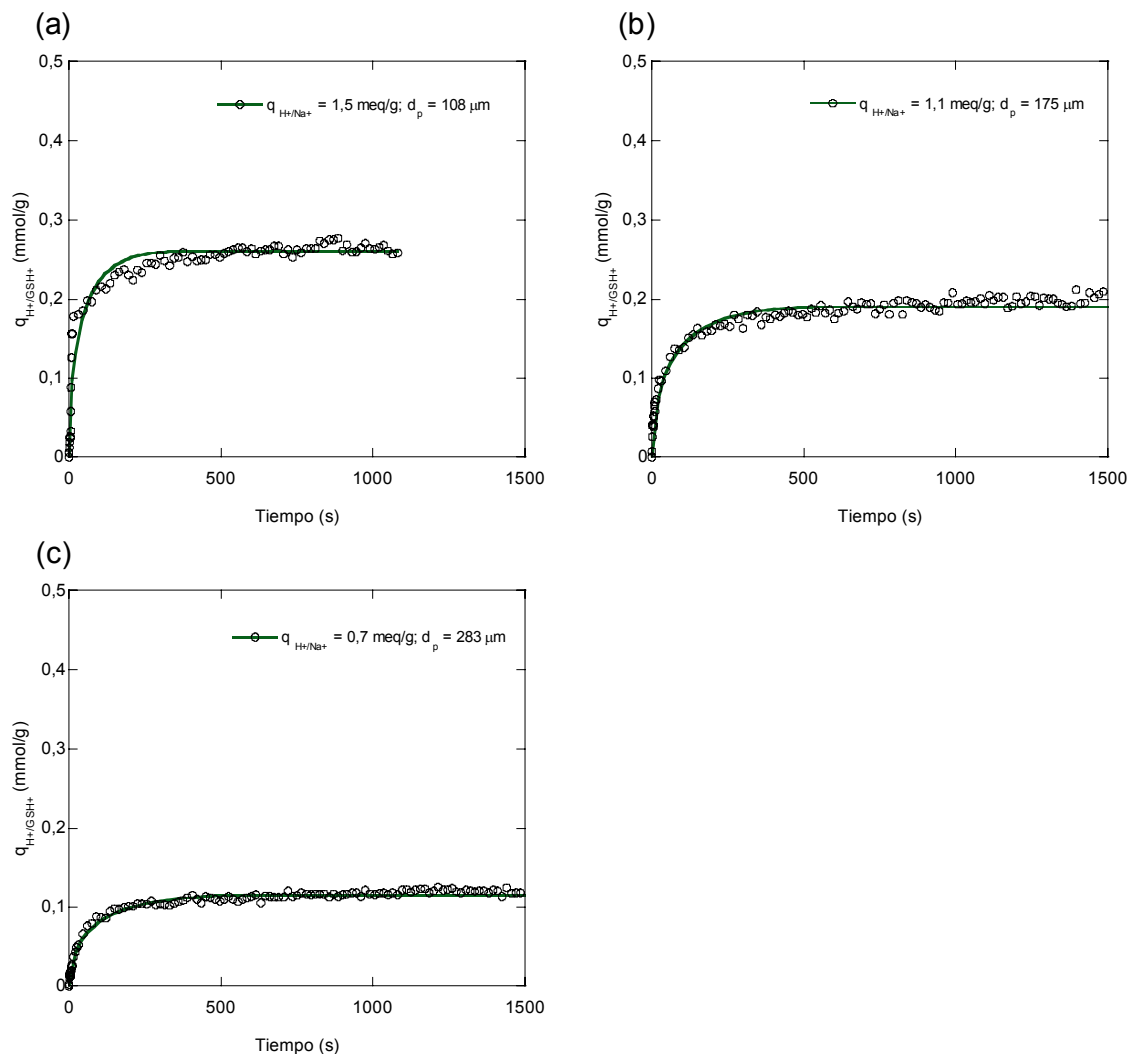


Figura 5.3-8. Isothermas de adsorción de GSH sobre resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) con 12 % de entrecruzamiento.

En las gráficas de la **Figura 5.3-8** también se observa que las capacidades máximas de adsorción alcanzan la magnitud de los valores alcanzados en el estudio del equilibrio de adsorción de Glutación. En dichas figuras, al igual que para las resinas de 8% DVB, se aprecia que el modelo de la **ecuación (3.6-51)** es capaz de explicar los datos experimentales adecuadamente.

5.3.2.1.4 Determinación de los coeficientes cinéticos

La determinación de los coeficientes cinéticos en cada caso se realizó mediante el ajuste de los datos experimentales a los modelos de las **ecuaciones (3.6-50) y (3.6-51)** según corresponda. Puesto que el número de medidas, que fue posible realizar en cada experimento, es muy elevado, se asume que los coeficientes estimados poseen un aceptable grado de certeza.

Los coeficientes de cinéticos obtenidos para los experimentos de adsorción a tres grados de entrecruzamiento, tres tamaños de partícula y diferentes temperaturas se recogen en la **Tabla 5.3-11**.

Tabla 5.3-11. Coeficientes cinéticos de las resinas utilizadas en el estudio de la cinética de intercambio iónico.

Grado de entrecruzamiento (%DVB)	Temperatura de sulfonación (°C)	\bar{d}_p (μm)	q_{H^+/Na^+} (meq/g)	k_f (cm/s)	D_s (cm ² /s)
4	60	108	5,2	$5,37 \cdot 10^{-4}$	$4,34 \cdot 10^{-8}$
	75	175	3,1	$5,50 \cdot 10^{-4}$	$6,35 \cdot 10^{-8}$
	90	282	5,1	$3,78 \cdot 10^{-4}$	$9,15 \cdot 10^{-8}$
8	75	175	1,1	-	$4,14 \cdot 10^{-8}$
	90	282	1,8	-	$6,04 \cdot 10^{-8}$
	90	108	3,4	-	$9,11 \cdot 10^{-8}$
12	90	282	0,7	-	$4,19 \cdot 10^{-8}$
	90	175	1,1	-	$6,50 \cdot 10^{-8}$
	90	108	1,5	-	$2,35 \cdot 10^{-7}$

Los coeficientes de difusión de la **Tabla 5.3-10**, obtenidos mediante el ajuste de los modelos a los datos experimentales son del orden de los encontrados en bibliografía, para la adsorción de aminoácidos y péptidos, los cuales se encuentran en torno a $1 \cdot 10^{-8}$ (cm/s) (Jones y Carta, 1993).

6 CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

En la presente memoria se ha descrito la investigación realizada en los campos de la síntesis de resinas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno), su funcionalización y su aplicación en la adsorción de un tipo de biomolécula.

A partir de los resultados alcanzados dentro de cada uno de estos campos, se han extraído las conclusiones que se recogen a continuación.

A) Síntesis de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno): determinación de relaciones cuantitativas entre las condiciones de operación, en el proceso de polimerización, y la morfología del producto final.

El estudio de la síntesis de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo gel con diversas características morfológicas se ha realizado en varias etapas consecutivas y del análisis de los resultados se han obtenido las siguientes conclusiones.

- A partir de los resultados del **primer diseño experimental 2²**, donde se **estudiaron los efectos de los factores relación FO/FA y concentración de SDS sobre las respuestas aglomeración y esfericidad** de micropartículas poliméricas de tipo gel, se puede concluir que:
 - Los valores de los factores, concentración de **SDS** y relación **FO/FA**, **influyen** sobre la respuesta **aglomeración** con un nivel de significación superior a $\alpha = 0,05$. Los mejores valores numéricos de la respuesta se han obtenido para el nivel bajo (0,0033 % (p/v)) de concentración de SDS y para el nivel alto (1/5) de FO/FA. Además, se ha comprobado que, para esta respuesta, el efecto de la **relación FO/FA** es cuantitativamente **más importante** que el efecto de la concentración de SDS. Con respecto a la **interacción** entre los factores, se ha encontrado que su efecto sobre el grado de aglomeración de las partículas **no es significativo**.
 - En relación con la respuesta **esfericidad**, se ha determinado, mediante ANOVA, que los valores de **los dos factores influyen significativamente** sobre la respuesta ($\alpha = 0,05$). Al igual que en el caso anterior, los mejores valores

numéricos de la respuesta se han obtenido para el nivel bajo (0,0033 % (p/v)) de concentración de SDS y para el nivel alto (1/5) de FO/FA. En este caso, se ha comprobado que para la respuesta **esfericidad**, el efecto de la **concentración de SDS** es **más importante** que el efecto de la relación FO/FA. En relación con el efecto de la **interacción** entre los factores, se ha encontrado que ésta **tampoco** presenta una **influencia** significativa para la respuesta esfericidad.

- El estudio de los efectos de los factores sobre las respuestas ha permitido establecer **dos modelos** que posibilitan la **predicción del grado de aglomeración y del grado de esfericidad de las micropartículas en función de los niveles de los factores concentración de SDS (A) y relación FO/FA (B)**

$$\hat{y}_{aglomeración} = 0,173 - 0,060A + 0,118B$$

$$\hat{y}_{esfericidad} = 0,181 - 0,126A + 0,059B$$

- A partir de los resultados del **segundo diseño experimental 2²**, donde se estudiaron los factores **velocidad de agitación y concentración de SDS** sobre las respuestas **aglomeración, esfericidad y tamaño de micropartículas** poliméricas de tipo gel, se concluye que:
 - Solamente el efecto del factor **concentración de SDS** es estadísticamente **significativo** para la respuesta **aglomeración**, de forma que, a mayor concentración de SDS se incrementa el grado de aglomeración en las partículas. Sin embargo, en este caso, los **valores numéricos de la respuesta** son **considerablemente mejores** que en el caso del primer diseño y muy próximos al valor máximo posible para esta respuesta. Como, realmente, los valores obtenidos para esta respuesta varían poco dentro del intervalo de niveles de los factores estudiado, se asume que los niveles de experimentación escogidos para este factor en este diseño experimental son muy adecuados para lograr un producto final de excelentes características morfológicas.
 - En relación con la respuesta **esfericidad**, también se ha determinado que el efecto del factor **velocidad de agitación** resulta ser el único estadísticamente **significativo**, de tal manera que cuanto mayor es la velocidad de agitación, menor es la esfericidad de las partículas.

- Por último, con respecto a la respuesta **tamaño**, se ha encontrado que el efecto del factor **velocidad de agitación** y el efecto de la **concentración de SDS** son estadísticamente **significativos** para la respuesta, siendo la velocidad de agitación el más influyente. En este caso, tanto al aumentar la velocidad de agitación como al aumentar la concentración de SDS, disminuye el tamaño de las partículas.
- El estudio de los efectos de los factores sobre las respuestas ha permitido determinar **tres modelos** que se ajustaban bien a los valores de las respuestas, posibilitando la **predicción del grado de aglomeración, la esfericidad y el tamaño en micras de las micropartículas en función de los niveles de los factores concentración de SDS (A) y velocidad de agitación (B)**.

$$\hat{y}_{\text{aglomeración}} = 0,905 - 0,012A$$

$$\hat{y}_{\text{esfericidad}} = 0,864 - 0,033B$$

$$\hat{y}_{\text{tamaño}} = 109 - 9A + 40B - 26c; c: \text{término de curvatura.}$$

- A partir del **tercer diseño factorial 2²**, donde se estudiaron los factores **velocidad de agitación y concentración de SDS** sobre la respuesta **tamaño de partícula**, se concluye que:
 - El incremento de las colisiones entre partículas, al aumentar la velocidad de agitación, deteriora el producto final, por lo que se considera que 1100 rpm puede ser la máxima velocidad de agitación útil para las condiciones experimentales señaladas para este estudio.
 - Con respecto al **tamaño de partícula**, se ha logrado su **disminución** hasta valores numéricos del parámetro $D_{50} = 14 \mu\text{m}$, es decir, se obtuvieron partículas de menor tamaño que en el segundo diseño experimental 2², como era el propósito de la realización de esta nueva etapa experimental.
 - Se determinó que solamente la **velocidad de agitación** posee una **influencia significativa** sobre la respuesta **tamaño**; al incrementar el valor de este factor se obtuvieron menores tamaños de partícula. Por otra parte, se encontró que el efecto del factor **concentración de SDS**, al incrementar la velocidad de agitación, **pierde importancia** ya que no se distingue de las variaciones aleatorias.

- El estudio del efecto de los factores sobre la respuesta permitió encontrar **un modelo** que ajustaba bien los valores de la respuesta, por lo que puede **predecir el tamaño de las micropartículas en micras, en función de los niveles del factor velocidad de agitación (B)**, dentro del rango de niveles estudiado.

$$\hat{y} = 45 - 25B$$

- Del estudio de los factores **velocidad de agitación y concentración de SDS** sobre la respuesta tamaño de partícula en la **experimentación a 1200 rpm**, se encontró que:
 - a medida que se incrementaba la velocidad de agitación era más difícil lograr reproducibilidad en los experimentos. Además, en relación con las experiencias realizadas a 1100 rpm, **no se logró disminuir el tamaño de las partículas**. En consecuencia, se decidió concluir esta investigación en este punto.
 - Finalmente, el estudio del efecto de los factores concentración de SDS (A) y velocidad de agitación (B) sobre la respuesta tamaño, ha permitido obtener un **modelo capaz de predecir el valor de la respuesta tamaño de partícula de micropartículas poliméricas, en todo el intervalo de valores de los factores estudiado**.

$$\hat{y} = 100 - 4A - 36B + 4B^2$$

De la fabricación de micropartículas de poli(estireno-*co*-divinilbenceno) de tipo **macroporosas**, se concluyó que:

- Fue posible fabricar diferentes tipos de micropartículas con diferentes estructuras porosas, variando el porcentaje de monómeros y agente porógeno en la mezcla de polimerización.

B) Estudio del proceso de sulfonación de las micropartículas poliméricas para su transformación en resinas de intercambio de cationes con diferentes características estructurales y grados de funcionalización.

En este campo, se fabricaron resinas de intercambio catiónico mediante la sulfonación de micropartículas poliméricas de tipo gel y de tipo macroporosas. A partir de los resultados de esta investigación se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- En el estudio de la cinética de funcionalización de las micropartículas de **tipo gel** mediante su sulfonación, se ha encontrado que:
 - El **grado de sulfonación** de las micropartículas se **incrementa** con el **tiempo** y la **temperatura** de operación. La influencia de la **temperatura** es **mayor** cuanto **menor** es el **grado de entrecruzamiento**.
 - La **cinética** es **más lenta** al aumentar el **tamaño** de las micropartículas.
 - Las características estructurales (**%DVB** y **tamaño**) de las micropartículas tienen influencia sobre el **máximo grado de sulfonación** que es posible conseguir para unas condiciones de reacción determinada, pero la influencia **mayor** es debida al **grado de entrecruzamiento**.
 - Los resultados experimentales obtenidos sobre la cinética del proceso de sulfonación se pueden describir, en su mayoría, por un **modelo** que considera que la **difusión a través de la capa de producto** controla la cinética global del proceso de sulfonación.
 - La **energía de activación** del proceso de sulfonación **decrece al aumentar el grado de entrecruzamiento** en las micropartículas poliméricas.
- Del estudio de la influencia de los factores **grado de entrecruzamiento y fracción monomérica** sobre el **grado de sulfonación** de micropartículas poliméricas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo **macroporosas**, se concluye que:
 - Bajo las condiciones experimentales utilizadas en este estudio (75°C), los modelos cuantitativos obtenidos indican que la **falta de una sulfonación homogénea** de las micropartículas de poli(estireno-co-divinilbenceno) parece deberse a la **insuficiente sulfonación de los isómeros para**. Este hallazgo es consistente con los efectos direccionantes de los dos sustituyentes alquílicos en el anillo bencénico, los cuales, en el caso de los isómeros *meta*, ejercen un efecto de

reforzamiento sobre ciertas posiciones de los anillos bencénicos que facilitan el proceso de sulfonación. En cambio, en el caso de los isómeros *para*, el efecto direccionante de cada sustituyente ocurre sobre diferentes posiciones del anillo bencénico y no habría ninguna posición con un efecto reforzado.

- El **efecto negativo** observado del **grado de entrecruzamiento sobre los valores de la capacidad de intercambio** podría ser explicado si una proporción de estireno e isómeros *meta* fuera encerrada durante la polimerización por una estructura de isómeros *para* no sulfonados. En esos casos, como los isómeros *para* son no polares el agente de sulfonación sería incapaz de penetrar en el interior, y el estireno e isómeros *meta* encerrados en esta estructura no se sulfonarían.
- Ha sido posible obtener una **correlación** entre la **fracción molar de los isómeros** utilizados en la fabricación de micropartículas macroporosas y el **grado de sulfonación máximo de la micropartícula**, representado por la capacidad de intercambio iónico.

$$\hat{q}_{\max_{H^+/Na^+}} = 3,45 - 8,91 x_p + 2,36 x_{st}^2 + 2,12 x_m^2$$

- Del estudio de la **cinética de sulfonación** de micropartículas poliméricas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo **macroporosas**, se concluye que:
 - Los resultados experimentales obtenidos en la sulfonación de micropartículas poliméricas de poli(estireno-co-divinilbenceno) de tipo macroporosas se pueden modelar, al igual que en el caso de las matrices poliméricas de tipo gel, por un **modelo** que considera que la **difusión a través de la capa de producto** controla la cinética global del proceso de sulfonación.
 - El **grado de entrecruzamiento** y la **fracción monomérica** afectan de manera compleja a los valores de los coeficientes de difusión debido a la naturaleza heterogénea de la estructura porosa. Al aumentar el grado de entrecruzamiento se modifica la estructura interna en dos sentidos que pueden tener efectos contrarios; por un lado aumenta el número de poros y el coeficiente de difusión aumentará pero, a la vez, aumenta el número de microporos y esto hace que el valor del mismo coeficiente, disminuya. Además, el ácido tiene que penetrar en

la estructura de tipo gel de las nanopartículas y esto será mas difícil cuanto mayor sea el % DVB.

C) Estudio de la aplicación de resinas de intercambio iónico de tipo gel en la adsorción de Glutatión reducido (GSH).

- Del estudio del equilibrio de las concentraciones de GSH en la disolución y en la fase resina, se concluye que:
 - El **equilibrio de adsorción de GSH** sobre resinas de **intercambio catiónico de tipo gel**, en las condiciones señaladas para este estudio, se puede modelar por el **modelo homogéneo**. Este modelo se ajusta bien a los datos de equilibrio de resinas de 4, 8 y 12% DVB.
 - Cuanto más alto es el grado de entrecruzamiento, mayor es la dificultad que tienen las moléculas de GSH para penetrar en la estructura polimérica. De forma que **las resinas con las que se consiguen mayores capacidades de adsorción son las de 4% DVB**.
- Estudio de la influencia de las características de las resinas intercambiadoras sobre la capacidad de intercambio
 - Ha sido posible obtener una **correlación** matemática, que **predice la máxima capacidad de adsorción** en función de las variables capacidad de intercambio H^+/Na^+ , interacción entre la capacidad de intercambio H^+/Na^+ y la superficie de las micropartículas, el grado de entrecruzamiento y el grado de entrecruzamiento elevado al cuadrado.

$$\hat{q}_{\max H^+/GSH^+} = 2,15 - 0,456 x_{\%DVB} + 1,24 x_{q_{H^+/Na^+}} - 1,05 x_{S^*q_{H^+/Na^+}} + 0,323 x_{\%DVB}^2$$

- Estudio de la **cinética del proceso** de intercambio iónico H^+/GSH^+ sobre resinas catiónicas de tipo gel.
 - El **modelo de difusión en el sólido** se ajusta a los datos cinéticos experimentales obtenidos en este trabajo, considerando las simplificaciones correspondientes.

- En este caso las resinas que presentaron una **mayor rapidez** de adsorción de GSH fueron las que tenían **grados de entrecruzamiento de 4%**.
- Los coeficientes de difusión del proceso de intercambio de GSH sobre resinas catiónicas de tipo gel, encontrados en este trabajo, concuerdan con los encontrados por otros autores en investigaciones similares que estudian el intercambio iónico de aminoácidos y dipéptidos.

7 BIBLIOGRAFÍA

7 Bibliografía

- 1 Abrams M. I., *High Porosity Polystyrene Cation Exchange Resins*, Industrial Engineering Chemical, 48 (1956) 1469.
- 2 Abrams I. M., Millar J. R., *A History of the Origin and Development of Macroporous Ion-Exchange Resins*. Reactive and Functional Polymer, 35 (1997) 7.
- 3 Ahmed M., Malik M. A., Pervez S., Raffiq M., *Effect of porosity on sulfonation of macroporous styrene-divinilbenzene beads*, European Polymer Journal, 40 (2004) 1609.
- 4 Alexandratos S. D., Crick D. W., *Polymer-Supported Reagents: Application to Separation Science*. Industrial Engineering Chemical Research, 35 (1996) 635.
- 5 Anderson M. E., *Glutathione: An Overview of Biosynthesis and Modulation*. Chemico-biological Interactions, 1 (1998) 111.
- 6 Anderson M. E., Luo J. L., *Glutathione Therapy: From Prodrugs to Genes*. Seminars in Liver Disease, 18 (1998) 415.
- 7 Antia F. D., Fellegvari I., Horvath C., *Displacement of Proteins in Hydrophobic Interaction Chromatography*. Industrial Engineering Chemical Research, 34 (1995) 2796.
- 8 Arden T. V., *Ion Exchange in Industry*, in: Konrad Dorfner (Ed.) Ion Exchangers, Walter de Gruyter, Berlin, 1991.
- 9 Areizaga J., Cortázar M. M., Elorza J.M., Iruin J.J., *Polímeros*, Editorial Síntesis Madrid (España), 2002.
- 10 Arshady R., *Beaded Polymer Supports and Gels. I. Manufacturing Techniques*. Journal of Chromatography A 586 (1991) 181. **(a)**
- 11 Arshady R., *Beaded Polymer Supports and Gels. II. Physico-Chemical Criteria and Functionalization*, Journal of Chromatography A 586 (1991) 199. **(b)**
- 12 Arshady R., *Suspension, emulsion, and dispersion polymerization: a metodological survey*, Colloid and Polymer Science, 270 (1992) 717.

- 13 Bautista L. F., Martínez M., Aracil J., *Adsorption Equilibrium of α -amilase in aqueous Solutions*. *AIChE Journal*, 45 (1999) 761.
- 14 Bautista L. F., Martínez M., Aracil J., *Adsorption of α -amilase in a fixed bed: operating efficiency and kinetics Modeling*, *AIChE Journal*, 49 (2003) 2631.
- 15 Bilgic T., Karali M., Savasci T., *Effect of the particle size of the solid protective agent tricalcium phosphate and its in-situ formation on the particle size of suspension polystyrene*, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, 213 (1993) 33.
- 16 Bolto B. A., Dixon D. R., Eldridge R. J., Swinton E. A., Weiss D. E., Willis D., Battaerd H. A. J., Young P. H., *The use of magnetic polymers in water treatment*, *Journal of Polymer Science: Symposium*, 49 (1975) 211.
- 17 Bolto B. A., *Novel water treatment processes which utilize polymers*, *Journal of Macromolecular Science: Chemical A*, 14 (1980) 107.
- 18 Brooks B.W., *Basic Aspects and Recent Developments in Suspension Polymerization*. *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Simposia*, 35 (1990) 121.
- 19 Carroll W. R., Eisenberg H., *Narrow molecular weight distribution poly(styrenesulfonic acid). Part I. Preparation, solution properties, and phase separation*, *Journal of Polymer Science Part b-Polymer Physics*, 4 (1966) 599.
- 20 Chakrabarti A., Sharma M.M., *Cationic ion exchange resins as catalyst*, *Reactive Polymers*, 20 (1993) 1.
- 21 Chambers T. K., Fritz J. S., *Effect of polystyrene-divinylbenzene resin sulfonation on solute retention in high-performance liquid chromatography*, *Journal of Chromatography A*, 797 (1998) 139.
- 22 Church J. M., *Suspension polymerisation*. *Chemical Engineering*, 1 (1966) 79.
- 23 Coen E.M., Gilbert R.G., *Polymeric Dispersions: Principles and Applications*. Kluwer Academic Publishers. Netherlands, 1997.
- 24 Coutinho F., Souza R.R., Gomes A.S., *Synthesis, characterization and evaluation of sulfonic resins as catalysts*, *European Polymer Journal*, 40 (2004) 1525.

- 25 Coutinho F., Rezende S.M., Soares B.G., *Characterization of Sulfonated Poly(styrene-divinilbenzene) and its Application as Catalysts in Esterification Reaction*, Journal of Applied Polymer Science, 102 (2006) 3616.
- 26 Cuellar J., Ramírez L., *Producción de micropartículas poliméricas (II). Metodología experimental*, Ingeniería Química, 380 (2001) 259.
- 27 Cuellar J., Ramírez L., *Producción de micropartículas poliméricas (I). Fundamentos de su fabricación por el método de suspensión*, Ingeniería Química, 379 (2001) 193.
- 28 Dawkins J. V., *Aqueous suspension polymerization*. Comprehensive Polymer Science, A. Geoffney and J. C. Bevington Eds. 1989, p 231-241.
- 29 Deslandes Y., *Morphology of hidroxyapatite as Suspension Stabilizer in the polymerization of poly(styrene-co-Butadiene)*, Journal of Polymer Science, 34 (1987) 2249.
- 30 Dorfner K., Ion Exchangers, Walter de Gruyter Berlin: New York, 1991.
- 31 Dunlop E. H., Feiler W. A., Mattione M. J., *Magnetic separation in biotechnology*. Biotechnology advances, 2 (1984) 63.
- 32 Dusek K., Seidl J., Malinsky J., *Phase Separation in the Copolymerization of Styrene and Divinylbenzene in the Presence of Diluents: Comparison of Experiment with Theory*, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 32 (1967) 2766.
- 33 Dye S. R., DeCarli J. P., Carta G., *Equilibrium sorption of amino acids by a cation-exchange resin*, Industrial Engineering Chemical Research, 29 (1990) 849.
- 34 Evans C. H., Rusell A. P., Westcott V. C., *Approaches to paramagnetic separations in biology and medicine*, Particulate Science and technology, 7 (1989) 97.
- 35 Flory P. J., *Principles of Polymer Chemistry*, cornell University Press: Ithaca, New York, 1953, Cap. 2.
- 36 Fritz J. S., Story J. N., *Selectivity behavior of low-capacity, partially sulphonated, macroporous resin beads*, Journal of Chromatography A, 90 (1974) 267.

- 37 Fritz J. S., Dumont P. J., Schmidt L. W., *Methods and Materials for Solid-Phase Extraction*. Journal of Chromatography. 691 (1995) 133.
- 38 Galia M., Svec F., Frechet J. M., *Monodisperse Polymer Beads as Packing Material for High-Performance Liquid-Chromatography – Effect of Divinylbenzene Content on the Porous and Chromatographic Properties of Poly(styrene-co-divinylbenzene) Beads Prepared in Presence of Linear Polystyrene as a Porogen*. Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry, 32 (1994) 2169.
- 39 Gallardo A., Elvira E., San Román J., López B., *Polímeros Biodegradables en medicina: aplicaciones biomédicas y aportaciones en procesos de regeneración tisular avanzados*, Revista de Plásticos Modernos, 77(1999) 60.
- 40 Garcia-Diego C., Cuellar J., *Determination of the Quantitative Relationships between the Synthesis Conditions of Macroporous Poly(styrene-co-divinylbenzene) Microparticles and the Characteristics of Their Behavior as Adsorbents Using Bovine Serum Albumin as a Model Macromolecule*. Industrial and Engineering Chemistry Research, 45 (2006) 3624.
- 41 Garcia-Diego C., Cuellar J., *Synthesis of Macroporous Poly(styrene-co-divinylbenzene) Microparticles Using n-Heptane as Porogen: Quantitative Effects of DVB Concentration and Monomeric Fraction on Their Structural Characteristics*. Industrial and Engineering Chemistry Research. 44 (2005) 8237.
- 42 García-Diego C., *Síntesis de Micropartículas Poliméricas Macroreticulares con Porosidad Controlada, Funcionalización y Aplicación en la Adsorción de Biomoléculas*, Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, 2007.
- 43 Gelbard G., *Organic Synthesis by Catalyst with ion-Exchange Resins*, Industrial Engineering Chemical Research, 44 (2005) 8468.
- 44 Grant C. M., MacIver F. H., Dawes I. W., *Glutathione is an Essential Metabolite Required for Resistance to Oxidative Stress in the Yeast Saccharomyces Cerevisiae*, Current Genetics, 29 (1996) 511.
- 45 Greig J.A., Sherrington D.C., *Electrophilic Substitution of Highly Crosslinked Polystyrene Resins*, European Polymer Journal, 15 (1979) 867.

-
- 46 Gustafson R. L., Albright R. L., Heisler J., Lirio J. A., Reid O. T., *Adsorption of Organic Species by High Surface Area Styrene-Divinylbenzene Copolymers*; *IEC, Prod. Res. Dev.*, 7 (1968) 107.
- 47 Hamielec A. E., Tobita H., *Polymerization Process*. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002.
- 48 Hart M., Fuller G., Brown D. R., Park C., Keane M. A., Dale J. A., Fougret C. M., Cockman R. W., *Acidities and Catalytic Activities of Persulfonated Poly(styrene-co-divinylbenzene) Ion-Exchange Resins*. *Catalyst Letter*, 72 (2001) 135.
- 49 Haukanes B-I, Kvam C., *Application of magnetic beads in bioassays*, *Bio/technology*, 11 (1993) 60.
- 50 Helfferich F. H., Plesset M. S., *Journal of Chemical Physics*, 1958 (28) 418.
- 51 Helfferich F. H., *Ion Exchange*, McGraw Hill: New York, 1962.
- 52 Helfferich F. H., Hwang Y. L., Ion Exchange Kinetics, in *Ion Exchangers*, Dorfner K., Ed; de Gruyter: Berlin 1991; p 1285.
- 53 Hodge P., *Organic Reactions using Polymer-supported Catalysts*, Reagents or Substrates, in: P. Hodge, D. C. Sherrington (Eds.) *Synthesis and Separation Using Functional Polymers*, Wiley, Chichester, U.K. 1988, pp. 43.
- 54 Hohenstein W. P., Mark H., *Polymerization of Olefins and Diolefins in Suspension and Emulsion. Part I.*, *Journal of Polymer Science*. 1 (1946) 127.
- 55 Holboke A.E., Pinnell R.P., *Sulfonation of polystyrene*, *Journal of Chemical Education*. 66 (1989) 613.
- 56 Huck C. W., Bonn G. K., *Recent Developments in Polymer-Based Sorbents for Solid-Phase Extraction*. *Journal of Chromatography A*, 885 (2000) 51.
- 57 James E. A., Do D. D., *Equilibria of biomolecules on ion-exchange adsorbents*, *Journal of Chromatography*, 542 (1991) 28.
- 58 Jones I. L., Carta G., *Ion Exchange of Amino Acids and Dipeptides on Cation Resins with Varying Degree of Cross-Linking 1. Equilibrium*. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 32 (1993) 107. (a)

- 59 Jones I. L., Carta G., *Ion Exchange of Amino Acids and Dipeptides on Cation Resins with Varying Degree of Cross-Linking 2. Intraparticle Transport*. Engineering Chemistry Research. 32 (1993)117. **(b)**
- 60 Jonsson S., Boren H., *Analysis of Mono- and Diesters of o-Phthalic Acid by Solid-Phase Extractions with Polystyrene-Divinylbenzene-Based Polymers*. Journal of Chromatography A, 963 (2002) 393.
- 61 Joubert J. C., *Magnetic microcomposite as vectors for bioactive agent: the state of the art*; Anales de Química. Int. Ed.; 1997; 93, 570.
- 62 Kalfas G., Yuan H., Ray W.H., *Modeling and Experimental Studies of Aqueous Suspension Polymerization Processes. 2. Experiments in Batch Reactors*, Industrial Engineering Chemical Reserch, 32 (1993) 1831.
- 63 Kucera, J. Jancar., *Homogeneous and Heterogeneous Sulfonation of Polymers : A Review*. Polymer Engineering and Science. 38 (1998) 783.
- 64 Kun K. A., Kunin R., *Macroreticular Resins. III. Formation of Macroreticular Styrene-Divinylbenzene Copolymers*, Journal of Polymer Science, 6 (1968) 2689.
- 65 Kunin R., Meitzner E. F, Oline J. A., Fisher S. A., Frisch, N., *Characterization of Amberlyst 15 – Macroreticular Sulfonic Acid Cation Exchange Resin*. IEC Prod. Res. Dev. 1 (1962) 140.
- 66 Lázaro M., *Estudio del proceso de sulfonación en la manufactura de resinas cambiadoras de cationes*. Tesis de grado. Universidad de Salamanca, 2004.
- 67 LeVan M.D., Carta G., Yon C.M., *Adsorption and Ion Exchange*, in: McGraw Hill (Ed.) Perry's Chemical Engineers' Handbook, New York, 1999, pp. 16-10
- 68 Leonard M., Fournier C., Dellacherie E., *Polyvinyl Alcohol-Coated Macroporous Polystyrene Particles as Stationary Phases for the Chromatography of Proteins*. Journal of Chromatography B, 664 (1995) 39.
- 69 Leonetti J.C., *Aplicación y diseño factorial de experimentos a la polimerización en suspensión de estireno-co-divinilbenceno*. Tesis de grado. Universidad de Salamanca, 2001.

- 70 Lin S. H., Wang C. S., Chang C. H., *Removal of Methyl tert-Butyl Ether from Contaminated Water by Macroreticular Resin*, Industrial Engineering Chemical Research, 41 (2002) 4116.
- 71 March J., *Advanced organic chemistry : reactions, mechanisms and structure*, Wiley-Interscience: New York, 1985.
- 72 Martín C., *Síntesis, caracterización y aplicación de micropartículas poliméricas adsorbentes*. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, 2003.
- 73 Martín C., Cuellar J. *Synthesis of a Novel Magnetic Resin and the Study of the Equilibrium in Cation Exchange with Amino Acids*. Industrial and Engineering Chemistry Research, 43 (2004) 475. **(a)**
- 74 Martín C., Cuellar J., *Synthesis of Poly(styrene-co-divinylbenzene)-Stainless Steel Beads through a Factorial Design of Experiments*. Industrial and Engineering Chemistry Research. 43 (2004) 2093. **(b)**
- 75 Martín C., Iberer G., Ubiera A., Carta G., *Two component protein adsorption Kinetics in porous ion exchange media*. Journal of chromatography A, 1079 (2005) 105.
- 76 Martín C., Ramírez L., Cuellar J., *Stainless steel microbeads coated with sulfonated polystyrene-co-divinylbenzene*, Surface & Coating Technology, 165 (2003) 58.
- 77 Martínez M., Carrancio A., Casillas J. L., Aracil J., *Evaluation of Kinetic and Thermodynamic Parameters of Amino Acids on Modified Divinylbenzene-Polystyrene Resins Using a Liquid Chromatography Technique*. Industrial and Engineering Chemistry Research, 34 (1995) 4486.
- 78 Matyjaszewski K., Davis T. P., *Handbook of Radical Polymerization*, Wiley-Interscience: New York, 2002.
- 79 Meister A., Anderson M. E., *Glutathione*, Annual Review of Biochemistry, 52 (1983) 711.
- 80 Meitzner E.F., Oline J.A., *Processes for preparing macroreticular resins, copolymers and products of said process*. U. S. Patent 4,382,124, 1983.

- 81 Melis S., Markos J., Cao G., Morbidelli M., *Ion-Exchange Equilibria of Amino Acids on a Strong Acid Resin*, Industrial and Engineering Chemistry Research, 35 (1996) 1912.
- 82 Mendoza-Cózatl D., Loza-Tavera H., Hernández-Navarro A., Moreno-Sanchez R., *Sulfur Assimilation and Glutathione Metabolism Under Cadmium Stress in Yeast, Protists and Plants*, FEMS Microbiology Reviews, 29 (2005) 653.
- 83 Millar J. R., Smith D. G., Marr W. E., Kressman T. R. E., *Solvent-Modified Polymer Networks. Part I. The Preparation and Characterisation of Expanded-Network and Macroporous Styrene-Divinylbenzene Copolymers and their Sulphonates*, Journal of Chemical Society, (1963) 218.
- 84 Millar J. R., Smith D. G., Kressman T. R. E., *Solvent-Modified Polymer Networks. Part IV. Styrene-Divinylbenzene Copolymers Made in the Presence of Non-Solvating Diluents*, Journal of Chemical Society, (1965) 304.
- 85 Mlynek Y., Resnick W., *Drop Sizes in an Agitated Liquid-Liquid System*, AIChE Journal, 18 (1972) 122.
- 86 Montgomery D., *Diseño y análisis de experimentos*, Primera edición, Grupo Editorial Iberoamérica. 1991.
- 87 Montgomery D., Peck E., Vining G., *Introducción al análisis de regresión lineal*. Primera edición, Compañía Editorial continental. 2002.
- 88 Moreira M.J., Ferreira L.M., *Equilibrium studies of phenilalanine and tyrisine on ion-exchange resins*, Chemical Engineering Science, 60 (2005) 5022.
- 99 Myrmel M., Rimstad E., Wasteson Y., *Immunomagnetic separation of a Norwalk-like virus (genogroup I) in artificially contaminated enviromental water samples*, International Journal of Food microbiology, 62 (2000) 17.
- 90 Nash D. C., McCreath G. E., Chase H. A., *Modification of Polystyrenic Matrices for the Purification of Proteins – Effect of the Adsorption of Poly(vinyl alcohol) on the Characteristics of Poly(styrene-divinylbenzene) Beads for Use in Affinity Chromatography*, Journal of Chromatography A, 758 (1997) 53.

- 91 O'Connor S.M., Gehrke S.H., *Particle size distribution analysis as a characterization method for gel particles produced in suspension reactors*, Polymer, 42 (2001) 1541.
- 92 Odian G., *Principles of Polymerization*, 4ª Edición, Wiley-Interscience: New York, 2004.
- 93 Peña D., *Estadística modelos y métodos. Vol. 1: Fundamentos*. Segunda edición. Ed. Alianza Universidad Textos, 1995.
- 94 Peña, D., *Estadística modelos y métodos. Vol. 2: Modelos lineales y series temporales*. Segunda edición. Ed. Alianza Universidad Textos, 1995.
- 95 Pirie N. W., Pinhey K. G., *The Titration Curve of Glutathione*, The Journal of Biochemical Chemistry (1929).
- 96 Podlesnyuk V. V., Hradil J., Kralova E., *Sorption of Organic Vapours by Macroporous and Hypercrosslinked Polymeric Adsorbents*, Reactive and Functional Polymers, 42 (1999) 181.
- 97 Poinescu I., Carpov A., Dima M., *Sulphonation of the styrene-divinylbenzene copolymer by sulphur trioxide*, Revue Roumaine de Chimie, 11 (1966) 573.
- 98 Regas F.P., *Physical characterization of suspension-crosslinked polystyrene particles and their sulphonated products: 2. Ionic networks*, Polymer, 25 (1984) 249.
- 99 Reichenberg D. *Properties of Ion-Exchange Resins in Relation to their Structure. III Kinetics of Exchange*, J. Amer. Chem. Soc., 75 (1953) 589.
- 100 Rodrigo R., *Síntesis de Micropartículas de Poli(estireno-co-divinilbenceno): Estudio de la Influencia de Algunos Factores Geométricos del Sistema Reaccionante Sobre las Características Morfológicas de las Micropartículas*. Tesis de Grado, Universidad de Salamanca, 2006.
- 101 Saunders M. S., Vierow J. B., Carta G., *Uptake of Phenylalanine and Tyrosine by a Stron-Acid Cation Exchanger*. AIChE Journal, 35 (1989) 53.
- 102 Seubert A., Klingenber A., *Sulfoacylated Macroporous Polystyrene-Divinylbenzene: A New Type of Cation Exchanger for the Analysis of Multivalent Metal Cations*, Journal of Chromatography A, 782 (1997) 149.

- 103 Shallcross D. C., Herrmann C. C., Mccoy B. J., *An improved model for the prediction of multicomponent ion- exchange equilibrium*. Chemical and Engineering Science, 43 (1988) 279.
- 104 Sharma M. M., *Some Novel Aspects of Cationic Ion-Exchange Resins as Catalysts*, Reactive and Functional Polymer, 26 (1995) 3.
- 105 Sherrington D.C., Craig D.J., Dagleish J., Domin G., Taylor J., *Highly Crosslinked Polymeric Reagents. Polymer-Suported Phosphines and their Use in the Conversion of Alcohols to Cloroalkanos*. European Polymer Journal. 13 (1977) 73.
- 106 Sherrington D. C., *Catalysis by Ion-exchange Resins and Related Materials*, in: P. Hodge, D. C. Sherrington (Eds.) *Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, U.K., 1980, pp. 157.
- 107 Shinnar R., Church J.M., *Predicting Particle Size in Agitated Dispersions*, Industrial and Engineering Chemistry, 52 (1960) 253.
- 108 Shklar G., Schwartz J., Trickler D., *The Effectiveness of a Mixture of Beta-Carotene, Alpha-Tocopherol, Glutathione, and Ascorbic-Acid for Cancer Prevention*, Nutrition and Cancer: An International Journal 20 (1993) 145.
- 109 Silva V.M.T.M., Rodriguez A.E., *Kinetic studies in a batch reactor using ion exchange resin catalysts for oxygenates production: Role of mass transfer mechanisms*, Chemical Engineering Science, 61 (2006) 316.
- 110 Sirvent G., Hidalgo M., Salvado V., *Evaluation of a New Solid-Phase Cartridge for the Preconcentration of Phenolic Compounds in Water*. Journal of separation science, 27 (2004) 613.
- 111 Staby A., Sand M.B., Hansen R.G., Jacobsen J.H., Andersen L.A., Gerstenberg M., Bruss U.K., Jensen I.H., *Comparasion of chromatographic ion-exchange resins IV. Strong and weak cation-exchange resins and heparin resins*. Journal of chromatography, 1069 (2005) 65.

- 112 Staby A., Sand M.B., Hansen R.G., Jacobsen J.H., Andersen L.A., Gerstenberg M., Bruss U.K., Jensen I.H., *Comparasion of chromatographic ion-exchange resins III. Strong cation-exchange resins*, Journal of chromatography, 1034 (2004) 85.
- 113 Stryer L., *Bioquímica*, Reverté: Barcelona, 1996.
- 114 Sychov C. S., Ilyin M.M, Davankov V. A., Sochilina K. O., *Elucidation of Retention Mechanisms on Hypercrosslinked Polystyrene Used as Column Packing Material for High-Performance Liquid Chromatography*, Journal of Chromatography A, 1030 (2004) 17.
- 115 Topp N.E., Pepper K.W., *Properties of Ion-exchange Resins in Relation to their Structure. Part I. Titration Curves*, J. Chem. Soc., (1949) 3299.
- 116 Townsend D. M., Tew K. D., Tapiero H., *The Importance of Glutathione in Human Disease*. Biomedicine and Pharmacotherapy, 57(2003) 145.
- 117 Tscheliessnig, A., Hahn R., Jungbauer A., *In situ determination of Kinetics of proteins in a finite bath*. Journal of Chromatography A, 1069 (2005) 23.
- 118 Vollhardt K. P. C., Shore N. E., *Química Orgánica*, Omega: Barcelona, 1996.
- 119 Weaver L. E., Carta G., *Protein Adsorption on Cation Exchangers: Comparison of Macroporous and Gel-Composite Media.*, Biotechnol. Prog., 12 (1996) 342.
- 120 Weininger S. J., Stermitz F. R., *Química Orgánica*, Reverté: Barcelona, 1988.
- 121 Wen C. Y., *Noncatalytic heterogeneous solid-fluid reaction models*, Industrial and Engineering Chemistry, 60 (1968) 34.
- 122 Wiley R. H., Ahn T.O., Kamath Y., *Rates of Sulfonation of Divinylbenzene-Crosslinked Polystyrene in Dimethyl Sulfoxide*, Journal of polymer Science: Part A-1, 6 (1968) 1414.
- 123 Wiley R. H., Venkatachalam T. K., *Rates of sulfonation of Polystyrenes Crosslinked with Pure p-, 2:1/m:p-, and Commercial Divinilbenzene*, Journal of Polymer Science: Part A, 3 (1965) 1063.
- 124 Wiley R. H., Venkatachalam T. K., *Sulfonation of Polystyrene Crosslinked with Pure m-Divinylbenzene*, Journal of Polymer Science, 4 (1966) 1892. (a)

- 125 Wiley R. H., Venkatachalam T. K., *Kinetic Evidence for Diffusion Control of the Sulfonation of Styrene/Divinylbenzene*, Polymer Letters, 4 (1966) 981. **(b)**
- 126 Wu G. Y., Fang Y. Z., Yang S., Lupton J. R., Turner N. D., *Glutathione metabolism and its implications for health*, Journal of Nutrition, 134 (2004) 489.
- 127 Yadav G. D., Kulkarni H. B., *Ion-Exchange Resin Catalysis in the Synthesis of Isopropyl Lactate*, Reactive and Functional Polymer, 44 (2000) 153.
- 128 Yuan H.G., Kalfas G.; Ray W.H., *Suspension polymerization*, JMS-REV. Macromol. Chem. Phys., C31(2&3), 215 (1991).